

肝豆状核变性患者死亡的核心危险因素分析： 中国单中心十年队列研究

宋彬^{1,2}, 朱凌^{1,2}, 舒山^{1,2}, 韩永升^{2,3}

摘要: **目的** 肝豆状核变性(又称Wilson病,WD)是由ATP7B基因突变引起的铜代谢紊乱疾病,常累及肝脏和中枢神经系统,严重者可致死。目前关于WD患者死亡原因及危险因素的系统研究较少。本研究旨在探讨WD患者的常见死亡原因及其危险因素。**方法** 回顾性分析2011年1月—2022年1月间安徽中医药大学神经病学研究所附属医院87例死亡WD患者和113例存活WD患者的临床资料,分析死亡原因,并通过Cox回归分析死亡危险因素。**结果** 死亡组年龄中位数为32.00(27.00,41.00)岁、病程中位数为144.00(72.00,228.00)个月,存活组年龄中位数为31.00(25.00,37.00)岁、病程中位数为132.00(72.00,214.00)个月。主要死亡原因包括肝衰竭(33例)、感染(23例)、猝死(8例)、消化道出血(8例)及肝癌(4例)等。死亡组与存活组在性别、起病形式、低铜饮食、肝脏B超分型、脾脏切除、临床分型、治疗方案及多项实验室指标(如白细胞计数、TB、Alb等)上差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Cox回归显示,基线尿铜每增加100 $\mu\text{g}/24\text{h}$ ($HR=1.22$, 95% CI 1.11~1.34)与肝硬化($HR=2.55$, 95% CI 1.02~6.36)使死亡风险增加。**结论** WD患者的主要死亡原因为肝衰竭,高水平基线尿铜和肝硬化显著增加死亡风险。尿铜水平达400 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (参考值 $<100\ \mu\text{g}/24\text{h}$)的患者死亡风险较基线增加3.8倍($HR=3.8$, $P < 0.001$)。研究结果为WD患者的预后评估和临床干预提供了重要依据。

关键词: 肝豆状核变性; 死亡原因; 肝衰竭; 危险因素; 基线尿铜

中图分类号: R742.4; R575.2⁴

文献标识码: A

Key risk factors for mortality in patients with hepatolenticular degeneration: A 10-year single-center cohort study in China SONG Bin^{1,2}, ZHU Ling^{1,2}, SHU Shan^{1,2}, HAN Yongsheng^{2,3}. (1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230061, China; 2. The Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230061, China; 3. Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China)

Abstract: Objective Hepatolenticular degeneration (also known as Wilson disease, WD) is a copper metabolic disorder caused by ATP7B gene mutation, often involving the liver and the central nervous system and leading to death in severe cases. At present, there is a lack of systematic studies on the cause of death and related risk factors in WD patients. Therefore, this study aims to investigate the common causes of death and related risk factors in WD patients. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 87 WD patients who died and 113 WD patients who survived in our hospital from January 2011 to January 2022. The common causes of death in WD patients were analyzed, and the Cox proportional-hazards regression model analysis was used to investigate the risk factors for death. **Results** The death group had a median age of 32.00 (27.00, 41.00) years and a median course of disease of 144.00 (72.00, 228.00) months, and the survival group had a median age of 31.00 (25.00, 37.00) years and a median course of disease of 132.00 (72.00, 214.00) months. The main causes of death included liver failure (33 patients), infection (23 patients), sudden death (8 patients), gastrointestinal bleeding (8 patients), and liver cancer (4 patients). There were significant differences between the death group and the survival group in sex, pattern of disease onset, low copper diet, liver ultrasound classification, splenectomy, clinical classification, treatment regimens, and various laboratory markers (such as white blood cell count, total bilirubin, and albumin) ($P < 0.05$). The multivariate Cox regression analysis showed that the risk of death was doubled for every 100 $\mu\text{g}/24\text{h}$ increase in urinary copper at baseline ($HR=1.22$, 95% CI 1.11~1.34) and the presence of liver cirrhosis ($HR=2.55$, 95% CI 1.02~6.36). **Conclusion** Liver failure is the main cause of death in WD patients, and a high level of urinary copper at baseline and the presence of liver cirrhosis significantly increase the risk of death. The risk of death in patients with a urinary copper level of 400 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (reference value $<100\ \mu\text{g}/24\text{h}$) was increased by 3.8 times compared with the value at baseline ($HR=3.8$, $P < 0.001$). The results of this study provide an important basis for the prognosis evaluation and clinical intervention of WD patients.

