

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230121

• 短篇论著 •

血清铜蓝蛋白水平正常的肝豆状核变性患者临床特征分析

许亚运, 方明娟, 李凯, 杨任民*

安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科, 合肥 230012

[摘要] **目的** 总结分析血清铜蓝蛋白(CP)水平正常的肝豆状核变性(WD)患者的临床特征。**方法** 以血清CP \geq 200 mg/L为正常值, 选取2018年1月至2022年10月住院治疗的血清CP水平正常的WD患者82例(CP正常组)作为研究对象, 选取同一时间入院的血清CP $<$ 200 mg/L的WD患者82例作为对照, 比较两组患者的一般资料、并发症、实验室检查结果、King评分等指标, 以及治疗前后铜生化指标变化情况。**结果** CP正常组患者年龄大于对照组($P<0.001$), 肝型患者比例高于对照组($P<0.001$), 肝硬化、腹水发生率高于对照组(均 $P<0.05$), 总胆汁酸、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶、血氨、D-二聚体、血清CP、血清铜、铜氧化酶、肝纤维化指标(透明质酸、层粘连蛋白、IV型胶原蛋白)、King评分高于对照组, 白蛋白低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后, CP正常组患者有58例再次入院, 患者血清CP、血清铜、铜氧化酶水平均较治疗前下降(均 $P<0.001$), 44.83%(26/58)的患者治疗后血清CP水平仍 \geq 200 mg/L; 对照组治疗后有66例患者再次入院, 仅患者的血清铜水平较治疗前下降($P=0.001$)。**结论** 血清CP水平正常的WD患者以肝型为主, 年龄偏大, 部分患者肝损害偏重, 治疗后血清CP水平可轻度下降。

[关键词] 铜蓝蛋白; 正常值; 肝豆状核变性; 临床特征

[引用本文] 许亚运, 方明娟, 李凯, 等. 血清铜蓝蛋白水平正常的肝豆状核变性患者临床特征分析[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(3): 364-369. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230121.

Clinical characteristics of Wilson disease patients with normal serum ceruloplasmin level

XU Yayun, FANG Mingjuan, LI Kai, YANG Renmin*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, Anhui, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of Wilson disease (WD) patients with normal serum ceruloplasmin (CP) level. **Methods** With serum CP \geq 200 mg/L as normal value, 82 WD patients with normal serum CP level (normal CP group) admitted from Jan. 2018 to Oct. 2022 were selected as the subjects, and 82 WD patients with serum CP $<$ 200 mg/L admitted at the same time were selected as control group. General data, complications, laboratory parameters, King score, and the copper biochemical indicators before and after treatment were compared between the 2 groups. **Results** The age of the normal CP group was older than that of the control group ($P<0.001$). The proportion of hepatic type patients was significantly higher than that of the control group ($P<0.001$). The incidences of liver cirrhosis and ascites were significantly higher than those of the control group (both $P<0.05$). Total bile acid, alanine transaminase, aspartate transaminase, γ -glutamyltransferase, ammonia, D-dimer, serum CP, serum copper, copper oxidase, liver fibrosis indexes (hyaluronic acid, laminin, and collagen IV), and King score were significantly higher than those of the control group, and albumin was significantly lower than that of the control group (all $P<0.05$). After treatment, the levels of serum CP, serum copper, and copper oxidase were significantly lower than those before treatment in 58 rehospitalized cases in the normal CP group (all $P<0.001$), the levels of serum CP in 44.83% (26/58) patients in normal CP group were still \geq 200 mg/L, and only serum copper level of 66 rehospitalized cases in the control group was significantly lower than that before treatment ($P=0.001$). **Conclusion** WD patients with normal serum CP level are mainly hepatic type, with older age, and some patients have more severe liver damage. Serum CP level can be slightly decreased after treatment.

[Key words] ceruloplasmin; normal values; hepatolenticular degeneration; clinical features

[Citation] XU Y, FANG M, LI K, et al. Clinical characteristics of Wilson disease patients with normal serum ceruloplasmin level[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(3): 364-369. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230121.

[收稿日期] 2023-03-18 [接受日期] 2023-07-10

[基金项目] 安徽中医药大学科学研究基金(2020sjyb06). Supported by Scientific Research Fund of Anhui University of Chinese Medicine (2020sjyb06).

