

基于数字化目诊信息探讨肝豆灵联合短期驱铜治疗对肝豆状核变性肝型患者的临床疗效

吴梦婷¹, 董婷^{2*}, 赵晨玲¹, 余郭芳¹, 杨文明², 唐露露²

(1. 安徽中医药大学 研究生院, 合肥 230001;

2. 安徽中医药大学 第一附属医院, 合肥 230031)

[摘要] 目的:开展数字化目诊信息研究,探讨肝豆状核变性[又称Wilson病(WD)]肝型患者目络特征及肝豆灵(GDL)干预研究,以期为肝豆灵治疗WD肝型患者的临床疗效提供参考。方法:收集82例WD肝型患者(WD组)和健康志愿者68例[正常组(NC组)]。所有受试者均应用目诊仪采集眼部图像,进行目络特征的数字化提取。分析WD组的重要目络特征与NC组之间的差异。采用Pearson相关性检验分析探讨WD肝型患者目络特征与肝损害血清学指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)]水平及Child-Pugh评分的相关性。将82例WD肝型患者随机分为观察组(42例)和对照组(40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ALT、AST、ALB水平及目络特征积分和Child-Pugh评分的影响。结果:①与NC组比较,WD组在目络特征“丘”(P<0.05)和“血脉”(P<0.05)积分更高。②WD肝型患者的ALT、AST水平、Child-Pugh评分与目络特征“丘”和“血脉”积分呈正相关,ALB水平与目络特征“丘”和“血脉”积分呈负相关。③与治疗前比较,两组患者血清ALT、AST水平、Child-Pugh评分及目络特征“丘”和“血脉”积分均显著降低(P<0.01),ALB水平均显著上升(P<0.01)。④与对照组治疗后比较,观察组ALT、ALB水平及目络特征“丘”和“血脉”积分明显改善(P<0.05);观察组Child-Pugh评分显著改善(P<0.01);AST组间比较差异无统计学意义。结论:与正常人比较,WD肝型患者的目络特征在“丘”和“血脉”上积分更高,代表WD肝型患者以湿、热征象为主,且“丘”和“血脉”积分与肝损害严重程度呈正相关。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,提高临床疗效。

[关键词] Wilson病; 目诊; 相关性; 肝豆灵; 血清学指标; Child-Pugh评分

[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)23-0103-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222391

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220816.1148.012.html>

[网络出版日期] 2022-08-16 13:33

Gandouling Combined with Short-term Copper-expelling Therapy in Patients with Hepatic Wilson's Disease Based on Digital Diagnosis Information on Eyes

WU Mengting¹, DONG Ting^{2*}, ZHAO Chenling¹, YU Guofang¹, YANG Wenming², TANG Lulu²

(1. Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230001, China;

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

[Abstract] **Objective:** To explore the characteristics of eye collaterals of patients with hepatic Wilson's disease (WD) and intervention effect of Gandouling (GDL) based on digital diagnosis information on eyes, in

[收稿日期] 2022-06-26

[基金项目] 安徽省自然科学基金面上项目(1808085MH263);安徽中医药大学第一附属医院临床科学研究项目(2020yfyzc01);安徽高校自然科学基金项目(KJ2021A0547);新安医学教育部重点实验室项目;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)

[第一作者] 吴梦婷,在读硕士,从事中西医结合防治脑病研究,E-mail:975083182@qq.com

[通信作者] *董婷,博士,主任医师,博士生导师,从事中医药防治神经变性疾病研究,Tel:0551-62838522,E-mail:876786557@qq.com

