

肝豆片 I 号对肝豆状核变性患者胆汁微量元素影响的前瞻性研究^{*}

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)患者胆汁微量元素的影响。方法 32 例 HLD 患者口服肝豆片 I 号治疗 4 周,采用十二指肠引流术留取治疗前后 HLD 患者的胆汁 B 液,并与非 HLD 患者 30 例胆汁作为对照组。运用原子吸收分光光度计分别测定两组患者胆汁中铜、锌、铁、钙等元素的含量。结果 治疗前 HLD 患者胆汁中铜、铁含量及铜/锌比值显著低于非 HLD 对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$),钙含量显著高于非 HLD 对照组($P<0.01$),而锌含量两组差异无显著性;治疗后治疗组胆汁排铜量较治疗前显著增加($P<0.05$),而锌、铁、钙含量及铜/锌比值无明显变化。结论 胆汁排铜障碍是导致 HLD 患者体内铜蓄积的机制之一,肝豆片 I 号能促进 HLD 患者胆汁排铜。

关键词 肝豆状核变性 肝豆片 I 号 胆汁微量元素

Perspective Study on Effect of Gandou Tablet I on Biliary Trace Elements in Treating Hepatolenticular Degeneration HU Wen-bin, YANG Ren-min *Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei (230031)*

Objective: To observe the effect of Gandou tablet I (GDI), a Chinese herbal recipe, on the content of biliary trace elements in hepatolenticular degeneration (HLD) patients. **Methods:** Before and after 4 weeks treatment by oral taken GDI, bile of 32 cases of HLD were collected by duodenal drainage for determining biliary trace elements, including copper, zinc, iron and calcium, by spectrophotometer of atom absorption spectrum, and compared with those of 30 cases of non-HLD patients as the control. **Results:** The contents of copper, iron and copper/zinc ratio were obviously lower, while the content of calcium greatly higher ($P<0.01$), in the HLD group before GDI treatment than those in the control ($P<0.01$ or $P<0.05$), but the content of zinc was not significantly different between the two groups. The output of biliary copper after GDI treatment was significantly increased compared with that before treatment ($P<0.05$), but the contents of zinc, iron, calcium and copper/zinc ratio were not markedly changed. **Conclusion:** The impediment to output of biliary copper was one of the mechanisms for copper storage in body of HLD patients. GDI could promote excretion of biliary copper in the HLD patients.

Key words hepatolenticular degeneration, Gandou tablet I, biliary trace elements

肝豆状核变性(HLD)是一种多发于儿童及青少年的铜代谢障碍疾病,属常染色体隐性遗传。由于患者长期处于铜的正平衡状态,致使体内铜过量沉积在肝、脑、肾等重要器官而引起相应的症状和体征。但其发病机制迄今尚未完全阐明。本研究自 1995 年 4 月~1996 年 2 月间,我们采用前瞻性设计测定了 32 例 HLD 及 30 例非 HLD 患者胆汁中铜、锌、铁、钙元素含量及铜/锌比值,并观察中药肝豆片 I 号对 HLD 患者胆汁铜等微量元素的影响,现报告如下。

临床资料

32 例 HLD 均为住院患者,皆符合《肝豆状核变性》诊断标准⁽¹⁾,其中男 22 例,女 10 例;年龄 8~30 岁,平均(16.43 ± 6.50)岁;病程 3 个月~12 年,平均(2.01 ± 1.16)年;分型:肝豆状核变型 12 例,扭转痉挛型 5 例,假性硬化型 11 例,骨肌型 1 例及肝型 3 例。30 例非 HLD 对照组均是胆囊疾病患者,经临床及铜代谢检查排除 HLD,并且肝功能测定均正常,其中男 9 例,女 21 例;年龄 18~81 岁,平均(49.30 ± 14.01)岁;包括胆囊炎 16 例,胆结石 4 例,胆囊炎合并胆石症 10 例。

^{*} 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 (合肥 230031)

方 法

1 治疗方法 治疗组用肝豆片 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)用水煎煮两次,过滤后滤液静置过夜,浓缩成稠浸膏,再将黄连及剩余大黄(3g)粉碎与上述浸膏混匀,加适量辅料制粒、压片干燥后即得,每剂制成 30 片,每片 0.375g))。给药剂量:年龄 ≤ 14 岁者,每次给予 4~8 片, >14 岁者,每次给予 9~12 片,均每天 3 次,疗程均为 4 周。

