

• 临床研究 •

中西医结合除铜治疗对肝豆状核变性患者肝硬化的长期疗效观察

程楠,胡纪源,王训,韩咏竹,杨任民

(安徽中医学院神经病学研究所附属医院,安徽合肥 230061)

摘要:目的:观察长期中西医结合除铜治疗对肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)肝硬化的疗效。方法:对首次入院未经正规除铜治疗的48例HLD患者分别在中西医结合除铜治疗前、治疗后1年和治疗后2年行Child-Pugh分级评分,并行血清透明质酸(hexadecenoic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)和Ⅳ型胶原(Ⅳ-collagen, Ⅳ-C)检测和肝脏声像图检查。结果:治疗后1年,48例患者中Child-Pugh分级和肝脏声像图检查结果较治疗前好转者分别为32例(66.67%)和21例(43.75%),血清HA、LN和Ⅳ-C水平较治疗前显著降低($P<0.05$, $P<0.01$);治疗后2年,Child-Pugh分级评分和肝脏声像图检查结果较治疗前好转者分别为44例(91.67%)和31例(64.58%),与治疗后1年比较,差异有显著性($P<0.05$),血清HA、LN和Ⅳ-C水平均较治疗前和治疗后1年显著降低($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:长期中西医结合除铜治疗可明显改善HLD患者的肝硬化程度,坚持长期正规治疗对改善本病预后至关重要。

关键词:肝豆状核变性;肝硬化;中西医结合疗法

中图分类号:R742.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-2219(2009)03-0006-04

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病,由于铜离子在肝脏及脑组织等器官中蓄积,临床以肝硬化、神经和(或)精神症状、角膜K-F环等为主要表现^[1]。本单位多年来的研究表明,几乎所有的HLD患者在发病过程中均有不同程度的肝损害,许多患者甚至以肝硬化为首发症状^[2],肝脏声像图检查也发现大多数患者在青少年期即出现明显肝硬化^[3],因此HLD患者的肝损害特别是肝硬化改变是本病诊疗的核心问题之一。笔者在前期研究中发现Child-Pugh分级评分、肝脏声像图和血清肝纤维化指标等是反映HLD患者肝硬化程度的比较灵敏的指标,并初步观察了除铜治疗后这些指标的改变^[4-5]。但以上研究的观察时间均较短(<1年),而HLD患者一旦确诊需终身服药治疗,长期除铜治疗后其肝硬化的转归如何,目前尚无相关研究。笔者前瞻性地研究了2001年9月至2005年7月间在我院首次入院的48例HLD患者,分别在行正规中西医结合除铜治疗1年和2年后随访其各项肝硬化指标的改变,观察中西医结合除铜治疗对HLD患者肝硬化的疗效。

1 临床资料

随机选择2001年9月至2005年间7月间在安

徽中医学院神经病学研究所附属医院首次住院的HLD患者,在排除了因各种原因未能坚持正规治疗的患者和失访病例后,最终有48例完成了所有的随访观察。其中男31例,女17例;肝型16例, Wilson型13例,假性硬化型9例,精神障碍型4例,脑-内脏型3例,扭转痉挛型1例,肾型1例,骨-肌型1例;入院时年龄7~46岁,平均(16.54±7.57)岁;发病年龄4~28岁,平均(13.69±5.73)岁;病程0.1~22年,平均(2.93±4.10)年。所有患者均符合HLD诊断标准^[6],并在入院前未接受过正规排铜治疗。

2 方法

2.1 治疗方法 所有患者在住院期间及出院后均按本单位制定的中西医结合治疗方案^[7]进行系统中西医结合除铜治疗。

2.1.1 住院期间中西医结合排铜治疗:①二巯基丙磺酸(mercapto propanesulfonic acid, DMPS,上海禾丰药厂生产)5 mg/kg加入100 g/L葡萄糖注射液250 ml静脉滴注,每日1次,6 d为1个疗程,共8个疗程,两疗程间休息2 d。②肝豆片(安徽大东方药业有限责任公司生产,每片含大黄、黄连、姜黄各0.25 g,金钱草、泽泻各0.625 g,三七0.042 g),<15岁者服6片,每天3次;>15岁者服8片,每天3次。③葡萄糖酸锌(安徽大东方药业有限责任公司生产,每片0.28 g),每次0.56 g,每日3次。

作者简介:程楠(1972—),男,博士研究生,主治医师

2.1.2 出院后维持治疗:①二巯基丁二酸(dimer-captosuccinic acid, DMSA):上海新亚制药公司生产,0.75~1.0 g。②青霉胺(penicillamine, PCA):上海新亚制药公司生产,成人每日 750~1 000 mg,分 2~3 次饭前 2 h 服,儿童服此量的 1/2~3/4。③肝豆片及葡萄糖酸锌,饭后服,剂量及服法同上。PCA 与 DMSA 每 3 个月交替服,肝豆片与葡萄糖酸锌持续服。

