

肝豆状核变性患者角膜 K-F 环分析

周志华 胡纪源 韩咏竹 叶群荣 洪铭范 蔡永亮
任明山 潘发明 王训 杨任民

【摘要】 目的 回顾性分析肝豆状核变性(WD)患者 K-F 环同临床分型、病程和性别的相关性。方法 将符合纳入标准的 924 例 WD 患者分为肝型、脑型、脑-内脏型。K-F 环检测有经验丰富的医师在暗室中利用裂隙灯检查。结果 WD 患者肝型组 K-F 环分级较脑型、脑-内脏型存在明显差异性($P=0.00$); K-F 环阴性组与 K-F 环 2 级、3 级、4 级之间比较均有差异性($P=0.00$); K-F 环阳性组之间比较均无统计学差异。K-F 环阴性患者平均病程[(14.9±27.3)个月]和阳性患者平均病程[(32.0±50.5)个月]具有统计学差异($P=0.00$); 另外 K-F 环阴性组 WD 患者平均病程与 K-F 环 2、3、4 级 WD 患者平均病程比较有统计学差异(P 值分别为 0.00、0.03、0.00); 而 K-F 环阳性(即 1、2、3、4 级)WD 患者之间平均病程比较无统计学差异; K-F 环同性别比较无统计学差异。结论 K-F 环同临床分型、病程具有密切相关性, K-F 环的分级同 Goldstein 分级(病情的轻重)具有一定的相关性, 但未发现完全的正相关性, 即随着 K-F 分级的增加患者的 Goldstein 分级也随之增加; 且未发现 K-F 环同性别具有相关性。

【关键词】 肝豆状核变性; K-F 环; 病程; 性别; Goldstein 分级

Analysis on Kayser-Fleischer ring in hepatolenticular degeneration Zhou Zhihua, Hu Jiyuan, Han Yongzhu, Ye Qunrong, Hong Mingfan, Cai Yongliang, Ren Mingshan, Pan Faming, Wang Xun, Yang Renming. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

Corresponding author: Hu Jiyuan, Email: hu_jiyuan@163.com

【Abstract】 **Objective** To retrospectively observe the relation between the corneal Kayser-Fleischer(K-F) ring in Wilson's disease and their clinical classification types, the course of disease, the gender and the grade of Goldstein. **Methods** 924 patients which meet the entry criteria were classified as the group of liver type, brain type and brain-visceral type. Kayser-Fleischer ring was checked by empirical doctor on slit-lamp examination in darkroom. **Results** The K-F ring's grade in liver type of WD was significantly lower than brain and brain-visceral type ($P=0.00$). There had significant between K-F ring negative group and grade 2, 3, 4 of K-F ring ($P=0.00$), but there had not significant between group of K-F ring positive. The average of duration in K-F ring negative group was significantly lower than K-F ring positive which grade in 2, 3, 4. The duration had not significant in group of K-F ring positive. The ration of K-F ring positive and negative also had not significant in gender. **Conclusions** K-F ring have close relation to clinical classification types and the duration of Wilson's disease. The K-F ring grade has part relation to the grade of Goldstein scale, but not find positive correlation thoroughly. And we also have not find correlation between K-F ring and the gender in Wilson's disease.

【Key words】 Hepatolenticular degeneration; Kayser-Fleischer ring; Duration; Gender; Goldstein grade

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.12.019

基金项目: 安徽省卫生厅医学科研重点项目(2010A016)

作者单位: 230061 合肥, 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科(周志华、胡纪源、韩咏竹、叶群荣、王训、杨任民); 广州药学院第一附属医院神经内科(洪铭范); 安徽中医药大学第一附属医院神经内科(蔡永亮); 安徽省立医院神经内科(任明山); 安徽医科大学公共卫生学院(潘发明)

通讯作者: 胡纪源, Email: hu_jiyuan@163.com

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称 Wilson 病 (wilson's disease, WD), 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病。角膜 K-F (Kayser-Fleischer) 环是 WD 患者眼科最常见的表现^[1]。K-F 环是分别由 Kayser(1902)和 Fleischer (1903) 报道而得名, 是位于角膜后弹力层边缘地区的棕色色素环 (也可呈黄绿色、宝石红或深蓝色)。K-F 环常存在于 90.4%~100%的具有神经精神症状的 WD 患者^[2-3], 50%~60%的无神经系统症状的 WD 患者^[4], 但只存在于 10%~40%的无症状 WD 患者^[5]。国内也有对 WD 患者 K-F 环的相关性分析, 要么样本量较少^[6], 要么分析相关性的因素较单一^[7], 故本文采取大样本的、多个相关性因素进一步回顾性分析 WD 患者的 K-F 环特点。