Key words: Hepatolenticular degeneration; Cause of death; Liver failure; Risk factors; Baseline urinary copper

收稿日期:2025-08-20;修订日期:2025-12-06

基金项目:安徽省高校科研项目(2022AH040079);安徽省2022年临床医学研究转化专项项目(202204295107020047);大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所专项资金资助(2023CXMMTCM002)

作者单位:(1. 安徽中医药大学,安徽合肥230061;2. 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院,安徽合肥230061;3. 皖南医学院,安徽芜湖241000)

通信作者:韩永升, E-mail:hyssp@126.com

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration), 又称 Wilson 病(Wilson disease, WD), 是一种罕见的遗传性铜代谢障碍疾病, 其特征是铜在肝脏、大脑及其他组织中异常积累, 导致多器官损害^[1,2]。作为少数可治性的神经遗传病之一, WD 患者经过长期规范的驱铜治疗或肝移植治疗后, 其寿命可接近甚至等同于健康人群。然而, 未经治疗、或者不规则治疗的 WD 通常是致命的, 主要死于肝功能衰竭或严重的神经症状, 少数患者因疾病负担或抑郁自杀。据统计, WD 患者总的病死率在 5.0%~6.1%^[3,4]。研究显示, WD 发生死亡的危险因素包括诊断延误、治疗不规范或中断、患者用药依从性不良、并发感染等^[5]。一项关于未治疗 WD 患者的回顾性研究发现, 未治疗的 WD 患者 5 年生存率仅为 50%^[6]。作为一种罕见的神经系统疾病, WD 的

病死率、死亡原因及危险因素的研究尚未得到系统性的总结和分析。本研究的目标是通过对死亡 WD 患者的临床资料进行回顾性分析, 揭示其常见死亡原因及危险因素, 从而为 WD 患者的临床治疗提供更有效的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 研究纳入 2011 年 1 月—2022 年 1 月期间在安徽中医药大学附属医院的 87 例死亡 WD 患者和同期 113 例存活 WD 患者作为研究样本。纳入标准:(1)符合美国肝脏疾病研究协会 2022 年 WD 实践指南的诊断标准, 莱比锡评分均 ≥ 4 分^[7]; (2)具备完整的临床资料;(3)已取得患者本人或法定监护人的知情同意。排除标准:(1)长期合并其他慢性疾病且可能导致死亡者;(2)临床资料不全或其他不满足研究条件者。病例筛选流程见图 1。

