

· 指南与共识 ·

肝豆状核变性诊疗指南 (2022年版)

中华医学会肝病学分会遗传代谢性肝病协作组

通信作者: 段钟平, Email: duan2517@163.com, 首都医科大学附属北京佑安医院, 北京100069; 郑素军, Email: zhengsujun003@126.com, 首都医科大学附属北京佑安医院, 北京100069

【摘要】 为帮助肝病相关临床医师在肝豆状核变性诊断和治疗中做出合理决策, 中华医学会肝病学分会遗传代谢性肝病协作组于2021年组织国内相关领域专家, 以肝豆状核变性的临床和基础研究进展为依据, 共同编写了该《肝豆状核变性诊疗指南 (2022年版)》。

【关键词】 肝豆状核变性; 诊断; 治疗; 指南

基金项目: 北京市医院管理中心重点医学专业发展计划 (扬帆计划, ZYLYX202125)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211217-00603

Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration (2022 edition) Inherited Metabolic Liver Disease Collaboration Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Duan Zhongping, Email: duan2517@163.com, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

Co-corresponding author: Zheng Sujun, Email: zhengsujun003@126.com, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

【Abstract】 In order to help liver disease-related clinicians make reasonable decisions for the diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration, the Inherited and Metabolic Liver Disease Cooperative Group of Hepatology Branch of Chinese Medical Association organized relevant field domestic experts in 2021 to jointly compile this guideline based on the clinical and basic research progress.

【Key words】 Hepatolenticular degeneration; Diagnosis; Treatment; Guideline

Fund program: the Key Medical Professional Development Plan(Sailing Plan) of Beijing Hospital Management Center (ZYLYX202125)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211217-00603

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD), 又称 Wilson 病 (Wilson disease, WD), 是因铜转运 ATP 酶 β (ATPase copper transporting beta, ATP7B) 基因突变而导致的铜代谢障碍性疾病。该病临床表现复杂, 主要为肝脏和神经系统病变, 易漏诊、误诊。

美国肝病学会、欧洲肝病学会曾先后制订了 WD 诊疗指南^[1-2]。我国中华医学会神经病学分会神经遗传学组也在2021年制定了 WD 诊疗指南^[3], 但该指南在神经系统病变方面描述较详细, 而肝病部分相对较少。近年来, 随着研究进展及临床诊治经验的积累不断更新, 为帮助肝病相关临床医师在 WD 诊断和治疗中做出合理决策, 中华医学会肝病学分会遗传代谢性肝病协作组召集肝病、消化、儿科、感染、病理、影像和临床研究方法学等多学科领域专家共同编写了本指南。

本指南并非强制性标准, 不可能包括或解决 WD 诊治

中的所有问题。因此, 临床医师在面对某一患者时, 应遵循本指南的原则, 充分了解病情, 认真考虑患者及家属的观点和意愿, 并结合当地的医疗资源和实践经验制订全面合理的个体化诊疗方案。

本指南中的证据等级分为 A、B 和 C 三个级别, 推荐等级分为 1 和 2 两个级别, 见表 1 (根据 GRADE 分级修订)。

一、流行病学

WD 可在任何年龄发病, 主要以儿童、青少年多见^[4], 5~35岁多发, 发病年龄<10岁的患者多以肝病症状首发。性别方面, 男性和女性患病率相当。有研究结果显示, 表现为神经系统症状的 WD 患者中, 男性相对多见, 且发病年龄更小; 肝脏症状 WD 患者中, 女性较为多见^[5]。全球 ATP7B 突变基因携带者为 1/90, WD 患病率约 0.25/10 000~4/10 000^[6-7]。在欧洲近 50 年来估计的患病率从 5/100 万上升到 142/100 万。韩国人患病率为 38.7/100 万^[8], 日本

表1 推荐意见的证据等级和推荐强度等级

级别	详细说明
证据等级	
高质量 (A)	进一步研究不大可能改变对该评估结果的信心
中等质量 (B)	进一步研究有可能对该评估结果的信心产生重要影响
低质量 (C)	进一步研究很有可能影响该评估结果, 且该评估结果很可能改变
推荐等级	
强推荐 (1)	充分考虑到证据的质量、患者可能的预后及预防、诊断和治疗效果, 有较高的成本效益比
弱推荐 (2)	证据价值参差不齐, 推荐意见存在不确定性, 或推荐的意见可能会有较差的成本效益比等, 更倾向于较低等级的推荐

人基于 ATP7B 致病基因突变频率推测的患病率为 1.21/10 000 ~ 1.96/10 000^[9]。我国尚缺乏全国性流行病学调查资料, 国内学者曾在安徽省 3 个县连续进行两次调查, 共调查 153 370 人, 发现 WD 患者 9 例, 推测患病率为 0.587/10 000^[10]; 香港地区华人患病率约 17.93/100 万^[11]。考虑到一些无症状患者没有临床表现和生化指标异常, 推测中国人群实际患病率可能更高。

二、发病机制

WD 是一种常染色体隐性遗传性疾病, 其致病基因 ATP7B 定位于 13 号染色体长臂 (13q14.3)。在生理情况下, ATP7B 基因编码一种铜转运 P 型 ATP 酶 (ATP7B 蛋白), 参与铜的跨膜转运^[12], ATP7B 蛋白一方面转运铜至反高尔基体网络并与铜蓝蛋白前体 (apoceruloplasmin) 结合、形成功能性的全铜蓝蛋白 (holoceruloplasmin) 入血; 另一方面转运铜至胆汁以便排泄^[13]。ATP7B 蛋白主要在肝脏表达, 当 ATP7B 基因突变导致 ATP7B 蛋白对铜的转运功能障碍时, 铜在肝脏过量沉积, 引起肝细胞线粒体氧化应激反应并对脂质、蛋白质、DNA 和 RNA 等分子造成损伤, 导致肝细胞损伤、肝脏脂肪变性; 铜还可激活肝星状细胞, 加速肝纤维化进程^[14]。当铜超过了肝脏储存容量, 就会以游离铜的形式进入血液, 并在脑部、肾脏、角膜、关节以及肠道等部位过量沉积, 产生肝脏外的铜毒性, 引起相应的临床表现。

三、临床表现

WD 患者临床表现多样, 因受累器官和程度不同而异, 主要表现为肝脏和 / 或神经系统受累。肝脏受累为主要表现的 WD 发病相对较早 (> 2 岁就可能发病), 神经系统病变常较肝病晚 10 年出现 (通常 > 15 岁)^[15]。此外, 还可出现眼部异常、溶血、肾脏损伤、骨关节异常等多种临床表现。

(一) 肝脏表现

肝脏是 WD 最常累及的器官之一, 患者在诊断时通常都存在不同程度的肝损伤, 轻者可只有组织学损伤。根据轻重程度以及病程长短不同, 临幊上可表现为无症状、急性肝炎、急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF)、慢性肝炎、肝硬化等多种形式。

1. 无症状患者: 无症状患者, 是指常规体检发现转氨酶增高、肝脾肿大或脂肪肝, 或意外发现角膜 Kayser-Fleischer 环 (简称 K-F 环) 阳性, 但无临床症状, 经进一

步检查后确诊。无症状患者也见于 WD 先证者的一级亲属行 ATP7B 基因筛查时确诊。应注意的是, 儿童或青少年 WD 患者的最早期表现常为轻到中度脂肪肝。研究结果显示, 有 3% ~ 40% 患者可无任何明显临床症状^[16]。

2. 急性肝炎: WD 导致的急性肝炎与其他病因所致的急性肝炎类似, 可表现为转氨酶升高、黄疸和肝区不适等^[2]。部分轻症患者的症状可自行消退, 一些重症患者的病情可能迅速恶化并发生肝功能衰竭。

3. 急性肝衰竭: 少部分 WD 患者可以在短时间内出现肝功能失代偿, 表现为肝脏合成功能受损、黄疸、凝血功能障碍和肝性脑病等, 临幊上呈现 ALF 过程^[17], 病情进展迅速, 病死率高, 常需肝移植治疗。此外, 部分 WD 患者在发生 ALF 时, 已有进展期肝纤维化或肝硬化基础, 实际是慢加急性肝衰竭。

WD 所致 ALF 大多发生在儿童和青少年, 女性多见, 也可出现于突然停止螯合剂驱铜治疗的患者。ALF 患者常有以下特点^[1]: Coombs 试验阴性的溶血性贫血, 常伴有急性血管内溶血的特征, 如发热、血红蛋白尿等; 对维生素 K 治疗无效的凝血障碍; 迅速进展至肾功能衰竭 (血液尿酸正常或降低)^[4]。有研究结果显示, 血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP, IU/L) / 总胆红素 (total bilirubin, TBil, mg/dL) 比值 (ALP/TBil) < 4, 同时天冬氨酸转氨酶 / 丙氨酸转氨酶比值 (aspartic aminotransferase, AST / alanine aminotransferase, ALT) > 2.2, 其诊断 WD 所致 ALF 的灵敏度和特异度达 100%^[18], 但尚需进一步验证。需注意的是, ALF 时可能不伴有血清铜蓝蛋白降低^[18], 早期诊断存在一定困难, 此时即使 Leipzig 评分系统 (表 2) < 4 分, 也不能排除 WD, 可进一步完善 ATP7B 基因突变等检测。

