

他疾病引起的共济失调,如各种农药中毒、酒精中毒及一些重金属中毒和糖尿病等。国内唐北沙等对 HA 的临床与诱发电位进行了统计分析,58 例 HA 患者 VEP、脑干诱发电位(BAEP)、正中神经体感诱发电位(MNSEP)、胫神经体感诱发电位(TNSEP)检查结果表明:TNSEP 异常率最高(77.58%),其次为 BAEP(58.62%)、MNSEP(48.28%)、VEP(22.41%)。VEP 异常表现有 p100 PL 延长,波幅减弱;BAEP 异常有 I、III、V 波消失或 PL 延长, I ~ III、III ~ IV、I ~ VI PL 延长;MNSEP 异常有 P9、P13、N20 消失或 PL 延长, P9 - P13、P13 - N20 PL 延长;TNSEP 异常有 P9、N22、P37 消失或 PL 延长, P9 - N22, N22 - P37 PL 延长,反映出 HA 的病理改变主要在神经系统的脊髓、脑干、小脑等部位,表现出神经系统多部位损害,也反映出 HA 存在早于临床表现的亚临床损害,诱发电位检查有助于 HA 的临床诊断。脑脊液检查在本组疾病可能有轻度的蛋白增高。代谢产物的测定如血丙酮酸脱氢酶、长链脂肪酸、脑脊液的芳香草酸及多巴胺测定都有助于诊断。另外,HA 患者红细胞内乙酰胆碱/胆碱活度高于正常对照组,

约为正常值的 4.5 倍,这可能是由于患者红细胞膜代谢及转运的异常导致了细胞膜胆碱载体转运的异常,使细胞内胆碱聚集,从而迫使胞内乙酰胆碱非正常合成,使其活性值远远高于正常值。在这里,乙酰胆碱的存在作用已不是神经递质的作用,可能是作为一种局部激素存在。

五、治疗

HA 迄今无特殊有效的治疗方法,主要是支持和对症治疗,对症治疗可用毒扁豆碱、胞二磷胆碱、卵磷脂、力奥来素、左旋多巴、加兰他敏等,而且肌肉注射水杨酸毒扁豆碱的疗效显著高于口服者;鞘内注射胞二磷胆碱疗效也远比静脉滴注为佳。其他药物如神经营养药、各种维生素、血管扩张药、多受体激动剂/拮抗剂等均可使用。配合针灸、理疗、按摩,鼓励和帮助患者进行功能锻炼等均能收到一定的疗效。尽管药物治疗有一定的疗效,但都并非特效治疗,对 HA 的根本性治疗有赖于目前正在积极研究的、用限制性片段长度多态性行基因诊断,并获得基因产品,进而给予基因治疗。

(收稿日期:2006-05-31)

肝豆状核变性的病因及诊疗进展

杨任民 张尊胜

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称 Wilson 病(WD),是常染色体遗传的铜代谢障碍疾病,人群中携带者频率约为 0.0110,基因频率为 0.0056,发病率约为 3/10 万。本病在神经遗传性疾病中最为常见,也是少数可以治疗的遗传病之一。近年来随着人们对 HLD 认识的提高,特别是高效低毒的铜螯合剂的不断发现以及现代医学特别是近年分子生物学的迅速发展,使 HLD 的治疗得到了长足的发展,同时也为 HLD 的彻底治疗带来了无限憧憬。如果能获得早期诊断、恰当的长期系统的驱铜治疗,往往可使患者享受与健康人一样的生活和寿命。

