

· 临床 ·

肝豆灵片治疗肝豆状核变性痰瘀互结证的疗效观察

徐磊^{1*}, 蔡永亮¹, 蒋怀周², 王艳昕¹, 韩辉¹, 侯志峰¹, 马守亮¹, 徐明安¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学中医临床学院, 合肥 230038)

[摘要] 目的:观察肝豆灵片治疗肝豆状核变性痰瘀互结证的疗效,并探讨其作用机制。方法:将 76 例肝豆状核变性痰瘀互结证患者随机分为对照组和观察组,各 38 例,两组均给予西医基础治疗[二巯基丙磺酸钠(DMPS)和葡萄糖酸锌片],观察组加用肝豆灵片,治疗 6 个疗程后观察两者临床疗效。观察治疗前后两组中医证候积分,改良 Goldstein 分级,24 h 尿铜(urine copper, u-Cu),游离铜(non-ceruloplasmin plasma copper, nCP-Cu)水平、肝功能和血常规等指标。结果:中医证候疗效总有效率对照组为 60.53%,观察组为 81.58%,观察组优于对照组($P < 0.01$)。临床疗效总有效率对照组为 73.68%,观察组为 84.21%,观察组优于对照组($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患者 nCP-Cu 水平明显降低($P < 0.05$),u-Cu 水平显著升高($P < 0.01$);治疗后两组无统计学差异。与治疗前比较,两组患者血清总胆红素(total bilirubin, TBIL),天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT)水平显著降低($P < 0.01$);治疗后与对照组比较,观察组 TBIL, AST 和 ALT 水平明显降低($P < 0.05$)。结论:肝豆灵片能显著改善肝豆状核变性痰瘀互结证患者中医证候,提高临床疗效,同时改善肝功能,且安全性高。

[关键词] 肝豆灵片;肝豆状核变性;痰瘀互结证;二巯基丙磺酸钠;24 h 尿铜;游离铜;肝功能

[中图分类号] R287;R277.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)15-0173-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017150173

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170511.0936.054.html>

[网络出版时间] 2017-05-11 9:36

Treatment of Wilson's Disease with Intermin-gled Phlegm and Blood Stasis Syndrome by Gandouling Tablet

XU Lei^{1*}, CAI Yong-liang¹, JIANG Huai-zhou², WANG Yan-xin¹, HAN Hui¹,
HOU Zhi-feng¹, MA Shou-liang¹, XU Ming-an¹

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

2. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the curative effect of Gandouling tablet in the treatment of Wilson's disease (WD) with intermin-gled phlegm and blood stasis syndrome. **Method:** Totally 76 WD patients with intermin-gled phlegm and blood stasis syndrome were randomly divided into the control group (38 cases) and the observation group (38 cases). The control group was given routine western medicine therapy, including dimercaptopropansulfonate sodium (DMPS) and zinc sulfate tablets. The observation group was given Gandouling tablet in addition to the therapy of control group. The curative effect was observed after 6 treatment courses. indexes such as traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, improved Goldstein classification, 24-hour urine copper (u-Cu), ceruloplasmin (CP) and plasma copper (p-Cu) were recorded, the level of non-ceruloplasmin plasma copper (nCP-Cu) were calculated, and the blood cell counts, liver function and blood coagulation were detected before treatment and after treatment. **Result:** The TCM syndrome effective rates of control

[收稿日期] 20170303(016)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81202691)

[通讯作者] * 徐磊, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗肝豆状核变性研究, Tel:0551-62838706, E-mail:jessepower@163.com

group and observation group were 60.53% and 81.58%, respectively, with a significant difference between two groups ($P < 0.01$). The clinical effective rates of the control group and the observation group were 73.68% and 84.21%, respectively, with a significant difference between two groups ($P < 0.05$). The nCP-Cu decreased in both groups ($P < 0.05$), while the u-Cu increased in both groups ($P < 0.01$), but there was no significant difference between two groups. After treatment, total bilirubin (TBIL), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) decreased in both groups ($P < 0.01$), particularly in observation group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Gandouling tablet can significantly regulate TCM syndrome, clinical efficacy and liver function in patients with WD with intermin-gled phlegm and blood stasis syndrome.