资料和方法

1. 研究对象: 924 例 WD 患者为 2010 年 9 月至 2013 年 9 月在安徽中医药大学神经病学研究所附属医院、广州药学院第一附属医院、安徽省中医院、安徽省立医院首次住院且院外未经驱铜药物治疗

的患者。所有 WD 患者均符合 2001 年第 8 届莱比锡 WD 国际会议制定的诊断评分系统 (评分 ≥4 分诊断成立)^[8] (表 1) 及中国肝豆状核变性的诊断和治疗指南^[9], 其中 WD 患者男 536 例、女 388 例, 平均年龄为 (18.50±7.87) 岁。

2. 检测方法: 所有患者均由熟练专业人员在暗室条件下、使用裂隙灯 (YT2A 型, 苏州医疗器械厂) 行角膜 K-F 环检查。

3. 角膜 K-F 环量化分级: 参照王共强等^[6]改良裂隙灯下 K-F 环分级标准 (0~4 级): 0 级: 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: K-F 环呈圆环状分布, 全部角膜缘后均有色素环。

4. 病情评估: 采用杨任民教授制订的改良 Goldstein 分级 (表 2)^[10], 其中 0 级为 0 分、I 级为 1 分、II 级为 2 分、III 级为 3 分、IV 级为 4 分。

5. 统计学分析: 所有数据应用 SPSS 11.5 统计

表 1 2001 年第 8 届莱比锡国际 WD 会议制定的诊断评分系统^[8]

评分项目	评分	评分项目	评分
K-F 环		肝铜含量(无胆汁淤积者)	
有(+)	2	>5×ULN(>4.0 μmol/g)	2
无(-)	0	0.8~4.0 μmol/g	1
神经系统症状 ^a		正常(<0.8 μmol/g)	-1
重度	2	Rhodanine(绕丹宁)阳性颗粒 ^b	1
轻度	1	尿铜(无急性肝炎者)	
无	0	正常[(1~2)×ULN]	0
血清铜蓝蛋白		>2×ULN	1
正常(>0.2 g/L)	0	正常, D-青霉胺治疗后>5×ULN	2
0.1~0.2 g/L	1	突变分析	
<0.1 g/L	2	检测到 2 条染色体突变	2
Coombs 阴性的溶血性贫血		检测到 1 条染色体突变	1
有(+)	1	未检测到	0
无(-)	0		

注: 总分: ≥4 分、3 分、≤2 分的评定分别为诊断成立、可能诊断, 需要进一步检测、非常不可能诊断; ^a: 神经系统症状 (neurological symptoms), 或者是典型的头颅 MRI 异常 (or typical brain MRI abnormalities); ^b: Rhodanine 阳性颗粒 (Rhodanine positive granules), 若不能获得肝铜定量检测时执行; K-F 环=Kayser-Fleischer ring; ULN (upper limit of normal) = 正常上限

表 2 杨任民改良的 Goldstein ADL 分级量表

分级	临床表现
0 级	无明显临床症状及体征
I 级	极轻微震颤、肌僵直, 但尚能正常工作、学习
II 级	轻至中度震颤、肌僵直, 紧张时加重; 或轻至中度肝脾肿大, 肝功能轻度损害, 尚能自理简单日常生活
III 级	中度震颤或轻至中度扭转痉挛; 轻-中度腹水和 (或) 黄疸, 肝功能中度损害, 需别人部分协助生活
IV 级	高度震颤或严重扭转痉挛; 高度腹水和 (或) 黄疸, 肝功能高度损害, 完全需别人帮助才能卧床生活

软件分析。计量资料数值以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布数据多样本间采用单因素方差分析,组间多重比较方差齐时采用LSD法,方差不齐时采用Dunnett's法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同分型WD患者之间K-F环分级比较(表3):肝型组和脑型组、脑-内脏型组患者比较具有统计学差异($P=0.00$),脑型组和脑-内脏型组患者之间比较无统计学差异($P=0.55$)。

表3 不同分型的WD患者K-F环比较

组别	例数	K-F环分级($\bar{x} \pm s$)
肝型	272	1.91±1.69
脑型	503	3.42±1.024
脑-内脏型	149	3.49±0.98
F值		142.74
P值		0.00

2. 不同K-F环分级的WD患者之间的Goldstein分级比较(表4):K-F环阴性组与K-F环1级患者Goldstein分级之间无统计学差异($P=0.23$),但与K-F环2级、3级、4级之间比较均有统计学差异($P=0.00$);K-F环1级与K-F环阴性、2级、3级比较均无统计学差异(P 值分别为0.23、0.14、0.08),但与K-F环4级比较有统计学差异($P=0.01$)。

表4 WD不同K-F环分级与Goldstein分级比较

K-F环分级	例数	Goldstein分级($\bar{x} \pm s$)
0级	130	1.85±0.82
1级	25	2.24±0.78
2级	114	2.50±0.92
3级	145	2.54±0.80
4级	510	2.69±0.75
F值		32.93
P值		0.00

