

# 中国中西医结合学会团体标准

T/CAIM 002-2021

## 肝豆状核变性中西医结合诊疗指南

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

2021-8-11 发布

2021-8-23 实施

中国中西医结合学会 发布



# 目 次

前 言.....	I
引 言.....	II
1 范围.....	1
2 术语与定义.....	1
3 指南的制订方法.....	1
3.1 指南制订的原则.....	1
3.2 推荐意见形成过程.....	1
3.3 推荐强度和证据等级标准.....	2
4 诊断.....	2
4.1 概述.....	2
4.2 临床表现.....	3
4.3 临床分型.....	3
4.4 临床分期.....	4
4.5 辅助检查.....	4
4.6 西医诊断.....	6
4.7 证候诊断.....	6
4.8 病情程度评估.....	6
5 治疗.....	7
5.1 西药治疗.....	7
5.2 外科治疗.....	9
5.3 中药治疗.....	10
5.4 针灸推拿治疗.....	11
5.5 康复治疗.....	11
5.6 中西医结合治疗策略.....	11
参考文献.....	14



## 前 言

本指南按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第 1 部分：标准的结构和编写》规则起草。

本指南由中国中西医结合学会神经病学专委会提出。

本指南由中国中西医结合学会归口。

本指南起草单位：安徽中医药大学第一附属医院、首都医科大学附属北京地坛医院、中国科学技术大学附属第一医院、中国中医科学院西苑医院、福建中医药大学附属第二人民医院、复旦大学附属华山医院、北京中医药大学东直门医院、中山大学附属第一医院、首都医科大学宣武医院、福建医科大学附属第一医院、温州医科大学附属第二医院、浙江中医药大学附属第一医院、遵义医科大学附属医院、首都医科大学附属北京天坛医院、河北医科大学第二医院、上海中医药大学附属曙光医院、深圳市中医院、南方医科大学南方医院。

本指南主要起草人：杨文明、王宪波、汤其强、孙林娟、吴成翰、吴波水、邹忆怀、汪瀚、张成、张国梁、陈彪、林红、郑国庆、侯群、徐平、徐俊、高长玉、高月求、童光东、谢炜、鲍远程

## 引 言

肝豆状核变性，又名 Wilson 病 (Wilson's disease, WD)，是常染色体隐性遗传的慢性铜代谢障碍性疾病<sup>[1]</sup>。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全身症状<sup>[2]</sup>。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 1/10000 到 1/30000<sup>[3]</sup>。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，但在临床治疗过程中，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，使本病成为西医临床的难治性疾病。WD 是目前为数不多，中医药在遗传代谢性疾病中能发挥明显优势的病种，尤其是中西医结合治疗本病可以优势互补，发挥更好的 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》<sup>[4]</sup>，国外曾发布欧洲肝脏病学会 2012 版《Wilson 病临床诊疗指南》<sup>[5]</sup>，《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》<sup>[6]</sup>，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肝豆状核变性中西医结合诊疗经验的相关指南，迫切需要制定肝豆状核变性中西结合诊疗指南。

# 肝豆状核变性中西医结合诊疗指南

## 1 范围

本标准规定了肝豆状核变性的中西医结合诊断和治疗。

本标准适用于肝豆状核变性的中西医结合诊断与治疗。

## 2 术语与定义

下列术语和定义适用于本标准

### 2.1 肝豆状核变性 Hepatolenticular degeneration, HLD

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。

### 2.2 Wilson 病 Wilson' s disease, WD

又称肝豆状核变性。

## 3 指南的制订方法

### 3.1 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，组织全国本领域专家，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》<sup>[7]</sup>，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》<sup>[8]</sup>、《肝豆状核变性中医临床路径》<sup>[9]</sup>，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。

### 3.2 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。

### 3.3 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
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	进一步研究不大可能改变对该疗效评估结果的信心
B 中等质量	进一步研究有可能使我们对疗效评估结果的信心产生重要影响
C 低质量	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果且该评估结果很可能改变
D 极低质量	真实值可能与估计值大不相同，估计疗效结果很不确定
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疗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

## 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<sup>[10]</sup>，最年长者 74 岁<sup>[11]</sup>。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<sup>[12]</sup>。起病多缓慢，少数可由于外伤、感染等诱因而急性发病。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%的患者为无症状 WD 患者<sup>[13,14]</sup>，这些患者多在体检中偶然发现转氨酶升高，或者作为 WD 患者的同胞在家族筛查中被发现。

4.2.2 神经系统临床表现<sup>[15-22]</sup>：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。部分患者可有癫痫样发作。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、淡漠无情或痴呆表情等，晚期可发展成严重的痴呆，出现幻觉等。

