

## ·临床研究报道·

# 锌盐治疗肝豆状核变性的远期随访报告

何祖蕙,张理菁

**[摘要]** 目的 观察锌盐治疗肝豆状核变性的远期效果。方法 对18例肝豆状核变性的儿童用锌盐口服即1%硫酸锌糖浆每日1~1.5 ml/kg。治疗初期加用大剂量青霉胺每日16~20 mg/kg,病情短期内改善后停用青霉胺,单用锌盐维持治疗,并随访1~8年。结果 13例临床表现基本消失,3例好转,1例无变化,1例死亡。结论 锌盐治疗肝豆状核变性,安全可靠;在治疗初期加用大剂量青霉胺,能在短期内迅速改善病情,防止在锌剂起效前病情加重。

**[关键词]** 肝豆状核变性;锌;儿童

**[中图分类号]** R742.4 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2000)03-0211-02

我们以锌盐为主治疗18例肝豆状核变性患儿,经过(1~8)年随访,现对本病的治疗及其远期效果进行分析。

## 1 资料和方法

### 1.1 观察对象和诊断标准

观察病例为1991年1月至1998年12月在我院诊断和治疗的肝豆状核变性患儿中坚持治疗和随访的病例,其中男11例,女7例,发病年龄(7~15)岁,其中10岁12例。病程为半个月至两年。

病例选择标准为:有肝豆状核变性的临床表现;角膜见K-F环;血清铜氧化酶减低。18例中13例(72.2%)有肝脏损害(表现为黄疸、浮肿、腹水、肝功能异常等),9例(50%)有神经系统受损的表现(如四肢震颤、走路不稳、语言不清等),其中4例先出现肝病的表现,随后渐出现神经系统受损的表现,2例合并肾脏损害(如血尿、血尿素氮增高等),3例伴有下肢关节痛,6例脑CT示双侧基底节对称性低密度影,5例大脑皮层有轻度至中度脑萎缩。2例患儿的姐姐因本病而死亡。

### 1.2 治疗方法

诊断明确后不论病情轻重,立即给予锌盐治疗,同时口服大剂量青霉胺,并作相应的对症治疗和可能的饮食控制。锌盐为我院制剂室配制的1%硫酸锌糖浆,每日(1~1.5) ml/kg,分3次餐前1 h口

服,青霉胺每日(16~20) mg/kg,同时加服维生素B<sub>6</sub>(30~40) mg/d。临床症状明显改善后停用青霉胺,仅以锌盐维持治疗。17例存活者中,青霉胺服用时间为(2~6)个月(平均3个月);停用青霉胺后单用锌盐治疗已(0.5~8)年,平均3年10个月。治疗时间超过3年的有9例,其中5例已超过5年。

## 2 随访结果

### 2.1 疗效

持续治疗过程中,观察临床症状和体征。定期检查角膜K-F环,血铜氧化酶、血铜、尿铜、血常规、肝肾功能、脑电图和脑CT。

13例治疗约10 d后症状开始好转,(1~2)个月内明显改善,(4~6)个月后症状和体征消失或仅遗留有某些不影响功能的体征,如肝和/或脾脏稍肿大等。除血铜氧化酶仍低外,其他实验室检查正常,其中5例3年后复查脑CT基本正常,4例5年复查角膜K-F环消失。此13例患儿能正常生活和学习。

3例有严重肝脏或神经系统症状者,治疗(4~6)个月内症状显著改善,其中1例仍有双手抖动,1例有间歇性腿肿,1例由明显腹胀变为轻度腹胀。除血铜氧化酶仍低外,其他实验室检查正常,角膜K-F环未完全消失,脑CT示低密度影仍存在。生活能自理,2例未坚持上学,另1例坚持上学,但学习成绩很差。有1例于治疗2个月后在其他医院做

[作者简介] 何祖蕙,女,1964年出生,大学本科,主治医师。

[作者单位] 210008 南京儿童医院消化科

了脾切除手术。

1例病情无明显改变,此为1名12岁女孩,系严重神经系统损害者,青霉胺和硫酸锌糖浆治疗持续半年,以后单用锌盐治疗。随访4年,病情未见改善,亦无恶化,不能上学,生活大部分依靠家长。

