

· 临床论著 ·

中西医结合治疗对肝豆状核变性患者
肝硬变及肝脏功能的改善作用*

洪铭范 王共强 杨任民 胡纪源 王晓平 吕达平

内容提要 目的:观察比较二巯基丙磺酸钠(DMPS)加中药肝豆片、DMPS、依地酸钙钠(EDTA)3组治疗对肝豆状核变性(HLD)肝硬变及肝脏功能的改善作用。方法:146例患者随机分为A、B、C3组,分别给予DMPS加中药肝豆片、DMPS、EDTA治疗8周。观察3组患者治疗前后肝脏声像图、血清蛋白电泳、24h尿铜的变化。结果:A、B、C3组肝脏声像图改善率分别为54.0%、44.0%、39.1%;A、B两组血清白蛋白较治疗前明显增高($P < 0.01$, $P < 0.05$),而C组较治疗前无明显差异。3组血清 γ 球蛋白均较治疗前减低($P < 0.05$);3组24h尿铜排出量均较治疗前显著增高($P < 0.01$),而A、B两组的增高较C组更为明显($P < 0.05$)。结论:驱铜治疗可通过减轻肝细胞的铜中毒,促进HLD肝硬变及肝脏功能的改善。而DMPS加中药肝豆片治疗的改善作用优于DMPS、EDTA的单纯治疗。

关键词 肝豆状核变性 肝硬变 肝豆片 二巯基丙磺酸钠 依地酸钙钠

Study on Improvement of Liver Cirrhosis and Liver Function in Hepatolenticular Degeneration Patients Treated with Integrated Traditional and Western Medicine HONG Mingfan, WANG Gongqiang, YANG Renmin, et al. *Institute of Neurology, Anhui College of TCM, He fei (230031)*

Objective: To observe the effects of sodium dimercaptosulphonate (DMPS) plus Gandou tablet, DMPS and calcium disodium ethylene diaminetetraacetate (EDTA) on improving liver cirrhosis and liver function of hepatolenticular degeneration (HLD) patients. **Methods:** One hundred and forty-six HLD patients were divided into A, B, C three groups, and treated with DMPS plus Gandou tablet, DMPS and EDTA respectively, the therapeutic course was 8 weeks for three groups. The ultrasonography of liver, electrophoresis of serum protein and excretion of urinary copper were observed. **Results:** The ultrasonography of liver was improved in all groups, the rate of improvement of group A was 54.0%, B was 44.0% and C was 39.1%. The amounts of serum albumin in A and B groups increased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and γ -globulin decreased in all groups ($P < 0.05$). The excretion of urinary copper increased obviously in all groups ($P < 0.01$), and A, B groups increased more than that of C group ($P < 0.05$). **Conclusions:** The de-copper therapy could improve liver cirrhosis and liver function. The effect of DMPS plus Gandou tablet was better than that of DMPS and EDTA.

Key words hepatolenticular degeneration, cirrhosis of liver, Gandou tablet, dimercaptosulphonate, calcium disodium ethylene diaminetetraacetate

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种常染色体隐性遗传性铜代谢异常性疾病。临床及实验研究表明HLD患者均表现有不同程度的肝脏损害,甚至以肝脏损害为首发或主要症状。肝脏声像图检查发现大多数患者在青少年期即出现明

显肝硬变^{〔1〕}。研究驱铜治疗后肝硬变转归对判断HLD临床疗效及长期预后具有重要意义,但至今尚未有相关报道。为此我们于1997年8月~1999年8月采用肝脏声像图检查观察了二巯基丙磺酸钠(DMPS)合用中药肝豆片、DMPS、依地酸钙钠(EDTA)3种治疗方法对HLD患者肝硬变程度的影响,以探讨驱铜及中西医结合治疗对HLD肝硬变及肝脏蛋白合成功能的改善作用。

* 国家自然科学基金资助课题(No.39570878)
安徽中医学院神经病学研究所(合肥 230031)

