

文章编号:1003-2754(2026)02-0110-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2026.0019

肝豆状核变性合并癫痫患者头部MRI特征及 癫痫发作危险因素分析

林静¹, 夏婧¹, 邵杰¹, 明青青¹, 高天², 付晓明^{1,2}, 喻绪恩^{1,2}

摘要: 目的 基于肝豆状核变性(又称Wilson病,WD)合并癫痫患者头部MRI特征分析,筛选WD患者癫痫发作的神经影像学危险因素。方法 选择2018年1月—2025年11月在安徽中医药大学神经病学研究所附属医院住院的WD合并癫痫患者69例为研究组,同时随机选择性别、年龄相匹配的无癫痫发作的WD患者80例为对照组,比较两组头部MRI异同。结果 本研究组69例WD患者,男性43例、女性26例,就诊年龄(29.46±8.58)岁,脑电图均存在异常,与对照组比较发病年龄、病程、WD分型、血清铜等均无明显差异,头部MRI示受损部位最常见的是壳核[47例(68.1%)],其次是额叶[40例(58%)],顶叶[31例(44.9%)]等,额叶、颞叶和顶叶异常病灶的患者发生癫痫概率显著增高($P<0.05$)。结论 WD合并癫痫的患者脑损伤最常见部位是壳核,但额叶、颞叶损伤是WD患者癫痫发作的神经影像学危险因素。

关键词: 肝豆状核变性; 癫痫; 头部MRI; 壳核; 额叶

中图分类号: R742.4 **文献标识码:** A

Cranial magnetic resonance imaging features and risk factors for seizures in patients with hepatolenticular degeneration and epilepsy LIN Jing¹, XIA Jing¹, SHAO Jie¹, MING Qingqing¹, GAO Tian², FU Xiaoming^{1,2}, YU Xu'en^{1,2}. (1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China; 2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China)

Abstract: Objective To investigate the cranial magnetic resonance imaging (MRI) features of patients with hepatolenticular degeneration (also known as Wilson disease, WD) and epilepsy, and to identify the neuroimaging risk factors for seizures in WD patients. **Methods** A total of 69 WD patients with epilepsy who were hospitalized in Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, from January 2018 to November 2025 were enrolled as study group, while 80 WD patients without seizures, matched for sex and age, during the same period of time were randomly selected as control group. Cranial MRI findings were compared between the two groups. **Results** There were 69 WD patients (43 male patients and 26 female patients) in the study group, with a mean age of (29.46±8.58) years at the time of attending the hospital, and all these patients had abnormal electroencephalogram (EEG) findings. There were no significant differences between the two groups in age of onset, disease duration, WD subtype, and serum copper. Cranial MRI showed that the putamen was the most common site of brain injury (47 patients, 68.1%), followed by the frontal lobe (40 patients, 58.0%) and the parietal lobe (31 patients, 44.9%), and there was a significantly higher probability of epilepsy in patients with abnormal lesions in the frontal, temporal, or parietal lobes ($P<0.05$). **Conclusion** While the putamen is the most common site of brain injury in WD patients with epilepsy, frontal or temporal lobe injuries are neuroimaging risk factors for seizures in such patients.

Key words: Hepatolenticular degeneration; Epilepsy; Cranial magnetic resonance imaging; Putamen; Frontal lobe

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration), 又称Wilson病(Wilson disease, WD), 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病, 可导致铜代谢障碍, 在肝脏、脑、角膜等组织异常沉积^[1], 其中脑型WD神经系统症状表现复杂多样, 既有常见的锥体外系症状, 如肌张力障碍、震颤和舞蹈等^[2], 也有少见的发作性症状, 如癫痫等^[3,4]。癫痫发作是WD临床相对少见的症状之一^[3,4], 其发生率差异较大, 文献报道的发生率为1.43%~7.7%^[4-6], 若癫痫未能得到有效诊治, 会导致WD病情进行性加重, 严重影响患者预后^[7,8]。迄今, WD合并癫痫的研究匮乏, 临床早期诊断WD合并癫痫仍然是临床亟待解决的难题之一, 目前头部MRI检查已广泛应用于临床, 通过WD患者头部MRI检查识别并预测癫痫发作风险,

具有重要临床实践意义。因此, 本研究旨在基于WD合并癫痫的头部MRI影像学表现, 探究WD合并癫痫患者特征性脑损伤表现, 寻找WD合并癫痫发作的神经影像学危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2018年1月—2025年11月在安徽中医药大学神经病学研究所附属医院住院治疗的WD合并癫痫患者作为研究组。纳入标准: (1)诊断符合修订版Leipzig诊断标准(评分≥4分)^[9];

