

• 综 述 •

肝豆状核变性中西医治疗概况

张东锋

导师:杨任民 教授

(安徽中医学院神经病学研究所附属医院,安徽 合肥 230061)

[关键词]肝豆状核变性;辨证论治;中西医结合疗法

[中图分类号]R742.4 [文献标志码]A [文章编号]1000-2219(2010)01-0078-03

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称 Wilson 病,是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍性疾病。由于铜沉积于肝、脑、肾和眼角膜及全身,引起相应的器官脏器损伤,如肝硬化、肾病、脑损害以及角膜色素环、溶血性贫血。HLD 是少数可治疗的遗传性疾病之一,如能获得早期诊断、早期有效的排铜治疗,对改善患者的生活质量、降低病死率均有重要意义。笔者就近年来 HLD 中西医治疗方面的研究进展做一综述。

1 中医药治疗

1.1 病因病机 中医古代文献缺乏对 HLD 的系统阐述。有学者根据本病出现的震颤、扭转痉挛、精神障碍、肝大、脾大、腹水等临床症状,分别归属于中医癫证、癲狂、积聚、黄疸等范畴^[1-2]。杨任民等^[3]按《素问·至真要大论》中“诸暴强直,皆属于风”、“诸逆冲上,皆属于火”的理论,认为其关键病因病理为铜毒内蕴,湿热火毒内扰所致。洪铭范等^[2]认为该病病程短者往往以虚证为主,表现为肝肾阴虚或气血两亏;而病久者则往往为湿热内蕴、痰蒙心窍、痰火扰心等实证或以实证为主的虚实夹杂症群。这与传统中医理论“久病而虚”的观点似乎不完全相符。究其原因,可能系病久则易致邪毒内结而生痰湿、化热毒。王殿华等^[4]认为该病是毒邪入络之病,铜排出障碍蓄积于体内成为毒邪,初期可引起络毒蕴结,络脉瘀阻,最终导致络脉损伤。

1.2 辨证论治 辨证分型论治 HLD 的文献报道并不多见,HLD 的辨证分型临床尚未统一,尤其缺少较多样本的临床研究。湛宁生^[5]将该病辨证分为 4 型:肝风内动型,治以滋养肝肾、柔肝熄风,方用大定风珠加减;湿困脾胃型,治以芳香化湿、健脾和胃,方用藿朴夏苓汤加减;痰浊阻络型,治以祛痰通络、醒脑开窍,方用涤痰汤加减;热毒内盛型,治以清热解毒、泻肝降火,方用龙胆泻肝汤加减。崔世麟^[6]对青霉胺治疗不适应者根据首发症状不同辨证分型:锥体外系症状首发属中州阳微、痰湿内阻,治宜悦胃醒脾、化湿祛痰,拟方苓桂术甘汤合二陈汤加减;精神症状首发属肝失条达、疏泄失司,治宜养肝疏肝,拟方一贯煎治疗;肝脏症状首发属脾胃阳虚、气机阻滞,治宜温阳疏利,予茵陈术附汤加减;骨关节和肌症状首发属肾精亏损、髓海不足,治宜补肾健骨强筋,用左归饮和六味地黄丸交替应用;皮肤变黑者属气滞血瘀、

肌肤不润,治宜活血通络,以桃红四物汤加减;月经失调首发属痰湿阻络,治宜化痰祛湿,用济生导痰汤治之。乔林诚^[7]则将该病分为两型:风证型,基本方药用(炙)黄芪、党参、白术、当归、白芍、茯苓、木瓜、山药、玉竹、秦艽、鼓胀型,基本方药用黄芪、山药、薏苡仁、车前子、玉竹、白芍、当归。王殿华等^[4]主张治疗应着重调整脏腑功能,改善气血运行,增强机体代谢排毒机制,勿使铜浊蓄积络脉中毒为患。治以疏利排毒通络为要,还应注意结合活血行气之法。具体治法采用疏肝利胆排毒法、清热泻火解毒法,可选三黄汤、龙胆泻肝汤加减治疗;健脾助运、升清降浊排毒法健脾助运,方选补中益气汤加减;通络活血排毒法,重视通络方法的应用,而通络要结合行气活血之法,临床可据症状加减配合以上诸法应用,使络脉畅通、气血调畅,有利于铜浊毒邪代谢排出体外。

