

EASL 临床实践指南：威尔森氏病

欧洲肝病研究学会[†]

摘要

编制本临床实践指南（CPG）旨在帮助医师和其他医疗工作者对威尔森氏病患者进行诊断和管理。其目的在于介绍大量关于威尔森氏病诊断、预防和治疗的公认方法，所提出的建议均基于 1966–2011 年利用各条目从 Medline [PubMed 版]、Embase [Dialog 版] 和 Cochrane 图书馆数据库中检索出的系统性文献综述。我们采用了其他 EASL CPG 中使用的推荐、评估、发展和评价（GRADE）系统，并按照 AASLD 指南中使用的不同分级系统（表 1A 和 B）进行设置。遗憾的是，尚没有一项关于威尔森氏病采用最佳设计的单一随机化对照试验。因此，针对这些指南中处理的任何问题，不可能提供高质量或甚至中等质量的证据。这一评价主要是基于过去十年内报告的大量病例系列。

© 2011 欧洲肝病研究学会。Elsevier B.V 出版。版权所有。

引言

一旦铜的正常饮食摄入和吸收超过了代谢需求，此元素的体内平衡就只能依靠胆汁铜排泄来维持。威尔森氏病是一种遗传性疾病，此病患者因胆汁铜代谢缺陷而导致铜在体内沉积，尤其是肝脏和大脑 [1,2]。威尔森氏病是由染色体 13 上 ATP7B 基因突变引起的 [3,4]，编码一种铜转运体 P 型 ATP 酶（ATP7B），位于肝细胞的反式高尔基体网架中。ATP7B 负责将铜从细胞内伴侣蛋白转运进入分泌途径中，不仅排泄至胆汁内，还渗入载脂铜蓝蛋白中，合成功能性铜蓝蛋白 [3,4]。威尔森氏病的发展是由于铜在不同病变组织中的沉积。

威尔森氏病的临床表现差异显著，但是主要特征表现为肝脏疾病和肝硬化、神经精神性障碍、Desmet 角膜 Kayser-Fleischer 环和急性肝衰竭相关的急性溶血发作。威尔森氏病不仅是儿童和青少年疾病，而且可发生于任何年龄 [5]。

世界范围内普遍发现，威尔森氏病是一种遗传性疾病，比之前想象得更为普遍，其基因频率为 1/90–150，发病率高达三万分之一 [7]（以表现出神经症状的成人为基础 [6]）。威尔森基因中有超过 500 个显著突变，其中 380 个突变已确认在此疾病发病机理中发挥作用 [8]。

临床表现

最常见的表现有肝脏疾病或神经精神性障碍。无症状患者最常通过家族筛查被检出。

症状出现年龄

威尔森氏病的症状可在任何年龄段出现，但大多数出现于 5-35 岁之间。据报告，因威尔森氏病而引发肝硬化的最小患者只有三岁 [9]。大约 3% 的患者在四十岁以后才表现出症状，不是肝脏疾病，就是神经性疾病 [5]。最大确诊患者年龄已有八十岁 [10,11]。

生理体征

威尔森氏病的临床标志是 Kayser-Fleischer 环，伴有神经性症状的患者中有 95% 存在这一情况，不伴神经性症状的患者也有略过半数存在这一情况 [12,13]。对于表现为肝脏疾病的儿童患者，通常没有 Kayser-Fleischer 环 [14]。Kayser-Fleischer 环是由于角膜的 Desmet 膜中铜沉积引起的。有经验的医师通过裂隙灯检查就能鉴别出 Kayser-Fleischer 环。它们也不完全是威尔森氏病的特异性标志，因为慢性胆汁郁积，包括新生儿胆汁郁积中都可能检出这一症状。其他眼部病变很罕见，包括葵花状白内障，它是由于晶状体中心铜沉积引起的，也可以通过裂隙灯检查发现 [15]。

神经性体征各不相同，最常见为震颤、共济失调和肌张力障碍。肝脏疾病体征不属于特异性体征，但是任何不明原因的肝脏疾病都可以考虑为威尔森氏病，除非证明不是。

2011 年 11 月 28 日接收；2011 年 11 月 28 日录用

[†]通讯地址：EASL Office, 7 rue des Batoirs, CH 1205 Geneva, Switzerland. 电话：

+41 22 807 0360；传真：+41 22 328 0724。

电子邮箱地址：easloffice@easloffice.eu

参与者：主席：Peter Ferenci。临床实践指南成员：Anna Czlonkowska、Wolfgang Stremmel、Roderick Houwen、William Rosenberg、Michael Schilsky。EASL 理事会代表：Peter Jansen 和 Darius Morad-pour。审稿人：Jonathan Gitlin。

Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

临床实践指南

表 1. (A) GRADE 系统被用于 EASL 临床实践指南中[159]。
(B) 推荐系统被用于 AASLD 实践指南中 [130]。

A

等级	证据
I	随机对照试验
II-1	非随机对照试验
II-2	群组或病例对照分析研究
II-3	多重时间序列大型对照试验
III	相关政府部门的意见, 描述性流行病学

证据	注释	
高质量	未来研究不可能改变我们评估效果的信心	A
中等质量	未来研究可能对我们评估效果的信心有重大影响, 并可能改变现有评估结果	B
低质量	未来研究对评估效果的信心很可能有重大影响, 并有可能改变现有评估结果, 评估效果的任何改变都不能确定	C
推荐强度		
强	影响推荐强度因素包括证据质量、患者转归和费用	1
弱	参数和变量值的变异性或不确定性较大。推荐的无确定性、成本较高或资源消耗大	2

B

分类	描述
I 类	有证据表明和/或一致同意给定措施或治疗有益、有用且有效的情况
II 类	对于程序或治疗的有用性/疗效存在冲突证据和/或意见分歧的情况
IIa 类	证据/意见的权重支持有用/疗效
IIb 类	通过证据/意见不能很好地建立有用性/疗效性
III 类	有证据表明和/或一致同意给定程序/治疗无用/无效, 且在某些病例中可能有害的情况

诊断警戒性很重要, 因为在高达 50% 肝脏受影响的威尔森氏病患者中可能都没有 Kayser-Fleischer 环[12]。

肝脏疾病

威尔森氏病患者可能会患上任何类型的肝脏疾病。临床上, 明显的肝脏疾病可能会先发于神经性

症状 10 年之久, 大多数神经性症状患者都有一定程度的肝脏疾病表现。肝脏疾病的主要表现差异显著, 从无症状 (仅显示生物化学异常) 到明显肝硬化且伴各种并发症都有可能。威尔森氏病还可能表现为急性肝衰竭, 有时会引起 Coombs 阴性溶血性贫血和急性肾衰竭。有黄疸病史且诊断为威尔森氏病的患者, 可能曾经出现过溶血。不同的临床症状汇总于表 2。

威尔森氏病引起的急性肝衰竭 (早期: 爆发性威尔森氏病)

对于表现为急性肝衰竭的所有年轻患者, 威尔森氏病可分为不同的鉴别诊断。其临床表现可能与急性病毒性肝炎、黄疸和腹部不适的临床表现无区别。有些患者的症状可自行消失, 但一旦确诊, 就需要进行终身治疗。另一方面, 随着急性肝衰竭, 患者病情会迅速恶化。

对于表现为急性肝衰竭的所有年轻患者, 威尔森氏病可分为不同的鉴别诊断。它的临床表现可能与急性病毒性肝炎的临床表现无区别, 黄疸和腹部不适。有些患者的症状可能会自行治愈, 但一旦确诊, 就需要进行终身治疗。另一方面, 随着急性肝衰竭, 患者病情会迅速恶化。

威尔森氏病占了所有急性肝衰竭患者的 6-12%, 他们需要紧急进行肝移植[16,17]。虽然大多数病例存在肝硬化, 但如果临床表现为急性, 就会很快发展到肝肾衰竭, 不治疗的情况下, 几乎 95% 的死亡率。因威尔森氏病引起的急性肝衰竭主要发生于年轻女性 (女性与男性比率 4: 1) [18]。迅速恶化的急性表现还可能发生在以前接受治疗但又停止治疗的患者身上[16]。尤其是对于深度黄疸、低血红蛋白和低胆碱酯酶[17]、转氨酶只轻微偏高且低碱性磷酸酶的患者, 应高度怀疑其患有急性威尔森氏病的可能。

慢性肝炎和肝硬化

很多患者表现出慢性肝病的体征和肝硬化的迹象, 不是代偿性就是失代偿性。患者可能因临床上不明显的肝硬化加门静脉血压过高而引起孤立性脾肿大。这一症状表现与其他类型的慢性活动性肝炎无差别, 其症状有黄疸、不舒服、模糊不清的腹部不适。

溶血

Coombs-阴性溶血性贫血可能是威尔森氏病唯一的初始症状。然而, 显著溶血常与严重的肝脏疾病有关。肝细胞衰竭可能会引起大量沉积铜的释放, 进一步加重了溶血。在一项病例系列研究中, 220 例病例中有 25 例 (12%) 的症状特征是溶血; 在这些患者中, 溶血可能是单一急性发作, 也可能反复发作后或低级慢性发作[18]。

表 2. 伴肝脏疾病的威尔森氏病患者的临床临床症状

作者, 国家[参考文献]	Walshe, 英国 [157]	Stremmel 等人, 德国 [39]	Schilsky 等人, 美国 [320]	Scott 等人, 英国 [158]	Ferenci, 奥地利 [44]
肝病人数 N (总人数)	87 (>250)	n.a. (51)	20* (320)	17* (45)	30 (64)
主要症状					
黄疸、厌食、呕吐 (%)	44	14	15	41	37
腹水/水肿 (%)	26	14	50	24	23
静脉曲张出血 (%)	6		10	6	3
出血素质 (%)	8				3
溶血 (%)	20	10	5		10
肝肿大/脾肿大 (%)	16	49	15	29	17
急性肝衰竭 (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	17
无症状\$ (%)		18	5		23