[作者简介] 许亚运, 硕士, 主治医师. E-mail: focxy@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0551-62835522, E-mail: yrm724120@sina.com

肝豆状核变性又称威尔逊氏症 (Wilson disease, WD), 是铜代谢障碍性遗传性疾病。WD 是由于铜转运 P 型 ATP 酶 β 肽 (copper-transporting P-type adenosine triphosphatase β polypeptide, *ATP7B*) 基因突变引起胆道排铜障碍, 导致铜离子在肝、脑等脏器逐渐蓄积, 以血清铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CP) 降低、尿铜增高为主要特征。极少部分 WD 患者血清 CP 水平可以正常, 早在 1959 年 Enger 等^[1] 就曾报道过 1 例血清 CP 水平正常的 WD 患者。血清 CP 水平正常的 WD 占患者总数的比例报道不一, 多数在 12% 以内^[2-6]。由于血清 CP 水平正常的 WD 患者数量少, 相关临床研究不多, 本研究从 4 000 余例 WD 患者中筛查出 82 例血清 CP 水平正常的患者, 分析并总结这类患者的临床特征, 以避免误诊、误治。

1 资料和方法

1.1 研究对象 以血清 CP \geq 200 mg/L 为正常值, 选取 2018 年 1 月至 2022 年 10 月于我院住院治疗的血清 CP 水平正常的 WD 患者 82 例 (CP 正常组), 其中男 47 例、女 35 例, 包含 7 例儿童患者 (年龄 \leq 12 岁), 血清 CP 平均值为 (234.28 \pm 32.44) mg/L。按住院时间顺序随机抽取同一时间入院的血清 CP $<$ 200 mg/L 的 WD 患者 82 例作为对照, 其中男 51 例、女 31 例, 包含 3 例儿童患者 (年龄 \leq 12 岁), 血清 CP 平均值为 (51.73 \pm 24.28) mg/L。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准: (1) 所有 WD 患者均符合《肝豆状核变性诊疗指南 (2022 年版)》制定的 WD 诊断标准^[7], 按照 Leipzig 评分标准, 所有患者 Leipzig 评分均 \geq 3 分 (其中仅 2 例 Leipzig 评分为 3 分, 经临床诊断为 WD, 其余 162 例 Leipzig 评分均 \geq 4 分)。(2) 年龄 \geq 3 岁。

排除标准: (1) 以急性溶血起病的腹型 WD 患者; (2) 合并妊娠、自身免疫病、肝癌及其他恶性肿瘤者; (3) 无完整病历记录或短时间内出院的患者。

1.3 方法 收集两组患者的一般资料、实验室指标等临床资料, 比较两组患者在一般资料 (年龄、病程、性别、临床分型)、并发症 (肝硬化、脾大、腹水)、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、总胆汁酸、总胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶、白蛋白、胆碱

酯酶、血氨、国际标准化比值、凝血酶原时间、D-二聚体、血清铁、血清铜、血清锌、铜氧化酶、24 h 基础尿铜、透明质酸、层粘连蛋白、IV 型胶原蛋白、角膜色素环 (Kayser-Fleischer ring, K-F 环) 阳性率、King 评分方面的差异, 以及治疗前后两组患者铜生化 (血清 CP、血清铜、铜氧化酶) 指标变化情况。采用日立 7180 型生化分析仪检测各生化指标, 采用原子吸收分光光度计检测血清铜、尿铜水平, 采用免疫比浊法测定血清 CP 水平。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计数资料若服从正态分布且方差齐, 以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 治疗前后的比较采用配对 *t* 检验; 若不符合正态分布或方差齐性, 以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 两组间比较采用秩和检验。分类资料以例数和百分数表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 两组一般资料、并发症比较 CP 正常组患者的年龄大于对照组, 临床分型为肝型的患者比例高于对照组, 肝硬化发生率、腹水发生率高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$); 两组患者的病程、性别和脾大发生率差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组实验室指标、King 评分比较 CP 正常组患者的总胆汁酸、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转移酶、血氨、D-二聚体、血清 CP、血清铜、铜氧化酶、肝纤维化指标 (透明质酸、层粘连蛋白、IV 型胶原蛋白) 高于对照组, 白蛋白低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$); 两组患者的白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、总胆红素、碱性磷酸酶、胆碱酯酶、国际标准化比值、凝血酶原时间、血清铁、血清锌、24 h 基础尿铜、K-F 环阳性率比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。CP 正常组患者的 King 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.002$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后铜生化指标比较 两组患者均接受二巯基丙磺酸钠驱铜治疗。CP 正常组中有 58 例患者再入院, 2 次入院的间隔时间为 (2.07 \pm 1.18) 年, 治疗后仍有 26 例 (44.83%) 患者的血清 CP \geq

