

驱铜治疗对肝豆状核变性患者肝纤维化干预作用的研究

丛时兵 洪铭范 韩咏竹

【摘要】 目的 了解驱铜治疗对肝豆状核变性(HLD)肝纤维化的作用。方法 对首次入院未经正规驱铜治疗的60例HLD患者驱铜治疗前后64d及继续服药1年后分别采用放射免疫法(RIA)检测HA、LN、IV-C、PC-Ⅲ,酶联免疫吸附法(ELISA)检测TGF- β_1 ,以动态观察驱铜治疗对肝纤维化的影响。结果 驱铜治疗前后64d内HA、LN、IV-C、PC-Ⅲ及TGF- β_1 变化经统计学检验差异无显著意义, P 值分别为0.550、0.092、0.157、0.614及0.107。而经过驱铜治疗排铜效果满意出院后继续服药维持治疗1年后HA、LN、IV-C、PC-Ⅲ及TGF- β_1 明显降低。 P 值分别为3.57E-5、2.46E-9、0.0133、4.83E-8及1.57E-9。其中HA、LN、IV-C、PC-Ⅲ及TGF- β_1 分别有16、29、10、9及18例由增高降至正常水平。结论 长期驱铜治疗可使HLD患者肝纤维化程度明显改善。

【关键词】 肝豆状核变性;驱铜治疗;肝纤维化

The effect of decopper treatment on the hepatic fibrosis of hepatolenticular degeneration

Cong Shibing, Hong Mingfan, Han Yongzhu

Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Heifei 230031

【Abstract】 Objective To know the effect of decopper treatment on the hepatic fibrosis of HLD. **Methods** To observe the effect of decopper treatment on hepatic fibrosis. The amount of serum HA, LN, IV-C, PC-Ⅲ of 60 HLD patients untreated by decopper treatment were measured before and after they were treated by decopper treatment and after one-year pill taking by radioimmunoassay (RIA) and TGF- β_1 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) respectively. **Results** In a short time after decopper treatment, the statistics of HA, LN, IV-C, PC-Ⅲ and TGF- β_1 remained the same ($P=0.550, 0.092, 0.157, 0.614$ and 0.107). However, one year later these five index reduced notably ($P=3.57E-5, 2.46E-9, 0.0133, 4.83E-8$ and $1.57E-9$). There were 16 patients' index of HA become normal, 29LN, 10IV-C, 9PC-Ⅲ and 18 TGF- β_1 .

Conclusion Long-period decopper treatment can decrease the degree of HLD patients' hepatic fibrosis.

【Key words】 Hepatolenticular degeneration; Therapy of decopper; Hepatic fibrosis

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病,在神经系统遗传性疾病中是最常见的疾病之一,也是金属代谢障碍性疾病的代表性疾病之一^[1]。由于铜代谢异常导致大量铜在肝脏及脑等组织器官中沉积而发病。因种族和个体的差异,铜离子在体内各脏器沉着的速度、部位的先后及分布的程度不同,出现复杂多样的临床表现,但无论是脑型、肝型还是其他类型,所有患者均表现有不同程度的肝脏慢性损害。肝纤维化是从慢性肝损害到肝硬化的必经阶段,而透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)、Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)及转化生长因子(TGF- β_1)等是较为肯定的可反映肝纤维化程度的血清学指标^[2]。本所2001年9月至2003年5月对60例HLD患者肝纤维化血清学指标在综合驱铜治疗后短期内及随访1年的变化进行了前瞻性研究,现报告如下。

对象与方法

1. 研究对象 随机选取2001年9月~2002年5月于安徽中医学院神经病学研究所附属医院首次住院的HLD患者,最终有60例完成了本实验,其中男38例,女22例;年龄5~32岁,平均 16.95 ± 6.07 岁;入院前均未接受过正规驱铜治疗,所有病例均符合HLD诊断标准。首次住院期间完成了8个疗程的驱铜治疗。治疗方法为:二巯基丙磺酸(DMPS) $20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 加入5%葡萄糖溶液中静脉滴注,每日1次,连用6日休息2日为一疗程,休息的2日中口服补充钙、锌剂等,然后再重复下一疗程。测定治疗前后和治疗后的血清肝纤维化指标HA、LN、IV-C、PC-Ⅲ及TGF- β_1 。出院后坚持服用肝豆片I号、青霉胺、二巯基丁二酸、葡萄糖酸钙及葡萄糖酸锌等驱铜药继续治疗,1年后再次检测HA、LN、IV-C、PC-Ⅲ及TGF- β_1 的血

基金项目:安徽省卫生厅第五批科学研究基金(编号:2002A020)

作者单位:230031 合肥 安徽中医学院神经病学研究所(丛时兵,进修生,滁溪县人民医院神经内科)

清含量,以观察长期驱铜治疗对肝纤维化的影响。

2. 主要实验试剂及器材 HA、LN、IV-C及PC-III放免分析测定盒购于上海海研所生物技术中心。TGF-β₁酶联检测试剂盒购于晶美生物公司。酶标仪:Wellsan MK3型由 Labsystems Dragon生产。γ放射免疫记数仪:GC-911型由中国科技大学中佳公司生产。

