

中国肝豆状核变性诊治指南 2021

中华医学会神经病学分会神经遗传学组

通信作者: 吴志英, 浙江大学医学院附属第二医院神经内科, 杭州 310009, Email: zhiyingwu@zju.edu.cn; 李洵桦, 中山大学附属第一医院神经内科, 广州 510080, Email: lxh59xyh@sina.com; 王柠, 福建医科大学附属第一医院神经内科, 福州 350005, Email: ningwang@fjmu.edu.cn

【摘要】 本指南在 2008 年版《肝豆状核变性的诊断和治疗指南》的基础上进行完善和修订, 由中国肝豆状核变性诊治领域内知名专家反复讨论并执笔成稿, 并在中华医学会神经病学分会神经遗传学组会议上讨论定稿。内容包括肝豆状核变性的临床表现、诊断和鉴别诊断、治疗及预后。

【关键词】 肝豆状核变性; 诊断; 治疗; 指南; 修订

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of Wilson's disease 2021

Chinese Society of Neurogenetics

Corresponding authors: Wu Zhiying, Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China, Email: zhiyingwu@zju.edu.cn; Li Xunhua, Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China, Email: lxh59xyh@sina.com; Wang Ning, Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China, Email: ningwang@fjmu.edu.cn

【Abstract】 This edition of the guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson's disease (WD) is improved and revised on the basis of 2008 version. It has been written by the well-known experts in the field of WD after repeated discussions, and finalized at the meeting of Chinese Society of Neurogenetics. It mainly consists of clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis.

【Key words】 Wilson's disease; Diagnosis; Treatment; Guidelines; Revise

Conflicts of interest: None declared

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD; OMIM 277 900) 又称 Wilson 病 (Wilson's disease), 是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病, 其致病基因 ATP7B 编码一种铜转运 P 型 ATP 酶, 该基因的致病变异导致 ATP 酶的功能缺陷或丧失, 造成胆道排铜障碍, 大量铜蓄积于肝、脑、肾、骨关节、角膜等组织和脏器, 患者出现肝脏损害、神经精神表现、肾脏损害、骨关节病及角膜色素环 (Kayser-Fleischer ring, K-F 环) 等表现。本病在世界范围的患病率为 1/2 600~1/30 000, 携带者频率约为 1/90^[1-2]。部分学者认为该数据仅来源于确诊

患者, 而临床上 Wilson 病患者极易被误诊或漏诊, 因此该患病率可能较真实情况偏低^[3]。2008 年, 由梁秀龄教授等执笔, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和神经遗传病学组共同讨论编写了我国 Wilson 病诊断和治疗指南^[4], 在我国 Wilson 病患者的规范诊治中发挥了重要作用。随着时间推移, 国内外对 Wilson 病诊治的认识逐渐深入, 尤其是美国肝病研究协会 (American Association for the Study of the Liver Diseases) 和欧洲肝病研究协会 (European Association for the Study of the Liver) 分别于 2008 年和 2012 年发布了新版

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200826-00661

收稿日期 2020-08-26 本文编辑 许倩

引用本文: 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]. 中华神经科杂志, 2021, 54(4): 310-319. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200826-00661.



Wilson 病临床实践指南^[5-6]。为了更好地指导临床医生诊治 Wilson 病患者,本指南在 2008 年版指南^[4]的基础上进行了完善和修订,并对推荐等级和证据级别进行了细化(表 1)。

一、临床表现

Wilson 病患者可以在任何年龄起病,但多见于 5~35 岁^[6],也有 3 岁起病的肝硬化患者^[7]或 80 岁才出现症状的患者^[8]。约有 3%~4% 的患者发病年龄晚于 40 岁^[6, 9-10]。

(一)神经精神表现

神经精神症状多见于 10~30 岁起病的患者^[10-11],主要表现为:(1)肌张力障碍;(2)震颤;(3)肢体僵硬和运动迟缓;(4)精神行为异常;(5)其他少见的神经症状。多个神经精神症状常同时出现,各个症状的轻重可能不同。神经精神症状的发生经常迟于肝脏症状,因此易被误诊为肝性脑病。

1. 肌张力障碍:肌张力障碍早期可以是局灶、节段性的,逐渐发展为全身性,呈扭转痉挛状态,晚期常并发肢体严重挛缩。口面肌张力障碍较为常见,表现为构音困难、吞咽困难和流涎等。

2. 震颤:多为姿势性或动作性震颤,最常见的是粗大不规则的震颤,也可见振幅较小的细颤,静止性搓丸样震颤较为少见。严重的姿势性震颤呈“扑翼样震颤”,易联想到肝性脑病、肺性脑病等代谢性脑病。

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。

4. 精神行为异常:精神行为异常在 Wilson 病患者中并不少见,甚至可早于肝脏损害和神经症状之前发生,却常被忽略。在青少年患者中,精神行为异常可表现为学习能力下降、人格改变、情绪

波动、易激惹甚至性冲动等^[12-13]。在年长患者中,类偏执妄想、精神分裂症样表现、抑郁状态甚至自杀更为常见。尽管有研究报道 Wilson 病患者认知功能下降,但总体上不会发生明显的认知功能减退^[14]。

5. 其他少见的神经症状:少数患者可出现舞蹈样动作、手足徐动症、共济失调等神经症状。Wilson 病患者发生癫痫并不罕见,可发生在疾病早期,更易发生在排铜治疗过程中^[15-16]。

(二)肝脏损害

肝脏损害多见于婴幼儿及儿童患者,大部分患者在 10~13 岁起病^[17],出现以下肝脏损害表现,如急性肝炎、暴发性肝衰竭、慢性肝病或肝硬化(代偿或失代偿)等(表 2)^[5]。

1. 急性肝炎:患者可出现不明原因的黄疸、食欲差、恶心、乏力等急性肝炎症状,经护肝降酶等治疗可好转。

2. 暴发性肝衰竭:少数患者可能突发急性肝衰竭即暴发性肝衰竭,其中部分患者伴有溶血性贫血,若不治疗,致死率高达 95%^[6]。即便经过排铜和护肝治疗,患者的肝功能仍可能急剧恶化。有文献报道,在因急性肝衰竭行急诊肝移植的患者中, Wilson 病患者占 6%~12%^[18-19]。

3. 慢性肝病或肝硬化(代偿或失代偿):肝脏损害若未及时干预常常进展为慢性肝病或肝硬化。慢性肝病的临床症状缺乏特异性,常表现为黄疸、萎靡、腹胀、全身浮肿等。肝硬化可为代偿性或失代偿性,门脉高压性肝硬化亦可缺乏明显的临床症状而仅表现为脾肿大或血细胞减少。

