

收稿日期 2002-10-13 (10/NC)

肝豆片 I 号对肝豆状核变性患者微量元素排泄的影响*

胡文彬, 杨任民 (安徽省中医学院神经病学研究所附属医院二病区, 安徽省合肥市 230061)

国家自然科学基金资助项目(39570878)*

主题词 肝豆状核变性/中药疗法 痕量元素/分析 康复

摘要:应用中药肝豆片 I 号治疗肝豆状核变性 34 例。并前瞻性地检测了 HLD 患者服用肝豆片 I 号治疗前后以及正常人对对照组大便微量元素含量,观察临床疗效。结果显示肝豆片 I 号对改善患者构音障碍、肌强直、震颤等症具有一定作用,避免了金属络合剂驱铜治疗易产生的过敏反应、骨髓抑制、肾脏损害及类红斑狼疮等副作用,其能增加粪便排铜量是可能的作用机制之一。

1 对象和方法

1.1 对象 本院收治的肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 住院患者 34 例,男 23 例,女 11 例,年龄 8~30 岁,平均(17.4±5.5)岁;病程 3 个月~12 年,平均(2.07±1.20)年。纳入标准:符合肝豆状核变性的诊断标准。15 例入院前未接受任何驱铜治疗,19 例曾使用过 D-青霉胺、二巯基丁二酸、锌剂等。30 例正常自愿者作为对照组,男 20 例,女 10 例,年龄 6~40 岁,平均(24.27±9.51)岁。

1.2 方法 肝豆片 I 号处方由大黄、黄连各 6 g,姜黄 9 g,鱼腥草 15 g,泽泻 5 g,莪术 9 g 七味中药组成,每片重量为 0.375 g,折合生药大黄、黄连 0.20 g,姜黄 0.30 g,鱼腥草、泽泻各 0.50 g,莪术 0.30 g。34 例患者中入院后一律停服影响铜、锌、铁、钙等元素代谢的药物 2 周。于治疗前 2 周及治疗全过程一律进食本院统一规定的低铜饮食。年龄≤14 岁 给予肝豆片 I 号 4~8 片/次, >14 岁者 给予肝豆片 I 号 9~12 片/次,均 3 次/d,疗程均为 4 周,对明显肥胖或消瘦者酌情加减,疗程中密切观察患者症状、体征及日常生活自理能力的改变。30 例正常人对对照组在检测 24 h 大便微量元素的前 2 周一律进食本院统一规定的低铜饮食。称取 30 例正常人对对照组以及 34 例 HLD 患者治疗前及治疗后每周 24 h 大便的质量,将其分别搅匀,随机留取少许标本,称其质量后,放入鼓风箱内在 70℃ 温度下将标本中水分大部分除去,放入 101-I 型恒温干燥箱内在 240~260℃ 高温下烧烤 2 h 碳化后取出,再称其重量。将碳化标本研末、混匀,用 TG318B 型电光分析天平称取 50 mg,加入 3:1 的 HNO₃/HClO₄ 溶液 2 mL,放入 GKOR214 型可控硅控温水浴锅内,在 80℃ 的温水下浴 1 h,制备出棕黄色澄清溶液,加入去离子水至 10 mL 混匀,使用 WFX-IE2 型原子吸收分光光度计测定大便中铜、锌、铁、钙的含量。操作中应注意避免待测标本被污染而引起金属元素含量的变化。

统计学处理:采用 SPSS10.0 软件, F 检验、 χ^2 检验或四格表的确切概率法。

2 结果

2.1 近期疗效评定 显效:服药 4 周后,神经系统症状体征显著改善,病情恢复 II 级或 II 级以上者 3 例;好转:症状体征有改善,病情恢复达 I 级者 21 例;无效或恶化:症状体征好转未达 I 级或无变化或加重者 10 例,其中无效 6 例,加重 4 例。总有效率为 71%。

2.2 正常对照组和肝豆状核变性患者治疗前后大便微量元素

比较 见表 1。

表 3 正常对照组与 HLD 患者治疗前后大便微量元素比较

($\bar{x} \pm s$ mg/24 h)

