

# 基于实时三维超声心动图技术评估 Wilson 病患者心脏结构和功能的临床研究



扫描二维码  
查看原文

张宇<sup>1,2</sup>, 汪美霞<sup>1,3\*</sup>, 张静<sup>1</sup>, 王飞<sup>1,2</sup>, 李中磊<sup>1,2</sup>, 张艳云<sup>1,2</sup>, 蒋真真<sup>1,2</sup>

**【摘要】** 背景 Wilson 病 (WD) 是一种较为罕见的引起铜排泄障碍的常染色体隐性遗传病, 以肝脏和 / 或神经精神症状为主要临床表现, 但随着受累器官和病情轻重程度的不同而呈现多元化, 铜在全身各器官及系统中均有蓄积, 导致出现其他 (通常较轻) 临床症状, 包括 Kayser-fleischer 环 (K-F)、溶血性疾病、肾功能受损、骨代谢异常、心肌炎、心律失常等器官和系统损伤。近年来, 随着对 WD 的深入研究, 人们发现其可能引起不同程度心脏损伤, 甚至可带来致命性心脏疾病。迄今为止, 临床上尚未将评估 WD 患者的心血管系统情况纳入其常规检测项目之中。因此, 早期重视和干预 WD 患者的亚临床心脏病变, 对 WD 患者的治疗和预后具有深远意义。**目的** 本研究基于实时三维超声心动图 (RT-3DE) 技术联合心电图 (ECG)、心肌损伤标志物等临床常用血清学指标观察 WD 患者的心脏结构和功能的动态变化, 旨在为评估 WD 早期心脏受累提供客观化影像学 and 血清学依据, 以便及时干预 WD 患者早期亚临床心脏损害。**方法** 选取 2021 年 10 月—2022 年 10 月于安徽中医药大学第一附属医院脑病中心就诊的 WD 患者 60 例 (WD 组), 选取同期 60 名健康体检者作为健康对照组。WD 患者根据其临床症状分为脑型 WD (以神经精神症状为主) 和肝型 WD (以肝脏症状为主)。记录两组 ECG、RT-3DE 相关参数及心肌损伤血清标志物包括同型半胱氨酸 (Hey)、胱抑素 C (CysC)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、氨基末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP) 及血清总胆红素 (TBIL) 等指标。**结果** (1) WD 患者中有 37 例心电图结果显示至少存在一处异常, 而健康对照组受试者仅有 14 例异常, 两组 ECG 结果异常比例比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ); 与健康对照组相比: WD 组心率 (HR)、QRS、QT、校正后的 QT (QTc) 间期提高, 而 P-R 缩短 ( $P<0.01$ )。 (2) WD 患者 RT-3DE 结果异常有 23 例, 而健康对照组有 10 例异常; 两组 RT-3DE 结果异常比例比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ); WD 组左心房前后径 (LAD)、E/E'、舒张末期容量 (EDV)、收缩末期容量 (ESV)、肺动脉压力 (PAP) 增加, E'、射血分数 (EF)、每分钟搏出量值 (SV) 降低 ( $P<0.01$ ); (3) 与健康对照组相比, WD 组血清学指标中 Hey、TBIL、CysC、cTnI 指标升高 ( $P<0.01$ )。 (4) 与肝型 WD 患者相比, 脑型 WD 患者 QRS、QT、QTc 指标升高 ( $P<0.05$ ), 脑型 WD 患者 LAD、室间隔厚度 (IVST)、左心室内径 (LVD)、ESV、EDV 参数升高, 而 SV 降低 ( $P<0.05$ ), 脑型 WD 患者 Hey、CysC、cTnI 参数升高 ( $P<0.01$ )。**结论** WD 患者中没有发现任何严重结构性心脏病的特征, 但与健康对照组相比, WD 患者更易出现亚临床心脏损害; 特别是与肝型 WD 组相比, 脑型 WD 发生亚临床心脏功能障碍、心室重构和心肌纤维化风险更高。RT-3DE 技术评估 WD 患者心脏功能价值较高。

**【关键词】** 肝豆状核变性; Wilson 病; 超声心动描记术, 三维; 心脏受累; 实时三维超声心动图

**【中图分类号】** R 742.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0128

**【引用本文】** 张宇, 汪美霞, 张静, 等. 基于实时三维超声心动图技术评估 Wilson 病患者心脏结构和功能的临床研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (29): 3689-3697. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0128. [www.chinagp.net]

ZHANG Y, WANG M X, ZHANG J, et al. Evaluation of cardiac structure and function in patients with Wilson disease based on RT-3DE: a clinical study [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (29): 3689-3697.

## Evaluation of Cardiac Structure and Function in Patients with Wilson Disease Based on RT-3DE: a Clinical Study

ZHANG Yu<sup>1,2</sup>, WANG Meixia<sup>1,3\*</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>, WANG Fei<sup>1,2</sup>, LI Zhonglei<sup>1,2</sup>, ZHANG Yanyun<sup>1,2</sup>, JIANG Zhenzhen<sup>1,2</sup>

1.The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China

基金项目: 青年岐黄学者培养项目 (国中医药人教函〔2022〕256号); 国家自然科学基金资助项目 (81973825, 82104783); 安徽省重点研究与开发计划 (202204295107020001); 安徽省青年领军后备人才项目 (中发展〔2022〕4号); 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目 (2019XZZX-NB001)

1.230031 安徽省合肥市, 安徽中医药大学第一附属医院 2.230038 安徽省合肥市, 安徽中医药大学研究生院 3.230038 安徽省合肥市, 新安医学教育部重点实验室

\*通信作者: 汪美霞, 主任医师; E-mail: meixiawang96@sina.com

本文数字出版日期: 2023-05-26

2. Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China

3. Key Laboratory of Xin'an Medical Education Ministry, Hefei 230038, China

\*Corresponding author: WANG Meixia, Chief physician; E-mail: meixiawang96@sina.com