[Key words] Gandouling tablet; Wilson's disease; intermin-gled phlegm and blood stasis syndrome; DMPS; 24-hour urine copper; non-ceruloplasmin plasma copper; liver function

肝豆状核变性(Wilson's disease, WD)是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病,致病基因 ATP7B 定位于染色体 13q14.3,编码一种铜转运 P 型 ATP 酶。ATP7B 基因突变导致 ATP 酶功能减弱或丧失,引起血清铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)合成减少以及胆道排铜障碍,蓄积于体内的铜离子在肝、脑、肾、角膜等处沉积,引起进行性加重的锥体外系症状、肝硬化、精神症状、肾损害及角膜 Kayser-Fleischer(K-F)环形成等^[1-2]。WD 的治疗尚无统一标准,目前多使用铜络合剂,其可引起症状恶化、消化道反应、过敏反应、自身免疫性疾病和血液疾病等^[3-4]。因此采用中医药治疗 WD 具有重要意义。

痰瘀互结是痰瘀相关学说的重要内容,在认识慢性复杂性疾病及指导其临床治疗的过程中扮演重要角色。痰、瘀在肝豆状核变性发病中起着举足轻重的作用,痰瘀二邪,相互影响,交互为患,贯穿 WD 发病的始终,构成了 WD 发病的重要病因病机,成为 WD 发病关键^[5]。肝豆灵片是安徽中医药大学第一附属医院院内制剂,由大黄、黄连、丹参、莪术、鸡血藤、郁金、姜黄组成,具有化痰通络,祛瘀散结功效。多年实践与科研证实,肝豆灵片治疗 WD 的作用机制主要为促进体内铜排出,减少铜的蓄积,并能抗肝纤维化,保护和促进脑、肝、肾功能恢复^[6-9]。虽然中医药治疗 WD 积累了丰富经验,但是还存在着对本病的病因病机认识、辨证分型的不一致,造成本病治疗方法和手段有差别,临床疗效及预后明显有异的局面,因此研究本病的证候特点、分型、治法及方药原则是提高临床疗效的关键所在^[10]。本研究根据中医辨证论治,以 WD 的“痰瘀互结”病因病机特点,用肝豆灵片辨治 WD,探讨其临床疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究中 76 例肝豆状核变性痰瘀

互结证患者均为 2013 年 1 月至 2016 年 12 月安徽中医药大学第一附属医院住院患者,随机按数字法分为对照组和观察组。对照组 38 例,其中男 21 例,女 17 例,年龄 12~36 岁,平均(22.9±6.6)岁,病程 1~36 个月,平均(19.3±8.7)个月。观察组 38 例,其中男 18 例,女 20 例,年龄 13~34 岁,平均(22.1±5.8)岁,病程 1~33 个月,平均(18.4±9.2)个月。两组性别、年龄和病程比较无显著差异性,具有可比性。所有病例均完成治疗,无脱落病例出现。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2008 年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制定的《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》^[4],根据典型神经精神症状和(或)肝病的临床表现,伴有 CP < 200 mg·L⁻¹,K-F 环阳性即可诊断;如果 K-F 环阴性或铜蓝蛋白正常,则根据 24 h 尿铜(u-Cu) ≥ 100 μg 和(或)青霉胺负荷试验阳性,或肝铜 ≥ 250 μg·g⁻¹(肝干重)等诊断。

