

中国中西医结合学会
中华中医药学会发布
中华医学会

肝豆状核变性中西医结合诊疗指南

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Wilson Disease with Integrated Traditional
and Western Medicine

2023-05-31 发布

2023-05-31 实施

目 次

前 言.....	I
引 言.....	II
正 文.....	1
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语与定义.....	1
4 诊断.....	1
5 治疗.....	9
6 诊疗流程图.....	14
附录 A（资料性）编制方法.....	15
附录 B（资料性）证据综合报告.....	17
附录 C（规范性）引用的相关标准.....	29
附录 D（资料性）缩略词对照表.....	30
参考文献.....	31

前 言

本指南按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》规则起草。

本指南由中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会提出并归口。

起草单位：安徽中医药大学第一附属医院

指南负责人：杨文明（安徽中医药大学第一附属医院），汪瀚（安徽中医药大学第一附属医院）

执笔人：杨文明（安徽中医药大学第一附属医院），汪瀚（安徽中医药大学第一附属医院），孙林娟（中国中医科学院西苑医院），张国梁（安徽中医药大学第一附属医院），汪美霞（安徽中医药大学第一附属医院），韩辉（安徽中医药大学第一附属医院），董婷（安徽中医药大学第一附属医院），汤其强（中国科学技术大学附属第一医院）

主审人：徐经世（安徽中医药大学第一附属医院），鲍远程（安徽中医药大学第一附属医院），陈彪（首都医科大学宣武医院），高长玉（河北医科大学第二医院），高月求（上海中医药大学附属曙光医院），吴波水（复旦大学附属华山医院），谢道俊（安徽中医药大学第一附属医院）

讨论专家（按姓名笔画为序）：于顾然（江苏省中医院），王宪波（首都医科大学附属北京地坛医院），王艳昕（安徽中医药大学第一附属医院），王健（长春中医药大学附属医院），方向（安徽中医药大学第一附属医院），方芳（绍兴市人民医院），伍大华（湖南省中医药研究院附属医院），刘红权（江苏省中西医结合医院），刘岨（中国中医科学院），汤其强（中国科学技术大学附属第一医院），孙林娟（中国中医科学院西苑医院），杨文明（安徽中医药大学第一附属医院），吴成翰（福建中医药大学附属第二人民医院），吴波水（复旦大学附属华山医院），邹忆怀（北京中医药大学东直门医院），汪美霞（安徽中医药大学第一附属医院），汪瀚（安徽中医药大学第一附属医院），张成（中山大学附属第一医院），张国梁（安徽中医药大学第一附属医院），张波（安徽中医药大学第一附属医院），张娟（安徽中医药大学第一附属医院），陈怀珍（安徽中医药大学第一附属医院），陈彪（首都医科大学宣武医院），林亚明（云南中医药大学附属医院），林红（福建医科大学附属第一医院），郑国庆（温州医科大学附属第二医院），赵扬（南京中医药大学附属南京中医院），侯群（浙江中医药大学附属第一医院），徐平（遵义医科大学附属医院），徐俊（首都医科大学附属北京天坛医院），高长玉（河北医科大学第二医院），高月求（上海中医药大学附属曙光医院），曹仕健（安徽中医药大学第一附属医院），董婷（安徽中医药大学第一附属医院），韩辉（安徽中医药大学第一附属医院），童光东（深圳市中医院），谢炜（南方医科大学南方医院），谢道俊（安徽中医药大学第一附属医院），鲍远程（安徽中医药大学第一附属医院），魏江磊（上海中医药大学附属曙光医院）

引 言

1. 背景信息：肝豆状核变性，又名 Wilson 病（Wilson disease, WD），是常染色体隐性遗传的慢性铜代谢障碍性疾病^[1]。致病基因 *ATP7B* 位于 13q14.3, *ATP7B* 基因突变导致铜蓝蛋白合成障碍及铜在胆汁中排泄障碍，过量的铜沉积在肝脏、基底节、角膜、肾脏等组织器官，严重者铜离子可沉积 WD 患者全身各组织器官，从而出现复杂多变的临床症状^[2]。如不能及时诊断、尽早治疗，可因消化道出血、暴发性肝衰竭等并发症而死亡。WD 在不同地区和人群的发病率不一，世界卫生组织估计，WD 的全球患病率为 1/30000 到 1/10000^[3]。本病在国外的发病率以罗马尼亚、保加利亚等东欧国家及以色列、意大利为高；在亚洲，日本、韩国及东南亚等国家和地区则是高发区，其中我国的发病率明显高于上述国家或地区。由于我国人口基数大，患病的绝对数多，造成的危害也大。

由于 WD 的临床表现复杂多样，可覆盖大部分神经系统疾病的症状体征，并常以消化、泌尿、呼吸等系统疾病的症状体征为首发，导致 WD 易被误诊和漏诊，得不到及时有效的治疗，多数患者就诊时症状较重，病情恶化难以控制。目前西医对 WD 治疗多采用金属螯合剂如青霉胺等，但在治疗过程中，常因病情恶化、过敏反应、免疫损伤、骨髓抑制等副作用，限制了其临床应用。WD 是目前为数不多的在遗传代谢性疾病中中医药能发挥明显优势的病种，尤其是采用中西医结合治疗本病可以发挥优势互补、更好的 WD 治疗作用。2008 年中华医学会神经病学分会制订了《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》^[4]，国外曾发布欧洲肝脏病学会 2012 版《Wilson 病临床诊疗指南》^[5]，《2019 年印度国家肝病研究学会/印度儿科胃肠病、肝病和营养学会/印度运动障碍学会临床实践指南：Wilson 病的管理》^[6]，这些指南的应用推动了该病的诊疗，但目前尚无系统性总结 WD 中西医结合诊疗经验的相关指南，迫切需要制定 WD 中西结合诊疗指南。

2. 确定并构建临床问题：本指南制定初期通过专家访谈和问卷调查初步确定临床问题，并通过专家共识，形成以下主要临床问题，本指南中的证据等级根据 GRADE 分级修订。

临床问题 1：哪些人群需要重点筛查 WD？

临床问题 2：K-F 环是否是诊断 WD 的必要条件？

临床问题 3：血清铜蓝蛋白数值下降在 WD 诊断中的价值？

临床问题 4：尿铜增加在 WD 诊断中有何价值？

临床问题 5：对于尚不能确诊 WD 患者，青霉胺激发试验诊断价值如何？

临床问题 6：WD 患者脑部影像学的诊断价值？

临床问题 7：肝脏铜的组织化学染色诊断 WD 意义如何？

临床问题 8：基因检测在诊断 WD 中担任何种角色？

临床问题 9: WD 中医证候要素判定方法及中医证型分类?

临床问题 10: 中西医结合治疗 WD 干预时机? 中西医结合治疗 WD 治疗原则和优势?

临床问题 11: 肝豆灵片或联合西药是否可以改善脑型或肝型 WD 患者中医证候、神经系统症状或肝功能指标?

临床问题 12: 肝豆扶木颗粒或联合西药是否可以改善肝型 WD 患者肝功能及肝纤维化指标?

临床问题 13: 肝豆片或联合西药是否可以改善 WD 患者神经系统症状, 改善肝功能?

临床问题 14: 无症状 WD 患者, 中药或中药联合锌剂治疗能否改善及延缓病情?

临床问题 15: 除中药外, 推荐常规治疗 WD 的西药有哪些?

临床问题 16: WD 外科治疗包括哪些, 围手术期的中药应用能否提高 WD 脾肿大、脾功能亢进患者临床疗效和手术成功率?

临床问题 17: 针刺治疗 WD 有哪些具体措施, 针刺治疗能否改善脑型 WD 患者运动功能, 提高生活质量?

临床问题 18: 中药治疗 WD 是否存在禁忌证?

3. 资金资助及利益冲突: 本指南支持基金如下: 2019 国家中医药管理局《中医药循证能力建设项目》(2019XZZX-NB001)、中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者人才基金。无利益冲突。

本指南将在临床应用中进一步完善并及时进行更新。

肝豆状核变性中西医结合诊疗指南

1 范围

本指南规定了肝豆状核变性的中西医结合诊断和治疗。

本指南适用于肝豆状核变性的中西医结合诊断与治疗。

本指南供中医脑病科、中西医结合神经内科、神经内科、肝病科、儿科医师进行肝豆状核变性病诊疗时使用。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本指南必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本指南;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本指南。

GB/T 1.1-2020 标准化工作导则 第1部分:标准化文件的结构和起草规则

GB/T 7714-2015 文后参考文献著录规则

GB/T 16751.2-1997 中医临床诊疗术语 第2部分:证候(2020 修订版)

肝豆状核变性的诊断与治疗指南(2008年)

肝豆状核变性诊疗方案(2011年)

肝豆状核变性中医临床路径(2011年)

3 术语与定义

下列术语和定义适用于本指南。

3.1

肝豆状核变性 *hepatolenticular degeneration*

是铜代谢障碍导致以脑基底节变性和肝功能损害为主的常染色体隐性遗传病。

3.2

Wilson病 *wilson disease*

又称肝豆状核变性。

4 诊断

4.1 概述

本病多发于儿童和青少年,少数可中年发病,偶见老年发病,发病年龄多在5~35岁。文献报道中经确诊的WD患者年龄最小者仅9个月,最年长者80岁。10岁以前发病者多以肝损害为首发症状,10岁以后发病者多表现为神经系统症状、精神障碍,部分患者以急性溶血性贫血、皮下出血、鼻出血、关节病变、肾功能损害等为首发症状。起病多缓慢,少数可由于外伤、感染等诱因引起急性发病。部分患者以暴发性

肝衰竭起病而死亡。

4.2 临床表现

4.2.1 无临床症状的 WD: 大约有 30%~40%的 WD 患者临床确诊时无症状, 这些患者多在体检中偶然发现谷丙转氨酶和谷草转氨酶升高, 或者作为 WD 患者的同胞在家族筛查中被发现。

4.2.2 神经精神症状: 神经系统受累主要表现为锥体外系症状, 出现静止性、意向性或姿势性震颤、构音障碍、吞咽困难、怪异表情、肌强直、动作迟缓、屈曲姿势及变换姿势困难、慌张步态、舞蹈样动作、手足徐动等。小脑损害导致共济失调及语言障碍等。部分患者可有痫性发作。精神症状也比较常见, 如以精神障碍为首发或突出症状易误诊为精神疾病, 患者常无故哭笑, 且不能自制, 往往伴有不安、激惹、对周围环境缺乏兴趣、淡漠表情等, 晚期记忆力减退可发展成严重的痴呆, 出现幻觉等。

4.2.3 肝脏症状: 肝脏是本病首先累及的器官, 多表现为非特异性急慢性肝病症状群, 如倦怠、乏力、食欲不振、肝区疼痛、肝肿大或缩小、脾肿大及脾功能亢进、黄疸、腹水、蜘蛛痣、食管静脉曲张破裂出血及肝性脑病等, 部分患者表现无症状性肝脾肿大, 或仅转氨酶升高, 无任何临床症状, 严重者出现暴发性肝衰竭(伴或不伴溶血性贫血)。

4.2.4 角膜色素环 (Kayser-Fleisher Ring, K-F 环): 角膜 K-F 环通常被认为是 WD 患者的特征性表现, 但 K-F 环亦可见于其他疾病, 如原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎等。此外, 约 50%的肝型 WD 患者可无此环。

