【临床经验】

1 例首用青霉胺治疗效果不佳脑型肝豆状核变性病例分析

杨玲俐，王晓平*
（上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科，上海 200336）

摘要：肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration，HLD）是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍所致的肝硬化和以基底核为主的脑部变性疾病。本病早期诊断并早期驱铜治疗，可阻止并逆转其临床症状，减少对生活质量的影响，延长生存期。在过去几十年，青霉胺一直是 HLD 临床驱铜治疗的首选药物。现通过 1 例快速进展的 HLD 病例，对脑型 HLD 以青霉胺作为起始治疗的临床预后及其可能的病理机制，结合相关文献进行探讨分析。该患者给予“青霉胺”作为初始治疗后，锥体外系症状进行性加重，直至不能行走，后予“二巯丙磺酸钠”及“二巯丁二酸”序贯治疗，随访 2 个月症状无明显改善。此病例提示青霉胺作为脑型 HLD 患者的初始治疗，可能加重患者的神经症状，且该症状加重不易改善，故青霉胺不适用于脑型 HLD 患者的初始治疗。

关键词：肝豆状核变性；青霉胺；肌张力障碍；神经症状恶化；治疗
中图分类号：R971；R742.4 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)04-0454-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.04.016

Analysis of a case of brain type hepatolenticular degeneration treated with penicillamine for the first time

YANG Lingli, WANG Xiaoping*
(*Department of Neurology, Tongren Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200336, China*)

Key words: hepatolenticular degeneration; penicillamine; dystonia; deterioration of neurological symptoms; treatment

肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration，HLD）又名 Wilson 病，是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病，其由位于 13q14.3 编码一种铜转运酶的致病基因 *ATP7B* 突变，使该酶功能减弱或丧失，引起血清铜蓝蛋白合成减少及胆道排铜障碍，使铜在肝、脑、肾及角膜等处缓慢、进行性沉积，引起进行性加重的锥体外系症状、精神症状、肝硬化、肾功能损害及角膜色素（Kayser-Fleischer，K-F）环等多种临床症状[1]。HLD 是一种可治的神经系统遗传疾病，若早期诊断并行驱铜治疗，可阻止并逆转其临床症状[2]，减少对患者生活质量的影响，且可延长生存期。

1 病历资料

患者男性，17 岁，因“渐进性言语不清，躯干扭动行走不稳 11 个月”于 2019-12-05 收住我院神经内科。患者于入院 11 个月前（2018 年 12 月）开始无明显诱因下出现张口困难和特异性狞笑，随后出现渐进性言语不清、下颌抖动、扭动行走不稳，无头晕、恶心呕吐、肢体麻木。于 2019 年 1 月就诊于外院神经科，一度考虑原发性肌张力障碍。当时查体可见角膜 K-F 环，血清铜蓝蛋白降低（0.02 g/L），

收稿日期：2021-08-24；**修回日期：**2022-03-08
作者简介：杨玲俐，副主任医师，研究方向：脑血管病及其并发症的发病机制研究。
通信作者：王晓平，主任医师，研究方向：神经退行性疾病的发病机制研究。
基金项目：国家自然科学基金委员会“中欧人才项目”（8201101090）

