

2012版欧洲肝脏病学会《Wilson病临床诊疗指南》解读

王琳, 杨松, 成军 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

Wilson病是一种铜代谢异常导致的遗传性肝脏疾病, 在临床上并不少见。2012年2月, 欧洲肝脏病学会发布了最新版《Wilson病临床诊疗指南》^[1], 该指南回顾了1966年至2011年期间关于Wilson病的文献资料, 就该病的诊疗进行了全面阐述。现将该指南部分内容摘译如下, 以供临床医师参考。

1 背景

正常饮食每日消化和吸收的铜超过代谢所需, 为维持这一元素在人体内的动态平衡, 唯一的排出途径即通过胆汁排出。Wilson病是一种遗传性的铜代谢障碍疾病, 导致铜在机体内沉积, 以肝脏及脑部为著。病因为13号常染色体的ATP7B基因变异所致, 这一基因编码位于肝细胞高尔基体外侧网络上的P型铜转运ATP酶。ATP7B蛋白用于将铜由细胞内伴侣蛋白转运至分泌途径(如排泄至胆管并与铜蓝蛋白结合)。疾病进展为铜元素沉积在受累部位所致。

Wilson病临床表现呈多样性, 主要表现为肝脏疾病和肝硬化、精神症状、角膜色素环(K-F环)以及肝硬化相关急性溶血发作等。Wilson病不仅于儿童和年轻人中发病, 可以在任何年龄发病。

作为一种遗传性疾病, Wilson病基因频率为1/90~1/150, 发病率为1/30 000, 高于以往所认为的水平。超过500种不同Wilson病基因突变已被发现, 其中已确认380种可导致发病。

2 临床表现

临床表现以肝脏疾病及精神异常为主, 无症状患者多为家族筛查时发现。

2.1 发病年龄 本病可于任何年龄发病, 以5~35岁为主, 目前报道Wilson病导致肝硬化的最小患者为3岁。临床表现以肝病或神经系统病变为主, 其中3%患者发病年龄均超过40岁, 确诊患者中年龄最大者超过80岁。

2.2 体征 K-F环是由于铜在角膜边缘沉积所致, 是Wilson病的标志性体征。应用裂隙灯检查即可辨别。临床上出现神经系统症状的患者中超过95%可见K-F环, 而无神经系统症状者的这一比例约为50%。以肝脏疾病为主要临床表现的儿童患者中K-F环多不常见。目前发现出现K-F环不能均以Wilson病解释, 需除外慢性胆汁淤积性疾病, 包括新生儿期胆汁淤积。其他眼科学改变罕见, 包括由于铜在晶体中央沉积导致的晶状体铜屑沉积病。

神经系统体征呈多样性, 以颤抖、共济失调和肌张力异常为主要表现。肝脏疾病体征无特异性, 由于肝脏受累患者中, 约50%的Wilson患者可无K-F环, 因此任何病因未明的肝脏疾病均需警惕该病的可能。

2.3 肝脏受累表现 Wilson病肝脏受累患者可以表现为任何类型的肝脏疾病。明确的肝脏病可能较神经系统症状早10年出现, 且大多数出现神经系统症状的患者均有不同程度的肝脏受累。肝脏疾病的临床表现呈高度多样性, 从仅生物化学异常而无症状到出现所有并发症的失代偿期肝硬化患者均可见, 也可导致急性肝衰竭, 其中部分因素与Coombs阴性溶血性贫血和急性肾功能不全相

关。确诊为Wilson病且既往曾有黄疸病史者,可能曾出现一过性溶血。

2.4 急性肝功能不全 任何年轻的急性肝炎患者均应警惕Wilson病的可能。仅凭黄疸及腹部不适等临床表现很难与病毒性肝炎鉴别,部分患者的临床表现可自行消失。但一经诊断,则需要终生治疗。此外,肝脏疾病可快速进展为急性肝衰竭。