仅有慢性活动性肝炎病例。

\$常规检查时 ALT 偏高或意外肝硬化结果或 Kayser-Fleischer 环。

在一项系列病例研究的 283 位日本威尔森氏病患者中, 只有三位患者表现为单纯的急性溶血[19]。表现为黄疸的四分之一患者也伴有溶血。分娩期间, 主要发生急性肝病和溶血症状, 类似于 HELLP 综合征[20]。即使临床上肝病症状不明显时, 轻度溶血也可能与威尔森氏病有关。一些表现为神经性症状的患者报告, 他们以前遭遇过短暂性黄疸发作, 很可能是溶血引起的[21]。另一方面, 随着急性肝衰竭的发生, 病情会迅速恶化。

神经性疾病

威尔森氏病可表现为显著的神经性、行为性或精神性疾病, 这是其首项临床表现, 可能同时伴有肝脏体征, 或者几年后出现此特征。

神经性表现可能极为轻微, 很多年不出现, 但也可能迅速发展, 数月内就会导致完全残疾。神经性异常可分类为以下几种: (1) 类似于帕金森病的运动不能-强直综合征; (2) 震颤主导的假性硬化; (3) 共济失调; 和 (4) 张力障碍综合征。很多病例中, 神经性体征很难归类, 因为患者可能会有不止一种异常症状, 每一种异常症状的严重程度不同。特征性震颤是粗糙性、不规则近端震颤, 伴“扑翅”样表现。肌张力障碍可为局灶节段性或非常严重, 涉及身体的各个部位, 导致重度挛缩。非常常见的运动损伤与颅部有关, 临床上表现为构音困难(属于小脑或锥体外系症状引发失音)、流口水或口咽部肌张力障碍。面部表情痛苦、开颌、流涎或唇收缩都是典型临床表现。言语变化和流口水常为早期神经性症状。震颤-强直综合征(“少年型帕金森病”)应该高度怀疑为威尔森氏病 [22-24]。

由于运动控制日益困难或进行性肌张力障碍, 患者会卧床不起, 以致无法自理。最终, 患者重度残疾, 通常会有意识, 但无法说话。对于晚期肝病患者, 其神经性症状可能被误作为肝性脑病。

精神性症状

行为和精神性症状很常见, 有些甚至先发于神经性或肝脏体征和症状。大约三分之一的患者最初表现为精神性异常。对于威尔森氏病儿童患者, 可能会发现学校表现下降、性格改变、冲动、情绪波动、性暴露癖、行为不当 [24,25]。初始症状常被误诊为青春期相关的行为问题。对于年龄稍大的人, 会出现类似偏执狂、精神分裂或抑郁等精神症状, 但是行为变化也很常见。晚期神经性疾病患者, 会出现严重的认知退化, 但是一般情况下, 认知功能不会明显受损[26]。

对于神经-精神性表现的患者, 经常会发生威尔森氏病诊断延迟, 有一个病例甚至长达 12 年 [27]。表现出神经精神性症状的患者可能会合并有症状性肝脏疾病, 但对于大多数肝病者, 只有通过实验室评价、肝脏影像研究或肝组织学研究才能检出。大约半数的患者是晚期肝纤维化或明显肝硬化。另一方面, 肝病体征可能在组织活检时完全看不到 [28]。

其他临床表现

较为少见的临床表现有巨人症、半月瓣弧缘、肾脏异常(氨基酸尿和肾结石、高钙尿和肾钙质沉

临床实践指南

着) [29,30]、心肌症[31]、肌病[32]、软骨钙质沉着和骨关节炎[33]、甲状旁腺功能减退症[34]、胰腺炎[35]、不育或习惯性流产[36,37]。

预后

未经治疗的威尔森氏病一般具有致命性，大多数患者死于肝病，少数死于进行性神经性疾病的并发症。

表 3. 经 Dhawan 等人[41]修改的威尔森氏病的预后指标[40]。

	1*	2*	3*	4*
血清胆红素 (μmol/L)	100-150	151-200	201-300	>300
AST (U/L)	100-150	151-300	301-400	>400
INR	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
WBC [10 ⁹ /L]	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.	>15.3
白蛋白 [g/L]	34-44	25-33	21-24	<21

注：评分得分，AST 的正常上限为 20 IU/ml (国王学院)。未进行肝移植的情况下，评分 P11 代表高死亡率

虽然死亡率未进行前瞻性评估，但通过整合治疗和肝移植，生存期延长已成为惯例[27,38,39]。一般来说，生存期预后取决于肝脏和神经性疾病的严重程度，以及药物治疗的依从性。大多数患者治疗 1-2 年后，肝功能可恢复正常，发病时无或代偿性肝硬化，此后若遵循治疗，病情将稳定，肝病不再进展。另一方面，药物治疗对于威尔森氏病引起急性肝衰竭的患者来说疗效很低，主要是因为需要时间从机体内除去毒性铜。研究制定了预后指标[40]，之后经 Dhawan 等人修改 [41]。评分超过 11 分以上，若不进行肝移植，常常是致命的 (表 3)。就预期寿命而言，表现出神经性症状的患者寿命较长，尤其是肝病受限制情况下。然而，治疗似乎只能部分逆转神经性症状，甚至治疗开始后这些症状可能会恶化。

对于接受原位肝移植的患者，早期时生存期可能稍微缩短，但之后又似乎正常 (对肝移植人群来说) [42]。

鉴别诊断

急性肝炎伴威尔森氏病在表现上类似于其他任何急性肝炎病例。同样地，威尔森氏病应该成为所有慢性肝炎或肝硬化患者诊断的一部分，因为常规组织学变化并不具特异性。

若急性肝炎伴有快速发作的黄疸和溶血性贫血，则应该考虑为威尔森氏病。青春期内，表现为神经性症状的威尔森氏病可能会被误诊为行为问题，因为初始症状可能很细微。青少年更多较为严重的运动障碍，应该会激发威尔森氏病，但是当临床表现主要为心理或精神性疾病，则这一诊断可能会被忽视。

诊断方法

一般来说，Kayser-Fleischer 环和低血清铜蓝蛋白 (<0.1 g/L) 足以确立诊断。当无 Kayser-Fleischer 环表现时 (威尔森氏病肝脏表现中常见)，铜蓝蛋白水平也并不总是很可靠，因为除了威尔森氏病之外，还有很多其他原因可能会导致铜蓝蛋白水平偏低 (如，自身免疫性肝炎、晚期肝病中的严重肝功能不全、乳糜泻、家族性血浆铜蓝蛋白缺乏症)[43]，或 ATP7B 突变杂合子携带者未显示铜超负荷疾病。另一方面，肝脏或其他组织的炎症可能导致铜蓝蛋白浓度升高至达到正常水平，这是其作为急性期蛋白的特性所在。雌激素治疗也是正确的，因此对于很多患者来说，可能需要联合进行几项反映铜代谢紊乱的检查。单一试验本身就不具特异性，因此，需要申请各项试验 (表 4)。2001 年，在莱比锡城举行的第 8 届国际威尔森氏病会议上，工作组提出了基于所有可用检查的诊断评分[44] (表 5)。威尔森氏病评分系统提供了一个良好的诊断准确度 [45]。基于此评分的诊断方法如图 1 所示

血清铜蓝蛋白

铜蓝蛋白是血液中铜的主要载体，它的每个分子含有六个铜原子 (全铜蓝蛋白)，但是在无铜时仅以蛋白质形式存在 (载脂铜蓝蛋白)。

表 4. 威尔森氏病诊断的常规检查试验

试验	典型结果	假“阴性”	假“阳性”
血清铜蓝蛋白	减少了正常值下限的 50%	显著肝炎患者显示正常水平 免疫测定分析过高估测 怀孕、雌激素治疗	低水平在于： - 吸收不良 - 铜蓝蛋白缺乏 - 杂合体
24 小时尿铜	>1.6 μmol/24 h >0.64 μmol/24 h (儿童)	正常： - 采集错误 - 无肝脏疾病儿童	偏高： - 肝细胞坏死 - 胆汁郁积 - 污染
血清“游离”铜	>1.6 μmol/L	如果免疫测定分析过高估测了铜蓝蛋白，则显示	
肝脏铜	>4 μmol/g 净重	鉴于地域差异 - 急性肝病者 - 再生性结节患者	胆汁郁积综合征
裂隙灯检查 Kayser-Fleischer 环	存在	不存在 - 高达 50% 的肝性威尔森氏病患者 - 大多数无症状的兄弟姐妹	原发性胆汁性肝硬

表 5. 2001 年莱比锡城第 8 届国际威尔森氏病会议制定的评分系统[44]。

典型的临床症状和体征		其他检查试验	
KF 环		肝脏铜（无胆汁郁积情况下）	
有	2	>5x ULN (>4 μmol/g)	2
无	0	0.8-4 μmol/g	1
神经性症状**		正常 (<0.8 μmol/g)	-
重度	2	Rhodanine-阳性颗粒*	1
轻度	1	尿铜（无急性肝炎情况下）	
无	0	正常	0
血清铜蓝蛋白		1-2x ULN	1
正常 (>0.2 g/L)	0	>2x ULN	2
0.1-0.2 g/L	1	正常，但 D-青霉胺后 >5x ULN	2
<0.1 g/L	2	突变分析	
Coombs-阴性溶血性贫血		在两个检出的染色体上	4
有	1	在一个检出的染色体上	1
无	0	未检出突变	0
总评分	评价：		
4 或更多	确诊		
3	拟诊，需要更多检查试验		
2 或更少	诊断可能性极小		