收稿日期:2025-11-20;修订日期:2026-01-20

作者单位:(1. 安徽中医药大学, 安徽合肥230038; 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:喻绪恩, E-mail: yuxuen@ahtcm.edu.cn

(2)住院期间或病史中有至少1次明确的癫痫发作事件(根据国际抗癫痫联盟2017年标准定义)^[10]; (3)入院后完成头部MRI和脑电图(electroencephalogram, EEG)检查。对照组(无癫痫发作组)纳入标准:从同期住院的无癫痫发作史的WD患者中,随机选取性别、年龄、病程相匹配的80例患者作为对照组。

排除标准:(1)患者因其他非WD因素(如肿瘤、脑外伤、中枢系统感染等因素)导致癫痫;(2)住院期间资料不完整的患者。

1.2 临床资料收集 通过电子病例系统收集所有入组患者的以下资料:性别,年龄,病程,WD临床分型(脑型、混合型),角膜K-F环,血清铜,铜氧化酶、铜蓝蛋白等。K-F环分级标准:裂隙灯下检查患者K-F环分级,0级(阴性),角膜无K-F环;1级,K-F环局限于角膜缘上方或下方呈点状分布,范围1/2;2级,K-F环局限于角膜缘上方或下方呈月牙状分布,范围1/2;3级,K-F环呈弧形分布,占角膜缘范围>1/2,但未达到全部角膜;4级(卅),K-F环呈圆环状分布,全部角膜缘后均有色素环。

1.3 影像学评估 所有患者均采用1.5 T MRI扫描仪进行头部扫描,序列包括T₁WI、T₂WI、FLAIR。由2名不知分组情况的高年资神经放射科医师独立评估MRI图像。评估内容包括双侧壳核、苍白球、尾状

核、丘脑等存在异常信号的部位。T₁WI序列低信号、T₂WI及FLAIR序列高信号定义为影像学异常。

1.4 统计学方法 本研究采用SPSS 27.0软件进行统计分析。符合正态分布的连续性变量以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用t检验;否则以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较用Wilcoxon秩和检验。计数资料以频数和百分比[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;当理论频数<5时,采用Fisher确切概率法。检验水准设定为 $\alpha=0.05$,双侧检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。将单因素分析中 $P<0.1$ 的MRI特征纳入Logistic回归模型,分析WD患者发生癫痫的独立危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入69例WD合并癫痫患者,其中男性43例(62.3%),女性26例(37.7%)。就诊年龄为(29.46±8.58)岁,平均病程为(15.16±7.96)年。临床分型以脑型为主39例(56.5%),混合型30例(43.5%)。69例患者WD合并癫痫患者,以神经系统为首发症状(61,88.4%)。在这61例患者中,12例(19.7%)以癫痫发作为首发表现;其余49例(80.3%)则表现为构音障碍、肌张力障碍、震颤等其他神经系统症状为首发。与对照组一般资料的比较见表1。