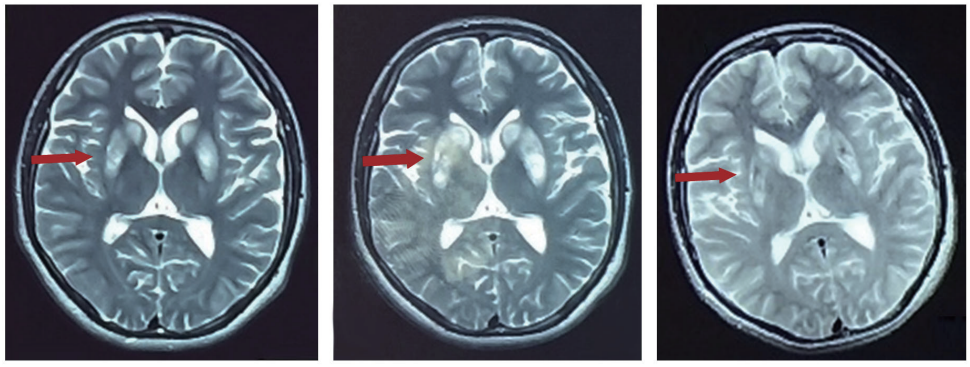
24 h 尿铜增高（0.887 mg/L），头颅 MR（2019-01-01）示：双侧基底节区（尾状核、豆状核）对称性异常信号（图 1）。诊断为 HLD，予以青霉胺一日 125 mg 起口服，缓慢逐渐增量，3 周后加量至一日 750 mg 维持，但上述锥体外系症状仍进行性加重，逐渐出现动作迟缓，写字越写越小，左足中趾肌张力障碍，予葡萄糖酸锌、美多巴及苯海索对症治疗，无明显缓解。当地医院复查头颅 MR（2019-03-24）示：双侧基底节区（尾状核、豆状核）对称性异常信号，较前增强（图 1）。2019 年 5 月就诊于安徽某神经病学研究所，住院行排铜治疗（二巯丁二酸 0.125 g），应用二巯丁二酸后出现皮疹，减量为 0.062 5 g 静脉滴注，症状无明显好转，并逐渐出现右上肢及左下肢肌张力增高，进行性加重，起步及转身困难，伴吞咽困难，继续口服二巯丁二酸、葡萄糖酸锌、骨化三醇，苯海索、美多巴、巴氯芬及氯硝西泮改善肌张力。复查头颅 MR（2019-06-17）示：双侧基底节区异常信号（图 1）。2019 年 9 月起出现左上肢及右下肢远端肌张力明显增高，行走脚掌着地，右足内翻背屈，不能行走，2019 年 11 月于我院就诊，住院行排铜治疗，症状无明显改善，长期规律口服前述药物。目前患者症状进一步加重，为求进一步治疗收住我院。既往否认糖尿病、高血压病病史。否认胃部不适、甲状腺功能异常病史。否认吸烟、饮酒史。无毒物接触史。

入院体格检查显示，患者神志清，精神萎靡，构音障碍，双侧瞳孔等大等圆，直径约 3.0 mm，直接间接对光反射灵敏，有水平及垂直眼球震颤，双眼睑闭合有力，双侧鼻唇沟对称，双耳听力正常，双侧咽反射消失，软腭上抬无力，伸舌居中。颈抵抗，四肢肌力 5 级，四肢肌张力增高，双侧病理征阳性。全身深浅感觉未及明显异常，双侧共济检查不能配合。

完善实验室检查，结果显示，血常规：红细胞 4.49×10^{12}/L，白细胞 6.81×10^{9}/L，血红蛋白 126 g/L，血小板 113×10^{9}/L。肝功能：谷丙转氨酶 17 U/L，谷草转氨酶 20 U/L，γ- 谷氨酰基转肽酶 15 U/L，空腹血糖 3.1 mmol/L。血清铜蓝蛋白＜ 0.091 8 g/L（参考值 0.15 ～ 0.45 g/L），24 h 尿铜 0.89 mg/L。血常规、肝肾功能、凝血功能、输血前检查及电解质检查无异常。梅毒、乙型肝炎、丙型肝炎抗体均阴性。外院头颅 MR 示：双侧基底节区（尾状核、豆状核）对称性异常信号（图 1）。腹部 CT 示：肝脾增大，信号欠均匀。

2 诊治经过

患者入院后予二巯丁二酸钠注射液 0.25 g，一日 1 次静脉滴注，1 周后加量为 0.375 g，一日 1 次静脉滴注，同时予还原性谷胱甘肽 1 800 mg，一日 1 次



2019-01-01　　2019-03-24　　2019-06-17

图 1　不同时间点 MRI 均显示双侧基底节区（尾状核、豆状核）对称性异常信号

Figure 1　Brain MRI at different time points showed abnormal symmetrical signals in bilateral basal ganglia (caudate nucleus and lenticular nucleus)