4. 慢性肝炎、肝硬化: WD 慢性肝炎患者可表现为乏力、食欲不振等症状, 查体可见面色晦暗、肝掌等慢性肝病体征, 实验室检查提示肝功能异常, 如转氨酶、胆红素升高^[19]。随着病情发展, 逐渐进展至肝纤维化、代偿或失代偿期肝硬化, 可出现脾脏增大、脾功能亢进、腹水、食管胃底静脉曲张、肝性脑病等并发症。研究结果显示, 不论是以肝损伤为主要表现的患者还是以神经精神症状为主要表现的患者或无症状的患者, 约 35% ~ 45% 患者在诊断 WD 时已存在肝硬化^[20-22]。该病肝癌的发生率相对较低, 一项对 1 186 例 WD 患者进行的回顾性研究, 发现该队列中肝胆恶性肿瘤的患病率为 1.2%, 发病率为 0.28/1 000 人 · 年^[23]。

(二) 神经精神系统表现

WD 神经系统表现多种多样, 但大多为锥体外系功能障碍, 早期症状可轻微, 进展缓慢, 可有阶段性缓慢缓解或加重, 也可快速进展, 在数月内导致严重失能, 尤其是年轻患者。神经系统的常见表现有: 肌张力障碍、震颤、肢体僵硬和运动迟缓、精神行为异常及其他少见的神经症状^[3]。肝硬化患者的神经精神症状可能被误诊为肝性脑病。多个神经精神症状常同时出现, 各个症状的轻重可能不同。以神经系统症状为主的 WD 患者的脑脊液铜浓度升高, 是非 WD 患者、或 WD 患者但无神经系统表现者的 3 ~ 4 倍。有中枢神经系统

症状的患者大多有肝脏受累表现。

1. 肌张力障碍：肌张力障碍在 WD 中发生率约为 11% ~ 65%，可仅为轻度，早期为局灶性、节段性，逐渐发展至全身性，也可严重影响患者日常活动能力，通常随着疾病进展而恶化^[24]，晚期常并发肢体严重痉挛。局灶性表现包括眼睑痉挛、颈部肌张力障碍（斜颈）、书写痉挛，以及呈现出夸张笑容的肌张力障碍性面部表情（痉笑面容）。声带、发音肌肉或吞咽肌肉的局灶性肌张力障碍可出现发音困难、构音障碍或吞咽困难和流涎。构音障碍是最常见的神经系统症状，发生率约为 85% ~ 97%。构音障碍的类型可能不同，包括共济失调型构音障碍（不规则的词语间隔和音量），或者出现手足徐动型言语、发声过弱或痉挛型言语^[24]。

2. 震颤：震颤可在休息时或活动时发生，表现为特发性震颤、意向性（动作性）震颤或姿势性震颤。严重的姿势性震颤呈“扑翼样震颤”，与肝性脑病等其他神经系统异常难以区分。

3. 肢体僵硬和运动迟缓：部分患者可出现肢体僵硬、运动迟缓或减少、书写困难、写字过小、行走缓慢，易被误诊为帕金森病。青年人出现强直-震颤综合征时应排查有无 WD。

4. 精神行为异常：精神行为异常在 WD 患者中比较常见，甚至可早于肝脏损害和神经症状，但容易被忽略、诊断延迟，直到出现肝脏或神经系统症状时才被注意。精神症状可多种多样，情感障碍是最常见的表现，还可有人格改变、抑郁、认知变化和焦虑等表现。青少年患者精神行为异常可表现为学习能力下降、情绪波动等，容易与青春期生理性情绪变化和性格改变混淆。老年患者可表现为类偏执妄想、精神分裂症样表现、抑郁状态甚至自杀等精神行为异常。

5. 其他少见的神经症状：少数患者可出现舞蹈样动作、手足徐动、共济失调等神经症状。WD 患者也可表现为相对罕见的癫痫。

（三）眼部表现

K-F 环是铜沉着于角膜后弹力层而形成的绿褐色或暗棕色环，是 WD 的典型特征之一，建议由有经验的眼科医师使用裂隙灯进行检查^[1]。早期报道中约 98% 有神经系统表现的患者、约 50% 有肝病表现的患者，可见 K-F 环，但很少为 WD 患者的首发表现。K-F 环反映铜在中枢神经系统的蓄积，经驱铜治疗后，可逐渐消散。

葵花样白内障是 WD 的另一个眼部表现，为铜沉积于晶状体所致，较为少见。一般也需裂隙灯检查才能发现。

（四）溶血

WD 可因过多的铜离子损伤红细胞膜而发生 Coombs 阴性的溶血性贫血。溶血性贫血可急性发作，也可呈阵发性或慢性病程。小样本研究结果显示，约 1% 的 WD 患者以溶血性贫血为首发表现，有黄疸的 WD 患者中，溶血性贫血占 28%^[25]。WD 引起的 ALF 常合并溶血性贫血。

（五）其他表现

WD 还可以引起肾脏、骨关节等其他器官组织损害。肾损伤以肾小管损伤为主，可表现为镜下血尿和肾结石，为近

曲小管和远曲小管上皮中的铜沉积损伤肾小管上皮细胞所致；肾小球损伤更多见于螯合剂治疗的并发症。骨关节病并不常见，可表现为骨质疏松症、骨软化症、自发性骨折、佝偻病、剥脱性骨软骨炎、髌骨软骨软化症、过早骨质减少，以及膝盖和手腕的退行性关节炎等，与其他骨关节病在临床表现上难以区分。此外，还可以引起心肌炎、心律失常等心脏损伤，女性闭经、流产，男性乳房发育、睾丸萎缩、甲状腺功能减退、胰腺炎等内分泌异常，偶见指甲蓝色隆突和黑棘皮病等。

四、实验室检查

（一）血清铜蓝蛋白、24 h 尿铜、血清铜检测及意义

铜代谢的单一指标常缺乏特异性，应联合检测血清铜蓝蛋白、24 h 尿铜、血清铜等指标^[2]。

1. 血清铜蓝蛋白：铜蓝蛋白主要由肝脏产生，是血液中铜的主要载体，正常人血液循环中 90% ~ 95% 的铜以铜结合铜蓝蛋白即全铜蓝蛋白的形式存在。新生儿时期铜蓝蛋白很低，出生后逐渐增高，1 岁可达到成人水平。所以，目前通过测定铜蓝蛋白诊断 WD 的最小年龄是 1 岁^[26]。血清铜蓝蛋白正常值范围为 200 ~ 400 mg/L，< 100 mg/L 强烈支持 WD 的诊断；100 ~ 200 mg/L 可见于 WD 患者和部分 ATP7B 基因杂合突变携带者^[27]；约 1/3 的 WD 患者无铜蓝蛋白降低^[28]。相比于肝损伤为主的 WD 患者，血清铜蓝蛋白在神经系统损伤为主的 WD 患者中降低得更为明显。

值得注意的是铜蓝蛋白降低也可见于 WD 以外的多种疾病，包括肝功能衰竭、营养不良、肾病综合征、蛋白质丢失性肠病、吸收不良、获得性铜缺乏，以及糖基化障碍、Menkes 综合征、遗传性铜蓝蛋白缺乏症等疾病。此外，铜蓝蛋白是一种急性时相反应蛋白，急性炎症以及与高雌激素血症相关状态（例如妊娠、补充雌激素和使用某些口服避孕药）会导致血清铜蓝蛋白浓度升高。

2. 24 h 尿铜：24 h 尿铜排泄量间接反映了血清游离铜水平，有助于 WD 的诊断和治疗监测。24 h 尿铜排泄量 > 100 μg 对诊断 WD 具有重要价值^[29]；尿铜越高诊断价值越大，我国学者研究发现，当尿铜 > 600 μg/24 h，特异度为 98.9%^[30]。但是，对于无症状的儿童患者，有研究结果显示，24 h 尿铜排泄量 > 40 μg 是最佳的诊断界值，特异度和灵敏度分别为 78.9% 和 84.5%^[31-32]。需要注意的是仅凭 24 h 尿铜很难将 WD 与其他肝病鉴别，因为自身免疫性肝炎等慢性活动性肝病、胆汁淤积性肝病，以及其他原因导致的 ALF 患者的 24 h 尿铜有时也可升高，但是这些肝病患者的 24 h 尿铜通常 < 200 μg。此外，对接受驱铜治疗的 WD 患者，尿铜也是判断疗效、依从性或调整药物剂量的重要参考指标。

对于经 24 h 尿铜检测仍不能确诊的儿童，如果基础尿铜排泄量 < 100 μg/24 h，可进行 D- 青霉胺激发试验。在 24 h 尿液收集期间，开始时和 12 h 后分别口服 500 mg D- 青霉胺，当尿铜排泄量 > 1600 μg/24 h，对诊断 WD 有重要意义，灵敏度为 88.2%，特异度达到 98.2%^[33]。D- 青霉胺激发试验对于无症状儿童 WD 患者诊断的灵敏度仅为 12%，

特异度高达 96.5%^[31]，但对于成人诊断 WD 的意义不明确^[2]。

测量 24 h 尿铜排泄量需要使用塑料容器，或酸浸泡、清洗过的玻璃容器完整地收集 24 h 尿液。尿铜排泄量受 24 h 肌酐清除率影响，合并肾功能衰竭的患者不建议通过尿铜检测结果诊断和评估 WD。

