

回顾和展望：全球肝豆状核变性诊治共识/指南的异同

王晓平

上海交通大学医学院附属新华医院神经科, 上海 200336

通信作者: 王晓平, wangxp@ustc.edu (ORCID: 0000-0002-2936-5877)

摘要: 本文系统梳理并比较了自2022年以来国际上发布的肝豆状核变性英文诊疗共识/指南, 重点聚焦于多学科专家共识/指南的推荐意见。主要包括2022年美国肝病学会发布的多学科治疗指导、2025年欧盟(欧洲肝病学会/欧洲罕见病网络)发布的临床实践指南以及2022年英国肝病学会发布的实践指导, 并结合2025年中国多学科诊治肝豆状核变性的专家共识国际版进行对比分析与归纳讨论。整体而言, 欧盟、美国 and 英国肝豆状核变性指南与中国版共识在核心内容方面基本一致, 但在部分细节方面, 因不同国家的经验和研究进展的差异有所不同。总之, 目前全球范围内尚缺少一部以循证医学证据为主导的真正意义上的肝豆状核变性医学指南, 这有待于国际间同行在未来开展更深入的研究与合作。

关键词: 肝豆状核变性; 诊断; 治疗学; 指导方针(主题)

基金项目: 国家自然科学基金(81671103); 国际帕金森病暨运动障碍协会罕见病资助项目(MDS 2017 & 2022); 上海交通大学医学院转化医学创新中心资助项目(2015-1)

Similarities and differences in the diagnosis and treatment of Wilson disease across global consensus statements/guidelines: Retrospect and prospect

WANG Xiaoping

Department of Neurology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China

Corresponding author: WANG Xiaoping, wangxp@ustc.edu (ORCID: 0000-0002-2936-5877)

Abstract: This article systematically reviews and compares the major international English consensus statements/guidelines on the diagnosis and treatment of Wilson disease published since 2022, with a focus on the recommendations from multidisciplinary expert consensus statements/guidelines. These consensus statements/guidelines mainly include the multidisciplinary treatment guidelines issued by the American Association for the Study of Liver Diseases in 2022, the clinical practice guidelines released by the European Union (European Association for the Study of the Liver/European Reference Network) in 2025, and the practice guidelines published by the British Association for Studies of the Liver in 2022, and comparative analysis and summarization were performed with reference to the 2025 edition of Chinese Multidisciplinary Expert Consensus on Orphan/Anticopper Drugs and Other Non-drug Management of Hepatolenticular Degeneration (CMEC-HLD). Overall, the core content remained basically consistent between the guidelines of the European Union, the US, and the UK and CMEC-HLD, while many details varied due to the differences in experiences and research advances across these countries. Globally, there is still a lack of truly meaningful medical guideline for Wilson disease driven by evidence-based medicine, which requires further research and international cooperation among peers in the future.

Key words: Hepatolenticular Degeneration; Diagnosis; Therapeutics; Guidelines as Topic

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81671103); Rare Program of Developing World Education (DWEP), International Parkinson's Disease & Movement Disorders Society (MDS 2017 & 2022); Innovation Center of Translational Medicine, Shanghai JiaoTong University Medical School (2015-1)

肝豆状核变性(Wilson病)是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍性疾病,因铜转运腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)酶 β (ATPase copper transporting beta, ATP7B)基因突变导致肝脏铜排泄障碍,造成铜在肝、脑、肾和角膜等多器官中沉积,进而引发进行性器官损伤。若未及时治疗可致残甚至危及生命,其全球患病率为1/30 000~1/100 000。临床表现具有年龄异质性,最早可于1~3岁出现首发症状,偶尔迟发至40~60岁之后。其核心病机为ATP7B(位于13号染色体长臂)基因突变,导致肝细胞内铜转运蛋白功能缺陷,铜无法经胆汁正常排泄,进而蓄积于多种组织,以脑内基底神经节和肝脏最为明显。临床表现主要包括:(1)肝脏损害,儿童/青少年期常见,表现为肝炎、肝硬化和肝衰竭,伴随乏力、黄疸和腹水等症状;(2)神经精神心理学系统症状,以锥体外系症状为主,如震颤、肌张力障碍、构音障碍和吞咽困难,部分伴认知或精神异常;(3)其他症状,如角膜凯泽-弗莱舍尔环(特征性体征)、肾功能损伤、骨骼关节病变及血液系统异常等^[1-2]。

