

·指南与共识·中华医学会成立 110 周年·

《欧洲肝病学会和欧洲罕见肝病网络的肝豆状核变性临床实践指南》推荐意见

汤珊 侯维 郑素军

首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心一科, 北京 100069

通信作者: 郑素军, Email: zhengsujun@ccmu.edu.cn

【摘要】 肝豆状核变性又称威尔逊病(WD), 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍性疾病, 主要累及肝脏、脑部等器官。其诊断依据包括临床特征、生物化学检测(血浆铜蓝蛋白、24小时尿铜、肝铜含量)以及分子遗传分析。建议采用莱比锡(Leipzig)评分, 以及辅以使用相对可交换铜来进行诊断。药物治疗主要包括螯合剂(如青霉胺、曲恩汀)和锌剂, 对于肝病较重的患者, 仅推荐使用螯合剂。患者的监测主要依据临床症状、肝生物化学指标及铜代谢指标(如24小时尿铜、可交换铜), 以识别依从性差以及治疗过度或不足的情况。WD所致急性肝衰竭的诊治极具挑战性, 不仅诊断难度大, 药物治疗也很难挽救生命。肝移植在WD急性肝衰竭的治疗中的作用已被明确认可, 且在神经系统受累时亦可考虑实施。

【关键词】 肝豆状核变性; 管理; 诊断; 治疗; 指南; 欧洲肝病学会; 欧洲罕见疾病网络

基金项目: 国家自然科学基金(82502232); 首都卫生发展科研专项重点攻关(首发2022-1-2182); 北京市卫生健康委员会高层次公共卫生技术人才学科带头人(学科带头人02-14); 北京市科技新星计划交叉合作课题(20230484455); 北京市医院管理中心“登峰”计划专项(DFL20241701)

Recommendations from the European Association for the Study of the Liver and the European Reference Network for Rare Liver Diseases Clinical Practice Guidelines for hepatolenticular degeneration

Tang Shan, Hou Wei, Zheng Sujun

The First Department of Liver Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Zheng Sujun, Email: zhengsujun@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Wilson disease (WD), also known as hepatolenticular degeneration, is an autosomal recessive inherited disorder of copper metabolism that primarily affects the liver, brain, and other organs. The diagnostic criteria include clinical features, biochemical tests (plasma ceruloplasmin, 24-hour urinary copper, liver copper content), and molecular genetic analysis. The Leipzig scoring system, supplemented by the use of exchangeable copper, is recommended for diagnosis. Pharmacotherapy mainly includes chelating agents (such as penicillamine and trientine) and zinc salts. Chelating agent therapy is recommended only for patients with severe liver disease. Patient monitoring is primarily based on clinical symptoms, liver biochemical indices, and copper metabolism parameters (such as 24-hour urinary copper and exchangeable copper) to identify poor adherence as well as over-treatment or under-treatment situations. The diagnosis and treatment of acute liver failure with WD is extremely challenging, as the diagnosis is difficult and medical treatment cannot save life. The role of liver transplantation has been clearly recognized in the treatment of acute liver failure with WD, and it may also be considered in cases

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250408-00130

收稿日期 2025-04-08 本文编辑 许芯

引用本文: 汤珊, 侯维, 郑素军. 《欧洲肝病学会和欧洲罕见肝病网络的肝豆状核变性临床实践指南》推荐意见[J]. 中华肝脏病杂志, 2025, 33(10):988-992. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250408-00130.



with neurological involvement.

【Key words】 Wilson disease; Management; Diagnosis; Therapy; European Association for the Study of the Liver; European Reference Networks

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82502232); Key Research Project of the Capital Health Development Research Project (2022-1-2182); Beijing Municipal Health Commission High-level Public Health Technical Talent Discipline Leader (Discipline Leader 02-14); Beijing Science and Technology Star Program Cross-cutting Cooperation Project (20230484455); Beijing Hospitals Authority's Ascent Plan (DFL202417)

2025 年 2 月,《肝病杂志》(*Journal of Hepatology*)在线发表了欧洲肝病学会和欧洲罕见肝病网络制定的《肝豆状核变性临床实践指南》^[1]。该临床实践指南基于最佳可用证据,为威尔逊病(Wilson disease, WD)患者的诊断和管理提供建议,适用于肝病科、神经科、儿科、全科医师及专科培训医师,以及其他为这类患者群体提供医疗服务的卫生保健专业人员。现简要介绍其推荐意见,以供我国临床医师参考。

