

· 临床论著 ·

肝豆片 I 号对肝豆状核变性患者神经电生理的影响*

胡文彬 杨任民

内容提要 目的:观察中药肝豆片 I 号对肝豆状核变性(HLD)患者神经电生理的影响。方法:32 例 HLD 患者治疗前检测脑电图(VEEG)、肌电图(EMG)及脑干听觉诱发电位(BAEP),于口服肝豆片 I 号治疗 4 周后,对治疗前有异常神经电生理改变的患者进行复查。结果:HLD 患者治疗后在临床症状明显改善的同时,VEEG、EMG 及 BAEP 的有效率依次为 71.43%(5/7 例)、70.00%(7/10 例)、66.67%(20/30 例),其有效率差异无显著性($P > 0.05$)。HLD 患者治疗前 III、V 波潜伏期(PL)及 I-III、III-V、I-V 波峰间期(IPL)均较健康对照组延长($P < 0.05, P < 0.01$)。治疗后 III-V、I-V 波 IPL 均有改善。结论:神经电生理检查对 HLD 有辅助诊断及疗效判断价值,肝豆片 I 号能改善 HLD 患者异常的神经电生理。

关键词 肝豆状核变性 肝豆片 I 号 脑电图 肌电图 脑干听觉诱发电位

Effect of Gandou Tablet I on Neurological Electrophysiology in Patients of Hepatolenticular Degeneration HU Wen-bin, YANG Ren-min *Affiliated Hospital to Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei (230061)*

Objective: To observe the influence of Gandou Tablet I (GD I) on neurologic electrophysiology in patients of hepatolenticular degeneration (HLD). **Methods:** Vigilance-controlled electroencephalogram (VEEG), electromyogram (EMG) and brain-stem auditory evoked potential (BAEP) in 32 cases of HLD were examined before GD I treatment, and reexamined after 4 weeks of treatment in those with abnormal neurologic electrophysiology. **Results:** At the same time of clinical symptom improvement after treatment, the abnormal VEEG, EMG and BAEP also improved with the effective rate of 71.43%, 70% and 66.67% respectively, their constitutional ratio were different insignificantly, $P > 0.05$. The peak latency (PL) of III, V waves and interpeak latency (IPL) of I-III, III-V and I-V waves in patients before treatment were all greatly prolonged, compared with those in the healthy control group ($P < 0.05$ or 0.01), the IPL of III-V and I-V waves were markedly improved after treatment. **Conclusion:** Neurologic electrophysiologic examination was valuable for complementary diagnosis and therapeutic effect evaluation to HLD. GD I could improve the abnormal neurologic electrophysiologic parameters.

Key words hepatolenticular degeneration, Gandou Tablet I, electroencephalogram, electromyogram, brain-stem auditory evoked potential

肝豆状核变性(HLD)是一种主要累及儿童和青少年的常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病,为少数几种可治性遗传病之一。其病因为 ATP7B 基因突变使患者体内铜处于正平衡状态所致⁽¹⁾。由于铜离子在体内逐步蓄积,使肝、脑、肾等重要脏器受损,出现复杂多样的临床表现,主要为脑症状及肝症状。1995 年 4 月~1996 年 2 月,我们对 32 例 HLD 患者在服中药肝豆片 I 号的疗程前后分别进行脑电图(VEEG)监

护、肌电图(EMG)及脑干听觉诱发电位(BAEP)检查,其结果报告如下。

临床资料

32 例 HLD 均为我院住院患者,符合《肝豆状核变性》中诊断标准⁽²⁾。男 21 例,年龄 11~30 岁,平均(18.24±5.07)岁,病程 3 个月~12 年,平均(2.43±2.32)年;女 11 例,年龄 8~26 岁,平均(16.27±6.65)岁,病程 6 个月~6 年,平均(1.48±1.36)年。分型⁽²⁾:肝豆状核变性型 11 例,扭转痉挛型 5 例,假性硬化型 12 例,骨肌型 1 例,肝型 3 例。参照改良的 Gold-

* 国家自然科学基金资助课题(No.39570878)

安徽中医学院神经病学研究所附属医院(合肥 230061)

stein HLD 严重程度分级⁽²⁾: I 级 2 例、II 级 12 例、III 级 11 例、IV 级 7 例。本组患者出现症状体征的频率顺序为言语不清 27 例次、动作笨拙 26 例次、震颤 22 例次、肝脾肿大 22 例次、肌僵直 21 例次、步态异常 21 例次、皮肤黑 18 例次、流涎 16 例次、扭转痉挛 6 例次、骨关节畸形 5 例次、肢体水肿 2 例次。健康对照组 38 名,来自本院职工及其子女,均为神经系统检查正常,无听觉障碍者,其中男 20 名(40 耳),年龄 13~42 岁,女 18 名(36 耳),年龄 11~41 岁。

