

文章编号:1003-2754(2024)01-0052-06

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2024.0010



论著与经验总结

累代遗传的肝豆状核变性的临床与基因诊断分析

刘力生¹, 方明娟², 年娜², 赵雯², 童广安², 王佳炜², 胡文彬^{1,2}

摘要: **目的** 总结分析累代遗传的肝豆状核变性(HLD)的临床与基因诊断思路。**方法** 通过对2017年6月—2023年7月我科收治的3例HLD患者的现病史、既往史、家族史的收集调查,并对其可能患病的一级亲属进行肝功能、血清铜蓝蛋白(CP)、基础24 h尿铜(尿Cu)、角膜K-F环(KFR)、腹部彩超及 $ATP7B$ 基因检测、分析。**结果** 3个家系的先证者的父母或子女中共有2例转氨酶升高,3例CP减低和尿Cu升高,1例患有脂肪肝, $ATP7B$ 基因均为复合杂合突变,KFR均阴性。明确了3个累代遗传的HLD家系,并发现了一个新的致病突变。**结论** 单纯以CP、KFR或腹部彩超等筛查症状前期HLD存在较大局限性,尿Cu检测敏感性良好,基因检测可进一步提高诊断的准确性。由于HLD人群携带率较高,HLD的累代遗传现象值得重视。

关键词: 肝豆状核变性; 累代遗传; $ATP7B$; 诊断分析

中图分类号:R742.4 **文献标识码:**A

Clinical and genetic diagnosis of hepatolenticular degeneration occurring in two consecutive generations LIU Lisheng, FANG Mingjuan, NIAN Na, et al. (Institute of Neurology, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China)

Abstract: **Objective** To investigate the ideas for the clinical and genetic diagnosis of hepatolenticular degeneration (HLD) occurring in two consecutive generations. **Methods** The information on history of present illness, past history, and family history were collected from three patients with HLD who were admitted to our department from June 2017 to July 2023, and their first-degree relatives who might have this disease were examined in terms of liver function, serum ceruloplasmin (CP), basal 24-hour urinary copper excretion (urinary Cu), Kayser-Fleischer ring (KFR) of the cornea, abdominal ultrasound, and $ATP7B$ gene testing. **Results** Among the parents or children of the probands in these three families, two were found to have elevated serum aminotransferases, three had a reduction in CP and an increase in urinary Cu, and 1 had fatty liver; all of them had compound heterozygous mutations in the $ATP7B$ gene, and all tested negative for KFR. This study identified three families with HLD occurring in two consecutive generations and found a new pathogenic mutation. **Conclusion** CP, KFR, or abdominal ultrasound has certain limitations in screening pre-symptomatic HLD; urinary Cu test has a good sensitivity, and genetic testing can further improve the accuracy of diagnosis. Due to the high carrying rate of $ATP7B$ pathogenic mutations in the population with HLD, HLD occurring in two consecutive generations should be taken seriously in clinical practice.

Key words: Hepatolenticular degeneration; Two consecutive generations of inheritance; $ATP7B$; Diagnostic analysis

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD),又称Wilson病,是由于 $ATP7B$ 基因突变造成其编码的P型铜转运ATP酶缺陷引起肝铜跨膜转运障碍,使机体排铜障碍从而导致铜在肝、脑等多器官中过度蓄积,最终出现肝硬化、运动障碍、精神症状等^[1]。HLD是一种单基因常染色体隐性遗传性的、可治性的疾病,其发病率约1/30 000,人群携带率约为1/90,并具有区域差异,通常不会连续几代发病^[2-4]。可能因为较高人群携带率,目前国外已有部分病例报道在同一家族内连续两代或多代中存在HLD,反映了“伪显性”遗传^[5-8]。故而,2022年美国肝病学会实践指导中明确提出对于HLD确诊患者的一级亲属需进行 $ATP7B$ 基因筛查^[9]。目前国内尚