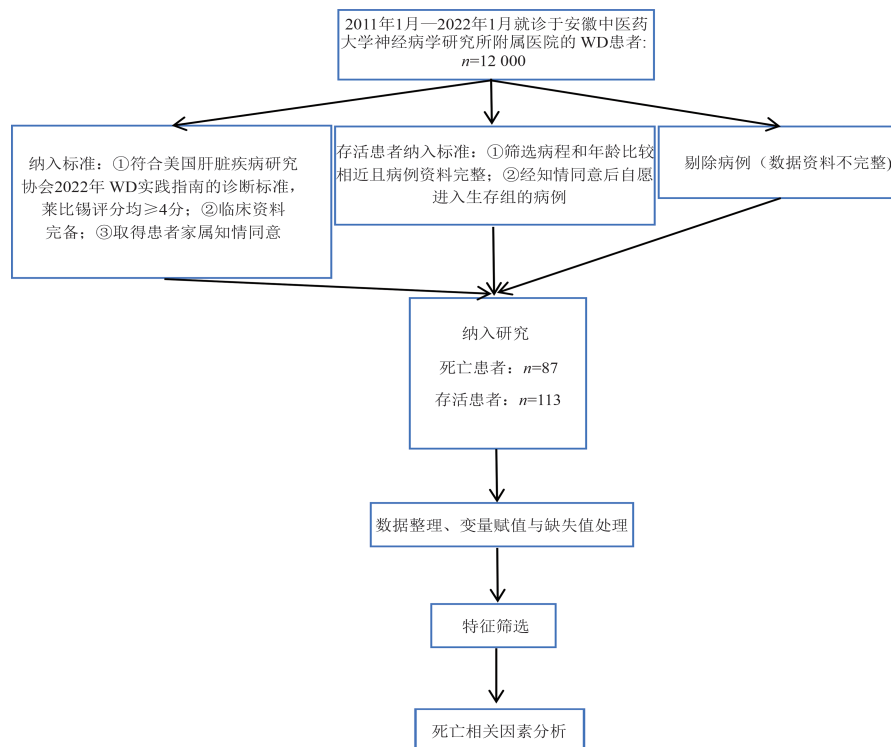


图1 病例筛选流程图

1.2 资料收集 采集所有入组患者的性别、年龄、早期误诊情况、吸烟饮酒史、有无脾脏切除术、WD 临床分型、低铜饮食规范与否、治疗方案、肝脏彩超分型, 同时采集死亡 WD 患者的死亡原因。所有患者或家属签署知情同意书, 允许其临床数据及影像用于研究。其中, 治疗方案包括青霉胺联合锌片治疗、二巯丙磺钠联合锌片治疗、单用锌片治疗和极少服药或未服药 4 种情况。对各因素赋值细则见表 1。

表 1 WD 患者死亡影响因素变量赋值

变量	赋值
生存状态	1=死亡, 2=存活
性别	1=女性, 2=男性
肝 B 超分型	1=非肝硬化, 2=肝硬化
低铜饮食	1=规范, 2=不规范
误诊情况	1=误诊, 2=未误诊
吸烟饮酒史	1=有, 2=无
脾脏手术情况	1=未切脾, 2=已切脾
临床分型	1=肝型, 2=脑型
治疗方案	1=青霉胺联合锌片, 2=二巯丙磺钠联合锌片, 3=单用锌片, 4=极少服药或未服药

1.3 实验室指标检测 患者均空腹8 h,次日清晨取静脉血,通过全自动生化分析仪(日立7180型)测定以下参数:总胆红素(total bilirubin, TB)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血白蛋白(albumin, Alb)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、尿素(blood urea nitrogen, Bun)、肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、血钠(sodium, Na)和血氨(ammonia, NH₃),并计算AST/ALT比值、Bun/Cr比值。法国STAGO思塔高Emo Express全自动凝血分析仪测定凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA);希森美康XE-5000型血常规分析仪检测白细胞计数(white blood cell, WBC);国产万泰检测仪测定层粘连蛋白(laminin, LN);尿铜(urine copper, UC)检测采用日立原子吸光度计(AA-7000),每批次检测均使用标准品(SRM 2670a, NIST)校准,批内变异系数<3%。肝硬化诊断依据肝脏超声联合FibroScan(Echosens[®])结果(肝硬度≥12.5 kPa)。

1.4 统计学方法 使用SPSS 29.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的连续变量以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的连续变量以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示;组间差异采用Mann-Whitney U检验进行分析;分类变量以频数和百分比[$n(\%)$]表示,组间差异比较采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素Cox回归分析WD患者死亡的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 200例WD患者的基础资料比较 死亡组和存活组的基础资料见表2,其中,死亡组87例、年龄中位数为32.00(27.00,41.00)岁、病程中位数为144.00(72.00,228.00)个月,存活组113例、年龄中位数为31.00(25.00,37.00)岁、病程中位数为132.00(72.00,214.00)个月。两组患者在性别和年龄方面的差异无统计学意义。在WBC、TB、Alb、UC水平、肝脏B超分型、临床分型方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 两组患者基础资料情况

项目	总数(n=200)	死亡组(n=87)	存活组(n=113)	统计值	P值
WBC [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]	4.98(3.87, 6.16)	5.60(4.01, 8.00)	4.52(3.75, 5.65)	$U = -3.317$	<0.001
TB [$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{mol/L}$]	17.90(11.90, 42.6)	56.00(21.30, 109.40)	14.45(10.59, 18.48)	$U = -8.023$	<0.001
Alb [$M(P_{25}, P_{75}), g/L$]	37.7(32.0, 41.4)	33.60(28.00, 39.30)	39.40(36.10, 42.18)	$U = -5.110$	<0.001
UC [$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{g}/24\text{h}$]	211.30(129.00, 331.00)	254.30(163.00, 401.30)	197.75(115.03, 291.23)	$U = -3.400$	<0.001
肝脏B超分型(n)				$\chi^2 = 37.83$	<0.001
非肝硬化	59.00	6.00	53.00		
肝硬化	141.00	81.00	60.00		
临床分型(n)				$\chi^2 = 18.75$	<0.001
肝型	64.00	42.00	22.00		
脑型	136.00	45.00	91.00		

