

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH250622

肝豆状核变性K-F环分级与认知功能的相关性分析

何伟¹, 杨玉龙¹, 杨文明^{1,2,3}, 杨悦¹, 胡晨¹, 李慧¹, 黄鹏¹

1 安徽中医药大学第一附属医院脑病中心, 合肥 230031

2 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所, 合肥 230071

3 新安医学教育部重点实验室, 合肥 230038

通信作者: 杨文明, yangwm8810@126.com (ORCID: 0000-0001-8268-9291)

摘要: **目的** 基于一种新的肝豆状核变性(WD)K-F环分级方法探讨其与认知功能是否具有相关性。**方法** 选取2022年4月—2023年10月在安徽中医药大学第一附属医院脑病中心住院的WD患者136例,所有入选的对象均进行裂隙灯检查,并根据铜沉积在角膜的形状、范围、是否成环及晶状体是否出现葵花样混浊改变,将K-F环分为0~5级。指导患者完成UWDRS、MoCA、MMSE量表测评,分析不同K-F环分级的患者以上指标的差异。符合正态分布的计量资料多组间比较采用单因素方差分析,进一步多重比较采用LSD-*t*(方差齐时)或Dunnett's T3检验(方差不齐时)。非正态分布的计量资料多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验。计数资料多组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman相关性分析判断K-F环分级与UWDRS、MoCA、MMSE评分的相关性。**结果** 136例WD患者中最多的是K-F环分级4级(40例,29.4%),最少的是0级(14例,10.3%);另有1级22例(16.2%),2级19例(14.0%),3级25例(18.4%),5级16例(11.7%)。按照不同K-F环分级,UWDRS评分呈明显上升趋势($F=22.61, P<0.001$),MoCA、MMSE评分呈明显下降趋势(F 值分别为16.40、13.80, P 值均 <0.001)。Spearman相关分析发现,K-F环分级与WD患者的UWDRS评分呈正相关($r=0.67, P<0.01$),与WD患者的MoCA、MMSE评分呈负相关(r 值分别为-0.59、-0.57, P 值均 <0.01)。**结论** 新的K-F环分级方法可以在一定程度上区分WD患者病情轻重,并可部分反映患者认知功能及日常生活能力水平。

关键词: 肝豆状核变性; 角膜色素环; 认知功能障碍**基金项目:** 国家自然科学基金(区域创新发展联合基金)(U22A20366); 安徽省中医药科技攻关专项(202303a07020004); 安徽省临床医学研究转化专项(202204295107020066)

Correlation between Kayser-Fleischer ring grading and cognitive function in Wilson's disease

HE Wei¹, YANG Yulong¹, YANG Wenming^{1,2,3}, YANG Yue¹, HU Chen¹, LI Hui¹, HUANG Peng¹

1. Encephalopathy Center, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 2. Center for Xin'an Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine, Institute of Health and Medicine, Hefei Comprehensive National Science Center, Hefei 230071, China; 3. Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Hefei 230038, China

Corresponding author: YANG Wenming, yangwm8810@126.com (ORCID: 0000-0001-8268-9291)

Abstract: Objective To investigate the correlation with cognitive function based on a new Kayser-Fleischer ring (K-F ring) grading method in Wilson's disease (WD). **Methods** A total of 136 WD patients who were hospitalized in Encephalopathy Center, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, from April 2022 to October 2023 were enrolled. All subjects underwent slit lamp examination, and the grade of K-F ring was determined according to the shape and extent of copper deposition in the cornea, whether it formed a ring or not, and whether there was a sunflower-like cloudy change in the lens. The patients were instructed to complete UWDRS, MoCA, and MMSE scale assessments, and these indicators were compared between patients with different K-F ring grades. An analysis of variance was used for comparison of normally distributed continuous data between multiple groups, and the least significant difference *t*-test (homogeneity of variance) or the Dunnett's T3 test

