

## 肝豆状核变性患者苍白球脑功能连接状态研究

武红利<sup>1</sup>, 胡升<sup>1</sup>, 王安琴<sup>2</sup>, 王奔<sup>1</sup>, 黄静<sup>1</sup>, 包璇<sup>1</sup>, 欧凤霞<sup>1</sup>, 董婷<sup>2</sup>, 李传富<sup>2</sup>

<sup>1</sup>安徽中医药大学 医药信息工程学院 安徽合肥

<sup>2</sup>安徽中医药大学 第一附属医院影像中心 安徽合肥

**【摘要】**目的 探索肝豆状核变性患者大脑皮层功能损伤。方法 收集 24 例临床确诊的肝豆患者及 27 名健康志愿者, 进行 MRI 扫描, 采集结构像与功能像。选取左右侧苍白球为 ROI, 计算全脑功能连接, 比较肝豆患者与健康志愿者脑功能连接状态。**结果** 与健康志愿者相比较, 肝豆患者大脑左侧苍白球与脑干及双侧丘脑区域功能连接减弱, 而右侧苍白球与多个脑区功能连接减弱, 包括双侧丘脑、双侧额中回(MFG)、双侧岛叶、左侧前扣带回(ACC)、左侧中扣带回(MCC)、脑干和左侧小脑。**结论** 结果显示 HLD 组苍白球功能连接异常脑区分布广泛, 包括小脑-丘脑-皮层回路以及凸显网络、共青网络等运动、情感、认知相关网络, 这可能是导致 HLD 患者临床相关症状的重要因素。

**【关键词】**肝豆状核变性, 磁共振成像, 基底节区, 苍白球

**【基金项目】**安徽省 2019 年度高校优秀青年人才支持计划(项目编号: gxyqZD2019036); 安徽中医药大学横向科研课题(项目编号: 2020HZ066); “安徽中医药大学自然科学研究项目”(项目编号: 2018ZRYB05)的研究成果。

### Study on the functional connection status of globus pallidus in patients with hepatolenticular degeneration

Hongli Wu<sup>1</sup>, Sheng Hu<sup>1</sup>, Anqin Wang<sup>2</sup>, Yi Wang<sup>1</sup>, Jing Huang<sup>1</sup>, Xuan Bao<sup>1</sup>,  
Fengxia Ou<sup>1</sup>, Ting Dong<sup>2</sup>, Chuanfu Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of medical information engineering, Anhui University of Chinese medicine,  
Hefei, Anhui Province

<sup>2</sup>Imaging center of the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese medicine,  
Hefei, Anhui Province

**【Abstract】 Objective** To explore the damage of cerebral cortex in patients with hepatolenticular degeneration (HLD). **Methods** Twenty four patients with HLD and 27 healthy volunteers were enrolled in this study. The left and right globus pallidus were selected as ROI, the whole brain functional connectivity was calculated. The brain functional connectivity between patients with HLD and healthy volunteers was compared. **Results** Compared with healthy volunteers, the functional connections of patients with HLD between the left globus pallidus and the brain stem and bilateral thalamus were decreased, while the functional connections between the right globus pallidus and several brain regions were decreased, including bilateral thalamus, bilateral middle frontal gyrus (MFG), bilateral insula, left anterior cingulate gyrus (ACC), left middle cingulate gyrus (MCC), brainstem and left cerebellum. **Conclusion** The results show that the abnormal connectivity of globus pallidus is widely distributed in HLD group, including cerebellar thalamic cortical circuit, motor, emotional and cognitive networks such as salience network and Communist Youth Network, which may be an important factor leading to clinical symptoms of HLD patients.