*如果无定量肝脏铜可用，或脑部磁共振显示典型异常。KF, Kayser-Fleischer; ULN, 正常上限

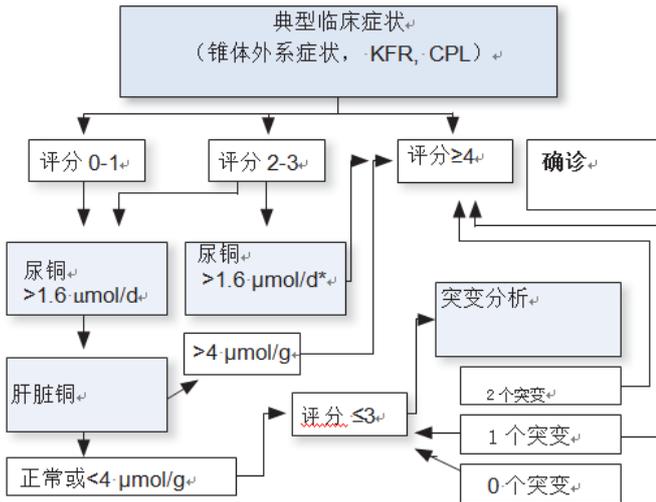


图1.基于莱比锡城评分的威尔森氏病的诊断方法。
[44].如果是儿童患者，截断值可降低至 0.64 μmol/d。

对于神经性威尔森氏病患者，其血清铜蓝蛋白一般会偏低，但约半数的活动性威尔森氏肝病者可能会处于正常下限水平。另一方面，在一些其他情况下，由于严重的肾病或肠蛋白流失、吸收不良综合征或任何病因的严重晚期肝病，血清铜蓝蛋白可能会较低。大约 20% 的杂合患者的血清铜蓝蛋白水平偏低[1,47]。

无铜蓝蛋白血症患者完全缺失蛋白是由于其染色体 3 上铜蓝蛋白基因发生了突变。这些患者可能会表现出血铁黄素沉积症[48]。因此，单纯依靠血清铜蓝蛋白水平不足以确诊或排除威尔森氏病。一项关于血清铜蓝蛋白的前瞻性研究（作为肝病者是否为威尔森氏病的筛查试验）显示，低于正常水平的铜蓝蛋白的阳性预测值只有 6%。对于威尔森氏病儿童患者，15–36% 患者的铜蓝蛋白都在正常水平范围内[14,49]。在一个病例系列中，55 位威尔森氏病患者中有 12 位的铜蓝蛋白水平正常，且无 Kayser-Fleischer 环[12]。针对急性肝衰竭患者，利用铜蓝蛋白确诊威尔森氏病的预测值很差 [50]。最新公布的一项研究中，虽然血清铜蓝蛋白氧化酶活性测定法在威尔森氏病诊断上优于免疫测定分析法，但是这些测定方法一般都不能在常规实验室中开展 [51]。

血清铜

虽然铜负荷属于疾病，但是总血清铜（包括铜蓝蛋白中合并的铜）在威尔森氏病通常偏低，与血液循环中偏低的铜蓝蛋白成比例。对于严重肝损伤患者，血清铜可能在正常范围内，不管血清铜蓝蛋白偏高或偏低。在威尔森氏病引发的急性肝衰竭情况下，由于肝组织突然释放金属，而使得血清铜的水平甚至可能显著偏高。

正常或偏高的血清铜水平，而铜蓝蛋白水平偏低时，说明血液中未与铜蓝蛋白结合的铜浓度增加（非铜蓝蛋白结合铜）。非铜蓝蛋白结合铜（或“游离铜”）可用总血清铜浓度（lg/L； Imol/L 血清铜 $\times 63.5 = \text{lg/L}$ 血清铜）减去铜蓝蛋白结合铜（ $3.15 \times \text{mg/L}$ 铜蓝蛋白 = lg/L 中的铜蓝蛋白结合铜量）计算得到 [52]。血清非铜蓝蛋白结合铜浓度已经被提议作为威尔森氏病的诊断检查指标之一 [53]。对于大多数未经治疗的患者，该浓度偏高至 200 lg/L 以上。在任何病因的急性肝衰竭、慢性胆汁郁积 [54] 和铜中毒病例中，血清非铜蓝蛋白铜的浓度可能会偏高。将非铜蓝蛋白结合铜作为威尔森氏病诊断检查指标的主要问题在于，它依赖于测量血清铜和铜蓝蛋白方法的适当性。监测药物治疗比诊断威尔森氏病更为重要。

尿铜排泄

24h 内经尿液的铜排泄量可能有助于威尔森氏病的诊断和治疗的监测。对于未经治疗的患者，24h 铜的尿排泄量反映了血液循环中非铜蓝蛋白结合铜的量。每 24h 的准确尿量和总铜蓝蛋白排泄量对于准确测定尿铜排泄量极为重要。如果肾脏衰竭，则该检查方法不适用。对于未经治疗的症状患者，“基线”铜排泄量大于 1.6 Imol/24 h (100 lg/24 h)，即可认定为威尔森氏病确诊 [5]。然而，16–23% 患者发病时，其基线 24h 尿铜排泄量也可能低于 1.6 Imol/24 h ，尤其是儿童患者和无症状的兄弟姐妹 [12,14,55]。由于健康人的尿铜排泄量微不足道 [56]，故无症状儿童的尿铜排泄量高于 0.64 Imol/24 h 则就代表患有威尔森氏病。测量 24h 铜排泄量的问题包含尿液收集不完全，另一方面也包括收集设备的铜污染（随着一次性容器的出现，这已不再是问题）也有可能。由于与其他类型肝病（如，自身免疫性肝炎、慢性活动性肝病或胆汁郁积，尤其是任何病因引起的急性肝衰竭期间）结果的重叠，解释 24h 尿铜排泄量也很困难。杂合体患者的铜排泄量也可能高于对照组，很少超出正常水平范围 [57]。

D-青霉胺治疗后的尿铜排泄量被认为是非常有用的诊断检查之一。此项检查只针对儿科患者标准化，检查开始时先口服 500 mg D-青霉胺，不管体重如何，再在 12h 后（24h 尿液收集期间）测定 [58]。与其他肝病者相比，其中包括自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎和肝衰竭，若排泄量超过 25 Imol/24 h ，则会发现存在明显差异。针对儿科患者重新评估此项检查结果，可再次确认其在威尔森氏病伴活动性肝病诊断中的价值，但是对于排除无症状兄弟姐妹的诊断不可靠 [59]。

与其他肝病儿童相比，D-青霉胺检查的灵敏度只有 12.5%。然而，Dhawan 等人 [59] 和 Nicastro 等人 [60] 的研究显示，D-青霉胺检查的灵敏度在 12.5% 到 25% 之间。

提供的数据表明,使用 0.64 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ 较低的尿铜排泄阈值(无 D-青霉胺刺激)可增加此项检查的灵敏度,无需再进行利用 D-青霉胺进行的刺激试验检查 [41,45]。

青霉胺激发试验已针对成人进行,但是很多此项试验的报告结果使用了不同的剂量和不同的 D-青霉胺的服药时间 [12,53,56]。因此,不建议利用此项试验检查进行成人威尔森氏病诊断。

肝实质性铜浓度

肝脏铜沉积是威尔森氏病的临床特点。然而,罗丹明或地衣红等特异染色显示不足 10% 的患者为局部铜沉积,这是因为他们只检出了溶酶体铜沉积,所以单纯的肝活检评价不能排除肝脏铜超负荷。因此,可选择测量肝实质性铜浓度来进行威尔森氏病的诊断。进行定量铜测定的活检组织应干燥放置到无铜器皿中。定量铜测定样本的运送无需采取冷冻等特殊预防措施。一般来说,样本量越充足,测量准确度越高:提取至少 1cm 长的活检组织进行分析 [62]。还可能进行石蜡包埋样本进行铜含量分析,但是如果样本很小,则结果可能不可靠。肝脏铜含量 $>4\text{ }\mu\text{mol/g}$ 干重被认为是威尔森氏病的最佳生物化学证据。将阈值从 4 $\mu\text{mol/g}$ 干重降低至 1.2 $\mu\text{mol/g}$ 干重,则会使得测量灵敏度从 83.3% 增加至 96.5%,同时特异性仍然可接受 (95.4% vs. 98.6%) [28]。肝实质性铜浓度的主要问题在于,威尔森氏病晚期时,肝脏内铜的分布是不均匀的。因此,因采样错误,可能会低估此浓度。大约 18% 的成人患者,其肝脏铜浓度仅在 0.8 - 4 $\mu\text{mol/g}$ 干重之间,甚至还有少数患者处于正常范围内 [28]。在一项儿科研究中,采样错误非常常见,以致使得肝硬化患者进行此项检查试验极不可靠 [60]。另一方面,长期的胆汁郁积患者,其肝脏铜含量也可能偏高。在特发性铜中毒综合征中,还可能发现肝脏铜水平显著偏高,如印度儿童肝硬化等 [61]。

肝组织学

鉴于诊断目的,如果临床体征和非侵袭性试验检查无法最终确诊或怀疑其他或附加肝病,则只需要进行肝活检 [62]。

最早的肝脏组织学异常包括轻度脂肪变性(小泡型和大泡型脂肪变性)、肝细胞中糖原生成核和局部肝细胞坏死等 [62,63]。这些变化经常会被误诊为非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 或非酒精性脂肪肝炎 (NASH)。肝活检可显示自身免疫性肝炎(即所谓“慢性活动性肝炎”)的典型组织学特征。随着肝实质性损坏不断进展,随后会发展成纤维化和肝硬化。大约一半左右的患者在诊断时发现肝硬化 [28]。