(heterogeneity of variance) was used for further multiple comparisons; the Kruskal-Wallis H test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between multiple groups; the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. The Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation of K-F ring grade with UWDRS, MoCA, and MMSE scores. **Results** Among the 136 patients with WD, there were 40 patients with grade 4 K-F ring, accounting for the highest proportion of 29.4%, and 14 patients with grade 0 K-F ring, accounting for the lowest proportion of 10.3%, and there were 22 patients with grade 1 K-F ring (16.2%), 19 with grade 2 K-F ring (14%), 25 with grade 3 K-F ring (18.4%), and 16 with grade 5 K-F ring (11.7%). According to the different grades of K-F ring, there was a significant increase in UWDRS score ($F=22.61$, $P<0.001$) and significant reductions in MoCA and MMSE scores ($F=16.40$ and 13.80 , both $P<0.001$). The Spearman correlation analysis showed that K-F ring grade was positively correlated with UWDRS score ($r=0.67$, $P<0.01$) and was negatively correlated with MoCA and MMSE scores in WD patients ($r=-0.59$ and -0.57 , both $P<0.01$). **Conclusion** The new K-F ring grading method can determine disease severity in WD patients to a certain degree and partially reflect cognitive function and activities of daily living in such patients.

Key words: Hepatolenticular Degeneration; Kayser-Fleischer Ring; Cognitive Dysfunction

Research funding: National Natural Science Foundation of China (Joint Fund for Regional Innovation and Development) (U22A20366); Anhui Provincial Science and Technology Tackling Special Project of Traditional Chinese Medicine (202303a07020004); Anhui Province Clinical Medical Research Translation Special Program (202204295107020066)

肝豆状核变性又名威尔逊病(Wilson disease, WD), 是一种罕见的、以铜代谢障碍为主要发病原因的常染色体隐性遗传病^[1]。WD的主要发病原因为致病基因ATP7B缺陷导致ATP7B蛋白不能正常表达,铜蓝蛋白合成及胆道排铜障碍,铜离子在人体铜代谢中心器官肝脏、脑、角膜等多个部位过度沉积,引发相应组织、器官的功能损伤,出现肝功能异常、肝硬化及神经精神功能障碍等一系列临床症状^[1]。我国局部地区的流行病学资料显示,WD的发病率为1.96/10万,患病率为5.87/10万。由于我国人口基数大,患者绝对数较多,故加强对本病的研究具有重要意义^[2]。对于该病的诊断,主要依靠基因检测、K-F环、铜生化检测、临床症状、颅脑MRI等。在WD患者中,K-F环阳性率高,也是该病直观的体外特征和特征性临床表现,对WD的诊断具有重要意义^[3]。除角膜外,铜亦可沉积在眼的其他部位如晶状体前囊或囊下,形成葵花样晶状体混浊,导致向日葵样白内障^[4]。

认知功能是人类脑功能的重要组成部分,脑组织受到损伤可导致认知功能障碍。WD患者的临床症状中认知功能障碍并不罕见,且既往研究发现K-F环与WD患者临床症状有一定相关性,但主要探讨K-F环与肝功能、运动神经功能等相关性,对于K-F环与认知功能的关系研究较少^[5-7]。因此,本研究基于新的K-F环分级方法,探讨K-F环分级与WD患者病情严重程度及认知功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2022年4月—2023年10月在安徽中医药大学第一附属医院脑病中心住院的WD患者136例,其中男81例,女55例,年龄18~63岁,平均(28.15±8.07)岁。根据新的K-F环分级标准分为0~5级。

1.2 纳入标准 (1)诊断符合《肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)》^[8]的标准;(2)入院未接受系统排铜药物治疗;(3)年龄在18~65岁。

1.3 排除标准 (1)慢性肝病如慢性胆汁淤积性肝病、多发性骨髓瘤、日本血吸虫感染以及其他原因引起的角膜K-F环;(2)白内障等眼科疾病;(3)严重的精神症状导致不能配合完成裂隙灯检查及量表测评者。

1.4 研究方法

1.4.1 新的K-F环分级方法 本研究综合整理既往K-F环分级方法,并结合临床实践经验,纳入晶状体葵花样混浊改变,提出一种新的WD患者K-F环分级标准(表1,图1)。

1.4.2 裂隙灯检查 由两位经验丰富的眼科医生在裂隙灯显微镜下,采用直接照明法、散射照明法或后方照明法等,在不同的放大倍数和光源投射角度下,检查角膜K-F环的颜色、形态和位置,并拍照、记录和分级。