一、概述

WD 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病,由于铜转运 ATP 酶 β (ATPase copper transporting beta, *ATP7B*) 基因变异导致铜在肝脏、神经系统等器官中累积。*ATP7B* 基因的双等位基因变异可导致 WD, 杂合子携带者无临床症状。1984 年估算的 WD 患病率为 1/50 000~1/30 000, 在最近的系统文献复习中发现, 此数据目前至少仍然适用于欧洲、亚洲及北美部分地区(如美国)。迄今为止, *ATP7B* 基因被报道了 2 700 多种的变异位点, 其中超过 800 种已被证实为致病变异。

WD 的临床表现具有异质性, 其核心特征包括可能进展为肝硬化的肝脏损伤, 神经和精神症状, 角膜色素(K-F)环, 以及常与急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)相关的溶血。WD 可发生于任何年龄, 既可见于幼儿, 也可见于老年人。发病年龄及首发症状的分布, 往往受数据收集机构的主要研究方向(如儿科、肝病科、神经科)及数据收集地区的影响。目前尚不清楚不同 *ATP7B* 基因型是否会影响 WD 表型。不同人群中 *ATP7B* 基因变异的分布特征存在差异。H1069Q 变异在中东欧和东欧地区的患者中较为常见, R778L 变异主要见于东亚地区, 而 C271X 变异多见于印度地区。

二、诊断

1. WD 成人患者(以肝脏表现为主), 应遵循何种分步诊断策略(图 1)?

(1) 应筛查铜代谢异常, 包括血清铜蓝蛋白和基础 24 小时尿铜排泄量。若条件允许, 应检测血清相对可交换铜[LoE (level of evidence) 2, 强推荐, 共识]。

(2) 应检查 WD 典型的肝外表现, 包括 K-F 环、神经系统症状、抗人球蛋白试验(Coombs 试验)阴性溶血、脑部 MRI 异常(LoE 3, 强推荐, 强共识)。

(3) 一旦莱比锡(Leipzig)评分明确支持 WD 诊断, 应启动药物治疗(LoE 2, 强推荐, 共识)。

(4) 应进行 *ATP7B* 基因分析以明确诊断, 并用于家系筛查(LoE 2, 强推荐, 强共识)。

(5) 若仍无法确诊, 应进行肝实质铜含量测定(干重计算)(LoE 2, 强推荐, 强共识)。

2. 对于怀疑患有 WD 且主要以神经系统或神经精神表现为主的成年患者, 应遵循哪种分步诊断方法?

(1) 应筛查铜代谢异常(包括血清铜蓝蛋白和基础 24 小时尿铜), 并检查 K-F 环。如条件允许, 还应检测血清相对可交换铜(LoE 2, 强推荐, 强共识)。

(2) 所有患者应进行脑 MRI, 重点评估基底节、丘脑、脑干和小脑的异常(LoE 2, 强推荐, 强共识)。

(3) 应进行肝脏评估, 包括肝生物化学指标检测、肝脏影像学检查及无创纤维化评估(LoE 2, 强推荐, 强共识)。

(4) 一旦 Leipzig 评分充分支持诊断, 应立即启动药物治疗(LoE 2, 强推荐, 共识)。

(5) 应进行 *ATP7B* 基因检测以确诊 WD, 有助于家系筛查(LoE 2, 强推荐, 强共识)。

3. 对于怀疑患有 WD 的儿童, 应遵循哪种分步诊断方法?