1 肝豆状核变性相关共识/指南的制定背景

近3年来,全球多个主要经济体/国家先后发表了相对独立的肝豆状核变性指南/共识,包括:2022年美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)发布的多学科治疗指导(实际发表于2023年,以下简称美国指南)^[3]、2025年欧盟[欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)/欧洲罕见病网络(European Reference Networks, ERN)]发布的临床实践指南^[4](以下简称欧盟指南),以及2022年英国肝病学会(British Association for the Study of the Liver, BASL)发布的实践指导^[5](以下简称英国指南)。综合分析可见,现有国际主流肝豆状核变性指南在诊断流程、治疗方案及特殊人群管理方面仍存在一定差异,且与基于循证医学高级别证据的医学指南(guideline)尚有一定差距,这主要源于国际间针对本病的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)临床循证研究数据仍较为缺乏,现有证据尚不足以支撑形成完全统一的推荐意见。在系统研习既往主流国际指南,并全程参加欧洲举办的国际肝豆状核变性相关学术论坛及国际交流的过程中,笔者研究团队萌生了编写中国多学科专家共识国际版的想法,其中一点尤为值得关注:若欧美患者在中国接受基于我国国家药品监督管理局批准的标准药物和手术方案,而这些方案却不符

合我国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲指南要求,则可能使相关医疗行为陷入法理被动,因此必须有中国学者主导的、于欧美期刊(经国际专家审稿后)发表的共识版本。在杨任民教授及其他学长和同道们的指导与帮助下,历时近3年,最终于2025年4月在线发表了中国多学科诊治肝豆状核变性的专家共识国际版(下文简称CMEC-HLD)^[6]。

2 我国肝豆状核变性多学科诊治进展

肝豆状核变性的多学科诊疗模式,其核心优点是针对该病“累及多器官、需长期综合管理”的特点,能够实现精准控铜、保护靶器官功能,并降低并发症风险。具体体现在:(1)精准诊断与分型。通过整合神经科(判断神经症状)、消化科(评估肝损伤)、中医科、儿科、老年科、影像科(解读脑/肝影像)、检验科(监测铜代谢指标)、眼科、肾脏科和血液科等多学科专家意见,可避免因单一器官症状(如仅出现手抖或肝功能异常)导致的误诊、漏诊,从而明确疾病分期。(2)个体化治疗方案。根据患者年龄、肝肾功能状态以及是否合并神经症状等,同步制订个体化驱铜药物方案(如青霉胺、二巯丁二酸、曲恩汀及中医药治疗等)、饮食管理(低铜饮食指导)及对症治疗(如保肝、改善神经功能),避免单一用药或治疗方案的局限性。同时,内分泌科(监测电解质、肝性高血糖)、营养科(优化营养支持)和康复科(神经功能康复训练)等共同参与,长期跟踪患者病情,可及时调整方案,减少药物副作用(如青霉胺导致的骨髓抑制)以及肝衰竭、骨折等并发症^[1-2]。

在我国,肝豆状核变性跨学科诊治的首批奠基人为杨任民教授和叶维法教授^[7]。杨任民教授建立了该病的诊疗体系:(1)中西医结合领域,首次确立该病中医病名为“肝风”,创新性地提出“铜毒为患”的病因病机理论,纠正了既往误用含铜较高中药加重病情的误区。主要参加撰写了我国首部肝豆状核变性诊疗指南,并作为第一作者撰写了CMEC-HLD;(2)系统创用多款治疗药物,首创中药肝豆(汤)片,并率先将二巯丁二酸、葡萄糖酸锌用于肝豆状核变性治疗,系统总结二巯丙磺酸注射液治疗方案;(3)编著《肝豆状核变性》等26部著作;(4)临床实践影响广泛,累计收治肝豆状核变性患者2万余人次,包括来自欧美及亚洲其他地区的患者。

