

肝豆汤联合 DMPS 驱铜治疗对 Wilson 病湿热内蕴型认知功能障碍的影响

张静¹, 陈怀珍¹, 艾文龙², 杨文明^{1*}

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031;
2. 安徽中医药大学神经病学研究所, 合肥 230065)

[摘要] **目的:**探讨肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠(DMPS)治疗对湿热内蕴型肝豆状核变性患者的认知功能障碍影响。**方法:**回顾性分析湿热内蕴型肝豆状核变性患者85例,其中治疗组45例,对照组40例,其中治疗组给予中药肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠治疗,对照组为单独应用二巯基丙磺酸钠治疗的患者;治疗共进行4个疗程,每个疗程为8d,DMPS驱铜治疗6d后间歇休息2d,在治疗前后分别进行蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评定,并检测认知功能相关指标血清超氧化物歧化酶(SOD),同型半胱氨酸(Hcy)水平的变化,观察24h尿铜的改变,并检测肝功能、肾功能、白细胞、血小板等相关安全性指标。**结果:**两组患者在治疗后,MoCA评分总分较本组治疗前均明显改善,其中以治疗组改善最为明显;治疗后两组间子项目的评分比较,其中视空间与执行功能、注意力治疗组改善显著优于对照组($P < 0.05$);两组血清学指标SOD水平组均改善明显,治疗组显著优于对照组($P < 0.05$),治疗后Hcy水平治疗组明显改善($P < 0.05$),对照组无明显变化;两组驱铜效果均较为显著($P < 0.01$),两组组间对比,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠可显著改善Wilson病认知功能,血清SOD,Hcy水平显著改善,驱铜效果明显,不良反应轻微,安全有效。

[关键词] 肝豆状核变性;肝豆汤;二巯基丙磺酸钠;蒙特利尔认知评估量表(MOCA);超氧化物歧化酶(SOD);同型半胱氨酸(Hcy);尿铜

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)15-0210-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181323

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180412.1714.033.html>

[网络出版时间] 2018-04-13 10:00

Effect of Gandou Decoction Combined with Sodium Dimercaptopropanesulfonate in Treatment of Cognitive Impairment of Patients of Wilson's Disease

ZHANG Jing¹, CHEN Huai-zhen¹, AI Wen-long², YANG Wen-ming^{1*}

(1. *The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;*
2. *Institute of Neurology, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230065, China*)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Gandou decoction combined with sodium dimercaptopropanesulfonate in treatment of cognitive impairment of patients of Wilson's disease (WD). **Method:** Totally 85 WD patients were collected and divided into two groups. One group was administered with Gandou decoction combined with sodium dimercaptopropanesulfonate, and the other group was given sodium dimercaptopropanesulfonate for four courses. The clinical and laboratory parameters were compared at the baseline and the fourth course. **Result:** After 4 courses of treatment, patients in two groups showed obvious efficacy in improving cognitive function, and the score of Montreal cognitive assessment (MoCA) in treatment group increased

[收稿日期] 20171102(024)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81503443)

[第一作者] 张静, 硕士, 主治医师, 从事肝豆状核变性临床研究, E-mail: zjl25115@163.com

[通信作者] * 杨文明, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事运动障碍性疾病的研究, E-mail: yangwenming011@sina.com

more obviously; among the 8 sub-items of MoCA scale, the executive capability and the linguistic function increased more obviously; the cognitive function-related index superoxide dismutase (SOD) was increased obviously in both groups, and the treatment group was superior to control group in this aspect. In addition, the level of index superoxide dismutase (SOD); homocysteine (Hcy) was significantly decreased in treatment group, but with no obvious change in control group. The 24-hour urinary was also changed obviously in treatment group compared with control group; adverse reaction was reported, which showed obvious difference between two groups.

Conclusion: The regimen of Gandou decoction combined with sodium dimercaptopropanesulfonate is an effective therapy for WD patients with cognitive impairment.

