

肝豆片 I 号治疗肝豆状核变性临床疗效观察*

胡文彬 杨任民

内容提要 **目的:**观察肝豆片 I 号治疗肝豆状核变性(HLD)临床疗效及其对 24h 尿微量元素的影响。**方法:**口服肝豆片 I 号治疗 34 例 HLD 4 周,密切观察患者症状、体征及日常生活的变化,并测定患者治疗前及治疗后每周 24h 尿微量元素含量。**结果:**总有效率为 70.59%,显效率为 8.82%。对儿童及(或)病情较轻的患者疗效较好。治疗后每周的 24h 尿排铜量均较治疗前显著增加($P < 0.01$);虽然其 24h 尿排铜量和疗程呈负相关($r = -0.96$; $P < 0.05$),但是治疗后每周之间的 24h 尿排铜量两两比较无明显差异($P > 0.05$),故其尿排铜作用无减弱。**结论:**肝豆片 I 号治疗 HLD 有效,能促进 HLD 尿铜的排泄,且未见明显毒副作用。

关键词 肝豆状核变性 肝豆片 I 号 24h 尿微量元素

Study on Therapeutical Effect of Treating Hepatolenticular Degeneration by the HLD-Tablet I Hu Wenbin, Yang Renmin *Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei (230031)*

Objective: To investigate the efficacy of HLD-Tablet I in treating hepatolenticular degeneration (HLD) and its effect on urinary trace element in 24 hours. **Methods:** After 4 weeks of treatment on 34 cases of HLD by oral taken HLD-Tablet I, the clinical practice was closely observed on the patients' change of symptoms, signs and daily life pattern, and measured the level of urinary trace element in 24 hours before the therapy and after that every week. **Results:** The total effective rate reached 70.59%, marked effective rate was 8.82%. The effect of treatment was better in the infantile and mild patient. After treatment, the daily output of urinary copper was obviously increased every week than that before ($P < 0.01$). It was highly negative linear correlated with the duration of treatment ($r = -0.96$, $P < 0.05$). But it was insignificantly different between any two weekly excretion of urinary copper per 24 hours after treatment by the HLD-Tablet I ($P > 0.05$), so its effect on urinary copper excretion was not decreased. **Conclusion:** The HLD-Tablet I could increase the output of urinary copper, hence it was effective in treating HLD without apparent toxic or side reaction.

Key words hepatolenticular degeneration, HLD-Tablet I, urinary trace element in 24 hours

肝豆状核变性(HLD)又称 Wilson 氏病,是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病。我院于 70 年代首创肝豆汤治疗 HLD,获可喜的疗效^[1,2],在 20 余年的临床实践过程中,调整了肝豆汤处方,并改变剂型将其浓缩制成肝豆片 I 号。1995 年 4 月~1996 年 2 月间,我们对 34 例 HLD 住院患者单独口服肝豆片 I 号行驱铜治疗,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 34 例患者中,男 23 例,女 11 例;年龄 8~30(平均 17.4 ± 5.5)岁;病程 3 个月~12(平均 2.07 ± 1.20)年。全部病例均符合《肝豆状核变性》

诊断标准^[2]:(1)具有典型锥体外系及(或)肝症状体征;(2)角膜 K-F 色素环阳性;(3)血清铜蓝蛋白 $< 200\text{mg/L}$ 或(及)血清铜氧化酶 $< 0.2\text{Au}$;(4)24h 尿排铜量 $> 100\mu\text{g}$ 。其中肝豆状核变性型 12 例,扭转痉挛型 6 例;假性硬化型 12 例,骨肌型 1 例,肝型 3 例^[2]。参照改良的 Goldstein 临床分级^[2,3]:I 级(锥体外系症状轻,无肝脏症状,日常生活无障碍)2 例,II 级(锥体外系症状较明显,但日常生活尚能自理,无肝脏症状或肝脾轻度肿大)14 例,III 级(锥体外系症状较重,日常生活需人帮助者或(和)明显肝脾肿大)11 例,IV 级(锥体外系症状重,日常生活不能自理,卧床不起或(和)肝脾显著肿大,有肝功能损害)7 例。

