

## 肝豆状核变性的历史和治疗

陈源, 张会丰

陈源, 张会丰, 河北医科大学第二医院儿科 河北省石家庄市 050000

陈源, 副教授, 主要从事儿童危重症及儿童肝脏病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由陈源与张会丰完成.

通讯作者: 陈源, 副教授, 050000, 河北省石家庄市和平西路 215号, 河北医科大学第二医院儿科. [ychen74@163.com](mailto:ychen74@163.com)  
电话: 0311-66007357

收稿日期: 2016-12-21

修回日期: 2017-02-14

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-03-28

### Treatment of Wilson's disease

Yuan Chen, Hui-Feng Zhang

Yuan Chen, Hui-Feng Zhang, Department of Pediatrics, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yuan Chen, Associate Professor, Department of Pediatrics, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. [ychen74@163.com](mailto:ychen74@163.com)

Received: 2016-12-21

Revised: 2017-02-14

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-03-28

### Abstract

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder of copper metabolism, whose prevalence in the general population is 1/30000. Common manifestations are hepatic and neuropsychiatric, and in children, hepatic symptoms are most common. Copper chelating agents are effective in most cases, except for those who suffer from decompensated

cirrhosis or fulminant liver disease. Liver transplantation, especially liver related living transplantation that has confirmed to be an effective method, has increasingly become a main method for treating children with late stage Wilson's disease.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Wilson's disease; Medicine therapy; Liver transplantation

Chen Y, Zhang HF. Treatment of Wilson's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 763-768 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/763.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.763>

### 摘要

肝豆状核变性, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病. 发病率为1/30万, 是儿科常见的遗传代谢性疾病之一. 儿童期肝豆状核变性, 以肝病起病最多, 但临床上以神经系统症状起病者也并不少见, 甚至每个系统都有作为首发症状的报道. 肝豆状核变性的治疗包括饮食控制、药物治疗和肝脏移植. 药物治疗主要是青霉胺、曲恩汀、二巯基丙醇、二巯丙磺酸钠、二巯基丁二钠、连四硫代钼酸铵、锌剂. 大多数内科整合治疗有效, 但对于部分失代偿肝硬化和暴发性肝豆状核变性, 肝脏移植已成为肝豆状核变性治疗的主要手段.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝豆状核变性; 药物治疗; 肝脏移植

### 背景资料

从1912年Wilson最早系统的描述肝豆状核变性, 到1993年Bull等3个不同的研究小组几乎同时克隆ATP7B基因, 对肝豆状核变性变性的认识过程就是具备现代医学特点探索史.

### 同行评议者

施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科; 郑虹, 主任医师, 天津市第一中心医院外科

## ■ 研究前沿

对肝豆状核变性的历史、治疗及研究进展做了较为清晰的说明, 有助于增进临床医生对此病的了解, 并在一定程度上规范治疗。

**核心提要:** 肝豆状核变性, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病。肝豆状核变性的治疗包括饮食控制、药物治疗和肝脏移植。药物治疗主要是青霉胺、曲恩汀、二巯基丙醇、二巯丙磺酸钠、二巯基丁二钠、连四硫代钼酸铵、锌剂。肝脏移植已成为肝豆状核变性治疗的主要手段。

陈源, 张会丰. 肝豆状核变性的历史和治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(9): 763-768 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/763.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.763>

## 0 引言

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称Wilson's disease, 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢缺陷病, 发病率为1/30万, 是儿科常见的遗传代谢性疾病之一。

临床上以不同程度的肝细胞损害、脑退行性病变和角膜边缘铜盐沉着环、急性血管内溶血、肾脏损伤、骨关节病为主要临床特征。儿童期肝豆状核变性, 以肝病起病最多, 但临床上以神经系统症状起病者也并不少见, 甚至每个系统都有作为首发症状的报道。治疗包括饮食控制、药物治疗和肝脏移植。药物治疗主要是青霉胺、曲恩汀、二巯基丙醇、二巯丙磺酸钠、二巯基丁二钠、连四硫代钼酸铵、锌剂。大多数内科整合治疗有效, 但对于部分失代偿肝硬化和暴发性肝豆状核变性, 肝脏移植已成为肝豆状核变性治疗的主要手段。肝豆状核变性基因为 $ATP7B$ , 编码一种P型铜转运ATP酶, 其基因突变是导致肝豆状核变性的根本病因。现就肝豆状核变性的历史、药物治疗及肝脏移植的进展作一综述。

