

· 指南与规范 ·

DOI: 10.12449/JCH250507

《2025年欧洲肝病学会/欧洲罕见病网络临床实践指南:肝豆状核变性》摘译

方微园,王建设

复旦大学附属儿科医院,儿童肝病中心,上海 201102

通信作者:王建设, jshwang@shmu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-0823-586X)

摘要: 2025年4月,欧洲肝病学会发布了最新版肝豆状核变性指南,与2012年版肝豆状核变性指南相比,新版指南对疾病的临床特征、诊断流程、治疗策略、监测方法等方面均进行了更细致地阐述和更新。强调了血清可交换铜在肝豆状核变性诊断和监测中的地位,并提供了其临床使用的参考范围;新增神经精神症状对症治疗的药物推荐和总结;还增加了儿童患者向成人管理过渡的问题,专门讨论了过渡计划的启动时间、参与团队成员以及具体措施等。这些更新充分体现了肝豆状核变性诊疗领域的最新证据和临床需求的发展。本文对指南中的推荐意见进行摘译。

关键词: 肝豆状核变性; 欧洲; 诊疗准则

An excerpt of EASL-ERN clinical practice guidelines on Wilson's disease (2025 edition)

FANG Weiyuan, WANG Jianshe

Center for Pediatric Liver Diseases, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: WANG Jianshe, jshwang@shmu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-0823-586X)

Abstract: In April 2025, the European Association for the Study of the Liver (EASL) released an updated edition of clinical practice guidelines on Wilson's disease, and compared with the 2012 edition, the updated guidelines perform detailed elaboration and updates on clinical manifestations, diagnostic algorithms, treatment strategies, and monitoring protocols, emphasize the role of serum exchangeable copper in the diagnosis and monitoring of Wilson's disease, and provide the reference ranges for clinical application. The updated guidelines also recommend and summarize the drugs for symptomatic treatment of neuropsychiatric symptoms, add a dedicated section on transitioning pediatric patients to adult care, and discuss the optimal timing, multidisciplinary team composition, and implementation frameworks of the transition plan. These updates fully reflect the latest evidence and the development of clinical needs in the diagnosis and treatment of Wilson's disease. This article gives an excerpt of the recommendations in the guidelines.

Key words: Hepatolenticular Degeneration; Europe; Practice Guideline

肝豆状核变性,又称Wilson病,是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍疾病,其致病基因为ATP7B。ATP7B编码P型ATP酶,在生理状态下参与肝脏铜蓝蛋白的合成,并促进胆汁铜的排泄。ATP7B变异可导致其编码蛋白功能减退或丧失,导致肝细胞通过胆汁途径排铜能力下降,最终造成过量的铜沉积在肝脏、大脑和其他器官,从而出现一系列相应的临床表现。该病的发病

率为1/30 000~1/50 000。作为可治疗的遗传代谢性疾病之一,美国和欧洲肝病学会定期对肝豆状核变性的临床实践指南进行更新。2025年4月,欧洲肝病学会和欧洲罕见病网络发布了最新版肝豆状核变性临床实践指南^[1](以下简称“指南”),旨在根据现有的最佳证据,为肝病学、神经学、全科、儿科医生及相关医疗保健专业人员提供肝豆状核变性的诊断和管理建议。该版指南

采用牛津循证医学中心分级系统评估循证医学证据,制定推荐意见强度,其中推荐意见等级分为强推荐、弱推荐或开放性建议,证据质量等级分为1~5级。本文对指南中的推荐意见进行摘译,以期为患者提供参考。

1 肝豆状核变性的诊断

1.1 对以肝脏病变为主要表现的成年疑诊肝豆状核变性患者,应遵循哪些逐步诊断方法?