也有少数老年威尔森氏病患者没有肝硬化,甚至肝病体征 [5,12]。在因威尔森氏病引发急性肝衰竭情况下,肝细胞显著变性,肝实质性塌陷,这是肝硬化背景下的典型病变。肝细胞死亡是急性肝损伤期间的突出特征 [64]。

通过常规组织化学评价进行的肝细胞铜检测数很大,尤其是疾病早期时,铜主要存在于细胞质中,与金属硫蛋白结合在一起,组织化学上是检测不出的 [65]。在发生硬化的肝脏中,小结间的铜含量各不相同,且硬化前细胞间的含量也有差异。组织化学上检不出铜,不代表就排除了患有威尔森氏病。溶酶体铜络合物可通过各种方法染色,如罗丹宁或地衣红着色剂。

脂肪变性时,肝脏样本的超微结构分析显示,特定线粒体异常 [66]。典型结果包括线粒体大小和形状有变化、基质材料密度增加和大量包含物,如脂质和可能是铜的细团粒。最突出的变化是随着线粒体嵴尖端扩张,嵴内腔扩大,形成了囊状 [66]。无胆汁郁积时,这些变化基本就被认为是威尔森氏病的特殊病症。疾病晚期时,溶酶体内会形成致密沉积物。超微结构分析是一项有用的辅助诊断方法。

神经性结果和大脑的放射影像

对于症状发生前的肝性威尔森氏病患者,还应进行神经性评价。治疗前或治疗开始后不久,应先咨询神经科医师,进行评价。

神经性疾病可能表现为运动异常伴帕金森病特征,如肌张力障碍、张力亢进和强直、舞蹈病或假性硬化,并伴震颤和构音困难。由于患者神经性体征的巨大可变性、严重程度差异以及不同体征的合并症状,临床描述非常困难。然而,尚没有关于描述神经性体征及其严重程度的公认量表。新近提议了一项统一的威尔森氏病评分量表 (UWDRS) [67,68]。

脑部磁共振 (MRI) 或计算机断层扫描可能会检出基底神经节结构性异常 [69]。最常见的结果有,基底神经节区计算机断层扫描密度增加或 T2 MRI 上高密度。MRI 可能会更易检出这些病变区。异常结果不仅限于这些区域,其他异常也有。威尔森氏病的特征性结果之一是“熊猫脸”体征 [70,71],但是仅在少数患者身上发现。除了这一体征,脑顶盖部和中脑桥(类 CMP)高密度,以及同时累及基底神经节、丘脑和脑干,事实上都是威尔森氏病的特殊病症所在 [72]。症状发作之前,一些患者的脑影像甚至可能存在显著异常 [69]。

磁共振波谱 [70] 和单光子发射计算机断层显像 (SPECT) 等其他神经影像技术对于检测威尔森氏病早期脑损伤都非常有用,不仅能够前瞻性评估和治疗运动损伤,还能更好地评价认知领域中较少见

临床实践指南

的临床疾病[73]。

经脑实质超声波 (TCS) 可检出豆核状产超声波过多性, 甚至是 MRI 中未观察到异常时也可以 [74], 但是必须进一步研究加以确认 [75]。

听觉诱发脑干电位有助于记录功能性损伤程度和治疗改善情况 [76,77]。

基因检测

鉴于可能的突变在 500 个以上, 直接分子遗传诊断很困难; 除了少数更为频发的突变之外, 其中每个突变都很罕见[78]。此外, 大多数患者都是复合杂合体 (如, 携带两种不同的突变)。综合性分子遗传筛查需要数月时间才能完成, 这就使得其不切实际。然而, 对于暂定诊断为威尔森氏病的患者来说, 进行 ATP7B 基因的分子分析比较合理, 不管是为了确认诊断, 还是便于家族成员的后续筛查。

相反, 等位基因特异探针可直接进行突变鉴定, 此方法很快, 且临床上也很有用。然而, 这一方法只有在突变以合理频次发生于患者人群中时, 才能实现 (如, 中欧 H1069Q [79]、撒丁区-441/-427 del [80,81]、远东 R778L[82-84])。在这些病例中, 突变鉴定可支持诊断, 同时两种突变鉴定将确认诊断结果。随着 DNA 诊断技术的不断进步, 如能够鉴别大多数常见突变的单芯片的发展, 这些建议可能会被修订。

威尔森氏病致急性肝衰竭

最具挑战性的方面就是威尔森氏病引发的急性肝衰竭的诊断, 因为未进行紧急肝移植情况下, 其死亡率非常高。速效的实验室检查, 如碱性磷酸酶 (AP)、胆红素和血清氨转移酶等, 可最快速准确地完成威尔森氏病致急性肝衰竭的诊断 [85]。AP 升高与总胆红素升高之比小于 4, AST 与 ALT 比率为 2.2 以上, 可实现 100% 的诊断灵敏度和特异性 [86]。然而, 这些结果也被其他研究者所质疑。因此, 假若怀疑为急性威尔森氏病, 则应该考虑这些参数, 但是还应结合代表威尔森氏病其他体征和症状。虽然临床症状加传统威尔森氏病诊断参数 (铜蓝蛋白、血清铜或尿铜等) 不是那么灵敏和特异, 但是对于诊断也是很重要的 [86]。如果可能或至少移植后 (肝脏铜含量、突变分析) 能够对无症状的兄弟姐妹进行筛查, 则此诊断必须通过肝活检进行确认。

家系筛查

对于出现威尔森氏病的患者, 必须对其家系进行筛查, 因为兄弟姐妹成为同质接合体, 发作临床疾病的几率为 25%。

后代发病的几率为 0.5%。虽然这一风险很低,

但是考虑到威尔森氏病潜在的毁灭性过程, 对源头患者的孩子进行 ATP7B 基因分析是合理的。虽然很难确定无疑地诊断杂合携带者, 但是源头病例 (有突变记录) 的兄弟姐妹可通过突变分析进行筛查。

如果源头病例的突变未检出, 可根据威尔森氏病基因周围的多态性, 利用单体型进行系谱分析。这一分析要求对家系中确诊为威尔森氏病的源头患者进行鉴别, 需要其父母亲双方的 DNA。然后根据 ATP7B 周围二核苷酸和三核苷酸重复的模式, 测定源头患者和其家庭成员的单体型。“疾病相关”单型型的遗传性可测定他们是否是未受影响的杂合体或真患者 [78]。遗传检测是分辨杂合体与同质接合体兄弟姐妹的唯一可靠方法。

治疗

有很多药物可用于治疗威尔森氏病, 其中包括 D-青霉胺、曲恩汀、锌、四硫钼酸盐和二巯基丙醇。

一旦确诊, 则需要终身治疗。尚无高质量证据可估测现有药物对威尔森氏病的相对治疗效果。因此, 有必要进行多中心、前瞻性、随机化、对照、比较性试验[87]。

D-青霉胺

D-青霉胺对威尔森氏病的主要作用是加速铜的尿排泄, 并且还通过诱导金属硫蛋白发挥一定作用 [88]。维持剂量通常为 750-1500 mg/日, 分两次或三次用药。儿童用药剂量为 20 mg/kg/日, 大约 250mg, 也是分两次或三次用药。由于食物会抑制 D-青霉胺的吸收, 故最好在餐前 1 小时服用。另外, 由于 D-青霉胺往往会干扰维生素 B6 的作用, 故用药期间应补充维生素 B6 (25-50 mg/日)。D-青霉胺还会干扰胶原交联[89], 并且还具有一定的免疫抑制作用 [90,91]。

治疗期间, 可通过测量 24h 尿铜排泄量来监测治疗的充分性。开始治疗之后, 排泄量是最高的, 可能会超过 16 μmol (1000 μg) / 24 h。

建议 1

如果患者出现不明原因的肝脏异常或神经性运动障碍，则应考虑为威尔森氏病。单纯的年龄不应成为排除威尔森氏病的依据。

GRADE II-2, A, 1
AASLD I类, B级

如果患者出现不明原因的肝疾病，并伴神经性或神经精神性疾病，则必须考虑为威尔森氏病。

GRADE II-2, A, 1
AASLD I类, B级

应该由技术熟练的检查人员通过裂隙灯检查寻找 Kayser-Fleischer 环。无 Kayser-Fleischer 环不能排除威尔森氏病诊断，即使患者主要表现为神经性疾病。

GRADE II-2, A, 1
AASLD I类, B级

所有神经性威尔森氏病患者进行治疗之前，应考虑进行神经性评价和脑影像检查，最好是磁共振成像，并且也应作为表现出与威尔森氏病相一致神经性症状的患者进行评价的一部分。

GRADE II-2, B, 1 AASLD I类, C级

应将低血清铜蓝蛋白水平作为威尔森氏病诊断的证据之一。临界水平需要进一步进行评价。正常范围内的血清铜蓝蛋白未必就能排除诊断

GRADE II-2, A, 1
AASLD I类, B级

- 有症状患者的基线 24h 尿铜排泄量一般在 1.6 μmol 以上。对于轻度肝疾病儿童患者，基线 24h 尿铜排泄量稍高，或在正常范围内。降低阈值至 0.64 $\mu\text{mol}/24\text{ hr}$ 以下，可能对无症状患者的检测很有用，但是灵敏度较差，并且会与其他肝损伤患者相重叠。

GRADE II-2, B, 1
AASLD I类, C级

- 肝实质性铜含量超过 4 $\mu\text{mol/g}$ 干重是重要诊断信息，若诊断不明确且是针对较年轻患者，则应提前获知这一信息。未经治疗的患者，肝脏铜含量正常 (<0.64-0.8 $\mu\text{mol/g}$ 干重) 几乎就可以排除威尔森氏病诊断。

