

· 专家论坛 ·

编者按 神经系统的若干重大疾病,如帕金森病、肝豆状核变性及中风病目前尚十分无理想的治疗方法。本期邀请几位中西医结合神经内科专家针对这些疾病的中西医结合治疗和研究方向进行探讨,提出各自的思考和见解,以供读者参考。

肝豆状核变性的中西医结合治疗

杨任民



肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称 Wilson 病 (Wilson disease, WD), 发病率约 3/10 万人口, 是常染色体遗传的铜代谢障碍疾病, 属少数可以治疗的神经遗传病之一, 早期诊断和及时、确切的中西医结合治疗常可获得与健康人一样的

生活质量和寿命。本病的病因与发病机理尚未完全阐明, 主要与铜蓝蛋白合成障碍、胆道铜排泄障碍等有关。现将其治疗的进展报告如下。

1 二巯基丙醇 (BAL) 对 HLD 的治疗 1951 年 Cumings 及 Denny-Brown 先后率先创用 BAL 促进 HLD 患者尿排铜增加, 使不少 HLD 患者获得短期临床症状改善。但近年多数报道: BAL 不良反应较多, 对重症病例往往可产生急性肝功能衰竭等严重不良反应, 而排铜效果差, 故目前 BAL 已趋淘汰^[1]。

2 青霉胺 (penicillamine, PCA) 治疗 HLD 的优缺点 1956 年 Walshe 率先用 PCA 治疗 2 例 HLD, 证实尿排铜增高, 同年又追加报道 6 例, 并于 1960 年将 PCA 治疗 HLD 患者的疗效作了详细的观察和总结。此后 40 余年 PCA 一直为国内外治疗 HLD 的首选药物。但是尽管 PCA 具有尿排铜量较高的优点, 其不良反应仍然较多, 早期可发生消化道症状和过敏反应, 少数可引起白细胞或 (及) 血小板减少、溶血性贫血等。长期服用 PCA 过程中, 可影响血细胞及骨髓造血功能, 出现白细胞减少, 皮肤紫癜, 少数引起粒细胞减少、再生障碍性贫血或溶血性贫血; 部分患者可引致系统性红斑狼疮 (SLE)、重症肌无力及肾炎-肺出血综合征

(Goodpasture syndrome) 等免疫性疾病。不少患者由于不良反应而被迫停药。作者等用 PCA 治疗 128 例 HLD 住院患者, 45 例 (35.2%) 产生各种不良反应, 其中周围白细胞减少 18 例、过敏反应 12 例、皮肤紫癜 11 例及胃肠道反应 4 例。因此, 正如 Walshe (1982) 本人所言, HLD 的治疗必须期待有新的驱铜药以补充 PCA 的不足。

3 其他巯基络合剂治疗

3.1 二巯基丁二酸钠 (sodium dimercaptosuccinate, Na-DMS) 及二巯基丁二酸 (dimercaptosuccinic acid, DMSA) Na-DMS 是 1954 年中国医学科学院上海药物研究所为治疗石酸锑钾中毒而筛选出来的一种供静脉使用的金属解毒药, 并于近年制成 DMSA 口服胶囊。静脉注射 Na-DMS 1 g 后 30 min, 尿中巯基量增加约相当于注入量的 40%。4h 内 80% 排泄, 故重复注射体内无蓄积, 经尿排泄的是 Na-DMS, 证明此药在体内不参与代谢。Na-DMS 含有 2 个巯基进入体内后, 可与体内已与酶类结合的金属离子络合, 生成离解度低、毒性低的硫醇化合物 (mercaptide), 从肾脏排出, 以解除金属离子对组织的损害。

尿排铜及临床疗效: 笔者等 (1987)^[2] 用 Na-DMS 1g 静脉滴注每日 2 次, 4 周为 1 个疗程, 治疗 65 例 HLD, 尿排铜较治疗前 $(431.80 \pm 25.41) \mu\text{g}/24 \text{ h}$ 显著增高 $(920.75 \pm 88.90) \mu\text{g}/24 \text{ h}$, 52 例 (88%) 临床症状改善。1990 年作者等^[3] 又以同样方法, 6 周为 1 个疗程, 治疗 25 例 HLD 患者, 尿排铜从治疗前 $(334.28 \pm 100.48) \mu\text{g}/24 \text{ h}$ 增至治疗后的 $(783.97 \pm 392.81) \mu\text{g}/24 \text{ h}$, 18 例 (72%) 临床症状改善。