**【 Abstract 】 Background** Wilson disease (WD) is a rare autosomal recessive disease that causes impaired copper excretion, mainly manifested as hepatic and/or neuropsychiatric symptoms, but diversifies with the varying affected organs and severity of the disease. The accumulation of copper in various organs and systems throughout the body leads to other (usually milder) clinical symptoms such as Kayser–fleischer ring (K–F), hemolytic disease, impaired renal function, abnormal bone metabolism, myocarditis, arrhythmias, other organ and systemic damage. It has been recently found that WD may result in varying degrees of cardiac damage and even fatal cardiac disorder in extensive studies. Clinical examination of the cardiovascular system has not been included in the routine testing of WD patients. Therefore, early attention and intervention of subclinical cardiac disease in WD patients are of great significance for the treatment and prognosis. **Objective** To observe the dynamic changes in cardiac structure and function in WD patients based on real-time three-dimensional transesophageal echocardiography (RT-3DE), electrocardiogram (ECG) and serological indicators such as myocardial injury markers, so as to provide objective imaging and serological basis for the assessment of early cardiac involvement in WD and facilitating timely intervention in WD patients with early subclinical cardiac damage. **Methods** From October 2021 to October 2022, 60 patients with WD admitted to the neurological department of the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine were selected as the WD group, and 60 healthy physical examiners were selected as the control group during the same time. The included WD patients were divided into the neurologic-type (mainly manifested as neuropsychiatric symptoms) and hepatic-type (mainly manifested as hepatic symptoms) groups according to the main symptoms. ECG, RT-3DE-related parameters and serum myocardial injury markers such as homocysteine (Hcy), cystatin C (CysC), cardiac troponin I (cTnI), amino-terminal B-type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), and total serum bilirubin (TBIL) of the both groups were recorded. **Results** There were significant differences in the proportion of abnormal ECG results between the two groups, with 37 abnormal cases in the WD group and 14 abnormal cases in the control group ( $P < 0.001$ ); compared with the control group, HR, QRS duration, QT interval were increased and P–R interval were decreased in the WD group ( $P < 0.01$ ). There were significant differences in the proportion of abnormal RT-3DE results between the two groups, with 23 abnormal cases in the WD group and 10 abnormal cases in the control group ( $P < 0.001$ ); compared with the control group, LAD, E/E', EDV, ESV, PAP were increased and E', EF, SV were decreased in the WD group ( $P < 0.01$ ). Compared with the control group, Hcy, TBIL, CysC, cTnI were increased in the WD group. Compared with the hepatic-type group, QRS duration, QT interval and QTc interval were increased ( $P < 0.05$ ), LAD, IVST, LVD, ESV, EDV were increased, SV was decreased ( $P < 0.05$ ), Hcy, CysC, cTnI were increased ( $P < 0.01$ ) in the neurologic-type group. **Conclusion** No features of structural heart disease were found in WD patients, however, WD patients had a higher risk of developing subclinical cardiac damage than healthy controls. In particular, neurologic-type WD patients had a higher risk of subclinical cardiac dysfunction, ventricular remodeling, and myocardial fibrosis than hepatic-type WD patients. RT-3DE technique has high value in assessing cardiac function in WD patients.

**【 Key words 】** Hepatolenticular degeneration; Wilson disease; Echocardiography, three-dimensional; Cardiac involvement; Real time three-dimensional echocardiography

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称 Wilson 病 (Wilson disease, WD), 是一种罕见的因铜转运 P 型 ATP 酶蛋白遗传缺陷导致铜排泄异常的常染色体隐性遗传病<sup>[1-2]</sup>。由于肝脏是铜代谢的主要器官, 因此肝脏损害是 WD 患者最早和最常见的症状表现<sup>[3-4]</sup>, 当病理性的铜在体内蓄积超过肝脏储存铜的能力后, 会被释放并随血液循环在全身各器官和组织中蓄积, 导致多系统损害<sup>[5]</sup>, 特别是过多的铜沉积于心肌细胞时, 会导致心肌炎、心律失常等心脏损伤<sup>[6]</sup>。既往研究证实, WD 患者心脏铜含量平均可达  $157 \mu\text{g/g}$  (波动范围:  $79\sim 298 \mu\text{g/g}$ ), 远高于健康个体平均水平 ( $17 \mu\text{g/g}$ )<sup>[7]</sup>。据报道, 铜的积累与心脏疾病的发生、发

展有关<sup>[8]</sup>, GRANDIS 团队<sup>[9]</sup>在一项纵向队列研究中发现, WD 患者发生心力衰竭和心房颤动的风险明显高于健康群体, 这也佐证了 WD 对心脏存在潜在的不利影响。另外, WD 死亡病例报道中描述了包括心肌肥厚、心肌纤维化和心脏内小血管硬化<sup>[9-10]</sup>等不同程度的心脏病变。因此, 早期重视及干预 WD 心脏受累进程对于改善心功能和逆转心室重构及治疗 WD 具有重要的临床意义。

心血管磁共振 (cardiac magnetic resonance, CMR) 作为评估心室结构和功能的“金标准”<sup>[11]</sup>, 可对心脏组织特征进行无创分析, 特别是分析心肌细胞的水肿、纤维化和病理浸润具有优势<sup>[12]</sup>, 但其价格昂贵, 扫描时间长, 禁忌证较多, 临床可操作性较低。而随着影像

学技术的发展,心电图(electrocardiogram, ECG)和超声心动图是临床上常见用于评估心脏疾病的技术<sup>[13]</sup>。实时三维超声心动图(real-time three-dimensional echocardiography, RT-3DE)的问世标志着超声医学领域的重大突破。相较于传统的超声心动图技术,RT-3DE具有便捷、简单、实时成像等诸多优势,该技术可以快速显示出心脏的三维立体图像,快速、准确地评估心室功能、容积以及射血分数等参数的变化,是一项极具价值的临床工具。因此,可以说RT-3DE技术的出现为心脏疾病的诊断和治疗带来了革命性的变化<sup>[14-15]</sup>。更重要的是,RT-3DE测量容积具有不依赖形态假设,且与磁共振成像这一“金标准”在准确性上保持一致<sup>[16]</sup>。但ECG和RT-3DE的灵敏度难以极早期发现心肌微结构和功能的改变<sup>[17-18]</sup>,各种血清学指标可以作为辅助方法联合运用<sup>[19]</sup>。本研究旨在联合应用上述指标及技术,以实现极早期发现WD心脏受累,探究其对WD患者疾病发展和预后的预测价值,为临床常规完善心脏常规检查提供参考。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2021年10月—2022年10月安徽中医药大学第一附属医院脑病中心就诊的WD患者60例(WD组),男28例、女32例;年龄18~45岁,平均(29.4±6.9)岁;病程2~10年,平均(6.2±1.6)年。参考《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》<sup>[20]</sup>,根据WD临床症状分为肝型WD〔包括持续性血清转氨酶增高、急性或慢性肝炎、肝硬化、暴发性肝衰竭(伴或不伴溶血性贫血)〕和脑型WD(包括肌张力障碍、震颤、肢体僵硬和运动迟缓、精神行为异常及其他少见的神经精神症状<sup>[21]</sup>)。

