



以脂肪肝为表现的肝豆状核变性

上海交通大学医学院附属新华医院
曹海霞



Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

上海交通大学医学院附属 **新华医院**

基本情况

- ❖ 患者，男，44岁。
- ❖ 主诉：乏力、嗜睡10余年，加重1月
- ❖ 入院时间：2016-7-30

现病史

患者于入院前10余年前无明显诱因下自觉乏力、嗜睡，平时易犯困，精神不佳。患者未予重视，未正规就诊治疗。1月余前患者自觉精神倦怠加重，且出现面色泛黄，故来我院门诊就诊，查肝功能提示ALT 32 U/L，AST 19 U/L, TBIL 10.8 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 3.4 $\mu\text{mol/L}$ ；腹部B超：慢性肝病超声表现，胆囊息肉，胰脾肾未见明显异常。患者病程中无寒战发热，无皮肤瘙痒及黄疸，无尿色加深。无尿频、尿急、尿痛、血尿。今为进一步治疗，门诊拟“乏力待查”收治入院。

体格检查

神志清，呼吸平稳，查体合作，应答切题。全身皮肤粘膜无黄染、皮疹、出血点。浅表淋巴结未及肿大。双瞳孔等大等圆，对光反射（+）。唇无绀。颈软，气管居中，颈静脉无怒张，甲状腺无肿大。两肺呼吸音清，未及干湿罗音。心前区无异常隆起，心率70次/分，律齐，心音可，未及额外心音，各瓣膜区未及病理性杂音，未及心包摩擦音。腹平软，无压痛、反跳痛及肌卫，肝脾肋下未及，移动性浊音（-），肠鸣音正常。双下肢无浮肿。神经系统（-）。BP120/70mmHg。BMI 24kg/m² WC 86cm。

既往病史

传染病史及药物过敏史

18岁时曾患肺结核，正规抗痨治疗后已治愈。青霉素过敏史。

手术外伤史

2012年因自发性股骨头坏死于上海第六人民医院行股骨头修补术，植入钢钉（具体不详），当时输注悬浮红细胞2u。否认外伤史

个人史

生于原籍，在当地生活与工作，吸烟30年，平均20支/天，已戒半月。否认嗜酒史，否认疫水、疫地接触史，否认冶游史。

家族史

否认家族性疾病、遗传性疾病、家族精神性疾病史。

实验室检查

- ❖ **血常规**：WBC $7.1 \times 10^9/L$ ，N% 49.1%，RBC $5 \times 10^{12}/L$ ，Hb 149 g/L，PLT $100 \times 10^9/L$ ，CRP <8 mg/L
- ❖ **尿常规**：黄色，清澈，尿比重 1.015，尿酸碱度 5.00，尿蛋白 阴性，**尿糖 500.0 mg/dl**
- ❖ **粪常规+OB (-)**
- ❖ **肝功能**：胆汁酸 8.9 $\mu\text{mol/L}$ ，ALT 45 U/L，AST 27 U/L，ALP 80 U/L，GGT 56.0 U/L，TBIL 15.8 $\mu\text{mol/L}$ ，DBIL 4.1 $\mu\text{mol/L}$ ，总蛋白 65.2 g/L，白蛋白 40.5 g/L，球蛋白 24.7 g/L，白球比例 1.64，AST:ALT 0.60
- ❖ **肾功能**：正常。
- ❖ **糖代谢**：**FBS 8.67 mmol/L**，Insulin(空腹) 36.67 pmol/L，C-肽 0.90 nmol/l，**HbA1C 8.10 %** **HOMA-IR=2.01**
- ❖ **甲状腺功能**：正常。
- ❖ **肿瘤指标**：正常。

实验室检查

❖ 肝炎病毒学指标：

HAV-IgM(-)

HBsAg (-) **HBsAb (+)** HBeAg (-)HBeAb (-) HBcAb (+) ,HBV-DNA(-)

HCV-AB-IgG(-)

HEV-AB-IgM(-),HEV-AB-IgG(-)

非嗜肝病毒 (CMV EBV 风疹病毒) IgM均阴性。

❖ TP-Ab (-) HIV (-)

❖ 免疫球蛋白：IgG IgG4 IgM均正常。

❖ ANA14项+滴度：(-)。

❖ 自免肝相关指标：LKM LC-1 SLA SMA等均阴性。

❖ AMA AMA-M2均阴性。

影像学检查

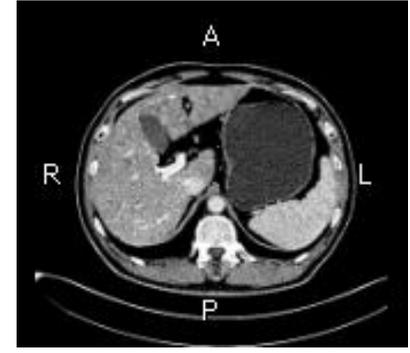
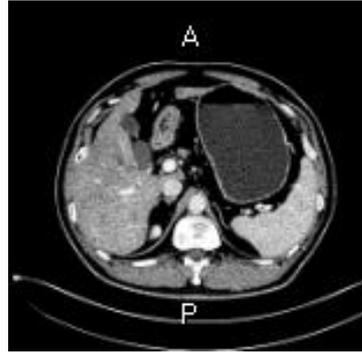
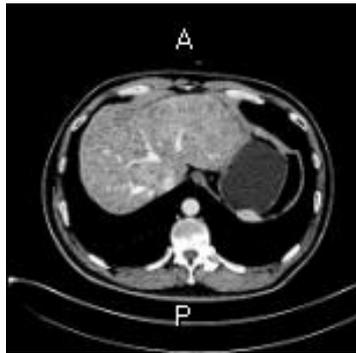
腹部超声：肝左叶长64mm，厚73mm，右叶斜径117mm；肝脏形态大小尚正常，包膜尚光整，内部回声强弱不等，增强、增粗，呈结节样改变. 门静脉内径约9mm.

