

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

胡文彬* 杨任民*

摘要 本文观察了中药肝豆片 I 号治疗肝豆状核变性 (HLD) 及对铜生化及肝肾功能的影响, 发现该药无抑制外周血象及损害肝肾功能的副作用, 对血铜等微量元素、血铜蓝蛋白及铜氧化酶、血电解质等无明显影响 ($P>0.1$)。临床观察该药治疗 34 例 HLD 患者, 4 周后总有效率为 70.6%, 其中显效率为 8.8%。

主题词 肝豆状核变性/中医药疗法 肝豆状核变性/代谢 @ 肝豆片 I 号

肝豆状核变性 (HLD), 为一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病, 作者借鉴中医治疗汞中毒的经验, 遵循辨证论治的原则, 用清热解毒、利胆燥湿、通腑利尿之法, 自拟肝豆汤治疗 HLD, 临床上有效率达 84.1%, 且长期使用未见明显毒副作用, 克服了金属络合剂治疗 HLD 时的不足^[1,2]。本文报道了自 1995 年 4 月至 1996 年 6 月间使用新组方肝豆汤浓缩制剂肝豆片 I 号治疗 34 例 HLD, 并观察对铜生化及肝肾功能等的影响。

1 临床资料

34 例患者为住院病人, 均符合 HLD 的诊断标准^[3]。其中男 23 例, 女 11 例。年龄 8~30 岁, 平均 17.44 ± 5.49 岁。病程 3 月~12 年。34 例中肝豆状核变性型 12 例, 扭转痉挛型 6 例, 假性硬化型 12 例, 骨一肌型 1 例, 肝型 3 例^[3]。

2 治疗及观察方法

肝豆片 I 号的制备: 由合肥中药总厂根据安徽中医学院神经病学研究所的最新肝豆汤处方加工制成, 即大黄 6g, 黄连 6g, 姜黄 9g, 鱼腥草 15g, 泽泻 15g, 莪术 9g。将泽泻、鱼腥草、姜黄、莪术及部分大黄水煎煮两次, 过滤后滤液静

置过夜, 浓缩成稠浸膏, 再将黄连及剩余大黄粉与上述浸膏混匀, 加适量辅料制粒、压片、干燥, 即制成肝豆片 I 号。每片重量为 0.375g, 折合生药大黄 0.20g, 黄连 0.20g, 姜黄 0.30g, 鱼腥草 0.50g, 泽泻 0.50g, 莪术 0.30g。

给药及观察方法: 34 例 HLD 患者中 15 例入院前未曾接受驱铜治疗, 19 例曾使用 D-青霉胺、DMSA、锌剂。入院后均停服影响铜、锌、铁、钾、钠、氯、钙、磷、镁等微量及宏量元素代谢的药物, 疗前 2 周及治疗全过程一律吃我所统一规定的低铜饮食。年龄 ≤ 14 岁患者给予肝豆片 I 号 4~8 片, 年龄 > 14 岁, 给予肝豆片 I 号 9~12 片, 均每日 3 次, 疗程共 4 周, 可根据患者体重酌情加减。疗程前后检查三大常规、肝肾功能、血浆蛋白电泳、血铜等微量元素、血铜蓝蛋白、血清铜氧化酶、血电解质及 24 小时尿铜排泄量。

3 结果与分析

3.1 疗效标准: 服药 4 周后神经系统症状及体征显著改善, 且病情改善 2 级 (含 2 级) 以上者为显效; 症状与体征有改善, 病情改善 1 级者为好转; 症状与体征无变化或加重者为无效^[1,4]。

3.2 治疗结果: 34 例经治疗 4 周后, 获显效 3 例 (8.8%), 好转 21 例 (61.8%), 无效 10 例 (29.4%), 总有效率为 70.6%。

3.3 毒副反应观察: 本组 34 例服用肝豆片 I 号治疗 4 周, 副作用极轻微, 无一例被迫停药者。患者在治疗过程中, 大便每日 1~2 次, 质偏稀, 偶有腹泻、便秘、恶心、食欲增加等; 小便次数及量轻度增多。大便、小便常规检查未见药物所致的异常改变。治疗后外周血 RBC、WBC、BPC、Hb 波动幅度均在 1.00%~4.15% 之间, 无明显异常变化。

3.4 对铜代谢的影响: 治疗前 34 例 24 小时尿

* 安徽中医学院神经病学研究所, 合肥市梅山路 (230031)

