

六种金属中毒解毒药治疗肝豆状核变性的临床研究

胡纪源 杨任民 韩咏竹 洪铭范 王训 李凯 胡文彬

[摘要] 目的 探讨金属中毒解毒药治疗肝豆状核变性(HLD)的临床应用价值。方法 将852例HLD随机分为还原型谷胱甘肽组(GSH组)、二巯基丁二钠组(DMS组)、依地酸钙钠组(EDTA组)、二巯基丙磺酸钠组(DMPS组)、青霉胺组(PCA组)及二巯基丁二酸组(DMSA组)等六个治疗组,对各组治疗前后的尿铜等元素、疗效及不良反应进行对比。结果 治疗前后尿排铜量对比GSH组无显著变化,其他各组由高到低依次为DMPS组(48.68 ± 20.67) $\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$ 、PCA组(30.04 ± 10.51) $\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$ 、DMS组(24.30 ± 8.60) $\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$ 、DMSA组(18.25 ± 7.73) $\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$ 、EDTA组(10.58 ± 4.67) $\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$,均较疗前有显著增高($P < 0.01$)。上述解毒药对HLD的锌、铁、钙元素代谢亦有一定影响。治疗后各组的有效率依次为DMPS组(78.9%) > DMS组(74.5%) > PCA组(71.3%) > DMSA组(69.1%) > EDTA组(53.7%) > GSH组(28.8%),组间对比差异有非常显著性($\chi^2 = 73.5, P < 0.01$)。各治疗组不良反应发生率依次为:PCA组(44.5%) > DMPS组(43.8%) > DMS组(42.2%) > DMSA组(41.2%) > EDTA组(39.8%),与GSH组对比差异有非常显著性($\chi^2 = 33.6, P < 0.01$)。常见的药物不良反应有消化道反应、过敏反应、出血倾向、血细胞减少及肝肾功能损害等。结论 尿排铜和疗效等比较,口服药以PCA为最好,DMSA次之;注射药则以DMPS为最佳,DMS次之,CaNa₂EDTA较差,GSH无尿排铜作用,可酌情选用。

[关键词] 肝豆状核变性;重金属中毒;解毒剂;疗效;药物不良反应

The clinical study of six antidotes against heavy metal poisoning in Wilson's disease

Hu Jiyuan, Yang Renmin, Han Yongzhu, et al

Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei 230061

[Abstract] **Objective** To study the clinical effect of six antidotes against heavy metal poisoning in Wilson's disease (WD). **Methods** 852 cases of WD patients were divided into six groups (GSH group, DMS group, CaNa₂EDTA group, DMPS group, PCA group and DMSA group) randomly. The urinary copper, clinical effects and side effect of each group were observed, and these results were compared between pre-treatment and post-treatment in each group. **Results** Except for GSH group ($P > 0.05$), the average urinary copper levels of other groups increased. The urinary copper levels from high to low were as follows: DMPS group (48.68 ± 20.67) $\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$, PCA group (30.04 ± 10.51) $\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$, DMS group (24.30 ± 8.60) $\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$, DMSA group (18.25 ± 7.73) $\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$ and CaNa₂EDTA group (10.58 ± 4.67) $\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$. There were significant differences between the pre-treatment and post-treatment groups ($P < 0.01$). These antidotes also had some influences on metabolism of zinc, ferrum and calcium. The clinical effective rate of each group which had significant difference ($\chi^2 = 73.5, P < 0.01$) from high to low were as follows: DMPS group (78.9%), DMS group (74.5%), PCA group (71.3%), DMSA group (69.1%), CaNa₂EDTA group (53.7%), and GSH group (28.8%). The rates of side effect of each group from high to low were as follows: PCA group (44.5%), DMPS group (43.8%), DMS group (42.2%), DMSA group (41.2%), and CaNa₂EDTA group (39.8%), and they were significant differences compared with GSH group ($\chi^2 = 33.6, P < 0.01$). The common side effects include digestive dysfunction, allergic reaction, hemorrhagic tendency, cytopenia, liver dysfunction, renal dysfunction, and so on. **Conclusion** The urinary copper level and clinical effect of these antidotes suggest that PCA is the best among oral drugs, DMSA takes the second place, DMPS is the best among injection drugs, DMS takes second place, CaNa₂EDTA is mild, GSH is effectless.