印象：慢性肝病超声表现

Fibroscan: CAP 312 E 14.3KPa

影像学检查

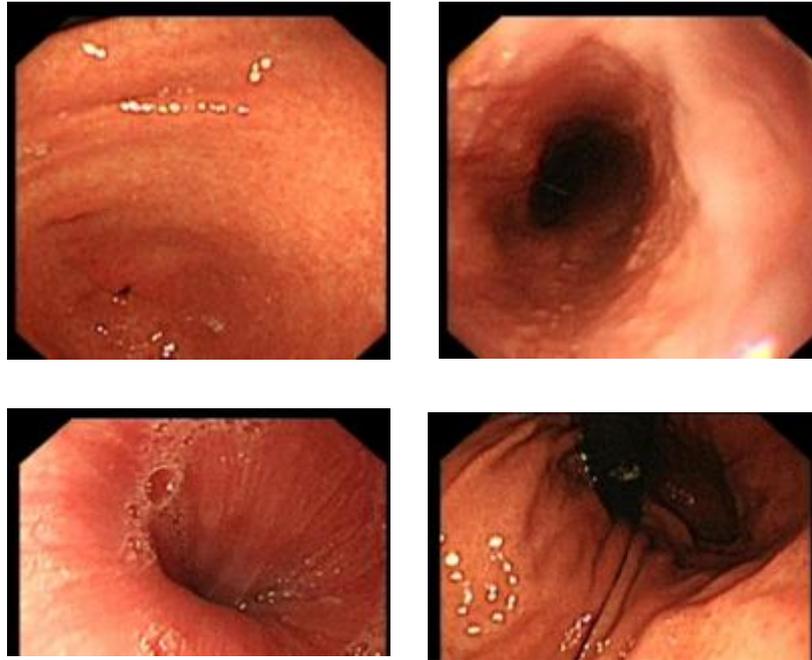
腹部CT



肝脏形态欠佳，局部呈波浪样改变，肝脏密度不均匀，内见散在低密度灶，增强后不均匀强化影，胆囊内见致密影，脾脏和胰腺形态、密度无明显异常，两侧肾脏位置大小正常，肾实质内未见明显异常密度影，腹腔内及腹膜后未见明显肿大淋巴结影。

