

文章编号:1003-2754(2026)02-0114-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2026.0020

# 脑型肝豆状核变性两种 *ATP7B* 基因突变型的临床特征与头部 MRI 对比研究

石永光<sup>1</sup>, 李焕楠<sup>1,2</sup>, 沙从波<sup>1</sup>, 付晓明<sup>1,2</sup>, 宋彬<sup>1</sup>, 王共强<sup>1,2</sup>

**摘要:** **目的** 通过脑型肝豆状核变性(又称 Wilson 病, WD) *ATP7B* 基因突变型的临床特征与头部 MRI 对比分析,探索两种突变类型的临床症状与影像学表现之间的关联。**方法** 选择 2014 年 5 月—2025 年 5 月在安徽中医药大学神经病学研究所附属医院住院的 p. Arg778Leu 或 p. Pro992Leu 纯合突变类型的脑型 WD 患者,回顾性收集并分析患者的人口统计学资料、临床表现、血清学指标及头部 MRI 数据,比较两种突变类型的脑型 WD 的差异。**结果** 本研究共入组 103 例脑型 WD 患者,其中 p. Arg778Leu 突变型 WD 65 例, p. Pro992Leu 突变型 WD 38 例, p. Arg778Leu 和 p. Pro992Leu 两种突变类型 WD 的人口学、临床表现及血清学大部分指标无差异,而头部影像学表现有明显差异,尤其是 p. Arg778Leu 突变型 WD 损害丘脑( $\chi^2=17.834, P<0.001$ )、中脑( $\chi^2=12.579, P<0.001$ )和桥脑( $\chi^2=10.605, P=0.001$ )较 p. Pro992Leu 突变型 WD 差异有统计学意义。多因素分析结果显示上述差异仍有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** WD 的人口学、临床特征及血清学与基因突变类型无关,头部 MRI 表现与其基因突变类型有关,其中 *ATP7B* 基因 p. Arg778Leu 纯合突变型更易累及丘脑、中脑和桥脑。

**关键词:** 肝豆状核变性; *ATP7B* 突变; 基因型; 头部 MRI

中图分类号:R742.4 文献标识码:A

## Comparison of clinical and cranial magnetic resonance imaging features between patients with different *ATP7B* mutations of neurological hepatolenticular degeneration

SHI Yongguang<sup>1</sup>, LI Huannan<sup>1,2</sup>, SHA Congbo<sup>1</sup>, FU Xiaoming<sup>1,2</sup>, SONG Bin<sup>1</sup>, WANG Gongqiang<sup>1,2</sup>. (1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China; 2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

**Abstract: Objective** To compare the clinical and cranial magnetic resonance imaging (MRI) features of neurological hepatolenticular degeneration (also known as Wilson disease, WD) with two different *ATP7B* gene mutations, and to investigate the association between the clinical and cranial MRI features in patients with the two mutation types of neurological WD. **Methods** The neurological WD patients with p. Arg778Leu or p. Pro992Leu homozygous mutation who were hospitalized in Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, from May 2014 to May 2025 were enrolled, and a retrospective analysis was performed for their demographic data, clinical manifestations, serological markers, and cranial MRI data to compare the differences between the two mutation types of neurological WD. **Results** A total of 103 neurological WD patients were enrolled, among whom there were 65 patients with p. Arg778Leu-mutant WD and 38 patients with p. Pro992Leu-mutant WD. There were no significant differences in demographics, clinical manifestations, and most serological markers between the two mutation types of WD, while there was a significant difference in cranial MRI findings between two groups, with significant differences in the damage of the thalamus ( $\chi^2=17.834, P<0.001$ ), the midbrain ( $\chi^2=12.579, P<0.001$ ), and the pons ( $\chi^2=10.605, P=0.001$ ) between the patients with p. Arg778Leu-mutant WD and those with p. Pro992Leu-mutant WD, and the multivariate analysis also showed significant differences in the above indicators ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Demographic data, clinical manifestations, and serological markers are not associated with gene mutation types in neurological WD, while cranial MRI manifestations are associated with gene mutation types, among which p. Arg778Leu mutation of the *ATP7B* gene is more likely to involve the thalamus, the midbrain, and the pons.