6%~12%急性肝衰竭患者为Wilson病所致,这些患者应考虑行紧急肝移植。尽管多数患者已存在肝硬化,临床仍表现为急性病程并迅速进展至肝、肾功能衰竭。若不接受治疗,病死率高达95%以上。急性肝衰竭多发于年轻女性Wilson病患者中。经治患者停药后也可能出现病情急性恶化。当患者出现血红蛋白、胆碱酯酶明显下降、重度黄疸、转氨酶轻度升高及低碱性磷酸酶水平时,应高度怀疑Wilson病急性发作的可能。

2.5 慢性肝炎及肝硬化 多数患者存在慢性肝脏疾病的临床表现,并存在代偿期或失代偿期肝硬化。部分隐匿性肝硬化患者可能只表现为门脉高压导致的脾肿大。存在黄疸、全身不适及不定位腹部不适等非特异性症状的患者,须与其他慢性活动性肝炎鉴别。

2.6 溶血 Coombs阴性的溶血性贫血可能作为Wilson病的首发症状,但显著的溶血主要与严重的肝脏疾病有关。肝细胞老化可能导致大量储备的铜释放,可能进一步加重溶血。综上所述,约12%临床患者存在溶血表现,这些患者的溶血可能仅发生一次,也可能反复出现并且呈慢性化。急性肝脏疾病和溶血可出现在怀孕期间,临床表现与HELLP综合征类似。部分存在神经系统症状的患者,曾出现的一过性黄疸可能为溶血所导致。

2.7 神经系统损害 Wilson病临床表现为一系列以神经系统、行为或精神异常症状。可能以神经系统损害为首发,也可能与肝脏体征同时出现。

神经系统临床表现可在多年内间断出现,也可能快速进展甚至数月内致残。神经系统异常分为以下几类:①运动不能-强直综合征,表现类

似于帕金森病;②以震颤为主要表现的假性硬化症;③共济失调;④肌张力障碍综合征。

特征性震颤为近端肢体的不规则抖动。肌张力障碍可能为局部、节段或累及全身导致严重挛缩的障碍。颅内区域受累患者临床上表现为构音障碍(可能为小脑或锥体外束导致失声)、多涎或口咽部肌张力障碍。做鬼脸、张口、流涎、抿唇等均为特征性临床表现。言语异常及多涎多为神经系统早期受累表现。出现震颤-强直综合征即应警惕Wilson病的发生。由于越来越难控制的肢体运动或者肌张力障碍进行性加重,使患者卧床不起并导致生活不能自理,并且不能交流。同时伴有肝脏受累的患者,神经系统损害易因肝性脑病而被忽略。

2.8 精神症状 约1/3患者行为及精神症状先于神经系统或肝脏受累症状出现。Wilson病患者可出现厌学、人格改变、冲动、情绪波动、露阴癖及不恰当行为,这些首发症状经常被误诊为青春期行为异常。老年人精神异常表现类似于偏执型精神分裂症或抑郁症,但认知功能多无明显损害。

2.9 其他临床表现 其他少见临床表现包括巨人症、肾脏肌疾病(包括氨基酸尿伴肾结石、高钙尿症伴肾钙质沉着症)、心肌病、肌病、软骨钙质沉着症伴骨关节炎、胰腺炎、不孕或反复流产。

3 预后

Wilson病若不进行治疗,易因肝脏疾病或进展性神经系统疾病而死亡。螯合作用治疗及肝移植作为其延长寿命的标准疗法。该病预后取决于肝脏及神经系统受累严重程度及患者依从性。多数无肝硬化或代偿期肝硬化患者应用药物治疗1~2年后,患者肝功能可恢复正常,并可在继续服药期间维持肝脏疾病无进展。Wilson病所致急性肝衰竭的治疗几乎无效,其预后取决于铜自肝脏清除所需的时间。表1为预后评分系统,分数>11分而无法接受肝移植患者则多数死亡。