叶维法教授作为国际著名肝脏病学家,在消化病学领域奠定了重要学科与学术基础,并对肝豆状核变性的诊疗体系进行了梳理:(1)于1985年创办了肝胆胰专科

期刊《临床肝胆病杂志》,并编著医书36部;(2)在其主编的《临床肝胆病学》中,设有专门章节阐述肝豆状核变性,系统总结了该病的临床特征、铜代谢异常相关检查指标及鉴别诊断要点,成为早期临床医生诊断肝豆状核变性的重要依据;(3)与杨任民教授共同在世界肝病大会/国际帕金森病暨运动障碍协会等国际学术场合分享相关研究内容,助力我国在肝豆状核变性这一罕见病领域的研究成果走向国际。

CMEC-HLD在治疗方面,明确青霉胺、二巯丁二酸和曲恩汀等金属螯合剂可促进铜排泄,锌剂可抑制铜吸收;对于手术治疗,明确脾切除与肝移植指征,并对难治性锥体外系症状的功能神经外科治疗(如大脑深部电刺激)进行国内外异同的比较^[6]。因该病患病率低,开展大规模RCT循证研究难度巨大,导致共识中部分推荐意见的证据等级可能偏低^[6-8]。

3 美国、英国、中国肝豆状核变性患病率差异

目前,中国、美国和英国均缺乏肝豆状核变性的精准患病人数统计,仅有基于患病率推算的估算值,且不同研究的统计结果存在差异,具体如下。

3.1 美国 早期研究推算,美国肝豆状核变性患病率约1/3万,按当前美国约3.3亿人口换算,患病人数为6 000~11 000例。但另一项研究统计美国成人肝豆状核变性住院患者超过15 000例,推算合计总数约为30 000例^[3]。

3.2 英国 既往依据全球通用的患病率1/3万推算,英国(约6 700万人口)肝豆状核变性患者约为2 200例。但近年英国研究显示,当地肝豆状核变性患病率达1/7 026。BASL提示实际临床统计仅1 000余例,可能存在低估问题^[5]。

3.3 中国 安徽中医药大学神经病学研究所基于对安徽含山县、金寨县和利辛县的调查,估算出全国人群患病率为5.87/10万。杨任民教授及胡文彬教授等据此数据推算我国肝豆状核变性患者为7万~8万例,并指出实际患者数量可能高于该估算值。此数据原本被纳入CMEC-HLD初稿,后根据国际审稿专家意见进行了调整^[6]。

4 美国、欧盟、英国指南中饮食限铜原则异同

美国、欧盟、英国指南在饮食限铜时间核心要求上趋于一致,均强调治疗首年严格限铜,但后续调整逻辑和细节存在差异,而CMEC-HLD则一直强调终身限铜饮食。

具体对比如下。

4.1 美国指南 美国指南明确将饮食限铜需终身配合药物执行,作为治疗核心措施之一。其中,治疗首年要严格避免坚果、贝类和动物内脏等高铜食物;1年后无需过度严苛限制,但需针对婴幼儿、素食者等特殊人群进行个体化饮食调整;同时建议部分地区患者检测饮用水含铜量^[3]。

4.2 欧盟指南 欧盟指南未要求终身严格限铜,仅规定症状性患者在症状缓解或稳定前需避免频繁摄入高铜食物,重点是治疗首年。1年后是否继续限制,需结合治疗效果和患者生活质量综合评估调整,当病情稳定且药物治疗应答良好时,可适当放宽摄入限制,避免过度限铜^[4]。

4.3 英国指南 英国指南建议治疗首年必须限制膳食铜摄入。1年后限铜与否需灵活判定,具体参考患者的治疗应答情况、药物依从性,以及饮食限制对生活质量的影 响,若患者治疗效果良好且因饮食限制出现营养不足或心理负担,可明显放宽限铜要求^[5]。

5 美国、欧盟和英国指南中诊断程序异同

5.1 美国指南 美国指南将肝铜定量检查重要性置于基因测序之前,认为肝脏组织学检查可辅助诊断并明确疾病分期,血清铜蓝蛋白显著下降(<5 mg/dL)高度提示患病,但单一指标异常不能确诊或排除肝豆状核变性,建议结合个人史、家族史及多系统体格检查综合判断。对于临床已确诊的病例,不建议再进行基因检测。

5.2 欧盟指南 欧盟指南强调阶梯式诊断,推荐莱比锡评分系统。建议在条件允许时测定血清相对可交换铜,且指出肝脏组织学评估无法提供明确诊断依据,将按照不同人群制订差异化的阶梯式诊断流程。