一、HLD 的基因定位研究

作者单位:230061 合肥,安徽中医学院神经病学研究所

1993 年底 HLD 基因同时被美国和加拿大的三个实验室克隆,编码一种 P 型铜转运 ATP 酶(ATP7B)。此后欧美学者对白种人 HLD 患者的 ATP7B 基因进行了大量研究,在 ATP7B 基因的 2、5、7、8、10、12 及 14 ~ 20 号外显子共发现 186 种突变存在。在这些欧美裔 HLD 患者基因突变中,突变率最高的是 14 号和 18 号外显子。国内 1997 年杨任民等首次对 141 例中国人 HLD 患者的 ATP7B 基因突变进行研究,其中 4 例在 7 号外显子发现一种新的 Ser662Cys 错义突变,突变频率为 0.0140;翌年又发现第 18 外显子 3772delC 突变,突变频率为 0.1189。1999 ~ 2002 年国内已有较多报道,均证实第 8 和第 12 外显子可能是中国人的突变热区。

二、临床表现与分型

(一)亚临床型

一般为先证者的一级亲属,临床无症状,经铜代谢筛选检查时才发现,但 B 超、MRI 等检查可能有轻度异常改变。

(二) 显性型(临床表现型)

1. 脑型:以脑部表现为首发症状和/或核心症状,肝脏症状不明显或较轻。(1)典型肝豆状核变性型:最为常见,临床特征为大多于 15 岁以前发病,震颤轻,肌僵直显著。(2)扭转痉挛型:大多为 HLD 型未经适当治疗的晚期病例。临床特征为全身高度扭转,不能自主活动、饮食和言语;四肢关节挛缩,阵发性痛性痉挛。(3)舞蹈型或舞蹈手足徐动型:较少见,临床特征为儿童多见,以脸面不自主扭动和四肢不规则、无节律地快速舞动、伴或不伴肢端缓慢扭动为特征。(4)假性硬化型:较为常见,临床特征为大多于 20 岁以后起病,全身震颤明显,肌僵直较轻。(5)精神障碍型:较少见,临床以精神障碍为首发症状和/或核心症状,而脑症状和肝症状均较轻或缺如,易误诊为精神分裂症等精神病。

2. 内脏型:(1)肝型:临床表现多种多样,常见的有:青少年期发生缓慢进行性脾肿大,酷似门静脉高压症;儿童期出现原因不明的进行性肝硬化腹水。(2)腹型:5~10 岁前突然发生严重黄疸、高度腹水,常伴发热,往往于 1 周至 1 个月内死亡,易误诊为“暴发性肝炎”。

(三) 其他

以骨骼症状及四肢肌肉萎缩为特征的骨肌型;以肾功能损害为特征的肾型等。

三、实验室及影像学检查

血清铜蓝蛋白测定:血清铜蓝蛋白明显降低。血清铜氧化酶测定:血清铜氧化酶活性降低。血清铜和尿铜测定:血清铜低,24 h 尿铜明显增高。电生理检查:脑电图(EEG)、脑干听觉诱发电位(BA-EP)检查部分异常。影像学检查:肝脏 B 超可显示岩层征型、脂肪浸润型、树枝光带型、结节型,阳性率为 93.43%。部分患者可有不同程度的腹水。颅脑 CT 示双侧基底节区对称性低密度影及脑萎缩的改变;脑 MRI 示基底节区 T₁ 低信号、T₂ 高信号,部分除基底节区有异常信号外,在颞部、脑干可发现有异常信号。

四、诊断与鉴别诊断

根据 Sternlieb 标准,具备其中 2 项者可诊断为 HLD:(1)神经系统的症状和体征。(2)具有肝损害的症状和临床表现。(3)眼裂隙灯下查角膜 K-F

环阳性。(4)血清铜蓝蛋白降低或铜氧化酶活性降低。非典型病例可根据临床表现,结合实验室铜代谢指标异常(24 h 尿铜排泄增多、血清铜减少),D-青霉胺治疗有效和阳性家族史。鉴别诊断应与肝炎和肝硬化及其他锥体外系疾病相鉴别。

五、治疗

(一) 药物治疗

1. 青霉胺(PCA):首次服药前应先做青霉素皮试,阴性后服用。常用量:成人 1000~2000 mg/d,儿童为 20~30 mg/(kg·d),分 3~4 次口服。缺点是副反应较多,长期服用可产生免疫复合体肾病、红斑狼疮等免疫性疾病和骨髓抑制。