4 鉴别诊断

Wilson病急性肝炎的表现与其他原因所致肝炎类似,所有慢性肝炎和肝硬化患者也应考虑

Wilson病的可能，当急性肝炎伴快速进展的黄疸和溶血性贫血时应警惕Wilson病的可能。此外由于Wilson病的首发神经系统症状轻微，故容易误诊为青春期行为异常，应加以鉴别。运动功能障碍进行性加重的年轻患者应高度警惕Wilson病的存在，以心理或精神异常为首发临床表现时容易漏诊。

5 诊断方法

同时存在典型的K-F环和血清铜蓝蛋白下降（ $< 0.1 \text{ g/L}$ ）则可明确诊断。K-F环不存在时，由于铜蓝蛋白水平检测可能受其他因素影响（如自身免疫性肝炎、严重肝功能不全、腹腔疾病等），因此仅凭铜蓝蛋白水平下降不足以诊断Wilson病；另一方面，肝内或肝外炎症可能导致铜蓝蛋白水平升至正常，因此为明确诊断，患者应进行一系列反映铜代谢异常的检查。在2001年莱比锡举行的Wilson病大会上，制定了一个建立在所有检测方法上的诊断评分系统，见表2，这一评分系统使Wilson病的诊断更加准确，见图1。

5.1 血清铜蓝蛋白 铜蓝蛋白是血中铜元素的主要运输工具，在血中以与铜结合或非结合形式存在。应用酶学检测方法，血清铜蓝蛋白的正常下限水平在 $0.15 \sim 0.2 \text{ g/L}$ ，而其在Wilson病患者中的浓度多低于 0.1 g/L ，但可在急性炎症期、高雌激素水平状态时升高。约50%肝脏受累的Wilson病患者

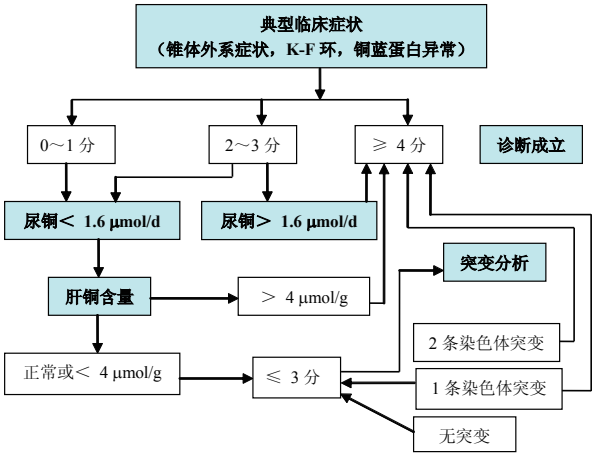


图 1 通过评分系统诊断Wilson病

表 1 经Dhawan校正后Wilson病预后指数

	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	100~150	151~200	201~300	> 300
AST (U/L)	100~150	151~300	301~400	> 400
INR	1.3~1.6	1.7~1.9	2.0~2.4	> 2.4
WBC ($10^9/\text{L}$)	6.8~8.3	8.4~10.3	10.4~15.3	> 15.3
血清白蛋白 (g/L)	34~44	25~33	21~24	< 21

注：^a为分数，AST正常上限为20 IU/ml，分数 > 11 分若不经肝移植则病死率高

表 2 2001年第8届莱比锡国际会议Wilson病大会制定诊断评分系统

典型临床症状及体征	分数	其他检测	分数
K-F环		肝铜含量（无胆汁淤积者）	
有	2	$> 5 \times \text{ULN}$ ($> 4 \mu\text{mol/g}$)	2
无	0	($0.8 \sim 4$) $\mu\text{mol/g}$	1
神经系统症状		正常 ($< 0.8 \mu\text{mol/g}$)	-1
重度	2	Rhodanine阳性颗粒	1
轻度	1	尿铜（无急性肝炎者）	
无	0	正常	0
血清铜蓝蛋白		($1 \sim 2$) $\times \text{ULN}$	1
正常 ($> 0.2 \text{ g/L}$)	0	$> 2 \times \text{ULN}$	2
($0.1 \sim 0.2$) g/L	1	正常，D-青霉胺治疗后 $> 5 \times \text{ULN}$	2
$< 0.1 \text{ g/L}$	2	突变分析	
Coombs阴性的溶血性贫血		两条染色体	4
有	1	单一染色体	1
无	0	未检测到	0

