

• 临床论著 •

肝豆汤对 37 例肝豆状核变性驱铜的观察

安徽中医学院附属医院神经内科

杨任民 鲍远程 杨兴涛 李圣业 陈卫东 姜宗盘

内容提要 本文报告中药肝豆汤对 37 例肝豆状核变性患者体内铜代谢的影响观察。于服药前后作了 24 小时尿铜排泄、血清铜与血清铜氧化酶活力的对比。结果表明,服肝豆汤后,24 小时尿铜排泄增加,且可能对血清铜氧化酶活力有一时性轻度提高,但血清铜水平无变化。

肝豆状核变性症是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍的疾病。1948 年 Mandlebrote 首先在临床倡用二巯基丙醇(BAL)驱铜以来,目前国内外采用的驱铜剂还有二巯基丁二酸钠、二巯基丙磺酸钠、D-青霉胺及盐酸三烯等。这些药物近期疗效虽已肯定,但对最多见的肝豆状核变性型效果较差,且常产生毒性反应或排铜作用渐减而不够理想,通常病人于 4~5 年内死亡,极少超过 10 年以上者。作者等 1979 年统计 75 例本病中西医结合治疗的显效率 57.3%,有效率达 92%。出院后作维持治疗,对 55 例随访 6 个月~4 年,痊愈 17 例未变;显效 20 例中 7 例转为痊愈,1 例死亡;好转 16 例中,2 例转为痊愈,5 例转为显效,1 例恶化。1 例恶化及死亡者,均因出院后未能坚持维持疗法⁽¹⁾。因此以中西医结合方法探求新的途径,是一个十分迫切的问题,现就我院 1974 年 6 月~1982 年 4 月的 37 例本病的住院病人进行了中药排铜和对血清铜氧化酶活力、血清铜影响的初步观察报道如下。

临床资料

一般资料:男 22 例,女 15 例;年龄 9~15 岁 8 人,16~30 岁 17 人,31~45 岁 7 人,46~58 岁 5 人;发病 1 年内 5 例,1~3 年 20 例,3~6

年 4 例,6 年以上 8 例。

诊断标准:(1) 37 例均出现震颤、肌僵直、构语障碍等典型锥体外系及/或肝脾肿大、腹水等肝脏症状及体征。(2) 全部病例裂隙灯检查角膜色素环阳性。(3) 33 例曾作铜代谢检查,血清铜均 $<72\mu\text{g}\%$ (40 例正常对照组为 $80\sim140\mu\text{g}\%$); 32 例血清铜氧化酶低于 0.15 光密度。

治疗方法:生大黄 6~9g 黄连、黄芩各 10g 穿心莲、半枝莲、草薢各 20g,加水煎 300ml,简称肝豆汤,每日 1 剂,分 2 次服,共 4 周。服药前及服药后每周测血清铜、血清铜氧化酶活力及 24 小时尿铜定量一次,观察疗前与服药期各值的变化。肝豆汤治疗 4 周后改用中西药合用治疗,本组仅就单用肝豆汤 4 周进行总结。

疗效观察

一、临床疗效

1. 显效 25 例 (67.57%): 临床主要症状及体征好转,包括动作协调及肌力、肌张力改善,日常生活动作改善,(1) 由卧床不起到站立或行走及自己洗脸、端水等。(2) 语言较清楚。(3) 流涎减少或消失。(4) 皮肤色素沉着减退,色泽变白。

2. 好转 5 例 (13.51%); 临床主要症状及体征较服药前仅一项好转或全部略有好转。

3. 无效 5 例 (13.51%); 主要症状、体征无改善。

4. 另 2 例 (5.41%) 记录不详。

二、肝豆汤对尿铜影响: 37 例中尿铜稳定增加者 32 例 (86.5%); 增加不稳定者 3 例 (8.1%); 尿铜值下降者 2 例 (5.4%)。尿铜增加组中最高增加值达 $917\mu\text{g}/24\text{h}$, 最低为 $15\mu\text{g}/24\text{h}$, 平均增加 $293.975\mu\text{g}/24\text{h}$ ($t=4.1689$, $P<0.01$)。因此中药确有使尿内排铜明显增加的作用。