无相关报道及研究,本研究针对我科近期收治的3个累代遗传的HLD家系进行了相关临床及基因的诊断,并进行总结分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择安徽中医药大学神经病学研究所附属医院

收稿日期:2023-08-20;修订日期:2023-11-20

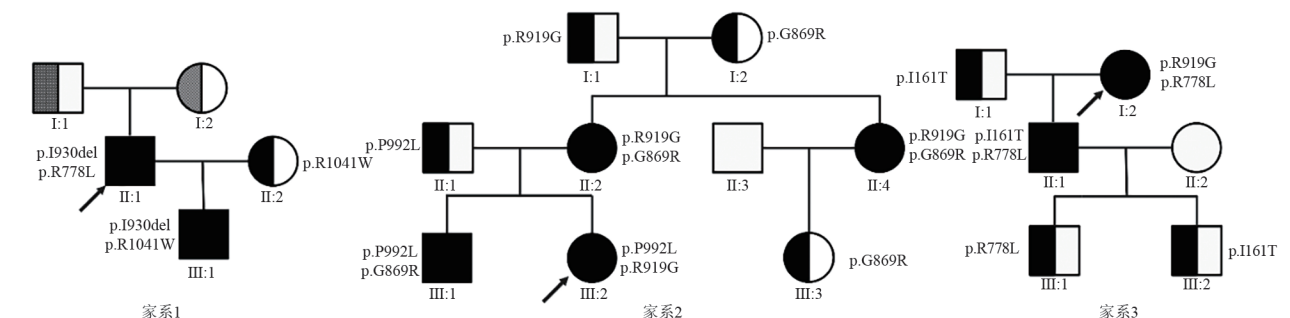
基金项目:国家自然科学基金(81473535)

作者单位:(1. 安徽中医药大学神经病学研究所,安徽 合肥 230061; 2. 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科,安徽 合肥 230061)

通信作者:胡文彬,E-mail:hwzbzx@163.com

神经内科二病区于 2017 年 6 月—2023 年 7 月收治的 HLD 患者 3 例。收集调查其现病史、既往史、家族史等资料,并寻找其存在患病风险的父母、子女等一级亲属(见图 1)。本研究经安徽中医药大学伦理委员

会批准,取得每位参与者同意并签订知情同意书,采集家系成员的临床临检及生化指标、角膜 K-F 环(kayser-fleischer ring, KFR)、腹部及头部影像学等临床资料,通过外周静脉血提取 *ATP7B* 基因检测。



注:■为可疑男性携带者;●为可疑女性携带者;□为男性携带者;●为女性携带者;■为男性患者;●为女性患者;□为正常男性;○为正常女性;↗为先证者。

图 1 3 个 HLD 家系遗传图谱

家系 1:先证者(II:1),患者,男性,30 岁,先后检查血小板减低、动作笨拙 7 个月。2016 年 11 月在当地医院检查发现“血小板、白细胞减低”,进一步检查腹部 B 超示:“肝硬化、脾肿大”,具体诊治不详。2017 年 2 月,家人发现其穿衣、持筷、系鞋带等精细动作笨拙,外院检查发现“血清铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)减低”,予以“二巯基丙磺酸钠驱铜 10 余天”,上述症状略有缓解。2017 年 6 月 5 日首次入住我科。家族史:否认父母近亲婚配,患者儿子(III:1)曾因“感冒”在当地医院检查“肝功能异常”。

家系 2:先证者(III:2),患儿,女性,3 岁,检查发现转氨酶升高、CP 减低 12 d。2021 年 8 月 6 日患儿在幼儿园入院体检时发现“肝功能:谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)299 U/L,谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)184 U/L”,进一步检查“血清 CP 0.1 g/L(参考范围 0.16~0.45);肝炎病毒学指标及自身免疫性肝炎指标均正常”,遂于 2021 年 8 月 17 日入我科。家族史:否认父母近亲婚配,患儿母亲(II:2)及小姨(II:4)有不明原因转氨酶升高情况,胞兄(III:1)体健,未行 HLD 相关筛查。

