

· 述评 ·

DOI: 10.12449/JCH260301

肝豆状核变性的诊疗进展与挑战

侯 维, 郑素军

首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心一科, 北京 100069

通信作者: 郑素军, zhengsujun003@126.com (ORCID: 0000-0002-8228-2819)

摘要: 肝豆状核变性是一种由铜转运腺苷三磷酸酶 β 基因变异导致的铜代谢障碍性疾病,传统诊断主要依赖莱比锡评分,治疗则以铜螯合剂和锌制剂为主。近年来,围绕非铜蓝蛋白结合铜的多种新检测方法、肝组织金属硫蛋白免疫组化以及 ^{64}Cu 正电子发射断层显像-计算机体层成像等技术不断涌现,为肝豆状核变性的早期识别与病程评估提供了更多工具。同时,新剂型四盐酸曲恩汀和潜在新药甲烷氧化菌素,为安全、高效驱铜提供了新的药物选择,而基因治疗为临床治愈肝豆状核变性带来了曙光。本文系统综述了肝豆状核变性的诊断与治疗进展,讨论其在真实世界应用中的优势与局限,并对未来临床实践与研究方向提出了思考。

关键词: 肝豆状核变性; 诊断; 治疗学

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2304400); 北京市医院管理中心“登峰”计划专项(DFL20241701)

Advances and challenges in the diagnosis and treatment of Wilson disease

HOU Wei, ZHENG Sujun

First Department of Liver Disease Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: ZHENG Sujun, zhengsujun003@126.com (ORCID: 0000-0002-8228-2819)

Abstract: Wilson disease (WD) is a disorder of copper metabolism caused by mutations in the *ATP7B* gene. Traditional diagnosis mainly relies on the Leipzig scoring system, while copper chelators and zinc preparations are mainly used for treatment. In recent years, the continuous emergence of various techniques has provided additional tools for the early detection and disease assessment of WD, such as novel assays targeting non-ceruloplasmin-bound copper, immunohistochemistry for metallothionein in liver tissue, and ^{64}Cu positron emission tomography-computed tomography imaging. Meanwhile, the new formulation trientine tetrahydrochloride and the potential novel agent methanobactin provide new drugs for safe and efficient copper removal, and gene therapy has brought new hope for clinical cure of WD. This article systematically reviews the recent advances in the diagnosis and treatment of WD, discusses their advantages and limitations in a real-world setting, and proposes new ideas for future clinical practice and research.

Key words: Hepatolenticular Degeneration; Diagnosis; Therapeutics

Research funding: National Key Research and Development Program (2022YFC2304400); Beijing Hospitals Authority's Ascent Plan (DFL20241701)

肝豆状核变性又称威尔逊病(Wilson disease, WD),是一种由铜转运腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)酶 β (ATPase copper transporting beta, *ATP7B*)基因变异引起的常染色体隐性遗传病,以肝脏和中枢神经系

统受累为主要特征。长期以来,该病的临床诊断主要依赖莱比锡评分体系,治疗则以铜螯合剂和锌剂为基础。随着铜代谢基础研究的深入和新技术的发展,WD的诊断工具和治疗手段正在快速发展。

1 诊断体系的扩展:从莱比锡评分到“非铜蓝蛋白结合铜(non-ceruloplasmin-bound copper, NCC)精准检测”

1.1 传统莱比锡评分的局限 莱比锡评分整合了血清铜蓝蛋白、24 h尿铜、凯泽-弗莱舍尔环、ATP7B基因测序、肝铜检测、溶血性贫血以及神经系统症状或脑部磁共振成像表现,为WD的诊断提供了标准。然而,其在临床实践中存在若干问题:首先,莱比锡评分高度依赖临床医生对WD的警觉或怀疑程度,尤其对于起病隐匿或以精神症状为首表现的患者,若未行上述指标检测则极易漏诊;其次,莱比锡评分特异性有限,慢性胆汁淤积性肝病可出现尿铜升高、凯泽-弗莱舍尔环阳性和肝铜染色阳性,从而误诊为WD;再次,肝穿刺行肝铜检测为有创操作,罗丹宁铜染色阳性率低,而肝铜定量原子吸收光谱法在多数医院尚未开展;此外,大量患者落入“可疑但不确诊”的“灰区”,增加了诊断的不确定性^[1]。因此,仅依赖传统莱比锡评分已难以完全满足当前对疾病“更早、更准确、更广覆盖”的诊断需求。