[Key words] Wilson's disease; Heavy metal poisoning; Antidote; Clinical effect; Side effect

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称 Wilson 病, 迄今为止治疗尚无突破性进展, 原则上仍然是在低铜饮食的同时, 采用金属中毒解毒药 (主要是金属络合剂) 长期驱铜治疗以减少铜对机体的毒害。国外学者认为有症状的患者初始治疗应采用

青霉胺 (penicillamine, PCA)、曲恩汀 (trientine) 等铜络合剂, 以后必须终身服用 PCA、曲恩汀和锌盐等维持治疗, 亦有采用四硫钼酸盐 (tetrathiomolybdate) 治疗者, 至于肝移植术是否单独作为治疗适应证尚无定论^[1,2]。既往曾使用的二巯基丙醇 (dimercaprol) 因尿

排铜低临床已趋于淘汰^[3],目前国内绝大多数医院仅采用PCA和锌盐治疗HLD^[3-5],但PCA常因严重不良反应而被迫中止治疗^[6,7],单独应用锌盐长期维持或治疗无症状HLD尚存在着争议^[1,2]。为寻找高效、低毒的铜中毒解毒药,我院近10年间对国产的大部分金属中毒解毒剂^[8]进行了较大样本的临床研究。

对象与方法

一、研究对象

源于1990~2000年10年间首次住院的HLD患者,均符合诊断标准,临床类型按杨任民分型法分为:脑型、内脏型和脑-内脏型^[9]。入组的对象除外:病情严重程度按改良Goldstein分级属0级者(无症状者)或V级者(终末期或危重者)^[9];严重急性肝肾功能损害及血细胞明显减低者;长期行PCA等金属解毒剂治疗者;既往有PCA等药物严重不良反应者。852例HLD分为6组,即还原型谷胱甘肽组(glutathion-SH组, GSH组)52例、二巯基丁二钠(sodium dimercaptosuccinate组, DMS组)102例、依地酸钙钠组(calcium disodium edetate组, EDTA组)201例、二巯基丙磺酸钠组(sodium dimercaptosulfonate组, DMPS组)299例、青霉胺组(PCA组)101例及二巯基丁二酸组(dimercaptosuccinic acid组, DMSA组)97例。

二、方法

1. 治疗方法

GSH组采用GSH(重庆药友制药有限责任公司生产)0.6~1.2g加入0.28 mol·L⁻¹葡萄糖溶液500ml中静脉滴注,每日1次;DMS组采用DMS(上海新亚药业闵行有限公司生产)40 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每日分2次加入0.28 mol·L⁻¹葡萄糖溶液30ml中缓慢静脉注射;EDTA组采用CaNa₂EDTA(天津金耀氨基酸有限公司生产)40mg·kg⁻¹·d⁻¹,加入0.28 mol·L⁻¹葡萄糖溶液500ml中静脉滴注,每日1次;DMPS组采用DMPS(上海禾丰制药有限公司生产)20 mg·kg⁻¹·

d⁻¹,加入0.28 mol·L⁻¹葡萄糖溶液500ml中静脉滴注,每日1次。以上各组均连用6d为1疗程,间歇2d后再行下一疗程,共治疗4个疗程。PCA组采用PCA(上海信谊药业有限公司生产)25 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分3次口服,连用4wk;DMSA组采用DMSA(上海新亚药业闵行有限公司生产)40 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分2次口服,连用4wk。所有患者在治疗前2wk内均未服用明显影响铜、锌、铁、钙等金属元素代谢的药物,疗前2日起一律食用规定的低铜饮食。各组患者尚需根据病情酌情行对症治疗。

2. 观察方法

临床观察:由神经内科医师按专科要求详细检查记录患者每个疗程治疗前后的症状体征变化及各种不良反应,疗后改良Goldstein分级改善≥I级者为有效。

实验观察:各组分别于疗前、每一疗程(或每周)的次日留取24h尿测尿铜、锌、铁、钙等并检查血常规、尿常规。于疗前及4个疗程结束后检测血清铜、血清铜蓝蛋白、血清铜氧化酶及肝肾功能等。血清铜及尿铜、锌、铁、钙等金属元素采用原子吸收火焰分光光度计检测,铜蓝蛋白采用放射免疫法检测,铜氧化酶采用盐酸对苯二胺比色法检测。

3. 统计学方法

文中数据采用数据库录入及SPSS统计软件处理。疗后尿锌、铁、钙等元素取4个疗程的均值录入。计量资料采用多元方差分析或成对比较t检验,计数资料行R×C列联表χ²检验等。

