

· 临床 ·

## 肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠对湿热内蕴型 肝豆状核变性患者的影响

张静<sup>1</sup>, 方媛<sup>2</sup>, 崔圣伟<sup>2</sup>, 李良勇<sup>1</sup>, 陈怀珍<sup>1</sup>, 吴云虎<sup>1\*</sup>

(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, 合肥 230038)

**[摘要]** 目的:探讨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安全性及疗效性的影响。方法:回顾性分析湿热内蕴型肝豆状核变性患者245例,其中治疗组125例,对照组120例,治疗组为中药肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠治疗,对照组选择单独应用二巯基丙磺酸钠治疗;在治疗前、治疗后分别进行 global assessment scale (GAS)评分,并观察24 h尿铜、肝功能、肾功能、白细胞、血小板等指标。结果:两组患者在治疗后,GAS评分均明显下降,其中以治疗组改善明显( $P < 0.05$ );两组患者肝功能均得到明显改善,其中治疗组改善明显( $P < 0.05$ ),治疗后治疗组驱铜效果明显优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗4个疗程后对照组出现明显白细胞减少,治疗组无变化,两组患者具有明显差异( $P < 0.05$ )。治疗后治疗组出现20例不良反应,对照组42例,主要为神经系统损害、白细胞减少、胃肠道反应、肝功能损害等,两组患者比较差异明显( $P < 0.05$ )。结论:肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠治疗肝豆状核变性具有明显的改善神经功能、改善肝功能、提高驱铜疗效作用,并可有效防止单独西药驱铜治疗引起的白细胞减少,安全有效。

**[关键词]** 肝豆状核变性; 肝豆汤; 二巯基丙磺酸钠; 湿热内蕴型; 肝豆状核变性; GAS评分

**[中图分类号]** R287;R742.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)17-0190-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170190

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170526.1033.050.html>

**[网络出版时间]** 2017-05-26 10:33

### Effect of Gandou Decoction Combined with Sodium Dimercaptopropane Sulfonate in Treatment of Wilson's Disease with Damp-heat Syndrome

ZHANG Jing<sup>1</sup>, FANG Yuan<sup>2</sup>, CUI Sheng-wei<sup>2</sup>, LI Liang-yong<sup>1</sup>, CHEN Huai-zhen<sup>1</sup>, WU Yun-hu<sup>1\*</sup>

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

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

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the efficacy and safeness of Gandou decoction combined with sodium dimercaptopropane sulfonate in the treatment of Wilson's disease (WD) with damp-heat syndrome. **Method:** Totally 245 WD patients were collected and divided into two groups: treatment group (125 cases) and control group (120 cases). The treatment group was treated with Gandou decoction combined with sodium dimercaptopropane sulfonate, while the control group was treated with sodium dimercaptopropane sulfonate alone. Before and after treatment, global assessment scale (GAS) was used to score. The clinical and laboratory parameters were observed. **Result:** After 4 courses of treatment, patients in two groups showed obvious alleviations in neurological symptoms, and the score of GAS in treatment group decreased more obviously. The treatment group

**[收稿日期]** 20170114(005)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81102592);安徽省高校省级自然科学基金项目(KJ2013Z170)

**[第一作者]** 张静,硕士,主治医师,从事肝豆状核变性临床研究,Tel:15357950670,E-mail:zj125115@163.com

**[通讯作者]** \*吴云虎,博士,硕士生导师,副主任医师,副教授,从事运动障碍性疾病的研究,Tel:18705690300,E-mail:1015236005@qq.com

also showed alleviations in laboratory indexes, like asalanine aminotrans (ALT), aspartate transaminase (AST) and 24-hour urinary, compared with control group. White blood cell were found to be unchanged in treatment group, but greatly dropped in control group. Adverse reaction was reported, with obvious differences between two groups. The commonest adverse reactions were leukocytopenia, hepatic impairment, abdominal discomfort and neurological deterioration. **Conclusion:** The regimen of Gandou decoction combined with sodium dimercaptopropane sulfonate is an effective and safe therapy for patients of WD with damp-heat syndrome.