4.2.3 肝脏损害临床表现：肝脏是本病首先累及的器官，多表现为非特异性慢性肝病症状群，如倦怠、无力、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昏迷等，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，持续性血清转氨酶增高；急性或慢性肝炎；肝硬化(代偿或失代偿)；甚至暴发性肝衰竭(伴或不伴溶血性贫血)<sup>[23-27]</sup>。

4.2.4 角膜色素环 (Kayser-Fleisher Ring, K-F Ring)<sup>[28,29]</sup>：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，约 50%的 WD 肝型患者可无此环。

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<sup>[30-35]</sup>。

## 4.3 临床分型<sup>[36]</sup>：

表 3 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<sup>[37]</sup>:

表 4 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：血清铜蓝蛋白值与病情、病程及排铜疗效无关，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  $< 0.2 \text{g/L}$ ；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期反应蛋白，属于炎性蛋白，后期炎性反应时可升至正常<sup>[38-40]</sup>。

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，血清铜氧化酶  $< 0.2$  活力单位；

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  $> 100 \mu\text{g}$ <sup>[41]</sup>。对一些尿铜改变不明显但临床怀疑为 WD 患者，可采用青霉胺负荷试验，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<sup>[42]</sup>。

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<sup>[43]</sup>。WD 患者肝铜含量多  $> 250 \mu\text{g/g}$  干重以上（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 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 肝脏检查：可有血清转氨酶、胆红素升高和(或)白蛋白降低；肝脏病理早期表现为脂肪增生和炎症，疾病可发展至肝硬化。

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，还可有不同程度的脑沟增宽、脑室扩大等<sup>[44-46]</sup>。

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 600 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<sup>[47-49]</sup>。

#### 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低于正常参考值下限（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项者可确诊为肝豆状核变性临床表现型；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，通过第⑥项确诊。

#### 4.7 证候诊断<sup>[8,9]</sup>:

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，肋下积块，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<sup>[50]</sup>:

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) [51]: 该量表分别从神经功能损伤、肝脏损伤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。

### 推荐意见：

推荐意见 1：对 3~45 岁不明原因的肝功能异常患者须考虑是否 WD (强推荐，证据等级 B)。

推荐意见 2：阳性家族史是 WD 的间接证据(强推荐；证据等级 B)。

推荐意见 3：K-F 环对 WD 有高度特异性，考虑 WD 患者其 K-F 环须裂隙灯检查证实，神经症状明显但 K-F 环阴性不能除外 WD 诊断 (强推荐；证据等级 B)。

推荐意见 4：血清铜蓝蛋白水平极低 (50mg/L) 是诊断 Wilson 病的强有力证据，铜蓝蛋白值临界或正常水平不能排除 WD 诊断，需要进一步检测确认是否为 WD (强推荐；证据级别 B)。

推荐意见 5：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测试，如 >40  $\mu\text{g}$  提示可能为 WD，需进一步复查 (强推荐；证据级别 B)。

推荐意见 6：对疑诊 WD 儿童可予青霉胺负荷试验，方法是先服青霉胺 500mg (体重不计)，12h 后再服 500mg，当日收集 24h 尿量测铜，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 (弱推荐；证据级别 B)。

推荐意见 7：对于有神经系统表现的 Wilson 病患者，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；对无神经系统症状且符合 Wilson 病的患者，也应进行此项检查 (强推荐；证据级别 C)。

推荐意见 8：肝脏铜的组织化学染色只能为 WD 的诊断提供支持证据 (弱推荐；证据等级 B)。

推荐意见 9：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。推荐 *ATP7B* 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 (强推荐；证据等级 B)。

## 5 治疗

### 5.1 西药治疗

#### 5.1.1 驱铜治疗

驱铜及阻止铜吸收的药物：①能强力促进体内铜离子排出，重金属络合剂如青霉胺、二巯丙磺钠、二巯丁二酸钠、二巯丁二酸等；②阻止肠道对外源性铜的吸收，如锌剂、四硫钼酸盐等。

(1) D-青霉胺 (Penicillamine, PCA)：PCA 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、病程及用药后尿排铜量等确定其服用剂量及服用持续时间<sup>[52-54]</sup>。