静脉滴注，巴氯芬 10 mg 和盐酸苯海索 0.5 mg，一日 3 次口服，多巴丝肼片 0.125 g，一日 4 次口服，以及氯硝西泮 0.5 mg，每晚 1 次口服。治疗 2 周后，患者症状相对稳定，复查尿铜 0.83 mg/L，患者疗程结束，办理出院。出院后继续口服二巯丙磺酸钠 0.5 g，一日 3 次，并加强康复治疗。1 个月后再次入院，患者症状仍无明显好转，继续予上述驱铜、保肝及改善肌张力等治疗，同时复查血清铜蓝蛋白＜ 0.091 8 g/L，尿铜 0.89 mg/L，血清铜 19.59 μmol/L（参考值 8.51 ～ 25.63 μmol/L）。治疗 2 周后疗程结束出院。

3 讨论

HLD 的发生主要因肝铜排泄受损，从而导致铜在多个器官组织蓄积 [3]。因此，驱铜治疗一直都是其主要治疗方法。目前，临床常用的驱铜药物包括铜络合剂，如 *D*- 青霉胺、三乙基四胺及二巯丁二酸钠等，以及抑制铜吸收的药物，如锌剂及四巯钼酸铵。众所周知，早期持续、规律的驱铜治疗能够显著改善患者的临床症状，减轻残疾，降低疾病的死亡率。但越来越多的研究显示，即使经过正确持续的驱铜治疗，仍有部分 HLD 患者出现症状恶化 [4]。在过去的几十年里，青霉胺一直是 HLD 临床驱铜治疗的首选药物 [5]。但 20 世纪 80 年代即有研究报道，以青霉胺作为起始治疗可能使 HLD 患者出现早期神经症状加重。有研究报道，脑型 HLD 患者使用青霉胺作为初始治疗，10% ～ 50% 的患者早期（多数为 4 周内）即发生脑症状恶化 [5-6]，其中 40% ～ 50% 的患者虽经积极治疗，但已恶化的神经症状仍不能恢复到治疗前水平，部分患者甚至因此致残 [7]。Członkowska 等 [8] 的研究亦发现，脑型 HLD 患者在接受驱铜治疗后可能出现早期症状恶化，且青霉胺治疗组较硫酸锌治疗组发生率高（分别为 35% 和 19%）。Porzio 等 [9] 对 1 例肝型 HLD 儿童进行观察，发现青霉胺治疗与渐进性神经症状的恶化独立相关。Litwin 等 [10] 亦报道，在诊断时具有神经症状的 HLD 患者中，约 11.1% 在驱铜治疗开始后会出现早期的神经症状的恶化，其从治疗开始到症状恶化的平均时间为（2.3±1.9）个月，且仅 53% 患者可完全逆转，13% 患者部分逆转。本例患者，早期诊断为 HLD 后给予青霉胺作为起始治疗，从小剂量开始逐渐加量，患者表现为早期出现神经症状的恶化，与既往的研究结果一致。进一步证实，HLD 患者，尤其是脑型 HLD 患者，给予铜络合剂青霉胺作为初始治疗，可能导致其神经症状早期出现恶化，且其症状恶化可能不为后续治疗所逆转，故国内外专家们不主张青霉胺作为 HLD 的初始治疗 [11-12]。

