

· 临床经验 ·

儿童肝豆状核变性 80 例治疗效果的随访研究

解秀文 李堂

(青岛大学医学院附属医院儿内科, 山东 青岛 266003)

[中图分类号] R72 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)05-0398-03

肝豆状核变性(Wilson disease, WD)是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍性疾病,发病率约为1/30 000^[1]。此病的主要特征是胆汁分泌铜减少以及铜兰蛋白结合铜障碍,从而导致铜在体内蓄积而对肝、脑、角膜、红细胞、肾及其他器官造成毒性。起病初期铜在肝脏蓄积导致亚临床型肝炎通常为无症状期,继而进展导致肝硬化及神经精神症状。然而,有些病人也以爆发性肝衰竭起病,并可有溶血性贫血及急性肾衰竭^[2-3]。儿童起病以肝脏症状为主,神经系统症状主要见于青少年及成人。WD是罕见的能有效治疗的遗传性疾病,驱铜治疗有螯合剂,如青霉胺和锌盐。青霉胺有严重的副作用,因此锌剂成为长期治疗的首选^[2-4]。为了解该病治疗的远期效果,本研究对我院80例WD患儿进行随访,报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

80例WD患儿为1984~2009年来我院儿科门诊就诊的患者,其中男性42例,女性38例,均符合WD的诊断标准^[5],发病年龄5~13岁,平均发病年龄为9.2±2.1岁。有5例无症状患者因同胞患病而确诊。以神经精神症状起病的患者均有角膜K-F环,1例无症状患者有K-F环。90%患者尿铜高于正常值。

1.2 诊断标准

(1)肝脏疾病或神经系统异常,排除其他原因引起者;或直系亲属中有WD患者。(2)满足以下3项之一可诊断:①裂隙灯下可见K-F环;②血清铜氧化酶光密度降低;③血清铜降低;④24h尿铜排出量升高。

1.3 治疗及随访

有症状的患儿起始给予小剂量青霉胺与大剂量硫酸锌联合治疗。青霉胺用量为每日8~10 mg/kg,分2~3次空腹服用。硫酸锌剂量:1~5岁,300~375 mg/d;6~8岁,375~600 mg/d;9~10岁,600~750 mg/d;≥11岁,750 mg/d,1日3次,空腹服用。临床症状明显好转后(包括24h尿铜降至正常)单用硫酸锌维持治疗。无症状者、孕期及对青霉胺过敏者单用硫酸锌治疗。

定期对患儿进行门诊随访。所有患儿每6个月检测一次血清铜、锌含量及24h尿铜及尿锌排泄量;采用Young神经功能评分标准进行神经精神状态评分^[6-7],并常规进行肝肾功能及颅脑磁共振等检查。角膜K-F环由专门眼科医师进行检查。另外对20例治疗4~6年的患儿进行了血清铁含量及24h尿铁排泄量检测。

2 结果

2.1 临床疗效

在75例有症状的患儿中,69例临床症状改善,3例无效,3例死亡。3例死亡病例中,1例死于上消化道大出血,1例死于败血症,1例死于肝硬化并发上消化道大出血。

神经系统受累患者经治疗后神经功能的改善情况见表1。本研究发现,神经系统测试的平均得分随时间逐渐降低,主要见于治疗前2年。仅有1例症状改善2年后又出现明显的神经功能恶化(得分增加5分)。

肝脏功能受损患儿治疗后的资料见表2。大部分患者治疗1年后肝功能明显改善,2年后恢复至正常水平。

[收稿日期]2009-09-07;[修回日期]2009-10-20
[作者简介]解秀文,女,博士研究生。

表 1 神经系统受损患者治疗后神经功能评分 ($\bar{x} \pm s$)			
治疗时间(年)	例数	神经系统评分	增加 5 分者(例)
0	23	28.9 ± 3.2	
1	23	12.7 ± 2.9	0
2	23	5.6 ± 2.9	0
3	23	4.8 ± 2.7	0
4	23	4.4 ± 5.2	1

