

· 综 述 ·

肝豆状核变性诊断及治疗进展

侯 泉 综述, 李光勤 审核

(重庆医药高等专科学校临床医学系 401331)

关键词:肝豆状核变性; 血浆铜蓝蛋白; 青霉胺; 诊断; 治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)09-0915-03

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又名 Wilson 病, 是一组临床表现具有异质性的常染色体隐性遗传铜代谢障碍疾病。因患者病程及铜沉积部位的不同, HLD 的临床表现复杂多样, 易误诊以致延误治疗。近年来通过对已确诊 HLD 患者的首发症状、临床表现、误诊情况及主要辅助检查资料进行分析, 得到一系列有价值的, 可用于 HLD 筛查的临床征象^[1]。

目前, 临床上用于确诊 HLD 的检测有血清铜蓝蛋白测定、24 h 尿铜及青霉胺驱铜试验。人们普遍认为血清铜蓝蛋白含量的下降 (≤ 0.08 g/L) 具有独立诊断意义^[1]。Hahn 等^[2]证实, 用夹心酶联免疫分析法测定滤纸上干血标本中的血清铜蓝蛋白含量可靠且简便易行, 适合大规模筛查。但值得注意的是有约 5% 的 HLD 患者血清中铜蓝蛋白水平正常, 此类患者的诊断需结合临床和其他铜生化以及分子生物学指标进行甄别^[3]。有学者认为, 24 h 尿铜为最好的临床筛查指标, 但不能单独用于诊断 HLD, 因为某些淤胆性肝硬化和少数肝炎活动期患者也有尿铜排泄量增高的表现, 服用青霉胺所导致的尿铜增加仅见于 HLD 患者, 因而尤其适用于症状前 HLD 患者的诊断^[4-5]。其他仍在研究中的有潜在临床应用价值的检验指标有, (1) 铜蓝蛋白氧化酶: 诊断 HLD 敏感性及特异性优于血清铜蓝蛋白含量测定, 诊断 HLD 的正常值在 55 U/L 左右^[6]; (2) 脑脊液铜: 为辅助诊断指标, 评估脑型患者预后, 对区别肝型和脑型患者有参考价值^[7]; (3) 神经元特异性烯醇化酶: 可判断趋铜治疗中神经症状是否加重^[8]; (4) 血脑屏障指数: 接受青霉胺治疗出现神经症状加重的患者存在血脑屏障损伤的加重, 其变化规律及其与神经症状的关系尚需行大样本多中心随机研究进一步证实^[9]; (5) 赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, Lox) 及 Lox 样蛋白 2 (Lox-Like 2 protein, Loxl2): 为诊断的参考指标, HLD 患者 Lox 及 Loxl2 的表达上调出现在肝脏纤维化之前, 青霉胺具有抑制 Loxl2 氧化胶原的作用^[10]。

血清前清蛋白、尿液中 β_2 -微球蛋白测定较常规肝、肾功能检测更敏感地反映 HLD 患者的肝、肾功能情况, 有助于及早发现肝、肾功能损害^[11-12]。

影像学及神经电生理学检查虽然不能作为诊断依据, 但其特征性改变对反映有无肝、脑损害有提示作用。采用磁共振灌注成像技术观察豆状核、丘脑等部位的局部脑血流量, 可发现 HLD 患者存在广泛的局部脑血流量降低^[13]。HLD 患者的肝磁共振成像可显示肝脏轮廓的改变以及间质结节, 其严重程度与疾病的临床表现及肝功能损害程度相关^[14]。经颅多普勒超声较常规磁共振成像能更敏感地探测到深部脑组织蓄积的微量金属, 尤其是铜在 HLD 患者豆状核中的蓄积, 虽然其机制仍不明确, 但也可作为早期诊断 HLD 的一项重要检查^[15]。⁹⁹Tm-2 β -[N, N' 双(2 硫乙基)乙撑二胺基]甲基-3 β -(4 氯苯基)托烷 (⁹⁹Tc^m-TRODAT-1) 单光子发射型计算机断层成像

