

本文引用格式:张兵,胡文彬.Wilson病患者的丘脑核体积与神经功能损害程度的相关性分析[J].安徽医学,2023,44(6):635-640.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.003

· 临床医学 ·

Wilson 病患者的丘脑核体积与神经功能损害程度的相关性分析

张 兵 胡文彬

[摘要] 目的 探讨 Wilson 病(WD)的丘脑核体积,以及其与神经功能损害程度的关系。方法 选取2022年1月至9月安徽中医药大学神经病学研究所附属医院住院的61例WD患者(WDs)纳入WDs组。同期,在本院中招募33例健康对照(HCs)纳入HCs组。通过影像学处理软件Freesurfer对两组对象的结构像进行丘脑核的分割处理并获得相应的体积。采用统一肝豆状核变性评定量表中的神经功能评分(UWDRS-N)从言语、静止性震颤、面部表情、肌僵直、步态以及姿势等运动症状评估患者的神经功能的损伤程度。采用独立样本 t 检验或者Mann-Whitney U 检验比较两组对象的丘脑核体积,采用多元线性回归模型分析WDs组的丘脑核体积与UWDRS-N得分的关系。 P 值通过错误发现率(FDR)校正,且 <0.05 。结果 WDs组的双侧腹后外侧核(VPL)、腹内侧核(VM)、腹外侧核后部(VLP)、腹外侧核前部(VLa)、腹前核大细胞部(VAmc)、腹前核(VA)、界核(L-Sg)、下侧枕(PuM)、内侧枕(PuI)、前枕(PuA)、带旁核(Pt)、束旁核(Pf)、中央旁核(Pc)、腹内侧重聚区(MV(Re))、内侧大细胞部(MDm)、内侧小细胞部(MDI)、外侧膝状体(LGN)、中央外侧核(CM)、中央内侧核(CeM)、丘脑前腹侧核(AV)、后侧核(LP)、背外侧核(LD)、中央外侧核(CL)以及右侧外侧枕(PuL)的体积较HCs组均缩小,且差异有统计学意义。右侧MDm($\beta=-4.29$, FDR- $P<0.001$)的体积与UWDRS-N得分呈负相关。结论 WDs的丘脑核萎缩涉及到丘脑前核、以及丘脑外侧、腹侧、板内、内侧和后侧的多个核群。其中,MDm与神经功能损害程度关系密切,可能在WDs运动症状的发生和发展中扮演重要角色。

[关键词] Wilson病;丘脑核;神经功能损害程度

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.003

The relationship between patients with Wilson's disease and neurological manifestations

ZHANG Bing¹, HU Wenbin^{1,2}

1. Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

2. Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230001, China

Funding project: National Natural Science Foundation Project (No.81472535)

Corresponding author: HU Wenbin, hbwzhx@163.com

[Abstract] **Objective** This study aims to investigate the volume atrophy of thalamic nuclei in Wilson's Disease (WD) and its relationship with the degree of neurological impairment. **Methods** A total of 61 WD patients (WDs) who were admitted to the Affiliated Hospital of the Institute of Neurology, Anhui University of Chinese Medicine from January to September 2022, were included in the WDs group. During the same period, 33 healthy controls (HCs) were recruited from the same hospital and included in the HCs group. The structural images of the two groups were processed using the imaging software Freesurfer to segment the thalamic nuclei and obtain the corresponding volumes. The degree of neurological impairment in WD patients was assessed using the Unified Wilson's Disease Rating Scale - Neurological subscore (UWDRS-N), which includes assessments of speech, resting tremor, facial expression, muscle rigidity, gait, and posture. The volumes of thalamic nuclei were compared between two groups using independent samples t -test or Mann-Whitney U test. The relationship between thalamic nucleus volume and UWDRS-N score in the WDs group was analyzed using a multivariate linear regression model. **Results** The volumes of bilateral ventral posterolateral nucleus (VPL), ventral posteromedial nucleus (VM), ventrolateral nucleus posterior part (VLP), ventrolateral nucleus anterior part (VLa), ventral anterior nucleus magnocellular part (VAmc), ventral anterior nucleus (VA), intergeniculate leaflet (L-Sg), lateroposterior nucleus (PuM), lateroinferior nucleus (PuI), anterior nucleus (PuA), parataenial nucleus (Pt), parafascicular nucleus (Pf), centromedian nucleus (Pc), medial ventral nucleus reuniens (MV(Re)), medial dorsal nucleus magnocellular part (MDm), medial dorsal nucleus parvocellular part (MDI), lateral geniculate nucleus (LGN), centrolateral nucleus (CM), centromedian nucleus (CeM), anteroventral nucleus of the thalamus (AV),

