

疏肝利胆排毒汤治疗肝豆状核变性 38 例临床观察

王殿华 陈金亮 袁学山

(河北医科大学附属以岭医院, 石家庄市新石北路 385 号, 050091)

[摘要] **目的** 观察疏肝利胆排毒汤治疗肝豆状核变性(WD)的临床疗效。**方法** 58 例 WD 患者随机分为治疗组(38 例)和对照组(20 例), 治疗组服用中药疏肝利胆排毒汤治疗, 对照组服用青霉胺片治疗, 30 天为 1 个疗程。3 个疗程后观察两组疗效及尿铜、角膜色素环(K-F 环)、血清铜、血清铜蓝蛋白、血清铜氧化酶的变化。**结果** 治疗组总有效率为 73.68%, 对照组为 70.00%, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 但治疗组无任何不良反应, 且相关生化指标均有不同程度的变化。**结论** 中药疏肝利胆排毒汤治疗肝豆状核变性安全有效, 有可能改善体内铜代谢紊乱机制。

[关键词] 肝豆状核变性; 中医药疗法; 疏肝利胆排毒汤

Clinical Observation on the Effect of Shugan Lidan Paidu Decoction on 38 Patients with Wilson Disease

WANG Dianhua, CHEN Jinliang, YUAN Xueshan

(Yiling Hospital of Hebei University of Medical Sciences, Shijiazhuang 050091)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Shugan Lidan Paidu Decoction (Decoction for regulating liver and gall bladder and removing toxin) on Wilson disease (WD). **Methods** The 58 WD patients were randomized into the treatment group (38 cases) and control group (20 cases). The treatment group was administered with Chinese medicines functioning to regulate liver and gall bladder and remove toxin while the control group was given Penicillamine, 30 days as one course. After 3 courses of treatment, the effect of both groups and the changes in urinary copper, Kayser-Fleischer (K-F) ring, serum copper, serum ceruloplasmin (CP) and serum copper oxidase were observed. **Results** The total effective rate of treatment group and control group was 73.68% and 70.00% respectively, without significant difference ($P > 0.05$), but there was no side effect in the treatment group and changes in the related biochemical indices were found as well. **Conclusion** Shugan Lidan Paidu Decoction is safe and effective in the treatment of WD. It possibly improves the transportation and transformation mechanism of copper-toxin.

Key Words Hepatolenticular degeneration (Wilson disease), TCM therapy; Shugan Lidan Paidu Decoction (Decoction for regulating liver and gall bladder and removing toxin)

肝豆状核变性(Wilson disease, WD) 又称 Wilson 病, 为常染色体显性遗传性铜代谢障碍引起的进行性疾病, 基因定位于 13q14-q21, 存在明显的遗传异质性, 部分病例主要表现肝脏症状(肝型), 特点是肝硬变、脾肿大、脑部尤其是基底节变性、角膜色素环(K-F 环)和肾损害, 病情复杂多变, 是发病率较高的可治性遗传病之一。以往主要以巯基络合剂行驱铜治疗, 但由于其副反应大而受到限制, 为此, 我们采用中药疏肝利胆排毒汤治疗肝豆状核变性 38 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

58 例患者为河北医科大学附属以岭医院神经内科 2003 年 1 月~2006 年 12 月门诊患者, 采用随机数字表法随机分为两组, 治疗组 38 例, 男性 21 例, 女性 17 例; 年龄 9~49 岁, 平均(21.12±10.96) 岁; 病程 6~35 个月, 平均(21±2.36) 个月。对照组 20 例, 男 11 例, 女 9 例; 年龄 10~49 岁, 平均(20.81±10.46) 岁, 病程 7~34 个月, 平均(20±2.15) 个月, 参照改良的