1.2 NCC精准检测新方法

NCC检测是近年来的研究热点。传统间接估算NCC的方法[总血清铜($\mu\text{g/L}$)—铜蓝蛋白(mg/L) $\times 3.15$]误差较大,新一代方法尝试直接测量不同铜组分。

1.2.1 可交换铜与相对可交换铜比率 该方法通过乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)螯合血清/血浆中的铜,经滤膜(孔径30 kDa)清除铜蓝蛋白(132 kDa)后,以原子吸收光谱法测定滤液中的铜。相对可交换铜比率为可交换铜在血清铜总量中的占比。研究显示,相对可交换铜比率 $\geq 15\%$ 对WD具有较高的诊断价值,已在法国、西班牙、丹麦和印度等国家用于常规临床实践^[2-4]。2025年欧洲肝病学会WD临床实践指南已纳入该指标,对于莱比锡评分为1~3分的患者,相对可交换铜比率 $\geq 15\%$ 即可启动抗铜治疗^[5]。但也有研究质疑其方法学假设与重复性,限制了该指标作为统一诊断标准的推广应用。有学者指出,EDTA的超滤法可能高估真实NCC,因为部分与铜蓝蛋白结合的铜会从铜蓝蛋白中析出,被误测为NCC池的一部分^[6]。此外,可交换铜检测方法存在重复性不足的问题^[7]。另有研究认为,可交换铜可能低估真实NCC比例,因为部分不稳定的铜可能以高分子量铜-EDTA-蛋白质复合物的形式滞留在滤膜中^[8]。故美国食品药品监督管理局拒绝将可交换铜作为临床试验的主要终点指标,而仅用于筛查和治疗监测^[9],并支持开发新的检测方法。

1.2.2 精确NCC及相关指标 利用强阴离子交换色谱联合三重四极杆电感耦合等离子体质谱,可直接测量铜蓝蛋白中的铜含量,从总血清铜中减去该含量,即得出精确NCC。该方法被认为更能反映真实毒性铜负荷,在区分稳定期和急性肝衰竭WD患者方面显示出优于传统指标的优势,但其对检测设备和操作成本要求较高,目前主要局限于专业中心及临床研究中应用^[10-11]。

1.2.3 不稳定结合铜 基于双重过滤法联合电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)测定^[12],通过使用两种不同分子量截留滤膜(分别为100和30 kDa)进行离心分离,并经EDTA螯合处理后从总铜中分离不稳定结合铜,最后通过ICP-MS进行定量分析。目前,其参考区间已在健康人群中建立,但尚未应用于WD患者的诊断评估。

1.2.4 基于种类的NCC(speciation-based NCC, Sp-NCC) 通过高效液相色谱将血清铜分离为Cu-白蛋白、Cu-铜蓝蛋白等不同峰,采用ICP-MS测量不同峰的铜含量。其中,Sp-NCC为除Cu-铜蓝蛋白峰以外的其他部分所包含的铜之和^[6,8],该指标已被用于四盐酸曲恩汀、青霉胺等药物试验的药效终点^[9]。

综上所述,NCC检测已从间接估算转向多平台直接测定。这些方法因能更精准地反映患者体内游离铜的水平,为WD诊断、疾病严重程度判断和疗效监测提供了潜在的新指标。然而,要实现其推广应用,仍需技术标准化和成本评估,面临需建立正常参考值范围、诊断及疗效判断阈值和检测方法相对复杂、成本高等挑战。目前,上述方法在我国尚未进入临床应用。