(三)其他系统损害

铜离子蓄积在其他系统亦表现出相应的功能异常或损害,如肾脏损害^[20]、骨关节病^[21-22]、心肌损

表 1 本指南的推荐等级和证据级别

Table 1 Recommended level and evidence level in this guideline

证据级别	推荐等级		
	I:强烈推荐	II:一般推荐	III:不推荐
A:证据来自多项设计良好的随机对照试验,每项包括的参与者数量有足够的统计学意义	推荐的诊断和治疗方法被多中心或多项随机对照临床试验(包括荟萃分析)证实是有效的	推荐的诊断和治疗方法被大多数随机对照试验或多项随机对照临床试验(包括荟萃分析)证实可能是有效的	该诊断和治疗方法被随机对照试验或多项随机对照临床试验(包括荟萃分析)证实是无效的或收益小于风险
B:证据来自最少 1 项大的设计良好的临床试验,伴或不伴随机化;或来自队列研究或病例对照的分析研究	推荐的诊断和治疗方法被 1 项设计良好的随机对照临床试验或多项非随机临床试验证实是有效的	推荐的诊断和治疗方法被 1 项设计良好的随机对照临床试验或多项非随机临床试验证实可能是有效的	该诊断和治疗方法被 1 项设计良好的随机对照临床试验或多项非随机临床试验证实是无效的或收益小于风险
C:证据来自临床经验、描述性研究或专家委员会的报告	推荐的诊断和治疗方法被描述性研究发现是有效的,或来自专家的经验	推荐的诊断和治疗方法被描述性研究发现可能是有效的,或来自专家的经验	该诊断和治疗方法被描述性研究发现是无效的或收益小于风险,或来自专家经验

表 2 肝豆状核变性患者各器官系统表现

Table 2 Manifestations of organs and systems in patients with Wilson's disease

临床表现
肝脏表现
溶血性黄疸
脂肪肝、肝肿大、肝硬化
脾肿大
急性肝炎、慢性肝病、急性肝衰竭
神经表现
震颤、不自主运动、共济失调
肌张力障碍、肢体僵硬、运动迟缓
流涎、构音障碍、假性球麻痹
自主神经功能异常、偏头痛
癫痫
精神表现
躁狂、抑郁、精神分裂
神经质行为、失眠、人格改变
其他表现
角膜 K-F 环、向日葵样白内障
皮肤黝黑
溶血性贫血
氨基酸尿、肾结石
骨关节病、骨骼畸形、骨质疏松
心脏病、心律失常
胰腺炎
甲状旁腺功能减退
月经失调、不孕、反复流产

注: K-F 环: Kayser-Fleischer 环

害^[23]、肌病^[24]等。青年女性患者可出现月经失调、不孕和反复流产等。

(四) 症状前个体

症状前个体一般指以下 3 种情况: 常规体检发现转氨酶轻度增高但无症状且行 ATP7B 基因筛查确诊; 意外发现角膜 K-F 环但无症状且行 ATP7B 基因筛查确诊; Wilson 病先证者的无症状同胞行 ATP7B 基因筛查确诊。

二、辅助检查

1. 角膜 K-F 环: K-F 环为角膜边缘的黄绿色或黄灰色色素环, 一般在手电筒侧光照射下肉眼可见(图 1), 如未见到, 需采用眼科裂隙灯检查明确角膜 K-F 环。7 岁以下患者一般无法检出角膜 K-F 环。

2. 铜代谢相关生化检查: (1) 血清铜蓝蛋白: 检测方法主要为免疫学和酶学方法, 因酶学方法复杂且费用昂贵, 目前大多数医疗机构采用免疫比浊法。铜蓝蛋白正常为 200~500 mg/L^[25], 患者一般小于 200 mg/L。Wilson 病患者在妊娠期和接受雌激素

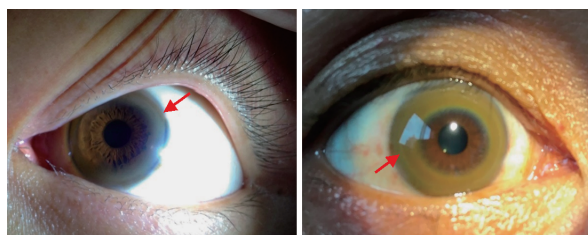


图 1 肝豆状核变性患者的角膜色素环。在手电筒侧光照射下, 肉眼可见患者角膜边缘的黄绿色或黄灰色色素环(箭头)

Figure 1 Kayser-Fleischer rings in patients with Wilson's disease. Under the side light of the flashlight, the yellow green or yellow gray pigment ring on the edge of the cornea can be seen by naked eyes (arrows)

素治疗时, 铜蓝蛋白可能大于 200 mg/L。出生后至 2 岁的婴幼儿, 20% 以上的 ATP7B 基因杂合致病变异携带者, 以及慢性肝病、重症肝炎、慢性严重消耗性疾病患者的铜蓝蛋白亦可低于 200 mg/L^[5-6], 在临床上需进行鉴别。铜蓝蛋白 < 80 mg/L 是诊断 Wilson 病的强烈证据^[26], 若铜蓝蛋白 < 120 mg/L 应引起高度重视, 需进行 ATP7B 基因检测明确诊断^[10]。(2) 24 h 尿铜: 目前多采用电感耦合等离子体发射光谱法或石墨炉原子吸收光谱法检测尿铜含量。在规范的 24 h 尿液收集及正常肌酐清除率的前提下, 正常人 24 h 尿铜 < 100 μg, Wilson 病患者 24 h 尿铜 ≥ 100 μg。不明原因肝酶增高的儿童 24 h 尿铜 ≥ 40 μg 应引起高度重视^[6, 10], 需进行 ATP7B 基因检测明确诊断^[10]。(3) 血清铜: 因目前尚无检测血清游离铜的精准方法, 故在诊断中未推荐检测此项指标。(4) 肝铜量: 正常值 < 40~55 μg/g (肝脏干重), Wilson 病患者 > 250 μg/g (肝脏干重)。随着 ATP7B 基因检测的普及, 肝铜量检测的重要性已降低, 且肝穿刺是有创检查, 故不再推荐该项检查。