3. K-F环阳性和阴性患者的病程比较(表5):K-F环阴性WD患者(130例,14.1%)平均病程为(14.9±27.3)个月,K-F环阳性WD患者(794例,85.9%)平均病程为(32.0±50.5)个月,两者之间有统计学差异($F=34.69$, $P=0.00$)。根据不同K-F环分级比较其病程后发现:K-F环阴性WD患者平均病程与K-F环2、3、4级WD患者比较有统计学差异(P 值分别为0.00、0.03、0.00);而K-F环阳性(即1、2、3、4级)WD患者之间比较无统计学

差异。

表5 不同K-F环分级的WD患者病程比较

K-F环分级	例数	病程(月, $\bar{x} \pm s$)
0级	130	14.9±27.3
1级	25	29.5±48.5
2级	114	35.5±56.7
3级	145	27.3±48.1
4级	510	33.3±50.0
F值		4.29
P值		0.00

4. K-F环分级在不同性别之间比较(表6):K-F环分级在不同性别WD患者之间比较无统计学差异($P=0.70$)。

表6 不同性别WD患者K-F环比较

性别	例数	K-F环分级($\bar{x} \pm s$)
男	536	3.05±1.43
女	388	2.89±1.42
F值		0.15
P值		0.70

讨 论

K-F环是由于铜沉积于角膜后弹力层所致,其是WD患者的特征性改变之一^[11],但并非WD患者所特有,如原发性胆汁性肝硬化^[12]、隐源性肝硬化^[13-14]、慢性活动性肝病^[14]和新生儿肝炎^[14]也可以出现,故有学者提出不再考虑K-F环是WD的特征性改变^[14],但该提法未得到大家的认同,目前仍然认为K-F环是WD的临床特点之一。另外Fenu等^[15]研究发现,K-F环同WD的诊断、临床神经系统表现、脑部MRI和SPECT改变具有高度的相关性,且积极驱铜药物(青霉胺和醋酸锌^[15]、青霉胺^[16]、曲恩汀^[17])治疗可使K-F环消退。

根据中国《肝豆状核变性诊断与治疗指南》^[9],我们将WD患者临床分为肝型、脑型及脑-内脏型。研究发现脑型及脑-内脏型WD患者K-F环分级程度明显较肝型组高。我们研究也发现K-F环阴性患者平均病程明显少于阳性患者平均病程。同时不同分级K-F环的WD患者病程比较发现:K-F环阴性WD患者平均病程与K-F环2、3、4级WD患者比较有统计学差异;而K-F环阳性(即1、2、3、4级)WD患者之间比较无统计学差异。根据肝豆状核变性患者体内铜沉积有一定的规律(即随着铜的沉积出现不同的病理分期):即先在肝脏沉积,后再转移至脑部及其他器官,也即年幼患者早期发病

以肝型为主,可逐渐转化为脑型及其他型。同时这也说明WD患者的临床分型和病程相关,叶群荣等^[18]通过WD患者中医证型与年龄、病程之间分析也支持这一结果。同时这与我们前期研究结果一致^[7]:K-F环阳性率脑型和脑-内脏型患者>肝型患者>亚临床型患者。故K-F环和患者临床分型、病程具有相关性。

Goldstein改良分级评分具有简单、易操作的特点,适合于临床医师用于快速、简便的评估患者病情。早期认为K-F环明显与否和病情严重程度、治疗效果多无相关性^[19]。Rodman等^[20]认为K-F环的厚度和病情的严重度具有相关性,但我院王共强等^[6]对116例WD患者分析发现:K-F环分级大小与临床严重程度分级呈正相关($P<0.01$),临床严重程度级别越高,K-F环分级越大。我们此次研究结果也发现:K-F环阴性组与K-F环2级、3级、4级之间比较均有统计学差异($P=0.00$);K-F环1级与K-F环4级比较有统计学差异($P=0.01$),余比较无统计学差异。故结合文献资料和分析结果发现K-F环和患者病情轻重具有一定的相关性,但我们此次未发现其具有正相关性。

Litwin等^[21]对不同性别的204例新诊断未治疗的WD患者行头颅MRI发现:由于体内激素水平的不同,导致不同性别患者脑部病变特性存在差异。我们此次分析WD患者K-F环情况未发现其有性别差异。

王共强等^[6]研究还发现K-F环分级大小并不能反映患者肝脏铜蓄积及肝肾功能损害的程度。故虽然WD患者存在不同病理分期——即不同时期铜在不同的组织沉积和转移,但根据患者有无K-F环至多只能说明WD患者是否有铜向肝脏组织外转移,且WD患者也并非100%具有K-F环^[2-5],尤其在7岁之前的患者中较少出现,所以K-F环本身就具有一定的局限性。但我们此次研究和我们之前的研究结果一致:K-F环同临床分型、病程具有密切相关性,但K-F环的分级同Goldstein分级(病情的轻重)具有一定的相关性,但未发现完全的正相关性。

参 考 文 献

[1] Fenu M, Liggi M, Demelia E, et al. Kayser-Fleischer ring in Wilson's

disease: a cohort study[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(6): e150-156.

