

· 专家论坛 ·

DOI: 10.12449/JCH260306

肝豆状核变性的中西医结合治疗

古玉梅¹, 黄叶青¹, 张 蓓¹, 刘爱群¹, 彭忠兴¹, 洪铭范¹, 周志华²

1 广东药科大学附属第一医院神经内科, 广州 510000

2 广东药科大学附属第一医院阳江医院(江城区人民医院)神经内科, 广东 阳江 529500

通信作者: 周志华, zhouzh20051103@163.com (ORCID: 0000-0001-6262-6365)

摘要: 肝豆状核变性是少数可治疗的神经遗传性疾病之一。目前,肝豆状核变性的治疗仍以西药为主,但20世纪90年代以来,杨任民教授团队的多项研究显示中医药亦具有良好疗效。本文在肝豆状核变性低铜饮食原则的基础上,系统阐述了西医治疗(药物、肝移植和脾切除)的利弊及注意事项,综述了国内代表性的中医药研究成果,特别是临床广泛使用的肝豆汤,研究表明,其能有效改善患者的神经系统症状、保护肝肾功能,且避免了金属螯合剂的潜在药物不良反应,可作为肝豆状核变性长期辅助治疗的有效选择。须强调,肝豆状核变性中西医结合治疗应注重病症结合,避免使用含铜量高的中药,以防加重病情。

关键词: 肝豆状核变性; 饮食疗法; 中西医结合疗法

基金项目: 广东省中医药局科研项目(20251220); 广东省医学科研基金(B2025155); 广东省研究生教育创新计划项目(2025ANLK_049)

Integrated traditional Chinese and Western medicine therapy for Wilson disease

GU Yumei¹, HUANG Yeqing¹, ZHANG Bei¹, LIU Aiqun¹, PENG Zhongxing¹, HONG Mingfan¹, ZHOU Zhihua²

1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, China;

2. Department of Neurology, Yangjiang Hospital of The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University (Jiangcheng District People's Hospital), Yangjiang, Guangdong 529500, China

Corresponding author: ZHOU Zhihua, zhouzh20051103@163.com (ORCID: 0000-0001-6262-6365)

Abstract: Wilson disease (WD) is one of the few treatable neurogenetic disorders. Currently, Western medicine remains the main treatment method for WD, while since the 1990s, multiple studies conducted by Professor Yang Renmin and his team have shown that traditional Chinese medicine (TCM) also has a favorable therapeutic effect. Based on the principle of low-copper diet for WD, this article systematically elaborates on the advantages, limitations, and key considerations of current Western medicine therapies (pharmacotherapy, liver transplantation, and splenectomy) and reviews the research findings of TCM in China, especially the wide application of Gandou Decoction in clinical practice. Studies have shown that Gandou Decoction can effectively improve neurological symptoms, protect hepatic and renal function, and avoid the adverse drug reactions associated with metal chelating agents, and therefore, it can be used as an effective long-term adjuvant therapy for WD. It should be noted that symptoms and signs should be considered in integrated traditional Chinese and Western medicine therapy for WD, and high-copper TCM drugs should be avoided to prevent deterioration.

Key words: Hepatolenticular Degeneration; Dietary Therapy; Integrated Chinese Traditional and Western Medicine Therapy

Research funding: Scientific Research Project of Guangdong Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (20251220); Guangdong Medical Scientific Research Foundation (B2025155); Guangdong Postgraduate Education Innovation Program (2025ANLK_049)

肝豆状核变性又称威尔逊病(Wilson disease, WD),最早由英国医生 Kinner Wilson 于1912年首次报道^[1],该病是少数可治疗的单基因遗传性疾病之一。WD的治疗一直是临床医生及患者共同关注的课题,也是该领域的研究热点。我国于2008年制定《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》^[2],并于2021年^[3]和2022年^[4]先后更新;国际上也多次更新相关指南,如美国肝病学会分别于2008年^[5]和2022年^[6]更新WD诊治指南,欧洲肝病学会分别于2012年^[7]和2025年^[8]更新WD诊治指南。在现阶段尚无法进行基因治疗以及肝移植治疗开展有限的前提下,药物治疗法仍是在低铜饮食基础上的主要治疗手段。

目前,中医药在WD的临床治疗中亦展现出良好的疗效。从2016年开始,王晓平教授与杨任民教授多次合作发表专家述评^[9-10]。近期也有研究从器官损伤角度综述中医药在WD中的疗效及作用机制^[11]。本文旨在对WD的西药、中药及中西医结合治疗进展作一简要综述。