1.3 专病专方 杨任民等^[8]早期采用中药大黄、黄连、黄芩、泽泻、半枝莲、鱼腥草等组成肝豆汤、肝豆片治疗本病,取得较好的临床疗效。汤其强等^[9]用含肝豆汤兔血清实验研究证实,肝豆汤(大黄 8 g,黄连、黄芩各 10 g,半枝莲、泽泻、鱼腥草各 15 g)具有显著的细胞内排铜和使细胞内锌含量增加的作用,细胞内 Cu^{2+} 和 Zn^{2+} 比值也显著降低,从而在细胞水平证明了其确切疗效。韩咏竹等^[10]研究表明,肝豆片 1 号与二巯基丁二酸胶囊比较,尿排铜略差,但是有良好的促进胆汁铜排泄的作用,而且对铜生化及外周血常规无明显影响,不良反应发生率更低,更适宜长期口服。

2 西医治疗

2.1 驱铜治疗 驱铜药物并不针对病因,仅是降低体内蓄积的铜,使体内铜含量尽量达到产生毒性作用的阈值以下,从而终止或减轻游离铜对组织器官的损害以及防止体内铜再蓄积。主要药物有重金属螯合剂,如 PCA(D-penicillamine, PCA)、曲恩汀(trientine)、二巯基丁二酸钠(sodium dimercaptosuccinate, DMS)、二巯基丁二酸(dimercaptosuccinic acid, DMSA)、二巯基丙磺酸(sodium dimercaptosulphonate, DMPS)、依地酸二钠钙(disodium calcium ethylene diamine tetraacetate, EDTA- CaNa_2)等。重金属螯合剂可以将血浆中及组织中已与酶类结合的铜离子动员起来形成水溶性铜离子螯合物,由尿和(或)胆道排出体外,从而达到治疗目的。其中,PCA 治疗 HLD 的效果已被广泛证明,然而,由于不良反应的存在和治疗开始阶段对肝脏损害与神经功能一过性或持久性加重等众多影响(这种影响可出现在 20%~50% 的患者中^[11]),在一定

作者简介:张东锋(1976-),男,硕士研究生,主治医师

程度上限制了其使用。陈曦等^[12]认为有神经症状的患者使用PCA后有50%出现症状加重,故有神经或精神症状的早期患者应避免常规使用PCA。因此,开始时应考虑选择其他药物进行治疗。国内不少学者对几种驱铜药物的临床治疗效果及其毒性及不良反应进行了深入的对比研究。任明山等^[13]研究表明二巯丁二酸长期疗效优于PCA,尤其适用于PCA过敏或治疗无效者。胡纪源等^[14]研究显示,不同铜螯合剂治疗前后尿排铜量各组由高到低依次为DMPS组、PCA组、DMS组、DMSA组、EDTA组。治疗后各组的有效率由高至低依次为DMPS组、DMS组、PCA组、DMSA组,组间比较差异有非常显著性。各治疗组不良反应发生率由高至低依次为PCA组、DMPS组、DMS组、DMSA组、EDTA组,认为尿排铜和有效率等比较,口服药以PCA为最好,DMSA次之;注射药则以DMPS为最佳,DMS次之,EDTA较差。张锋^[15]研究表明DMSA、DMPS和PCA对人类淋巴细胞DNA都有一定的损伤作用;PCA对DNA的损伤显著高于DMPS和DMSA;DMPS和DMSA对DNA损伤相似,建议在进行HLD治疗时尽量选用DMSA和DMPS。因此,作为驱铜治疗,不再一味强调PCA作为治疗HLD首选药物,而应根据驱铜药物的治疗作用、毒性及不良反应、患者的临床症状、临床检查结果等注重个体化选择治疗。

