

小儿肝豆状核变性7例的疗效分析

上海中医学院附属龙华医院儿科 赵 政 俞美玉

肝豆状核变性,这种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍引起的疾病,自应用青霉胺治疗后预后较前乐观⁽¹⁾,其疗效是公认的,但对晚期病例效果欠佳^(2,3)。我们自1978年起收治7例,病情基本缓解,其中5例随访迄今近4年,过着正常生活,现报道如下。

临床资料

一、一般分析

本组7例,女5例,男2例。年龄最大的14岁,最小的6岁。起病年龄最大的12岁,最小的6岁。首发病情为急性肝炎、肝功能衰竭者1例;迁延性肝炎者1例;溶血性贫血者1例;反复鼻衄、肝肿大者1例;走路乏力、关节痛、盗汗者3例。病程半年3例,2年2例,3年、4年各1例。本组7例起病时均误诊。

二、诊断依据

本组病例均同时具备下列三项条件:①临床表现有急、慢性肝炎或锥体外系神经症状;②角膜色素环出现;③血清铜氧化酶活力或血清铜蓝蛋白低于正常。

三、临床表现及中医辨证

临床表现:流涎5例,构语不清4例,暴发性语言1例,失语1例,四肢颤动、肌张力高、步态不稳4例,不能伸舌、吞咽困难3例,关节挛缩2例,全身痉挛频繁发作1例,卧床不起3例。肝肿大7例,脾肿大1例。角膜色素环(+)6例,(±)1例。血清铜氧化酶活力0光密度4例,0.005光密度(正常对照0.21)1例,0.01光密度(正常对照0.22)2例。本组7例中属晚期的5例,早期2例。

中医辨证:肝阴不足、虚风内动1例;肝风内动、气血痹阻2例;肝风内动、痰热郁结

1例;肝肾阴虚、湿热内蕴1例;肝阴不足、湿热内蕴2例。

治疗方法和效果

一、治疗方案

(一)驱铜疗法 促进尿铜排泄:右旋盐酸青霉胺20毫克/公斤/日,分早晚2次空腹口服。病情好转症状改善后每周停药2天,或每月停药1周,连续治疗。加服维生素B₆。

(二)高蛋白低铜饮食减少消化道对铜的吸收:食物中各种动物的肝和血,各种贝类、螺类、蟹类、虾类、蕈类、坚果类均为高铜食物;豌豆、蚕豆的含铜量也高,必须禁食。牛奶、蛋、大米、青菜、白菜的含铜量很低,可多食。中药虫类药物如蜈蚣、全蝎、僵蚕、地龙等以及贝类、果仁类药物含铜量均高,须禁用。

(三)中医中药治疗:本病常见的流涎、口不能闭、便秘、舌红苔黄、脉弦数都是内热重、肝阴不足的见证;而构语不清、四肢颤动、步态不稳、全身痉挛等证皆归于肝风内动,因此本病以肝风论治。

1. 肝阴不足、虚风内动,治以养阴柔肝熄风,药用生地、白芍、麦冬、阿胶、鸡子黄、钩藤等。

2. 肝风内动、气血痹阻,治以平肝熄风、化痰和络,药用杞子、菊花、白蒺藜、生南星、丹参、赤白芍、钩藤、菖蒲等。

3. 肝风内动、痰热郁结,先治以健脾利湿化痰,药用陈皮、姜半夏、茯苓、生熟薏仁、砂仁、炒谷麦芽、焦查曲等;后治以养阴清热、平肝熄风,药用杭菊、桑麻丸、陈胆星、远志、钩藤、白蒺藜、苍术、生石膏、

北沙参、女贞子、茯苓、丹参、当归龙荟丸等。

4. 肝肾阴虚、湿热内蕴、经络不利,治以清湿热、补肝肾、祛风通络,药用生石膏、生苍术、茵陈、桑寄生、女贞子、熟地、怀牛膝、杭菊、菟丝子、玄参、桑枝、茯苓、当归龙荟丸等。

锥体外系神经症状严重者加用头皮针,隔日1次。病情好转症状改善后,中药按养阴清热解毒、通腑利胆利尿兼活血化瘀的治则继续治疗,用药如天麦冬、黄精、茵陈、土茯苓、银花、丹参、赤白芍、当归、红花、广郁金、金钱草、生大黄等。

二、疗效观察

(一) 治疗结果: 本组7例中有5例已治疗近4年,病情持续保持缓解,从未复发,其中1例参加生产队劳动,4例上学,学习成绩中上。

(二) 症状疗效分析: 按上述方案平均治疗1~2周后口涎减少,2周后全身痉挛停止,2周~1月后吞咽改善,1月后四肢肌紧张力缓解,2~6月后四肢不自主震颤减少乃至消失,走路恢复正常,4月后恢复正常生活,半年后语言清楚。