3. 血常规: 肝硬化伴脾功能亢进时, 血常规可出现血小板、白细胞和(或)红细胞减少; 尿常规可见镜下血尿、微量蛋白尿等。

4. 肝脾检查: (1) 肝功能: 血清转氨酶、胆红素升高和(或)白蛋白降低。(2) 肝脾 B 超: 常显示肝实质光点增粗、回声增强甚至结节状改变; 部分患者脾脏肿大。(3) 肝脏 MRI: 常显示肝脂质沉积、不规则结节及肝叶萎缩等。(4) 肝穿刺活组织检查: 早期表现为脂肪增生和炎症, 后期为肝硬化改变。由于肝穿刺是有创检查, 而 ATP7B 基因检测目前国内已普及且确诊价值大, 肝穿刺检查的重要性已降低, 因此国内专家不再推荐肝穿刺检查。

5. 颅脑 MRI 检查: 如图 2 所示, Wilson 病患者的

颅脑 MRI 病灶主要表现为壳核、尾状核头部、丘脑、中脑、脑桥及小脑 T_1 低信号、 T_2 高信号,少数情况下可出现 T_1 高信号或 T_1 、 T_2 均低信号。 T_2 加权像时,壳核和丘脑容易出现混杂信号,苍白球容易出现低信号,尾状核等其他部位多为高信号。此外,可有不同程度的脑沟增宽、脑室扩大及额叶皮质软化灶等。 T_2 加权成像上的高信号和低信号可反映 Wilson 病患者脑部的病理改变过程。MRI 病灶可随着治疗逐渐变浅、变小。

6. 基因筛查:对于临床证据不足但又高度怀疑 Wilson 病的患者,筛查 ATP7B 基因致病变异对诊断具有指导意义。尽管目前已报道的 ATP7B 基因致病变异多达 900 余种,但我国 Wilson 病患者主要有 3 个高频致病变异,即 p.R778L、p.P992L 和 p.T935M, 占有致病变异的 50%~60%^[27-30], 而 10 种常见致病变异包括 R778L、p.P992L、p.T935M、p.A874V、p.I1148T、p.Q511X、p.N1270S、p.G943D、p.R919G 和 p.R778Q, 可占有致病变异的 67%^[27]。因此,临床上高度怀疑 Wilson 病的患者可先筛查上述致病变异,未检出者应筛查 ATP7B 基因全长编码区及其侧翼序列。

三、诊断标准

对于原因不明的肝病表现、神经症状(尤其是锥体外系症状)或精神症状患者均应考虑 Wilson 病的可能性。发病年龄不能作为诊断或排除 Wilson 病的依据^[6]。

诊断要点推荐如下。

1. 神经和(或)精神症状。
2. 原因不明的肝脏损害。
3. 血清铜蓝蛋白降低和(或)24 h 尿铜升高(I 级推荐,B 级证据)。
4. 角膜 K-F 环阳性(I 级推荐,B 级证据)。
5. 经家系共分离及基因变异致病性分析确定患者的 2 条染色体均携带 ATP7B 基因致病变异(I 级推荐,B 级证据)。

符合(1或2)+(3和4)或(1或2)+5 时均可确诊 Wilson 病;符合 3+4 或 5 但无明显临床症状时则诊断为 Wilson 病症状前个体;符合前 3 条中的任何 2 条,诊断为“可能 Wilson 病”,需进一步追踪观察,建议进行 ATP7B 基因检测,以明确诊断。

四、鉴别诊断

Wilson 病患者临床表现复杂多样,可累及各个

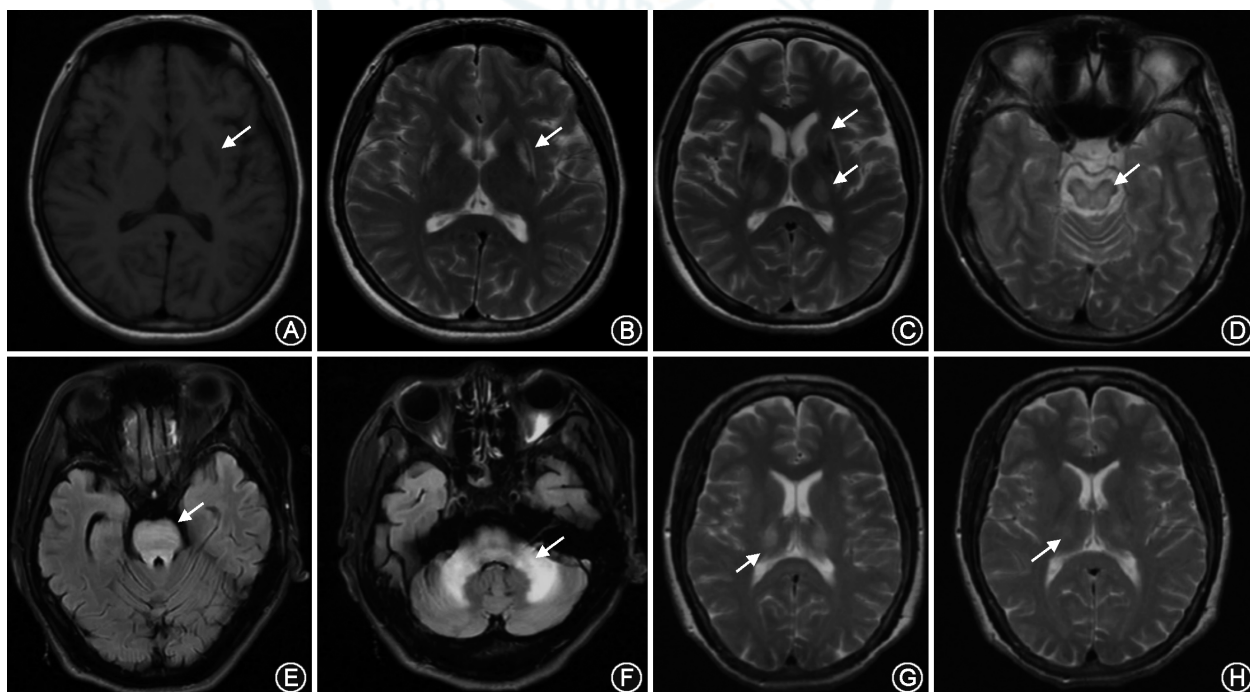


图2 肝豆状核变性患者的颅脑磁共振成像表现。 T_1 加权像示壳核低信号(A,箭头), T_2 加权像示壳核和屏状核(B,箭头)、尾状核头部和丘脑(C,箭头)、中脑(D,箭头)、脑桥(E,箭头)及小脑(F,箭头)高信号。患者经过治疗后,基底节区的 T_2 高信号(G,箭头)逐渐变浅、变小(H,箭头)

Figure 2 Brain magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients with Wilson's disease. T_1 -weighted brain MRI showed low signal intensity in putamen (A, arrow), while T_2 -weighted brain MRI showed high signal intensity in putamen and caudate head (B, arrow), head of caudate nucleus and thalamus (C, arrows), midbrain (D, arrow), pons (E, arrow) and cerebellum (F, arrow). After treatment, T_2 high signal in basal ganglia (G, arrow) became lighter and smaller (H, arrow)