1 低铜饮食

低铜饮食是WD治疗的基础。铜是人体必需的微量元素,正常人体内铜总量为100~200 mg(平均150 mg),每日从食物和饮水中摄入2~5 mg铜。WD患者需要严格遵循低铜饮食原则。《中国肝豆状核变性诊治指南2021》^[3]建议如下:(1)避免进食含铜量高的食物,如动物内脏、坚果类、贝壳类、软体动物、螺类、虾蟹类和豆类食物;(2)建议采用高氨基酸或高蛋白饮食,如牛奶等;(3)避免使用铜制的食具及用具。需要注意的是,WD患者虽因体内铜过量引发各种临床症状,但铜缺乏同样可导致多种症状,包括血液系统异常(如白细胞减少、中性粒细胞减少和贫血等)、生长发育迟缓以及神经系统受累(脑、脊髓和周围神经)等^[12]。

2 西药治疗

WD治疗的核心原则是抑制铜吸收和促进铜排出。西药治疗主要以两类药物为主:竞争性抑制铜吸收的锌剂和促进铜排出的金属螯合剂。

2.1 抑制铜吸收药物

2.1.1 锌剂 临床常用锌剂包括硫酸锌和葡萄糖酸锌。锌剂对WD的治疗疗效确切,不良反应少,药源广且价格低廉,是WD治疗的基础药物之一。虽然单用锌剂治疗WD的效果不及青霉胺^[13],但无论何种类型的WD患者,均建议使用锌剂进行维持治疗。锌剂尤其适用于WD症状前个体及治疗有效患者的维持治疗。其缺点是起效较慢(通常需4~6个月),因此严重病例不宜作为首

选。临床一般不单用锌剂治疗WD,常与金属螯合剂联合使用。然而,对于幼童、少数症状前期年轻个体、妊娠期WD患者及不能耐受青霉胺治疗者,可根据其病情及24 h尿铜水平等评估后,予以单药维持治疗。锌剂的不良反应较轻,主要包括胃肠道刺激反应(如恶心、呕吐、上腹痛和腹泻)、口唇及四肢麻木感、免疫功能降低、血清胆固醇及低密度脂蛋白增高等。口服硫酸锌偶有发生黑便、血红蛋白及白细胞降低和前列腺增生等。值得注意的是,国外多项报道指出,单用锌剂治疗可能导致铜缺乏症^[14-16],临床上可出现继发性血液系统(白细胞减少、中性粒细胞降低和贫血)、神经系统(脊髓病变、周围神经病)等症状,因此治疗期间需注意监测。

2.1.2 四硫代钼酸铵(ammonium tetrathiomolybdate, ATTM) ATTM是一种正在探索用于WD治疗的新型抑制铜吸收药物。其作用机制主要为抑制肠道对铜的吸收,并通过与铜及白蛋白形成稳定的复合物,阻止细胞摄取铜,从而减少铜在肝脏、大脑等靶器官的沉积^[17]。值得注意的是,尽管早期WD动物模型显示,ATTM可促进胆汁铜排泄,但近期人体研究未能证实该结果;相反,研究明确表明,ATTM能显著抑制口服铜的肠道吸收(降幅达82%),且未增加胆汁铜的排泄量^[17]。初步结果提示,ATTM较少引起神经系统症状恶化,是神经型WD患者初始治疗的理想药物。在此基础上,研究人员研发了新一代药物双胆碱四硫代钼酸铵(ALXN1840,原代号WTX101)。相较于ATTM,ALXN1840具有更高的化学稳定性与口服生物利用度,且每日仅需单次给药,显著提升了用药依从性与临床可行性。然而,ALXN1840的研发进程遭遇了重大挑战,最终被研发方终止进一步开发,主要原因可能为实验数据无法证明其可有效促进体内铜的清除。目前,针对ATTM类药物作用机制及长期临床获益的深入研究仍在进行中。