**【Keywords】** Hepatolenticular Degeneration, Magnetic Resonance Imaging, Basal Ganglia, Globus Pallidus

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD), 简称肝豆, 是一种常染色体隐性遗传罕见疾病, 因位于染色体 13q14.3 的 APT7B 基因突变致 P 型 ATP 酶丧失功能, 进而导致铜代谢障碍<sup>[1]</sup>, 临床主要分为肝型和脑型。对于肝型患者, 临床症状主要表现为肝脏肿大, 严重者有肝硬化症状。对于脑型患者, 临床症状主要表现为四肢肌张力强直性增高, 运动缓慢, 语言障碍, 咀嚼和吞咽困难等症状<sup>[2]</sup>。该病影响情感、思维、自我意识、运动能力以及社会能力的发展, 其发病主要在青少年时期并持续终身。

对于具有神经系统症状的 HLD 患者, 功能磁共振成像(fMRI)是揭示患者大脑皮层功能损伤的有效手段。针对 HLD 的影像学研究显示, 患者颅内病变累及范围广泛, 并伴有脑萎缩, 主要集中于基底节区(豆状核、尾状核)、丘脑、中脑及小脑, 部分向双侧大脑半球白质蔓延<sup>[3]</sup>。基底节区是锥体外系调控通路的重要组成部分, 主要包括尾状核、豆状核、屏状核、红核、黑质以及丘脑底核等。基底节区与精神运动行为、情绪、认知等联系密切, 且与许多皮质区之间存在复杂的神经元连接。有研究表明, 皮质-基底核-丘脑环路的破坏可能影响肝性脑病患者的神经认知功能<sup>[4]</sup>。而基底神经节功能紊乱导致的运动功能失调与帕金森疾病、精神分裂症、亨廷顿舞蹈病和药物成瘾等密切相关<sup>[5]</sup>。

苍白球, 又称新纹状体, 位于豆状核内侧, 是基底神经节重要组成核团之一, 在基底节-皮层调控运动功能中处于核心地位。针对帕金森病的研究指出, 苍白球深部电刺激治疗可改善患者抑郁情绪和运动功能<sup>[6]</sup>。基于 VBM 的 HLD 研究报道, HLD 患者基底节核团存在普遍萎缩, 其中苍白球的萎缩率比例较高<sup>[7-8]</sup>, 本研究目的是从大脑功能状态的角度探索 HLD 患者基底节区苍白球功能连接状态的变化。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究包括两组, 肝豆组和健康对照组。肝豆组 24 名患者由来自安徽中医药大学第一附属医院脑病中心(平均年龄, 性别), 健康对照组 27 名, 年龄、性别、受教育程度与肝豆组相匹配。

### 1.2 诊断与纳入标准

WD 纳入标准: 符合中华医学会神经病学分会制定的《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》; 除了肝豆状核变性, 无其他神经系统疾病; 患者采用临床常规的驱铜治疗。

WD 排除标准: 存在影响认知的器质性疾病, 或有药物滥用史, 或合并精神障碍; 存在严重心脏病及肺部疾病, 存在肝、肾衰竭; 存在严重的能影响药物吸收的胃肠道疾病; 由于视力障碍、听力障碍及肢体严重功能障碍导致测试无法配合完成; 擅自改变服药方式甚至换药, 依从性差, 对结果的评估有影响者。

健康志愿者纳入标准: 性别、年龄、教育程度和 HLD 患者相匹配; 无神经系统疾病和精神障碍, 无药物滥用史; 无 MRI 禁忌症。

本研究通过了伦理委员会审查, 所有受试者在参与实验时签署知情同意书。

### 1.3 MRI 数据采集

磁共振数据采集采用 3.0T 核磁共振扫描仪(GE MR750)进行扫描, 采用 8 通道高分辨率头部线圈。3D T1 加权图像使用 T1-3D BRAVO 序列, 重复时间 (TR)/echo (TE): 8.2 ms/3.2 ms, 翻转角(FA): 12°, 矩阵: 256 mm × 256 mm, FOV: 256 mm × 256 mm, 层厚 1mm, 层数 166 层。fMRI 图像采集使用平面回波序列, TR/TE: 2000/35 ms, FOV: 240mm × 240 mm, 矩阵: 64 × 64, FA: 90°, 层厚: 3 mm, 层数 130。在扫描过程中, 嘱咐受试者静息平躺无任务情况下, 处在意识觉醒状态, 等待志愿者熟悉扫描环境后开始进行扫描。

### 1.4 数据处理

#### 1.4.1 个体数据预处理

静息状态 fMRI 图像通过使用 FSL 和 AFNI 等分析包的组合进行预处理。数据预处理前, 所有左侧面瘫患者均沿 y 轴翻转。具体的数据预处理步骤如下: (1) 将功能像前 10 个时间点去除, 紧接着对数据进行时间校正。(2) 头动校正采用的方法是将所有功能像对齐到功能像的中间层, 将头动超过 2mm 或 2°的数据剔除。(3) 功能像首先配准到高分辨率的结构像上, 然后标准化到 MNI 标准空间。

