

临床研究

丹参粉针剂联合谷胱甘肽护肝治疗对肝豆状核变性肝纤维化改善作用的观察分析

王训 赵静 吴君霞 薛本春 丛时兵 胡纪源 韩咏竹 杨任民 安徽中医学院神经病学研究所 安徽合肥 230061

摘要 目的:观察驱铜加用丹参粉针剂联合还原型谷胱甘肽护肝治疗对肝豆状核变性(WD)患者肝纤维化血清学指标的影响。方法:70例WD患者分为驱铜组30例和护肝组40例,驱铜组单纯予DMPS驱铜,护肝组DMPS驱铜加用丹参粉针剂联合还原型谷胱甘肽护肝治疗,均治疗8个疗程。2组治疗前后测定肝功能和血肝纤维化指标。结果:治疗后驱铜组肝纤维化血清学指标及肝功能指标变化不明显(P>0.05);而护肝组治疗后血清HA、LN、IV-C明显下降(P<0.01),肝功能指标明显改善(P<0.01);治疗后上述各项指标除HA值外2组比较差异也均有显著性(P<0.01或0.05)。结论:WD患者短期内驱铜加用丹参粉针剂联合还原型谷胱甘肽护肝治疗,可以明显改善肝功能,发挥抗肝纤维化作用。关键词 肝豆状核变性 铜肝纤维化 丹参粉针剂 谷胱甘肽

肝豆状核变性又称Wilson病(Wilson's disease, WD),是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病,由于过量铜沉积在肝脏、脑等组织器官而导致其功能障碍。^[1]虽然铜在体内沉积速度、部位和程度不同,临床症状复杂多样,但所有患者均有不同程度的肝脏慢性损害,肝纤维化几乎是每一个WD患者肝脏的主要病理改变^[2],临床应重视对其肝纤维化的干预。常用的肝纤维化血清指标透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)及IV型胶原(type IV collagen, IV-C)等可反映肝纤维化程度,与肝组织纤维化病理分期有较好的相关性,并能判断抗纤维化治疗效果。^[3]本研究通过观察驱铜加用丹参粉针剂联合还原型谷胱甘肽护肝治疗对WD患者上述血清学指标以及肝功能的影响,进一步阐释驱铜治疗过程中进行抗肝纤维化干预的临床意义。

资料与方法

1 病例选择

70例WD患者来自安徽中医学院神经病学研究所附属医院2005年9月—2007年4月期间住院患者,均为未经驱铜治疗的初诊患者或近6个月以上未正规驱铜治疗的复诊患者。所有病例均符合WD诊断标准^[1]。

2 一般资料

根据患者病程,以入院顺序号随机分为2组,即DMPS单纯驱铜组(简称驱铜组)和驱铜加用丹参粉针剂联合还原型谷胱甘肽护肝治疗组(简称护肝组)。驱铜组30例,男17例,女13例;年龄8~32岁,平均(22.3±8.5)岁;病程6个月~4年,平均(24.8±12.6)个

月。护肝组40例,男23例,女17例;年龄9~30岁,平均(23.1±7.8)岁;病程9个月~3.5年,平均(23.5±13.9)个月。2组性别、平均年龄、病程比较均无统计学差异,具有可比性。

3 治疗方法

驱铜组予DMPS(上海禾丰制药有限公司)20mg/(kg·d)溶于5%葡萄糖注射液500ml中静脉滴注,6d为1个疗程,治疗8个疗程,每个疗程间休息2d,共62d;护肝组治疗在驱铜组基础上,加用还原型谷胱甘肽(阿拓莫兰,山东绿叶制药有限公司,批准文号H20030002)1.2g加入5%葡萄糖250ml静滴,及丹参粉针剂(哈药集团中药二厂,批准文号Z10970093)1.2g,用注射用水溶解后加入生理盐水250ml中静滴,均1次/d,治疗8个疗程,共62d。疗程结束后观察血清总胆红素(TBIL)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)的变化及肝纤维化指标透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)。

4 观察指标

2组治疗前后分别采外周静脉血。血清HA、LN、IV-C测定采用放射免疫法,试剂盒购自上海海研医学生物技术有限公司,GC-911型Y放射免疫计数器购自中科大科技实业总公司;各指标测定均严格按照试剂盒说明书提供的操作步骤进行。血TBIL、ALT、AST等肝功能指标用日立7020全自动生化分析仪检测。^[4]

5 统计学方法

采用SPSS11.5软件进行统计学处理,采用配对样本t检验。

治疗结果

1 2组治疗前后肝功能变化

驱铜组治疗后血清TBIL、ALT、AST较疗前差异均无显著性($P > 0.05$);护肝组治疗后血清TBIL、ALT、AST均较疗前明显下降,差异有显著性($P < 0.01$),2组治疗后肝功能各指标比较差异有显著性($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组WD患者治疗前后肝功能指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TBIL/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
驱铜组(n=30)	治疗前	39.84 ± 21.20	62.28 ± 28.24	54.65 ± 30.32
	治疗后	37.13 ± 18.98	52.68 ± 27.36	48.46 ± 26.78
护肝组(n=40)	治疗前	42.36 ± 26.42	58.25 ± 26.22	55.45 ± 28.23
	治疗后	28.45 ± 15.33**	36.32 ± 21.10**	39.22 ± 20.71**