家系 3:先证者(I:2),患者,女性,54 岁,渐进性头抖、四肢抖动 16 年。2007 年起先后出现头部及四肢不自主抖动。至 2013 年出现行走欠稳及言语含糊,就诊北京某医院考虑“HLD”,予以“驱铜”等治疗后上述症状明显改善。2023 年 4 月初,因家

庭矛盾出现情绪低落、夜间入睡困难,于 2023 年 4 月 23 日入我科。家族史:否认父母近亲婚配,患者儿子(II:1)曾检查血清铜蓝蛋白减低,近期体检有脂肪肝。

1.2 方法

1.2.1 一般检查项目 血清学指标(ALT、AST、血清 CP)使用日立 7180 全自动生化分析仪检测,基础 24 h 尿铜排泄量(尿 Cu)采用火焰原子吸收光谱法,仪器为北京瑞利分析仪器公司生产 WFX-120B 型原子吸收分光光度计。由我院专业人员在裂隙灯(YT2A 型,苏州医疗器械厂)下进行 KFR 检查。使用 Siemens ACUSON Sequoia 超声(5C1 探头)检查进行腹部彩超检查;对于家系 1、3 先证者使用采用 Philips Achieva 1.5T MRI 扫描设备进行头部影像学检查。

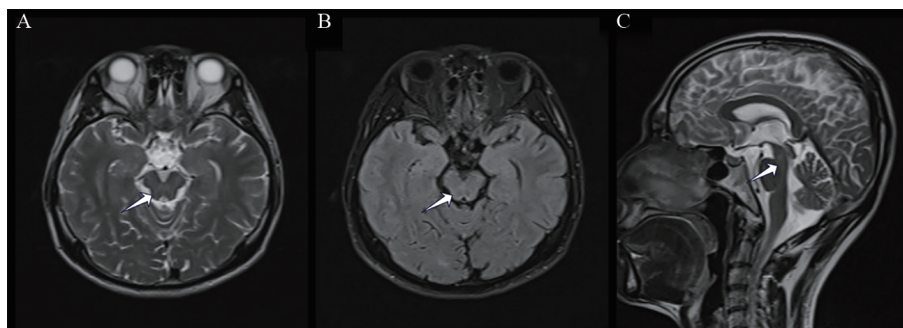
1.2.2 基因检测 对先证者及其诊断存在疑问的一级亲属进行 *ATP7B* 基因二代测序(next generation sequencing, NGS),所有突变位点都通过多个数据库进行评估,包括 HGMD 专业版、Clinvar、gnom AD 等数据库。使用 Mutation Taster 和 PolyPhen-2 软件检测分析所有可能致病突变的危害性。并对所有的突变位点进行 ACMG(美国医学遗传学与基因组学学会)遗传变异分类标准和指南进行分类。最后,所有可能的致病性突变都用 Sanger 进行了测序,并通过家族谱系进行验证。诊断方法参照 2021 年《中国肝豆状核变性诊治指南》^[10],并符合 2001 年莱比锡第 8 届国际 HLD 会议

提出的诊断标准(Leipzig计分系统)的积分 ≥ 4 分^[11]。

2 结果

2.1 一般检查项目结果 家系1,II:1存在明显CP减低和尿Cu增高,ALT、AST正常,KFR阳性,腹部

彩超提示肝硬化、脾大,头部MRI平扫提示脑干片状长 T_2 信号,FLAIR呈稍高信号(见图2);III:1仅有轻度CP减低,但尿Cu增高,ALT水平轻度升高,KFR阴性,腹部彩超未见异常,遂进一步完善基因检测。