资料与方法

1 临床资料 HLD 的诊断及病情分级标准均按文献进行^[2]。146 例患者均符合 HLD 诊断标准,住院期间将患者随机分为 3 组。A 组 50 例,男 31 例,女 19 例;平均年龄 (18.6 ± 4.7) 岁;病程 (2.6 ± 0.8) 年。病情属 I 级 6 例,II 级 19 例,III 级 18 例,IV 级 7 例。B 组 50 例,男 26 例,女 24 例;平均年龄 (18.9 ± 6.8) 岁;病程 (3.1 ± 1.2) 年;病情属 I 级 8 例,II 级 15 例,III 级 22 例,IV 级 5 例。C 组 46 例,男 27 例,女 19 例;平均年龄 (19.1 ± 7.5) 岁;病程 (2.5 ± 0.9) 年。病情属 I 级 8 例,II 级 14 例,III 级 18 例,IV 级 6 例。3 组间年龄、性别、病程及病情严重程度均无明显差异,具有可比性 $(P > 0.05)$ 。

2 治疗方法 患者入院后均予低铜饮食,停用所有驱铜药物,1 周后完成疗前各项检查,给予药物治疗。EDTA 由天津人民制药厂生产(批号:950823);DMPS 由上海禾丰制药厂生产(批号:970902);肝豆片由合肥中药总厂依据本所肝豆汤处方加工而成,每片含大黄、黄连、姜黄各 0.25g,金钱草、泽泻各 0.625g,三七 0.042g。A 组: <15 岁者予肝豆片 6 片,每天 3 次, >15 岁者予肝豆片 8 片,每天 3 次,同时予 DMPS 5 mg/kg 加入 10% 葡萄糖注射液 20~30 ml 中缓慢静脉注射,第 1 天每 6h 给药 1 次,第 2 天每 8h 给药 1 次,第 3~6 天为每 12h 给药 1 次,6 天为 1 个疗程。B 组:仅予 DMPS 治疗,方法同 A 组。C 组:予 EDTA 50~60 mg/kg 加入 5% 葡萄糖注射液 500~750 ml 中缓慢静脉滴注,6 天为 1 个疗程。3 组均治疗 8 个疗程,每两个疗程间歇 2 天。

3 肝脏声像图检查及评判标准 3 组患者在治疗前后分别采用 Aloke SSD 256 型声像图仪,探头频率 3.5 MHz 进行肝脏声像图检测。肝脏声像图特征评判标准依据文献进行,由轻至重脂肪肝分为脂肪均匀浸润型、脂肪非均匀浸润型;肝硬变期则由轻至重分为光点闪烁型、岩层征型、树枝状光带型和结节型^[1,3]。

4 实验室检查 治疗前后采用醋酸纤维膜电泳法行血清蛋白电泳检测;疗前及每疗程末采用火焰原子吸收分光光度计(WFX-1E2 型,北京第二光学仪器厂)行 24h 尿铜检测,并将 8 个疗程末的尿铜均值作为治疗后尿排铜量与治疗前比较。

5 统计学方法 计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。

结 果

1 治疗前后肝脏声像图的变化 治疗前所有

HLD 患者均表现为不同程度的肝硬变声像图,各组肝脏声像图各型间差异无显著性 $(P > 0.05)$ 。见表 1。治疗后肝脏声像图依据文献评判标准^[1,3],改善者 A 组 27 例,B 组 22 例,C 组 18 例;改善率分别为 54.0% $(27/50)$ 、44.0% $(22/50)$ 、39.1% $(18/46)$ 。二列多格 χ^2 检验提示 3 组间改善率有显著性差异 $(\chi^2 = 19.9351, P < 0.01)$ 。

表 1 治疗前 3 组患者肝脏声像图异常情况比较 (例)

组别例数	结节型	树枝状光带型	岩层征型	光点闪烁型	脂肪非均匀浸润型
A 50	7	21	18	3	1
B 50	10	20	15	2	3
C 46	8	17	15	3	3