2.2 WD患者死亡病因 在87例死亡WD患者的原因中,肝衰竭占37.93%(33/87)、感染占26.44%(23/87)、心源性猝死占9.20%(8/87)、消化道出血占9.20%(8/87)、肝癌占4.60%(4/87)、其他原因占12.63%(11/87)(见图2)。

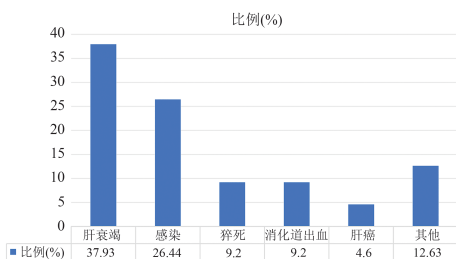


图2 WD患者死亡病因所占比例分布图

2.3 WD患者死亡影响因素的单因素Cox回归分析 将WD患者死亡的可能影响因素作为自变量,并进行每一个自变量与因变量间的单因素Cox回归分析,其中,年龄、PTA和临床分型不满足Cox回归分析等比例风险验证,因此采用单因素时间依存Cox回归分析。结果显示,男性、低铜饮食不规范、高WBC水平、高AST/ALT比值、高TB水平、高NH₃水平、高UC水平、高LN水平、肝硬化共9个因素是WD患者发生死亡的危险因素,年龄越大、高Alb水平、高PTA水平、脑型共4个因素是WD患者发生死亡的保护因素(见表3)。

表3 WD患者死亡影响因素的单因素Cox回归分析结果

项目	β 值	SE	Wald χ^2	P值	95%CI
男性	0.763	0.249	9.419	0.002	2.145(1.318~3.492)
年龄	-0.054	0.013	16.509	<0.001	0.948(0.923~0.973)
低铜饮食不规范	1.163	0.463	6.294	0.012	3.198(1.290~7.931)
WBC	0.067	0.029	5.179	0.023	1.069(1.009~1.132)
AST/ALT比值	0.214	0.083	6.596	0.010	1.238(1.052~1.457)
TB	0.003	0.001	24.428	<0.001	1.003(1.002~1.004)
Alb	-0.056	0.015	15.076	<0.001	0.945(0.919~0.972)
PTA	-0.033	0.004	57.486	<0.001	0.968(0.960~0.976)
NH ₃	0.011	0.004	7.298	0.007	1.011(1.003~1.018)
UC	0.003	0.001	19.845	<0.001	1.003(1.002~1.004)
LN	0.002	0.001	4.430	0.035	1.002(1.000~1.004)
肝硬化	1.752	0.424	17.096	<0.001	5.764(2.513~13.223)
脑型WD	-0.846	0.219	14.956	<0.001	0.429(0.280~0.659)

2.4 WD患者死亡影响因素的多因素Cox回归分析 以WD患者的生存结局(1=死亡、2=存活)为因变量、将单因素Cox回归分析中具有统计学意义的因素作为自变量,进一步进行多因素Cox回归分析。因自变量中的年龄、PTA和临床分型不满足Cox回归分析等比例风险验证,因此采用多因素时间依存Cox回归分析。结果显示:基线尿铜每增加

100 $\mu\text{g}/24\text{h}$ ($HR=1.22$, $95\%CI$ 1.11~1.34)与肝硬化 ($HR=2.55$, $95\%CI$ 1.02~6.36)使死亡风险增加(见表4)。通过尿铜水平与死亡风险的剂量反应曲线,发现基线尿铜水平越高,WD患者的死亡风险随之增加,尿铜水平达400 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (参考值<100 $\mu\text{g}/24\text{h}$)的患者死亡风险较基线增加3.8倍($HR=3.8$, $P<0.001$)(见图3)。