**[Key words]** Wilson's disease (WD); Gandou decoction; sodium dimercaptopropane sulfonate; adverse reaction; global assessment scale (GAS)

肝豆状核变性(Wilson's disease, WD)是一种常染色体隐性遗传病,以儿童、青少年多发。该病是由于铜离子在体内多器官尤其是肝脏、基底节、角膜、肾脏等处大量沉积而引起多器官损害。本病属少数可以治疗的神经系统遗传病之一,临床上以进行性肝损害及神经系统损害为主,对儿童期发病,主要以肝损害为主,在成年期发病主要以神经系统损害更为常见<sup>[1]</sup>,该病目前在世界范围内仍为难治性疾病,致残率很高,进展迅速者可导致死亡。目前对于WD的治疗,西药驱铜药物主要以金属螯合剂为主,驱铜药物中,主要以青霉胺、二巯基丙磺酸钠及锌片的应用为主,青霉胺因其严重的不良反应,特别其神经系统的毒性而受到越来越多质疑<sup>[2]</sup>,有报道指出有30%患者应用后出现神经系统加重的表现,锌片不良反应较为轻微,但其排铜效果相对微弱<sup>[3]</sup>。二巯基丙磺酸钠临床应用最为广泛,驱铜效果最为显著<sup>[4]</sup>;且报道其引起神经系统损害加重的症状低于青霉胺,但近年来研究报道发现其过敏反应、骨髓抑制、胃肠道反应较为明显<sup>[5]</sup>。

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,创立的肝豆汤治疗WD取得了显著性疗效,临床及动物实验研究均表明,肝豆汤具有显著排铜、改善临床症状的作用<sup>[6-7]</sup>;杨任民等<sup>[8]</sup>应用肝豆汤配合西药治疗发现其排铜效果优于单纯西药治疗;本课题组既往研究发现肝豆汤具有抗肝纤维化、改善门脉高压症等显著效果,且研究表明其对肝功能的安全性高,不良反应轻微<sup>[9-10]</sup>。对于肝豆汤的研究报道,本课题组既往报道多集中于驱铜疗效,在安全性研究中主要关注于肝功能,其他如神经系统的改善、血小板、白细胞的变化及有无肾毒性等报道较为少见,本次研究结合既往研究成果,应用中医辨证论治,更全面的对中药肝豆汤的安全性及疗效性进行评价。本研究发挥其中医药优势,运用肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠治疗肝豆状核变性,多角度观察其对神经功能缺损、

铜生化系列、肝肾功能、白细胞、血小板等影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象收集2013年1月至2016年1月安徽中医药大学第一附属医院脑病科确诊为肝豆状核变性的住院患者245例,治疗组125例,对照组120例。治疗组男63例,女62例,年龄12~49岁,平均(25.98±8.31)岁;对照组男68例,女52例,年龄14~59岁,平均(27.65±9.65)岁;治疗组裂隙灯下发现K-F环120例,对照组K-F环116例。两组患者在性别、年龄方面比较,差异均无统计学意义,具有可比性,见表1。

表1 两组患者治疗前基本资料比较

Table 1 Comparison of basic information between two groups

组别	例数	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	125	25.98±8.31	63/62	7.57±6.21	120
对照	120	27.65±9.65	68/52	8.71±6.24	116

**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》<sup>[11]</sup>制定。中医辨病辨证标准参考文献<sup>[12]</sup>拟定,分为湿热内蕴证、痰瘀互结证、肝气郁结证、肝肾阴亏证、脾肾阳虚证,本次研究主要辨证为湿热内蕴证,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。

**1.3 纳入标准** ①符合上述诊断标准确诊的WD患者,年龄12~59周岁;②住院4个疗程及以上者;③脑型及肝-脑型患者;④患者或其家属签订知情同意书。

**1.4 排除标准** ①有明显精神障碍者;②爆发性肝衰竭者;③孕妇及哺乳期妇女;④肝型及无症状型者;⑤伴有严重的脾功能亢进(三系异常明显)者。

**1.5 治疗方法** 入院后一律给予安徽中医药大学

第一附属医院规定低铜饮食,对照组为单独应用二巯基丙磺酸钠静滴患者,治疗组给予中药肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠治疗,其中肝豆汤为中药配方颗粒,组成药物:大黄 6 g(批号 6050971),黄芩 10 g(批号 6082901),黄连 10 g(批号 6063501),穿心莲 15 g(批号 6076171),半枝莲 15 g(批号 6052331),萹藤 10 g(批号 6003551),由广东一方制药有限公司生产,1 剂/d,水冲服,分 2 次冲服。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 疗效判断** 神经功能评分采用 GAS 量表评分(神经功能评分部分)<sup>[13-14]</sup>,包括语言、肌张力、共济失调、震颤、舞蹈样动作、步态和高级神经活动等方面,共 14 项,总分 56 分。每个项目为 5 级标度法,得分 0~4 分,分值越大表示症状越重。由专业神经内科主治医师及以上医师完成,分别对治疗前及治疗后进行评分。