(single photon emission computed tomography, SPECT) 脑多巴胺转运蛋白 (dopamine transporter, DAT) 显像可敏感地反映脑型患者及部分非脑型患者黑质-纹状体多巴胺能神经元突触前 DAT 的功能状态, DAT 功能降低以纹状体后部为主^[16]。此外对于伴有神经系统损害的患者, 常见快速脑干听觉诱发电位异常, 提示铜离子在 HLD 患者脑内的蓄积损害了脑干听觉传导通路^[3]。

HLD 的致病基因定位于染色体 13q14.3 上, 编码一种长约 80 kb 的 P 型铜转运 ATP 酶 (ATP7B), 参与铜跨膜转运的代谢过程^[17], 标准的分子诊断是直接检测 ATP7B 的突变序列, 当只检测到单一突变时, 单体型分析可发挥一定的作用。国际上已检测出 400 多种突变, 在特殊人群中可直接检测高频率的突变以简化诊断程序, 中国人的常见突变为 Arg778Leu^[18]。

目前 HLD 的治疗手段主要有饮食控制、药物治疗、手术治疗、干细胞移植及基因治疗等。

人们普遍认为 HLD 患者应低铜饮食, 尤其是治疗初期, 而在维持期, 除贝壳类、坚果类和动物内脏等高铜食物不宜摄入外, 并不需严格低铜饮食^[19]。值得一提的是水中亦含铜, 通常每升水中含铜量小于 0.2 mg, 但有 10% 家庭饮用水的含铜量超过 HLD 患者可耐受的标^[20], 因此有必要对水中含铜量进行检测, 以确保 HLD 患者的饮用。

大量临床经验表明, 及时有效的驱铜治疗可改善患者临床症状, 甚至可使 K-F 环 (Kayser-Fleischer ring) 即角膜色素环消失, 影像学表现也可恢复正常。目前常用的药物有 D-青霉胺、曲恩汀、锌剂及四硫钼酸盐。对以神经症状为主的 HLD 患者, 尤其是有构音障碍、扭转痉挛及肌张力障碍的患者, 建议使用“滴定”法, 以防止进一步损害。甚至有学者指出应忌用铜离子螯合剂, 避免增加游离铜离子在血液中的浓度, 从而加重临床症状^[21]。四硫钼酸盐具有双重抗铜作用, 用药期间神经系统症状加重的可能性较青霉胺及曲恩汀小, 不良反应轻微, 仅有一过性的骨髓抑制及转氨酶升高, 可作为有神经系统症状的 HLD 患者的初始用药^[19-20]。而锌制剂可用于 HLD 患者的初始和终身维持治疗^[19]。对于症状较轻的患者可考虑单用锌剂治疗^[22]。近年来主张有神经、精神症状的早期 HLD 患者应避免使用青霉胺, 可用曲恩汀或四硫钼酸盐治疗 8 周后, 以锌剂治疗; 维持治疗首选锌剂; 因曲恩汀与青霉胺有致畸作用, 孕妇首选锌剂。急性起病的患者约需治疗 6 个月才能使器官能得到不同程度的恢复, 功能进步期多发生于用药后的 6~24 个月, 也有报道此期限可长达 4 年^[23]; 病情进展快或晚期重症患者可静脉注射二硫丁二钠联合青霉胺或锌剂^[24]。

除传统的驱铜治疗药物外, 最近有研究指出嗜甲烷细菌甲基弯菌 OB3b 产生的甲烷氧化菌素与铜具有极强的亲和力, 在 HLD 模型大鼠腹膜内注射甲烷氧化菌素, 可使升高的天冬氨

酸转氨酶降至正常水平,并恢复肝脏的组织学形态,同时血清铜水平也有明显下降。体外试验也证实了甲烷氧化菌素的驱铜活性^[25]。

由 HLD 引起的急性或慢性肝功能衰竭是进行肝移植的指征。对于 HLD 患者,肝移植可以彻底逆转铜代谢异常以及肝功能衰竭,但神经精神症状的改善并不确定,尽管有报道认为移植后 HLD 患者的神经症状能完全恢复,但不排除长期药物治疗也可达到同样的治疗效果^[26-27]。若患者不并发神经精神症状,其长期生存效果好^[28]。美国一项回顾性研究显示,HLD 患者行原位肝移植术后,患者及移植物的长期存活率都显著高于因其他指征行肝移植者,且年轻患者的预后较年长者佳^[28]。对于合并严重脾功能亢进的 HLD 患者,脾切除及贲门周围血管离断术能迅速提高患者的白细胞与血小板,防止继发感染,使驱铜治疗得以继续进行,且不妨碍以后肝移植的实施,甚至可能延长等待的时间。另外,脾切除保证了有效的肝血流灌注,有利于肝细胞再生^[29-30]。而部分脾动脉介入栓塞术更具有创伤小、安全性高、并发症少、术后恢复快的优点,这可能为今后 HLD 合并脾功能亢进患者提供一个更优的治疗选择^[31]。