2.2 阻止肠道对铜吸收和促进排铜的药物

2.2.1 锌剂:锌剂治疗HLD的机制是通过诱导肠黏膜和肝细胞合成金属硫蛋白(metallothionein, MT), MT与铜有较高的亲和力,从而竞争性地抑制铜在肠道吸收,使肠道铜的排出增加。MT又是一种羟自由基清除剂;逆转HLD患者体内的氧化型和还原型谷胱甘肽的失衡而达到治疗效果。2006年, Hoogenraad^[16]强调指出:最近几年,锌剂疗法已取代PCA成为HLD首选治疗药物。目前锌剂已成为HLD的主导治疗药物之一。锌剂的不良反应较轻,主要有胃肠刺激症状、口唇及四肢麻木、烧灼感,对免疫功能有些影响,可能引起胆固醇代谢紊乱。对于无症状、轻度症状或经长期PCA治疗临床症状基本消失的患者作为维持治疗,锌剂是一种安全、有效的替代药物。目前主要有硫酸锌、醋酸锌、甘草锌及葡萄糖酸锌等。

2.2.2 四硫钼酸胺(tetrathiomolybdate, TTM): 本药与食物同服可与食物中的铜结合,限制了肠黏膜对铜的吸收;又可在肠黏膜中形成铜与清蛋白的复合物,后者不能被肠黏膜吸收而随粪便排出。它还可以将已经与MT结合的铜竞争性结合,很快以溶解的形式排出体外或以不溶的形式排入胆道或血液。一项随机试验比较了TTM与曲恩汀对于有神经系统症状的HLD疗效, TTM被证实比曲恩汀更有效,不良反应更少^[17]。该药起作用快,用药2周可使铜的毒性损害停止,用药8周后效果显著,但长期使用对人体有毒。国内市场迄今仍无此药。

2.3 肝移植 随着肝移植技术在国外逐渐成熟开展,肝移植已作为治疗HLD病的重要手段之一。传统采用原位肝移植、活体部分肝移植、辅助性原位部分肝移植、减体积肝移植、肝段移植、劈离式肝移植等几种手术方法。国内亦有类似报

道^[18],说明肝移植对肝豆状核变性的治疗、保证长期存活具有充分依据。许多中心报道^[19]部分HLD患者的神经系统症状在肝移植术后明显减轻,早期肝移植可以预防不可逆转的神经系统病变。移植治疗肝豆状核变性具有广泛的前景,缺点是需长期服用免疫抑制剂抗排斥反应。多种肝移植技术逐渐成熟在很大程度上减少了患者病死率并提高了患者生活质量。但近年提出活体亲属供肝移植在应用于HLD患者时不但要注意配型的问题,也要考虑供体的基因型及运铜功能及肝移植后的免疫排斥反应限制了其广泛应用。

2.4 分子生物学治疗 基因治疗、肝细胞移植及干细胞移植治疗现已成为生物学和医学研究领域的热点之一。Terda等^[20]向自发性HLD基因(Long-Evans Cinnamon, LEC)鼠体内注入ATP7B酶后,模型鼠的肝细胞溶酶体的泌铜能力及胆汁铜含量明显增高,提示外源性ATP7B酶有促进胆汁排铜作用,对HLD的治疗有非常重要的启示意义。2002年Ha-Hao等^[21]采用腺病毒作为工具,将正常的ATP7B cDNA导入到一种LEC鼠的病变基因中,以纠正基因缺陷。结果可见成功但短暂的基因转导效果:在治疗鼠体内可检测到正常的RNA和基因表达的蛋白。铜蓝蛋白和铜氧化酶的改变同样是明显而短暂的。石涛等^[22]采用胚肝细胞移植使牛奶中毒(toxic milk, TX) HLD小鼠的临床症状出现一定程度的缓解,血清铜蓝蛋白和血清铜的水平由原来的接近正常的30%上升到60%左右,但TX小鼠的铜代谢障碍也未能得到完全恢复。这些从分子生物学治疗HLD的临床实践,为临床治疗开辟了新的视角,并昭示了良好的应用前景。