**1.6.2 实验室检测** 谷氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),凝血酶原时间(PT),总胆红素(TB),血清白蛋白(ALB),总胆红素(TB),肌酐(Cr),尿素氮(BUN)生化指标使用日本日立公司生产的 7072 型全自动生化分析仪检测,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。

血常规,PT 检测,白细胞(WBC),血小板(PLT)由迈瑞 BC-5390 血液分析仪检测,PT 由美国 ACL-200 型血凝分析仪检测,WBC,PLT,PT 由安徽中医药大学第一附属医院实验中心临床检验中心常规完成。

铜蓝蛋白(CER)检测,治疗前、治疗后分别晨起空腹抽静脉血 2 mL 送检,采用免疫比浊法测定,由安徽中医药大学生化室完成。

24 h 尿量标本留取方法及尿铜检测,检测 24 h 尿铜水平。由专人操作,晨 7:00 嘱患者排尿并弃去,其后每次尿液均用蒸馏水冲洗过的量杯平均分成 3 份置于容器中,至次日晨 7:00 止。统计 24 h 总尿量,取尿量 5 mL 置专用试管中送检。尿铜采用火焰原子吸收分光光度法测定。

**1.7 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 统计软件分析,计量数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组自身对比采用配对 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 GAS 评分比较** 与同组治疗前比较,治疗后两组患者 GAS 评分均明显下降

( $P < 0.05, P < 0.01$ );与对照组比较,治疗后治疗组 GAS 评分下降明显( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后神经功能评分的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of GAS scores between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	GAS 评分/分
治疗	125	治疗前	8.76 ± 2.75
		治疗后	7.65 ± 2.10 <sup>2,3)</sup>
对照	120	治疗前	8.68 ± 2.74
		治疗后	8.19 ± 2.49 <sup>1)</sup>

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

**2.2 两组患者治疗前后铜生化系列变化** 与同组治疗前比较,治疗后两组患者 CER 均无变化,治疗后两组患者尿铜均明显升高( $P < 0.01$ )。与对照组比较,治疗后两组患者 CER 差异无统计学意义,治疗后治疗组 24 h 尿铜上升明显,驱铜效果更为显著( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后铜生化系列比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of CER and 24 h UC between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	CER/g·L <sup>-1</sup>	24 h 尿铜/μg
治疗	125	治疗前	0.082 ± 0.016	720.57 ± 523.32
		治疗后	0.085 ± 0.013	1 769.86 ± 750.43 <sup>1,2)</sup>
对照	120	治疗前	0.082 ± 0.014	817.38 ± 777.70
		治疗后	0.084 ± 0.013	1 564.92 ± 796.26 <sup>1)</sup>

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

**2.3 两组患者治疗前后肝功能指标变化** 与同组治疗前,两组患者治疗后 ALT,AST 水平均明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ),PT 均显著缩短( $P < 0.01$ ),TB 均显著下降( $P < 0.01$ ),ALB 无明显改变;与对照组比较,治疗后治疗组 ALT,AST 降低明显( $P < 0.05$ ),治疗后 PT,TB,ALB 两组患者间比较均无统计学差异。见表 4。

**2.4 两组患者治疗前后肾功能 Cr, BUN 变化比较** 与治疗前比较,两组患者治疗后 Cr, BUN 均无明显改变。见表 5。

**2.5 两组患者治疗前后 WBC, PLT 变化比较** 与治疗前比较,对照组治疗后 WBC 明显减少( $P < 0.01$ ),治疗后治疗组 WBC 未见降低,治疗安全性高,两组患者比较具有显著差异( $P < 0.05$ );与治疗前比较,两组患者治疗后 PLT 均无明显改变。见表 6。

**2.6 治疗后两组患者不良反应分析** 治疗组不良

表 4 两组患者治疗前后肝功能相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of ALT, AST, PT, TB, ALB between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	PT/s	TB/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	ALB/g·L <sup>-1</sup>
治疗	125	治疗前	28.62 ± 27.56	28.62 ± 9.46	13.16 ± 0.93	15.71 ± 7.77	43.31 ± 4.14
		治疗后	24.38 ± 17.90 <sup>2,3)</sup>	24.66 ± 7.91 <sup>2,3)</sup>	12.58 ± 1.10 <sup>2)</sup>	12.42 ± 5.41 <sup>2)</sup>	42.15 ± 4.76
对照	120	治疗前	31.73 ± 24.64	27.40 ± 12.55	13.03 ± 2.25	17.89 ± 17.34	42.56 ± 4.33
		治疗后	27.91 ± 18.23 <sup>1)</sup>	25.38 ± 8.89 <sup>1)</sup>	12.62 ± 2.50 <sup>2)</sup>	12.87 ± 11.87 <sup>2)</sup>	42.07 ± 3.72