1) 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<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>。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。使用 PCA 过程中，建议每 2-4 周测 24h 尿铜作为调整药量的指标，如多次测定 24 h 尿铜量均为 200~500μg 左右，且症状稳定者，表示用量足够，可减量或间断用药，例如服两周停两周，或服 10d 停 10d。2) 不良反应：约 37%~50% 患者用药早期出现神经症状加重，其中约半数患者其加重的神经症状不可逆<sup>[55]</sup>。服药早期有恶心、纳差、呕吐、皮疹、发热等；长期服药可引起多种自身免疫疾病和血液疾病等。大约 10%~30% 患者因各种毒副反应而不能耐受 PCA。过敏反应(高热、皮疹)多在用药后数日发生，应立即停药。偶可进展为剥脱性皮炎，应紧急处理。过敏症状较轻者经抗过敏治疗、症状消失后再从小剂量 PCA 开始，逐渐加量，同时口服小剂量泼尼松<sup>[56]</sup>。3) 推荐用于：除严重肢体痉挛、畸形、严重构音障碍的脑型患者及对 PCA 过敏的患者慎用或不用外，其他类型 WD 患者均适用。由于 PCA 疗效肯定、药源充足、价较廉、使用方便，在我国目前仍作为治疗 WD 的主要药物。

(2) 二巯丙磺钠(Sodium dimercaptosulphonate, DMPS)<sup>[57,58]</sup>：DMPS 在各种排铜药物中，尿排铜量最高。DMPS 肌内注射或静注后血浓度迅速达高峰，5~6 小时大部分排出。1) 用法：DMPS 5mg/kg 溶于 5% 葡萄糖溶液 500 ml 中缓慢静滴，每日 1 次，6 d 为 1 疗程，连续注射 6~10 个疗程。2) 不良反应主要是食欲减退及轻度恶心、呕吐。约 5% 患者于治疗早期发生短暂神经系统症状加重。3) 推荐用于有轻、中、重度肝损害和神经和精神症状的 WD 患者。

(3) 二巯丁二酸钠(Sodium dimercaptosuccinate, Na-DMS)和二巯丁二酸(Dimercaptosuccinic acid, DMSA)<sup>[59]</sup>：此二种药物均为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。1) 用法：Na-DMS 既往常规静脉注射用药，近年药源困难，可选用 DMSA 胶囊 0.75~1.00g 口服 bid，儿童 70 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>，分 2 次用，可作为长期维持治疗。2) 不良反应主要是胃肠道和过敏等，约 55% 患者于治疗早期发生短暂神经系统症状加重。3) 推荐用于有轻-中度肝损害以及神经和精神症状的 WD 患者。

(4) 曲恩汀(Trientine)<sup>[60,61]</sup>：本药对铜的络合作用较青霉胺弱，不良反应则较青霉胺轻。1982 年美国 FDA 指定为对不能耐受青霉胺的 WD 患者的用药。本药价昂，药源困难，迄今在国内仍未有销售。推荐用于有轻、中、重度肝损害和神经精神症状的 WD 患者以及不能耐受青霉胺的 WD 患者。

(5) 锌制剂(Zinc preparations)<sup>[54,62]</sup>: 常用有硫酸锌(Zinc sulfate)、醋酸锌(Zinc acetate)、葡萄糖酸锌(Zinc gluconate)、甘草锌(Licorzine)等。1)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。如单用锌剂治疗 WD, 则 24 h 尿铜量少于 125 μg 提示治疗量已满意。2)不良反应: 锌剂不良反应较小, 主要有: 胃肠道刺激、口唇及四肢麻木感、免疫功能降低、血清胆固醇紊乱等。对胎儿无致畸作用。3)锌剂对 WD 的疗效确切、不良反应少, 近年已成为治疗下列类型 WD 的首选药物之一: 症状前患者、儿童肝型(只有持续转氨酶增高)患者、妊娠患者、不能耐受青霉胺治疗者、WD 各型的维持治疗。锌剂的缺点是起效慢(4-6 个月), 严重病例不宜作为首选。

(6) 四硫钼酸盐(Tetrathiomolybdate, TM): 能促进体内的金属铜较快排出, 改善 WD 的症状与青霉胺相当, 副作用则比青霉胺少得多。本药在国外仍未商品化, 至今国内未有使用的经验。推荐用于脑型患者的早期治疗。

### 5.1.2 对症治疗

(1) 震颤: 静止性且幅度较小的震颤, 首选苯海索口服 1mg, bid 开始, 渐加至 2-4mg, tid, 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、尤其是粗大震者, 首选氯硝西洋, 0.5mg, qd 或 bid, 逐渐加量, 不超过 2mg, tid。对精神较紧张患者可加用普萘洛尔 30~40 mg/d, 分 3-4 次服用。