order to provide references for the clinical efficacy of GDL in the treatment of patients with hepatic WD. **Method:** Eighty-two patients with hepatic WD (WD group) and 68 healthy volunteers (normal control group, NC) were enrolled. Eye images of all subjects were collected by the ophthalmoscope, followed by digital extraction of eye collateral characteristics. Differences in main eye collateral characteristics between the WD group and the NC group were analyzed. Pearson correlation test was used to analyze the eye collateral characteristics, serological indexes of liver damage [alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), and albumin (ALB)], and Child-Pugh score in patients with hepatic WD. The 82 patients with hepatic WD were divided into a treatment group (42 cases) and a control group (40 cases). All patients were treated with sodium 2, 3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS), while those in the treatment group received additional GDL Tablets. One course of treatment contained eight days, and the treatment lasted six courses. The effects of GDL intervention on the levels of ALT, AST, and ALB, as well as the eye collateral characteristics score and Child-Pugh score were evaluated. **Result:** ① Compared with the NC group, the WD group had higher scores of "Qiu" ($P<0.05$) and "Xuemai" ($P<0.05$), which are the characteristics of eye collaterals. ② The levels of ALT and AST, and Child-Pugh score in patients with hepatic WD were positively correlated with the scores of "Qiu" and "vessel", while the ALB level was negatively correlated with the "bulge" and "Xuemai" scores. ③ Compared with the conditions before treatment, the serum ALT and AST levels, Child-Pugh score, and the "Qiu" and "Xuemai" scores of the two groups were reduced ($P<0.01$), and the ALB levels were increased ($P<0.01$). ④ Compared with the control group after treatment, the treatment group showed improved levels of ALT and ALB and the scores of "Qiu" and "Xuemai" ($P<0.05$) and better Child-Pugh score ($P<0.01$). There was no significant difference in AST between the two groups. **Conclusion:** Compared with healthy people, hepatic WD patients showed higher scores of "Qiu" and "Xuemai", indicating that patients with hepatic WD were mainly characterized by dampness and heat, and the scores of "Qiu" and "Xuemai" were positively correlated with the severity of liver damage. Meanwhile, copper-expelling therapy combined with GDL can significantly improve the liver function of WD patients and improve the clinical efficacy.

[Keywords] Wilson's disease; eye diagnosis; correlation; Gandouling; serological index; Child-Pugh score

肝豆状核变性[又称 Wilson 病(WD)]是由于 ATP7B 基因突变导致人体排铜功能障碍的一种罕见常染色体隐性遗传病^[1-2]。目前 WD 的全球发病虽仅为 1/3 万,但 ATP7B 基因突变的携带频率却高达 1/90^[3-4]。由于铜代谢主要在肝脏进行,故肝脏为该病损害的主要器官及关键器官^[5]。关于 WD 的治疗,目前西医理论上普遍运用的有效驱铜药物,仍以铜金属螯合剂为主,如青霉胺、二巯基丙磺钠等,通过络合体内蓄积过剩的铜离子经尿液排出,以减轻铜累积引起的损伤,而青霉胺由于其严重的不良反应一直备受争议^[6]。故单一的西医治疗在临床上作用局限。

中医药防治 WD 历史悠久,安全有效,有自身优势特色^[7-8]。中医治法的关键在于辨证论治,其根本在于通过望、闻、问、切“四诊”来明确证候。本研究的“目诊”是四诊之首望诊的主要组成部分,也是基于《黄帝内经·灵枢·论疾诊尺》中的“五轮学说”认

为眼目的目络特征与临床上各疾病相关联^[9-10],并对某些病证有着“见微知著”的意义。安徽中医药大学第一附属医院研制的肝豆灵具有清热、化湿及消散瘀结的功效^[11]。数年来的临床应用验证,肝豆灵在排铜和保护肝脏方面临床疗效显著^[12]。因此基于目诊的重要意义及随着现代图像处理技术不断发展的需要,本研究采用眼部图像特征数字化提取技术,采集归纳 WD 肝型患者的目络特征,并分析其与肝损害的相关性及肝豆灵干预后的临床研究,为临床上的诊疗提供一定的中医辨证依据。

1 资料与方法

1.1 基本资料 纳入安徽中医药大学第一附属医院脑病中心 2020 年 8 月至 2021 年 8 月间住院和门诊符合要求的 WD 肝型患者共 82 例作为 WD 组,采用随机数字表法分为观察组(42 例)和对照组(40 例)。于同一医院体检管理中心采集性别、年龄与研究匹配的自愿参加本研究的体检者共 68 例作

为正常(NC)组。WD组男性39例,女性43例,平均年龄(45.52±19.50)岁;NC组男性35例,女性33例,平均年龄(52.09±19.21)岁。WD组中的观察组男性20例,女性22例,平均年龄(45.66±20.00)岁;对照组男性19例,女性21例,平均年龄(45.37±19.46)岁。WD组和NC组受试者在性别、年龄方面横向比较差异无统计学意义,资料具有可比性,见表1。观察组与对照组受试者一般资料差异无统计学意义,资料

具有可比性,见表2。

表1 WD组、NC组受试者基本资料比较

Table 1 Comparison of basic data of subjects in WD group and NC group

组别	例数	性别/男/女	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁
WD组	82	39/43	45.52±19.50
NC组	68	35/33	52.09±19.21

表2 WD患者观察组和对照组基本资料的比较

Table 2 Comparison of basic data between observation group and control group of patients with WD

组别	例数	性别/男/女	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	Child-Pugh评分($\bar{x}\pm s$)/分	丘($\bar{x}\pm s$)/分	血脉($\bar{x}\pm s$)/分
观察组	42	20/22	45.66±20.00	8.79±2.66	3.19±1.82	13.95±3.68
对照组	40	19/21	45.37±19.46	8.53±2.47	3.28±2.06	14.33±3.45