注： ≥ 4 分为诊断成立；3分为不能确定，需做更多检测； ≤ 2 为不诊断

中铜蓝蛋白处于正常低限水平,而神经系统受累的患者多显著降低。在严重的肾脏或小肠丢失蛋白、吸收不良综合征或任何原因导致的终末期肝病患者中,血清铜蓝蛋白水平也可下降。约20%的杂合子携带者也可出现血清铜蓝蛋白水平下降。由此可见,血清铜蓝蛋白水平并不能充分诊断或除外Wilson病。

5.2 血清铜 尽管Wilson病为铜元素超负荷性疾病,但血液循环中铜总水平(包括与铜蓝蛋白结合的铜)多与铜蓝蛋白的水平成比例下降。在肝脏受累严重的患者中,无论铜蓝蛋白水平升高或降低,血清铜水平均可能在正常范围。急性肝衰竭患者的血清铜可能显著升高。其中非铜蓝蛋白结合铜的水平更有意义,多用于监测药物治疗的疗效,而非Wilson病的诊断。

5.3 尿铜排泄 24小时尿铜排泄总量有助于诊断Wilson病并监测疗效。未经治的患者24小时尿排泄总量反映循环中非铜蓝蛋白结合形式铜的水平。未经治患者基线尿铜排泄量高于 $1.6\mu\text{mol}/24\text{h}$ ($100\mu\text{g}/24\text{h}$)则考虑诊断Wilson病。但16%~23%患者的尿铜排泄量低于 $1.6\mu\text{mol}/24\text{h}$ 。由于正常人尿铜几乎检测不到,故当无症状儿童尿铜排泄量高于 $0.64\mu\text{mol}/24\text{h}$ 时则提示Wilson病。

5.4 肝铜水平 肝脏铜沉积是Wilson病的标志性病变,但由于组织化学染色方法仅能识别出近10%的患者,仅凭肝组织活检的方法不能除外肝脏铜负荷过重的情况,因此检测肝实质铜含量可用于诊断Wilson病。通常情况下,肝组织活检获得的样本大小可能影响检测的准确率,故要求样本长度至少不短于1 cm。肝铜含量 $>4\mu\text{mol/g}$ 干重为Wilson病诊断的最佳生物化学依据。将这一阈值降至 $1.2\mu\text{mol/g}$ 可使敏感性自83.3%升至96.5%,同时特异性无明显下降(自98.6%到95.4%)。但这一检测可因晚期Wilson病患者肝内铜分布不均匀,可能因采样误差影响检测结果。此外,长期胆汁淤积患者或特发性酮中毒综合征患者(如印度儿童肝硬化)肝铜含量也可能升高,需与Wilson病鉴别。

5.5 肝组织学改变 在临床体征和非创伤性检查

不能明确诊断或者存在其他可疑原因导致肝脏损害时,可考虑行肝组织活检作为辅助诊断的方法。早期组织学异常表现为轻度脂肪变、肝细胞内糖原化核及局部肝细胞坏死。这些组织学表现经常被误诊为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH),也可能表现为典型自身免疫性肝炎的特点。随着肝实质损害加重,进行性发展为纤维化和肝硬化。在Wilson病得以诊断时约半数患者已存在肝硬化。

