

## • 临床论著 •

## 中西医结合治疗肝豆状核变性临床研究\*

任明山 张 波 杨任民 韩咏竹 王 训

**内容提要** 目的: 观察中西医结合治疗肝豆状核变性(HLD)的疗效。方法: 80例HLD患者被随机分为中西组和对照组, 对照组以二巯基丁二酸(DMSA)治疗, 每日50mg/kg, 分两次口服。中西组在DMSA治疗的基础上加服中药肝豆汤, 每日2次。两组疗程均为1个月, 疗程前后分别进行病情分型、分级和疗效判定, 并检测患者24h尿铜、锌、铁及钙含量。结果: (1) 中西组的总有效率及其中肝型患者的有效率显著优于对照组( $P < 0.05$ )。 (2) 两组经1个月治疗后, 24h尿微量及宏量元素均较疗前显著增高( $P < 0.01$ )。 (3) 中西组副反应发生率(17.5%)虽低于对照组(22.5%), 但无统计学意义。结论: 中西医结合治疗适合临床应用, 尤其对目前治疗比较棘手、疗效较差的肝型患者更值得推荐。

**关键词** 中药肝豆汤 二巯基丁二酸 肝豆状核变性 尿微量及宏量元素

**Clinical Study of Integrated Traditional and Western Medicine Therapy on Hepatolenticular Degeneration** REN Ming-shan, ZHANG Bo, YANG Ren-min, et al *Institute of Neurology, Affiliated Hospital, Anhui College of TCM, Hefei (230031)*

**Objective:** To investigate the curative effect of integrated traditional and western medicine (TCM-WM) therapy on hepatolenticular degeneration (HLD). **Methods:** Eighty patients with HLD were divided randomly into two groups (TCM-WM group and WM group), TCM-WM group (40 cases) were given orally dimercaptosuccinic acid (DMSA) and Gandou (肝豆) decoction for 1 month. The efficacy was compared with that of 40 cases treated with DMSA as the control. The changes of urinary trace and macro-elements before and after treatment were observed. **Results:** The total effective rate of TCM-WM group was significantly higher than that of WM group ( $P < 0.05$ ), especially more patients with hepatic type responded well to treatment with TCM-WM than with only chelating agent DMSA. Urinary trace and macro-elements were all obviously elevated in patients of two groups after treatment ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** TCM-WM therapy appears extremely promising as new cupruritic method for treatment of HLD. It is particularly suitable for treating the patient with hepatic type.

**Key words** Gandou decoction, dimercaptosuccinic acid, hepatolenticular degeneration, urinary trace and macro-elements

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, 简称 HLD) 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病, 是发病率较高的可治性遗传病之一, 其病情复杂多样, 治疗比较棘手。近年来, 随着对该病病因、病理认识的

日趋完善及新的疗法和药物的不断涌现, 临床疗效明显改善。本研究分别采用中西医结合治疗及西药治疗 HLD 各 40 例, 进行了临床疗效比较观察, 现报道如下。

## 临床资料

\* 国家自然科学基金资助课题

安徽中医学院附属医院神经病学研究所 (合肥 230031)

全部病例经临床及铜代谢检查均符合实用神经病

学确定的 HLD 诊断标准<sup>(1)</sup>, 共 80 例。随机分为西药治疗组(对照组)和中西医结合治疗组(中西组)。并按临床表现的不同将患者分为脑型和肝型, 脑型又包括肝豆状核变性型和假性硬化型<sup>(2)</sup>。病情的严重程度按改良 Goldstein 法分级<sup>(3)</sup>。对照组 40 例, 男 22 例, 女 18 例; 年龄 10~34 岁, 平均  $19.65 \pm 7.18$  岁; 病程 6 个月~5 年, 平均  $3.0 \pm 1.5$  年。其中脑型 32 例(肝豆状核变性型 21 例, 假性硬化型 11 例), 肝型 8 例。病情属 I 级患者 10 例, II 级 14 例, III 级 11 例, IV 级 5 例。中西组 40 例, 男 21 例, 女 19 例; 年龄 7~35 岁, 平均  $20.48 \pm 10.90$  岁; 病程 4 个月~6 年, 平均  $3.5 \pm 1.5$  年。其中脑型 31 例(肝豆状核变性型 19 例, 假性硬化型 12 例), 肝型 9 例。病情属 I 级患者 8 例, II 级 15 例, III 级 10 例, IV 级 7 例。两组性别、年龄、病程、临床分型及病情严重程度比较无统计学差异性 ( $P > 0.05$ )。