推荐意见:

(1)首先筛查铜代谢异常的指标,包括血清铜蓝蛋白和24 h尿铜水平。如可行,则测定血清相对可交换铜含量(证据级别2,强推荐,共识)。

(2)其次查找肝豆状核变性典型的肝外特征,包括K-F环、神经系统症状、Coombs阴性溶血、头颅MRI异常(证据级别3,强推荐,强共识)。

(3)一旦Leipzig评分达到诊断标准,则应当开始药物治疗(证据级别2,强推荐,共识)。

(4)应予以ATP7B基因变异测定以明确诊断,并用于后续的家庭筛查(证据级别2,强推荐,强共识)。

(5)经过上述检查,若诊断仍有疑问,应予以肝实质(干重)铜含量测定(证据级别2,强推荐,强共识)。

1.2 对以神经或神经精神症状为主要表现的成年疑诊肝豆状核变性患者,应遵循哪些逐步诊断方法?

推荐意见:

(1)筛查铜代谢异常的指标,包括血清铜蓝蛋白和24 h尿铜水平;检查K-F环;如可行,则测定血清相对可交换铜含量(证据级别2,强推荐,强共识)。

(2)所有患者均应行头颅MRI检查,特别是关注基底节、丘脑、脑干和小脑部位的异常(证据级别2,强推荐,强共识)。

(3)检测任何形式的肝脏受累可能,可通过肝功能、影像学和非侵入性肝纤维化检查等方法(证据级别2,强推荐,强共识)。

(4)一旦Leipzig评分达到诊断标准,则应当开始药物治疗(证据级别2,强推荐,共识)。

(5)应予以ATP7B基因变异测定以明确诊断,并用于后续的家庭筛查(证据级别2,强推荐,强共识)。

1.3 对疑似肝豆状核变性儿童患者,应遵循哪些逐步诊断方法?

推荐意见:

(1)首先筛查铜代谢异常的指标,包括血清铜蓝蛋白和24 h尿铜水平;若可行,则测定血清相对可交换铜

含量(证据级别2,强推荐,强共识)。

(2)查找肝豆状核变性典型的肝外特征,包括K-F环、神经系统症状、Coombs阴性溶血,尤其是年龄>10岁的儿童(证据级别3,强推荐,强共识)。

(3)一旦Leipzig评分达到诊断标准,则应当开始药物治疗(证据级别3,强推荐,共识)。

(4)应予以ATP7B基因变异测定以明确诊断,并用于后续的家庭筛查(证据级别2,强推荐,强共识)。

(5)经过上述检查,若诊断仍未明确或未被排除,应予以肝实质(干重)铜含量测定(证据级别2,强推荐,强共识)。

(6)对于年长儿童(>10岁,即使无症状),需在诊断时行头颅MRI检查以评估病变累及的范围(证据级别4,强推荐,共识)。

1.4 以急性肝衰竭起病的疑似肝豆状核变性的诊断方法是什么?

推荐意见:

(1)对于>4岁和所有成年急性肝衰竭的患者,均需筛查肝豆状核变性(证据级别3,强推荐,共识)。

(2)急性肝衰竭伴Coombs阴性溶血、K-F环、神经系统症状时,高度提示肝豆状核变性(证据级别3,强推荐,强共识)。

(3)若可行,则测定血清相对可交换铜含量(证据级别4,弱推荐,强共识)。

(4)尽可能(只要条件允许)完善头颅MRI检查,辅助肝豆状核变性的诊断(证据级别4,弱推荐,强共识)。

(5)尽快完善ATP7B基因变异测定,但并不是开始治疗的必需检查(证据级别2,强推荐,强共识)。

1.5 对伴或不伴神经系统症状的患者进行肝豆状核变性诊断时,肝铜含量和肝组织学检查是否有作用,是否准确?

推荐意见:

(1)若诊断需要,建议在肝活检干重标本中测定铜含量,铜含量>250 $\mu\text{g/g}$ 时高度提示肝豆状核变性,但仍需与胆汁淤积性肝病进行鉴别诊断(证据级别2,强推荐,强共识)。

(2)肝豆状核变性肝组织学病变无特异性特征,对诊断意义不大,但因肝铜测定需行肝活检时,仍建议行肝组织学检查(证据级别3,强推荐,强共识)。

(3)铜免疫组化染色对肝豆状核变性的诊断价值有限,故铜染色检查可省略(证据级别3,弱推荐,共识)。

1.6 怀疑肝豆状核变性时,何时行分子遗传学检查?采用哪种方法检测?