注: 此评分系统中,0 分为正常,38 分为严重,分数增加 5 分以上才有意义。

表 2 肝脏受损患者经治疗后肝功能结果 ($\bar{x} \pm s$)					
治疗时间(年)	例数	胆红素(μmol/L)	白蛋白(g/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)
0	66	27.3 ± 4.1	31.2 ± 4.8	154.9 ± 12.7	108.0 ± 9.9
1	64	22.9 ± 3.9	33.5 ± 6.0	98.2 ± 9.7	85.6 ± 8.2
2	63	18.0 ± 3.9	36.1 ± 4.3	55.1 ± 7.2	43.7 ± 5.0
3	63	15.7 ± 2.9	36.2 ± 5.1	43.8 ± 4.1	41.0 ± 4.2
4	63	16.1 ± 3.4	37.7 ± 6.4	44.7 ± 6.9	39.6 ± 5.8

表 3 24 h 尿铜及尿锌含量 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol}/24\text{ h}$)			
治疗时间(年)	例数	尿铜	尿锌
0	80	2.32 ± 0.41	2.80 ± 0.19
1	78	1.59 ± 0.20	6.79 ± 1.08
2	77	0.96 ± 0.13	10.33 ± 1.74
3	77	0.44 ± 0.06	18.90 ± 3.75
4	77	0.39 ± 0.06	19.32 ± 3.90

注: 24 h 尿铜正常值 0.2 ~ 0.48 μmol,24 h 尿锌正常值 2.3 ~ 18.4 μmol

2.3 药物副反应

青霉胺治疗患儿中发生皮疹者 8 例,粒细胞减少者 12 例。8 例皮疹患儿中有 3 例经对症治疗后
可继续服药,而另外 5 例因严重过敏反应停止服用青霉胺。12 例粒细胞减少患儿中,仅有 4 例在停用青霉胺 2 ~ 3 周粒细胞恢复正常后可继续服用青霉胺,其余只能单用硫酸锌治疗。

大剂量硫酸锌治疗的副反应很小。仅有 6 例在用药初期有腹部不适,这是硫酸锌治疗的常见副作用,与空腹服用有关。6 例患儿腹部症状均持续较短时间,并在 1 ~ 2 个月内消失。

3 讨论

WD 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病。由于患者缺乏参与胆汁排泄铜的酶,铜不能经肝脏正常代谢从胆汁排出而沉积于机体各组织器官中造成损害。本病的治疗除低铜饮食外,首先是驱除体内过多的铜或使铜去毒性(初期治疗),继之是保持体内的铜不再聚集(维持治疗)^[4,8]。

2.2 实验室检查

尿铜排泄量可以反映机体铜负荷,监测 24 h 尿铜可用于评估长期疗效。检测尿锌含量可评估患者的依从性及间接判断尿铜量,从表 3 可以看出,随着铜负荷降低,尿铜含量亦逐渐下降;治疗后尿锌含量平均升高了近 10 倍。

治疗后 4 ~ 6 年,20 例患者血清铁含量均正常,仅 1 例 24 h 尿铁轻微降低。

青霉胺是治疗 WD 病最有效的口服药物,标准剂量为每日 20 mg/kg,驱铜效果肯定且发挥作用快,但因其存在严重毒副作用(过敏、骨髓抑制、自身免疫性疾病等)而使大多数病人不能长期应用;三乙烯四胺等络合剂因应用病例数较少而缺乏足够临床经验,而且药源受限,从而限制了其广泛使用。

近年来锌盐治疗本病的报告日渐增多,1997 年美国 FDA 批准醋酸锌治疗本病,很快被应用于长期维持治疗。该药可诱导肠黏膜及肝细胞金属硫蛋白(metallothionein)的合成,有效减少肠道铜吸收和使肝铜去毒性^[9],且无明显毒、副作用,唯起效较慢是其不足之处。Brewer 等^[10]推荐的常规治疗方案是:对有症状的患者,首先采用络合剂进行驱铜治疗,一般 4 ~ 8 个月后使体内铜降至毒性范围以下,然后过渡为用络合剂或锌盐进行维持治疗;对症状前期病人则只需维持治疗。成人的推荐剂量一般为每次元素锌 50 mg(相当于硫酸锌 125 mg),每天 3 次,儿童酌减。应空腹(进食前或后 1 h 以上)服用,否则可降低锌的肠道吸收。