方 法

1 治疗方法 肝豆片 I 号组成:大黄 6g 黄连 6g 姜黄 9g 鱼腥草 15g 泽泻 5g 莪术 9g。制备:将泽泻、鱼腥草、姜黄、莪术及大黄(3g)等用水煎煮两次,过滤液静置过夜,浓缩成稠浸膏,再将黄连及剩余大黄(3g)打粉与上述浸膏混匀,加适量辅料制粒、压片,干燥后即得。每剂制成 30 片,每片 0.375g。HLD 患者年龄 ≤14 岁者,每次给予肝豆片 I 号 4~8 片, >14 岁者,每次给予肝豆片 I 号 9~12 片,均每日 3 次,疗程为 4 周。对照组不给任何药物。

2 检查方法 使用台湾 VEEG-2080 型脑电图监护仪,在安静环境下检查闭目清醒状态下的 HLD 患者 VEEG。使用上海医用电子仪器厂生产的 JD-II 型肌电图仪在屏蔽的房间里检查 HLD 患者的 EMG 及运动神经传导速度(MCV)。采用中国科技大学研制的 KDS-II 型脑干反应测听仪在屏蔽的房间里检查健康对照组及 HLD 患者 BAEP 中 III、V 波峰潜伏期(PL)及 I-III、III-V 和 I-V 波峰间期(IPL);被试者平卧闭眼,保持安静和清醒,记录电极置前额正中,参考电极置给声侧耳乳突,接地电极置对侧耳乳突,以滤波短声刺激,单耳给声,刺激强度为 90dB(HL),刺激频率为 4kHz,重复频率为 16Hz,分析时间为 10ms,信号叠加 2 048 次,每项刺激至少重复 2 次。上述各项神经电生理检查均由专人操作,有异常的检查结果者,于肝豆片 I 号治疗 4 周后进行复查。

由于 BAEP 各波 PL 和 IPL 在成人与性别有明显关系⁽³⁾,因此我们对 HLD 患者及健康对照组分男、女两组分别进行统计学处理,全部实验结果均采用 χ^2 检验或 t 检验。

结 果

1 近期临床疗效评定标准 参照文献⁽²⁾。显效:神经系统症状、体征显著改善,病情恢复 II 级或 II 级以上者;好转:症状、体征有改善,病情恢复达 I 级者;无

效或恶化:症状、体征好转未达 I 级,或无变化或加重者。

2 神经电生理疗效评定标准 显效:VEEG、EMG、BAEP 恢复正常;好转:VEEG、EMG、BAEP 有不同程度的好转;无效或恶化:VEEG、EMG、BAEP 无变化或加重。

3 近期临床疗效 32 例 HLD 患者服药 4 周后,显效 3 例(9.38%),好转 19 例(59.38%),无效 6 例(18.75%),恶化 4 例(12.50%),总有效率为 68.75%。其中对流涎、言语不清、皮肤黑、肢体水肿等体征改善明显,对震颤、肌僵直、动作笨拙等体征亦有改善;而对扭转痉挛、步态异常、骨关节畸形、肝脾肿大等体征改善不明显。

4 神经电生理检查 32 例 HLD 患者 VEEG 检查发现异常者 7 例(21.88%),主要表现为调幅消失、局限性或弥漫性 θ 活动,短程 4~5Hz 中、高幅电位的 θ 波发放。7 例于治疗 4 周后,VEEG 恢复正常者 4 例,好转、无效及恶化各 1 例,有效率为 71.43%。EMG 检查发现有异常者 10 例(31.25%),主要表现为单侧或双侧肱二头肌、股四头肌及腓肠肌在放松时见少量正相电位、纤颤电位等自发电位,并呈现多相电位增加;部分运动单位时限缩短,波幅降低。单侧或双侧腓总神经 MCV 减慢或一侧潜伏期延长。治疗 4 周后恢复正常者 5 例,好转 2 例,无效 3 例,有效率为 70.00%。BAEP 检查发现 30 例(93.75%)有异常,其中男 20 例,女 10 例。主要表现为单侧或双侧 III、V 波 PL 延长, I-III、III-V 和 I-V 波 IPL 延长; III 波、V 波波幅减低;双侧 III、V 波 IPL 不对称, V 波幅低于同侧 III 波的 50%。治疗 4 周后恢复正常者 6 例,好转 14 例,无效及恶化者各 5 例,有效率为 66.67%。上述 3 种神经电生理检查异常者有效率比较差异无显著性($\chi^2 = 0.0799, P > 0.05$)。