1.3 新型组织和蛋白标志物:ATP7B肽定量与肝组织金属硫蛋白染色

1.3.1 ATP7B肽定量与新生儿筛查的可能性 利用免疫富集联合质谱的ATP7B肽定量技术,可直接测量干血斑标本中ATP7B蛋白片段。研究显示,大部分WD患者ATP7B肽显著降低或无法被检测到,在确诊患者中具有较好的敏感度和特异度^[13]。该技术的优势在于:适合大规模筛查,例如新生儿或高危人群;可反映ATP7B蛋白表达水平,受即时肝功能波动影响小;对尚未出现典型表型的早期或家族病例筛查具有潜在价值。但对ATP7B蛋白功能异常而表达量相对正常的变异识别有限,其cut-off值、假阴性率以及筛查阳性后的随访策略,仍需大规模前瞻性研究进一步确定。

1.3.2 肝组织金属硫蛋白免疫组化染色 金属硫蛋白是与铜、锌代谢密切相关的蛋白,WD铜超载时,可引发

肝组织内金属硫蛋白表达上调。多中心研究发现,在未经治疗的WD患者肝活检中,弥漫性中-重度金属硫蛋白染色对WD的诊断具有很高的特异度,优于罗丹宁等传统铜染色,特别是在铜沉积不均匀和肝纤维化较重的情况下^[14-15]。需要注意的是,锌治疗本身也可诱导金属硫蛋白表达,因此长期接受锌治疗患者的金属硫蛋白染色结果,需要结合用药史综合判断。

1.4 ^{64}Cu 正电子发射断层显像-计算机体层成像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 与铜代谢功能影像 ^{64}Cu PET-CT将放射性铜示踪与PET成像结合,可动态观察机体对铜的摄取、分布与排泄^[16]。研究显示,WD患者肝脏对 ^{64}Cu 的滞留时间显著延长,肝外组织和胆道系统排泄明显减弱,该模式可有效区分WD患者、杂合携带者与健康人群^[17]。此外, ^{64}Cu PET-CT可用于评价锌盐、曲恩汀以及新型药物对体内铜代谢影响的真实效应。该技术现更多作为研究和药物开发工具,短期内尚难以作为常规临床检查。

影像诊断方面,研究发现高场强磁共振成像,特别是7T磁共振,能够观察到神经性WD患者出现的“苍白球高信号边缘征”。这一标志性改变在脑型WD中,具有较高的敏感度(92.7%)和特异度(100%)^[18]。另有研究创新性地融合了多模态磁共振神经影像(包括定量磁敏感分析和脑区体积测定)与肝脏影像技术(如质子密度脂肪分数和R2*弛豫率),能够揭示肝脏和大脑中的铁沉积特征及局部脑萎缩程度,有望作为WD,尤其是脑型WD发病的潜在预测指标^[19]。

1.5 基因诊断普及与临床前WD 随着二代测序技术的普及,WD诊断流程不断优化,已经被2022年我国WD诊疗指南和2025年欧洲肝病学会WD临床实践指南推荐作为诊断流程中的重要环节,其优先级置于肝穿刺肝铜检测之前。这使得越来越多个体在临床症状出现前,即被发现携带 $ATP7B$ 致病变异,甚至在辅助生殖和家族筛查中提前确诊。目前已报道的 $ATP7B$ 致病/可能致病变异超过800种,基因表型差异显著,尚难建立简单的基因型-表型对应关系。这一复杂性引发了一系列新的临床挑战:对无症状或症状轻微但已“基因确诊”的个体,是否应立即启动驱铜治疗;在儿童、孕妇等特殊人群中,如何平衡药物长期不良反应与疾病自然史风险;终身遗传诊断标签对心理和社会层面的影响以及如何管理等^[20]。未来有必要建立整合遗传信息、生化指标、影像学 and 家族史的风险分层模型,用于指导起始抗铜治疗时机和随访决策。

2 治疗策略更新:从“驱铜”到“纠正基因缺陷”