表4 WD患者死亡影响因素的多因素Cox回归分析结果

项目	β 值	SE	Wald χ^2	P值	HR(95%CI)
男性	0.139	0.278	0.250	0.617	1.149(0.666~1.981)
年龄	<0.001	<0.001	32.694	<0.001	1.000(0.999~1.000)
低铜饮食不规范	-0.115	0.501	0.053	0.818	0.891(0.334~2.380)
WBC	0.014	0.040	0.122	0.727	1.014(0.938~1.096)
AST/ALT比值	-0.002	0.113	<0.001	0.983	0.998(0.800~1.244)
TB	<0.001	0.001	<0.001	0.982	1.000(0.998~1.002)
Alb	-0.020	0.018	1.202	0.273	0.980(0.946~1.016)
PTA	<0.001	<0.001	24.656	<0.001	1.000(1.000~1.000)
NH ₃	-0.008	0.005	2.388	0.122	0.992(0.983~1.002)
UC	0.002	0.001	7.208	0.007	1.002(1.001~1.004)
LN	<0.001	0.001	0.176	0.675	1.000(0.998~1.002)
肝硬化	0.935	0.467	4.008	0.045	2.547(1.020~6.361)
脑型WD	<0.001	0.001	0.006	0.937	1.000(0.997~1.003)

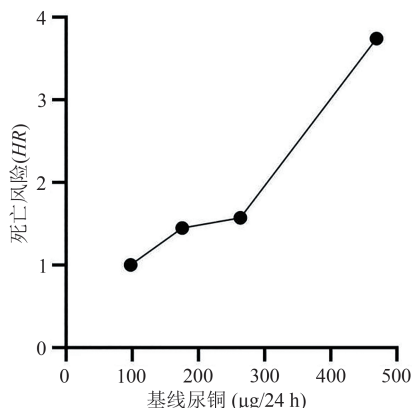


图3 WD患者基线尿铜水平与死亡风险的剂量反应曲线

3 讨论

WD作为神经系统罕见的可治性遗传性疾病,早期诊断、早期治疗和长程规范管理对WD的预后非常重要^[8]。本研究在较大样本量的基础上初步分析了WD的常见死亡原因,并进一步分析得出高水平基线尿铜和肝硬化是WD患者发生死亡的独立危险因素。因此,对于WD患者来说,长程规范驱铜管理,控制体内铜元素水平、避免出现严重肝损伤,这对疾病的预后具有积极影响^[9]。

本研究的87例WD患者死亡原因中肝衰竭最多,其次是感染、猝死、消化道出血、肝癌及其他原

因。肝衰竭通常会引起肝脏的合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿,临床表现为黄疸、凝血异常、肝肾综合征、肝性脑病及腹水等^[10]。无论是肝型还是脑型WD患者,均可能发生急性或慢性肝功能衰竭。Członkowska等^[10]对164例WD患者随访了10余年(1992—2003年),死亡患者20例,其中7例因肝衰竭死亡,占死亡患者比例35%。Wilson等^[11]统计了228例WD患者,有17例(7%)在观察期间死亡,其中7例患者死于肝衰竭,占死亡患者的41.2%。这些数据与本研究数据相近,均显示WD合并肝衰竭者有较高的死亡率。因此,临床中对于这类患者应采取积极干预措施,包括肝移植的术前准备工作^[12]。

合并感染或消化道出血的WD患者死亡率显著升高。感染患者多为肺部感染或各种肝炎病毒感染等。Zhou等^[13]研究表明,乙肝病毒感染是WD患者发生严重肝病的一个独立危险因素,并会增加死亡风险,这与本研究结果一致。WD患者多有较严重慢性肝损害、免疫功能低下^[14],或者长期服用具有免疫抑制作用的青霉胺^[15],都有增加感染的风险。各种感染可能会导致病情恶化,进而增加死亡风险。WD患者常伴有肝硬化,这可能引发门静脉高压症,进而导致食管胃底静脉曲张破裂出血,这也是消化道出血的常见原因之一^[16]。青霉胺以及长期肝脏损害后脾大、脾功能亢进均可导致血小板数量减少,影响止血功能、增加出血风险。