## 1 肝豆状核变性的历史

1912年, Wilson<sup>[1,2]</sup>最早系统的描述此病, 表现为进行性中枢系统退行性变, 家族遗传性神经系统疾病伴肝硬化的综合病征, 描述了4例其随访的同类疾病, 以及8例在文献中发现的相似病例。1913年, Rumpel研究认为肝豆状核变性的病因是肝脏铜负荷的增加。1921年, Hall将此病定名为肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration), 认为其可能是一种常染色体隐性遗传病。1948年, Mandelbrote等<sup>[3]</sup>临床报告发现肝豆状核变性患者尿铜排出量增加; 同

年, Cumings<sup>[4]</sup>发现肝豆状核变性患者脑内铜的大量沉积, 特别是在豆状核和丘脑。1951年, Cumings<sup>[5]</sup>试使用二巯基丙醇(british anti-lewisite, BAL)治疗肝豆状核变性, 因此BAL是第一种治疗肝豆状核变性的药物, 至今仍作为三线用药在很小范围内应用。1952年, Scheinberg等<sup>[6]</sup>的研究中发现肝豆状核变性患者的铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)减低, 是肝豆状核变性最重要的血生化改变之一。1956年, Walshe<sup>[7,8]</sup>发现青霉胺可增加肝豆状核变性患者尿铜的排出, 从而改善临床症状, 并开始应用青霉胺治疗肝豆状核变性。1968年, Steinlieb等<sup>[9]</sup>通过深入研究认为青霉胺可以阻止肝豆状核变性患者的神经系统和肝脏损伤。1961年, Schouwink发现锌剂可阻止铜在肠道内的吸收, 可能对治疗有效, 遗憾的是论文没有公开发表。1973年Walshe<sup>[10]</sup>最早使用曲恩汀治疗肝豆状核变性, 并于1982年提出曲恩汀可作为青霉胺不耐受的替代药物<sup>[11]</sup>, 随着对曲恩汀治疗经验的不断丰富, 曲恩汀目前已成为了以肝病为主要症状患者的首选药物。1985年Frydman等<sup>[12]</sup>首先将肝豆状核变性基因定位于13q。1986年, Walshe<sup>[13]</sup>发现连四硫代钼酸铵(tetrathiomolybdate, TTM)可使血清游离铜下降, 增加尿铜排泄, 迅速改变患者症状, 近年来作为以神经症状为主要表现患者的首选药物。随着对肝豆状核变性基因研究的逐步深入, 肝豆状核变性基因 $ATP7B$ 在20世纪90年代初被最终定位在13q14-q21<sup>[14,15]</sup>。1993年,  $ATP7B$ 基因被世界上3个不同的研究小组<sup>[16-18]</sup>几乎同时克隆, 肝豆状核变性的研究进入基因时代。肝豆状核变性的基因突变, 具有地域性和种属依赖性。14号外显子的His1069Gln和18号外显子的Gly1266Arg为欧洲人肝豆状核变性基因突变热点, 而中国和东亚地区的突变热点是8号外显子的Arg778Leu/Gln突变。

## 2 青霉胺在肝豆状核变性治疗的应用

青霉胺是一种非特异性的金属螯合剂, 对肝豆状核变性的疗效可靠, 通过螯合铜、锌等金属离子, 自尿中排出。临床推荐自小剂量逐渐加量至预期剂量。青霉胺不良反应较多, 近期的不良反应表现为过敏反应, 发热、皮疹、淋巴结肿大、全血细胞减少; 远期表现为蛋白尿和骨髓抑制, 肾病综合征、系统性红斑狼疮、