(4) 标准化后的功能像经过 6mm 的高斯核进行平滑。(5) 为了减少时间漂移对数据的影响, 所有被试功能像进行 0.01~0.1HZ 的带通滤波。(6) 头动、

脑白质和脑脊液信号通过回归分析方法去除。

### 1.4.2 功能连接分析

对于每个被试，苍白球的平均时间序列被提取出来用于计算与全脑其它体素时间序列之间的皮尔森系数。为了标准化皮尔森系数，利用 Fisher 转换的方法将 r 值转换成 z 值。

## 2 结果

### 2.1 左侧苍白球功能连接

双样本 t 检验结果显示，与健康志愿者相比较，HLD 患者大脑左侧苍白球与部分脑区功能连接强度显著减弱，包括脑干及双侧丘脑区域，见图 1、表 1。

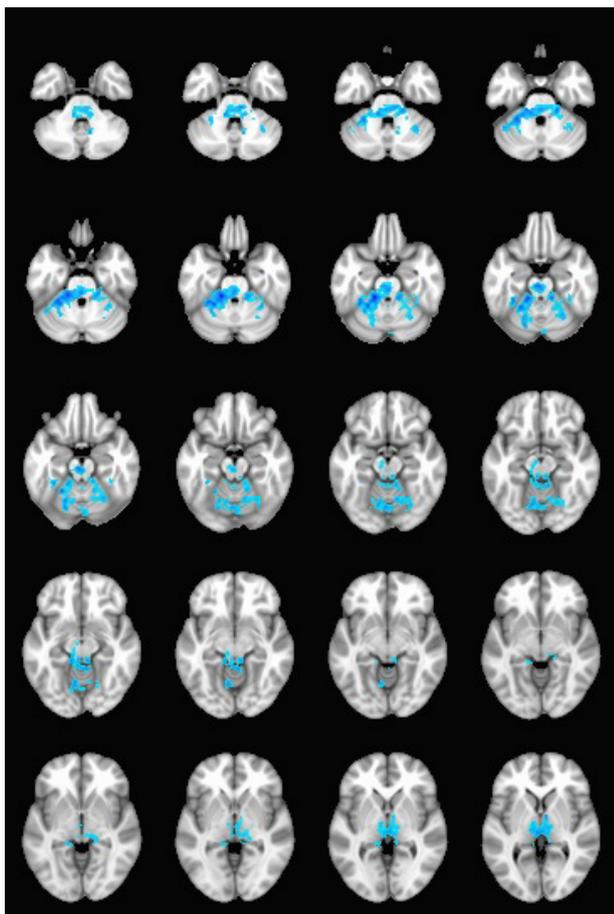


图 1 种子点：左侧苍白球。结果显示，与健康志愿者比较，HLD 患者脑干及双侧丘脑区域功能连接显著减弱。

### 2.2 右侧苍白球功能连接

双样本 t 检验结果显示，与健康志愿者相比较，HLD 患者大脑右侧苍白球与多个脑区功能连接强度显著减弱，包括双侧丘脑、双侧额中回（MFG）、双侧岛叶、左侧前扣带回（ACC）、左侧中扣带回（MCC）、脑干和左侧小脑，见图 2、表 1。