GRADE III, B, 2
AASLD I类, B级

- 利用特异等位基因探针或全基因测序方法完成的突变分析在当前是可能并可利用的。对已知突变进行的特异检验或单体型分析应该是威尔森氏病患者一级亲属筛查的主要模式。

GRADE II-2, B, 1
AASLD I类, B级

长期治疗时，最重要的疗效体征是维持临床和实验室检查结果得以改善。开始治疗时，血清铜蓝蛋白可能会下降。尿铜排泄量应在 3-8 $\text{mol}/24\text{h}$ 附近波动。为了证明治疗疗效，D-青霉胺停药 2 天后，尿铜排泄量应为 61.6 $\text{mol}/24\text{ h}$ 。此外，非铜蓝蛋白结合铜的估测结果显示，通过有效治疗，非铜蓝蛋白结合铜正常化了 [92]。D-青霉胺停药两天后，尿铜排泄量超过 1.6 $\text{mol}/24\text{ h}$ 说明未遵从治疗（这些患者的非铜蓝蛋白结合铜水平升高至 15 lg/L 以上）。

D-青霉胺可经胃肠道被快速吸收，肠吸收曲线形成两个双峰 [93,94]。如果餐后服用 D-青霉胺，其吸收量会总体下降大约 50% 左右。一旦被吸收，80% 的 D-青霉胺与血浆蛋白相结合，参与血液循环。80% 以上的 D-青霉胺经肾脏排泄，排泄半衰期在 1.7-7 小时之间，但是患者间存在差异。

大量研究证实了 D-青霉胺对于威尔森氏病治疗的有效性 [95-97]。对于有症状的肝病患者，肝储备功能的恢复和临床症状的改善一般在治疗期的前 2-6 个月内得以恢复，但是进一步的恢复是在治疗的第一年内。不遵守治疗，会导致肝脏疾病显著进展，停止治疗后 1-12 个月内肝衰竭。

对于神经性威尔森氏病患者，症状改善较为缓慢，即使三年后也可能还会观测到疾病症状 [97]。治疗初始阶段，曾有 10-50% 经 D-青霉胺治疗的患者报告其神经性症状加重。在一项新近的病例系列中，针对威尔森氏病采取的三种治疗方案中 (D-青霉胺、曲恩汀和锌)，患者的神经性症状均加剧，但主要是经 D-青霉胺治疗的患者，约 13.8% 的患者受到了不良影响 [27]。D-青霉胺的耐受性随着递增剂量的开始而可能增强，从 125-250 $\text{mg}/\text{日}$ 开始，每 4-7 天按 250 mg 增量递增，最高剂量 1000-1500 $\text{mg}/\text{日}$ ，分 2-4 次用药。每天用药 1500 mg 或更多，可能会导致神经性症状快速恶化，并且是不可逆的。对于那些停药很长时间的患者，如果快速重新用药进行治疗，则也可能会引起不可逆性神经性体征。

D-青霉胺会引起大量副作用。大约 30% 的患者发生了需要停药恢复的严重副作用 [95,98]。治疗开始的前 1-3 周，可能会出现早期敏感性反应，显著表现为发烧、皮疹、淋巴结病、嗜中性白细胞减少症或血小板减少症以及蛋白尿。

显著骨髓毒性有严重血小板减少症或完全再生

障碍性贫血。这些情况下，应立即停止使用 D-青霉胺治疗。后期反应包括肾毒性，通常预先表现为蛋白尿或尿液中出现其他细胞组分，这种情况也应立即停止使用 D-青霉胺。其他后期反应有红斑狼疮样综合征，显著表现为血尿、蛋白尿和抗核抗体阳性，并且较高剂量的 D-青霉胺不再典型用于治疗威尔森氏病、古德帕斯丘综合征。研究报告的皮肤毒性有皮肤早衰变化和穿孔性弹性组织变性[99]，以及天疱疮或类天疱疮、扁平苔藓、口疮性口炎等。

极后期副作用很少见，包括肾毒性、重症肌无力[100]、多肌炎、味觉丧失、免疫球蛋白 A 衰退和严重视网膜炎。治疗患者还曾报告过肝铁质沉着伴血清铜蓝蛋白和非铜蓝蛋白结合铜水平偏低 [101]。青霉胺过度治疗可能会导致不可逆性铁粒幼红细胞性贫血和血铁质。

曲恩汀

曲恩汀(三乙烯四胺二盐酸化物或 2,2,2-羟化四甲铵)自 1969 年引进，作为 D-青霉胺的备用药物。曲恩汀是一种螯合剂，化学上具有聚胺样结构，与 D-青霉胺不同。它没有巯基，与铜螯合后形成稳定络合物，四个成分氮在一个平面环内。与 D-青霉胺一样，曲恩汀可以加速尿铜排泄。

极少有关于曲恩汀药代动力学特性的数据。它经胃肠道的吸收很差，并且吸收后的代谢和灭活也很差[102]。服用后约 1% 的曲恩汀和 8% 的转化代谢物(乙酰化物)最终经尿液排出。尿铜、锌和铁的含量随着尿曲恩汀排泄量的增加而增加 [103]。较 D-青霉胺，曲恩汀作为铜螯合剂的效能存在一定争议 [95,104]。曲恩汀和 D-青霉胺都可以调集不同的身体铜沉积池[105]。

曲恩汀的一般剂量为 900–2700 mg/日，分两次或三次用药，其中 900–1500 mg/日用于维持治疗。对于儿童患者，尚未确定按体重剂量，但是一般用药剂量为 20 mg/kg/日，大约 250 mg，也是分两次或三次用药。曲恩汀应在餐前 1 小时或餐后 3 小时服用。如果确保依从性，临近用餐时间时服用也是可以的。较高室温环境下，长期储存的曲恩汀片可能不稳定，这对于旅行至温暖气候地区的患者来说还是一个问題。

曲恩汀可有效治疗威尔森氏病 [106,107]。虽然曲恩汀是供那些无法耐受青霉胺的患者使用，但是研究也已表明，它的初始治疗非常有效，即使是最初表现为失代偿性肝病的患者 [108,109]。一般说来，当 D-青霉胺引发不良反应时，用曲恩汀代替治疗后会得以解决，并且长期治疗也不会再复发。

研究报告，曲恩汀治疗开始后，神经性症状会加剧，但是不如 D-青霉胺治疗更常见。曲恩汀还可以螯合铁，故应避免与铁剂同时使用，因为与铁形成的络合物具有毒性。曲恩汀过度治疗，可能会引发可逆性铁粒幼红细胞性贫血，并导致铜缺乏症。一些威尔森氏病患者经曲恩汀治疗后也有报告过红斑狼疮样反应，但是这些患者几乎全部在以前都使用 D-青霉胺治疗过，故重新使用曲恩汀治疗时这一反应的发生频率尚不清楚。

治疗的充分性可通过测量 24h 尿铜排泄量(停止治疗 2 天后)和非铜蓝蛋白结合铜水平来进行监测。

四硫钼酸铵

四硫钼酸铵(TM)是一种非常强力的除铜剂。TM 会与铜形成络合物，在肠道内阻碍吸收，在循环中阻碍铜难以被细胞摄取 [110]。TM 可直接可逆地下调输送至分泌金属酶的铜 [111]。较低剂量下，TM 就能从金属硫蛋白中除去铜，但较高剂量下，它会形成不可溶性铜络合物，沉积到肝脏内 [112]。TM 仍然只是实验性治疗，市场上尚购买不到这种药物。到目前为止，此药物的临床经验也很有限。游离铜控制的前瞻性研究，有望将其作为神经性威尔森氏病患者的初始抗铜治疗 [113]。患者先经 TM 治疗 8 周，再进行锌治疗。在一项开放性试验中，TM 显示出强烈的游离铜控制。在一项双盲试验中，TM 可显著较好地控制游离铜水平，优于曲恩汀。曲恩汀治疗组中，有五位患者的神经性症状加剧，这可能与血清游离铜水平的显著升高有关。其他数据也证明了它的这一功效，因为它不太可能导致神经性症状恶化 [114,115]。潜在的不良反应有骨髓抑制[116]、肝毒性[117]和过度侵袭性铜清除，导致神经机能障碍。鉴于 TM 广泛的除铜作用，它还具有抗血管生成功效 [118]。

锌

早在二十世纪六十年代，Schouwink 在荷兰首次使用锌治疗威尔森氏病[119]，它的作用机制不同于青霉胺和曲恩汀：锌可干扰胃肠道对铜的吸收。锌可诱发肠上皮细胞的金属硫蛋白，这是一种富含半胱氨酸蛋白，内源性金属螯合剂。金属硫蛋白具有比锌强烈的铜亲和性，故会优先与肠上皮细胞中存在的铜结合，进而抑制其进入到门脉循环中。一旦结合，铜就无法再被吸收，但是会随着肠细胞的正常代谢而进入粪便中排出 [120]。由于铜还经唾液和胃液分泌进入到胃肠道中，而锌治疗可产生铜的负平衡，进而除去沉积的铜[121,122]。锌还可以通过诱导肝细胞金属硫蛋白水平来起作用[123,124]，

与过多毒性铜结合，防止肝细胞损伤。

不同的锌盐（硫酸盐、醋酸盐、葡糖酸盐）都可以使用。建议剂量为 150 mg 元素锌/日（50 kg 以下儿童服用 75 mg），分三次用药，餐前 30 分钟服用。目前尚不明确与螯合剂的联合治疗是否有优点。然而，螯合剂中和锌的功效，必须考虑不同的用药时间。每日三次用药的依从性也备受质疑。就疗效而言，锌盐的使用没有任何差别，但可能会影响耐受性。餐后服用锌类药物会干扰其吸收[125]。锌治疗的充分性可通过临床和生物化学改善以及测量 24h 尿铜排泄量来进行判断，稳定治疗情况下，尿铜排泄量应低于 1.6 μmol/24h。此外，非铜蓝蛋白结合铜水平会随着有效治疗而有所下降。不时测定锌的尿排泄量，以此检查用药依从性。