2 治疗方法 肝豆片 I 号的制备:取大黄 6g 黄连 6g 姜黄 9g 鱼腥草 15g 泽泻 5g 莪术 9g。将泽泻、鱼腥草、姜黄、莪术及大黄(3g)用水煎煮两次,过

* 国家自然科学基金资助项目的临床部分(No.39570878)
安徽中医学院神经病学研究所(合肥 230031)

滤后滤液静置过夜,浓缩成稠浸膏,再将黄连及剩余大黄(3g)打粉与上述浸膏混匀,加适量辅料制粒、压片干燥后即得。每剂制成 30 片,每片 0.375g。34 例 HLD 患者中 15 例入院前未接受任何驱铜治疗,19 例曾使用过 D-青霉胺、二巯基丁二酸、锌剂等,入院后一律停用影响铜、锌、铁、钙等元素代谢的药物 2 周,治疗前 2 周及治疗全过程一律进食本所统一规定的低铜饮食。年龄 ≤ 14 岁者,每次给予肝豆片 I 号 4~8 片, >14 岁者,每次给予肝豆片 I 号 9~12 片,均每日 3 次,疗程均为 4 周,对明显肥胖或消瘦者酌情加减。全部病例于治疗后每周使用 WFX-IE2 型原子吸收分光光度计测定 24h 尿的铜、锌、铁、钙金属元素,统计学采用 F 检验进行处理。

结 果

1 近期临床疗效评定⁽⁴⁾ 显效:服药 4 周后,神经系统症状体征显著改善,病情恢复(Goldstein 分级)Ⅱ级或Ⅱ级以上者;好转:症状体征有改善,病情恢复达Ⅰ级者;无效或恶化:症状体征好转未达Ⅰ级或无变化或加重者。

2 近期临床疗效 34 例 HLD 疗程完成后显效 3 例(8.82%),好转 21 例(61.76%),无效 6 例(17.65%),恶化 4 例(11.76%),总有效率为 70.59%。其中对流涎、构音障碍、皮肤变黑及肢体水肿等症状与

体征改善较明显,对四肢抖动、肌僵直、恢复轮替动作亦有改善,而对扭转痉挛、下蹲起立、步态异常、骨关节畸形、肝脾肿大等改善不明显。

3 疗效与年龄关系 8~14 岁儿童组 13 例中,显效 1 例,好转 11 例,总有效率为 92.31%;成人组 21 例中,显效 2 例,好转 10 例,总有效率 57.14%。使用四格表的确切概率法得出 $P < 0.05$,表明儿童组疗效高于成人组。

4 疗效与疾病严重程度关系 I~Ⅱ级 16 例,好转 14 例(87.50%);Ⅲ~Ⅳ级 18 例,显效 3 例,好转 7 例,总有效率为 55.56%。使用四格表的确切概率法得出 $P < 0.05$,表明病情轻的患者疗效高于重者。

5 肝豆片 I 号对尿微量元素的影响 见附表。34 例患者治疗后 4 周每周的尿排铜均较疗前显著增加($P < 0.01$)。虽 24h 尿排铜量和疗程呈负相关($r = -0.96$; $P < 0.05$),但治疗后各周之间的 24h 尿排铜量两两比较无明显差异($P > 0.05$),表明 4 周内尿铜排出无明显减弱。疗程中每周 24h 尿锌、铁及第 3、4 周的 24h 尿钙均较治疗前显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且各周之间 24h 尿锌、铁或钙的量两两比较无显著差异($P > 0.05$)。

6 副作用 服药中偶有腹泻、便秘、恶心、食欲增加及小便次数和量轻度增多,但无一例因副作用而被迫停药者。

附表 34 例 HLD 患者治疗前后每周 24h 尿微量元素含量比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