1.4.3 量表测评 由经过培训后的神经科医生在合适的环境中进行统一肝豆状核变性评分量表(UWDRS)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态量表(MMSE)评定^[9-11]。

表1 新的K-F环分级方法
Table 1 New K-F ring grading scale

分级	特征
0级	角膜无K-F环
1级	K-F环局限于角膜缘上方和/或下方呈点状、斑片状分布
2级	K-F环局限于角膜缘上方和/或下方呈月牙形或弧形分布,范围 $\leq 1/2$
3级	K-F环局限于角膜缘上方和/或下方呈月牙形或弧形分布,范围 $> 1/2$,但未到达全部角膜
4级	K-F环于角膜四周形成完整环状
5级	不仅角膜可见,晶状体出现葵花样混浊改变

(1)UWDRS分为三个亚表,分别是神经症状亚量表、肝脏亚量表和精神症状亚量表,量表共计55个题项,总分320分,其中神经症状亚量表共有27题,肝脏亚量表9题,精神症状亚量表19题。(2)MoCA分值范围在0~30分,受教育年限 ≤ 12 年时总分增加1分,评估分值越高,提示受测者的认知功能越好, < 26 分为认知功能障碍。(3)MMSE满分为30分,27~30分为正常, < 27 分为认知功能障碍。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据比较采用方差分析,进一步多重比较采用LSD- t (方差齐时)或Dunnett's T3检验(方差不齐时)。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料多组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman相关性分析判断K-F环分级与UWDRS、MoCA、MMSE评分的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料比较 136例WD患者依据新的K-F环分级标准分为0~5级,共6组(图2)。各组患者年龄、病程、性别比较,差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05),具有可比性(表2)。

2.2 不同K-F环分级患者UWDRS评分比较 按照不同K-F环分级,UWDRS评分呈明显上升趋势。2级、3级、4级、5级与0级、1级分别比较,UWDRS评分均显著升高(P 值均 < 0.05);4级、5级与2级相比,UWDRS评分均显著升高(P 值均 < 0.05);4级、5级与3级相比,UWDRS评分均显著升高(P 值均 < 0.05);4级与5级相比,UWDRS评分显著降低($P < 0.05$)(表3)。

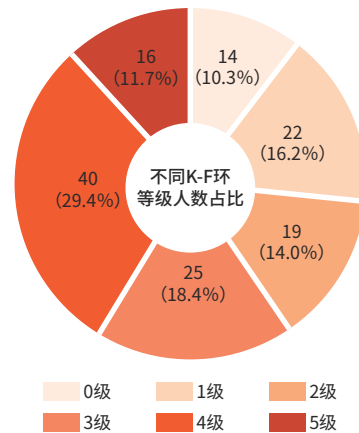
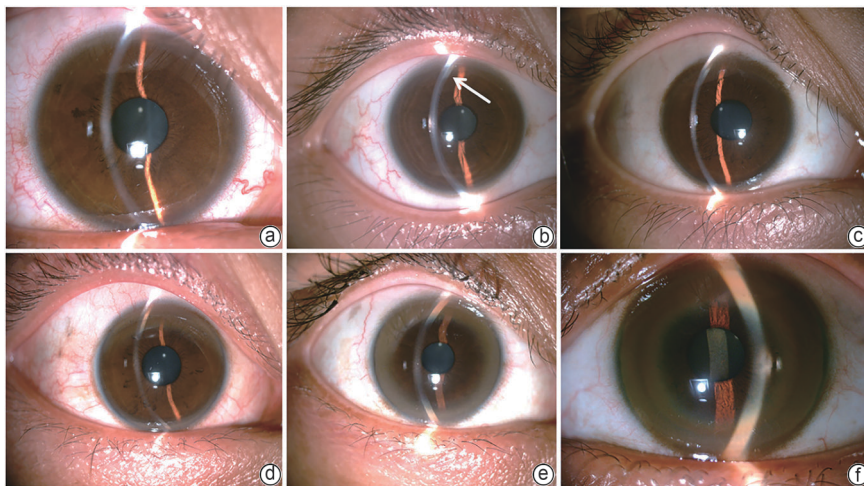


图2 不同K-F环等级人数占比比较
Figure 2 Comparison of the number of people with different K-F ring grading as a percentage of the population