**Key words:** Hepatolenticular degeneration; *ATP7B* mutation; Genotype; Cranial magnetic resonance imaging

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration), 又称 Wilson 病(Wilson disease, WD), 是一种可以治疗的常染色体隐性遗传铜代谢障碍性疾病<sup>[1,2]</sup>, 由 *ATP7B* 基因突变所致铜转运及排出障碍, 导致铜在肝脏、脑、肾脏等器官过度沉积, 临床主要表现为肝脏及脑损伤相关症状<sup>[3,4]</sup>。随着医疗技术的发展, 目

前 WD 的诊断问题基本得到解决<sup>[5]</sup>, 肝移植的应用和

收稿日期:2025-09-25; 修订日期:2025-12-30

基金项目:安徽省高等学校科学研究重点项目(2023AH050793)

作者单位:(1. 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; 2. 安徽中医药大学, 安徽合肥 230012)

通信作者:王共强, E-mail: neurodoctor120@ahtcm.edu.cn

发展,肝型WD患者或重症肝型WD的疗效也有很大的提高<sup>[6,7]</sup>,但脑型WD治疗一直是临床医生期待解决的难题。脑型WD临床症状复杂化,脑损害部位多样,致死率、致残率高,严重影响WD患者的生活质量<sup>[8-11]</sup>,目前WD的经典药物是青霉胺和曲恩汀,但这些药物治疗脑型WD过程中有25%~40%的神经症状加重,且难以恢复,严重影响预后<sup>[12-14]</sup>。众多研究证实WD的脑损害可能存在多种机制<sup>[15-17]</sup>,但ATP7B基因突变是其根本原因。

WD的ATP7B基因突变类型有明显的地域、种族差异,如欧洲ATP7B基因突变类型最多见的是H1069Q(46.9%),其次是p767P-fs(2.85%)<sup>[18]</sup>;美洲ATP7B基因突变类型最多见的是His1070Gln(28%)<sup>[19]</sup>,其次是Gly1267Lys(10%);但在中国ATP7B基因突变类型最多见的是p.Arg778Leu(31.8%),其次是p.Pro992Leu(18.54%)<sup>[20]</sup>。故本研究旨在以ATP7B基因两种突变类型为切入点与头部MRI之间的关系,以期为脑型WD的诊疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2014年5月—2025年5月在安徽中医药大学神经病学研究所附属医院住院的p.Arg778Leu和p.Pro992Leu纯合突变类型的脑型WD患者。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 WD的诊断标准

(1)家族遗传:父母双亲,有兄弟姐妹患有WD或有兄弟姐妹死于不明原因的肝病。

(2)存在锥体外系症状,如肌张力障碍,帕金森病,舞蹈病,扭转痉挛,或肝脏症状。

(3)肉眼可见的凯-弗环(Kayser-Fleischer ring,简称K-F环)或用裂隙灯检查阳性。

(4)血浆铜蓝蛋白水平 $<2.16 \mu\text{mol/L}$ 或血清铜氧化酶水平 $<0.20$ 光密度单位(optical density unit, OD)。

(5)尿铜排泄 $>1.6 \mu\text{mol}/24 \text{h}$ 。

(6)通过穿刺活检肝铜浓度 $>250 \mu\text{g/g}$ 。

同时符合标准(1)和标准(4)或同时符合标准(2)和标准(4)的参与者被诊断为有症状的WD。同时符合标准(3)和标准(5)的参与者,仅符合标准4或仅符合标准(6)被诊断为无症状WD。本研究仅纳入有症状的WD患者<sup>[14,21,22]</sup>。

1.2.2 入组标准 (1)符合WD的诊断标准;(2)临床以脑损伤相关神经症状为主,如肌张力障碍、震颤,舞蹈样动作等不自主运动为主要症状,且

有头部MRI显示1个或1个以上部位损伤证据<sup>[22]</sup>;(3)基因检查显示ATP7B基因p.Arg778Leu或p.Pro992Leu纯合突变类<sup>[20]</sup>。