5 肝豆片 I 号对 BAEP 的 PL 及 IPL 影响 见表 1。20 例(40 耳)男性 HLD 患者 III、V 波 PL 及 I-III、III-V 和 I-V 波 IPL 均较同性别健康对照组显著延长(t 值依次为 5.729、5.078、2.683、2.266、2.261, $P < 0.01, P < 0.05$);治疗后 III-V、I-V 波的 IPL 缩短,和同性别健康对照组比较差异无显著性(t 值依次为 0.398、1.683,均 $P > 0.05$)。10 例(20 耳)女性 HLD 患者 III、V 波 PL 及 III-V 波 IPL 均较同性别健康对照组显著延长(t 值依次为 3.124、3.389、2.039, $P < 0.01, P < 0.05$);治疗后 III-V 波 IPL 缩短,和同性别健康对照组比较差异无显著性($t = 0.546, P > 0.05$)。

表 1 肝豆片 I 号对 HLD 患者治疗前后 BAEP 的 PL 及 IPL 影响 (ms, $\bar{x} \pm s$)

组别	性别	耳数	PL		IPL		
			Ⅲ	V	I-Ⅲ	Ⅲ-V	I-V
健康对照	男	40	3.75 ± 0.25	5.84 ± 0.20	2.17 ± 0.36	2.09 ± 0.30	4.24 ± 0.36
	女	36	3.68 ± 0.22	5.66 ± 0.19	2.13 ± 0.29	1.99 ± 0.29	4.12 ± 0.41
HLD	男	40 疗前	4.09 ± 0.28**	6.44 ± 0.72**	2.55 ± 0.82**	2.34 ± 0.56*	4.57 ± 0.85*
		40 疗后	4.13 ± 0.30**	6.31 ± 0.63**	2.57 ± 0.79**	2.13 ± 0.56	4.44 ± 0.66
	女	20 疗前	3.91 ± 0.33**	6.11 ± 0.76**	2.09 ± 0.43	2.21 ± 0.52*	4.29 ± 0.85
		20 疗后	3.86 ± 0.26**	5.90 ± 0.52*	2.15 ± 0.26	2.04 ± 0.39	4.19 ± 0.52

注:与健康对照组同性别比较,* P < 0.05,** P < 0.01

讨 论

近 10 余年来,CT 和 MRI 等研究证实 HLD 患者病变不仅侵犯豆状核,而且大多广泛累及大脑、脑干、脊髓等中枢神经系统各个部位。

1 HLD 患者的 VEEG 改变 钟平等⁽⁴⁾通过 100 例 HLD 患者清醒、特别是睡眠各阶段 VEEG 观察,发现 HLD 患者 VEEG 异常率高达 80%,主要表现为基本节律慢化,阵发性慢波和痫样放电,且睡眠时痫样放电明显增多。认为 HLD 患者丘脑及中脑的病变降低了上行投射系统的张力,使脑电图节律变慢,大脑皮层及皮层下损害产生广泛或局灶性慢波及痫波发放。本研究监测 32 例 HLD 患者 VEEG,其异常率为 21.88%,主要为短程 θ 波发放。

2 HLD 患者的 BAEP 改变 感觉系统亚临床水平损害的各种脑感觉诱发电位中,HLD 患者以 BAEP 异常率为最高。本组 HLD 患者 BAEP 异常率高达 93.75%,和文献⁽⁵⁾报告相符合。BAEP 各波的神经发源相对比较明确,一般以为 I 波是听觉神经的动作电位,II 波起源于延桥脑交界的耳蜗神经核,III 波起源于下桥脑的上橄榄核,IV 波起源于上桥脑的外侧丘系和橄榄前核,V 波相当中脑下丘。故 I-V 波 IPL 代表整个脑干中枢的传导时间,I-III 波 IPL 和 III-V 波 IPL 分别为低位和高位脑干的传导时间。本组研究资料表明治疗前 HLD 患者 III、V 波 PL 及 I-III、III-V、I-V 波 IPL 均较健康对照组显著延长,说明 HLD 患者存在铜沉积引起整个脑干听觉通路受损⁽⁶⁾。

