

· 临床 ·

## 基于TE技术探讨肝豆灵联合短期驱铜治疗对Wilson病 肝纤维化的临床疗效

张宇<sup>1</sup>, 汪美霞<sup>2,3\*</sup>, 张静<sup>2</sup>, 赵倩<sup>1</sup>, 张梦<sup>1</sup>, 陈一民<sup>1</sup>, 李中磊<sup>1</sup>

(1. 安徽中医药大学 研究生院, 合肥 230038; 2. 安徽中医药大学 第一附属医院, 合肥 230031;  
3. 新安医学教育部重点实验室, 合肥 230038)

**[摘要]** 目的:通过对瞬时弹性成像技术(TE)检测参数联合分析,探讨肝硬度值(LSM)与无创血清学模型天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数(APRI)评分、基于4因子的肝纤维化指数(FIB-4)及肝纤维化血清学指标透明质酸(HA)、IV型胶原(CIV)、层黏连蛋白(LN)及Ⅲ型前胶原N端肽(PⅢNP)检测Wilson病肝纤维化程度的相关性,探讨肝豆灵(GDL)对其干预研究,以期GDL治疗Wilson病(WD)患者肝纤维化的临床疗效提供参考。方法:系统回顾性收集76例WD患者,统计治疗前LSM与肝纤维化血清学指标(HA、PⅢNP、CIV、LN)水平及无创血清学模型(APRI评分、FIB-4指数),采用Pearson相关性检验分析探讨LSM与肝纤维化血清学指标HA、CIV、LN、PⅢNP及无创血清学模型APRI评分、FIB-4指数的相关性。根据治疗方案将76例WD患者分为观察组(40例)和对照组(36例),对照组给予二巯丙磺钠(DMPS)治疗,观察组在西医治疗基础上加用中药肝豆灵片,共6个疗程(8d为1个疗程)。评估肝豆灵干预治疗对HA、PⅢNP、CIV、LN、LSM及APRI、FIB-4的影响。结果:HA、CIV、LN、PⅢNP、APRI、FIB-4与肝脏硬度LSM呈正相关( $r=0.517, 0.438, 0.281, 0.457, 0.778, 0.847, P<0.01$ )。与治疗前比较,观察组患者血清HA、CIV、LN、PⅢNP水平明显下降( $P<0.05, P<0.01$ );对照组治疗后HA、CIV、LN水平明显降低( $P<0.05$ ),血清PⅢNP水平差异无统计学意义。两组患者LSM、FIB-4指数、APRI评分均明显降低( $P<0.05, P<0.01$ );组间比较,与对照组治疗后比较,观察组LSM、FIB-4、APRI、HA、PⅢNP水平明显降低( $P<0.05, P<0.01$ );CIV、LN差异无统计学意义。结论:LSM联合血清HA、PⅢNP、CIV、LN及无创血清学模型(FIB-4指数、APRI评分)可有效地反映WD肝纤维化程度,通过联合模型能够提高对WD患者肝纤维化疾病严重程度判断的准确性。同时,在西医驱铜治疗基础上,联合中药肝豆灵可显著改善WD患者的肝功能及肝纤维化程度,发挥抗肝纤维化作用。

**[关键词]** 肝纤维化; 肝豆灵; 瞬时弹性成像技术; 肝硬度值; 肝纤维血清学指标

**[中图分类号]** R242;R969.4;R256.4;R856.5;R2-031;R742.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)13-0123-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221394

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220321.1602.026.html>

**[网络出版日期]** 2022-03-22 15:17

### Clinical Efficacy of Gandouling Combined with Short-term Decoppering on Hepatic Fibrosis of Wilson's Disease Based on Transient Elastography

ZHANG Yu<sup>1</sup>, WANG Meixia<sup>2,3\*</sup>, ZHANG Jing<sup>2</sup>, ZHAO Qian<sup>1</sup>,  
ZHANG Meng<sup>1</sup>, CHEN Yiming<sup>1</sup>, LI Zhonglei<sup>1</sup>

(1. Department of Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China;

2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

3. Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Hefei 230038, China)