Goodpasture综合征、视神经炎、粒细胞减少、血小板减少、肌肉无力、低IgA血症, 味觉丧失、过敏反应等。最严重的是皮肤损害, 包括皮肤病表皮松懈, 天疱疮等。一般认为, 对暴发性肝豆状核变性、治疗后仍出现肝功能衰竭、严重的肝硬化青霉胺的药物治疗可能无效<sup>[19]</sup>, 应行急诊肝移植; 但欧洲研究认为, 即使是暴发性肝豆状核变性, 在肝移植等待期间, 也应该给予螯合治疗。而临床上出现严重不良反应, 停药观察恢复后, 青霉胺可从小剂量开始, 与泼尼松联合应用直到耐受。

初始治疗开始, 神经症状可能一过性的加重, 继续治疗或改变剂量可能好转<sup>[20,21]</sup>, Walshe<sup>[21]</sup>在137例以神经系统为主要症状的肝豆状核变性的研究中发现, 57例效果良好, 36例改善良好, 但初始治疗即有30例出现神经症状加重; 而Brewer等<sup>[22]</sup>认为神经症状加重的反应至少50%不可逆, 尤其值得重视。神经症状的加重不仅见于青霉胺, 也可见于其他治疗药物<sup>[23]</sup>。国内研究者经验认为对肝豆状核变性的语言功能障碍、震颤、肌强直和运动迟缓以及流涎等症状改善较好, 而对吞咽困难, 痉挛扭转, 舞蹈样不自主动作无效甚至可加重, 在临床中应特别注意<sup>[24]</sup>。

### 3 曲恩汀在肝豆状核变性治疗的应用

曲恩汀(trientine)即三乙烯羟化四甲胺(triethylene tetramine dihydrochloride, TETA)的适应证最初定为对青霉胺治疗不能耐受的肝豆状核变性的患者, 临床应用经验较少, 不良反应不完全明确。Walshe<sup>[10]</sup>于1973年对18例14-43岁的肝豆状核变性患者应用了TETA, 并在1982年报道<sup>[11]</sup>了20例因青霉胺不耐受而转换为TETA治疗的肝豆状核变性患者, 其中包括6例在孕期应用病例, 胎儿发育正常。而Dahlman等<sup>[25]</sup>的19例10-58岁患者中, 2例初始治疗, 17例青霉胺不耐受而转换, 平均观察时间为8.5年, 结果为完全康复7例, 神经症状的加重6例, 死亡3例, 因进行性肝脏衰竭最终行肝移植2例。Brewer等<sup>[26]</sup>另一项关于TTM和TETA治疗以神经症状为主要表现的肝豆状核变性文章中, 23例为TETA联合锌剂, 出现神经症状的加重6例, 贫血1例, 死亡4例。

Askari等<sup>[27]</sup>治疗的9例肝豆状核变性的患者, 8例为肝病表现, 1例同时合并神经症状,

CTP评分系统自9-13分, 其中8例超过10分, 2例Nazer评分超过7分, 均达到了肝移植的标准, 接受TETA联合锌剂治疗6 mo, 肝功能均恢复正常, CTP降低到5分以下, 另有3例经肝脏活检提示纤维化程度减低。认为TETA联合锌剂应该作为肝豆状核变性合并肝功能衰竭的初始治疗。

在最近的研究中, Kings的研究者<sup>[28]</sup>回顾了1981-2006年的96例肝豆状核变性患儿, 其中16例应用TETA, 3例作为初始治疗, 13例由青霉胺转换, 发现血尿4例, 骨髓抑制3例, 中性粒细胞减少症3例, 无法坚持3例。3例无法坚持者的原因为顽固过敏性皮疹, 低铜排出量以及依从性问题, 提示了较小的不良反应以及在儿科的应用的前景。