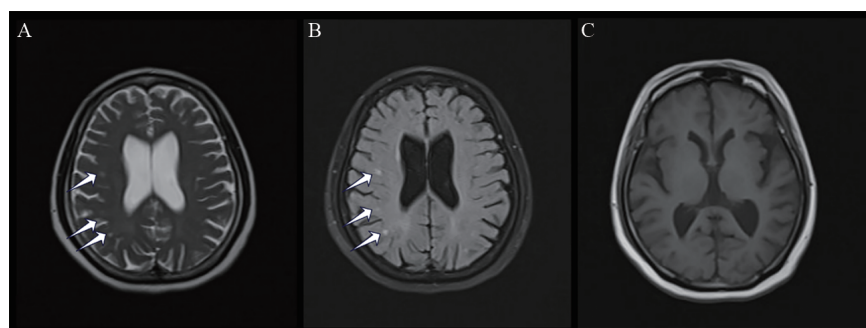


注:拍摄于2023年7月15日。

图2 家系1的II:1头部MRI平扫

家系2,III:2、III:1均有CP减低和尿Cu增高,KFR均阴性。III:2的ALT、AST水平明显升高,腹部彩超提示肝内钙化灶;但III:1肝功能及腹部彩超均正常,遂进一步完善基因检测,结果显示与III:2基因型存在差异。因II:2、II:4曾于外院检查CP均为0.11 g/L,且均有不明原因转氨酶增高情况,而我院CP仅轻度减低或正常,且II:4尿Cu正常范围,KFR均阴性,故同时进行基因检测。

家系3,I:2存在明显CP减低,尿Cu不高,肝功能指标正常,KFR阳性,腹部彩超提示肝硬化、脾稍大,头部MRI平扫提示脑干、双侧额顶叶皮质下、双侧放射冠区可见点片状长 T_2 信号,FLAIR呈高信号;脑室系统稍扩张,两侧大小脑半球脑沟裂增宽(见图3);II:1的CP明显减低,尿Cu高,腹部彩超提示脂肪肝,但肝功能正常,KFR阴性,故予以完善基因检测。3个HLD家系一般检验资料(见表1)。



注:拍摄于2023年4月24日。

图3 家系3的I:2头部MRI平扫

2.2 基因检测结果 3个家系共计发现六处杂合错义突变和一处缺失突变,分别是位于14号外显子的c. 3121C > T p. Arg1041Trp、8号外显子的c. 2333G > T p. Arg778Leu、12号外显子的c. 2975C > T p. Pro992Leu、13号外显子的c. 2755C > G p. Arg919Gly、11号外显子的c. 2605G > A p. Gly869Arg和12号外显子的c. 2790_2792delCAT p. Ile930del,均为已报

道的HLD常见致病位点。然而,位于2号外显子的c. 482T > C p. Ile161Thr,目前在Clinvar数据库有收录,致病性分级为Uncertain significance,HGMD专业版暂未收录,ACMG致病性分析为PP3 Moderate + PM2_support+PP1_suppor,分级亦为Uncertain significance;通过PolyPhen-2、Mutation Taster软件分析该位点危害性结果均为:0.999(见表2)。

表 1 3 个 HLD 家系一般检验资料

家系	患者	肝功能		CP(mg/L)	尿 Cu(μg/24 h)
		ALT(U/L)	AST(U/L)		
NO. 1	Ⅱ:1	36	28	43. 20	535. 67
	Ⅲ:1	87	44	154. 40	178. 10
NO. 2	Ⅲ:2	323	182	128. 80	175. 40
	Ⅲ:1	42	33	126. 00	121. 49
	Ⅱ:2	60	31	178. 80	122. 10
	Ⅱ:4	41	20	203. 70	82. 54
NO. 3	I:2	34	33	105. 60	57. 94
	Ⅱ:1	28	17	53. 30	121. 06

ATL 为谷丙转氨酶(正常范围 0~40 U/L);AST 为谷草转氨酶(正常范围 0~40 U/L);CP 为铜蓝蛋白(正常范围 200~400 mg/L);尿 Cu 为基础 24 h 尿铜(正常范围 0~100 μg/24 h,无症状及儿童为 0~40 μg/24 h)。