表 5 两组患者治疗后肾功能指标 BUN, Cr 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of BUN and Cr between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Cr	BUN
治疗	125	治疗前	63.47 ± 16.55	5.40 ± 1.42
		治疗后	63.40 ± 14.07	5.41 ± 1.42
对照	120	治疗前	63.89 ± 16.51	5.15 ± 1.45
		治疗后	63.46 ± 14.05	5.13 ± 1.33

表 6 两组患者治疗前后血常规、血小板变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of WBC and PLT between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	WBC	PLT
治疗	125	治疗前	5.05 ± 1.68	148.37 ± 55.88
		治疗后	4.99 ± 1.57 <sup>2)</sup>	146.63 ± 50.23
对照	120	治疗前	4.96 ± 2.03	156.82 ± 80.10
		治疗后	4.50 ± 1.91 <sup>1)</sup>	154.92 ± 79.92

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

反应共发生 20 例 (16.00%), 其中白细胞减少 5 例, 肝功能损害加重 4 例, 神经系统症状加重 3 例, 消化道反应 3 例, 牙龈出血 3 例; 对照组不良反应共发生 42 例 (35.00%), 其中白细胞减少 12 例, 肝功能损害加重 6 例, 神经系统症状加重 10 例, 消化道反应 9 例, 牙龈出血 5 例; 治疗组不良反应发生率显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

对于 WD 的治疗, 以二巯基丙磺酸钠为代表的金属螯合剂短期驱铜冲击其引发的不良反应, 越来越受到重视, 据报道指出, 二巯基丙磺酸钠治疗过程中, 易出现神经症状加重、胃肠道反应 (主要是恶心呕吐、食欲下降)、出血倾向加重、骨髓抑制 (白细胞下降) 等<sup>[15]</sup>。中医学肝豆状核变性并没有专门的命名, 根据其相关临床表现, 属于“黄疸”、“痉证”、“膨胀”、“颤病”等范畴。本病发病机制主要在于先天禀赋不足, 铜毒内生, 酿生湿热, 火热燔灼, 终导致湿热内蕴。湿热、痰湿、血瘀是铜毒的病理产物, 同时又可以化生为“毒邪”的致病之源<sup>[16]</sup>。对于其治疗上, 治以通腑利尿为其根本大法。

安徽中医药大学第一附属医院根据大多数 WD 患者具有口中臭秽、口苦口腻、便秘、舌质红、苔黄或黄腻、脉弦或弦滑等证候, 认为其主要病机为铜毒内聚、湿热内蕴, 故拟以清热解毒、通腑利尿之法, 并结合 WD 的病理生理特点, 胆道为铜代谢的主要排铜途径, 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、穿心莲、半枝莲、萆薢等组成肝豆汤治疗本病。

现代研究发现中药肝豆汤具有显著的驱铜、保肝、改善神经功能、防止驱铜过程中神经功能损伤进一步加重的作用。大量临床及动物实验研究表明, 中药肝豆汤具有显著的排铜作用<sup>[17]</sup>; 现代的药理学研究及对其中药微量元素分析也证实肝豆汤组方成分黄连含有高剂量锌<sup>[18]</sup>, 考虑可能其排铜效果类似硫酸锌; 既往研究同时证实肝豆汤具有显著改善肝功能效果<sup>[6]</sup>, 肝豆汤组分中药大黄、黄芩能逆转肝细胞损伤, 改善肝功能<sup>[19]</sup>, 同时, 现代药理学研究发现中药组大黄、黄芩可改善神经功能、防止神经功能损伤进一步加重, 大黄中含大黄苷元, 研究发现, 给予大鼠大黄苷元治疗后, 大鼠脑内神经生长因子的表达明显提高<sup>[20-21]</sup>。

本研究收集 245 例湿热内蕴型肝豆状核住院患者, 通过回顾性对照研究发现, 根据中医辨证论治拟中药肝豆汤, 具有显著改善 WD 患者神经功能、排铜、保肝及防止西药驱铜治疗引起的 WBC 减少等作用, 研究发现, 肝豆汤可显著改善二巯基丙磺酸钠短期冲击治疗引起的神经功能损害症状, 通过 4 个疗程驱铜冲击治疗后, 两组患者神经系统症状均得以明显改善, 治疗组 (肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠) 改善尤为明显。这些神经症状改善中以手足震颤减轻、口角流涎改善症状最为明显。两组患者均有显著驱铜效果, 其肝豆汤联合西药驱铜效果更为明显。同时, 肝功能相关指标 ALT, AST, PT, TB 均得到改善, 其中 ALT, AST 较对照阻改善明显, PT, TB 两组患者治疗后无明显变化, 表明经过短期冲击治疗, 短期大量游离铜排出体外, 可迅速逆转肝损害。单纯二巯基丙磺酸钠驱铜冲击治疗可引起明显的 WBC

减少,联合肝豆汤治疗后发现治疗组无明显 WBC 减少,对照组 WBC 减少明显加重。考虑可能为大黄的抗肝纤维化的作用,缓解了门脉的高动力循环状态及脾功能亢进,从而降低了金属螯合剂驱铜治疗,引起白细胞减少可能。两组患者治疗后其肾功能指标均无明显变化,结果表明肝豆汤、二巯基丙磺酸钠均无明显肾毒性作用,同时进一步证实其治疗方案的安全性、有效性。CER 是确诊 WD 的重要证据之一,治疗过程中不受其治疗结果及治疗时间的影响,本研究发现治疗后其指标未见影响,说明其指标的稳定性。治疗后 ALB,PLT 无明显变化,考虑可能短期冲击治疗,其应用疗程相对较少有关。

本研究的局限包括以下几方面,①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,其相关指标如 ALB,PLT 等指标的观察为短期性,未作中长期的安全性随访;②所有患者驱铜治疗期间均同时应用保肝药物治疗,致使肝功能结果可能受到影响。

综上,肝豆汤联合二巯基丙磺酸钠综合驱铜治疗 WD 患者,具有显著改善神经功能、排铜保肝、防止驱铜治疗引起的 WBC 减少等疗效,药物安全性好,无肾功能损害,可作为 WD 患者短期冲击治疗的首选治疗方案。

[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] Brewer G J. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease [J]. Mov Disord, 1999, 14(4): 551-554.

[3] 韩永竹,王训,王晓平,等. 4 种驱铜药对肝豆状核变性疗效的比较研究 [J]. 中国临床神经病学, 1998, 3(6): 160-162.

[4] 徐三清,刘艳,周华,等. 二巯基丙磺酸钠与青霉胺交替治疗肝豆状核变性的随访研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(1): 54-57.

[5] 周香雪,李洵桦,黄海威,等. 二巯基丙磺酸钠结合锌剂治疗肝豆状核变性方法及疗效研究 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(23): 4393-4395.

[6] 张娟,鲍远程,谢道俊,等. 肝豆灵对铜负荷大鼠肝纤维化血清代谢组学的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(3): 232-237.

[7] 张杰,胡纪源,马心锋,等. 肝豆汤合驱铜疗法对肝豆状核变性患者生活质量影响的前瞻性研究 [J]. 安徽

中医药大学学报, 2015, 34(1): 14-16.

[8] 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.

[9] 张静,陈怀珍,李良勇,等. 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 [J]. 新中医, 2014, 46(1): 57-59.

[10] 徐国存,陈怀珍,张静,等. 肝豆汤在肝豆状核变性治疗中提高 24 h 尿排铜量和改善作用的观察 [J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(11): 1055-1057.

[11] 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.

[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] Aggarwal A, Aggarwal N, Nagral a, et al. A novel global assessment scale for Wilson's disease (GAS for WD) [J]. Mov Disord, 2009, 29(4): 508-517.

[14] Annu-Aggarwal M D, Mrcp U K. The pragmatic treatment of Wilson's disease [J]. Mov Dis Clin Pra, 2014, 1(1): 14-23.

[15] 刘慧,沈翔,王晓平. 二巯基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.

[16] 杨文明,张春海,李瑞娟,等. 毒邪在肝豆状核变性致病中的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(11): 109-111.

[17] 徐国存,陈怀珍,张静,等. 肝豆汤在肝豆状核变性治疗中提高 24 h 尿排铜量和改善作用的观察 [J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(11): 1055-1057.

[18] 赵旭升,李西辉. 主成分分析用于中药黄连中微量元素含量的研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2007, 24(3): 25-26.

[19] ZHANG Q, PIAO X L, PIAO X S, et al. Preventive effect of *Coptis chinensis* and berberine on intestinal injury in rats challenged with lipopolysaccharides [J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(1): 61-69.

[20] 傅兴圣,陈菲,刘训红,等. 大黄化学成分与药理作用研究新进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(16): 1534-1536.

[21] 李建生,刘敬霞,李宁,等. 大黄苷元对骨髓间充质干细胞移植脑缺血大鼠神经细胞和神经营养因子的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(10): 668-672.

[责任编辑 张丰丰]