

## Wilson 病患者角膜 K-F 环的临床研究

严彦程 楠 饶 娆 徐 银 周志华 喻绪恩 王 训 韩咏竹

**[摘要]** 目的 探讨 Wilson 病(WD)患者角膜 Kayser-Fleischer(K-F)环与临床分型以及发病年龄之间的关系。方法 总结 1 039 例 WD 患者裂隙灯检查角膜 K-F 环的检测结果,比较不同临床分型方法和发病年龄段的患者的阳性率。结果 肝型、脑型和脑-内脏型患者的 K-F 环阳性率显著高于亚临床型患者( $P=0.00$ ),脑型和脑-内脏型患者的 K-F 环阳性率显著高于肝型患者( $P=0.00$ )。不同年龄组中,5~9 岁、10~19 岁、20~29 岁和 $\geq 30$  岁组患者的 K-F 环阳性率显著高于 $< 5$  岁组患者( $P=0.00$ ),10~19 岁、20~29 岁、 $\geq 30$  岁组患者的 K-F 环阳性率显著高于 5~9 岁患者( $P=0.00$ )。结论 对于发病年龄在 10 岁以上且有脑损害症状(或有肝、脑等多脏器损害症状)而怀疑为本病的患者,角膜 K-F 环检查具有较高的诊断价值。而对于 10 岁以下或以肝损伤为主的疑诊患者,即使角膜 K-F 环检查结果阴性仍不能排除本病,需行铜代谢检查等检查明确诊断,以避免误诊或漏诊的发生。

**[关键词]** 阳性率;角膜 K-F 环;肝豆状核变性

doi: 10.3969/j.issn.1000-0399.2013.06.014

### Clinical research for corneal K-F ring of Wilson disease

Yan Yan, Cheng Nan, Rao Rao, et al

Affiliated Hospital, Institute of Neurology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationships between the corneal Kayser-Fleischer(K-F) ring for patients with Wilson's disease (WD) and their clinical classification types and the age of onset. **Methods** Test results of corneal K-F ring of 1039 WD patients using by slit lamp examination were summarized, and the positive rates of K-F ring of these WD patients with different clinical types and the age of onset were compared. **Results** The positive rates of WD patients with liver type, brain and brain-visceral were significantly higher than sub-clinical patients( $P=0.00$ ), and the positive rates of brain and brain-visceral were significantly higher than liver patients( $P=0.00$ ). The positive rates of the group of range in age from 5 to 9, 10 to 19, 20 to 29, and more than 30 years were significantly higher than the patients under 5 years ( $P=0.00$ ), and the positive rates of patients range in age from 10 to 19, 20 to 29, were significantly higher than the patients whose age ranging from 5 to 9 ( $P=0.00$ ). **Conclusion** The test results of Corneal K - F ring have high diagnostic value for patients who are suspicious for WD with brain damage symptoms(or with multiple organ damage symptoms which include liver, brain and so on) and their onset age is over 10 years. On the other hand, in order to avoid misdiagnose or missed diagnosis, it is necessary for patients who are under 10 years, or their symptoms are only liver damage to check their copper metabolism and other examinations, even if their Corneal K - F ring test results are negative.

**[Key words]** Positive rate; Kayser-Fleischer ring; Wilson disease

Wilson 病(Wilson's disease, WD)又称肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD),是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍性疾病。本病患者由于体内铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)合成障碍以及胆汁铜的排泄障碍,过量的铜沉积于肝、脑、角膜等等脏器组织,引起相应脏器功能障碍,临床以肝损害症状、神经/精神症状、双眼角膜 Kayser-Fleischer 环(K-F 环)为主要表现,严重者可危及生命<sup>[1]</sup>。

角膜 K-F 环是位于角膜缘的棕色色素环(也可呈黄绿色、宝石红或深蓝色),最早由 Kayser (1902)和 Fleischer(1903)分别报道而得名,被公认为 WD 的特征

性临床改变,也是重要的诊断依据<sup>[2]</sup>。K-F 环见于大多数的脑型 WD 患者,而在无症状的亚临床型患者和肝型患者其阳性率明显低于前者<sup>[3]</sup>。由于目前缺少大样本的 WD 患者角膜 K-F 环与临床分型、发病年龄的相关性研究资料,本研究收集了近 5 年来首次在我院住院治疗的 1039 例 WD 确诊患者的临床资料,观察其 K-F 环检测结果与临床分型和发病年龄的关系,现将结果报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象来自我院 2008~2012 年收治的确诊 WD 患者共 1 039 例,男性 698 例,女性 341 例,