(1) 第一步应筛查铜代谢异常(血清铜蓝蛋白和基础 24 小时尿铜排泄)。如果条件允许, 还应检测血清相对可交换铜(LoE 2, 强推荐, 强共识)。

(2) 应检查 WD 的典型肝外临床特征(K-F 环、神经系统症状、Coombs 阴性溶血), 尤其是所有 10 岁以上儿童(LoE 3, 强推荐, 强共识)。

(3) 一旦 Leipzig 评分充分支持诊断, 应立即启动药物治疗(LoE 3, 强推荐, 共识)。

(4) 应进行 *ATP7B* 基因检测以确诊 WD, 这有助于家族筛查(LoE 2, 强推荐, 强共识)。

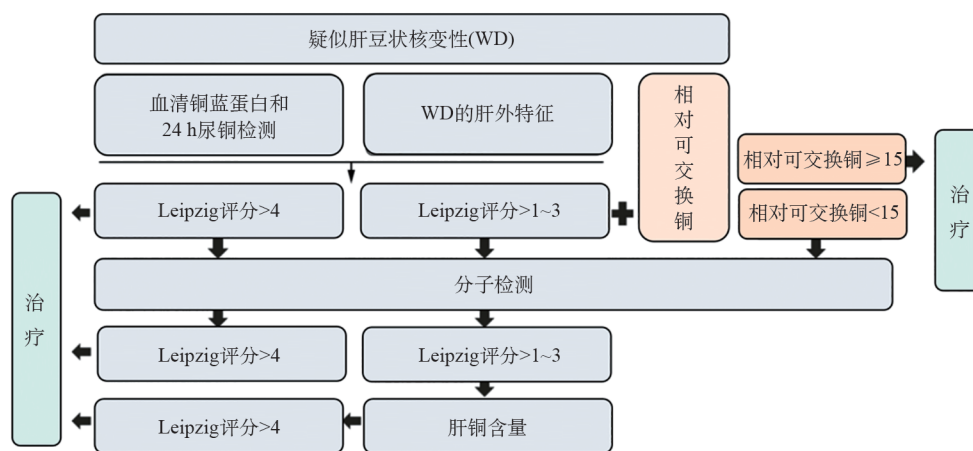
(5) 如果无法确诊或排除 WD, 应进行肝实质铜定量分析(干重计算)(LoE 2, 强推荐, 强共识)。

(6) 尤其是在年龄较大儿童(>10 岁, 即使无症状)中, 应在确诊时进行脑 MRI, 以评估疾病受累的器官情况(LoE 4, 强推荐, 共识)。

4. 对于出现 ALF 的患者, 应遵循哪些诊断方法来诊断 WD?

(1) 对所有成人患者及 >4 岁的儿童出现 ALF 时, 应筛查 WD(LoE 3, 强推荐, 共识)。

(2) 应检查 Coombs 阴性溶血、K-F 环和神经系统症状, 这些特征均高度提示 WD(LoE 3, 强推荐, 强共识)。



注:WD 为威尔逊病;Leipzig 评分为莱比锡评分

图1 WD 的分步诊断流程

(3)如有条件,可进行相对可交换铜测定(LoE 4,弱推荐,强共识)。

(4)在可能的情况下,可进行脑MRI以辅助诊断(LoE 4,弱推荐,强共识)。

(5)应尽早进行 *ATP7B* 基因检测,但不作为启动治疗的必要条件(LoE 2,强推荐,强共识)。

5. 对于有或无神经系统症状的WD患者,测量肝铜含量和肝组织学病理检查是否有用且准确?

(1)在诊断需要时,建议测量肝活组织检查干重肝实质的铜含量。若铜含量 $>250 \mu\text{g/g}$,则高度提示WD,但需与胆汁淤积性肝病进行鉴别诊断(LoE 2,强推荐,强共识)。

(2)尽管肝脏组织学评估并不能提供WD的特异性诊断标志,但在通过肝活组织检查测定肝脏铜含量的同时,进行组织学评估仍然是必要的(LoE 3,强推荐,强共识)。

(3)铜组织化学染色可省略,因为其对于WD的诊断价值有限(LoE 3,弱推荐,共识)。

6. 何时应进行分子遗传学分析,以及在怀疑WD时应采用何种方法?

(1)推荐进行分子遗传学检测以确认WD的诊断,或在临床和生物化学检测结果不能确诊时协助诊断(LoE 2,强推荐,强共识)。

(2)可采用分步检测策略以降低检测成本,先检测最常见的变异,再逐步扩大至全外显子组测序(LoE 3,弱推荐,共识)。

(3)对于未能确诊的病例,应采用二代测序对 *ATP7B* 基因的全长序列进行筛查(LoE 2,强推荐,强共识)。

7. 应如何对确诊WD患者的兄弟姐妹及一级亲属(父母、子女)进行筛查(筛查对象及筛查方法,包括产前筛查)?