锌治疗的副作用很少。胃刺激是比较常见的问题，这取决于所使用的锌盐。锌可能具有免疫抑制剂作用，可降低白细胞的趋药性。虽然血清脂肪酶和/或淀粉酶可能会升高，但无临床或放射性证据显示发生胰腺炎。锌治疗下，神经性症状加剧的情况不常见[96,126,127]。尚不清楚高剂量锌治疗对于肾功能受损的患者来说是否安全。

关于锌治疗的大多数数据都来自于非对照研究，用药剂量在 75- 250 mg/日之间 [87,128]。在治疗已确诊的威尔森氏病中，锌的疗效很可能不如螯合剂，虽然这方面的研究数据有限且不受控制[129]。尽管目前锌被留作维持治疗，但它也可以用作一线治疗，最常用于无症状或症状前患者。看起来，锌似乎与 D-青霉胺同样有效，但其耐受性较好[96]。针对威尔森氏病成人患者进行的大量研究的报告显示，它具有良好疗效[122]。虽然锌单药治疗对于神经性威尔森氏病患者和其无症状的兄弟姐妹有效且安全，但是肝性威尔森氏病患者还要谨慎使用，因有报告称锌用于治疗可能会导致肝病恶化，甚至有一病例因此而死亡[127]。所以，有症状的威尔森氏肝病的锌单药治疗备受争议。在荷兰，17 位有症状的威尔森氏病患者经锌治疗后，其中随访时间只有 14 年 [128]。假若是神经性疾病，单纯的锌治疗一般疗效良好，但肝疾病效果不太满意，可能与除铜性较差有关。两位肝性威尔森氏病患者进展到了失代偿性状态，而另两位神经性威尔森氏病患者发展到了有症状的肝病状态。288 位德国和奥地利威尔森氏病患者经不同治疗方法治疗的长期结果表明，经螯合剂和锌盐治疗的绝大多数患者都是有效的。然而，螯合剂治疗的优点在于可以预防肝病恶化 [129]。相反，在一项针对 164 波兰位患者进行的队列研究中，硫酸锌或 D-青霉胺治疗患者的存活率无任何差异 [38]。现行指南建议，所有有症状的威尔森氏病患者应接受螯合剂治疗（青霉胺或曲恩汀） [130,131]。锌治疗可作为神经性患者的一线治疗方案。

其他治疗方法

抗氧化剂，主要是维生素 E，可以作为辅助治疗 [132,133]。研究发现，威尔森氏病患者的血清和肝脏维生素 E 水平较低 [134-136]。有研究报告，当将维生素 E 添加至治疗方案中时，有症状患者的情况有所改善，但尚无这方面的严谨研究。有一项研究显示，抗氧化剂缺乏与临床症状间无关联[135]。

动物研究数据表明，阿米替林对于威尔森氏病引发的肝衰竭有一定作用，因为它减少了铜诱导性肝细胞死亡，因而提高了 ATP7B 缺乏的大鼠的存活率[137]。然而，尚无人类研究数据。

通过药物分子伴侣 4-苯基丁酸和姜黄素的体外治疗，可部分性修复大多数 ATP7B 突变体的蛋白表达，这可能是威尔森氏病治疗的新策略，可直接增强 ATP7B 突变体的蛋白表达和残留铜排除活性 [138]。

此外，姜黄素是一种理想的抗氧化剂，一种有效的活性氧清除剂 [139]，可作为铜螯合剂发挥作用 [140]。尚无关于威尔森氏病患者的临床数据可用。

肝脏移植

对于因威尔森氏病所致的急性肝衰竭或失代偿性肝硬化患者，肝移植是非常有必要的[141]。由于生物化学缺陷主要位于肝脏，原位肝移植（OLT）可纠正这一潜在问题。Schilsky 分析了美国和欧洲 33 位威尔森氏病引发的失代偿性肝硬化和 21 位威尔森氏病引发的急性肝衰竭患者所进行的 55 例肝移植情况[142]。OLT 后的中位生存期是 2.5 年，最长生存期为 20 年。1 年期存活率为 79%。

有五位患者发生了非致命性并发症，39 位（16 位儿童，23 位成人）患者进行的 51 例 OLT 在匹兹堡大学完成[143]。原位移植存活率为 73%，患者存活率为 79%。那些慢性晚期肝病患者的存活率（90%）优于急性肝衰竭患者（73%）。活体亲属供者移植（供者是专性杂合体）可行，且术后效果极佳 [144-146]。

慢性晚期肝病患者较急性肝衰竭患者，存活率令人满意，且术后效果似乎更优。总存活期正在延长；最长记录存活期为 20 年。一项有限的观察研究显示，需要进行 OLT 的神经性症状患者的病情也得以改善 [145]。然而，成功 OLT 后，也发现了严重的神经性症状恶化 [147]。

妊娠

成功治疗意味着威尔森氏病女性患者可以怀孕 [148,149]。患者咨询显示，生下一个同质接合体孩子的几率为 0.5%；这要判断伴侣的单体型分析结果。怀孕前，患者的铜状态应该调整至最佳。虽然对于 D-青霉胺致畸性有一定的担忧，但是停药治疗的风

建议 2

- 有症状的威尔森氏病患者的初始治疗应包括 螯合剂 (D-青霉胺或曲恩汀)。曲恩汀可能耐受更好。

GRADE II-1, B, 1
AASLD I类, B级

- 锌治疗可作为神经性患者的一线治疗方案

GRADE II-2, C, 2
AASLD II类, C级

- 症状前患者或神经性疾病患者的维持治疗可通过螯合剂或锌治疗实现

GRADE II-1, B, 1
AASLD I类, B级

- 终身治疗，不应该停止，除非进行了肝移植

GRADE II-1, B, 1
AASLD I类, B级

- 如果使用锌治疗，需要小心监控转氨酶水平，如果实验室参数偏高，应变更为螯合剂治疗

GRADE C1
AASLD I类, B级

- 患者应避免摄入含有高浓度铜的食物和水，尤其是治疗的第一年

GRADE II-3, B, 2
AASLD I类, C级

- 因威尔森氏病引发急性肝衰竭的患者，如果 King 评分为 11 分或更高，则应进行肝移植治疗

险大于继续治疗。一项已公布的关于 83 位威尔森氏病女性 (有一位成功进行体外受孕) 的 161 例怀孕的病例系列研究中，这些女性患者怀孕期间都进行了 D-青霉胺治疗，122 位出生的婴儿中有 119 位是正常的 [150]。

GRADE II-2, B, 1
AASLD I类, B级 [41]

- 失代偿性肝硬化患者，若对螯合剂治疗无反应，则应尽快进行肝移植评估

GRADE II-2, B, 1
AASLD I类, B级

- 妊娠期间，应继续威尔森氏病治疗，但是建议减少 D-青霉胺和曲恩汀的用药剂量

GRADE II-3, B, 1
AASLD I类, C级

- 对于常规监测，应定期进行血清铜和铜蓝蛋白、肝酶和国际标准化比率、功能参数、全血细胞计数和尿液分析等检查，以及身体和神经性检查，至少每年两次

GRADE II-2, B, 1
AASLD I类, C级

- 药物治疗时和停止治疗 2 天后，应进行 24h 尿铜排泄量测定，至少每年一次。血清非铜蓝蛋白结合铜水平估测值可能是控制治疗的另一种有用参数

GRADE II-3, B, 1
AASLD I类, C级

高流产率只在一项印度研究中观测到过[151]。

这一点在曲恩汀 [152]或锌[149]治疗患者中也是真实的。是否应该降低螯合剂的使用剂量,取决于运气,而不是数据。胎儿致畸的最高风险在妊娠早期,因此建议妊娠早期减少 D-青霉胺用药剂量,并在整个妊娠期内继续对较低剂量治疗的疗效进行监测[130]。其他建议为,妊娠晚期减少螯合剂至最低剂量,为 300–600 mg/日,以避免胎儿的铜供应不足或剖腹产或外阴切开术后伤口愈合不充分 [148]。不建议在螯合剂治疗下进行母乳喂养,虽然有报道称 D-青霉胺治疗的母亲母乳喂养的孩子没有任何问题[153]。

虽然避孕是一个很重要的问题,但目前尚无针对这方面的详细研究。雌激素可能会干扰胆汁铜排泄。健康女性服用避孕药时,其血清铜和尿铜排泄增加 [154],甚至发现角膜铜沉积[155]。很多子宫避孕器内都含有铜,因此,只有杀精剂和避孕套以及单黄体酮制剂才被规定是安全的 [156]。