作者单位: 230061 合肥 安徽中医学院神经病学研究所附属医院  
通信作者: 韩咏竹,hyz89722@sina.com

发病年龄 1~56(16.02±8.44)岁,病程为 0.1~19(1.91±5.87年),所有病例均符合 WD 诊断标准<sup>[3,4]</sup>。

1.2 检测方法 所有患者入院后在行各项常规检查同时均由我院专业人员在裂隙灯(YT2A型,苏州医疗器械厂)下行角膜 K-F 环检查。

1.3 分析方法 杨任民等<sup>[5]</sup>按 WD 分型方法将 WD 患者分为无症状的亚临床型、肝型、脑型(含 Wilson 型、假性硬化型、精神障碍型、扭转痉挛型和舞蹈型等)、脑-内脏型及其他型(含肾型、心型、骨-肌型等);按发病年龄将 WD 患者分为 5 组:5 岁组,5~10 岁组,10~20 岁组,20~30 岁组,≥30 岁组。比较各型和各组 WD 患者 K-F 环阳性率。

1.4 统计学处理 所有数据均使用 SPSS 12.0 进行统计分析,定量数据均以均数±标准差表示,计数资料统计分析采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同分型组 WD 患者 K-F 环检测结果 如表 1 所示,亚临床型、肝型、脑型、脑-内脏型和其他分型患者 K-F 环阳性率分别为 35.00%(14/40)、68.33%(192/281)、95.64%(571/597)、98.17%(107/109) 和 66.67%(8/12)。其中肝型、脑型和脑-内脏型患者的 K-F 环阳性率极显著高于亚临床型患者( $\chi^2=15.49, 175.91, 72.42, P=0.00$ ),脑型和脑-内脏型患者的 K-F 环阳性率极显著高于肝型患者( $\chi^2=122.88, 37.44, P=0.00$ )。角膜 K-F 环如图 1 所示。

表 1 不同分型组 WD 患者 K-F 环阳性例数及阳性率

分型	病例数	K-F 环阳性例数	K-F 环阳性率(%)
亚临床型	40	14	35.00
肝型	281	192*	68.33
脑型	597	571**	95.64
脑-内脏型	109	107**	98.17
其他	12	8	66.67

注:\*与亚临床型相比较, $P < 0.05$ ;\*与肝型相比较, $P < 0.05$



图 1 肉眼观察的角膜 K-F 环

2.2 不同年龄组 WD 患者 K-F 环检测结果 如表 2 所示,按年龄分组为 <5 岁组、5~9 岁组、10~19 岁组、20~29 岁组、≥30 岁组,患者 K-F 环阳性率分别为 19.57%(9/46)、57.14%(88/154)、95.58%(540/565)、93.53%(188/201) 和 91.78%(67/73)。其中 5~9 岁组、10~19 岁组、20~29 岁组、≥30 岁组患者的 K-F 环阳性率显著高于 <5 岁组患者( $\chi^2=18.55, 261.27, 122.31, P=0.00$ ),10~19 岁组、20~29 岁组、≥30 岁组患者的 K-F 环阳性率显著高于 5~9 岁组患者( $\chi^2=158.24, 64.65, P=0.00$ )。

表 2 不同年龄组 WD 患者 K-F 环阳性例数及阳性率

年龄分组(岁)	病例数	K-F 环阳性例数	K-F 环阳性率(%)
<5	46	9	19.57
5~9	154	88*	57.14
10~19	565	540**	95.58
20~29	201	188**	93.53
≥30	73	67**	91.78

注:\*与<5岁组相比较, $P < 0.05$ ;\*与5~9岁组比较, $P < 0.05$

## 3 讨论

早于 1912 年,角膜 K-F 环即被作为 WD 的一个重要临床表现。1934 年, Gerlach 和 Rohrschneider 证实了角膜 K-F 环中有铜的沉积<sup>[6]</sup>。后来的研究则证实其为铜离子沉积在近角膜缘的角膜后弹力层而形成的致密的色素沉着<sup>[7]</sup>。角膜 K-F 环早期常发生在角膜的上侧边缘和下侧缘,逐渐发展至鼻颞二侧形成全环。除了 WD 患者,部分慢性胆汁郁积性肝炎和原发性硬化性胆管炎的患者中也可见到 K-F 环<sup>[9]</sup>。

