

## ◇药物与临床◇

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胡文彬<sup>1</sup>, 吴舒梅<sup>2</sup>, 薛本春<sup>1</sup>, 苏增锋<sup>1</sup>, 杨金鹏<sup>1</sup>, 杨任民<sup>1</sup>

(1. 安徽中医学院神经病学研究所附属医院, 安徽 合肥 230061; 2. 安徽省巢湖市第二人民医院神经内科, 安徽 合肥 238000)

**摘要:**目的 探讨苦参素联合二巯基丙磺酸(DMPS)驱铜治疗对肝豆状核变性(HLD)患者肝纤维化血清学指标的影响。方法 HLD患者61例随机分为苦参素联合DMPS组31例和DMPS组30例,两组的其他基础治疗相同。DMPS组患者仅使用DMPS驱铜治疗2个月;苦参素联合DMPS组患者同时使用苦参素静脉滴注2个月。检测上述两组患者疗程前后肝纤维化血清学指标的变化。结果 疗程后苦参素联合DMPS组血清肝纤维化指标透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原(IV-C)均显著减低( $P < 0.01$ ),HLD患者的肝纤维化血清学指标明显改善;而DMPS组无显著变化。结论 苦参素联合驱铜治疗可使HLD患者的肝纤维化程度在短期内获得明显改善。

**关键词:**苦参素;驱铜治疗;肝纤维化;血清学指标;肝豆状核变性

Effect on index of hepatic fibrosis in serumology by combined use of  
kushenin and decopper therapy in treating hepatolenticular degenerationHU Wen-bin<sup>1</sup>, WU Shu-mei<sup>2</sup>, XUE Ben-chun<sup>1</sup>, SU Zeng-feng<sup>1</sup>, YANG Jin-peng<sup>1</sup>, YANG Ren-min<sup>1</sup>

(1. The Affiliated Hospital, Institute of Neurology, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230061;

2. Department of Neuropathy, Chaohu Second People's Hospital of Anhui Province, Chaohu, Anhui 238000)

**Abstract:** **Aim** To explore the effect on the index of hepatic fibrosis in serumology by combined use of kushenin and decopper therapy in treating hepatolenticular degeneration (HLD). **Methods** 61 HLD patients were randomly divided into 2 groups; 31 in DMPS combined kushenin group and 30 in DMPS group. The two groups received the same basic treatment. The DMPS group was given DMPS de-copper for two months, while the DMPS combined kushenin group was given the above-mentioned treatment and meanwhile intravenous drip of kushenin for two months. Changes of the index in serumology pretherapy and post-treatment were observed. **Results** After the course of treatment, the index of hepatic fibrosis (HA, LN, IV-C) in DMPS combined kushenin group were markedly decreased ( $P < 0.01$ ). The index of hepatic fibrosis in serumology were significantly ameliorated and, that in DMPS group didn't markedly change. **Conclusion** Combined use of kushenin and de-copper therapy effective decrease the degree of HLD patients' hepatic fibrosis in short-term treatment.

**Key words:** kushenin; therapy of de-copper; hepatic fibrosis; index of serumology; hepatolenticular degeneration

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,也是少数几种可以治疗的遗传性疾病之一<sup>[1,2]</sup>。由于铜代谢异常导致大量铜在肝脏及脑等组织器官中沉积而发病。因种族和个体的差异,铜离子在体内各脏器沉着的速度、部位的先后及分布的程度不同,出现复杂多样的临床表现,但绝大多数患者均表现有不同程度的肝脏弥漫性损害。但通常的谷丙转氨酶(ALT)等肝功能试验往往不能敏感地反映慢性肝脏损害,而肝纤维化是从慢性肝损害到肝硬化的必经阶段,透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)及IV型胶原(IV-C)等是较为肯定的可反映肝纤维化程度的血清学指标<sup>[3,4]</sup>。我们对61例HLD肝纤维化患者采用苦参素联合DMPS驱铜治疗或单纯DMPS驱铜治疗2个月左右,观察该两组患者疗程前后血清肝纤维化指标的含量变化。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 选择2003年9月至2008年4月我院住院确诊为HLD的患者61例,全部病例均符合HLD诊断标准<sup>[1]</sup>。随机分为以下2组:DMPS组30例,其中男17例,女13例,年龄8~32岁,平均(22.3±8.5)岁,病程6月~4年,平均

(28.1±12.6)月;苦参素联合DMPS组31例,其中男19例,女12例,年龄8~35岁,平均(20.7±8.3)岁,病程7月~6年,平均(30.3±15.5)月。两组年龄、性别、病程及临床分级等方面均无明显差异。

**1.2 主要仪器和试剂** GC-911型Y放射免疫计数器,购自中科大科技实业总公司;LN、HA、IV-C试剂盒购自上海海研医学生物技术有限公司。

**1.3 方法** DMPS组予二巯基丙磺酸(DMPS)20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>加入50 g·L<sup>-1</sup>葡萄糖注射液静脉滴注,每日1次,连用6d为一疗程,疗程间歇期2d,补充钙、锌、铁等微量和宏量元素,共8个疗程<sup>[5]</sup>;苦参素联合DMPS组予上述方法DMPS驱铜治疗同时,加用苦参素氯化钠注射液(山东鲁抗辰欣药业有限公司)600 mg静脉滴注,每日1次,共治疗2个月。应用放射免疫法(RIA)分别检测两组治疗前后血清LN、HA、IV-C的含量。所有数据均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验进行统计学处理。

### 2 结果

DMPS组30例HLD患者驱铜治疗8个疗程后,其反应肝纤维化程度的指标均较疗前无明显变化,经统计学检查差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。苦参素联合DMPS组31例HLD患者

基金项目:安徽省自然科学基金项目(050430803);安徽省教育厅自然科学基金项目(2006KJ070C)

经驱铜联合苦参素治疗 8 个疗程后,其血清 HA、LN、IV-C 含量均较治疗前明显降低,经统计学检验有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。

在治疗前,DMPS 组 LN、IV-C 较苦参素联合 DMPS 组显著升高,而苦参素联合 DMPS 组 HA 较 DMPS 组升高,见表 1。

表 1 两组驱铜 8 个疗程前后肝纤维化指标的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

血清肝纤维化指标	DMPS 组(30 例)			苦参素联合 DMPS 组(31 例)		
	治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值
HA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	232.10 $\pm$ 62.38	229.21 $\pm$ 63.36	0.273	274.10 $\pm$ 158.37	194.84 $\pm$ 104.13	0.000
LN/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	179.00 $\pm$ 49.43	176.11 $\pm$ 51.25	0.309	143.33 $\pm$ 28.13	129.90 $\pm$ 21.73	0.002
IV-C/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	130.28 $\pm$ 37.82	127.40 $\pm$ 40.42	0.569	115.27 $\pm$ 53.10	96.17 $\pm$ 42.58	0.001

注:配对  $t$  检验,治疗前后的差值数据 ( $\bar{x} \pm s$ ) 未在表中列示

3 讨论

肝豆状核变性 (HLD) 是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病,由于存在铜蓝蛋白合成障碍、胆汁排铜障碍、金属硫蛋白基因及其调节基因的异常以及溶酶体缺陷等生理机制异常<sup>[1,6]</sup>,导致铜在全身脏器的沉淀,而肝脏是体内铜中毒的原发靶器官和铜主要沉积的部位。近代 Deiss<sup>[7]</sup> 及 Sternlieb<sup>[8]</sup> 提出:HLD 患者随着年龄的增长,其肝脏病理生理过程主要经历以下几期:肝铜蓄积期 (I 期),肝铜饱和释放期 (II 期),肝急性损伤期 (III 期)。大多数 HLD 患者在经历 II 期后由于肝细胞大量变性坏死,多灶性肝细胞坏死可使小叶支架塌陷,被挤压的网状纤维形成纤维间隔,并向邻近肝小叶延伸,包围肝细胞形成结节,逐渐演变成坏死后期肝硬化。肝纤维化或肝硬化几乎是每一个 HLD 患者主要肝脏病理改变,HLD 患者发生肝纤维化或肝硬化具有起病隐袭,发生早等特点<sup>[9]</sup>。肝纤维化是影响慢性肝病预后的重要环节,在肝纤维化早期给与有效治疗可减慢或防止发展至肝硬化。近年来的研究发现肝纤维化血清学指标是判断各类肝病肝纤维化程度的较可靠指标。HA 是一种大分子葡萄糖多糖,血清 HA 水平随着肝纤维化病理分期的升高而升高,同时其水平随着肝组织病理炎症活动度分级的升高而升高。LA 是细胞外基质中的一种非胶原结构糖蛋白,血清 LA 可作为反映肝纤维化程度和门脉高压的指标。IV-C 是构成肝基底膜的主要成分,分布于大的胶原纤维之间,是反映间质胶原降解的指标。HA、LN 和 IV-C 与肝纤维化病变程度呈正相关,分别从不同机制、不同侧面反映肝纤维化的变化,可作为肝纤维化可靠的血清学指标,具有动态量化观察的特点,可动态观察肝硬化病情变化及作为肝硬化中西医结合治疗后观察疗效的指标<sup>[10]</sup>。近期研究表明 HLD 患者的肝纤维化指标 HA、LN、IV-C 均明显高于正常对照组<sup>[11]</sup>,本研究亦和该结论相符合。但在治疗前,DMPS 组 LN、IV-C 较苦参素联合 DMPS 组显著升高,而苦参素联合 DMPS 组 HA 较 DMPS 组升高,表明不同临床类型的 HLD 患者肝纤维化程度并不完全一致,关于这方面的问题尚需进一步研究。

本临床观察表明 DMPS 组 30 例 HLD 患者肝纤维化指标 HA、LN、IV-C 在强力驱铜治疗 8 个疗程后经统计学检验无显著性变化,这和近期文献报道的相一致<sup>[11]</sup>;提示驱铜治疗虽可减少铜离子在肝脏内沉着,有利于肝脏的恢复,但短期内不能改善肝纤维化的程度。而在强力驱铜使体内铜含量降至正常或接近正常且维持排铜治疗 1 年后肝纤维化血清学指标方可明显降低<sup>[11]</sup>。苦参素氯化钠注射液是从豆科植物苦参、苦豆子及广豆根中提取得生物碱,其主要成分为氧化苦参碱。研究表明苦参素除能调节免疫、升高白细胞外还有很好的抗肝纤维化作用。其机制为抑制肝星状细胞 (HSC) 活化、增值,抑制成纤维细胞的 PC-III 及 TGFBI 的表达,并具有抗

炎、抑制吞噬细胞释放白介素-1、白介素-6 及 TNF- $\alpha$  转化生长因子的作用,可产生直接和间接地抗肝纤维化作用<sup>[12-14]</sup>。苦参素联合 DMPS 组 31 例 HLD 患者经驱铜联合苦参素治疗 8 个疗程前后,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,具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ )。因此,单纯驱铜治疗必须持续长时间,才能使 HLD 患者的肝纤维化程度改善,但联合使用苦参素治疗使 HLD 患者的肝纤维化程度在较短期内即得到明显改善,缩短了改善病情的时间。已有大量报道表明苦参素和丹参制剂对改善慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度有显著疗效<sup>[15]</sup>,本研究表明使用苦参素联合 DMPS 驱铜治疗对 HLD 患者的肝纤维化程度也有明显的改善作用,因此,我们认为苦参素对 HLD 患者肝纤维化的治疗亦有较高的临床价值;在以后的临床工作中,我们将进一步研究丹参制剂对 HLD 患者肝纤维化指标的影响。

参考文献:

- [1] 杨任民. 肝豆状核变性 [M]. 安徽:安徽科技出版社,1995:16-156.
- [2] 朱 希. 1996-2005 年度住院肝豆状核变性患者基本情况统计分析 [J]. 安徽医药,2007,11(11):1014-5.
- [3] 罗瑞虹,杨绍基,谢俊强,等. 五项血清学指标在诊断肝纤维化中的应用和筛选 [J]. 中华内科杂志,2000,39(6):415-6.
- [4] 张顺财,贺伯明,方国汀,等. 胶原 IV 型血清检测对肝纤维化的诊断价值 [J]. 上海医科大学学报,1998,25(4):306-7.
- [5] 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):361-5.
- [6] 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,1999:531-46.
- [7] Deiss A, Lee C, Cartwright. Hemolytic anemia in Wilson's disease [J]. Ann Intern Med, 1970,73(3):413-8.
- [8] Sternlieb I, Scheinberg IH. The role of radiocopper in the Wilson's disease [J]. Lancet, 1979,77(1):138-42.
- [9] 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 [J]. 解放军医学杂志,2005,30(4):300-3.
- [10] 张振鄂,王志忠,周江华. 血清 PCIII、HA、IV-C、LN 在肝病中的临床意义 [J]. 中西医结合肝病杂志,1999,9(6):45-6.
- [11] 从时兵,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):270-1.
- [12] 蔡 雄,王国俊. 苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎临床疗效分析 [J]. 第二军医大学学报,1997,18(1):47-9.
- [13] 李 丹,王金平,张楠森. 苦参碱类生物碱的研究进展及临床应用 [J]. 中草药,1996,27(5):308-9.
- [14] 汤其强,梁秀龄,陈 曦,等. PCDNA 3.01 ATP TB 对 TX 大鼠肝铜代谢影响 [J]. 中国临床保健杂志,2008,11(2):175-7.
- [15] 张振岭. 丹参制剂在临床中的应用 [J]. 中国临床保健杂志,2006,9(5):525-6.

(收稿日期:2008-05-04)