



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.004>

· 综述与讲座 ·

# 肝豆状核变性的诊疗进展

周静 陈恩强

**[摘要]** 肝豆状核变性又称 Wilson 病,是一种常染色体隐性遗传病,是 13 号染色体长臂上的 *ATP7B* 基因突变致使铜转运 P 型 ATP 酶功能障碍,进而造成体内铜大量蓄积,导致全身多脏器受损,以肝脏和神经系统受累最为多见。早期诊断并及时启动驱铜治疗,患者可获得不亚于健康人的预期寿命和生活质量。然而本病临床表现多样,缺乏特异性体征及诊断指标,故早期诊断较为困难。关于 Wilson 病诊断和治疗的研究不断深入并取得了一定的进展。本文将结合新近国内外指南和研究报道,对 Wilson 病的诊疗进展进行综述。

**[关键词]** 肝豆状核变性; Wilson 病; 诊断; 治疗; 进展

**[中图分类号]** R575 **[文献标识码]** A

肝豆状核变性又称为 Wilson 病,是位于 13 号染色体长臂上的 *ATP7B* 基因突变导致铜转运 P 型 ATP 酶功能障碍,进而引起体内铜排泄障碍的一种常染色体隐性遗传病<sup>[1]</sup>。过量的铜蓄积可导致全身多个系统受损,以肝脏和神经系统受累多见,治疗不及时会带来致死性结局。

肝豆状核变性的发病呈全球分布。既往估计本病发病率为 1:35 000 ~ 45 000 人,而一些基因研究所报道的发病率更高,约为 1:7 026 人<sup>[2]</sup>。发病人群和发病年龄不具针对性,已报道患者年龄跨度为 3 ~ 85 岁<sup>[3]</sup>。

1921 年, Kinnie Wilson 首次详细描述了 Wilson 病,称其为“进行性豆状核变性”,是一种伴有肝硬化的家族性致命性的神经系统疾病<sup>[4]</sup>。随后几十年里,人们认识到肝脏在疾病机制中的核心地位,将本病更名为“肝豆状核变性”,并逐步确立了铜的病因作用及铜蓝蛋白与疾病诊断的相关性<sup>[5]</sup>。20 世纪 50 年代 ~ 60 年代,多种口服螯合剂和锌制剂的陆续上市使 Wilson 病的致死性结局转变为与健康人群相当的预期寿命。至 20 世纪 50 年代末,本病为常染色体隐性遗传得以明确;直至 1993 年,遗传学的进展推动了 *ATP7B* 基因突变与 Wilson 病相关性的发现<sup>[1,6]</sup>。而后二十余年里,越来越多的专家学者将目光转向此病,撰写了相关指南并设计了定量评分系统来提高临床诊断率。

截至目前,国内外多个权威协会陆续更新了 Wilson 病的诊疗指南。国内神经病学和肝病专家相继于

2021 年、2022 年颁布了具有专业特色的临床指南;国际上,印度于 2019 年发布了其多学科协作制定的临床指南;美国和英国肝病协会也于 2022 年在线发布了其更新指南。此外,一些新开发或处于临床试验阶段的诊疗新方法打开了疾病诊疗的新蓝图,被寄予殷切期盼。本文将结合新近的国内外指南和研究报道,对 Wilson 病的诊疗进展进行文献综述。

## 一、诊断进展

考虑到延误诊断带来的严重后果,各指南均提出,对于存在任何原因不明的肝病表现、神经症状(尤其是锥体外系症状)或神经症状的患者,均因考虑 Wilson 病的可能性<sup>[7-9]</sup>。因临床表现不具特异性,单一检测指标的诊断效能有限,故 Wilson 病的诊断为综合性诊断,需要综合评估患者的症状、体征和多项实验室检查指标;其次, Wilson 病诊断属于证据性诊断而非排除性诊断,证据越充分,诊断正确率越高<sup>[10]</sup>。