本研究提供病例中因肝癌死亡患者4例、占比4.6%。因此,伴有严重肝损伤的WD患者定期接受肿瘤指标、肝脏影像学的监测是必要的。自杀在WD死亡原因也占据一定比例。自杀并不是一个地方性的问题,而是一个全球关注的重要问题^[17]。Camarata等^[18,19]在各自的研究中强调了关注WD焦虑、抑郁的发生及潜在的自杀行为。因此在WD的诊治过程中,临床医生应关注患者的自杀风险,警惕各种形式的自杀行为。心脏受累的情况在WD患者中并不罕见^[20]。本研究共统计到8例患者出现心源性猝死(占比9.2%),其中2例患者存在心律失常,一位为窦性心动过缓(心率43次/min),另1例为窦性心动过速(心率103次/min),这些可能是他们发生心源性猝死的直接因素。因此,我们建议在WD患者的整个随访过程中,广泛和全面的心血管评估是必要的,这些检查项目包括心肌酶、心电图、心脏超声、心脏MRI等。这将有助于我们早期判断或预测WD患者心脏受累情况^[21]。其他11例WD(占比12.6%)患者因外伤后或自发性脑出血、术中弥散性血管内溶血(disseminated intravascular coagulation,

DIC)等死亡,此类情况在既往的文献报道中很少提及,临床工作中应引起关注和重视。

本次研究结果发现,高水平基线尿铜是WD患者发生死亡的独立危险因素之一。基线尿铜量越高,发生死亡的风险越高。高水平的基线尿铜量往往表明WD患者处于体内高铜状态,而长期暴露于高铜状态可对肝脏、神经系统、肾脏、消化系统、心血管系统以及免疫系统等多个器官和系统产生损害^[22,23]。肝脏损害最终导致肝硬化或肝衰竭;神经系统损害可导致言语及运动障碍、情绪波动等;肾脏损伤可能引发肾功能障碍;消化系统损害可引起胃肠道症状等;免疫系统损害可降低机体免疫力,易受到感染及其他疾病的侵袭^[24,25]。因此,高水平基线尿铜量与WD患者的病情进展、是否合并感染等并发症以及心脑血管意外的发生具有直接关联。我们需要对高水平基线尿铜量的WD患者有足够的重视,尤其是长期暴露于高水平基线尿铜量的患者,早发现、早予驱铜等治疗,延缓病情进展,降低死亡发生的几率。建议将肝硬化WD患者的尿铜监测频率提升至1次/每月(常规为1次/3月),当尿铜>300 μg/24 h时启动强化驱铜治疗(如二巯丙磺钠冲击疗法)。

我们的研究还发现,肝硬化也是WD患者发生死亡的独立危险因素之一($HR=2.547$, 95%CI 1.020~6.361),有肝硬化的WD患者较无肝硬化的患者有着更高的死亡风险。肝硬化通过多种机制增加死亡风险,包括肝功能衰竭、门静脉高压症、感染、肝性脑病、肝癌、营养不良、肾功能衰竭和心血管并发症等^[26]。肝硬化可能通过门体分流加剧铜的全身沉积(肝组织铜含量与尿铜呈负相关, $r=-0.32$, $P=0.02$),形成“铜中毒-肝损伤”恶性循环^[27,28]。肝硬化患者的病程进展受多种因素影响,如病因和肝脏储备功能等,导致个体差异显著。因此,如何构建精准的预后评估体系仍是临床工作中的重要挑战。

WD患者需要更多的社会关注,尤其有肝硬化以及较高疗前尿铜量的患者,他们往往有着更高的死亡风险。本研究存在4方面局限:(1)单中心设计可能引入地域偏倚(安徽省为WD高发区);(2)未分析ATP7B基因型对预后的影响;(3)尿铜检测未区分游离铜与络合铜形态;(4)由于WD患者死亡原因受多种因素的干扰,同时受多种基线病情程度和治疗方案的影响,所以该研究结果不宜直接作为预测工具,但可为个体化治疗决策提供线索。