推荐意见:

(1)为确诊肝豆状核变性,或临床和生化检查不能明确诊断但又需确诊时,建议行分子检测(证据级别2,强推荐,强共识)。

(2)采用分阶段检测策略以降低检测成本,从最常见的变异检测逐步扩展至全外显子组测序(证据级别3,弱推荐,共识)。

(3)经过上述检测仍未确诊的病例,可行ATP7B基因全长序列的二代测序(证据级别2,强推荐,强共识)。

1.7 兄弟姐妹和一级亲属(确诊肝豆状核变性的父母、子女)应采用哪种筛查方法(包括筛查对象、检测方法、产前筛查)?

推荐意见:

(1)推荐对兄弟姐妹和一级亲属测定血清铜蓝蛋白和24h尿铜水平,若可行,则测定相对可交换铜水平;评估临床症状,并行肝脏检查(证据级别3,强推荐,强共识)。

(2)对兄弟姐妹行分子检测,查找是否存在先证者的双等位基因变异(证据级别2,强推荐,强共识)。

(3)一级亲属中存在铜代谢异常或肝功能异常时,建议完善分子检查(证据级别3,强推荐,强共识)。

1.8 肝豆状核变性的儿童或成人是否需要接受详细的神经系统检查?

推荐意见:

(1)成人诊断肝豆状核变性后,应接受详细的神经系统检查(证据级别3,强推荐,强共识)。

(2)有神经精神症状或年龄>10岁的儿童,诊断肝豆状核变性后也需接受详细的神经系统检查(证据级别3,强推荐,强共识)。

1.9 肝豆状核变性患者应接受哪些神经系统评估方法?

推荐意见:

(1)建议采用已被验证的量表开展神经系统症状评估,评估对象为所有成年肝豆状核变性患者和年龄>10岁的儿童患者;若存在神经精神症状,则可以在任何年龄开展评估(证据级别2,强推荐,共识)。

(2)所有诊断为肝豆状核变性的成年患者和年龄>10岁的儿童均应行头颅MRI检查(证据级别2,强推荐,共识)。

2 肝豆状核变性的治疗

2.1 肝豆状核变性患者的疗效该如何判定?

推荐意见:

(1)治疗效果应通过临床表现、影像学检查、实验室检查以及铜代谢指标来评估(证据级别3,强推荐,强共识)。

(2)治疗有效的指标包括肝脏症状的缓解(如黄疸、腹水),肝功能指标的改善(ALT、国际标准化比值、白蛋白),和/或神经症状的进行性改善,K-F环的消失,神经系统评估量表评估无进展或头颅MRI检查无恶化(证据级别3,强推荐,强共识)。

2.2 肝豆状核变性患者的用药如何推荐?

推荐意见:

(1)对于伴有严重肝病的患者(如显著肝纤维化/肝硬化、肝衰竭或溶血等表现),螯合剂应作为首选治疗方案(证据级别3,强推荐,强共识)。

(2)伴神经系统表现的患者,可使用锌剂或螯合剂(证据级别2,强推荐,共识)。

(3)螯合剂治疗时,建议采用“小剂量开始,缓慢增加”的方式,尤其是伴神经系统症状的患者(证据级别3,强推荐,强共识)。

(4)无症状患者或无明显肝脏受累的患者,可使用锌剂,也可采用螯合剂治疗(证据级别4,弱推荐,共识)。

2.3 肝豆状核变性患者需要建议低铜饮食吗?

推荐意见:

(1)有症状的肝豆状核变性患者应避免频繁摄入铜含量高的食物,尤其是在治疗的第1年,直到症状和体征缓解稳定(证据级别4,弱推荐,强共识)。

(2)后续的低铜饮食可以根据治疗效果和生活质量进行评估(证据级别4,弱推荐,共识)。

2.4 当疗效已达到时,是否需要调整初始治疗药物的剂量和种类?

推荐意见:

(1)在获得治疗应答后,出于中长期安全性考虑,可调整治疗方案,包括降低螯合剂剂量或改用锌剂(证据级别4,弱推荐,强共识)。

2.5 肝豆状核变性患者一线治疗效果不佳,或神经系统症状恶化,或出现副作用时,后续的治疗策略是什么?