### 1. 肝脏组织病理活检(简称肝活检)

Wilson 病患者的肝脏组织病理学变化缺少特异性;肝铜的组织化学染色通常敏感度低,染色阴性并不能排除诊断<sup>[11]</sup>;肝铜定量检测似乎略胜一筹,但其准确性也会因肝硬化假小叶形成、铜分布不均、样本重量不足、组织样本处理不当等因素影响而降低<sup>[12]</sup>。对此,各国指南给出了不同的建议:我国指南的诊断流程倾向将这项有创检查置于基因检查之后<sup>[7,13]</sup>;而美国指南则刚好相反,肝铜定量检测优先于费用相对昂贵的基因检测<sup>[8]</sup>;印度指南则从检查可及性和技术方法学角度出发,认识到肝铜定量检测的临床实用价值有

限,并把肝铜染色阳性视为诊断的支持性证据而非主要依据<sup>[3]</sup>;英国指南则推荐肝铜定量检测作为诊断不明时的选择,肝脏组织病理学表现不作为 Wilson 病的排除依据<sup>[9]</sup>。可见是否通过肝活检来诊断 Wilson 病,应结合医疗机构的实验室能力和患者经济条件,灵活决定。

## 2. Leipzig 评分系统

为提高疾病的临床诊断率,2001 年德国的 Wilson 病专家设计了 Leipzig 评分系统。该评分系统囊括了临床表现、铜代谢相关生化检查、*ATP7B* 基因检测及肝活检结果,被纳入的参数按照有无或程度不同分别设置为 1~4 分不等。其中总分 $\geq 4$ 分时诊断为 Wilson 病的可能性非常大;总分 2~3 分则为疑诊,需进一步检查以助诊断;总分 0~1 分则基本不考虑 Wilson 病<sup>[14]</sup>。

对于 Leipzig 评分系统,学者们的态度褒贬不一。其优点在于:评分系统纳入了多个层面的指标,符合 Wilson 病综合诊断的要求;对各项指标赋予权重,量化了 Wilson 病的诊断概率,对于多个诊断指标轻度异常的患者及缺乏经验的医生,借助该评分系统可更准确判定 Wilson 病。不尽人意之处是该评分系统的形成是基于专家观点而非人群研究,其诊断有效性还需大样本验证;使用该评分系统的前提是尽可能多地获取相关指标信息,当无法行肝脏穿刺或基因检测导致总分 $\leq 1$ 分时,则无法排除 Wilson 病诊断;面对一些患者,如原发性胆汁性肝硬化、MDR3 缺乏症、Wilson 病杂合子合并其他疾病(如乙型肝炎),该评分系统存在假阳性的情况。

尽管存有争议,Leipzig 评分仍被多国指南推荐使用。最新美国(2022 年)和我国(2022 年)指南将其与 Wilson 病诊断流程相结合,提高了诊断流程的临床实用性和便捷性<sup>[7-8]</sup>。最新英国指南肯定了该评分系统的疾病诊断价值,但建议使用前应具有 Wilson 病管理经验的医生讨论,避免因肝脏穿刺或基因检测延误治疗<sup>[9]</sup>。考虑到肝铜定量测量获取困难及 D-青霉胺激发试验的诊断效能未被充分验证,最新版印度指南引入了改良版 Leipzig 评分系统,不仅剔除了前述两项指标,还对新纳入指标——Wilson 病阳性家族史和血清铜蓝蛋白 $<5$  mg/dl 赋予了评分权重<sup>[3]</sup>。

基于前述,给临床医生的提示是,尽管 Leipzig 评分系统有不完善之处,但其在实际临床工作中发挥着重要的诊断价值,应被合理采纳。与此同时,配合仔细的疾病间鉴别,有助于提高确诊率。

## 3. *ATP7B* 基因检测

*ATP7B* 是一个相对较大的基因,包含 21 个外显子、20 个内含子,编码区长 4.1 kb。与 Wilson 病相关的致

病性突变达 700 多种<sup>[15]</sup>。Wilson 病患者最常见的基因变化是错义突变、缺失或插入,多发生在 *ATP7B* 的所有 21 个外显子中<sup>[16]</sup>。大多数患者是复合杂合子,在每个等位基因上都有不同的突变。当前,确定某一给定基因突变的致病性,或者在具有复合杂合突变的情况下,确定成对不同突变的功能影响还较为困难。

基因检测是一种无创、特异性强、准确性高的诊断技术,若两条染色体上均检测出 *ATP7B* 致病突变即可诊断。此外,基因检测还有助于鉴别与 Wilson 病具有相似表型特征的其他遗传代谢性疾病,如 MDR3 缺乏症。据已有报道,Wilson 病患者的基因型与表型之间的相关性尚存有争议,日益新增的 *ATP7B* 突变型也使得两者的相关性更为复杂<sup>[17]</sup>。因此,目前 *ATP7B* 基因检查主要用于疾病诊断,而不适用于预测疾病进展。