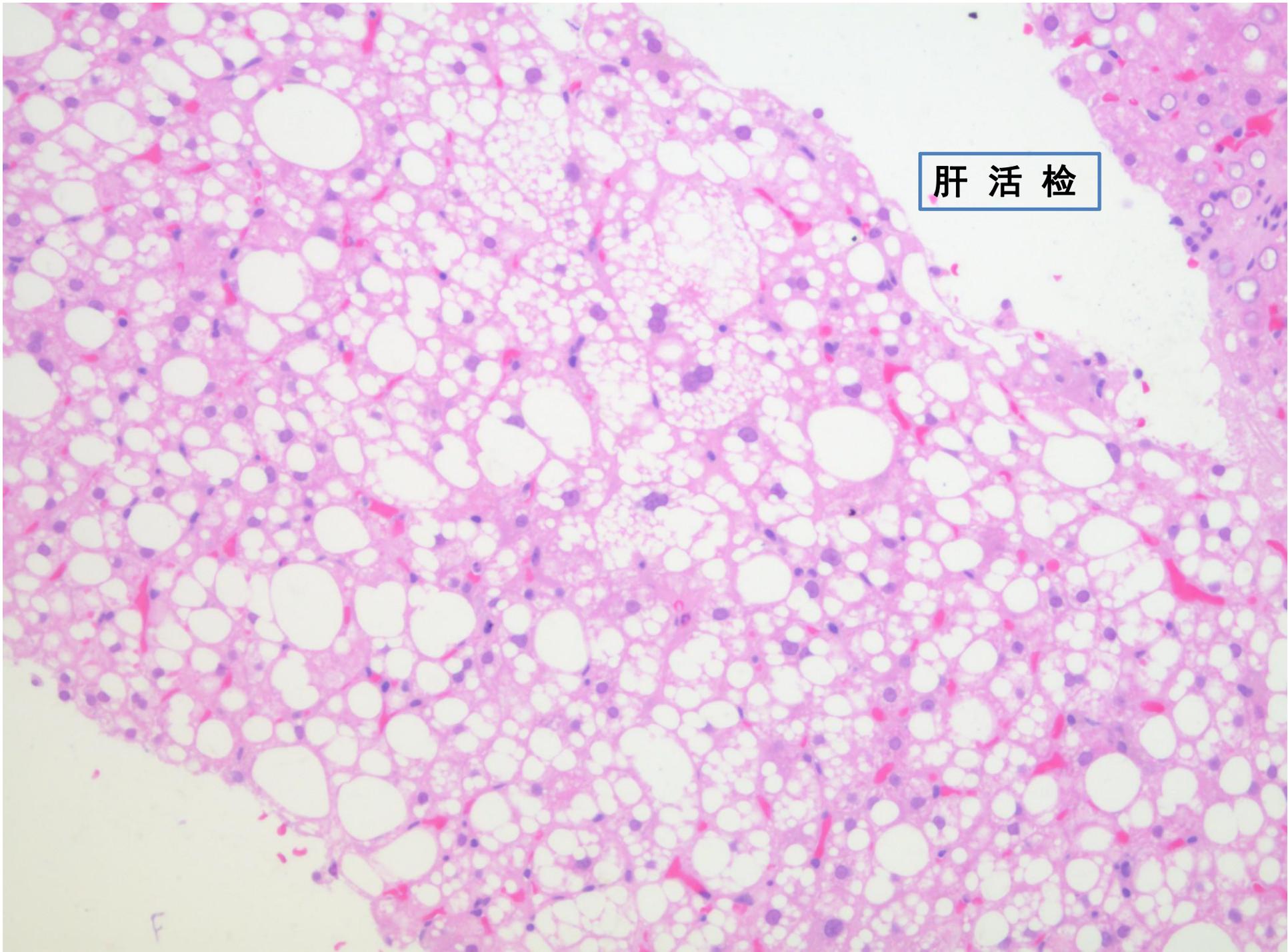
印象：肝硬化、胆囊结石。

胃 镜

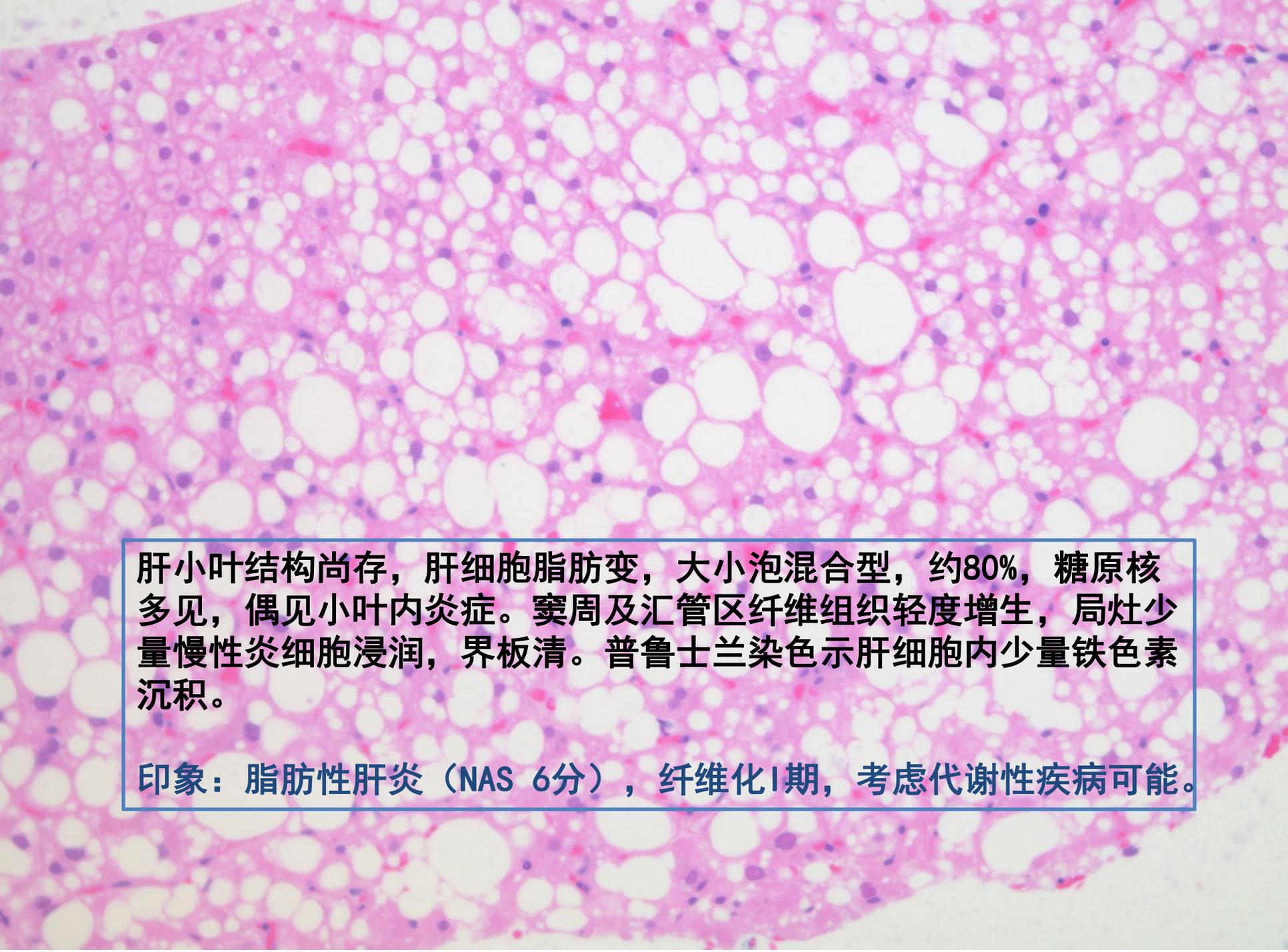


反流性食管炎（LA-A），糜烂性胃窦炎。

肝活檢



F

The image is a high-magnification photomicrograph of liver tissue stained with hematoxylin and eosin (H&E). The liver architecture is partially preserved, showing a lobular pattern. The hepatocytes are significantly affected by steatosis, with numerous large, clear, vacuolated cytoplasmic spaces representing lipid droplets. The nuclei are stained dark purple, and some are visible within the lipid-laden cells. There is evidence of inflammation, with small, dark-staining inflammatory cells scattered throughout the tissue. The overall appearance is consistent with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or alcoholic liver disease (ALD) in the early stages.

肝小叶结构尚存，肝细胞脂肪变，大小泡混合型，约80%，糖原核多见，偶见小叶内炎症。窦周及汇管区纤维组织轻度增生，局灶少量慢性炎细胞浸润，界板清。普鲁士兰染色示肝细胞内少量铁色素沉积。