(1)推荐对患者的兄弟姐妹及一级亲属(父母和子女)检测血清铜蓝蛋白、24小时尿铜(若可行,也可检测相对可交换铜),评估临床症状,并进行肝生物化学指标检查(LoE 3,强推荐,强共识)。

(2)推荐对患者的兄弟姐妹进行分子遗传学检测,以筛

查来自被确认患者的双等位基因变异(LoE 2,强推荐,强共识)。

(3)推荐在一级亲属中,如发现铜代谢异常或肝生物化学指标异常,应进行分子遗传学检测(LoE 3,强推荐,强共识)。

8. 确诊WD的儿童或成人是否应接受详细的神经系统检查?

(1)推荐所有确诊WD的成人接受详细的神经系统检查(LoE 3,强推荐,强共识)。

(2)推荐对确诊WD的儿童进行详细的神经系统检查,尤其是存在神经精神症状或年龄 >10 岁的儿童(LoE 3,强推荐,强共识)。

9. 确诊WD的患者应进行哪些神经系统检查?

(1)推荐使用经过验证的评分量表,如统一WD评分量表(Unified Wilson's Disease Rating Scale)或Wilson病总体评估量表(Global Assessment for Wilson's Disease)对确诊WD的成人,以及 >10 岁的儿童进行神经学评估,若患者在任何年龄段出现神经精神症状,也应进行评估(LoE 2,强推荐,共识)。

(2)推荐对所有确诊WD的成人及 >10 岁的儿童进行脑MRI检查(LoE 2,强推荐,共识)。

三、治疗

1. 如何评估WD患者的治疗效果?

(1)通过临床检查、实验室检查、影像学检查以及铜代谢实验室检测评估治疗效果(LoE 3,强推荐,强共识)。

(2)将治疗应答定义为肝脏症状(黄疸、腹水)的缓解和/或肝生物化学指标(丙氨酸转氨酶、国际标准化比值、白蛋白)的改善,和/或神经症状的逐步改善、K-F环的消失,或至少在验证量表或脑影像学检查上无恶化(LoE 3,强推荐,强共识)。

2. WD患者推荐使用何种药物治疗以达到治疗应答(表1)?

(1)螯合剂应作为具有显著肝病(如明显纤维化、肝硬

表1 WD 患者的药物管理特征和描述

项目	醋酸锌/硫酸锌	D-青霉胺	曲恩汀
剂量	年龄>16岁且体重质量 >50 kg:150 mg/d,分3次 服用 年龄6至16岁且体重质量 <50 kg:75 mg/d,分3次 服用 年龄6岁以下:50 mg/d,分2次 服用	起始剂量:150~300 mg/d, 每周增加1次,最高可达 20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,分2或3次 服用 1 000~1 500 mg的年轻成人 剂量,分2或4次服用 维持剂量:10~20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 最高可达750~1 000 mg/d, 分2次服用	目前有2种可用形式:TN-2HCl和TN-4HCl TN-2HCl的起始剂量(250 mg或200 mg的胶囊) 逐渐增加至约20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ : 儿童500~750 mg/d,成人750~1 600 mg/d, 分2~4次服用 TN-2HCl的维持剂量为10~15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 儿童最大1 500 mg/d,成人750~1 500 mg/d, 分2~4次服用 TN-4HCl的起始剂量(150 mg胶囊)逐渐增加至 儿童225~600 mg/d和成人600~975 mg/d, 分2~4次服用 TN-4HCl的维持剂量:儿童225~600 mg/d,成人 450~975 mg/d,分2~4次服用
用药时间	餐前1 h或餐后2 h	餐前1 h或餐后2 h	餐前1 h或餐后2 h
治疗充分性	24小时尿铜排泄:维持治疗期间 30~75 μg(0.5~1.2 μmol) 血清锌水平>125 μg/dL 维持治疗期间24小时尿锌 >2 mg	维持治疗期间24小时尿铜排泄: 200~500 μg(3~8 μmol)	维持治疗期间24小时尿铜排泄:150~500 μg(3~ 8 μmol)
肝生物化学指标改善	ALT大多数在1年内正常	生物化学指标大多数在6个月内 改善,INR大多数在1年内正常	生物化学指标大多数在6个月内改善, INR大多数在1年内正常
更改药物的指征	持续ALT>3倍正常上限和/或 INR>1.5 不耐受或副作用,例如腹痛	不耐受或副作用	不耐受或副作用