[**Key words**] Wilson's disease (WD); Gandou decoction; sodium dimercaptopropanesulfonate (DMPS); Montreal cognitive assessment (MoCA); superoxide dismutase (SOD); homocysteine (Hcy); urinary

肝豆状核变性(WD)又称Wilson病,是一种常染色体隐性遗传铜代谢障碍疾病,该病临床上以儿童及青少年多发。其发病原因为铜离子在体内尤其是肝脏、肾脏、基底节、角膜等处大量沉积而引起多器官的损害。临床上以进行性的肝脏损害及脑损害为主,儿童期发病多以肝型为主,成年期发病患者,主要以脑型更为常见^[1],而近年来的研究发现,WD还可以引起患者的认知功能损坏,甚至可以认知功能障碍为首发症状。研究发现,肝豆状核变性患者中,伴有不同程度认知障碍,可高达40%以上^[2],严重的影响了患者的学习、工作与生活。对于肝豆状核变性患者认知障碍的治疗,目前研究较少,西医目前的治疗主要以驱铜治疗为主,金属螯合剂主要螯合脑组织中的铜以减轻铜过度负荷对脑组织的影响。其中驱铜效果较为明显的以青霉胺为代表,但临床报道指出,青霉胺治疗可引起脑组织不可逆性脑损害,不建议作为脑型肝豆状核变性患者的推荐用药^[3-5]。锌片引起的脑损害报道较为少见,但其微弱的驱铜效果难以阻止其疾病的进展^[6-8],二巯丙磺酸钠(DMPS)驱铜效果明显,且其脑损害症状相对较为轻微,一般作为肝豆状核变性脑型患者初始治疗的首选用药,但其短期内引起白细胞减少、肝功能损坏、骨髓抑制等影响其治疗效果^[9-10]。

中医药在治疗肝豆状核变性方面有其独到的优势,近年来,安徽中医药大学第一附属医院肝豆状核变性研究组运用中医辨证论治而创立的肝豆汤治疗WD取得了显著性疗效,但其关于WD伴认知功能损坏的研究国内外文献报道较为少见,特别关于WD药物干预认知功能的报道尤为少见。韩辉等^[11]研究发现,运用中药活血化瘀、解毒散结之法治疗肝豆状核变性可显著改善其认知功能。

本课题组既往的研究发现,肝豆汤具有显著改善神经功能、脑保护作用^[10-12]。肝豆汤组分大黄、

黄芩具有显著的神经保护作用,可显著改善WD病神经功能损坏,同时可显著减轻西药螯合剂治疗带来的不良反应;DMPS强有力、快速的驱铜疗效可使患者体内非结合铜短期大量排出,减少“铜中毒”的进一步加重。基于本课题组既往研究,本课题组对安徽中医药大学第一附属医院WD伴认知障碍患者治疗进行分析研究,运用中医辨证论治理论,探讨中西医结合治疗对WD患者认知损坏的改善。本研究通过安徽中医药大学第一附属医院肝豆状核变性研究组创立的肝豆汤,采用肝豆汤联合DMPS治疗^[10],通过蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评定,检测患者血清超氧化物歧化酶(SOD),同型半胱氨酸(Hcy)水平,24h尿铜变化,探讨其中西结合治疗对WD认知功能障碍的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2013年1月至2017年12月安徽中医药大学第一附属医院脑病科WD住院患者85例,所有病例均伴有认知功能障碍,治疗组45例,对照组40例。治疗组男25例,女20例;年龄14~49岁,平均(24.88±8.87)岁;对照组男27例,女13例;年龄16~51岁,平均(25.65±9.65)岁;治疗组裂隙灯下发现K-F环45例,对照组K-F环40例。两组患者基本资料在性别、年龄方面比较无显著差异,具有可比性,见表1。

表1 两组患者治疗前基本资料比较

组别	年龄($\bar{x} \pm s$) /岁	性别 /男/女/例	病程($\bar{x} \pm s$) /年	K-F环 /例
治疗	24.88±8.87	25/20	8.51+6.25	45
对照	25.65±9.65	27/13	8.84+6.69	40