5.3 英国指南 英国指南侧重诊断的实用性,指出无任何单一检测方法(包括基因诊断)可确诊或排除肝豆状核变性,注重检测结果的综合解读。建议疑似病例需在专科中心指导下开展检查,同时强调多学科专家协作评估,减少因症状不典型导致的诊断延迟。

6 美国、欧盟和英国指南中尿铜诊断标准差异

6.1 美国指南 美国指南建议实行症状差异化阈值标准,症状性患者24 h尿铜>100 μg (>1.6 μmol)即可提示患病;无症状者或儿童24 h尿铜>40 μg (>0.64 μmol)即需警惕,并进一步结合其他检查确诊。同时该指南将尿铜结果与肝铜定量、血清铜蓝蛋白等指标联合解读,未

单独依靠尿铜判断,并提及治疗中可通过监测尿铜降低情况评估治疗效果。与CMEC-HLD标准类似^[3,6]。

6.2 欧盟指南 欧盟指南仅将24 h尿铜作为基础筛查指标,未明确区分症状轻重或不同人群的差异化阈值。其核心特点是弱化尿铜单一诊断价值,强调需联合血清相对可交换铜、肝铜定量等检查综合判断。若尿铜等初步筛查结果存疑,优先通过肝活检铜含量(>250 $\mu\text{g/g}$ 干重)进一步确诊,且需排除胆汁淤积性肝病对结果的干扰^[4]。

6.3 英国指南 英国指南设定统一“提示阈值”,即24 h尿铜>40 μg (>0.64 μmol)即提示可能患病,但明确指出该结果不能单独用于确诊。此外,BASL指南特别强调检测操作规范,要求向患者提供24 h尿液采集的书面说明,以减少因操作问题导致的诊断误差^[5]。

7 美国、欧盟、英国指南中一般排铜治疗原则差异

7.1 美国指南 美国指南建议症状性患者初始治疗选择螯合剂,其中曲恩汀耐受性更优;无症状者可选用低剂量螯合剂或锌剂。指南明确指出,急性肝衰竭患者需紧急评估肝移植,并详细说明过度治疗的判断标准,例如螯合剂治疗时24 h尿铜低于治疗目标,提示过度治疗,需调整药物剂量。

7.2 欧盟指南 欧盟指南聚焦于青霉胺、曲恩汀及锌剂3种药物。两种曲恩汀制剂可用,其中二盐酸曲恩汀需冰箱冷藏及冷链运输;四盐酸曲恩汀常温存放即可。明确定义治疗应答标准,并对治疗无应答患者提供详细调整策略;且拓展肝移植指征,对抗铜治疗无反应的严重神经系统症状患者,也可考虑肝移植。

7.3 英国指南 英国指南重视治疗安全性,关注药物的不良反应,如治疗中可能出现神经症状恶化等。建议治疗需在专科中心指导下启动,强调长期治疗的用药规范,同时结合患者对药物的耐受情况灵活调整方案,以避免因不良反应影响患者的治疗依从性。

8 美国、欧盟、英国指南中儿童患者管理差异

8.1 美国指南 美国指南提出以团队为基础的定期临床评估和支持至关重要。对于<3岁儿童的治疗时机,要求依据器官损伤程度个体化判断;还强调对治疗失败患者,需先排除合并症和依从性问题,如自身免疫性肝炎的排除诊断及个别共病的诊断。同时,类似肝豆状核变性的其他铜代谢系谱遗传性疾病,需要进一步甄别。

8.2 欧盟指南 欧盟指南专门制订从儿童到成人的医

疗护理过渡计划,建议12~14岁青少年启动过渡方案,组建包含医生、专科护士等核心团队,助力患者逐步掌握自我护理能力,同时提及需研发新型生物标志物以用于治疗监测。

8.3 英国指南 英国指南侧重多学科协作管理,该指南由消化科、神经科等多学科专家共同制定。其注重诊疗全流程的专科协作,尤其针对诊断困难、治疗不良反应等情况,强调专科团队的协同决策。