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81472535),安徽中医药大学重大项目(编号:2021sfylc01)

作者单位:230012 安徽合肥 安徽中医药大学研究生院(张兵,胡文彬)

230001 安徽合肥 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科二病区(胡文彬)

通信作者:胡文彬, hbwzhx@163.com

lateral posterior nucleus (LP), lateral dorsal nucleus (LD), centrolateral nucleus (CL), as well as the volume of right lateral posterior nucleus (PuL) were significantly reduced in the WDs group compared to the HCs group (FDR- $P < 0.05$). The volume of right MDm ($\beta = -4.29$, FDR- $P < 0.001$) was negatively correlated with UWDRS-N scores. **Conclusion** Thalamic nuclei atrophy in WD involves several nuclei groups, including the anterior thalamic nuclei and various medial, lateral, ventral, intralaminar, and posterior nuclei. Among these, the MDm nucleus is closely related to the degree of neurological impairment and may play an important role in the occurrence and development of motor symptoms in WDs.

[Key words] Wilson's disease; Thalamic nucleus; Neurological impairment

Wilson病(Wilson's disease, WD)是一种ATP7B基因突变引起的罕见病,因铜代谢障碍可造成全身多处器官的受累,尤其是肝脏与脑^[1]。40%~60%的患者以肝病为首发症状,可出现无症状的转氨酶升高、急性或慢性肝炎、肝硬化以及肝衰竭等肝病表现^[2-3]。其中18%~68%的患者以神经系统症状为起病症状^[4]。其神经系统症状常出现静止性或姿势性震颤、吞咽困难、构音障碍、流涎、吞咽困难以及强直-阵挛发作等运动症状^[5]。WD患者(WD patients, WDs)常因为复杂多样的神经系统的损伤影响生活质量与心理健康,对患者的后续治疗产生负面影响。而丘脑由几个亚区域组成,包括丘脑前核以及丘脑的外侧、腹侧、板内、内侧和外侧区域,发挥不同的功能^[6]。WDs的脑部磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)常提示丘脑区域的异常信号^[7]。在影像学研究发现,WD患者存在着丘脑体积的萎缩^[8]。而Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)是一个用于处理结构MRI数据的影像学软件,可以用来定量地测量大脑皮层厚度、皮质以及皮质下核团体积等形态学信息。它提供了一种可以将丘脑分割出多个丘脑核的算法^[9]。在帕金森病等神经系统疾病中已经有不少关注丘脑核体积的影像学研究^[10-11]。然而在WDs中,依旧缺乏相关文献。本研究旨在探索WDs的丘脑核体积的萎缩情况以及其与神经功能损害程度之间的关系。现报道如下。

1 资料与方法

表1 两组对象一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(女/男,例)	受教育年限(年)	BMI(kg/m ²)	UWDRS-N(分)
HCs组	33	25.00 (24.00, 27.00)	20/13	10.00 (9.00, 14.00)	20.98 (18.82, 22.60)	-
WDs组	61	27.00 (23.00, 32.00)	26/35	11.00 (9.00, 14.00)	20.70 (18.59, 24.35)	7.56 (0.00, 8.00)
<i>t</i> /Z值		-1.557	2.771	0.452	0.004	-
<i>P</i> 值		0.120	0.096	0.650	1.000	-