选取同期60名健康体检者作为健康对照组。两组年龄、性别、BMI、体表面积(body surface area, BSA)和其他心血管危险因素<sup>[22]</sup>包括高血压、吸烟史、

饮酒史、血脂〔总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)〕、空腹血糖及糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。本研究已获得安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(2021MCZQ07),研究对象均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 依据《肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)》推荐应用2001年莱比锡第8届WD国际会议的诊断标准(Leipzig评分系统)<sup>[6, 23]</sup>,总分≥4分可确诊,3分为疑似诊断,≤2分则排除诊断。推荐按照其诊断流程、分步骤进行评分,一旦总分≥4分即可确认为WD,见表2。

1.3 WD患者纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合WD西医诊断标准;(2)患者均为初诊或入组前6个月未行规范性治疗;(3)获取患者和/或其监护人知情同意;(4)经心内科及神经内科医师提问,否认任何心脏相关临床症状。排除标准:(1)孕妇及哺乳期妇女;(2)合并严重的精神行为障碍;(3)既往诊断心脏病或已出现心血管系统相关症状;(4)肝硬化失代偿期,合并有食管胃底静脉曲张血管出血、腹腔积液等;(5)合并有血液系统疾病、恶性肿瘤、结缔组织疾病、感染性疾病和严重创伤等;(6)超声图像质量差,显示不佳。

1.4 方法及观察指标 RT-3DE:采用荷兰飞利浦公司的PhilipsEPIQ7C彩色多普勒超声诊断仪(型号:BOY8W7),搭配X5-1探头,频率1~5 MHz,配备实时三维超声成像系统,内置自动分析软件,检查时研究对象均采取左侧卧位,嘱其持续平稳呼吸,并同步记录心电图信息,随时调整好探头位置及角度以便充分暴露心内膜。随后,将三维探头置于第5肋间隙左锁骨中线内侧0.5~1.0 cm处,选取成像清晰的心尖四腔心切面,再将整个左室腔置于图像中心点位置,被检查者被告

表1 WD组与健康对照组两组临床基线资料比较  
Table 1 Comparison of clinical baseline information between the WD and control groups

组别	例数	性别(女/男)	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	BSA(m <sup>2</sup> )	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	吸烟史(是/否)
健康对照组	60	31/29	29.5±6.8	21.26±1.02	1.79±0.06	115±9	73±6	26/34
WD组	60	32/28	29.4±6.9	21.27±0.90	1.78±0.05	117±10	71±6	27/33
<i>t</i> ( $\chi^2$ )值		0.033 <sup>a</sup>	-1.070	0.081	-1.041	1.150	-1.867	0.034 <sup>a</sup>
<i>P</i> 值		0.855	0.915	0.936	0.300	0.253	0.064	0.854
组别	饮酒史(是/否)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	空腹血糖(mmol/L)	HbA <sub>1c</sub> (%)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	
健康对照组	27/33	4.61±0.36	1.13±0.06	5.04±0.43	4.34±0.35	1.13±0.06	2.29±0.08	
WD组	25/35	4.49±0.36	1.14±0.10	5.09±0.49	4.34±0.30	1.14±0.10	2.31±0.10	
<i>t</i> ( $\chi^2$ )值	0.136 <sup>a</sup>	-1.775	0.675	0.516	0.056	0.675	1.251	
<i>P</i> 值	0.713	0.078	0.501	0.607	0.955	0.501	0.214	

注:WD=Wilson病,BSA=体表面积,SBP=收缩压,DBP=舒张压,TC=总胆固醇,TG=三酰甘油,HbA<sub>1c</sub>=糖化血红蛋白,HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇;1 mmHg=0.133 kPa;<sup>a</sup>表示 $\chi^2$ 值。

知屏住呼吸,收集由连续5个心动周期图像叠加而成的三维数据库。根据《中国成年人超声心动图检查测量指南》<sup>[24]</sup>测量心脏结构参数:右心室流出道内径(RVOT)、主动脉内径(AOD)、左心房前后径(LAD)、右心房左右径(RAD)、右心室横径(RVD)、室间隔厚度(IVST)、左心室内径(LVD)、左心室后壁厚度(LVPWT)、肺动脉内径(MPA);三维测量心功能:射血分数(EF)值,每分钟搏出量值(SV)、舒张末期容量(EDV)、收缩末期容量(ESV);脉冲多普勒置于测量左房室瓣E峰、A峰速度、E'速度、肺动脉压力(PAP)并计算E/A值、E/E'值。以上操作由两名主治医师及以上超声医师完成。

十二导联心电图:采用荷兰飞利浦公司12导联心电图检测仪(型号:EPIQ7C)进行检查,设置走纸速度为25 mm/s,电压在10 mm/mV,研究对象取平躺体位,充分暴露胸前部位,消毒皮表,连接心电装置,依次进行右室、后壁等心电图检测,记录基本心律、心律失常、传导障碍等结果及P波的振幅和宽度、P-R、QRS和QT、QTc等心电图参数。测量均重复3次,并计算平均值。

血清标志物检测:健康对照组和WD两组入组后24 h空腹抽取外周静脉血5 mL置于EDTA抗凝管中,室温放置30 min,3 500 r/min,离心半径10 cm,离心10~15 min,后取上清液,-80 °C低温保存,ELISA检测血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C(CysC)、总胆红素(TBIL)水平;使用双抗夹心免疫荧光法检测血清氨基末端B型利钠尿肽(NT-proBNP)水平;化学发光法检测肌钙蛋白I(cTnI)水平;所有试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供,以上操作严格参照说明书要求进行。

1.5 统计学方法 运用SPSS 26.0对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本t或校正t检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 WD组与健康对照组ECG结果 WD组患者中ECG结果完全正常有23例,37例ECG结果显示至少存在一处异常,包括窦性心律不齐(n=12),窦性心动过缓(n=5),窦性心动过速(n=11),窦性心律合并轻度T波改变(n=6),偶发室性期前收缩(n=2),

加速的交界性逸搏心律合并ST-T段改变(n=1);健康对照组中ECG结果完全正常有46例,14例ECG结果显示至少存在一处异常,包括窦性心律不齐(n=6),窦性心动过缓(n=3),窦性心动过速(n=5)。两组ECG结果异常比例比较,差异有统计学意义(P<0.001)。