5.6 神经系统检查及大脑影像学表现 神经系统评估需在所有Wilson病患者中常规进行,应在治疗前或治疗初始阶段咨询神经科专科医生。神经系统疾病可能表现为帕金森病样运动障碍,如肌张力亢进、强直、舞蹈病或假性硬化症,伴有震颤及勾引障碍。由于神经系统症状、体征表现多样性,且与疾病严重性有关,同一患者可存在多种症状、体征,因此临床上很难对患者神经系统体征及严重性逐一描述。

MRI及CT检查可能检测到基底神经节结构异常,常表现为基底神经节区CT显示密度增高或该区MRI T2相高强度信号表现。

5.7 基因检测 由于相关基因突变可能超过500种,因此直接的分子-遗传学诊断较为困难。多数患者家属为复合杂合子,广泛的分子遗传学筛查需数月时间,因此并不实用。但在所有暂时诊断为Wilson病的患者中,ATP7B基因的分子组成分析是必需的,一方面可进一步确诊,另一方面为家庭成员筛选做准备。此外,等位基因特异性探针可直接识别突变,快速且对临床明确诊断有很大帮助。

5.8 家庭成员筛查 Wilson病患者应进行家庭成员筛查。由于同胞兄弟或姐妹为纯合子患者的几率为25%,后代患该病的几率为0.5%,因此在源头患者的子女中进行ATP7B基因突变分析是发现潜在Wilson病的有效方法。对于杂合子携带者的诊断很困难,但可根据其同胞兄弟姐妹的源头患者进行突变分析,从而进行疾病的筛查。

6 治疗

目前用于治疗Wilson病的药物包括D-青霉胺、曲恩汀、锌剂、四硫钼酸铵及二巯丙醇等。Wilson病一经诊断,则需终身治疗。由于缺乏高质量的循证医学证据评估相关疗效,因此仍需进行相关的多中心随机对照试验来进一步评价。

6.1 D-青霉胺 通过促进尿铜排泄起到治疗Wilson病的作用,维持量为750~1500 mg/d,分2~3次给药。儿童用量为20 mg/(kg·d),分2~3次给药。由于食物可抑制其吸收,故最佳给药时间为餐前1小时。D-青霉胺可干扰维生素B₆的功能,因此治疗期间应积极补充维生素B₆(25~50 mg/d)。此外,D-青霉胺还可干扰胶原交联作用并具有部分免疫抑制作用。

治疗期间可通过监测24小时尿铜排泄量来评价疗效。治疗开始后,患者尿铜排泄量可>16 μmol/24 h。对于长期治疗患者,尿铜排泄量维持在3~8 μmol/24 h。若药物起效,在停用D-青霉胺2天后,尿铜排泄量降至≤1.6 μmol/24 h。若停药2天后尿铜排泄量仍>1.6 μmol/24 h,则应考虑依从性差。

有研究证实肝脏受累患者在初治2~6个月时,肝脏合成功能恢复及临床体征明显改善。但依从性差的患者肝脏损害则进一步进展,停药后1~12个月内可能出现肝衰竭。神经系统受累患者的症状进展缓慢。最初使用D-青霉胺治疗的患者中,有10%~50%患者的神经系统退行性变持续进展。

D-青霉胺存在一些不良反应,近30%患者可能因严重的药物不良反应而停药。早期表现为发热、皮疹、淋巴结肿大、中性粒细胞减少或血小板减少,在初治1~3周可能出现蛋白尿。D-青霉胺的骨髓毒性表现为严重的血小板减少或再生完全停滞,此时应立即停药。延迟效应可能出现肾毒性,前驱表现为蛋白尿或尿中其他有形成分增多,同样应立即停药,同时还可有血尿、蛋白尿、抗核抗体阳性等狼疮样综合征表现。皮肤毒性包括弹性组织变性、类天疱疮、扁平苔藓及口疮炎等。晚期不良反应罕见,包括肾毒性、重症肌无力、多肌炎、味觉丧失、免疫球蛋白A水平下