[2] Gollan JL, Gollan TJ. Wilson's disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects[J]. J Hepatol, 1998, 28: 28-36.

[3] Deguti M, Tietge UJF, Barbosa ER. The eye in Wilson's disease: sunflower cataract associated with Kayser-Fleischer ring[J]. J Hepatol, 2002, 37(5): 700.

[4] 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.

[5] Mak CM, Lam CW. Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2008, 45: 263-290.

[6] 王共强, 张龙, 马心锋, 等. Wilson病 Kayser-Fleischer环相关因素分析[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(7): 98-101.

[7] 严彦, 程楠, 饶烧, 等. Wilson病患者角膜K-F环的临床研究[J]. 安徽医学, 2013, 34(6): 715-717.

[8] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease[J]. Liver Int, 2003, 23: 139-142.

[9] 中华医学会神经病学分会帕金森病暨运动障碍学组, 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和治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2008, 41(8): 566-569.

[10] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科学技术出版, 1995: 205.

[11] Suvama JC. Kayser-Fleischer ring[J]. J Postgrad Med, 2008, 54(3): 238-240.

[12] Fleming CR, Dickson ER, Hollenhorst RW, et al. Pigmented corneal rings in a patient with primary biliary cirrhosis[J]. Gastroenterology, 1975, 69(1): 220-225.

[13] Jawairia M, Subhani M, Siddiqui G, et al. Unexplained findings of kayser-fleischer-like rings in a patient with cryptogenic cirrhosis[J]. Case Rep Gastrointest Med, 2012, 2012: 438525.

[14] Frommer D, Morris J, Sherlock S, et al. Kayser-Fleischer-like rings in patients without Wilson's disease[J]. Gastroenterology, 1977, 72(6): 1331-1335.

[15] Fenu M, Liggi M, Demelia E, et al. Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease: a cohort study[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(6): e150-156.

[16] Josef G, Heckmann M, Christoph J, et al. Kayser-Fleischer corneal ring[J]. Neurology, 2000, 55(2): 280.

[17] Sullivan CA, Chopdar A, Shun-Shin GA. Dense Kayser-Fleischer ring in asymptomatic Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) [J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(1): 114.

[18] 叶群荣, 胡纪源, 王共强, 等. Wilson病临床症状特征和中医证型分析[J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(4): 34-37.

[19] 梁秀龄. 肝豆状核变性诊断与治疗中需要注意的问题[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7(1): 4-8.

[20] Rodman R, Burnstine M, Esmali B, et al. Wilson's disease: presymptomatic patients and Kayser-Fleischer rings[J]. Ophthalmic Genet, 1997, 18: 79-85.

[21] Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A, et al. The effect of gender on brain MRI pathology in Wilson's disease[J]. Metab Brain Dis, 2013, 28(1): 69-75.

(收稿日期: 2014-04-24)

(本文编辑: 戚红丹)

肝豆状核变性患者角膜K-F环分析

作者: [周志华](#), [胡纪源](#), [韩咏竹](#), [叶群荣](#), [洪铭范](#), [蔡永亮](#), [任明山](#), [潘发明](#), [王训](#), [杨任民](#), [Zhou Zhihua](#), [Hu Jiyuan](#), [Han Yongzhu](#), [Ye Qunrong](#), [Hong Mingfan](#), [Cai Yongliang](#), [Ren Mingshan](#), [Pan Faming](#), [Wang Xun](#), [Yang Renming](#)

作者单位: [周志华, 胡纪源, 韩咏竹, 叶群荣, 王训, 杨任民, Zhou Zhihua, Hu Jiyuan, Han Yongzhu, Ye Qunrong, Wang Xun, Yang Renming\(安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科, 合肥, 230061\)](#), [洪铭范, Hong Mingfan\(广州药学院第一附属医院神经内科\)](#), [蔡永亮, Cai Yongliang\(安徽中医药大学第一附属医院神经内科\)](#), [任明山, Ren Mingshan\(安徽省立医院神经内科\)](#), [潘发明, Pan Faming\(安徽医科大学公共卫生学院\)](#)

刊名: [中华临床医师杂志 \(电子版\)](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Clinicians \(Electronic Edition\)](#)

年, 卷(期): 2014(12)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhlcyszz201412019.aspx