结 果

一、各组一般资料对比

性别、年龄、体重、病程及临床类型等一般资料对比各组间差异无显著性(P>0.05),提示各组间有可比性。见表1。

表1 各组一般资料对比

分组	例数(n)			年龄(yr)	病程(y)	体重(kg)	临床类型(n)		
	总计	男	女				脑型	内脏型	脑-内脏型
GSH组	52	37	15	17.9±6.7	2.0±1.5	48.4±15.5	33	11	8
DMS组	102	68	34	18.1±6.5	2.2±1.3	49.1±15.4	68	16	18
EDTA组	201	134	67	19.0±8.6	2.2±1.8	48.4±15.5	139	32	30
DMPS组	299	194	105	18.8±7.9	2.0±1.7	47.3±14.2	210	48	41
PCA组	101	64	37	18.6±7.1	2.1±1.4	49.1±15.4	72	15	14
DMSA组	97	66	31	18.7±7.3	1.9±1.6	46.4±13.1	67	16	14

二、各组治疗前后24小时尿排铜的对比

表2结果显示:GSH组治疗前后尿排铜差异无显

著性($P > 0.05$), 其他各治疗组疗后尿铜均较疗前有非常显著增高($P < 0.01$), 各组间对比亦均差异有非常显著性($P < 0.01$)。

表2 各组治疗前后24小时尿铜的对比($\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

分组	疗前	1周	2周	3周	4周	平均
GSH组	4.99±2.84	5.01±2.03	4.85±1.80	4.93±2.01	4.80±1.63	4.89±1.71
DMS组	5.08±2.31	26.07±10.53	25.22±9.73	23.45±8.99	22.46±9.24	24.30±8.60
EDTA组	5.01±3.93	10.27±5.09	10.80±5.93	10.68±5.69	10.57±5.41	10.58±4.67
DMPS组	5.36±2.14	54.13±26.58	51.74±24.10	46.11±23.13	42.73±17.72	48.68±20.67
PCA组	5.25±2.27	27.16±11.18	30.43±10.41	31.56±13.15	31.02±12.78	30.04±10.51
DMSA组	5.21±2.73	19.26±9.28	18.57±8.71	17.72±9.33	17.47±8.38	18.25±7.73
F值(组间)	0.6	187.4	194.9	159.8	199.5	235.3
P	> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

三、各组治疗前后24小时尿排锌、铁、钙等元素的对比

表3结果显示: (1)尿排锌: GSH组治疗前后无显著变化($P > 0.05$); DMSA组、PCA组、DMS组疗后较疗前显著为高($P < 0.05$); EDTA组、DMPS组疗后较疗前有非常显著增高($P < 0.01$)。 (2)尿排铁: GSH组治疗前后无显著变化($P > 0.05$); DMSA组、PCA组、

DMS组疗后较疗前显著增高($P < 0.05$), EDTA组、DMPS组疗后较疗前有非常显著增高($P < 0.01$)。 (3)尿排钙: GSH组治疗前后差异无显著性($P > 0.05$); DMSA组、PCA组、DMS组、DMPS组疗后较疗前显著提高($P < 0.05$); EDTA组疗后较疗前有非常显著增高($P < 0.01$)。

表3 各组治疗前后24小时尿排锌、铁、钙等元素的对比($\bar{x} \pm s$)

分组	尿锌($\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$)		尿铁($\mu\text{mol} \cdot 24\text{h}^{-1}$)		尿钙($\text{mmol} \cdot 24\text{h}^{-1}$)	
	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后
GSH组	6.48±5.00	6.66±4.18	6.71±6.14	6.85±4.33	0.42±0.36	0.41±0.37
DMS组	6.42±4.50	8.77±8.25*	6.78±5.18	9.15±8.02*	0.43±0.54	0.59±0.51*
EDTA组	6.37±4.57	87.27±47.42**	6.56±4.64	12.98±7.54**	0.45±0.49	1.71±2.55**
DMPS组	6.63±4.21	13.35±7.79**	7.01±5.35	10.12±8.92**	0.47±0.45	0.56±0.47*
PCA组	6.38±4.99	8.55±7.12*	7.00±4.98	8.97±6.12*	0.46±0.40	0.58±0.41*
DMSA组	6.39±4.78	8.71±8.06*	7.21±4.79	9.06±5.94*	0.43±0.31	0.54±0.37*