### 4 连四硫代钼酸铵在肝豆状核变性治疗的应用

TTM通过结合食物中的铜, 减少铜的吸收, 在体内与铜络合成Cu(MoS<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 自尿液中排出。不良反应主要是骨髓抑制和贫血, 一般认为停药后即可恢复, 另有研究认为其导致成长动物的骨骼发育畸形, 因此限制了其在儿童的应用。TTM可作为神经系统为主要表现的肝豆状核变性患者的首选用药<sup>[29,30]</sup>, 短期内即可改善症状, 用药2 wk可使金属铜对机体损害停止。TTM作为初始治疗时, 维持8 wk后接替以锌剂治疗。

Brewer等<sup>[31]</sup>在1994年治疗了17例以神经系统为主要症状的肝豆状核变性, 给予TTM用药8 wk后效果明显, 且随访1-5年恢复良好, 未发现神经症状加重; 而在2006年<sup>[27]</sup>48例以神经系统为主要症状的肝豆状核变性, 其中TTM联合锌剂治疗组25例, 曲恩汀联合锌剂治疗组23例, TTM组出现1例神经症状加重, 3例贫血和粒细胞减少, 4例转氨酶升高; 而曲恩汀组6例神经症状加重, 1例贫血, 4例死亡, 提示在以神经症状为主要表现的肝豆状核变性治疗中, TTM是更好的选择。

### 5 锌剂在肝豆状核变性治疗的应用

锌和铜在肠腔内存在着竞争机制, 锌剂可抑制铜在胃肠道的吸收。锌剂治疗肝豆状核变性的机制是通过诱导肠黏膜和肝细胞合成金属硫蛋白(metallothionein, MT)而实现, MT与铜有较高的亲和力, 从而竞争性地抑制铜在肠道吸

### ■ 相关报道

“肝豆状核变性的肝脏病理和超微结构”, 《河北医科大学学报》, 系统描述了亲体部分肝移植患儿的肝脏病理学。“亲体部分肝移植治疗肝豆状核变性”, 《实用儿科临床杂志》, 河北省第一例亲体部分肝移植的临床及病理资料。“Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature”, 《欧洲儿科杂志》, 回顾了Kings应用曲恩汀治疗儿童期肝豆状核变性的病例。“Increased sensitivity of apolipoprotein E knockout mice to copper-induced oxidative injury to the liver”, *BBRC*, 观察饮食铜诱导ApoE基因敲除小鼠的肝脏氧化应激变化, 探讨肝豆状核变性基因型和临床表型的差异。



### ■ 创新盘点

对肝豆状核变性的历史做了较为清晰的梳理, 有助于临床医生了解认识这一疾病。

收, 使粪铜排出增加。锌剂的不良反应小, 主要是胃肠道刺激, 以及少见的转氨酶升高, 高密度脂蛋白减低, 淋巴细胞减低等。

自Schouwink最初应用锌剂治疗肝豆状核变性之后, Hoogenraad等<sup>[32]</sup>继续随访了部分患者, 推荐锌剂作为替代药物的临床应用。目前适应证是无症状、轻度或经长期青霉胺治疗临床症状基本消失的患者的维持治疗<sup>[33,34]</sup>。

在儿童期, 锌剂也被认为是一种安全、有效药物。Brewer等<sup>[35]</sup>报道的34例3.2-17.7岁的患儿, 仅4例出现了胃肠道不适, 但表现出高密度脂蛋白, 以及高密度脂蛋白/总胆固醇比值的减低, 需要进一步的观察, 在成人没有类似情况的发生。作为肝豆状核变性孕期的维持治疗<sup>[36]</sup>, 也达到了满意效果。

## 6 其他药物在肝豆状核变性治疗的应用

BAL可以增加尿铜的排泄, 是第一个治疗肝豆状核变性的临床药物<sup>[5]</sup>, 但不良反应较多, 有发热、皮疹、恶心、呕吐、黏膜烧灼感、注射部位疼痛等, 重症甚至导致急性肝功能衰竭, 不能用于肾功能不全患者, 目前趋于淘汰。

二巯丙磺酸钠, 最早由Konovalov在莫斯科应用于肝豆状核变性患者, 目前在欧洲作为不能耐受青霉胺和曲恩汀的三线用药<sup>[37]</sup>, 因其有可增加溶血的危险, 不能用于溶血性贫血的患者<sup>[38]</sup>。