最近有文章报道,用逆转录病毒载体转染间充质干细胞可获得 ATP7B 高水平表达,而未转录的间充质干细胞在高铜毒性的作用下凋亡,且转染后该基因的表达持续了 9 周,提示在高铜的微环境中,ATP7B 的过表达是重要的选择优势^[32],该研究对基因治疗 HLD 具有提示作用。另外有研究表明,HepG2 细胞微囊化腹腔移植可明显减轻 HLD 大鼠的肝损害,减少肝铜沉积,加速血清铜的代谢,可成为一种细胞移植治疗 HLD 的新方法^[33]。

药物驱铜治疗可逆转铜沉积引起的损伤,但需要终身服药;肝移植可恢复正常铜代谢,但需终身使用免疫抑制剂,存在潜在风险,且手术风险较大;而对于细胞移植和基因治疗,目前还难以在临床推广使用。总之,随着诊断技术及治疗方法的进步,HLD 患者的生存期将得到延长。

参考文献:

- [1] 黄丽,李洵桦,梁秀龄.肝豆状核变性早期临床特点及误诊分析[J].中国实用神经疾病杂志,2008,11(11):134-136.
- [2] Hahn SH, Lee SY, Jang YJ, et al. Pilot study of mass screening for Wilson's disease in Korea[J]. Mol Genet Metab, 2002, 76(2):133-136.
- [3] Hermann W, Villmann T, Wagner A. Electrophysiological impairment profile of patients with Wilson's disease[J]. Nervenarzt, 2003, 74(10):881-887.
- [4] 周香雪,李洵桦.肝豆状核变性患者尿铜研究进展[J].中华现代内科学杂志,2006,3(6):664-665.
- [5] Schilsky ML. Non-invasive testing for Wilson disease: re-visiting the d-penicillamine challenge test[J]. J Hepatol, 2007, 47(2):172-173.
- [6] 周香雪,李洵桦,梁秀龄,等.烯醇化酶的水平变化在肝豆状核变性的临床意义[J].中山大学学报:医学科学版,2009,30(1):88-91.
- [7] 周香雪,李洵桦,梁秀龄,等.血脑屏障指数在肝豆状核变性中的临床意义[J].新医学,2007,38(6):368-370.
- [8] Vadasz Z, Kessler O, Akiri G, et al. Abnormal deposition of collagen around hepatocytes in Wilson's disease is associated with hepatocyte specific expression of lysyl oxidase and lysyl oxidase like protein-2[J]. J Hepatol, 2005, 43(3):499-507.
- [9] 帅剑锋,于庆生,喻宗繁,等.前白蛋白变化在脾切除治疗肝豆状核变性中临床意义[J].肝胆外科杂志,2006,14(1):35-37.
- [10] 桀骛.肝豆状核变性患者血、尿 β_2 -微球蛋白水平的检测分析[J].新医学,2010,41(7):461-462.
- [11] Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, et al. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease[J]. J Hepatol, 2009, 51(5):925-930.
- [12] 周香雪,李洵桦,梁秀龄,等.脑脊液铜测定在肝豆状核变性中的临床应用[J].中国神经精神疾病杂志,2007,33(11):683-685.
- [13] 苏增锋,胡文彬,张颖,等.驱铜治疗对肝豆状核变性患者局部脑血流量的影响[J].山东医药,2010,50(4):12-14.
- [14] Cheon JE, Kim IO, Seo JK, et al. Clinical application of liver MR imaging in Wilson's disease[J]. Korean J Radiol, 2010, 11(6):665-672.
- [15] Walter U. Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation[J]. Int Rev Neurobiol, 2010, 90:166-178.
- [16] 王平,胡平,李洵桦,等.肝豆状核变性患者⁹⁹Tc^m-TRO-DAT-1 脑多巴胺转运体 SPECT 显像[J].中山大学学报:医学科学版,2006,27(4):463-466.
- [17] 蔡美英.肝豆状核变性分子生物学研究进展[J].国际检验医学杂志,2010,31(6):586-588.
- [18] 丰岩清,李洵桦,国宁,等.CCC2 基因缺陷型酵母对中国人 Wilson 病突变热点致病性的研究[J].中山大学学报:医学科学版,2005,26(5):541-544.
- [19] 杨任民.肝豆状核变性驱铜治疗的再认识[J].世界临床药物,2010,31(5):257-260.
- [20] Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease—a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up[J]. Dig Liver Dis, 2007, 39(7):601-609.
- [21] 郑国庆,陈卫东,王纪佐.肝豆状核变性(Wilson 病)治疗策略的变革及思考[J].医学与哲学:临床决策论坛版,2007,28(8):51-53.
- [22] 黄丽,李洵桦,梁秀龄,等.影响肝豆状核变性患者预后及疗效因素的研究[J].中国神经精神疾病杂志,2006,32(1):11-14.
- [23] Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, 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.
- [24] 姜彬,谢琰臣,王得新.伴神经系统受累的肝豆状核变性的治疗进展[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2009,16(4):299-302.
- [25] Summer KH, Lichtmanegger J, Bandow N, et al. The biogenic methanobactin is an effective chelator for Copper