基因检测虽是 Wilson 病诊断的一把利器,但不可滥用,以免给患者造成不必要的经济负担或延误治疗。目前指南普遍推荐 *ATP7B* 基因检测用于以下情况<sup>[3,7-9]</sup>:(1)临床表现和常规实验室检查无法诊断而又高度疑诊 Wilson 病;(2)对于 Wilson 病先证者的一级亲属,基因检测有助于早期诊断和评估治疗;(3)鉴别具有相似表型的其他遗传性疾病。需注意的是,若只发现 1 个突变不能确诊 Wilson 病,未发现突变也不能排除本病。

## 4. 新兴诊断指标

(1)相对交换铜(REC):正常情况下,血清铜约 90% 与铜蓝蛋白稳定结合(铜蓝蛋白结合铜),非铜蓝蛋白结合铜(亦称游离铜或生物可交换铜)则占比小,不足 5%<sup>[8]</sup>。REC 是血清游离铜与血清总铜的比值<sup>[18]</sup>。

Wilson 病患者表现为血清铜蓝蛋白降低,血清游离铜升高。多数实验室采用免疫比浊法测量血清铜蓝蛋白结合铜,但该方法无法区分铜蓝蛋白前体,使得计算出的血清游离铜低于实际值<sup>[19]</sup>。已有研究者利用螯合剂乙二胺四乙酸(EDTA)进行了血清游离铜测量,并报道当 REC 临界值设定为 18.5% 时,诊断的敏感度和特异度高达 100%<sup>[20]</sup>。此外,REC 也能将 Wilson 病患者与正常人、杂合突变携带者及患有其他慢性肝病的成人和儿童区分开来<sup>[21-22]</sup>。因此,REC 将有助于确定可能受益于 *ATP7B* 突变筛查的患者,也可因减少基因筛查的使用而节约医疗成本。但有必要进行进一步研究来证实这一指标的可靠性。

(2)*ATP7B* 肽:*ATP7B* 基因突变导致 *ATP7B* 肽缺失或水平降低,使其能够作为 Wilson 病筛查、诊断标志物。在一项纳入 264 例不同基因突变类型的 Wilson 病患者和 150 例健康对照者的大型队列研究中,直接测量干血点中的 *ATP7B* 肽浓度的诊断敏感度为 91%、

特异度为 98% ;在血清铜蓝蛋白正常 ( $>20 \text{ mg/dl}$ ) 和无基因检测结果的 Wilson 病患者中,ATP7B 肽浓度低于诊断临界值的占比分别为 88%、94%<sup>[23]</sup>。该研究不仅表明 ATP7B 肽有望成为诊断 Wilson 病的一种新指标,还表明 ATP7B 肽定量和血清铜蓝蛋白的结合有助于提高诊断准确性。

此外,通过干血点检测 ATP7B 肽,有可能重塑 Wilson 病的筛查方法。借助该方法可在一些初级医疗机构对有神经或精神症状的患者进行广泛筛查,也能够在新born 中进行 Wilson 病筛查<sup>[24]</sup>。目前该指标尚处于研发阶段,有待验证。

(3)放射性<sup>64</sup>Cu:<sup>64</sup>Cu 为一种放射性核素,具有理想半衰期和衰变特性,广泛应用于正电子发射断层扫描 (PET) 成像、生物分布和药代动力学监测、影像引导治疗等领域。