注:a,0级,角膜无K-F环;b,1级,裂隙灯可见角膜后弹力层有颜色改变,K-F环于角膜缘呈点状分布(箭头);c,2级,K-F环于角膜缘上方呈月牙形分布;d,3级,K-F环于角膜缘上方和下方呈弧形分布,范围 $> 1/2$,但未到达全部角膜;e,4级,K-F环于角膜四周形成完整环状;f,5级,晶状体出现葵花样混浊改变。

图1 不同K-F环分级例图
Figure 1 Examples of different K-F ring grading

表2 各组患者一般资料比较
Table 2 Comparison of general information of patients in each group

组别	例数	年龄(岁)	病程(月)	性别[例(%)]	
				男	女
0级	14	28.71±7.31	66(12~135)	9(64.2)	5(35.7)
1级	22	26.82±6.83	54(21~87)	14(63.6)	8(36.3)
2级	19	29.79±7.51	36(19~72)	12(63.1)	7(36.9)
3级	25	28.52±8.24	84(30~144)	13(52.0)	12(48.0)
4级	40	26.15±6.17	36(12~81)	25(62.5)	15(37.5)
5级	16	31.94±12.89	18(7~86)	8(50.0)	8(50.0)
统计值		$F=1.528$	$H=2.144$	$\chi^2=1.727$	
P值		0.186	0.079	0.885	

表3 不同K-F环分级组间UWDRS评分、MoCA评分、MMSE评分比较
Table 3 Comparison of UWDRS, MoCA, MMSE scores between different K-F ring grading groups

组别	例数	UWDRS评分(分)	MoCA评分(分)	MMSE评分(分)
0级	14	4.86±3.16	27.71±2.05	27.79±2.58
1级	22	7.46±3.28	26.73±2.95	25.77±4.20
2级	19	28.16±20.5 ¹⁾²⁾	22.05±4.19 ¹⁾²⁾	24.37±3.50
3级	25	30.84±22.16 ¹⁾²⁾	21.56±5.73 ¹⁾²⁾	22.80±5.19 ¹⁾
4级	40	48.20±29.15 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	19.30±5.83 ¹⁾²⁾	19.75±4.99 ¹⁾²⁾³⁾
5级	16	70.75±30.12 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾	14.63±6.60 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	16.69±6.33 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
F值		22.61	16.40	13.80
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与0级比较,1) $P<0.05$;与1级比较,2) $P<0.05$;与2级比较,3) $P<0.05$;与3级比较,4) $P<0.05$;与4级比较,5) $P<0.05$ 。

2.3 不同K-F环分级患者MoCA评分比较 按照不同K-F环分级,MoCA评分呈明显下降趋势。2级、3级、4级、5级与0级、1级分别比较,MoCA评分均显著降低(P 值均 <0.05);5级与2级、3级相比,MoCA评分均显著降低(P 值均 <0.01)(表3)。

2.4 不同K-F环分级患者MMSE评分比较 按照不同K-F环分级,MMSE评分呈明显下降趋势。3级、4级、5级与0级相比,MMSE评分均显著下降(P 值均 <0.05);4级、5级与1级相比,MMSE评分均显著下降(P 值均 <0.01);4级、5级与2级相比,MMSE评分亦显著下降(P 值均 <0.05);3级与5级相比,MMSE评分显著降低($P<0.05$)(表3)。

2.5 不同K-F环分级与UWDRS评分、MoCA评分、MMSE评分相关性分析 结果发现,WD患者K-F环分级与UWDRS评分呈正相关($r=0.67, P<0.01$);与MoCA评分、MMSE评分均呈负相关(r 值分别为 -0.59 、 $-0.57, P$ 值均 <0.01)。