2 测定方法 对照组患者在行胆囊切除术中留取胆囊内的胆汁 5~10ml。HLD 组患者于施行十二指肠引流术留取胆汁前 2 周,以及对照组于手术中留取胆汁前 2 周,一律食用我所统一规定的低铜饮食,并停用任何影响铜、锌、铁、钙等元素代谢的药物。治疗组在治疗前以及疗程结束后使用十二指肠引流术前天晚上均禁食禁饮 12h,晨起时使用 S 8-11 型银头十二指肠管从口腔缓慢插入,经 X 线电视系统等证实在十二指肠后,从管中注入 33% 硫酸镁 30~100ml 约 10min,抽取胆汁 B 液 10ml⁽²⁾。采集的胆汁均用 WFX-IE2 型原子吸收分光光度计测定铜、锌、铁、钙微量元素。对胆汁有轻度混浊者,使用 XW-80A 型旋涡混合器将其混匀,然后再上机操作。收集、贮存样品的容器及使用的工具均经去离子水清洗处理 3 次以上,注意避免待测成分被污染。统计学方法:采用 F 检验。

结 果

1 两组患者胆汁微量元素测定结果 见表 1。32 例 HLD 患者治疗前胆汁内铜含量及铜/锌比值均显著低于对照组($F_1=9.93$, $F_2=7.48$; 均 $P<0.01$),铁含量亦显著减低($F=4.85$, $P<0.05$),但钙含量却明显高于对照组($F=7.56$, $P<0.01$),锌的含量两组差异无显著性($F=3.00$, $P>0.05$)。说明 HLD 患者体内铜的沉积确与肝胆系统排铜减少密切相关,并可能导致铁、钙元素继发性代谢紊乱。

2 肝豆片 I 号对 HLD 患者胆汁微量元素的影响 见表 1。HLD 患者口服肝豆片 I 号治疗 4 周后,胆

汁微量元素的含量与治疗前比较,胆汁排铜含量显著增加($F=5.07$, $P<0.05$),而胆汁内锌、铁、钙含量及铜/锌比值无明显变化。说明肝豆片 I 号具有显著增加胆汁排铜作用,但却不影响铁、锌、钙元素从胆汁中排出。

讨 论

正常健康人每日摄取的食物中含有铜,主要在胃及十二指肠和空肠上端通过与过氧化物歧化酶和巯基铜蛋白等十二指肠蛋白结合,由小肠粘膜吸收。健康成人每日从食物中吸收铜 2~5mg,铜离子进入血液后大部分先与白蛋白疏松结合并运送至肝脏,在肝脏内主要与 α -球蛋白牢固地结合形成铜蓝蛋白(CP),体内各脏器和体液中所含的铜绝大多数以 CP 形式存在,如血浆总铜量 90%~95% 以 CP 形式存在,仅 5% 左右的铜与白蛋白以及极少量部分与氨基酸、多肽疏松结合,这些疏松结合形式的铜大都排出体外,其中 80% 和 10% 由溶酶体摄取后分别通过胆汁和小肠壁,最终由粪便排出,由尿排出的不足 1%,而汗腺排泄更微少。与小分子多肽结合的铜,从胆汁排出后几乎不被再吸收。正常健康人每日摄入体内的铜与排出的铜相等,故呈平衡状态⁽¹⁾。

1955 年 Bush 给予 HLD 患者静脉滴注⁶⁴Cu 后 5 天,粪便铜检查含量较健康人减少 1.5%,故推测 HLD 患者粪便中铜量的减少,可能是胆汁排铜量减少的缘故⁽³⁾。1980 年 Gibbs 首先使用⁶⁴Cu 直接动态观察 2 例有胆道瘘管的 HLD 患者和非 HLD 者胆汁的排泄,证实前者胆汁铜含量及每日排铜总量均显著低于后者,推测可能是溶酶体缺陷引起肝细胞内严重缺乏一种掌管金属分泌机制的能量,致使胆汁铜排泄量显著减少,是造成体内铜蓄积的重要发病机制之一⁽⁴⁾。本研究 HLD 患者的胆汁铜含量显著低于非 HLD 对照组,进一步证实了胆汁排铜障碍学说,从而为提出增加胆道排铜治疗 HLD 以代替传统的尿排铜提供了理论依据。

1986 年杨任民等报道 HLD 患者血清铜、钙较正常健康人低($P<0.01$),血清铁、镁则比正常健康人高($P<0.01$ 或 $P<0.05$)⁽⁵⁾。1979 年 Yasui 等使用中子活化分析法测定 HLD 患者活检的肝组织标本含铜量

表 1 肝豆片 I 号对 HLD 患者胆汁中微量元素的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		铜	锌	铜/锌	铁	钙
			(μmol/L)			(μmol/L)	
对照	30		21.05±28.52	6.26±5.43	5.09±8.84	11.54±7.79	848.17±528.04
治疗	32	治疗前	5.23±3.12**	8.35±3.99	0.80±0.77**	8.03±4.43*	1501.66±1196.67**
		治疗后	8.24±6.89 [△]	8.87±4.21	1.33±1.61	8.20±3.28	1333.44±565.97