**[收稿日期]** 2021-10-28

**[基金项目]** 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-NB001);国家自然科学基金项目(81973825, 82104783);安徽省青年领军后备人才项目

**[第一作者]** 张宇,在读硕士,从事锥体外系疾病临床研究, E-mail:2464083291@qq.com

**[通信作者]** \*汪美霞, 硕士, 主任医师, 从事中西医结合锥体外系、脑血管病的诊治工作, Tel: 0551-62838522, E-mail: meixiawang96@sina.com

**[Abstract] Objective:** To explore the accuracy of clinical common serum fibrosis indexes hyaluronic acid (HA), type IV collagen (CIV), laminin (LN), and type III procollagen peptide (P III NP), in combination with liver stiffness measurement (LSM, measured by transient elastography) and non-invasive markers of fibrosis aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) in the prediction of the hepatic fibrosis of Wilson's disease (WD) and to observe the clinical effect of Gandouling (GDL). **Method:** The data of 76 WD patients were collected and the LSM, serum fibrosis indexes (HA, P III NP, CIV, LN), APRI, and FIB-4 before treatment were recorded. The correlation of LSM with serum fibrosis indexes, APRI, and FIB-4 was discussed via Pearson's correlation analysis. According to the therapeutic schemes, patients were classified into the control group (36 cases) and treatment group (40 cases). Patients in control group were treated with sodium dimercaptopropylsulfonate (DMPS), while those in the treatment group received GDL in addition to the western medicine therapy. The treatment lasted 6 courses (8 days/course) and the influence of GDL on the indicators was evaluated. **Result:** HA, CIV, LN, P III NP, APRI, and FIB-4 were in positive correlation with LSM ( $r=0.517, 0.438, 0.281, 0.457, 0.778, 0.847, P<0.01$ ). HA, CIV, LN, and P III NP in the treatment group were lower after treatment than before treatment ( $P<0.05, P<0.01$ ). HA, CIV, and LN in the control group were lower after treatment than before treatment ( $P<0.05, P<0.01$ ), and P III NP showed no significant difference. LSM, FIB-4, and APRI in both groups decreased after treatment ( $P<0.05$ ). After treatment, LSM, FIB-4, APRI, HA, and P III NP in the treatment group were lower than those in the control group ( $P<0.05, P<0.01$ ), but CIV and LN demonstrated no significant difference from the control group. **Conclusion:** LSM in combination with serum fibrosis indexes (HA, P III NP, CIV, LN), FIB-4, and APRI can help accurately identify the level of the hepatic fibrosis in WD. Moreover, on the basis of decoupling by western medicine, GDL can significantly improve the liver function and hepatic fibrosis of WD patients.

**[Keywords]** hepatic fibrosis; hepatolenticular degeneration; Gandouling; transient elastography; liver stiffness measurement; serum fibrosis index

肝豆状核变性(又称Wilson病,WD)是一种由致病基因ATP7B突变引起的铜代谢障碍的罕见常染色体隐性疾病<sup>[1-3]</sup>。肝脏是铜代谢的主要器官,且铜转运ATP酶的表达水平最高,因此肝脏损害通常是WD患者最早和最常见的症状表现<sup>[2-5]</sup>。既往研究表明,WD患者的肝硬化患病率约为34%,而肝硬化及其并发症是导致WD患者死亡的主要原因<sup>[6-7]</sup>。因此,重视早期干预WD肝纤维化进程对于改善肝功能及预防和治疗肝硬化具有重要的临床意义。

近年来,研究发现安徽中医药大学第一附属医院院内制剂肝豆灵具有通腑利尿、利胆排铜和化痰祛瘀、活血散结的作用<sup>[8]</sup>。数10年的临床应用验证,肝豆灵在排铜和保护肝脏方面具有一定的效果<sup>[9]</sup>,但是对其的抗肝纤维化效果还未有系统报道。目前,肝穿刺活体组织检查(肝活检)虽是评估肝纤维化的金标准<sup>[10]</sup>,但因其有创伤性,在临床上难以被患者及其家属接受。而近年来无创肝纤维化诊断技术已成为国内外研究的热点。其中,瞬时弹性成像技术(TE)已成为肝纤维化诊断中越来越常用的理想的临床非侵入性手段<sup>[11-12]</sup>。前期研究表明

TE所得肝硬度值肝硬度值(LSM)联合天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数(APRI)评分和基于4因子的肝纤维化指数(FIB-4)的联合诊断模型可弥补单项指标的不足,明显提高肝纤维化及肝硬化的诊断率<sup>[13-16]</sup>。然而,无创肝纤维化联合诊断模型用于监测WD肝纤维化的研究较少。故本研究在综合总结前人研究基础上,探讨基于TE技术联合模型的相关性,进一步动态监测和评估治疗前后WD肝纤维化水平的变化,使得疗效评价更具说服力和准确性,以期进一步评估中成药肝豆灵抗肝纤维化效果,旨在为治疗WD肝纤维化提供临床经验及参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性收集分析2019年6月至2020年9月安徽中医药大学第一附属医院脑病科WD住院患者76例,所有病例分为观察组和对照组。观察组共40例,男性22例、女性18例,年龄11~36岁,平均(22.22±7.72)岁,病程2~35个月,平均(21.36±10.87)月。对照组共36例,男性18例、女性18例,年龄12~36岁,平均(24.94±7.49)岁,病程1~35月,平均(21.08±11.04)月。两组病例的基本资料