4.2.5 其他: 镜下血尿、微量蛋白尿、肾小管酸中毒、急性非免疫性溶血性贫血、骨关节病及肌肉损害等。

4.3 临床分型^[7]:

表 1 WD 临床分型

分型	表现特点
一、潜伏期型（症状前期型）	无症状
二、脑型	
1. 广义肝豆状核变性型（Wilson 型）	
(1) 典型肝豆状核变性型	肌张力障碍为主要症状
(2) 扭转痉挛型	短期内发展成扭转痉挛状态
(3) 舞蹈-手足徐动型	表现为舞蹈或舞蹈-手足徐动样运动
2. 假性硬化型	全身震颤明显，肌僵直较轻
3. 精神障碍型	精神症状为主要表现
三、内脏型	
1. 肝型	以肝脏损伤表现为主
2. 腹型	起病后一般数天至 2 个月内死于肝衰竭
3. 肾型	以肾脏损伤表现为主，无明显神经和肝病症状
四、脑-内脏型	兼具有神经功能损伤和内脏损伤
五、骨-肌型	以骨骼和肌肉病变为主
六、脊髓型	以进行性双下肢痉挛性截瘫为特征

4.4 临床分期^[8]:

表 2 WD 临床分期

分期	表现特点
症状前期	无症状
症状期	出现各种临床表现
恢复期	经过治疗，症状部分或完全缓解
稳定期	症状稳定，24 小时尿铜稳定
终末期	不可逆的神经功能损害或肝、肾功能衰竭

4.5 辅助检查

4.5.1 铜代谢相关的生化检查

a) 血清铜蓝蛋白测定：WD 患者血清铜蓝蛋白降低，血清铜蓝蛋白值与病情、病程及驱铜疗效无关，不能

作为病情监测或疗效观察指标。高达 95%的纯合子和 20%无临床症状的杂合子患者血清铜蓝蛋白 <200 mg/L；而 5%的纯合子，甚至高达 50%有严重肝损害的该病患者血清铜蓝蛋白可在正常范围，可能因为铜蓝蛋白为急性时相蛋白，属于炎性蛋白，WD 患者有明显炎性反应时可短暂升高至正常，但炎症好转后，血清铜蓝蛋白可相应恢复至原有的低水平。

b) 血清铜氧化酶活力：血清铜氧化酶活力强弱与血清铜蓝蛋白含量成正比，故测定铜氧化酶活力可间接反映血清铜蓝蛋白含量，WD 患者血清铜氧化酶 <0.2 活力单位/L。

c) 血清铜：正常人血清铜为 $14.7\sim 20.5$ $\mu\text{mol/L}$ ，WD 患者血清铜降低，但诊断意义较铜蓝蛋白略低。血清铜变化也与病情和疗效无关。

d) 24 小时尿铜：大多数 WD 患者 24 小时尿铜排泄量显著增加，服用驱铜药物后尿铜排泄量进一步增加，随着体内蓄积铜大量排出，24 小时尿铜排泄量逐渐降低，因此 24 小时尿铜排泄量可作为临床驱铜药物剂量调整的重要参考指标，同时也是疗效及病人服药依从性判定的客观指标，WD 患者一般 24 小时尿铜 >100 μg 。对一些尿铜改变不明显但临床怀疑为 WD 患者，可采用青霉胺激发试验，作为本病的一种辅助诊断方法，此项检查对儿童诊断意义较大。

e) 肝铜：肝铜是诊断本病的重要指标，生化检查不能确诊的病例测定肝铜量是必要的。WD 患者肝铜含量常 >250 $\mu\text{g/g}$ 干重（正常人小于 50 $\mu\text{g/g}$ 干重），但因为一些存在广泛肝纤维化、肝实质细胞减少的患者，肝铜含量也会减少，而且由于肝铜在肝脏中分布不均匀，因此，即使所测肝铜含量 <50 $\mu\text{g/g}$ 干重也不能完全除外该病，此外本检查为有创检查，故不能成为诊断 WD 的常规检查。

4.5.2 血常规、尿液检查：当 WD 患者有肝硬化伴脾功能亢进时其血常规可出现血小板、白细胞和(或)红细胞减少；尿液检查可见镜下血尿、微量蛋白尿等。

4.5.3 肝功能检测：脑型 WD 早期可无肝功能异常，肝型 WD 患者早期也可无肝功能异常或仅有轻度损害，肝损害可有不同程度的血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高和(或)白蛋白降低。

4.5.4 脑影像学检查：颅脑 CT 显示双侧豆状核对称性低密度影有诊断价值，常伴脑萎缩；颅脑 MRI 可表现为豆状核(尤其壳核)、尾状核、中脑和脑桥、丘脑、小脑及额叶皮质 T1 加权像低信号和 T2 加权像高信号，或壳核和尾状核在 T2 加权像显示高低混杂信号，可有不同程度的脑沟增宽、脑室扩大等。

4.5.5 肝脏超声检查：由于铜在肝脏的沉积引起明显的声学界面改变，所以在症状前期就会出现相应的肝脏超声影像学改变。超声检查是发现肝脏早期损害最有价值的影像学手段，而且 WD 肝硬化导致的超声改变与其他原因所致肝硬化相比，有一些特征性的表现。

4.5.6 基因检测：本病虽为常染色体隐性遗传的单基因疾病，由于本病多为复合杂合突变，且随着基因检测手段的不断进步和新的突变位点的不断发现，已有超过 1000 个突变位点被报道，基因检测突变的发现

有助于诊断，但未发现突变不能完全排除本病。H1069Q 突变是西方国家 50%以上患者中最常见的突变，而我国 WD 患者的 *ATP7B* 基因有 3 个突变热点，即 R778L、P992L 和 T935M，占有所有突变的 60%左右。

4.6 西医诊断

WD 患者有以下几个临床特点：①家族遗传史；②肝病史或肝病征/锥体外系症状、体征；③肉眼或裂隙灯证实角膜有 K-F 环；④血清铜蓝蛋白或铜氧化酶活力水平显著降低和(或)肝铜增高；⑤尿铜 $>100 \mu\text{g}/24\text{h}$ ($>1.6 \mu\text{mol}/24\text{h}$)；⑥肝铜 $>250 \mu\text{g}/\text{g}$ (干重)。凡具备上述①-③或①-④项者可确诊为 WD 临床表现型；具备③-⑤或③-④项者属症状前型；仅具备①、②项或①、③项者应怀疑本病，需进一步检查。

4.7 证候诊断^[9]：

4.7.1 湿热内蕴证：手足颤抖，言语含糊，行走困难，启步艰难，肢僵挛缩，口涎不止，口苦或臭，头目昏眩，纳谷不香，腹胀痞满，尿赤便结，鼻衄齿衄，黄疸水臌，舌质偏红或红，舌苔黄腻，脉弦滑数。

4.7.2 痰瘀互结证：言语謇涩，肢体抖动，屈伸不利，表情呆板，反应迟钝，泛恶流涎，胸脘痞满，纳呆便秘，胁下积块，触按疼痛，肌肤甲错，舌质黯淡或有瘀斑，苔薄腻，脉弦滑。

4.7.3 肝气郁结证：精神抑郁，反应迟钝，表情呆滞，或性情异常，急躁易怒，哭笑失常，肢体抖动，步态不稳，语言含糊，饮水呛咳，头昏且胀，胸胁或少腹胀闷窜痛，脘闷纳呆，舌质淡红苔白，脉弦。

4.7.4 肝肾阴亏证：肢体抖动，手舞足蹈，膝挛趾收，躯体扭转，步履蹒跚，酸楚频作，呆傻愚笨，言语含糊，腰酸腿软，头晕目眩，口咽干燥，五心烦热，盗汗便秘，舌干红，少苔，脉弦细数。

4.7.5 脾肾阳虚证：腹大胀满，纳呆便溏，腹痛绵绵，喜温喜按，畏寒神倦，四肢不温，面色㿔白，遍身不泽，口淡不渴，肢体浮肿，小便短少，舌淡胖，苔白滑，脉沉迟无力。

4.8 病情程度评估

4.8.1 改良 Goldstein 临床分级^[10]：

0 级：无明显临床症状及体征，能正常生活和工作。

I 级：极轻微震颤、肌僵直，但自理日常生活及从事轻工作。

II 级：轻至中度震颤、肌僵直，紧张时加重；或轻至中度肝脾大，肝功能轻度损害，能在别人协助下料理部分日常生活。

III 级：中度震颤或轻至中度扭转痉挛；轻至中度腹腔积液和(或黄疸)，肝功能中度损伤，日常生活大部分需别人协助。

IV 级：高度震颤或严重扭转痉挛；高度腹腔积液和(或黄疸)，肝功能严重损伤，完全需别人帮助才能卧床生活。

V 级：植物人状态或肝昏迷。四肢重度挛缩畸形，无主动动作。或大量腹水，严重肝功能损害。

4.8.2 统一 Wilson 病评定量表 (the unified Wilson disease rating scale, UWDRS)^[11]: 该量表分别从神经功能、肝脏功能和精神症状三个方面对 WD 患者进行评估。在评价 WD 患者严重程度及治疗效果方面, 具有较好的信度和效度。适合进行临床评估和科学研究。

临床问题 1: 哪些人群需要重点筛查 WD?

推荐意见: 对 3~45 岁不明原因的肝功能异常、肝硬化、脾肿大、锥体外系症状、精神异常、溶血性贫血患者须考虑是否为 WD, 必须进行重点筛查。WD 阳性家族史是间接证据 (1B)。

证据概要: WD 发病年龄多在 5~35 岁。文献报道中经确诊的 WD 患者年龄最小者仅 9 个月, 最年长者 80 岁。10 岁以前发病者多以肝损害、肝硬化、脾肿大为首发症状, 10 岁以后发病者多以神经精神障碍为首发症状, 少数患者出现不明原因反复发作溶血性贫血, 对不明原因的肝功能异常、肝硬化、脾肿大、锥体外系症状、精神异常、溶血性贫血等患者须考虑是否为 WD。大部分无临床症状的 WD 患者的同胞在家族筛查中被发现。

临床问题 2: K-F 环是否是诊断 WD 的必要条件?

推荐意见: K-F 环对 WD 有高度特异性, 须有经验的眼科医生用裂隙灯检查证实, 此环可见于几乎全部的脑型 WD 患者和约半数的肝型 WD 患者, 神经症状明显但 K-F 环阴性不能除外 WD 诊断 (1B)。

证据概要: K-F 环通常被认为是 WD 患者的特征性表现, 但 K-F 环亦可见于其他疾病, 如原发性胆汁性肝硬化、隐源性肝硬化、慢性活动性肝病和新生儿肝炎等。此外, 约 50% 的肝型 WD 患者可无此环。有研究纳入 924 例 WD 患者, 分为肝型、脑型、脑-内脏型, 其中 K-F 环阴性 WD 患者 (130 例, 14.1%), 平均病程为 (14.9±27.3) 个月, K-F 环阳性 WD 患者 (794 例, 85.9%), 平均病程为 (32.0±50.5) 个月, 两者之间有统计学差异 ($F=34.69, P=0.00$)。K-F 环对 WD 诊断有高度特异性, 但 K-F 环阴性不能除外 WD 诊断^[12]。

临床问题 3: 血清铜蓝蛋白数值下降在 WD 诊断中的价值?

