

肝豆汤联合 DMPS 治疗对肝豆状核变性门脉血流动力学的影响

张静, 陈怀珍, 李良勇, 方向

安徽省中医院神经内科, 安徽 合肥 230031

[摘要] 目的: 观察肝豆汤联合 DMPS (二巯基丙磺酸钠) 治疗对肝豆状核变性患者门脉血流动力学指标门静脉内径 (PVD)、门静脉最大血流速度 (PVX)、脾静脉内径 (SVD)、脾静脉最大血流速度 (SVX)、门静脉血流量 (PVFV)、脾静脉血流量 (SVFV) 的影响及临床意义。方法: 将 61 例患者随机分为 3 组, A 组采用 DMPS+ 肝豆汤治疗, B 组采用肝豆汤治疗, C 组采用 DMPS 治疗, 并一律给予本院规定的低铜饮食及常规保肝治疗。分别观察治疗前后门脉血流动力学指标 PVD、PVX、SVD、SVX、PVFV、SVFV 水平变化及 24h 尿铜水平。结果: 治疗后 3 组 PVD 均缩小, 而尤其以 A 组改善明显 ($P < 0.01$); 治疗后组间比较, A 组与 B 组、C 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。治疗后 SVD 宽度 A 组、B 组与治疗前比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$); C 组治疗前后比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 治疗后 C 组与 A 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$); B 组与 A 组比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 各组治疗后 PVX、SVX 变化均不明显, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 各组 PVFV 均有显著下降, 其中以 A 组改善最为明显 ($P < 0.01$); 组间比较, 治疗后 A 组与 B 组、C 组比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 各组 SVFV 均有显著改善, 其中以 A、B 2 组改善最为明显 ($P < 0.01$); 治疗后 A 组与 C 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。治疗后各组尿铜水平 (取 6 疗程中尿铜的平均值) 均较治疗前显著改善 ($P < 0.01$), 治疗后各组组间尿铜水平比较, 差异也有显著性意义 ($P < 0.05$), 其中以 B 组最低, 与 A 组、C 组比较, 差异均有非常显著性意义 ($P < 0.01$)。结论: 肝豆汤联合 DMPS 治疗肝豆状核变性疗效确切。

[关键词] 肝豆状核变性; Wilson 病 (WD); 门脉血流动力学; 肝豆汤; DMPS (二巯基丙磺酸钠)

[中图分类号] R575.2+9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 01-0057-03

肝豆状核变性又称 Wilson 病(WD), 是一种常染色体隐性遗传病, 以儿童、青少年多发。患者体内铜自出生起即开始蓄积, 并首先损害肝脏。铜长期在肝脏及血管壁沉积, 使患者肝纤维化程度不断加重, 门脉高动力循环逐渐加重, 门脉血流动力学指标随之改变。研究发现, 本病患者存在血流动力学相关指标的改变, 通过多普勒彩超测量发现, WD 患者门脉内径增宽, 血流速度减慢, 血流量增加^[1]。本研究通过测定相关治疗前后的门脉血流动力学指标的变化, 探讨肝豆汤联合二巯基丙磺酸(DMPS)治疗对 WD 患者门脉血流动力学指标门静脉内径(PVD)、门静脉最大血流速度(PVX)、脾静脉内径(SVD)、脾静脉最大血流速

度(SVX)、门静脉血流量(PVFV)、脾静脉血流量(SVFV)的影响及临床意义。

1 临床资料

1.1 诊断标准 根据杨任民诊断标准^[2]: ①缓慢进行性震颤、肌僵直、构音障碍等锥体外系症状、体征或(及)肝症状; ②肉眼或裂隙灯下证实有特异的角膜色素环; ③血清铜蓝蛋白 $< 200 \text{ mg/L}$ 或铜氧化酶 < 0.2 活力单位; ④ 24 h 尿铜 $> 100 \mu\text{g}$; ⑤肝铜含量 $> 250 \mu\text{g/g}$ (干重)。凡完全具备上述 1~4 项者或 1 及 5 项可确诊为临床显性型 WD; 具有上述 2~4 项或 2~3 项者, 属无症状 WD 患者。

1.2 纳入标准 符合诊断标准, 肝型或脑-肝型^[3];

[收稿日期] 2013-06-25

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81102592); 安徽省自然科学基金资助项目 (编号: 10040606Q39)

[作者简介] 张静 (1981-), 女, 住院医师, 研究方向: 中西医结合防治神经系统遗传性疾病。

未经驱铜治疗的初诊患者或近半年来未经正规驱铜治疗的复诊患者。

1.3 排除标准 WD 脑型；暴发性肝衰竭、肝昏迷者；2 周内消化道出血者以及患严重心、肝、肾等疾病者；2 周内大量放腹水者；有肝移植术、脾切除术、外科分流或断流手术史者；1 周内应用过受体阻滞剂等影响血流动力学的药物者。