笔者等 (1988—1989) 用 DMSA 口服治疗 HLD 患者, A 组 22 例每次 2 g, 每日 2 次 (儿童减半), B 组 20 例每次 0.75 g, 每日 2 次 (儿童减半), 均以 4 周为 1 个疗程, 治疗后 A 组尿排铜为 $(1169.38 \pm 588.53) \mu\text{g}/24 \text{ h}$ 较治疗前 $(289.48 \pm 120.30) \mu\text{g}/24 \text{ h}$ 显著增高, 13 例 (59%) 临床症状改善; B 组尿排铜由治疗前

作者单位: 安徽中医学院神经病学研究所 (合肥 230061)
Tel: 0551-2816159, E-mail: yrm724120@sina.com

(289.28 ± 38.32) μg/24 h 增至 (724.52 ± 80.35) μg/24 h, 16 例 (80%) 临床症状改善。

不良反应: (1) 胃肠道反应: 如恶心、呕吐、腹胀、食欲减退等, Na-DMS 静脉滴注治疗 65 例中 9 例 (13.8%) 出现胃肠道反应; 口服 DMSA 42 例中仅 7 例 (16.6%) 出现轻度腹胀、食欲减退, 继续用药, 数天后上述症状自行消失。(2) 过敏反应: 主要表现为发热、药疹等。65 例 Na-DMS 组仅 2 例 (3.1%) 发生, 42 例 DMSA 组 2 例 (4.8%) 发生。(3) 皮肤黏膜出血: 65 例 Na-DMS 组中 14 例 (21.5%) 发生鼻衄或(及)牙龈出血, 4 例 (6%) 皮肤紫癜; 42 例 DMSA 组中 12 例 (28.6%) 鼻衄, 皮肤紫癜 2 例 (4.8%), 但均较轻, 主要为药物引致血小板减少所致, 输注血小板后迅速恢复。

3.2 二巯丙磺酸钠 (DMPS) 化学结构是 BAL 分子中的羟基 (-OH) 被磺酸基 (-SO₃Na) 取代而成, 用于治疗汞中毒。性质稳定, 毒性低于 BAL。用 S³⁵ 标记的 DMPS 皮下注射 30 min 后血浓度达高峰, 2 h 降低, 6 h 下降至 2.4%, 24 h 完全检测不出, 多次注射给药, 血浓度改变与第 1 次注射给药相同, 证明重复给药无蓄积作用, 而为保持血中药物有效浓度, 必须重复使用。DMPS 进入体内后, 其具有的 2 个巯基能将酶系统已结合的金属离子络合后自肾脏排出, 以解除金属离子对细胞酶系统的抑制作用。动物实验证明, 治疗量 DMPS 对心血管系统及肝、肾等脏器均无不良影响。

尿排铜及临床疗效: Konovalov (1957) 首先报道应用 DMPS 治疗 HLD 患者 2 例, 疗效不明显。国内赵葆询 (1964) 以 DMPS 治疗 5 例 HLD 患者, 其使用 DMPS 0.125 g, 肌肉注射, 每日 2 次, 共注射 10~50 天不等, 临床改善 3 例, 无效 2 例。

笔者等 (1990)^[4] 应用 DMPS 1 g 溶于 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中缓慢静脉滴注, 每日 1 次, 4 周为 1 个疗程, 治疗 50 例 HLD 患者, 尿排铜较治疗前平均增加 4~10 倍, 39 例 (78%) 临床症状改善。不良反应较少, 仅有 5 例出现轻度鼻衄及牙龈出血或皮疹。

3.3 三乙烯-羟化四甲胺 (triethylene tetramine dihydrochloride, TETA) 1982 年美国食品与药品管理局 (FDA) 指定 TETA 为不能耐受 PCA 治疗的 HLD 患者的专门药物。迄今, 有关 TETA 的文献多为个案报道, 因此其疗效及不良反应尚待进一步观察。