注: 治疗前后对比, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

四、各组治疗前后血清铜、血清铜蓝蛋白、血清铜氧化酶的对比

观察结果显示(表4): GSH组及EDTA组治疗前后三种检测结果均差异无显著性($P > 0.05$); DMPS组疗后血清铜、血清铜氧化酶显著降低($P < 0.01$), 其

他各组血清铜、血清铜氧化酶疗后较疗前亦显著降低($P < 0.05$); DMPS组疗后血清铜蓝蛋白显著降低($P < 0.05$), 其他各组血清铜蓝蛋白虽有所降低但无显著意义($P > 0.05$)。

表4 各组治疗前后血清铜、血清铜蓝蛋白、血清铜氧化酶的对比($\bar{x} \pm s$)

分组	血清铜($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		血清铜蓝蛋白($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		血清铜氧化酶(A)	
	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后
GSH组	5.09±1.96	5.06±1.74	46.07±21.15	45.56±21.46	0.062±0.027	0.063±0.019
DMS组	5.23±1.97	4.61±1.86*	45.68±25.33	42.35±19.89	0.059±0.028	0.052±0.020*
EDTA组	5.27±2.05	4.93±1.79	47.21±23.48	45.42±22.17	0.062±0.031	0.059±0.018
DMPS组	5.33±2.23	3.57±1.60**	47.07±27.17	43.08±21.49*	0.061±0.044	0.045±0.022**
PCA组	5.18±1.93	4.59±1.67*	45.98±24.32	41.39±21.76	0.061±0.029	0.053±0.023*
DMSA组	5.25±2.16	4.66±1.59*	48.16±23.19	44.25±20.68	0.058±0.026	0.051±0.021*

注: 治疗前后对比, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

五、各组治疗前后严重程度分级及疗效的对比

近期临床疗效观察显示(表5): GSH组和EDTA

组疗后严重程度较疗前有所减轻($P < 0.05$), 而DMSA组、PCA组、DMS组、DMPS组疗后较疗前明显减

轻($P < 0.01$); 各治疗组组间对比差异有非常显著性($\chi^2 = 73.5, P < 0.01$)。

表5 各组治疗前后严重程度分级及疗效的对比

分组	n	分级		有效例数(%)
		疗前	疗后	
GSH组	52	2.55±0.81	2.22±0.76*	15(28.8)
DMS组	102	2.56±0.86	1.81±0.79**	76(74.5)
EDTA组	201	2.60±0.84	2.33±0.74*	108(53.7)
DMPS组	299	2.61±0.88	1.72±0.82**	236(78.9)
PCA组	101	2.58±0.77	1.81±0.91**	72(71.3)
DMSA组	97	2.52±0.76	1.78±0.82**	67(69.1)

表6 各组治疗前后不良反应的对比(例次)

不良反应	GSH组	DMS组	EDTA组	DMPS组	PCA组	DMSA组	χ^2	$P \leq$
恶心呕吐	1	6	19	19	7	4	5.6	0.35
食欲减低	2	13	25	32	16	10	5.5	0.35
发热	0	9	21	23	13	8	8.5	0.14
药疹	0	12	19	42	15	9	11.2	0.05
皮肤瘀斑、瘀点	0	18	17	31	11	15	14.7	0.05
鼻衄、齿龈出血	0	22	15	20	8	15	31.1	0.01
关节疼痛	0	9	28	29	10	8	9.9	0.08
白细胞减少	0	18	35	57	33	14	26.7	0.01
红细胞减少	0	7	11	16	11	2	11.2	0.05
血小板减少	0	21	12	32	12	18	26.6	0.01
胆红素增高	0	3	5	5	3	2	2.2	0.81
ALT增高	0	3	12	15	5	2	5.8	0.33
蛋白尿	0	3	15	10	5	2	10.0	0.07
血尿	0	9	13	14	8	7	6.7	0.24
溶血反应	0	1	2	2	1	0	1.5	0.91
总例数	2/52	45/102	87/201	131/299	49/101	40/97	33.6	0.01
发生率(%)	3.8	44.1	43.3	43.8	48.5	41.2		

讨 论

HLD是由于体内大量铜离子异常沉积引起肝、脑、肾等脏器损害所致,属少数几种可以治疗的神经遗传病之一,寻找高效、低毒的金属中毒解毒药进行有效地驱铜治疗对本病患者的预后有着重要的临床意义。