所有患者在入院后及出院维持治疗期间均行低铜饮食,在出院维持治疗期间按要求坚持正规服药,并于首次住院治疗 1 年和 2 年时再入院完成各项随访指标的观察。

2.2 随访观察指标及疗效判断标准

2.2.1 Child-Pugh 分级评分:按文献[8]将患者的血清胆红素、腹水、血清白蛋白、凝血酶原时间及肝性脑病等 5 个指标按轻、中、重的程度分别计为 1, 2, 3 分,根据总计分的多少分为 A、B、C 3 级:A 级为 5~6 分,B 级为 7~9 分,C 级为 10~15 分。疗后如上升 1 级以上(如 C 级上升至 B 级或 A 级)或疗后达到 A 级者为好转或有效,反之为无效或加重。

2.2.2 肝脏声像图检查:由本单位超声影像科专业人员采用 Aloke SSD 256 型声像图仪,探头频率 315 MHz 进行肝脏声像图检测。肝脏声像图特征评判标准依据文献[3,9]进行,按由轻至重的顺序分为脂肪浸润型(由轻至重分为脂肪均匀浸润型、脂肪非均匀弥漫浸润型、脂肪非均匀多灶浸润型,共 3 型)、光点闪烁型、岩层征型、树枝状光带型和结节型等。疗后回转 1 型以上(如岩层征型转变至光点闪烁型)或疗后达到脂肪浸润型者为好转或有效,反之为无效或加重。

2.2.3 透明质酸(hexadecenoic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)和Ⅳ型胶原(Ⅳ-collagen, Ⅳ-C)等肝纤维化指标检测:HA、LN 和Ⅳ-C 放射免疫分析测定盒购于上海海军医学研究所生物技术中心。HLD 患者在治疗前及治疗后 1 年和 2 年入院时均于清晨抽取空腹血 4 ml,在 4℃低温冷冻离心后取血清 2 ml,由本单位检验科专业人员严格按照试剂盒说明书提供的操作步骤进行。

2.3 统计学方法 计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 Child-Pugh 分级评分随访结果 治疗前 A 级 11 例,B 级 29 例,C 级 8 例,与治疗前相比较,疗后 1 年有 32 例(66.67%)好转或达到 A 级以上,疗后

2 年有 44 例(91.67%)好转或达到 A 级以上,疗后 2 年与疗后 1 年比较,差异具有显著性($\chi^2=9.095$, $P=0.003$)。见表 1。

3.2 肝脏声像图检查随访结果 治疗前脂肪均匀浸润型 2 例,脂肪非均匀弥漫浸润型 3 例,光点闪烁型 19 例,岩层征型 17 例,树枝状光带型 3 例和结节型 4 例。与治疗前相比较,疗后 1 年有 21 例(43.75%)好转或呈脂肪浸润型改变,疗后 2 年有 31 例(64.58%)好转或呈脂肪浸润型改变,疗后 2 年与疗后 1 年比较,差异有显著性($\chi^2=4.196$, $P=0.041$)。

3.3 HA、LN 和Ⅳ-C 随访结果 与治疗前相比较,治疗后 1 年和治疗后 2 年 HA、LN 和Ⅳ-C 水平均显著降低($P<0.01$),治疗后 2 年 HA、LN 和Ⅳ-C 水平较治疗后 1 年显著降低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 HA、LN 和Ⅳ-C 随访结果 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

时间	HA	LN	Ⅳ-C
疗前	173.23±87.09	137.61±25.34	91.69±38.70
疗后 1 年	140.86±74.02**	121.09±19.61**	80.79±23.02**
疗后 2 年	120.51±58.58**	112.39±21.19**	75.08±27.71**

与疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;

与疗后 1 年比较, # $P<0.05$

4 讨论

研究证实,HLD 患者因 ATP7B 基因突变引起铜代谢障碍,使得游离的铜离子在肝细胞浆大量蓄积并引起肝脏损害,但患者此时可无任何症状。随着肝铜的蓄积逐渐达到饱和,游离铜从肝细胞浆进入溶酶体内,引起肝细胞弥漫性浊肿、坏死和小叶中心静脉周围纤维组织增生,临床可出现急、慢性肝炎或脂肪肝症状,最终发展至肝硬化^[1,6]。因此,肝脏既是 HLD 的始发部位,又是最主要的受累器官。笔者对 1 200 例 HLD 患者行肝脏声像图检查,呈异常改变的比率达 100%,许多青少年患者甚至学龄前儿童即呈典型肝硬化改变^[3]。本病患者的 Child-Pugh 分级评分和 HA、LN 和Ⅳ-C 等肝纤维化指标与正常对照组相比也明显增高^[3]。因此在本研究中选择这些可以反映 HLD 患者肝硬化程度的敏感指标。