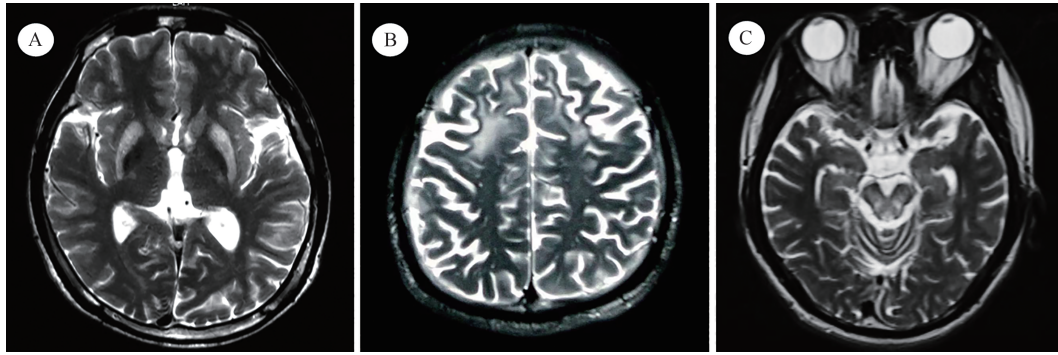
表1 两组患者一般临床资料比较

临床资料	研究组(n=69)	对照组(n=80)	统计值	P值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	29.46±8.578	28.43±9.283	t=0.705	0.482
病程($\bar{x}\pm s$,年)	15.16±7.955	14.91±7.419	t=0.196	0.845
性别[n(%)]				
男	43(62.3)	55(68.8)	$\chi^2=0.681$	0.409
女	26(37.7)	25(31.2)		
分型[n(%)]				
脑型	39(56.5)	51(63.8)	$\chi^2=1.213$	0.271
混合型	30(43.5)	29(36.2)		
K-F环分级[M(P_{25}, P_{75})]	2(1,3)	2(1,3)	Z=-0.54	0.589
血清铜[M(P_{25}, P_{75}), $\mu\text{mol/L}$]	2.64(1.73,3.62)	2.04(1.23,2.52)	Z=0.933	0.334
铜蓝蛋白[M(P_{25}, P_{75}),mg/L]	47.4(34.4,68.6)	42.18(34.5,45.2)	Z=0.828	0.363
铜氧化酶[M(P_{25}, P_{75}),U/L]	0.045(0.032,0.084)	0.045(0.035,0.056)	Z=3.014	0.833

2.2 WD合并癫痫患者头部MRI异常部位及单因素分析 69例WD合并癫痫患者头部MRI均异常。其中基底节区普遍受累,以壳核(68.1%)损害最为突出(见图1A),值得注意的是,皮质受累比例较高,其中额叶(58.0%)、顶叶(44.9%)受累最为显著(见图1B)。其他受累部位包括脑干(43.5%)(见图1C)、尾状核(43.5%)、丘脑(33.3%)(见图1A)、苍白球(24.6%)、颞叶(13.0%)及枕叶(4.3%)。与对照组80例相比,研究组患者额叶、颞叶及顶叶的MRI异常发生率均高于对照组,差异具有统计学意义($P<$

0.05)。两组在壳核、苍白球及丘脑等部位的异常发生率差异无统计学意义($P>0.05$)(见表2)。

2.3 WD患者发生癫痫的多因素Logistic回归分析 以是否发生癫痫为因变量,将卡方检验中有意义的变量(额叶、颞叶、顶叶损伤)纳入多因素Logistic回归模型,将上述 $P<0.1$ 的变量全部纳入进行多因素Logistic回归分析(向前LR法)。最终结果显示,额叶($OR=7.15, 95\%CI 2.21\sim 23.08, P<0.001$)、颞叶($OR=9.07, 95\%CI 1.06\sim 77.50, P=0.044$)是WD患者癫痫发作的独立危险因素(见表3)。



注:A,脑型患者,男,39岁,首发症状为癫痫发作,T₂WI序列示双侧壳核长T₂异常信号;B,脑型患者,女,26岁,首发症状及为癫痫发作,T₂WI序列示双侧额叶皮质长T₂信号;C,肝脑型患者,男,25岁,T₂WI序列示脑干长T₂异常信号。

图1 WD合并癫痫患者头部MRI异常部位

表2 两组患者头部病变部位的单因素分析[n(%)]

异常部位	研究组(n=69)	对照组(n=80)	χ ² 值	P值
壳核	47(68.1)	60(75.0)	0.867	0.352
苍白球	17(24.6)	15(18.6)	0.762	0.383
尾状核	30(43.5)	23(28.6)	3.507	0.061
丘脑	23(33.3)	22(27.5)	0.598	0.439
脑干	30(43.5)	43(53.8)	1.564	0.211
额叶	40(58.0)	18(22.5)	19.607	<0.001
顶叶	31(44.9)	20(25.0)	6.535	0.011
枕叶	3(4.3)	3(3.8)	0.034	0.853
颞叶	9(13.0)	1(1.3)	6.454	0.011

表3 影响WD患者癫痫发作因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β值	SE	Wald值	OR	95%CI	P值
额叶损伤	1.967	0.598	10.810	7.150	2.21~23.08	0.001
顶叶损伤	-0.671	0.614	1.198	0.510	0.15~1.70	0.274
颞叶损伤	2.205	1.095	4.057	9.070	1.06~77.50	0.044
常量	-0.797	0.233	11.691	0.450		0.001