降及浆液性视网膜炎等。青霉胺的过度治疗可能导致可逆性铁幼粒性细胞性贫血和含铁血黄素沉积症。

6.2 曲恩汀 曲恩汀是一种螯合剂,1969年用来代替D-青霉胺治疗,其标准剂量为900~2700 mg/d,分2~3次给药,维持治疗剂量为900~1500 mg/d,餐前1小时或餐后3小时给药,其片剂在周围高温环境下并不稳定。

曲恩汀可用于不能耐受青霉胺的Wilson病患者,也可作为初治时即存在失代偿期肝硬化患者的首选治疗药物。由青霉胺引起不能耐受的不良反应可通过替换为曲恩汀继续治疗而解决,且在后续维持治疗中这些不良反应不会再次发作。

有报道提示应用曲恩汀治疗后可出现神经系统退行性变,但较青霉胺少见。曲恩汀同时也是铁螯合剂,故切忌与铁剂联合给药,以免产生具有毒性的复合物。有报道指出,部分Wilson病患者应用曲恩汀可导致狼疮样反应,但这些患者多数都曾接受过D-青霉胺治疗。因此,初治时即应用曲恩汀导致这一反应出现的几率尚未可知。

可通过检测24小时尿铜排泄量及非铜蓝蛋白结合形式的铜含量来监测曲恩汀的疗效。

6.3 四硫钼酸铵 四硫钼酸铵(TM)是很强的驱铜剂,可与铜形成复合物,在肠道中抑制铜的吸收,从而使血液循环中缺乏可供细胞再摄取的铜。TM可直接并可逆性下调铜转运金属酶,小剂量TM可将铜自金属硫蛋白移除,而高剂量TM则与铜形成复合物,储存在肝脏。TM仍在试验阶段,尚未上市。但多数临床试验已证实其有很强的、优于恩曲汀的控制游离铜水平的作用,且与恩曲汀相比,其神经系统退行性变的不良反应少见。但TM可能存在骨髓抑制、肝毒性等不良反应。此外由于一过性大量铜移除,可能引起神经系统功能障碍。

6.4 锌剂 锌剂在上世纪60年代的荷兰开始用于治疗Wilson病,其药理作用不同于青霉胺及恩曲汀。锌剂可干扰肠道摄取铜。诱导肠上皮细胞产生一种富含半胱氨酸的金属硫蛋白,为内生性螯

合剂,与锌剂相比,这一螯合剂和铜具有更强的亲和性,因此优先与肠上皮细胞内的铜结合,从而抑制铜被吸收入门脉循环,而随肠上皮细胞脱落并进入肠腔而通过粪便代谢。此外锌剂诱导肝细胞产生金属硫蛋白,可与过剩且产生毒性的铜结合,从而减轻肝细胞损伤。

推荐给药剂量为锌元素150 mg/d。体重< 50 kg的儿童给药剂量为锌元素7 mg/d,每日3次,餐前30分钟给药。与其他螯合剂联合应用是否能提高疗效尚不清楚,但为避免抵消锌剂作用,螯合剂应在不同时间给药。

应用锌剂治疗可通过临床症状和生化学改善以及检测24小时尿铜代谢量来监测疗效。长期持续治疗期间,尿铜排泄量应< 1.6 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ 。此外,若治疗有效,非铜蓝蛋白结合形式的铜水平应下降,同时应定期监测尿锌排泄量以监测患者的依从性。

锌剂的不良反应少见,胃刺激较为常见,可能与锌剂的盐形式有关。锌剂可能具有免疫抑制剂作用,并具有诱导白细胞趋化作用。可能出现血清脂肪酶和(或)淀粉酶升高,但临床及影像学并无胰腺炎证据。应用锌剂治疗患者发生神经系统退行性变的不良反应并不常见,对于肾功能损害的患者,高剂量锌剂是否安全尚无明确报道。

6.5 其他治疗 抗氧化剂如维生素E可能具有辅助治疗作用。在Wilson病患者血清中,肝脏维生素E水平下降,有研究报道加用维生素E治疗后患者临床症状有所改善,但尚缺乏严密的临床试验加以证实。