2.2 WD组与健康对照组ECG相关参数 与健康对照组相比,WD组HR、QRS时限、QT间期、QTc间期均上升或延长,P-R间期缩短,差异有统计学意义(P<0.01);两组P波比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表3。

2.3 WD组与健康对照组RT-3DE结果 60例WD患者RT-3DE结果完全正常有37例,结果异常有23例,包括左室舒张功能下降(n=6)、轻度左房室瓣返流(n=6)、轻度肺动脉高压(n=5)、轻度肺动脉返流(n=2)、中度左房室瓣返流(n=1)、轻度主动脉瓣返流(n=1)、动脉导管未闭(n=1)、先心伴室间隔缺损(n=1);60例健康受试者RT-3DE结果完全正常有50例,结果异常有10例,包括左室舒张功能下降(n=4)、轻度左房

表2 2001年莱比锡第8届Wilson病国际会议的诊断标准(Leipzig评分系统)(分)

Table 2 Diagnostic criteria of the 8th International Conference on Wilson's Disease, Leipzig, 2001

临床症状与体征	评分(分)	其他检查	评分(分)
K-F环		肝组织铜定量(无胆汁淤积情况下)	
(+)	2	正常<50 μg/g(0.8 μmol/g)	-1
(-)	0	50-249 μg/g(0.8-4.0 μmol/g)	1
神经系统症状和/或典型脑部MRI异常		>250 μg/g(>4.0 μmol/g)	2
严重	2	罗丹宁染色阳性颗粒	1
轻微	1	尿铜定量(无急性肝炎情况下)	
无异常	0	正常	0
血清铜蓝蛋白(g/L)		1~2×ULN	1
正常(>0.2)	0	>2×ULN	2
0.1~0.2	1	正常,但D-青霉胺激发试验>5×ULN	2
<0.1	2	基因检测	
Coombs阴性溶血性贫血		两条染色体均检测到突变	4
有	1	仅1条染色体检测到突变	1
无	0	未检测到突变	0

表3 WD组与健康对照组ECG参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of ECG parameters between the WD and control groups

组别	例数	HR(次/min)	P波(ms)	QRS(ms)	QT(ms)	QTc(ms)	P-R(ms)
健康对照组	60	76 ± 14	95.10 ± 5.97	85.43 ± 14.46	382.88 ± 23.56	383.02 ± 23.59	114.98 ± 14.00
WD组	60	86 ± 21	94.83 ± 7.05	105.05 ± 13.56	419.65 ± 25.82	435.50 ± 20.16	94.98 ± 10.00
t值		3.355	-0.140	7.664	8.148	12.852	-9.005
P值		0.001	0.889	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:HR=心率。

室瓣返流 ( $n=2$ )、轻度肺动脉高压 ( $n=2$ )，轻度右房室瓣返流 ( $n=2$ )；两组间 RT-3DE 结果异常的发生率比较，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )，见表 4。

2.4 WD 组与健康对照组 RT-3DE 参数 与健康对照组相比，WD 组患者 LAD、E/E'、EDV、ESV、PAP 参数升高，E'、EF、SV 参数降低，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )；两组 RVOT、AOD、RVD、IVST、LVD、LVPWT、MPA、E、A、E/A 参数比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 5。

2.5 WD 组与健康对照组血清学指标 与健康对照组相比，WD 组 Hcy、TBIL、CysC、cTnI 水平高，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )；两组 NT-proBNP 比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 6。

2.6 脑型 WD 与肝型 WD 患者心电图参数 肝型 WD 与脑型 WD 患者病程、年龄、性别比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与肝型 WD 相比，脑型 WD 患者

QRS、QT、QTc 延长，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )；肝型 WD 与脑型 WD 患者 HR、P 波、P-R 比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 7。

2.7 脑型 WD 与肝型 WD 患者两组 RT-3DE 参数比较 与肝型 WD 相比，脑型 WD 患者 LAD、IVST、LVD、ESV、EDV 参数升高，SV 相关参数降低，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )；脑型 WD 与肝型 WD 患者其他相关参数比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 8。

2.8 脑型 WD 与肝型 WD 患者血清学指标的比较 与肝型 WD 患者相比，脑型 WD 的 Hcy、CysC、cTnI 参数升高，差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )；脑型 WD 与肝型 WD 患者 TBIL 及 NT-proBNP 比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 9。

### 3 讨论

WD 的术语“肝豆状核变性”掩盖了铜毒性对身体各器官系统的全身性损害，特别是心脏受累<sup>[25]</sup>。既往研究认为 WD 心脏损害仅是轻微的，但也有因严重心律失常和心肌病导致 WD 死亡的病例报道<sup>[25-26]</sup>，这将成为影响 WD 患者死亡率较为突出的因素<sup>[25, 27]</sup>。KUAN<sup>[26]</sup>首次对 53 例 WD 患者心血管方面的评估展开研究，其中 18 例患者心电图出现各种异常，10 例发生无任何临床相关症状的直立性低血压，17 例患者 Valsalva 试验 (+)，2 例死亡 (1 例死于心室颤动，1 例死于心肌病)，并将上述研究结果归纳总结为 WD 心

表 4 WD 组与健康对照组 RT-3DE 结果比较 [例 (%)]

Table 4 Comparison of RT-3DE results between the WD group and control groups

组别	例数	异常	正常
健康对照组	60	10 (16.67)	50 (83.33)
WD 组	60	23 (38.33)	37 (61.67)
$\chi^2$ 值		7.064	
P 值		0.008	

表 5 WD 组与健康对照组 RT-3DE 参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of RT-3DE parameters between the WD and control groups

组别	例数	RVOT (mm)	AOD (mm)	LAD (mm)	RVD (mm)	IVST (mm)	LVD (mm)	LVPWT (mm)	MPA (mm)	E (cm/s)
健康对照组	60	18.23 ± 0.98	23.22 ± 4.35	27.52 ± 7.22	25.82 ± 5.56	10.68 ± 1.67	37.45 ± 8.76	10.08 ± 0.93	21.13 ± 4.98	86.77 ± 11.61
WD 组	60	18.37 ± 1.49	24.48 ± 3.94	33.10 ± 6.33	25.45 ± 4.43	10.70 ± 1.64	35.50 ± 8.88	10.30 ± 0.94	21.58 ± 4.14	83.17 ± 13.37
t 值		0.684	1.672	4.504	-0.399	0.055	-1.211	1.269	0.538	-1.575
P 值		0.496	0.097	<0.001	0.690	0.956	0.228	0.207	0.591	0.118