200 mg/L, 血清CP、血清铜、铜氧化酶水平较治疗前明显下降(均 $P < 0.001$)。对照组中有66例患者再入院, 2次入院间隔时间为(2.17±1.01)年,

治疗后患者血清铜水平较治疗前明显下降($P = 0.001$), 血清CP、铜氧化酶水平与治疗前比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表3。

表1 两组WD患者一般资料和并发症比较

N=82				
项目	CP正常组	对照组	统计值	P值
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	34.15±14.96	26.32±9.63	$t=3.99$	<0.001
病程/年, $\bar{x} \pm s$	11.58±7.71	10.38±7.69	$t=0.99$	0.322
男性, n (%)	47 (57.32)	51 (62.20)	$\chi^2=0.406$	0.317
临床分型, n (%)			$\chi^2=23.278$	<0.001
肝型	47 (57.32)	17 (20.73)		
脑型	22 (26.83)	44 (53.66)		
脑-内脏型	13 (15.85)	21 (25.61)		
肝硬化, n (%)			$\chi^2=3.785$	0.037
是	58 (70.73)	46 (56.10)		
否	24 (29.27)	36 (43.90)		
脾大, n (%)			$\chi^2=1.819$	0.403
是	28 (34.15)	36 (43.90)		
否	33 (40.24)	30 (36.59)		
脾切除术后	21 (25.61)	16 (19.51)		
腹水, n (%)			$\chi^2=6.236$	0.005
是	10 (12.20)	1 (1.22)		
否	72 (87.80)	81 (98.78)		

WD:肝豆状核变性(威尔逊氏症);CP:铜蓝蛋白。

表2 两组WD患者实验室指标、King评分比较

N=82				
指标	CP正常组	对照组	统计值	P值
白细胞计数/(L^{-1} , $\times 10^9$), $\bar{x} \pm s$	5.25±1.90	4.95±1.41	$t=1.146$	0.254
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	128.59±21.23	130.15±25.26	$t=-0.429$	0.669
血小板计数/(L^{-1} , $\times 10^9$), $\bar{x} \pm s$	189.55±99.19	176.28±88.76	$t=0.903$	0.368
总胆汁酸/($\mu mol \cdot L^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	9.55 (4.18, 26.20)	6.85 (4.35, 11.20)	$Z=-2.126$	0.033
总胆红素/($\mu mol \cdot L^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	17.60 (11.95, 25.08)	15.20 (12.00, 21.35)	$Z=-1.015$	0.310
ALT/($U \cdot L^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	30.50 (20.00, 52.25)	23.00 (14.75, 42.25)	$Z=-2.421$	0.015
AST/($U \cdot L^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	28.00 (21.75, 42.25)	21.50 (16.75, 31.00)	$Z=-3.562$	<0.001
碱性磷酸酶/($U \cdot L^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	102.50 (82.00, 165.75)	92.50 (70.00, 137.75)	$Z=-1.751$	0.080
γ -GGT/($U \cdot L^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	38.00 (21.00, 69.50)	28.00 (17.75, 50.00)	$Z=-2.225$	0.026
白蛋白/($g \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	41.39±6.37	43.50±4.53	$t=-2.440$	0.016
胆碱酯酶/($U \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	5 609.40±2 060.00	5 745.31±1 481.51	$t=-0.485$	0.628
血氨/($\mu mol \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	21.87±11.68	18.40±7.31	$t=2.276$	0.024
国际标准化比值, $M(Q_L, Q_U)$	1.10 (1.02, 1.18)	1.14 (1.05, 1.20)	$Z=-1.035$	0.301
凝血酶原时间/s, $M(Q_L, Q_U)$	13.70 (12.28, 14.70)	13.85 (12.65, 14.83)	$Z=-0.642$	0.521
D-二聚体/($mg \cdot L^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	0.57 (0.14, 0.78)	0.45 (0.12, 0.63)	$Z=-2.126$	0.033
血清CP/($mg \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	234.28±32.44	51.73±24.28	$t=40.800$	<0.001
血清铁/($\mu mol \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	15.92±7.97	16.00±8.57	$t=-0.067$	0.947
血清铜/($\mu mol \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	10.42±2.52	2.84±1.77	$t=22.342$	<0.001
血清锌/($\mu mol \cdot L^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	16.71±6.49	16.88±6.48	$t=-0.170$	0.865
铜氧化酶/($U \cdot L^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	0.31 (0.24, 0.38)	0.04 (0.03, 0.05)	$Z=-11.058$	<0.001
24 h基础尿铜/ μg , $M(Q_L, Q_U)$	113.34 (75.57, 184.36)	149.21 (81.63, 280.27)	$Z=-1.773$	0.076
透明质酸/($ng \cdot mL^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	83.89 (37.11, 183.23)	64.88 (33.84, 101.90)	$Z=-2.028$	0.043
层粘连蛋白/($ng \cdot mL^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	44.21 (25.89, 64.82)	34.72 (19.05, 47.02)	$Z=-2.462$	0.014
IV型胶原蛋白/($ng \cdot mL^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	73.62 (46.23, 122.31)	51.18 (39.61, 90.77)	$Z=-2.620$	0.009
K-F环阳性率, n (%)	62 (75.61)	71 (86.59)	$\chi^2=3.222$	0.055
King评分, $M(Q_L, Q_U)$	1.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 1.00)	$Z=-3.030$	0.002