推荐意见: 血清铜蓝蛋白水平极低 (50 mg/L) 是诊断肝豆状核变性的强有力证据。血清铜蓝蛋白低于 130 mg/L 是中国 WD 患者诊断的最佳截断值, 铜蓝蛋白值正常不能排除 WD 诊断, 需要进一步检查确认是否为 WD (1B)。

证据概要: 据统计高达 95% 的纯合子和 20% 无临床症状的杂合子患者血清铜蓝蛋白 < 200 mg/L; 而 5% 的纯合子, 甚至高达 50% 有严重肝损害的该病患者血清铜蓝蛋白可在正常范围, 可能因为铜蓝蛋白为急性时相反应蛋白, 属于炎性蛋白, 急性炎性反应时血清铜蓝蛋白可短暂升高至正常。一项目前为止最大样本的中国 WD 患者大型队列研究确定了血清铜蓝蛋白最佳截断值^[13], 该研究共纳入 3861 名受试者, 统计分析表明当血清铜蓝蛋白水平 < 130 mg/L 时, 具有非常高的灵敏度、特异性和准确度, 且在验证队列中也具有优秀

的诊断效能。

临床问题 4: 尿铜增加在 WD 诊断中有何价值?

推荐意见: 基础 24 小时尿铜 $>100\ \mu\text{g}$ 对有症状的患者是一种非常有用的诊断指标, 如 $>40\ \mu\text{g}$ 提示可能为 WD, 需进一步复查 (1B)。

证据概要: WD 患者一般 24 小时尿铜 $>100\ \mu\text{g}$, 虽然尿铜增加是 WD 的重要特征, 但是某些慢性肝病如自身免疫性肝炎 24 小时尿铜可升高, 达 $100\sim 200\ \mu\text{g}$ 。一项研究纳入 49 例 WD 患者和非 WD 患者 282 例, 观测两组 24 小时尿铜, 其中 WD 组 24 小时尿铜 $791.9\pm 1423.6\ \mu\text{g}$, 非 WD 组 $92.5\pm 101.5\ \mu\text{g}$, 两组差异有统计学意义^[14]。因此尿铜对 WD 的诊断有重要的意义, 由于 WD 与其他肝病的尿铜有明显的重叠范围, 故仅凭尿铜数值难以确定或排除 WD, 研究表明, 尿铜水平越高, 对 WD 诊断的特异性越强。

临床问题 5: 对于尚不能确诊 WD 患者, 青霉胺激发试验诊断价值如何?

推荐意见: 对疑诊 WD 儿童可予青霉胺激发试验, 方法是先服青霉胺 500 mg (体重不计), 12h 后再服 500 mg, 当日收集 24h 尿量测铜含量, 如 $>1600\ \mu\text{g}$ 诊断 WD 有价值。成人患者此项检查有很高的假阳性结果, 不宜用于诊断 (1B)。

证据概要: 最早的文献研究显示青霉胺激发试验用于 WD 的诊断, 采用口服 1g 青霉胺后留取 24 小时尿铜结果, 尿铜大于 $1600\ \mu\text{g}/24$ 小时对 WD 疑诊患者有诊断价值并与其他肝病有明显不同的鉴别价值。上世纪九十年代的另一研究纳入 17 例儿童 WD 患者^[15], 结果表明青霉胺激发试验特异性为 98.2%, 敏感性为 88.2%, 并确定 24 小时尿铜大于 $1600\ \mu\text{g}$, 对 WD 有肯定的诊断价值, 此后又有多个研究均得出结论青霉胺激发试验作为一种无创性检查, 具有较高的特异性和敏感性, 易于操作, 便于推广, 其对 WD 患者尤其儿童 WD 患者的诊断具有高度价值。因此对 24 小时尿铜 $<100\ \mu\text{g}$ 的疑似 WD 患者可行青霉胺激发试验, 以获得进一步诊断依据。

临床问题 6: WD 患者脑部影像学的诊断价值?

推荐意见: 对于有神经系统表现的 WD 患者, 在治疗前均应进行神经系统评估及脑部影像学检查, 最好选用 MRI; 对无神经系统症状的 WD 患者, 也应进行此项检查 (1B)。

证据概要: 一项研究纳入 330 例 WD 患者, 分析颅脑 MRI 成像特点, 结果显示 330 例患者中仅 15 例 MRI 未出现异常, 315 例均出现部位不一、程度不同的头颅磁共振的异常信号。其中壳核异常 275 例 (83.3%)、脑干 189 例 (57.3%)、尾状核 126 例 (38.2%)、丘脑 124 例 (37.6%)、脑萎缩 112 例 (33.9%)、苍白球 45 例 (13.6%)、脑软化 11 例 (3.3%)、小脑 7 例 (2.1%)、其他异常 44 例 (13.3%)。脑干异常信号中中脑 145 例 (76.7%)、脑桥 89 例 (47.1%)、延髓 2 例 (1.1%), 315 例 WD 患者头颅异常信号中 291 例显示对称性或近似对称性 T1 低信号, T2 高信号, 24 例高低混杂信号。病灶形态多呈蜂窝状、荚膜状、

斑点状、条索状^[16]。另一项研究观察了肝型（97例）和无症状型（28例）颅脑MRI表现，结果显示125例患者中有108例（87.8%）有脑部异常信号改变，主要集中在壳核，信号改变主要为对称性T1低信号和T2高信号，病程与脑干、壳核相关，发病年龄与壳核、苍白球、尾状核相关^[17]。表明肝型和无症状型WD临床虽无神经系统表现，但大部分患者已存在脑部的亚临床损害，出现颅脑MRI影像学异常。因此对无神经系统症状WD患者，也应常规进行颅脑MRI检查。

临床问题7：肝脏铜的组织化学染色诊断WD意义如何？

推荐意见：肝脏铜的组织化学染色只能为WD的诊断提供支持证据（2B）。

证据概要：一项研究^[18]采用三种铜染色方法（红氨酸法、罗丹宁法、Timm银染法）对铜累积性肝病进行铜染色分析，243例肝穿标本中包括29例WD和214例原发性胆汁性胆管炎，红氨酸法检出阳性142例（58.4%），其中21例WD（72.4%），原发性胆汁性胆管炎121例（56.5%）；罗丹宁法阳性136例（56.0%），其中20例WD（68.9%），原发性胆汁性胆管炎116例（54.2%）；Timm银染法阳性155例（63.8%），其中23例WD（79.3%），原发性胆汁性胆管炎214（61.7%）例。Timm银染法对铜颗粒检出率最高，但3组的阳性率差异无统计学意义（ $\chi^2=1.705$ ， $P=0.426$ ）。

临床问题8：基因检测在诊断WD中担任何种角色？

推荐意见：基因检测突变的发现有助于WD临床诊断，但未发现突变或仅发现1个突变不能完全排除本病。推荐*ATP7B*基因突变分析作为临床诊断试验，以支持怀疑有WD患者的WD诊断（1B）。

证据概要：一项研究收集中国30个省份和地区1302例临床确诊WD患者，采用Sanger测序方法进行*ATP7B*基因突变分析，并对临床起病特征分析。其中1167个病例发现两个突变，115个病例发现1个突变，20个病例未发现突变。表明1167例患者可通过Sanger测序检测获得临床WD诊断，尚有135例不能通过Sanger测序方法来证实WD，因此Sanger检测未发现突变或仅发现1个突变，不能完全排除本病。同时报道中国WD患者特有的116个突变，探讨了脑型患者首发症状（肌张力障碍、震颤、流涎、构音障碍、步态异常）的潜在影响因素。研究分析了中国不同区域*ATP7B*热点突变的分布差异，通过系统的统计学分析明确了性别、起病年龄、*ATP7B*突变类型与首发症状的相关性，阐释了*ATP7B*突变类型对起病年龄的影响^[19]。

临床问题9：WD中医证候要素判定方法及中医证型分类？

推荐意见：WD证候要素判定参考《中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语·证候部分》，结合《中医诊断学》等有关五脏六腑、气、血、津、液、精亏、风、寒、暑、湿、燥、热等的分类和这些证候要素的临床特点，制定了WD证候要素评定标准。根据WD临床常见证候特征，分为痰瘀互结、湿热内蕴、肝气郁结、脾肾阳虚、肝肾阴亏5种证型（1B）。

证据概要：一项研究采用临床流行病学调查方法，以证候要素为基本研究单位，应用数理统计方法对 348 例 WD 患者的证候要素分布特点及组合规律、中医证候分型分布情况进行分析研究。研究表明 348 例 WD 患者共出现 18 种证候要素，其常见证候要素为肝、脑髓、脾、肾、痰浊、血瘀、血虚、湿热 8 种，病位证候要素前 5 位为肝、脑髓、脾、肾、胆，病因病性要素前 5 位为痰浊、瘀血、血虚、内湿、内热。WD 证素组合形式有 6 种，单证形式前 3 位的为肝、脑髓、痰浊，两证组合形态前 3 位的为肝、脑髓，痰浊、瘀血和瘀血、肝；三证组合形态前 3 位的为痰浊、肝、脑髓，痰浊、瘀血、肝和痰浊、瘀血、脑髓；而四证组合以痰浊、瘀血、脑髓、肝和内湿、内热、脑髓、肝最多见。WD 中医证候分型出现频次前 5 位的依次为痰瘀互结、湿热内蕴、肝气郁结、脾肾阳虚、肝肾阴亏，覆盖全部病例的 94.5%。

5 治疗

临床问题 10：中西医结合治疗 WD 干预时机？中西医结合治疗 WD 治疗原则和优势？

推荐意见：本病一经诊断就应进行系统规范的治疗，越早越好，症状前期可采用中医药治疗，而症状期、恢复期、稳定期均可采用中医或中西结合进行治疗，终末期宜采用中西医结合治疗。推荐全程采用中医或中西医结合进行治疗（1B）。西医主要采用内科治疗，治疗原则为减少铜的摄入和吸收，促进体内铜的排泄。中医采用扶正祛邪为治则，具体有补益肝（脾）肾、豁痰祛瘀、通腑解毒、清热利湿等治法（1B）。

证据概要：目前有多项临床研究采用中西医结合治疗 WD，试验设计类型包括 RCT 试验、病例观察研究，对照组采用单纯西药治疗，治疗组在常规西药治疗基础上加用中药治疗，西医内科基础治疗包括在饮食中减少铜摄入的同时给予西药抑制铜吸收，促进体内铜的排泄，中医干预方法，包括中药汤剂、中成药、针刺等方案，观察患者的 UWDRS 评分、中医证候、24 小时尿铜、肝功能等结局指标，结果表明中西医结合治疗无论在神经症状、肝脏功能、精神症状、中医证候等方面均优于单纯西药治疗，且具有较好安全性。

临床问题 11：肝豆灵片或联合西药是否可以改善脑型或肝型 WD 患者中医证候、神经系统症状或肝功能指标？

推荐意见：肝豆灵片或联合西药可改善脑型和肝型 WD 患者的中医证候，神经症状和肝功能指标，用于 WD 患者的治疗（1B）。

证据概要：肝豆灵片由黄连、大黄、莪术、丹参、姜黄、鸡血藤药物组成，具有祛痰化瘀、活血散结之功效^[20]。33 项临床研究采用肝豆灵片治疗 WD，共纳入 1719 例患者，其中采用肝豆灵片治疗的患者 888 例，采用西医基础治疗的患者 831 例，结局指标包括：中医证候评分、UWDRS 评分、尿铜、肌张力评估、吞咽功能评定、肝脏纤维化指标、肝功能指标、步态障碍评定、认知功能评定。12 项研究报告中医证候积分，治疗组优于对照组 [MD=-3.99, 95%CI(-4.83, -3.16), $P<0.00001$]。8 项研究报告 UWDRS 评分量表，治疗组

优于对照组 [MD=-7.29, 95%CI (-10.41, -4.17), $P<0.00001$]。8 项研究报告谷丙转氨酶, 治疗组优于对照组 [MD=-16.38, 95%CI (-24.30, -8.45), $P<0.0001$]。6 项研究报告谷草转氨酶, 治疗组优于对照组 [MD=-9.8, 95%CI (-14.22, -5.39), $P=0.0005$]。结果表明肝豆灵片或联合西药可以改善 WD 中医证候积分、神经症状和肝功能指标。

临床问题 12: 肝豆扶木颗粒或联合西药是否可以改善肝型 WD 患者肝功能及肝纤维化指标?