注: BMI为身体质量指数。

1.2 方法

1.2.1 图像采集 两组受试者在1.5 T磁共振扫描仪(Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany)上进行3DT1加权磁化准备序列(T1-MPRAGE)的扫描。采集

1.1 一般资料 选取2022年1月至9月安徽中医药大学神经病学研究所附属医院住院的61例WDs纳入WDs组。同期,在本院中招募了33例健康体检人群纳入健康对照(healthy controls, HCs)纳入HCs组。WDs组的纳入标准:①符合《肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)》的诊断标准^[12]。②右利手。WDs组的排除标准:①有其他神经和精神疾病或任何其他肝病病史,WD为次要疾病。②受试者存在幽闭恐惧症,无法完成MRI图像的采集。③图像质量差,无法通过质量检查。健康体检人群的来源包括但不限于医院职工、患者家属以及社区居民。HCs组的纳入标准:①右利手。②受试者无神经系统疾病以及颅脑外伤史。③无精神疾病。排除标准:①受试者存在幽闭恐惧症,无法完成MRI图像的采集。②图像质量差,无法通过质量检查。WDs组患者的神经系统损伤主要是运动症状,主要包括言语、静止性震颤、面部表情、肌僵直、步态以及姿势等运动症状。在本研究中,WDs的神经功能损伤程度根据UWDRS-N完成评估^[13]。两组年龄、受教育年限、身体质量指数(body mass index, BMI)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在招募的WDs中,UWDRS量表得分的中位数是7.56(0.00, 8.00)分。见表1。

本研究通过安徽中医药大学神经病学研究所附属医院伦理委员会的伦理审批[2021伦字(13)号]。所有受试者均签订知情同意书。

过程中,所有受试者戴上耳机,头部由海绵垫固定。参数:FOV read=250 mm, TE=3.31 ms, TR=2 200 mm, 翻转角度=12°, 体素大小=1 mm×1 mm×1 mm, 无层间隙。

1.2.2 影像学图像处理 采用Freesurfer 7.2对获得

的图像进行处理。首先采用 Recon-all 命令获得颅内总体积(total intracranial volume, TIV),再通过分割丘脑核模块获得左右各 25 个丘脑核。每一侧丘脑核都包括丘脑前腹侧核(anteriorventral, AV)、中央内侧核(central median, CeM)、中央外侧核(central lateral, CL)、中央正中核(centromedian, CM)、背外侧核(laterodorsal, LD)、后侧核(lateral posterior, LP)、外侧膝状体(lateral geniculate, LGN)、界核(limitans-suprageniculate, L-Sg)、内外侧小细胞部(mediadorsal lateral parvocellular, MDI)、内侧大细胞部(mediadorsal medial magnocellular, MDm)、内侧膝状体(medial geniculate, MGN)、腹内侧重聚区[reuniens-medial ventra, MV (Re)]、中央旁核(paracentral, Pc),束旁核(parafascicular, Pf)、带旁核(paratenial, Pt)、前枕(pulvinar anterior, PuA)、内侧枕(pulvinar medial, PuI)、外侧枕(pulvinar lateral, PuL)、下侧枕(pulvinar inferior, PuM)、腹前核(ventral anterior, VA)、腹前核大细胞部(ventral anterior magnocellular, VAmc)、腹外侧核前部(ventral lateral anterior, VLa)、腹外侧核后部(ventral lateral posterior, VLp)、腹内侧核(ventromedial, VM)和腹后外侧核(ventral posterolateral, VPL)。最终由两名医师通过肉眼对分割后的图像进行质量评估。如果至少一位医师不满意分割结果,将重新对图像处理,直至两位医师均满意。见图 1。