正常情况下,肝细胞内的 ATP7B 蛋白一方面转运铜至反高尔基体网并与铜蓝蛋白前体结合,形成功能性的全铜蓝蛋白入血,另一方面转运铜至胆道随胆汁排泄<sup>[7]</sup>。当 ATP7B 基因发生突变时,Wilson 病患者表现为肝脏摄取铜的能力正常,但肝内铜与铜蓝蛋白前体结合障碍,血清全铜蓝蛋白降低、血清游离铜增多。静脉注射<sup>64</sup>Cu 标记的  $\text{CuCl}_2$  后,人们最初利用 Wilson 病所特有的<sup>64</sup>Cu 与铜蓝蛋白前体结合障碍可引起血清放射性降低的特征进行辅助诊断。而后,有研究者报道测量 24 小时/2 小时和 48 小时/2 小时的血清放射性<sup>64</sup>Cu 比率,用于鉴别 ATP7B 双突变(纯合/复合杂合突变)的 Wilson 病患者与杂合携带者时的准确性极高(AUC 接近 1)<sup>[25]</sup>。近来,有研究者以<sup>64</sup>Cu 为示踪剂用于 PET 显像,能够实时、动态分析人体肝脏对 Cu 离子的摄取和再分配情况,并可对 Wilson 病患者肝脏的铜滞留特性进行可视化和量化<sup>[26]</sup>;且 PET 显像所使用的<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> 剂量具有良好的生物安全性和辐射安全性<sup>[27]</sup>。再者,借助 PET 显像能够可视化肝脏恢复胆道铜排泄的情况,为基因治疗和肝细胞移植治疗提供了疗效评估的有效手段。目前,这种疗效评估价值已在接受基因治疗后的 Wilson 病动物模型上获得了认可<sup>[28]</sup>。最后,这种可重复、无创、实时评估体内铜代谢的方法,对已存在肝硬化、不适合肝脏穿刺的患者或许是一种值得考虑的诊断手段,对于仅有基因突变而无临床表现的患者,亦可有助于临床医生评估其治疗时机。

## 二、治疗进展

一旦确诊 Wilson 病,常需终身药物治疗。驱铜治疗是 Wilson 病治疗的核心,同时辅以对症和低铜饮食治疗。对于急性肝衰竭、失代偿期肝硬化合并药物应

答不佳者,应及时评估肝移植适应证。需指明的是,疾病表型受到遗传和环境因素的共同影响,即有突变未必患病,故对于基因筛查诊断而无明确器官或系统损伤的人群,是否立即启动抗铜治疗,还需要进一步研究解答<sup>[7]</sup>。

目前能够减少体内铜蓄积、实现铜负平衡的药物有两大类:一类是铜螯合剂,能够增加尿铜排泄,目前国内外均可及的有 D-青霉胺和曲恩汀,国内自主研发的螯合剂有二巯丙磺酸钠和二巯丁二酸;另一类药物是通过阻止铜吸收发挥作用,主要为锌制剂。治疗方案应根据器官损伤情况个体化实施,治疗目标取决于疾病的阶段,同时必须考虑药物安全性和疗效。下面将对 Wilson 病的治疗新进展进行介绍<sup>[8]</sup>。

### 1. 双胆碱四硫代钼酸盐 (BTM)

BTM 是四硫代钼酸铵 (ATM) 的药剂等效制剂,两者的体内活性成分均为四硫代钼酸盐 (TTM)。BTM 较 ATM 结构稳定、生物利用度更高,每天只需给药 1 次,因而具有更广阔的临床应用前景。BTM 有望成为 Wilson 病治疗的新策略,尤其是对于神经系统病变占主导的病例<sup>[29]</sup>。在包括 28 例 Wilson 病患者治疗 24 周的 II 期临床试验证明,BTM 可显著降低血清游离铜水平并改善神经系统症状<sup>[30]</sup>。来自包含 214 例 Wilson 病患者的 III 期临床试验的最新数据显示,BTM 治疗 48 周后血清游离铜降低水平较传统螯合剂(D-青霉胺、曲恩汀)或锌剂更为显著,总体安全性良好,转氨酶升高是最常见的不良事件(达 14.6%)<sup>[29]</sup>。BTM 的作用机制尚不完全清楚。基于<sup>64</sup>Cu PET/CT 的最新临床研究结果显示,BTM 可有效地抑制肠道<sup>64</sup>Cu 摄取,并能将其保留在血液中,减少肝脏、脑组织的铜摄取,但未能增加<sup>64</sup>Cu 的胆汁排泄量<sup>[31]</sup>。目前,关于 BTM 的长期使用的疗效和安全性尚缺少临床数据,该药物是可扩大到所有患者还是仅限于某些亚组,是用于疾病治疗的初始阶段还是维持治疗阶段,这些问题还需未来 IV 期临床试验数据来澄清<sup>[32]</sup>。