疗程	铜	锌	铁	钙
治疗前	4.82 ± 2.98	4.93 ± 3.62	6.80 ± 3.54	987.47 ± 777.59
治疗后 第 1 周	$9.40 \pm 6.25^{**}$	$13.93 \pm 21.62^{*}$	$10.89 \pm 5.00^{**}$	1365.29 ± 888.74
第 2 周	$8.38 \pm 4.62^{**}$	$12.07 \pm 19.29^{*}$	$10.18 \pm 4.40^{**}$	1319.85 ± 735.79
第 3 周	$8.13 \pm 4.85^{**}$	$7.28 \pm 4.22^{*}$	$11.11 \pm 5.04^{**}$	$1557.94 \pm 952.07^{**}$
第 4 周	$7.64 \pm 4.35^{**}$	$10.04 \pm 7.32^{**}$	$11.00 \pm 4.63^{**}$	$1718.21 \pm 1176.12^{**}$

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

讨 论

现代医学证实 HLD 由于遗传性铜代谢障碍,使患者长期处于铜的正平衡状态,致体内铜过量贮积尤易累及大脑、肝脏和肾脏等脏器,从而产生复杂多样的临床表现。近 30 余年来,国内外大都采用青霉胺促进尿排铜以治疗 HLD,虽然在临床上取得较好疗效,但因其毒副作用较多,而且尿排铜作用有逐渐减弱的倾向⁽⁵⁾,故有必要寻找更新的治疗途径。

本组 HLD 患者多具备口中臭秽、口苦口腻、舌质红或偏红、苔黄或黄腻、脉弦数或弦滑,且有口渴烦热、言语不利、齿龈出血、鼻衄、流涎、四肢抖动、肢体僵直

疼痛、黄疸、水臌、尿赤短小,大便燥结诸症。根据中医辨证论治理论,铜毒内聚,肝胆湿热内蕴为其主要病机,故苦泄清热解毒,通腑利尿除湿适合本病。肝豆片 I 号中所含大黄、黄连、姜黄清热解毒泻火,行气通经燥湿;鱼腥草、泽泻清热去湿、利水通淋;莪术活血祛瘀,软坚散结,有利于治疗 HLD 结节性肝硬化及(或)脾脏肿大。现代药理研究表明,大黄有效成分大黄酚,给小鼠口服或皮下注射尚有轻度利尿作用⁽⁶⁾,大黄酸具止血功效。姜黄的有效成分姜黄素不仅可利胆,尚有轻度利尿作用⁽⁶⁾。鱼腥草的主要成分为鱼腥草素,即癸酰乙醛(decenoyl acetaldehyde),其提取液可扩张蟾蜍肾小球毛细血管,增加滤过率;所含鞣皮甙的水溶

液有较强的利尿作用。泽泻块茎中所含泽泻萜醇 A (alisal A) 等 5 种三萜类化合物均有显著利尿作用。因此, 肝豆片 I 号可促进 HLD 患者体内的铜从尿中排泄。肝豆片 I 号中 6 味中药均属高锌低铜之品, 如每 100mg 黄连的根茎含锌量高达 560ppm, 而铜含量仅 11ppm。多数研究证明, 锌离子不仅影响胃肠道对铜的吸收, 且有促进尿排铜作用^[7]。本组患者使用肝豆片 I 号口服治疗 4 周后, 在临床症状体征改善的同时, 患者 24h 尿铜排泄量显著增加, 且治疗后各周之间尿铜排出作用无减弱。值得指出的是, 本组患者临床有效率虽仅为 70.50%, 但未见明显毒副作用, 与青霉胺等具有较多副反应比较, 仍值得临床推广使用。

(本工作得到本所韩咏竹、蔡永亮副教授, 胡纪原主任等医护人员的帮助和指导, 谨谢)

参 考 文 献

1. 杨任民, 鲍远程, 杨兴涛, 等. 肝豆汤对 37 例肝豆状核变性驱

铜的观察. 中西医结合杂志 1984; 4(7): 462—464.

2. 杨任民主编. 肝豆状核变性. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 167, 184, 205, 255.

3. Goldstein NP. Treatment of wilson's disease with D-penicillamine. Neurology 1962; 12: 231.

4. 任明山, 杨任民. DMSA 治疗 HLD 的临床疗效及对胆汁等的微量元素的影响. 中国神经精神疾病杂志 1990; 16(6): 326—328.

5. 杨任民, 鲍远程, 江停战, 等. 青霉胺副反应的探讨. 新药与临床 1996; (5): 91—94.

6. 江苏中医学院主编. 中药大辞典. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 102, 1735.