推荐意见: 在西医常规治疗基础上, 应用肝豆扶木颗粒可以改善 WD 肝纤维化患者临床症状, 以及相关理化指标 (1B)。

证据概要: 肝豆扶木颗粒由枸杞、白芍、三七、土茯苓、郁金、柴胡等药物组成, 具有补益肝肾、豁痰化瘀之功效。一项 RCT 研究^[21]纳入 76 例 WD 病例, 治疗组 40 例, 对照组 36 例, 两组在西药驱铜治疗基础上, 治疗组采用肝豆扶木汤, 对照组采用护肝片, 结果显示治疗组治疗 WD 肝纤维化的临床总有效率达 70%, 与对照组比较有非常显著性差异 ($P<0.01$), 对 WD 肝纤维化患者 UWDRS 量表的肝脏功能评分较治疗前明显改善 ($P<0.01$), 同时还可明显降低肝型 WD 肝纤维化患者中医证候积分, 并优于对照组 ($P<0.01$)。

临床问题 13: 肝豆片或联合西药是否可以改善 WD 患者神经系统症状, 改善肝功能?

推荐意见: 肝豆片或联合西药可用于脑型和肝型 WD 患者的治疗 (1B)。

证据概要: 肝豆片由大黄、黄连、姜黄、鱼腥草、泽泻、莪术组成, 具有清热解毒、通腑利尿之功效, 主要用于 WD 湿热内蕴证^[22]。10 项研究采用肝豆片治疗 WD, 其中治疗组纳入 348 例, 对照 180 例, 治疗组采用肝豆片, 对照组为单纯西医驱铜药物治疗, 结局指标包括 Goldstein 分级评分、胆汁铜、尿铜、粪铜、肝脏彩超、脑电图等。结果表明肝豆片或联合西药可以改善 WD 神经系统症状、改善肝功能、促进铜排泄。

临床问题 14: 对无症状 WD 患者, 中药或中药联合锌剂治疗能否改善及延缓病情。

推荐意见: 无症状 WD 患者, 推荐中药或中药联合锌剂治疗 (1B)。

证据概要: 目前有多项临床研究采用中药治疗无症状 WD 患者, 研究类型包括 RCT 试验、观察性研究, 采用中药或联合葡萄糖酸锌治疗, 研究表明中药或中药联合锌剂可以改善无症状 WD 患者肝功能等指标, 延缓病情发展^[23]。其中锌盐由于其较低的副作用, 尤其适合症状前期和年龄小于 3 岁的儿童、孕妇以及维持治疗的合并用药。无症状 WD 患者, 推荐中药或中药联合锌剂治疗。

临床问题 15: 除中药外, 推荐常规治疗 WD 的西药有哪些?

推荐意见: 临床应根据 WD 分期、分型及严重程度来选择治疗 WD 的西药, 西药依据作用机制不同主要分为促进铜排泄和阻止铜吸收两类。前者能强力促进体内铜离子排出, 如青霉胺 (Penicillamine, PCA)、二巯丙磺钠 (Sodium dimercaptosulphonate, DMPs)、二巯丁二酸 (Dimercaptosuccinic acid, DMSA) 等; 后者可阻止肠道对外源性铜吸收, 如锌剂、四硫钼酸盐 (1B)。口-下颌肌张力障碍, 严重扭转痉挛, 构音障碍

者，不宜使用青霉胺口服治疗（1B）。

证据概要：

PCA 是治疗本病的经典药物，为青霉素的水解产物，属强效金属螯合剂，在肝中可与铜形成无毒复合物，促使其在组织沉积部位被清除，减轻游离铜的毒性。PCA 对不同类型 WD 患者其疗效和不良反应有很大差异，必须个体化给药，即根据患者年龄、临床分型、病程及用药后尿驱铜量等确定其服用剂量及服用持续时间。推荐用法：青霉素皮试阴性才可服用。剂量为 750~1000 mg/d，最大剂量可达 2000mg/d。应从小剂量(250mg/d)开始，每 3~4 天递增 250mg，至尿铜量较用药前明显增高或 PCA 总量达 1000~2000mg/d 为止。剂量为 20~30mg·kg⁻¹·d⁻¹。维持量成人为 750~1000mg/d，儿童为 600~800mg/d 左右。应空腹服药，最好在餐前 1h、餐后 2h 或睡前服用，勿与锌剂或其他药物混服。尽管 PCA 疗效显著，但其使用后可导致神经系统症状加重，一项研究^[24]纳入 WD 患者 40 例（其中脑型 32 例，肝型 8 例），对 WD 患者进行神经症状评分，测定脑脊液铜、血清铜、24h 尿铜、脑脊液和血清神经元特异性烯醇化酶（NSE）、血脑屏障指数，使用青霉胺治疗 3 个月后，再次进行神经症状评分，结果 15 例（46.9%）脑型 WD 患者使用 PCA 治疗后出现神经症状加重。

DMPS 在各种驱铜药物中，尿排铜量最高。DMPS 肌肉注射或静注后血浓度迅速达高峰，5~6 小时大部分排出。推荐用法：DMPS 5mg/kg 溶于 5%葡萄糖溶液 500ml 中缓慢静滴，每日 1 次，6d 为 1 疗程，连续注射 6~10 个疗程。一项研究^[25]纳入 130 例 WD 病人随机分 3 组。A 组 50 例采用 DMPS，B 组 40 例采用 DMSA，C 组 40 例采用 PCA。治疗 4 周后以改良 Goldstein 法判断疗效。结果显示 A 组总有效率 78%与 B 组的 75% 相似（ $P>0.05$ ），均优于 C 组的 58%（ $P<0.05$ ），A、B 组不良反应低于 C 组（ $P<0.05$ ），DMSA 和 DMPS 疗效相当，较 PCA 更有效且安全。

DMSA 是一种含有双巯基的低毒高效重金属络合剂，能与血中游离铜、组织中已与酶系统结合的铜离子结合，形成解离及毒性低的硫醇化合物从尿中排出。推荐用法：DMSA 胶囊 0.75~1.00g 口服 bid，儿童 70 mg·kg⁻¹·d⁻¹，分 2 次用，可作为长期维持治疗。一项研究^[26]纳入 120 例 WD 患者，A 组 60 例采用 DMSA 750mg，口服，bid；B 组 60 例用 PCA 250mg，口服，qid，维持治疗时间 6 个月~3 年，6 个月~2 年和 >2 年，以改良 Goldstein 分级法判断疗效。结果显示 A 组 2 个治疗时间段的总有效率分别为 80%和 85%，B 组为 58%和 59%，差异均有显著意义（ $P<0.05$ ），且 A 和 B 组不良反应发生率分别为 15%和 37%（ $P<0.05$ ），表明 DMSA 长期疗效优于 PCA，尤其适用于 PCA 治疗无效者。

锌制剂常用有硫酸锌、醋酸锌、葡萄糖酸锌、甘草锌等。葡萄糖酸锌不良反应少，临床较常用。推荐用法：成人剂量为 150 mg/d(以锌元素计)，分 3 次服；5 岁以下 50mg/d，分 2 次服；5~15 岁 75mg/d，分 3 次服。在餐后 1 h 服药以避免食物影响其吸收，尽量少食粗纤维以及含多量植物酸的食物。一项研究^[27]

纳入 20 例 WD 患者口服葡萄糖酸锌 1.6g/d, 结果显示 14 例症状改善。治疗前后对比, 血清铜降低显著 ($P < 0.05$), 24h 尿铜显著增高 ($P < 0.01$)。认为口服葡萄糖酸锌可替代硫酸锌治疗 WD。

临床问题 16: WD 外科治疗包括哪些, 围手术期的中药应用能否提高 WD 脾肿大、脾功能亢进患者临床疗效和手术成功率?

推荐意见: WD 外科治疗主要包括两个方面, 一是针对 WD 脾肿大、脾功能亢进, 进行手术脾切除或部分脾动脉栓塞微创治疗, 二是针对暴发性肝衰竭 WD 患者进行肝移植。既往研究表明, WD 脾肿大脾功能亢进患者行脾切除术或部分脾动脉栓塞术后病情往往加重甚至恶化死亡, 一直是外科禁区, 而围手术期中药应用可较好保证上述手术成功 (1B)。肝移植是治疗 WD 暴发性肝衰竭和金属络合剂治疗无效的终末期患者有效的手段 (1C)。

证据概要: 一项 RCT 研究^[28]观察 WD 合并脾肿大、脾功能亢进患者围手术期肝豆灵片干预的临床效果, 纳入 60 例, 治疗组和对照组各 30 例。对照组采用西药驱铜等常规治疗 4 个疗程 (8 天为 1 个疗程) 后行脾切除手术治疗, 术后第 1 周末开始常规驱铜药物治疗, 继续用药 2 个疗程; 治疗组采用与对照组相同用药方案的基础上加用肝豆灵片治疗。观察临床疗效、24 h 尿铜、血常规、肝功能、门静脉血流量等指标变化。结果显示治疗组总有效率为 90% (27/30), 明显高于对照组的 60% (18/30), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.43$, $P = 0.03$)。术后 2 个疗程末治疗组 24 小时尿铜明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明肝豆灵片能够提高 WD 合并脾大、脾功能亢进脾切除患者的临床疗效, 保证了 WD 脾切除手术的成功。

另一项回顾性分析^[29]对 WD 肝移植手术的 15 例患者的临床结局进行报道, 除 1 例围手术期死亡外, 余 14 例术后 1 个月肝功能较术前明显改善, 血清铜蓝蛋白水平明显升高, 恢复至正常水平。结果显示原位肝移植术能有效改善 WD 患者的铜代谢功能、肝功能状况及神经精神症状, 提高患者的生活质量及远期生存率。大量研究表明外科治疗, 特别是肝移植治疗仅适用于暴发性肝衰竭的 WD 患者和金属螯合剂治疗无效的终末期 WD 患者。

临床问题 17: 针刺治疗能否改善脑型 WD 患者运动功能, 提高生活质量?