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:2022伦字(19)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: 宋彬负责论文设计、数据收集、文献收集、撰写论文;朱凌负责统计学分析、绘制图表;舒山负责研究过程的实施、论文修改;韩永升负责提出研究选题、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Zhang S, Yang W, Li X, et al. Clinical and genetic characterization of a large cohort of patients with Wilson's disease in China[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 13.
- [2] Teschke R, Eickhoff A. Wilson disease: Copper-mediated cuproptosis, iron-related ferroptosis, and clinical highlights, with comprehensive and critical analysis update[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4753.
- [3] Bhattacharya K, Thankappan B. Wilson's disease update: An Indian perspective[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2022, 25(1): 43-53.
- [4] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3): 671-685.
- [5] Alkhoury N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: A summary of the updated AASLD practice guidance [J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(6): e0150.
- [6] Poujois A, Woimant F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(Suppl 2): S67.
- [7] 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*, 2025, 82(3): E41-E90.
- [8] Sipilä JOT, Hietala M, Kytö V, et al. Wilson's disease in Finland: A nationwide population-based study[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(12): 2323-2327.
- [9] Socha P, Członkowska A, Janczyk W, et al. Wilson's disease-management and long term outcomes[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2022, 56-57: 101768.
- [10] Członkowska A, Tarnacka B, Litwin T, et al. Wilson's disease-cause of mortality in 164 patients during 1992—2003 observation period[J]. *J Neurol*, 2005, 252(6): 698-703.
- [11] Wilson W, Ravindra P, Khasage UJ, et al. Clinical profile, outcomes and predictors of mortality in elderly patients admitted to the emergency medicine intensive care unit of a teaching hospital-A single-center registry [J]. *J Family Med Prim Care*, 2021, 10(10): 3791-3796.
- [12] Devarbhavi H, Reddy VV, Singh R. Wilson disease presenting with acute on chronic liver failure: A single-center experience of outcome and predictors of mortality in 68 patients[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(5): 569-573.
- [13] Zhou HY, Yang X, Luo KZ, et al. Hepatitis B virus infection in patients with Wilson disease: A large retrospective study [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(32): 4900-4911.
- [14] Fontes A, Pierson H, Bierła JB, et al. Copper impairs the intestinal barrier integrity in Wilson disease [J]. *Metabolism*, 2024, 158: 155973.
- [15] Valenzuela-Ubiña S, Jiménez-Gallo D, Russo-de la Torre F, et al. Elastosis perforans serpiginosa induced by d-penicillamine treated with cyclosporine and allopurinol [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(4): e13692.
- [16] 王佳伟, 方明娟, 刘力生, 等. 肝豆状核变性并发肝性脊髓病5例临床分析及文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(11): 1030-1034.
- [17] Tay SC. Compliance therapy: an intervention to improve inpatients' attitudes toward treatment [J]. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2007, 45(6): 29-37.
- [18] Camarata MA, Ala A, Coskun AK, et al. Major depressive disorder in an international multisite Wilson disease registry [J]. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*, 2023, 64(2): 106-117.
- [19] Chakraborty AP, Mukherjee A, Sinharoy U, et al. Motor and non-motor neurologic symptoms of Wilson's disease: Exploring the associations[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2025, 28(1): 66-71.
- [20] Wang C, Gao H, Sun J, et al. Cardiac involvement in Wilson's disease: A retrospective cohort study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(11): 1147-1150.
- [21] Chevalier K, Benyounes N, Obadia MA, et al. Cardiac involvement in Wilson disease: Review of the literature and description of three cases of sudden death [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(5): 1099-1112.
- [22] Choi W, Cha S, Kim K. Navigating the CRISPR/cas landscape for enhanced diagnosis and treatment of Wilson's disease[J]. *Cells*, 2024, 13(14): 1214.
- [23] Maghool S, Fontaine S, Roberts BR, et al. Human glutaredoxin-1 can transfer copper to isolated metal binding domains of the P_{1B}-type ATPase, ATP7B[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4157.
- [24] Carvalho JA, Boavida L, Ferreira R, et al. Copper-induced haemolytic anaemia [J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2021, 8(9): 002785.
- [25] Borobia M, Villanueva-Saz S, Ruiz de Arcaute M, et al. Copper poisoning, a deadly hazard for sheep[J]. *Animals (Basel)*, 2022, 12(18): 2388.
- [26] Peng J, Zhang L, Dong Y, et al. Factors influencing liver cirrhosis progression in Wilson's disease patients: A retrospective cohort study over 5 years [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2025, 40(4): 960-970.
- [27] Burghart L, Ferenci P, Petrenko O, et al. Portal hypertension and its prognostic implications in patients with Wilson's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 60(2): 257-266.
- [28] Teschke R. Copper, iron, cadmium, and arsenic, all generated in the universe: elucidating their environmental impact risk on human health including clinical liver injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6662.

引证本文:宋彬,朱凌,舒山,等.肝豆状核变性患者死亡的核心危险因素分析:中国单中心十年队列研究[J].*中风与神经疾病杂志*, 2026, 43(2): 125-130.