9 美国、欧盟、英国指南中孕期肝豆状核变性患者青霉胺治疗策略差异

9.1 美国指南 美国指南建议孕早期将剂量降至孕前剂量的25%~50%,以降低致畸风险;孕晚期则需维持300~600 mg/d的最低有效剂量;若计划剖宫产,术前6周需进一步减量至250 mg/d,术后待伤口愈合后再恢复至常规剂量。同时提示需补充维生素 B_6 ,且明确哺乳期不建议母乳喂养,避免药物影响婴儿的铜锌代谢。这与我们严控乃至禁用的原则接近,据报告,我国曾有使用青霉胺导致胎儿胃肠道发育迟滞造成先天性胃漏,以及患者腹部手术伤口愈合延迟以致创面崩裂的病例^[2-3,6]。

9.2 欧盟指南 欧盟指南侧重风险与获益的基本平衡,无强制剂量标准,仅建议将青霉胺剂量控制在最低有效水平。该指南认可哺乳期谨慎使用的可能性,相关研究显示,部分母亲在服用300~800 mg/d剂量时,其乳汁中未检测出青霉胺或其铜复合物,母乳喂养未出现明显婴儿不良反应,但仍要求密切监测婴儿的发育指标^[4]。

9.3 英国指南 英国指南突出个体化评估与多学科协作。未设定固定剂量范围,主张结合孕妇孕前病情、用药史调整剂量,优先避免因剂量过高致胎儿畸形或过低致母体病情恶化。同时强调用药期间需联合肝病科与产科监测肝功能、尿铜等指标,且建议在备孕阶段若病情允许,可评估后换用安全性更高的锌剂,以避免孕期使用青霉胺的潜在风险^[5]。

10 美国、欧盟、英国指南中肝豆状核变性患者肝移植指征异同

各版指南在肝豆状核变性肝移植指征上的核心共识,是将急性肝衰竭和药物无效的进展期慢性肝病列为核心指征,差异则体现在神经系统症状、特殊人群细化要求等方面。相同点:3项指南均明确两大核心肝移植指征,一是急性肝衰竭,只要确诊或高度怀疑由肝豆状核变性引发,均要求紧急评估并优先考虑肝移植,这是

挽救患者生命的关键手段;二是对螯合剂等排铜药物治疗应答失败或无法耐受药物的进展期慢性肝病,例如重度肝硬化、反复出现的肝脏失代偿等情况,均建议尽快启动肝移植评估。具体差异分述如下。

10.1 美国指南 美国指南明确将肝细胞癌纳入肝移植的适应证范畴,建议伴肝硬化或肝硬化逆转的患者定期进行肝癌筛查,若发现相关肿瘤病变可考虑肝移植。同时指出,神经型肝豆状核变性患者的肝移植指征存在争议,AASLD指南未将其列为明确指征,仅聚焦于肝脏相关病变的移植需求。

10.2 欧盟指南 欧盟指南显著拓展了指征范围,将对排铜治疗无反应的严重神经精神症状纳入肝移植的考量范畴,这是其区别于AASLD和BASL指南的关键亮点(欧洲审稿专家建议在CMEC-HLD中添加)。此外,EASL/ERN指南还提及需关注器官分配中的公平性等问题^[4]。

10.3 英国指南 英国指南侧重特殊人群的细化指引,特别强调急性肝衰竭或失代偿期肝病的儿童患者(包括肝脏失代偿合并脑病的儿童),须紧急转诊到专科肝移植中心进行移植评估。同时,推荐使用New Wilson Index评分辅助儿童患者的移植决策,使儿童群体的移植指界定更具针对性和操作性^[5]。

11 美国、欧盟、英国指南中肝豆状核变性曲恩汀治疗策略比较

各版指南在曲恩汀的应用上均遵循循证医学证据。相同点:(1)适应证一致,均推荐曲恩汀作为不能耐受青霉胺(如过敏、严重不良反应)或青霉胺治疗无效的肝豆状核变性患者的一线螯合剂,优先用于肝型或混合型肝豆状核变性;(2)作用机制认可,一致确认曲恩汀通过螯合体内游离铜并促进其经尿液排泄,从而降低组织铜蓄积,延缓器官损伤;(3)基础用药原则,均要求治疗期间定期监测24 h尿铜、血清铜蓝蛋白、肝功能、血常规及肾功能,并根据铜代谢指标调整剂量。我国已于2025年初批准曲恩汀用于肝豆状核变性的治疗^[3,6]。