系统并首诊于不同科室,临床上应与相关的其他疾病进行鉴别,如暴发性肝炎、慢性肝病和肝硬化、帕金森病或帕金森综合征、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、肾炎或肾病综合征、血小板减少性紫癜、溶血性贫血、类风湿关节炎、骨关节病等。

五、治疗

(一)治疗原则

1. 早期治疗,终身治疗,终身监测。

2. 根据患者的临床表现选择合适的治疗方案(图3),神经精神症状明显的 Wilson 病患者在治疗前应先做症状评估和颅脑 MRI 检查(Ⅱ级推荐,B级证据)。

3. 症状前个体的治疗以及治疗有效患者的维持治疗,可单用锌剂或者联合应用小剂量络合剂(Ⅰ级推荐,B级证据)。

4. 药物治疗的监测:开始药物治疗后应定期检查血常规、肝肾功能、凝血功能、24 h 尿铜,前3个月每月复查1次,病情稳定后每6个月复查1次。肝脾 B 超可用来评估病情进展和监测药物的治疗效果,建议3~6个月检查1次,如多次检查正常,1年复查1次即可。尽管颅脑 MRI 表现不能准确反映疾病的严重程度,但可用来监测治疗效果,建议根据具体情况进行复查。对所有患者必须同时密切观察药物的不良反应。

(二)低铜饮食

一旦怀疑罹患 Wilson 病,应立即开始低铜饮食(Ⅰ级推荐,B级证据)。国内外多项研究^[31-34]表明,低铜饮食联合锌剂单药治疗 Wilson 病症状前个体可以有效控制铜蓄积对靶器官的损害(Ⅰ级推荐,B级证据)。

低铜饮食应遵循如下原则。

1. 避免进食下列含铜量高的食物:如各种动物内脏和血;贝壳类(蛤蜊、蛏子、淡菜、河蚌、牡蛎);软体动物(乌贼、鱿鱼);螺类;虾蟹类;坚果类(花生、核桃、莲子、板栗、芝麻);各种豆类及其制品;蕈

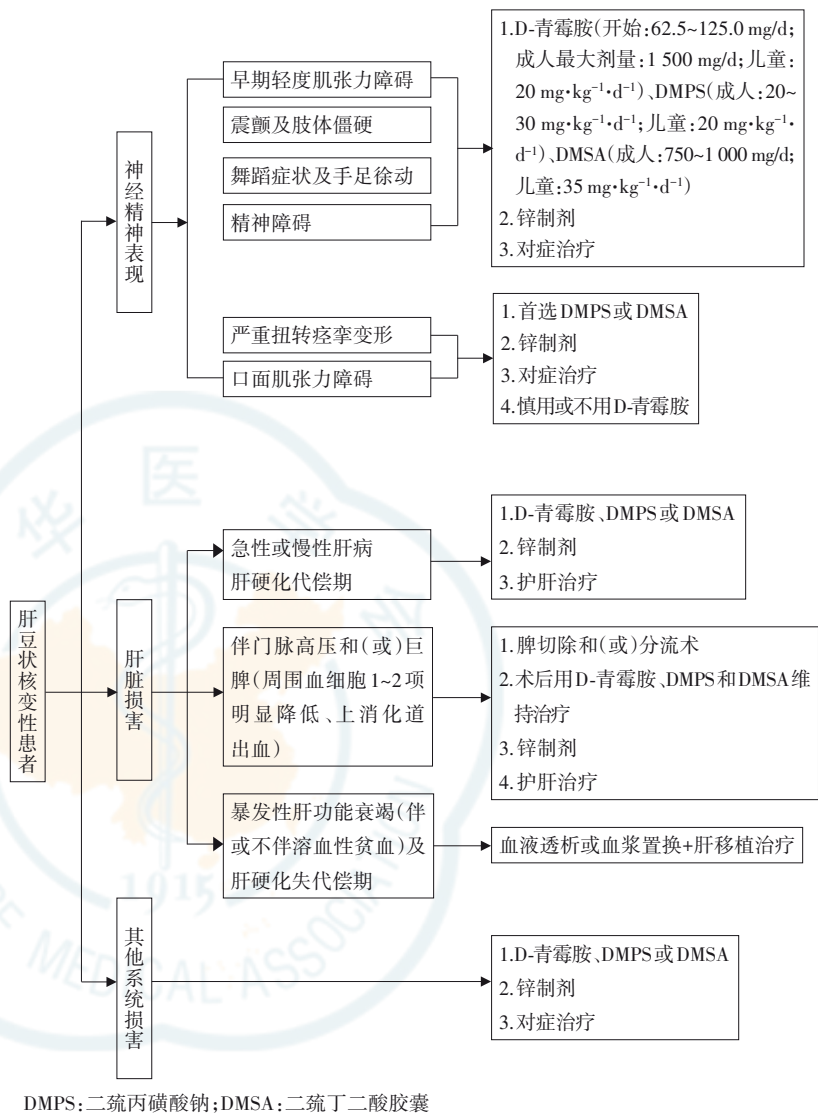


图3 肝豆状核变性患者的治疗策略流程图

Figure 3 Flowchart of treatment strategy in patients with Wilson's disease

类(香菇及其他菇菌类);腊肉、鸭肉、鹅肉;燕麦、荞麦、小米;紫菜、蒜、芋头、山药、百合;猕猴桃;巧克力;可可、咖啡、茶叶;龙骨、蜈蚣、全蝎等中药。

2. 尽量少食下列含铜量较高的食物:牛羊肉;马铃薯、糙米、黑米;海带、竹笋、芦荟、菠菜、茄子;香蕉、柠檬、荔枝、桂圆等。

3. 适宜饮食的含铜量较低的食物:橄榄油、鱼类、鸡肉、瘦猪肉、精白米面、颜色浅的蔬菜、苹果、桃子、梨、银耳、葱等。

4. 建议高氨基酸或高蛋白饮食:如牛奶等。

5. 勿用铜制的食具及用具。

(三)排铜或阻止铜吸收的药物

Wilson 病药物治疗策略的核心是促进铜的排出和减少铜的吸收。

1. D-青霉胺(D-penicillamine): D-青霉胺是最常用的排铜药物(I级推荐, B级证据)。它是一种带有巯基的强效金属络合剂, 其药理作用是通过络合细胞内的铜, 使之进入血循环, 随尿液排出体外, 从而减少铜在体内多个脏器的沉积, 减轻对脏器的损害。它对不同类型 Wilson 病患者的疗效和不良反应差异很大, 因此需要个体化给药, 即根据患者起病年龄、临床表型、病程及用药后 24 h 尿排铜量等因素确定药物的服用剂量及持续时间。