分子生物学研究表明,WD 患者因位于 13q14.3 的 ATP7B 基因突变引起肝细胞中铜的跨膜转运障碍,过量的铜在肝脏中沉积,引起肝脏组织损伤等病理改变<sup>[8-15]</sup>。这一病理过程通常经历肝铜蓄积期、肝铜饱和释放期等阶段,而后由于肝脏贮铜量达饱和状态,肝脏内的铜释放入血并在肝脏以外的组织脏器中沉积<sup>[16]</sup>。其中肝铜蓄积期通常发生于出生后至 5 岁左右,由于游离铜在肝脏内逐渐缓慢地蓄积,而进入溶酶体内较少,肝组织浸润和单小叶纤维增生。此期铜主要在肝脏内蓄积,未向脑、角膜等肝外脏器转运,K-F 环尚未形成,患者常无任何临床症状,但可出现尿铜增加、肝功能异常等症状,因此此期患者 K-F 环阳性率较为少见。本研究中亚临床型患者和 <5 岁的患者 K-F 环阳性率明显低于其他各组患者,其结果与之相符。

在肝铜饱和和释放期(多在 5~10 岁发生)的 WD 患者

游离铜在细胞浆内逐渐蓄积,并从细胞质渐入胞质的溶酶体内,引起肝细胞弥散性坏死和显著的肝纤维组织增生,肝铜蓄积量逐渐达到饱和,铜从肝脏内释出,向体内各脏器转移蓄积。此期患者虽以肝损害为主,但因铜开始向脑及角膜转移蓄积引起脑损害及开始出现角膜K-F环。如果患者这一病理过程得不到纠正,由于肝铜蓄积已经达到饱和,铜大量向脑、角膜及其他脏器转移,临床出现脑部症状,大多可见K-F环。本研究中,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,其结果与本病的病理过程是一致的。

WD在国内并非少见<sup>[17]</sup>,是少数可以治疗的神经遗传病之一,患者如果能在发病早期或症状前期被确诊并得到及时治疗,大多预后良好,反之病情逐渐加重甚至危及生命。因此本病的早期诊断特别是症状前期对患者的预后至关重要。从本研究中可见,脑型/脑-内脏型患者或发病年龄在10岁以上的患者其角膜K-F环阳性率超过95%。因此,对于发病年龄在10岁以上且有脑损害症状(或有肝、脑等多脏器损害症状)而怀疑为本病的患者,角膜K-F环检查具有较高的诊断价值。因其操作简便、耗时短、花费低,且在门诊即可进行,可作为诊断WD的首选初筛方法。而对于有WD家族史或高度怀疑为WD的10岁以下疑诊患者,即使角膜K-F环检查结果阴性仍不能排除本病,需行铜代谢检查(血清铜蓝蛋白、铜氧化酶、血清铜等)、24h尿铜定量及青霉胺尿铜排泄负荷试验等检查明确诊断,必要时可考虑行肝穿刺活检或基因诊断确诊,以避免误诊或漏诊的发生。

#### 参考文献

- [1] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9559): 397-408.
- [2] Suvarna JC. Kayser-Fleischer ring [J]. *J Postgrad Med*, 2008, 54(3): 238-240.
- [3] Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 2089-2111.
- [4] 梁秀龄,杨任民,吴志英,等. 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.
- [5] 杨任民,张尊胜. 肝豆状核变性的病因及诊疗进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2006, 29(8): 3-6.
- [6] Walshe JM. History of Wilson's disease: 1912 to 2000 [J]. *Mov Disord*, 2006, 21(2): 142-147.
- [7] Albert DM, Jakobiec FA, Robinson NL, et al. Principles and practices of ophthalmology [M]. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 3135-3167.
- [8] Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene [J]. *Nat Genet*, 1993, 5(4): 327-337.
- [9] Petrukhin K, Fischer SG, Pirastu M, et al. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene [J]. *Nat Genet*, 1993, 5(4): 338-343.
- [10] Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene [J]. *Nat Genet*, 1993, 5(4): 344-350.
- [11] Fatemi N, Sarkar B. Molecular mechanism of copper transport in Wilson disease [J]. *Environ Health Perspect*, 2002, 110 (5): 695-698.
- [12] Lutsenko S, Barnes NL, Barte MY, et al. Function and regulation of human Copper-Transporting ATPases [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(3): 1011-1046.
- [13] Lutsenko S, LeShane ES, Shinde U. Biochemical basis of regulation of human copper-transporting ATPases [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 463(2): 134-148.
- [14] Fontaine SL, Mercer JF. Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B: role in copper homeostasis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 463(2): 149-167.
- [15] Barte MY, Lutsenko S. Hepatic copper-transporting ATPase ATP7B: function and inactivation at the molecular and cellular level [J]. *Biometals*, 2007, 20(3-4): 627-637.
- [16] 杨任民. 肝豆状核变性 [M]. 合肥: 安徽科技出版社, 1995: 28-31.
- [17] 胡文彬, 韩咏竹, 杨任民, 等. 安徽省金寨县和利辛县汉族人群肝豆状核变性的患病率调查(附一家系报道) [J]. *安徽医学*, 2012, 33(6): 734-737.

(2013-01-07 收稿 2013-04-24 修回)