笔者在前期研究中发现 HLD 患者在强力中西医结合除铜治疗结束后其各项肝硬化指标呈好转趋势,但差异无统计学意义^[10]。考虑其原因可能是本病肝硬化改变系铜的长期蓄积对肝脏慢性损害所致,除铜治疗虽可除去引起肝损害的病因,但要使患者体内蓄积的铜完全、有效驱除并使其维持在正常或接近正常水平,并不是短时间内可以达到的,且肝细胞的修复过程也需要一段时间。只有经过长期、

系统、有效的除铜治疗,才能使其肝硬化改变逐渐好转甚至逆转。本组48例HLD患者在经正规中西医结合除铜治疗1年后,其各项肝硬化指标明显改善($P<0.01$),而2年后肝硬化指标较疗前和疗后1年均显著改善($P<0.05$)。这提示HLD患者经长期正规中西医结合除铜治疗后其肝损害逐步减轻、肝硬化程度明显改善。

PCA等传统的重金属离子螯合剂虽具有尿排铜量较高、症状改善显著等优点,但有20%~30%的患者因为严重的不良反应而被迫停药^[11],使得相当一部分患者无法长期治疗。杨任民等根据HLD患者大多有口苦口干、口中臭秽、苔黄腻、脉弦数或弦滑而以清热解毒、通腑利湿等为治则,应用中药肝豆汤(片)结合PCA、DMSA、DMPS等除铜治疗HLD患者获得良好疗效^[7]。中药药理学研究表明,肝豆汤(片)中的大黄等组分能抑制肝脏胶原纤维增生,具有抗肝纤维化作用^[12]。笔者研究则发现肝豆汤(片)能抑制基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的表达,并能提高基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinases-1, MMP-1)对细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解活性,抑制胶原纤维增生、促进胶原纤维降解,从而起到改善甚至逆转肝硬化病理改变的效果^[13]。

在本研究中,发现部分患者在坚持正规中西医结合治疗2年后其声像图改变由岩层征型或结节征型恢复至脂肪肝浸润型,且Child-Pugh分级评分和HA、LN和IV-C等肝纤维化指标基本恢复至正常水平。同时,笔者在临床中也观察到因各种原因不能坚持治疗的患者其原有的肝损害加重,或由轻度的肝损害发展至肝硬化阶段。其中1例患者经系统除铜治疗后其原有的神经系统症状基本消失,却因自行停药于3年后出现高度黄疸、腹水,肝脏声像图和肝纤维化指标检查示重度肝硬化,最后因上消化道出血而死亡。因此,长期坚持正规服药治疗对本病

患者病情预后至关重要。

参考文献:

- [1] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease [J]. The Lancet, 2007, 369(3): 397-408.
- [2] 胡纪源, 吕达平, 王共强, 等. 肝豆状核变性的临床误诊研究[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(11): 642-644.
- [3] 胡纪源, 洪铭范, 苏增锋, 等. 1200例肝豆状核变性的肝脾胆肾声像图表现及临床研究[J]. 中国临床神经科学, 2003, 11(2): 163-165.
- [4] 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化及肝脏功能的改善作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(12): 890-892.
- [5] 吕有魁, 洪铭范, 韩咏竹, 等. 肝豆状核变性患者肝纤维化水平与其临床表型、Child分级关系的研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(2): 74-75, 78.
- [6] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 31-32, 167-182.
- [7] 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[J], 2002, 22(9): 657-659.
- [8] 程明亮, 刘三都. 肝纤维化的基础研究与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 140.
- [9] 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[J]. 中华超声影像学杂志, 1993, 2(2): 58-60.
- [10] 丛时兵, 洪铭范, 韩咏竹. 驱铜治疗对肝豆状核变性患者肝纤维化干预作用的研究[J]. 安徽医学, 2004, 25(4): 270-271.
- [11] 胡纪源, 杨任民, 韩咏竹, 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.
- [12] 黄玲, 谈博. 中草药防治肝纤维化的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2000, 9(3): 201-203.
- [13] 薛本春, 杨任民, 胡纪源, 等. 肝豆汤II号干预治疗Wilson病患者肝纤维化机制探讨[J]. 安徽医学, 2007, 28(4): 296-299.