表 2 3 个 HLD 家系 *ATP7B* 基因突变位点

家系成员		<i>ATP7B</i> 突变	
NO. 1	Ⅱ:1	c. 2790_2792delCAT p. Ile930del	c. 2333G > T p. Arg778Leu
	Ⅲ:1	c. 2790_2792delCAT p. Ile930del	c. 3121C > T p. Arg1041Trp
	Ⅱ:2	c. 3121C > T p. Arg1041Trp	
NO. 2	Ⅲ:2	c. 2975C > T p. Pro992Leu	c. 2755C > G p. Arg919Gly
	Ⅲ:1	c. 2975C > T p. Pro992Leu	c. 2605G > A p. Gly869Arg
	Ⅱ:2	c. 2755C > G p. Arg919Gly	c. 2605G > A p. Gly869Arg
	Ⅱ:4	c. 2755C > G p. Arg919Gly	c. 2605G > A p. Gly869Arg
	Ⅱ:1	c. 2755C > G p. Arg919Gly	
	I:1	c. 2605G > A p. Gly869Arg	
	I:2	c. 2605G > A p. Gly869Arg	
	Ⅲ:3	c. 2605G > A p. Gly869Arg	
NO. 3	I:2	c. 2333G > T p. Arg778Leu	c. 2755C > G p. Arg919Gly
	Ⅱ:1	c. 2333G > T p. Arg778Leu	c. 482T > C p. Ile161Thr
	I:1	c. 482T > C p. Ile161Thr	
	Ⅲ:1	c. 2333G > T p. Arg778Leu	
	Ⅲ:2	c. 482T > C p. Ile161Thr	

2.3 3 个 HLD 家系诊断结果 根据 Leipzig 计分系统:家系 3 中Ⅱ:1 以“CP 53.3 mg/L”“尿 Cu 121.06 μg/24 h”“*ATP7B* 基因 c. 2333G>T p. Arg778Leu 杂合突变”计算积分≥4 分。最终,通过一般检查项目及*ATP7B* 基因检测,家系 1 中Ⅱ:1、Ⅲ:1,家系 2 中Ⅲ:2、Ⅲ:1、Ⅱ:2、Ⅱ:4,家系 3 中 I:2、Ⅱ:1 均确诊为 HLD;家系 2 中 I:1、I:2、Ⅱ:1、Ⅲ:3,家系 3 中 I:1、Ⅲ:1、Ⅲ:2 均被明确为 HLD 杂合突变携带者。

3 讨论

HLD 是一种由 *ATP7B* 基因突变引起的罕见的常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病^[12]。1968 年, Sternlieb 和 Scheinberg 首次估计了其患病率为 5/100 万^[13]。随后的研究显示,德国每 100 万人中有 29 例 HLD^[14],日本每 100 万人中有 33 例 HLD^[15]。1984 年, HLD 的全球患病率估计为 3.3/100 000,经推算突变

携带者频率为 1/90^[16]。国内最早由胡文彬对安徽省部分地区进行了两次流行病学调查,得出 HLD 患病率为 4.93/10 万~6.21/10 万^[3,17]。而对封闭/孤立人群的研究显示:希腊卡利姆诺斯岛 HLD 突变携带者频率达 7/100,意大利撒丁岛的 HLD 患病率高达 1/2 707^[18]。此外,在英国的一项分子研究预测携带两个致病 *ATP7B* 等位基因的个体的频率为 1/7 026,突变携带者频率高达 2.4/100^[19];法国通过二代测序也发现 HLD 人群杂合携带率达 1/31^[20]。因此,HLD 的患病率及普通人群突变携带率可能比以往认为的要高得多,当 HLD 患者与杂合突变携带者婚配,这就意味着 HLD 患者的一级亲属,如除兄弟姐妹外的父母、子代,患病的可能性不容忽视。