## 治疗方法

1 治疗方法 对照组: 采用二巯基丁二酸(dimercaptosuccinic acid, DMSA), 由上海新亚制药厂生产, 剂量每日 50mg/kg, 分两次口服, 疗程 1 个月。中西组: 在 DMSA 治疗的基础上, 加用中药肝豆汤(由大黄 6g, 黄连、黄芩、泽泻各 10g, 鱼腥草、半枝莲、穿心莲各 20g 组成)治疗, 每日 1 剂分 2 次服, 疗程 1 个月。治疗过程中两组患者均进食规定的低铜饮食。治疗前后分别检测 24h 尿铜、锌、铁及钙含量。并由我所两位与本研究无关的富有临床经验的医师经细致的临床检查进行病情分型、分级及疗效判定。

2 统计学方法 中西组与对照组用两样本均数比较的  $t$  检验及  $\chi^2$  检验, 两组治疗前后均数比较采用自体比较的  $t$  检验进行显著性测试。

## 结 果

1 疗效标准 显效: 症状与体征显著改善, 病情分级改善二级以上(含二级)。好转: 症状与体征有改善, 病情分级改善一级。无效或恶化: 症状与体征无变化或加重者。

### 2 结果

2.1 两组疗效比较 见表 1。中西组 40 例中显

效 10 例, 好转 24 例, 无效或恶化 6 例, 总有效率 85%, 显效率 25%。对照组 40 例中显效 6 例, 好转 19 例, 无效或恶化 15 例, 总有效率 62.5%, 显效率 15%。两组总有效率比较有显著差异性 ( $\chi^2 = 5.23$ ,  $P < 0.05$ ); 中西组中肝型的有效率亦显著优于对照组, 具统计学意义 ( $\chi^2 = 4.74$ ,  $P < 0.05$ )。说明中西医结合治疗的疗效优于单纯金属络合剂 DMSA 治疗, 尤其更适用于西药疗效较差的肝型患者的治疗。

表 1 两组 HLD 疗效比较 [例 (%)]

| 组别 | 分型      | 例数 | 显效       | 好转       | 无效       | 总有效       |
|----|---------|----|----------|----------|----------|-----------|
| 中西 | 肝豆状核变性型 | 19 | 6(31.6)  | 11(57.9) | 2(10.5)  | 17(89.5)  |
|    | 假性硬化型   | 12 | 3(25.0)  | 7(58.3)  | 2(16.7)  | 10(83.3)  |
|    | 肝型      | 9  | 1(11.1)  | 6(66.7)  | 2(22.2)  | 7(77.8)*  |
|    | 合 计     | 40 | 10(25.0) | 24(60.0) | 6(15.0)  | 34(85.0)* |
| 对照 | 肝豆状核变性型 | 21 | 4(19.0)  | 12(57.1) | 5(23.8)  | 16(76.2)  |
|    | 假性硬化型   | 11 | 2(18.2)  | 5(45.5)  | 4(36.4)  | 7(63.6)   |
|    | 肝型      | 8  | 0(0.00)  | 2(25.0)  | 6(75.0)  | 2(25.0)   |
|    | 合 计     | 40 | 6(15.0)  | 19(47.5) | 15(37.5) | 25(62.5)  |

注: 与对照组比较, \* $P < 0.05$

2.2 两组治疗对 24h 尿铜、锌、铁及钙含量的影响 见表 2。两组 HLD 经治疗 1 个月后, 24h 尿铜、锌、铁、钙的排泄量均较疗前显著增高 ( $P < 0.01$ )。治疗后各元素尿排泄量中西组均较对照组略高, 但除尿锌排泄量较西药对照组显著增高外 ( $t = 8.168$ ,  $P < 0.01$ ), 其他各金属元素的尿排泄量统计学无显著差异 ( $P > 0.05$ )。这可能与肝豆汤所选中药均为高锌低铜之品有关。说明两组治疗方法均能有效地促进尿铜的排泄。

2.3 副反应发生率比较 两组患者治疗过程中常见的副反应有轻度发热、皮疹、鼻腔及牙龈少量渗血、轻度腹胀、食欲减退等。中西组中出现一种副反应者 3 例, 两种及两种以上者 4 例, 共 7 例, 占 17.5%。对照组中出现一种副反应者 4 例, 两种及两种以上者 5 例, 共 9 例, 占 22.5%。两组副反应发生率比较无显著差异性 ( $\chi^2 = 0.312$ ,  $P > 0.05$ )。

表 2 两组治疗前后尿铜、锌、铁及钙含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数    | 铜           | 锌             | 铁           | 钙          |
|----|-------|-------------|---------------|-------------|------------|
|    |       | (μmol/L)    |               |             | (mmol/L)   |
| 中西 | 治前 40 | 4.79±2.51   | 5.94±3.43     | 6.98±3.06   | 1.27±0.77  |
|    | 治后 40 | 17.43±7.44* | 96.47±38.69*△ | 13.55±3.53* | 4.16±2.32* |
| 对照 | 治前 40 | 5.21±3.53   | 6.89±3.80     | 6.08±2.17   | 1.23±0.93  |
|    | 治后 40 | 16.63±9.24* | 38.24±23.16*  | 12.53±3.64* | 3.47±2.12* |