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗前比较,[△] $P<0.05$

较正常健康人增高,含铝量尤高,而钙含量则相对减低⁽¹⁾。本研究亦证明 HLD 组与非 HLD 对照组相比,胆汁铁含量的减低及钙含量的增高均有显著意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。由此可见,HLD 患者除铜代谢严重紊乱外,尚可能引起钙、铝、铁、镁等多种微量及宏量元素的代谢异常,可见人体内各种元素间存在着复杂的相互影响,在对 HLD 患者驱铜治疗的同时,应注意其他各种金属元素的平衡。

我们认为 HLD 患者主要病机为铜毒内聚,肝胆湿热内蕴,根据辨证论治理论,曾采用肝豆汤(肝豆片 I 号据此方改进制剂)清热解毒、利胆除湿、通腑利尿,取得满意的临床效果⁽⁶⁾。研究表明,肝豆片 I 号能促进 HLD 患者尿排铜。肝豆片 I 号组方中的君药大黄泄热毒、破积滞、行瘀血,为荡涤积垢的要药,具有保肝、解痉利胆作用,松弛 Oddi 氏括约肌,加强胆囊收缩,使胆汁排出增加,加快铜从胆汁中排泄⁽⁷⁾;黄连有泻火、燥湿、解毒等功效,有效成分为小檗碱(Berberine),能增加胆汁分泌⁽⁸⁾;姜黄可破血、行气、通经、止痛,其有效成分姜黄素可增加胆囊收缩,促进胆汁分泌⁽⁹⁾;鱼腥草、泽泻清热祛湿、利水通淋,增加尿排铜;莪术活血祛瘀、软坚散结,有利于治疗 HLD 结节性肝硬化及(或)脾脏肿大。上述诸味中药的作用相互协同,促进 HLD 患者体内铜从胆汁等途径排出,使之处于铜的负平衡

状态,从而达到治疗 HLD 的目的,为西医 HLD 胆汁排铜障碍学说在临床实践中的具体运用。

参 考 文 献

1. 杨任民主编. 肝豆状核变性. 合肥:安徽科学技术出版社, 1995:167,184,10,108.
2. 戚仁铎主编. 诊断学. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,1991:489.
3. Bush JA. Studies on copper metabolism XIV. Radioactive copper studies in normal subject and in patients with HLD. J Clin Invest 1955 34:1766.
4. Gibbs K, Walshe JM. Biliary excretion of copper in Wilson's disease. Lancet 1980 2:538.
5. 杨任民, 鲍远程, 蔡永亮, 等. 口服硫酸锌对 60 例 HLD 患者尿排铜及血微量元素的影响. 中华医学杂志 1986 36(4):211.
6. 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.
7. 刘兴祥. 大黄的药理作用及其临床应用. 中国中西医结合杂志 1992 12(4):571.
8. 中国医学科学院药物研究所编. 中药志. 第 1 册. 北京:人民卫生出版社,1982:261.
9. 江苏中医学院主编. 中药大辞典. 上海:上海科学技术出版社,1986:1735.

(收稿 2000-09-01 修回 2001-03-01)

《中国中西医结合杂志》第六届编委会名单

名誉总编	季钟朴								
总 编 辑	陈可冀								
副总编辑	沈自尹	肖培根	陈维养(常务)						
顾 问	吴咸中	辛育龄	关幼波	邓铁涛	尚天裕	王永炎	侯 灿		
编辑委员	马必生	王一涛	王书臣	王今达	王宁生	王 阶	王学美	王 佩	王宝恩
	王硕仁	王雪苔	尹光耀	史大卓	史载祥	刘干中	刘建勋	刘耕陶	刘猷枋
	危北海	匡调元	朱 兵	吕爱平	吕维柏	齐清会	孙 燕	李 恩	李乃卿
	李大金	李玉光	李连达	李廷谦	李国贤	李国栋	李鸣真	李顺成	李恩宽
	杨任民	杨秀伟	时毓民	陈士奎	陈小野	陈冬燕	陈香美	吴伟康	陆付耳
	张大钊	张之南	张永祥	张伯礼	张国玺	张亭栋	张荣华	张家庆	张梓荆
	林求诚	林志彬	林瑞超	郁仁存	周文泉	周 俊	周霭祥	金益强	赵伟康
	唐由之	顾振纶	郭赛珊	徐治鸿	梁晓春	黄晓愚	曹小定	葛秦生	谢宗万
	谢竹藩	董福慧	曾晓春	雷 燕	蔡定芳	裴正学	黎磊石	廖家桢	廖福龙
	戴瑞鸿								