2. 二巯基丁二钠(Na-DMS)和二巯基丁二酸(DMSA)。常用量:DMSA 口服成人 1.5~3.0 g/d,分 2~3 次服用;Na-DMS 1.0 g 溶于 10%葡萄糖液中缓慢静脉推注,每日 1~2 次,5~7 d 为 1 个疗程,每阶段治疗可注射 6~8 个疗程。每 2 个疗程间休息 2~3 d。副反应:恶心、呕吐、食欲不振;Na-DMS 可引起鼻出血、牙龈出血等。

3. 二巯基丙磺酸钠(sodium dimercaptosulphonate, DMPS):DMPS 是前苏联学者于 1954 年合成的巯基金属络合剂。它为二巯基丙醇(BAL)的磺酸钠盐。任明山等经研究发现,DMPS 是目前排铜效果最好的络合剂之一,而且副作用相对较少,是治疗 HLD 最有前途的药物之一。DMPS 肌肉注射或静脉注射后,血药浓度迅速达高峰,5~6 h 大部分排出,在体内主要先氧化为不完全氧化物,仍然具有巯基,有继续络合铜离子的作用,然后进一步氧化成四硫化合物从肾脏排出,故排铜作用强。剂量及用法:常规剂量为成人 1.0~1.5 g,每日 1 次,儿童 20 mg/(kg·d),溶于 5%葡萄糖 500 ml 中静脉滴注,每日 1 次,连续 6 d 为 1 个疗程,中间休息 2 d,共用 8~12 个疗程;也有采用冲击疗法。每 2 个疗程间歇 2~4 d,间歇期给予葡萄糖酸锌口服治疗。副反应及处理:DMPS 副反应较 BAL 等其他驱铜药少,如胃肠道反应、过敏反应、一过性白细胞减少等。另外,DMPS 对锌的络合也较强,故治疗过程中应同时注意补锌。

4. 三乙烯 2 羧化四甲胺(triethylene tetramine dihydrochloride, TETA):又名曲恩汀(trientine),与依地酸二钠钙(EDTA)为同一类制剂。1982 年美国食品与药物管理局(FDA)指定其为不能耐受 PCA 的 HLD 患者的治疗药物。TETA 为一种白色粉末,易溶

于水,口服易吸收。有人认为 TETA 可能通过与球蛋白竞争和铜络合,使尿排铜增加。TETA 排铜效果较高,副反应相对较少,缺点是价格昂贵,难于推广。用法:成人 400~800 mg,每日 3 次,饭前服用。本药副反应少,少数患者可见腹痛、皮疹、狼疮性肾炎等。

5. 锌剂:目前常用的口服锌剂有葡萄糖酸锌,而近年国外关于醋酸锌治疗 HLD 的研究增多,硫酸锌因其明显的胃肠道反应有被其他锌剂替代的趋势。锌的治疗剂量,各家不一。杨任民等研究发现,每日锌量 240 mg(葡萄糖酸锌 1.68 g),分 3 次口服,临床疗效、尿排铜等均明显优于其他低剂量组。醋酸锌等的剂量应以锌的含量折算。锌剂的副反应主要是胃肠道反应,主要见于服用硫酸锌的患者。葡萄糖酸锌反应轻,发生率低。

6. 钼剂:钼的硫酸盐或非硫酸盐自 1957 年 Bickel 首次用于治疗 HLD 以来,虽然实验研究较多,但直到最近有关的临床报道才逐渐增多。他们认为钼剂是一种高效低毒的驱铜剂。Brewer 等认为,四硫钼酸胺(tetrathiomolybdate, TM)对 HLD 临床症状的改善与 PCA 相当,而副作用(如早期使症状加重等)发生率则大大减少。钼化合物种类繁多,除 TM 外,还有二或三硫酸钼酸,但 Czachor 等认为只有 TM 可用于治疗 HLD。作用机制主要有:TM 在肠黏膜中形成钼与白蛋白的复合物,后者不能被肠黏膜吸收而随粪便排出;TM 限制肠黏膜对铜的吸收。TM 的用法和剂量各家报道有差异,如 Brewer 认为可于 8 周内将剂量由 120 mg 每日 1 次,逐渐加至 410 mg 每日 1 次,并维持治疗 3 年。而以前的学者报道的剂量远低于此,且建议不作为维持治疗,因过量的钼可能滞留在肝、脾及骨髓等内。TM 的副作用较少,主要是胃肠道反应,极少数病例可发生骨髓抑制。