三、肝豆汤对血清铜氧化酶活力的影响: 35 例患者系统观察了治疗前后血清铜氧化酶活力变化, 服肝豆汤期间铜氧化酶活力增高者 26 例, 降低者 7 例。增加最多值为 0.18 光密度, 最少值为 0.001 光密度, 平均增加 0.0351 光密度 ($t=2.409$, $P<0.05$)。因此, 肝豆汤对本病血清铜氧化酶活力似有暂时改善作用。

四、肝豆汤对血清铜的影响: 32 例病人作了治疗前后血清铜的对照, 其中治疗后铜增加者 21 例, 减少者 11 例 ($t=1.1142$, $P>0.05$), 表明肝豆汤对血清铜无明显影响。

讨 论

一、对 37 例肝豆状核变性患者服肝豆汤前后进行了尿铜排泄、血清铜氧化酶活力与血清铜的观察, 初步表明肝豆汤确有增加尿排铜的作用, 并且可能对血清铜氧化酶活力有一时性轻度提高的影响。32 例患者的尿铜排泄稳定增加, 即服肝豆汤期间每周测尿铜一次, 尿铜排泄逐次提高, 在治疗第 4 周达高峰。32 例中, 29 例表现临床症状改善与尿排铜增加相平行。另 3 例虽尿铜排泄增加, 但临床症状并无改善, 这 3 例中 1 例在治疗过程中反复感冒、发热, 1 例合并多发性浆膜腔积液, 另 1 例为病程已 5 年的 54 岁患者。因此, 凡治疗期间并发感染或病程较长者, 可能对临床疗效有影响。37 例中尿铜增加不稳定或尿铜排泄下降的 5 例中, 除 2 例临床记录不详外, 2 例临床症状无变化,

另 1 例尿排铜值下降, 但临床症状却明显好转。

37 例中的 23 例 (62.2%) 病人在肝豆汤治疗过程中表现尿铜增加, 铜氧化酶增加和临床症状明显好转, 初步说明尿铜增加、血清铜氧化酶提高与临床症状改善的一致性, 但血清铜测定在肝豆汤治疗过程中增加不明显, 波动性又大, 对其影响因素较多, 有待进一步观察。

二、中医古代文献对本病缺乏系统的阐述。《内经》云: “诸风掉眩皆属于肝”, 本病一般有肢体震颤、肌强直, 易暴怒, 语言不清、口臭流涎, 大便燥结诸症, 37 例患者 27 例舌质红或偏红, 苔黄或黄腻, 脉弦数或弦滑, 在治疗过程中出现面红、身热, 头目晕眩、呕吐苦水, 我们曾采用了平肝熄风法予以龟版、鳖甲、牡蛎、珍珠母、僵蚕、全蝎、地龙一类药物治疗, 患者症状反趋严重, 分析原因, 这类药物含铜量均高, 实践证明, 传统的“平肝熄风”法治本病则无益有害^[2,3]。《内经》又云: “诸逆冲上皆属于火”, 从中医辨证而言, 苦泄清热亦可适合治疗本病, 因此改用清热解毒、通腑利尿, 收到了一定效果。

铜是人类生命活动过程不可缺少的一种微量元素。正常成人每日从食物中摄取铜 2~4 mg, 铜离子吸收到血液内, 大部分在肝脏内与 α_2 -球蛋白结合成牢固的铜蓝蛋白, 贮藏于体内各脏器中, 例如在血浆中 90~95% 的铜以铜蓝蛋白的形式存在, 而仅约 5% 左右与白蛋白或组氨酸、多肽等疏松结合。与氨基酸疏松结合的铜离子, 大部分由胆管从大便排出, 小部分由尿中排出。肝豆状核变性患者的病因已证明是由于遗传性铜代谢障碍所致, 至于铜代谢异常的发病机制, 虽尚未完全阐明, 但多数学者认为主要与铜蓝蛋白的合成障碍和胆道排泄减少有关^[4~6]。

近年发现由于本病患者的肝细胞内溶酶体的缺陷, 使肝脏掌管金属分泌机制的功能严重障碍, 引起胆汁排铜显著减少, 体内铜离子蓄积增加。另一方面, 由于肝脏内铜蓝蛋白合成障碍, 造成肠内吸收的铜离子与白蛋白疏松结合, 而进行性地沉积于各内脏, 尤其是肝脏、脑组