(三) 角膜色素环随访检查: 中西医结合治疗半年至8个月后开始部分消失,3年半后检查尚未完全消净。

(四) 血清铜氧化酶活力和24小时尿铜排泄量随访检查见表1和表2。

表1 血清铜氧化酶活力检查(光密度)

病例	住院号	1978年	1979年	1980年	1981年
例一	43247	0* (0.21)**	0.01 (0.185)	0.015 (0.21)	0.08 (0.1~0.3)
例二	44614	0.005 (0.21)	0 (0.21)	0.04 (0.33)	0.078 (0.1~0.3)
例三	44688	0.01 (0.22)	0.02 (0.22)	—	0.08 (0.1~0.3)
例四	44738	0.01 (0.22)	0.035 (0.21)	—	0.075 (0.1~0.3)
例五	44740	0 (0.21)	—	—	0.065 (0.1~0.3)

(注: 表中括弧内数字为正常对照)

表2 24小时尿铜排泄量观察
(1981年12月检查)

病例	住院号	中药+青霉胺	中药(停青霉胺1周)
例一	43247	910 微克/1500 毫升	220.0 微克/1300 毫升
例二	44614	507.9 微克/1500 毫升	341.3 微克/1260 毫升
例三	44688	245.5 微克/800 毫升	101.6 微克/750 毫升
例四	44738	450.5 微克/1030 毫升	533.4 微克/1000 毫升

注: 表内数字为24小时尿铜排泄量/24小时尿量

典型病例

例二, 住院号44614, 姚孩, 男, 13岁。

1973年(9岁)开始因迁延性肝炎经常求医。1976年7月以“肾病”住某院2周, 症状难控制, 3个月后又以“脑干脑炎”住某传染病院。1977年2月因流涎、伸舌困难、构语不清、不能走路, 至某院神经科检查, 诊断为肝豆状核变性, 用青霉胺治疗, 每天600毫克, 症状稍改善, 但仍不能走路, 全身乏力, 卧床不起。于1978年11月24日住本院儿科治疗。入院时患儿消瘦, 卧床不起, 四肢肌张力增强, 不自主颤动较多, 伸舌、讲话均困难, 流涎, 舌红、苔薄白, 肝肋下一指, 角膜色素环明显, 血清铜氧化酶活力0.005光密度(正常对照0.21), 诊断为肝豆状核变性。中医辨证属肝风内动、气血淤阻、络道不和, 治以平肝熄风、化痰和络。处方: 杞子9克, 菊花12克, 白蒺藜9克, 生南星3克, 丹参9克, 赤白芍各9克, 钩藤9克, 菖蒲15克。同时用二巯基丁二酸钠静注2疗程, 继用青霉胺每日800毫克, 高蛋白低铜饮食, 饭后吞服半硫丸3克, 每日3次, 头皮针隔日1次。2周后能张口伸舌, 四肢肌张力逐渐恢复正常, 能起床跨步。1月半后四肢颤动明显减少, 中药转为养阴清热解毒、通腑利胆利尿, 佐以活血化瘀。处方: 天麦冬各9克, 黄精9克, 土茯苓9克, 丹参9克, 赤白芍各9克, 当归9克, 金钱草30克, 生大黄9克。2个月后会步行, 出院后继续门诊治疗, 中药养阴清热、通腑利尿, 兼活血化瘀, 青霉胺800毫克, 分2次空腹口服, 每周停服2天。半年后回校学习, 成绩中上。1980年5月检查角膜色素环部分消失, 血清铜氧化酶活力0.04光密度(正常对照0.33)。1981年5月检查血清铜氧化酶活力0.078光密度(正常对照0.1~0.3)。