1.2.2 中医辨证标准 参照 2010 年国家中医药管理局医政司制定的《22 个专业 95 个病种中医临床路径》^[11]和《肝豆状核变性诊疗方案》^[12]关于肝豆状核变性痰瘀互结型共同制定。主证有言语謇涩,肢体抖动,屈伸不利,表情呆板,反应迟钝。次证有泛恶流涎,胸脘痞满,纳呆便秘,肋下积块,触按疼痛,肌肤甲错舌质黯淡或有瘀斑,苔薄腻,脉弦滑。具备主证 3 项,或具备主、次证各 2 项或以上者(结合舌象和脉象),即可诊断为患病。

1.3 纳入标准 ①年龄 12~65 岁;②符合肝豆状核变性西医诊断标准;③中医辨证为痰瘀互结证;④入院前未接受正规驱铜治疗;⑤改良 Goldstein 分级标准^[13] I~III 级;⑥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,受试者或监护人同意参加临床研究并签署知情同意书;⑦所涉及受试者的研究通过所在单位伦理委员会审核。

1.4 排除标准 ①年龄 < 12 岁或 > 65 岁者;②妊娠或哺乳期妇女;③合并严重精神障碍患者;④合并有肝、肾和造血系统等严重原发性疾病;⑤改良 Goldstein 分级标准 0 级或 > III 级;⑥对本研究中药物或其成分过敏或中断治疗者。

1.5 治疗方法 对照组予以低铜饮食,并接受二巯基丙磺酸钠(DMPS,上海禾丰制药有限公司,国药准字 H31021514)治疗。DMPS 溶于生理盐水 500 mL 中静脉滴注,1 次/d,起始剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,2 个疗程后剂量增加至 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,6 d 为 1 个疗程,每个疗程后暂停 2 d,予以葡萄糖酸锌、葡萄糖酸钙治疗,共治疗 6 个疗程。观察组在对照组基础上加用肝豆灵片[安徽中医药大学第一附属医院内制剂,批号皖药制字 Z20050071,每片 0.3 g,由大黄、黄连、丹参、莪术、鸡血藤、郁金、姜黄组成],每次 3~5 粒,3 次/d。

1.6 观察指标 于用药前 1 d 和所有疗程结束后 1 d 检测血常规以及肝功能,并检测 24 h u-Cu,血清铜(plasma copper, p-Cu)和 CP 水平,估算游离铜(nCP-Cu)水平。 $\text{nCP-Cu 水平}(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}) = \text{p-Cu}(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}) - \text{CP}(\text{g} \cdot \text{L}^{-1}) \times 3^{[14]}$,范围为 $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[15]。血常规测定采用 Sysmex XE2100 型自动血液检测仪,生化指标测定采用日立 7600 全自动生化分析仪。u-Cu 和 p-Cu 采用原子吸收分光光度计火焰法,测定采用北京博晖 BH5550 型原子吸收光谱仪。CP 采用免疫透射比浊法,测定采用西门子 BN Prospec 特定蛋白分析仪及其配套试剂。以上指标测定均由安徽中医药大学第一附属医院临床检验中心完成。采用中医证候评分和改良 Goldstein 分级标准进行病情评估。

1.7 疗效判定标准

1.7.1 中医证候疗效评价 由经培训的主治医师以上级别的医师记录治疗前后各证候疗效积分,证候疗效判定标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[16]积分方法。按无、轻、中、重,主证赋 0,2,4,6 分,次证赋 0,1,2,3 分。中医证候积分为主、次证分值之和。采用记分法评定症状轻重程度,并以减分率评价疗效:①显效,临床症状体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;②有效,临床症状体征有改善,证候积分减少 $\geq 30\%$;③无效,临床症状体征无明显改善,甚至加重,证候积分减少不足 30%。

$$\text{减分率} = (\text{治疗前总积分} - \text{治疗后总积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