组别	A (cm/s)	E/A	E' (cm/s)	E/E'	EDV (mL)	ESV (mL)	EF (%)	SV (mL)	PAP (mmHg)
健康对照组	46.63 ± 10.16	1.96 ± 0.52	12.88 ± 1.28	6.80 ± 1.13	96.43 ± 11.74	42.35 ± 11.25	68.05 ± 11.10	64.00 ± 8.74	22 ± 3
WD 组	44.95 ± 10.19	1.98 ± 0.69	10.92 ± 1.21	7.67 ± 1.27	109.18 ± 15.66	51.68 ± 7.57	62.62 ± 10.28	57.63 ± 9.23	35 ± 4
t 值	-0.906	0.182	-8.655	3.983	5.047	5.331	-2.781	-3.880	19.578
P 值	0.367	0.856	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.006	<0.001	<0.001

注：RVOT=右心室流出道内径，AOD=主动脉内径，LAD=左心房前后径，RVD=右心室横径，IVST=室间隔厚度，LVD=左心室内径，LVPWT=左心室后壁厚度，MPA=肺动脉内径，EF=射血分数，SV=每分钟搏出量值，EDV=舒张末期容量，ESV=收缩末期容量。

表 6 WD 组与健康对照组血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of serological indicators between the WD and control groups

组别	例数	Hcy ( $\mu$ mol/L)	TBIL ( $\mu$ mol/L)	CysC (mg/L)	NT-proBNP (pg/L)	cTnI ( $\mu$ g/L)
健康对照组	60	13.80 ± 2.70	12.40 ± 4.58	1.86 ± 0.60	68.55 ± 9.96	0.68 ± 0.46
WD 组	60	15.53 ± 2.49	18.60 ± 3.59	2.17 ± 0.56	69.35 ± 11.09	1.04 ± 0.30
t 值		3.659	8.255	2.876	0.416	5.120
P 值		<0.001	<0.001	0.005	0.678	<0.001

注：Hcy=同型半胱氨酸，TBIL=总胆红素，CysC=胱抑素 C，NT-proBNP=氨基末端 B 型利钠肽，cTnI=肌钙蛋白 I。

脏受累的4种主要表现模式,包括心律失常、心肌病、心源性死亡和自主神经功能障碍,在这项研究中,推测心律失常可能与铜沉积导致心肌或传导组织的直接受累有关,或与组织铜缺乏和低铜蓝蛋白水平继发的线粒体损伤有关。在一项纵向队列研究中,GRANDIS等<sup>[9]</sup>发现WD患者的心力衰竭和心房颤动的发生率较高,且生存周期较没有心血管系统损伤的WD患者缩短了近10年;此外,既往研究发现WD患者的心肌含铜量一般较正常人高<sup>[28-30]</sup>,且尸检和心肌内膜活检发现心脏组织中均可见间质纤维化、心肌内小血管硬化和局灶性炎症细胞浸润等异常病变<sup>[31-32]</sup>,这种可能的肝脏损伤模式应同肝脏和神经系统症状一样,获得临床的重视。事实上,即便是无任何心脏相关临床症状的WD患者在完善心脏相关影像学检查后,也发现了超微结构上的改变和自主神经功能障碍,包括类似于心肌病患者的心室肥厚、左心室舒张功能受损、心肌纤维化等<sup>[33-40]</sup>。因此,应重视在疾病早期对WD患者的心脏结构和功能进行评估,以便及时干预患者心脏损伤。

本研究发现60例WD患者心电图异常包括12例窦性心律不齐,5例窦性心动过缓,11例窦性心动过速,6例轻度T波改变;2例偶发室性期前收缩;1例加速的交界性逸搏心律合并ST-T段改变;与健康对照组相比,WD组会发现更为显著的心率加快,QRS时限、QT间期、QTc间期延长,P-R间期缩短,且较于以肝脏症状为主的WD患者,以神经精神症状为主的脑型患者异常更为严重。QRS波延长已被证明是预测心血管死亡的独立因素<sup>[41]</sup>。ST段呈水平或向下压低常提示心肌缺血发作<sup>[42]</sup>,QT/QTc间期的变化与心肌损伤及心肌局部缺血性改变密切相关,是反映心室复极化的重要指标<sup>[43-45]</sup>。本次RT-3DE结果显示,60例WD患者RT-3DE结果完全正常的有37例,结果异常有23例,包括6例左室舒张功能下降、6例轻度左房室瓣返流、5例轻度肺动脉高压、2例轻度肺动脉返流、1例中度左房室瓣返流、1例轻度主动脉瓣返流、1例动脉导管未闭、1例先心伴室间隔缺损,且与健康对照组相比,WD组患者LAD、

**表7** 肝型与脑型WD患者ECG参数的比较  
**Table 7** Comparison of ECG parameters between the hepatic-type and neurologic-type groups

分型	例数	性别(女/男)	年龄(岁)	病程(年)	HR(次/min)	P波(ms)	P-R(ms)	QRS(ms)	QT(ms)	QTc(ms)
脑型WD	32	15/17	29.9±6.9	15.44±7.18	85±21	95.59±6.35	93.53±9.27	111.09±11.02	426.97±23.63	439.63±18.01
肝型WD	28	17/11	28.7±7.0	15.89±8.62	88±20	94.18±7.81	96.64±10.71	98.14±13.02	411.29±26.07	428.64±21.18
<i>t</i> ( $\chi^2$ )值		-0.805 <sup>a</sup>	0.664	-0.223	-0.454	0.773	-1.207	4.173	2.444	2.170
<i>P</i> 值		0.421	0.509	0.824	0.652	0.443	0.232	<0.001	0.018	0.034

注:<sup>a</sup>为 $\chi^2$ 值。

**表8** 肝型与脑型WD患者RT-3DE参数比较( $\bar{x} \pm s$ )  
**Table 8** Comparison of RT-3DE parameters between the hepatic-type and neurologic-type groups

分型	例数	RVOT(mm)	AOD(mm)	LAD(mm)	RVD(mm)	IVST(mm)	LVD(mm)	LVPWT(mm)	MPA(mm)	E(cm/s)
脑型WD	32	18.44±1.29	24.41±4.06	35.66±6.29	25.69±3.99	11.31±1.18	40.50±7.02	10.31±0.93	21.44±4.40	85.53±12.10
肝型WD	28	18.29±0.98	24.57±3.86	30.18±5.07	25.18±4.95	10.00±1.83	29.79±7.22	10.29±0.98	21.75±3.88	80.46±14.43
<i>t</i> 值		0.517	-0.161	3.680	0.441	3.351	5.821	0.109	-0.290	1.479
<i>P</i> 值		0.607	0.873	0.001	0.661	0.001	<0.001	0.914	0.773	0.144