1.2.3 丘脑以及丘脑核体积 借助 Freesurfer7.2 的 asegstats2table 命令记录两组受试者的丘脑与丘脑核体积。再比较两组之间的丘脑核以及丘脑核体积,以及丘脑以及丘脑核体积与 UWDRS-N 得分之间的相关性。

1.3 统计学方法 采用基于 R 4.2.2 的 R studio 进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料以 *M* (P_{25}, P_{75})表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。采用多元线性回归模型分析丘脑及丘脑核体积与 UWDRS-N 得分之间的关系。组间差异具有统计学意义的丘脑或丘脑核体积单独作为因变量,自变量是 UWDRS-N 得分,协变量是年龄、性别以及 TIV。*P* 值通过错误发现率(false discov-

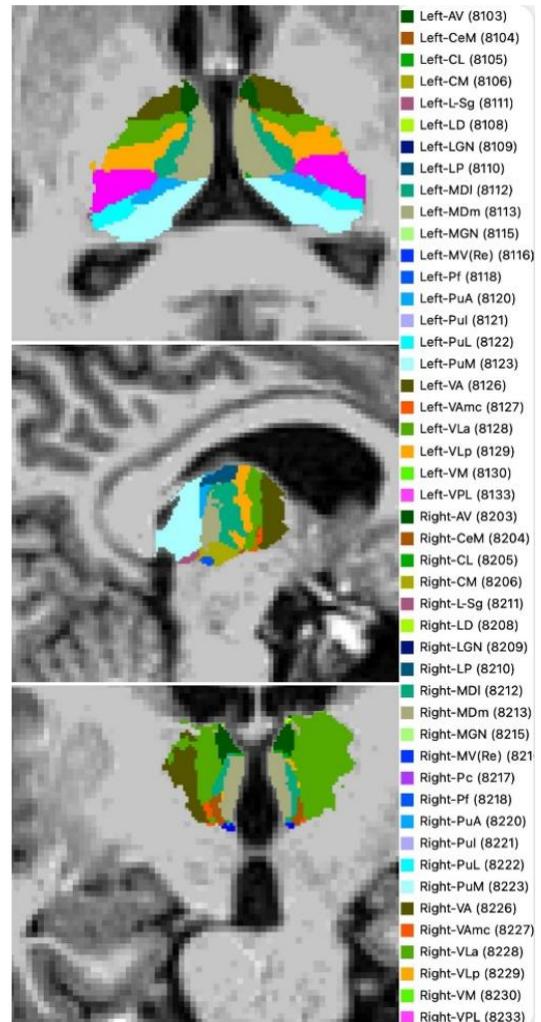


图 1 采用 Freesurfer 分割丘脑核(未展示全部丘脑核)

ery rate, FDR)校正,且小于 0.05 被认为具有统计学意义,即 $FDR-P < 0.05$, 双侧。

2 结果

2.1 两组对象丘脑、丘脑核体积比较 WDs 组患者的两侧丘脑体积较 HCs 组均缩小。在丘脑核体积的组间比较中,WDs 组的双侧 VPL、VM、VLp、VLa、VAmc、VA、L-Sg、PuM、PuI、PuA、Pt、Pf、Pc、MV (Re)、MDm、MDI、LGN、CM、CeM、AV、CL、LP、LD 以及右侧 PuL 的体积较 HCs 组均缩小。见表 2。

表 2 两组对象丘脑、丘脑核体积比较

核群	丘脑核	HCs 组 (n=33)	WDs 组 (n=61)	t/Z 值	P 值	FDR-P 值
前侧	L-AV	132.962 ± 16.335	114.876 ± 29.937	3.749	<0.001	<0.001
外侧	L-LD	26.738(20.393, 29.789)	19.596(14.781, 32.145)	2.103	0.036	0.039
	L-LP	129.866 ± 16.175	117.993 ± 30.137	2.459	0.016	0.018
腹侧	L-VA	421.413(400.699, 440.549)	391.890(332.946, 422.324)	3.434	<0.001	<0.001