对比差异无统计学意义,资料具有可比性。本试验经安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会

批准及审核(批号2021MCZQ07),所有受试者或监护人同意参加临床研究并签署知情同意书。见表1。

表1 两组患者治疗前基本资料比较

Table 1 Comparison of basic data of two groups of patients before treatment

组别	例数/例	年龄( $\bar{x}\pm s$ )/年	性别(男/女)/例	病程( $\bar{x}\pm s$ )/月
观察组	40	22.22±7.72	22/18	21.36±10.87
对照组	36	22.44±7.49	18/18	21.08±11.04

组别	K-F环(是/否)	天冬氨酸氨基转移酶(AST, $\bar{x}\pm s$ )/U·L <sup>-1</sup>	丙氨酸氨基转移酶(ALT, $\bar{x}\pm s$ )/U·L <sup>-1</sup>	血小板(PLT, $\bar{x}\pm s$ )(×10 <sup>9</sup> )/个/L
观察组	36/4	38.39±19.21	46.16±21.61	136.58±18.57
对照组	33/3	38.50±19.15	46.03±21.73	136.20±18.62

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 WD西医诊断标准** 参照2008年中华医学会神经病学分会神经遗传学组制定的《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》<sup>[17]</sup>:根据神经精神症状和(或)原因不明的肝脏损害,伴有铜蓝蛋白(CP)<200 mg·L<sup>-1</sup>,和(或)24 h尿铜(u-Cu)≥100 μg,和(或)肝铜>250 μg·g<sup>-1</sup>(肝干质量),K-F环阳性即可诊断<sup>[18]</sup>;如果K-F环阴性或铜蓝蛋白正常,则根据ATP7B基因检测确定患者的2条染色体均携带ATP7B基因致病变异等明确诊断。

**1.2.2 WD中医诊断标准** 参考《中医对肝豆状核变性病因病机及辨证论治的探索》<sup>[8]</sup>,言语謇涩,肢体抖动,屈伸不利,表情呆板,反应迟钝,泛恶流涎,胸脘痞满,纳呆便秘,胁下积块,触按疼痛,肌肤甲错,舌质黯淡或有瘀斑,苔薄腻,脉弦滑。

**1.2.3 WD肝纤维化诊断标准** 临床上,患有慢性肝病的患者可经由肝活检确定是否为肝纤维化,若纤维化程度至F2及以上,即可确诊<sup>[19]</sup>。未行肝活检的病患,可经由血清无创诊断模型[磁共振小肠成像(MRE)、二维剪切波弹性成像(2D-SWE)、FIB-4或APRI]联合TE的方法进行诊断,若其达到肝脏纤维化硬度值,即LSM≥7.0 kPa可确诊为肝纤维化<sup>[20]</sup>。

**1.3 纳入标准** ①符合WD西医诊断标准;②符合WD中医诊断标准;③同时符合肝纤维化诊断标准;④所有患者均为初诊或未规范性治疗;⑤患者和(或)其监护人知情同意。

**1.4 排除标准** ①孕妇及哺乳期妇女;②合并严重的精神行为障碍者;③合并有非酒精性脂肪性肝病和(或)脂肪性肝炎、自身免疫性肝病、乙型肝炎肝病或其他不明因素等引起的肝脏损害;④肝硬化失代偿期,合并有食管胃底静脉曲张血管出血、腹水等;⑤无症状的WD患者。

**1.5 治疗方法** 两组患者均予以低铜高蛋白饮食,对照组使用二巯丙磺钠(DMPS,上海禾丰制药有限

公司,国药准字H31021514)治疗,将DMPS按20 mg·kg<sup>-1</sup>剂量溶于5%葡萄糖溶液250 mL或500 mL,缓慢静滴,1次/d,静滴6 d,间歇期为2 d,补充10%葡萄糖酸钙20 mL,1次/d,共6个疗程。观察组在西医治疗基础上加予以肝豆灵(安徽中医药大学第一附属医院院内制剂,批号皖药制字Z20050071,由大黄、黄连、丹参、莪术、鸡血藤、郁金、姜黄组成,0.3 g/片),每次1.5 g,3次/d,共6个疗程。

**1.6 观察指标及疗效判断** LSM:治疗前后使用FT-C-011-1001型肝脏瞬时弹性成像仪(无锡海斯凯尔医学技术有限公司,M型探头)检测患者LSM。检测前患者空腹至少2~3 h,嘱患者摆好体位,取仰卧位,右手臂抬高枕于头后,充分暴露待检查肝右叶的肋间隙区域;选取右腋前线至腋中线间第7、8、9肋间,探头(已涂耦合剂)进行定位,尽量避开肝内大血管等组织,使其垂直于肝实质处的浅表皮肤,稍加压使压力指示条在绿色区域。有效数据为四分位间距与中位数的比值(IQR/M)<10%,取10次检测成功的数据的平均值作为肝脏硬度检测的最终结果,即LSM(kPa)。