Goldstein 临床分级^[1,2], I 级: 锥体外系症状轻, 无肝脏症状, 日常生活无障碍; II 级: 锥体外系症状较明显, 但日常生活尚能自理, 无肝脏症状或肝脾轻度肿大; III 级: 锥体外系症状较重, 日常生活需人帮助或/和明显肝脾肿大; IV 级: 锥体外系症状重, 日常生活不能自理, 卧床不起或/和肝脾显著肿大, 有肝功能损害。治疗组 I 级 8 例, II 级 18 例, III 级 9 例, IV 级 3 例; 对照组 I 级 4 例, II 级 9 例, III 级 5 例, IV 级 2 例。两组间性别、年龄、病程及临床分级经统计学处理差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

诊断标准参考文献[1,2]制定。具备下列几项之 4 项或以上者即可确诊: 角膜 K-F 环阳性; 有锥体外系症状和体征; 铜氧化酶吸光度减低; 血铜降低; 24 小时尿铜升高。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准: 自愿接受治疗, 能配合进行观察与检查, 并签署知情同意书者; 未经治疗或曾经治疗现已停药者。排除标准: 合并严重心、脑、肾及造血系统等原发性疾病者; 有原发性精神病及肝病患者; 对治疗方案中

所用药物及方法有过敏史或不能耐受者。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组患者服用自拟疏肝利胆排毒汤。基本方药物组成：柴胡15g，金钱草30g，郁金15g，茵陈15g，青皮20g，陈皮20g，大黄9g，泽泻15g，草薢12g，威灵仙18g，鸡血藤18g，川芎9g。兼有四肢抽搐，肌肉僵直，哭闹不休，急躁易怒，甚者狂妄不宁，幻觉妄想，冲动攻击他人或自伤行为，口干苦欲饮，便秘，尿黄等火热之象者加黄连、黄芩各10g；兼有口角流涎，全身倦怠，纳差便溏等脾虚症状者加人参10g、白术12g；兼有胸脘痞闷、口苦咽干、舌苔黄腻等湿热之象者加茵陈18g、栀子9g、薏苡仁30g；肝脾肿大者加三棱、莪术各9g、炮穿山甲6g。每日1剂，水煎早、晚两次分服。对照组服用青霉素片治疗（上海信谊药业有限公司生产，0.125g/片，批号：020912，040611），给药前均做青霉素皮试，根据年龄及个体差异等，分别给予每天0.5~1g，分2次饭前2小时服用。两组均以30天为1个疗程，治疗3个疗程后观察疗效。治疗观察期间，要求患者应用低铜饮食，除对症处理外，不用影响微量和宏量元素的药物。

2.2 观察指标

观察两组治疗后的综合疗效；治疗前后尿铜、角膜K-F环以及血清铜、血清铜蓝蛋白、血清铜氧化酶的变化；治疗前后查血常规、肝功能、肾功能，并及时记录服药后不良反应。

2.3 疗效判定标准

参照文献[1, 2]制定。显效：神经症状与体征显著改善，病情分级改善达2级以上（含2级）；好转：症状与体征有改善，病情分级改善在1~2级者；无效：症状与体征有改善，但病情分级改善不足1级或症状与体征均无变化甚或加重者。

2.4 统计学方法

使用SPSS 10.0统计软件，计量数据均用($\bar{x} \pm s$)表示，计量资料组间比较采用t检验，计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表1示，治疗组显效7例，好转21例，无效10例，总有效率73.68%；对照组显效3例，好转11例，无效6例，总有效率为70.00%，两组总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后尿铜、角膜K-F环变化比较

表2示，两组患者治疗后尿铜排泄都有明显增加，治疗前后自身比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 P

<0.01)；但对照组治疗后尿铜排泄增加更为明显，与治疗组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。角膜K-F环方面，治疗组消失29例，对照组消失14例，两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组患者临床分级疗效比较[例(%)]

组别	分级	例数	显效	好转	无效
治疗组	I级	8	4(50.00)	4(50.00)	0
	II级	18	2(11.11)	13(72.22)	3(16.67)
	III级	9	1(11.11)	3(33.33)	5(55.56)
	IV级	3	0	1(33.33)	2(66.67)
对照组	I级	4	1(25.00)	3(75.00)	0
	II级	9	1(11.11)	6(66.67)	2(22.22)
	III级	5	1(20.00)	2(40.00)	2(40.00)
	IV级	2	0	0	2(100)