组别	例数	K-F环/阳性/阴性	病程($\bar{x}\pm s$)/年	丙氨酸转氨酶(ALT, $\bar{x}\pm s$)/U·L ⁻¹	天冬氨酸转氨酶(AST, $\bar{x}\pm s$)/U·L ⁻¹	白蛋白(ALB, $\bar{x}\pm s$)/g·L ⁻¹
观察组	42	31/11	2.52±0.99	79.62±27.23	44.60±18.96	34.05±10.67
对照组	40	29/11	2.60±1.01	79.65±26.11	43.53±17.69	34.30±10.55

1.2 诊断标准

1.2.1 WD的诊断标准 WD的诊断标准和临床分型参照2008年中华医学会制定的《肝豆状核变性的诊断与治疗指南》^[13]。参照此标准,确立纳入及排除标准。

1.2.2 纳入标准 ①符合WD诊断标准;②符合WD临床分型的肝型患者;③能配合目诊仪相关操作;④本试验经安徽中医药大学第一附属医院医学实验伦理委员会批准及审核(批号2019AH-08),研究对象本人或其监护人同意参与,并在知情同意书上签名。

1.2.3 排除标准 ①除肝型外其他类型的WD患者;②生命体征不稳定者;③存在明显精神症状者;④不可配合目诊仪相关操作者。

1.3 方法

1.3.1 眼部图像采集 眼部目络图像采集应用博奥晶典生物公司研发的MyEyeD-10型目诊仪。图像采集时在日间充足、柔和的自然光线下进行。嘱受试者将眼部贴合于仪器托架上,通过内置的无影成像设备,模拟自然光线环境,从而不受外界光照影响。受试者正坐于目诊仪镜头前,分别拍照采集左、右眼部图像。以单眼为例,由研究人员操作目诊仪进行拍照,首先受试者直视正前方,然后看向正上方、正下方、正左方、正右方位置。当向上看时,助手从旁用食指轻轻拉住受试者下眼睑,以充分暴露白睛下部,反之亦如此操作,当水平向左、右看时,则同时固定住上下眼睑。最终采集到受试者

双眼正中、上、下、左、右各5张充分暴露白睛不同部位的图像,对采集的图像进行量化分析处理。

1.3.2 治疗方法 WD组中的两组患者均予低铜高蛋白膳食,对照组予二巯基丙磺钠(DMPS,上海禾丰制药有限公司,国药准字H31021514),将DMPS以20 mg·kg⁻¹剂量溶解于5%葡萄糖溶液250 mL或500 mL中,慢速静滴,每日1次,连用6 d,间歇2 d补钙,为1个疗程,共治疗6个疗程。在对照组的基础上,观察组患者加服肝豆灵(安徽中医药大学第一附属医院院内制剂,批号皖药制字Z20050071,0.3 g/片,由大黄、黄连、姜黄、丹参、莪术、鸡血藤组成),1次3片,每日3次,共治疗6个疗程。

1.3.3 观察指标及疗效判断

1.3.3.1 目诊信息评价 本研究使用的目诊仪应用人工智能AI技术和无影图像光学技术,完成了眼部图像的高分辨率拍摄,生物表征提取和综合分析,并借助机器深度学习等功能,通过眼象特征信息在预设数据库中的大规模数据对比分析,构建了基于眼象特征信息的疾病诊断模型及治疗模型。预设的数据库则是根据《望目辨证诊断学》^[14]一书中提及的眼部各目络特征及代表的意义而设定。该目诊仪首先提取受试者眼部白睛中全部的目络特征,数字化智能分析各种特征在白睛中的出现频次,分别赋以分值,即各目络特征每出现一次计为1分。即药物干预前对WD组和NC组受试者进行目络特征提取,药物干预后对WD组受试者进行目络特征再提取,最后综合分析。目络形态特征的提