3. 血清铜：血清铜为铜蓝蛋白结合铜和非铜蓝蛋白结合铜（或称为“游离铜”）的总和，为血清总铜。WD 患者血清铜通常与铜蓝蛋白水平成比例下降。在 ALF 时，血清铜浓度可能会因为铜从肝脏储存库中突然释放而显著升高。血清非铜蓝蛋白结合铜浓度（游离铜）（ $\mu\text{g}/\text{L}$ ）= [血清铜（ $\mu\text{g}/\text{L}$ ）- 铜蓝蛋白（ mg/L ） $\times 3.15$]。WD 患者游离铜浓度增高，大多数未经治疗者可高至 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上（正常 < 150 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）。铜蓝蛋白检测方法分为免疫法和铜氧化酶活性测定法。多数实验室应用的免疫比浊测量法，因不能区别铜结合铜蓝蛋白和铜蓝蛋白前体，测出的血清铜蓝蛋白实际包括铜蓝蛋白前体，导致浓度偏高，由此计算出的非铜蓝蛋白结合铜的准确性降低。有学者推荐当铜蓝蛋白 < 100 mg/L 时，计算出的非铜蓝蛋白结合铜相对可靠。血清非铜蓝蛋白结合铜更多用于 WD 疗效监测而非诊断。慢性胆汁淤积症和铜中毒等疾病，也可以出现血清游离铜浓度升高。游离铜水平 < 50 $\mu\text{g}/\text{L}$ 提示机体铜缺乏，可见于长期接受抗铜治疗药物过量的 WD 患者^[1]。近来，有研究者建立了直接测定游离铜的方法，但目前尚未在临床推广应用^[34]。

（二）基因检测及家系筛查

1. 基因检测：致病基因 ATP7B 长约 80 kb，编码区 4.3 kb，包含 21 个外显子^[35]。截止到 2020 年 4 月，人类基因数据库（www.hgmd.cf.ac.uk）已免费公开了 877 个 ATP7B 基因突变位点，其中 794 个在 WD 发病中具有明确致病作用。欧洲 WD 患者人群中最常见的突变为 p.His1069Gln，突变频率为 13% ~ 61%^[35]；亚洲人群的常见突变为 p.Arg778Leu，突变频率为 34% ~ 38%^[36]。我国 WD 患者有 3 个高频致病突变 p.Arg778Leu、p.Pro992Leu 和 p.Thr935Met，占所有致病突变的 50% ~ 60%^[3, 15]；相对常见的致病突变还有 p.Ala874Val、p.Ile1148Thr、p.Gly943Asp、p.Gln511X、p.Arg919Gly、p.Asn1270Ser、p.Arg778Gln 等。基因突变以错义突变为主，主要为纯合突变以及复合杂合突变，少部分患者只找到单一杂合突变。对于临床表现不典型而又高度疑诊患者，可先行 ATP7B 基因的热点突变检测，无阳性发现者应筛查 ATP7B 基因全长编码区及其侧翼序列。

2. 家系筛查：ATP7B 突变检测可用作 WD 先证者的一级亲属的一线筛查方法。WD 先证者的兄弟姐妹患病概率为 1/4。其他评估还包括：与肝脏损伤和神经系统受累相关的病史和体格检查；肝功能检查（包括转氨酶、白蛋白、结合 / 非结合胆红素）、血清铜蓝蛋白以及基础 24h 尿铜；裂隙灯检查角膜 K-F 环。

（三）其他

1. 肝功能：肝脏损害时可出现血清转氨酶、胆红素升

高和 / 或白蛋白降低。

2. 全血细胞计数和尿常规：肝硬化伴脾功能亢进时，可出现血小板、白细胞和 / 或红细胞减少；可见镜下血尿、微量蛋白尿等。

3. 溶血：溶血可表现为网织红细胞计数增高伴或不伴血红蛋白下降，胆红素升高且以间接胆红素升高为主，Coombs 试验阴性。

五、影像学

（一）脑部影像学

磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）对于发现脑部病变较 CT 更为敏感。在未经治疗情况下，几乎 100% 的神经型 WD 患者、40% ~ 75% 的肝病型患者和 20% ~ 30% 的无症状患者，可发现脑部 MRI 改变^[19]。WD 脑部病变主要累及豆状核（壳核及苍白球）与尾状核，其次为丘脑、中脑（红核、黑质）、桥脑、小脑齿状核等，呈双侧对称性分布^[37]。常见的 MRI 表现为两侧豆状核对称性 T1WI 低信号、T2WI 高信号。依据受累基底节区神经核团的不同，可分别表现为“啄木鸟”、“八字”、“双八字”和“展翅蝴蝶”样改变等征象，MRI 增强扫描病变区无明显强化。如果胼胝体出现异常信号，提示患者可能存在更广泛的脑损伤、更严重的神经功能障碍和精神症状^[38]。

（二）肝脏影像学

WD 累及肝脏呈弥漫性损害。部分患者肝脏可出现多发结节，平扫 CT 上多显示为高密度结节，MRI 在 T1WI 上显示高信号，T2WI 上则显示为多发低信号结节分别被高信号间隔包围，呈现相对特征性的“蜂窝状模式”。这些结节多认为是肝再生结节由纤维间隔包绕形成^[39]。“蜂窝状模式”影像表现有助于鉴别诊断，但敏感性有限，且不具有 WD 特异性^[40]。

六、肝脏病理

当临床怀疑 WD，或需排除合并其他肝病时，可进行肝脏病理检查，有助于 WD 的组织学诊断、病变程度判断以及疗效评估^[41]。WD 的病理诊断主要依据肝细胞内铜沉积，其组织学改变依据病变程度、疾病发展的不同阶段，显示为轻重不等的炎症活动以及程度不一的纤维化。早期病变轻微且无特异性，仅见点灶状坏死、凋亡小体以及主要分布于腺泡 1 带的肝细胞气球样变、肝细胞脂肪变性、糖原核肝细胞；汇管区轻度炎症，以淋巴细胞浸润为主，罕见界面炎。随着疾病进展，小叶炎症坏死及汇管区炎症加剧。一部分病例显示与脂肪性肝炎类似的病变，如肝细胞脂肪变性、气球样变更为明显，可见 Mallory-Denk 小体，伴混合性炎性细胞浸润的坏死灶；另一部分病例呈慢性肝炎改变，汇管区间质多见淋巴细胞及少数浆细胞浸润，可见界面炎，伴周边带细胆管反应。WD 的终末阶段可表现为大结节性或大、小结节混合性肝硬化^[42]。少数 WD 肝细胞广泛性融合性坏死，呈急性或慢加急性肝衰竭病理改变。

肝组织铜含量 > 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ 干重对 WD 的诊断有重要意义。因肝铜含量测定所用技术及方法较为复杂，难以常规检测，通常用组织化学方法进行铜染色。染色方法包括罗丹

宁、地衣红、红氨酸和 Timm 法等。铜颗粒主要沉积于汇管区周围肝细胞内，肝硬化结节内铜沉积相对较少。由于铜颗粒分布不均或者在疾病早期沉积较少，可能导致假阴性结果^[43]。另外，胆汁淤积性肝病时也可出现铜染色阳性，形成假阳性结果，应注意鉴别诊断。

推荐意见

1. 任何年龄，尤其青少年和青年患者，出现不明原因的肝功能异常或神经精神症状，应考虑筛查 WD (1A)。

2. 怀疑 WD 者应进行 K-F 环检查，建议由经验丰富的眼科医师采用裂隙灯检查 (1B)。

3. 血清铜蓝蛋白 $< 100 \text{ mg/L}$ ，应高度怀疑 WD (1B)；铜蓝蛋白浓度在正常范围或临界值，不能排除 WD (1A)；血清铜蓝蛋白浓度高于正常值上限，可基本排除 WD (2A)。

4. 对于有临床症状患者，基础 24 h 尿铜 $> 100 \mu\text{g}$ 对诊断 WD 非常有价值 (1A)；24 h 尿铜 $> 40 \mu\text{g}$ 有助于发现无症状和儿童患者，但特异度较低 (2A)；对于有症状的儿童患者，D- 青霉胺激发试验 24 h 尿铜 $> 1600 \mu\text{g}$ ，对诊断 WD 有价值 (1B)。

5. 存在 Coombs 阴性溶血性贫血的青少年和青年应进行 WD 相关检查 (2C)；急性严重溶血可能是 WD 所致 ALF 的初始表现 (2C)。

6. 推荐 ATP7B 基因突变检测作为 WD 疑似患者的确诊方法 (1B)；推荐 ATP7B 基因突变检测作为家系筛查的一线筛查方法，特别是在 WD 先证者确定已有 ATP7B 基因突变的情况下 (1B)；WD 先证者的一级亲属应筛查 WD (1A)。

7. 脑部 MRI 检查可作为神经系统病变 WD 患者病情评估和治疗疗效监测的手段 (1A)。

七、诊断

对于存在任何原因不明的肝病表现、神经症状（尤其是锥体外系症状）或精神症状的患者，均应考虑 WD 的可能性。

由于目前尚无更好的诊断评分系统，本指南 WD 诊断推荐应用 2001 年莱比锡第 8 届 WD 国际会议的诊断标准 (Leipzig 评分系统)，总分 ≥ 4 分可确诊，3 分为疑似诊断， ≤ 2 分则排除诊断（表 2）。