续表2

核群	丘脑核	HCs组(<i>n</i> =33)	WDs组(<i>n</i> =61)	<i>t</i> / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值	FDR- <i>P</i> 值
板内	L-VAmc	32.050 ± 3.265	28.655 ± 5.404	3.749	<0.001	<0.001
	L-VLa	613.676(591.302,662.779)	588.907(493.677,651.174)	2.333	0.020	0.023
	L-VLp	808.609 ± 75.366	742.176 ± 130.292	3.096	0.003	0.004
	L-VPL	892.154 ± 98.778	812.440 ± 150.812	3.048	0.003	0.004
	L-VM	23.150 ± 3.825	20.435 ± 4.871	2.743	0.007	0.009
	L-CeM	68.245 ± 9.145	56.721 ± 14.885	4.589	<0.001	<0.001
	L-CL	36.484(32.117,40.022)	28.660(24.423,39.017)	2.650	0.008	0.010
	L-Pc	3.884 ± 0.525	3.230 ± 0.703	4.639	<0.001	<0.001
	L-CM	246.061 ± 24.852	219.821 ± 43.133	3.699	<0.001	<0.001
	L-Pf	56.860 ± 7.030	50.445 ± 9.752	3.303	0.001	0.002
内侧	L-Pt	6.868 ± 0.896	6.340 ± 1.314	2.277	0.025	0.028
	L-MV(Re)	13.070 ± 2.062	9.518 ± 4.142	5.488	<0.001	<0.001
	L-MDm	772.115 ± 63.044	649.247 ± 135.896	5.911	<0.001	<0.001
后侧	L-MDl	268.432(252.144,277.747)	245.771(204.958,276.237)	2.784	0.005	0.007
	L-LGN	288.144 ± 33.176	244.328 ± 51.131	4.962	<0.001	<0.001
	L-MGN	116.764 ± 15.570	112.159 ± 19.650	1.151	0.253	0.258
	L-L-Sg	36.342 ± 5.588	29.111 ± 8.885	4.777	<0.001	<0.001
	L-PuA	233.189 ± 19.541	214.115 ± 41.478	2.993	0.004	0.006
	L-PuM	1206.047 ± 115.135	1105.110 ± 181.768	3.249	0.002	0.003
	L-PuL	198.205 ± 22.867	191.486 ± 44.981	0.950	0.345	0.345
	L-PuI	281.843 ± 26.696	241.544 ± 46.361	5.287	<0.001	<0.001
全体	左侧丘脑	6857.388(6613.184,7208.591)	6237.786(5358.918,6927.687)	3.474	<0.001	<0.001
前侧	R-AV	139.360 ± 17.404	122.450 ± 28.860	3.500	<0.001	<0.001
	外侧	R-LD	26.924(23.362,30.869)	20.762(15.422,27.875)	2.721	0.007
腹侧		R-LP	124.793 ± 15.639	113.202 ± 28.791	2.502	0.014
	R-VA	409.732(393.428,439.444)	376.303(315.313,408.218)	3.893	<0.001	<0.001
板内	R-VAmc	33.005 ± 3.029	29.759 ± 5.765	3.540	<0.001	<0.001
	R-VLa	623.830(600.481,673.902)	587.088(475.812,649.154)	2.729	0.006	0.008
	R-VLp	816.329(771.354,883.802)	761.789(637.561,836.973)	2.571	0.010	0.012
	R-VPL	928.403 ± 101.609	822.789 ± 152.846	3.958	<0.001	<0.001
	R-VM	24.983 ± 4.468	21.547 ± 4.900	3.310	0.001	0.002
	R-CeM	71.678 ± 9.851	58.748 ± 15.766	4.827	<0.001	<0.001
	R-CL	35.270(33.375,39.809)	31.945(26.594,37.414)	2.610	0.009	0.011
	R-Pc	4.247 ± 0.553	3.667 ± 0.756	3.843	<0.001	<0.001
	R-CM	249.507 ± 25.552	223.029 ± 44.614	3.617	<0.001	<0.001
	R-Pf	61.754 ± 7.691	53.829 ± 11.380	3.960	<0.001	<0.001
内侧	R-Pt	7.525 ± 0.814	6.737 ± 1.369	3.455	<0.001	<0.001
	R-MV(Re)	13.950 ± 2.466	10.324 ± 4.480	5.006	<0.001	<0.001
	R-MDm	778.396(740.350,818.148)	638.940(547.597,736.219)	5.050	<0.001	<0.001
后侧	R-MDl	277.411(265.813,281.537)	239.151(213.596,267.307)	3.965	<0.001	<0.001
	R-LGN	290.492(267.595,298.016)	254.946(202.720,281.111)	3.743	<0.001	<0.001
	R-MGN	131.265 ± 15.878	126.305 ± 23.328	1.205	0.232	0.241
	R-L-Sg	34.099 ± 5.681	27.815 ± 9.194	4.042	<0.001	<0.001
	R-PuA	237.322(224.201,256.739)	212.639(194.436,245.730)	3.418	<0.001	<0.001