1.2 诊断标准 WD诊断标准参照2008年中华医

学会神经病学分会制定的《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》^[13]制定。中医辨病辨证标准^[14]参照杨文明WD诊断标准,具体表现,手足震颤,言语含糊,行动困难,步履艰难,肢僵挛缩,口涎不止,口苦口臭,头目昏眩,纳谷不香,裹胀痞满,尿少便结,鼻衄齿衄,黄疸水鼓,舌质偏红或红,舌苔黄腻,脉弦滑数。所有中医辨病辨证均由主治及以上中医师完成。

1.3 纳入标准 ①临床及实验室已确诊的WD患者;②年龄14~51岁;③住院至少4个疗程及以上者;④MoCA评分<26分;⑤患者知情并签订知情同意书。

1.4 排除标准 ①有严重精神障碍及伴有肝性脑病患者;②出现爆发性肝衰竭患者;③孕妇及哺乳期妇女;④药物或酒精依赖者;⑤患有其他如脑卒中、帕金森等可能影响认知的疾病者;⑥服用其他中药制剂或中成药患者。

1.5 治疗方法 入院后所有患者均予以低铜饮食,治疗组给予中药肝豆汤联合DMPS治疗,对照组为单独应用DMPS静滴治疗,两组均治疗4个疗程,每个疗程持续8d,DMPS连续驱铜治疗6d,间歇2d补钙补锌;其中应用肝豆汤为中药配方颗粒,组成药物:大黄6g(批号6112271),黄芩10g(批号7071757),黄连10g(批号7033561),穿心莲15g(批号6076171),半枝莲15g(批号6117291),萹藤10g(批号7075251),配方颗粒均由广东一方制药有限公司生产,1日1剂,水冲服,共4个疗程,分2次服。本研究通过安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会审批。

1.6 观察指标及疗效判断 认知功能测定采用MoCA(北京版)问卷评分^[15],分别通过交替连线测验、视空间与执行功能(立方体、钟表)、命名、记忆、注意、句子复述词语流畅性、抽象、延迟回忆和定向这11项检查内容对患者的8个认知领域(包括空间执行能力、命名、延迟记忆、语言复述、抽象思维、定向力、注意、计算)进行评估。如果受试者受教育年限<12年,在测试结果上加1分,校正受教育程度的偏倚,得分越高认知功能越好。评分≥26分为正常;评分<26分,说明患者已有认知功能损害。该评定由神经内科主治及以上医生完成,对治疗前、治疗后疗效进行评分。

24h尿铜检测,由专人进行留取并送检,24h尿铜的检测采用安徽中医药大学第一附属医院BH5500S型原子吸收分光光谱仪(北京博晖创新光电公司)检测,采用火焰原子吸收分光光度法测定。

SOD,Hcy检测,入院后晚10:00及治疗4个疗程后嘱其禁食禁饮,第2日晨起空腹抽取肘静脉血2mL并由专人送检,由安徽中医药大学第一附属医院实验中心临床检验生化室完成。使用7072型全自动生化分析仪(日本日立公司)检测。

不良反应及安全性评价,主要监测有无肝功能损害、转氨酶升高,白细胞及血小板减少,有无恶心呕吐等胃腕部不适及神经系统症状加重等。

1.7 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件分析结果,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组基本资料计量资料,24h尿铜对比采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;其中治疗组与对照组治疗前后MoCA量表分值比较分别用配对资料秩和检验,两组差值的比较采用两独立样本的Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者认知损害状况评分比较 85例WD认知障碍患者认知检查特点为各个认知域均有损害。认知总分评分平均(21.32±2.29)分(正常参考值30分),其各子项目评分,其中视空间与执行力(3.17±1.48)分(正常参考值5分),命名(2.21±1.13)分(正常参考值3分),注意力(1.42±0.98)分(正常参考值3分),延迟记忆力(3.61±0.75)分(正常参考值5分),语言复述(1.46±0.73)分(正常参考值3分),定向力(5.48±0.78)分(正常参考值6分),抽象思维(1.49±0.77)分(正常参考值2分),计算力(2.48±0.91)分(正常参考值3分)。与正常者比较,认知损害以空间执行能力、注意力、语言能力、延迟记忆损害明显,抽象功能损害与文化程度相关。