4 硫酸锌和葡萄糖酸锌 Schouwink (1961) 首先给 2 例口服 PCA 的 HLD 患者加服硫酸锌, 认为可增强前者疗效。Hoogenraad (1978—1984) 对 2 例接受硫酸锌治疗的 HLD 患者长期观察, 疗效较显著。

笔者等对 60 例 HLD 患者口服 10% 硫酸锌 10 mL, 每日 3 次, 3 周为 1 个疗程, 48 例 (80%) 症状改善; 对其中 50 例观察了治疗前后尿排铜量, 从治疗前平均 (360.84 ± 27.69) μg/24 h 增至 (515.88 ± 55.49) μg/24 h ($P < 0.01$)。另外, 对 31 例 HLD 患者口服葡萄糖酸锌观察 4 周, A 组 20 例口服 1.6 g/d, B 组 11 例口服 0.8 g/d, 结果为: A 组尿排铜均较治疗前显著增高, 而 B 组尿排铜量略增高, 差异无显著性 ($P > 0.05$)。临床症状, A 组 14 例 (70%) 改善, B 组 8 例 (72.7%) 改善。

不良反应: 60 例口服硫酸锌组中, 21 例 (35%) 在治疗过程出现一过性副反应, 其中上腹部隐痛 7 例次, 恶心呕吐及口唇发麻各 6 例次, 食欲减退 2 例次。葡萄糖酸锌 A 组 20 例中 4 例 (20%) 出现一过性恶心、呕吐、纳差及上腹部不适, B 组未出现任何不良反应。

5 中药治疗 作者根据大多数 HLD 患者具有口中臭秽、口苦口腻、便秘、舌质红、苔黄或黄腻、脉弦或弦滑等症候, 认为其主要病理机制为铜毒内聚、湿热内蕴, 故拟以清热解毒、通腑利湿之法, 并结合 HLD 的病理生理特点, 胆道为铜代谢的主要排铜途径, 以及锌与铜在体内相互拮抗、平衡作用, 选用兼具利胆、含锌量高的中药大黄、黄连、黄芩、泽泻、半支莲、鱼腥草等组成肝豆汤 (片) 治疗本病。

5.1 笔者等以口服肝豆片治疗 34 例 HLD 患者^[5], 4 周时观察, 显效 3 例 (8.82%), 好转 21 例 (61.76%), 无效 6 例 (17.65%), 恶化 4 例 (11.76%), 总有效率达 70.59%。尿排铜量显著增高。

5.2 肝豆汤对 HLD 皮肤或纤维细胞铜、锌代谢的影响 笔者等观察了 23 例不同培养条件下 HLD 的细胞 (体外培养的皮肤或纤维细胞) 中 Cu、Zn 微量元素及金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 的变化。23 例加入肝豆汤含药血清处理后细胞内 Cu 含量较处理前显著减少 ($t = 9.736, P < 0.01$); 细胞内 Zn 含量显著增加 ($t = 2.827, P < 0.01$); Cu/Zn 比值显著下降 ($t = 9.11, P < 0.01$); 含药 (肝豆汤) 血清组与空白血清组之间比较 MT 含量显著降低 ($t = 3.128, P < 0.05$)。

5.3 肝豆汤对 HLD 肝细胞铜、锌代谢的影响 观察了 14 例 HLD 和 13 例对照组 (肝癌患者) 肝细胞在 3 种不同培养条件下 Cu、Zn 含量的变化; 对照组肝细胞加入含肝豆汤的兔血清培养后, 细胞内 Cu、Zn 含量和与普通培养液对照组及空白血清对照组比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$), 说明肝豆汤对非 HLD 患者肝细胞无显著的细胞内排铜作用; 14 例 HLD 肝细胞加入含肝豆汤的兔血清后, 细胞内 Cu 含量较普通培养组

和空白血清组显著减少,细胞内 Zn 含量显著增加($P < 0.05$),Cu/Zn 比值极显著下降($P < 0.01$),说明肝豆汤对 HLD 患者肝细胞具显著细胞内排铜作用。