收稿日期: 1996-12-24

铜定量为 $4.82 \pm 2.98 \mu\text{mol/L}$ (均值 $\pm$ 标准差,下同),治疗4周后24小时尿铜增至 $7.64 \pm 4.35 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$),表明该药可促进HLD患者尿铜的排泄。

附表示,血铜、血锌、血铁、血铜蓝蛋白、血铜氧化酶治疗后均无明显改变(P 均 >0.1)。

附表 治疗前后HLD患者铜代谢的变化比较

项 目	治疗前 (34例)	治疗后 (34例)
血铜($\mu\text{mol/L}$)	6.34 ± 2.75	6.23 ± 2.02
血锌($\mu\text{mol/L}$)	14.39 ± 4.52	14.04 ± 4.51
血铜/锌	0.49 ± 0.27	0.49 ± 0.18
血铁($\mu\text{mol/L}$)	24.40 ± 4.92	23.96 ± 5.28
血铜蓝蛋白(mg/L)	92.19 ± 71.49	83.59 ± 51.40
血铜氧化酶(AU)	0.07 ± 0.12	0.05 ± 0.06

注:表中数值为均值 $\pm$ 标准差

3.5 对肝肾功能的影响:治疗前后检测总胆红素、直接胆红素、总蛋白、白蛋白/球蛋白、 γ -球蛋白、尿素氮、肌酐,结果表明,除总胆红素下降18.4%($P < 0.1$)其他各项指标均无明显变化($P > 0.1$)。

3.6 对水电解质的影响:治疗前后检测血钾、钠、氯、钙、镁、磷均无明显变化($P > 0.1$)。

4 讨论

传统的巯基络合剂以青霉胺为代表,它主要促进尿排铜,从而起到治疗HLD的作用。但应用剂量越大,时间越长,毒副反应发生率就越高,如可引起过敏反应、胃肠道反应、抑制外周血象、损害肝脏及肾脏、产生皮损及免疫性疾病等。以外周血象中白细胞和血小板下降最为常见,出现白细胞减少症或粒细胞缺乏症等,此时往往不得不加用升高白细胞和血小板的药物,或进行成分输血,或减少青霉胺的用药剂量,甚至停药,以致影响治疗效果^[3,5]。

铜毒内聚、肝胆湿热内蕴为HLD患者主要病机,故采用清热解暑、利胆燥湿、通腑利尿的中药制剂肝豆片I号治疗HLD,通过促进胆汁及大小便的铜排泄,达到治疗HLD的目的。本工作检测34例HLD疗程前后24小时尿铜

含量,证实肝豆片I号可增加HLD患者尿铜排泄($P < 0.01$)。肝豆片I号对外周血象中白细胞、血小板和红细胞、血红蛋白无抑制作用($P > 0.1$)。

考虑HLD患者有结节性肝硬化且多数有肝脾肿大,故将原肝豆汤的组方中半枝莲替换为莪术,以活血祛瘀,软坚散结。此外,发现以大黄为君药的肝豆片I号对SGPT、SGOT等无升高作用,且可降低患者的总胆红素($P < 0.1$),故推测它可能对治疗HLD有辅助作用,且对肾功能亦无损害($P > 0.1$)。

检验表明,肝豆片I号对HLD患者血铜、血锌、血铜/锌、血铁等微量元素以及血铜蓝蛋白和铜氧化酶等无明显影响($P > 0.1$),这与青霉胺、二巯基丁二酸、二巯基丙磺酸钠等金属巯基络合剂治疗HLD相同。

肝豆片I号即根据正常人体铜代谢以及HLD患者胆汁排铜障碍及胃肠道对铜吸收增加的机理,将原肝豆汤组方中的黄芩替换为姜黄,从而加强利胆排铜作用,并通过利尿及通便多种途径促进HLD患者体内铜的排泄,达到治疗HLD的目的,在临床上获得满意疗效。且在长期使用该药治疗HLD过程中,未见造成患者水电解质紊乱及营养缺乏,推测可能和它作用缓和、平稳,机体有能力进行代偿有关;另一方面,肝豆片I号本身亦含有较丰富的钾、钠、钙、磷、镁、锌、铁等宏量和微量元素,每日服用近30片的肝豆片I号,亦可部分补充丢失的营养素。

5 参考文献

- 1 杨任民,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; 8: 464.
- 2 杨任民,等. 中药治疗肝豆状核变性107例疗效观察. 中医杂志 1993; (11): 676.
- 3 杨任民. 肝豆状核变性. 第1版. 合肥:安徽科学技术出版社, 1995:167, 184, 214.
- 4 Goldstein NP, et al. In Clinical Neuropharmacology. Klawans Ed, Raveh Press, New York, 1977: 99.
- 5 杨任民,等. 青霉胺副反应的探讨. 新药与临床 1986; (5): 91.