血清 CP 的检测是目前临床诊断 HLD 最常用的方法。根据最新 Cochrane 数据库的系统评价结果显

示,当以 0.2 g/L 作为临界值时,CP 的敏感性为 77.1%~99.0%,特异性为 55.9%~82.8%;而当以 0.1 g/L 作为临界值时,总体的敏感性下降至 65%~78.9%,但特异性提高至 96.6%~100%^[21]。然而,部分 HLD 患者的 CP 水平接近正常,本单位前期研究表明 HLD 患者 CP 正常化与铜负荷过重以及肝损伤有关^[22]。此外,在儿童 HLD 的 CP 水平研究中也发现,部分症状前期患儿 CP 水平是正常的^[23]。本研究中,除家系 1 的 II:1 和家系 3 的 I:2 表现为典型的神经系统及肝硬化症状外,其余 6 例 HLD 患者均为症状前期患者。其中 1 例患者 CP 在正常范围(16.7%),只有 1 例患者 CP 水平低于 0.1 g/L(仅占 16.7%)。故而,不能单纯的以“CP 正常”便排除 HLD 患者一级亲属的患病可能。

尿 Cu 可以间接反映血清游离铜水平,有助于 HLD 的诊断和治疗监测。当尿 Cu>100 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ 时,对诊断 HLD 的敏感性为 50%~80%,特异性为 75.6%~98.3%;对于无症状和儿童患者,当尿 Cu>40 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ 时,对诊断 HLD 的敏感性为 78.9%,特异性为 87.9%^[21]。若能够排除其他慢性活动性肝病、肝硬化等疾病,尿 Cu 越高对 HLD 诊断价值越大。另外,尿 Cu 水平会随驱铜治疗逐渐下降。本研究中,除家系 3 的 I:2 入院前曾进行驱铜导致尿 Cu 偏低外,其余患者尿 Cu 均增高,符合诊断标准(100%)。因此,尿 Cu 测定对于筛查症状前期 HLD 具有较高的特异性。

根据研究显示,除胆汁淤积性肝病、部分胆道闭锁、自身免疫性肝炎等少见疾病外,KFR 被广泛认为是 HLD 的一种特征性标志^[24]。另有研究指出:在神经型 HLD 患者中 KFR 阳性率约 72%~85.2%,而内脏型及症状前期患者中分别仅 50% 及 20%~30%^[25,26]。本研究结果显示,除家系 1 和家系 3 中的 2 名先证者,亦为神经型患者的 KFR 为阳性外,其余 6 名症状前期 HLD 患者 KFR 均为阴性,即阳性率为 0%,因此 KFR 对于症状前期 HLD 患者的诊断敏感性较差。

目前已知的 *ATP7B* 基因致病位点达 600 余种,其中以单核苷酸错义和无义突变最为常见,其次是插入/缺失,而剪接位点突变很少见^[4]。在欧洲 HLD 患者人群中,最常见的突变为 p. H1069Q^[27],而我国人群的高频致病突变依次为 p. R778L, p. P992L 和 p. T935M^[28,29]。随着人类基因组计划的完成和基因突变数据的快速积累,研究者可以有效地利用生物信息学软件来综合预测新突变的致病性^[30]。其中, PolyPhen-2 是基于进化保守性与蛋白的三维结构,利用贝叶斯分类器计算后验概率来预测^[31]; Mutation Taster 是基于进化保守性、Grantham 矩阵评分、贝叶斯分类器来预测^[32];二者在灵敏度、特异性、阳性预测值、准确度等多个指标参数与其他生物信息学软件对比,表现出较好的评估性能^[30]。本研究中