1.2.3 临床资料比较 对符合入组标准的脑型WD患者进行回顾性统计人口学、临床表现、血清学指标及头部MRI资料,比较两种突变类型的脑型WD的上述指标差异。

1.2.4 统计学方法 分类资料的描述采用样本量(%)来表示,资料间的比较采用 $\chi^2$ 检验(或精确概率法);符合正态分布的定量资料的描述采用 $(\bar{x} \pm s)$ 来表示,分析采用两独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布的定量资料采用中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]来表示,分析采用非参数检验。对于单因素有意义的变量进行多因素Logistic回归分析。本研究分析主要使用SPSS 16.0和Graphpad 5.0。

## 2 结果

2.1 人口学和临床特征在两种ATP7B基因突变类型WD比较

本研究共入组103例脑型WD患者,其中p.Arg778Leu基因纯合突变型WD 65例,p.Pro992Leu基因纯合突变型WD 38例,男65例,女38例,p.Arg778Leu和p.Pro992Leu两种基因纯合突变型WD的人口学资料、临床表现指标差异无统计学意义(见表1)。

2.2 头部MRI在两种ATP7B基因突变类型WD比较

两种ATP7B基因纯合突变型WD的头部MRI表现比较,壳核、苍白球、尾状核、大脑皮质和小脑损害无差异,但p.Arg778Leu基因型WD损害丘脑( $\chi^2=17.834, P<0.001$ )、中脑( $\chi^2=12.579, P<0.001$ )、桥脑( $\chi^2=10.605, P=0.001$ )和脑萎缩( $\chi^2=4.186, P=0.041$ )较p.Pro992Leu基因型WD差异有统计学意义(见表2)。

2.3 血清学指标在两种突变类型WD比较

两种基因型WD的血清学比较,血铜生化、肝功能和肾功能中,除了白蛋白(albumin, ALB)( $Z=2.239, P=0.025$ )有统计学意义外,其他血清学指标差异均无统计学意义(见表3)。

2.4 两种突变类型多因素分析

对于单因素有意义的变量进行多因素Logistic回归分析,发现血清学指标的ALB( $P=0.068$ )和头部MRI的脑萎缩( $P=0.392$ )无差异,但丘脑( $P<0.001$ )、中脑( $P=0.043$ )和桥脑( $P=0.004$ )均有统计学意义(见表4)。

表1 两种突变类型的脑型肝豆状核变性患者的人口学和临床特征结果

项目	p. Arg778Leu(n=65)	p. Pro992Leu(n=38)	统计值	P值
性别[n(%)]			$\chi^2=0.000$	0.993
男	41(63.1)	24(63.2)		
女	24(36.9)	14(36.8)		
年龄[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), 岁]	15.0(11.5, 19.0)	16.0(11.8, 19.3)	Z=0.798	0.425 <sup>b</sup>
病程[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), 年]	2.0(1.0, 4.0)	2.0(1.8, 3.0)	Z=0.612	0.540 <sup>b</sup>
首发症状[n(%)]				0.056 <sup>a</sup>
肌张力障碍	42(64.6)	15(39.5)		
震颤	14(21.5)	16(42.1)		
舞蹈	3(4.6)	4(10.5)		
精神症状	6(9.2)	3(7.9)		
肝脏[n(%)]			$\chi^2=1.303$	0.254
脂肪肝	11(16.9)	10(26.3)		
肝硬化	54(83.1)	28(73.7)		
胆囊[n(%)]			$\chi^2=0.299$	0.861
正常	25(38.5)	16(42.1)		
慢性胆囊炎	29(44.6)	17(44.7)		
胆囊结石	11(16.9)	5(13.2)		
脾脏[n(%)]			$\chi^2=2.718$	0.099
正常	10(15.4)	11(28.9)		
肿大	55(84.6)	27(71.1)		
肾脏[n(%)]				0.378 <sup>a</sup>
正常	25(38.5)	20(52.6)		
肝豆状核变性相关性肾病	33(50.8)	15(39.5)		
肾结石	7(10.8)	3(7.9)		
K-F环[n(%)]				0.763 <sup>a</sup>
阳性	56(86.2)	34(89.5)		
阴性	9(13.8)	4(10.5)		