本研究应用小剂量青霉胺与大剂量硫酸锌联合治疗,75 例有症状患者 69 例治疗 6 ~ 12 月内临床症状明显改善,24 h 尿铜排泄量于治疗 4 年内降至正常,而且只有 13 例出现副作用而停用。初始治疗,需服青霉胺的时间为 6 ~ 24 个月(平均 16.8 个月),之后应用大剂量硫酸锌维持治疗。无症状病人仅用大剂量硫酸锌,远期效果满意,可维持 24 h 尿铜排泄量于正常水平。24 h 尿铜排泄量下降可作为锌盐治疗有效的指标,在单用锌盐时可更准确地反映病人体内的铜负荷,而不受络合剂的影响。

本研究硫酸锌的剂量每天达 300 ~ 750 mg, 平均 550 mg; 虽然 24 h 尿锌排泄量和血锌在大部分病人高于正常, 但除少数病人有轻微胃肠道反应外, 临床上未见其他副作用。有报告超大剂量锌可影响人体的免疫功能^[11], 但接受该方案治疗的病人均无易感染表现。

有人指出锌盐治疗过程中肝铜含量仍可升高, 但锌盐能使肝脏金属硫蛋白的含量增加, 使肝铜去毒性, 即使在肝铜含量增加的情况下, 仍有临床症状好转^[12]。本研究中 1 例患儿在临床症状消失后又出现神经系统症状加重, 可能与铜在脑内蓄积有关, 具体机制尚需进一步探讨。

Brewer 等^[13]观察到青霉胺可使以神经系统异常为主要表现的病人病情加重, 并推测是因青霉胺引起肝脏中过量的铜向脑组织转移所致, 因而建议该类病人的初期治疗采用三乙烯四胺替换青霉胺。但本研究应用青霉胺与硫酸锌联合治疗, 未见患儿神经系统症状加重, 可能由于青霉胺剂量小不至于造成铜的大量转移, 加之锌盐诱导肝脏金属硫蛋白合成而与过量的铜结合使其不能转移。因此, 本方案解决了青霉胺不宜用于治疗以神经系统症状为主要表现的病人的难题。

本研究发现采用上述治疗方案绝大多数患儿依从性良好, 有少数病例(2 例)不能按医嘱用药导致复发, 是造成疗效差及死亡的主要原因。还有少数病例(4 例)即使按规定服药, 24 h 尿铜排泄量亦降至正常, 但临床疗效仍不佳, 其原因有待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease[J]. Medicine

(Baltimore), 1992, 71(3):139-164.
[2] Brewer GJ, Fink JK, Hedera P. Diagnosis and treatment of Wilson disease[J]. Semin Neurol, 1999, 19(3):261-270.
[3] Brewer GJ, Askari FK. Wilson disease: clinical management and therapy[J]. J Hepatol, 2005, 42(Suppl 1):s13-21.
[4] Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study[J]. Gut, 2007, 56(1):115-120.
[5] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科技出版社, 1995: 167-168.
[6] Young AB, Shoulson I, Penney JB, Starosta-Rubinstein S, Gomez F, Travers H, et al. Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline[J]. Neurology, 1986, 36(3):244.
[7] Brewer GJ, Dick RD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Tankanow R, Young AB, Kluin KJ. Initial therapy of patients with Wilson's disease with tetrathiomolybdate[J]. Arch Neurol, 1991, 48(1):42-47.
[8] Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T, Cousins RJ, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction[J]. J Lab Clin Med, 1992, 120(3):380-386.
[9] Hoogenraad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice[J]. Brain Dev, 2006, 28(3):141-146.
[10] Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson Disease with ammonium tetrathiomolybdate IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease[J]. Arch Neurol, 2006, 63(4):521-527.
[11] Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses [J]. JAMA, 1984, 252(11):1443-1446.
[12] Mcquaid A, Lamand M, Mason J. The interactions of penicillamine with copper in vivo and the effect on hepatic metallothionein levels and copper/zinc distribution[J]. Lab Clin Med, 1992, 119(6):744.
[13] Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson Disease with ammonium tetrathiomolybdate III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy[J]. Arch Neurol, 2003, 60(3):379-385.

(本文编辑:王庆红)