本课题为国家自然科学基金资助项目的临床部分,批准号:39570878

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Observation on Double Blind Method for Rheumatoid Arthritis Treated with Semen Strychni Co. Tablet.

Shi Yushan, Zhang Hong, Du Xiulan et al

One — hundred — twenty cases were randomly divided into 2 groups, each 60, one for treatment and the other for control, observed by double blind method. For the treatment group treated by Semen Strychni Co. tablet, 1 case was clinically cured (1.7%), 27 markedly effective (45.0%), 26 effective (43.3%), total effective rate being 91.0%. For the controlled group, treated by Fengshi Maqian tablet, no cured case was observed, 16 cases were markedly effective (26.7%), 33 effective (55.0%), the totaleffective rate being 81%. The results showed that Kushen Co. tablet was superior to Fengshi Maqian tablet ($P < 0.05$) with no obvious side toxicor effect.

Authors' address: Experimental Pharmaceutical Co., China Academy of TCM, Beijing 100700

Key words: Arthritis, rheumatoid/TCM therapy @ Semen Strychni Co. tablet

(Original article on page 411)

Effect of Gandou Tablet No. 1 for Biochemistry of Copper and Liver — Kidney Functions in Hepatolenticular Degeneration.

Hu Wenbin, Yang Renmin

Observation showed that the Tablet revealed no inhibition to the peripheral blood picture and liver — kidney functions. It also yielded no obvious effect on microelements, copperoxidase, and hemoelectrolytes ($P > 0.1$). 34 cases of HLD were treated for 4 weeks, the total effective rate was 70.6%, in which 8.82% were markedly effective.

Authors' address: Neurology Institute, Anhui College of TCM, Hefei, Anhui, 230031

Key words: Hepatolenticular degeneration/TCM therapy hepatolenticular degeneration/metabolism @ Gandou Tablet No. 1

(Original article on page 414)

Comparative Observation on Changes Between Petechiae of Nail Matrix and Sublingual Collateral Branches (Luomai) in Malignant Tumor.

Jin Shiyong, Zhou Xiajun, He Shangkuan et al

Matrix peteciae of the nail a distal semilunar purplish zone 2 mm width, with retarded reaction to pressing, is mostly seen in lung cancer, metastatic cancer in the lungs, liver, cancer, general metastasis of carcinoma and obstructive lung diseases such as corpulmonale, bronchialasthma, chronic bronchitis. In TCM diagnosis, all cases belong to blood stasis syndrome, the animal model of which revealed three — grade vesselarches. From the first grade, blood vessels run straight out, and the blood stream flows like waterfall, uneasy to become static. Network with crossing capillaries stemmed out from the second grade in which the blood flows slowly. Its arch was just located at the distal semilunarnail materix, tending to form petechiae due to circulatory disturbancein blood stasis type. By synchronous observation on sublingualcollaterals, both can be seen as signs for the diagnosis of blood stasis syndrome.

Authors' address: Guangzhou Advanced Professional Medical School, Guangzhou 510315

Key words: Tumor/pathophysiology nail matrix/blood supply/collaterals/pathophysiology

(Original article on page 426)

Study on Bacteriostatic Experiment of 10 Kinds of Chinese Materia Medica in Pathogenic Superficial Mycosis.

Wang Hao, Yang Fengqin, Pan Mei et al

By counting the amount of microbes inoculation of superficial fungus and MIC determination, 10 kinds of herbs distributed in China were observed for their bacteriostatic actions on 8 kinds of common superficial fungal infections. Among them, 5% water extracts from Cortex Moutan Radicis, Herba Artemisia, Cortex Dictamni Radicis, Cortex Fraxini Rhizoma Belamcandae and Radix Notopterigii, their average MIC were 11.88%, indicating that they can be applied as wide — spectrum antifungal herbs for superficial mycotic infection.

Authors' address: Department of Dermatology, Ningxia Academy of TCM, Yinchuan, Ningxia 750021

Key words: Mycosis/drug action herbs/pharmacology

(Original article on page 431)