例三, 住院号44688, 吕孩, 女, 10岁。

1976年因溶血性贫血住某医院,出院后黄疸持续4个月。1977年11月开始说话不清,走路易跌倒,流口水较多,随后症状逐渐加重,于1978年4月在某院神经内科诊断为肝豆状核变性,用右旋青霉胺治疗,每日500毫克,未控制饮食,治疗过程中曾服中药,内含虫类药蜈蚣、全蝎、僵蚕、地龙等较多,病情继续发展并恶化。于1978年12月4日住本院儿科。入院时消瘦,面色晦暗,卧床不起,四肢僵直,呈阵发舞蹈样指划动作,躯干抽搐频繁,表情十分痛苦,不能言语,不能咀嚼,胃纳差,恶心,呕吐,常发生尿潴留和便秘,神志清,脉滑数,舌红、苔黄腻,角膜色素环明显,肝肋下约1厘米,质硬,肝功能在正常范围,血清铜氧化酶活力0.01光密度(正常对照0.22)。中医辨证属肝风内动、痰热郁结。先治以健脾利湿化痰。处方:陈皮4.5克,姜半夏9克,茯苓9克,生熟薏仁各9克,砂仁9克,炒谷麦芽各9克,焦查曲各9克。并加用头皮针、体针和水针治疗,同时静注二巯基丁二酸钠和细胞色素C2周。后用青霉胺每日800毫克,分2次空腹口服。胃纳改善后中药转为养阴清热、平肝熄风。处方:杭菊9克,陈胆星9克,桑麻丸9克,远志肉6克,钩藤9克,白蒺藜9克,苍术9克,生石膏30克,北沙参9克,女贞子12克,茯苓9克,丹参9克,当归龙荟丸15克。症状逐渐改善,抽搐停,四肢强直消失。1个月后上肢能活动,能拿食物送进嘴,口涎明显减少,吞咽进步。1个半月后出院继续门诊治疗,右旋盐酸青霉胺每日800毫克,服5天停2天;中药养阴清热解郁、通腑利胆利尿,佐以活血化痰。基本方:天麦冬各9克,黄精9克,生石膏30克,茵陈9克,金钱草30克,土茯苓9克,银花9克,赤白芍各9克,当归9克,广郁金9克,生大黄9克。随证加减。2个月后会扶着步行短距离,自拿汤匙进食,能发出简单语言。4个月后生活能自理。1年后各种症状全消失,回校继续上学。1980年检查角膜色素环部分消失。1981年5月检查血清铜氧化酶活力0.08光密度(正常对照0.1~0.3)。

讨 论

本组7例肝豆状核变性都没有及时诊断,确诊时离发病已有半年至4年之久,病情由轻发展到严重。诊断明确后都曾用青霉胺治疗半年至20个月,除2例早期病例外,余5例较晚期的病例既没有使病情缓解,也没有防止发

展。其中有3例在青霉胺治疗过程中,历时半年,由轻症状发展到卧床不起。影响疗效的原因可能与青霉胺的剂量、没有禁食高铜类食物和使用高铜类中药等有关。青霉胺治疗是利用络合剂驱铜,促进尿铜排泄,其疗效已有定论,临床上起到改善症状,病理上起到减轻病变的作用⁽⁴⁾;但对晚期病人,文献报道青霉胺效果欠佳⁽²⁾。这反映青霉胺这种驱铜疗法有一定的局限性。本组7例均经中西医结合治疗,其中有5例已治疗近4年,病情保持缓解,过着正常生活。3例卧床不起的重症病例经治疗4个月后病情基本缓解。从中西医结合治疗前后的临床表现的对比看,效果是明显的。

肝豆状核变性是代谢性肝病,铜代谢障碍是本病的病理基础。患者肝脏合成血清铜蓝蛋白的功能差⁽⁵⁾,铜与白蛋白疏松结合易于游离沉积于组织;同时患者的肝脏通过胆汁排铜也减少⁽⁶⁾,铜滞留在肝脏,后者受损,发展成肝硬化。游离铜在肝脏内淤结达到饱和状态后,大量释放入血,引起红细胞受损,发生溶血性贫血。游离铜释放入血,进而侵入脑组织,脑组织受损,特别是脑基底核受损到一定程度,临床上才出现神经症状。早期神经症状常见的有构语不清、流涎、口不能闭、手指写字乏力、步态不稳等,有的有精神状态的变化;随后出现四肢不自主震颤、肌张力强直性增高、锥体外系症状;随着病情发展,震颤幅度由细变粗大,作随意动作时加重,四肢或躯干肌阵发性痛性痉挛(如例三)。目前对本病尚无根治办法。减少铜从肠内吸收和驱除体内蓄积的铜以维持体内铜代谢的负平衡,是饮食控制和青霉胺治疗能起的作用。治疗上如能促进肝脏提高铜蓝蛋白的合成和增加胆汁中铜的排泄,则将能起到更积极的治疗作用,加速病情缓解。为此我们在控制饮食和青霉胺治疗的同时重用中医中药的治疗。

