

肝豆片对 34 例肝豆状核变性患者肝脏声像图及其功能的影响

洪铭范* 王共强* 杨任民* 韩咏竹* 胡文彬* 苏增峰*

摘要 本文对肝豆片治疗的 34 例肝豆状核变性(HLD)患者肝脏声像图、血清白蛋白、球蛋白、血清蛋白电泳、24 小时尿铜的变化进行了观察。结果表明,该药有明显的排铜作用,13 例患者肝脏声像图较疗前改善,治疗后血清白蛋白由 $35.35 \pm 6.48\text{g/L}$ 增高至 $38.76 \pm 6.36\text{g/L}$ ($P < 0.05$),球蛋白由 $30.42 \pm 5.88\text{g/L}$ 减低至 $25.61 \pm 6.13\text{g/L}$ ($P < 0.01$),提示中药驱铜治疗可通过减轻肝细胞的铜中毒,促进 HLD 肝硬变及肝脏功能的恢复。

主题词 肝豆状核变性/中医药疗法 @ 肝豆片 肝/超声检查

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种常染色体隐性遗传性疾病。由铜代谢异常引致大量铜在肝脏、脑等组织器官中沉积而发病,临床以肝脏损害及锥体外系症状为主要表现。由于肝脏是铜的主要蓄积器官,无论患者是脑型还是肝型,所有患者均表现有不同程度的肝脏损害,很多患者在青少年期即出现乳腺女性化发育、蜘蛛痣、血白蛋白减低、球蛋白增高、门静脉高压等肝硬变表现。促使肝功能的恢复、肝硬变的改善是影响 HLD 患者疗效及长期预后的重要环节之一。为此我们在 34 例患者中观察了中药肝豆片对 HLD 患者肝脏声像图、血清白蛋白(A)、球蛋白(G)、血清蛋白电泳的影响,证实该方可促进 HLD 肝硬变及肝脏功能的改善。

1 临床资料

34 例 HLD 患者均经临床及铜代谢检查符合 HLD 诊断标准^[1]。其中男 21 例,女 13 例。年龄 10~34 岁,平均 17.7 ± 5.6 岁。根据我所的临床分型标准^[2]。34 例患者中典型肝豆状核变性型 11 例,假性硬化型 13 例,肝型 4 例,舞蹈样手足徐动型 4 例,扭转痉挛型 2 例。

肝脏声像图检查及评判标准:采用 Aloke SSD 256 型声像图仪,探头频率 3.6MHz 行肝脏声像图检查。肝脏声像图特征评判标准依据文献进行,由轻至重脂肪肝分为脂肪均匀浸润型、脂肪非均匀浸润型,

肝硬变期分为光点闪烁型、岩层征型、树枝状光带型和结节型^[3,4]。

实验检查方法:血清总蛋白、白蛋白分别采用双缩脲法及溴甲酚绿法,经 TB224 半自动生化仪检测;血清蛋白电泳采用醋酸纤维膜电泳法;尿铜采用火焰原子吸收分光光度计检测。

2 治疗方法

本组入院检查完毕后,<15 岁的患者,予肝豆片 6 片,每日 3 次;≥15 岁予肝豆片 8 片,每日 3 次。肝豆片由合肥中药总厂依据我所改良的肝豆汤处方加工制成。每片含大黄、黄连、姜黄各 0.25g,金钱草、泽泻各 0.625g,三七 0.042g。连续服药 4 周,治疗结束后复查各检测指标。

3 结果

治疗前后肝脏声像图的变化:治疗前 34 例 HLD 患者均表现为不同程度的肝硬变声像图。治疗后声像图改善 2 级者 2 例,1 级者 11 例,无变化者 21 例。改善率 38.24%。见表 1。

表 1 治疗前后肝脏声像图的比较(例)

分 型	疗前	疗 后			
		结节型	树枝状光带型	岩层征型	光点闪烁型
结节型	6	5	1		
树枝状光带型	14		8	4	2
岩层征型	11			6	5
光点闪烁型	3				2
					1

表 2 治疗前后血清白蛋白球蛋白含量变化($\bar{x} \pm s$)

	例数	A(g/L)	G(g/L)	A/G
治疗前	34	35.35 ± 6.48	30.42 ± 5.88	1.23 ± 0.46
治疗后	34	$38.76 \pm 6.36^*$	$25.61 \pm 6.13^{**}$	$1.62 \pm 0.57^{**}$

与治疗前比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$;下同

血清 A、G 含量变化:本组 34 例,治疗后 A 明显升高($P < 0.05$),G 明显降低($P < 0.01$),A/G 明显升高($P < 0.01$)。见表 2。

血清蛋白电泳组分变化:治疗前后比较,白蛋白(A)及 γ 球蛋白(γ -G)差异存在显著性(P 均 < 0.05)。见表 3。

治疗前后 24 小时尿铜变化:治疗前 24 小时尿铜

基金项目: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,合肥市梅山路 27 号
(230031) 万方数据
收稿日期:1999-12-06;修回日期:2000-02-26

表 3 治疗前后血清蛋白电泳组分的变化

	例数	A(%)	G(%)			
			α_1	α_2	β	γ
治疗前	34	47.73±6.45	4.61±1.83	8.52±2.76	12.30±9.41	27.38±7.74
治疗后	34	51.52±8.57*	4.33±1.74	7.65±3.38	13.06±3.54	23.83±7.18*