3 中西医结合治疗

中西医结合治疗能有效地改善和控制HLD症状,较单用中药和西药效果显著。杨任民等^[23-24]早期应用肝豆汤(大黄、黄连、黄芩、穿心莲、半枝莲)配合西药治疗HLD 418例,显效103例,好转286例,总有效率为93.06%;应用改进的肝豆片(每片含大黄、黄连、姜黄各0.25g,金钱草、泽泻各0.625g,三七0.042g)并联合西药排铜治疗HLD 198例,疗程2个月,临床痊愈率为11.11%,总有效率为84.85%。洪铭范等^[25]观察比较DMPS加中药肝豆片、DMPS、EDTA-CaNa₂ 3组治疗对HLD肝硬化及肝功能的改善作用,结果提示驱铜治疗可减轻肝细胞的铜中毒,促进HLD肝硬化及肝功能的改善,而DMPS加中药肝豆片的疗效优于DMPS、EDTA。胡文彬等^[26]研究表明,苦参素联合DMPS驱铜治疗可明显改善HLD患者的肝纤维化程度,疗效优于DMPS、EDTA。薛本春等^[27]观察到HLD患者短期内单纯驱铜治疗并不能改变血清肝纤维化指标及肝功能,而联合应用中药肝豆汤Ⅳ号(大黄、丹参、苦参、黄芪、泽泻等组成)治疗可以明显改善肝功能,并且可能通过抑制金属蛋白酶组织抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP-1)水平,提高间质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP-1)/TIMP-1比值,而发挥抗肝纤维化作用。陈怀珍等^[28]观察到肝豆灵片合凯西莱可以显著增加24h尿铜排泄,改善肝功能,两者合用,24h尿铜量和肝功能的改善均明显优于单一用药。

4 问题与展望

综上所述,驱铜药物并不针对 HLD 病因,而是降低体内铜的水平,使其达到产生毒性作用的阈值以下,从而终止游离铜对组织器官的损害以及防止体内铜再蓄积。目前 DMPS、PCA 和 DMSA 在治疗 HLD 病中较其他铜螯合剂中应用广泛。锌剂已成为 HLD 的主要辅助治疗药物之一。单纯中医药治疗 HLD 不良反应较少,但目前临床上以个案报道为主,说服力不强。疗效评定标准尚未统一,缺乏可比性,仍缺乏大样本的临床研究去证实其疗效。临床报道多为回顾性总结,前瞻性研究较少。因此,今后应当以中医辨证理论为基础,按临床流行病学方法,临床科研设计、衡量、评价方法及中医证候诊断标准,开展中医证候的流行病学调查,统一并完善临床证候分型,制定统一的辨证和疗效标准,指导临床筛选有效药物和方剂。肝移植由于 HLD 的临床表现具有差异性,病种稀少,对当前治疗的有效性缺乏足够的前瞻性研究,因此尚在探索中,有待完善。基因和细胞移植虽然在动物实验上取得了丰硕成果,虽目前尚未应用到临床,但为 HLD 的根治带来了希望。

总之,HLD 的临床治疗主要是严格低铜饮食,坚持规律的中西医结合治疗,如肝豆片、DMPS、DMSA、PCA、锌剂等药物的应用及对症治疗。开发应用高效低毒排铜药物将是未来的研究重点。

参考文献:

- [1] 孙怡,杨任民.实用中西医结合神经病学[M].北京:人民卫生出版社,1999:550.
- [2] 洪铭范,胡纪源,胡文彬,等.肝豆状核变性的中医辨证分型[J].安徽中医学院学报,1998,17(1):10.
- [3] 杨任民.肝豆状核变性的治疗[J].中国实用儿科杂志,2000,15(2):79.
- [4] 王殿华,陈金亮,张志慧.肝豆状核变性为毒邪入络之病[J].中华中医药杂志,2007,22(6):370-372.
- [5] 谌宁生.肝豆状核变性的中医药治疗[J].江西中医药,1997,28(3):21.
- [6] 崔世麟.肝豆状核变性的中医治疗[J].上海中医药杂志,1992,(10):7.
- [7] 杜新平.乔林城治疗肝豆状核变性的经验[J].辽宁中医杂志,1994,21(6):251.
- [8] 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[J].中医杂志,1993,34(11):676.
- [9] 汤其强,杨任民,韩咏竹,等.肝豆汤对肝豆状核变性皮肤成纤维细胞模型铜代谢的影响[J].中国中西医结合杂志,2000,20(1):37-39.
- [10] 韩咏竹,何光远,王训,等.中药肝豆片1号与二巯基丁二酸治疗肝豆状核变性疗效的比较[J].中国中西医结合杂志,1999,19(2):69-70.
- [11] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease[J]. Lancet,2007,369(9):397-408.
- [12] 陈曦,梁秀龄.肝豆状核变性治疗的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2004,21(2):190-192.
- [13] 任明山,张志,蔡永亮,等.二巯丁二酸与青霉胺长期维持治疗肝豆状核变性疗效比较[J].中国新药与临床杂志,2000,19(3):166-169.
- [14] 胡纪源,杨任民,韩永竹,等.六种金属中毒解毒药治疗肝豆状核变性的临床研究[J].安徽医学,2004,25(5):361-365.
- [15] 张锋.三种驱铜药物对外周血淋巴细胞 DNA 损伤修复的影响[J].中国优生与遗传杂志,2004,12(1):38-39.
- [16] Hoogenraad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease; Zinc therapy now treatment of choice[J]. Brain Develop,2006,28(3):141-146.
- [17] Brewer GJ, Askari F, LORINCZ MT, et al. Treatment of Wilson's Disease with Ammonium Tetrathiomolybdate; IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson's disease[J]. Arch Neurol,2006,63(4):521-527.
- [18] Wang XH, Cheng F, Zhang F, et al. Copper metabolism after living related liver transplantation for Wilson's disease[J]. World J Gastroenterol,2003,9(12):2836-2838.
- [19] Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, et al. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease[J]. Transplantation Proceedings,2001,33(1-2):1518-1519.
- [20] Terada K, Aiba N, Yang XL, et al. Biliary excretion of copper in LEC rat after introduction of copper transporting P-ATP type ATPase,ATP7B[J]. FEBS Lett,1999,448(1):53-58.
- [21] Ha-Hao D, Merle U, Hofmann C, et al. Chances and shortcomings of adenovirus-mediated ATP7B gene transfer in Wilson's disease: Proof of principle demonstrated in a pilot study with LEC rats[J]. Z Gastroenterol,2002,40(4):209-216.
- [22] 石涛,梁秀玲,王莹,等.胚肝细胞移植治疗 Wilson 病的初步研究[J].中华神经科杂志,2004,37(1):50.
- [23] 杨任民,杨兴涛,鲍远程,等.中西医结合治疗肝豆状核变性418例分析[J].中西医结合杂志,1990,10(3):134.
- [24] 杨任民,程楠.中西医结合治疗198例肝豆状核变性患者的近期疗效及随访观察[J].中国中西医结合杂志,2002,22(9):657-659.
- [25] 洪铭范,王共强,杨任民,等.中西医结合治疗对肝豆状核变性患者肝硬变及肝脏功能的改善作用[J].中国中西医结合杂志,2000,20(12):890.
- [26] 胡文彬,吴淑梅,薛本春,等.苦参素联合驱铜治疗对肝豆状核变性患者肝纤维化血清学指标的影响[J].2008,12(11):1071-1072.
- [27] 薛本春,杨任民,胡纪源,等.肝豆汤IV号联合短期驱铜治疗对肝豆状核变性患者肝纤维化血清学指标的影响[J].中国中西医结合杂志,2007,27(9):785.
- [28] 陈怀珍,蔡永亮,王艳忻,等.肝豆灵片合凯西莱治疗肝豆状核变性43例临床观察[J].中医药临床杂志,2007,8(19):385.

(收稿日期:2009-05-26)