1例死亡,为10岁男孩,系严重的肝脏损害患者,就诊时已是肝硬化失代偿期,同时伴有神经系统的损害,经予硫酸锌糖浆和大剂量青霉胺治疗1个月,病情无好转,家长放弃治疗,于出院20d后死于全身多脏器功能衰竭。

## 2.2 不良反应

本组随访病例未发现严重不良反应。3例清晨空腹服硫酸锌后有时出现恶心、呕吐等消化道症状,均不影响继续服药。对口服锌剂超过5年以上的病例进行了1~3次血锌、钙、镁等微量元素测定,基本在正常范围之内。3例服青霉胺后曾出现一过性皮疹,经对症治疗后仍继续服药,并未发现有周围血象异常变化者。

## 3 讨论

肝豆状核变性或称Wilson病是一种常染色体隐性遗传性疾病,其基本病理生理改变是铜代谢障碍,铜在体内蓄积,造成肝、脑、肾等组织损害。如果早期恰当治疗,可获得良好的效果。肝豆状核变性的治疗,不是病因治疗,而是降低体内铜水平,达到产生毒性作用的阈值以下,机体需要自己修复受损组织<sup>[1]</sup>。主要治疗措施是驱除体内各种组织中蓄积的铜,包括限制含铜量多的食物,减少铜的吸收和使用螯合剂驱除体内过多的铜。青霉胺是铜的螯合剂,其作用强且迅速<sup>[1]</sup>,自50年代开始应用以来,在大多数病例已取得了疗效,但在治疗过程中,因其严重副作用而不能坚持长期应用<sup>[2,3]</sup>。近年来,有关

锌盐治疗肝豆状核变性的报告日渐增多。研究发现锌比铜具有更强的诱导肠道金属巯基组氨酸三甲基内盐(metallothioneine)合成的能力,而铜与金属巯基组氨酸三甲基内盐的结合力更高,由此推测口服锌盐可使病人肠道粘膜细胞该种金属巯基组氨酸三甲基内盐的合成大量增加,铜与之结合滞留在肠粘膜细胞而不被吸收入血,此后随肠粘膜细胞的脱落排出体外<sup>[4]</sup>。因此,口服锌盐可使大便中铜的排泄量明显增加。但锌的作用发挥较慢,需数月才能控制铜的毒性作用<sup>[1]</sup>。我院对确诊为肝豆状核变性的病人,治疗初均同时服用大剂量青霉胺。杜嗣廉曾报道小剂量青霉胺每日(5~10)mg/kg疗法<sup>[5]</sup>,但见效慢,所需疗程长。据本组治疗及随访结果表明,对肝豆状核变性的急性期病人,治疗初用锌盐和大剂量青霉胺每日(16~20)mg/kg治疗,能使大多数患者病情在较短时间内改善,防止在锌剂起效前病情加重;病情改善后停用青霉胺,单用锌剂维持治疗,可避免长期服用青霉胺而出现的严重毒副作用。

## [参 考 文 献]

- [1] 吴斌. 小儿肝豆状核变性的诊治进展[J]. 国外医学儿科学分册, 1997, 24(4): 202-205.
- [2] Brewer G, Yuzbasiyan GV. Wilson disease [J]. Medicine, 1992, 71(3): 139-143.
- [3] Sharp HL, Schwarzenberg SJ. Update on metabolic liver disease [J]. Pediatric Clin North Am, 1996, 43(1): 27-30.
- [4] Rossaro L, Sturniolo GC, Giacon G, et al. Zinc therapy in Wilson disease: observations in five patients [J]. Am J Gastroenterol, 1990, 85(6): 665-667.
- [5] 杜嗣廉. 硫酸锌和小剂量青霉胺治疗肝豆状核变性[J]. 中华儿科杂志, 1985; 23(5): 363.

(收稿日期:1999-09-05 修回日期:2000-01-20)

(本文编辑:吉耕中)