印象：脂肪性肝炎（NAS 6分），纤维化I期，考虑代谢性疾病可能。

病史小结

1

中年男性，慢性起病，以“乏力、嗜睡10年余”为主诉。

2

实验室检查提示肝功能正常，病毒性肝炎及自身免疫性肝病指标均阴性。

3

肝活检提示脂肪性肝炎，患者无长期饮酒史。

4

影像学检查提示肝硬化不能除外。

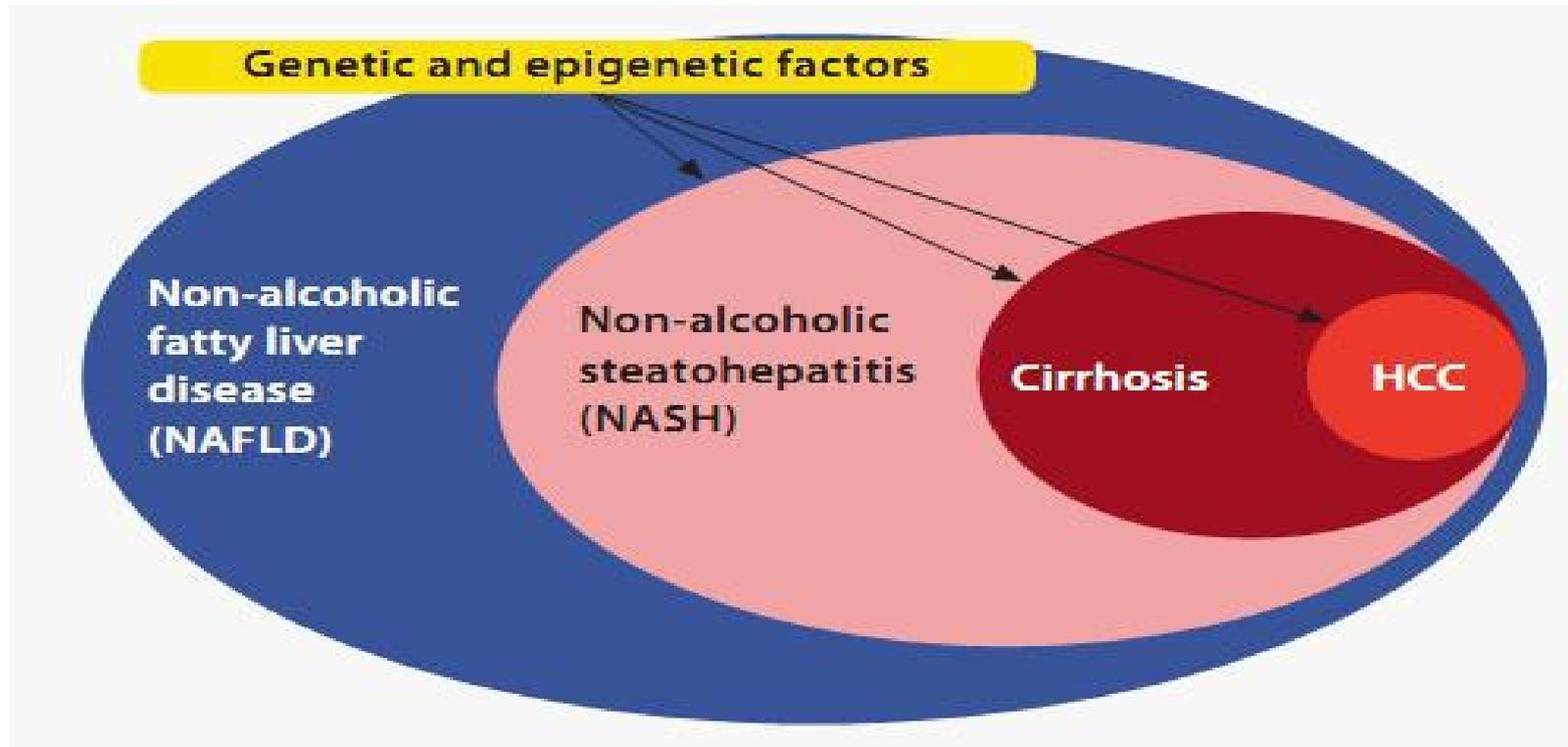
5

糖代谢异常、有胰岛素抵抗。

初步诊断

- 非酒精性脂肪肝性肝炎
(**Non Alcoholic Steatohepatitis, NASH**)
- 2型糖尿病

NAFLD的疾病谱



Rinella ME. JAMA , 2015; 313:2263-73.