注：a, Fisher精确概率法求得P值；b, 非参数检验Z值。

表2 两种突变类型的脑型肝豆状核变性患者的影像学结果[n(%)]

项目	p. Arg778Leu(n=65)	p. Pro992Leu(n=38)	$\chi^2$ 值	P值
壳核			0.272	0.602
正常	11(16.9)	8(21.1)		
异常	54(83.1)	30(78.9)		
苍白球				0.098 <sup>a</sup>
正常	63(96.9)	33(86.8)		
异常	2(3.1)	5(13.2)		
尾状核				0.066 <sup>a</sup>
正常	60(92.3)	30(78.9)		
异常	5(7.7)	8(21.1)		
丘脑			17.834	<0.001
正常	56(86.2)	18(47.4)		
异常	9(13.8)	20(52.6)		
中脑			12.579	<0.001
正常	34(52.3)	33(86.8)		
异常	31(47.7)	5(13.2)		
桥脑			10.605	0.001
正常	30(46.2)	30(78.9)		
异常	35(53.8)	8(21.1)		
脑叶损伤				1.000 <sup>a</sup>
正常	57(87.7)	34(89.5)		
异常	8(12.3)	4(10.5)		
脑萎缩			4.186	0.041
正常	52(80.0)	36(94.7)		
异常	13(20.0)	2(5.3)		
小脑				0.707 <sup>a</sup>
正常	61(93.8)	35(92.1)		
异常	4(6.2)	3(7.9)		

注：a, Fisher精确概率法求得P值。

表3 两种突变类型的脑型肝豆状核变性患者的血清学结果

项目	p. Arg778Leu(n=65)	p. Pro992Leu(n=38)	统计值	P值
血清铜[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),μmol/L]	2.2 (1.7, 3.5)	2.3 (1.8, 3.3)	Z=0.062	0.951
铜氧化酶[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),OD]	0.03 (0.02, 0.04)	0.03 (0.02, 0.04)	Z=1.224	0.221
铜蓝蛋白[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mg/L]	46.8 (37.0, 57.3)	44.3 (35.0, 54.5)	Z=0.670	0.503
肝功能				
总胆红素[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),μmol/L]	13.4 (10.1, 21.8)	15.2 (12.0, 18.3)	Z=0.342	0.733
直接胆红素[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),μmol/L]	4.2 (2.4, 5.9)	3.8 (2.8, 4.8)	Z=0.383	0.702
总蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	66.75±5.35	68.61±6.11	Z=1.613	0.110
白蛋白[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),g/L]	43.8 (40.9, 46.5)	45.2 (43.8, 47.9)	Z=2.239	0.025
球蛋白[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),g/L]	23.0 (20.2, 25.1)	22.8 (20.4, 24.9)	Z=0.232	0.816
谷丙转氨酶[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),μ/L]	24.0 (16.0, 38.0)	24.5 (12.5, 39.0)	Z=0.417	0.677
肾功能				
尿素氮[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	4.7 (3.5, 5.5)	4.9 (4.0, 5.3)	Z=0.263	0.792
肌酐[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),μmol/L]	48.3 (40.6, 70.2)	50.9 (39.5, 62.6)	Z=1.063	0.288

表4 两种突变类型的脑型肝豆状核变性患者的多因素分析结果

变量	β值	OR(95%CI)	P值
丘脑	2.581	13.214 (3.534~49.413)	<0.001
中脑	-1.368	0.255 (0.068~0.956)	0.043
桥脑	-1.874	0.154 (0.043~0.551)	0.004
脑萎缩	-0.749	0.473 (0.085~2.630)	0.392
白蛋白	0.115	1.122 (0.992~1.270)	0.068