目前,WD的标准治疗主要包括铜螯合剂(如青霉胺、曲恩汀和二巯丁二酸等)及锌盐。然而,这些药物均存在明显的缺陷:需终身使用、剂量方案复杂或价格高昂等。约30%使用青霉胺治疗的患者因不良反应停药。锌盐通过诱导肠道金属硫蛋白减少铜吸收,但 ^{64}Cu PET-CT研究证实存在约14%的“非应答者”,提示需结合客观指标调整方案^[21]。传统方案的治疗目标仅限于减轻或终止铜毒性,而非纠正WD的潜在病理生理机制。近年来,新型治疗策略可能改变该模式,甚至从基因水平纠正这一缺陷,但其长期有效性与安全性仍有待验证。

2.1 四盐酸曲恩汀 新剂型四盐酸曲恩汀可通过改良盐型,提高药物稳定性(可室温保存)和生物利用度。Ⅲ期临床试验显示,四盐酸曲恩汀在稳定期WD患者中显示出不少于青霉胺的疗效,且安全性良好;其在促进尿铜排泄的同时,可抑制肠道铜吸收^[8-9]。尽管我国已于2023年12月对该药以5.1类新药批准上市,适应证为青霉胺治疗不耐受的成人、青少年和 ≥ 5 岁儿童WD患者,但目前尚未在临床广泛应用。其长期疗效和安全性仍需进一步的真实世界研究验证。

2.2 甲烷氧化菌素 甲烷氧化菌素是一种由嗜甲烷菌产生的小分子肽,具有极强的铜结合能力。由于其强大的“驱铜”效果,可能是WD潜在的新型治疗药物^[22-23]。在WD动物模型中,甲烷氧化菌素可迅速降低肝脏和血液中的“游离铜”,其效果较传统螯合剂更快、更强,且未引发明显的神经功能恶化^[24]。其临床意义在于,绕过失功能的 $ATP7B$ 蛋白,直接恢复胆汁排铜通路;甚至能够以“间歇疗程”方式周期性清除过量铜,从而避免终身每日用药。未来仍需关注其制剂稳定性、免疫原性及在不同疾病阶段的最优应用策略。目前,甲烷氧化菌素(ARBM101)已成为Arbormed制药公司研发管线的一部分,并计划于近期启动临床试验。

2.3 基因治疗 目前,WD基因治疗主要是利用腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体转入 $ATP7B$ “迷你基因”,动物实验显示其可纠正铜代谢异常并改善肝组织学改变。近两年,针对WD的AAV基因治疗研究在临床验证阶段取得了显著进展。2025年美国肝病学会年会上,由美国牵头的全球多中心临床研究Cyprus2+公布了具有显著意义的早期结果。AAV9-UX701分为3个剂量组: 5.0×10^{12} 、 1.0×10^{13} 和 2.0×10^{13} 基因拷贝/kg体重,单次静脉给药,在52周随访中,证实了肝细胞中

ATP7B mRNA及蛋白质表达,并在15例受试者中有53%能逐步停用标准螯合剂药物治疗,且未出现症状恶化(2025年美国肝病学会年会摘要3621)。采用铜响应调控平台的AAV8-LY-M003,由我国学者在中国启动I期研究,采用单次静脉输注,52周治疗后评估,拟随访4年。截至2025年,已完成7例患者给药,未见严重不良事件,且多数患者血清铜蓝蛋白水平显著上升,其中5/7的患者在尿铜正常化后成功停用螯合剂,部分神经精神症状亦有改善(2025年美国肝病学会年会摘要3620)。另一项国际多中心I/II期GATEWAY研究结果显示,使用重组AAV-VTX-801在人类肝脏中递送ATP7B基因具有可行性,VTX 801转导成功(25%~50%的肝细胞共表达含AAV2反向末端重复序列的启动子mRNA与ATP7B基因1290nt缺失变体的mRNA)。然而,铜代谢参数的变化未达到治疗水平,患者亦未能停止驱铜等标准治疗^[25]。