WD:肝豆状核变性(威尔逊氏症);ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶; γ -GGT: γ -谷氨酰转移酶;CP:铜蓝蛋白;K-F环:角膜色素环; $M(Q_L, Q_U)$:中位数(下四分位数,上四分位数)。

表3 两组WD患者治疗前后铜生化指标比较

指标	CP正常组 n=58			对照组 n=66		
	治疗前	治疗后	P值	治疗前	治疗后	P值
血清CP(mg·L ⁻¹), M(Q _L , Q _U)	222.30 (208.60, 247.25)	189.45 (151.38, 259.73)	0.001	46.40 (35.55, 70.35)	38.20 (32.68, 50.03)	0.137
血清铜/(μmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	10.21 ± 2.30	8.63 ± 4.00	0.001	2.52 (1.11, 4.08)	1.58 (1.14, 2.70)	0.001
铜氧化酶/(U·L ⁻¹), M(Q _L , Q _U)	0.31 (0.24, 0.37)	0.23 (0.15, 0.35)	<0.001	0.04 (0.03, 0.05)	0.04 (0.03, 0.05)	0.089

WD:肝豆状核变性(威尔逊氏症);CP:铜蓝蛋白;M(Q_L, Q_U):中位数(下四分位数,上四分位数)。

3 讨论

WD是一种罕见遗传性铜代谢障碍性疾病,基于传统方法预测的WD患病率世界范围内约为1/3万,但根据基因组数据库分析遗传学患病率为13.9/10万^[8],基于二代测序发现杂合子的携带率为1:25,远高于之前1:90的携带率^[9],遗传学患病率明显增高,表明WD可能是一种诊断不足的疾病。基因治疗WD具有良好应用前景,通过自体重编程实现体外ATP7B基因治疗已经成功在WD小鼠模型中证明了对铜稳态的治疗效果^[10]。

CP是一种铜结合蛋白,分子量为132 000,负责血液中75%~90%铜的运输,ATP7B基因突变导致前铜蓝蛋白(apo-ceruloplasmin, apo-CP)无法结合铜形成全铜蓝蛋白(holo-ceruloplasmin, holo-CP),前者由于稳定性低而迅速降解,导致血清CP水平明显降低^[11]。CP是诊断WD的重要参考指标,血清CP水平小于200 mg/L时应考虑WD。2005年杨旭等^[5]发现有9.1%的WD患者血清CP水平在正常范围,而2018年来自中国的一项大样本研究结果显示1.0%(3/297)的WD患者血清CP≥200 mg/L^[3]。德国一项纳入163例WD患者的研究中,有11.8%的患者血清CP≥200 mg/L^[6]。Nicastro等^[4]发现轻微肝损伤的儿童WD患者中有5%(2/40)的患儿血清CP≥200 mg/L。