全球NAFLD流行病学

Nat Rev 2018;15:11-20

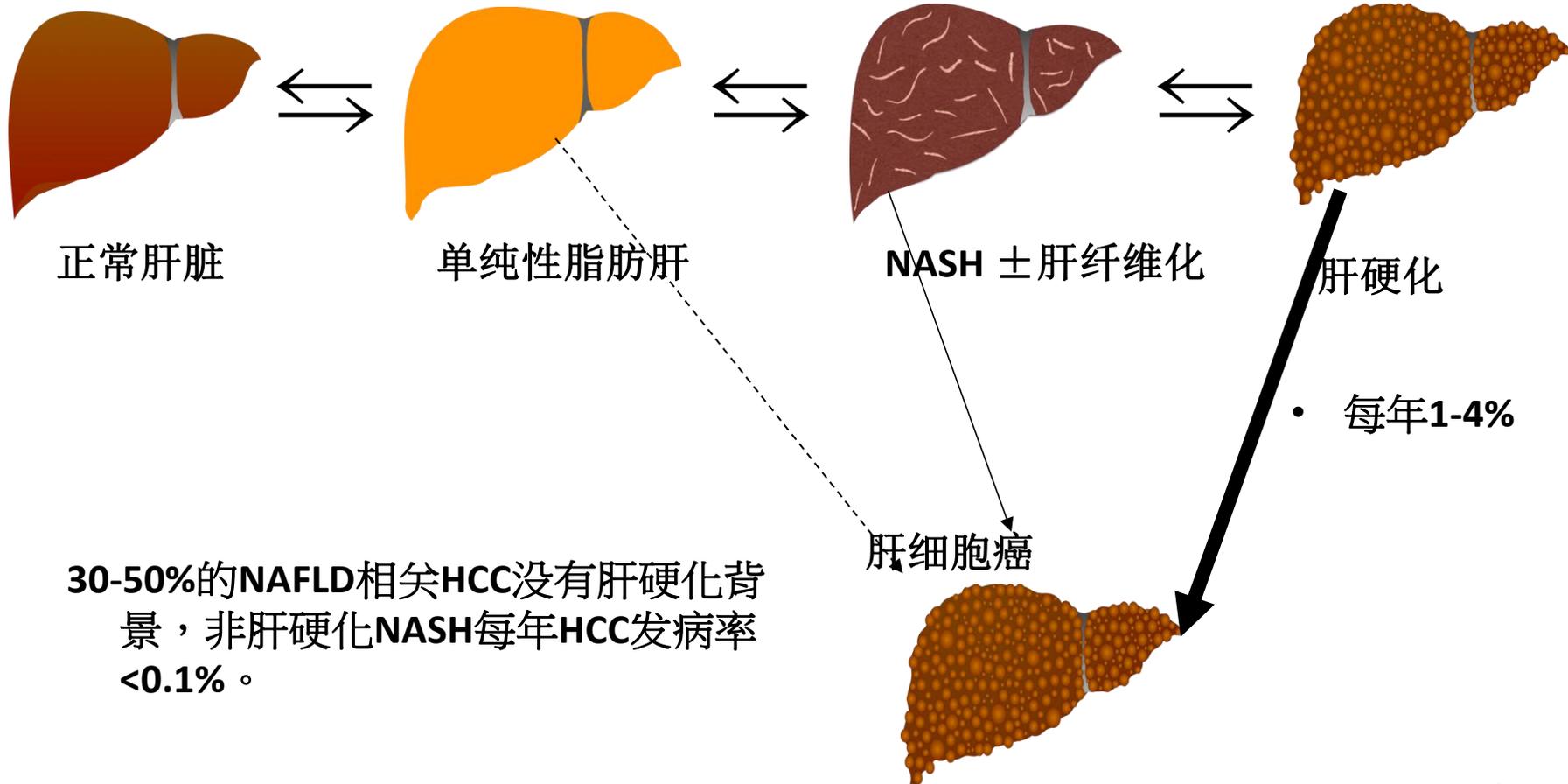


亚洲NAFLD自然史

NAFLD年发病率 3-4%;
改变生活方式使60%
的NAFLD 缓解

25%的单纯性脂肪肝进展
为NASH，后者很难自
发缓解

单纯性脂肪肝和NASH患者每14年
和7年纤维化进展一级；至今
无肝硬化逆转的报道



The Global Burden of Liver Disease: The Major Impact of China

**Table 1. Etiologies of Liver Diseases
World-wide and in China**

Category	Worldwide (%)	Euro-America (%)	China (%)
HBV infection history	2 billion		
HBsAg positive	350-400 million	<10 million (<1)	93 million (7.18)
Anti-HCV positive	200 million (3)	>30 million (2-3)	10 million (<1.0)
ALD (adult)	>150 million	84 million (7.4)	60 million (4.5)
NAFLD	>600 million	400 million (20%-33%)	200 million (15)
Total	>1,300 million	>500 million	> 400 million

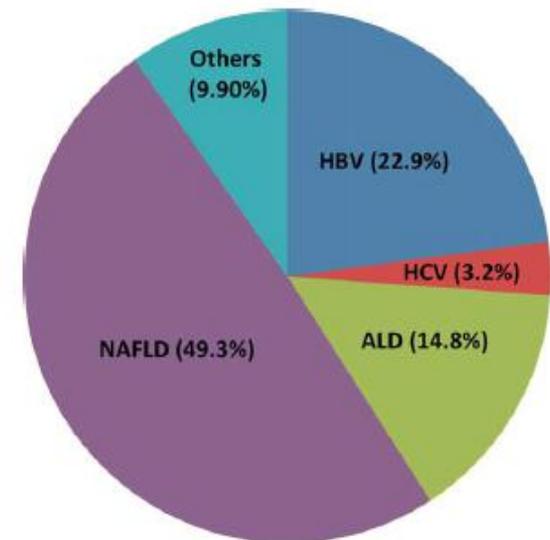


Fig. 1. Distribution of various liver diseases in China. The number indicates the estimated proportion of each liver disease among national population with liver diseases in China.

Wang FS, Fan JG, et al. *Hepatology* 2014; 60:2099-2108.

Fan JG. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(S1):11-7.

Fan JG, Farrell GC. *J Hepatol* 2009; 50:204-210.

非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)

中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会

推荐意见 8:临床疑诊 NAFLD 和 NASH 时,需要排除过量饮酒、基因 3 型 HCV 感染、肝豆状核变性、自身免疫性肝炎及药物性肝损害等可以导致肝脂肪变的其他病因(A1),并判断是否并存慢性乙型肝炎等肝脏疾病(B1)。

脂肪性肝炎的鉴别诊断

- 📍 **营养性因素**：营养不良、肥胖病、胃肠外营养、机体内趋脂物质缺乏
- 📍 **化学性致病因素**：工业毒物、药物、酒精中毒
- 📍 **内分泌代谢因素**：妊娠急性脂肪肝
- 📍 **生物性致病因素**：HCV
- 📍 **遗传代谢因素**：wilson病、半乳糖血症、肝糖原贮积病、高酪氨酸血症
- 📍 **其他**

脂肪性肝炎的鉴别诊断

- 症
- ↓ 营养性因素：营养不良、肥胖病、胃肠外营养、机体内趋脂物质缺乏
 - ↓ 遗传代谢因素：wilson病、半乳糖血症、肝糖原贮积病、高酪氨酸血症
 - ↓ 化学性致病因素：工业毒物、药物、酒精中毒
 - ↓ 内分泌代谢因素：妊娠急性脂肪肝
 - ↓ 生物性致病因素：HCV

完善检查

❖ 铁代谢指标：

铁蛋白 752.00 ug/l ，血清铁 30.24 umol/L ，

不饱和铁结合力 22.8 umol/L ，总铁结合力 53.04 umol/L

❖ 铜代谢指标：

✓ 铜兰蛋白 0.03 g/l ↓

✓ 铜(原子吸收法) 108.00 ug/L

✓ 尿铜 116.00 ug/l ↑ ，24H尿量 2000ml

完善检查

- ❖ **头颅MRI**：双侧皮层下少许腔隙灶。
- ❖ **眼科会诊**：双眼角膜未见明显色素沉着，小瞳下视盘色正界清，中心凹反射可见。K-F环阴性。

基因检测

 **上海交通大学医学院附属新华医院**
Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

上海市儿科医学研究所 内分泌/遗传科

基因检测报告

姓名: 王洪军	性别: 男	年龄: 45岁	病案号/门诊号: /
临床诊断: 肝豆状核变性	检测基因: ATP7B	送检医生: 叶军	收样时间: 2017-1-6
样本类型: 外周血	样本家系编号: F170289	样本来源: <input checked="" type="radio"/> 受检者	

检测方法: 对 *ATP7B* 基因(NM_000053.3)外显子 1-21 全部编码区及前后 10bp 的剪切区分别进行 PCR 扩增并 Sanger 测序。

1. 检测结果:

变异区域	碱基(氨基酸)改变	文献检索/功能预测	样本编号
受检者 E11	c.2621C>T(p.A874V) 杂合	Yamaguchi (1998) Hum. Mutat S1, S320	1700778B

2. 结论与建议:

受检者仅检测到 1 个杂合突变, 请结合临床表现及其他检测结果分析。

检验者: 刘慧丽	审核者: 龚珠文	批准人: 余永国
完成时间: 2017-1-6	审核时间: 2017-2-20	报告时间:

免责声明: 每一项检测存在假阴/假阳不可完全排除的误差率, 如果您均病人临床表现与检测结果不符, 请到门诊进行复检咨询。

2017.2.21

完善诊断

1

肝豆状核变性

2

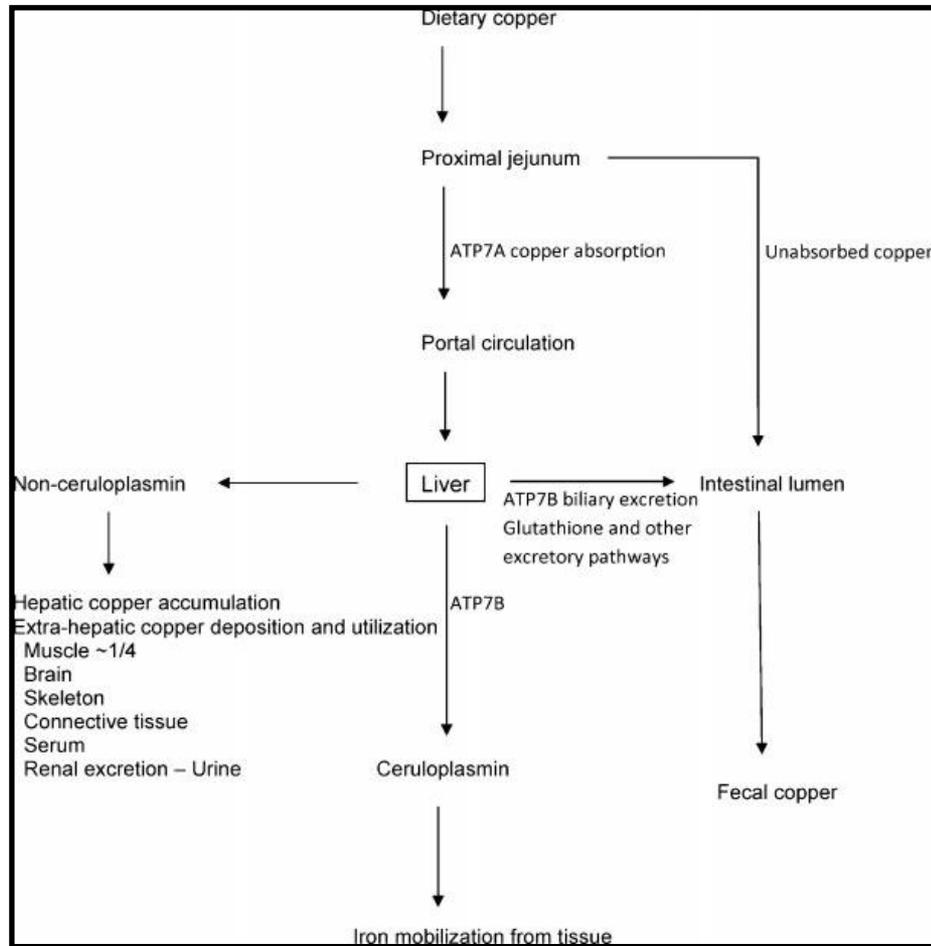
2型糖尿病



肝豆状核变性 (Wilson' s Disease , WD)