推荐意见: 针刺治疗对脑型 WD 患者的运动功能康复有一定的改善作用 (1B)。

证据概要: 一项 RCT 研究^[30]纳入 60 例 WD 患者, 针刺组 30 例采用针刺联合 DMPS 治疗。药物组采用 DMPS 治疗, 共治疗 24 天, 采用改良的 Ashworth 量表 (MAS) 和 BurkeFahn-Marsden 肌张力障碍评分量表 (BFMDRS) 评估肌张力障碍观察运动功能改善情况, 治疗前两组 MAS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前相比, 针刺组 (2.63 ± 0.76 vs 4.50 ± 0.78) 和药物组 (3.30 ± 0.65 vs 4.40 ± 0.77) 治疗后 MAS 评分均显著降低 ($P < 0.05$), 针刺组 MAS 评分明显低于药物组 ($P < 0.01$)。治疗前两组 BFMDRS 评分无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后针刺组 (64.97 ± 14.26 vs 85.23 ± 16.99) 和药物组 (11.33 ± 2.60 vs $75.40 \pm$

16.25) 的 BFMDRS 评分均显著低于药物组 ($P < 0.05$), 表明针刺与西药联合治疗对湿热内蕴型 WD 脑型肌张力障碍有明显疗效, 可改善患者运动功能, 提高 WD 患者生活质量。

临床问题 18: 中药治疗 WD 是否存在禁忌证?

推荐意见: 虫类药、贝壳类药、软体动物类含铜量较高的中药用于本病治疗后, 病情往往加重, 故不推荐应用于 WD (1B)。

证据概要: 因 WD 是常染色体隐性遗传导致铜代谢障碍疾病, 过多的铜在体内沉积造成相关部位的损害, 从而出现纷繁复杂的临床表现。虫类药、贝壳类药、软体动物类中药因含铜量高, 应用后致体内的铜增多, 导致病情加重, 临床实践中已形成共识, 故作为 WD 用药警示不推荐使用, 一项中医治疗 WD 用药规律数据挖掘研究^[31], 共纳入符合条件的 WD 病例 3985 例, 处方涉及 403 味中药, 总应用频次 48468 次, 使用频次前 8 位的中药为大黄、黄连、黄芩、穿心莲、半枝莲、绵萆薢、丹参、片姜黄, 未见虫类药、贝壳类药、软体动物类中药的使用。

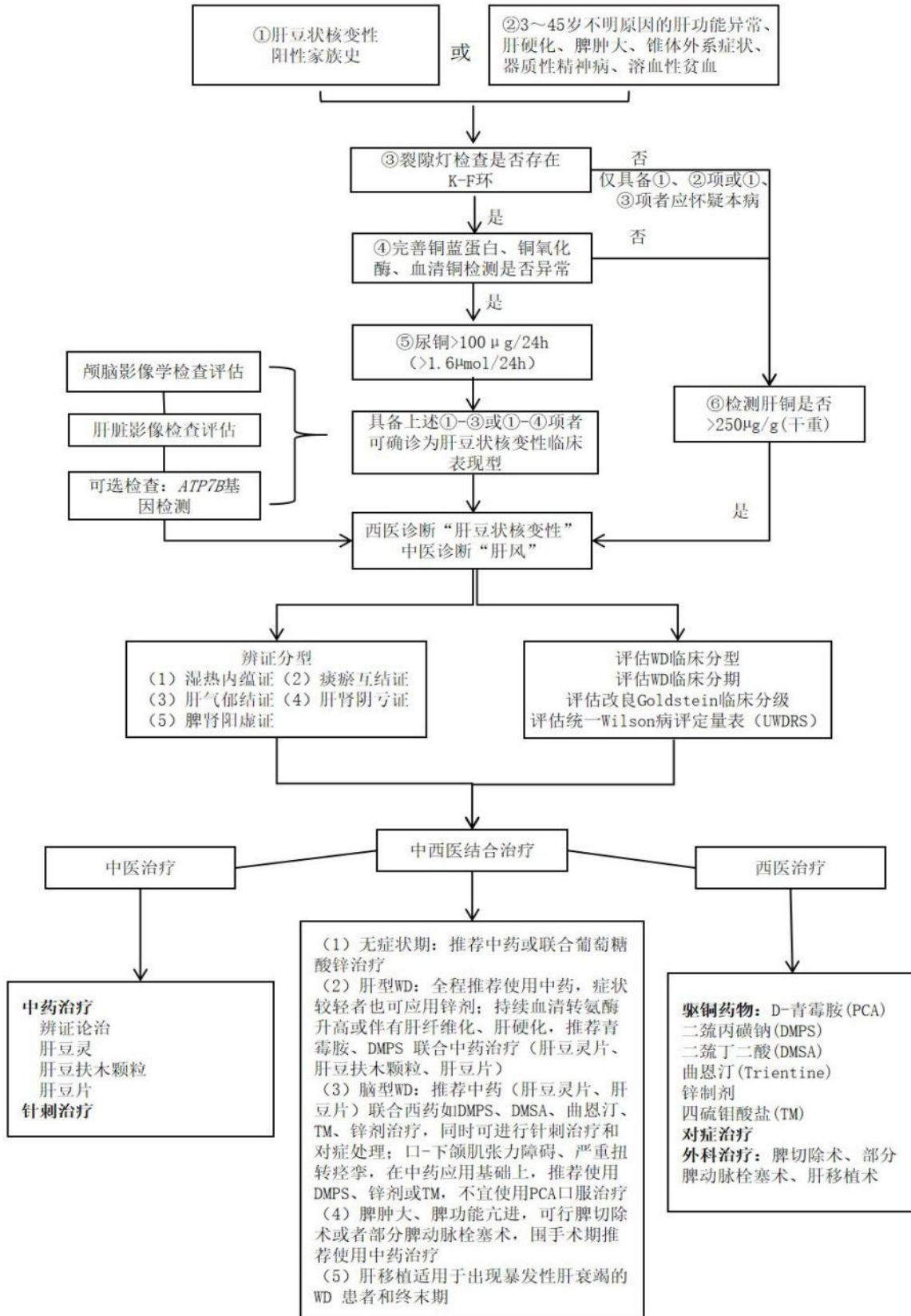
中西医结合治疗策略

中西医结合治疗优势: 无论何种治疗均建立在低铜饮食的基础上, 避免进食含铜量较高的食物或药物, 在中医病机理论创新的指导下, 通过中医理论指导饮食宜忌和安全用药, 中西医结合治疗 WD 可以全面改善临床症状体征, 提高患者生活质量, 发挥协同增效减毒的作用, 不仅具有辨病论治、辨证论治、分型论治的优势, 而且还能通过重建正常胆道排铜途径, 持续和缓驱铜, 发挥综合治疗保护作用。

中西医结合治疗时机: 症状前期型和轻度患者, 可单纯采用中药或西药治疗; 中度患者可采用中药或中西医结合治疗; WD 重型、病情急性加重期、强化治疗期的患者可采用中西医结合治疗。

中西医结合协作管理: WD 治疗的中西医协作管理需要中医和西医专科的医务人员共同协作完成, 在确定中医和西医治疗策略的基础上, 重视患者个体化特点, 根据 WD 患者不同的病期、表型、证型, 以及中药和西药的药效特点, 结合针灸推拿、康复等治疗方法, 制定中西医结合治疗 WD 的有针对性具体方案, 提高临床整体疗效, 发挥中西医结合治疗的优势。

6 诊疗流程



附录 A（资料性）编制方法

一、指南制订的原则

本指南经中国中西医结合学会立项通过，由安徽中医药大学第一附属医院杨文明教授牵头，成立指南制定小组，组织全国神经内科、肝病科等领域专家，经过问卷调查、专家咨询、专家论证等规范化程序而制订。本指南的设计与制订步骤参考国际临床指南、中国中西医结合学会发布的《中国中西医结合学会团体标准管理办法（试行）》等标准和要求。由于 WD 是临床罕见的疑难病，目前缺乏高质量的临床研究，本指南的制定主要基于现有大宗病例报道基础上，参考 2008 年中华医学会神经病学分会发布的《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》，2008 年美国肝病学会发布的《Wilson 病诊疗指南》，2012 版欧洲肝脏病学会《Wilson 病临床诊疗指南》，《2019 年印度国家肝病研究学会/印度儿科胃肠病、肝病和营养学会/印度运动障碍学会临床实践指南：Wilson's 病的管理》、《肝豆状核变性诊疗方案》、《肝豆状核变性中医临床路径》，通过检索并纳入最新的研究成果，遵循“循证为主、共识为辅，经验为鉴”的原则进行制订，同时产生推荐意见，在此基础上撰写征求意见稿，广泛征求意见并完成同行评议和修订，形成送审稿，最后组织专家论证并再次修订，形成发布稿。

二、推荐意见形成过程

通过临床调查问卷，筛选获得临床问题，制订文献检索策略，进行文献检索，检索至 2020 年 4 月，通过归纳分析，确定证据等级，经过专家共识会，根据证据的质量，干预措施的利弊平衡，患者的价值观，医疗资源和成本的情况，最终形成指南推荐意见。

三、推荐强度和证据等级标准

本指南中的证据等级根据 GRADE 分级修订，参照目前国际通用的评价证据体的 GRADE 方法，有 5 项因素可影响随机对照试验的证据级别，证据体初始得分为 0 分，于各因素中根据证据体的风险严重程度降低 1-2 分。通过累计 5 项因素中证据体的所降低的总分，最终决定其证据级别，分为 A（高质量）、B（中等质量）、C（低质量）、D（极低质量）4 个级别，推荐强度分为强推荐和弱推荐 2 个级别（表 1 和表 2）。中医药治疗方法缺乏高等级证据时，在循证医学原则指导下，充分考虑中医治疗的现状和经验，并通过专家充分讨论达成共识，形成推荐建议。

表 1 GRADE 影响证据级别的因素

降低因素	严重程度	降低等级
偏倚风险	严重	-1
不一致性		
不直接性		
不精确性	非常严重	-2
发表偏倚		

表 2 推荐意见的证据等级及推荐等级

级别	详细说明
证据级别	
A 高质量	非常确信真实的效应值接近效应估计值
B 中等质量	对效应估计值我们有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性
C 低质量	我们对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同
D 极低质量	我们对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同
推荐强度	
1 强推荐	充分考虑到了证据的质量和患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
2 弱推荐	证据价值参差不齐推荐意见存在不确定性或推荐的治理意见可能会有较高的成本疗效比等更倾向于较低等级的推荐

附录 B（资料性）证据综合报告

临床问题1：哪些人群需要重点筛查肝豆状核变性？

临床问题1证据概要表

基础问题	哪些人群需要重点筛查肝豆状核变性？
研究类型及数量	横断面研究 16 篇文献
统计分析结果	文献报道中经确诊的 WD 患者年龄最小者仅 9 个月，最年长者 80 岁。10 岁以前发病者多以肝损害、肝硬化、脾肿大为首发症状，10 岁以后发病者多以神经精神障碍为首发症状，少数患者出现不明原因反复发作溶血性贫血，对不明原因的肝功能异常、肝硬化、脾肿大、锥体外系症状、精神异常、溶血性贫血等患者须考虑是否为 WD。大部分无临床症状的 WD 患者的同胞在家族筛查中被发现。
结论	对 3~45 岁不明原因的肝功能异常、肝硬化、脾肿大、锥体外系症状、精神异常、溶血性贫血患者须考虑是否为 WD，必须进行重点筛查。WD 阳性家族史是间接证据。