1.7.2 临床疗效评价 改良 Goldstein 分级^[13],0 级为 0 分,Ⅰ级为 1 分,Ⅱ级为 2 分,Ⅲ级为 3 分,Ⅳ级为 4 分。临床痊愈,治疗后 Goldstein 分级达到 0 级者。显效,治疗后 Goldstein 分级达 I 级,或症状(构音障碍,吞咽障碍,行走障碍,步态异常,四肢震颤、痉挛,舞蹈样运动,肌僵直或肌张力降低,动作笨拙,脾大,肝功能异常)改善 2 级以上者。有效,治疗后 Goldstein 分级达 II 级,或症状改善 1 级。无效,治疗后 Goldstein 分级改善不足 1 级,或症状改善不足 1 级者;恶化,症状加重或死亡者。

1.8 安全性评价 记录两组患者治疗期间出现的不良事件,并与药物相关性分析。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较用 *t* 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医证候疗效比较 对照组显效 11 例,有效 12 例,无效 15 例,总有效率为 60.53%;观察组显效 18 例,有效 13 例,无效 7 例,总有效率为 81.58%。观察组中医证候疗效显著高于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗后中医证候疗效比较($n = 38$)

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome effective rate before and after treatment between two groups ($n = 38$)

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照	11(28.95)	12(31.58)	15(39.47)	23(60.53)
观察	18(47.37)	13(34.21)	7(18.42)	31(81.58) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组患者治疗前后临床疗效比较 两组均无临床痊愈及恶化患者。对照组显效 6 例,有效 22 例,无效 10 例,总有效率为 73.68%;观察组显效 8 例,有效 24 例,无效 6 例,总有效率为 84.21%。观察组临床疗效明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗后临床疗效比较($n = 38$)

Table 2 Comparison of clinical effective rate before and after treatment between two groups($n = 38$)

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照	6(15.79)	22(57.89)	10(26.32)	28(73.68)
观察	8(21.05)	24(63.16)	6(15.79)	32(84.21) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 nCP-Cu 和 24 h u-Cu 水平比较 与治疗前比较, 治疗后两组患者 nCP-Cu 水平明显降低 ($P < 0.05$), u-Cu 水平显著升高 ($P < 0.01$); 治疗后两组 nCP-Cu 和 24 h u-Cu 水平差异无统计学意义。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 nCP-Cu 和 24 h u-Cu 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

Table 3 Comparison of nCP-Cu and 24 h u-Cu before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

组别	时间	nCP-Cu/mg·L ⁻¹	24 h u-Cu/μg
对照	治疗前	32.7 ± 13.7	421.7 ± 94.5
	治疗后	13.2 ± 2.8 ¹⁾	947.2 ± 255.0 ²⁾
观察	治疗前	31.8 ± 12.5	361.3 ± 154.4
	治疗后	12.8 ± 2.9 ¹⁾	882.4 ± 203.6 ²⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 两组患者治疗前后生化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

Table 4 Comparison of biochemical index before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

组别	时间	TBIL/mg·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	ALB/g·L ⁻¹	WBC/10 ⁹ 个/L	PLT/10 ⁹ 个/L
对照	治疗前	12.3 ± 5.5	62.7 ± 49.5	67.1 ± 51.3	44 ± 6	5.3 ± 1.8	155.4 ± 55.1
	治疗后	10.5 ± 4.0 ¹⁾	48.8 ± 25.4 ¹⁾	55.7 ± 41.9 ¹⁾	42 ± 3	5.6 ± 1.4	146.4 ± 56.3
观察	治疗前	12.9 ± 5.1	68.4 ± 50.9	65.4 ± 49.9	43 ± 4	5.6 ± 1.7	147.4 ± 57.6
	治疗后	7.1 ± 1.7 ^{1,2)}	35.2 ± 9.2 ^{1,2)}	30.2 ± 11.7 ^{1,2)}	43 ± 2	5.9 ± 1.9	160.5 ± 60.1