用法: 青霉素皮试阴性才可服用。应从小剂量(62.5~125.0 mg/d)开始, 逐渐缓慢加量(如每周加量 125~250 mg), 并且每 1~2 周评估患者的神经症状, 一旦出现神经症状加重, 立即停用。监测 24 h 尿铜含量, 较用药前明显增高或 D-青霉胺总量达到 1 500 mg/d 时停止增加剂量, 分 2~4 次服用。儿童剂量为每日 20 mg/kg^[6]。维持量成人为 750~1 000 mg/d, 儿童为 250 mg/d。应空腹吃药, 避免进食影响 D-青霉胺的吸收, 最好在餐前 1 h 服用, 勿与锌剂或其他药物混服。由于 D-青霉胺可能会影响体内吡哆醇(维生素 B₆)的作用, 因此服用 D-青霉胺期间应注意补充维生素 B₆, 以 25~50 mg/d 为宜^[35]。

疗效监测: 刚开始口服 D-青霉胺时, 建议每 2~4 周测 24 h 尿铜作为调整药量的指标(I级推荐, C级证据)。起始时 Wilson 病患者 24 h 尿铜可高达 1 000 μg 或更高, 如多次检测 24 h 尿铜量均波动于 200~500 μg^[25], 可能是 D-青霉胺药效衰减或者患者体内铜含量较低, 此时应首先增加 D-青霉胺剂量, 若 24 h 尿铜仍然没有增高, 提示患者体内铜含量较低, 可以将 D-青霉胺改为维持剂量^[36]。维持治疗也可采用间歇疗法, 药量不变, 但改为服用 2 周, 停用 2 周。

不良反应: D-青霉胺不良反应较多, 主要有以下几方面: (1) 10%~50% 的患者用药早期发生短暂的神经症状加重^[6], 其中约半数患者加重的神经症状不可逆。因此对具有严重神经症状和(或)某些类型神经症状患者, 应慎用 D-青霉胺, 尤其是严重肢体扭转痉挛变形或口面肌张力障碍患者尽量不用 D-青霉胺。(2) 服药早期有恶心、纳差、呕吐、皮疹、发热、淋巴结肿大、蛋白尿等; 长期服药可诱发系统性红斑狼疮、重症肌无力、多发性肌炎等自身免疫性疾病, 以及粒细胞缺乏和再生障碍性贫血等。据统计, 10%~30% 的患者因上述毒副反应需停用 D-青霉胺。(3) 最严重的不良反应是过敏反

应, 多在用药后数日内出现高热、皮疹, 应立即停药, 偶而皮疹会进展为剥脱性皮炎, 应紧急处理。症状较轻者可采用脱敏治疗, 过敏症状消失后再从小剂量开始(如 31.25~62.50 mg/d), 同时或半小时前口服小剂量泼尼松 15~30 mg, 采用这种脱敏治疗处理后, 大多数患者可继续使用 D-青霉胺。D-青霉胺的不良反应虽然较多、较重, 但其排铜疗效确切, 对 Wilson 病的某些类型疗效好, 且药源充足、价廉、使用方便, 目前在我国仍作为治疗 Wilson 病的主要药物。

2. 二巯丙磺酸钠(sodium dimercaptosulphonate, DMPS): 本药含有 2 个巯基(-SH), 可将已经与细胞酶结合的金属离子夺出, 结合成一种稳定无毒的环状络合物, 从尿液排出, 解除金属离子对细胞酶系统的抑制作用, 临床疗效显著。推荐用于神经精神症状和轻中度肝脏损害的 Wilson 病患者, 以及不能耐受 D-青霉胺或使用 D-青霉胺出现症状加重的 Wilson 病患者(I级推荐, B级证据)。

用法: 我们推荐的方案是: 儿童剂量为 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹。成人从小剂量开始加量, 直至每次 5 mg/kg, 静脉推注, 每日 4~6 次; 或者 1~1.5 g, 溶于 5% 葡萄糖溶液 250~500 ml 中缓慢静脉点滴, 每日 1 次。静脉推注方式更有助于尿铜排出。6 d 为 1 个疗程, 至少持续 6~10 个疗程^[37]。增加疗程, 神经症状可持续改善。经过 2~3 个疗程的排铜治疗, 患者 24 h 尿铜增高, 平均较治疗前增高 3~4 倍以上, 继续治疗后, 24 h 尿铜又会下降。

不良反应: 不良反应较少。部分患者早期可出现食欲减退及轻度恶心、呕吐; 少数患者有头晕、头痛、乏力、全身酸痛、面色苍白、心悸等。部分病例发生皮疹、发热、结膜充血、牙龈和鼻黏膜出血、转氨酶升高、偶见剥脱性皮炎、过敏性休克等过敏反应。少数患者可发生外周血白细胞减少、凝血功能异常。约 10.5% 的患者于治疗早期可发生短暂的神经症状加重, 吞咽困难、步态异常等症状容易出现加重, 加重症状可在停药后 1 周左右逐渐恢复^[37]。神经症状加重时, 可将 DMPS 减量或者停药。采取 DMPS 小剂量逐渐加量的治疗方案, 可减少神经症状加重的出现。

3. 二巯丁二酸胶囊(dimercaptosuccinic acid, DMSA): 本药亦含有 2 个巯基, 在体内能与游离铜结合成毒性较小的硫醇化合物, 从尿排泄。推荐用于有轻-中度肝脏损害和神经精神症状的 Wilson 病患者, 尤其当患者对 D-青霉胺过敏或不耐受时,

DMSA 可替代 D-青霉胺长期口服维持治疗;或与 D-青霉胺交替服用,减轻长期服用 D-青霉胺的不良反应及长期用药后的药效衰减作用(Ⅰ级推荐, B 级证据)。

用法:成人每日 0.75~1.00 g,分 2 次口服;儿童 $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次口服,可长期维持治疗^[38]。

不良反应:约 60% 的患者治疗期间出现药物相关不良反应,主要包括:(1)约 20% 的患者用药期间出现神经症状加重表现,主要表现为肌张力增高、精神症状出现或加重等^[38-39]。(2)胃肠道反应:如恶心、呕吐、腹胀、食欲减退、口臭等。(3)过敏反应:发热、药疹等。(4)牙龈、皮肤黏膜出血:主要为药物导致血小板减少所致。