临床问题 2：K-F 环是否是诊断肝豆状核变性的必要条件？

临床问题2证据概要表

基础问题	K-F 环是否是诊断肝豆状核变性的必要条件？
研究类型及数量	横断面研究 1 篇
统计分析结果	K-F 环通常被认为是 WD 患者的特征性表现，但 K-F 环亦可见于其他疾病，如原发性胆汁性肝硬化、隐源性肝硬化、慢性活动性肝病和新生儿肝炎等。此外，约 50% 的肝型 WD 患者可无此环。有研究纳入 924 例 WD 患者，分为肝型、脑型、脑-内脏型，其中 K-F 环阴性 WD 患者（130 例，14.1%），平均病程为（14.9±27.3）个月，K-F 环阳性 WD 患者（794 例，85.9%），平均病程为（32.0±50.5）个月，两者之间有统计学差异（ $F=34.69$ ， $P=0.00$ ）。
结论	K-F 环对 WD 诊断有高度特异性，但 K-F 环阴性不能除外 WD 诊断。

临床问题2证据概要表

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
	WD 患者	无	无	K-F 环
研究类型及数量	横断面研究			
效应值及可信区间	研究纳入 924 例 WD 患者，分为肝型、脑型、脑-内脏型，其中 K-F 环阴性 WD 患者（130 例，14.1%），平均病程为（14.9±27.3）个月，K-F 环阳性 WD 患者（794 例，85.9%），平均病程为（32.0±50.5）个月，两者之间有统计学差异（ $F=34.69$ ， $P=0.00$ ）。			
证据等级	C 级			
是否升级或降级	无			
升级或降级因素	无			
结论	K-F 环对 WD 诊断有高度特异性，但 K-F 环阴性不能除外 WD 诊断。			

临床问题 3：血清铜蓝蛋白数值下降在肝豆状核变性诊断中的价值？

临床问题3证据概要表-1

基础问题	血清铜蓝蛋白数值下降在肝豆状核变性诊断中的价值？
研究类型及数量	队列研究 1 篇
统计分析结果	3861 名受试者，统计分析表明当血清铜蓝蛋白水平<130 mg/L 时，具有非常高的灵敏度、特异性和准确度。
结论	血清铜蓝蛋白低于 130 mg/L 是中国 WD 患者诊断的最佳截断值，铜蓝蛋白值正常不能排除 WD 诊断，需要进一步检查确认是否为 WD。

临床问题3证据概要表-2

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
	WD患者	无	无	血清铜蓝蛋白水平
研究类型及数量	队列研究 1 篇			
效应值及可信区间	血清铜蓝蛋白水平低于0.2 g/L的常规截止值准确率为81.9%，导致假阳性率为30.5%。根据ROC分析，将WD患者与其他参与者区分开来的最佳血清铜蓝蛋白截止值为0.13g/L。该截止值的AUC值最高（0.99），敏感性为97.0%，特异性为96.1%。此外，它还防止了对492名假阳性患者进行不必要的进一步调查和治疗。			
证据等级	B级			
是否升级或降级	无			
升级或降级因素	无			
结论	血清铜蓝蛋白水平极低(50mg/L)是诊断肝豆状核变性的强有力证据，血清铜蓝蛋白低于130mg/L是中国WD患者诊断的最佳截断值，铜蓝蛋白值正常不能排除WD诊断。			

临床问题 4：尿铜增加在肝豆状核变性诊断中有何价值？

临床问题4证据概要表-1

基础问题	尿铜增加在肝豆状核变性诊断中有何价值？
研究类型及数量	队列研究 1 篇
统计分析结果	研究纳入 49 例 WD 患者和非 WD 患者 282 例，观测两组 24 小时尿铜，其中 WD 组 24 小时尿铜 $791.9 \pm 1423.6 \mu\text{g}$ ，非 WD 组 $92.5 \pm 101.5 \mu\text{g}$ ，两组差异有统计学意义。
结论	因此尿铜对 WD 的诊断有重要的意义，由于 WD 与其他肝病的尿铜有明显的重叠范围，故仅凭尿铜数值难以确定或排除 WD，研究表明，尿铜水平越高，对 WD 诊断的特异性越强。

临床问题4证据概要表-2

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
	WD患者	无	无	尿铜
研究类型及数量	队列研究 1篇			
效应值及可信区间	研究纳入49例WD患者和非WD患者282例, 观测两组24小时尿铜, 其中WD组24小时尿铜 $791.9 \pm 1423.6 \mu\text{g}$, 非WD组 $92.5 \pm 101.5 \mu\text{g}$, 两组差异有统计学意义。			
证据等级	C级			
是否升级或降级	无			
升级或降级因素	无			
结论	因此尿铜对WD的诊断有重要的意义, 由于WD与其他肝病的尿铜有明显的重叠范围, 故仅凭尿铜数值难以确定或排除WD, 研究表明, 尿铜水平越高, 对WD诊断的特异性越强。			

临床问题 5: 对于尚不能确诊肝豆状核变性的患者, 青霉胺负荷试验诊断价值如何?

临床问题5证据概要表-1

基础问题	对于尚不能确诊肝豆状核变性的患者, 青霉胺负荷试验诊断价值如何?
研究类型及数量	病例观察研究 2 篇
统计分析结果	上世纪九十年代的另一研究纳入 17 例儿童 WD 患者, 结果表明青霉胺负荷试验特异性为 98.2%, 敏感性为 88.2%, 并确定 24 小时尿铜大于 $1600 \mu\text{g}$, 对 WD 有肯定的诊断价值, 此后又有多个研究均得出结论青霉胺负荷试验作为一种无创性检查, 具有较高的特异性和敏感性, 易于操作, 便于推广, 其对 WD 患者尤其儿童 WD 患者的诊断具有高度价值。因此对 24 小时尿铜 $< 100 \mu\text{g}$ 的疑似 WD 患者可行青霉胺负荷试验, 以获得进一步诊断依据。
结论	确定 24 小时尿铜大于 $1600 \mu\text{g}$, 对 WD 有肯定的诊断价值。

临床问题5证据概要表-2

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
	WD患者	青霉胺负荷剂量	无	尿铜
研究类型及数量	病例观察研究 5篇			
效应值及可信区间	上世纪九十年代的另一研究纳入17例儿童WD患者, 结果表明青霉胺负荷试验特异性为98.2%, 敏感性为88.2%。			
证据等级	C级			
是否升级或降级	无			
升级或降级因素	无			
结论	确定24小时尿铜大于 $1600 \mu\text{g}$, 对WD有肯定的诊断价值。			

临床问题 6: 肝豆状核变性患者脑部影像学的诊断价值?

临床问题6证据概要表

基础问题	对于尚不能确诊肝豆状核变性的患者，青霉胺负荷试验诊断价值如何？
研究类型及数量	横断面研究 6 篇
统计分析结果	<p>一项研究纳入 330 例 WD 患者，分析颅脑 MRI 成像特点，结果显示 330 例患者中仅 15 例 MRI 未出现异常，315 例均出现部位不一、程度不同的头颅磁共振的异常信号。其中壳核异常 275 例（83.3%）、脑干 189 例（57.3%）、尾状核 126 例（38.2%）、丘脑 124 例（37.6%）、脑萎缩 112 例（33.9%）、苍白球 45 例（13.6%）、脑软化 11 例（3.3%）、小脑 7 例（2.1%）、其他异常 44 例（13.3%）。脑干异常信号中中脑 145 例（76.7%）、桥脑 89 例（47.1%）、延髓 2 例（1.1%），315 例 WD 患者头颅异常信号中 291 例显示对称性或近似对称性 T1 低信号，T2 高信号，24 例高低混杂信号。病灶形态多呈蜂窝状、荚膜状、斑点状、条索状。</p> <p>另一项研究观察了肝型（97 例）和无症状型 WD（28 例）颅脑 MRI 表现，结果显示 125 例患者中有 108 例（87.8%）有脑部异常信号改变，主要集中在壳核，信号改变主要为对称性 T1 低信号和 T2 高信号，病程与脑干、壳核相关，发病年龄与壳核、苍白球、尾状核相关。</p>
结论	表明肝型和无症状型 WD 临床虽无神经系统表现，但大部分患者已存在脑部的亚临床损害，出现颅脑 MR 影像学异常。

临床问题6证据概要表

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
	WD患者	无	无	MR影像反应损伤结果
研究类型及数量	横断面研究			
效应值及可信区间	<p>一项研究纳入 330 例 WD 患者，分析颅脑 MRI 成像特点，结果显示 330 例患者中仅 15 例 MRI 未出现异常，315 例均出现部位不一、程度不同的头颅磁共振的异常信号。其中壳核异常 275 例（83.3%）、脑干 189 例（57.3%）、尾状核 126 例（38.2%）、丘脑 124 例（37.6%）、脑萎缩 112 例（33.9%）、苍白球 45 例（13.6%）、脑软化 11 例（3.3%）、小脑 7 例（2.1%）、其他异常 44 例（13.3%）。脑干异常信号中中脑 145 例（76.7%）、脑桥 89 例（47.1%）、延髓 2 例（1.1%），315 例 WD 患者头颅异常信号中 291 例显示对称性或近似对称性 T1 低信号，T2 高信号，24 例高低混杂信号。病灶形态多呈蜂窝状、荚膜状、斑点状、条索状。</p> <p>另一项研究观察了肝型（97 例）和无症状型 WD（28 例）颅脑 MRI 表现，结果显示 125 例患者中有 108 例（87.8%）有脑部异常信号改变，主要集中在壳核，信号改变主要为对称性 T1 低信号和 T2 高信号，病程与脑干、壳核相关，发病年龄与壳核、苍白球、尾状核相关。</p>			

证据等级	B级
是否升级或降级	无
升级或降级因素	无
结论	表明肝型和无症状型WD临床虽无神经系统表现，但大部分患者已存在脑部的亚临床损害，出现颅脑MR影像学异常。

临床问题 7：肝脏铜的组织化学染色诊断肝豆状核变性意义如何？

临床问题7证据概要表

基础问题	肝脏铜的组织化学染色诊断肝豆状核变性意义如何？
研究类型及数量	横断面研究 1 篇
统计分析结果	一项研究采用三种铜染色方法（红氨酸法、罗丹宁法、Timm 银染法）对铜累积性肝病进行铜染色分析，243 例肝穿标本中包括 29 例肝豆状核变性和 214 例原发性胆汁性胆管炎，红氨酸法检出阳性 142 例（58.4%），其中肝豆状核变性 21 例（72.4%），原发性胆汁性胆管炎 121 例（56.5%）；罗丹宁法阳性 136 例（56.0%），其中肝豆状核变性 20 例（68.9%），原发性胆汁性胆管炎 116 例（54.2%）；Timm 银染法阳性 155 例（63.8%），其中肝豆状核变性 23 例（79.3%），原发性胆汁性胆管炎 214（61.7%）例。Timm 银染法对铜颗粒检出率最高，但 3 组的阳性率差异无统计学意义（ $\chi^2=1.705$ ， $P=0.426$ ）。
结论	肝脏铜的组织化学染色只能为 WD 的诊断提供支持证据。