无创血清诊断模型:①APRI评分,以AST和PLT比值指数,即APRI作为肝硬化的评估依据,公式为APRI=(AST/ULN)×100/PLT×(10<sup>9</sup>个/L)<sup>[21]</sup>。②FIB-4指数,以FIB-4指数作为WD患者肝纤维化的诊断和分期,公式为FIB-4=(患者年龄×AST)/(PLT×√ALT)<sup>[22]</sup>。

实验室检测:用药前后清晨空腹静脉采血,移入真空枸橼酸钠抗凝管、离心(2 000~4 000 r·min<sup>-1</sup>,5~10 min,离心半径10 cm)、分离待测,由安徽中医药大学第一附属医院完成。血清肝纤维化指标检测,透明质酸(HA)、IV型胶原(CIV)、层黏连蛋白(LN)、III型前胶原N端肽(PⅢNP),采用磁微粒化学发光法检测,HA、CIV、LN、PⅢNP试剂盒购自郑州安图生物工程股份有限公司,批号分别为

20190409、20190412、20190427、20190407;血清酶学指标检测,ALT、AST采用乳酸脱氢法检测,试剂盒购自贝克曼库尔特实验系统(苏州)有限公司,批号分别为AUZ9248、AUZ8788;PLT采用固相凝固法,试剂盒购自希森美康株式会社,批号A1042。

**1.7 不良反应及安全性评价** 主要监测有无肝功能继发性损害、转氨酶升高,白细胞及血小板减少,有无过敏、皮肤瘙痒、有无恶心呕吐等胃脘部不适及神经系统症状加重等。

**1.8 统计学处理** 采用SPSS 23.0统计软件分析,计量采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;同组治疗前后比较采用配对 $t$ 检验;计数资料采用例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;使用Pearson相关性检验

分析LSM与血清HA、CIV、LN、PⅢNP及无创血清模型APRI评分、FIB-4指数的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 LSM与血清HA、CIV、LN、PⅢNP及APRI、FIB-4的相关性结果** Pearson相关分析结果显示,76例WD患者HA、CIV、LN、PⅢNP的平均表达水平分别为 $(203.21\pm 83.87)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $(113.92\pm 23.50)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $(139.67\pm 18.82)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $(20.68\pm 8.36)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。其LSM值为 $(12.69\pm 4.86)\text{kPa}$ 。LSM与FIB-4( $r=0.847, P<0.01$ )、APRI( $r=0.778, P<0.01$ )、HA( $r=0.517, P<0.01$ )、CIV( $r=0.438, P<0.01$ )、LN( $r=0.281, P<0.01$ )、PⅢNP呈正相关( $r=0.457, P<0.01$ )。见图1。