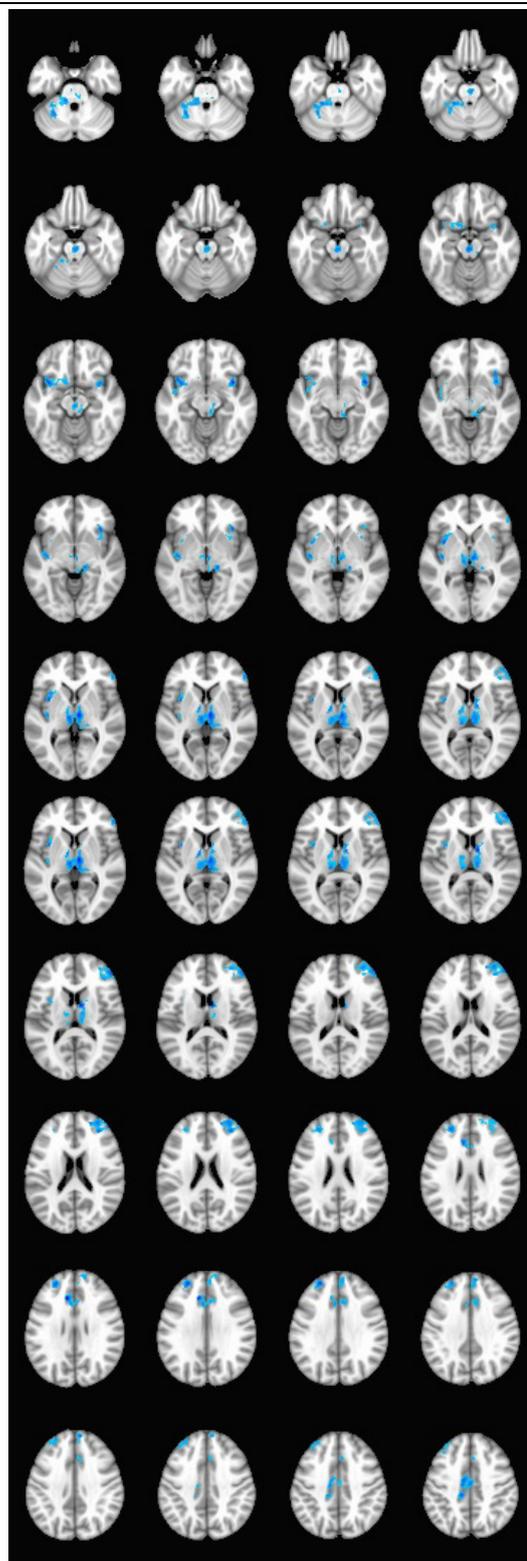


图 2 种子点：右侧苍白球。结果显示，与健康志愿者相比较，HLD 患者大脑右侧苍白球与多个脑区功能连接强度显著减弱，包括双侧丘脑、双侧额中回（MFG）、双侧岛叶、左侧前扣带回（ACC）、左侧中扣带回（MCC）、脑干和左侧小脑。

表 1 苍白球功能连接状态与健康志愿者的比较

种子点	脑区	MNI 坐标			激活区大小	Z 值
		x	y	z		
左侧苍白球	双侧丘脑	-16.0	-36.0	-26.0	3030	-6.3
	脑干	-12.0	-22.0	+6.0	957	-5.15
	双侧丘脑	+6.0	-16.0	+4.0	930	-5.52
	右侧 MFG	+34.0	+42.0	+20.0	768	-4.98
	左侧 MCC	-8.0	-8.0	+44.0	435	-4.98
	左侧岛叶	-34.0	+6.0	+2.0	407	-4.98
右侧苍白球	左侧小脑	-28.0	-52.0	-28.0	299	-4.63
	左侧 MFG	-26.0	+48.0	+30.0	266	-5.08
	左侧 ACC	-10.0	+26.0	+28.0	217	-5.65
	右侧岛叶	+38.0	+10.0	-10.0	195	-5.53
	脑干	-2.0	-24.0	-16.0	170	-4.81

### 3 讨论

研究显示几乎所有或近 70%~80%的 HLD 患者伴有精神症状<sup>[8]</sup>, 主要表现为情感障碍, 行为异常, 人格改变, 认知障碍(如智力下降、幻觉), 社会功能减退等。而 HLD 患者的神经症状以姿势性/意向性震颤、肌张力障碍、吞咽言语障碍等神经症状, 以及焦虑、幻觉、妄想、易怒、抑郁等精神症状等最常见<sup>[9]</sup>。本研究小组通过 fMRI 技术, 探索 HLD 患者苍白球全脑功能连接状态的变化及其与患者临床症状的关联。