in a rat model for Wilson disease[J]. J Trace Elem Med Biol, 2011, 25(1): 36-41.

- [26] Duarte-Rojo A, Zepeda-Gómez S, García-Leiva J, et al. Liver transplantation for neurologic Wilson's disease: reflections on two cases within a mexican cohort[J]. Rev Gastroenterol Mex, 2009, 74(3): 218-223.
- [27] Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(3): 269-276.
- [28] Pabón V, Dumortier J, Gincul R, et al. Long-term results of liver transplantation for Wilson's disease[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2008, 32(4): 378-381.

[29] 彭小俊, 胡斌, 姚琪. 外科辅助治疗肝豆状核变性 6 例分

析[J]. 江西医药, 2010, 45(6): 533-534.

- [30] 谢滨, 郑光琪. 肝豆状核变性并发肝硬化的诊断和治疗[J]. 当代医学, 2010, 16(2): 67.
- [31] 张春海, 杨文明. 肝豆状核变性合并脾功能亢进治疗进展[J]. 安徽医药, 2010, 14(4): 380-382.
- [32] Sauer V, Sijaj R, Todorov T, et al. Overexpressed ATP7B protects mesenchymal stem cells from toxic Copper[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 395(3): 307-311.
- [33] 林海龙, 陈洁, 黄乐听, 等. 永生代肝细胞微囊化移植治疗大鼠肝豆状核变性[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(12): 959-962.

(收稿日期: 2011-09-06 修回日期: 2011-12-18)

· 综 述 ·

食管癌切除术后乳糜胸的形成及其治疗现状

杨彪¹, 梅强², 刘帅²综述, 陈卫军^{3△}审校

- (1. 中国人民解放军第一八八医院普通外科, 广东潮州 521000; 2. 第三军医大学学员旅 4 队, 重庆 400038; 3. 第三军医大学基础部解剖教研室/国家教育部生物力学与组织工程重点实验室生物力学研究室, 重庆 400038)

关键词: 乳糜胸; 胸导管; 食管肿瘤; 治疗; 手术后并发症

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 09. 035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)09-0917-03

手术、创伤或肿瘤侵犯常损伤胸导管及其分支, 引起胸膜腔中大量乳糜液积聚而压迫肺组织, 形成乳糜胸, 使气体交换面积减少, 纵隔移位, 造成上腔静脉回流受阻, 呼吸和循环功能障碍^[1]。如不能迅速阻止疾病进展, 患者将很快进入恶病质状态。其治疗方面, 通常先通过低脂饮食或全肠外营养以维持患者的营养状态, 减少胸导管内的乳糜流量^[2], 然后, 用胸腔闭式引流的方法减轻乳糜胸对患者心、肺功能的影响。Ginat 等^[3]指出, 保守治疗可在留置胸腔闭式引流管的同时注入粘连剂以封闭破裂的胸导管, 在保守治疗无效的情况下可手术结扎胸导管。