有动物实验提出阿米替林能够减少铜诱导的肝细胞凋亡,因此对于阻止Wilson病所致肝衰竭的发生可能具有一定作用,但目前尚无人类相关实验数据。

体外实验中,药理学上蛋白陪伴分子4丁酸苯酯及姜黄素治疗在一定程度可以恢复ATP7B基因突变株的蛋白表达,可能成为Wilson病的新疗法。此外,姜黄素为一种理想的抗氧化剂,同时为活

性氧的有效清除剂,且能够作为铜的螯合剂发挥作用。

6.6 肝移植 Wilson病导致的急性肝衰竭或失代偿期肝硬化多需要进行肝移植。由于生物化学异常主要存在于肝脏,因此原位肝移植(OLT)能够解决根本问题。有研究者总结了33例Wilson病导致失代偿期肝硬化患者和21例急性肝衰竭患者进行肝移植的情况。OLT后中位生存时间为2.5年,最长生存时间为20年。1年生存率为79%,其中5例患者出现非致命性并发症,原发性移植物存活率为73%。慢性进展期肝病患者的生存率(90%)高于急性肝衰竭患者(73%)。活体亲属肝移植时,即便供者为杂合子携带者也是可行的。

6.7 妊娠 经过有效治疗,患Wilson病的女性可以妊娠。咨询过程中,应告知患者子女患有Wilson病的可能性为0.5%,且妊娠过程中应首先控制铜的代谢情况。虽然对D-青霉胺的致畸性仍有一定顾虑,但停药带来的风险更大。螯合剂治疗是否需减量仍需根据治疗者的经验判断。胎儿致畸主要出现在妊娠前3个月,因此推荐妊娠前3个月将D-青霉胺减量,并在妊娠后期将药量减至最低量300~600 mg/d,以免导致胎儿铜供给不足或剖宫产手术后伤口不能愈合。分娩后应用螯合剂的患者不建议进行母乳喂养。

7 指南推荐(证据等级、分类及分级标准见表3~表7)

出现不明原因肝功能异常或神经系统运动障碍的患者应考虑Wilson病的可能,发病年龄不能作为除外诊断Wilson病的条件。(II-2, A, 1; AASLD: I类, B级) K-F环需有经验者经裂隙灯检查,即便患者以神经系统受累为主,未见K-F环并不能除外Wilson病的诊断。(II-2, A, 1; AASLD: I类, B级)

神经系统受累的患者治疗前均应先进行神经系统及大脑影像学检查,最好选择MRI检查。

(II-2, B, 1; AASLD: I类, C级)

血清铜蓝蛋白水平下降应作为Wilson病的诊断依据之一,临界水平时应进一步评估,血清铜

表 3 推荐方案的循证医学证据等级

级别	证据
I	随机对照试验
II-1	对照但非随机试验
II-2	队列或病例对照分析性研究
II-3	多重时间序列重大的非对照实验
III	专家意见，描述性流行病学

表 4 数据类型相应的循证医学证据等级

证据	描述	分类
高质量	进一步研究很难推翻我们评估的可信度	A
中等质量	进一步研究可能影响我们的评估可信度并改变我们的评估	B
低质量	进一步研究很可能影响我们的评估可信度并改变我们的评估，任何评估都是不确定的	C

表 5 推荐方案的分类标准

推荐		
强烈	影响推荐强度的因素为证据等级预测患者重要结局及花费	1
薄弱	参数选择及值易变，不确定性高	2

表 6 推荐方案的循证医学AASLD分级

AASLD分级描述	
I	有证据和（或）达成共识认为治疗有效
II	证据所得结论和（或）对疗程、疗效的观点有分歧
II a	证据及观点偏重有效
II b	证据及观点偏重无效
III	证据和（或）达成共识认为疗程及治疗无效，甚至可能有害