### 2. 肝移植

大多数 Wilson 病患者可通过药物治疗来控制疾病进展,对于已进展为终末期肝病的患者,肝移植是挽救生命的有效措施。目前,各国指南均推荐将肝移植治疗保留给急性或慢性进行性肝衰竭和对药物应答不佳或不耐受的失代偿期肝硬化患者<sup>[3,7-9]</sup>。未受到疾病影响的杂合突变携带者可作为肝移植的活体供体,大量的数据也表明肝移植术后患者的近远期生存率和移植物存活率均较高<sup>[33-34]</sup>。

神经性 Wilson 病作为移植的主要适应证存有争议:一方面是与已有研究结果相互矛盾;另一方面尽管

有数据显示肝移植可能成为严重神经型 Wilson 病患者的挽救措施,但这些研究在研究设计、样本量等方面的不足使其难以成为有力的循证依据<sup>[35-36]</sup>;再者,关于神经型 Wilson 病的肝移植治疗尚有较多问题难以回答,如最佳获益人群、最佳移植时期。

### 3. 肝细胞移植

细胞治疗已成为挽救代谢性肝病的一种替代疗法<sup>[37]</sup>。相比于肝移植,肝细胞移植更加灵活且创伤小,少量肝细胞就能有效移除过剩的铜,已有研究在 Wilson 病动物模型上证实了细胞移植的有效性<sup>[38]</sup>。然而,同种异体肝细胞移植依然需要抗免疫排斥,此外,移植细胞的来源是个问题,新分离的原代肝细胞会迅速失去肝脏基因表达特征,且无法在体外增殖。近期有两项研究成果找到了突破口。一种策略是对 Wilson 病患者来源的多能干细胞进行 *ATP7B* 基因矫正,再诱导为肝细胞<sup>[39]</sup>;另一种则是对自体肝细胞进行重编程使其转变为具有强大增殖分化能力的肝祖细胞,再进行 *ATP7B* 基因修复和诱导分化<sup>[40]</sup>。两种方法均能使肝细胞重获编码正常 *ATP7B* 蛋白的能力,且在动物模型上初见成效。目前,尚无肝细胞移植治疗 Wilson 病的人体试验报告。

### 4. 基因治疗和基因修复

治疗 Wilson 病最新颖的方法可能为基因治疗,其原理是以病毒为载体,将 *ATP7B* 基因靶向导入宿主肝细胞,进而使肝细胞合成正常功能的 *ATP7B* 蛋白,恢复其铜代谢功能。此前,人们已用携带 *ATP7B* 基因的腺相关病毒载体(AAV)转染 Wilson 病小鼠模型,发现模型鼠的肝脏铜浓度降低,恢复了粪便中的铜排泄,血清铜蓝蛋白活性和转氨酶水平转为正常,且治疗效果持续了至少 1 年<sup>[41]</sup>。目前,使用 AAV 治疗 Wilson 病的 I 期和 II 期临床试验正在进行中(NCT04884815 和 NCT04537377),第一批结果暂未公布<sup>[29]</sup>。

Wilson 病的基因修复则是借助基因编辑工具,如 CRISPR/Cas 系统,靶向删除、修复或替换异常的 *ATP7B* 基因,从而恢复肝细胞的铜代谢功能。目前,该项技术尚处于动物试验阶段,同时面临着诸多挑战,如脱靶效应、传递系统的有效性和安全性、免疫排斥反应、伦理争论等<sup>[42]</sup>。对于罕见突变的患者而言,此项技术的开发成本将会很高;由于某些类型的突变不适合基因修复,这种治疗方法并不适用于所有 Wilson 病患者<sup>[43]</sup>。

## 三、总结

Wilson 病作为一种可采用药物治疗的遗传代谢性疾病,早期正确诊断和及时启动治疗,可使 Wilson 病患者的预期寿命和生活质量不亚于健康人。然而,

Wilson 病的临床表现多样且缺少特异性,尚无具有足够可靠性的单一实验室指标或症状体征能够诊断或排除本病,故及时、准确诊断,之于患者和医生,是机遇也是挑战。回顾 Wilson 病从发现到治疗的百余年历史,我们在生物标志物和新疗法方面都有着令人兴奋的进展,这些进展可能会在未来几年改变 Wilson 病的现状。但在迎来更大希望的曙光前,加强对 Wilson 病诊断、治疗和多学科的管理极为重要。此外,在国家、国际层面构建良好的合作科学平台,共享临床数据将推动 Wilson 病在未来收获更大的诊疗突破。