六种药物的尿排铜观察结果显示:GSH组治疗后无明显增高,提示尽管GSH富含巯基,但却无尿排铜作用。其他各治疗组疗后平均尿排铜较疗前约增高1~9倍,增高程度依次为DMPS组>PCA组>DMS组>DMSA组>EDTA组。注射用解毒药中DMPS尿排铜最强,其次为DMS, CaNa₂EDTA的尿排铜作用较差;口服解毒药中以PCA最强,其尿排铜与李乃忠等报道的相似^[9],DMSA尽管其尿排铜较PCA略低,但因其尚有促进胆汁铜排泄作用^[10],治疗后同样可以达到负铜平衡。

DMSA组、PCA组、DMS组、DMPS组疗后尿排铜较疗前及GSH组显著为高($P < 0.05, P < 0.01$),提示

注:治疗前后对比,* $P < 0.05$;** $P < 0.01$ 。

六、各组治疗前后不良反应的对比

不良反应的种类和发生率观察结果显示(表6),各治疗组不良反应发生率对比差异有非常显著性($\chi^2 = 33.6, P < 0.01$)。

这些药物均有一定的尿排铜作用。特别值得注意的是,尽管CaNa₂EDTA的络合常数表中铜的常数(18.8)高于锌的常数(16.5)^[11],但EDTA组治疗后实际检测的结果是尿排铜远大于尿排锌,尿排铜疗后约增加了13倍($P < 0.01$),提示CaNa₂EDTA有非常强的排铜作用。由于锌盐有抑制食物中铜的吸收和驱铜作用^[12],负铜平衡对HLD患者不利,有鉴于此,在应用络合剂治疗HLD的间歇期及长期维持治疗中,建议常规加用葡萄糖酸锌等锌盐,以防止负铜平衡。

DMSA组、PCA组、DMS组疗后尿排铜较疗前及GSH组显著增高($P < 0.05$),EDTA组、DMPS组疗后尿排铜则较疗前有非常明显增高($P < 0.01$),故建议在这些药物的治疗间歇期中适量给患者补充铁盐。

尿排铜对比显示,DMSA组、PCA组、DMS组、DMPS组疗后均较疗前显著增高($P < 0.05$),特别值得注意的是EDTA组疗后较疗前增高达2倍多($P < 0.01$)。鉴于上述药物有程度不等的尿排铜作用,且不少HLD患者本身就可能存在骨质疏松,故建议在行络合剂注射治疗(尤其是使用CaNa₂EDTA时)的间歇期

中及络合剂口服长期维持治疗时, 适量加用钙盐和 Vitamin D 等, 以防止患者缺钙。

对血清铜代谢检测的结果显示, DMPS 组疗后血清铜、血清铜氧化酶的降低显著 ($P < 0.01$), DMSA 组、PCA 组、DMS 组疗后亦有所减低 ($P < 0.05$), 血清铜的下降可能系 HLD 患者血液中的游离铜较高, 通过 DMPS、PCA 等较强的金属络合剂驱铜治疗, 能将体内与白蛋白疏松结合的游离铜离子快速大量排出体外, 产生负铜平衡所至。部分治疗组驱铜疗后血清铜蓝蛋白、血清铜氧化酶较疗前有所减低, 其机制不详, 有待进一步研究。

近期临床疗效观察显示, 治疗后各治疗组的有效率组间对比差异有非常显著性 ($P < 0.01$), 具体为 DMPS 组 (78.9%) > DMS 组 (74.5%) > PCA 组 (71.3%) > DMSA 组 (69.1%) > EDTA 组 (53.7%) > GSH 组 (28.8%), 提示金属中毒解毒药对 HLD 的临床症状特征均具有程度不等的改善作用。值得一提的是, PCA、DMSA 等药物治疗过程中少数患者症状有所加重, 但通过坚持排铜治疗病情基本都能好转。