2 3 组患者治疗前后血清白蛋白及 γ 球蛋白组分比较 见表 2。治疗前各组间血清白蛋白及 γ 球蛋白组分差异无显著性 $(P > 0.05)$ 。与治疗前比较,治疗后 3 组均表现为白蛋白增高, γ 球蛋白减低,除 C 组白蛋白增高差异无显著性外,其余差异均有显著性。但治疗后的变化在 3 组之间差异无显著性 $(P > 0.05)$ 。

表 2 3 组患者治疗前后血清白蛋白及 γ 球蛋白组分比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		白蛋白	γ 球蛋白
A	50	治疗前	48.27 $\pm$ 6.84	27.66 $\pm$ 7.78
		治疗后	52.68 $\pm$ 7.92 [*]	24.01 $\pm$ 7.21 [*]
B	50	治疗前	49.01 $\pm$ 7.47	27.28 $\pm$ 7.13
		治疗后	52.96 $\pm$ 7.68 [*]	24.16 $\pm$ 6.54 [*]
C	46	治疗前	47.93 $\pm$ 7.45	28.12 $\pm$ 6.95
		治疗后	50.82 $\pm$ 7.07	25.23 $\pm$ 5.79 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

3 3 组患者治疗前后 24h 尿铜排出量比较 见表 3。3 组患者治疗前 24h 尿铜排出量之间差异无显著性,治疗后均较治疗前明显增高 $(P < 0.01)$ 。A、B 组与 C 组比较,治疗后尿排铜更为明显 $(P < 0.05)$,A、B 两组之间差异无显著性 $(P > 0.05)$ 。

表 3 3 组患者治疗前后 24h 尿铜排出量比较 ($\mu\text{mol}/24\text{h}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
A	50	5.07 $\pm$ 2.96	27.84 $\pm$ 14.65 [*] ^A
B	50	5.18 $\pm$ 2.46	26.02 $\pm$ 12.15 [*] ^A
C	46	4.81 $\pm$ 2.59	21.56 $\pm$ 8.49 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与 C 组治疗后比较,^A $P < 0.05$

讨 论

1 HLD 患者体内铜自出生起即开始蓄积,并首先损害肝脏。肝铜蓄积期患者可无任何临床症状,肝铜饱和释放期患者可因弥散性肝细胞坏死和显著的肝

纤维组织增生而出现肝硬变,甚至肝脏坏死。其后由于肝铜超饱和而不断释放,脑内铜逐渐蓄积,此时患者在肝脏损害继续加重的同时,出现以锥体外系症状为主的脑症状。因此,肝脏损害贯穿 HLD 的整个病程。

由于大量沉积的铜离子声阻抗值较一般组织高,因此 HLD 肝脏声像图的表现与肝脏炎症性病变不同。病理研究揭示 HLD 早期肝脏细胞内出现类脂质沉着,并逐渐成脂肪变性,肝脏声像图为均匀性或非均匀性脂肪肝。继之出现肝细胞浊肿、坏死,胶质增生和小叶中心静脉周围纤维化而进入肝硬变期^[4]。此期的肝脏声像图由轻至重表现为光点闪烁型、岩层征型、树枝状光带型和结节型^[1]。本研究中的 146 例患者除 7 例表现为脂肪肝声像图外,其余 139 例均呈不同程度的肝硬变声像图改变。

2 EDTA、DMPS 在 50 年代即因其具有金属络合作用而应用于治疗 HLD,实验虽证实其有一定的排铜作用,但临床疗效并不明显,因而在其后的 30 年间很少应用于 HLD 的治疗。近年通过对其用法、用量的改良使之获得良好的疗效^[5,6]。我们于 1974 年开始用肝豆汤(片)治疗 HLD,实验及临床研究证明其具有很好的尿排铜及症状缓解作用^[7]。本研究结果表明 3 组患者在治疗后 24h 尿铜排出量较治疗前均显著增高($P < 0.01$),而 A、B 组的增高较 C 组更为明显($P < 0.05$),提示 DMPS、DMPS 合用肝豆片治疗的排铜作用优于 EDTA。3 组在治疗后 γ 球蛋白均较治疗前减低($P < 0.05$),A、B 组白蛋白较治疗前明显增高($P < 0.01$, $P < 0.05$),提示肝脏蛋白合成功能改善。治疗后 A、B、C 3 组均有部分患者肝脏声像图出现改善,改善率分别为 54.0%、44.0%、39.1%。其中采用 DMPS 合肝豆片治疗的 A 组改善率较其他两组高,表明中西医结合治疗对 HLD 肝硬变的改善作用较单纯西药驱铜治疗更为明显。