表2 两组患者治疗前后尿铜角膜K-F环变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	尿铜($\mu\text{g}/24\text{h}$)	角膜K-F环(例)
治疗组	治疗前	38	321 $\pm$ 158	35
	治疗后	38	546 $\pm$ 226*	6
对照组	治疗前	20	318 $\pm$ 161	17
	治疗后	20	870 $\pm$ 245** Δ	3

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与治疗组治疗后比较， $\Delta P<0.01$

3.3 两组患者治疗前后两组血清铜、血清铜蓝蛋白和血清铜氧化酶变化比较

表3示，对照组治疗后血清铜、血清铜蓝蛋白和血清铜氧化酶无明显变化；治疗组治疗后虽然均有不同程度的变化，但治疗前后自身比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 两组患者治疗前后血清铜、血清铜蓝蛋白和血清铜氧化酶变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	血清铜($\mu\text{g}/\text{L}$)	血清铜蓝蛋白(g/L)	血清铜氧化酶(IU)
治疗组	治疗前	38	0.48 $\pm$ 0.19	0.16 $\pm$ 0.07	0.12 $\pm$ 0.08
	治疗后	38	0.56 $\pm$ 0.22	0.19 $\pm$ 0.12	0.14 $\pm$ 0.11
对照组	治疗前	20	0.47 $\pm$ 0.18	0.16 $\pm$ 0.06	0.13 $\pm$ 0.07
	治疗后	20	0.47 $\pm$ 0.19	0.16 $\pm$ 0.07	0.13 $\pm$ 0.08

3.4 远期疗效随访

本研究对疏肝利胆排毒汤治疗的38例患者进行了1~2年的随访，有37例患者在本研究观察结束后，仍服用原方加减治疗，根据患者病情不同，有的服2日药，间隔1日；有的服1日药，间隔1日。治疗1~17个月。发现继续服药治疗7个月以上者，临床症状及体征进一步改善，停药1年后病情无反复，复查尿铜、血清铜、铜蓝蛋白和血清铜氧化酶等指标，均无明显变化或恶化病例。而本研究结束或继服1~2个月即停药的患者，1年后病情仍有反复，或临床症状及体征加重，或检验指标恶化。由于该病是终身性疾病，随访观察时间相对较短，

还有待于进一步长期随访。但此结果提示肝豆状核变性患者应坚持长期服药治疗为好。

3.6 不良反应

在治疗过程中治疗组有2例患者出现轻微腹痛、腹泻,调整药方后症状消失,血常规、肝肾功能未出现异常。对照组有15例出现多种不良反应,其中胃肠不适、恶心呕吐、食欲减低、腹泻最多,其次有血小板减少、鼻、齿龈出血及皮肤瘀点瘀斑等症状,另有荨麻疹、斑丘疹、瘙痒、发热及出现轻微蛋白尿现象。

4 讨论

铜是人体必需的微量元素之一,食物中的铜在胃和十二指肠被吸收,正常情况下,吸收的铜主要由肝摄取。铜是许多含铜酶类的必需成分,30%~80%的铜经胆汁排入肠中,随粪便排出,少量由尿液排出。关于肝豆状核变性病机国内外学者有多种假说,其中对该类患者肝内溶酶体缺陷的认识相对一致,认为胆汁是铜排泄极为重要的途径,肝和胆囊直接参与了铜滞留的病理机制,铜在溶酶体内积聚过多,而从胆汁中排泄不足,导致肝内铜积聚过多,肝损害程度与胆汁排泄量有极为密切的关系,目前肝豆状核变性的真正原因尚未完全明了,但普遍认为,胆汁排铜障碍可能是肝豆状核变性的基本缺陷。