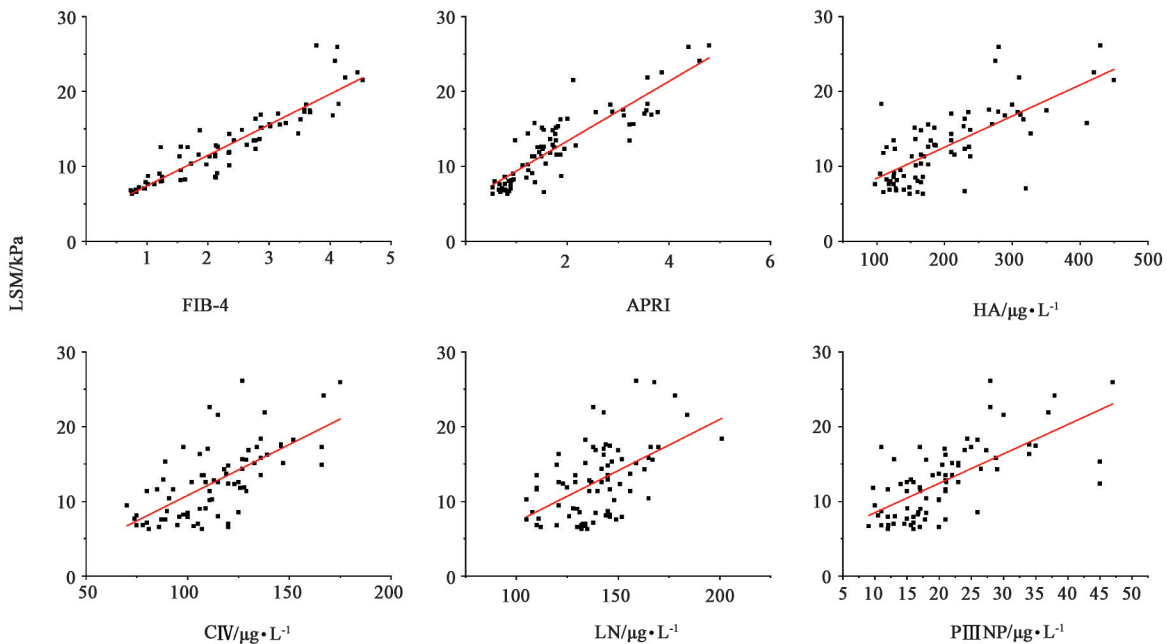


图1 LSM与HA、CIV、LN、PⅢNP及APRI、FIB-4的相关性

Fig. 1 Correlation between LSM and erum fibrosis index HA, CIV, LN, PⅢNP and APRI, FIB-4

**2.2 两组患者LSM及APRI、FIB-4结果比较** 治疗前两组间LSM及APRI、FIB-4差异无统计学意义。与本组治疗前比较,两组患者LSM及APRI、FIB-4均明显降低( $P<0.05, P<0.01$ )。与对照组治疗后比较,观察组患者LSM显著降低( $P<0.01$ ),APRI、FIB-4明显降低( $P<0.05$ )。见表2。

**2.3 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标水平比较** 与本组治疗前比较,观察组HA、LN、PⅢNP、CIV水平均显著下降( $P<0.01$ ),对照组HA、LN、CIV水平均显著下降( $P<0.01$ ),而PⅢNP水平差异无统计学意义。与对照组治疗后比较,观察组HA、PⅢNP水平显著降低( $P<0.01$ ),LN、CIV水平比较差异无统计学意义。见表3。

表2 两组患者治疗前后LSM数值及APRI评分、FIB-4比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of LSM value and APRI score, FIB-4 before and after treatment between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	LSM/kPa	FIB-4	APRI评分/分
观察组	40	治疗前	12.75±4.24	2.31±1.01	1.84±1.03
		治疗后	9.18±1.25 <sup>2,4)</sup>	0.88±0.36 <sup>2,3)</sup>	0.89±0.25 <sup>1,3)</sup>
对照组	36	治疗前	12.64±4.56	2.29±1.19	1.83±1.08
		治疗后	11.76±1.62 <sup>2)</sup>	1.29±0.31 <sup>1)</sup>	1.12±0.26 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup> $P<0.05$ ,<sup>4)</sup> $P<0.01$ (表3同)

**2.4 不良反应发生情况** 观察组不良反应共发生3例(7.5%),其中肝功能损害加重1例,胃肠道反应2例,仅表现为轻微腹泻,未予特殊处理后自行缓

表3 两组患者治疗前后肝纤四项指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	HA	LN	PⅢNP	CIV
观察组	40	治疗前	203.58±83.18	139.06±19.10	20.87±7.67	113.70±23.61
		治疗后	67.63±21.40 <sup>2,4)</sup>	73.80±20.95 <sup>2)</sup>	13.53±3.73 <sup>2,3)</sup>	75.90±21.43 <sup>2)</sup>
对照组	36	治疗前	203.34±83.32	139.82±18.85	21.02±7.20	113.62±23.72
		治疗后	81.64±26.57 <sup>2)</sup>	73.77±20.49 <sup>2)</sup>	20.95±7.12	76.71±21.17 <sup>2)</sup>

解;对照组不良反应5例(13.89%),其中肝功能损害加重2例,胃肠道反应3例;两组差异无统计学意义。

### 3 讨论

由于肝脏是铜代谢的中心器官,而肝纤维化是铜代谢障碍引起的最基本的肝脏病理变化<sup>[5]</sup>,肝纤维化是WD患者的最常见表现,是进展至肝硬化的必经阶段<sup>[23-24]</sup>。WD肝纤维化是由于铜代谢障碍导致过多的铜蓄积于肝脏而引起细胞外基质大量沉积的修复反应<sup>[25]</sup>,是不完全可逆的肝脏病理变化过程,是导致肝硬化、肝癌的必经阶段,严重影响了WD患者的生存质量<sup>[26]</sup>。而肝星状细胞(HSC)活化正是肝纤维化的关键,也是细胞外基质(ECM)的主要来源<sup>[27]</sup>。对于WD的抗肝纤维化治疗,目前西药用于抗WD肝纤维化治疗的报道尚少见,中医药对于治疗WD肝纤维化有其独到优势<sup>[28-30]</sup>。从中医药的现代药理学来看,中医药可经由多种途径于不同水平抗WD肝纤维化,如改善铜代谢、调节ECM合成或降解、抑制HSC活性。