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

量或停药,此外部分患者还可出现加重锥体外系症状^[4]。中医药因其疗效稳定,副作用少,适宜长期服用治疗等优势,成为治疗该病的重要手段。中医学虽无 WD 病名的记载,根据该病临床表现,将该病归于“痉症”、“颤振”、“黄疸”、“鼓胀”、“积聚”和“癩病”等范畴。杨文明等^[17]认为痰瘀互结为 WD 的重要病因病机之一。痰阻气机,血行不畅,痰瘀与铜毒胶结内停则成“积聚”;腹内结块癥积不愈,气滞血瘀,脉络壅塞,正气耗伤,痰瘀留着,铜毒内蕴,水湿不化而成“鼓胀”;痰、瘀互结上扰清窍,阻滞筋脉故可见言语不清,精神异常,肢体抖动,震颤不已;痰、瘀壅塞于肌肤可见肤色黯黑,肌肤甲错;此外亦可见舌质瘀斑瘀点、苔白腻、舌下脉络迂曲紫黯,脉弦滑等痰瘀互结的舌象改变。本研究根据 WD“痰瘀互结”的病因病机特点,选肝豆灵片治疗该证型 WD 患者。方中郁金芳香辟秽,入肝胆经,疏肝利胆,行气解郁,化浊通窍,清心凉血;姜黄清肝利胆,行气活血,入肝脾经,活血行气。二者相配,共奏疏肝利胆、清热化痰之功,共为君药。治痰者当需降其火,治火者必须顺其气,故配以黄连清中下焦湿热;配活血行气之莪术,共为臣药。丹参、鸡血藤养血

2.4 两组患者治疗前后生化指标比较 与治疗前比较, 两组患者白蛋白 (albumin, ALB), 白细胞 (white blood cell, WBC) 和血小板 (blood platelet, PLT) 水平均无显著变化。与治疗前比较, 治疗后两组患者 TBIL, AST 和 ALT 水平显著降低 ($P < 0.01$); 治疗后与对照组比较, 观察组 TBIL, AST, ALT 水平明显降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 安全性分析 所有患者未出现严重副作用。治疗组有 2 例出现轻微腹泻, 均未作处理, 后随治疗进程而缓解。

3 讨论

WD 好发于青少年, 如不恰当治疗将会致残甚至死亡。西医常以青霉胺作为主要药物, 但是众多患者因发热、皮疹及粒细胞减少等副作用而被迫减

活血, 通经活络以利铜浊毒邪外排, 大黄具有通腑利湿、清热解毒之功, 共为佐使药。诸药合用, 共奏祛痰化瘀、活血散结、疏肝利胆排铜之功。

本研究加入中医痰瘀互结证评分更能全面反映 WD 痰瘀互结证患者的真实情况。研究结果显示观察组中医证候有效率高于对照组, 临床疗效有效率高于对照组, 提示在西医常规治疗的基础上加服肝豆灵片能进一步的改善患者临床症状、体征, 提高患者的生活质量, 好于单纯西医治疗。24 h u-Cu 是 WD 驱铜疗效评判的客观指标, 能够反映循环中未与 CP 结合的铜水平, nCP-Cu 水平反映可自由沉积于组织的铜水平, 主要反映铜毒性^[2]。本研究结果显示, 两组患者均有良好的排铜及降低游离铜效果, 从而减轻患者体内铜负荷, 可改善肝脏和神经系统的临床症状。但治疗后两组 nCP-Cu 和 24 h u-Cu 水平无明显差异性, 推测机制其一 DMPS 为巯基络合剂, 排铜效果远高于肝豆灵^[18]; 其二肝豆灵主要为促进肠道铜从大便中排出^[6], 不能通过 u-Cu 反映其排铜水平。本研究显示治疗后观察组 TBIL, AST 及 ALT 水平均低于对照组, 提示了肝豆灵能改善 WD 患者肝功能, 从而有利于临床症状进一步缓解。