CP是具有铁氧化酶活性的急性炎症反应物,炎症细胞因子如IL-1、缺氧诱导因子等可以导致肝脏CP合成增加^[12],定量分析证明,升高的CP主要来源于浸润白细胞、活化小胶质细胞/巨噬细胞和星形胶质细胞^[13]。本研究发现CP正常组患者的年龄偏大,这与本单位近期的一项研究结果类似,该研究发现晚发型WD患者血清CP水平明显高于非晚发型WD患者,随着年龄的增长,血清CP水平呈增高趋势^[14],提示年龄是影响血清CP水平的一项重要因素。而血清CP水平正常

的儿童WD较为罕见,有研究发现该类型儿童WD患者仅占1.9%(6/317),且均为无症状患者^[2],由于该年龄段通常缺乏神经系统表现及K-F环,诊断通常要依赖基因检测。本研究共发现7例血清CP水平正常的儿童WD患者,均为轻型肝炎或无症状,通过基因检测确诊。王玉红^[15]研究发现不同性别患者的血清CP水平存在差异,肝型组中女性血清CP水平低于男性,而在脑型组中则女性高于男性,作者未对原因做进一步分析。本研究未发现CP正常组与对照组存在性别差异。本研究发现CP正常组中57.32%(47/82)的患者临床分型为肝型,而对照组肝型患者仅占20.73%(17/82),提示肝型WD患者存在更高的血清CP水平,这与Steindl等^[16]研究结果一致。2005年Dhawan等^[17]纳入总胆红素、国际标准化比值、天冬氨酸转氨酶、白细胞计数、白蛋白共5个指标设计了King评分,用于评估急性肝衰竭情况。本研究发现CP正常组患者的King评分明显偏高,70.73%(58/82)的患者存在肝硬化,总胆汁酸、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、γ-谷氨酰转移酶、血氨、D-二聚体、肝纤维化指标等指标偏高,提示血清CP水平正常的WD患者肝损害偏重,或病情处于进展期,部分患者甚至呈急性肝衰竭表现。有研究发现血清CP>140 mg/L的WD患者(4/57)均存在急性肝衰竭表现^[18]。在另一项纳入140例WD继发急性肝衰竭患者的研究中,血清CP和血清铜作为诊断指标其灵敏度和特异度均明显下降,患者血清CP水平中位数为187 mg/L,诊断灵敏度仅有21%^[19],提示对于WD继发急性肝衰竭患者,应重点关注CP之外的诊断指标。K-F环是WD的最佳诊断体征,虽然它也可见于各种原因导致长期胆汁淤积的患者,但WD患者通常不会出现长期胆汁淤积,本研究发现CP正常组患者K-F环阳性率有低于对照组的趋势(P=0.055),提示这类患者可能更容易漏诊。CP合成受铁供应调节,细胞缺铁可以增加

CP转录合成以维持细胞内铁稳态^[20],本研究未发现两组WD患者血清铁水平有明显差别,表明铁代谢通路不是导致CP正常的相关因素。并发癌症可以导致CP水平升高,张亮亮^[21]通过回顾性研究发现12例WD并发原发性肝细胞癌患者中有3例血清CP>200 mg/L。种族差异可能是导致血清CP水平差异的另一原因,来自欧洲的研究报道显示,约30%的欧洲WD患者血清CP>200 mg/L^[16]。

本研究是回顾性分析,基因分析资料尚不完整,但多个研究发现基因分子水平的不同可以造成铜转运途径的差异。Weiss等^[22]发现,在血CP水平正常的WD患者中,含铜代谢域1(copper metabolism domain containing 1, *COMMD1/MURRI*)基因未检出突变,表明*MURRI*基因与血清CP水平正常WD的发病机制无关。大部分ATP7B突变类型包括R778L和H1069Q,同时存在铜的胆道传输障碍和holo-CP合成障碍,但是在G943S突变类型中仅发现铜转运至胆道通路障碍而保持完整的铜酶生物合成,这些类型的突变可以解释一些WD患者正常的血清CP水平^[23]。一项来自意大利的研究发现,纯合子中无义及移码突变的WD患者血清CP和血清铜水平低于错义突变的WD患者,提示血清CP水平可能受基因型的影响^[24]。R778L纯合子WD患者血清CP水平明显低于非R778L的WD儿童,R778L纯合子可能在非常早期导致血清CP减少和肝损伤,提示血清CP水平也表现出基因型差异^[2]。