推荐意见:

(1)当治疗效果不佳时,应从铜平衡指标、实验室检查和临床症状方面详细检查依从性(证据级别2,强推荐,强共识)。

(2)即使依从性良好、24 h尿铜在目标范围内,但一线治疗效果不佳或出现副作用时,应考虑调整治疗方案(D-青霉胺改用曲恩汀, 锌剂改用螯合剂)(证据级别2, 强推荐, 强共识)。

(3)一线治疗出现神经系统症状恶化时,应考虑减少螯合剂的剂量,并减缓剂量的增加,或改变治疗方案(螯合剂改用锌剂,或锌剂改用螯合剂)(证据级别2, 强推荐, 共识)。

(4)经过至少6个月的优化药物治疗,但神经症状持续恶化的患者,应根据具体情况考虑肝移植(证据级别2, 强推荐, 共识)。

(5)在药物剂量充足和依从性佳的情况下,经治疗后仍出现失代偿期肝硬化的患者,应考虑行肝移植(证据级别2, 强推荐, 强共识)。

2.6 肝豆状核变性失代偿期肝硬化患者在行肝移植前,是否需要先行接受一段时间的药物治疗(螯合剂或锌剂)?

推荐意见:

(1)肝豆状核变性失代偿期肝硬化患者可能对药物治疗产生应答(通常需要治疗3个月以上),但同时需进行肝移植评估(证据级别3, 强推荐, 强共识)。

2.7 肝豆状核变性患者孕期和哺乳期的治疗策略是什么?

推荐意见:

(1)在孕期和哺乳期应该继续抗铜治疗(证据级别4, 弱推荐, 共识)。

2.8 合并神经系统或神经精神症状的肝豆状核变性患者,推荐何种对症治疗药物?

推荐意见:

(1)肝豆状核变性的特异性治疗(螯合剂和锌盐)可以改善神经和神经精神症状,但可能不足以完全控制症状;在此情况下,应考虑对症治疗(证据级别2, 强推荐, 强共识)。

(2)神经系统症状的对症治疗应包括药物治疗、肉毒杆菌毒素注射、物理治疗、言语治疗,极少数需行神经外科手术(证据级别2, 强推荐, 强共识)。

(3)神经精神症状可以通过精神药物(情绪稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药)和/或心理治疗来改善;应避免使用抗精神病药物(传统抗精神病药物/神经阻滞剂),因为该类药可能会加重神经症状(除外喹硫平或氯氮平)(证据级别2, 强推荐, 强共识)。

2.9 急性肝衰竭的肝豆状核变性患者肝移植的指征是什么? 这些患者该如何管理?

推荐意见:

(1)所有肝豆状核变性急性肝衰竭患者均应转诊至

肝移植中心(证据级别2, 强推荐, 强共识)。

(2)肝豆状核变性急性肝衰竭患者伴肝性脑病时,应立即列入肝移植名单(证据级别2, 强推荐, 强共识)。

(3)肝豆状核变性急性肝衰竭患者每次生化检查时,均应参照改良的King's College预后评分系统进行评估,且至少每24 h一次;当评分 ≥ 11 分时,即使无肝性脑病,也是肝移植指征(证据级别3, 强推荐, 强共识)。

(4)所有由肝豆状核变性引起的急性肝衰竭及列入肝移植名单的患者,应立即启动螯合剂治疗,且需快速增加剂量至全量,并持续至肝移植(证据级别3, 强推荐, 共识)。

(5)大容量血浆置换可被考虑为肝移植前的过渡治疗手段。若可行,也可考虑白蛋白透析。(证据级别3, 血浆置换:强推荐;白蛋白透析:弱推荐, 强共识)。

(6)需密切监测肝移植等待名单上的患者,病情好转时,可从等待名单中移除(证据级别3, 强推荐, 强共识)。

2.10 肝豆状核变性患者有严重神经系统症状时,是否需考虑肝移植?