1.4 一般资料 61 例患者均为安徽省中医院神经内科 2011 年 7 月 15 日~12 月 20 日住院患者，男 38 例，女 23 例；发病年龄 7~40 岁，平均(17.64±6.28)岁；病程 6 月~19 年，平均(5.56±4.55)年；61 例病例均无脱落，随机分为 3 组。各组性别、年龄、病程、病情程度等一般资料经统计学处理，差异均无显著性意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

入院后一律给予本院规定的低铜饮食。

2.1 DMPS+ 肝豆汤组 (A 组) 21 例予以 DMPS 每天 20 mg/kg 加 5% 葡萄糖注射液 500 mL 静脉滴注，每天 1 次；并予补钙、补锌；肝豆汤处方：大黄 6 g，黄芩、黄连、黄柏各 10 g，穿心莲、半枝莲、萆薢各 15g。每天 1 剂，水煎取汁口服，每次 200 mL。6 天为 1 疗程，每疗程间休息 2 天，共治疗 6 疗程。

2.2 肝豆汤组 (B 组) 20 例予以肝豆汤治疗，疗程方法同上。

2.3 DMPS 组 (C 组) 20 例予以 DMPS 治疗，疗程方法同上。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 受检者空腹 12 h，静息状态下取仰卧位，由专人应用 GE- VIVID7 彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司生产)；分别于治疗前后测定 PVD、PVX、SVD、SVX，并计算 PVFV、SVFV。探头频率为 4.0 mHz，取样容积 2 mm，取样线与血流夹角 < 60°。血流量 Q 计算公式为 $Q=V_{max} \times 0.57 \times (D/2)^2 \times \pi \times 60$ 。

3.2 统计学方法 计量数据均以($\bar{x} \pm s$)表示，采用 SPSS11.5 软件进行统计分析，两样本均数比较采用 *t* 检验；多样本均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。

4 治疗结果

4.1 各组治疗前后 PVD、SVD 比较 见表 1。治疗

后 3 组 PVD 均缩小，而尤其以 A 组改善明显($P<0.01$)；治疗后组间比较，A 组与 B 组、C 组比较，差异有显著性意义($P<0.05$)。治疗后 SVD 宽度 A 组、B 组与治疗前比较，差异均有显著性意义($P<0.05$)；C 组治疗前后比较，差异无显著性意义($P>0.05$)；治疗后 C 组与 A 组比较，差异有显著性意义($P<0.05$)；B 组与 A 组比较，差异无显著性意义($P>0.05$)。

表 1 各组治疗前后 PVD、SVD 比较($\bar{x} \pm s$) mm

组别	n	PVD		SVD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	21	12.33±2.49	9.93±2.07 ^②	8.99±2.06	7.56±2.68 ^①
B组	20	12.55±2.26	10.55±1.94 ^③	8.87±1.93	7.74±1.88 ^①
C组	20	12.56±1.91	10.63±2.44 ^③	8.80±1.92	8.02±2.38 ^③

与本组治疗前比较，^① $P<0.05$ ，^② $P<0.01$ ；与 A 组比较，^③ $P<0.05$

4.2 各组治疗前后 PVX、SVX 比较 见表 2。与治疗前比较，各组治疗后 PVX、SVX 变化均不明显，差异无显著性意义($P>0.05$)。

表 2 各组治疗前后 PVX、SVX 比较($\bar{x} \pm s$) cm/s

组别	n	PVX		SVX	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	21	18.12±5.21	17.25±6.09	16.21±4.06	14.56±5.15
B组	20	18.61±4.23	18.08±5.58	15.87±4.93	14.88±2.47
C组	20	17.99±6.15	17.19±4.98	17.40±5.82	16.09±4.14

4.3 各组治疗前后 PVFV、SVFV 比较 见表 3。与治疗前比较，各组 PVFV 均有显著下降，其中以 A 组改善最为明显($P<0.01$)；组间比较，治疗后 A 组与 B 组、C 组比较，差异均有显著性意义($P<0.05$)。与治疗前比较，各组 SVFV 均有显著改善，其中以 A、B 2 组改善最为明显($P<0.01$)；治疗后 A 组与 C 组比较，差异有显著性意义($P<0.05$)。

表 3 各组治疗前后 PVFV、SVFV 比较($\bar{x} \pm s$) mL/min

组别	n	PVFV		SVFV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	21	1007.54±315.27	763.96±455.63 ^②	683.58±261.25	496±203.45 ^②
B组	20	1023.61±493.83	872.66±367.91 ^③	655.87±224.93	488±100.13 ^②
C组	20	988.69±415.56	855.36±307.89 ^③	637.40±279.82	561±161.56 ^③

与本组治疗前比较，^① $P<0.05$ ，^② $P<0.01$ ；与 A 组比较，^③ $P<0.05$

4.4 各组治疗前后 24 h 尿铜比较 见表 4。治疗后

各组尿铜水平(取6疗程中尿铜的平均值)均较治疗前显著改善($P < 0.01$), 治疗后各组组间尿铜水平比较, 差异也有显著性意义($P < 0.05$), 其中以B组最低, 与A组、C组比较, 差异均有非常显著性意义($P < 0.01$)。