12 CMEC-HLD:二巯丁二酸中国学者贡献

12.1 二巯丁二酸在西方临床的应用情况 二巯丁二酸虽由中国研发并广泛用于肝豆状核变性治疗,但西方临床并未将其用于该病症,核心源于药物适应证定位、指南用药路径固化和临床证据支撑不足等因素,具体如下。(1)适应证差异:二巯丁二酸于1991年获美国FDA

批准上市时,其核心适应证被定为儿童铅中毒,后续仅拓展用于成人铅中毒及砷、汞中毒的超说明书使用。该药在美国亦用于井下矿工职业人群预防性使用,以防治呼吸道和皮肤路径的锰、汞等重金属中毒。而中国早在1977年就将二巯丁二酸制剂纳入药典,明确其排铜作用,用于肝豆状核变性治疗。(2)针对肝豆状核变性的临床证据不足,安全性存争议:目前西方尚无二巯丁二酸治疗肝豆状核变性的大规模、长期临床试验数据^[2,6]。

12.2 二巯丁二酸在我国的应用现状 在中国,二巯丁二酸一直是治疗肝豆状核变性的核心药物之一,以其疗效优、安全性佳和服用便捷等优势广泛应用于临床,同时也吸引了部分对常规药物不耐受的欧美患者专程前来我国就医,甚至存在患者私下尝试使用的情况。一方面,欧美常规用药存在明显短板,青霉胺不仅不良反应发生率偏高,还被FDA发出框架警告。而二巯丁二酸的低毒性恰好能够满足对青霉胺不耐受、锌剂治疗无效患者的需求,且具有明显的价格优势^[2,6]。

13 CMEC-HLD:中国学者创用其他排铜药物贡献

二巯丙磺酸钠由苏联研制,排铜能力极强,住院用药后患者的尿排铜量较治疗前增加约10倍,近79%的患者临床症状得到改善。其可灵活调整用药方式与剂量,针对神经型肝豆状核变性患者采用低剂量联合锌剂方案,能避免“排铜风暴”加重脑损伤,且安全性优于英国早期研发的二巯基丙醇。锌剂(葡萄糖酸锌等)的核心优势是通过抑制肠道铜吸收发挥作用,适合长期维持治疗。作为辅助用药,其可增强其他排铜药物的疗效;对于部分轻症患者或症状前患者,单独使用也能控制病情^[2]。

14 CMEC-HLD:中国学者在神经影像学“超”早期诊断中的贡献

笔者分别与华东师范大学李建奇教授团队、北京宣武医院冯涛教授团队合作,在肝豆状核变性神经影像学中,围绕定量磁化率成像(quantitative susceptibility mapping, QSM)、双张量自由水成像和7T超高场磁共振取得系列研究成果。这些研究在国际上较早推动了肝豆状核变性的早诊、鉴别、病情监测与疗效评估,为临床决策与机制研究提供了实现“超早诊断和个体化治疗”的关键支撑^[9-12]。(1)QSM:确立QSM为肝豆状核变性脑深部核团金属沉积的量化与早筛工具,其区分肝豆状核变性与健康对照的优势明显,可识别常规磁共振成像阴

性的早期金属沉积。确定尾状核磁化率与统一肝豆状核变性评定量表评分呈正相关,提示其可作为病情严重程度的客观指标。(2)双张量自由水成像:证实肝豆状核变性患者深部灰质核团的自由水与校正各向异性分数值显著升高。即使患者常规磁共振成像正常,该技术也可检出亚临床微结构损伤。壳核、脑桥被盖等区域的自由水与统一肝豆状核变性评定量表评分呈正相关,并与构音障碍、帕金森征和震颤等症状相关,可作为病情监测与疗效评估的敏感指标。(3)7T超高场磁共振:利用7T磁敏感加权成像的亚毫米分辨率与高对比度,可清晰显示肝豆状核变性患者豆状核金属沉积的空间分布特征,发现“苍白球裂隙征”,对神经型肝豆状核变性的早期诊断与鉴别具有高敏感性与特异性。