推荐意见:

(1)对于因失代偿期肝硬化需要接受肝移植的肝豆状核变性伴神经系统症状患者,神经系统症状不应被视为肝移植的禁忌证(证据级别2, 强推荐, 强共识)。

(2)严重神经型肝豆状核变性患者对抗铜治疗无反应时,应根据案例具体情况分析,肝移植也可以是“脑适应证”(证据级别2, 弱推荐, 共识)。

2.11 肝豆状核变性儿童有肝移植指征时,是否需考虑活体肝移植?

推荐意见:

(1)供体排除肝豆状核变性诊断后,可考虑活体供肝移植,选择肝左叶或肝右叶应具体取决于受体的体质量(证据级别3, 强推荐, 强共识)。

2.12 肝豆状核变性患者行肝移植后,是否仍需驱铜治疗?

推荐意见:

(1)肝移植后不需要再行驱铜治疗(证据级别4, 强推荐, 强共识)。

3 肝豆状核变性的治疗监测

3.1 除铜代谢指标外,还应使用哪些指标和检查用于肝豆状核变性的随访监测? 需多久检查1次?

推荐意见:

(1)建议治疗稳定的肝豆状核变性患者每6~12个

月监测1次(证据级别4,弱推荐,共识)。

(2)初始治疗、伴肝硬化失代偿、伴显著神经功能障碍或怀疑依从性不佳的患者,应增加随访频率(证据级别4,强推荐,共识)。

(3)监测的内容包括:依从性、体质量、症状、生命体征、体格检查、眼科检查(基线存在K-F环)、实验室检查(血常规、肝功能、肾功能,若有肝硬化则需查凝血功能)和腹部超声检查(证据级别3,强推荐,共识)。

(4)肝豆状核变性肝硬化需筛查其并发症,包括门静脉高压和肝细胞癌(证据级别3,强推荐,共识)。

3.2 肝豆状核变性患者哪些铜代谢指标需要随访监测? 推荐意见:

(1)D-青霉胺和曲恩汀治疗时,其治疗充分性可通过24 h尿铜和血清非铜蓝蛋白结合铜或血清可交换铜监测(证据级别3,强推荐,共识)。

(2)锌剂治疗时,其治疗充分性也可通过24 h尿铜和血清非铜蓝蛋白结合铜或血清可交换铜监测(证据级别3,强推荐,共识)。

(3)若可行,建议监测血清可交换铜,其水平应随着治疗逐步降低(证据级别3,弱推荐,共识)。

(4)药物依从性可通过血清非铜蓝蛋白结合铜、血清可交换铜和24 h尿铜的基线水平及螯合剂停用48 h后的水平进行评估(证据级别3,弱推荐,共识)。

4 全生命周期管理

4.1 肝豆状核变性儿童如何过渡至成人管理?

推荐意见:

(1)针对肝豆状核变性儿童,儿科团队可在青春期

早期(12~14岁)开始启动过渡计划,确保在过渡至成人管理前使其自我管理能力逐步发展(证据级别4,强推荐,强共识)。

(2)为青少年及年轻成人肝豆状核变性患者制订具体的医疗过渡和转诊计划,以培养其自主管理能力与责任意识(证据级别4,弱推荐,强共识)。

(3)向成人医疗过渡的最小核心团队应包括1名医生和1名专科护士;此外,还可包括心理学家和社会工作者(证据级别4,弱推荐,共识)。

(4)在过渡期间,儿科医生、成人肝病科和/或神经科医生可联合看诊或交替看诊,且最好有专科护士参与(证据级别4,弱推荐,强共识)。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 方微园负责文章翻译;王建设负责文章审核。

参考文献:

- [1] SOCHA P, JAŃCZYK W, ZANETTO A, et al. EASL-ERN clinical practice guidelines on Wilson's disease[J]. J Hepatol, 2025, 82(4): 690-728. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.007.

收稿日期: 2025-04-07; 录用日期: 2025-04-21

本文编辑: 葛俊

引证本文: FANG WY, WANG JS. An excerpt of EASL-ERN clinical practice guidelines on Wilson's disease (2025 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 839-843.

方微园, 王建设. 《2025年欧洲肝病学会/欧洲罕见病网络临床实践指南: 肝豆状核变性》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 839-843.