4. 曲恩汀和四硫代钼酸铵:曲恩汀(trientine)又名三乙撑四胺。本药对铜的络合作用较 D-青霉胺弱,不良反应亦较 D-青霉胺轻。1982 年被美国食品药品监督管理局(FDA)指定为对不能耐受 D-青霉胺 Wilson 病患者的用药。推荐用于有轻、中、重度肝脏损害和神经精神症状的 Wilson 病患者以及不能耐受 D-青霉胺的 Wilson 病患者。用法:初始治疗剂量为 900~2 700 mg/d,维持剂量为 900~1 500 mg/d,分 2~3 次服用。儿童应用剂量缺乏足够的研究支持,目前认为每日 20 mg/kg,但一般不超过 250 mg/d,分 2~3 次服用^[6]。本药价格昂贵,药源困难,迄今在国内未见销售。

四硫代钼酸铵(ammonium tetrathiomolybdate, TM)是一种强效排铜药,可以阻止肠道中铜的吸收,并阻断细胞对铜的摄取^[40]。目前 TM 尚处于试验阶段,临床试验数据表明 TM 对逆转 Wilson 病神经症状效果要优于 D-青霉胺和曲恩汀,且安全性较好,相关不良反应主要为可逆性的骨髓抑制、转氨酶升高、急性肝炎等。尽管临床Ⅲ期多中心研究已基本完成^[41-42],但目前药物仍未正式应用于临床。

5. 阻止铜吸收的药物:主要是锌制剂(zinc preparation),临床上常用葡萄糖酸锌(zinc gluconate)和硫酸锌(zinc sulfate)。锌剂对 Wilson 病的疗效确切,不良反应少,药源广且价廉,已成为治疗 Wilson 病的首选药物之一,首选用于 Wilson 病症状前个体及治疗有效患者的维持治疗(Ⅰ级推荐, B 级证据)。其缺点是起效较慢(4~6 个月起效),严重病例不宜作为首选。

锌制剂治疗 Wilson 病的作用机制主要有:(1)促进肠黏膜细胞内金属硫蛋白(metallothionein,

MT)的合成,MT 对铜的亲合力大于锌,铜与 MT 结合后滞留在肠黏膜细胞内,随细胞脱落经肠道排出体外;(2)竞争性抑制铜在肠道的吸收,使粪铜排出增加;(3)锌剂可以阻止脂质过氧化而增加体内的谷胱甘肽,逆转 Wilson 病患者体内氧化型与还原型谷胱甘肽的失衡。

锌剂主要用于治疗症状前个体、儿童肝病表现或不典型 Wilson 病、妊娠 Wilson 病、不能耐受 D-青霉胺治疗者以及各型 Wilson 病的维持治疗。用法:成人推荐剂量为 150 mg/d(以锌元素计),分 3 次服用;5 岁以下 50 mg/d,分 2 次服用;5~15 岁 75 mg/d,分 3 次服用。葡萄糖酸锌每片 70 mg 相当于锌元素 10 mg,硫酸锌 50 mg 含锌元素 11.4 mg。为避免食物影响锌的吸收,最好在餐后 1 h 服药,尽量少食富含粗纤维及植物酸的食物,因其可干扰锌的吸收。另外,锌制剂与排铜药的服药时间需间隔 2 h。

不良反应:锌剂不良反应较小,主要有:胃肠道刺激反应,如恶心、呕吐、上腹痛、腹泻;口唇及四肢麻木感;免疫功能降低;血清胆固醇及低密度脂蛋白增高等。硫酸锌口服偶有发生黑便,血红蛋白及白细胞降低、前列腺增生等。锌剂对妊娠的影响较小,美国 FDA 对妊娠妇女使用醋酸锌的规定为 A 级,即已证实无风险。

(四)对症治疗

1. 肌张力障碍和肢体僵硬:轻者可单用金刚烷胺或苯海索,肢体僵硬和运动迟缓者可用复方多巴类制剂,从小剂量起,渐加至有效量。也可单用或合用多巴胺受体激动剂,如吡贝地尔 50 mg/次,每日 1~2 次。以扭转痉挛或痉挛性斜颈为主者,除上述药物外,还可选用巴氯芬 5 mg/次,每日 2 次开始,可逐渐加至 10~20 mg/次,每日 3 次;或盐酸乙哌立松 50 mg/次,每日 3 次,儿童酌减;必要时还可选用氯硝西泮等。经上述治疗无效的局限性肌张力障碍并造成肢体变形者可试用局部注射 A 型肉毒毒素。

2. 震颤:静止性且幅度较小的震颤,首选苯海索 1 mg/次,每日 2 次开始,渐加至 2 mg/次,每日 3 次,如症状缓解不明显,可加用复方多巴类制剂。以意向性或姿势性震颤为主,尤其是粗大震颤者,首选氯硝西泮 0.5 mg/次,每日 1 次或 2 次,逐渐加量,每日用量不超过 6 mg。

3. 舞蹈样动作和手足徐动症:可选用氯硝西泮,对无明显肌张力增高者也可用小剂量氟哌啶醇,逐渐加量。

4. 精神症状:对兴奋躁狂者可选用喹硫平、奥氮平、利培酮和氯氮平等药物。对淡漠、抑郁的患者可用抗抑郁药物,如舍曲林、西酞普兰和氟西汀,儿童患者建议选用舍曲林。锥体外系症状严重者慎用利培酮和奥氮平,建议选用喹硫平,也可选用氯氮平,但需监测外周血白细胞。

5. 肝脏损害:对于持续肝功能损害或肝硬化患者,需长期护肝治疗;但对于肝功能及肝脏 B 超均无明显异常的患者,无需护肝治疗。患者出现急性肝功能衰竭或失代偿性肝硬化,应及时行肝移植手术。

6. 白细胞和血小板减少:给予升白细胞和血小板药物治疗;若仍不能纠正,应减量或停用 D-青霉胺,改用其他排铜药物;如仍无效,应行脾切除术。

7. 暴发性肝功能衰竭:采用血液透析或新鲜冰冻血浆进行血浆置换迅速清除体内沉积的铜,并尽快给予肝脏移植手术。

(五)肝移植治疗

肝移植治疗的适应证为:(1)暴发性肝功能衰竭;(2)对络合剂无效的严重肝病者(肝硬化失代偿期)^[43](I 级推荐,B 级证据),常采用原位肝移植(orthotopic liver transplantation)或亲属活体肝移植(living-related liver transplantation)。值得注意的是,严重神经或精神症状并不是进行肝移植手术的指征,因患者的神经损害不可逆,肝移植不能改善其症状,甚至可能在术后出现神经症状恶化,因此该类患者不宜进行肝移植手术^[44-45](I 级推荐,B 级证据)。Wilson 病患者肝移植术后仍应坚持低铜饮食并建议口服小剂量锌制剂^[45](I 级推荐,B 级证据)。