注：与治疗前比较，\* $P < 0.01$ ；与对照组治后比较，△ $P < 0.01$

## 讨 论

对于 HLD 的治疗，至今仍缺乏十分理想的治疗手段。40 年来，国内外主要采用传统的金属络合剂二巯基丙醇 (BAL)、青霉胺 (D-pen) 以及硫酸锌等抑制铜离子吸收的药物进行治疗，虽取得了一定的临床疗效，但因这些药物发生副反应的频率较高以及对肝型 HLD 的疗效不甚满意<sup>(4)</sup>，故对 HLD 治疗的研究很有必要。我院近年在长期对该病治疗研究的基础上，率先将 DMSA 和中药肝豆汤用于治疗 HLD，开拓了该病中西医结合治疗前景。

中药肝豆汤系针对 HLD 铜毒内聚、肝胆湿热内蕴的病机，由清热解毒、通腑利湿之品组成。方中大黄、黄连、黄芩、泽泻泻肝胆湿热，半枝莲、鱼腥草、穿心莲、泽泻解毒利湿。另据现代药理学研究，方中六味主药皆为低铜高锌类中草药。该方药自 1980 年用于临床以来，在 HLD 的治疗方面已取得了颇为满意的疗效<sup>(5)</sup>。但其与金属络合剂青霉胺、二巯基丙醇等相比，虽其副反应较少，但其疗效较慢，尿铜排泄作用略弱<sup>(6)</sup>。DMSA 是一种广谱的、低毒高水溶性重金属解毒剂，其口服给药后极易经肾脏排泄。该药 1988 年始用于 HLD 的驱铜治疗，证明了该药对改善患者的神经系统症状和体征，促进 HLD 患者的胆汁和尿铜排泄具有显著效果，但对肝型患者的疗效明显差于脑型患者<sup>(7)</sup>。本研究采用 DMSA 并中药肝豆汤中西医结合方法治疗 HLD，其总有效率显著优于单纯 DMSA 治疗组 ( $\chi^2 = 5.23$ ,  $P < 0.05$ )，尤其对肝型患者的疗效优于对照组，统计学处理具有显著意义 ( $\chi^2 = 4.74$ ,  $P < 0.05$ )。

实验结果显示两组治疗后 24h 尿微量及宏量元素均较治疗前明显增高 ( $P < 0.01$ )，其治疗后尿铜、锌、铁、钙的排泄量比较，仅尿锌排泄量两组有显著差异性 ( $t = 8.168$ ,  $P < 0.01$ )，分析认为可能与肝豆汤六味主药皆为低铜高锌之品有关。两组治疗过程中均未发生严重副反应，其副反应发生率虽中西组低于对照组，但统计学处理无显著性 ( $P > 0.05$ )。说明中西医结合治疗方案适用于临床采用，尤其对目前治疗比较棘手、疗效较差的肝型患者更值得推荐。

## 参 考 文 献

1. 史玉泉主编. 实用神经病学. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1994: 771-772.
2. Walshe JM. Wilson's disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL (Eds). Handbook of clinical neurology, Vol. 5 (49). Extrapyramidal disorder. Elsevier, Amsterdam, 1986: 223-224.
3. 杨任民主编. 肝豆状核变性. 第 1 版. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 204-205.
4. 杨任民, 鲍远程, 江停战, 等. 青霉胺副反应探讨. 新药与临床 1986; 5 (2): 91-93.
5. 杨任民, 韩咏竹, 任明山, 等. 中药治疗肝豆状核变性 107 例疗效观察. 中医杂志 1993; 34 (11): 676-678.
6. 杨任民, 鲍远程, 杨兴涛, 等. 五种驱铜药对肝豆状核变性患者排铜效果的比较. 新药与临床 1987; 6 (6): 341-343.
7. 任明山, 杨任民. DMSA 治疗肝豆状核变性的临床疗效及对胆汁等微量元素的影响. 中国神经精神疾病杂志 1990; 16 (6): 32-35.

(收稿: 1996-04-29 修回: 1996-11-19)

## 征 文 通 知

中国中西医结合学会急腹症专业委员会定于 1997 年 9 月在天津召开第二届全国中青年学术研讨会。

大会议题: (1) 中西医结合治疗重型胰腺炎、重症胆道感染的临床及基础研究; (2) 中西医结合在腹部外科疾病所

致多脏衰的治疗价值及基础研究; (3) 中西医结合围手术期的研究进展; (4) 其他。

来稿请用 400 字稿纸写成 800 字以内文摘并于 1997 年 6 月 15 日前寄至天津市南开区三纬路 122 号《中国中西医结合外科杂志》编辑部会务组 (邮编: 300100)。