中医辨证施治着重掌握病情的规律性。上述常见的流涎、吞食困难、便秘、舌红苔黄、脉弦数等均为里热重、肝阴不足的见证;而四肢颤动、构语不清等见证皆归于肝风内动。

《内经》云：“诸风掉眩，皆属于肝。”我们对本病以肝风论治，一般的治则是养阴清热以平肝。对有早期神经症状的病例治以养阴柔肝熄风；神经症状改善后以养阴清热、通腑利尿、活血化痰继续治疗。对锥体外系神经症状严重的治以平肝熄风、祛风通络，并加头针、体针、水针治疗。通过本组7例的临床疗效来看，中西医结合治疗比单独用青霉胺治疗要好得多。针刺疗法和中药辨证施治是否能提高肝脏合成铜蓝蛋白的功能和促进肝胆汁的排铜？从我们已治疗近4年的5例中，初步观察到血清铜氧化酶活力在治疗过程中有逐步升高的现象；青霉胺和中药联合治疗时尿铜量的排出是245.5~910微克/24小时，中药使尿铜的排泄增加。有报道中药通腑剂能抑制肠道对铜的吸

收⁽²⁾，这些方面尚待继续观察。

参 考 文 献

- (1) Crand RJ, et al: Juvenile wilson disease: Histologic and functional studies during penicillamine therapy. J Ped 87: 1161, 1975.
- (2) 安徽中医学院附属医院肝豆状核变性研究组：肝豆状核变性的临床探讨。内部资料，1977。
- (3) Barbeau A, et al: Treatment of wilson's disease with L-dopa after failure of penicillamine. Lancet 1: 1180, 1970.
- (4) Falkmer S, et al: Penicillamine induced normalization of clinical signs and liver morphology and histochemistry in a case of wilson's disease. Pediatrics 45: 260, 1970.
- (5) Sternlieb I, et al: Lysosomal defect of hepatic copper excretion in wilson's disease. Gastroenterology 64: 99, 1973.
- (6) Frommer DJ, et al: Defective biliary excretion of copper in wilson's disease. Gut 15: 125, 1974.

涎 痿 治 愈 1 例

吉林省伊通县医院 杨德昌

张××，女，18岁，学生。

初诊：患者因骑自行车不慎摔倒在道边，被蒿茬子扎伤右脸颊，流血不止，经公社卫生院手术，取出2厘米的蒿茬一根，常规消毒后，将创口缝合。7天后，创口化脓，在卫生院又经手术2次，换药10个月仍无效果，于1978年7月18日来诊。

检查：右面颊地仓穴处，有一个1×1厘米的紫暗色凹陷疮口，窦道斜向下关穴方向，以探针探之，约有4厘米深，有清水样脓汁，淋漓不断。

余疏补气养血、祛瘀生新之汤药，配以白降丹药条⁽¹⁾3厘米长插入窦道，敷二味拔毒膏⁽²⁾，用无菌纱布贴盖。隔10天，换白降丹药条1次。

处方：黄芪30克，白参、白术、当归、川芎、猫眼草、炙甘草、熟地各10克，蜈蚣2条。水煎服，每日1剂。

二诊(8月15日)：患者共插白降丹药条2次，服中药16剂，从疮口脱出2厘米长的1条灰色管状腐肉后，又流出1厘米长的黑色蒿茬1条。疮口由紫暗转红活。改换生肌散药条⁽³⁾，仍敷二味拔毒膏，每日1次。同时服汤药。

黄芪30克，白参、当归、川芎、熟地、茯苓、炙甘草各10克。水煎服，每日1剂。

三诊(9月5日)：经过一个多月的治疗，疮口肉芽组织呈现红活，窦道明显变浅，但清水样脓汁，反在进食时增加。窃思之，此是由唾液腺外伤，改道外流，故每在进食时流出大量唾液，影响愈合。为了使唾液流入口腔，在局麻下，从疮口肉芽组织新生处，以手术缝针穿入，透过颊粘膜，造成人工开口，使唾液重新流入口腔，继续换生肌散药条，敷二味拔毒膏，每日1次。同时内服八珍汤加黄芪、猫眼草、蜈蚣等。

患者共插白降丹2次，生肌散药条29次，服中药32剂，疮口已告痊愈。随访2年无复发。

注：(1)白降丹药条(师授方)组成：火硝、皂矾、食盐各75克，硼砂、胆矾、白矾各25克，水银50克，按炼丹法，制成降丹。取白降丹粉10克，新大米饭20克，混合研如泥状，搓成火柴杆样粗细的条，阴干备用。

(2)二味拔毒膏(《医宗金鉴》方)组成：白矾、雄黄等份，冰片少许，凡士林调成膏。

(3)生肌散药条(见《中药成药制剂手册》)。