中医学认为,胆汁的分泌与排泄,主要责之于肝,肝之功能正常,气机调畅,疏泄有度,胆道无郁阻之患,胆汁排泄正常。肝豆状核变性因铜浊毒邪蓄积沉于肝,致肝之疏泄失常,胆汁排泄不畅,铜浊毒邪排出不利蓄积体内脏腑组织而发病,因此,治疗大法首当疏肝利胆以排毒;其次铜浊毒邪排出障碍,应给其排出以出路,即通利二便以驱铜排毒;再者铜浊毒邪以血为载体,病邪入深,沉着瘀积于脏腑之络脉(肝络、脑络、肾络等),络脉瘀痹,气血不通,铜浊毒邪更不易排出,所以还要重视活血通络,血脉通利,络脉流畅有利于铜浊毒邪排出。方中柴胡、郁金、青皮等疏肝理气;茵陈、金钱草利胆降浊排毒;大黄长于通腑泻浊,泽泻、草薢长于通利,而草薢又善于分清泻浊,三药合之通利二便以泻浊排

毒;鸡血藤、川芎活血流畅经络以利铜浊毒邪排出。诸药合用,共奏降浊驱铜排毒之效,药中肯綮,故疗效确切。

现代药理研究表明,草薢^[3]含锌量较高既可在肠道内抑制铜离子的吸收,又促进体内铜离子的排泄。大黄^[4]的主要成分番泻苷甲在肠道中被细菌分解为大黄苷刺激肠壁促进大肠的排空运动,从而可能减少肠道对铜的吸收。茵陈^[5]中的主要含多种利胆有效成分如6,7-二甲氧基香豆素、绿原酸、咖啡酸和羟基苯乙酮,能使胆汁分泌增加,胆汁中的固体物、胆酸、胆红素含量也增加。金钱草利尿祛湿,煎剂促进胆汁分泌,加大利胆作用。威灵仙、青皮、陈皮等可促进胆汁分泌,松弛胆道括约肌,有利于胆汁排出。

本研究结果表明,治疗组疏肝利胆排毒汤尿排铜较青霉胺稍差,但临床疗效及角膜K-F环消失情况两组并无明显差异。从治疗组血清铜、铜蓝蛋白和血清氧化酶治疗后,均有不同程度的改善,推测机理可能是中药疏肝利胆排毒汤有良好地促进胆汁分泌排泄,增加排铜作用,不仅可使铜浊毒邪从二便排出体外,还有可能扭转肝豆状核变性患者体内的铜代谢运转机制,使之渐趋于正常。其机理和临床疗效有待进一步研究观察。

参考文献

[1]杨任民主编.肝豆状核变性[M].合肥:安徽科学技术出版社,1995:167,184,205,255.
[2]Goldstein NP, Rondall RV, Gross JB, et al. Treatment of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) with DL-penicillamine[J]. Neural, 1962, (12):231-244.
[3]松田胜彦,ほか.生药にる金属の測定[J].生药学杂志, 1981,34:321.
[4]Pan JJ, Chu CJ, Chang FY, et al. The clinical experience of Chinese patients with Wilson's disease [J]. Hepatogastroenterology, 2005, 52(61):166-169.
[5]李仪奎,姜名瑛.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,1992:104.

(收稿日期:2008-03-21;修回日期:2008-10-20)

[编辑:崔京艳]

(上接第129页)

[5]郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:77-85.
[6]Tao Z, Huang Y, Xiao Q, et al. Combined effects of ramipril and angiotensin II receptor blocker TCV 116 on rat congestive heart failure after myocardial infarction [J]. Chin Med J, 2005, 118(2):146-154.
[7]钟荣光,黄文强,唐荣德.厄贝沙坦联合加味生脉散治疗慢

性充血性心力衰竭的临床研究[J].中西医结合心脑血管杂志,2007,5(2):99-101.
[8]黄耀明,黄惠泉,陈大鸣.生脉注射液治疗冠心病心力衰竭40例[J].陕西中医,1999,20(12):546.
[9]王晓霞,董静,程广清.生脉散加味治疗老年慢性心力衰竭136例疗效观察[J].山东中医杂志,2007,26(9):602-603.

(收稿日期:2008-05-19;修回日期:2008-09-02)

[编辑:邓媛]