7. 杨任民, 鲍远程, 蔡永亮, 等. 口服硫酸锌对 60 例肝豆状核变性患者尿排铜及血微量元素的影响. 中华医学杂志 1986; 66(4): 211—214.

(收稿: 1997-02-15 修回: 1997-08-20)

天花粉治疗未破裂输卵管妊娠 48 例

戴君芬

1995 年 4 月~1997 年 3 月, 我们用天花粉治疗未破裂输卵管妊娠 48 例, 并与同期用氨甲喋呤(MTX)治疗的 36 例作对照观察, 现报道如下。

临床资料 根据《妇产科学》(乐杰主编, 第 4 版, 北京: 人民卫生出版社, 1996: 108—110)确诊的 84 例住院患者。主要临床表现: 有停经史, 不规则阴道流血, 下腹部疼痛或酸胀感, 病侧输卵管肿大有压痛, 子宫略大, 质较软; 后穹窿穿刺见不凝血液; 血 β -HCG(用放免法, 药盒为上海生物制品研究所提供, 正常参考值 $<3.1\mu\text{g/L}$) $>3.1\mu\text{g/L}$; B 超示: 子宫虽增大但宫腔内空虚, 宫旁出现低回声区或输卵管直径增粗或直肠子宫陷凹处少量积液区像。随机分为两组。天花粉组 48 例, 年龄 18~44 岁, 平均 (29.5 ± 12.5) 岁; 停经 4~8 周, 平均 6.5 周; 血 β -HCG ($\mu\text{g/L}$) 12.45 ± 4.14 。MTX 组 36 例, 年龄 19~42 岁, 平均 (31.5 ± 10.5) 岁; 停经 4~8 周, 平均 6 周; 血 β -HCG ($\mu\text{g/L}$) 11.96 ± 5.89 。两组资料无显著性差异, 有可比性。

治疗方法 天花粉组用天花粉蛋白注射液(上海金山制药厂, 批号 950201、960501, 每支 1ml 含 1.2mg 天花粉蛋白)1 次性宫颈 5、11 点各注射 1ml (共 2.4mg), 为了减轻天花粉注射后副反应, 加用地塞米

松 5mg 肌肉注射, 每天 2 次, 共 2 天。MTX 组用 MTX (上海华联制药公司, 批号 950204、960103) 50mg 加 0.9% 生理盐水 40ml 静脉注射, 隔天 1 次(共 3 次); 四氢叶酸钙 6mg 肌肉注射(共 3 次), 与 MTX 交叉使用, 以减少 MTX 对正常细胞毒性。用药后两组患者均每隔 3 天, 测血 β -HCG, 直至连续 3 次正常。治疗结束 3 周后评定疗效。统计学采用 χ^2 和 t 检验。

结 果 (1) 疗效标准 有效: 症状体征消失或缓解, 血 β -HCG 连续 3 次 $<3.1\mu\text{g/L}$ 。无效: 症状体征加重, 血 β -HCG 持续 $>3.1\mu\text{g/L}$ 。(2) 结果天花粉组有效 43 例(89.6%), 无效 5 例; MTX 组有效 29 例(80.6%), 无效 7 例; 两组比较无显著性差异。(3) 血 β -HCG 复常时间(天, $\bar{x} \pm s$): 天花粉组为 6.09 ± 2.02 , MTX 组为 10.67 ± 4.13 ; 天花粉组血 β -HCG 复常时间短于 MTX 组($t = 2.16, P < 0.05$)。 (4) 复孕情况随访: 天花粉组 16 例, 已孕 10 例, 未孕 6 例; MTX 组 15 例, 已孕 9 例, 未孕 6 例。

体 会 天花粉蛋白能使绒毛滋养层细胞广泛变性坏死, 纤维素沉着, 绒毛血窦梗塞, 最后坏死组织被吸收而治愈。天花粉对滋养叶细胞直接杀伤作用优于 MTX 对滋养叶细胞间接抑制增殖作用, 显示了快速、有效的特点。缺点是有抗原性, 易发生发热, 皮疹等副反应, 但一般在用药后 48h 缓解。

(收稿: 1997-05-26 修回: 1997-09-05)