  

组别	A(cm/s)	E/A	E'(cm/s)	E/E'	EDV(mL)	ESV(mL)	EF(%)	SV(mL)	PAP(mmHg)
脑型WD组	46.06±10.79	1.99±0.69	11.00±1.22	7.85±1.29	115.13±16.32	53.81±5.57	61.78±10.14	53.72±8.82	35±2
肝型WD组	43.68±9.50	1.96±0.70	10.82±1.22	7.47±1.24	102.39±11.70	49.25±8.85	63.57±10.54	62.11±7.62	35±5
<i>t</i> 值	0.902	0.212	0.566	1.163	3.487	2.352	-0.670	-3.915	-0.100
<i>P</i> 值	0.371	0.833	0.573	0.250	0.001	0.023	0.506	<0.001	0.921

**表9** 肝型与脑型WD患者血清学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )  
**Table 9** Comparison of serological indicators between the hepatic-type and neurologic-type groups

分型	例数	NT-proBNP(pg/L)	Hcy( $\mu$ mol/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	CysC(mg/L)	cTnI( $\mu$ g/L)
脑型WD	32	66.94±8.21	16.75±2.20	19.06±3.93	2.48±0.45	1.17±0.30
肝型WD	28	72.11±13.28	14.14±2.05	18.07±3.15	1.80±0.45	0.89±0.21
<i>t</i> 值		-1.838	4.727	1.068	5.768	4.078
<i>P</i> 值		0.071	<0.001	0.290	<0.001	<0.001

E/E'、EDV、ESV、PAP 参数显著提高;而 E'、EF、SV 等参数显著降低。大多数 WD 患者的左心室收缩和舒张功能可归为正常。E' 是多普勒成像中室壁舒张末期速度, E/E' 的比值和 E' 常用来评估心室舒张功能, 一般来说, E' 降低、E/E' 比值变大意味着心室舒张功能的早期亚临床变化<sup>[46]</sup>。SV 是指每次心跳中心脏排出的血流量, 是心脏功能的一个重要指标, SV 下降代表着心功能的减退或障碍, 而 EDV 和 ESV 则与 SV 相反, 两者用以评估心室的收缩和舒张功能, EDV 和 ESV 升高表示心脏收缩和舒张功能下降<sup>[47]</sup>。PAP 常用评估肺血管阻力、肺动脉高压等肺部疾病, 但其升高与心功能和心脏瓣膜病变密切相关<sup>[48]</sup>。以上参数异常均代表着 WD 患者心脏的收缩功能及舒张功能下降, 这与 ELKIRAN 团队<sup>[49]</sup>的报告相似, 在他们的研究中显示 WD 患者普遍存在亚临床舒张功能障碍。HLUBOCKÁ 等<sup>[50]</sup>运用超声心动图技术比较 43 例 WD 患者和与之性别、年龄相匹配的正常人两组心脏特征, 观察到 WD 患者心脏壁厚增加。另外, 与 VADLAMUDI 等<sup>[51]</sup>的研究结果相似, 本研究同样也发现轻微心脏瓣膜异常, 包括左房室瓣轻度返流、右房室瓣轻度返流、肺动脉瓣轻度返流, 推测这可能与铜离子参与胶原交联<sup>[51]</sup>有关。另外, 本研究通过对心脏损伤相关血清学指标分析发现, WD 组的 Hcy、TBIL、CysC、cTnI 较健康对照组明显升高。Hcy 表达水平上调, 促进机内发生氧化应激反应, 对血管内皮细胞产生损伤, 进而导致心脏重构<sup>[52]</sup>, 是诱发心血管事件的危险因素之一<sup>[53]</sup>, 且联合 TBIL 诊断效能提升。cTnI 主要存在于心肌细胞内, 当心肌细胞因缺血、缺氧受损时, cTnI 被释放至血液中, 呈现高水平表达, 因其对心脏损伤特异性高, 可用于心肌细胞损伤程度的评估<sup>[54]</sup>。CysC 是内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 既可影响半胱氨酸酶的活性, 又可升高血清 Hcy 水平, 同时也可与组织蛋白酶、Hcy 等相互作用, 导致内皮细胞氧化, 加速血管损伤, 最终导致动脉粥样硬化<sup>[55]</sup>。NT-proBNP 作为临床上公认的充血性心力衰竭的血清标志物, 因其稳定性高, 特异性强, 常作为判断患者是否患有心力衰竭、病情严重程度及评估其预后转归的效应指标<sup>[56]</sup>。然而, 本研究中两组 NT-proBNP 水平并无明显差异, 可能与本研究中 WD 患者病程较短、接受过驱铜治疗、尚未出现心脏相关临床症状等因素有关。

本次研究还发现, 与以肝脏症状为主要临床表现的 WD 患者相比, 以神经系统症状为主 WD 患者的心脏损害更甚。这与 CHENG 等<sup>[57]</sup>的研究结果一致, 他们发现以神经系统症状为主的 WD 患者血清脑钠肽水平升高, 这表明脑型 WD 患者的心脏受累程度较肝型更为严重。原因可能是脑型 WD 的临床发病年龄通常晚于肝型 WD<sup>[58]</sup>, 以肝脏症状为主的 WD 患者发病相对较早 (>2

岁), 而神经系统症状的发病时间常比肝脏症状出现的时间推迟了至少 10 年 (通常 >15 岁)<sup>[59]</sup>, 表明与肝型 WD 相比, 脑型 WD 患者接受规范治疗的时间更晚, 造成暴露于过多铜沉积的程度更高, 这也解释了本次观察到两组 WD 患者心脏受累程度的差异。

综上, WD 患者中并没有发现任何严重结构性心脏病的特征, 且 WD 患者更易出现亚临床心脏损害; 特别是相比较于肝型 WD 患者, 脑型 WD 患者发生亚临床心脏功能障碍和心肌纤维化风险更高。但目前 WD 心脏损害的机制尚未阐明。这可能是铜在心脏积聚的结果, 导致自由氧自由基的释放, 进而导致氧化应激反应及心脏纤维化, 但这一机制需要未来的研究来佐证, 包括需要进行前瞻性研究来调查心脏损害、心肌纤维化的发展以及这些发现的预后。另外, 针对有心脏受累迹象和 / 或症状或有心血管危险因素 WD 患者, 除了接受跨学科治疗团队的评估外, 还应接受心血管方面专家的检查, 需要评估 WD 患者诊断时和 / 或随访期间的心电图、心脏血清标志物、炎症因子、超声心动图和 24 h 或更长时间的动态心电图监测。