信息披露

本临床实践指南的参与者已声明,他们和被认
为与此文稿可能有关系的任何商业团体无任何利益关系。

参考文献

- [1] Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith Jr LH, editor. Major problems in internal medicine, vol. 23. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1984. p. 25–35.
- [2] Gitlin JD. Wilson disease. Gastroenterology 2003;125:1868–1877.
- [3] Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. Hepatology 2003;37:1241–1247.
- [4] Lutsenko S, Petris MJ. Function and regulation of the mammalian copper-transporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. J Membr Biol 2003;191:1–12.
- [5] Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, Szalay F, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late onset Wilson disease. Gastroenterology 2007;132: 1294–1298.
- [6] Bachmann H, Lössner J, Kühn HJ, Siegmund R. Occurrence, genetics and epidemiology of Wilson's disease in East Germany. In: Czlonkowska A, van der Hamer CJA, editors. Proc. 5th. Intern. Symposium on Wilson's disease. Technical Univ. Delft 1991. p. 121–128.
- [7] Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:298–300.
- [8] Wilson disease mutation database. Available from: <http://www.wilsondis-ease.med.ualberta.ca/database.asp>.
- [9] Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. J Pediatr 2000;137:719–722.
- [10] Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. Hepatology 2005;41:668–670.
- [11] Czlonkowska A, Rodo M, Gromadzka G. Late onset Wilson's disease: therapeutic implications. Mov Disord 2008;23:897–899.
- [12] Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl CH, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. Gastroenterology 1997;113:212–218.
- [13] Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. Gut 2000;46: 415–419.
- [14] Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:186–190.
- [15] Cairns JE, Williams HP, Walshe JM. "Sunflower cataract" in Wilson's disease. Br Med J 1969;3:95–96.
- [16] Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. Lancet 1986;12:845–847.
- [17] Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. World J Gastroenterol 2007;13:1711–1714.
- [18] Walshe JM. The liver in Wilson's disease. In: Schiff L, Schiff ER, editors. Diseases of the Liver. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 1987. p. 1037–1050.
- [19] Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. Eur J Pediatr 1987;146:261–265.
- [20] Czlonkowska A, Gromadzka G, Buttner J, Chabik G. Clinical features of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome in undiagnosed Wilson disease: report of two cases. Arch Gynecol Obstet 2009;281:129–134.
- [21] Czlonkowska A. A study of haemolysis in Wilson's disease. J Neurol Sci 1972;16:303–314.
- [22] Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's Disease. CNS Drugs 2005;19:185–192.
- [23] LeWitt PA, Czlonkowska A. Wilson's disease. In: Lisak RP, Truong DD, Carroll WM, Bhidayasiri R, editors. International neurology, a clinical approach. Oxford UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 644–647.
- [24] Svetel M, Potrebic A, Pekmezovic T, Tomic A, Kresojevic N, Jesic R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009;15:772–775.
- [25] Seniów J, Mroziak B, Czlonkowska A, Jędryka-Goral A. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. Clin Neuropsychol 2004;17:367–373.
- [26] Seniów J, Bałk T, Gajda J, Poniatońska R, Czlonkowska A. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. Mov Disord 2002;17:1077–1108.
- [27] Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical Presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson disease – a cohort study. Gut 2007;56:115–120.

- [28] Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:811–818.
- [29] Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1989;148:548–549.
- [30] Nakada SY, Brown MR, Rabinowitz R. Wilson's disease presenting as symptomatic urolithiasis: a case report and review of the literature. *J Urol* 1994;152:978–979.
- [31] Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 1982;397:301–311.
- [32] Chu CC, Huang CC, Chu NS. Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson's disease. *Nephron* 1996;73:477–479.
- [33] Golding DN, Walshe JM. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann Rheum Dis* 1977;36:99–111.
- [34] Carpenter TO, Carnes Jr DL, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1983;309:873–877.
- [35] Weizman Z, Picard E, Barki Y, Moses S. Wilson's disease associated with pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:931–933.
- [36] Klee JG. Undiagnosed Wilson's disease as cause of unexplained miscarriage. *Lancet* 1979;2:423.
- [37] Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, Czlonkowska A. Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2000;101:395–398.
- [38] Czlonkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M. Wilson's disease – cause of mortality in 164 patients during 1992–2003 observation period. *J Neurol* 2005;252:698–703.
- [39] Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson's disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 1991;115:720–726.
- [40] Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;27:1377–1381.
- [41] Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transplant* 2005;11:441–448.
- [42] Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, Miloh T, Willis, Sturdevant M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant* 2011;25: E52–E60.
- [43] Cauza E, Maier-Dobersberger T, Ferenci P. Plasma ceruloplasmin as screening test for Wilson's disease. *J Hepatol* 1997;27:358–362.
- [44] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139–142.
- [45] Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010;52:1948–1956.
- [46] Frieden E, Hsieh HS. Ceruloplasmin: the copper transport protein with essential oxidase activity. *Adv Enzymol* 1976;44:187–236.
- [47] Gromadzka G, Chabik G, Mendel T, Wierchowska A, Rudnicka M, Czlonkowska A. Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism. *J Genet* 2010;89:463–467.
- [48] Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:S972–S977.
- [49] Perman JA, Werlin SL, Grand RJ, Watkins JB. Laboratory measures of copper metabolism in the differentiation of chronic active hepatitis and Wilson disease in children. *J Pediatr* 1979;94:564–568.
- [50] Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires Jr RH, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008;48:1167–1174.
- [51] Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, Tuma S, Stremmel W. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *J Hepatol* 2009;51:925–930.
- [52] Danks DM. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 4125–4158.
- [53] Roberts EA, Cox DW. Wilson disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:237–256.
- [54] Gross Jr JB, Ludwig J, Wiesner RH, McCall JT, LaRusso NF. Abnormalities in tests of copper metabolism in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1985;89:272–278.
- [55] Giacchino R, Marazzi MG, Barabino A, Fasce L, Ciravegna B, Famularo L, et al. Syndromic variability of Wilson's disease in children. Clinical study of 44 cases. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:155–161.
- [56] Tu JB, Blackwell RQ. Studies on levels of penicillamine-induced cupriuresis in heterozygotes of Wilson's disease. *Metabolism* 1967;16:507–513.
- [57] Frommer DJ. Urinary copper excretion and hepatic copper concentrations in liver disease. *Digestion* 1981;21:169–178.
- [58] Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992;15:609–615.
- [59] Muller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007;47:270–276.
- [60] Song YM, Chen MD. A single determination of liver copper concentration may misdiagnose Wilson's disease. *Clin Biochem* 2000;33: 589–590.
- [61] Tanner MS. Indian childhood cirrhosis and Tyrolean childhood cirrhosis. Disorders of a copper transport gene? *Adv Exp Med Biol* 1999;448: 127–137.
- [62] Ludwig J, Moyer TP, Rakela J. The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. *Methods in pathology*. *Am J Clin Pathol* 1994;102:443–446.
- [63] Strohmeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. *Am J Clin*

- Pathol 1980;73:12–24.
- [64] Strand S, Hofmann WJ, Grambihler A, Hug H, Volkmann M, Otto G, et al. Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis. *Nat Med* 1998;4:588–593.
- [65] Goldfischer S, Sternlieb I. Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Am J Pathol* 1968;53:883–901.
- [66] Sternlieb I. Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease. *Gastroenterology* 1968;55:354–367.
- [67] Leinweber B, Moller JC, Scherag A, Reuner U, Gunther P, Lang CJG, et al. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Mov Disord* 2008;23:54–62.
- [68] Czlonkowska A, Tarnacka B, Moller JC, Leinweber B, Bandmann O, Woimant F, et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale – a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41:1–12.
- [69] van Wassenaeer-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenraad TU, Mali WP. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1996;198:531–536.
- [70] Tarnacka B, Szeszkowski W, Golebiowski M, Czlonkowska A. MR Spectroscopy in monitoring the treatment of Wilson's disease patients. *Mov Disord* 2008;23:1560–1566.
- [71] Jacobs DA, Markowitz CE, Liebeskind DS, Galetta SL. The “double panda sign” in Wilson's disease. *Neurology* 2003;61:969.
- [72] Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Vasudev MK. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases. *Mov Disord* 2010; 25:672–678.
- [73] Piga M, Murru A, Satta L, Serra A, Sias A, Loi G, et al. SPECT in the diagnosis of early neurological involvement in Wilson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:716–724.
- [74] Walter U, Królikowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005; 64: 1726–1732.
- [75] Walter U. Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:166–178.
- [76] Grimm G, Oder W, Prayer L, Ferenci P, Madl CH. Prospective follow-up study in Wilson's disease. *Lancet* 1990;336:963–964.
- [77] Grimm G, Madl CH, Katzenschlager R, Oder W, Ferenci P, Gangl A. Detailed evaluation of brain dysfunction in patients with Wilson's disease. *EEG Clin Neurophysiol* 1992;82: 119–124.
- [78] Ferenci P. Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 726–733.
- [79] Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease – impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006; 120: 151–159.
- [80] Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, Angius A, Figus AL, Lilliu F, et al. Molecular characterization of Wilson disease in the Sardinian population – evidence of a founder effect. *Hum Mutat* 1999; 14: 294–303.
- [81] Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, Angius A, Altuntas B, Giacchino R, et al. Mutation analysis in patients of Mediterranean descent with Wilson disease: identification of 19 novel mutations. *J Med Genet* 1999;36 : 833–836.
- [82] Kim EK, Yoo OJ, Song KY, Yoo HW, Choi SY, Cho SW, et al. Identification of three novel mutations and a high frequency of the Arg778Leu mutation in Korean patients with Wilson disease. *Hum Mutat* 1998;11 : 275–278.
- [83] Nanji MS, Nguyen VT, Kawasoe JH, Inui K, Endo F, Nakajima T, et al. Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. *Am J Hum Genet* 1997;60 : 1423–1429.
- [84] Shimizu N, Nakazono H, Takeshita Y, Ikeda C, Fujii H, Watanabe A, et al. Molecular analysis and diagnosis in Japanese patients with Wilson's disease. *Pediatr Int* 1999; 41 : 409–413.
- [85] Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, Van Thiel DH. Clinical differentiation of acute Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991; 100: 1129–1134.
- [86] Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19: 157–165.
- [87] Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:947–958.
- [88] Scheinberg IH, Sternlieb I, Schilsky M, Stockert RJ. Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease. *Lancet* 1987;2:95.
- [89] Siegel RC. Collagen cross-linking effect of D-penicillamine on crosslinking in vitro. *J Biol Chem* 1977;252:254–259.
- [90] Lipsky PE, Ziff M. The effect of D-penicillamine on mitogen-induced human lymphocyte proliferation: synergistic inhibition by D-penicillamine and copper salts. *J Immunol* 1978;120:1006–1013.
- [91] Czlonkowska A. The influence of prolonged treatment with D-penicillamine on the immune response in Wilson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 265–271.
- [92] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Lee DY, Appelman H. Treatment of Wilson's disease with zinc. VI: initial treatment studies. *J Lab Clin Med* 1989;114:633–638.
- [93] Perrett D. The metabolism and pharmacology of D-penicillamine in man. *J Rheumatol Suppl* 1981;7: 41–50.
- [94] Kukovetz WR, Beubler E, Kreuzig F, Moritz AJ, Nimberger G, Werner-Breitnecker L. Bioavailability and pharmacokinetics of D-penicillamine. *J Rheumatol* 1983;10: 90–94.
- [95] Walshe JM. Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med* 1973;42: 441–452.
- [96] Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996;243:269–273.
- [97] Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987;44:490–493.
- [98] Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, Barollo M,