(2) 肌张力障碍: 轻者可单用苯海索, 帕金森综合征者可用复方多巴制剂, 从小剂量起, 渐加至有效量。也可单用或合用多巴受体激动剂, 如吡贝地尔 50mg, qd 或 bid。以扭转痉挛、强直痉挛性斜颈为主者, 除上述药物外, 还可选用苯二氮卓类药物, 如氯硝西洋、硝西洋也可选用巴氯芬 5 mg, bid 开始, 可逐渐加至 10~20 mg, bid; 或乙哌立松 50mg / 次, tid, 儿童酌减。经上述治疗无效的局限性肌张力障碍并造成肢体畸形者可试用局部注射 A 型肉毒毒素。舞蹈样动作和手足徐动症: 可选用苯二氮卓类药物; 对无明显肌张力增高者也可用小量氟哌啶醇, 逐渐增量, 并用苯海索。

(3) 精神症状: 可选用奋乃静或利培酮等, 配用苯海索。对严重肌张力增高者可选用氯氮平或奥氮平。对淡漠、抑郁的患者可用抗抑郁药物, 如有抑郁与兴奋躁动交替者可加用丙戊酸钠或卡马西平。

(4) 肝脏损害: 绝大多数患者需长期保肝降酶治疗。

(5) 白细胞和血小板减少: 给予升白细胞药物, 仍不能纠正时应减用或停用青霉胺, 改用其他驱铜药物。如仍无效, 是因肝硬化门脉高压所致的, 可施行脾切除术, 或先行脾动脉栓塞。

(6) 暴发性肝功能衰竭: 迅速清除体内沉积的铜(血液透析、新鲜冰冻血浆进行血浆置换), 尽快实施肝脏移植手术。

### 5.2 外科治疗

对于严重脾肿大脾功能亢进患者可行脾切除术或部分脾动脉栓塞术，而围手术期中医药应用可较好保证上述手术成功，肝移植是治疗 WD 急性肝功能衰竭和络合剂治疗无效的终末期患者最有效的手段，但肝功能处于代偿期的患者，无论有无神经精神症状均不建议肝移植<sup>[63-66]</sup>。

### 5.3 中药治疗

#### 5.3.1 辨证论治

本病在中医学中属“肝风”病范畴<sup>[67]</sup>。其主要病机为先天禀赋不足，机体阴阳失和，脏腑功能失调，气血运化不畅，导致铜不能正常代谢排出，蓄积于体内而产生毒邪，诸证皆因之而起。临床遣方用药时应注意该病的用药警示，如一些平肝息风药如虫类药（僵蚕、蜈蚣、全蝎、地龙）、贝壳类药（龟板、鳖甲、珍珠母）及软体动物类（牡蛎）用于本病治疗后，病情往往加重，这是由于上述药物含铜量较高的缘故，故不宜应用于本病。一项 Meta 分析<sup>[68]</sup>显示中医药治疗 Wilson 病具有一定的疗效，在应用过程中注意辨证使用。

##### （1）湿热内蕴证

治法：清热化湿，通腑利尿。

推荐方药：肝豆汤<sup>[69-71]</sup>。生大黄 6g、黄连 6g、黄芩 9g、半枝莲 15g、穿心莲 15g、萆薢 30g。

##### （2）痰瘀互结证

治法：祛痰化瘀，活血散结。

推荐方药：肝豆灵汤<sup>[72-73]</sup>。郁金 10g、陈皮 12g、黄连 6g、生大黄 6g、莪术 10g、丹参 30g、姜黄 12g、金钱草 20g、泽泻 10g。

##### （3）肝气郁结证

治法：疏肝理气解郁。

推荐方药：柴胡疏肝散加减。柴胡 12g、当归 15g、白芍 12g、黄芩 12g、枳壳 20g、莪术 12g、香附 12g、郁金 12g。

##### （4）肝肾阴虚证

治法：滋补肝肾，育阴息风。

推荐方药：左归丸加减。熟地 15g、山茱萸 12g、山药 30g、枸杞子 15g、菟丝子 12g、牛膝 15g、狗脊 15g、玄参 12g、丹皮 12g、半枝莲 12g。

##### （5）脾肾阳虚证

治法：温补脾肾，化气行水。

推荐方药：济生肾气丸加减。干地黄 12g、山茱萸 12g、山药 30g、制附子 3g、肉桂 6g、泽泻 12g、茯苓

15g、丹皮 12g、川牛膝 15g、车前子 10g、白术 10g、生大黄 6g、半枝莲 15g。

### 5.3.2 固定方药治疗

(1) 肝豆灵片<sup>[74-81]</sup>: 由郁金, 陈皮, 黄连, 大黄, 莪术, 丹参, 姜黄等药物组成, 具有祛痰化瘀、活血散结之功效, 主要用于痰瘀互结证 WD 脑型或肝型患者。