### 3 讨论

WD患者以神经精神症状为主要临床表现约占40%~50%<sup>[23]</sup>,头部MRI异常发现率约为64.2%<sup>[24]</sup>,神经精神症状为主要症状的脑型WD患者病情相对较重,严重影响了患者预后,但众多研究显示,脑型WD患者药物治疗的疗效远不如非脑型患者,2008年美国WD指南<sup>[14]</sup>明确指出,驱铜药物对已出现严重脑损伤的WD患者往往疗效不佳,预后较差,因此,脑型WD患者的治疗至今依然是临床医师亟待解决的难题<sup>[25]</sup>。本团队报道1222例WD患者ATP7B基因测序结果,有88种突变形式,突变类型最多见的是p. Arg778Leu(31.8%),其次是p. Pro992Leu(18.54%)等<sup>[20]</sup>,故研究ATP7B基因的p. Arg778Leu和p. Pro992Leu突变类型与临床及头部MRI之间的关系,对脑型WD的诊疗有重要意义。

自从WD的病变基因被证实,众多研究试图通过基因学角度解释其病情的个体差异,如性别对WD的影响等<sup>[24]</sup>,有研究显示WD的年龄、性别与基因突变类型无关<sup>[18]</sup>。本组资料ATP7B基因的p. Arg778Leu和p. Pro992Leu突变类型不仅与性别、年龄无关,与脑损伤的首发症状,肝、胆、脾及肾脏损伤,和角膜K-F环均无差异,进一步证实WD人口学特征和临床表现与基因突变类型无关。

头部MRI检查是WD的一项重要检查<sup>[26-29]</sup>,众

多有关WD的头部MRI检查研究均提示壳核是其损伤最常见部位<sup>[22,27,30]</sup>,头部的损伤与其病程、年龄等均有关<sup>[22]</sup>。迄今未见ATP7B基因突变类型与头部MRI的相关研究,本组资料显示壳核损伤在两种突变类型之间无差异,但p. Arg778Leu基因型WD损害丘脑( $\chi^2=17.834, P<0.001$ )、中脑( $\chi^2=12.579, P<0.001$ )、桥脑( $\chi^2=10.605, P=0.001$ )和脑萎缩( $\chi^2=4.186, P=0.041$ )较p. Pro992Leu基因型WD相比差异有统计学意义,提示头部损伤部位不同可能是ATP7B基因突变类型的特异性标志,有待更多的研究来证实。

WD的血清学指标对其诊断及疗效指标的判断有重要价值<sup>[31-34]</sup>,但与基因突变类型的相关性未见报道。本组资料中血铜生化,肝功能和肾功能,在两种不同基因突变类型单因素分析提示除ALB外,其他指标与基因突变类型均无关,而进一步多因素分析发现ALB与基因突变类型也无关,故WD的血清学指标与基因突变类型无关。

最后,对于单因素有意义的变量进行多因素Logistic回归分析,发现脑萎缩和ALB与基因突变类型无关,但丘脑( $P<0.001$ )、中脑( $P=0.043$ )和桥脑( $P=0.004$ )与基因突变类型有关,是否提示丘脑、中脑和桥脑损伤是ATP7B基因p. Arg778Leu突变型的特征性影像学表现,有待于进一步的研究。本研究存在的缺陷是仅研究了中国最常见的两种基因突变类型与临床及头部MRI的研究,未对中国人群ATP7B基因所有突变类型进行全面分析,没有与欧洲、美洲的最常见突变类型的临床特征及头部MRI比较和Meta分析。

综上所述,WD的人口学特征、临床特征、血清学指标与ATP7B基因突变类型无明显相关性,头部MRI表现与其基因突变类型有关,其中ATP7B基因p. Arg778Leu纯合突变型更易累及丘脑、中脑和桥脑。