2.2 两组患者治疗前后认知功能比较 与本组治疗前比较,两组认知功能评分均有明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);与对照组治疗后(差值)比较,治疗组升高明显($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后MoCA认知功能评分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of scores of MoCA between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
治疗	45	21.02±1.99	22.12±2.29 ²⁾	1.10±0.89 ³⁾
对照	40	21.42±2.38	22.02±2.57 ¹⁾	0.60±1.08

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后差值比较³⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗后MoCA评分各子项目改善比

较 治疗后与对照组比较,治疗组空间执行能力、语言功能评分均升高明显($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后各子项目改善值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of sub-items of MoCA scale between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空间执行	命名	注意	延迟记忆	语言	定向	抽象	计算
治疗	45	0.69 ± 0.38 ¹⁾	0.06 ± 0.27	0.07 ± 0.28	0.04 ± 0.31	0.31 ± 0.17 ¹⁾	-0.08 ± 0.39	0.08 ± 0.16	-0.07 ± 0.23
对照	40	0.31 ± 0.32	0.11 ± 0.33	0.08 ± 0.22	0.06 ± 0.35	0.14 ± 0.19	-0.10 ± 0.40	0.09 ± 0.19	-0.09 ± 0.21

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后 SOD, Hcy 水平比较 与本组治疗前比较,两组 SOD 均明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗后与对照组比较,治疗组升高明显($P < 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗组 Hcy 水平下降明显($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,治疗组 Hcy 下降明显($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 SOD, Hcy 变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of SOD and Hcy between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD/ $U \cdot L^{-1}$	Hcy/ $\mu mol \cdot L^{-1}$
治疗	45	治疗前	83.44 ± 26.59	26.40 ± 7.44
		治疗后	135.22 ± 27.88 ^{2,3)}	17.48 ± 6.12 ^{1,2)}
对照	40	治疗前	87.89 ± 28.55	25.96 ± 7.05
		治疗后	113.40 ± 30.51 ¹⁾	22.47 ± 11.36

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 5 同)。

2.5 两组患者治疗前后铜生化系列变化比较 与本组治疗前比较,两组 24 h 尿铜[参考值 $< 100 \mu g \cdot (24 h)^{-1}$]均显著升高($P < 0.01$),治疗后与对照组比较,治疗组 24 h 尿铜升高明显($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 24 h 尿铜变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes in 24-hour urinary before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	24 h 尿铜/ μg
治疗	45	治疗前	670.57 ± 534.23
		治疗后	1 813.16 ± 779.41 ^{1,2)}
对照	40	治疗前	727.38 ± 569.80
		治疗后	1 492.77 ± 699.85 ¹⁾

2.6 治疗后两组患者不良反应分析 治疗组不良反应共发生 10(22.22%)例,其中出现神经系统症状加重 1 例,出现白细胞减少症 3 例,肝功能损害加重、氨基转移酶显著升高 3 例,胃肠道反应 3 例;对照组不良反应 19(47.50%)例,其中神经系统症状

加重 3 例,白细胞减少症 6 例,肝功能损害加重、氨基转移酶显著升高 6 例,胃肠道反应 4 例;治疗组低于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

认知功能减退作为 WD 患者临床常见症状,国内外学者对其认识逐渐深入。Wilson 在早在 20 世纪初期详述该病时就指出,WD 患者除了运动障碍外,还伴有行为学的改变和认知功能的减退。Lauterbach 等^[16]统计文献发现约有 25% 的 WD 患者以智能减退为首发症状。Sinha 等^[17]统计发现以肝脏症状和神经系统症状损害为主要表现的 WD 患者中认知障碍发生率可高达 40% 以上。国内临床统计资料报道 WD 患者中,伴有行为学的改变和认知功能的减退高达 47.5%^[2]。安徽中医药大学第一附属医院肝豆状核变性课题组研究者对安徽中医药大学第一附属医院既往 245 例 WD 住院患者筛选发现其伴有认知障碍 85 例,发生率 34.69%,与文献报道基本一致。