织中, 惹致震颤、肌僵直、构语障碍、流涎、性格改变等神经精神症状和肝脾肿大, 黄疸、腹水等症状^(4,5,7)。因此, 促进铜由胆汁经大便排出或增加尿内的排泄, 是治疗本病的重要措施。在肝豆汤中大黄涤荡胃肠积垢, 据研究⁽⁸⁾, 大黄引起泻下作用的主要成分是番泻甙甲 (Sennosidea), 在肠道由细菌进一步分解为大黄苷 (Sennidine)。后者刺激大肠壁, 促进大肠排空运动, 以加速排便, 从而有减少食物中铜离子在肠道中吸收的可能。本组有35例(94.6%)病人服药后有稀便或大便次数增多。而黄连、黄芩、大黄又均有促进胆汁分泌, 稀释胆汁, 增进胆汁排泄等作用^(8,9)。因此, 这三味中药还可能有增加从胆道通过粪便的排铜作用。本组37例中1例肝豆汤治疗期间尿内铜减少, 而临床症状却明显改善, 是否通过大便排铜有关, 尚继续研究中。最近据美国文献报道, 对1例长期口服硫酸锌病例研究发现, 锌离子既可在胃肠道内抑制食物中铜的吸收, 又可促进体内铜的排泄, 而阻止铜在体内再积聚, 并有使铜蓝蛋白增高倾向⁽¹⁰⁾。另一方面, 日本学者对50种生药进行了重金属含量测定结果, 发现黄连的含锌量特别高, 它较其他生药高7~110倍之多。因此推断, 黄连既有抑制食物中铜的吸收, 又有较强的排铜作用。此外, 半枝莲⁽¹¹⁾、大黄、黄芩⁽⁸⁾等均有利尿作用, 本文37例肝豆汤治疗, 排铜观察发现, 尿铜排出量增加至1,000~2,739 μ g/24h者有10例, 这10例病人服中药的排铜量与目前国内排铜作用较强的青霉胺治疗的尿排铜量相接近。

因此, 肝豆汤不仅可促进尿铜排泄, 也能增加大便中的排铜。

大黄口服需经6~8小时才发挥泻下作用, 这是因为此药大部分有效成分需在小肠中释出, 而后被吸收入血, 再经大肠排出时方发挥作用的缘故⁽⁸⁾。大黄有效成分注射后, 其泻下的作用当远较口服为迅速⁽⁸⁾。但作者等以大黄注射液对12例本病患者观察, 尿铜无显著增加, 因此中药剂型改革以增强疗效的途径, 正临床进一步研究中。

参 考 文 献

1. 杨任民, 等. 75例肝豆状核变性中西医结合治疗的疗效分析. 肝豆状核变性论文集. 合肥: 安徽中医学院, 1979: 55—62.
2. 安徽医学院附属中医院内科肝豆状核变性研究小组. 中西医结合治疗肝豆状核变性的初步临床观察. 新医学(神经系统疾病副刊)1976; (4): 1.
3. 赵政, 等. 小儿肝豆状核变性7例的疗效分析. 中医杂志1982; (9): 95.
4. 寺尾寿夫. 新内科学大系. 13卷. 神经疾患VI. 东京都: 中山书店, 1975: 223—234.
5. 有马正高. ウイルソン病. 脑と神経. 1973; (25): 859.
6. Goldstein NP, et al. Symposium on copper metabolism and Wilson's disease. Mayo Clin Proc 1974; 49: 361.
7. 里吉堂二郎. 临床神经学. 东京都: 医学书院, 1976: 427—429.
8. 江苏新医学院主编. 中药大辞典. 上海: 上海人民出版社, 1975: 上册104, 下册2017.
9. 江西中医学院主编. 中草药. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 102.
10. Hoogenraad R, et al. Oral Zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). Eur Neurol 1979; 18: 205.
11. 广州部队后勤部卫生部主编. 新编中医学概要. 北京: 人民卫生出版社, 1974: 367.

(上接504页)

26. Massini P et al. Movement of calcium ions and their role in the activation of platelets. Thrombos Haemostas 1978; 40(2): 212.
27. Ikeda Y, et al. Inhibition of human platelet functions by verapamil. Thromb Haemost 1981; 45(2): 158.
28. 阮长耿, 等. 抗人血小板糖蛋白I的单克隆抗体(AN₅₁)

III. 临床应用的探讨. 中华血液学杂志1982; 3(2): 65.

29. Zahavi J, et al. β -Thromboglobulin—a specific marker of in-vivo platelet release reaction. Thromb Haemostas 1980; 44(1): 23.
30. 七机部721医院, 等. 镅99M与镓51双标记法研究血小板寿命及贮存破坏部位. 中华血液学杂志1982; 3(4): 211.