(二)外科治疗

1. 脾切除术:HLD 合并脾肿大、脾功能亢进的患者,往往由于血细胞尤其是白细胞减少,使患者免疫力低下,易招致反复感染;多数驱铜药均不同程度地影响白细胞或血小板,难以长期治疗。此时脾切除成为必要。以前因脾切除术使原有症状明显加重且病死率较高而被列为慎重治疗方法,但近年来研究表明,只要做好术前准备、术后预防,以上不利因素多可避免。故脾切除需注意以下几点:(1)可能因手术后铜离子重新分布、手术创伤等原因,以前有学者报道脾切除的病例预后不佳,要么症状明显加

重,要么术后不久就死亡。故术前、术后均需加强驱铜。(2)术前给予保肝及对症处理等综合治疗,待肝功能好转并稳定后方可手术。(3)多有白细胞减少,为防止术后感染,术前应常规给予抗生素。(4)多存在肝功能低下,蛋白合成减少,以及腹肌强直等,为防止切口裂开,故切口应减张缝合并将拆线时间延迟至术后 12~14 d。另外,若同时合并有食道胃底静脉曲张,可同时给予血管处理。对门静脉高压的外科手术是门腔分流还是门奇静脉断流,意见难以统一。国内多行贲门周围血管断流术,而国外则倾向于门腔分流术。

2. 肝移植:早在 20 世纪 70 年代,国外许多学者曾一度开展此类手术,因多数病例存活时间短而令人失望。20 世纪 80 年代后再度兴起。无论术式的改进或术后生存时间的延长均获得很大提高。近几年国内也有开展此类手术的报道,但国内的治疗均限于慢性 HLD 患者,而国外近年肝移植治疗暴发性肝功能衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)成为热门。Suzuki 等对肝移植后铜代谢改变情况、神经系统症状的改善、影像学的变化及手术并发症进行了广泛的研究,并认为在精湛的手术和完备的围手术期处理条件下,肝移植术是治疗 HLD 的一种有效方法,特别是对于 FHF 的患者,有时可能是惟一的选择。

3. 基因治疗和肝细胞移植治疗的前景:1998 年,日本学者借助于 LEC(long evans cinnamon)大鼠这一模型,以腺病毒为载体率先开展了 HLD 的转基因治疗研究,结果显示在 2 周内 LEC 大鼠的血清铜蓝蛋白的氧化活性得到部分的恢复,甚至在短时间内达到完全正常的水平。进一步研究发现转基因的表达产物定位于高尔基体的光面,参与铜离子代谢,但所转基因 2 周后趋于沉默。由于 HLD 的基础病变器官为肝脏,而腺病毒载体直接由体循环注射时外源基因表达主要集中于肝脏,因此这是腺病毒载体的一个优势,但腺病毒载体同时具有较为强烈的毒性并可以引发机体免疫反应,诱发多重信号级联导致毒性反应,刺激细胞因子生成起始或加强免疫反应。同时体液免疫产生的抗纤维蛋白和五邻体基底的抗体协同作用,对病毒进行中和而使重复感染失效。在上述的实验中,一方面预示了基因治疗的应用价值和前景;另一方面,所转基因在大鼠肝脏仅仅表达 2 周,这也提示了将来 HLD 基因治疗的研究方向应着重于寻找高靶向性及高安全性的载体和