注:WD为威尔逊病;TN-2HCl为曲恩汀二盐酸盐;TN-4HCl为曲恩汀四盐酸盐;ALT为丙氨酸转氨酶;INR为国际标准化比值

化、肝功能衰竭和溶血表现)患者的首选治疗方案(LoE 3, 强推荐,强共识)。

(2)对于以神经症状为主要表现的患者,可使用锌剂或螯合剂(LoE 2,强推荐,共识)。

(3)推荐对螯合剂采用“低剂量起始,缓慢递增”的治疗方案,尤其适用于以神经症状为主要表现的患者(LoE 3, 强推荐,强共识)。

(4)对于无明显肝脏受累的无症状患者,可使用锌剂或螯合剂(LoE 4,弱推荐,共识)。

3. WD患者是否应遵循低铜饮食?

(1)建议症状性WD患者在疾病缓解/症状稳定前(尤其是治疗的第1年)避免频繁摄入高铜食物(LoE 4,弱推荐,强共识)。

(2)进一步的低铜饮食限制应根据治疗效果和生活方式进行评估(LoE 4,弱推荐,共识)。

4. 一旦达到治疗效果,是否应改变初始治疗(药物类型和剂量)?

一旦达到治疗效果,可以为中长期安全性原因考虑更改治疗方案(降低螯合剂剂量,或更换为锌剂)(LoE 4,弱推荐,强共识)。

5. 在未达到良好的治疗效果,或在一线治疗后出现神经系统恶化或副作用的WD患者中,首选的治疗策略是什么?

(1)当患者未达到良好的治疗效果时,应根据铜平衡、实验室检查和临床症状详细检查患者的依从性(LoE 2,强推荐,强共识)。

(2)对于在一线治疗下尽管依从性良好,且24小时尿铜在目标范围内,但仍未能达到良好的治疗效果或出现副

作用的患者,应考虑更换治疗(例如,从青霉胺更换为曲恩汀,或从锌剂更换为螯合剂)(LoE 2,强推荐,强共识)。

(3)对于在一线治疗下出现神经系统功能恶化的WD患者,应考虑减少螯合剂的剂量,并减缓剂量的增加,或更换WD治疗方案(例如,从螯合剂更换为锌剂,或从锌剂更换为螯合剂)(LoE 2,强推荐,共识)。

(4)对于至少接受6个月优化治疗后,神经系统症状持续恶化的患者,应基于个体具体情况考虑肝移植(LoE 2,强推荐,共识)。

(5)对于尽管接受了充分的药物治疗但仍然出现肝功能失代偿的患者,应考虑进行肝移植(LoE 2,强推荐,强共识)。

6. 在WD患者出现肝功能失代偿之前,是否需要在规定时间内药物治疗(螯合剂或锌剂)?

对于WD伴肝功能失代偿的患者,通常可能在接受>3个月的药物治疗后对治疗产生应答,但同时应评估是否需要进行肝移植(LoE 3,强推荐,强共识)。

7. 在孕期和哺乳期,WD患者推荐采用哪种治疗策略?

在孕期和哺乳期应继续进行抗铜治疗(LoE 4,弱推荐,共识)。

8. WD患者出现神经系统 and/或精神症状时,推荐哪些对症治疗?

(1)针对WD的特异性治疗(螯合剂和锌剂)可以改善神经和精神症状,但可能不足以控制症状,在这种情况下,应考虑对症治疗(LoE 2,强推荐,强共识)。

(2)神经症状的对症治疗应基于药物治疗、肉毒素注射、物理治疗、语言治疗,且在少数情况下可能需要神经外科治疗(LoE 2,强推荐,强共识)。

(3)精神症状可以通过精神药物(情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药)和/或心理治疗进行治疗。应避免使用神经安定药(喹硫平或氯氮平除外),因其可能加重神经症状(LoE 2,强推荐,强共识)。

9. 因 WD 导致 ALF 患者的肝移植指征及其管理建议?