分组及时间	铜	锌	铁	钙
正常对照组	2.89±2.02	11.63±6.43	2.64±2.15	368.72±316.39
HLD 患者				
治疗前	1.24±0.85	8.22±4.76	1.82±1.33	133.14±202.02
治疗后				
第 1 周	1.72±0.92	14.78±10.99	2.59±1.50	242.17±186.14
第 2 周	1.76±1.11	15.74±11.72	2.96±2.31	324.76±343.41
第 3 周	2.03±1.92	16.14±12.41	3.29±2.19	427.33±556.74
第 4 周	1.62±0.76	14.39±9.11	2.93±1.62	324.25±322.19

治疗前粪便铜、钙含量与正常人比较, $F=19.02, 12.9, P<0.01$, 锌含量比较, $F=5.89, P<0.05$; 治疗后各周粪便铜含量与治疗前比较, $F=0.05, 4.80, 4.89, 3.87, P<0.05$; 治疗后各周之间粪便排铜量两两比较 $P>0.05$, 大便排铜量与本疗程比较 $\gamma=-0.02, P>0.05$ 治疗后每周的 24 h 大便锌、铁及钙元素含量与治疗前比较, $F=12.23, 9.72, 9.21, P<0.01$ 或 $P<0.05$

3 讨论

祖国医学对本病缺乏明确记载。本病以肢体震颤、肌僵直、言语不利、口臭流涎、狂躁易怒、黄疸、水臌、尿赤短小、粪便燥结等为主要症候。大多数 HLD 患者具有口中臭秽、口苦口腻、舌质红或偏红、苔黄或黄腻、脉弦数或弦滑。辨证当属铜毒内聚、肝胆湿热内蕴。故借鉴中医治疗汞中毒的经验,遵循辨证论治原则,改用苦泻清热解毒、通腑利尿除湿中药治疗,所拟肝豆汤获良好临床疗效。肝豆片 I 号在原肝豆汤方的基础上调整而成。方中所含大黄、黄连、姜黄清热解毒、利胆燥湿、通腑利尿、行气通经;鱼腥草、泽泻清热去湿、利水通淋;莪术活血祛瘀、软坚散结,有利于治疗 HLD 结节性肝硬化及/或肝脾肿大。本研究及以往研究表明 HLD 患者 24 h 大便中铜及钙的含量较正常人对对照组显著减少,说明 HLD 除主要与铜代谢紊乱有关外,还可能影响钙、铅、镁、锌等元素的代谢^[1]。现代药理研究表明,肝豆片 I 号中所选 6 味中草药皆属低铜高锌类药物,其中所含的锌可抑制食物中铜在胃肠道的吸收,增加粪便及尿途径的排铜量,从而逐步清除 HLD 患者体内过多贮积的铜^[2]。大黄泻热毒、破积滞、行瘀血,为荡涤积垢的要药。可减少肠道对铜的吸收,而对小肠吸收营养物质功能无影响;黄连有泻火、燥湿、解毒等功效,有效成分为小檗碱 (berberine),除能增加胆汁分泌外^[3],还可使肠管紧张性上升,运动亢进和大黄起协同作用。

本组患者使用肝豆片 I 号口服治疗 4 周后,有效率 71%,特别在临床症状体征改善的同时,患者疗后每周粪便排铜量均较疗前显著增加,且各周之间粪便排铜两两相比无显著差异,大便排铜与本疗程之间无相关性,故其粪便排铜作用无减弱。从现代医学铜生化角度上进一步解释了肝豆片 I 号治疗 HLD 有效的原因。肝豆片 I 号的临床疗效及/或排铜作用虽不及二巯基丙磺酸钠、青霉胺等金属络合剂,但未见明显毒副作用,适合轻、中度患者,及不能使用巯基络合剂等西药驱铜治疗,并且可作为症状缓解后患者长期服用行维持治疗,或潜伏期 HLD 患者预防用药。亦可和巯基络合剂等驱铜西药联合应用。其剂型的进一步改进、剂量上的进一步探索及有效成分的提取与应用等,尚待继续研究。

4 参考文献

- 1 丁丽俐, 杨任民, 洪平顺. Wilson's 病人和正常人发、粪便中微量元素的中子活化分析[J]. 核技术, 1993, 16(10): 616
- 2 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科技出版社, 1995: 10, 15, 247
- 3 Gibbs K, Walshe JM. Biliary excretion of copper in Wilson's disease. Lancet 1980; 2: 5381