解决转基因沉默问题。肝细胞移植最早是原位肝移植(OLT)的一种过渡替代疗法,其意义在于向受体内输入正常的游离肝细胞,使移植的肝细胞在受体内存活、增殖并发挥正常肝细胞的功能,为受体提供一定的肝功能支持。特别是近几年,肝细胞移植已经由最初的 OLT 的替代疗法、辅助肝功能手段发展成为治疗肝代谢性、遗传性疾病的首选方案之一。“Exvivo”的基因治疗策略也大大丰富了肝细胞移植的内容,即通过各种转基因手段将目的基因转染至供体细胞,再进行移植,这种方法较直接的体内基因调控而言,危险性小、技术简单。迄今为止,全世界接受肝细胞移植的病例已经超过 100 例,并经过反复探索证实脾脏是最理想的移植部位。然而,由于成熟的肝细胞是高度分化的体细胞,增殖能力十分有限,特别是体外培养扩增十分困难,同时很难长时间维持其功能;并且也存在免疫排斥的问题,例如在受体的免疫功能正常时,如不采取一定的免疫抑制措施,移植的肝细胞在 4~7 d 内将被清除。日本学者 Malhi 等开展了成体肝细胞移植治疗 LEC 大鼠

的实验研究,证实成体肝细胞移植可以纠正 LEC 大鼠由于 ATP7B 基因缺陷而造成的体内铜代谢紊乱。

4. 干细胞移植治疗:1999 年 Peterson 最先在接受骨髓移植的受体鼠肝脏中发现了供体来源的肝细胞,同时发现接受肝移植的受体鼠肝脏中也有来自受体自身的肝细胞,从而提出骨髓干细胞可以分化为肝细胞。干细胞可以取自供体骨髓或外周血,取材方便,扩增能力较普通肝细胞强,可以很好地解决肝细胞移植的瓶颈问题,无疑将成为肝细胞移植治疗的新型“种子细胞”,也将是基因治疗的重要载体细胞。既然骨髓干细胞可以分化为肝细胞且具有正常肝细胞的功能,而 HLD 是原发于肝细胞功能缺陷而致铜代谢障碍的遗传性疾病;加之干细胞还可以分化为肝细胞以外的神经元等其他组织细胞,可能会对 HLD 的神经系统等损害同时具有治疗作用,理论上应该可以用干细胞移植来治疗 HLD,目前这方面的研究正在进行中。

(收稿日期:2006-05-31)

常见遗传性肌肉病变的研究进展

董万利

在各种遗传病中,神经系统遗传病种类繁多,有人估计达 2400 种,但绝大多数病种不常见。神经遗传病可见于任何年龄组,发病年龄从出生 1 个月到 60 岁,以 30 岁前较多见,其中又以 10~19 岁最多。但不同的病种有各自相对集中的发病年龄,死亡年龄高峰与其发病年龄高峰较相近,对患者的生命危害较大。男性患者明显多于女性患者,即使去除 X 连锁隐性遗传病,多数仍以男性患者为多。患者多有阳性家族史。

神经系统遗传病中又以遗传性肌肉病变最常见,多数临床医生甚至神经专科医生对其也是认识不足,造成本类疾病诊断较困难,易漏诊或误诊。为叙述方便将遗传性肌肉病变粗分为:(1)遗传性肌

病,是一组异质性的疾病,共同点是引起儿童期运动发育里程碑的延迟或其后的发作性无力,包括进行性肌营养不良和离子通道病。(2)代谢性肌病,也是一组异质性的疾病,共同点是除存在肌病的各种表现外还伴有某种代谢产物的异常贮积,包括线粒体肌病与糖原贮积性肌病。

一、进行性肌营养不良

进行性肌营养不良(progressive muscular dystrophy, PMD)是一组原发于肌肉组织的遗传性病变,多有家族史。特点是缓慢起病,进行性加重的肌肉萎缩与无力,有时伴有假性肥大。

1. 基因定位和主要基因产物:1986 年 Monaco 等首次将 Duchenne 型肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)依据其中抗肌营养不良蛋白(dystrophin)病变基因确定为性连锁隐性遗传病,

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院神经内科