(六)康复及心理治疗

经治疗后,多数 Wilson 病患者症状减轻,病情稳定,可正常上学或就业。部分患者因肢体活动不够灵活、行走步态异常、语言障碍或情绪障碍等各种原因导致社会活动能力下降,应由神经、精神、康复和心理医生组成的多学科团队进行管理和治疗。此外,应做好照料者的心理和专病教育,鼓励和帮助患者以乐观积极的态度主动参加各种活动和轻至中度的体力劳动,学龄期儿童和青少年应正常上学,从而帮助患者恢复或部分恢复正常的社会功能。

(七)遗传咨询

Wilson 病患者经过治疗症状稳定后可正常结婚和生育^[46-47],但应告知患者其配偶应进行 ATP7B

基因致病变异筛查以除外携带者可能性。若配偶为携带者,则需进行产前基因诊断检测。生育了 Wilson 病患者的夫妇再次生育时,建议行产前基因诊断,以免再次生育 Wilson 病患儿。女性 Wilson 病患者在怀孕前应尽量将体内残余的铜排出体外并达到理想状态,怀孕期间可继续服用锌制剂,但最好停用 D-青霉胺。美国 FDA 对妊娠妇女使用 D-青霉胺的规定为 D 级,即有证据表明 D-青霉胺对胎儿存在致畸作用。尽管有少数报道服用 D-青霉胺的女性 Wilson 病患者对婴儿哺乳是安全的^[48],但仍不推荐服用 D-青霉胺的妇女哺乳。

治疗要点推荐如下:(1)患者一旦确诊,需终身低铜饮食(I 级推荐,B 级证据)。(2)D-青霉胺是最常用的排铜药物,但需注意其不良反应,尤其是严重构音障碍、肢体痉挛僵硬或变形的患者尽量不用 D-青霉胺(I 级推荐,B 级证据)。(3)对于不能耐受 D-青霉胺治疗的患者,可考虑静脉点滴二巯丙磺酸钠或口服二巯丁二酸胶囊(I 级推荐,B 级证据)。(4)症状前个体推荐单用锌剂治疗,辅以低铜饮食,定期随访检查(I 级推荐,B 级证据)。(5)肝移植术后患者仍需坚持低铜饮食,严重神经或精神症状患者不推荐肝移植(I 级推荐,B 级证据)。(6)患者经过治疗症状稳定后可正常婚育,但怀孕及哺乳期间不推荐使用排铜药物(I 级推荐,C 级证据)。

六、预后

Wilson 病未经治疗通常是致残或致命的,患者病死率在 5.0%~6.1% 左右^[11],主要死于严重的肝脏疾病或严重的神经症状,少数患者因疾病负担或抑郁自杀。然而,Wilson 病作为少数可治的神经遗传病之一,经过长期规范的排铜治疗或肝移植治疗,Wilson 病患者的寿命可大幅延长^[6, 44]。尤其是在疾病早期,神经症状出现之前进行干预,大部分患者可回归正常的工作和生活。

执笔 吴志英(浙江大学医学院附属第二医院)、李洵桦(中山大学附属第一医院)、梁秀龄(中山大学附属第一医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、杨任民(安徽中医药大学神经病学研究所)、王训(安徽中医药大学神经病学研究所)

专家委员会成员(按姓名字母顺序排列) 曹立(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈涛(昆明医科大学附属第一医院)、陈万金(福建医科大学附属第一医院)、陈雪平(四川大学华西医院)、程楠(安徽中医药大学神经病学研究所)、丛树艳(中国医科大学附属盛京医院)、邓艳春(第四军医大学西京医院)、樊东升(北京大学第三医院)、方琪(苏州大学

附属第一医院)、顾卫红(北京中日友好医院)、黄旭升(解放军总医院)、江泓(中南大学湘雅医院)、李东(天津市儿童医院)、李伟(首都医科大学附属北京天坛医院)、李晓光(中国医学科学院北京协和医院)、李润桦(中山大学附属第一医院)、梁秀龄(中山大学附属第一医院)、罗曼(广西医科大学附属第一医院)、吕鹤(北京大学第一医院)、吕洋(重庆医科大学附属第一医院)、欧阳巍(中国医科大学附属第一医院)、宋晓南(吉林大学第一医院)、谭梦姗(青岛大学医学院附属青岛市立医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王训(安徽中医药大学神经病学研究所)、卫玲(安徽医科大学附属第一医院)、邬剑军(复旦大学华山医院)、吴军(郑州大学第一医院)、吴士文(北京武警总医院)、吴世政(青海省人民医院)、吴志英(浙江大学医学院附属第二医院)、许二赫(首都医科大学宣武医院)、杨任民(安徽中医药大学神经病学研究所)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张成(中山大学附属第一医院)、张雄(温州医科大学附属第二医院)、张玉虎(广东省人民医院)、赵秀鹤(山东大学齐鲁医院)、赵玉华(西藏自治区人民医院)、赵哲(河北医科大学第三医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 103-113. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
- [2] Lo C, Bandmann O. Epidemiology and introduction to the clinical presentation of Wilson disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 142: 7-17. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00002-1.
- [3] Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2008, 45(3): 263-290. DOI: 10.1080/10408360801991055.
- [4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经遗传病学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(8): 566-569. DOI: 10.3321/j.issn.1006-7876.2008.08.022.
- [5] Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update[J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 2089-2111. DOI: 10.1002/hep.22261.
- [6] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3): 671-685. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
- [7] Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, et al. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children[J]. *J Pediatr*, 2000, 137(5): 719-722. DOI: 10.1067/mpd.2000.108569.
- [8] Członkowska A, Rodo M, Gromadzka G. Late onset Wilson's disease: therapeutic implications[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(6): 896-898. DOI: 10.1002/mds.21985.
- [9] Ferenci P, Członkowska A, Merle U, et al. Late-onset Wilson's disease[J]. *Gastroenterol*, 2007, 132(4): 1294-1298. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.057.
- [10] Dong Y, Wang RM, Yang GM, et al. Role for biochemical assays and Kayser-Fleischer rings in diagnosis of Wilson's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(3): 590-596. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.044.
- [11] Członkowska 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.
- [12] Seniów J, Mroziak B, Członkowska A, et al. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease[J]. *Clin Neuropsychol*, 2003, 17(3): 367-373. DOI: 10.1076/clin.17.3.367.18085.
- [13] Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(10): 772-775. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.01.010.
- [14] Seniów J, Bak T, Gajda J, et al. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease[J]. *Mov Disord*, 2002, 17(5): 1077-1083. DOI: 10.1002/mds.10195.
- [15] Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(12): 2192-2196. DOI: 10.1002/mds.21170.
- [16] Wang RM, Yu H, Yang GM, et al. Clinical features and outcome of Wilson's disease with generalized epilepsy in Chinese patients[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(8): 842-850. DOI: 10.1111/cns.13373.
- [17] 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.
- [18] Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease[J]. *Lancet*, 1986, 1(8485): 845-847. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)90949-9.
- [19] Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, et al. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(11): 1711-1714. DOI: 10.3748/wjg.v13.i11.1711.
- [20] Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease[J]. *Eur J Pediatr*, 1989, 148(6): 548-549. DOI: 10.1007/BF00441555.
- [21] Yu H, Xie JJ, Chen YC, et al. Clinical features and outcome in patients with osseomuscular type of Wilson's disease[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 34. DOI: 10.1186/s12883-017-0818-1.
- [22] Zhang Y, Yu H, Bao W, et al. A cephalometric study in patients with Wilson's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 67: 105-108. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.06.010.
- [23] Factor SM, Cho S, Sternlieb I, et al. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases[J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histo*, 1982, 397(3): 301-311. DOI: 10.1007/BF00496571.
- [24] Chu CC, Huang CC, Chu NS. Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson's disease[J]. *Nephron*, 1996, 73(3): 477-479. DOI: 10.1159/

