

肝豆状核变性 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文 https://www.100test.com/kao_ti2020/306/2021_2022__E8_82_9D_E8_B1_86_E7_8A_B6_E6_c22_306988.htm 名称肝豆状核变性所属科室内科病因本病的基本病因是体内各组织，尤其是肝、脑、肾、角膜等处铜沉积过多，导致组织损害和病变。病理关于肝豆状核变性发生机制有以下几个学说： 该类患者胆汁中与铜结合的正常物质缺陷，可能是鹅脱氧胆酸与牛磺酸结合缺陷，导致胆汁分泌铜功能障碍。不支持这一学说的证据是：该类患者胆汁铜结合蛋白没有质的改变，而且没有证据表明该类患者存在胆酸代谢异常。 肝脏铜结合蛋白合成异常，导致蛋白对铜的亲合力增加，支持这一学说的证据有，Wilson病患者铜结合蛋白（肝脏铜蛋白）对铜的结合常数是原发性胆汁性硬化患者该常数的4倍，但人们对资料的分析方法提出质疑，因而，Wilson病中异常蛋白对铜的高亲和力是否就是Wilson病的形成机制有待进一步阐明。 最合理的学说，是肝脏细胞的溶酶体参与了铜的代谢过程，实验观察到，Wilson病患者肝细胞溶酶体含量高出对照的40倍，认为Wilson病患者肝细胞溶酶体缺陷干扰了铜由溶酶体分泌到胆汁中去的过程，从而导致了Wilson病患者肝脏含铜量的增加。 总之，Wilson病不是由于肠道对铜吸收增加，而是由于胆道对铜的分泌障碍，这一障碍是先天性的，有基因缺陷的患者，在生后3个月不能合铜正平衡代谢转为正常，使铜正平衡代谢持续存在，结果导致了铜在体内的堆积。【病理改变】一、肝脏 最早的组织学变化是光镜下小叶周边区的肝细胞核内糖原变性。核内糖原成块或呈空泡状，有中等程度的脂肪浸润。脂肪滴由甘油三酯组成，以后脂肪滴数量增加，并

融合增大。脂肪变性从形态学上与酒精脂肪变性相似，与脂肪变性并存或在脂肪变性前就已发生病变的细胞器是线粒体，线粒体体积增大、膜分离、嵴扩张、呈晶体状排列，有空泡、基质呈显著颗粒状。线粒体变化可能在发病机制上与脂肪变性有关。随着D-青霉胺的治疗，线粒体变化可以减轻甚至消失，说明线粒体的变化是由铜的毒性作用引起。肝脏由脂肪浸润到肝硬化这一过程的变化速度个体差异很大。某些患者可发生慢性活动性肝炎，可有单核细胞浸润，多数为淋巴细胞和浆细胞，可有碎屑样坏死，并且这种坏死可越过界板，可有肝实质塌陷，桥接样坏死和肝纤维化，这种慢性活动性肝炎相鉴别。肝脏病变可自然缓解，可进展为大结节性肝硬化或很快发展为暴发性肝炎，后者治疗效果很差。在肝硬化形成过程中可能有肝实质的炎性细胞浸润或实质坏死，最终形成大结节性大结节小结节并存的肝硬化，纤维分隔可宽可窄，胆管增生，还可伴有Wilson病早期的一些病理变化如核糖体变性、脂肪变性等。

二、脑 整个神经系统均可受累，而以豆状核、视丘、尾核、脑岛和带状核受累较重，以豆状核内的壳核最为显著。肉眼可见大脑半球有不同程度萎缩，豆状核缩小、软化和小空洞形成，组织学显示神经细胞变性坏死，星形胶质细胞肥大、增生和变性。

三、肾脏 铜在近曲小管沉着，显示脂肪变性和水样变性。

四、角膜 铜沉着在角膜后Descemet膜的四周形成棕绿色的色素沉着，称Kayser-Fleischer环。临床表现虽在婴儿期肝脏就已有铜的蓄积，但6岁前罕有肝病症状发生，而50%在15岁前发病，偶有60岁才发病者，初起症状42%为肝病表现，34%为神经系统，10%为精神症状，12%为继发于肝病的内分泌或血液系症状