各组治疗后与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;治疗后护肝组与驱铜组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表2 2组WD患者治疗前后血清肝纤维化指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	LN/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IV-C/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
驱铜组(n=30)	治疗前	232.10 ± 62.38	179.00 ± 49.43	130.28 ± 37.82
	治疗后	229.21 ± 63.36	176.11 ± 51.25	127.40 ± 40.42
护肝组(n=40)	治疗前	276.10 ± 131.37	156.33 ± 29.13	123.27 ± 48.10
	治疗后	196.44 ± 98.13**	128.90 ± 26.73**	94.18 ± 38.58**

各组治疗后与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;治疗后护肝组与驱铜组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

讨论

WD作为铜代谢障碍性疾病,所致的肝纤维化属于代谢性肝纤维化的一种,其发生肝纤维化的主要原因是由于铜离子自胆道排泄障碍,造成游离铜在肝组织内长期缓慢蓄积引起持续性损害。通过激活肝星形细胞,导致肝组织损伤修复时细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成与降解不平衡而在肝组织内沉积,尤其是晚期ECM降解减少是导致WD发生肝纤维化或肝硬化的主要机制^[3]。血清HA、LN、IV-C因为能够反映胶原、非胶原蛋白及蛋白多糖等ECM构成成分或其代谢产物,与肝纤维化病变程度密切相关,分别从不同机制、不同侧面反映肝纤维化的变化程度,可作为动态观察肝纤维化程度可靠的血清学指标^[3-5]。作者等前期报道表明^[6-8],WD患者的肝纤维化指标HA、LN、IV-C均显著高于正常对照组,其水平与临床分型及肝脏B超声像图分型呈正相关关系,因此对判断WD患者的肝功能状态及肝纤维化的活动性具有一定的临床价值。

本研究观察到,驱铜组WD患者在短期单纯予DMPS驱铜治疗后,血清HA、LN、IV-C等肝纤维化指标并没有明显下降,同时肝功能各项主要指标也无明显改善,表明短期内单纯驱铜治疗尚不足以影响肝组织ECM的合成与降解代谢。与作者等前期报道的结果基本一致^[9-10],究其原因有二:①由于铜在肝组织内

2 2组治疗前后肝纤维化指标的变化

治疗后驱铜组血清各肝纤维化指标与治疗前比较,差异无显著性($P > 0.05$);护肝组的HA、LN及IV-C值较疗前明显下降,有显著性差异($P < 0.01$);护肝组治疗后LN及IV-C值较驱铜组治疗后明显减低($P < 0.01$),而HA值却无显著性差异($P > 0.05$)。见表2。

长期蓄积,造成肝细胞变性、坏死,而高铜环境改善后肝组织损伤修复仍需一定的时间,未能迅速逆转WD患者的肝纤维化或肝硬化;②短期DMPS驱铜治疗,肝组织细胞内的结合铜可能排出较少,且存在强力驱铜过程中铜在体内的重新分布,因此肝组织内铜离子仍可持续激活肝星形细胞,促进ECM合成。因而驱铜组肝纤维化和肝功能指标可能无明显改善,甚至个别患者有一些肝纤维化和肝功能指标反呈短暂升高趋势,临床常发生肝损害症状的一过性加重^[11]。这也提示我们在给WD患者驱铜治疗时可能需加用护肝治疗,以防铜重新分布加重肝脏损害,且加速肝组织损伤修复。

实验与临床研究^[12]均表明,丹参具有明显降低急性肝损伤动物血清转氨酶活力,抑制胶原纤维增生,防止实验性肝硬化发生的作用,而且还可以促进已形成的胶原纤维降解和肝纤维重吸收。而还原型谷胱甘肽系由谷氨酸、半胱氨酸及甘氨酸组成,含有巯基(-SH),其主要功能是保护肝细胞膜,具有明显的抑制脂质过氧化、保护细胞内重要的蛋白质、防止巯基氧化而导致的蛋白质变性等作用。本研究表明,采用驱铜加用丹参粉针剂联合还原型谷胱甘肽护肝治疗,血清HA、LN、IV-C含量明显降低,肝纤维化程度得到减轻或逆转,肝功能指标明显改善,具有显著统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05)。