- 常染色体隐性遗传性疾病
- 铜代谢障碍性疾病
- 世界范围发病率为1/100000-1/30000
- 可治性的罕见病遗传病

WD发病机制



ATP7B
基因突变

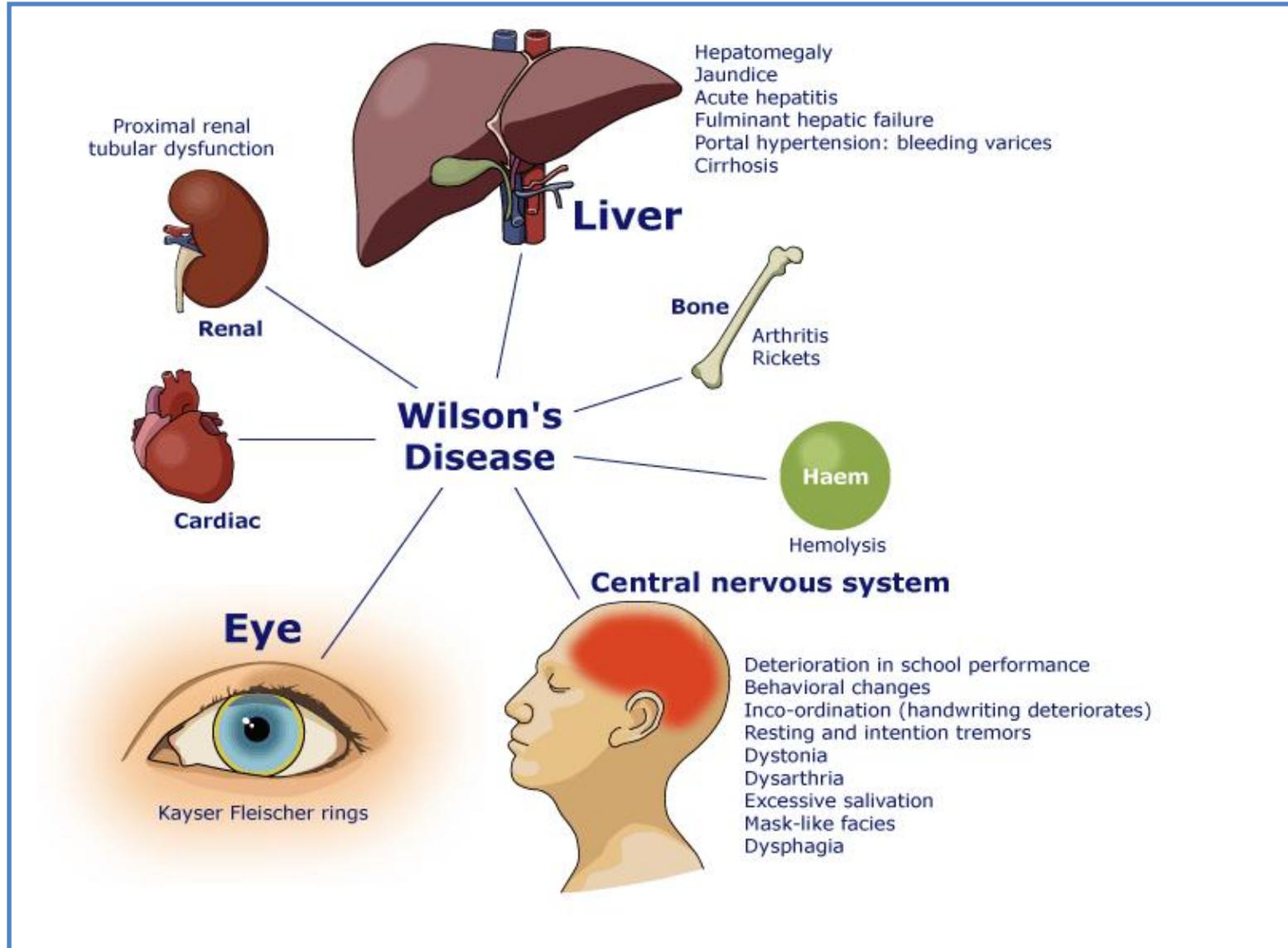
铜蓝蛋白 ↓

胆道排铜 ↓

铜沉积
各器官

肝
脑
角膜
肾

WDI临床表现



临床表现	发病年龄
肝病表现： <ul style="list-style-type: none"> ● 偶然发现的转氨酶升高 ● 急性肝炎 ● 肝肿大 ● 脂肪肝 ● 伴有溶血的急性肝衰竭 ● 门脉高压：食管静脉曲张、脾肿大、血小板减少 ● 伴有腹水的失代偿期肝硬化 	>2岁
神经、精神症状 <ul style="list-style-type: none"> ● 构音障碍 ● 吞咽困难、流涎 ● 情绪或者行为的异常包括抑郁、烦躁 ● 写字困难、动作不协调 ● 学习成绩下降 ● 静止性震颤、意向性震颤 ● 步态异常、肌张力障碍、肌强直 ● 面具脸、苦笑貌 ● 脑卒中样症状 	通常>15岁，也有病例报道7~9岁
眼科表现 <ul style="list-style-type: none"> ● 裂隙灯下可见K-F环 	>10岁
血液系统 <ul style="list-style-type: none"> ● 急性/慢性溶血 	>7岁
其他系统的表现	发病年龄不确定，仅限于病例报道
肾脏 <ul style="list-style-type: none"> ● 肾小管功能障碍（Fanconi's综合征、肾小管酸中毒、氨基酸尿） ● 肾结石 ● 肾钙质沉着 	
心脏 <ul style="list-style-type: none"> ● 心肌病，心功能不全 ● 心律失常 	
内分泌 <ul style="list-style-type: none"> ● 甲状旁腺功能减退 	
其他 <ul style="list-style-type: none"> ● 胰腺炎 ● 皮肤脂肪瘤 	
骨骼 <ul style="list-style-type: none"> ● 骨质疏松/佝偻症 	

WD实验室检查

Table 2. Summary of routine investigations performed for diagnosis of Wilson's disease.^{8,26}

Investigation	Features and findings
Caeruloplasmin	<ul style="list-style-type: none">• Combination of Kayser–Fleischer rings and caeruloplasmin <0.2 g/l is diagnostic• Overestimation by immunologic assay. Elevated in inflammation and hyperoestrogenaemic states• A normal level does not exclude Wilson's disease
Urinary copper excretion (24-h)	<ul style="list-style-type: none">• Helpful for diagnosing Wilson's disease and for monitoring treatment• >1.6 μmol (>100 μg) is considered diagnostic in adults (>0.6 μmol in children) in those symptomatic
Hepatic copper concentration	<ul style="list-style-type: none">• $\geq 250 \mu\text{g/g}$ dry weight (considered diagnostic)• <50 $\mu\text{g/g}$ almost always excludes diagnosis
Kayser–Fleischer ring on slit-lamp examination	<ul style="list-style-type: none">• Usually present, absence does not exclude diagnosis• Absent in up to 50% of patients with hepatic Wilson's disease• Almost universal in patients with neuropsychiatric presentations (90.4–100% prevalence)

WD诊断

Clinical signs and symptoms		Other tests	
KF rings		Liver copper in the absence of cholestasis	
• Present	2	• $>5 \times$ upper limit of normal ($>4 \mu\text{mol/g}$)	2
• Absent	0	• 0.8–4 $\mu\text{mol/g}$	1
		• Normal ($<0.8 \mu\text{mol/g}$)	-1
		• Rhodanine-positive granules (if no quantitative liver copper available)	1
Neurologic symptoms or typical imaging at brain MRI		Urinary copper in the absence of acute hepatitis	
• Severe	2	• Normal	0
• Mild	1	• 1–2 \times upper limit of normal	1
• Absent	0	• >2 upper limit of normal	2
		• Normal, but $>5 \times$ upper limit of normal after Penicillamine	2
Serum caeruloplasmin		Mutation analysis	
• Normal ($>0.2 \text{ g/l}$)	0	• On both chromosome detected	4
• 0.1–0.2 g/l	1	• On one chromosome detected	1
• $<0.1 \text{ g/l}$	2	• No mutations detected	0
Coombs-negative haemolytic anaemia		Total score	Evaluation
• Present	1	• 4 or more	• Diagnosis established
• Absent	0	• 3	• Diagnosis possible, more tests needed

出院诊断

1

肝豆状核变性

2

2型糖尿病

WD 治疗

- 饮食治疗
- 药物治疗
- 外科治疗

忌铜饮食

避免进食含铜高的食物（如坚果类、贝类、动物肝脏、巧克力等），勿用铜质食具及用具。

药物治疗

Drug	Mode of action	Adverse effects	Dose	Monitoring adequacy
D-Penicillamine	Chelates copper and induces copper excretion	Early: Fever, rash, lymphadenopathy, cytopenias, proteinuria Late: Nephrotoxicity, lupus like syndrome, good Pasteur syndrome, bone marrow toxicity, dermatological toxicity (elastosis perforans serpiginosa) Very late: Nephrotoxicity, myasthenia gravis, polymyositis	Initial: Adult 750 mg–1500 mg BID—QID Children—20 mg/kg/d BID—QID Maintenance 15 mg/kg/day	24 h urinary copper Nonceruloplasmin bound copper
Trientine	Chelator and induces copper excretion	Gastritis, aplastic anemia, sideroblastic anemia	Initial: Adult 750 mg-1500 mg BID—QID Children—20 mg/kg/d BID—QID Maintenance 15 mg/kg/day	24 h urinary copper Nonceruloplasmin bound copper
Zinc	Stimulates metallothionein in intestine and liver and, inhibits intestinal absorption of copper	Gastritis, biochemical pancreatitis, doubtful immunosuppressant effects	Adults (>50 kg): 150 mg/day of elemental iron in three divided doses Children (<50 kg): 75 mg/day of elemental iron in three divided doses	24 h urinary copper Nonceruloplasmin bound copper 24 h urine zinc level
Tetrathiomolybdate	Tripartite complexes with protein and copper and renders it unabsorbable	Anemia, neutropenia, rarely hepatotoxicity	Still an experimental therapy and not commercially available. 20 mg 3× daily with meals, 20 mg 3× daily between meals	