8 例 HLD 患者均为复合杂合突变,共发现 7 个突变位点,其中 p. R919G 出现 4 次(25%),其次是 p. R778L、p. G869R 出现 3 次(18.8%), p. P992L、p. I930del 出现 2 次(12.5%), p. R1041W、p. I161T 出现 1 次(6.3%)。其中除 p. I161T 外均为已报道 HLD 致病位点。从家系 3 中 II:1 发现的 p. I161T 目前仅在 Clinvar 数据库有收录,但致病性分级为“Uncertain significance”,HGMD 专业版未收录,ACMG 致病性分析为“PP3 Moderate+PM2_support+PP1_support”,分级亦为“Uncertain significance”;通过 PolyPhen-2、Mutation Taster 软件分析该位点危害性分别为“PROBABLY DAMAGING”“disease causing”,评分均为:0.999。结合该患者已有的临床数据计算 Leipzig 评分 ≥ 4 分,故可诊断症状前期 HLD,本研究进一步证实了 p. I161T 突变的致病性。

HLD 的临床异质性较大,患者发病年龄可从婴儿期至 70 岁以上。患者可能出现各种类型的肝病、神经精神障碍等症状,亦可无任何临床症状^[33,34]。对于典型的 HLD 患者,根据最新的指南进行诊断并不困难^[10,35],然而,对于部分临床表现不典型的患者,如症状前期患者,一方面,缺乏典型的肝、脑损害的症状、体征;另一方面,常规的临床指标如 CP、KFR 等也可能与典型 HLD 患者表现不同;这些均增加了诊断难度。有研究表明,血清转氨酶升高是儿童或症状前期 HLD 诊断的重要线索^[23]。本研究中,6 例症状前期患者有 5 例出现不同的程度转氨酶升高情况(83.3%)。随着 HLD 基因的克隆以及基因诊断技术的应用和进步,在判断临床表现和实验室检查结果不典型的 HLD 疑诊患者以及有 HLD 先证者的家系成员是否患病方面,基因诊断有着十分重要的价值^[36]。

HLD 是一种单基因常染色体隐性遗传疾病,携带者没有任何症状,通常被认为不会发生累代遗传,然而,由于 HLD 致病基因 *ATP7B* 基因突变在人群中的高携带频率,我们进行了上述研究,以展示 HLD 的“伪显性”遗传特征,并明确了 p. I161T 突变的致病性。HLD 是一种为数不多的可治疗的遗传病,早期诊断对于确保患者能够早期接受充分的治疗、避免进展为神经型和肝硬化至关重要。临床医师可通过肝功能、CP、尿 Cu 等临床指标初步评估 HLD 患者父母及子女的 HLD 患病风险,必要时进行基因检测明确诊断。同时,建议 HLD 患者生育前对配偶进行基因检测,以避免累代遗传的发生。然而,本研究因病例数有限,研究结果可能有失偏颇,待后期继续收集案例进一步分析、验证。

伦理学声明:本研究经安徽中医药大学神经病学研究所附属医院伦理委员会批准[批号:2023 伦字(27)号],患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益

冲突。

作者贡献声明: 刘力生负责论文设计、起草论文;方明娟、赵雯负责收集临床资料、绘制图表;年娜负责基因分析;童广安、王佳炜负责文献收集、拟定写作思路;胡文彬负责论文修改、指导撰写文章并最后定稿。