而对于患者认知功能的评价,特别是伴有轻度认知障碍患者,MOCA 因其客观、快捷、迅速、标准而在临床上被临床医生广泛应用,而血清学的评估中,SOD, Hcy 常作为检测患者认知损害程度的参考指标,研究表明,认知障碍患者体内血清学 SOD, Hcy 水平与认知损伤程度成密切相关性,邱海鹏等^[18]研究发现,阿尔茨海默病、血管性痴呆、路易体痴呆患者体内 SOD, Hcy 水平变化与痴呆程度密切相关。

WD 的铜沉积以基底节损害最为多见,其他区域如大脑皮层、脑干、小脑等也较为常见,现代研究证实认知功能障碍与基底节受损相关,基底神经节-丘脑-皮质通路,使基底神经节参与了许多与大脑皮质相同的功能,故临床上认为 WD 认知功能障碍可能与铜沉积及的皮质基底节相关区域及通路有关。Seniow 等^[19]曾研究指出,WD 患者伴随的系列认知功能,包括额叶执行功能、记忆及视听处理过程均受到损害。故减少铜在脑内相关区域的沉积可减轻脑损害,改善认知功能,因此,WD 伴发认知障碍

的治疗仍主要以驱铜、改善脑功能为主。

对于WD的治疗,以DMPS为代表的金属螯合剂的在临床上应用较为广泛,因其相对较小的神经系统的毒性作用受到众多学者的推荐^[7-9],据报道,DMPS治疗过程中,易出现出血倾向加重、骨髓抑制(三系减少)胃肠道反应等^[20]。

中医药在治疗WD方面有其独到的优势,近年来,安徽中医药大学第一附属医院肝豆状核变性研究组所创的肝豆汤在治疗WD方面取得了显著性疗效。该方以清热解毒、通腑利尿为根本治法,方中大黄、黄连、黄芩、穿心莲、半枝莲、草薢均有清热解毒,利胆排铜之功,共解肝豆状核变性铜毒内蕴,化湿生热之功,该方且结合WD的病理生理特点,选用的大黄、黄芩兼具利胆、含锌量高而治疗本病。

现代研究发现中药肝豆汤具有显著的改善神经功能、防止西药驱铜过程中神经功能损伤进一步加重、改善认知功能的作用^[10]。研究表明,中药大黄、黄芩可显著升高血清SOD水平,改善患者的认知功能,考虑为大黄的抗氧化作用而引起的认知改善^[21-22]。本课题组既往的研究也发现,以大黄、黄芩、黄连为主要组分的院内制剂肝豆片可显著升高WD患者血清SOD,丙二醇水平,减轻氧化应激对WD患者的脑损害^[12]。黄芩的主要组分为黄芩苷,有报道指出,黄芩苷可降低血清Hcy水平;其机制尚不明确,考虑可能为黄芩苷可干涉Hcy水平的中间代谢过程有关^[23]。

本课题组本次研究发现,肝豆汤具有显著改善WD患者认知功能作用,通过驱铜治疗后,并运用认知功能量表MoCA量表进行评定,本课题组研究发现,两组认知功能的损害均得以明显改善,而以治疗组的(肝豆汤联合DMPS)改善尤为明显。在MoCA量表子项目的评定中以空间执行能力、语言功能改善最为显著,治疗组显著优于对照组。两组在改善SOD方面效果均较为显著,其中以治疗组效果最为明显,而对于Hcy水平治疗组改善较为明显,对照组无明显变化。两组均有显著驱铜效果,其肝豆汤联合西药其驱铜效果更为显著。在本研究中MoCA子项目中治疗前注意力、延迟记忆损害较为明显,但治疗后没有显著改善,考虑为治疗疗程不足有关。不良反应分析发现,治疗组低于对照组。

大量临床研究同时证实肝豆汤具有显著的排铜作用^[23];通过治疗后其认知功能得以改善,原因考虑如下,①肝豆汤组分大黄、黄芩等抗氧化机制及神经保护作用,显著的改善脑功能,改善其认知功能;

②肝豆汤显著的驱铜效果配合西药在短期内使大量的铜从脑组织中排出,从而改善了过量铜沉积引起的脑损害。

本研究同时存在以下局限,①治疗疗程相对较短,因选择的患者均为住院患者,受住院时间的限制,其认知功能损害较为显著的子项目注意力、延迟记忆未观察到显著改善;②病例样本量相对较少,且病例中缺少中长期的随访记录。