，1%为肾损害表现，约25%患者同时出现两个以上系统受累表现。

一、肝脏 以肝病为初起发病者年龄往往较小。其临床表现差异很大，可表现为急性或慢性肝炎、暴发性肝功能衰竭或肝硬化，因而，Wilson病肝脏病变所致临床表现没有特异性。在无症状期或肝硬化早期，肝功能可正常，或仅有轻微的转氨酶增高，多起病隐匿，呈现一慢性病程。开始有乏力、疲惫、厌食、黄疸、蜘蛛痣、脾肿大和脾功能亢进，最终导致门脉高压、腹水、曲张静脉出血以及肝功能衰竭。Wilson病患者肝脏常缩小或正常大小，有坏死后肝硬化特点，可以腹水、食管静脉曲张破裂出血为初发表现。另外临床表现、生化检查、组织学检查酷似慢性活动性肝炎者也较多见。有些患者偶然发现K-H环或出现神经精神症状后才想到本病而得到诊断。所以，对35岁以下，HBsAg阴性的慢性肝病患者，应想到本病并做化验检查以确立诊断。

二、神经系统 神经系统表现一般出现在12~30岁患者，几乎都同时伴有K-F环。开始起病轻，但如得不到及时治疗则很快向严重程度发展。早期有腕部震颤、扮鬼脸、口吃和书写困难等，同时有步态僵直、吞咽困难，四肢呈波动性强直，表情贫乏和固定，不断流涎，智力尚可。脑电图为非特异性慢波，无助于诊断。另外，此时CT检查，脑诱发电位都无特异性表现。MRI对衡量大脑、小脑及脑干病变较CT敏感，但无症状者常正常，肝功能检查多正常。

三、精神症状 表现为行为异常，躁狂抑郁或精神分裂症、痴呆。至少有四方面精神障碍：情感异常、行为异常、精神分裂症和认知障碍。有以上几方面表现时，治疗往往只能部分得到缓解。

四、眼 K-F环位于角膜四周缘的膜后弹力层，呈棕色或绿色，或金黄色，宽可

达2mm，用斜照灯或肉眼即可看到。此色素环与铜颗粒的分布、密度及大小有关。K-F环几乎总与神经系统症状相伴行，但在无症状儿童或肝脏受损，非凡是伴慢性活动性肝炎者，可无K-F环。K-F环的出现有助于诊断，但并不是Wilson病的特征性表现。如儿童时期长期肝内胆汁淤积、慢性活动性肝炎伴肝硬化和隐原性肝硬化都会由于胆汁排泄铜障碍而导致角膜及其他器官铜淤积。葵花状白内障也是Wilson病少见的一个眼部表现，常与K-F环并存，此特征在应用D-青霉胺治疗时常较K-F环消失快。

五、血液系统 Wilson病程中常出现急性血管内溶血，至少15%的患者溶血表现明显。溶血常是短暂性的和自限性的，常较肝病表现超前数年，溶血发生时常无K-F环发生。因而，对于20岁以下的溶血患者，应从生化检查上除外其他原因导致的溶血，Wilson病溶血患者，血Coombs试验阴性，属非球形红细胞性溶血。偶有急性溶血与急性肝功能衰竭同时出现者，预示病情重，常在数周内死于肝或肾功能衰竭。导致溶血的原因不明，有人认为是由于肝脏在短期内大量释放铜入血，红细胞大量摄取铜，导致对细胞膜和血红蛋白的氧化损伤，也有人认为铜的毒性作用是对细胞膜磷脂的氧化作用。另外，以肝脏损伤为主的患者，急性肝功能衰竭，严重失代偿性肝硬化，凝血因子合成减少、血小板质量差，脾大可致血小板减少和白细胞减少，这些合Wilson病患者存有出血倾向。

六、肾脏 Wilson病肾功能受损程度不一，包括肾小球滤过率降低，肾血流量减少和肾小管病变。其中近曲小管受累可有氨基酸尿、糖尿、尿酸增高（伴血清尿酸低）、高尿磷、高尿钙、蛋白尿，后者包括低分子球蛋白和胶原分解产生的羟脯氨酸多***；远曲小管受