**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的伦理委员会审批(批号: 2024-SYSFYSY-17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:** 石永光负责论文初步设计、数据收集、撰写论文; 沙从波、宋彬负责指导研究方案、论文设计; 李焕楠负责统计学分析、绘制图表; 付晓明负责原始数据提供和查找; 王共强负责提出研究选题、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 103-113.
- [2] Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 21.
- [3] Yang W, Yang Y, Wang H, et al. Clinical and genetic characterization of patients with late onset Wilson's disease[J]. *NPJ Genom Med*, 2024, 9(1): 71.
- [4] Wright CF, Campbell P, Eberhardt RY, et al. Genomic diagnosis of rare pediatric disease in the United Kingdom and Ireland[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(17): 1559-1571.
- [5] Schilsky ML. Wilson disease: Diagnosis, treatment, and follow-up[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(4): 755-767.
- [6] Harada M. Management for acute liver failure of Wilson disease: Indication for liver transplantation[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(4): 281-282.
- [7] Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1428-1455.
- [8] Litwin T, Dušek P, Członkowska A. Symptomatic treatment of neurological symptoms in Wilson disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 142: 211-223.
- [9] Litwin T, Dzieżyc K, Karliński M, et al. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 355(1-2): 162-167.
- [10] Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1184: 173-187.
- [11] Lucato LT, Otaduy MCG, Barbosa ER, et al. Proton MR spectroscopy in Wilson disease: Analysis of 36 cases[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(5): 1066-1071.
- [12] Di Dato F, Iorio R. Wilson disease: Many guidelines but still many unsolved doubts[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(1): 139-140.
- [13] Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study[J]. *Gut*, 2007, 56(1): 115-120.
- [14] Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update[J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 2089-2111.
- [15] Dong Y, Shi SS, Chen S, et al. The discrepancy between the absence of copper deposition and the presence of neuronal damage in the brain of *Atp7b* (-/-) mice[J]. *Metallomics*, 2015, 7(2): 283-288.
- [16] Rihel J. Copper on the brain[J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(7): 638-639.
- [17] Bulcke F, Santofimia-Castaño P, Gonzalez-Mateos A, et al. Modulation of copper accumulation and copper-induced toxicity by antioxidants and copper chelators in cultured primary brain astrocytes[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, 32: 168-176.
- [18] Ferenci P, Stremmel W, Członkowska A, et al. Age and sex but not *ATP7B* genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1464-1476.
- [19] Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, et al. The Wilson disease gene: Spectrum of mutations and their consequences[J]. *Nat Genet*, 1995, 9(2): 210-217.
- [20] 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.
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease[J]. *J Hepatol*, 2025: S0168-8278(24)02706-5.
- [22] 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.
- [23] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease[J]. *Lancet*, 2007, 369(9559): 397-408.
- [24] Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A, et al. The effect of gender on brain MRI pathology in Wilson's disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(1): 69-75.
- [25] Walshe JM. History of Wilson's disease: 1912 to 2000[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(2): 142-147.
- [26] van Wassenae-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A, et al. Wilson disease: Findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation[J]. *Radiology*, 1996, 198(2): 531-536.
- [27] Moura J, Pinto C, Freixo P, et al. Correlation between neuroimaging, neurological phenotype, and functional outcomes in Wilson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(7): 3201-3208.
- [28] Park HK, Lee JH, Lee MC, et al. Teaching NeuroImages: MRI reversal in Wilson disease with trientine treatment[J]. *Neurology*, 2010, 74(17): e72.
- [29] Kumar N, Kumar D. Teaching Video NeuroImages: Myoclonus as the presenting feature of Wilson disease[J]. *Neurology*, 2019, 92(14): e1667-e1668.
- [30] Das M, Misra UK, Kalita J. A study of clinical, MRI and multimodality evoked potentials in neurologic Wilson disease[J]. *Euro J Neurology*, 2007, 14(5): 498-504.
- [31] Seo GH, Kim YM, Oh SH, et al. Biochemical and molecular characterisation of neurological Wilson disease[J]. *J Med Genet*, 2018, 55(9): 587-593.
- [32] Chen X, Xing S, Feng Y, et al. Early stage transplantation of bone marrow cells markedly ameliorates copper metabolism and restores liver function in a mouse model of Wilson disease[J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11: 75.
- [33] Merle U, Weiss KH, Eisenbach C, et al. Truncating mutations in the Wilson disease gene *ATP7B* are associated with very low serum ceruloplasmin oxidase activity and an early onset of Wilson disease[J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 8.
- [34] Shribman S, Poujois A, Bandmann O, et al. Wilson's disease: Update on pathogenesis, biomarkers and treatments[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(10): 1053-1061.

引证本文: 石永光, 李焕楠, 沙从波, 等. 脑型肝豆状核变性两种 *ATP7B* 基因突变型的临床特征与头部 MRI 对比研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2026, 43(2): 114-118.