一般经过螯合剂治疗后,WD患者肝脏内铜及血清铜水平下降,血清CP水平多无明显变化^[25],但本研究发现CP正常组患者治疗后血清CP、血清铜、铜氧化酶水平均有下降,但仍有44.83%(26/58)的患者在治疗后血清CP水平 ≥ 200 mg/L,提示部分患者在炎症、感染或肝损害进展期时假性升高至正常水平,经驱铜治疗后下降。因此,导致WD患者血清CP水平 ≥ 200 mg/L的原因是多方面的。印度一项研究发现4例诊断为WD的患者经过螯合剂治疗后,血清CP水平恢复正常,最终诊断为原发性硬化性胆管炎,提示对于治疗后CP水平恢复正常的患者需要进一步排除假阳性的可能^[26]。

仅依靠单一的检测手段有时很难做出WD的明确诊断,WD目前的诊断基于Leipzig评分,其中包括临床体征、组织病理学结果、生化检测和遗传分

析, ≥ 4 分将证实WD^[10]。然而Leipzig评分并不总是能产生明确的结果,比如基因突变分析中无法区分疾病特异性突变和基因多态性,以及缺乏对基因非编码区的分析,没有定义尿铜的正常上限标准,另外对于儿童,青霉素激发试验可能不具备实际价值。目前大多数实验室使用免疫学方法测定CP,所测的数值包含没有酶活性的apo-CP,较酶学法测定的值高,如果用于计算游离铜[游离铜($\mu\text{mol/L}$)=血清总铜($\mu\text{mol/L}$)-CP(mg/L) $\times 0.0472$]可能会得出负值,因此在诊断方面需要利用铜氧化酶指标进行甄别,正常水平的CP尚不能排除低氧化酶活性的WD患者^[27]。另外近期也出现一些新的诊断方法,如从干血斑直接提取并测量外周血中ATP7B多肽浓度是一种新颖且有较高灵敏度和特异度的WD筛查手段,对CP水平正常的WD患者也具有较高的诊断潜力,在16例血清CP水平正常的患者中有87.5%的患者表现为ATP7B肽缺乏,可以在基因结果不明确的情况下提高诊断效率^[28]。对于WD继发急性肝衰竭患者而言,诊断WD往往存在一定的难度,碱性磷酸酶与血清总胆红素的比值及青霉素激发试验等手段有助于WD与其他病因的区分^[16]。

综上所述,血清CP水平正常的WD患者以肝型为主,年龄偏大,部分患者肝脏损害较重,驱铜治疗后血清CP水平可轻度下降。针对此类患者需重点关注肝损害程度及病情进展情况,避免误诊、误治。

[参考文献]

- [1] ENGER E. Wilson's disease; report of a case with normal serum ceruloplasmin level[J]. *Acta Med Scand*, 1959, 163(2): 121-124.
- [2] LU X, LI S, ZHANG W, et al. Assessment of the diagnostic value of serum ceruloplasmin for Wilson's disease in children[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 124. DOI: 10.1186/s12876-022-02186-0.
- [3] XU R, JIANG Y F, ZHANG Y H, et al. The optimal threshold of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: a large hospital-based study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190887. DOI: 10.1371/journal.pone.0190887.
- [4] NICASTRO E, RANUCCI G, VAJRO P, et al. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease[J]. *Hepatology*, 2010, 52(6): 1948-1956. DOI: 10.1002/hep.23910.