(收稿日期: 2008-12-10)

Decoppering Therapy with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in the Treatment of Liver Cirrhosis Caused by Hepatolenticular Degeneration: An Observation on Long-term Therapeutic Effects

CHENG Nan, HU Ji-yuan, WANG Xun, HAN Yong-zhu, YANG Ren-min

(Affiliated Hospital of Neurology Institute, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Anhui Hefei 230061, China)

Abstract: Objective: To observe the long-term effect of decoppering therapy with integrated traditional Chinese and western medicine (ITCWM) in treating liver cirrhosis caused by hepatolenticular degeneration.

加味枳术汤治疗功能性便秘的临床研究

李纪强, 罗仁, 葛鑫宇, 李玉萍¹, 赵晓山

(南方医科大学南方医院, 广东 广州 510515)

摘要:目的:观察加味枳术汤治疗功能性便秘的治疗效果及停药2周后复发情况。方法:根据罗马Ⅱ便秘诊断标准,排除肠道器质性病变,选取功能性便秘患者76例,随机分为加味枳术汤治疗组40例和服用果导片对照组36例。结果:服药2周后对照组和治疗组总有效率分别为63.9%、90.0%,两组总有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=7.4392, P<0.05$);停药2周后,对照组和治疗组分别复发11、2例,两组复发率比较,差异有统计学意义($\chi^2=14.5968, P<0.05$)。结论:加味枳术汤治疗便秘具有明显疗效和较低的复发率。

关键词:功能性便秘;加味枳术汤;中医药疗法

中图分类号:R256.35 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-2219(2009)03-0009-03

便秘是消化系统的常见症状,可由器质性疾病或功能异常而引起,人群中甚为多见。其表现除排便困难、直肠肛门坠胀或排便不尽感等症状外,常伴有失眠、烦躁、多梦、抑郁、易怒、强迫观念等心理障碍。不论何种原因引起的便秘,都会给患者,尤其是老年患者带来很大痛苦,有时甚至可引发心脑血管意外的严重后果,因此对便秘的防治必须给予足够的重视^[1]。有资料显示,对北京地区18~70岁成年人进行的一项随机、分层、分级调查表明,慢

性便秘的发病率为6.07%,女性是男性的4倍^[2],且精神因素是高危的因子之一^[1]。功能性便秘是在罗马Ⅱ诊断标准的基础上排除肠道或全身器质性疾病因以及药物因素所致便秘。本研究观察加味枳术汤对功能性便秘的治疗效果及1个月内的疗效巩固情况。

1 临床资料

1.1 一般情况 选取我院门诊功能性便秘患者76例,平均年龄(53.9 ± 20.5)岁;病程4~19年,平均(10.4 ± 6.2)年;老年患者占74.8%;男性19例,女性57例。治疗组40例,其中男10例,女30例;平均年龄52.1岁。对照组36例,男9例,女27例;平均年龄54.8岁。两组年龄、性别、病程无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 临床表现 均为缺乏便意;排便次数减少,5~20 d

基金项目:广东省 教育部产学研结合项目(2006D90504004)

作者简介:李纪强(1982-),男,硕士研究生

通讯作者:罗仁, Tel: 020-61641671, E-mail: luoren06@fimmu.com

1 南方医科大学中西医结合医院

tion (HLD). Methods: Forty-eight firstly diagnosed HLD patients were evaluated by Child-Pugh Scoring and ultrasonography of liver before treatment, 1 year after treatment and 2 years after treatment, respectively. The levels of serum hyaluronic acid (HA), laminin (LN) and IV-collagen (IV-C) were assayed, and the liver ultrasonography was detected. Results: One year after decoppering therapy with ITCWM, of the 48 patients, 32 (66.67%) ones achieved improvement in Child-pugh ranking, 21 (43.75%) ones achieved improvement in liver ultrasonography; the levels of serum HA, LN and IV-C were significantly decreased compared with those before treatment ($P<0.01$). Two years after decoppering therapy with ITCWM, 44 (91.67%) and 31 (64.58%) patients achieved improvement in Child-pugh ranking and liver ultrasonography, respectively, there was significant difference in the improvement rate between one year and two years after decoppering therapy; the levels of serum HA, LN and IV-C were significantly decreased ($P<0.05$, or $P<0.01$) compared with those before treatment and 1 year after decoppering therapy. Conclusion: Long-term decoppering therapy with ITCWM can significantly improve the degree of liver cirrhosis in HLD patients. A long-term and regular decoppering therapy is very important to improve the prognosis of HLD.

Key words: Hepatolenticular degeneration; Liver cirrhosis; Decoppering therapy with integrated traditional Chinese and western medicine