2.2 金属螯合剂

2.2.1 青霉胺 青霉胺仍是目前WD治疗的一线药物。1955年,Walshe教授^[18]首次应用青霉胺持续治疗一位叫Shirly的女性患者,1年随访观察显示疗效显著,10年后Shirly生下第3个孩子。青霉胺具有排铜效果好、疗效确切、药源易获得和价格低廉等优点,故迅速成为WD治疗的一线药物。然而,长期临床观察发现,青霉胺不良反应较多,且可能导致神经系统症状加重^[19-23],严重影响患者的依从性^[24]。因此,目前国内外指南均不推荐青霉胺用于神经系统症状突出(如严重构音障碍、肢体扭转痉挛)的患者。此外,青霉胺需要皮试阴性后方可使用,其最严重的不良反应是过敏反应,一旦发生应立即停药;偶有部分皮疹会出现剥脱性皮炎,需紧急处理。

过敏症状较轻者可尝试脱敏治疗,多数患者能够继续使用青霉胺口服治疗。青霉胺需空腹服用,建议餐前1~2 h服用,避免与锌剂或其他药物同时服用。由于青霉胺可影响体内吡哆醇(维生素B₆)的代谢,长期使用青霉胺者应补充维生素B₆。

2.2.2 二巯丁二酸(dimercaptosuccinic acid, DMSA) DMSA由中国科学院上海药物研究所丁光生院士及其团队研发。其作用机制是在体内与游离铜结合成硫醇化合物,然后随尿液排出。此药物排铜效果良好,但弱于青霉胺,临床疗效确切,且副作用相对青霉胺少。我国WD诊治指南推荐其可与青霉胺交替使用,以避免青霉胺长期使用出现疗效减退且副作用叠加的效应^[2-4]。推荐该药物用于有轻-中度肝损伤和神经精神症状的WD患者,尤其在对青霉胺过敏或不耐受时,DMSA可替代青霉胺长期口服维持治疗。但该药物亦可能出现神经系统症状加重、胃肠道反应、过敏反应及皮肤黏膜出血等不良反应。杨任民教授团队则指出,DMSA与碳酸氢钠联合使用,既可减轻胃肠道反应,又能提高疗效^[25]。与青霉胺类似,DMSA也需空腹服用(建议餐前1~2 h),并避免与锌剂或其他药物同时服用。

2.2.3 二巯丙磺钠 二巯丙磺钠为静脉注射制剂,由苏联科学家合成并首次用于WD的治疗,但疗效不佳。自20世纪50年代起,杨任民教授团队将其引入国内,并采用大剂量静脉给药方案治疗WD^[25],研究显示其驱铜效果好,临床疗效佳,不良反应少,因此被我国WD指南推荐^[3]。与青霉胺相比,该药副作用较小。值得注意的是,二巯丙磺钠治疗亦可能诱发WD患者神经系统症状加重,但不同研究报道的相关发生率有所差异,如周香雪等^[26]研究中报道为10.5%,而Gao等^[27]研究中则高达24.5%。对于此类患者,小剂量使用可降低症状加重的概率。二巯丙磺钠排铜作用强,可将WD患者体内铜快速排出,减轻症状,为后续青霉胺等口服药物维持治疗奠定基础。推荐用于伴神经精神症状和轻-中度肝损伤的WD患者,以及对青霉胺不能耐受或使用后出现症状加重的WD患者。

2.2.4 曲恩汀 曲恩汀对铜的螯合作用弱于青霉胺,但不良反应相对较轻。1982年,该药物被美国食品药品监督管理局指定为不能耐受青霉胺的WD患者的治疗用药。近期一项随机、开放标签、非劣效性、Ⅲ期临床试验研究显示,在WD患者中,曲恩汀作为口服维持治疗的疗效不劣于青霉胺,且在成年WD患者中耐受性良好^[28],推荐用于有轻、中、重度肝损伤和神经精神症状的WD患者,以及不能耐受青霉胺的WD患者。曲恩汀价格昂贵且药源较难获得,目前已在国内上市。最初认为曲

恩汀不良反应较少见,但随着临床广泛应用,发现其也有较多不良反应,包括全血细胞减少、出血性胃炎、味觉丧失、系统性红斑狼疮和神经系统恶化等。此外,该药物也可导致WD患者在初始治疗期间出现神经功能恶化^[29]。