续表2

核群	丘脑核	HCS组(n=33)	WDs组(n=61)	t/Z值	P值	FDR-P值
前侧	R-PuM	1 274.384 ± 104.375	1 139.066 ± 190.858	4.396	<0.001	<0.001
	R-PuL	205.908 ± 24.541	189.628 ± 39.944	2.111	0.038	0.040
	R-PuI	294.028 ± 31.147	249.102 ± 45.336	5.591	<0.001	<0.001
全体	右侧丘脑	7 048.406(6 851.212, 7 581.560)	6 417.218(5 417.361, 6 911.315)	4.099	<0.001	<0.001

注:FDR-P指的是P值经过FDR校正后的统计学结果。L/R代表左/右。

2.2 丘脑核体积与 UWDRS-N 得分的相关性 采用多元线性回归模型分析丘脑以及丘脑核体积与 UWDRS-N 得分之间的相关性。在 FDR 校正前,右侧丘脑体积与 UWDRS-N 得分存在负相关。经 FDR 校正后,双侧丘脑体积均与 UWDRS N 得分的相关性无统计学意义。进一步分析了丘脑核体积与 UWDRS-N 得分的相关性。在 P 值未调整前,双侧的 MDm、Pf、MV (Re)、左侧 LGN 以及右侧 PuA、MDI 体积与 UWDRS-N 得分呈负相关。经 FDR 校正后,仅右侧 MDm 体积与 UWDRS-N 得分呈负相关。见表 3、图 2。

表3 丘脑、丘脑核体积与 UWDRS-N 得分的相关性

丘脑核	回归系数	95%CI	P值	FDR-P值
R-MDm	-4.29	-6.585 ~ -1.996	<0.001	<0.001
L-MDm	-3.57	-6.037 ~ -1.111	0.005	0.115
R-Pf	-0.27	-0.486 ~ -0.049	0.017	0.178
R-MDI	-1.27	-2.312 ~ -0.231	0.018	0.178
L-Pf	-0.22	-0.414 ~ -0.026	0.027	0.178
L-LGN	-1.1	-2.07 ~ -0.126	0.028	0.178
右侧丘脑	-18.93	-36.034 ~ -1.824	0.031	0.178
R-PuA	-0.77	-1.462 ~ -0.074	0.031	0.178
L-MV(Re)	-0.08	-0.165 ~ -0.003	0.042	0.197
R-MV(Re)	-0.09	-0.183 ~ -0.002	0.045	0.197