3 讨论

WD是为数不多的可以获得较好疗效的遗传性疾病之一,本病起病隐匿,病变涉及范围广,临床表现复杂多

样,早期易致误诊、漏诊、误治^[12]。早诊早治能够有效降低WD患者的致残率和致死率,准确评估患者预后情况,同时帮助患者尽早回归家庭与社会,从而提升其整体生活质量^[13]。K-F环是WD患者眼部最常见的临床体征,是诊断WD的重要依据之一,是较早发现的体征改变^[14-15]。1936年Policard等对角膜组织光谱学的研究证明了K-F环是铜离子沉积在近角膜缘的角膜后弹力层中形成的致密的色素沉着带,颜色可呈绿色、棕黄色,早期多呈点状或斑块状分布于角膜的上、下缘,若未经系统治疗,可逐渐闭合形成完整的环形^[16]。向日葵样白内障同样是WD的常见眼科表现,发生率为15%~20%,因游离铜沉积于晶状体前囊中央形成,早期可为棕黄色盘状,周边为放射状或锯齿状,患者可有不同程度的视力损害^[17]。

前期研究发现,K-F环可作为首发症状,早于肝脏或神经系统症状出现,在这种情况下,K-F环的识别在WD的早期诊断中起举足轻重的作用^[18]。亦有研究发现,K-F环可随人体内铜沉积情况发生改变,故可用作临床疗效观察指标^[19]。但目前学术界对K-F环分级方法尚不统一,不同点主要集中于铜沉积在角膜的形状、范围、是否成环,且均未将晶状体葵花样混浊改变纳入,故无法较

全面评价K-F环大小及范围。因此,本研究综合整理既往K-F环分级方法,并结合临床实践经验,纳入晶状体葵花样混浊改变,提出一种新的WD患者K-F环分级方法^[5,20-21]。使用此方法,本研究发现136例WD患者中角膜K-F环分级最多的为4级即K-F环于角膜四周形成完整环状共40例(29.4%),最少的为0级无角膜K-F环共14例(10.3%),分级为5级的患者共16例(11.7%),可见5级的患者人数并不罕见,在临床和科研中应当予以重视。

WD为铜代谢障碍性疾病,临床表现复杂多样。铜沉积于脑可导致肌张力障碍及认知功能障碍,严重影响患者日常生活^[22]。UWDRS评分不仅能够较好地评定WD患者病情严重程度,而且具有较好的信度和效度,适合用于临床评估和科学研究^[23-24]。Spearman相关分析发现,K-F环分级与WD患者的UWDRS评分呈正相关($r=0.67, P<0.01$)。这表明新的K-F环分级方法可以较好地反映WD患者病情的严重程度及日常生活能力。既往研究发现,K-F环的分布范围与铜沉积的含量密切相关,铜沉积越多,K-F环范围越大、等级越高^[19]。当WD患者体内铜沉积较少(K-F环分级为0级和1级)时,人体各组织器官的结构和功能受损尚轻,症状表现不明显或较轻微;铜沉积较多时,患者症状明显加重。因此,0级和1级之间UWDRS评分无明显差异,而与其他等级相比有显著差异。同时,研究发现2级与3级相比,UWDRS评分无明显差异(P 值均 >0.05);4级、5级与2级相比,UWDRS评分均显著升高(P 值均 <0.05);4级、5级与3级相比,UWDRS评分均显著升高(P 值均 <0.05);5级与4级相比,UWDRS评分显著升高($P<0.05$)。对此现象可能的解释是随着铜在人体内沉积越来越多,患者病情呈逐渐加重趋势,而K-F环形成完整的环形(4级)和累及晶状体(5级)为分析病情的两个关键节点,故K-F环未形成完整的环形(2级与3级)时病情无明显差异,4级病情明显加重,5级晶状体出现病变时则更为严重。总体来看,随着K-F环分级增加,UWDRS评分明显呈上升趋势。这表明K-F环分级越高,WD患者总体病情越重,日常生活能力下降越明显。

MMSE评分是全球最常用于检测痴呆的认知筛查评估量表,MoCA评分在MMSE评分的基础上得到改进,提高了对于轻度认知障碍的敏感性。二者在临床和科研中广泛用于认知功能的评估。本研究发现,K-F环分级与WD患者的MoCA评分、MMSE评分呈负相关(r 值分别为 -0.59 、 -0.57 , P 值均 <0.01),表明此分级方法与WD患者