3 外科治疗

针对腹型WD患者、经排铜治疗疗效不佳或排铜不耐受的肝硬化失代偿期WD患者,肝移植是重要的治疗选择之一。针对WD患者,临床常采用原位肝移植或亲属活体肝移植治疗,亲属活体肝移植前需要进行铜代谢筛查(24 h尿铜、血铜蓝蛋白和血清铜等)。无论是儿童还是成年WD患者,肝移植术后近期和远期生存率及移植物存活率均较高:儿童WD患者肝移植术后1年、5年生存率分别为90.1%、89.0%;成年WD患者分别为88.3%、86.0%,二者之间无显著差异^[30]。近期一项纳入39个研究的Meta分析显示,接受肝移植的WD患者中,急性肝衰竭占36.73%、慢性肝衰竭占45.02%、急性加重型慢性肝衰竭占8.35%;术后30 d、1年和5年病死率的合并比例分别为0.10(95%置信区间:0.08~0.13)、0.11(95%置信区间:0.09~0.14)和0.15(95%置信区间:0.11~0.20);术后并发症中发生率最高的为经活体组织检查证实的急性排斥,其合并发生率为0.20(95%置信区间:0.12~0.31)^[31]。另外,需要强调的是,WD患者行肝移植治疗后仍需要坚持低铜饮食,并建议口服小剂量锌剂以维持治疗。对于肝移植前神经系统症状明显的患者,行肝移植治疗存在争议,主要源于铜导致的神经系统损伤不可逆,且手术治疗有加重神经系统症状的风险。但《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》^[32]指出:对于因失代偿期肝硬化需行肝移植的WD患者,即使存在明显神经系统症状,亦不应将其视为肝移植的禁忌证;对于严重神经型WD且对驱铜治疗无应答者,可根据具体病情个体化评估,考虑将肝移植作为以保护脑功能为目的的适应证。换言之,当药物无法阻断铜对中枢神经系统的进一步毒害时,通过移植替换缺陷肝脏以切断铜来源,即构成了肝移植的“神经适应证”。

部分WD患者因肝硬化继发脾肿大、脾功能亢进,导致血细胞三系减低,严重影响治疗并危及生命,需要进行脾切除术。郑州等^[33]回顾性分析413例WD合并脾功能亢进患者行脾切除术的临床资料,结果显示,脾切除术后血常规得以恢复正常,有助于患者长期驱铜治疗,且肝功能的恢复有助于提高患者生活质量和生存时间;术后最常见的并发症为门静脉系统血栓,需临床早期干预。近期研究显示,部分脾动脉栓塞术也是一种治疗选择。幸伟芳等^[34]回顾性选取22例WD合并脾功能

亢进患者(其中10例行部分脾动脉栓塞术、12例行脾切除术),并随访2年,结果显示,两种术式均可有效改善WD合并脾功能亢进所致的血细胞三系减低、肝功能和凝血指标。虽然部分脾动脉栓塞术的疗效不及脾切除术显著,但其具有相对安全、创伤小、术后并发症较轻、手术指征要求低以及可重复治疗等优势。

4 中医药及中西医结合治疗

WD可导致多脏器损伤,临床表现多样,中医辨证分型较为复杂,为临床应用带来一定挑战。1998年,洪铭范教授等^[35]根据中医八纲及脏腑气血辨证理论,对81例WD患者通过望、闻、问、切进行辨证分型,初步将其分为肝肾阴虚、气血两亏、湿热内蕴、痰蒙心窍和痰火扰心5种常见证型。杨任民教授观察到此病患者多有湿热表现,故采用清热解毒、通腑利尿之法,创用肝豆汤治疗WD,临床研究提示肝豆汤能增加24 h尿铜排泄和暂时提升铜氧化酶活性,取得良好临床疗效^[36-37]。2015年,杨任民教授团队出版《肝豆状核变性》著作^[25],总结了13个WD中医证型,包括肝胆湿热、肝肾阴虚、肝风内动、痰湿阻络、气血两虚、痰瘀互结、肝郁脾虚、脾肾阳虚、气滞血瘀、痰火扰心、气阴两虚、痰蒙心窍和肝肾不足,并提出相应的中药治疗方剂,为WD患者的中医药治疗提供了更精确的指导。