因此,本研究表明在肝豆状核变性患者肝纤维化治疗过程中,加用丹参粉针剂联合还原型谷胱甘肽护

神泰片与奥沙西洋联合治疗酒精所致焦虑综合征疗效观察

张健平

广东省梅州市第三人民医院 514089

摘要 目的:观察神泰片与奥沙西洋联合治疗酒精所致焦虑综合征的临床疗效。方法:将70例患者随机分为2组各35例,治疗组给予神泰片与奥沙西洋联合治疗;对照组单用奥沙西洋治疗。2组疗程均为6周。采用Hamilton焦虑量表(HAMA)、Zung焦虑自评量表(SAS)和副反应量表(TESS)评定疗效和药物不良反应。结果:治疗组HAMA和SAS评分优于对照组($P < 0.05$);临床疗效治疗组显效率为77.14%,对照组为57.14%,差异有显著性意义($P < 0.05$)。结论:神泰片与奥沙西洋联合治疗酒精所致焦虑综合征的临床疗效显著,并且可减少奥沙西洋剂量,不良反应也减少。

关键词 焦虑综合征 酒精 神泰片 奥沙西洋

在酒精所致精神障碍中,慢性酒精依赖、早期戒断反应及慢性酒精中毒性幻觉症或妄想症患者大多会出现不同程度的焦虑综合征。笔者运用本院制剂室研制的纯中药制剂神泰片与奥沙西洋联合治疗酒精所致焦虑综合征35例,取得较好疗效,并与单用奥沙西洋治疗作对比,现报道如下。

资料与方法

1 病例选择

观察病例均符合以下条件:①符合中国精神障碍分类方案与诊断标准第3版(CCMD-3)^[1]酒精所致精神障碍诊断标准。②伴有明显焦虑症状,且Hamilton焦虑量表(HAMA)^[2]评分 > 14 分。③排除原发性焦虑症及其他精神障碍伴发的焦虑。④排除继发于躯体疾病的焦虑综合征。

2 一般资料

观察病例共70例,均为本院治疗的酒精所致精神障碍男性患者,均伴有焦虑综合征,随机分为2组,每组各35例。治疗组年龄(24~68)岁,平均(45.0±8.7)岁;饮酒时间(4~40)年,平均(16.8±5.2)年;每日酒量(以50%的白酒计算)(400~1300)ml,平均(868±301)ml;其中酒精依赖10例,戒断反应4例,幻觉症

11例,妄想症10例。对照组年龄24~70岁,平均(45.4±11.0)岁;饮酒时间(3~40)年,平均(17.6±7.2)年;每日酒量(100~1500)ml,平均(850±400)ml;其中酒精依赖9例,戒断反应5例,幻觉症10例,妄想症11例。2组一般资料差异均无显著性意义,具有可比性。

3 治疗方法

3.1 对照组 口服奥沙西洋(北京益民药业有限公司生产),30mg/次,1d3次。

3.2 治疗组 用神泰片与奥沙西洋联合治疗。口服神泰片(由柴胡、当归、川芎、茯苓、钩藤、首乌藤、白术、山楂、麦芽、甘草等组成,本院制剂室研制,纯中药制剂),每次5片,每天3次。加服奥沙西洋,15mg/次,1d3次。2组疗程均为6周。

4 观察方法

用Hamilton焦虑量表(HAMA)、Zung焦虑自评量表(SAS)^[3]和副反应量表(TESS)^[2]于治疗前及治疗第2、4、6周末进行评定。治疗前和治疗结束时查血常规、尿常规、心电图、血生化、B超。

疗效观察

1 疗效标准

疗效评定以HAMA减分率为标准,HAMA减分率

肝治疗,使WD患者的肝纤维化程度在短期内得到明显改善,缩短了肝细胞损伤修复的时间,有较好的临床应用价值。

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,1995.16,156
- 2 孙艳玲,赵景民,李文淑,等.儿童Wilson病的临床病理特征及其肝纤维化机制探讨.解放军医学杂志,2005,30(4):300~302
- 3 黄莉萍,陈永鹏,丁红兵,等.肝纤维化血清学指标与慢性肝炎组织炎症及纤维化的相关性.第一军医大学学报,2001,21(2):116~117,120
- 4 吴君霞,王蓉,韩红波,等.肝豆状核变性患者肝纤维化血清标志物的变化.放射免疫学杂志,2005,(3):172~3
- 5 胡锡琪,张锦生.肝纤维化的病理诊断实践与理论.诊断学理论与实践,2005,4(1):71~74
- 6 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.中国中西医结合杂志,2000,

- (12):890~2.
- 7 丛时兵,洪铭范,韩咏竹.肝豆状核变性患者肝纤维化程度与临床分型及B超声像图分型的关系.安徽医学,2004,(1):6~8
- 8 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.中西医结合肝病杂志,2004,(2):74~78
- 9 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.安徽医学,2004,(4):270~271
- 10 薛本春,杨任民,胡纪源,等.肝豆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.中国中西医结合杂志,2007,(9):785~8
- 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.安徽医学,2004,25(5):361~5
- 12 黄妙珍,孙丽伟,付珍春,等.丹参注射液联合谷胱甘肽液治疗对脂肪肝大鼠脂质损伤的保护作用.中国中西医结合消化杂志,2006,14(6):386~9

收稿日期:2009-01-05 责任编辑:黄辉