取见图1。

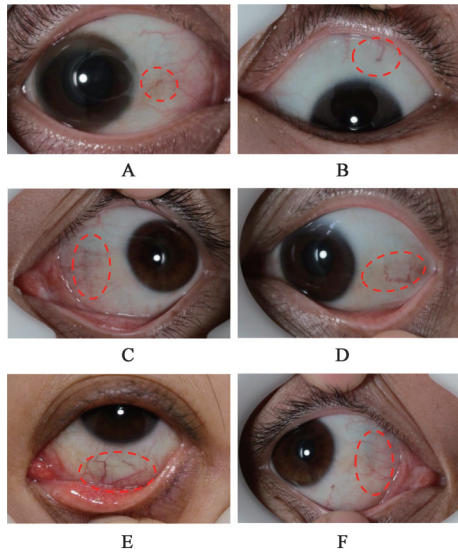


图1 目络形态特征的提取

Fig. 1 Extraction of morphological features of eye collaterals

1.3.3.2 实验室检测 药物治疗前后,早晨空腹静脉抽血,置入抗凝管,相关检测由安徽中医药大学第一附属医院实验中心检验室进行。ALT、AST采用乳酸脱氢法检测,ALB采用溴甲酚绿法检测,ALT、AST、ALB试剂盒购自贝克曼库尔特实验系统

表3 WD组和NC组患者目络特征积分比较($\bar{x}\pm s$)

目络特征	点	斑	雾漫	月晕	丘	血脉
WD组	2.62±2.13	3.39±2.29	4.15±1.38	2.39±2.01	3.23±1.93 ¹⁾	14.13±3.55 ¹⁾
NC组	2.56±2.18	3.47±2.90	4.01±1.28	2.34±1.80	2.50±1.80	12.88±3.04

注:与NC组比较¹⁾ $P<0.05$

2.2 肝豆灵对WD肝型患者目络特征积分的影响 治疗前两组WD肝型患者目络特征积分差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者“丘”及“血脉”积分均显著降低($P<0.01$);与对照组治疗后比较,观察组患者“丘”及“血脉”积分均明显降低($P<0.05$)。见表4。

表4 两组WD肝型患者治疗前后目络特征积分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of eye characteristics between two groups of patients with WD liver type before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	时间	丘	血脉
对照组	40	治疗前	3.28±2.06	14.33±3.45
		治疗后	2.80±1.74 ¹⁾	13.15±3.57 ¹⁾
观察组	42	治疗前	3.19±1.82	13.95±3.68
		治疗后	2.07±1.52 ^{1,2)}	11.57±3.37 ^{1,2)}

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)

(苏州)有限公司,批号分别为AUZ9943,AUZ0264,AUZ0111。

1.3.3.3 Child-Pugh评分评价 运用Child-Pugh评分^[15]对患者肝功能进行评价,计算患者用药前、后Child-Pugh评分情况,由主治医师及以上级别计算Child-Pugh分值。

1.3.3.4 不良反应观察 包括肝功能损害加重,低热,皮肤瘙痒,白细胞降低,血小板降低及胃肠道反应等。

1.3.4 统计学方法 利用SPSS 26.0软件进行分析,计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料使用例(%)表示,采用 χ^2 检验;WD肝型患者对照组和观察组对比采用独立样本 t 检验;同组治疗前后对比采用配对 t 检验;对目络特征与肝损害血清学指标(ALT、AST、ALB)的相关性分析采用Pearson相关性检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 WD组和NC组目络特征比较 经目诊仪的智能采集及分析,WD组和NC组在目络特征的“丘”及“血脉”存在差异。与NC组比较,WD组患者“丘”及“血脉”的积分明显升高($P<0.05$)。两组患者幕落特征积分比较见表3。

2.3 肝豆灵对WD肝型患者肝损害血清学指标的影响 治疗前两组WD肝型患者肝损害ALT、AST、ALB差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后,两组患者血清ALT、AST、ALB水平均显著降低($P<0.01$);与对照组治疗后比较,观察组患者ALT、AST、ALB均明显降低($P<0.05$)。见表5。

2.4 肝豆灵对WD肝型患者Child-Pugh评分的影响 治疗前,两组患者Child-Pugh评分差异无统计学意义。与本组治疗前比较,治疗后两组患者Child-Pugh评分均显著降低($P<0.01$);与对照组治疗后比较,观察组患者Child-Pugh评分显著降低($P<0.01$)。见表6。

2.5 “丘”及“血脉”积分与WD肝型患者血清ALT、AST、ALB水平及child-Pugh评分的相关性 Pearson相关性分析显示,“丘”积分与WD肝型患

表5 两组WD肝型患者治疗前后血清ALT、AST、ALB水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of serum ALT, AST and ALB levels between two groups of patients with WD liver type before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	ALB/g·L ⁻¹
对照组	40	治疗前	79.65±26.11	43.53±17.69	34.30±10.55
		治疗后	73.78±24.46 ¹⁾	41.40±17.65 ¹⁾	38.03±7.63 ¹⁾
观察组	42	治疗前	79.62±27.23	44.60±18.96	34.05±10.67
		治疗后	63.60±19.74 ^{1,2)}	36.45±14.74 ¹⁾	41.43±3.76 ^{1,2)}