## 参 考 文 献

- [1] Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene [J]. Nat Genet, 1993, 5(4): 327-337.
- [2] Ovchinnikova EV, Garbus MM, Ovchinnikova AA, et al. Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the ATP7B Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4): 2402.
- [3] Nagral A, Sarma MS, Matthai J, 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.
- [4] Compston A. Progressive lenticular degeneration; a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) Brain 1912; 34: 295-509 [J]. Brain, 2009, 132(Pt 8): 1997-2001.
- [5] Walshe JM. History of Wilson's disease: 1912 to 2000 [J]. Mov Disord, 2006, 21(2): 142-147.
- [6] Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene [J]. Nat Genet, 1993, 5(4): 344-350.
- [7] 中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组. 肝豆状核变性诊疗指南(2022 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(1): 9-20.
- [8] Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1428-1455.
- [9] Shribman S, Marjot T, Sharif A, et al. Investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(6): 560-575.
- [10] 杨旭. 肝豆状核变性诊断指标的意义及其局限性 [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 881-885.
- [11] Pilloni L, Lecca S, Van Eyken P, et al. Value of histochemical stains for copper in the diagnosis of Wilson's disease [J]. Histopathology, 1998, 33(1): 28-33.
- [12] Yang X, Tang XP, Zhang YH, et al. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the entire core of a liver biopsy sample [J]. Hepatology, 2015, 62(6): 1731-1741.
- [13] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南 2021 [J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(4): 310-319.
- [14] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease [J]. Liver Int, 2003, 23(3): 139-142.
- [15] Wallace DF, Dooley JS. ATP7B variant penetrance explains differences between genetic and clinical prevalence estimates for Wilson disease [J]. Hum Genet, 2020, 139(8): 1065-1075.
- [16] Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 21.
- [17] Gupta A, Aikath D, Neogi R, et al. Molecular pathogenesis of Wilson disease: haplotype analysis, detection of prevalent mutations and genotype-phenotype correlation in Indian patients [J]. Hum Genet, 2005, 118(1): 49-57.
- [18] Martínez-Morillo E, Bauça JM. Biochemical diagnosis of Wilson's disease: an update [J]. Adv Lab Med, 2022, 3(2): 103-113.
- [19] Duncan A, Yacoubian C, Beetham R, et al. The role of calculated non-ceruloplasmin-bound copper in Wilson's disease [J]. Ann Clin Biochem, 2017, 54(6): 649-654.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.005

· 综述与讲座 ·

# 卟啉病及其肝损伤的发病机制与诊治进展

李东良 敖秀兰

**[摘要]** 卟啉病是一组少见、复杂的临床异质性疾病,常累及多个器官和系统,易漏诊、误诊或延误诊断,严重影响患者的生活质量和生命安全。卟啉和其前体物质均具有肝毒性,持续高浓度在血液和肝脏组织中蓄积会造成不同程度肝损伤,出现不同临床表型的肝脏疾病,甚至肝硬化、肝衰竭和肝癌。近年来报道以肝损伤为首诊症状的卟啉病患者越来越多,其发病机制、诊断技术和治疗方法也有新进步。本文着重对卟啉病及其肝损伤的发病机制及诊治进展进行总结分析。

**[关键词]** 卟啉类化合物; 卟啉病; 肝损伤

**[中图分类号]** R575 **[文献标识码]** A

卟啉病 (porphyria) 是一类罕见疾病,总体患病率为 12~20/10 万人<sup>[1]</sup>。到 20 世纪 60 年代,这类疾病

的发病机制和临床表现已经得到较好地阐述,是一类血红素合成相关代谢性疾病。卟啉是血红素的前体物质,血红素合成是一个多步骤的过程,主要发生在肝脏和骨髓中,该途径的每一步均由特定酶介导。当酶缺乏或其功能障碍时就会导致卟啉及其前体物质在体内过量产生和蓄积,造成组织细胞损伤,出现临床症状。

基金项目:福建省社会发展科技引导项目(2101Y0062)