15 CMEC-HLD:中国学者在(基因)自身诱导干细胞治疗中的贡献

自2017年起,笔者团队在人源诱导多能干细胞治疗肝豆状核变性的研究中,构建了关键疾病细胞模型,为该病的细胞治疗提供了核心实验材料支撑。后续的转化医学研究持续深入,相关研究成果于2022年10月作为封面论文发表在肝病领域顶级期刊 *Hepatology*, 该研究为肝豆状核变性的自体细胞联合基因治疗提供了关键的动物实验证据。传统肝细胞移植治疗肝豆状核变性时,面临优质供体细胞短缺和免疫排斥的问题;而药物治疗仅能减少铜沉积却无法恢复正常铜代谢;肝移植则受限于供体不足、需终身免疫抑制等。基于此,团队聚焦于自体重编程肝细胞联合基因治疗的方案,试图突破现有治疗瓶颈。其核心实验过程如下:首先从 *ATP7B* 基因缺陷的肝豆状核变性模型小鼠体内获取肝祖细胞,通过小分子重编程技术获得具备强增殖能力和肝脏分化潜能的肝祖细胞。随后,通过慢病毒载体将微型 *ATP7B* 基因转入该细胞,诱导其再分化为功能性肝细胞。在高铜环境下,经基因修饰的肝细胞中的铜离子结合和细胞增殖相关通路更活跃,而未修饰的对照细胞则多表现出氧化应激和细胞凋亡相关通路的富集。最后,将功能性肝细胞移植回肝豆状核变性模型小鼠体内,完成疗效验证。结果显示,其治疗效果与移植正常原代肝细胞的治疗效果相当,证实了经基因修复的自体重编程肝细胞的治疗有效性^[13-15]。本团队已将基于人源诱导多能干细胞的治疗方案成功应用于动物模型实验中,但研究结果尚未发表。

16 总结

EASL于2012年发布的第一版肝豆状核变性指南曾长期被视为该领域的经典参考文献^[16-17],其编写亦有美国、英国专家参与。如今,美、英两国相继发布了新版指南。在此背景下,由中国学者首次发表的国际版多学科专家共识(CMEC-HLD)实乃形势所趋,为未来国际上的学术交流和推动形成更为全面的“全球指南”与临床规范提供了东方的学术视角。该共识中可能存在不足之处,恳请各界专家同仁批评指正,以促进其不断完善与发展。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献:

- [1] YANG X. Update on diagnosis and treatment of Wilson disease in China[J]. *J Clin Hepatol*, 2013, 29(12): 905-908. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2013.12.008.
杨旭. 更新观念, 提高我国肝豆状核变性诊治的临床水平[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(12): 905-908. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2013.12.008.
- [2] 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.
- [3] SCHILSKY ML, ROBERTS EA, BRONSTEIN JM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1428-1455. DOI: 10.1002/hep.32805.
- [4] 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.
- [5] 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. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00004-8.
- [6] 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 Neuroparmacol*, 2025, 23(13): 1683-1708. DOI: 10.2174/011570159X349587250311072553.
- [7] YE WF, YANG RM. Clinical study on 537 cases of hepatolenticular degeneration in Chinese[J]. *Anhui Med J*, 1983, 4(1): 61.
叶维法, 杨任民. 中国人肝豆状核变性537例临床探讨[J]. *安徽医学*, 1983, 4(1): 61.
- [8] DI DATO F, IORIO R. Wilson disease: Many guidelines but still many unsolved doubts[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(1): 139-140. DOI: 10.1016/j.dld.2020.11.002.
- [9] YUAN XZ, YANG RM, WANG XP. Management perspective of Wilson's disease: Early diagnosis and individualized therapy[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2021, 19(4): 465-485. DOI: 10.2174/1570159X18666200429233517.
- [10] LI GY, WU R, TONG R, et al. Quantitative measurement of metal accumulation in brain of patients with Wilson's disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(10): 1787-1795. DOI: 10.1002/mds.28141.
- [11] JING XZ, LI GY, WU YP, et al. Free water imaging as a novel bio-