关于肝豆灵片改善肝功能和神经功能的机制,刘磊等^[19]研究发现肝豆灵片对铜负荷大鼠肝损伤具有一定的干预作用,并推测机制可能与调节胆汁酸、氨基酸级脂代谢有关。王艳昕等^[9]观察了肝豆灵片对WD肝纤维化疗效及其对血清学指标的影响,发现肝豆灵片联合驱铜治疗可以改善患者肝功能,减轻血清透明质酸和Ⅲ型前胶原N端肽,改善WD肝纤维化的治疗效果。蒋怀周等^[20]研究发现,肝豆灵片可能通过调节鸟氨酸循环,支链氨基酸,3-羟基丁酸的代谢,干预铜沉积所造成的大鼠肝脏和神经系统损伤。韩辉等^[21]研究发现肝豆灵能促进铜负荷培养条件下神经干细胞的增殖,提示促进神经干细胞再生,可能为化痰祛瘀法中药改善Wilson病神经功能的机制之一。本研究中发现两组患者有WBC, BPC水平下降等脾功能亢进表现,但治疗后均无显著改善,提示可能药物治疗对脾功能亢进治疗效果差,而脾切除术能恢复WD脾功能亢进患者的WBC和BPC^[22]。

综上所述,在常规西医综合治疗的基础上,加用肝豆灵片治疗WD痰瘀互结证患者,能够促进铜排泄,改善肝功能,提高临床疗效,且安全可靠。本研究疗效确切,但仍存在样本数量的不足,机制仍需要进一步深入研究。

[参考文献]

[1] Ala A, Walker A P, Ashkan K, et al. Wilson's disease [J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408.

[2] Roberts E A, Schilsky M L. Diagnosis and treatment of Wilson disease; an update [J]. Hepatology, 2008, 47(6): 2089-2111.

[3] 徐磊,蔡永亮,王艳昕,等.青霉胺联合硫普罗宁治疗肝型肝豆状核变性的临床研究[J].中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(7): 393-395.

[4] 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.

[5] 方淑珍,杨文明,韩辉,等.痰瘀主论肝豆状核变性[J].中医药临床杂志, 2013, 25(1): 970-972.

[6] 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.

[7] 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[J].中国中西医结合杂志, 2002, 22(9): 657-659.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 杨文明,赵广峰,董婷,等.治疗肝豆状核变性中医药研究进展[J].中国实验方剂学杂志, 2008, 14(2): 71-73.

[11] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医临床路径(合订本)[M].北京:中国中医药出版社, 2011: 21.

[12] 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.

[13] 杨任民.肝豆状核变性[M].合肥:安徽科技出版社, 1995: 205.

[14] Brewer G J, Askari F, Lorincz M T, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease [J]. Arch Neurol, 2006, 63(4): 521-527.

[15] Pfeiffer R F. Wilson's disease [J]. Semin Neurol, 2007, 27(2): 123-132.

[16] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社, 1995: 29.

[17] 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, 2012, 19(4): 6-9.

[18] 杨任民,鲍远程,杨兴涛,等.5种驱铜药对肝豆状核变性病患者排铜效果的比较[J].新药与临床, 1987, 6(6): 341-343.

[19] 刘磊,蒋怀周,沈斌.肝豆灵对铜负荷致肝损伤大鼠肝脏代谢产物的影响[J].安徽中医药大学学报, 2016, 35(1): 68-72.

[20] 蒋怀周,王键,董继扬,等.代谢组学技术比较肝豆灵片与青霉胺的排铜机制[J].中成药, 2016, 38(1): 12-18.

[21] 韩辉,吴丽敏,杨文明,等.肝豆灵药物血清对体外高铜培养小鼠海马神经干细胞增殖的影响[J].浙江中医药大学学报, 2015, 39(12): 849-853.

[22] 张长奇,蔡永亮,陈庆一,等.肝豆状核变性脾切除的治疗与探讨(附54例报告)[J].中国综合临床, 2003, 19(7): 623-624.

[责任编辑 张丰丰]