(1)所有因 WD 导致 ALF 的患者应转诊至肝移植中心(LoE 2,强推荐,强共识)。

(2)出现脑病的 ALF 患者应立即列入肝移植名单(LoE 2,强推荐,强共识)。

(3)所有因 WD 导致的 ALF 患者,应在每次生物化学指标检测时,根据修订版的国王学院预后评分系统(King's College prognostic score)进行评估,且至少每 24 h 评估一次;若评分 ≥ 11 ,即使没有脑病,也应考虑进行肝移植(LoE 3,强推荐,强共识)。

(4)所有因 WD 导致的 ALF 患者及列入肝移植名单的患者应立即开始螯合剂治疗(迅速增加至最大剂量),并持续至肝移植(LoE 3,强推荐,强共识)。

(5)可考虑进行高容量血浆置换作为肝移植的桥梁治疗。如果可用,亦可考虑进行白蛋白透析(LoE 3,强推荐高容量血浆置换,弱推荐白蛋白透析,强共识)。

(6)应密切监测等待肝移植名单上的患者,当发现病情改善时,应尽可能将其从等待名单中移除(LoE 3,强推荐,强共识)。

10. 在 WD 患者中,是否应考虑进行肝移植治疗严重神经症状的患者?

(1)对于因失代偿肝硬化需要肝移植的 WD 患者,神经症状不应成为肝移植的禁忌证(LoE 2,强推荐,强共识)。

(2)对于那些对抗铜治疗无效的严重神经性 WD 患者,可以根据个体化情况考虑将肝移植作为“脑部指征”(LoE 2,弱推荐,强共识)。

11. 在需要肝移植的 WD 患儿中,是否应考虑使用活体供者肝移植?

如果供者排除了 WD,则可以考虑根据受者的体型选择活体供者的左叶或右叶进行肝移植(LoE 3,强推荐,强共识)。

12. 在接受肝移植的 WD 患者中,是否应在移植后恢复抗铜治疗?

移植后不需要恢复抗铜治疗(LoE 4,强推荐,强共识)。

四、治疗监测

1. 除了铜代谢标志物,WD 患者应根据其临床状态监测哪些参数和检查,监测频率应为多少?

(1)治疗后病情稳定的 WD 患者应每 6~12 个月监测

1 次(LoE 4,弱推荐,共识)。

(2)最近开始治疗、患有失代偿性肝硬化、严重神经障碍或怀疑依从性差的患者应更频繁地随访(LoE 4,强推荐,共识)。

(3)监测应包括症状和依从性病史、体格检查、体质量和生命体征测量、眼科检查(如果基线时存在 K-F 环或怀疑依从性欠佳)、实验室检查[全血细胞计数、肝脏检查、肾脏检查和凝血检查(如果患者患有肝硬化)]和腹部超声检查(LoE 3,强推荐,共识)。

(4)患有肝硬化的 WD 患者应筛查门静脉高压和肝细胞癌的并发症(LoE 3,强推荐,共识)。

2. 监测 WD 患者时应使用哪些铜参数?

(1)在所有治疗阶段,应通过测量 24 小时尿铜和血清非铜蓝蛋白结合铜或血清可交换铜(如果可用),来监测 D-青霉胺或曲恩汀的治疗效果(LoE 3,强推荐,共识)。

(2)在所有治疗阶段,应通过测量 24 小时尿铜和血清非铜蓝蛋白结合铜或血清可交换铜(如果可用),来监测锌剂治疗效果(LoE 3,强推荐,共识)。

(3)建议监测血清可交换铜(当可及时),其值应随着治疗逐渐下降(LoE 3,弱推荐,共识)。

(4)通过监测血清非铜蓝蛋白结合铜水平、血清可交换铜,基线及停止使用螯合剂 48 h 后的 24 小时尿铜排泄量,可以评估药物依从性(LoE 3,弱推荐,共识)。

五、从儿科照护过渡到成人照护

1. 患有 WD 的儿童应如何过渡到成人照护?

(1)过渡计划应由儿科团队在青春期早期(12~14 岁之间)启动,以确保在转入成人医疗系统之前,逐步培养自我照护的能力(LoE 4,强推荐,强共识)。

(2)可以为患有 WD 的青少年和年轻人制定专门的过渡和转诊计划,帮助他们在医疗保健中变得自主、独立和尽责(LoE 4,弱推荐,强共识)。

(3)过渡到成人照护时,最低核心团队可能包括 1 名医生和 1 名专业护士;此外,可能还需要心理学家和社会工作者的参与(LoE 4,弱推荐,强共识)。

(4)在过渡期间,建议与儿科医师和成人肝病专家和/或神经科医师进行联合或交替的临床预约,最好在专业护士的陪同下进行(LoE 4,弱推荐,强共识)。

参 考 文 献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease[J]. J Hepatol, 2025, S0168-8278(24)02706-5. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.007. [published online ahead of print].