[参考文献]

- [1] Gow P J, Smallwood R A, Angus P W, et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades [J]. Gut, 2000,46(3): 415-419.
- [2] 温占秋,杨任民. 蒙特利尔认知评估量表用于肝豆状核变性患者认知功能减退研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2015,25(7):669-671.
- [3] Roberts E A, Schilsky M L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update [J]. Hepatology, 2008,47(6): 2089-2111.
- [4] Brewer G J, Terry C A, Aisen A M, et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy [J]. Arch Neurol, 1987,44(5): 490-493.
- [5] Wiggelinkhuizen M, Tilanus M E, Bollen C W, et al. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and Zinc in the initial treatment of Wilson disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009,29(9): 947-958.
- [6] Santiago R, Gottrand F, Debray D, et al. Zinc therapy for Wilson disease in children in french pediatric centers [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2015, 61(6): 613-618.
- [7] Weiss K H, Gotthardt D N, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease [J]. Gastroenterology, 2010,140(4): 1189-1198.
- [8] CHANG H, XU A, CHEN Z, et al. Long-term effects of a combination of D-penicillamine and zinc salts in the treatment of Wilson's disease in children [J]. Exp Ther Med,2013,5(4):1129-1132.
- [9] CHEN D, ZHOU X, HOU H, et al. Clinical efficacy of combined sodium dimercaptopropanesulfonate and Zinc treatment in neurological Wilson's disease with D-penicillamine treatment failure [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2016, 9(4):310-316.
- [10] 张静,方媛,崔圣伟,等. 肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠治疗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.

- [11] 韩辉,方向,吴丽敏,等. 化痰祛瘀法治疗肝豆状核变性认知功能障碍 21 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(1):21-23.
- [12] 方媛,张静,陈怀珍,等. 肝豆灵片联合二巯丙磺酸钠对痰瘀互结型肝豆状核变性患者血清丙二醇、超氧化物歧化酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13):180-184.
- [13] 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. 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.
- [14] 杨文明,鲍远程,张波,等. 肝豆状核变性诊疗方案[J]. 中医药临床杂志, 2012,24(11):1130-1131.
- [15] 温洪波,张振馨,牛富生,等. 北京地区蒙特利尔认知量表的应用研究[J]. 中华内科杂志, 2008,47(1):36-39.
- [16] Lauterbach E C, Cummings J L, Duffv J, et al. Neuropsychiatric correlates and treatment of lenticulostratial disease; a review of the literature and overview of research opportunities in Huntington's, Wilson's and Fahr's diseases [J]. Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1998,10(3):249-266.
- [17] Sinha S, Christopher R, Arunodaya G R, et al. Is low serum tocopherol in Wilson's disease a significant symptom[J]. Neurol Sci, 2005,228(2):121-123.
- [18] 邱海鹏,高燕军,张晓璇,等. 认知障碍患者血清超氧化物歧化酶和同型半胱氨酸水平及其与认知功能相关性[J]. 中国临床保健杂志, 2017,20(4):408-410.
- [19] Seniow J, Bak T, Gajda J, et al. Cognitive functioning is neurologically symptomatic and a symptomatic forms of Wilson disease [J]. Mov Disord, 2002, 17(5):1077-1083.
- [20] 刘慧,沈翔,王晓平. 二巯丙磺酸钠静脉驱铜治疗肝豆状核变性患者的安全性评价[J]. 世界临床药物, 2015, 36(8):545-548.
- [21] 罗志毅,黄新,包国荣. 大黄中主要成分清除超氧阴离子自由基的 ESR 研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3):612-614.
- [22] 张艳超,张新颜,程敬民,等. 大黄素对缺氧性脑损伤大鼠学习记忆能力的影响[J]. 第三军医大学学报, 2014,36(17):1813-1816.
- [23] 刘素珍,毕勇志. 黄芩苷对高同型半胱氨酸血症 ApoE 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化发生中炎症因子表达的影响[J]. 光明中医, 2015,30(4):733-736.

[责任编辑 张丰丰]