#### 3.1 锥体外系皮质功能损伤

目前 HLD 的诊断的依据主要包括临床症状和血清铜、尿铜、铜蓝蛋白、K-F 环等实验室检查。锥体外系症状是 HLD 患者的常见临床表现, 阳性率为 100%, 包括肌张力障碍、吞咽困难、构音障碍等。根据报道, 以锥体外系症状首发的患者在 HLD 患者中所占比例较高<sup>[10-11]</sup>, 有的高达 62.7%。锥体外系主要由锥体系之外的运动神经核团和纤维束所组成, 与锥体系联合调节躯体运动功能。基底节区是锥体外系的关键组成部分, 人体大脑皮层发出的神经纤维直接或间接地终止于基底节区的壳核和尾状核, 壳核和尾状核发出的神经纤维终止于苍白球, 由苍白球将神经纤维传送到丘脑红核及脑干构成的网状结构。丘脑是各种感觉传导的皮质下中枢, 对运动、

感觉、边缘系统、上行网状激活系统、大脑皮质的活动有重要影响。针对 HLD 精神症状患者的 MRI 研究显示, 丘脑是 HLD 患者颅内损害常见累及部位<sup>[12]</sup>, 且 HLD 患者的精神异常、痴呆与大脑萎缩或丘脑病变密切相关<sup>[13]</sup>。本研究结果中, 与对照组比较, HLD 患者苍白球、丘脑、皮层呈现功能连接减弱, 导致基底节-丘脑-皮层通路连接受阻, 造成患者出现一系列中枢系统症状。而苍白球功能受损导致抑制性神经递质释放减少, 丘脑损伤导致神经递质的抑制作用接收障碍, 进而使得基底节-丘脑-皮层通路连接受阻, 导致患者产生运动障碍。

有研究报道 HLD 患者双侧苍白球、丘脑、尾状核、小脑、额中回等脑区存在灰质萎缩<sup>[14]</sup>。近年来针对小脑的系统研究表明, 作为锥体外系组成部分, 小脑与调节肌张力、协调随意运动以及认知等功能密切相关。额中回作为锥体外系皮质区, 发出纤维至丘脑、基底神经节、红核、黑质, 与联合运动和姿势动作协调有关。因此, 研究中 HLD 患者苍白球与小脑、额中回功能连接异常可能是其锥体外系症状的重要因素, 且患者小脑-丘脑-皮层回路受阻也可能导致其运动功能调节异常。

#### 3.2 突显网络异常连接

突显网络(salience network, SAN)由前扣带回(ACC)和双侧前岛叶构成, 同中央执行网络, 属

于任务正激活网络<sup>[15-17]</sup>,可以定向对刺激予以响应,且对认知具有加工作用<sup>[15]</sup>。本研究结果显示 HLD 患者左侧 ACC 及双侧岛叶功能连接显示较对照组减弱。前岛叶作为 SAN 的重要节点,在认知任务信息加工过程中负责调节默认模式网络 (default mode network, DMN) 与中央执行网络 (Central executive network, CEN) 之间的交互<sup>[18-19]</sup>。有报道显示, SAN 功能连接均受损与 AD 患者认知障碍密切相关。本研究中 SAN 功能连接受损可能与 HLD 患者认知功能障碍存在一定关联。

### 3.3 脑干功能异常

研究结果显示 HLD 患者脑干与双侧苍白球功能连接较对照组呈减弱状态。脑干是 HLD 患者最常见颅脑病变累积部位之一,有文献报道脑干呈现萎缩患者所占比例高达 66%<sup>[20]</sup>,HLD 患者脑干受损主要位于中脑和脑桥部位。既往研究指出,脑干及基底节区 MRI 信号异常是 HLD 患者影像学特征之一。针对 HLD 的 DTI 研究显示,患者基底节区、脑干、小脑等 HLD 常见病变脑区的 FA 值异常升高。分析原因,HLD 是由铜异常沉积致组织损伤,在大脑中,极易沉积到壳核、尾状核、脑干、丘脑等相关脑区,导致患者出现构音障碍、肌张力障碍、震颤等神经系统症状<sup>[8, 21-22]</sup>。

### 3.4 共情相关脑区异常

HLD 患者功能异常脑区还包括双侧额中回、扣带回等共情相关脑区,这与文献报道针对 HLD 患者开展的影像学研究成果存在一致性。共情是个体对他人的情绪状态的辨识和理解他人感受的能力,是个人和他人体验感受的相似性。共情能力是社会认知功能的重要表现形式之一。临床研究表明,HLD 患者情感和认知共情评分显著降低,存在一定的社会认知功能和共情障碍,造成患者在临床肝脏、运动症状等功能恢复后仍旧很难融入社会以及进行正常的学习和工作,这可能与 HLD 患者基底节神经核团功能受损和共情相关脑网络连接受损密切相关。