【参考文献】

- [1] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 22-48.
- [2] Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene[J]. *Nat Genet*, 1993, 5(4): 327-337.
- [3] 胡文彬, 韩咏竹, 薛本春, 等. 安徽省含山县肝豆状核变性的流行病学研究[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(13): 894-897.
- [4] Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 142: 19-34.
- [5] Dzieżyc K, Gromadzka G, Członkowska A. Wilson's disease in consecutive generations of one family[J]. *Park Relat Disord*, 2011, 17(7): 577-578.
- [6] Dzieżyc K, Litwin T, Chabik G, et al. Families with Wilson's disease in subsequent generations: clinical and genetic analysis[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(14): 1828-1832.
- [7] Bennett JT, Schwarz KB, Swanson PD, et al. An exceptional family with three consecutive generations affected by Wilson disease[J]. *JIMD Rep*, 2013, 10: 1-4.
- [8] Park H, Park DK, Kim MS, et al. Pseudo-dominant inheritance in Wilson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(1): 153-155.
- [9] 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*, 2023, 77(4): 1428-1455.
- [10] 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疗指南2021[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(4): 310-319.
- [11] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease[J]. *Liver Int*, 2003, 23(3): 139-142.
- [12] Ferenci P. Regional distribution of mutations of the *ATP7B* gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing[J]. *Hum Genet*, 2006, 120(2): 151-159.
- [13] Sternlieb I, Scheinberg IH. Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients[J]. *N Engl J Med*, 1968, 278(7): 352-359.
- [14] Bachmann H, Lössner J, Biesold D. Wilson's disease in the German democratic republic. I. genetics and epidemiology[J]. *Z Fur Die Gesamte Inn Med Und Ihre Grenzgeb*, 1979, 34(24): 744-748.
- [15] Saito T. An assessment of efficiency in potential screening for Wilson's disease[J]. *J Epidemiol Community Health*, 1981, 35(4): 274-280.
- [16] Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, et al. The prevalence of Wilson's disease: an update[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 722-732.
- [17] 胡文彬, 韩咏竹, 杨任民, 等. 安徽省金寨县和利辛县汉族人群肝豆状核变性的患病率调查(附一家系报道)[J]. *安徽医学*, 2012, 33(6): 734-737.
- [18] Zappu A, Magli O, Lepori MB, et al. High incidence and allelic homogeneity of Wilson disease in 2 isolated populations: a prerequisite for efficient disease prevention programs[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 47(3): 334-338.
- [19] Coffey AJ, 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.
- [20] Collet C, Laplanche JL, Page J, et al. High genetic carrier frequency of Wilson's disease in France: discrepancies with clinical prevalence[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 143.
- [21] Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, et al. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(11): CD012267.
- [22] Chen L, Shi Y, Wang N, et al. Age and serum creatinine can differentiate Wilson disease patients with pseudonormal ceruloplasmin[J]. *Int J Clin Pract*, 2023, 2023: 9344891.
- [23] 卢致琨, 程静, 黎丝敏, 等. 肝豆状核变性患儿316例临床表型和*ATP7B*基因变异特征[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(4): 317-322.
- [24] Liu M, Cohen EJ, Brewer GJ, et al. Kayser-Fleischer ring as the presenting sign of Wilson disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133(6): 832-834.
- [25] Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1184(1): 173-187.
- [26] Youn J, Kim JS, Kim HT, et al. Characteristics of neurological Wilson's disease without Kayser-Fleischer ring[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 323(1/2): 183-186.
- [27] Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2011, 31(3): 233-238.
- [28] Dong Y, Ni W, Chen WJ, et al. Spectrum and classification of *ATP7B* variants in a large cohort of Chinese patients with Wilson's disease guides genetic diagnosis[J]. *Theranostics*, 2016, 6(5): 638-649.
- [29] Cheng N, Wang H, Wu W, et al. Spectrum of *ATP7B* mutations and genotype-phenotype correlation in large-scale Chinese patients with Wilson Disease[J]. *Clin Genet*, 2017, 92(1): 69-79.
- [30] 陈倩婷, 戴聪玲, 张前军, 等. 五种生物信息学软件对于错义突变预测性能的评估[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(5): 625-628.
- [31] Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2[J]. *Curr Protoc Hum Genet*, 2013, Chapter 7: Unit7. 20.
- [32] Schwarz JM, Rödelsperger C, Schuelke M, et al. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations[J]. *Nat Methods*, 2010, 7(8): 575-576.
- [33] Dzieżyc K, Karliński M, Litwin T, et al. Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(2): 332-337.
- [34] Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 103-113.
- [35] 中华医学会肝病学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.
- [36] 程楠, 韩咏竹. 肝豆状核变性的分子诊断与治疗[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2018, 10(4): 217-221, 227.

引证本文: 刘力生, 方明娟, 年娜, 等. 累代遗传的肝豆状核变性的临床与基因诊断分析[J]. *中風与神經疾病杂志*, 2024, 41(1): 52-57.