上述研究数据表明,基因治疗正从“概念验证”快速迈向“可逆转铜代谢缺陷”的实证阶段,为人类最终治愈WD带来了曙光。然而,AAV介导基因治疗仍面临一系列关键挑战:首先是安全性问题,AAV载体可能诱发药物性肝损伤^[25];其次是免疫学障碍,相当比例的患者体内已存在抗AAV抗体,可显著降低转导效率,且给药后还可能产生针对AAV或ATP7B蛋白的免疫反应,限制疗效并影响安全性;再次是给药与持久性问题,AAV载体单次给药,在儿童或肝细胞更新较快的患者中,治疗效果可能随时间衰减,而重复给药可能会受到免疫记忆反应的影响而难以实现;此外,还存在药物制备复杂、成本高和治疗费用昂贵等可及性问题,长期疗效和安全性问题也有待进一步验证。

3 临床实践的新趋势

综合现有证据,未来WD的临床管理可能在以下方面呈现新的发展趋势。(1)新型诊断标志物不断问世:NCC直接测定、ATP7B肽定量及金属硫蛋白染色,有望进一步提高早期和非典型病例的识别率,但需要在不同地区与实验室实现方法学标准化。(2)治疗药物不断更新:新型驱铜药物与基因治疗的出现,有望更高效地减轻铜负荷、促进肝功能稳定或神经症状及影像学改善,综合改善患者生活质量。尤其是基因治疗,为最终治愈WD提供了希望。(3)随访更加注重多模态整合:生化标志物(包括铜代谢标志物、肝功能等)、影像学、组织学结果,应在统一框架下进行综合解读,避免将单一指标绝对化,以实现更全面、动态的病情评估。(4)患者教育与

长期管理地位进一步凸显:即使未来出现间歇疗程或基因治疗,WD的遗传性和终身随访属性不会改变。因此,需要加强患者及家属对疾病本质、治疗目标和不良反应的认知与管理。(5)中医药在调控肝胆代谢、改善铜毒性引发的氧化应激及炎症反应方面显示出一定潜力。近年来,中药复方及活性成分在动物模型中表现出辅助改善肝损伤、调节免疫微环境的效应,为未来WD的中西医结合治疗提供了新的研究方向,但仍需进一步的临床证据支持^[26]。

4 结语

近年来,WD的诊断与治疗取得了显著进展。新型诊断生物标志物和影像技术的应用,有望弥补传统莱比锡评分诊断的不足。而新型驱铜药物的高效排铜能力,有望改变治疗模式(例如间歇治疗);基因治疗策略则尝试从根本上纠正铜排泄障碍。然而,上述新策略在临床转化过程中仍面临安全性、免疫学限制、疗效持久性、重复给药可行性以及成本与可及性等多重挑战。如何在循证基础上合理引入新技术、兼顾可及性与成本,并在不同医疗资源水平下制订务实可行的管理路径,是未来临床和研究需要共同面对的重要课题。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 侯维负责文献查阅,撰写初稿;郑素军负责设计论文框架和思路,指导撰写、修改文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] MARIÑO Z, SCHILSKY ML. Wilson disease: Novel diagnostic and therapeutic approaches[J]. Semin Liver Dis, 2025, 45(2): 221-235. DOI: 10.1055/a-2460-8999.
- [2] POUJOIS A, TROCELLO JM, DJEBRANI-OUSSÉDIK N, et al. Exchangeable copper: A reflection of the neurological severity in Wilson's disease[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(1): 154-160. DOI: 10.1111/ene.13171.
- [3] 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. DOI: 10.1111/liv.13520.
- [4] MARIÑO Z, MOLERA-BUSOMS C, BADENAS C, et al. Benefits of using exchangeable copper and the ratio of exchangeable copper in a real-world cohort of patients with Wilson disease[J]. J Inher Metab Dis, 2023, 46(5): 982-991. DOI: 10.1002/jimd.12639.
- [5] 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.
- [6] SOLOVYEV N, ALA A, SCHILSKY M, et al. Biomedical copper speciation in relation to Wilson's disease using strong anion exchange chromatography coupled to triple quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. Anal Chim Acta, 2020, 1098: 27-36. DOI: 10.1016/j.aca.2019.11.033.