3 讨论

脑型WD常见症状以锥体外系症状为主,临床以震颤、肌张力障碍、舞蹈样动作多见^[11,12]。此外,脑型WD患者也存在癫痫发作的可能,既往研究报道癫痫可发生于WD患者病程的任何阶段^[8]。胡纪源等^[6]报道了155例WD合并癫痫患者,其中男性116例,女性39例,平均年龄(19.39±4.30)岁。Wang等^[4]报道了13例伴癫痫全面发作的WD患者,其中男性9例,女性4例。本研究69例男性43例(62.3%),女性26例(37.7%),患者就诊年龄为(29.46±8.58)岁,平均病程为(15.16±7.96)年。与以往研究比较,本研究WD合并癫痫

患者的平均就诊年龄更大(29.46±8.58)岁,平均病程较长,可能与样本量有关,具体原因有待进一步研究证实。

铜异常沉积于基底节区是WD患者最典型的脑损伤表现,通常表现为双侧基底节区对称异常信号^[13-15],Yu等^[16]报道了364例WD患者头部影像学异常MRI表现,病变部位主要集中在壳核、脑桥、丘脑等部位,壳核损伤占81.0%。Sinha等^[17]报道93例有症状患者的脑部MRI均异常,壳核损伤占72%,其次是尾状核(61%)、丘脑(58%)等部位。在本研究中69例WD合并癫痫患者中,最常见部位仍是壳核,47例(68.1%)的患者出现壳核损伤,这与既往文献报道基本一致。

Kalita等^[18]报道发现WD合并癫痫的患者皮质下和小脑受累比非癫痫发作患者更常见。Wang等^[4]报道了伴全面性癫痫发作的中国WD患者13例,额叶[13例(100%)]是最常见的异常病灶部位。本研究显示,额叶、颞叶及顶叶病灶与WD患者发生癫痫相关,而两组患者之间的小脑损伤差异无统计学意义,这可能受人群选择与疾病阶段的影响。既往研究可能纳入了更多处于疾病晚期的患者,其小脑损伤程度普遍较重且常与广泛的皮质下损害并存,而本研究选取的患者可能处于病程的初期阶段,小脑损害并未显著。有研究发现铜离子能直接作用于神经元与神经胶质细胞,不仅干扰其正常代谢功能,更可介导氧化应激反应并促进促炎细胞因子释放,从而导致脑组织损伤^[18]。大脑皮质,尤其对氧化损伤敏感的额叶与颞叶区域,在此过程中更易受累^[19]。这些区域的皮质内部及皮质与丘脑等皮下结构间,存在着广泛而复杂的纤维联系且富含固有兴奋性的锥体神经元。因此,当铜离子在此异常沉积引发皮质损伤后,极易破坏局部兴奋-抑制平衡,促使神经元产生异常同步化放电;而既存的密集神经网络则为此类异常放电的快速传播与泛化提供了结构性基础,最终导致癫痫发作^[20,21]。

本研究结果显示,额叶及颞叶损伤是WD患者继发癫痫发作的独立危险因素,这一发现在WD相

关癫痫的文献中尚未见系统报道。但是皮质受累已被多种病因研究(如创伤、肿瘤、脑血管病等)证明是继发性癫痫的常见危险因素^[22-24],颞叶也是成人最常见的局灶性癫痫起源区之一^[25],因此癫痫发作可能与其MRI上显示的特定皮质损伤区域紧密相关。对于新诊断或随访中的WD患者,尤其是头部MRI提示存在颞叶、颞叶异常信号的患者,临床医生应将其视为癫痫发作的高危人群,详细询问有无癫痫先兆或发作史,并考虑进行24 h动态EEG监测,EEG是监测颅内放电活动最直观、便捷的标准,在癫痫的诊断和管理中继续发挥着核心作用^[26]。对于已发生癫痫的WD患者,既往研究发现规范驱铜治疗加以合理选择抗癫痫发作药物(antiseizure medication, ASM)可有效改善预后^[6,7]。头部MRI应作为WD患者,特别是有神经系统症状患者的常规检查。

本研究存在以下局限性,虽然Logistic回归分析提示颞叶损伤可能是癫痫发作的独立危险因素($OR=9.07$, $95\%CI$ 1.06~77.50, $P=0.044$),但其95%置信区间范围较宽,这可能与样本量有限相关,未来有必要开展大样本研究,以验证与癫痫发作风险之间的关联。总之,WD合并癫痫的患者脑损伤最常见部位仍是壳核,颞叶和颞叶损伤是WD患者发生癫痫的独立神经影像学危险因素。因此,建议对所有新诊断的WD患者进行详细的头部MRI评估,并对存在上述皮质异常的患者进行癫痫风险的早期识别和长期监测,以期改善患者总体预后。