3. 实验方法 血清标本留取方法:60例HLD患者首次入院驱铜治疗前、治疗60日时及治疗1年后,清晨抽取空腹血6ml,2℃~8℃静置8小时,4℃低温冷冻离心,取血清约3ml,等分为5个血清管内,置于-20℃冰箱中保存分批测定HA、LN、IV-C、PC-III及TGF-β₁。血清标本测定法:放射免疫法(RIA)测定HA、LN、IV-C及PC-III,酶联免疫吸附法(ELISA)测定TGF-β₁,各项操作均严格按照试剂盒说明书提供的操作步骤进行。

4. 统计学方法 统计结果以表格形式列出,统计描述采用均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示,成对资料均数比较采用双侧t检验。

结 果

肝脏纤维化五项血清学指标中HA在DMPS强力驱铜治疗64d后有轻度升高,LN、IV-C、PC-III、TGF-β₁有下降趋势,但经统计学检验差异无统计学意义;而经过驱铜治疗排铜效果满意出院后继续服药维持治疗,1年后,LN、IV-C、PC-III、TGF-β₁血清含量明显降低,经统计学检验差异有极显著意义($P < 0.0001$),IV-C的降低经统计学处理差异有显著意义($P = 0.0133$)。详见附表。

附表 60例HLD患者肝纤维化血清学指标
驱铜治疗前后的变化(ng/ml)

类别	HA	LN	IV-C	PC-III	TGF-β ₁
治疗前	165.61 ± 57.93	143.89 ± 20.97	82.03 ± 27.75	264.89 ± 139.78	5.28 ± 3.12
治疗64d后*	168.72 ± 52.52	139.66 ± 19.73	78.04 ± 22.89	258.89 ± 104.17	5.02 ± 2.47
治疗1年后**	130.26 ± 47.87	121.73 ± 20.69	72.77 ± 24.37	162.48 ± 87.73	3.01 ± 1.95
P*	0.550	0.092	0.157	0.614	0.107
P**	3.57E-5	2.46E-9	0.0133	4.83E-8	1.57E-9

讨 论

近年来的研究发现肝纤维化血清学指标的测定尤其是多项联合测定与肝纤维化程度(分期)及肝组织病理学(分级)呈正相关^[3-8],肝纤维化血清学指标是判断各类肝病肝纤维化程度的较可靠指标。HLD所致的肝纤维化属于代谢性肝纤维化的一种,是由于铜排

泄障碍而在肝内沉积,导致长期持续的损害,组织修复时细胞外基质合成与降解不平衡而在肝组织内沉积的病理过程。本实验60例HLD患者肝纤维化指标HA、LN、IV-C、PC-III及TGF-β₁在强力驱铜治疗前后短期内变化经统计学检验差异无统计学意义,P值分别为0.550、0.092、0.157、0.614及0.107,此时因为DMPS强力驱铜过程中铜在体内的转移,而导致短期内肝内铜含量升高引起肝纤维化血清学指标HA在短期内有升高趋势,虽经统计学检验差异无统计学意义,但也提示我们在给HLD患者驱铜治疗时要加用保肝药物,以防加重肝脏损害;而在强力驱铜使体内铜含量降至正常或接近正常且维持排铜治疗1年后肝纤维化五项血清学指标明显降低,P值分别为3.57E-5、2.46E-9、0.0133、4.83E-8及1.57E-9,其中HA、LN、IV-C、PC-III及TGF-β₁分别有16、29、10、9及18例由增高降至正常水平,此说明HLD的肝纤维化是过量铜长期对肝脏损害而导致的慢性过程,只有将患者体内积蓄铜有效的排除且维持在正常或接近正常水平时,亦即是在去除引起HLD慢性肝损害的病因后,肝纤维化血清学指标才能明显降低,肝纤维化程度才能减轻或逆转。因此,长期和有效的驱铜治疗可使HLD患者的肝纤维化程度明显改善。

参 考 文 献

- 1 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥:安徽科技出版社,1995:1
- 2 罗瑞虹,杨绍基,谢俊强,等. 五项血清学指标在诊断肝纤维化中的应用和筛选. 中华内科杂志,2000;39(6):415
- 3 张顺财,贺伯明,方国汀,等. 胶原IV型血清检测对肝纤维化的诊断价值. 上海医科大学学报,1998;25(4):306
- 4 黄莉萍,陈永鹏,丁红兵,等. 肝纤维化血清学指标与慢性肝炎组织炎症及纤维化的相关性. 第一军医大学学报,2001;21(2):116~117,120
- 5 谢仕斌,姚集鲁,郑树森,等. 血清纤维化指标水平与肝组织纤维图像分析的关系. 中华肝病杂志,2000;8(4):203~205
- 6 陈金国,柴明胜,张新麟,等. 肝纤维化血清标志物联合分析与病理诊断的关系. 海军医学杂志,2000;21(2):26~28
- 7 刘明友,陈悦,易建华,等. 血清III型原胶原含量与肝纤维化的关系. 中华核医学杂志,1995;15(3):132~134
- 8 舒欣,徐启桓,李刚,等. 慢性肝炎肝纤维化血清学指标与肝组织病理的相关性分析. 中山医科大学学报,2000;21(5):391~393,396

(2003-07-02 收稿 2003-10-22 修回)