此后,杨任民教授团队根据WD不同证型对肝豆汤进行优化^[38]:肝豆汤I号方主治湿热内蕴型WD,具有显著的尿、胆汁排铜作用;肝豆汤II号方主治肝肾阴虚型WD,在肝豆汤基础上加用保肝、利水、退黄中药,以治疗WD患者肝硬化腹水、黄疸等;肝豆汤III号方主治气血两亏型,在肝豆汤基础上加用补气生津、补血止血中药,具有明显的保肝退黄、补血止血功效;肝豆汤IV号方主治痰蒙清窍型和痰火扰心型,在肝豆汤基础上加用化痰止浊、醒脑开窍中药,有助于控制精神症状、改善睡眠和调节情绪。胡文彬等^[39]应用肝豆片I号治疗34例WD患者,与年龄、性别相匹配的健康对照人群相比,肝豆片I号对改善患者构音障碍、肌强直和震颤等症状具有一定作用,且避免了金属螯合剂驱铜治疗可能引起的过敏反应、骨髓抑制、肾损伤及类红斑狼疮等副作用,推测其可能的作用机制之一是增加粪便排铜量。韩咏竹等^[40]比较了中药肝豆片I号与DMSA治疗WD患者4周后的疗效,结果显示两组疗效相当,提示肝豆片I号具有低毒、高效的特点,更适宜长期口服,治疗WD安全有效。薛本春等^[41]将61例存在肝纤维化及肝硬化的WD患者随机分为二巯丙磺钠组和肝豆汤IV号组(二巯丙磺钠+肝豆汤IV号),结果发现,WD患者短期内单

纯驱铜治疗并不能改变血清肝纤维化指标水平及肝功能,而联合应用中药肝豆汤IV号治疗可以明显改善肝功能,并可能通过抑制金属蛋白酶组织抑制剂1水平,提高基质金属蛋白酶1/金属蛋白酶组织抑制剂1比值,从而发挥抗肝纤维化作用。此外,也有中药肝豆灵汤^[42]、肝豆扶木汤^[43-44]治疗WD的报道,均显示出良好疗效。

2021年,一项Meta分析结果显示,相较于单纯西药治疗组,西药+肝豆汤组在总有效率、肝功能改善、24 h尿排铜量等方面的作用均优于西药组^[45]。针对WD所致肾损伤,若辨证分型属于湿热内蕴型,《中国肝豆状核变性肾脏损害中西医结合管理专家共识》^[46]推荐使用肝豆汤(固定方)合疏凿饮子(《严氏济生方》)加减治疗。程楠等^[47]对肝豆汤治疗WD的作用机制进行了系统综述,发现肝豆汤不仅能够调控铜代谢相关分子通路,还可作用于多种细胞信号通路,包括调控肝损伤的Wnt/ β -联蛋白通路和丝裂原活化蛋白激酶通路,以及调控神经元损伤的细胞外信号调节激酶通路和肝激酶B1/腺苷酸活化蛋白激酶通路,证实中药组方肝豆汤可多层次、多靶点调控铜代谢障碍所致的WD肝细胞和神经元细胞的调亡、自噬等细胞程序性死亡过程,印证了肝豆汤组方的合理性、配伍的必要性及用药的准确性。

在WD的中药治疗中,需特别注意病症结合。杨任民教授团队基于数十年的临床观察发现,WD患者多表现为流涎、言语不清、震颤和肢体扭转等,根据中医理论则可归属于“肝风内动”,拟传统的“平肝熄风”类中药,如虫类药(僵蚕、蜈蚣、全蝎和地龙)和贝壳类药(龟板、鳖甲、珍珠母和牡蛎)等,但该类药物含铜量高,反而可能加重病情^[25]。

5 总结

目前WD治疗仍以西药为主,青霉胺在我国仍是一线治疗药物,建议与DMSA交替使用。对于神经系统症状突出的患者,应避免或慎用青霉胺;对于青霉胺不耐受者,可使用曲恩汀或DMSA替代治疗。葡萄糖酸锌是所有WD患者维持治疗的基础,无症状儿童患者可口服葡萄糖酸锌维持治疗。DMPS可用于住院患者短期强力排铜治疗,后续口服金属螯合剂、锌剂维持治疗。辅助中医药(以肝豆汤为主)联合治疗,有助于改善神经系统症状、肝肾功能,且可避免金属螯合剂所致的潜在药物不良反应。基于用药便利性,肝豆片亦可作为维持治疗药物。此外,WD治疗过程中需要关注过度治疗所导致的铜缺乏,应定期监测24 h尿铜、血常规等。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 古玉梅负责文献检索,初稿撰写,修订定稿;黄叶青、张蓓、刘爱群、彭忠兴协助文献收集与分析;洪铭范给予学术指导,审阅和修改论文;周志华设计研究框架,审阅论文并最终定稿。

参考文献:

- [1] KINNIER WILSON SA. Progressive lenticular degeneration: A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver[J]. *Lancet*, 1912, 179(4626): 1115-1119. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)67414-2.
- [2] Parkinson Disease and Movement Disorders Group of the Neurology Branch of the Chinese Medical Association, Neurogenetic Diseases Group of the Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson's disease [J]. *Chin J Neurol*, 2008, 41(8): 566-569. DOI: 10.3321/j.issn:1006-7876.2008.08.022.
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. DOI: 10.3321/j.issn:1006-7876.2008.08.022.
- [3] Chinese Society of Neurogenetics. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of Wilson's disease 2021[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(4): 310-319. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200826-00661.
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. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200826-00661.
- [4] Inherited Metabolic Liver Disease Collaboration Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration (2022 edition) [J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(1): 9-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211217-00603.
中华医学会肝病学会分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. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211217-00603.
- [5] ROBERTS EA, SCHILSKY ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update[J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 2089-2111. DOI: 10.1002/hep.22261.
- [6] 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*, 2025, 82(3): E41-E90. DOI: 10.1002/hep.32801.
- [7] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3): 671-685. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
- [8] European Association for the Study of the Liver. 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.
- [9] LI WJ, CHEN C, YOU ZF, et al. Current drug managements of Wilson's disease: From west to east[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(4): 322-325. DOI: 10.2174/1570159x14666151130222427.
- [10] YANG RM, FENG T, CAI W, et al. Chinese multidisciplinary expert consensus on orphan/anticopper drugs and other non-drug management of hepatolenticular degeneration[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2025, 23(13): 1683-1708. DOI: 10.2174/01570159X349587250311072553.
- [11] CHEN H, WANG X, TANG L, et al. Review of the efficacy and mechanisms of traditional Chinese medicine for treating multi-organ damage in Wilson's disease[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 2453-2471. DOI: 10.2147/DDDT.S515123.
- [12] PENG CL, LI W, JIANG HS, et al. Characterization of nerve biopsy in copper deficiency peripheral neuropathy due to over-treatment of Wilson's disease: A case report[J]. *Acta Neurol Belg*, 2025, 125(2): 579-582. DOI: 10.1007/s13760-025-02762-7.
- [13] WEISS KH, GOTTHARDT DN, KLEMM D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(4): 1189-1198. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.034.
- [14] LITWIN T, ANTOS A, BEMBENEK J, et al. Copper deficiency as Wilson's disease overtreatment: A systematic review[J]. *Diagnostics*, 2023, 13(14): 2424. DOI: 10.3390/diagnostics13142424.
- [15] CAI S, GONG JY, YANG J, et al. Anemia following zinc treatment for Wilson's disease: A case report and literature review[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 120. DOI: 10.1186/s12876-019-1038-5.
- [16] WU LM, EKLADIOUS A, WHEELER L, et al. Wilson disease: Copper deficiency and iatrogenic neurological complications with zinc therapy [J]. *Intern Med J*, 2020, 50(1): 121-123. DOI: 10.1111/imj.14694.
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.023.
- [18] WALSH JM. The story of penicillamine: A difficult birth[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(8): 853-859. DOI: 10.1002/mds.10458.
- [19] LITWIN T, ANTOS A, BEMBENEK J, et al. Neurological deterioration in Wilson's disease-types, etiology, course, and management[J]. *Discov Med*, 2024, 36(183): 646-654. DOI: 10.24976/Discov.Med.202436183.61.
- [20] BREWER GJ, TERRY CA, AISEN AM, et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy[J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(5): 490-493. DOI: 10.1001/archneur.1987.00520170020016.
- [21] KLEINIG TJ, HARLEY H, THOMPSON PD. Neurological deterioration during treatment in Wilson's disease: Question[J]. *J Clin Neurosci*, 2008, 15(5): 575, 607. DOI: 10.1016/j.jocn.2007.03.001.
- [22] KALITA J, KUMAR V, CHANDRA S, et al. Worsening of Wilson disease following penicillamine therapy[J]. *Eur Neurol*, 2014, 71(3-4): 126-131. DOI: 10.1159/000355276.
- [23] RANJAN A, KALITA J, KUMAR V, et al. MRI and oxidative stress markers in neurological worsening of Wilson disease following penicillamine [J]. *Neurotoxicology*, 2015, 49: 45-49. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.05.004.
- [24] ZHOU ZH, WU YF, YAN Y, et al. Persistence with medical treatment for Wilson disease in China based on a single center's survey research [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(6): e02168. DOI: 10.1002/brb3.2168.
- [25] YANG RM. Wilson disease[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
杨任民. 肝豆状核变性[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [26] ZHOU XX, LI XH, HUANG HW, et al. Study on the method and curative effect of sodium dimercaptopropane sulfonate combined with zinc agent in the treatment of hepatolenticular degeneration[J]. *J Pract Med*, 2010, 26(23): 4393-4396. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2010.23.059.
周香雪, 李洵桦, 黄海威, 等. 二巯基丙磺钠结合锌剂治疗肝豆状核变性方法及疗效研究[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(23): 4393-4396. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2010.23.059.
- [27] GAO YN, ZHANG J, TANG LL, et al. DMPS-induced neurological deterioration in neurological Wilson's disease patients: A retrospective case-control study on clinical characteristics and risk factors[J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1599209. DOI: 10.3389/fneur.2025.1599209.
- [28] SCHILSKY ML, CZLONKOWSKA A, ZUIN M, et al. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): A randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(12): 1092-1102. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00270-9.
- [29] KIM B, CHUNG SJ, SHIN HW. Trientine-induced neurological deterioration in a patient with Wilson's disease[J]. *J Clin Neurosci*,