1 胸导管的解剖关系

乳糜池是一个位于第 12 胸椎和第 2 腰椎之间的由左、右腰干和肠干组成的结构^[4]。胸导管是人体中最长、最粗的淋巴管, 收集了全身近 3/4 的淋巴液, 从乳糜池延续至左静脉角, 全长 36~45 cm, 管径为 2~5 mm。进食时, 充盈的乳糜液使胸导管呈乳白色, 禁食时, 由于管内乳糜液少, 胸导管的颜色与周围组织相似, 呈淡白色^[5]。胸导管根据解剖位置分颈、胸、腹 3 个部分。腹部从腹主动脉右侧出发, 通过膈肌主动脉裂孔进入后纵隔, 一直到达胸部, 在降主动脉与奇静脉间上行, 于第 4~5 胸椎平面到达胸椎的左侧部位, 在通过主动脉弓后, 沿着食管左侧上行, 在左锁骨下动脉内侧缘上行至左颈部, 最后呈弓状进入左静脉角^[6]。高太虎等^[7]研究发现, 胸导管在第 8 胸椎水平以下多以单干的形式存在, 但变异较多, 起始部出现双干的概率为 17%, 这可能会导致低位结扎胸导管后仍会发生乳糜胸。Valenti 等^[8]指出, 胸导管与奇静脉、肋间静脉及腰静脉等的侧支吻合较多, 又与邻近的淋巴结、淋巴管形成丰富交通, 此结构保证了低位结扎胸导管后不会出现严重的淋巴液淤积。在解剖上, 中、上段食管与胸导管的关系较下段食管与胸

导管的关系更密切^[9], 所以, 临床上食管癌手术损伤胸导管下段的概率比损伤中、上段的概率小。

2 胸导管的生理特点

胸导管是一个肌性管, 其管壁组织虽然分为 3 层, 但其管壁的分层不如静脉壁清楚。内皮细胞、薄层结缔组织以及不明显的内弹性膜共同组成内膜。陆江等^[10]研究发现, 人类在 40 岁以前胸导管有较大弹性, 但 40 岁以后其管壁出现退行性变, 管壁逐渐变薄、变脆。在第 6 胸椎以上的胸导管有瓣膜, 注入左静脉角处的胸导管有成对的瓣膜, 其作用是防止静脉血的返流。Rocha 等^[11]发现胸导管有自发性和节律性收缩的功能, 通过每隔 10~15 s 的收缩将管内的乳糜液注入左锁骨下静脉。Korkut 等^[12]研究发现食管的蠕动、胸导管内的瓣膜系统与呼吸引起的压力波动以及膈肌脚收缩共同促进乳糜液的向心流动。由于胸导管壁层缺乏肌层, 其损失后的愈合不能依靠受损胸导管自身的收缩, 而主要依靠损伤处周围的胸膜腔逐渐粘连而使之闭合。因此, 食管癌术后乳糜胸的治疗常采用胸腔内粘连剂注射法。Migliori 等^[13]发现, 门静脉系统主要吸收小于 10 个碳原子的轻链脂肪酸, 肠内淋巴管主要以分子团的形式吸收长链脂肪酸。从进食开始到脂肪出现于静脉血中的时间不到 1 h, 吸收的高峰在进食后 6 h。因此, 在发生乳糜胸后需用中链脂肪酸为患者提供营养支持。

3 食管癌术后乳糜胸的形成分析

食管癌术后乳糜胸的形成原因较多, 张荣新等^[14]认为, 其主要原因在于胸导管管壁薄, 且位于主动脉弓后上方, 与食管外纤维膜紧贴, 游离此处食管时容易将其损伤。同时由于食管癌晚期具有外侵的倾向, 容易出现肿瘤向后方浸润, 术中分离困难。Fauli 等^[15]对胸导管的变异研究发现, 其变异率可达到近 40%, 其中, 胸导管在膈肌水平出现双管及多管的近 20%。

△ 通讯作者, Tel: (023) 68752225; E-mail: cwj52225@tom.com。