注:在多元线性回归模型中,以 UWDRS-N 得分为自变量,组间差异具有统计学意义的丘脑或者丘脑核体积都单独作为因变量,协变量是年龄、性别、TIV。本表汇报了 P 值调整后具有统计学意义的变量。CI 指的是置信区间,L/R 指的是左侧或右侧脑区。

3 讨论

WDs 常因为铜在脑的过量累积而出现静止性或姿势性震颤、吞咽困难、构音障碍、流涎、吞咽困难以及强直-阵挛发作等运动症状^[5]。震颤是 WD 患者较为常见的临床表现之一,脑型 WDs 会出现震颤的临床表现^[14]。构音障碍是 WD 患者较为常见的首发症状之一^[15]。患者多属于混合型构音障碍,临床表现复杂多变^[16]。临床发现超过 60% 的 WDs 出现不同程度的吞咽困难^[17]。而众多影像学研究证实 WD 患者的丘脑存在着功能与结构的改变。在一项静息状态功能磁共振成像(rest functional magnetic resonance imaging, Rs-fMRI)研究^[18]发现,WD 患者丘脑区域存在着低频振幅的异常改变。在一项弥散加权成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究^[19]中发现,WD 患者存在尾状核、豆状核、腹侧丘脑、黑质、红核、右齿状核的各向异性的异常。既往研究^[8]发现 WDs 的丘脑体积与形状不仅萎缩,且与疾病的严重程度关系密切。通过基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)分析发现,脑型 WDs 较非脑型 WDs 存在着丘脑体积的萎缩^[20]。

本研究在 WDs 中进一步分析丘脑核的体积,结果发现 WDs 的丘脑核萎缩涉及到丘脑前核以及丘脑外侧、腹侧、板内、内侧和后侧等多个核群,这可能对丘脑参与的运动、认知、感觉、决策等功能都有影响。这可能是部分 WDs 出现震颤、肌张力障碍、吞咽困难、构音障碍、认知障碍等运动症状与非运动症状的原因之一^[5]。UWDRS-N 得分仅与右侧 MDm 呈负相关。UWDRS-N 在临床上被用以评估 WDs 的神经功能,主要反映的是 WD 患者运动症状的严重程度。而 MDm



注:图展示了 FDR 校正前后丘脑以及丘脑核体积与 UWDRS-N 得分之间的相关性。在 FDR 校正后,仅右侧 MDm 依旧具有统计学意义。

图2 WDs 的丘脑以及丘脑核体积与 UWDRS-N 得分的相关性

位于丘脑背内侧核的外侧。而背内侧核与认知、决策以及记忆等关系密切^[21]。有研究发现,在丘脑背内侧核外侧存在着与运动功能关系密切的基底节与小脑投射至丘脑的纤维的汇聚现象^[22]。小脑与基底节均与运动以及运动障碍关系密切^[23]。两者共同参与调节肌张力、语言、步态等运动功能^[24]。因此,MDm 的萎缩可能是通过影响基底节与小脑的投射纤维,从而参与了 WDs 运动障碍的发生发展。

本研究仍然存在一些局限性。首先,本研究使用的磁共振扫描仪的场强(1.5 T)低于目前脑成像研究中的主流(3.0 T)。其次,本研究样本量不足。在后续研究中,笔者将在 3.0 T 的 MRI 上开展更大样本的研究。

综上所述,WDs 的丘脑核萎缩涉及到丘脑前核以及丘脑外侧、腹侧、板内、内侧和后侧的核群,这可能对 WDs 的运动、认知、感觉、决策等功能都有影响。而 MDm 与神经功能损害程度关系密切。MDm 可能在 WDs 的运动症状的发生发展中起到重要角色。

