

· 临床论著 ·

中药肝豆片 I 号与二巯基丁二酸治疗
肝豆状核变性疗效的比较*

韩咏竹 何光远 王 训 李 凯 王共强 杨任民

内容提要 目的:观察比较中药肝豆片 I 号与二巯基丁二酸胶囊(DMSA)治疗肝豆状核变性的疗效。方法:94 例患者随机分为两组, A 组 32 例予肝豆片 I 号治疗, B 组 62 例予 DMSA 治疗, 两组均治疗 4 周。以改良 Goldstein 分级法作疗效判断。结果: A 组总有效率(71.9%)与 B 组(77.4%)相似($P > 0.05$); 但 B 组不良反应发生率高于 A 组($P < 0.01$)。结论:肝豆片 I 号低毒、高效, 更适宜长期口服, 用于治疗肝豆状核变性安全、有效。

关键词 肝豆片 I 号 二巯基丁二酸 肝豆状核变性

Comparative Study on Therapeutic Effects of Gandou Tablet I and Dimercaptosuccinate Acid in Treating Wilson Disease Han Yongzhu, He Guangyuan, Wang Xun, et al *Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei (230031)*

Objective: To compare the effects of Gandou I (GD, a Chinese herbal preparation) and dimercaptosuccinate acid (DMSA) in treating Wilson disease (WD). **Methods:** Ninety-four patients with WD were divided into 2 groups, 32 cases in the GD group and 62 in the DMSA group, they were treated with GD and DMSA respectively. The therapeutic course was 4 weeks for both groups. Modified Goldstein's Degree was adopted to evaluate the clinical effect. **Results:** The total effective rate of the GD group was 71.9%, which was similar to that of the DMSA group (77.4%, $P > 0.05$). But the adverse reaction occurred in the latter group was more than that in the former. **Conclusion:** GD is a low toxic and highly effective drug for long-term treatment of WD.

Key words Gandou I, dimercaptosuccinate acid, hepatolenticular degeneration

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍性疾病。一直缺乏低毒、高效、可长期使用的治疗药物。为寻找治疗 HLD 的理想药物, 我们曾采用中药肝豆片 I 号治疗 HLD, 取得满意疗效⁽¹⁾。本研究在于比较肝豆片 I 号与二巯基丁二酸胶囊(DMSA)的疗效, 进一步证实肝豆片 I 号对 HLD 的治疗价值。

临床资料

94 例 HLD 均系 1995 年 4 月~1996 年 3 月间在本所住院患者, 均符合 HLD 的诊断标准⁽²⁾, 并按改良 Goldstein 分级法(0~V 级)进行病情分级⁽²⁾。随机(按

1:2)分为两组, A 组 32 例, 男 21 例, 女 11 例; 年龄 6~42 岁, 平均 (17.6 ± 7.2) 岁; 病程 3 个月~7 年, 平均 (2.6 ± 2.3) 年; Goldstein 分级: I 级、II 级各 10 例, III 级 12 例。B 组 62 例, 男 38 例, 女 24 例; 年龄 9~40 岁, 平均 (19.0 ± 4.1) 岁; 病程 2 个月~14 年, 平均 (3.9 ± 1.9) 年; Goldstein 分级: I 级 23 例, II 级 31 例, III 级 8 例。经统计学处理, 两组资料无显著性差异($P > 0.05$)。

治疗方法

肝豆片 I 号由合肥中药总厂依据本所肝豆汤处方加工制成片剂, 每片含大黄、黄连、姜黄各 0.25g, 金钱草、泽泻各 0.625g, 参三七 0.042g。94 例患者入院后予规定的低铜饮食, 停用影响微量及宏量元素的药物, 1 周后开始治疗。A 组: <15 岁者口服肝豆片 I 号 6 片, ≥ 15 岁者口服肝豆片 I 号 8 片, 均为每日 3 次。B 组用 DMSA(上海新亚药厂生产, 批号: 941203), 每天 70mg/kg, 分 2 次口服,

* 本课题为国家自然科学基金资助项目(No. 39570878)与安徽省教委自然科学基金资助项目的临床部分

安徽中医学院神经病学研究所(合肥 230031)

两组均治疗 4 周。治疗前后记录两组患者临床症状、体征变化及各种副反应,治疗期间每周检测尿铜、锌等微量元素,外周血象,肝、肾功能等。统计学处理采用 χ^2 或 t 检验。

结 果

1 疗效判断标准 依照改良 Goldstein 分级法予以分级⁽²⁾。神经症状体征改善达 2 级以上者为显效,达 1~2 级者为好转,不足 1 级或加重者为无效。

2 临床疗效 见表 1。总有效率 A 组为 71.9%,B 组为 77.4%,B 组略高于 A 组,但无统计学

表 1 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	好转	无效	总有效
A	32	3(9.4)	20(62.5)	9(28.1)	23(71.9)
B	62	13(21.0)	35(56.5)	14(22.6)	48(77.4)