- [5] 杨旭,童德军,梁骏,等.中国肝病患者血清铜蓝蛋白水平的研究[J].中华内科杂志,2005,44(1):13-15. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2005.01.006.
- [6] MERLE U, SCHAEFER M, FERENCI P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study[J]. Gut, 2007, 56(1): 115-120. DOI: 10.1136/gut.2005.087262.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211217-00603.
- [8] GAO J, BRACKLEY S, MANN J P. The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data[J]. Genet Med, 2019, 21(5): 1155-1163. DOI: 10.1038/s41436-018-0309-9.
- [9] COFFEY A J, DURKIE M, HAGUE S, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom[J]. Brain, 2013, 136(Pt 5): 1476-1487. DOI: 10.1093/brain/awt035.
- [10] CAI H, CHENG X, WANG X P. *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.
- [11] SÁNCHEZ-MONTEAGUDO A, RIPOLLÉS E, BERENGUER M, et al. Wilson's disease: facing the challenge of diagnosing a rare disease[J]. Biomedicines, 2021, 9(9): 1100. DOI: 10.3390/biomedicines9091100.
- [12] TAPIERO H, TOWNSEND D M, TEW K D. Trace elements in human physiology and pathology. Copper[J]. Biomed Pharmacother, 2003, 57(9): 386-398. DOI: 10.1016/s0753-3322(03)00012-x
- [13] WU Y, SHEN L, WANG R, et al. Increased ceruloplasmin expression caused by infiltrated leukocytes, activated microglia, and astrocytes in injured female rat spinal cords[J]. J Neurosci Res, 2018, 96(7): 1265-1276. DOI: 10.1002/jnr.24221.
- [14] 刘力生,方明娟,杨任民,等.晚发性Wilson病的临床特征分析[J].中国新药与临床杂志,2023.(2023-11-01)[2024-01-19].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1746.r.20231031.1655.002.html>.
- [15] 王玉红.肝豆状核变性的性别差异性研究[D].合肥:安徽中医药大学,2019.
- [16] STEINDL P, FERENCI P, DIENES H, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge[J]. Gastroenterology, 1997, 113(1): 212-218. DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70097-0.
- [17] DHAWAN A, TAYLOR R M, CHEESEMAN P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2005, 11(4): 441-448. DOI: 10.1002/lt.20352.
- [18] MAK C M, LAM C W, TAM S. Diagnostic accuracy of serum ceruloplasmin in Wilson disease: determination of sensitivity and specificity by ROC curve analysis among *ATP7B*-genotyped subjects[J]. Clin Chem, 2008, 54(8): 1356-1362. DOI: 10.1373/clinchem.2008.103432.
- [19] KORMAN J D, VOLENBERG I, BALKO J, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests[J]. Hepatology, 2008, 48(4): 1167-1174. DOI: 10.1002/hep.22446.
- [20] MUKHOPADHYAY C K, ATTIEH Z K, FOX P L. Role of ceruloplasmin in cellular iron uptake[J]. Science, 1998, 279(5351): 714-717. DOI: 10.1126/science.279.5351.714.
- [21] 张亮亮. Wilson病并发原发性肝癌患者的临床回顾性分析及实验研究[D].合肥:安徽中医药大学,2017.
- [22] WEISS K H, MERLE U, SCHAEFER M, et al. Copper toxicosis gene *MURR1* is not changed in Wilson disease patients with normal blood ceruloplasmin levels[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(14): 2239-2242. DOI: 10.3748/wjg.v12.i14.2239.
- [23] SEO J K. Diagnosis of Wilson disease in young children: molecular genetic testing and a paradigm shift from the laboratory diagnosis[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2012, 15(4): 197-209. DOI: 10.5223/pghn.2012.15.4.197.
- [24] NICASTRO E, LOUDIANOS G, ZANCAN L, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease[J]. J Hepatol, 2009, 50(3): 555-561. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.09.020.
- [25] 胡起源,吴君霞,何志超,等.二巯基丙磺酸钠驱铜治疗对肝豆状核变性铜代谢的影响[J].放射免疫学杂志,2001,14(1):1-2. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2001.01.001.
- [26] SOOD V, RAWAT D, KHANNA R, et al. Cholestatic liver disease masquerading as Wilson disease[J]. Indian J Gastroenterol, 2015, 34(2): 174-177. DOI: 10.1007/s12664-015-0552-9.
- [27] WALSHE J M; Clinical Investigations Standing Committee of the Association of Clinical Biochemists. Wilson's disease: the importance of measuring serum caeruloplasmin non-immunologically[J]. Ann Clin Biochem, 2003, 40(Pt 2): 115-121. DOI: 10.1258/000456303763046021.
- [28] COLLINS C J, 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.052.