- 2013, 20(4): 606-608. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.02.041.
- [30] ARNON R, ANNUNZIATO R, SCHILSKY M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: Comparison of outcomes between children and adults[J]. Clin Transplant, 2011, 25(1): E52-E60. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01327.x.
- [31] WANG A, BAKIR N, NGO C, et al. Postoperative outcomes following liver transplantation for Wilson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Transplant, 2025, 39(6): e70155. DOI: 10.1111/ctr.70155.
- [32] 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. DOI: 10.12449/JCH250507.
- 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. DOI: 10.12449/JCH250507.
- [33] ZHENG Z, YU QS, PAN JF, et al. Effect of hepatolenticular degeneration combined with hypersplenism after splenectomy [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2020, 32(5): 947-951. DOI: 10.16448/j.cjtc.2020.0536.
- 郑州, 于庆生, 潘晋芳, 等. 肝豆状核变性合并脾功能亢进脾切除近期疗效[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(5): 947-951. DOI: 10.16448/j.cjtc.2020.0536.
- [34] XING WF, ZHOU ZH, HUANG YQ, et al. Comparison of curative effect between partial splenic embolization and splenectomy for hepatolenticular degeneration with hypersplenism [J]. J Pract Med, 2019, 35(21): 3333-3337, 3342. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.21.014.
- 幸伟芳, 周志华, 黄叶青, 等. 部分脾动脉栓塞术与脾切除术治疗肝豆状核变性合并脾亢的疗效比较[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(21): 3333-3337, 3342. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.21.014.
- [35] HONG MF, HU JY, HU WB, et al. Syndrome differentiation and classification of hepatolenticular degeneration in traditional Chinese medicine [J]. J Anhui Tradit Chin Med Coll, 1998, 17(1): 10-11.
- 洪铭范, 胡纪原, 胡文彬, 等. 肝豆状核变性的中医辨证分型[J]. 安徽中医学院学报, 1998, 17(1): 10-11.
- [36] YANG RM, HAN YZ, REN MS, et al. 107 cases of hepatolenticular degeneration treated by traditional Chinese medicine [J]. J Tradit Chin Med, 1993, 34(11): 676-677, 644. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1993.11.024.
- 杨任民, 韩咏竹, 任明山, 等. 中药治疗肝豆状核变性 107 例疗效观察[J]. 中医杂志, 1993, 34(11): 676-677, 644. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1993.11.024.
- [37] YANG RM, BAO YC, YANG XT, et al. Observation on copper excretion of 37 cases of Wilson's disease treated with "anti-hepatolenticular degeneration decoction" [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1984, 4(8): 462-464, 450.
- 杨任民, 鲍远程, 杨兴涛, 等. 肝豆汤对 37 例肝豆状核变性驱铜的观察[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(8): 462-464, 450.
- [38] WANG X, HAN YZ, YANG RM. Overview of traditional Chinese and western medicine treatments on hepatolenticular degeneration [J]. J Intern Med Concepts Pract, 2021, 16(5): 294-298. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2021.05.002.
- 王训, 韩咏竹, 杨任民. 肝豆状核变性的中西医结合药物治疗概况[J]. 内科理论与实践, 2021, 16(5): 294-298. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2021.05.002.
- [39] HU WB, YANG RM. Effect of Gandou Tablet I on trace elements excretion in patients with hepatolenticular degeneration [J]. Chin J Clin Rehabil, 2003, 7(30): 4165. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225.2003.30.054.
- 胡文彬, 杨任民. 肝豆片 I 号对肝豆状核变性患者微量元素排泄的影响[J]. 中国临床康复, 2003, 7(30): 4165. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225.2003.30.054.
- [40] HAN YZ, HE GY, WANG X, et al. Comparative study on therapeutic effects of Gandou Tablet I and dimercaptosuccinate acid in treating Wilson disease [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1999, 19(2): 69-70. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.1999.02.002.
- 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, 19(2): 69-70. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.1999.02.002.
- [41] XUE BC, YANG RM, HU JY, et al. Effect of Gandou Decoction IV combined with short-term decoppering therapy with sodium dimercapto sulphate on serum indexes of hepatic fibrosis in patients with Wilson's disease [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2007, 27(9): 785-788. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2007.09.006.
- 薛本春, 杨任民, 胡纪源, 等. 肝豆汤 IV 号联合短期驱铜治疗对肝豆状核变性患者肝纤维化血清学指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(9): 785-788. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2007.09.006.
- [42] XU ZJ, WANG YX, HOU ZF, et al. Effect of Gandouling Decoction combined with sodium dimercaptopropanesulfonate on sleep disorders in Wilson's disease patients with syndrome of combined phlegm and stasis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(14): 122-128. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251899.
- 许珍晶, 王艳昕, 侯志峰, 等. 肝豆灵汤联合二巯基丙磺酸钠治疗对痰瘀互结型 Wilson 病患者睡眠障碍的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(14): 122-128. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20251899.
- [43] SHI Q, WANG MX, QIAN NN, et al. Clinical efficacy of Gandou Fumu Decoction combined with swallowing training on Wilson's disease with dysphagia [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2025, 41(1): 115-121. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2025.0115.
- 石桥, 汪美霞, 钱南南, 等. 肝豆扶木汤联合吞咽训练对 Wilson 病吞咽障碍的疗效观察[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(1): 115-121. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2025.0115.
- [44] ZHAO CL, YU GF, TIAN LW, et al. Effects of Gandou Fumu Decoction on hepatic fibrosis, iron metabolism, and ferroptosis in patients with hepatolenticular degeneration [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2025, 48(5): 625-635. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2025.05.005.
- 赵晨玲, 余郭芳, 田丽伟, 等. 肝豆扶木汤对肝豆状核变性患者肝纤维化、铁代谢及铁死亡的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(5): 625-635. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2025.05.005.
- [45] CHEN ML, XIAO HL, WANG Q, et al. Meta-analysis of the curative effect of Gandou Decoction in the treatment of hepatolenticular degeneration [J]. J Shandong First Med Univ Shandong Acad Med Sci, 2021, 42(8): 573-578. DOI: 10.3969/j.issn.2097-0005.2021.08.003.
- 陈美玲, 肖洪玲, 王倩, 等. 肝豆汤治疗肝豆状核变性疗效的 Meta 分析[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2021, 42(8): 573-578. DOI: 10.3969/j.issn.2097-0005.2021.08.003.
- [46] Neurology Committee of Chinese Association of Integrative Medicine, YANG WM, WANG H, et al. Chinese expert consensus on integrated Chinese and western medicine management of Wilson disease-related renal damage [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(19): 43-53. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20252091.
- 中国中西医结合学会神经科专业委员会, 杨文明, 汪瀚, 等. 中国肝豆状核变性肾脏损害中西医结合管理专家共识[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(19): 43-53. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20252091.
- [47] CHENG N, HAN YZ, YANG RM. Research progress of therapeutic mechanism of Gandou Decoction in treatment of Wilson's disease [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(7): 49-55. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190707.
- 程楠, 韩咏竹, 杨任民. 中药肝豆汤治疗 Wilson 病疗效机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 49-55. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190707.

收稿日期: 2026-01-04; 录用日期: 2026-02-03

本文编辑: 葛俊

引证本文: GU YM, HUANG YQ, ZHANG B, et al. Integrated traditional Chinese and Western medicine therapy for Wilson disease [J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(3): 529-534.

古玉梅, 黄叶青, 张蓓, 等. 肝豆状核变性的中西医结合治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(3): 529-534.