的认知功能具有较强的相关性。随着病理性铜在WD患者体内沉积日益严重,眼部表现更加明显,K-F环分级越高,认知功能受损越重。不同K-F环分级相邻组间MoCA、MMSE评分比较显示,除MoCA评分1级与2级有显著差异外,其余相邻组间比较均无明显差异,这表明MoCA对于WD患者的轻度认知功能障碍较敏感。总体来看,随着K-F环分级增加,患者MoCA、MMSE评分均明显呈下降趋势,而晶状体出现葵花样混浊改变的患者评分最低。这说明K-F环分级越高,WD患者认知功能受损越严重,5级患者的认知功能受损最严重。

综上所述,晶状体出现葵花样混浊改变的患者不在少数,且总体病情及认知功能障碍均较严重。因此,新的K-F环分级方法可以在一定程度上区分WD患者病情轻重,并可部分反映患者认知功能及日常生活能力水平,临床使用此方法可以作为评估病情的参考。然而,本研究仍存在一定的局限性,如未对该分级进行信度和效度检测。此外,本研究纳入病例数较少,下一步将对该分级进行信度和效度检测并开展大样本验证。

伦理学声明: 本研究方案于2021年9月9日经由安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会审批,批号:2021AH-60,所纳入患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 何伟负责设计论文框架,起草论文;胡晨、李慧、黄鹏负责数据收集;杨玉龙、杨悦负责论文修改;杨文明负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] CZLONKOWSKA 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.
- [2] XIE JJ, WU ZY. Wilson's disease in China[J]. Neurosci Bull, 2017, 33(3): 323-330. DOI: 10.1007/s12264-017-0107-4.
- [3] GAO WS, LIU YW, CHEN J. Analysis of 128 Wilson's disease[J]. Acta Acad Med Sin, 2001, 23(5): 506-508. 高维生, 刘跃武, 陈杰. 128例肝豆状核变性分析[J]. 中国医学科学院学报, 2001, 23(5): 506-508.
- [4] DEGUTI MM, TIETGE UJF, BARBOSA ER, et al. The eye in Wilson's disease: Sunflower cataract associated with Kayser-Fleischer ring[J]. J Hepatol, 2002, 37(5): 700. DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00179-4.
- [5] ZHOU ZH, HU JY, HAN YZ, et al. Analysis on Kayser-Fleischer ring in hepatolenticular degeneration[J/OL]. Chin J Clin (Electronic Edition), 2014, 8(12): 2271-2274. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.12.019. 周志华, 胡纪源, 韩咏竹, 等. 肝豆状核变性患者角膜K-F环分析[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(12): 2271-2274. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.12.019.
- [6] XU LH. Correlation between corneal K-F ring classification and clinic in 320 patients with hepatolenticular degeneration[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2020.