参考文献

- [1] 康泰山,杨天和,林建忠,等. 脑型肝豆状核变性脑皮层及皮层下核团体积的磁共振研究[J]. 磁共振成像,2019,10(5): 337-341.
- [2] GUINDI M. Wilson disease[J]. Semin Diagn Pathol,2019,36(6): 415-422.
- [3] BANDMANN O, WEISS K H, KALER S G. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. Lancet Neurol,2015,14(1): 103-113.
- [4] PFEIFFER R F. Wilson Disease[J]. Continuum (Minneapolis, Minn.),2016,22(4 Movement Disorders): 1246-1261.
- [5] CZŁONKOWSKA A, LITWIN T, DUSEK P, et al. Wilson disease[J]. Nat Rev Dis Primers,2018,4(1): 21.
- [6] HONG W, LI M, LIU Z, et al. Heterogeneous alterations in thalamic subfields in major depression disorder[J]. J Affect Disord,2021,295: 1079-1086.
- [7] YU X E, GAO S, YANG R M, et al. MR imaging of the brain in neurologic Wilson disease[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2019,40(1): 178-183.
- [8] ZOU L, SONG Y, ZHOU X, et al. Regional morphometric abnormalities and clinical relevance in Wilson's disease[J]. Mov Disord,2019,34(4): 545-554.
- [9] IGLESIAS J E, INSAUSTI R, LERMA-USABIAGA G, et al. A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology[J]. Neuroimage,2018,183: 314-326.
- [10] PARK J, PARK K M, JO G, et al. An investigation of thalamic nuclei volumes and the intrinsic thalamic structural network based on motor subtype in drug naïve patients with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord,2020,81: 165-172.
- [11] BERNSTEIN A S, RAPCSAK S Z, HORNBERGER M, et al. Structural changes in Thalamic Nuclei across prodromal and clinical Alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's disease : JAD,2021,82(1): 361-371.
- [12] 中华医学会肝病学会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.
- [13] LEINWEBER B, MÖLLER J C, SCHERAG A, et al. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease[J]. Mov Disord,2008,23(1): 54-62.
- [14] LORINCZ M T. Neurologic Wilson's disease[J]. Ann N Y Acad Sci,2010,1184: 173-187.
- [15] 濮绘绘. 基于 ReHo 方法对肝豆状核变性构音障碍的静态功能磁共振研究[D]. 安徽:安徽中医药大学,2020.
- [16] 郭铁,韩永升,毛玉强,等. 肝豆状核变性病患者构音障碍的临床特点[J]. 临床神经病学杂志,2018,31(3): 169-171.
- [17] 王利贤. Wilson 病构音障碍和吞咽障碍的临床综合评定及相关因素研究[D]. 广东:广东药科大学,2017.
- [18] HU X, CHEN S, HUANG C B, et al. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in patients with Wilson's disease: a resting-state fMRI study[J]. Metab Brain Dis,2017,32(3): 685-692.
- [19] WANG A, WU H, XU C, et al. Study on lesion assessment of Cerebello-Thalamo-Cortical Network in Wilson's disease with Diffusion Tensor Imaging[J]. Neural Plast,2017,2017: 7323121.
- [20] SHRIBMAN S, BOCCHETTA M, SUDRE C H, et al. Neuroimaging correlates of brain injury in Wilson's disease: a multimodal, whole-brain MRI study[J]. Brain : A Journal of Neurology,2022,145(1): 263-275.
- [21] BORDES S, WERNER C, MATHKOUR M, et al. Arterial Supply of the Thalamus: a comprehensive review[J]. World neurosurgery,2020,137: 310-318.
- [22] BOSCH-BOUJU C, HYLAND B I, PARR-BROWNLIE L C. Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions[J]. Front Comput Neurosc,2013,7: 163.
- [23] WU T, HALLETT M. The cerebellum in Parkinson's disease [J]. Brain : A Journal of Neurology,2013,136(Pt 3): 696-709.
- [24] LIPAT A L, CLARK D J, HASS C J, et al. Gait subgroups among older adults with chronic pain differ in cerebellum and basal ganglia gray matter volumes[J]. Exp Gerontol,2022,163: 111773.

(2023-01-20 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)