伦理学声明:本研究方案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(26)],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:林静负责论文设计、撰写论文、研究过程的实施;夏婧、邵杰、明青青负责数据收集、统计学分析、绘制图表;付晓明、高天负责文献收集、论文修改;喻绪恩负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

[1] Roberts EA, Schilsky ML. Current and emerging issues in Wilson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(10): 922-938.
 [2] Mohr I, Pfeiffenberger J, Eker E, et al. Neurological worsening in Wilson disease—clinical classification and outcome[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 321-328.
 [3] Sachan M, Kushwaha S, Ahmad Tarfarosh SF, et al. A quandary of cuprum—Wilson's disease disguising as progressive myoclonic epilepsy[J]. *Cureus*, 2017, 9(1): e951.
 [4] Wang RM, Yu H, Yang GM, et al. Clinical features and outcome of Wilson's disease with generalized epilepsy in Chinese patients[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(8): 842-850.
 [5] Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, et al. Spectrum of epilepsy in Wilson's disease with electroencephalographic, MR imaging and

pathological correlates[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 291(1-2): 44-51.
 [6] 胡纪源, 王共强, 程楠, 等. 肝豆状核变性合并癫痫的表现和中西医结合治疗的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(9): 793-797.
 [7] Pestana Knight EM, Gilman S, Selwa L. Status epilepticus in Wilson's disease[J]. *Epileptic Disord*, 2009, 11(2): 138-143.
 [8] Dening TR, Berrios GE, Walshe JM. Wilson's disease and epilepsy[J]. *Brain*, 1988, 111(5): 1139-1155.
 [9] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经遗传病学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(8): 566-569.
 [10] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
 [11] Kane N, Acharya J, Beniczky S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017[J]. *Clin Neurophysiol Pract*, 2017, 2: 170-185.
 [12] Schilsky ML. Wilson disease: Diagnosis, treatment, and follow-up[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(4): 755-767.
 [13] Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, et al. Wilson disease: Description of 282 patients evaluated over 3 decades[J]. *Medicine*, 2007, 86(2): 112-121.
 [14] 赵铁牛, 练远书, 胡雪梅, 等. 肝型和脑型肝豆状核变性的临床及MRI分析[J]. *磁共振成像*, 2021, 12(3): 1-5.
 [15] 刘勇, 薛鹏, 马秀华, 等. 脑型肝豆状核变性MRI诊断价值[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(8): 94-95.
 [16] Yu XE, Gao S, Yang RM, et al. MR imaging of the brain in neurologic Wilson disease[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(1): 178-183.
 [17] Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, et al. Wilson's disease: Cranial MRI observations and clinical correlation[J]. *Neuroradiology*, 2006, 48(9): 613-621.
 [18] Kalita J, Kumar V, Parashar V, et al. Neuropsychiatric manifestations of Wilson disease: Correlation with MRI and glutamate excitotoxicity[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(11): 6020-6031.
 [19] 闫玲玲, 罕迦尔别克·库锐, 哈丽玛·马太提, 等. 伴海马硬化性颞叶癫痫患者皮质及皮质下形态学特征的变化及评价[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2025, 28(5): 552-557.
 [20] Prasad AN, Levin S, Rupar CA, et al. Menkes disease and infantile epilepsy[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(10): 866-876.
 [21] Thompson AE, Thompson PD. Frontal lobe motor syndromes[J]. *Handb Clin Neurol*, 2023, 196: 443-455.
 [22] 王艳丽. 脑梗死后癫痫发作的临床特点及相关危险因素分析[D]. 青岛: 青岛大学, 2024.
 [23] Karlander M, Håkansson S, Ljungqvist J, et al. Risk of epilepsy following a first posttraumatic seizure: A register-based study[J]. *Neurol Clin Pract*, 2025, 15(1): e200409.
 [24] 强召展. 儿童脑肿瘤继发性癫痫的临床特点分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
 [25] 王薇薇, 吴逊. 颞叶底面: 解剖、生理和癫痫[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2025, 42(8): 693-696, 770.
 [26] Gavaret M, Ifimovici A, Pruvost-Robieux E. EEG: Current relevance and promising quantitative analyses[J]. *Rev Neurol*, 2023, 179(4): 352-360.

引证本文:林静,夏婧,邵杰,等. 肝豆状核变性合并癫痫患者头部MRI特征及癫痫发作危险因素分析[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2026,43(2):110-113.