3 HLD 患者的 EMG 改变 Miyakawa 等⁽⁷⁾对 HLD 患者行腓神经活检,证明其腓神经有髓鞘脱落,因此认为 HLD 患者的神经系统损害不仅累及中枢神经系统,也同时累及周围神经系统。洪铭范等⁽⁸⁾研究发现 HLD 患者腓肠肌铜含量显著高于健康对照组,结合本组 HLD 患者出现 EMG 及 MCV 的损害,表明其病程进入第 IV 期(铜肝外蓄积期)时,在脑、肾、角膜等组织器官受到沉积的铜损害同时,肌肉组织、末梢神经和脊髓亦可受铜蓄积的毒性作用⁽²⁾。因此,对 HLD

患者行心电图及神经传导速度检查有辅助诊断的价值。

自 20 世纪 70 年代,我们根据中医学理论认为 HLD 患者属先天禀赋不足,肾(精)素亏,精不化血,精血两虚,筋脉失养乃至火生风动,铜毒内聚、肝胆温热内蕴⁽⁹⁾。并结合 HLD 的胆汁排铜障碍学说及锌制剂治疗有效的报道等,选择 6 味富锌的中草药组成肝豆片 I 号,俾起到清热解毒、利胆除湿、通腑利尿之功,而取得了满意的临床疗效,且未见明显副反应^(10,11)。铜生化检验表明,HLD 患者在肝豆片 I 号治疗后临床症状改善的同时,其胆汁及大、小便的排铜量亦显著增加,通过多种途径的驱铜,使 HLD 患者处于铜的负平衡状态⁽¹¹⁾,从而解释了其治疗有效的原因。本研究表明 HLD 患者经肝豆片 I 号治疗后 VEEG、EMG 及 BAEP 随临床症状的好转而改善,且其有效率比较差异无显著性(P > 0.05),进一步说明了肝豆片 I 号对中枢神经系统沉积的铜有全面排铜作用。此外,上述 3 种神经电生理检查发现 HLD 患者均异于健康对照组,而肝豆片 I 号驱铜治疗后大多有不同程度的恢复,因此认为其亦可作为 HLD 患者临床诊断和疗效判定的参考指标。

参 考 文 献

1. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nature Genet 1993; 5:327.
2. 杨任民主编. 肝豆状核变性. 合肥:安徽科学技术出版社, 1995:167,184,205,128.
3. 潘映福. 脑干听觉诱发电位的临床应用. 国外医学神经病学神经外科学分册 1984; 11(5):237—242.
4. 钟平, 杨任民. 100 例肝豆状核变性患者脑电图监护. 临床脑电图学杂志 1997; 1(1):23—24.
5. 史玉泉主编. 实用神经病学. 上海:上海科学技术出版社, 1994:147.
6. Selwa LM, Wandersant CW, Brunberg TA, et al. Correlation of evoked potential and MRI findings in Wilson's disease. Neurology 1993; 43:2059—2064.

7. Miyakawa T, Murayama E, Sumiyoshi S, et al. A biopsy care of Wilson's disease: pathological changes in peripheral nerves. *Acta Neuropathol* 1973; 24: 174.

8. 洪铭范, 杨任民. 肝豆状核变性患者肌肉铜、锌、铁、镁含量及二巯基丁二酸钠疗效探讨. *临床神经学杂志* 1995; 8(6): 339—341.

9. 杨任民. 肝豆状核变性. 见: 孙怡, 杨任民主编. *实用中西*

医结合神经病学. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 531—546.

10. 杨任民, 韩咏竹, 任明山, 等. 中药治疗肝豆状核变性 107 例疗效观察. *中医杂志* 1993; 34(11): 676—677.

11. 胡文彬, 杨任民. 肝豆片 I 号治疗肝豆状核变性临床疗效观察. *中国中西医结合杂志* 1998; 18(1): 12—14.