(2) 肝豆扶木颗粒<sup>[82-84]</sup>: 由制何首乌、枸杞子、三七、土茯苓、白芍、郁金、柴胡组成, 具有补益肝肾、豁痰化瘀之功效, 主要用于 WD 肝纤维化肝肾亏虚、痰瘀互结证。

### 5.4 针灸推拿治疗

5.4.1 针灸治疗: 基本选穴风府、哑门、至阳三穴, 得气后出针。头部以四神聪, 加百会而取之。双上肢以外关、合谷、中渚、后溪而取之。双下肢以悬钟、三阴交、太冲、申脉而取之。震颤、痉挛、强直, 取百会、支沟、曲池。精神、智力障碍, 取上星、人中、神门。流涎、吞咽困难, 取廉泉、合谷、列缺。留针 45 分钟。

5.4.2 推拿治疗: 根据肢体强直, 肌张力障碍程度进行中医按摩循经治疗, 以不同手法以增加全关节活动度、缓解强直和被动运动等。按摩手法常用揉法、捏法、叩击法、擦法等。

### 5.5 康复治疗

#### 5.5.1 康复训练

言语训练: 构语障碍患者, 从单音节开始训练, 每天学习 1~2 个音节, 对暂时发不出音节者, 要先易后难, 逐渐练习。能讲简单词句者, 应鼓励并耐心训练患者多用语言与他人交流, 还可采用朗诵书报来训练发声。

#### 5.5.2 吞咽障碍训练

(1) 空咽法: 指导患者闭口, 用鼻深吸一口气后完全屏住呼吸, 做吞咽动作, 吞咽后立即咳嗽 2~3 次。

(2) 发音法: 面对镜子进行紧闭口唇训练, 口唇前突发“Wu”音, 再向两侧旁拉发“Yi”音。

冷刺激法: 用冰喉镜或冰金属勺柄刺激上腭底部以诱发吞咽反射。

5.5.3 肢体功能训练: 尽早进行肢体被动运动训练。以上肢为主的扭转痉挛者, 可在他人帮助下用手、肘起坐, 在靠背椅上训练坐位平衡; 抓持餐具(匙、叉)将食物送进口内, 进行就餐训练, 鼓励患者咀嚼并吞咽软食, 完成吃饭的各种动作。以下肢为主的扭转痉挛者, 需逐步训练站立和步行, 足下垂患者穿木制鞋, 将足固定在功能位。对较轻、能坐起者可训练坐位平衡, 并坐着完成日常自我生活活动。鼓励患者扶杖或在别人搀扶下行走; 对能独立行走者, 可做上肢摆动和下蹲运动; 对轻度肢体功能障碍者, 可循序渐进木板地、水泥地、碎石路上行走训练, 在他人帮助下做单腿站立、单腿跳、慢步跑等运动。

### 5.6 中西医结合治疗策略

5.6.1 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（表）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。

5.6.2 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。

5.6.3 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。

#### **推荐建议：**

推荐意见 10：本病一经诊断就应进行规范的系统治疗，越早越好。治疗原则为减少铜的摄入和吸收，促进体内铜的排泄（强推荐；证据级别 B）。

推荐意见 11：中西医结合治疗 Wilson 病具有较好的疗效，优于单纯西药治疗，在应用过程中注意辨证使用，无症状期即可以使用中医药干预，推荐全程采用中医或中西医结合方法进行治疗（强推荐；证据级别 A）。

推荐意见 12：肝豆灵片或联合西药可用于脑型和肝型 WD 患者的治疗（强推荐；证据级别 B）。

推荐意见 13：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（强推荐；证据级别 B）。

推荐意见 14：无症状 WD 患者，推荐中药或中药联合锌剂治疗（强推荐；证据级别 B）。

推荐意见 15：肝型 WD 患者，全程推荐使用中药，症状较轻者也可应用锌剂；持续血清转氨酶升高或伴有肝纤维化、肝硬化，推荐青霉胺、DMPS 联合中药治疗；伴门脉高压脾肿大，拟脾切除术或者脾动脉栓塞术者，围手术期依据病情推荐使用中药治疗（强推荐；证据级别 B）。

推荐意见 16：脑型 WD 患者，推荐中药联合西药如 DMPS、DMSA、曲恩汀或 TM、锌剂治疗，同时可进行康复治疗和对症处理；口-下颌肌张力障碍、严重扭转痉挛，在中药应用基础上，推荐使用 DMPS、锌剂或 TM，不宜使用 PCA 口服治疗（强推荐；证据级别 B）。