- [7] EL BALKHI S, POUPON J, TROCELLO JM, et al. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: Stability and reference values in healthy subjects[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 394(5): 1477-1484. DOI: 10.1007/s00216-009-2809-6.
- [8] DEL CASTILLO BUSTO ME, CUELLO-NUNEZ S, WARD-DEITRICH C, et al. A fit-for-purpose copper speciation method for the determination of exchangeable copper relevant to Wilson's disease[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(1): 561-573. DOI: 10.1007/s00216-021-03517-y.
- [9] 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.
- [10] HARRINGTON CF, CARPENTER G, COVERDALE JPC, et al. Accurate non-ceruloplasmin bound copper: A new biomarker for the assessment and monitoring of Wilson disease patients using HPLC coupled to ICP-MS/MS[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2025, 63(2): 320-328. DOI: 10.1515/ccim-2024-0213.
- [11] SANDAHL TD, HARRINGTON CF, KIRK FT, et al. Diagnosing Wilson disease in acute liver failure: Comparison of existing and experimental biomarkers[J]. *Am J Gastroenterol*, 2025. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003654. [Epub ahead of print]
- [12] BITZER AC, FOX J, DAY PL, et al. Establishment of a labile bound copper reference interval in a healthy population via an inductively coupled plasma mass spectrometry dual filtration-based assay[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2024, 148(7): 818-827. DOI: 10.5858/arpa.2023-0259-OA.
- [13] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.052.
- [14] ROWAN DJ, MANGALAPARTHI KK, SINGH S, et al. Metallothionein immunohistochemistry has high sensitivity and specificity for detection of Wilson disease[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(7): 946-955. DOI: 10.1038/s41379-021-01001-7.
- [15] WIETHOFF H, MOHR I, FICHTNER A, et al. Metallothionein: A game changer in histopathological diagnosis of Wilson disease[J]. *Histopathology*, 2023, 83(6): 936-948. DOI: 10.1111/his.15041.
- [16] 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. DOI: 10.1111/liv.13715.
- [17] 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. DOI: 10.1002/hep.32238.
- [18] 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.00000000000209478.
- [19] LIANG C, BAI L, HOU W, et al. A multimodal neuroimaging and hepatic imaging analysis for hepatic-type and neurological-type Wilson's disease[J]. *Metab Target Organ Damage*, 2025, 5(4): 66-82. DOI: 10.20517/mtod.2025.173.
- [20] ESPINÓS C, FERENCI P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease helpful in clinical practice?[J]. *JHEP Rep*, 2020, 2(4): 100114. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100114.
- [21] MUNK DE, LUND LAURSEN T, TEICHER KIRK F, et al. Effect of oral zinc regimens on human hepatic copper content: A randomized intervention study[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 14714. DOI: 10.1038/s41598-022-18872-8.
- [22] SUMMER KH, LICHTMANNEGGER J, BANDOW N, et al. The biogenic methanobactin is an effective chelator for copper in a rat model for Wilson disease[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2011, 25(1): 36-41. DOI: 10.1016/j.jtemb.2010.12.002.
- [23] BALASUBRAMANIAN R, ROSENZWEIG AC. Copper methanobactin: A molecule whose time has come[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 12(2): 245-249. DOI: 10.1016/j.cbpa.2008.01.043.
- [24] EINER C, MUNK DE, PARK E, et al. ARBM101 (methanobactin SB2) drains excess liver copper via biliary excretion in Wilson's disease rats[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(1): 187-200. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.03.216.
- [25] SANDAHL TD, LEE WM, ALA A, et al. WED-164 Interim safety results of the ongoing international phase I/II GATEWAY gene therapy trial with VTX-801 conducted in adult patients with Wilson disease[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(Suppl 1): S714-S715. DOI: 10.1016/S0168-8278(24)02021-X.
- [26] ZHANG J, CHEN H, BAO YC, 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. DOI: 10.1155/2021/1248920.

收稿日期: 2025-12-18; 录用日期: 2026-01-22

本文编辑: 葛俊

引证本文: HOU W, ZHENG SJ. Advances and challenges in the diagnosis and treatment of Wilson disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(3): 497-501.

侯维, 郑素军. 肝豆状核变性的诊疗进展与挑战[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(3): 497-501.