作者单位:350025 福州,联勤保障部队第九〇〇医院(福建医科大学福总临床医学院)肝胆内科

- [20] El Balkhi S, Trocello JM, Poupon J, et al. Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis[J]. Clinica Chimica Acta, 2011, 412(23-24): 2254-2260.
- [21] Trocello JM, El Balkhi S, Woimant F, et al. Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease[J]. Mov Disord, 2014, 29(4): 558-562.
- [22] Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, et al. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease[J]. Liver Int, 2018, 38(2): 350-357.
- [23] Collins CJ, Yi F, Dayuha R, et al. Direct Measurement of ATP7B Peptides Is Highly Effective in the Diagnosis of Wilson Disease[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2367-2382. e1.
- [24] Shribman S, Poujois A, Bandmann O, et al. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(10): 1053-1061.
- [25] Czlonkowska A, Rodo M, Wierzchowska-Ciok A, et al. Accuracy of the radioactive copper incorporation test in the diagnosis of Wilson disease[J]. Liver Int, 2018, 38(10): 1860-1866.
- [26] Sandahl TD, Gormsen LC, Kjærgaard K, et al. The pathophysiology of Wilson's disease visualized: A human (64)Cu PET study[J]. Hepatology, 2022, 75(6): 1461-1470.
- [27] 李娟, 王云华, 马晓伟. 64CuCl<sub>2</sub> 在肿瘤与铜代谢异常疾病诊疗中的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(2): 119-123.
- [28] Murillo O, Collantes M, Gazquez C, et al. High value of (64)Cu as a tool to evaluate the restoration of physiological copper excretion after gene therapy in Wilson's disease[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2022, 26: 98-106.
- [29] Mariño Z. Recent advances in the diagnosis and management of Wilson's disease[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2023, 115(10): 539-541.
- [30] Weiss KH, Askari FK, Czlonkowska A, et al. Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(12): 869-876.
- [31] Kirk FT, Munk DE, Swenson ES, et al. Effects of tetrathiomolybdate on copper metabolism in healthy volunteers and in patients with Wilson disease[J]. J Hepatol, 2024, 80(4): 586-595.
- [32] Foster JR, Billimoria K, Del Castillo Busto ME, et al. Accumulation of molybdenum in major organs following repeated oral administration of bis-choline tetrathiomolybdate in the Sprague Dawley rat[J]. J Appl Toxicol, 2022, 42(11): 1807-1821.
- [33] Cheng F, Li GQ, Zhang F, et al. Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience in China[J]. Transplantation, 2009, 87(5): 751-757.
- [34] Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France[J]. J Hepatol, 2014, 60(3): 579-589.
- [35] Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease[J]. Neurology, 2020, 94(21): e2189-e2202.
- [36] Litwin T, Bembek J, Antos A, et al. Liver transplantation as a treatment for Wilson's disease with neurological presentation: a systematic literature review[J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122(2): 505-518.
- [37] Forbes SJ, Gupta S, Dhawan A. Cell therapy for liver disease: From liver transplantation to cell factory[J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S157-S169.
- [38] Sauer V, Sijak R, Stöppeler S, et al. Repeated transplantation of hepatocytes prevents fulminant hepatitis in a rat model of Wilson's disease[J]. Liver Transpl, 2012, 18(2): 248-259.
- [39] Wei R, Yang J, Cheng CW, et al. CRISPR-targeted genome editing of human induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes for the treatment of Wilson's disease[J]. JHEP Rep, 2022, 4(1): 100389.
- [40] Cai H, Cheng X, Wang XP. ATP7B gene therapy of autologous reprogrammed hepatocytes alleviates copper accumulation in a mouse model of Wilson's disease[J]. Hepatology, 2022, 76(4): 1046-1057.
- [41] Murillo O, Moreno D, Gazquez C, et al. Liver Expression of a MiniATP7B Gene Results in Long-Term Restoration of Copper Homeostasis in a Wilson Disease Model in Mice[J]. Hepatology, 2019, 70(1): 108-126.
- [42] 任云晓, 肖茹丹, 娄晓敏, 等. 基因编辑技术及其在基因治疗中的应用[J]. 遗传, 2019, 41(1): 18-28.
- [43] Roberts EA, Schilsky ML. Current and Emerging Issues in Wilson's Disease[J]. N Engl J Med, 2023, 389(10): 922-938.

(收稿日期: 2024-03-18)

(本文编辑: 高婷)