二巯基丁二酸钠是1954年中国医学科学院上海药物研究所筛选出来的金属解毒药, 在国内小范围内使用。其不良反应主要是胃肠道反应, 过敏反应, 以及血小板减少。1963年, 上海瑞金医院首先开展二巯基丁二酸钠用于肝豆状核变性的临床研究。其后, 国内有较多应用例数的报道<sup>[39]</sup>。

## 7 肝脏移植在肝豆状核变性治疗的应用

Strazi于1963年完成全球首例人同种异体肝脏移植, 并于1967年成功实施了首例儿童肝脏移植。自1967年至1979年, Otte<sup>[40]</sup>完成了84例儿童的肝脏移植, 但因为缺乏免疫抑制剂的保护, 2年的生存率仅为30%。直到20世纪80年代初随着环孢菌素的应用, 儿童期的肝脏移植才有了实际意义上的发展。1984年Bismuth等<sup>[41]</sup>成功开展减体积肝脏移植(reduced-size liver transplantation, RSLT), 将供体部分切除, 将肝脏的一叶或左外侧叶作为供肝, 从而使

儿童受体可以接受成人供肝, RSLT一度被认为是儿童肝脏移植的国际标准。随后在1988年, Pichlmayr等<sup>[42]</sup>首次施行了劈离式肝脏移植(split-liver transplantation, SLT), 按照解剖结构, 将一供肝劈裂成两部分, 供两位受体使用。通常右半部分给成人患者, 而左半部分给儿童, 最大程度地利用了供肝。SLT的发展和应用, 在儿童肝脏移植的发展中具有重要的意义。

1989年Raia等<sup>[43]</sup>实施首例活体肝脏移植(living related liver transplantation, LRLT)。活体肝移植根据供肝来源, 有血缘关系者供肝(三代以内)称亲体部分肝移植, 无血缘关系者供肝称异体部分肝移植。我国针对肝豆状核变性患儿的LRLT的发展迅速, 近十几年来出现多数报道<sup>[44-46]</sup>。

肝豆状核变性患儿的肝脏移植指征是, 肝豆状核变性暴发性肝衰和出血或肾衰; 在不间断的整合治疗中仍发展为肝衰; 不可逆肝硬化进展中的终末期肝病, 对治疗无反应的患者。以暴发性肝功能衰竭起病, 肝移植基本则是唯一手段<sup>[47]</sup>。多研究中心的实验证明, 肝豆状核变性患者接受肝移植术后可改善肝豆状核变性患者的神经症状, 但对于单纯以神经系统症状为临床表现而无严重肝病表现的患者, 不提倡肝脏移植治疗。多种系统评估模型如Child-Pugh、Nazar<sup>[48]</sup>, 修订后的Kings评分<sup>[49]</sup>以及终末期肝病模型MELD、PELD<sup>[50]</sup>均有助于术前评估的选择。

## 8 结论

肝豆状核变性的治疗包括饮食控制, 药物治疗和肝脏移植。早期药物治疗效果可靠, 肝脏移植已渐成为肝豆状核变性治疗的主要手段。

## 9 参考文献

- 1 Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-507 [DOI: 10.1093/brain/34.4.295]
- 2 Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Lancet* 1912; 1: 1115-1119 [DOI: 10.1016/S0140-6736(01)67414-2]
- 3 Mandelbrote BM, Stanier MW. Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. *Brain* 1948; 71: 212-228 [PMID: 18890915 DOI: 10.1093/brain/71.2.212]
- 4 Cumings JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain* 1948; 71: 410-415 [PMID: 18124738 DOI: 10.1093/brain/71.4.410]