近年来,安徽中医药大学第一附属医院WD研究组所创的肝豆灵在治疗WD方面取得了显著性疗效。该方主要组成有大黄、黄连、丹参、莪术、鸡血藤、郁金、姜黄等中药。经过大量的基础和临床研究,证实了其确切地排铜、对临床症状和肝功能的改善及抗肝纤维化的作用<sup>[31-33]</sup>。对于肝豆灵抗肝纤维化的研究,既往的实验结果也均得以证实。张娟等<sup>[34]</sup>认为肝豆灵可明显抑制铜负荷肝纤维化模型大鼠肝细胞p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路下游因子转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )、血小板源性生长因子(PDFG)的表达。陈永华等<sup>[35]</sup>认为肝豆灵具有清热解毒排铜、化痰通腑的功效,其可改善WD模型小鼠的肝损害,表明肝豆灵可抑制肝细胞自噬、凋亡,以达到保肝的作用。马守亮等<sup>[36]</sup>以多烯磷脂酰胆碱联合肝豆灵治疗肝型WD,研究发现联合肝豆灵治疗后ALT、AST、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)等血清指标较对照组显著下降,分析得出肝豆灵具有改善WD患者肝功能的作用。沈斌等<sup>[37]</sup>通过基因技术及血清肝功能指标,发现经肝

豆灵治疗后WD模型大鼠的肝功能明显改善,同时结果显示肝豆灵组的WD模型大鼠肝组织miRNA-122水平高表达,分析认为肝豆灵可通过上调肝组织miRNA-122的表达以此达到保护WD模型大鼠肝脏及干预肝纤维化的作用。王艳昕等<sup>[38]</sup>通过对84例WD患者的治疗观察,经肝豆灵治疗后的患者的血清肝纤维化指标HA和PⅢNP水平显著降低,可认为肝豆灵可能通过调节HA和PⅢNP水平,从而起到抗WD肝纤维化的疗效。

目前,肝穿刺活体组织检查(肝活检)仍是评估肝脏坏死、炎症和纤维化程度的“金标准”,但因其是一种有创伤性的检查,且其成本较高和存在一定的风险,在临床中不易被患者接受<sup>[10]</sup>;同时因其仅取样肝脏的部分组织,存在一定的局限性和非特异性,无法实现动态检查要求。近些年来无创肝纤维化诊断方法已成为临床诊断的首选,如TE技术、无创血清模型FIB-4、APRI及血清学肝纤四项HA、LN、PⅢNP、CIV等肝纤维化检测在临床应用广泛。临床上常用的纤维化血清标志物(如HA、PⅢNP、CIV、LN)的监测和定量虽具有普遍性(>95%)和重复性好等优点,但其较易受外界因素干扰,不足以准确反应肝纤维化程度<sup>[39]</sup>。血清纤维化指标的量化代表了一种“生物学”方法,与基于弹性成像技术测量肝脏硬度LSM的“物理方法”相反,两者相互补充。瞬时弹性成像技术(TE)因具有快速、便捷、无创等特点,已成为肝硬化诊断中越来越常用的非侵入性方法<sup>[10]</sup>,其所测定的LSM成为肝纤维化的临床辅助诊断手段理想指标<sup>[12]</sup>。大量研究证实肝脏纤维化程度与LSM呈正相关,即肝脏纤维化程度越重,LSM值越高<sup>[40-42]</sup>。另外,APRI和FIB-4对肝硬化诊断具有较高的临床应用价值,可用于评估肝纤维化程度<sup>[43-44]</sup>。有研究发现APRI和FIB-4在检测肝纤维化方面只具有中等甚至更低的诊断价值,未能展示出较高的诊断效能;但TE较无创血清学模型APRI评分和FIB-4指数评估及诊断非WD患者肝纤维化效能高,联合诊断模型可明显提高诊断率<sup>[13-16]</sup>。现代研究表明LSM对于预估慢性肝病肝

纤维化分期均有较好的诊断价值,对于进展期肝纤维化及肝硬化灵敏度和特异性更具有临床意义<sup>[45]</sup>。目前LSM其应用在WD的肝纤维化的报道尚罕见。本研究发现,LSM检测可有效地反映肝纤维化水平和动态变化。研究结果显示,对WD肝纤维化患者行LSM检测,并对其结果进行统计分析,其指标值与HA、CIV、LN、PⅢNP、APRI、FIB-4呈正相关。