意义。

3 两组患者治疗前后血、尿微量元素变化比较 见表 2。两组患者治疗后 24h 尿铜排出量均较治疗前显著增高($P < 0.01$);但 B 组尿铜排出量显著高于 A 组($P < 0.01$)。A 组治疗后 24h 尿锌排出量较治疗前显著增高($P < 0.01$)。B 组治疗前后无统计学差异。

4 两组患者治疗中不良反应观察 A 组有 5 例

表 2 两组患者治疗前后血、尿微量元素的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		血		尿	
			Cu($\mu\text{mol/L}$)	Zn($\mu\text{mol/L}$)	Cu($\mu\text{mol/24h}$)	Zn($\mu\text{mol/24h}$)
A	32	治疗前	6.5 $\pm$ 1.9	13.8 $\pm$ 4.5	4.8 $\pm$ 3.0	10.4 $\pm$ 6.4
		治疗后	6.4 $\pm$ 3.3	13.0 $\pm$ 4.7	9.1 $\pm$ 4.5*	15.6 $\pm$ 7.2*
B	62	治疗前	—	12.4 $\pm$ 5.1	5.0 $\pm$ 4.0	11.3 $\pm$ 6.4
		治疗后	—	11.2 $\pm$ 5.2	17.0 $\pm$ 8.0* [△]	13.1 $\pm$ 7.2

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与 A 组治疗后比较,[△] $P < 0.01$

(15.6%)出现一过性恶心、食欲减低、轻微腹泻等消化道不良反应。B 组有 38 例(61.3%)出现多种不良反应,其中恶心呕吐、食欲减低 10 例次,鼻、齿龈出血 22 例次,皮肤瘀点瘀斑 12 例次,药疹、发热等过敏反应 2 例次,皮肤潮红、关节酸痛各 6 例次,口舌溃疡 4 例次,口唇发麻 1 例次。B 组不良反应发生率显著高于 A 组($P < 0.01$)。

5 两组患者外周血象及肝、肾功能测定结果 A 组患者治疗前后外周血 Hb、RBC、WBC 及 BPC 均无明显变化。B 组患者治疗后外周血 BPC 比治疗前显著降低[治疗前(96.2 ± 30.6) $\times 10^9/\text{L}$,治疗后(79.7 ± 28.4) $\times 10^9/\text{L}$, $P < 0.01$],而 Hb、RBC、WBC 治疗前后无明显变化;两组患者治疗前后血清胆红素、白蛋白、ALT、BUN、Cr 等均无明显差异。

讨 论

关于 HLD 的治疗,早年无有效疗法,患者发病后多于 1~6 年内死亡,严重者仅能存活数周。Mandlebrot (1948 年)、Walshe(1956 年)分别倡用二巯基丙醇(BAL)及青霉胺(D-PCA)进行驱铜治疗⁽³⁾。但 BAL 毒副作用严重,且肌肉注射易引起臀部脓肿,已被淘汰;D-PCA 驱铜疗效确切,但常引起过敏、骨髓抑制及肾毒性等严重副作用,长期应用排铜作用衰减,且可诱发免疫障碍性疾病。为寻求低毒、高效、又适宜长期使用治疗 HLD 的药物,我们先后采用二巯基丁二酸钠(Na-DMS)、硫酸锌、DMSA、二巯基丙磺酸钠(DMPS)等化学药物治疗 HLD,取得比较

满意疗效^(4,5)。通过比较研究认为 DMSA 较为符合低毒、高效,可长期使用原则。根据大多数 HLD 患者具有口中臭秽,口苦口腻,便秘,舌质红、苔黄或黄腻、脉弦数等表现,立清热解毒,通腑利湿之法,采用肝豆汤治疗 HLD 获较为满意疗效⁽⁶⁾。在此研究基础上又拟出新一代肝豆汤并制成肝豆片 I 号用于治疗 HLD。本研究通过与 DMSA 比较表明,肝豆片 I 号尿排铜不如 DMSA,而两者疗效并无明显差异,可能与前者有良好地促进胆汁铜排泄作用的缘故。DMSA 不良反应发生率高于肝豆片 I 号。对本研究结果分析,可以认为肝豆片 I 号低毒、高效,更适宜长期口服用于治疗 HLD。

参 考 文 献

1. 胡文彬,杨任民.肝豆片 I 号对肝豆状核变性患者铜生化及肝肾功能的影响.中医杂志 1997;38(7):414—416.
2. 杨任民等主编.肝豆状核变性.合肥:安徽科学技术出版社,1995:167—168,205.
3. Sass-Kortsak A. Wilson's disease. Atreatable live disease in children. Pediatr Clin N Amer 1975;22:963—967.
4. 杨任民,鲍远程,杨兴涛,等.五种驱铜药对肝豆状核变性病患者排铜效果的比较.新药与临床 1987;6(6):341—343.
5. 任明山,杨任民,张波,等.二巯基丙磺酸钠与二巯丁二酸或青霉胺治疗肝豆状核变性的比较.中国新药与临床杂志 1998;17(1):23—24.
6. 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;(11):676—678.

(收稿:1998-02-25 修回:1998-08-10)