累pH降至5.2以下，这也是肾结石形成的原因，青霉胺可明显改善肾功能，但偶见青霉胺致肾病综合征和Goodpastures样综合征样的严重副作用。七、骨骼可有脱钙，骨质软化，佝偻病，自发性骨折，关节下囊肿，骨关节痛，分离性骨软骨炎和软化钙化症，临床症状常不明显，患者可有膝关节或其他大关节疼痛和僵硬。八、其他心脏可有心律失常，心肌病和植物神经功能异常，继发于肝病的内分泌变化，年青女性有闭经，男性发育迟缓，乳房发育，胰腺受损有胰功能不全和糖尿病，指甲弧呈蓝色，含铜量增加。关于本病自然病程理论上分四期：一期：铜在肝细胞质原始聚积直至达饱和状态，临床上无症状；二期：铜从胞质转入溶酶体，部分释放入血。大多数（60%）患者铜的再分布是逐渐发生的，临床表现不明显，但是，如此过程进展快，血铜忽然升高可致溶血，肝内快速再分布可致肝坏死或慢性活动性肝炎，可能发生肝功能衰竭；三期：肝外组织铜贮积，出现肝硬化、神经、角膜和肾损害，临床有相应表现，可出现溶血，可死于肝功能衰竭，也可以再度缓解为无症状；本期表现多样，如肝硬化进展慢、肝外铜贮积慢，患者可多年无症状，但进展快则临床经过凶险；四期：即络合物长期治疗后的缓解期。检查一、血清铜蓝蛋白可用酶法或免疫化学法检查，正常值1.3~2.6 $\mu\text{mol/L}$ ，但铜蓝蛋白降低本身不是Wilson病的一诊断指标。杂合子血清铜蓝蛋白水平低下，25%患慢性活动性肝炎者血清铜蓝蛋白低下，15%Wilson病伴严重慢性活动性肝病者血清铜蓝蛋白正常。二、非铜蓝蛋白血清铜正常人与白蛋白和氨基酸结合的铜为15~20 $\mu\text{g/L}$ ，但其他肝、胆病变也可升高，因而诊断价值不大。三、尿铜正常人<40 $\mu\text{g}/24\text{h}$

以上； 期患者偶有增至 $> 1000\mu\text{g/g}$ 干重，未经治疗的Wilson病达 $250 \sim 3000\mu\text{g/g}$ 干重者可除外Wilson病。但是原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、肝外胆管阻塞、胆管闭锁、肝内胆汁淤积或其他胆道疾病均可致肝铜增高，因而肝铜增高本身对Wilson病诊断价值不大。

五、放射性核素铜渗入试验 在诊断困难的情况下，如Wilson病铜蓝蛋白正常，杂合子有基因缺陷，其他疾病伴随因而有K-F环，肝、尿铜都增加，而又不允许肝穿刺活检时，可用此试验。口服 ^{64}Cu 2mg，于1、2、4、24、48h，测血清核素活力，正常人口服后1~2h出现高数，以后下降，随后用 ^{64}Cu 参与铜蓝蛋白合成而释放至血液，在48h内缓慢上升，Wilson病时，起始1~2h出现高峰，但下降后， ^{64}Cu 很少或根本不能参与铜蓝蛋白合成，因而血清放射活性不再加升。

诊断和鉴别 对于儿童和青年的慢活肝、暴发性肝炎或肝硬化患者，须考虑除外本病。K-F环、血铜蓝蛋白、尿铜测定是必要的诊断步骤。肝组织活检一是观察组织变化，二是测铜含量，因而多有确诊价值，必要时作 ^{64}Cu 结合试验。另外，应用DNA限制性长度多态性连锁分析对研究和发现杂合子，诊断Wilson病都有帮助。除外其他原因导致的肝硬化、慢性肝炎和暴发性肝炎。

治疗一、青霉胺为首选药，成功的要害是早期诊断早期治疗。初始剂量为每日1~2g，分4次餐前服用，可逆转或减轻肝、神经和精神病变。病变缓解快慢个体差异很大，可数星期迅速康复，也可数年不见好转，有时甚至出现神经症状加重，后者可加大青霉胺用量至每日4g，数年后，症状明显改善，病情稳定后可减至每日1g，终身服药。副反应有过敏反应，白细胞和血小板减少，再生障碍性贫血，蛋白尿和红斑

狼疮样综合征。如遇过敏反应可脱敏后再用。二、低铜饮食含铜高的食物如贝壳类海产品、动物肝脏、硬果类、可可和巧克力等应限制，使每日铜摄入低于1.5mg，饮用水应软化。三、锌制剂可抑制铜在肠道内的吸收，锌可促使肠道产生铜结合蛋白，使铜与肠粘膜隔离，用硫酸锌或醋酸锌制剂每次50mg，每日3次，餐间服。四、肝移植对有明显肝硬化或肝功能衰竭患者，原位肝移植可延长存活期。五、其他有骨骼脱钙者补充维生素D、钙剂。对于上消化道出血、食管胃底静脉曲张、腹水等治疗同其他原因所致的相同病变。

100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问
www.100test.com