表4 各组治疗前后24h尿铜比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g}/24\text{h}$

组别	n	治疗前		治疗后	
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
A组	21	291.58 ± 166.35	1236.52 ± 335.25 ^{①②}		
B组	20	273.56 ± 155.86	498.76 ± 192.74 ^①		
C组	20	267.32 ± 121.36	956.36 ± 268.25 ^{①②}		

与本组治疗前比较, ① $P < 0.01$; 与B组比较, ② $P < 0.05$

5 讨论

本院临床研究发现, 含有大黄与黄芩的肝豆灵片联合DMPS治疗能较好改善WD患者门脉血流动力学异常, 增加24h尿排铜量, 不良反应较少, 相对安全^[4]。本次研究改变服药剂型, 应用汤剂肝豆汤联合DMPS治疗WD患者, 探讨其对患者门脉血流动力学等方面的影响, 将现代医学与中医学有机的结合。

肝豆汤为安徽省中医院常用的排铜中药方, 肝豆汤主要药物组成: 大黄、黄芩、黄连、穿心莲、泽泻等药物。研究发现, 一方面生大黄可以拮抗血液中内毒素、胰高血糖素、P物质等扩血管物质的活性, 清除大量未经肝脏灭活的血管活性物质; 另一方面, 大黄具有抗肝纤维化的作用, 通过抗氧化和清除自由基, 抑制间质细胞增生和胶原的合成, 逆转肝纤维化, 从而缓解了门脉的高动力循环状态^[5]。黄芩对肝损伤具有保护作用, 其作用机制与其降酶、抗脂质过氧化反应有关^[6]。泽泻功效利水渗湿, 泄热, 用于水肿, 小便不利, 可有效缓解门脉高压状态。实验研究发现, 经泽泻治疗的肝硬化门脉高压大鼠, 门静脉及脾静脉血管内径显著收缩, 门静脉和脾静脉血流量显著降低^[7~8]。临床研究也发现, 肝硬化患者服用泽泻20天后, 门静脉及脾静脉血流量明显减少^[9]。

WD患者体内铜自出生起即开始蓄积, 并首先损害肝脏。长期肝铜蓄积, 可致弥散性肝细胞坏死和显著纤维组织增生而出现肝硬变。而肝纤维化的程度直接影响门脉血流动力学的改变。大量研究发现, 随着肝纤维化程度的加深, 对门脉及脾脉血流动力学的影响逐渐加大。WD患者门静脉、脾静脉内径均增宽;

最大血流速度均减慢; 血流量显著升高^[10]。本研究发现, WD患者治疗后3组PVD均缩小, 而尤其以肝豆汤联合应用DMPS治疗PVD改善最为明显($P < 0.01$)。单独应用DMPS治疗SVD无显著变化, 应用肝豆汤后SVD变化明显($P < 0.05$)。对于血流总量的影响, PVFV以肝豆汤联合应用DMPS治疗下降最为明显($P < 0.01$)。而SVFV水平联合用药及单独应用肝豆汤效果均较为显著($P < 0.01$)。提示在改善门脉血流动力学相关指标门脉内径、血流量方面, 肝豆汤治疗具有重要的意义。治疗后PVX、SVX水平变化均不明显($P > 0.05$), 考虑为治疗时间不足。同时, 研究发现, 肝豆汤具有良好的驱铜效果, DMPS联合肝豆汤应用后其驱铜效果明显增强($P < 0.01$)。

[参考文献]

- [1] 张静, 蔡永亮, 陈怀珍, 等. 不同证型肝豆状核变性患者的门脉血流动力学改变[J]. 新中医, 2013, 45(1): 84-86.
- [2] 杨任民. 肝豆状核变性诊断与治疗的进展[J]. 中华医学杂志, 1998, 22(2): 69-70.
- [3] 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: 550-552.
- [4] 徐国存, 张静, 陈怀珍. 肝豆灵对肝豆状核变性门脉血流动力学的影响[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(3): 20-21.
- [5] 张杰, 屈燧林, 王剑勤. 大黄素对血管紧张素刺激人肾成纤维细胞增殖胶原表达的抑制效应研究[J]. 四川医学, 2002, 23(11): 1114-1117.
- [6] 王超云, 傅风华, 田京伟, 等. 黄芩苷对化学性肝损伤的保护作用[J]. 中草药, 2005, 36(5): 730-734.
- [7] 冯志杰, 姚希贤. 泽泻对肝硬化门脉高压大鼠离体血管的扩张效应[J]. 中华实用医学, 2000, 2(6): 7-8.
- [8] 冯志杰, 姚希贤. 泽泻对肝硬化门脉高压大鼠血流动力学的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(4): 218-220.
- [9] 刘素丽, 冯志杰, 吕艳春, 等. 泽泻对肝硬化门脉高压血流动力学影响的临床研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(2): 119-120.
- [10] 张静, 蔡永亮, 陈怀珍. 肝豆状核变性门脉血流动力学指标与中医证候学相关性研究[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(11): 17-19.

(责任编辑: 骆欢欢)