- Zancan L, Fagioli S, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:936-941.
- [99] Becuwe C, Dalle S, Ronger-Savle S, Skowron F, Balme B, Kanitakis J, et al. Elastosis perforans serpiginosa associated with pseudo-pseudoxanthoma elasticum during treatment of Wilson's disease with penicillamine. *Dermatology* 2005;210:60-63.
- [100] Czlonkowska A. Myasthenia syndrome during penicillamine treatment. *Brit Med J* 1975;2:726-727.
- [101] Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H, Takikawa T, Yano M, Okada T, et al. Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3147-3151.
- [102] Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982;1:643-647.
- [103] Kodama H, Murata Y, Iitsuka T, Abe T. Metabolism of administered triethylene tetramine dihydrochloride in humans. *Life Sci* 1997;61:899-907.
- [104] Borthwick TR, Benson GD, Schugar HJ. Copper chelating agents. A comparison of cupruritic responses to various tetramines and D-penicillamine. *J Lab Clin Med* 1980;95:575-580.
- [105] Sarkar B, Sass-Kortsak A, Clarke R, Laurie SH, Wei P. A comparative study of in vitro and in vivo interaction of D-penicillamine and triethylene-tetramine with copper. *Proc R Soc Med* 1977;70:13-18.
- [106] Walshe JM. The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog Clin Biol Res* 1979;34:271-280.
- [107] Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987;317:209-213.
- [108] Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease. *Tohoku J Exp Med* 1991;164:29-35.
- [109] Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr* 1996;128:285-287.
- [110] Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, Wang Y, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kluin K, et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Arch Neurol* 1994;51:545-554.
- [111] Alvarez HM, Xue Y, Robinson CD, Canalizo-Hernández MA, Marvin RG, Kelly RA, et al. Tetrathiomolybdate inhibits copper trafficking proteins through metal cluster formation. *Science* 2010;327:331-334.
- [112] Ogra Y, Suzuki KT. Targeting of tetrathiomolybdate on the copper accumulating in the liver of LEC rats. *J Inorg Biochem* 1998;70:49-55.
- [113] Brewer GJ, Askari F, Dick RB, Sitterly J, Fink JK, Carlson M, et al. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl Res* 2009;154: 70-77.
- [114] Brewer GJ, Hedera P, Kluin KJ, Carlson M, Askari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. III: initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003;60: 379-385.
- [115] Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, 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. *Arch Neurol* 2006;63: 521-527.
- [116] Karunajeewa H, Wall A, Metz J, Grigg A. Cytopenias secondary to copper depletion complicating ammonium tetrathiomolybdate therapy for Wilson's disease. *Aust NZ J Med* 1998;28:215-216.
- [117] Medici V, Trevisan CP, Bigotto MA, D'Inca R, Martines D, Dal Pont E, et al. Adverse reaction after tetrathiomolybdate treatment for Wilson's disease: a case report. *Mov Disord* 2006;21: 2030-2032.
- [118] Pan Q, Kleer CG, van Golen KL, Irani J, Bottema KM, Bias C, et al. Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res* 2002;62: 4854-4859.
- [119] Hoogenraad TU, Koevoet R, de Ruyter Korver EG. Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol* 1979;18: 205-211.
- [120] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Young AB. Treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol* 1987;7: 209-220.
- [121] Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983;99:314-319.
- [122] Hoogenraad TU. Zinc treatment of Wilson's disease. *J Lab Clin Med* 1998;132: 240-241.
- [123] Cousins RJ. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985;65: 238-309.
- [124] Schilsky M, Blank RR, Czaja MJ, Scheinberg IH, Stockert RJ, Sternlieb I. Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc. *J Clin Invest* 1989;84:1562-1568.
- [125] Pecoud A, Dozel F, Schelling JL. The effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:469-474.
- [126] Ferenci P. Zinc treatment of Wilson's disease. In: Kruse-Jarres JD, Schölmerich J, editors. Zinc and diseases of the digestive tract. Lancaster: Kluwer Academic Publishers; 1997. p. 117-124.
- [127] Walshe JM, Munro NA. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet. *Arch Neurol* 1995;52:10-11.
- [128] Linn FH, Houwen RH, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology* 2009;50: 1442-1452.
- [129] Weiss KH, Gotthardt D, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011;140: 1189-1198.
- [130] Roberts EA, Schilsky ML. AASLD practice guidelines: a practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2008;47:2094-2108.

- [131] Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q J Med* 1993;86: 197-204.
- [132] Fryer MJ. Potential of vitamin E as an antioxidant adjunct in Wilson's disease. *Med Hypotheses* 2009;73:1029-1030.
- [133] Shen L, Ji HF. Adjunctive vitamin E treatment in Wilson disease, suggestions for future trials. *Hepatology* 2010;51:1864.
- [134] von Herbay A, de Groot H, Hegi U, Stremmel W, Strohmeyer G, Sies H. Low vitamin E content in plasma of patients with alcoholic liver disease, hemochromatosis and Wilson's disease. *J Hepatol* 1994;20:41-46.
- [135] Sinha S, Christopher R, Arunodaya GR, Prashanth LK, Gopinath G, Swamy HS, et al. Is low serum tocopherol in Wilson's disease a significant symptom? *J Neurol Sci* 2005;228:121-123.
- [136] Sokol RJ, Tvedt D, McKim Jr JM, Devereaux MW, Karrer FM, Kam I, et al. Oxidant injury to hepatic mitochondria in patients with Wilson's disease and Bedlington terriers with copper toxicosis. *Gastroenterology* 1994;107: 1788-1798.
- [137] Lang PA, Schenck M, Nicolay JP, Becker JU, Kempe DS, Lupescu A, et al. Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide. *Nature Med* 2007;13: 164-170.
- [138] van den Berghe PV, Stapelbroek JM, Krieger E, de Bie P, van de Graaf SF, de Groot RE, et al. Reduced expression of ATP7B affected by Wilson disease-causing mutations is rescued by pharmacological folding chaperones 4-phenylbutyrate and curcumin. *Hepatology* 2009;50: 1783-1795.
- [139] Sreejayan, Rao MN. Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol* 1997;49: 105-107.
- [140] Barik A, Mishra B, Shen L, Mohan H, Kadam RM, Dutta S, et al. Evaluation of a new copper(II)-curcumin complex as superoxide dismutase mimic and its free radical reactions. *Free Radic Biol Med* 2005;39:811-822.
- [141] Khanna A, Jain A, Eghesad B, Rakela J. Liver transplantation for metabolic liver diseases. *Surg Clin North Am* 1999;79:153-162.
- [142] Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994;19: 583-587.
- [143] Bellary S, Hassanein T, Van Thiel DH. Liver transplantation for Wilson's disease. *J Hepatol* 1995;23:373-381.
- [144] Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Ogawa K, Kanazawa H, et al. Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;87: 261-267.
- [145] Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Luck W, Langrehr JM, et al. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease. *Transplant Proc* 2001;33: 1518-1519.
- [146] Cheng F, Li GQ, Zhang F, Li XC, Sun BC, Kong LB, et al. Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience in China. *Transplantation* 2009;87: 751-757.
- [147] Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Neurological presentation of Wilson's disease in a patient after liver transplantation. *Mov Disord* 2008;23: 743-746.
- [148] Scheinberg IH, Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *N Engl J Med* 1975;293:1300-1302.
- [149] Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000;31: 364-370.
- [150] Ferenci P. Wilson's Disease. In: Bacon B, O'Grady JG, DiBisceglie A, Lake JR, editors. *Comprehensive clinical hepatology*. [Chapter 24]. Maryland Heights, Miss. USA: Elsevier Mosby; 2005. p. 351-367.
- [151] Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Swamy HS. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2004;217: 37-40.
- [152] Walshe JM. The management of pregnancy in Wilson's disease treated with trientine. *Q J Med* 1986;58: 81-87.
- [153] Messner U, Günter HH, Niesert S. Wilson disease and pregnancy. Review of the literature and case report. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998;202: 77-79.
- [154] Rubinfeld Y, Maor Y, Simon D, Modai D. A progressive rise in serum copper levels in women taking oral contraceptives: a potential hazard? *Fertil Steril* 1979;32: 599-601.
- [155] Garmizo G, Frauens BJ. Corneal copper deposition secondary to oral contraceptives. *Optom Vis Sci* 2008;85:E802-E807.
- [156] Haimov-Kochman R, Ackerman Z, Anteby EY. The contraceptive choice for a Wilson's disease patient with chronic liver disease. *Contraception* 1997;56: 241-244.
- [157] Walshe JM. Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: a clinical analysis of eighty-seven patients. *Q J Med* 1989;70: 253-263.
- [158] Scott J, Gollan JL, Samourian S, Sherlock S. Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1978;74: 645-651.
- [159] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336: 924-92