临床问题7证据概要表

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
	WD患者	红氨酸法	罗丹宁法、Timm 银染法	铜染色解果
研究类型及数量	横断面研究			
效应值及可信区间	243 例肝穿标本中包括 29例肝豆状核变性和 214例原发性胆汁性胆管炎，红氨酸法检出阳性142例（58.4%），其中肝豆状核变性21例（72.4%），原发性胆汁性胆管炎121例（56.5%）；罗丹宁法阳性136 例（56.0%），其中肝豆状核变性20例（68.9%），原发性胆汁性胆管炎116 例（54.2%）；Timm银染法阳性155例（63.8%），其中肝豆状核变性23例（79.3%），原发性胆汁性胆管炎 214（61.7%）例。			
证据等级	C级			
是否升级或降级	无			
升级或降级因素	无			
结论	肝脏铜的组织化学染色只能为WD的诊断提供支持证据。			

临床问题 8：基因检测在诊断肝豆状核变性中担任何种角色？

临床问题8证据概要表-1

基础问题	基因检测在诊断肝豆状核变性中担任何种角色？
研究类型及数量	横断面研究 1 篇
统计分析结果	一项研究收集中国 30 个省份和地区 1302 例临床确诊肝豆状核变性患者，采用 Sanger 测序方法进行 <i>ATP7B</i> 基因突变分析，并对临床起病特征分析。其中 1167 个病例发现两个突变，115 个病例发现 1 个突变，20 个病例未发现突变。表明 1167 例患者可通过 Sanger 测序检测获得临床 WD 诊断，尚有 135 例不能通过 Sanger 测序方法来证实 WD。
结论	Sanger 检测未发现突变或仅发现 1 个突变，不能完全排除本病。

临床问题8证据概要表-2

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
	WD患者	Sanger测序	临床确诊WD方案	<i>ATP7B</i> 基因突变数量
研究类型及数量	横断面研究			
效应值及可信区间	一项研究收集中国30个省份和地区1302例临床确诊肝豆状核变性患者，采用Sanger测序方法进行 <i>ATP7B</i> 基因突变分析，并对临床起病特征分析。其中1167个病例发现两个突变，115个病例发现1个突变，20个病例未发现突变。表明1167例患者可通过Sanger测序检测获得临床WD诊断，尚有135例不能通过Sanger测序方法来证实WD。			
证据等级	C级			
是否升级或降级	无			
升级或降级因素	无			
结论	Sanger检测未发现突变或仅发现1个突变，不能完全排除本病。			

临床问题 9：肝豆状核变性中医证候要素判定方法及中医证型分类？

临床问题9证据概要表

基础问题	肝豆状核变性中医证候要素判定方法及中医证型分类？
研究类型及数量	横断面研究 1 篇
统计分析结果	348 例肝豆状核变性患者的证候要素分布特点及组合规律、中医证候分型分布情况进行分析研究。研究表明 348 例肝豆状核变性患者共出现 18 种证候要素，其常见证候要素为肝、脑髓、脾、肾、痰浊、血瘀、血虚、湿热 8 种，病位证候要素前 5 位为肝、脑髓、脾、肾、胆，病因病性要素前 5 位为痰浊、瘀血、血虚、内湿、内热。肝豆状核变性证素组合形式有 6 种，单证形式前 3 位的为肝、脑髓、痰浊，两证组合形态前 3 位的为肝、脑髓、痰浊、

	<p>瘀血和瘀血、肝；三证组合形态前3位的为痰浊、肝、脑髓，痰浊、瘀血、肝和痰浊、瘀血、脑髓；而四证组合以痰浊、瘀血、脑髓、肝和内湿、内热、脑髓、肝最多见。</p> <p>肝豆状核变性中医证候分型出现频次前5位的依次为痰瘀互结、湿热内蕴、肝气郁结、脾肾阳虚、肝肾阴亏，覆盖全部病例的94.5%。</p>
结论	<p>肝豆状核变性证候要素评定标准可用于WD中医证候要素判定；</p> <p>肝豆状核变性临床常见证候特征，分为痰瘀互结、湿热内蕴、肝气郁结、脾肾阳虚、肝肾阴虚5种证型。</p>

临床问题 10: 中西医结合治疗肝豆状核变性干预时机？中西医结合治疗肝豆状核变性治疗原则和优势？

临床问题10证据概要表

基础问题	中西医结合治疗肝豆状核变性干预时机？中西医结合治疗肝豆状核变性治疗原则和优势？
研究类型及数量	RCT、病例对照研究
统计分析结果	<p>目前有多项临床研究采用中西医结合治疗肝豆状核变性，试验设计类型包括RCT试验、病例观察研究，对照组采用单纯西药治疗，治疗组在常规西药治疗基础上，西医内科基础治疗包括在饮食中减少铜的摄入的同时给予西药抑制铜吸收，促进体内铜的排泄，中医干预方法，包括中药汤剂、中成药、针刺等方案，观察患者的UWDRS评分、中医证候、24小时尿铜、肝功能等结局指标，结果表明中西医结合治疗无论在神经症状、肝脏功能、精神症状、中医证候等方面均优于单纯西药治疗，且具有较好安全性。</p>
结论	<p>本病一经诊断就应进行系统规范的治疗，越早越好，症状前期可采用中医药治疗，而症状期、恢复期、稳定期均可采用中医或中西结合进行治疗，终末期宜采用中西医结合治疗。</p> <p>西医主要采用内科治疗，治疗原则为减少铜的摄入和吸收，促进体内铜的排泄。中医采用扶正祛邪为治则，具体有补益肝（脾）肾、豁痰祛瘀、通腑解毒、清热利湿等治法。</p>

临床问题 11: 肝豆灵片或联合西药是否可以改善脑型或肝型肝豆状核变性患者中医证候、神经系统症状或肝功能指标？

临床问题11证据概要表

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
	WD患者	肝豆灵or肝豆灵联合西药基础治疗	西药基础治疗	中医证候评分、UWDRS评分、尿铜、肌张力评估、吞咽功能评定、肝脏纤维化指标、肝功能指标、步态障碍评定、认知功能评定。

研究类型及数量	RCT、病例对照研究 33项
效应值及可信区间	33项临床研究采用肝豆灵片治疗肝豆状核变性，共纳入1719例患者，其中采用肝豆灵片治疗的患者888例，采用西医基础治疗的患者831例，结局指标包括：中医证候评分、UWDRS评分、尿铜、肌张力评估、吞咽功能评定、肝脏纤维化指标、肝功能指标、步态障碍评定、认知功能评定。结果表明肝豆灵片或联合西药可以改善肝豆状核变性中医证候评分、神经症状和肝功能指标。
证据等级	最高证据等级质量为B
是否升级或降级	-
升级或降级因素	-
结论	肝豆灵片或联合西药可改善脑型和肝型WD患者的中医证候，神经症状和肝功能指标，用于WD患者的治疗。

临床问题 12： 肝豆扶木颗粒或联合西药是否可以改善肝型肝豆状核变性患者肝功能及肝纤维化指标？

临床问题12证据概要表

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
	WD患者	肝豆扶木汤+西药基础治疗	护肝片+西药基础治疗	总有效率 UWDRS 肝脏功能积分 中医证候积分
研究类型及数量	RCT、病例对照研究 33项			
效应值及可信区间	一项RCT研究纳入76例肝豆状核变性病例，治疗组40例，对照组36例，两组在西药驱铜治疗基础上，治疗组采用肝豆扶木汤，对照组采用护肝片，结果显示治疗组治疗WD肝纤维化的临床总有效率达70%，与对照组比较有非常显著性差异（ $P<0.01$ ），对WD肝纤维化患者UWDRS量表的肝脏功能积分较治疗前明显改善（ $P<0.01$ ），同时还可明显降低肝型WD肝纤维化患者中医证候积分值，并优于对照组（ $P<0.01$ ）。			
证据等级	B			
是否升级或降级	-1			
升级或降级因素	偏倚因素			
结论	在西医常规治疗基础上，应用肝豆扶木颗粒可以改善WD肝纤维化患者临床症状，以及相关理化指标			

临床问题 13： 肝豆片或联合西药是否可以改善肝豆状核变性患者神经系统症状，改善肝功能？

临床问题13证据概要表

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
	WD患者	肝豆片or肝豆灵联合西药基础治疗	西药基础治疗	Goldstein分级评分、胆汁铜、尿铜、粪铜、肝脏彩超

研究类型及数量	RCT、病例对照研究 33项
效应值及可信区间	33项临床研究采用肝豆灵片治疗肝豆状核变性，共纳入1719例患者，其中采用肝豆灵片治疗的患者888例，采用西医基础治疗的患者831例，结局指标包括：中医证候评分、UWDRS评分、尿铜、肌张力评估、吞咽功能评定、肝脏纤维化指标、肝功能指标、步态障碍评定、认知功能评定。结果表明肝豆灵片或联合西药可以改善肝豆状核变性中医证候评分、神经症状和肝功能指标。
证据等级	最高证据等级质量为B
是否升级或降级	-1
升级或降级因素	偏倚因素
结论	肝豆片或联合西药可以改善肝豆状核变性神经系统症状、改善肝功能、促进铜排泄。

临床问题 14: 对无症状WD患者，中药或中药联合锌剂治疗能否改善及延缓病情。

临床问题14临床问题证据概要表

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
	WD患者	中药或中药联合葡萄糖酸锌+基础治疗	西药基础治疗	肝功能指标
研究类型及数量	RCT、病例对照研究 7项			
效应值及可信区间	采用中药或联合葡萄糖酸锌治疗，研究表明中药或中药联合锌剂可以改善无症状WD患者肝功能等指标，延缓病情发展。			
证据等级	多项研究中最高证据等级质量为B			
是否升级或降级	-1			
升级或降级因素	偏倚风险			
结论	中药或中药联合锌剂可以改善无症状WD患者肝功能等指标。			

临床问题 15: 除中药外，推荐常规WD的治疗西药有哪些？

临床问题15临床问题证据概要表

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
	WD患者	青霉胺、二巯丙磺钠、二巯丁二酸等	基础西药治疗	对比有效率、副作用等
研究类型及数量	RCT、病例对照研究			

效应值及可信区间	<p>一项研究纳入 WD 患者 40 例（其中脑型 32 例，肝型 8 例），对 WD 患者进行神经症状评分，测定脑脊液铜、血清铜、24h 尿铜、脑脊液和血清神经元特异性烯醇化酶（NSE）、血脑屏障指数，使用青霉胺治疗 3 个月后，再次进行神经症状评分，结果 15 例（46.9%）脑型 WD 患者使用 PCA 治疗后出现神经症状加重。</p> <p>一项研究纳入 130 例 WD 病人随机分 3 组。A 组 50 例采用 DMPS，B 组 40 例采用 DMSA，C 组 40 例采用 PCA。治疗 4 周后以改良 Goldstein 法判断疗效。结果显示 A 组总有效率 78% 与 B 组的 75% 相似（$P>0.05$），均优于 C 组的 58%（$P<0.05$），A、B 组不良反应低于 C 组（$P<0.05$），DMSA 和 DMPS 疗效相当，较 PCA 更有效且安全。</p> <p>一项研究^[32]纳入 120 例 WD 患者，A 组 60 例采用 DMSA 750mg，口服，bid；B 组 60 例用 PCA 250mg，口服，qid，维持治疗时间 6 个月~3 年，6 个月~2 年和 >2 年，以改良 Goldstein 分级法判断疗效。结果显示 A 组 2 个治疗时间段的总有效率分别为 80% 和 85%，B 组为 58% 和 59%，差异均有显著意义（$P<0.05$），且 A、B 2 组不良反应发生率分别为 15% 和 37%（$P<0.05$），表明 DMSA 长期疗效优于 PCA，尤其适用于 PCA 治疗无效者。</p> <p>一项研究纳入 20 例 WD 患者口服葡萄糖酸锌 1.6g/d，结果显示 14 例症状改善。治疗前后对比，血清铜降低显著（$P<0.05$），24h 尿排铜显著增高（$P<0.01$）。认为口服葡萄糖酸锌可替代硫酸锌治疗 WD。</p>
证据等级	B
是否升级或降级	-1
升级或降级因素	偏倚风险
结论	西药依据作用机制不同主要分为促进铜排泄和阻止铜吸两类。前者能强力促进体内铜离子排出，如青霉胺(Penicillamine, PCA)、二巯丙磺钠(Sodium dimercaptosulphonate, DMPS)、二巯丁二酸(Dimercaptosuccinic acid, DMSA)等；后者可阻止肠道对外源性铜吸收，如锌剂、四硫钼酸盐。