推荐意见 17：肝移植适用于出现暴发性肝衰竭的 WD 患者（强推荐；证据级别 B）。

推荐意见 18：针灸推拿治疗、康复治疗对脑型 WD 患者康复有一定的疗效（强推荐；证据级别 B）。

推荐意见 19：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，因上述

药物含铜量高，故不推荐应用于本病。(强推荐；证据级别 A)。

**本指南项目负责人：**杨文明（安徽中医药大学第一附属医院）

**本指南制定专家组：（按姓氏笔画排序）：**王宪波（首都医科大学附属北京地坛医院）、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）、陈彪（首都医科大学宣武医院）、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）、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）、童光东（深圳市中医院）、谢炜（南方医科大学南方医院）、鲍远程（安徽中医药大学第一附属医院）

**利益冲突：**无

## 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]. *J Membr Biol*. 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]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(1):74-98.
- [7] Roberts EA, Schilsky ML. AASLD PRACTICE GUIDELINES A Practice Guideline on Wilson Disease[J]. *Hepatology*. 2008. 47: 2094-2108.
- [8] 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.
- [9] 杨文明, 鲍远程, 张波等. 肝豆状核变性中医临床路径[J]. *中医药临床杂志*. 2012. 24(11): 1127-1129.
- [10] Kim JW, Kim JH, Seo JK, et al. Genetically confirmed Wilson disease in a 9-month old boy with elevations of aminotransferases[J]. *World J Hepatol*. 2013. 5(3): 156-159.
- [11] Lin LJ, Wang DX, Ding NN, et al. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases[J]. *Neurol Res*. 2014. 36(2):157-163.
- [12] Dzieżyc K, Litwin T, Członkowska A. Other organ involvement and clinical aspects of Wilson disease[J]. *Handb Clin Neurol*. 2017. 142:157-169.
- [13] Lin L, Wang D, Ding N, et al. Hepatic Manifestations in Wilson's Disease: Report of 110 Cases[J]. *Hepatogastroenterology*. 2015. 62(139): 657-660.
- [14] Medici V, Trevisan CP, D'Incà R, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience[J]. *J Clin Gastroenterol*. 2006. 40(10): 936-941.
- [15] Lorincz MT. Recognition and treatment of neurologic Wilson's disease[J]. *Semin Neurol*. 2012. 32(5): 538-543.
- [16] Litwin T, Członkowska A. Wilson disease-factors affecting clinical presentation[J]. *Neurol Neurochir Pol*. 2013. 47(2): 161-169.
- [17] 史莉瑾, 邢红霞, 王玉梅, 等. 50例肝豆状核变性神经系统症状的临床研究[J]. *中国实用医药*. 2010. 5(14): 85-86.
- [18] Członkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease: neurologic features[J]. *Handb Clin Neurol*. 2017. 142:101-119.
- [19] 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.
- [20] Li LY, Zhu XQ, Tao WW, et al. Acute onset neurological symptoms in Wilson disease after traumatic, surgical or emotional events: A cross-sectional study[J]. *Medicine(Baltimore)*. 2019. 98(26):e15917.
- [21] Dong T, Yang WM, Wu MC, et al. Microstructure changes in whiter matter relate to cognitive impairment in Wilson's disease[J]. *Biosci Rep*. 2019. 39(3).
- [22] Dong T, Qiu J, Cheng HD, et al. Impairment of time-based prospective memory in patients with Wilson's disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(9):1845-1851.