- 5 Cumings JN. The effects of B. A. L. in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1951; 74: 10-22 [PMID: 14830662 DOI: 10.1093/brain/74.1.10]
- 6 Scheinberg IH, Gitlin D. Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 1952; 116: 484-485 [PMID: 12994898]
- 7 Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21: 487-495 [PMID: 13362281 DOI: 10.1016/0002-9343(56)90066-3]
- 8 Walshe JM. Wilson's disease; new oral therapy. *Lancet* 1956; 270: 25-26 [PMID: 13279157 DOI: 10.1016/S0140-6736(56)91859-1]
- 9 Sternlieb I, Scheinberg IH. Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 1968; 278: 352-359 [PMID: 5635646 DOI: 10.1056/NEJM196802152780702]
- 10 Walshe JM. Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med* 1973; 42: 441-452 [PMID: 4728043 DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067346]
- 11 Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982; 1: 643-647 [PMID: 6121964 DOI: 10.1016/S0140-6736(82)92201-2]
- 12 Frydman M, Bonn -Tamir B, Farrer LA, Conneally PM, Magazani A, Ashbel S, Goldwirth Z. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1819-1821 [PMID: 3856863 DOI: 10.1073/pnas.82.6.1819]
- 13 Walshe JM. Tetrathiomolybdate(mos4) as an anti-copper agent in man. In *Orphan Disease and Orphan Drugs*. Manchester: University Press, 1986: 76-88
- 14 Farrer LA, Bowcock AM, Hebert JM, Bonn -Tamir B, Sternlieb I, Giagheddu M, St George-Hyslop P, Frydman M, L ssner J, Demelia L. Predictive testing for Wilson's disease using tightly linked and flanking DNA markers. *Neurology* 1991; 41: 992-999 [PMID: 2067662 DOI: 10.1212/WNL.41.7.992]
- 15 White A, Tomfohrde J, Stewart E, Barnes R, Le Paslier D, Weissenbach J, Cavalli-Sforza L, Farrer L, Bowcock A. A 4.5-megabase yeast artificial chromosome contig from human chromosome 13q14.3 ordering 9 polymorphic microsatellites (22 sequence-tagged sites) tightly linked to the Wilson disease locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10105-10109 [PMID: 8234264 DOI: 10.1073/pnas.90.21.10105]
- 16 Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-337 [PMID: 8298639 DOI: 10.1038/ng1293-327]
- 17 Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, Tanzi RE, Chernov I, Devoto M, Brzustowicz LM, Cayanis E, Vitale E, Russo JJ. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 338-343 [PMID: 8298640 DOI: 10.1038/ng1293-338]
- 18 Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 271-277 [PMID: 8250934 DOI: 10.1006/bbrc.1993.2471]
- 19 Sokol RJ, Francis PD, Gold SH, Ford DM, Lum GM, Ambruso DR. Orthotopic liver transplantation for acute fulminant Wilson disease. *J Pediatr* 1985; 107: 549-552 [PMID: 3900322 DOI: 10.1016/S0022-3476(85)80016-0]
- 20 Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, Hill G, Aisen AM, Gabrielsen T, Brewer GJ. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. Correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987; 44: 365-370 [PMID: 3827691 DOI: 10.1001/archneur.1987.00520160007005]
- 21 Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q J Med* 1993; 86: 197-204 [PMID: 8369040 DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068791]
- 22 Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987; 44: 490-493 [PMID: 3579660]
- 23 Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1991; 164: 29-35 [PMID: 1926144 DOI: 10.1620/tjem.164.29]
- 24 黄丽, 李洵桦, 梁秀龄, 李爱萍, 庄甲军. 影响肝豆状核变性患者预后及疗效因素的研究. *中国神经精神疾病杂志* 2006; 32: 11-14
- 25 Dahlman T, Hartvig P, L fholm M, Nordlinder H, L f L, Westermarck K. Long-term treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *QJM* 1995; 88: 609-616 [PMID: 7583074 DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a069109]
- 26 Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, Hedera P, Moretti P, Fink JK, Tankanow R, Dick RB, Sitterly J. 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. *Arch Neurol* 2006; 63: 521-527 [PMID: 16606763 DOI: 10.1001/archneur.63.4.521]
- 27 Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 385-390 [PMID: 14713890 DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00157-4]
- 28 Taylor RM, Chen Y, Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1061-1068 [PMID: 19066958 DOI: 10.1007/s00431-008-0886-8]
- 29 Danks DM. Copper-induced dystonia secondary to cholestatic liver disease. *Lancet* 1990; 335: 410 [PMID: 1968134 DOI: 10.1016/0140-6736(90)90240-6]
- 30 Danks DM. Copper and liver disease. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 142-148 [PMID: 2044580 DOI: 10.1007/