3 肝豆片的拟定系根据 HLD 患者大多有口苦口干、口中臭秽、苔黄腻、脉弦数或弦滑而取法于清热解毒、通腑利湿。现代药理研究表明大黄能刺激大肠壁

以加速排便,从而减少肠道对铜离子的吸收;大黄、黄连、姜黄均有促进胆汁分泌,稀释胆汁的作用;金钱草、泽泻、大黄及三七有显著的利尿作用^[8]。因此,推测该方应具有减少铜离子在肠道吸收及增加胆汁、尿液的排铜作用。3 组患者治疗后尿排铜量较治疗前均显著增高,因而认为肝硬变声像图及肝脏蛋白合成功能的改善,可能系肝细胞中大量的铜被排出,使部分尚未完全坏死的肝细胞功能得以恢复所致。A 组和 B 组尿排铜量差异无显著性,但 A 组的肝脏声像图改善较 B 组高,我们认为此可能与肝豆片中大黄、金钱草、姜黄的清肝利胆及三七的活血化瘀作用有关。

4 在 HLD 患者中,肝脏是铜离子最先和最主要蓄积的器官,同时肝脏也是铜中毒的主要解毒器官。驱铜治疗的同时,合用促进肝细胞功能改善的药物,增强机体本身的解毒功能,在 HLD 的治疗中应具有重要意义。而这正是中西医结合及中药复方较单纯金属络合剂西药治疗的优势。

参 考 文 献

1. 王兴族,李传富,王宁新,等. 38 例肝豆状核变性的肝肾声像图研究. 中华超声影像学杂志 1993;2(2): 58—60.
2. 杨任民主编. 肝豆状核变性. 合肥:安徽科技出版社,1995: 167,183.
3. 王兴族,王金萍,王宁新,等. 肝豆状核变性肝脏声像图特征的再探讨. 安徽中医学院学报 1998;17(2): 51—52.
4. Stromeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. Amer J Clin Pathol 1980;73(1): 12—24.
5. 韩咏竹,王训,杨任民. DMPS 治疗肝豆状核变性的临床评价. 安徽医学 1998;19(4): 6—8.
6. 韩咏竹,王训,任明山,等. EDTA 治疗 240 例 Wilson 病临床评价. 中风与神经疾病杂志 1998;15(1): 41—42.
7. 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—677.
8. 江苏中医学院主编. 中药大辞典. 上海:上海科技出版社,1986: 102,1735.

(收稿:1999-12-10 修回:2000-02-24)

· 书 讯 ·

由李盛华、潘文主编的《骨科经皮复位内固定疗法》一书,已由甘肃民族出版社出版。该书是作者以自己多年临床经验、科研成果及积累的大量临床资料为基础,参阅国内外近期文献和学术新进展撰写而成。本书首次全面系统地介绍了骨科经皮复位内固定疗法的基础理论与临床应用。全书分总论和各论两部分,总论介绍了经皮复位内固定疗法的发展简史、应用要点、生物力学特点、治疗原则和分类;各论中则详细介绍了经皮撬拨复位、骨圆针、空心螺钉、鳞纹针、V 形针、梅花针、Ender's 针、矩形针、带锁髓内针、钢丝和可吸收内固定物在各种骨折、脱位中的应用。全书约 55 万字,插图 200 余幅,16 开简精装,图文并茂,适宜于广大骨科临床、教学、科研人员阅读参考。该书每册 40 元(含邮挂费)。欲购者请汇款至甘肃省兰州市七里河区安西路 354 号,甘肃省中医院骨伤科,李盛华收,邮编:730050,款到即寄。联系电话:(0931)2337364(办),2317066(宅)。