临床问题16：肝豆状核变性外科治疗包括哪些，围手术期的中药应用能否提高WD脾肿大、脾功能亢进患者临床疗效和手术成功率？

临床问题16临床问题证据概要表

临床问题	P（研究对象）	I（干预措施）	C（对照措施）	O（结局指标）
	WD患者	中药+外科治疗 或肝移植术	外科治疗	24小时尿铜
研究类型及数量	RCT、回顾性分析			

效应值及可信区间	<p>一项 RCT 研究观察 WD 合并脾肿大、脾功能亢进患者围手术期肝豆灵片干预的临床效果，纳入 60 例，治疗组合对照组各 30 例。对照组采用西药驱铜等常规治疗 4 个疗程（8 天为 1 个疗程）后行脾切除手术治疗，手术后第 1 周末开始常规驱铜药物治疗，继续用药 2 个疗程；治疗组采用与对照组相同用药方案的基础上加用肝豆灵片治疗。观察临床疗效、24 h 尿铜、周围血常规、肝功能、门静脉血流量等指标变化。计量资料 2 组间比较采用成组设计 t 检验，计数资料 2 组间比较采用卡方检验。结果显示治疗组总有效率为 90% (27/30)，明显高于对照组的 60% (18/30)，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.43, P = 0.03$)。术后 2 个疗程末治疗组 24 小时尿铜明显低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肝豆灵片能够提高 WD 合并脾大、脾功能亢进脾切除患者的临床疗效，保证了 WD 脾切除手术的成功。</p> <p>另一项回顾性分析对 WD 肝移植手术的 15 例患者的临床结局进行报道，除 1 例围手术期死亡外，余 14 例术后 1 个月肝功能较术前明显改善，血清铜蓝蛋白水平明显升高，恢复至正常水平。结果显示原位肝移植术能有效改善 WD 患者的铜代谢功能、肝功能状况及神经精神症状，提高患者的生活质量及远期生存率。大量研究表明中西医结合内科治疗 WD 具有疗效优，安全性高的特点，因此外科治疗，特别是肝移植治疗仅适用于暴发性肝衰竭的 WD 患者和络合剂治疗无效的终末期 WD 患者。</p>
证据等级	研究中最高证据等级质量为 B
是否升级或降级	-1
升级或降级因素	偏倚风险
结论	中药肝豆灵片能够提高 WD 合并脾大、脾功能亢进脾切除患者的临床疗效，保证了 WD 脾切除手术的成功。

临床问题 17: 针刺治疗能否改善脑型 WD 患者运动功能，提高生活质量？

临床问题 17 临床问题证据概要表

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
	WD 患者	针刺联合 DMPS 治疗	DMPS 治疗	改良的 Ashworth 量表 (MAS) 和 BurkeFahn-Marsden 肌张力障碍评分量表 (BFMDRS)
研究类型及数量	RCT 6 篇			

效应值及可信区间	<p>一项RCT研究纳入60例WD患者,针刺组30例采用针刺联合DMPS治疗。药物组采用DMPS治疗,共治疗24天,采用改良的Ashworth量表(MAS)和BurkeFahn-Marsden肌张力障碍评分量表(BFMDRS)评估肌张力障碍观察运动功能改善情况,治疗前,针刺组和药物组的MAS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比,针刺组(2.63 ± 0.76 vs 4.50 ± 0.78)和药物组(3.30 ± 0.65 vs 4.40 ± 0.77)治疗后MAS评分均显著降低($P<0.05$),针刺组MAS评分明显低于药物组($P<0.01$)。治疗前两组BFMDRS评分无显著差异($P>0.05$),治疗后针刺组(64.97 ± 14.26 vs 85.23 ± 16.99)和药物组(11.33 ± 2.60 vs 75.40 ± 16.25)的BFMDRS评分均显著低于药物组($P<0.05$),表明针刺与西药联合治疗对湿热内蕴型WD脑型肌张力障碍有明显疗效,可改善患者运动功能,提高WD患者生活质量。</p>
证据等级	研究中最高证据等级质量为B
是否升级或降级	-1
升级或降级因素	偏倚风险
结论	针刺治疗对脑型WD患者的运动功能康复有一定的改善作用。

临床问题 18: 中药治疗肝豆状核变性是否存在禁忌证?

临床问题18证据概要表

基础问题	中药治疗肝豆状核变性是否存在禁忌证?
研究类型及数量	数据挖掘研究
统计分析结果	<p>一项中医治疗肝豆状核变性用药规律数据挖掘研究,共纳入符合条件的WD病例3985例,处方涉及403味中药,总应用频次48468次,使用频次前8位的中药为大黄、黄连、黄芩、穿心莲、半枝莲、绵萆薢、丹参、片姜黄,未见虫类药、贝壳类药、软体动物类中药的使用。</p>
结论	未见虫类药、贝壳类药、软体动物类中药的使用

附录 C（规范性）引用的相关标准

GB/T 1.1-2020 标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则

GB/T 7714-2015 文后参考文献著录规则

GB/T 16751.2-1997 中医临床诊疗术语 第 2 部分：证候（2020 修订版）

肝豆状核变性的诊断与治疗指南（2008 年）

肝豆状核变性诊疗方案（2011 年）

肝豆状核变性中医临床路径（2011 年）

附录 D (资料性) 缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
HLD	Hepatolenticular degeneration	肝豆状核变性
WD	Wilson disease	Wilson 病
K-F Ring	Kayser-Fleisher ring	K-F 环
PCA	Penicillamine	青霉胺
DMPS	Sodium dimercaptosulphonate	二巯丙磺钠
DMSA	Dimercaptosuccinic acid	二巯丁二酸
TM	Tetrathiomolybdate	四硫钼酸盐

参考文献

- [1] Leggio L, Gasbarrini G, Addolorato G. Wilson's disease[J]. Lancet. 2007. 369(9565):902.
- [2] Lutsenko S, Petris MJ. Function and regulation of the mammalian copper-transporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches[J]. The Journal of membrane biology. 2003. 191(1): 1-12.
- [3] Liu J, Luan J, Zhou X, et al. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease[J]. Intractable Rare Dis Res. 2017. 6(4):249-255.
- [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.
- [5] European Association For study of liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease[J]. J Hepatol. 2012. 56(3):671-685.
- [6] Aabha N, Sen SM, John M, 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]. Journal of clinical and experimental hepatology, 2019, 9(1):74-98.
- [7] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 北京. 人民卫生出版社. 2015: 201.
- [8] Haj M, Hart M, Rockey DC. Development of a novel clinical staging model for cirrhosis using the Nationwide Inpatient Sample[J]. Journal of investigative medicine .2018. 66(6): 992-997.
- [9] 杨文明, 鲍远程, 张波, 等. 肝豆状核变性诊疗方案[J]. 中医药临床杂志. 2012. 24(11): 1130-1131.
- [10] 胡纪源, 周志华, 韩咏竹, 等. 肝豆状核变性患者中医证型与血尿酸、Goldstein 分级的关系[J]. 中国中西医结合杂志. 2015. (11):1335-1339.
- [11] 杨文明, 黄鹏, 王峻峰. 统一 Wilson 病评定量表(神经功能评分)[J]. 中医药临床杂志. 2012. 24(11):1132-1135
- [12] 周志华, 胡纪源, 韩咏竹, 等. 肝豆状核变性患者角膜 K-F 环分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(12):2271-2274.
- [13] Yang Y, Hao W, Wei T, et al. Role of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large Chinese study[J]. Frontiers in neurology. 2022;13:1058642.

- [14] 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(09):758-759.
- [15] 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.
- [16] 王伟. 330例肝豆状核变性(HLD)患者颅脑核磁共振成像特点及与临床相关性研究[D].安徽中医药大学,2015.
- [17] 方媛,李良勇,张静,等.肝型和无症状型肝豆状核变性颅脑磁共振分析[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(11):1013-1016.
- [18] 张亮,李慢,齐立明,陈佳敏,等.三种铜染色方法对铜累积性肝病的诊断价值分析[J].中华病理学杂志,2020,49(7):741-743.
- [19] Zhang SJ, Yang WM, Li X, et al. Clinical and genetic characterization of a large cohort of patients with Wilson's disease in China[J]. Transl Neurodegener. 2022, 11(1):13.
- [20] Zhang J, Li LY, Chen HZ, et al., Clinical efficacy and safety of Gandouling plus low-dose D-penicillamine for treatment of Wilson's disease with neurological symptoms[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 38(1):89-94.
- [21] 杨文明,方芳,汪美霞,等.肝豆扶木汤治疗 Wilson 病肝纤维化的临床研究[J].中医药临床杂志.2014.26(11): 1111-1113.
- [22] 韩咏竹,何光远,王训,等.中药肝豆片I号与二巯基丁二酸治疗肝豆状核变性疗效的比较[J].中国中西医结合杂志,1999(02):6-7.
- [23] 杨文明,陈彪.Wilson 病的临床特征及早期康复干预效应[J].中国临床康复,2005, 9(7):139-141.
- [24] 周香雪,李洵桦,梁秀龄,等.青霉胺治疗引起肝豆状核变性神经症状加重[J].中华神经科杂志,2008, 41(10):674-677.
- [25] 任明山,杨任民,张波,等.二巯丙磺钠与二巯丁二酸或青霉胺治疗肝豆状核变性的比较[J].中国新药与临床杂志,1998, 17(1):23-25.
- [26] 任明山,张志,蔡永亮,等.二巯丁二酸与青霉胺长期维持治疗肝豆状核变性疗效比较[J].中国新药与临床杂志,2000, 19(3):166-168.
- [27] 杨任民,鲍远程,胡纪原,等.葡萄糖酸锌治疗肝豆状核变性 31 例[J].新药与临床,1989, 8(4):

201-203.

[28] 马守亮,杨文明,韩辉,等.Wilson 病合并脾肿大、脾功能亢进患者脾切除术期肝豆灵片干预的临床效果.临床肝胆病杂志.2019.35(3):596-599.

[29] 毛家玺,邹游,郭闻渊.肝移植治疗肝豆状核变性的效果观察[J].临床肝胆病杂志,2017,33(10):1977-1980.

[30] 王萍,陈怀珍,李落意,等.针刺治疗湿热内蕴型肝豆状核变性脑型肌张力障碍——随机临床试验[J].世界针灸杂志:英文版, 2022, 32(3):6.

[31] 钱南南,魏涛华,杨文明,等.中医治疗肝豆状核变性用药规律数据挖掘研究[J].中国中医药信息杂志,2021,28(10):29-36.