表 7 推荐方案的循证医学证据分级

证据分级	描述
A	数据基于多项随机临床试验或荟萃分析
B	数据基于单项随机临床试验或非随机研究
C	专家一致意见，病例研究或护理标准

蓝蛋白水平正常并不能除外诊断。（II-2，A，1；AASLD：I类，B级）

24小时尿铜排泄量 $> 1.6 \mu\text{mol}$ 为患者的典型症状。在轻度肝脏受累的儿童患者中，24小时尿铜排泄量仅轻度升高甚至在正常范围。降低阈值至 $> 0.64 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ 有利于发现无症状患者，但可能降低其敏感性并与其他原因导致肝损害的患者混淆。（II-2，B，1；AASLD：I类，C级）

未明确诊断的可疑Wilson病患者或青年患者应检测肝实质铜含量，若这一水平 $> 4 \mu\text{mol/g}$ 干重则可明确诊断。未经治疗患者若这一水平 $<$

$0.64 \sim 0.8 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ 则通常可除外Wilson病诊断。（III-2，B，2；AASLD：I类，B级）

可应用特异性等位基因探针方法或行全基因测序进行突变分析，特异性检测用于已知突变或单元型分析，作为Wilson病患者一级亲属的主要筛选方法。（II-2，B，1；AASLD：I类，B级）

Wilson病有症状患者的初始治疗应包括一种螯合剂（D-青霉胺或曲恩汀），曲恩汀具有更好的耐受性。（II-1，B，1；AASLD：I类，B级）

锌剂为神经系统受累患者有效的一线治疗用

药。(II-2, C, 2; AASLD: II类, C级)

症状发生前或神经系统受累的患者应用一种螯合剂或锌剂进行维持治疗。(II-1, B, 1; AASLD: I类, B级)

Wilson病治疗为终身治疗,直至进行肝移植后方可停药。(II-1, B, 1; AASLD: I类, B级)

若应用锌剂治疗,则需密切监测转氨酶水平,若其水平升高则应考虑换为螯合剂继续治疗。(C1; AASLD: I类, B级)

患者应避免从食物或水中摄取大量铜,尤其是在治疗的第一年期间。(II-3, B, 2; AASLD: I类, C级)

Wilson病导致急性肝衰竭的患者,当校正King分值 ≥ 11 分时应行肝移植。(II-2, B, 1; AASLD: I类, B级)

失代偿期肝硬化或对螯合剂治疗无应答者需迅速评估,必要时进行肝移植。(II-2, B, 1;

AASLD: I类, B级)

Wilson病患者妊娠期的治疗应继续,但推荐下调D-青霉胺和曲恩汀的剂量。(II-3, B, 1; AASLD: I类, C级)

应定期进行物理检查、神经系统查体,将血清铜及铜蓝蛋白、肝脏酶学指标及INR、功能指标、全血细胞分析及尿液分析等作为常规监测,每年至少2次。(II-2, B, 1; AASLD: I类, C级)

给药期间及停药后2天的24小时尿铜排泄量每年至少检测1次,评估血清中非铜蓝蛋白结合形式的铜可能为监测疗效的另一有效参数。(II-3, B, 1; AASLD: I类, C级)

参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. J Hepatol, 2012, 56: 671-685.

收稿日期: 2012-03-11

•消息•

本刊对来稿中表格的要求

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单,仅少数几个统计数字,用简洁文字可表达清楚的,可删去表格,选用文字描述;若文字叙述冗长繁琐,而用表格表达便于理解,则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了,主谓分明、层次清楚,结构完整、有自明性。自明性即只看表,不阅读正文,即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表,即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题,居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时,表序号为“表1”。表题说明表的内容,应简明扼要,突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成,表明表格内的项目。所谓主语、谓语,是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物主要标志,或者说是分组标志,一般作为主语;而各类统计指标,一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧,谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置,影响表格的表达效果。

本刊编辑部