作者贡献: 张宇、汪美霞、张静进行文章的构思与设计、数据分析、文章的撰写; 王飞、李中磊、张艳云、蒋真真负责数据的整理与核查; 张宇、李中磊负责文献资料的收集与整理; 汪美霞负责文章的质量控制及审核, 并对文章整体负责。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] MOHR I, WEISS K H. Biochemical markers for the diagnosis and monitoring of Wilson disease [J]. Clin Biochem Rev, 2019, 40(2): 59-77. DOI: 10.33176/AACB-18-00014.
- [2] BANDMANN O, WEISS K H, KALER S G. Wilson's disease and other neurological copper disorders [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(1): 103-113. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
- [3] CZŁONKOWSKA A, LITWIN T, DUSEK P, et al. Wilson disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3.
- [4] 张宇, 汪美霞, 张静, 等. 基于 TE 技术探讨肝豆灵联合短期驱铜治疗对 Wilson 病肝纤维化的临床疗效 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 123-129. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221394.
- [5] ROBERTS E A, SCHILSKY M L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update [J]. Hepatology, 2008, 47(6): 2089-2111. DOI: 10.1002/hep.22261.
- [6] 中华医学会肝病学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]. 中华肝病杂志, 2022, 30(1): 9-20.
- [7] KADUK B, METZE K, SCHMIDT P F, et al. Secondary atrophic cardiomyopathy—heart damage due to Wilson's disease [J]. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1980, 387(1): 67-80. DOI: 10.1007/BF00428430.
- [8] QUICK S, REUNER U, WEIDAUER M, et al. Cardiac and

- autonomic function in patients with Wilson's disease [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14 (1): 22. DOI: 10.1186/s13023-019-1007-7.
- [9] GRANDIS D J, NAH G, WHITMAN I R, et al. Wilson's disease and cardiac myopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120 (11): 2056-2060. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.025.
- [10] CHEVALIER K, BENYOUNES N, OBADIA M A, et al. Cardiac involvement in Wilson disease: review of the literature and description of three cases of sudden death [J]. *J Inher Metab Dis*, 2021, 44 (5): 1099-1112. DOI: 10.1002/jimd.12418.
- [11] KAWEL-BOEHM N, HETZEL S J, AMBALE-VENKATESH B, et al. Reference ranges ("normal values") for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2020, 22 (1): 87. DOI: 10.1186/s12968-020-00683-3.
- [12] MESSROGHLI D R, MOON J C, FERREIRA V M, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI) [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19 (1): 1-24. DOI: 10.1186/s12968-017-0389-8.
- [13] BADANO L P, MIGLIORANZA M H, EDVARSEN T, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16 (9): 919-948. DOI: 10.1093/ehjci/jev139.
- [14] OTANI K, NABESHIMA Y, KITANO T, et al. Accuracy of fully automated right ventricular quantification software with 3D echocardiography: direct comparison with cardiac magnetic resonance and semi-automated quantification software [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21 (7): 787-795. DOI: 10.1093/ehjci/jez236.
- [15] 李亚南, 崔存英, 刘园园, 等. 实时三维超声心动图评价成人肺动脉高压患者右心室收缩功能 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33 (1): 59-62. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2019.01.019.
- [16] 孙薇, 吕清, 杨芸, 等. 全自动三维超声右心室定量软件评估心脏移植术后右心室功能的价值: 与心脏磁共振比较 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30 (7): 584-591. DOI: 10.3760/cma.j.cn131148-20210114-00029.
- [17] CIKES M, SOLOMON S D. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (21): 1642-1650. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv510.
- [18] QUICK S, WEIDAUER M, HEIDRICH F M, et al. Cardiac manifestation of Wilson's disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (22): 2808-2809. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2197.
- [19] ANDRIKOU I, TSIOUFIS C, DIMITRIADIS K, et al. Uric acid as an independent predictor of coronary artery disease in essential hypertension: data from an 8-year-follow-up study [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45 (8): 866-869. DOI: 10.1111/1440-1681.12928.
- [20] 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. DOI: 10.3321/j.issn:1006-7876.2008.08.022.
- [21] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南 2021 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54 (4): 310-319. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200826-00661.
- [22] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》概要 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2022, 30 (7): 481-496. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2022.07.001
- [23] NICASTRO E, RANUCCI G, VAJRO P, et al. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (6): 1948-1956. DOI: 10.1002/hep.23910.
- [24] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组. 中国成年人超声心动图检查测量指南 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25 (8): 645-666. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2016.08.001.
- [25] WALSHE J M. Cause of death in Wilson disease [J]. *Mov Disord*, 2007, 22 (15): 2216-2220. DOI: 10.1002/mds.21693.
- [26] KUAN P. Cardiac Wilson's disease [J]. *Chest*, 1987, 91 (4): 579-583. DOI: 10.1378/chest.91.4.579.
- [27] TALY A B, MEENAKSHI-SUNDARAM S, SINHA S, et al. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2007, 86 (2): 112-121. DOI: 10.1097/MD.0b013e318045a00e.
- [28] BRANDT G. Zur diagnose der abdominellen form des morbus Wilson [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1972, 97 (52): 2006-2009. DOI: 10.1055/s-0028-1107697.
- [29] SCHEINBERG I H, STERNLIEB I. Wilson disease and idiopathic copper toxicosis [J]. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63 (5): 842S-845S. DOI: 10.1093/ajcn/63.5.842.
- [30] BOTTIGER L E, MOLLERBERG H. Increased copper content of hypertrophic myocardium [J]. *Acta Med Scand*, 1959, 165: 413-416.
- [31] FACTOR S M, CHO S, STERNLIEB I, et al. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1982, 397 (3): 301-311. DOI: 10.1007/BF00496571.
- [32] BALDWA V S, EWING D J. Heart rate response to Valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics [J]. *Br Heart J*, 1977, 39 (6): 641-644. DOI: 10.1136/hrt.39.6.641.
- [33] KADUK B, METZE K, SCHMIDT P F, et al. Secondary atrophic cardiomyopathy—heart damage due to Wilson's disease [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1980, 387 (1): 67-80. DOI: 10.1007/BF00428430.
- [34] KUAN P. Fatal cardiac complications of Wilson's disease [J]. *Am Heart J*, 1982, 104 (2 Pt 1): 314-316. DOI: 10.1016/0002-8703(82)90212-5.