- marker in Wilson's disease: A cross-sectional study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023, 106: 105234. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.105234.
- [12] SU DN, ZHANG ZJ, ZHANG Z, et al. Distinctive pattern of metal deposition in neurologic Wilson disease: Insights from 7T susceptibility-weighted imaging[J]. *Neurology*, 2024, 102(12): e209478. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209478.
- [13] CAI HX, 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. DOI: 10.1002/hep.32484.
- [14] WANG SH, WANG XP. Generation of an induced pluripotent stem cell (iPSC) line (THSJUI001-A) from a Wilson's disease patient harboring a homozygous Arg778Leu mutation in ATP7B gene[J]. *Stem Cell Res*, 2020, 49: 102050. DOI: 10.1016/j.scr.2020.102050.
- [15] WEI R, YANG JY, 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*, 2021, 4(1): 100389. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100389.
- [16] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3): 671-685. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
- [17] WANG XP. Diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration Wang Xiaoping 2019 view[M]. Beijing: Scientific and Technical Documents Publishing House, 2019.
- 王晓平. 肝豆状核变性诊疗王晓平2019观点[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2019.

收稿日期: 2025-12-11; 录用日期: 2026-01-27

本文编辑: 葛俊

引证本文: WANG XP. Similarities and differences in the diagnosis and treatment of Wilson disease across global consensus statements/guidelines: Retrospect and prospect [J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(3): 502-508.

王晓平. 回顾和展望: 全球肝豆状核变性诊治共识/指南的异同 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(3): 502-508.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Alimentary Pharmacology & Therapeutics | 整合乙型肝炎病毒表面抗原定量的新型评分模型 精准预测经治乙型肝炎患者的肝细胞癌发生风险

慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是全球肝细胞癌(HCC)的首要病因。尽管核苷(酸)类似物(NAs)可有效抑制病毒复制,但实现持续病毒学应答的患者仍存在残余HCC风险。现有HCC风险预测模型多依赖年龄、肝功能等宿主相关指标,普遍忽略乙型肝炎病毒表面抗原定量(qHBsAg)这一关键病毒学标志物,导致对经治患者的风险分层精度不足,临床应用存在局限。

2026年,解放军总医院第五医学中心纪冬教授团队在*Alimentary Pharmacology & Therapeutics*发表的研究,创新性构建并验证了纳入qHBsAg的新型HCC风险预测模型——HBsAg-HCC Score,为NAs经治慢性乙型肝炎(CHB)患者的HCC精准预警提供了更优工具。

研究共纳入1 696例接受NAs治疗且达到持续病毒学应答的CHB患者,分为训练队列($n=1\,190$)与前瞻性外部验证队列($n=506$)。经多因素Cox回归分析,最终确定年龄、男性、qHBsAg、血清白蛋白、天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数(APRI)为HCC发生的5项独立危险因素,并基于此构建HBsAg-HCC Score列线图模型。结果显示,在建模队列中,模型预测3、5、7年HCC发生风险的受试者操作特征曲线下面积(AUC)分别为0.867、0.872、0.871,显著优于PAGE-B、mPAGE-B、aMAP等传统模型;在前瞻性验证队列中,3、5、7年AUC分别为0.784、0.780、0.777,仍保持稳定的预测效能,且内部、外部交叉验证均证实模型的可靠性。进一步分析显示,HBsAg-HCC Score判定的高风险患者,其HCC发生风险较中低风险组显著升高,可实现精准的风险分层;同时,在经NAs治疗后实现持续病毒学应答的患者中,高水平qHBsAg仍是HCC发生的强独立预测因子,为临床追求HBsAg阴转的治疗目标提供了循证依据。

该研究构建的HBsAg-HCC Score模型,首次将qHBsAg作为核心变量纳入NAs经治CHB患者的HCC风险预测体系,弥补了传统模型缺失病毒特异性标志物的短板。模型所用指标均为临床常规可及项目,计算简便、可操作性强,能够高效、稳定地实现个体化HCC风险分层,为CHB患者围治疗期的监测策略优化、高风险人群的早期干预提供了重要的临床工具与新思路。

摘译自 GUO YF, NIU XX, LI L, et al. HBsAg quantification-based models for predicting hepatocellular carcinoma risk in nucleos(t)ide analogs-experienced patients with chronic hepatitis B: The HBsAg-HCC Score[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2026. DOI: 10.1111/apt.70652. [Epub ahead of print]

(北京大学三〇二临床医学院 郭忆凡 报道)