结合临床实践解读肝豆状核变性诊疗指南

曹海霞 陈源文 范建高

4. 二巯基丙磺酸钠 (DMPS) : 是我国特有的强排铜药, 具有水溶性好以及高效低毒等特点, 排铜机制在于其含有两个巯基, 平均排铜作用是青霉胺的 3 倍, 是治疗神经型以及暴发型等重症患者的理想选择^[17-18]。推荐剂量为 5 mg/kg 加入 10% 葡萄糖溶液 250 ml 中静脉滴注, 1 次 /d, 6 d 为 1 疗程, 休息 2 d 后可以进行第 2 个疗程, 总疗程 7 ~ 9 周。不良反应包括发热、皮疹、出血倾向以及白细胞和血小板减少, 停药后即可恢复。二巯基丙磺酸钠可与青霉胺联合应用或用于暂时不适合口服青霉胺的患者的替代治疗, 初步临床应用发现二巯基丙磺酸钠对 WD 患者疗效显著, 然而至今缺乏大样本的临床试验证实其确切疗效。

肝移植-King's Wilson Index

评分	TB (umol/l)	INR	AST	W B C (10 ⁹ /l)	Alb (g/l)
0	0~100	0~1.29	0~100	0~6.7	>45
1	101~150	1.3 ~ 1.6	101~150	6.8~8.3	34~44
2	151~200	1.7 ~ 1.9	151~200	8.4~10.3	25~33
3	201~300	2.0 ~ 2.4	201~300	10.4~15.3	21~24
4	>300	>2.5	>300	>15.3	0~20

>11分 需紧急肝移植。

WD肝脏病理的特点

- 病理表现可多样化。
- 可表现为NASH。
- 可表现为AIH。
- 可有肝纤维化及肝硬化。

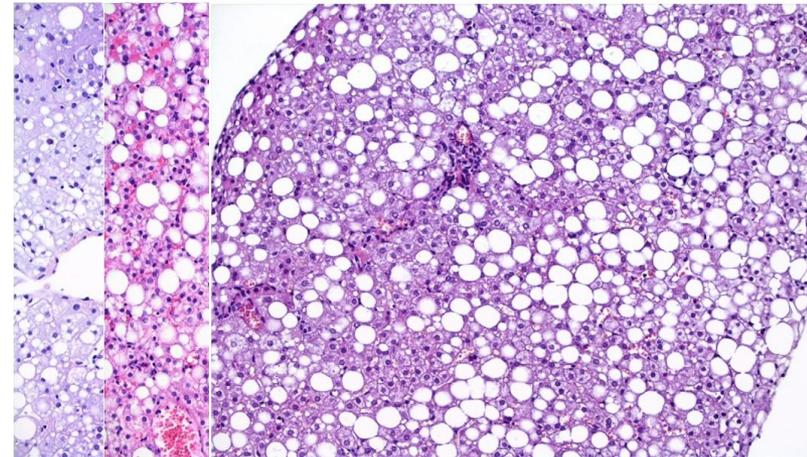
Wilson disease – liver pathology

Abstract

The liver in Wilson disease may demonstrate a wide range of damage patterns. Some patients may present almost no detectable microscopic pathology, while others display lesions consistent with fulminant hepatitis or acute liver failure. Most liver biopsy specimens show moderate to severe steatosis, variable degree of portal and/or lobular inflammation, and fibrosis eventually progressing to cirrhosis. Additional findings include liver cell degeneration and ballooning, Mallory hyaline bodies, liver cell necrosis, and glycogenation of periportal hepatocytic nuclei. None of the above lesions are specific for Wilson disease and should be interpreted in a wider medical context and particular clinical setting. The main message concerning liver pathology is that Wilson disease may be microscopically misinterpreted as many other liver diseases, including viral or autoimmune hepatitis, alcoholic/nonalcoholic steatohepatitis, toxic liver injury, cryptogenic cirrhosis, metabolic liver disease, and many others. The possibility of Wilson disease should be considered in all patients, especially young ones presenting unexplained liver diseases with many variable patterns of microscopic liver involvement.

Liver steatosis

In general, fatty degeneration is considered rather a frequent and, for the most part, unspecific expression of the liver parenchymal cell damage. In Wilson disease it is considered by many as one of the most typical features (Figs 7.2–7.7). The range of fatty accumulation may be wide, from mild and focal to severe, and diffuse. Types of steatosis – microvesicular vs. macrovesicular – also may vary, or frequently coexist. Interestingly, in some patients liver steatosis and inflammation in Wilson disease closely resemble nonalcoholic fatty liver disease, as seen in metabolic syndrome, or other forms of steatohepatitis. This phenomenon should be kept in mind when evaluating patients with liver disease, presenting steatohepatitis in biopsy, particularly if patients are young and not overweight.



治疗及随访

- **健康宣教**：避免进食含铜高的食物（如坚果类、贝类、动物肝脏、巧克力等），勿用铜质食具及用具。
- **青霉胺 250mg tid po**
- **二甲双胍缓释片 0.5g qd po**
- **伏格列波糖片 0.2mg tid 餐时口服**
- **2周内随访血常规、肝肾功能**

诊治体会

- 脂肪性肝炎的鉴别诊断。
- 肝豆状核变性发病年龄广泛，临床表现多样化，病理表现多样化。
- 正确认识肝脏病理在明确肝病诊断中的作用。
- 肝豆是为数不多的可治性遗传性代谢性疾病。



Thank you !