6 中西医结合治疗 HLD 的疗效 我院总结 1997 年 1 月—2000 年 10 月间的肝豆状核变性初次住院或再入院的患者 198 例中西医结合治疗的近期疗效和 6 个月~24 年随访结果^[6]。疗程结束时临床痊愈、显效及改善分别为 22 例(11.11%)、15 例(7.58%)及 131 例(66.16%),愈显率 18.69%,总有效率 84.85%;随访 6 个月~24 年,临床痊愈、显效率均增高,无效和恶化率也增高,而改善率下降,可见长期坚持中西医结合排铜治疗,可使大多数本病患者生活质量进一步提高,并长期存活;而少数不能坚持服药或晚期重症患者,往往病情恶化,甚至死亡。自 1976 年我院采用上述各种西药结合肝豆汤(片)治疗全国各地来诊的 HLD 患者已逾 3 000 例,其中大部分患者症状明显改

善,可恢复生活自理、学习或重返工作岗位,近期显效率 46.83%,总有效率 93.16%。

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,1995:9—28.
- 2 杨任民,鲍远程,蔡永亮,等.5 种驱铜药对肝豆状核变性患者排铜效果的比较.新药与临床 1987;6(6):341—343.
- 3 张颖冬,杨任民.二巯丁二酸胶囊对肝豆状核变性的治疗评价.新药与临床 1990;9(2):73—74.
- 4 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.中西医结合杂志 1990;10(3):134—136.
- 5 胡文彬,杨任民.肝豆片 I 号治疗肝豆状核变性临床疗效观察.中国中西医结合杂志 1998;18(1):12—14.
- 6 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.中国中西医结合杂志 2002;22(1):657—659.

(收稿:2007-05-21)

中西医结合治疗帕金森病研究思考

蔡定芳



帕金森病(Parkinson's disease, PD)也称震颤麻痹(shaking palsy),是中老年人常见的神经系统退行性疾病。主要病理特征是患者脑黑质、蓝斑及迷走神经背核等处色素细胞退行变性,多巴胺递质生成障碍,多巴胺能与胆碱能系统平衡失调。临床以静止性震颤、运动迟缓、肌张力(铅管样、齿轮样)增高及姿势反射障碍为主要临床特征。65 岁以上人群患病率约为 1%。近期北京、上海等地流行病学调查表明我国帕金森病发病率与欧美相仿。目前国际领域认为帕金森病研究难点有三,一是病因不明:基础科学研究证据显示环境暴露包括金属、杀虫剂、除草剂都会引起原发性帕金森病。二是病程的进行性进展无法阻止:帕金森病患者一旦出现临床症状,其黑质纹状体系统多巴胺神经原已经减少了 60%~80%,并且神经变性的

发病后继续加重,这是导致帕金森病临床病程进行性进展的根本原因。国际上形象地形容为:“一辆缓慢向前开动的火车”。三是对长期服用左旋多巴制剂出现的疗效递减与运动异常缺乏有效对策与措施:几乎所有帕金森病患者在服用左旋多巴制剂 3~5 年后出现疗效递减及“开关”、“剂末”现象等运动异常。有研究认为左旋多巴制剂不仅不能阻止病情的进展,甚至还可能对残存神经元产生毒性,加速帕金森病病程进展。

我们在总结近 10 多年对帕金森病研究工作的基础上通过认真分析认为:帕金森病病因探索不是中医研究强项,应该“避短”。延缓变性、减慢帕金森病病程进行性进展是中医强项,应该“扬长”。左旋多巴制剂局部替代疗法缓减症状是西医之长,补肾养肝,调节整体是中医之长,两者应该取长补短。进一步分析“实验研究有效而临床证据不足”的原因有三:一是以往国内外临床研究都以帕金森病患者 UPDRS 评分或 Webster 评分为主要疗效指标,很少甚至没有以反映帕金森病患者生活能力与病程进展的 Hoehn & Yahr 分级标准为主要疗效指标。Hoehn & Yahr 评级是目前国际上衡量帕金森病病情程度与病程进展的重要指标,我们建议今后中西医结合治疗帕金森病研究应以此分级标准或者 Hoehn & Yahr 晋级时间为主要疗效指标。二是以往帕金森病的中医药研究缺乏足够病例数

作者单位:复旦大学附属中山医院中西医结合科 复旦大学中西医结合研究所神经病学研究室(上海 200032)

Tel: 13701645937, E-mail: dingfangcai@163.com