- [23] Huang JY, Shih HH. Edema and Cirrhosis Caused by Wilson's Disease[J]. *Pediatr Neonatol*. 2015.56(6):439-440.
- [24] Vargas O, Faraoun SA, Dautry R, et al. MR imaging features of liver involvement by Wilson disease in adult patients[J]. *Radiol Med*. 2016.121(7):546-56.
- [25] Kumar V. Plasma exchange for hemolytic crisis and acute liver failure in Wilson disease:correspondence[J]. *Indian J Pediatr*. 2014.81(6):633.
- [26] 郝文杰,杨文明.肝型肝豆状核变性病人血尿酸水平变化及其与肝功能和凝血常规指标相关性研究[J]. *安徽医药*,2020,24(6):1113-1116.
- [27] 韩小敬,杨文明.以肝损害为主要症状的儿童 Wilson 病的诊断与治疗[J]. *中医药临床杂志*,2015,27(1):8-10.
- [28] Ram J,Gupta A.Kayser-Fleischer ring and sunflower cataract in Wilson disease[J]. *JAMA Ophthalmol*.2014.132(7):873.
- [29] Ferenci P. Diagnosis of Wilson disease[J]. *Handb Clin Neurol*.2017.142: 171-180.
- [30] Wang H, Zhou Z, Hu J, et al. Renal impairment in different phenotypes of Wilson disease[J]. *Neurol Sci*.2015.36(11):2111-2115.
- [31] Ghosh L, Shah M, Pate S, et al. Wilson's disease presenting with hypokalemia, hypoparathyroidism and renal failure[J]. *J Assoc Physicians India*.2012.60: 57-59.
- [32] Ozçakar ZB, Ekim M, Ensari A, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with Wilson's disease[J]. *J Nephrol*.2006.19(6):831-833.
- [33] Quemeneur AS, Trocello JM, Ea HK, et al. Bone status and fractures in 85 adults with Wilson's disease[J]. *Osteoporos Int*.2014.25(11):2573-2580.
- [34] Wang H, Zhou Z, Hu J, et al. Renal impairment in different phenotypes of Wilson disease[J]. *Neurol Sci*.2015.36(11):2111-2115.
- [35] 张丽,杨文明.以肾脏损害为首发的肝豆状核变性 15 例临床特点分析[J]. *中医药临床杂志*,2013,25(3):243-244.
- [36] 杨任民. 肝豆状核变性[M].2015.北京.人民卫生出版社.
- [37] Haj M, Hart M, Rockey DC. Development of a novel clinical staging model for cirrhosis using the Nationwide Inpatient Sample[J]. *J Investig Med*.2018. 66(6): 992-997.
- [38] Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, et al. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease[J]. *J Hepatol*.2009.51(5):925-930.
- [39] Gromadzka G, Chabik G, Mendel T, et al. Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism[J]. *J Genet*.2010.89(4):463-467.
- [40] 石桥,杨文明,高雁楠. Wilson 病临床诊断指标价值探讨[J]. *中医药临床杂志*,2015,27(10):1397-1400.
- [41] Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, et al. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease[J]. *Hepatology*.2010. 52(6):1948-1956.
- [42] Mazumder MW, Karim MB, Rukunuzzaman M. Penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease[J]. *Mymensingh Med J*.2014.23(3):489-495.
- [43] Yang X. The diagnostic value and limits of diagnostic parameters for Wilson's disease[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*.2017.25(12):881-885.
- [44] Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation[J]. *Neuroradiology*. 2006. 48(9):613-621
- [45] Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, et al. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases[J]. *Mov Disord*. 2010,25(6):672-678.

- [46] Li X, Feng Z, Tang W, et al. Sex Differences in Clinical Characteristics and Brain MRI Change in Patients With Wilson's Disease in a Chinese Population[J]. *Front Physiol*. 2018;9:1429.
- [47] Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, et al. p.H1069Q mutation in ATP7B and biochemical parameters of copper metabolism and clinical manifestation of Wilson's disease. *Mov Disord*.2006,21(2):245-248.
- [48] 韩辉, 郑明翠, 吴丽敏,等. 肝豆状核变性中医证型与 ATP7B 基因突变的相关性研究[J]. *中国中西医结合杂志*. 2018. 38(7): 799-804.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Kouros K, Bitar G, Saman N, et al. Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease[J]. *Exp Clin Transplant*.2008,6(4): 261-263.
- [53] Kukovetz WR, Beubler E, Kreuzig F,et al. Bioavailability and pharmacokinetics of D-penicillamine[J]. *J Rheumatol*.1983,10(1):90-94.
- [54] Zhang J, Xiao L, Yang W. Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease[J].*BMC Neurol*.2020,20(1):255.
- [55] 杨文明,李祥. 驱铜药治疗后肝豆状核变性神经系统症状恶化机制探讨[J]. *中国实用神经疾病杂志*,2011,14(7):91-92.
- [56] Chandran PA, Sneha V, Yohannan Nisha B, et al. Neurologic deterioration in a child with Wilson's disease on penicillamine therapy[J].*Indian J Gastroenterol*.2003,22(3):104-105.
- [57] 赖莎, 李华超, 洪燕萍,等. 二巯丙磺酸钠超说明书治疗肝豆状核变性的安全性分析[J]. *今日药学*.2018.28(4):252-255.
- [58] Wang XP, Yang RM, Ren MS, Sun BM. Anticopper efficacy of captopril and sodium dimercaptosulphonate in patients with Wilson's disease[J]. *Funct Neurol*. 2003. 18(3):149-153.
- [59] 李文杰, 王晓平. 肝豆状核变性治疗药物二巯丁二酸(钠)[J].*世界临床药物*.2012. 33(9):574-576.
- [60] Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease[J].*N Engl J Med*.1987.317(4):209-213.
- [61] Saito H, Watanabe K, Sahara M,et al. Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease[J].*Tohoku J Exp Med*.1991.164(1):29-35.
- [62] Camarata MA, Ala A, Schilsky ML. Zinc Maintenance Therapy for Wilson Disease: A Comparison Between Zinc Acetate and Alternative Zinc Preparations[J]. *Hepato Comm*.2019,3(8):1151-1158.
- [63] 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围手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.
- [64] Li LY, Chen HZ, Bao YC, et al.,Successful Treatment of Hypersplenism in Wilson's Disease by Partial Splenic Embolization[J], *J Invest Surg*, 2017:1-7.
- [65] Li LY, Yang WM, Chen HZ, et al.Successful Splenectomy for Hypersplenism in Wilson's Disease: A Single Center Experience from China[J], *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124569.
- [66] 杨文明,张春海,鲍远程,等.部分脾动脉栓塞术治疗肝豆状核变性脾功能亢进 1 例[J]. *安徽医药*,2009,13(06):621-622.
- [67] 李祥,杨文明,汪瀚,等.肝风论[J]. *中医药临床杂志*,2013,25(3):198-200.
- [68] Xu MB, Rong PQ, Jin TY, et al. Chinese Herbal Medicine for Wilson's Disease: A Systematic Review and