- 000189114.
- [25] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease[J]. *Lancet*, 2007, 369(9559): 397-408. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60196-2.
- [26] 梁秀龄, 陈曦, 李洵桦, 等. 肝豆状核变性临床若干问题[J]. *中华神经科杂志*, 2005, 38(1): 57-59. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2005.01.020.
- Liang XL, Chen X, Li XH, et al. Clinical problems of hepatolenticular degeneration[J]. *Chin J Neurol*, 2005, 38(1): 57-59. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2005.01.020.
- [27] Wu ZY, Wang N, Lin MT, et al. Mutation analysis and the correlation between genotype and phenotype of Arg778Leu mutation in chinese patients with Wilson disease[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(6): 971-976. DOI: 10.1001/archneur.58.6.971.
- [28] Dong Y, Ni W, Chen WJ, et al. Spectrum and classification of ATP7B variants in a large cohort of Chinese patients with Wilson's disease guides genetic diagnosis[J]. *Theranostics*, 2016, 6(5): 638-649. DOI: 10.7150/thno.14596.
- [29] 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.
- [30] Li X, Lu Z, Lin Y, et al. Clinical features and mutational analysis in 114 young children with Wilson disease from South China[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(8): 1451-1458. DOI: 10.1002/ajmg.a.61254.
- [31] Wu ZY, Lin MT, Murong SX, et al. Molecular diagnosis and prophylactic therapy for presymptomatic Chinese patients with Wilson disease[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(5): 737-741. DOI: 10.1001/archneur.60.5.737.
- [32] Mizuochi T, Kimura A, Shimizu N, et al. Zinc monotherapy from time of diagnosis for young pediatric patients with presymptomatic Wilson disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53(4): 365-367. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821d5abe.
- [33] Abuduxikuer K, Wang JS. Zinc mono-therapy in pre-symptomatic Chinese children with Wilson disease: a single center, retrospective study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86168. DOI: 10.1371/journal.pone.0086168.
- [34] Eda K, Mizuochi T, Iwama I, et al. Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: a multicenter study in Japan[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(1): 264-269. DOI: 10.1111/jgh.13812.
- [35] 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.
- [36] 周香雪, 李洵桦, 梁秀龄, 等. 24 小时尿铜在肝豆状核变性的临床意义[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2007, 24(4): 457-459. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2754.2007.04.022.
- Zhou XX, Li XH, Liang XL, et al. The clinical significance of the 24 h urinary copper in Wilson disease[J]. *J Apopl Nerv Dis*, 2007, 24(4): 457-459. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2754.2007.04.022.
- [37] 周香雪, 李洵桦, 黄海威, 等. 二巯基丙磺钠结合锌剂治疗肝豆状核变性方法及疗效研究[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(23): 4393-4396. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2010.23.059.
- Zhou XX, Li XH, Huang HW, et al. Study on the method and effect of sodium dimercaptopropane sulfonate combined with zinc in the treatment of hepatolenticular degeneration[J]. *J Pract Med*, 2010, 26(23): 4393-4396. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2010.23.059.
- [38] 何光远, 韩咏竹, 杨任民. 二巯基丁二酸治疗肝豆状核变性的临床评价[J]. *脑与神经疾病杂志*, 1998: 219-221.
- He GY, Han YZ, Yang RM. Clinical evaluation of dimercaptosuccinic acid in the treatment of hepatolenticular degeneration[J]. *J Brain Nerv Dis*, 1998: 219-221.
- [39] Chen D, Zhou X, Hou H, et al. Clinical efficacy of combined sodium dimercaptopropanesulfonate and zinc treatment in neurological Wilson's disease with D-penicillamine treatment failure[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(4): 310-316. DOI: 10.1177/1756285616641598.
- [40] Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients[J]. *Arch Neurol*, 1994, 51(6): 545-554. DOI: 10.1001/archneur.1994.00540180023009.
- [41] Rupp C, Stremmel W, Weiss KH. Novel perspectives on Wilson disease treatment[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 142: 225-230. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00019-7.
- [42] Aggarwal A, Bhatt M. Advances in treatment of Wilson disease[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2018, 8: 525. DOI: 10.7916/D841881D.
- [43] Khanna A, Jain A, Eghtesad B, et al. Liver transplantation for metabolic liver diseases[J]. *Surg Clin North Am*, 1999, 79(1): 153-162. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70012-8.
- [44] 吴志英, 赵振华. 客观评价肝移植在 Wilson 病治疗中的地位[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40(11): 721-722. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2007.11.001.
- Wu ZY, Zhao ZH. Hepatic transplantation for Wilson's disease: first choice or not[J]. *Chin J Neurol*, 2007, 40(11): 721-722. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2007.11.001.
- [45] 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.
- [46] Scheinberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease[J]. *N Engl J Med*, 1975, 293(25): 1300-1302. DOI: 10.1056/NEJM197512182932507.
- [47] 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.
- [48] Messner U, Günter HH, Niesert S. Wilson disease and pregnancy. Review of the literature and case report[J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 1998, 202(2): 77-79.