基于临床实用及便捷性，考虑到基因检测已逐步普及应用，肝活检有创、肝组织铜分布的不均一性，推荐按照图 1 的诊断流程、分步骤进行评分，一旦总分 ≥ 4 分，即可确诊并启动治疗。

八、鉴别诊断

(一) WD 鉴别诊断需根据患者临床表现与相关疾病进行鉴别

1. 以急慢性肝炎、肝衰竭或肝硬化等表现为主的患者，应与其他原因引起的肝炎、肝衰竭和肝硬化进行鉴别，如常见的病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝损伤等。

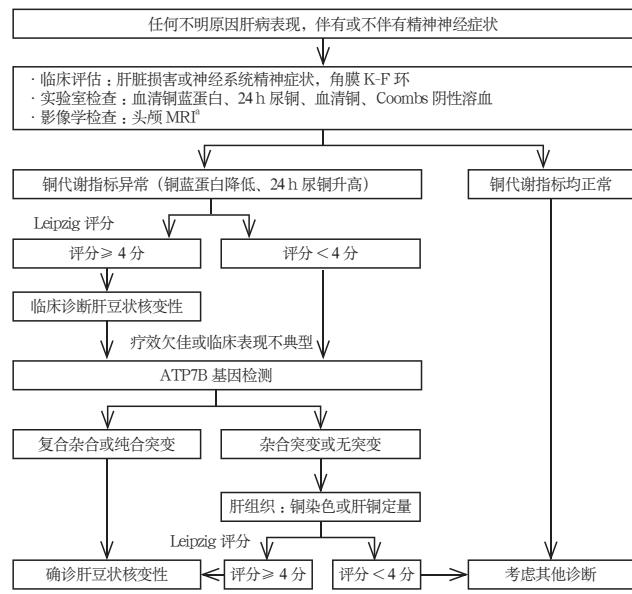
2. 以神经精神系统为主要表现者，应与帕金森病或其他原因所致帕金森综合征、各种原因的肌张力障碍、舞蹈症、原发性震颤、其他原因引起的精神异常、癫痫等相鉴别。

3. 以溶血性贫血为主要表现者，应与其他原因导致的

表 2 2001 年莱比锡第 8 届 Wilson 病国际会议的诊断标准 (Leipzig 评分系统)

临床症状与体征	评分	其他检查	评分
K-F 环		肝组织铜定量 (无胆汁淤积情况下)	
阳性	2 分	正常 $< 50 \mu\text{g/g}$ ($0.8 \mu\text{mol/g}$)	-1 分
阴性	0 分	$50 \sim 249 \mu\text{g/g}$ ($0.8 \sim 4.0 \mu\text{mol/g}$)	1 分
神经系统症状和 / 或		$> 250 \mu\text{g/g}$ ($> 4.0 \mu\text{mol/g}$)	2 分
典型脑部 MRI 异常		罗丹宁染色阳性颗粒 ^a	1 分
严重	2 分	尿铜定量 (无急性肝炎情况下)	
轻微	1 分	正常	0 分
无异常	0 分	$1 \sim 2 \times \text{ULN}$	1 分
血清铜蓝蛋白 (g/L)		$> 2 \times \text{ULN}$	2 分
正常 (> 0.2)	0 分	正常但 D- 青霉胺激发试验 $>$	2 分
$0.1 \sim 0.2$	1 分	$5 \times \text{ULN}$	
< 0.1	2 分	基因检测	
Coombs 阴性溶血性		两条染色体均检测到突变	4 分
贫血		仅 1 条染色体检测到突变	1 分
有	1 分	未检测到突变	0 分
无	0 分		

注：总分 ≥ 4 分可确诊；总分 3 分为疑似诊断，需进一步检查；总分 ≤ 2 分基本不考虑诊断；^a：肝铜定量不可及时；ULN：正常值上限



注：^a：怀疑有神经系统受累时应行头颅 MRI 检查^[2]

图 1 肝豆状核变性的诊断流程

溶血和贫血进行鉴别，如妊娠期间发生 WD 所致的急性肝炎和溶血，应与溶血、肝酶升高及血小板减少 (HELLP) 综合征进行鉴别。

4. 以其他器官系统症状为主要表现者，应根据具体情况与相应疾病进行鉴别，如以关节炎为主要表现者应与类风湿关节炎等疾病进行鉴别；以肾脏损伤为主要表现者应与其他常见原因导致的肾炎或肾病进行鉴别。

(二) 与其他遗传代谢性疾病鉴别

慢性胆汁淤积性肝病、铜 (锰) 代谢紊乱、糖基化障碍疾病可出现肝脏和 / 或神经系统症状，可伴血清铜蓝蛋白降低、24 h 尿铜升高、肝脏铜沉积等一项或多项铜代谢指标异常，对于不能确诊 WD、或临床诊断 WD 但抗铜治疗效

果欠佳者需注意鉴别，见表3。

推荐意见：

8. WD 的诊断推荐应用 Leipzig 评分系统。可依照临床表现及生化指标、基因检测、肝组织学检查的先后顺序，分步骤评分，一旦总分 ≥ 4 分，即可确诊并启动治疗（1A）。

9. AST/ALT > 2.2、ALP (U/L) /TBil (mg/dl) < 4 可作为 WD 所致 ALF 的预测指标，应立即启动 WD 诊断流程（1B）。

九、治疗及监测

WD 治疗原则是尽早治疗、个体化治疗和终生治疗。

WD 是可用药物治疗的遗传代谢性疾病，其长期预后取决于治疗的早晚。治疗越早，损害越轻，预后越好。WD 一经确诊，即应尽快开始药物治疗。WD 患者对药物反应个体差异大，目前还没有适合所有 WD 患者的治疗药物，应根据患者情况选择适当的治疗方案。抗铜治疗不能纠正患者的基因缺陷，即使治疗效果良好，也不能终止治疗，停药会导致病情反复、恶化、甚至肝衰竭。

近年研究结果表明，约 80% ~ 85% 接受治疗的 WD 患者长期预后良好。医师和患者对本病的预后应有足够的信心。病情严重不是抗铜治疗的禁忌证。相反，病情越重，越需要尽快治疗。

WD 患者治疗过程中可能出现各种问题，如不及时发现和处理可以导致严重后果。因此，治疗过程中必须定期监测患者的疗效、不良反应和依从性。

WD 治疗一般分为初始治疗和维持治疗，但两者并无严格定义。一般经过 6 ~ 12 月初始治疗，患者临床症状和生化指标异常趋于稳定后，即可进入维持治疗。

(一) 药物治疗

WD 的治疗药物分为两大类，一是增加尿铜排泄的药物，为铜螯合剂；二是阻止铜吸收的药物。虽然两者的作用机制不同，但是都能减少体内蓄积的铜，实现铜的负平衡。

1. 增加尿铜排泄的药物

(1) D- 青霉胺：D- 青霉胺为世界上第一个口服的治疗 WD 药物，从 1956 年开始临床应用，目前仍是治疗本病的一线药，在发展中国家则为首选药。D- 青霉胺服药后迅速吸收，生物利用度约为 40% ~ 70%，大部分在肝脏代谢，80% 以上的药物及其代谢产物经肾脏排泄，半衰期为 1.7 ~ 7.0 h。D- 青霉胺通过巯基螯合铜，促进铜从尿排泄；也可诱导肝细胞金属硫蛋白的产生，与铜结合后可减轻铜的肝毒性。患者对 D- 青霉胺的应答及耐受性个体差异性较大，应根据不同患者制定个体化治疗方案。

适应证：适用于各种临床类型的 WD 患者。鉴于其治疗后神经系统症状加重的风险较高，有严重神经症状的患者应谨慎使用。

用法及剂量：青霉素皮试阴性方可服用。小剂量开始可增加患者的耐受性。成人初始剂量为 125 ~ 250 mg/d，每 4 ~ 7 d 增加 250 mg/d，至最大剂量 1 000 ~ 1 500 mg/d，维持剂量为 750 ~ 1 000 mg/d（或 10 ~ 15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹），

表3 与肝豆状核变性鉴别的其他遗传代谢性疾病

项目	肝豆状核变性	慢性胆汁淤积性肝病 ^a	遗传性铜蓝蛋白缺乏症 ^[44]	先天性糖基化障碍 ^[45]	Menkes 综合征 ^[46]	MEDNIK 综合征 ^[47]	印度儿童肝硬化及类似疾病 ^[48]	锰超载的遗传性疾病 ^b
致病基因 / 病因	ATP7B ATP-binding cassette, sub-family B, member 4 (ABCB4) ^[49] , 等	Ceruloplasmin (CP)	CCDC115、TMEM199、ATP6AP1, 等	ATP7A	Adaptor proteins 1 gene-complex subunit sigma 1A (APIS1)	与饮食铜过量及与饮食铜过量及	Solute carrier	family 30
遗传模式	AR	AR	AR	AR 为主	XR	AR	AR 可能	AR
常见临床特点								
肝损伤	+	+	+/-	+/-	-	+	+	+
神经症状	+	-	+	+/-	+	+	-	+
血清铜蓝蛋白	↓	正常 / ↓	↓ ↓ ↓	↓	↓	↓	正常	正常
24 h 尿铜	↑	正常 / ↑	正常	↑	↓ / 正常	↑	↑	正常
肝铜	↑	正常 / ↑	正常	↑	↓	↑	↑	正常
角膜 K-F 环	+	-/+	-	-	-	-	不明确	-
与肝豆状核变性鉴别诊断要点	胆石症和妊娠期肝内胆汁淤积症家族史；生化学特点：GGT 和 ALP 升高；肝组织病理：慢性胆汁淤积伴纤维化，甚至形成七巧板样肝硬化改变，肝铜染色阳性	铁代谢紊乱；常有糖尿；病、贫血临床表现	生化学特点：血清铜常降低、ALP 升高	生化学特点：卷发、面容变化、智力发育迟缓，伴进	多系统损伤：智力障碍 - 肠下垂 - 耳聋 - 神经病变	慢性铜中毒，常有神经系统症状；生化学特点：血清铜常降低、ALP 升高	锰超载，临床表现相似，中枢和肝脏锰大量沉积；铜蓝蛋白正常	锰超载，临床表现相似，中枢和肝脏锰大量沉积；可伴红细胞增多症