(收稿 2001-07-15 修回 2001-10-21)

祛瘀消斑胶囊逆转高血压病患者左室肥厚的临床观察*

赵玉霞 刘运芳 李光华

高血压病患者多伴有不同程度的左室肥厚, 而左室肥厚是导致高血压病患者左室舒张功能不全的主要危险因素之一。1999~2000 年我们选择了 42 例高血压病伴有左室肥厚的患者给予祛瘀消斑胶囊治疗, 观察用药前后左室舒张功能及左室重量的变化, 并对其机理进行探讨, 现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 选择门诊或住院的轻、中度高血压病患者, 高血压病的诊断标准采用 1999 年 WHO 标准, 经二维和多普勒超声测量, 选择高血压病伴有左室肥厚的患者 42 例, 男 24 例, 女 18 例, 年龄 40~80 岁, 平均(59.5±8.3)岁, 病程 5~10 年。全部病例均经详细了解病史, 进行尿液和肝肾功能化验以及心电图和超声心动图检查, 排除继发性高血压病及合并冠心病、糖尿病、主动脉瓣病变的患者。全部患者均为窦性心律。

2 治疗方法 在常规治疗(口服中药降压丸、尼群地平、氨酰心安)的基础上给予祛瘀消斑胶囊(主要由黄芪、水蛭、大黄、海藻、生山楂、莪术等组成, 山东大学齐鲁医院制药厂研制, 含生药量 1.65g/g), 每次 3g, 早晚分 2 次服, 每个疗程为 30 天, 观察时间为 3 个疗程。

3 观察指标 治疗前后分别进行二维和多普勒超声心动图检查。受试者取左侧卧位, 取胸骨旁左室长轴切面, 在二维图像指导下, 将 M 型超声游标置于二尖瓣腱索水平, 测量舒张末期左室内径(LVD)、室间隔厚度(VST)以及左室后壁厚度(PWT)。根据 Penn 公式计算左室重量(LVM): $LVM(g) = 1.04[(LVD + VST + PWT)^3 - LVD^3] - 13.6$, 再除以体表面积得出左室重量指数。其后取心尖四腔心切面, 将脉冲波多普勒的取样容积置于二尖瓣瓣尖水平, 记录舒张期二尖瓣血流频谱, 测量舒张早期峰值流速(EPFV)、舒张晚期峰值流速(APFV)、舒张早期与舒张晚期峰值流速的比值(E/A)以及舒张早期流速的减速度(EDC)。

4 统计学处理 治疗前后数据比较用配对 t 检验。

结果

治疗 3 个疗程后 VST、PWT、LVM 测定值较治疗前显著减

小($P < 0.01$), EPFV、E/A、EDC 测定值较治疗前明显增加($P < 0.01$), APFV 测定值则明显降低($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 42 例患者治疗前后左室舒张功能及左室重量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后
LVD(mm)	46.5±5.1	47.7±5.0
VST(mm)	12.6±1.3	11.9±1.4*
PWT(mm)	12.3±1.2	11.1±1.3*
LVM(g)	194.8±61.4	169.6±55.3*
EPFV(cm/s)	53.4±8.7	66.9±11.2*
APFV(cm/s)	72.6±10.4	60.9±10.8*
EDC(cm/s ²)	354.0±65.6	434.9±77.3*
E/A(cm/s)	0.73±0.10	1.09±0.06*

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$

讨论

祛瘀消斑胶囊主以水蛭破血化瘀, 辅以莪术、大黄行血通络以逐瘀, 佐以海藻、生山楂化痰散结, 共奏活血化痰散结之功。研究结果显示, 经祛瘀消斑胶囊治疗后, 在其扩张血管、降低外周阻力和血压的同时, VST、PWT 及 LVM 降低, 同时 EPFV、E/A 和 EDC 显著提高而 APFV 显著降低, 提示本方能有效地逆转高血压左室肥厚, 改善左室舒张功能。祛瘀消斑胶囊中水蛭含有多种活性物质, 是目前较强的凝血酶抑制剂, 具有扩张小动脉、降低外周阻力、减少血小板粘附率的作用, 从而使血压得以改善。莪术、大黄能抑制血小板, 可通过不同途径使 TXA₂ 的生成减少从而降低血粘度。生山楂、海藻可调节脂质代谢、化痰降脂、疏通循环、解除红细胞聚集及扩张血管, 从而达到降低血压、改善心肌代谢的作用。总之, 祛瘀消斑胶囊可通过消脂化痰、活血化瘀, 改善微循环障碍及血液的“浓、粘、聚、凝”状态, 使外周阻力减少, 血流动力学恢复平衡, 从而使心肌肥厚得以逆转。综上所述, 对高血压病伴有左室肥厚的患者, 在降压的同时应酌情选用活血化痰药物, 可有效地逆转左室肥厚, 改善左室的舒张功能, 从而延缓病程, 提高生活质量, 降低病死率。

(收稿 2001-02-19 修回 2001-09-30)

* 山东省中医药管理局“九五”攻关课题(No.9711)
山东大学齐鲁医院中医科(济南 250012)