因此,联合LSM检测可更有效地诊断WD肝纤维化水平,有利于对病情进行综合分析判断,能够及时有效地对WD肝纤维化患者进行早期干预及对肝豆灵抗肝纤维化疗效有效评价。联合肝豆灵治疗后LSM、APRI、FIB-4改善明显。同时,肝纤维化相关血清指标(HA、LN、PⅢNP、CIV)均得到显著改善,因此,LSM、APRI、FIB-4、HA、LN、PⅢNP、CIV可作为评估治疗WD肝纤维化疗效的无创性指标。本研究结果表明联合肝豆灵治疗可明显改善肝功能及肝纤维化程度,一方面,短期大量游离铜排出体外,可减轻肝脏负荷,迅速逆转肝损害;另一方面,肝豆灵的保肝、抗肝纤维化的效果可迅速逆转肝纤维化。在不良反应及安全性分析方面,两组反应均较轻微,观察组不良反应共发生3例(7.5%);对照组不良反应5例(13.89%),肝功能损害加重2例,胃肠道反应3例;两种方案差异无统计学意义。

综上,肝豆灵联合DMPS综合驱铜治疗WD患者,具有显著改善肝脏功能、排铜保肝疗效以及缓解肝脏纤维化的进程,并且药物安全性好,无严重不良反应,可作为WD肝纤维化患者的首选治疗方案。另外在本研究虽证实了LSM与血清学指标及APRI、FIB-4有较好的相关性,且可动态观察和评价疗效,可有效提高评估肝纤维化程度的准确性,但并未证明联合诊断模型能提高WD的诊断效能。且所调查的病例均为住院患者,疗程相对较短,其相关指标(如LN、CIV、PⅢNP等)的观察为短期性,缓解效果不明显可能与疗程长短有关;此外,样本容量的局限和缺失长期调查记录,给统计学带来一定的不确定性。特别要注意的是,文中所提及的所有无创肝纤维化检查仍无法完全替代肝活检病理检查作为诊断的首要选择,故对无创检查单独或联合诊断模型仍无法确定是否存在肝纤维化但临床症状较明显的患者,仍需行肝穿刺活体组织检查。在后续研究中,仍需注重对案例的筛选和追踪调查。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] BANDMANN O, WEISS K H, KALER S G. Wilson's disease and other neurological copper disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 103-113.
- [2] CZIONKOWSKA A, LITWIN T, DUSEK P, et al. Wilson disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 21.
- [3] 钱南南, 杨文明, 魏涛华, 等. 肝豆状核变性伏毒阻络病因病机探要 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*: 1-9 [2022-04-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220322.1309.014.html>.
- [4] ASADI POOYA A A, ESLAMI N S, HAGHIGHAT M. Wilson disease in southern Iran [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2005, 16(2): 71-74.
- [5] LIN L J, WANG D X, DING N N, et al. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: An experience over 28 years with 133 cases [J]. *Neurol Res*, 2014, 36(2): 157-163.
- [6] MARENCO A, ROSSO C, BUGIANESI E. Liver cancer: Connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis [J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 103-117.
- [7] ASRANI S K, DEVARBHAVI H, EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 151-171.
- [8] 杨文明, 韩辉, 鲍远程, 等. 中医对肝豆状核变性病因病机及辨证论治的探索 [J]. *北京中医药大学学报: 中医临床版*, 2012, 19(4): 6-9.
- [9] 张波, 江婷战, 王晓旻, 等. 肝豆灵及谷胱甘肽口服治疗肝豆状核变性临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2010, 19(5): 760-761, 763.
- [10] 夏春华. 彩色多普勒超声结合三维超声诊断胎儿宫内窘迫的临床价值分析 [J]. *中国超声医学杂志*, 2013, 29(2): 158-160.
- [11] WANG L, ZHU M, CAO L, et al. Liver stiffness measurement can reflect the active liver necroinflammation in population with chronic liver disease: A real-world evidence study [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2019, 7(4): 313-321.
- [12] 胡庆刚, 王殷秋, 郜玉峰, 等. PLT/GGT 比值对慢性HBV感染者肝纤维化的无创诊断价值 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(10): 1568-1571.
- [13] DENG H, QI X, PENG Y, et al. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, and King Scores for diagnosis of esophageal varices in liver cirrhosis: A retrospective study [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21(42): 3961-3977.
- [14] FARID K, OMRAN M M, FARAG R E, et al. Development and evaluation of a novel score for prediction of large oesophageal varices in patients with hepatitis c virus-induced liver cirrhosis [J]. *Br J*