本研究聚焦于探索 HLD 患者苍白球功能连接状态变化,结果显示,与健康对照组相比,HLD 组呈现较大范围的功能连接减弱趋势,尤其以小脑-丘脑-皮层回路以及凸显网络等功能异常较为显著,广泛的异常脑功能连接可能是造成 HLD 患者情感、认知以及运动障碍等临床症状的关键因素。

## 参考文献

- [1] Czlonkowska, A. *et al.* Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers* 4,21, doi:10.1038/s41572-018-0018-3 (2018).
- [2] Huster, D. *et al.* Wilson disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24, 531-539, doi:10.1016/j.bpg.2010.07.014 (2010).
- [3] 马平,郑彬.肝豆状核变性颅内病变的影像及临床表现[J].医学影像学杂志,2018,28(02):326-328.
- [4] 任宏伟,高志华,静息态 fMRI 技术观察肝性脑病患者双侧苍白球与全脑网络连接的改变研究,实用肝脏病杂志,2018,vol 21, No.6
- [5] Graybiel A M. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia[J]. *Trends Neurosci*, 1990,13(7): 244-254.
- [6] 陈普建,韩睿,周春英,孙伯民,徐健苍白球内侧部脑深部电刺激治疗对帕金森病患者运动功能和抑郁的疗效[J].解放军预防医学杂志,2019 Vol. 37 No. 3: 136-137
- [7] Piga, M. *et al.* Brain MRI and SPECT in the diagnosis of early neurological involvement in Wilson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35, 716-724, doi:10.1007/s00259-007-0681-1 (2008).
- [8] 康泰山,杨天和等,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,磁共振成像 2019,10 (5) 337-341
- [9] Bandmann, O. *et al.* Wilson's disease and other neurological copper disorders. *The Lancet Neurology* 14, 103-113, doi:10.1016/s1474-4422(14)70190-5 (2015).
- [10] 张华军,鲍远程. 220 例肝豆状核变性的临床分析 [J] 实用诊断与治疗杂志,2005(08). 566-567+569.
- [11] 陈惠芹,张涤华,蔡耘,张萍萍,王清文,何政贤. 儿童肝豆状核变性 67 例临床分析 [J]. 广州医药, 2008(06):20-22.
- [12] 王萍,黎规典,徐萍,等. 磁共振 DTI 评估肝豆状核变性丘脑损害 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2015, (05): 385-387
- [13] 黄跃金,乌至平,蔡学礼. 肝豆状核变性 85 例临床特点与 CT、MRI 分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志,2006,9(3)131-132

- [14] Südmeyer M, Saleh A, Wojtecki L, et al. Wilson's disease tremor is associated with magnetic resonance imaging lesions in basal ganglia structures. *Mov Disord*. 2006;21(12):2134-2139. doi:10.1002/mds.21136
- [15] Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model [J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(10): 483-506.
- [16] Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto- insular cortex in switching between central- executive and default- mode networks [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(34): 12569-12574.
- [17] 王金芳,陈红燕,李越秀,叶娜,冯丽,王诗男,张玉梅. 老年认知功能障碍患者默认网络、凸显网络和中央执行网络研究进展 [J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(03): 282-286.
- [18] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, 100(1): 253-258.
- [19] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27): 9673-9678.
- [20] Sinha S, Taly A B, Ravishankar S, et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation [J]. *Neuroradiology*, 2006. 48(9). 613-21.
- [21] Svetel M, Kozic D, Stefanova E, et al. Dystonia in Wilson's disease [J]. *Mov Disord*, 2001. 16(4). 719-23.
- [22] Chu N S. Clinical, CT and evoked potential manifestations in Wilson's disease with cerebral white matter involvement [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1989. 91(1). 45-51.

收稿日期: 2020年11月30日

出刊日期: 2021年1月29日

引用本文: 武红利, 胡升, 王安琴, 王弈, 黄静, 包璇, 欧凤霞, 董婷, 李传富, 肝豆状核变性患者苍白球脑功能连接状态研究 [J]. *国际临床研究杂志*, 2021, 5(1): 37-41.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20210009

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2021 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS