

# 中西医结合治疗 198 例肝豆状核变性患者的 近期疗效及随访观察

杨任民 程楠

**内容提要** 目的:观察中西医结合治疗肝豆状核变性(HLD)患者的近期疗效和6个月~24年的随访结果。方法:198例HLD患者住院期间均静脉滴注二巯基丙磺酸,同时口服肝豆片和葡萄糖酸锌进行强力排铜治疗;出院后予二巯基丁二酸和青霉胺交替服用,并同时服肝豆片和葡萄糖酸锌以维持治疗。结果:疗程结束时,临床痊愈、显效及改善分别为22例(11.11%)、15例(7.58%)及131例(66.16%),愈显率18.69%,总有效率84.85%。随访6个月时,愈显率与总有效率均有显著增高;随访6+个月~24年,临床痊愈、显效率均增高,无效和恶化率亦增高,而改善率下降。结论:倘若长期坚持中西医结合维持排铜治疗,可使大多数HLD患者生活质量进一步提高,并能长期存活,而少数不能坚持服药或晚期重症患者,往往病情恶化,甚至死亡。

**关键词** 肝豆状核变性 中西医结合治疗 随访

**Observation on Short-term Effect and Follow-up of Integrative Medicine in Treating 198 Patients with Hepatolenticular Degeneration** YANG Ren-min, CHENG Nan *Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei (230031)*

**Objective:** To observe the short-term effect and follow-up of integrative medicine in treating patients with hepatolenticular degeneration (HLD). **Methods:** The 198 patients with HLD were treated by strengthened de-copper therapy with sodium dimercaptosulphonate by intravenous dripping combined with oral intake of Gandou tablet and zinc gluconate during their hospitalization period. After discharge, the maintaining therapy given to them was dimercaptosuccinic acid and penicillamine alternatively combined with Gandou tablet and zinc gluconate orally. Patients were followed-up for 6 months to 24 years. **Results:** By the end of therapeutic course in hospital, the clinically cured, markedly improved and improved cases were 22 (11.11%), 15 (7.58%) and 131 (66.16%) respectively, the cure + markedly effective rate being 18.69% and the total effective rate 84.85%. The markedly effective rate and the total effective rate were increased significantly at the 6 months follow-up, while in the over 6 months to 24 years follow-up period the cure + markedly effective rate reduced, and ineffective and worsened rate increased as well as improved rate lowered were shown. **Conclusion:** Most HLD patients would acquire long-term survival and better quality of life if they insist on long-term decopper therapy. Condition would be deteriorated, even death often occur in those who cannot insist the treatment or in severe cases of advanced stage.

**Key words** hepatolenticular degeneration, integrative medicine therapy, follow-up

肝豆状核变性(HLD)是神经遗传病中最常见的一种疾病,也是少数几个可治性遗传病之一。自临床应用青霉胺、三乙基四胺等西药排铜疗法后,近期缓解率有了较大的提高,但对于本病的远期结局,仅有少数个案报道。笔者前瞻性地研究了1977年1月~2000年10月间于安徽中医学院附属医院神经内科及神经病学研究所住院的198例肝豆状核变性(HLD)患者,

分析了以二巯基丙磺酸与肝豆片进行中西医结合治疗的近期疗效,并随访6+个月~24年,随访的重点是功能恢复和生活质量状况。

## 资料与方法

1 诊断标准 参照文献<sup>[1]</sup>拟定。(1)家族遗传史,父母是近亲婚配,及(或)同胞有HLD患者,或有同胞死于原因不明的肝病者;(2)临床有缓慢进行性急、慢性肝炎或肝硬化等肝症状及(或)震颤、肌僵直等锥

体外系症状 (3) 肉眼或裂隙灯证实角膜有 Kayser-Fleischer (K-F) 环 (4) 血清铜蓝蛋白  $< 4.4 \mu\text{mol/L}$  (200mg/L) 或血清铜氧化酶  $< 0.2 \text{ OD}$  (5) 尿铜  $> 16 \mu\text{mol/24h}$ 。198 例 HLD 患者均具备上述 1~5 项或 2~5 项。

2 临床资料 198 例中男 117 例,女 81 例;入院年龄 6.5~52.0 岁,平均(22.94 ± 8.92)岁;发病年龄 3~46 岁,平均(16.17 ± 7.90)岁。病程 1~27 年,平均(6.74 ± 5.41)年;发病后至住院治疗时间 0.5~24.0 年,平均(4.69 ± 3.30)年。

### 3 治疗方法

3.1 住院期治疗 住院期间均进行中西医结合强力排铜的缓解治疗 (1) 二巯基丙磺酸 (DMPS, 上海禾丰药厂生产,每支 0.125g) 5mg/kg 加入 10% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注,每天 1 次,6 天为 1 个疗程,共 8 个疗程,两个疗程间休息 2 天 (2) 肝豆片(安徽大东方药业有限责任公司生产,每片含大黄 0.25g 黄连 0.25g 姜黄 0.25g 金钱草 0.625g 泽泻 0.625g 三七 0.042g) 口服, ≤15 岁者服 6 片,每天 3 次, >15 岁者服 8 片,每天 3 次 (3) 葡萄糖酸锌(安徽大东方药业有限责任公司生产,每片 0.28g) 口服,每次 0.56g,每天 3 次。

3.2 出院后维持治疗 (1) 二巯基丁二酸 (DM-SA, 上海新亚药业有限公司生产,每片 0.25g), 每天服 0.75~1.0g (2) 青霉胺 (PCA, 上海信谊药业有限公司生产,每片 0.125g), 成人每日 750~1000mg, 分 2~3 次饭后 2h 服, 儿童服此量的 1/2~3/4 (3) 肝豆片及葡萄糖酸锌, 饭后服, 剂量及服法同上。青霉胺与二巯基丁二酸每 3 个月交替服用, 肝豆片与葡萄糖酸锌持续服用。

观察 8 个疗程诱导缓解结束时及随访 6+ 个月~24 年的疗效。

### 4 统计学方法 采用 $\chi^2$ 检验。

## 结 果

### 1 疗效评定标准 参照改良 Goldstein ADL 分

表 1 诱导缓解结束时与出院后 6 个月~24 年随访疗效比较 (例 %)

	随访例数	临床痊愈	显效	改善	无效及恶化	总有效
8 个疗程诱导缓解结束时	198	2X (11.11)	1X (7.58)	131 (66.16)	30 (15.15)	168 (84.85)
出院后 6 个月时	198	2X (13.64)	30 (15.15)*	131 (66.16)	10 (5.05)	188 (94.95)**
出院后 6+ 个月~1 年	23	4 (17.39)	7 (30.43)	9 (39.13) <sup>△</sup>	3 (13.04)	20 (86.95)
出院后 1+~5 年	102	2X (21.57)	3X (31.37) <sup>△△</sup>	3X (34.31) <sup>△△</sup>	1X (12.75) <sup>△</sup>	8X (87.25) <sup>△</sup>
出院后 5+~10 年	58	1X (29.31) <sup>△△</sup>	11 (18.97)	18 (31.03) <sup>△△</sup>	1X (20.69) <sup>△△</sup>	46 (79.31) <sup>△△</sup>
出院后 10+~24 年	12	4 (33.33)	2 (16.67)	6 (50.00)	0	12 (100)
合计(6+ 个月~24 年)	195	4X (24.10) <sup>△△</sup>	5X (26.67) <sup>△△</sup>	68 (34.87) <sup>△△</sup>	2X (14.36) <sup>△</sup>	167 (85.64)

注:与 8 个疗程结束时比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与出院后 6 个月时比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>△△</sup> $P < 0.01$

级法<sup>(1)</sup>:0 级:无明显临床症状及体征。I 级:极轻微震颤、肌僵直,但尚能正常工作与学习;II 级:轻度至中度震颤、肌僵直,紧张时加重,或轻度至中度肝脾肿大,肝功能轻度损害,尚能自理简单日常生活;III 级:中度震颤或轻度至中度扭转痉挛,轻度~中度腹水及(或)黄疸,肝功能中度损害,需他人部分协助生活;IV 级:高度震颤或严重扭转痉挛,高度腹水及(或)黄疸,肝功能高度损害,完全需他人帮助才能卧床生活。

2 疗效判断 临床痊愈:凡治疗后达到 0 级者;显效:治疗后达 I 级,或症状改善 2 级以上者;改善:治疗后达 II 级,或症状改善 1 级以上者;无效及恶化:无效是指治疗后改善不足 1 级,或症状不能达 II 级者,恶化指症状反而加重或死亡者。

3 疗程结束时和出院后 6 个月随访时的疗效比较 见表 1。198 例 HLD 患者均于出院后 6 个月时随访,显效率及总有效率与疗程结束时比较,差异有显著性 ( $\chi^2_1 = 5.58, P_1 < 0.05; \chi^2_2 = 11.12, P_2 < 0.01$ )。无效及恶化的 10 例中,症状的改善不足 1 级 7 例,症状加重的 3 例(其中 1 例死亡),均因各种原因未坚持服药所致。

4 长期随访疗效 见表 1。3 例失访,195 例随访 6+ 个月~24 年。

4.1 随访 6+ 个月~1 年 临床痊愈及显效与出院后 6 个月时比较,差异无显著性;改善 9 例,较出院后 6 个月时下降 ( $P < 0.05$ )。另 3 例无效或恶化的病例中,1 例虽坚持服药,但仍与出院后 6 个月时无变化,另 2 例自动停药后,病情恶化或死亡。

4.2 随访 1+~5 年 与出院后 6 个月时比较,总有效率有所下降 ( $\chi^2 = 5.63, P < 0.05$ ),显效率上升 ( $\chi^2 = 10.8, P < 0.01$ )。无效或恶化的 13 例中,完全停药 4 例,不规则服药 2 例,不慎骨折后症状加重 1 例,虽坚持服药仍未改善 4 例,停药后症状恶化、死亡 2 例。

4.3 随访 5+~10 年 与出院后 6 个月时比较,总有效率下降,差异有显著性 ( $\chi^2 = 13.97, P < 0.01$ ),但与出院后 6+ 个月~1 年及 1+~5 年比较差异无显

著性,临床痊愈率明显上升。无效或恶化的 12 例中,停药 2 例,不规则服药 5 例,反复癫痫发作 1 例,坚持服药而无改善 3 例,另 1 例因上消化道出血死亡。

4.4 随访 10<sup>+</sup>~24 年 全部获得良好疗效。

5 不良反应 出院后用药过程中,肝功能异常(GPT 升高)7 例,鼻衄 3 例,血小板减少 4 例,白细胞降低 2 例,恶心、呕吐 2 例,牙龈出血 1 例。

## 讨 论

健康人每日需铜量约为 0.05~2mg,而每日从食物中摄入的铜约 2~5mg。铜离子被吸收入体内后,大部分与白蛋白疏松结合并运送至肝脏,大约 4~6h 铜离子在肝脏内与白蛋白解离,而大部分与各种球蛋白主要是  $\alpha_2$ -球蛋白牢固地结合为铜蓝蛋白,少部分被构成细胞色素氧化酶等其他合成铜依赖酶,其余残余的铜离子大多从胆汁中排泄,少数从尿中排出,使铜离子在体内的出纳基本达平衡状态。但肝豆状核变性患者由于铜蓝蛋白合成障碍和胆汁中排铜显著减少,造成体内铜呈正平衡,使铜离子在体内蓄积,并逐渐沉积于全身各脏器组织尤其是肝脏和大脑基底节区,引致各种锥体外系症状和肝症状的出现<sup>(1)</sup>。平均寿命约 2~3 年,最长也不足 8 年<sup>(2)</sup>。

1956 年 Walshe 首先以 PCA 治疗 2 例 HLD 患者,并证实尿排铜量增加,迄今,青霉胺仍是国内外多数医师治疗 HLD 的首选排铜药物。但青霉胺具有排铜慢、排铜量不太高等缺点,不宜应用于腹型、急性溶血型和肝-脑型等急重症患者,以及高度扭转痉挛等晚期 HLD 病例。另一方面,长期服用青霉胺 5 年以上者,不仅可能发生肾炎-肺出血综合征、系统性红斑狼疮、粒细胞缺乏、红细胞再生障碍、天疱疮及穿通性匍行弹性组织变性等严重副反应,而且部分患者还可逐渐产生对青霉胺的不可逆耐受性,以至被迫停药,而不能获得长期维持缓解<sup>(2,3)</sup>。笔者自 1977 年以来,对 DMPS、DMSA、葡萄糖酸锌及肝豆片的排铜功效进行了系列研究<sup>(4,5)</sup>。并采用中西医结合治疗本病<sup>(6)</sup>,首先应用 DMPS 静脉滴注配合中药肝豆片等强力排铜 8 个疗程进行诱导缓解治疗,然后再采用青霉胺与 DMSA 交替服用,配合中药肝豆片、葡萄糖酸锌等长期维持缓解治疗,近期总有效率达 84.85%,愈显率为 18.69%。在出院后 6 个月时随访,总有效率增高至 94.95%,愈显率增高至 28.79%,均较诱导缓解结束时明显提高,这可能是疗程结束时,排铜药物虽已将铜离子从组织中排出,但蒙受铜损伤的组织恢复尚需一段修复过程之

万方数据

故。195 例随访 6<sup>+</sup>个月~24 年的 HLD 患者,临床痊愈率与显效率均较 6 个月时有显著增高( $P$  分别为 0.008 和 0.005),无效与恶化的病例也较 6 个月时增多( $P=0.002$ ),而改善率却明显降低( $P<0.01$ )。由此资料表明,尚若能长期坚持中西医结合维持排铜治疗,可使大多数的 HLD 患者获得生活质量进一步增高的长期存活,即约半数的患者能恢复到 0 级至 I 级,另约 1/3 患者恢复到 II 级;而少数不能坚持服药或晚期重症病例,往往可使病情恶化,甚至死亡。

在长期随访 1~24 年的 172 例 HLD 患者中,有 22 例(12.8%)无改善和 3 例(1.74%)死亡,分析其原因为(1)这 25 例中因症状一度获得明显改善后,自行停药或不规则服药者达 13 例,因此,对患者及其家属必须经常进行宣教,告知本病必须按医嘱长期服药,和督促其坚持规则、系统服药,并指出自行停药的危害性(2)HLD 患者在外伤、感染、手术等应激尤其是骨折后,可能引起铜离子在体内再分布,而引致症状急剧恶化<sup>(7,8)</sup>,本组 1 例因不慎骨折后症状迅速恶化而死亡,因此,一方面应告诫本病患者勿剧烈运动和注意防止外伤,如一旦由于外伤(含手术)等原因引致病情加重时,必须立即再行强力驱铜 6~8 个疗程(3)部分患者分别死于上消化道出血、癫痫频繁发作、肝功能损害等并发症。因此,建议社区医院应提高对 HLD 的认识,注意观察病情变化和排铜药物的副反应,一旦出现并发症或药物副反应,应予以及时处理,俾能使本病患者获得与健康人相仿的生活质量和寿命。

## 参 考 文 献

1. 杨任民主编. 肝豆状变性. 合肥:安徽科技出版社,1995:10—20;167—182.
2. 茂在敏司,大林明,筑一ほか. ウイルソン病治療の進歩と予後の変貌. 診断と治療 1976;6(8):1533—1535.
3. 杨任民,鲍远程,江停战,等. 青霉胺副反应的探讨. 新药与临床 1986;5(2):91—93.
4. 杨任民,鲍远程,杨兴涛,等. 5 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.
5. 张颖冬,杨任民. 二巯基丁二酸胶囊对肝豆状核变性的治疗评价. 新药与临床 1990;9(2):73—75.
6. 杨任民,鲍远程,杨兴涛,等. 中西医结合治疗肝豆状核变性 418 例分析. 中西医结合杂志 1990;10(3):134—135.
7. 李凯,洪晓棒,杨任民,等. 外伤与肝豆状核变性(附 26 例报告). 临床神经病学杂志 1994;7(3):145—146.
8. 蔡永亮,杨兴涛,杨任民,等. 肝豆状核变性脾切除的探讨. 临床神经病学杂志 1993;6(3):131—132.