但迄今为止，HLD 患者于青霉胺驱铜治疗初期出现神经症状恶化的原因仍不清楚，且目前尚无有效解决方法。有研究者认为，早期神经症状的恶化可能与青霉胺的药物不良反应有关，药物的肝毒性或对多巴胺的神经传递产生影响，而严重的不良反应还可能导致患者依从性变差，进而导致症状的恶化 [4,13]。国内杨任民教授 [14] 认为脑型 HLD 治疗初期症状的恶化可能与青霉胺的使用有关，并提出了体内铜的重新分布学说，认为早期青霉胺的使用可能由于其螯合机制，使肝脏内沉积的大量铜活化并转移至血液，使血中游离铜水平升高，并出现短暂血清铜超负荷；过量的铜重新分布至其他组织包括脑内，使脑内铜积蓄增多，引起神经系统症状的恶化。Stuerenburg 等 [15] 纳入 4 例有神经症状的 HLD 患者开展研究，发现接受青霉胺治疗后出现症状加重的 HLD 患者，其血清铜水平先快速降低后又再次升高，而脑脊液铜水平先升高后逐渐降低。国内周香雪等 [16] 的研究亦显示，症状加重的 HLD 患者脑脊液铜水平较治疗前增高，提示脑铜的增加可能是导致青霉胺治疗后出现早期神经症状恶化的机制之一，此结果支持铜重新分布学说。此外，Stuerenburg 等 [15] 的研究还发现，血脑屏障指数（脑脊液和血清中白蛋白的比率，是游离铜脑毒性指标）在治疗开始的起初 10 个月先出现升高，随后在 24 个月左右逐渐降至正常，并认为青霉胺可使结合铜从脑组织中动员活化为游离铜，从而增加其氧化应激而产生的神经毒性作用。提示神经症状加重过程中，存在新近的神

经元损伤或坏死，进一步证实了脑活化铜毒性假说。本病例经过连续 2 个月的青霉胺驱铜治疗后，患者头颅 MR T2 相显示基底节高信号较前增强，提示基底节损害仍逐步加重，支持存在持续的神经元损伤或坏死。

通过本病例的诊疗过程有如下体会：对于 HLD 患者，尤其是脑型 HLD 患者，诊断上需要与诸多运动障碍疾病鉴别；治疗上注意以铜络合剂青霉胺作为起始治疗可能是导致早期出现神经症状恶化的一个重要原因，且部分不可逆。但与先前的报道不同，本病例在停用青霉胺并换用二巯丙磺酸和二巯丁二酸钠连续治疗半年后，患者的神经症状仍出现进行性恶化，并因此反复入院求治，提示可能存在其他机制使神经损伤持续存在，尚需进一步的研究进行探讨。

参考文献：

[1] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 第8版. 北京：人民卫生出版社, 2018: 337-341.

[2] Ala A, Walker AP, Ashkan K, *et al*. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408.

[3] Capone K, Azzam RK. Wilson's disease: a review for the general pediatrician[J]. Pediatr Ann, 2018, 47(11): e440-e444.

[4] Masełbas W, Członkowska A, Litwin T, *et al*. Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study[J]. Bio Med Central Neurol, 2019, 19(1): 278.

[5] Lucena-Valera A, Perez-Palacios D, Muñoz-Hernandez R, *et al*. Wilson's disease: revisiting an old friend[J]. World J Hepatol, 2021, 13(6): 634-649.

[6] Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. CNS Drugs, 2005, 19(3): 185-192.

[7] Dusek P, Litwin T, Członkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(Suppl 2): S64.

[8] Członkowska A, Litwin T, Karliński M, *et al*. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(4): 599-606.

[9] Porzio S, Iorio R, Vajro P, *et al*. Penicillamine-related neurologic syndrome in a child affected by Wilson disease with hepatic presentation[J]. Arch Nuerol, 1997, 54(9): 1166-1168.

[10] Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M, *et al*. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease[J]. J Neurol Sci, 2015, 355(1-2): 162-167.

[11] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease[J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 671-685.

[12] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南2021[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(4): 310-319.

[13] Appenzeller-Herzog C, Mathes T, Heeres MLS, *et al*. Comparative effectiveness of common therapies for Wilson disease: a systematic review and meta-analysis of controlled studies[J]. Liver Int, 2019, 39(11): 2136-2152.

[14] 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.

[15] Stuerenburg HJ. CSF copper concentrations, blood-brain barrier function, and coeruloplasmin synthesis during the treatment of Wilson's disease[J]. J Neural Transm(Vienna), 2000, 107(3): 321-329.

[16] 周香雪, 李洵桦, 梁秀龄, 等. 青霉胺治疗引起肝豆状核变性神经症状加重[J]. 中华神经科杂志, 2008, 41(10): 674-677.

（编辑：王　佳）