为 5.03±3.06μmol, 治疗后增高至 9.54±5.47μmol, 治疗前后比较差异有显著性($P<0.001$)。

4 讨论

肝脏是人体内铜的主要蓄积器官, Scheinberg 等测定正常人肝铜含量为 16~31μg/g 干重, HLD 患者则可高达 2950μg/g 干重, 而且远高于其它脏器^[5]。Deiss 等 1970 年对 HLD 患者体内铜的异常沉着过程进行了研究, 认为 HLD 患儿自出生起至 5 岁左右, 铜已在肝脏中蓄积, 称肝铜蓄积期, 此期可无任何临床症状。5~10 岁进入肝铜饱和释放期, 游离铜在细胞浆内逐渐饱和, 进入溶酶体内, 引起肝细胞弥漫性坏死和显著的肝纤维组织增生, 临床上表现为代偿性肝硬变或活动性坏死后肝硬变。其后由于肝铜的不断释放而引起脑内铜的蓄积并出现脑症状^[6]。病理研究表明, 早期肝脏呈轻度的类脂质小滴沉着, 随之脂质小滴体积和数量增加而呈脂肪变性, 并逐渐出现门静脉系统周围胶质增生和小叶中心静脉周围纤维化。肝细胞则出现水肿、胞浆稀疏、坏死及核空泡变等^[7]。

肝脏声像图是检测肝组织病变可靠而直观的标志。由于 HLD 是因铜的沉积而导致肝脏病变, 金属离子有更高的声阻抗值, 因此其声像图与肝脏炎症性病变有较大区域^[3]。病变早期的类脂质沉着, 肝脏声像图呈均匀性或非均匀性脂肪肝。进入肝硬变期则由轻至重表现为光点闪烁型、岩层征型、树枝状光带型和结节型。本组 34 例患者均表现不同程度的肝硬变声像学异常, 经治疗 13 例患者出现改善, 改善率 38.24%。表明肝豆片可促进 HLD 患者肝硬变的逆转与恢复。白蛋白在体内由肝脏合成, 肝脏病变时白蛋白合成减少, 导致 A/G 比值减低。患者治疗后白蛋白及 A/G 比值较疗前明显增高, 球蛋白较疗前降低, 更进一步提示肝脏功能的改善。

HLD 的治疗主要是驱铜治疗。国外普遍采用青霉胺、硫酸锌治疗, 但均有较为明显的副反应^[8]。1974 年, 笔者开始探索中医药治疗 HLD, 根据大多数患者有口苦口干、口中臭秽、苔黄腻、脉弦数或弦滑。其病机为铜毒内蕴, 久则致肝胆湿热。并创立清热解毒、通腑利尿之法, 拟以大黄、黄连、泽泻等为主要药物的肝豆汤(片)治疗。方中大黄为君, 具有通腑利湿、清热解毒之功; 黄连、泽泻去中下焦湿热; 金钱草、姜黄主入肝经,

清肝利胆。现代药理研究也表明, 大黄的主要成分番泻甙元, 能刺激大肠壁, 促进其排空以加速排便, 可减少铜离子在肠道中的吸收。大黄、黄连、姜黄、金钱草均有促进胆汁分泌, 并稀释胆汁, 有利于铜从胆汁经粪便排出。同时泽泻、金钱草的利尿作用有助于尿铜的排泄。多年的应用表明该方有明显的临床疗效及很强的尿排铜作用^[9,10]。本组病例经肝豆片治疗后, 24 小时尿铜由疗前 5.03±3.06μmol 增高至 9.54±5.47μmol, 提示治疗期间患者体内大量铜被排出。肝硬变程度声像图的改善, 可能是肝细胞中铜的大量排出, 使部分尚未完全坏死的肝细胞功能得以恢复, 肝脏声阻抗值发生变化所致。另外, 方中田三七具有活血散结作用, 也有益于肝硬变的改善。

肝脏既是铜蓄积的主要器官, 也是铜中毒的主要解毒器官。本研究通过对肝脏声像图等客观指标的观察证实, HLD 经过治疗, 肝硬变程度可以改善, 因此驱铜治疗的同时, 合用促进肝细胞功能恢复的药物增强机体本身的解毒功能, 发挥中医药的优势, 应是 HLD 驱铜治疗的一个重要补充。而肝脏声像图在判断肝脏受损、临床病情严重程度及疗效方面具有重要价值, 而且简便、快速、无创伤。

参考文献

1 杨任民主编. 肝豆状核变性. 合肥: 安徽科技出版社, 1995: 167.

2 杨任民, 杨兴涛, 鲍远程, 等. 肝豆状核变性临床分型的初步探讨. 天津医学, 1983, 11(5): 288—291.

3 王兴族, 李传富, 王宁新, 等. 38 例肝豆状核变性的肝肾声像图研究. 中华超声影像学杂志, 1993, 2(2): 58—60.

4 王兴族, 王金萍, 王宁新, 等. 肝豆状核变性肝脏声像图特征的再探讨. 安徽中医学院学报, 1998, 17(2): 51—52.

5 Scheinberg IH, Sternlieb I. The pathogenesis and clinical significance of the liver disease in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Med Clin N Am, 1960, 44(5): 665—679.

6 Deiss A, Lee GR, Cartwright GE. Hemolytic anemia in Wilson's disease. Ann Intern Med, 1970, 73(3): 413—418.

7 Sternlieb I. Evolution of the hepatic lesion in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). Prog Liver Dis, 1972, 4: 511—525.

8 Sass—Kortsak A. Wilson's disease; A treatable liver disease in children. Pediatr Clin North Am, 1975, 22(4): 963—948.

9 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.

10 韩咏竹, 王训, 胡纪原, 等. 肝豆片治疗 32 例肝豆状核变性的临床观察及其对体液微量元素的影响. 中医药研究, 1998, 14(4): 19—22.