- [35] BUKSIŃSKA-LISIK M, LITWIN T, PASIERSKI T, et al. Cardiac assessment in Wilson's disease patients based on electrocardiography and echocardiography examination [J]. Arch Med Sci, 2019, 15 (4): 857-864. DOI: 10.5114/aoms.2017.69728.
- [36] KARHAN A N, AYKAN H H, GÜMÜŞ E, et al. Assessment of cardiac function and electrocardiographic findings in patients with Wilson's disease [J]. Cardiol Young, 2019, 29 (9): 1183-1188. DOI: 10.1017/S104795111900180X.
- [37] QUICK S, REUNER U, WEIDAUER M, et al. Cardiac and autonomic function in patients with Wilson's disease [J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14 (1): 22. DOI: 10.1186/s13023-019-1007-7.
- [38] ZHANG K, REUNER U, WEIDAUER M, et al. Left ventricular clefts - incidental finding or pathologic sign of Wilson's disease? [J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14 (1): 244. DOI: 10.1186/s13023-019-1238-7.
- [39] BATOOL HAMDANI S S, CHEEMA H A, SAEED A, et al. Electrocardiographic manifestations in paediatric Wilson disease [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2018, 30 (1): 22-25.
- [40] MITRA B, GANGULY P K. Cardiac involvement in Wilson's disease—an electrocardiographic observation [J]. J Assoc Physicians India, 2004, 52: 596-597; authorreply597.
- [41] BADHEKA A O, SINGH V, PATEL N J, et al. QRS duration on electrocardiography and cardiovascular mortality (from the National Health and Nutrition Examination Survey- III) [J]. Am J Cardiol, 2013, 112 (5): 671-677. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.040.
- [42] TAKAGI H, TANAKA R, NAGATA K, et al. Diagnostic performance of coronary CT angiography with ultra-high-resolution CT: comparison with invasive coronary angiography [J]. Eur J Radiol, 2018, 101: 30-37. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.01.030.
- [43] SHAKIBA M, MANSOURNIA M A, SALARI A, et al. Accounting for time-varying confounding in the relationship between obesity and coronary heart disease: analysis with G-estimation: the ARIC study [J]. Am J Epidemiol, 2018, 187 (6): 1319-1326. DOI: 10.1093/aje/kwx360.
- [44] STREBEL I, TWERENBOLD R, WUSSLER D, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of the QRS-T angle, a 12-lead ECG marker quantifying heterogeneity of depolarization and repolarization, in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2019, 277: 8-15. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.040.
- [45] 粘琦玉, 夏文骞. 冠脉造影联合动态心电图对冠心病心肌缺血发作诊断中的应用价值 [J]. 中国数字医学, 2018, 13 (11): 53-55. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7571.2018.11.018.
- [46] MITTER S S, SHAH S J, THOMAS J D. A test in context [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69 (11): 1451-1464. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.037.
- [47] KOSARAJU A, GOYAL A, GRIGOROVA Y, et al. Left Ventricular Ejection Fraction [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [48] 夏雅君, 刁晓梅, 何娟, 等. 心脏超声在重症监护室 (ICU) 肺动脉高压 (PAH) 患者肺血管压力及右心功能评估中的价值 [J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4 (21): 236-237. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2020.21.135.
- [49] ELKIRAN O, KARAKURT C, SELIMOGLU A, et al. Subclinical diastolic dysfunction in children with Wilson's disease assessed by tissue Doppler echocardiography: a possible early predictor of cardiac involvement [J]. Acta Cardiol, 2013, 68 (2): 181-187. DOI: 10.1080/ac.68.2.2967276.
- [50] HLUBOCKÁ Z, MAREČEK Z, LINHART A, et al. Cardiac involvement in Wilson disease [J]. J Inher Metab Dis, 2002, 25 (4): 269-277. DOI: 10.1023/A:1016546223327.
- [51] VADLAMUDI R K, MCCORMICK R J, MEDEIROS D M, et al. Copper deficiency alters collagen types and covalent cross-linking in swine myocardium and cardiac valves [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1993, 264 (6): H2154-2161. DOI: 10.1152/ajpheart.1993.264.6.h2154.
- [52] 陈宗宁, 杨松生, 尹浩, 等. 充血性心力衰竭患者血浆同型半胱氨酸浓度与左心室射血分数的关系 [J]. 岭南心血管病杂志, 2016, 22 (6): 691-694. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2016.06.18.
- [53] PENG H Y, MAN C F, XU J, et al. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16 (1): 78-86. DOI: 10.1631/jzus.B1400183.
- [54] 任凯, 冯津萍, 陈树涛, 等. 慢性心力衰竭患者血清 hs-cTnT、NT-proBNP、hs-CRP 表达水平与心功能相关性研究 [J]. 中国心血管病研究, 2017, 15 (12): 1094-1097. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2017.12.011.
- [55] 吴吉萍, 方朝晖, 陆瑞敏, 等. 丹蛭降糖胶囊对 2 型糖尿病合并下肢大血管病变患者临床疗效及血清 Hcy、CysC 水平的影响 [J/OJ]. 中国实验方剂学杂志. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20230324>.
- [56] GILOTRA N A, MINKOVE N, BENNETT M K, et al. Lack of relationship between serum cardiac troponin I level and giant cell myocarditis diagnosis and outcomes [J]. J Card Fail, 2016, 22 (7): 583-585. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.12.022.
- [57] CHENG N, WANG H H, DONG J J, et al. Elevated serum brain natriuretic peptide and matrix metalloproteinases 2 and 9 in Wilson's disease [J]. Metab Brain Dis, 2015, 30 (4): 1087-1091. DOI: 10.1007/s11011-015-9685-x.
- [58] FERENCI P, CZŁONKOWSKA A, MERLE U, et al. Late-onset Wilson's disease [J]. Gastroenterology, 2007, 132 (4): 1294-1298. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.057.
- [59] LI X H, LU Y, LING Y, et al. Clinical and molecular characterization of Wilson's disease in China: identification of 14 novel mutations [J]. BMC Med Genet, 2011, 12: 6. DOI: 10.1186/1471-2350-12-6.

(收稿日期: 2023-01-31; 修回日期: 2023-05-12)

(本文编辑: 崔莎)