注：^a：一组疾病，可能出现铜代谢紊乱表现和肝铜沉积，以 ABCB4 基因缺陷病（进行性家族性肝内胆汁淤积症 3 型）为例；^b：一组疾病，以 SLC30A10 基因缺陷病为例；CCDC115：卷曲螺旋结构蛋白 115；TMEM199：跨膜蛋白 199；ATP6AP1：ATP 酶 6 转运辅助蛋白 1；GGT：γ-谷氨酰转移酶；ALP：碱性磷酸酶；AR：常染色体隐性遗传；XR：X 染色体隐性遗传；+：阳性；-：阴性

分2~4次服用。儿童初始剂量可以更低，逐步增加至 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，最大剂量为 $750\sim1000\text{ mg/d}$ ；维持剂量为 $10\sim20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[26]。食物可影响D-青霉胺的吸收，应餐前1 h或餐后2 h服用。D-青霉胺可干扰维生素B6的代谢，治疗同时应补充维生素B6 $10\sim30\text{ mg/d}$ ^[51]。

疗效评估：以肝病为主要表现者，治疗2~6个月后肝功能常明显好转，完全缓解可能需1年以上。以神经系统症状为主要表现者，症状、体征改善较缓慢、常需要更长时间(1~3年)^[52-53]。治疗期间应定期观察患者的症状、体征、血常规和尿常规、肝肾功能、24 h尿铜变化，开始每月1~2次、肝功能好转后1~3个月1次、维持治疗期间每年2~3次复查。24 h尿铜是观察疗效及其依从性的有用指标。初始治疗1个月内24 h尿铜常达峰值，可高达 $1500\sim8000\text{ }\mu\text{g/24 h}$ ，随后逐步下降，多数于6个月到1年达到维持期所追求的尿铜水平，但所需时间个体差异较大。维持治疗期间尿铜追求目标为 $200\sim500\text{ }\mu\text{g/24 h}$ 。停用D-青霉胺48 h后检测尿铜 $<100\text{ }\mu\text{g/24 h}$ 提示治疗效果好， $>100\text{ }\mu\text{g/24 h}$ 提示依从性不佳。

不良反应：不良反应较多，约30%的患者因不良反应停药。早期过敏反应多出现在服药开始后1~3周，表现为发热、皮疹、淋巴结肿大、中性粒细胞或血小板减少、蛋白尿等，应立即停药。对于发热、皮疹过敏症状较轻者，经抗过敏治疗，如口服小剂量泼尼松($0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，持续2~3 d)，症状缓解后也可再从小剂量D-青霉胺开始(如 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)逐渐加量治疗，同时激素可逐步减量、停药。治疗初期约10%~50%的患者可出现神经系统症状恶化^[54]。

治疗过程中，肾脏毒性常见，表现为蛋白尿和/或血尿，偶尔出现急性肾功能衰竭，发现后必须立即停药。皮肤毒性包括皮肤退行性变、匐行性穿通性弹力纤维病、天疱疮或天疱疮样皮损扁平苔藓、复发性口腔炎等。治疗后如有外周血白细胞和血小板减少，要区分实验室误差、脾功能亢进，还是药物不良反应所致。另外，肝毒性也可见到，因无可靠的诊断标准，发生率尚难以估计。

D-青霉胺不良反应与病情严重程度并不平行，病情严重不是应用该药的禁忌证。密切观察，尽早发现，及时减量或停药，是防止不良反应造成严重后果的唯一方法。

(2) 二巯丙磺酸钠(sodium dimercaptosulphonate, DMPS)：DMPS是含有2个巯基的重金属螯合剂，水溶性好，可显著促进重金属的排泄。我国首先用于治疗WD，其驱铜作用是D-青霉胺的2.6倍(按本品750 mg, D-青霉胺1000 mg计算)，治疗后神经症状加重等不良反应少于D-青霉胺。

适应证：适用于ALF等重症WD患者、神经精神症状的WD患者，以及对D-青霉胺过敏，或D-青霉胺疗效欠佳需要快速驱铜的患者。可与锌剂联合使用，也可与D-青霉胺、锌剂交替使用^[55]。

用法及剂量：成人剂量为 $500\sim750\text{ mg}$ ，溶于5%葡萄糖注射液500 ml中缓慢静脉滴注，每天1次，连续

5 d为1疗程；间隔2 d，可重复多个疗程。儿童剂量为 $10\sim20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

疗效评估：初始治疗1~2周24 h尿铜常达峰值，患者24 h尿铜可达 $2000\sim10000\text{ }\mu\text{g}$ ，然后逐渐降低。

不良反应：静脉滴注过快可有恶心、心动过速、头晕等反应，减慢滴注速度可减少上述不良反应。部分患者可有皮疹、寒战、发热等过敏反应，一般不重，停药后很快消失。应用完本品后立即静脉滴注2 g葡萄糖酸钙可减少不良反应。月经期、消化道出血时暂停使用^[53]。

(3) 二巯丁二酸(dimercaptosuccinic acid, DMSA)：DMSA是我国研制的广谱重金属螯合剂，其作用机制为其分子中的2个活性巯基与组织中铜结合，形成稳定的水溶性螯合物由尿中排出。DMSA驱铜作用较D-青霉胺弱，但具有脂溶性，能进入血脑屏障，有助于改善神经精神症状，不良反应相对较少。

适应证：可用于有不同程度肝损伤，或神经精神症状的WD患者，以及对D-青霉胺过敏或不耐受者。可与锌剂联合使用，或与D-青霉胺、锌剂交替使用^[3]。

用法及剂量：为口服胶囊制剂，成人 $750\sim1000\text{ mg/d}$ ，儿童为 $10\sim20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，分2次口服。可长期维持治疗。

疗效评估：治疗第1天，患者尿铜水平较治疗前常增加约 $100\sim300\text{ }\mu\text{g/24 h}$ ，在1个月内达到峰值。继续治疗，24 h尿铜可缓慢下降。

不良反应：不良反应较少，主要为轻度消化道症状，如恶心、呕吐、腹胀、食欲减退、口臭等。少数可出现皮疹、瘙痒、一过性血小板数量减少、转氨酶升高等。

(4) 曲恩汀(trientine)：曲恩汀是具有聚胺样化学结构的金属离子螯合剂。其胃肠道吸收率很低，约1%的曲恩汀和8%的代谢产物经肾脏排出体外，化学性质不稳定，需在密封 $2\sim8^\circ\text{C}$ 条件下保存。在欧美国家已取代D-青霉胺成为治疗WD的首选药，目前国内尚无供应。

适应证：可用于各型WD患者，特别是有神经精神症状的WD患者，以及对D-青霉胺过敏或不耐受的患者。

用法和剂量：初始剂量为 $750\sim1500\text{ mg/d}$ ，维持剂量为 $750\sim1000\text{ mg/d}$ 。儿童用量按 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 计算，分2~3次给药。应在饭前1 h或饭后2 h服用。在曲恩汀治疗期间应避免补充铁剂，因为铜-铁螯合物会产生毒性复合物。

疗效评估：起始治疗1~2个月内24 h尿铜达到峰值，随后缓慢下降。

不良反应：最初认为曲恩汀不良反应少见，随着广泛使用后，发现其不良反应以及其发生率和D-青霉胺并无区别。曲恩汀潜在的不良反应包括全血细胞减少、出血性胃炎、味觉丧失、系统性红斑狼疮和神经系统恶化等，约26%的WD患者在初始治疗期间出现相应症状。

2. 减少铜吸收的药物

(1) 锌剂：锌剂可诱导肠黏膜细胞产生金属硫蛋白，金属硫蛋白对铜的亲合力强，易于与肠黏膜细胞内的铜结合。与金属硫蛋白结合的铜不能被吸收，随脱落的肠黏膜细胞排

出体外。体内的铜可经大量胃肠液进入胃肠道，进入胃肠道后不能被重吸收，故锌剂可清除体内储存的铜，实现铜的负平衡。此外，吸收的锌也可诱导肝细胞产生金属硫蛋白，减轻铜的毒性。锌剂的长期疗效可靠，但其作用缓慢，治疗1~3个月才能起效。不同锌剂的疗效无显著差异，但其耐受性有所不同，醋酸锌和葡萄糖酸锌的不良反应较少。

适应证：主要用于无症状者的初始治疗或有症状者的维持治疗、妊娠期患者，以及D-青霉胺治疗不耐受者。WD急重型患者初始治疗不宜单独应用锌剂，可与其他驱铜药联合或交替应用。