Abstracts of Original Articles

Observation on Copper Excretion of 37 Cases of Wilson's Disease Treated with "Anti-Hepatolenticular Degeneration Decoction"

Yang Renmin (杨任民), et al

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Anhui College of TCM, Hefei

Copper excretion of 37 cases of Wilson's disease treated with "Anti-Hepatolenticular Degeneration Decoction" is reported, 22 males and 15 females with age ranging from 9 to 58. The course of disease varies from one month to nine years, averaging two or three years. 37 patients with Wilson's disease were given "Anti-Hepatolenticular Degeneration Decoction" which is composed of *Rheum officinale* Baill 6 to 9 gm; *Coptis chinensis* Franch. and *Scutellaria baicalensis* Georgi each 10 gm; *Dioscorea hypoglauca* Palib, *Scutellaria barbata* Don and *Andrographis paniculata* Nees each 20 gm. As a result, 35 cases showed increased copper content in urine, and 2 cases showed decreased copper content. The increase of copper content in urine ranged from 15 to 917 $\mu\text{g}/24\text{h}$, with an average increase of 293.975 $\mu\text{g}/24\text{h}$ ($t=4.1689$, $P<0.01$). The serum berizidine oxidase was found increased in 26 cases and reduced in 7 cases with a mean exalt of 0.035 ($t=2.409$, $P<0.05$). However, the serum copper concentration remained the same. The decoction is characterized by higher therapeutic effect and little side effect. According to the authors, it may be used as a good remedy to improve neural symptom of Wilson's disease. (Original article on page 462)

Affective Disorders Treated with Jia Wei Xiao Yao San (加味逍遥散) and the Changes in cAMP

Zhang Liangdong (张良栋), et al

Shanghai Psychiatric Hospital, Shanghai

Twenty-six patients with affective disorders, including 13 manic-depressives, 10 depressives and 3 maniacs, were treated mainly with Chinese herbal decoction, "Jia Wei Xiao Yao San". The age ranged from 22 to 76, mean 38. Their illnesses persisted from one month to 35 years, in most cases 1 to 6 years. After a course of treatment for eight weeks, 16 patients showed marked improvement and 7 made some improvements, but in 3 patients no effect was observed. The effect on patients in manic phase of manic-depression and mania and on those in depressive phase of manic-depression and depression showed no significant difference ($P>0.05$). This suggested that in treating these two groups of patients with this decoction, similar results might be obtained.

The level of plasma cAMP was determined in 10 depressives and was found to be lower than that of 22 normal subjects and of 10 untreated schizophrenics ($P<0.01$). The plasma cAMP in depressives with insufficiency of Yang was found to be lower than that in depressives with deficiency of Yin ($P<0.05$). Statistical analysis showed no significant difference in plasma cAMP in 9 depressives before and after treatment ($P>0.05$), but in 5 depressives with insufficiency of Yang, the difference was significant ($P<0.05$). A brief discussion on the cause of difference is presented.

(Original article on page 465)

111 Cases of Sporadic Encephalitis Treated with TCM-WM

Zong Wenjiu (宗文九), et al

Subei People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu Province

This paper reports 111 cases of sporadic encephalitis treated with TCM-WM from 1974 to 1981. The patients were divided into two groups. Group A (55 cases) were treated with TCM-WM in combination and Group B (56 cases) with WM exclusively, serving as control. Western medicine used for the two groups was similar. Traditional Chinese drugs were used according to differentiation of symptoms and signs. The main drugs were as follows: (1) Drugs for removing heat and toxic substances: Isatis Leaf, Isatis Root, Honeysuckle Flower (*Flos Lonicerae*), Forsythia Fruit, Paris Rhizome, etc. (2) Drugs for clearing off phlegm to cause resuscitation: Grass-leaved Sweetflag Rhizome, (*Rhizoma Acori Graminei*), Polygala Root, Curcuma Root, Arisaema Tuber, Pinellia Tuber, Thunberg Fritillary Bulb, Trichosanthes Fruit, etc. (3) Drugs for subduing the hyperactivity of the liver and endogenous wind (Anticonvulsives): White-stiff Silkworm (*Bombyx Batryticatus*), Uncaria Stem with Hooks, Sea-ear Shell (*Concha Haliotidis*), Scorpion, etc.