#### 应用要点

对肝豆状核变性的治疗进行了较为系统的描述, 有利于临床医生掌握适应证。

# 同行评价

本文回顾了肝豆状核变性这一疾病从临床发现到基因诊断的近百年历史, 同时为大家详实讲述了药物治疗方案的变迁, 文献搜集较为充分, 兼顾国内外不同特点, 言语流畅, 娓娓道来, 使读者对该病的认识逐渐丰富全面起来。

- 31 Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, Wang Y, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kluin K, Fink JK, Aisen A. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Arch Neurol* 1994; 51: 545-554 [PMID: 8198464 DOI: 10.1001/archneur.1994.00540180023009]
- 32 Hoogenraad TU, Van den Hamer CJ, Van Hattum J. Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc sulphate: two case reports. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 273-276 [PMID: 6430436 DOI: 10.1136/bmj.289.6440.273]
- 33 Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with zinc sulphate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 558-559 [PMID: 6432188 DOI: 10.1136/bmj.289.6444.558-c]
- 34 Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 264-278 [PMID: 9794697 DOI: 10.1016/S0022-2143(98)90039-7]
- 35 Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluin KJ, Daniels S. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 191-198 [PMID: 11241029 DOI: 10.1067/mlc.2001.113037]
- 36 Nunns D, Hawthorne B, Goulding P, Maresh M. Wilson's disease in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 141-143 [PMID: 7493698 DOI: 10.1016/0301-2115(95)02159-5]
- 37 Walshe JM. Unithiol in Wilson's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 673-674 [PMID: 3918711 DOI: 10.1136/bmj.290.6469.673]
- 38 Aaseth J, Ribarov S, Bochev P. The interaction of copper (Cu++) with the erythrocyte membrane and 2, 3-dimercaptopropanesulphonate in vitro: a source of activated oxygen species. *Pharmacol Toxicol* 1987; 61: 250-253 [PMID: 3432203]
- 39 杨任民. 肝豆状核变性的治疗. *中国实用儿科杂志* 2000; 15: 79-80
- 40 Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant* 2002; 6: 378-387 [PMID: 12390423 DOI: 10.1034/j.1399-3046.2002.01082.x]
- 41 Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984; 95: 367-370 [PMID: 6367125 DOI: 10.1016/S0022-3468(85)80431-0]
- 42 Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373: 127-130 [PMID: 3287073 DOI: 10.1007/BF01262776]
- 43 Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989; 2: 497 [PMID: 2570198 DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92101-6]
- 44 窦科峰, 管文贤, 李开宗, 高志清, 付由池, 陈勇, 李海民, 岳树强. 辅助性原位活体肝部分移植一例报告. *中华普通外科杂志* 2002; 17: 197-199
- 45 张峰, 王学浩, 李相成, 刘军, 秦红波. 亲体部分肝移植治疗Wilson病20例报告. *中华普通外科杂志* 2004; 19: 459-460
- 46 陈源, 张会丰, 冯琳, 李根山. 亲体部分肝移植治疗肝豆状核变性. *实用儿科临床杂志* 2006; 21: 505-506
- 47 Kraut JR, Yogev R. Fatal fulminant hepatitis with hemolysis in Wilson's disease. Criteria for diagnosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1984; 23: 637-640 [PMID: 6488663 DOI: 10.1177/000992288402301106]
- 48 Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986; 27: 1377-1381 [PMID: 3792921 DOI: 10.1136/gut.27.11.1377]
- 49 Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 441-448 [PMID: 15776453 DOI: 10.1002/lt.20352]
- 50 Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580 [PMID: 11460223 DOI: 10.1053/jlts.2001.25879]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