用法和剂量：剂量以元素锌计算，成人及大龄儿童为150~220 mg/d，相当于葡萄糖酸锌15~21片(70 mg/片，含元素锌10 mg)，或硫酸锌21~31片(25 mg/片，含元素锌7 mg)，分3次口服。5~15岁及体质量低于50 kg的儿童，锌剂治疗剂量为75 mg/d，分3次口服；5岁以下锌剂治疗剂量为50 mg/d，分2次口服。食物可干扰锌的吸收，应空腹服用。如不能耐受，可餐后0.5~1.0 h服用，逐渐适应后空腹服用。如与螯合剂联合用药，为了避免螯合剂中和锌的治疗效果，两者须在不同时间给药。

疗效评估：可根据临床症状体征和生化改善及24 h尿铜的变化判断疗效，若治疗过程中出现转氨酶升高，应及时应用D-青霉胺等螯合剂治疗。锌剂治疗后尿铜逐渐减少，维持治疗期应追求<75 μg/24 h。尿锌测定可检查患者的依从性。治疗期间尿锌常为2 000~8 000 μg/24 h。如尿铜>100 μg/24 h而尿锌<1 000 μg/24 h，表示患者依从性差。

不良反应：锌剂不良反应相对少，主要为恶心、上腹部不适等症状，有的可能影响患者的依从性。如确实不能耐受，可先减量，然后逐渐增加至有效剂量。

(2) 四硫代钼酸铵(ammonium tetrathiomolybdate, TTM)：TTM是强效、速效抗铜剂，可抑制肠道吸收铜，促进铜的胆汁排泄，并在血液中与铜、白蛋白形成复合物，阻止细胞对铜的摄取，迅速降低血清游离铜。该药目前正在临床试验阶段，初步结果提示TTM很少引起神经系统症状的恶化，是神经型患者初始治疗的理想药物^[56]。另外，新一代药物双胆碱四硫代钼酸盐(TTM和ALXN1840，原WTX101)较TTM更稳定，生物利用度更高，目前也尚处于III期临床试验阶段，初步研究结果显示可显著清除肝细胞内铜。

(二) 对症治疗

肝损害患者可适当给予保肝治疗。神经精神症状患者可在神经科医师指导下对症治疗。如肌张力障碍和肢体僵硬者可选用金刚烷胺、苯海索、复方多巴类制剂、巴氯芬等；震颤可选用苯海索、复方多巴类制剂等；舞蹈样动作和手足徐动症可选用氯硝西泮、氟哌啶醇；兴奋躁狂者可选用喹硫平、奥氮平、利培酮和氯氮平等；淡漠、抑郁的患者可应用抗抑郁药物。存在神经精神症状者，根据个体情况可进行康复治疗。

(三) 肝移植治疗

肝移植入的正常肝脏可以为WD患者提供正常

的ATP7B蛋白，纠正肝铜代谢缺陷并逐渐逆转肝外铜沉积，使患者肝脏功能恢复正常，减轻门静脉高压。WD所致ALF患者，以及失代偿期肝硬化经抗铜治疗效果不佳或不耐受患者，可以考虑肝移植治疗。WD儿童和成人肝移植术后近期和远期生存率和移植存活率都很高^[57]。儿童WD患者肝移植术后1年、5年生存率分别为90.1%、89.0%，而成人WD患者肝移植术后1年、5年生存率分别为88.3%、86.0%，二者之间无显著差异^[57]。目前，关于肝移植对术前存在严重神经系统症状(伴或不伴有肝硬化)的WD患者的治疗价值或效果仍存在争议。关于活体肝移植，尤其是供肝来自携带杂合子突变的亲属，治疗WD的相应报道较少，有限的经验显示临床效果尚可^[58]。建议亲属活体肝移植供者术前完善血清铜蓝蛋白、血清铜和24 h尿铜检测。WD患者在肝移植术后仍需定期监测血清铜和24 h尿铜，据此决定术后是否需要坚持螯合剂、锌剂治疗以及低铜饮食。建议术前存在神经系统症状的WD患者在肝移植术后继续低铜饮食，并加小剂量锌剂治疗^[59]。

(四) 饮食

低铜饮食可能会延迟WD症状的出现并控制疾病的进展，但不推荐作为唯一的治疗方法。建议WD患者在治疗初期应避免进食铜含量高的食物(如动物内脏、豆类、贝壳类、坚果、巧克力、鸭鹅肉等)，不用铜制的餐具及用具。另外，如果日常饮用的是井水或通过铜管运输的水，应检查其含铜量，如果水的铜含量高，建议使用净水系统。有研究者认为，限制饮食铜不太可能显著减少铜吸收量，若限制过度又易带来患者营养吸收障碍^[60]。

(五) 监测

WD患者接受药物治疗时，应注意治疗监测。前3个月每月应进行1~2次监测，包括症状、体征和实验室指标(血常规、尿常规、肝功能、肾功能、凝血功能、24 h尿铜、血清铜及铜蓝蛋白、血清游离铜等，锌剂治疗患者尚需监测尿锌)变化，来评估治疗的有效性、依从性，并密切观察药物的不良反应。病情好转后每1~3个月监测1次，维持治疗期每年监测2~3次^[1, 17]。使用螯合剂治疗维持期应追求24 h尿铜200~500 μg，血清游离铜100~150 μg/L；锌剂治疗患者24 h尿锌应>2 000 μg、24 h尿铜<75 μg，血清游离铜100~150 μg/L(表4)。螯合剂停药48 h后检测尿

表4 维持期肝豆状核变性药物治疗监测

监测	D-青霉胺等螯合剂	锌剂
控制良好/依从性好	24 h尿铜200~500 μg；血清游离铜100~150 μg/L；停药48 h，24 h尿铜<100 μg	24 h尿铜<75 μg；血清游离铜100~150 μg/L；24 h尿锌>2 000 μg
依从性差/剂量不足	24 h尿铜<200 μg；24 h尿铜>500 μg，且血清游离铜>150 μg/L；停药48 h，24 h尿铜>100 μg	24 h尿锌<1 000 μg；血清游离铜>150 μg/L
治疗过度	24 h尿铜<200 μg，且血清游离铜<50 μg/L	24 h尿铜<25 μg，且血清游离铜<50 μg/L

铜, 若 $<100\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ 表明药物驱铜充分、控制较好, 可每年评估1次。K-F环应每年评估。建议每6个月行1次肝(脾)脏超声学检查。以神经系统为主要表现的患者, 在治疗前应使用统一威尔逊病评定量表(unified Wilson disease rating scale, UWDRS)及改良Rankin评分(modified rankin scale, mRS), 来评估神经精神症状的严重程度; MRI检查可用于评估患者脑部器质性病变的严重程度, 并也用于病情监测, 来判断症状改善或加重程度^[61]。

推荐意见

10. WD确诊后即应开始抗铜治疗, 并终生维持治疗(1A)。有症状者初始治疗应包括螯合剂(1A); 无症状或进入维持治疗的患者可用螯合剂或锌剂治疗(1B)。

11. WD治疗期间定期监测症状体征、血尿常规、肝肾功能、凝血功能、血清铜、铜蓝蛋白、24 h尿铜等变化; 前3个月每月1~2次, 病情好转后每1~3个月1次, 维持治疗期每年2~3次。发现异常可调整治疗方案(1B)。

12. WD维持治疗期间, D-青霉胺等螯合剂尿铜追求 $200\text{~}500\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ 为宜; 锌剂治疗的患者, 尿铜 $<75\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ 为宜(1B)。

十、特殊人群管理

(一) 妊娠患者

WD患者流产风险可能增加, 但大多数接受治疗且病情稳定的患者可成功妊娠。抗铜治疗对WD孕妇相对安全, 坚持治疗的患者自然流产率低于未接受治疗的患者^[62]。妊娠期间应继续应用D-青霉胺和/或锌剂抗铜治疗, 并密切监测患者的病情变化及胎儿发育, 常规评估肝硬化和门静脉高压风险。尽管D-青霉胺有致畸风险, 但大样本回顾性临床研究结果显示后代出生缺陷率低(约3%)^[62]。鉴于胎儿致畸性的最高风险是在孕早期, 建议在该期减少D-青霉胺剂量(减少至孕前剂量的25%~50%), 孕晚期需给予最低剂量D-青霉胺(300~600 mg/d)治疗^[1-2]。分娩后, 应将D-青霉胺剂量增加到孕前水平^[19]。若使用锌剂治疗, 24 h尿铜超过 $100\text{ }\mu\text{g}$ 的孕妇, 可予以标准剂量 150 mg/d , 分3次口服; 若24 h尿铜低于 $100\text{ }\mu\text{g}$, 可减量至 75 mg/d 甚至更低剂量, 分3次口服^[63]。尚没有证据表明在受孕之前将铜螯合剂改为锌剂, 可降低流产或新生儿出生缺陷的风险。此外, 产前检查如发现胎儿存在WD致病性纯合或复合杂合突变, 或胎儿严重缺陷, 应终止妊娠。由于所有可用的抗铜药物都会进入乳汁, 并可能导致婴儿缺铜, 所以不建议患者母乳喂养。