- Biomed Sci, 2017, 74(3): 138-143.
- [15] 张孝盈, 钱静, 李萍, 等. 无创方法诊断慢性乙型肝炎病毒携带者肝纤维化的临床价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(5): 332-336.
- [16] 石荣亚, 甄真, 陈宇萍, 等. Fibroscan、APRI、FIB-4对肝纤维化及肝硬化的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(23): 5719-5721.
- [17] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经遗传病学组, 中山大学附属第一医院神经科. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2008, 41(8): 566-569.
- [18] FERENCI P, CACA K, LOUDIANOS G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease[J]. Liver Int, 2003, 23(3): 139-142.
- [19] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [20] 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用共识专家委员会. 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015年)[J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2015, 7(2): 12-19.
- [21] WAI C T, GREENSON J K, FONTANA R J, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38(2): 518-526.
- [22] STERLING R K, LISSÉN E, CLUMECK N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection[J]. Hepatology, 2006, 43(6): 1317-1325.
- [23] XIE J J, WU Z Y. Wilson's disease in China [J]. Neurosci Bull, 2017, 33(3): 323-330.
- [24] TRÉPO C, CHAN H L, LOK A. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2014, 384(9959): 2053-2063.
- [25] 王思为, 蓝天, 郑芳, 等. 衢枳壳提取物对CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化小鼠肝脏炎症及NF-κB/NLRP3炎症体通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1474-1479.
- [26] HUANG Y, DENG X, LIANG J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis [J]. Exp Cell Res, 2017, 352(2): 420-426.
- [27] KHOMICH O, IVANOV A V, BARTOSCH B. Metabolic hallmarks of hepatic stellate cells in liver fibrosis[J]. Cells, 2019, 9(1): 24.
- [28] 张静, 方媛, 崔圣伟, 等. 肝豆汤联合二巯丙磺酸钠对湿热内蕴型肝豆状核变性患者的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 190-194.
- [29] 何望生, 杨文明, 汪瀚, 等. 肝豆灵汤改善痰瘀互结型Wilson病患者肝脏功能的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(8): 105-111.
- [30] 王铮, 孙明瑜. 基于网络药理学的茵陈五苓散防治肝纤维化机制研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(19): 2843-2849.
- [31] 汤其强, 杨任民, 韩咏竹, 等. 肝豆汤对肝豆状核变性皮肤成纤维细胞模型铜代谢的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(1): 24-25.
- [32] 胡文彬, 杨任民. 肝豆片 I 号对肝豆状核变性患者胆汁微量元素影响的前瞻性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(7): 507-509.
- [33] 杨任民, 韩咏竹, 任明山, 等. 中药治疗肝豆状核变性107例疗效观察[J]. 中医杂志, 1993, 34(11): 676-679.
- [34] 张娟, 鲍远程, 谢道俊, 等. 肝豆灵对铜负荷肝纤维化模型大鼠肝组织中转化生长因子β<sub>1</sub>、血小板源性生长因子表达的影响[J]. 甘肃中医药大学学报, 2019, 36(4): 1-5.
- [35] 陈永华, 杨文明, 江海林, 等. 肝豆灵片对硫酸铜模拟铜负荷诱导TX小鼠原代肝细胞凋亡的影响[J]. 中成药, 2019, 41(3): 672-675.
- [36] 马守亮, 蔡永亮, 徐磊, 等. 多烯磷脂酰胆碱联合肝豆灵片治疗肝型肝豆状核变性32例[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(3): 207-208.
- [37] 沈斌, 鲍远程, 蒋怀周, 等. 肝豆灵对Wilson病模型大鼠肝组织miRNA-122表达的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(6): 50-53.
- [38] 王艳昕, 周导, 鲍远程, 等. 肝豆灵联合驱铜治疗对肝豆状核变性肝纤维化疗效及其血清学指标的影响[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(8): 694-697.
- [39] DENG Y, ZHAO H, ZHOU J, et al. Complement 5a is an indicator of significant fibrosis and earlier cirrhosis in patients chronically infected with hepatitis B virus [J]. Infection, 2017, 45(1): 75-81.
- [40] FORNS X, AMPURDANÈS S, LLOVET J M, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model [J]. Hepatology, 2002, 36(4 Pt 1): 986-992.
- [41] FOUCHER J, CHANTELOUP E, VERGNIOL J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): A prospective study [J]. Gut, 2006, 55(3): 403-408.
- [42] BUREAU C, METIVIER S, PERON J M, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(12): 1261-1268.
- [43] WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [J]. Geneva: World Health Organization, 2015, 5(5): 342-346.
- [44] UNALP-ARIDA A, RUHL C E. Liver fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population [J]. Hepatology, 2017, 66(1): 84-95.
- [45] 吴燕萍, 张超峰, 程蓉岐. FibroScan在慢性乙型病毒性肝炎所致肝纤维化中的诊断价值研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(10): 1686-1689, 1734.

[责任编辑 王鑫]