- 徐柳慧. 320例肝豆状核变性患者角膜K-F环分级与临床相关性研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [7] LANGWIŃSKA-WOŚKO E, LITWIN T, SZULBORSKI K, et al. Optical coherence tomography and electrophysiology of retinal and visual pathways in Wilson's disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(2): 405-415. DOI: 10.1007/s11011-015-9776-8.
- [8] Inherited Metabolic Liver Disease Collaboration Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatolenticular degeneration (2022 edition)[J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(1): 9-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211217-00603.
中华医学会肝病学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]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(1): 9-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211217-00603.
- [9] CZŁONKOWSKA A, TARNACKA B, MÖLLER JC, et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale - a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2007, 41(1): 1-12.
- [10] NASREDDINE ZS, PHILLIPS NA, BÉDIRIAN V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [11] WOUTERS H, van GOOL WA, SCHMAND B, et al. Three sides of the same coin: Measuring global cognitive impairment with the MMSE, ADAS-cog and CAMCOG[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25(8): 770-779. DOI: 10.1002/gps.2402.
- [12] WO HY, KANG CW, ZHAN L, et al. Clinical features of patients with hepatolenticular degeneration aged above 35 years[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(1): 116-120. DOI: 10.12449/JCH240120.
沃洪云, 康成为, 詹蕾, 等. 35岁以上肝豆状核变性患者的临床特征分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(1): 116-120. DOI: 10.12449/JCH240120.
- [13] LIU MM, COHEN EJ, BREWER GJ, et al. Kayser-Fleischer ring as the presenting sign of Wilson disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133(6): 832-834. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01408-3.
- [14] XIA B. A case of hepatolenticular degeneration with ocular symptoms as the first symptom[J]. *Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngol*, 2019, 19(5): 361-362. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2019.05.018.
夏冰. 以眼部症状首发的肝豆状核变性患者1例[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2019, 19(5): 361-362. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2019.05.018.
- [15] KANG LL, ZONG ZF, DONG K, et al. Effects of resveratrol on mental symptoms and corneal K-F ring in patients with Wilson's disease[J]. *Clin J Med Offic*, 2024, 52(6): 627-630. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.06.21.
康丽利, 宗志峰, 董魁, 等. 白藜芦醇对肝豆状核变性患者精神症状、角膜K-F环影响[J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(6): 627-630. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.06.21.
- [16] SUVARNA JC. Kayser-fleischer ring[J]. *J Postgrad Med*, 2008, 54(3): 238-240. DOI: 10.4103/0022-3859.41816.
- [17] HUO LJ, LIAO RD, CHEN XM. Ophthalmic manifestations of Wilson's disease[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2008, 44(2): 128-130. DOI: 10.3321/j.issn:0412-4081.2008.02.007.
霍丽君, 廖瑞端, 陈雪梅. Wilson病的眼部表现[J]. *中华眼科杂志*, 2008, 44(2): 128-130. DOI: 10.3321/j.issn:0412-4081.2008.02.007.
- [18] 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-e156. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.04.005.
- [19] CHEN FF, HU FY, CAO XL, et al. Response to D-penicillamine treatment in patients with Wilson's disease and different degree of Kayser-Fleischer ring[J]. *J Pract Hepatol*, 2024, 27(1): 145-147. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.01.037.
陈芬芬, 胡风云, 曹晓莉, 等. 肝豆状核变性患者角膜K-F环与临床病情程度关系探讨[J]. *实用肝脏病杂志*, 2024, 27(1): 145-147. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.01.037.
- [20] WANG GQ, ZHANG L, MA XF, et al. Analysis on related factors of Kayser-fleischer ring in patients with Wilson's disease[J]. *J Med Res*, 2013, 42(7): 98-101. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2013.07.030.
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. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2013.07.030.
- [21] HU JY, ZHOU ZH, WANG X, et al. The effect of long-term copper removal therapy on the grading changes of K-F ring in the cornea of patients with hepatic steatosis[C]. The 18th National Neurology Academic Conference of the Chinese Medical Association. Chengdu, 2015.
胡纪源, 周志华, 王训, 等. 长期驱铜治疗对肝豆状核变性角膜K-F环分级变化的影响[C]. 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议. 成都, 2015.
- [22] JIA FF, ZHOU H, YANG X, et al. Hepatolenticular degeneration with mental disorder as first symptom: A case report and literature review[J]. *J Jilin Univ (Med Edit)*, 2023, 49(6): 1620-1624. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230629.
贾菲菲, 周豪, 杨鑫, 等. 以精神障碍为首发症状的肝豆状核变性1例报告及文献复习[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2023, 49(6): 1620-1624. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230629.
- [23] HAN YS, WANG X, HAN YZ, et al. Study of reliability and validity of Chinese version of united Wilson's disease rating scale[J]. *J Clin Neurol*, 2013, 26(4): 241-243.
韩永升, 王训, 韩咏竹, 等. 中文版统一肝豆状核变性评分量表的信度和效度的研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2013, 26(4): 241-243.
- [24] YANG YL, YANG WM, WANG H, et al. Based on the digital muscle function evaluation system Myoton PRO, this paper discusses the correlation between muscle tension and clinical characteristics and TCM syndromes in patients with hepatolenticular degeneration. [J/OL]. *China Ind Econ*, 2024: 1-8.
杨玉龙, 杨文明, 汪瀚, 等. 基于数字化肌肉功能评估系统Myoton PRO探讨肝豆状核变性患者肌张力与临床特征及中医证型的相关性[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2024: 1-8.

收稿日期: 2024-10-02; 录用日期: 2025-01-20

本文编辑: 刘晓红

引证本文: HE W, YANG YL, YANG WM, et al. Correlation between Kayser-Fleischer ring grading and cognitive function in Wilson's disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(6): 1150-1155.

何伟, 杨玉龙, 杨文明, 等. 肝豆状核变性K-F环分级与认知功能的相关性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(6): 1150-1155.