(二) 无症状患者

对于筛查发现的无症状WD患者, 在低铜饮食的基础上, 早期给予锌剂或D-青霉胺抗铜治疗, 可以有效地预防WD的发病^[64]。若患者长期治疗的依从性好, 其生存率与普通人群相近^[64]。对于无症状的婴幼儿, 可在2~3岁后开始锌剂治疗。

(三) 急性肝衰竭患者

ATP7B的某些特定突变(“截短突变”)、女性、停用抗铜药等与WD患者发生急性肝功能衰竭有关。虽然患者的

血清胆红素水平显著升高, 但碱性磷酸酶浓度正常或极低, 患者通常有溶血性贫血, 24 h尿铜排泄值可以正常。肝移植可挽救WD所致ALF患者的生命, 并提高患者的长期生存率^[2]。ALF患者的肝移植适应证通常基于改良的Wilson病预后指数, ≥ 11 分未做肝移植病死率高^[65]。血浆置换、分子吸附再循环系统、血浆输注联合铜螯合剂等也可用于治疗ALF患者, 即使患者病情未完全恢复也有助于过渡到肝移植手术。值得注意的是, 在肝移植术后患者中有时观察到反常的神经功能恶化, 可能与ALF时血铜含量迅速增加引起急性溶血和脑损伤; 肝移植手术中使用的麻醉剂也可引起神经功能恶化。

十一、WD预后

WD不经治疗可出现严重的肝脏或神经系统损害, 病死率比一般人群高5.0%~6.1%^[19]。如果能够早期诊断, 进行长期规范的限铜抗铜治疗, 无症状WD患者(含先证者亲属筛查确诊)生存率与一般人群相似, 有临床症状的WD患者可延缓甚至避免并发症的发生, 促进肝功能和神经系统症状改善, 大部分WD患者可正常地生活和工作。然而, 不遵医嘱、随意服药或自行中止治疗的患者, 会出现疾病进展, 并可能在短期内发生终末期肝病或严重的神经系统并发症, 甚至导致死亡。

推荐意见:

13. 病情稳定的WD患者妊娠是安全的, 大多数可成功妊娠(1A); 抗铜治疗有效的WD患者成功妊娠的概率比未经治疗的WD患者高(1A); 妊娠期应继续抗铜治疗, 孕早期及分娩前3个月可减少D-青霉胺剂量(1A)。

14. 对无症状的WD患者, 应早期给予抗铜治疗(1B)。

15. 急性肝衰竭、失代偿期肝硬化治疗无应答者或不耐受者应接受肝移植评估(1A); 急性肝衰竭的WD患者暂不适合接受肝移植手术的, 可先进行血浆置换等人工肝治疗, 并联合铜螯合剂, 再过渡到肝移植(1B)。

十二、待解决问题

(一) ATP7B基因型外显的影响因素及调控机制尚待阐明; 对于经家族ATP7B基因筛查诊断而无明确肝脏、神经系统等主要器官损伤者是否立即启动抗铜治疗, 以及其随访管理方案需进一步研究和制定。

(二) WD诊断标准需要进一步完善。Leipzig评分系统需要进一步大样本验证和优化。

(三) WD特殊群体的诊断问题。例如ALF的快速诊断问题; 儿童(尤其<5岁)因症状体征、生化检测可能无异常而带来诊断困难。

(四) WD新的诊断指标的开发与验证。例如放射性铜(⁶⁴铜)比率、相对交换铜(可交换铜/总血清铜)对WD的诊断价值及其验证。

(五) 针对目前的螯合剂及锌剂药物, 尚需开展大样本、多中心的临床研究来比较、观察其疗效, 进一步明确其适应人群。螯合剂和锌剂联用、序贯使用是否优于单药使用, 不同药物间的转换时机和具体方法, 也需探讨。

(六) WD新的治疗方法, 例如新型抗铜药物双胆碱四

硫代钼酸盐、细胞移植或干细胞移植治疗、基因治疗等^[66]。

(七) 肝移植术后管理问题。有研究结果显示, 肝移植后仍有新发的神经精神症状出现。

指南编写执笔专家(按姓氏拼音排序):

邓国宏(陆军军医大学附属西南医院)
段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院)
范建高(上海交通大学医学院附属新华医院)
华 瑞(吉林大学第一医院)
侯 维(首都医科大学附属北京佑安医院)
李 磊(安徽省立医院)
李新华(中山大学附属第三医院)
刘 晖(首都医科大学附属北京佑安医院)
欧晓娟(首都医科大学附属北京友谊医院)
尚 佳(河南省人民医院)
宋文艳(首都医科大学附属北京佑安医院)
王建设(复旦大学附属儿科医院)
徐小元(北京大学第一医院)
许红梅(重庆医科大学附属儿童医院)
杨 旭(中南大学湘雅二医院)
杨永峰(南京市第二医院)
张燎云(山西医科大学第一医院)
张 敏(中国人民解放军总医院第五医学中心)
张欣欣(上海交通大学医学院附属瑞金医院)
郑素军(首都医科大学附属北京佑安医院)
朱志军(首都医科大学附属北京友谊医院)

指南编写审阅专家(按姓氏拼音排序):

蔡大川(重庆医科大学附属第二医院)
党双锁(西安交通大学第二附属医院)
邓国宏(陆军军医大学附属西南医院)
丁向春(宁夏医科大学总医院)
窦晓光(中国医科大学附属盛京医院)
段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院)
范建高(上海交通大学医学院附属新华医院)
韩 涛(天津市第三中心医院)
侯金林(南方医科大学南方医院)
贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院)
江建宁(广西医科大学附属第一医院)
孔 明(首都医科大学附属北京佑安医院)
李 杰(北京大学医学部基础医学院)
李俊峰(兰州大学第一医院)
李 磊(安徽省立医院)
李荣宽(大连医科大学附属第二医院)
李新华(中山大学附属第三医院)
蔺淑梅(西安交通大学第一附属医院)
刘 晖(首都医科大学附属北京佑安医院)
刘 霜(首都医科大学附属北京佑安医院)
刘晓清(中国医学科学院北京协和医院)

卢实春(中国人民解放军总医院)

陆伦根(上海市第一人民医院)

路青华(青海省第四人民医院)

南月敏(河北医科大学第三医院)

牛俊奇(吉林大学第一医院)

欧晓娟(首都医科大学附属北京友谊医院)

任 红(重庆医科大学附属第二医院)

任万华(山东省立医院)

施军平(杭州师范大学附属医院)

宋文艳(首都医科大学附属北京佑安医院)

宋元宗(暨南大学附属第一医院)

王炳元(中国医科大学附属第一医院)

王建设(复旦大学附属儿科医院)

王泰龄(中日友好医院)

韦 嘉(云南省第二人民医院)

魏 来(清华大学附属北京清华长庚医院)

谢 雯(首都医科大学附属北京地坛医院)

辛绍杰(中国人民解放军总医院第五医学中心)

邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院)

徐小元(北京大学第一医院)

许红梅(重庆医科大学附属儿童医院)

杨东亮(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

杨 旭(中南大学湘雅二医院)

杨永峰(南京市第二医院)

于乐成(南京中医药大学附属八一医院)

张大志(重庆医科大学附属第二医院)

张鸿飞(清华大学附属北京清华长庚医院)

张 晶(首都医科大学附属北京儿童医院)

张立婷(兰州大学第一医院)

张燎云(山西医科大学第一医院)

张 敏(中国人民解放军总医院第五医学中心)

张欣欣(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

赵彩彦(河北医科大学第三医院)

赵景民(中国人民解放军总医院第五医学中心)

赵守松(蚌埠医学院第一附属医院)

钟雪梅(首都儿科研究所附属儿童医院)

朱世殊(中国人民解放军总医院第五医学中心)

朱志军(首都医科大学附属北京友谊医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver D. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update[J]. Hepatology, 2008, 47(6): 2089-2111. DOI: 10.1002/hep.22261.
- [2] European Association for Study of L. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease[J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 671-685. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
- [3] 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]. 中华精神科杂志, 2021, 54(4): 310-319. DOI:

- 10.3760/cma.j.cn113694-20200826-00661.
- [4] Nagral A, Sarma MS, Matthai J, et al. Wilson's disease: clinical practice guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(1): 74-98. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.08.009.
- [5] Litwin T, Gromadzka G, Czonkowska A. Gender differences in Wilson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 312(1-2): 31-35. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.028.
- [6] Olsson C, Waldenstrom E, Westermark K, et al. Determination of the frequencies of ten allelic variants of the Wilson disease gene (ATP7B), in pooled DNA samples[J]. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8(12): 933-938. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200566.
- [7] Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, et al. The prevalence of Wilson's disease: an update[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 722-732. DOI: 10.1002/hep.30911.
- [8] Choe EJ, Choi JW, Kang M, et al. A population-based epidemiology of Wilson's disease in South Korea between 2010 and 2016[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14041. DOI: 10.1038/s41598-020-70976-1.
- [9] Yamaguchi H, Nagase H, Tokumoto S, et al. Prevalence of Wilson disease based on genome databases in Japan[J]. *Pediatr Int*, 2021, 63(8): 918-922. DOI: 10.1111/ped.14565
- [10] Xie JJ, Wu ZY. Wilson's disease in China[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(3): 323-330. DOI: 10.1007/s12264-017-0107-4.
- [11] Cheung KS, Seto WK, Fung J, et al. Epidemiology and natural history of Wilson's disease in the Chinese: a territory-based study in HongKong between 2000 and 2016[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(43): 7716-7726. DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7716.
- [12] Lalioti V, Sandoval I, Cassio D, et al. Molecular pathology of Wilson's disease: a brief[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(6): 1151-1153. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.008.
- [13] La Fontaine S, Mercer JF. Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B: role in copper homeostasis[J]. *Arch Biochem Biophys* 2007, 463(2): 149-167. DOI: 10.1016/j.abb.2007.04.021.
- [14] Gerosa C, Fanni D, Congiu T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis[J]. *J Inorg Biochem*, 2019, 193: 106-111. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.01.008.
- [15] Li XH, Lu Y, Ling Y, et al. Clinical and molecular characterization of Wilson's disease in China: identification of 14 novel mutations[J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12: 6. DOI: 10.1186/1471-2350-12-6.
- [16] Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(10): 936-941. DOI: 10.1097/01.mcg.0000225670.91722.59.
- [17] Fang WY, Abuduxikuer K, Shi P, et al. Pediatric Wilson disease presenting as acute liver failure: prognostic indices[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(14): 3273-3286. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i14.3273.
- [18] Korman JD, Volenberg I, Balko J, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4): 1167-1174. DOI: 10.1002/hep.22446.
- [19] Czonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3.
- [20] Zigrai M, Vyskocil M, Tothova A, et al. Late-onset Wilson's disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 26. DOI: 10.3389/fmed.2020.00026.
- [21] Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study[J]. *Gut*, 2007, 56(1): 115-120. DOI: 10.1136/gut.2005.087262.
- [22] Roberts EA. Update on the diagnosis and management of Wilson disease[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(12): 56. DOI: 10.1007/s11894-018-0660-7.
- [23] Pfeifferberger J, Mogler C, Gotthardt DN, et al. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease[J]. *Liver Int*, 2015, 35(5): 1615-1622. DOI: 10.1111/liv.12727.
- [24] Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1184: 173-187. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05109.x.
- [25] Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease[J]. *Eur J Pediatr*, 1987, 146(3): 261-265. DOI: 10.1007/BF00716470.
- [26] Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in Children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(2): 334-344. DOI: 10.1097/mpg.00000000000001787.
- [27] Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, et al. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(11): CD012267. DOI: 10.1002/14651858.CD012267.pub2.
- [28] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.06.022.
- [29] Ferenci P, Czonkowska A, Merle U, et al. Late-onset Wilson's disease[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(4): 1294-1298. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.057.
- [30] 杨旭, 许允, 罗虹雨, 等. 尿铜在肝豆状核变性诊断中的意义 [J]. 中华内科杂志, 2006, 45(9): 758-759. DOI: 10.3760/j.issn: 0578-1426.2006.09.018.
- [31] Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, et al. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease[J]. *Hepatology*, 2010, 52(6): 1948-1956. DOI: 10.1002/hep.23910.
- [32] 陆怡, 刘晓青, 王晓红, 等. 24 小时尿铜用于儿童肝豆状核变性诊断的再评价 [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(1): 49-53. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.01.012.
- [33] Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, et al. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease[J]. *Hepatology*, 1992, 15(4): 609-615. DOI: 10.1002/hep.1840150410.
- [34] Catalani S, Paganelli M, Gilberti ME, et al. Free copper in serum: an analytical challenge and its possible applications[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 45: 176-180. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.11.006.
- [35] Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2011, 31(3): 233-238. DOI: 10.1055/s-0031-1286054.
- [36] Cheng N, Wang H, Wu W, et al. Spectrum of ATP7B mutations and genotype-phenotype correlation in large-scale Chinese patients with Wilson disease[J]. *Clin Genet*, 2017, 92(1): 69-79. DOI: 10.1111/cge.12951.
- [37] Yu XE, Gao S, Yang RM, et al. MR Imaging of the brain in neurologic Wilson disease[J]. *AJR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(1): 178-183. DOI: 10.3174/ajnr.A5936.
- [38] Zhou ZH, Wu YF, Cao J, et al. Characteristics of neurological Wilson's disease with corpus callosum abnormalities[J]. *BMC*

- neurol, 2019, 19(1): 85. DOI: 10.1186/s12883-019-1313-7.
- [39] Li W, Zhao X, Zhan Q, et al. Unique CT imaging findings of liver in Wilson's disease[J]. Abdom Imaging, 2011, 36(1): 69-73. DOI: 10.1007/s00261-010-9606-8.
- [40] Vargas O, Faraoun SA, Dautry R, et al. MR imaging features of liver involvement by Wilson disease in adult patients[J]. La Radiologia medica, 2016, 121(7): 546-556. DOI: 10.1007/s11547-016-0635-4.
- [41] Cope-Yokoyama S, Finegold MJ, Sturniolo GC, et al. Wilson disease: histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(12): 1487-1494. DOI: 10.3748/wjg.v16.i12.1487.
- [42] Guindi M. Wilson disease[J]. Semin Diagn Pathol, 2019, 36(6): 415-422. DOI: 10.1053/j.semdp.2019.07.008.
- [43] Washington K. Liver in Wilson disease//Romil Saxena. Ed. Practical hepatic pathology: a diagnostic approach[M]. 2nd. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018: 125-131.
- [44] Okamoto N, Wada S, Oga T, et al. Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis[J]. Human Genetics, 1996, 97(6): 755-758. DOI: 10.1007/BF02346185.
- [45] Marques-da-Silva D, Dos Reis Ferreira V, Monticelli M, et al. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature[J]. J Inherit Metab Dis, 2017, 40(2): 195-207. DOI: 10.1007/s10545-016-0012-4.
- [46] Hartwig C, Méndez GM, Bhattacharjee S, et al. Golgi-dependent copper homeostasis sustains synaptic development and mitochondrial content[J]. J Neurosci, 2021, 41(2): 215-233. DOI: 10.1523/jneurosci.1284-20.2020.
- [47] Alsaif HS, Al-Owain M, Barrios-Llerena ME, et al. Homozygous loss-of-function mutations in AP1B1, encoding beta-1 subunit of adaptor-related protein complex 1, cause MEDNIK-like syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2019, 105(5): 1016-1022. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.09.020.
- [48] Nayak NC, Chitale AR. Indian childhood cirrhosis (ICC) & ICC-like diseases: the changing scenario of facts versus notions[J]. Indian J Med Res, 2013, 137(6): 1029-1042.
- [49] Ramraj R, Finegold MJ, Karpen SJ. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: overlapping presentation with Wilson disease[J]. Clin Ped, 2012, 51(7): 689. DOI: 10.1177/0009922812451076.
- [50] Tuschl K, Clayton PT, Gospe SM, et al. Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganesemia caused by mutations in SLC30A10, a manganese transporter in man[J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(2): 521. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.07.015.
- [51] Gibbs K, Walshe JM. Penicillamine and pyridoxine requirements in man[J]. Lancet, 1966, 1(7430): 175-179. DOI: 10.1016/s0140-6736(66)90700-8.
- [52] Czlonkowska A, Litwin T. Wilson disease-currently used anticopper therapy[J]. Handb Clin Neurol, 2017, 142(181-191). DOI: 10.1016/b978-0-444-63625-6.00015-x.
- [53] Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(8): 1028-1035, e1021-1022. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.012.
- [54] Lowette KF, Desmet K, Witters P, et al. Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(5): 564-571. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283353df8.
- [55] Xu SQ, Li XF, Zhu HY, et al. Clinical efficacy and safety of chelation treatment with typical penicillamine in cross combination with DMPS repeatedly for Wilson's disease[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2013, 33(5): 743-747. DOI: 10.1007/s11596-013-1190-z.
- [56] 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. DOI: 10.1001/archneur.63.4.521.
- [57] Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults[J]. Clin Transpl, 2011, 25(1): E52-60. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01327.x.
- [58] Cheng F, Li GQ, Zhang F, et al. Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience in China[J]. Transplantation, 2009, 87(5): 751-757. DOI: 10.1097/TP.0b013e318198a46e.
- [59] Ni W, Dong QY, Zhang Y, et al. Zinc monotherapy and a low-copper diet are beneficial in patients with Wilson disease after liver transplantation[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(11): 905-907. DOI: 10.1111/cns.12167.
- [60] Russell K, Gillanders LK, Orr DW, et al. Dietary copper restriction in Wilson's disease[J]. Eur J Clin Nutr, 2018, 72(3): 326-331. DOI: 10.1038/s41430-017-0002-0.
- [61] Poujols A, Sobesky R, Meissner WG, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease[J]. Neurology, 2020, 94(21): e2189-2202. DOI: 10.1212/wnl.0000000000009474.
- [62] Pfeifferberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, et al. Pregnancy in Wilson's disease: management and outcome[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1261-1269. DOI: 10.1002/hep.29490.
- [63] Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy[J]. Hepatology, 2000, 31(2): 364-370. DOI: 10.1002/hep.510310216.
- [64] Dziezyk K, Karlinski M, Litwin T, et al. Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(2): 332-337. DOI: 10.1111/ene.12320.
- [65] Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2005, 11(4): 441-448. DOI: 10.1002/lt.20352.
- [66] Tang S, Bai L, Duan Z, et al. Stem cells treatment for wilson disease[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2021. DOI: 10.2174/1574888x16666211006111556.

(收稿日期: 2021-12-27)

(本文编辑: 朱红梅)