药物近期不良反应的发生率 PCA 组 (44.5%) > DMPS 组 (43.8%) > DMS 组 (42.2%) > DMSA 组 (41.2%) > EDTA 组 (39.8%) > GSH 组 (3.8%), 前 5 组组间不良反应发生率差异并不显著, 但各组除常见的消化道反应及少数患者有肝肾功能损害外, 各组主要的不良反应表现有一定倾向, 例如: (1) 血白细胞减低以 PCA 组、EDTA 组及 DMPS 组较为明显, 各组甚至分别出现过 3、3、2 例粒细胞缺乏症而被迫短期停药。白细胞减低的患者加用小剂量的强的松及升白细胞药后, 大部分可恢复到疗前水平, 而粒细胞缺乏则需使用重组人粒细胞集落刺激因子注射液等方可在近期逆转。PCA 治疗尚出现 1 例再生障碍性贫血而被迫停药。(2) 发热、药疹等过敏反应以 PCA、DMPS、CaNa₂EDTA 的发生率较高, DMS、DMSA 次之。过敏反应的出现时间, 口服药通常发生在用药的第 7~9 天, 静脉用药一般发生在第 2 疗程的第 1 天, 患者通过脱敏或抗过敏治疗一般能继续进行排铜治疗, 但 PCA 过敏者中大约有 9% 反复脱敏失败而放弃 PCA 治疗^[7], 此次 PCA 组中即有 2 例如此。(3) 出血倾向以 DMS 组及 DMSA 组(皮肤瘀斑瘀点、鼻衄、牙龈出血、血尿等) 较为常见 ($P < 0.01$), 我院曾研究 DMSA 对 HLD 的凝血象无明显影响, 观察到其疗后血小板明显减低 ($P < 0.01$), 考虑出血倾向可能系血小板减低和血管因素所致^[13], 加用小剂量强的松及氨肽素等药可

使大部分患者血小板得到部分恢复而能继续进行驱铜治疗。

综上所述, 静脉注射的解毒药尿排铜作用和临床疗效以 DMPS 为最佳, DMS 次之, 口服药则以 PCA 为最好, DMSA 次之, 前二者可于初始治疗阶段快速驱铜以防止 HLD 者病情进展, 后二者既可用于初始阶段亦可用于长期维持治疗。CaNa₂EDTA 的尿排铜和临床疗效相对较差, 只有当上述药物因严重不良反应被迫停药时可以选用。GSH 虽无尿排铜作用, 但因其具有解毒、抗组织损伤及保护肝脏等作用^[8], 故对以肝脏损害为主的 HLD 仍有辅助治疗价值。此外, 硫酸锌等锌盐及中药如肝豆片等治疗 HLD 亦有较高的临床价值^[3~5]。

参 考 文 献

- Pandit A, Bavdekar A, Bhav S. Wilson's disease. Indian J Pediatr, 2002; 69(9): 785~ 791
- Subramanian I, Vanek ZF, Bronstein JM. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. Curr Neurol Neurosci Rep, 2002; 2(4): 317~ 323
- 杨任民, 杨兴涛, 鲍远程, 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~ 136
- 李乃忠, 姚景莉, 吕传真, 等. 青霉胺、锌剂治疗肝豆状核变性的疗效及对尿铜排泄作用的比较. 上海医科大学学报, 1996; 23(5): 343~ 346
- 李明, 张月华, 秦 炯. 青霉胺与锌盐联合治疗肝豆状核变性的随访研究. 中华儿科杂志, 2003; 41(2): 119~ 122
- Yarze JC, Martin P, Munoz SJ, et al. Wilson's disease: Current status. Am J Med, 1992; 92(6): 643~ 654
- 洪铭范, 胡纪源, 杨任民. 青霉胺过敏反应与脱敏疗法. 中国医院药学杂志, 1998; 18(1): 17~ 19
- 陈新谦, 金有豫. 新编药理学. 第 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 518~ 523
- 杨任民. 肝豆状核变性. 第 1 版. 合肥: 安徽科技出版社, 1995: 167~ 205
- 任明山, 杨任民. DMSA 治疗肝豆状核变性的临床疗效及对胆汁等微量元素的影响. 中国神经精神疾病杂志, 1990; 16(4): 32~ 35
- 徐叔云. 临床用药指南. 第 2 版. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1999: 1406~ 1407
- 杨任民, 鲍远程, 蔡永亮, 等. 口服硫酸锌对 60 例肝豆状核变性患者尿排铜及血微量元素的影响. 中华医学杂志, 1986; 66(4): 211~ 213
- 王晓平, 杨任民. 口服 2, 3 二巯基丁二酸对 Wilson 病凝血象的影响. 安徽医科大学学报, 1993; 28(1): 67~ 69

(2004-02-26 收稿 2004-05-18 修回)