- Meta-Analysis[J]. *Front Pharmacol*.2019.10:277.
- [69] 方向,金珊,杨文明,等.肝豆汤联合驱铜治疗湿热内蕴型肝豆状核变性患者平衡障碍的疗效研究[J].*中国全科医学*,2020,23(24):3094-3098.
- [70] 张静,陈怀珍,艾文龙,等.肝豆汤联合 DMPS 驱铜治疗对 Wilson 病湿热内蕴型认知功能障碍的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2018,24(15):210-215.
- [71] 汪美霞,杨文明,汪瀚,等.肝豆汤治疗肝豆状核变性 78 例临床舌象观察[J].*中国中医急症*,2009,18(12):2004-2005.
- [72] 何望生,杨文明,汪瀚,等.肝豆灵汤改善痰瘀互结型 Wilson 病患者肝脏功能的临床观察[J].*中国实验方剂学杂志*.2020.26(8):105-111.
- [73] 李祥,程婷,汪瀚,等.肝豆灵干预肝豆状核变性骨代谢障碍的疗效观察[J].*中国骨质疏松杂志*,2021,27(6):843-847.
- [74] 江海林,杨文明,唐露露,等.肝豆灵片对 Wilson 病患者局部脑血流量的影响[J].*中华中医药杂志*.2019.34(10):4974-4977.
- [75] 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.
- [76] 陈永华,杨文明,张波,等.解毒化痰方肝豆灵片治疗肝豆状核变性的临床疗效观察[J].*中华中医药杂志*,2019,34(1):390-393
- [77] 董婷,杨文明,张娟,等.肝豆灵对 Wilson 病患者前瞻性记忆功能的影响[J].*安徽中医药大学学报*,2018,37(1):13-16.
- [78] 韩辉,杨文明,张娟,等.肝豆灵片对肝豆状核变性患者神经功能的影响[J].*中医药临床杂志*,2013,25(11):1016-1017.
- [79] 汪瀚,杨文明,鲍远程,等.肝豆灵片对 58 例肝豆状核变性 T 细胞亚群及 NK 细胞的影响[J].*中医药临床杂志*,2010,22(11):963-964.
- [80] 黄晓峰,张娟.肝豆灵片联合谷胱甘肽对肝豆状核变性肝硬化 30 例[J].*江西中医药大学学报*,2020,32(01):32-34.
- [81] Zhang J, Chen H, Bao Y, et al. System Pharmacology-Based Strategy to Decode the Synergistic Mechanism of GanDouLing for Wilson's Disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021,2021:1248920.
- [82] 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.
- [83] 唐露露,杨文明,谢文婷,等.肝豆扶木汤对 Wilson 病肝纤维化 TX 小鼠肝组织 T $\beta$ RI、T $\beta$ RII和 Smad4 表达的影响[J].*中华中医药杂志*,2019,34(9):4043-4047.
- [84] 方芳,杨文明.基于肝豆状核变性不同临床表型的分型论治探析[J].*中医药临床杂志*,2013,25(3):200-203.