者血清ALT($r=0.758, P<0.01$)、AST($r=0.889, P<0.01$)、child-Pugh评分($r=0.870, P<0.01$)呈正相关;与血清ALB水平呈负相关($r=-0.861, P<0.01$)。“血脉”积分与WD肝型患者血清ALT($r=0.681, P<$

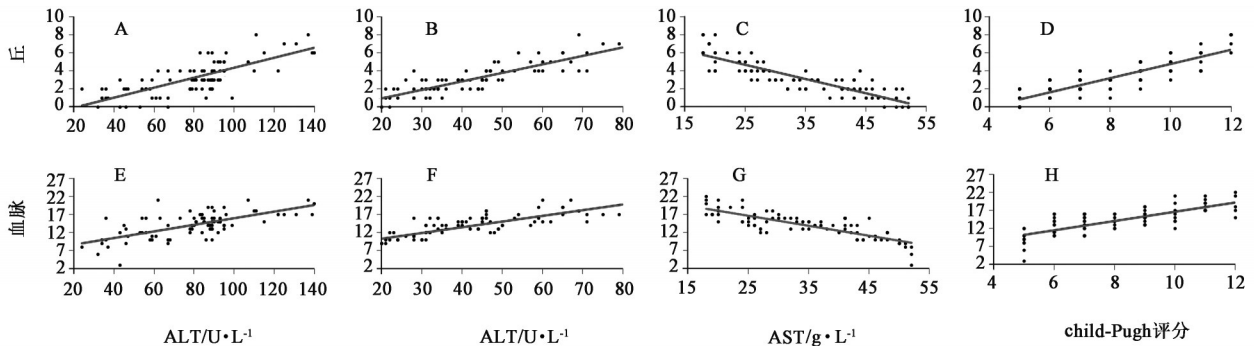
表6 两组WD肝型患者治疗前后Child-Pugh评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of Child-Pugh scores between two groups of patients with WD liver type before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	时间	Child-Pugh评分
对照组	40	治疗前	7.98±2.11
		治疗后	7.23±2.52 ¹⁾
观察组	42	治疗前	8.10±2.18
		治疗后	5.62±2.49 ^{1,2)}

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

0.01)、AST($r=0.811, P<0.01$)、child-Pugh评分($r=0.769, P<0.01$)呈正相关;与血清ALB水平呈负相关($r=-0.821, P<0.01$)。见图2。



注:A.“丘”与ALT的相关性;B.“丘”与AST的相关性;C.“丘”与ALB的相关性;D.“丘”与Child-Pugh评分的相关性;E.“血脉”与ALT的相关性;F.“血脉”与AST的相关性;G.“血脉”与ALB的相关性;H.“血脉”与Child-Pugh评分的相关性

图2 “丘”及“血脉”积分与WD肝型患者血清ALT、AST、ALB水平及Child-Pugh评分的相关性

Fig. 2 Correlation between "Qiu" and "Xuema" scores with serum ALT, AST, ALB levels and Child-Pugh score in patients with WD liver type

2.6 不良反应发生情况 治疗期间,观察组出现低热1例,胃肠道反应2例;对照组出现低热2例,胃肠道反应3例。观察组不良反应发生率(7.1%)低于对照组(12.5%),但差异无统计学意义。

3 讨论

WD是一种铜代谢障碍性疾病。由于ATP7B基因大多位于肝细胞,ATP7B基因突变造成了铜蓝蛋白合成障碍,使铜离子主要在肝脏和大脑等器官沉积,故肝脏是本病损害最主要和最重要器官,WD患者几乎都合并肝损害^[16-18]。中医古籍中虽对本病并无相关描述,然与本病相关的临床表现却早有记述,故将其归于“肝病”“颤病”“瘕病”“黄疸”“癫狂”“臌胀”等领域^[19-20]。伏毒是WD常见病因,发病之本是先天禀赋不够,肾气化失司,或肾阴亏虚,乙癸同源,致肝血无源,肝血虚耗,脾失健运,胆道失司,铜毒不泌,蕴结凝聚于体内而化生为铜毒之邪,侵

邪于肝、脾、肾等脏腑^[21]。邪伏于肝,湿热熏蒸内蕴,气血、津液、脏腑功能失常,致铜毒、湿热上冲,阻碍脏腑气机,清阳不升,热不得越;加之素体脾虚,铜毒毒邪伤脾,脾失运化,郁久生湿,湿不得泄,而致湿致热^[22-23],临床表现为言语不清,口苦口臭,气胀纳呆,黄疸水鼓,粪便干结,小便短赤,舌红苔黄腻,脉弦或滑数等病症^[24-25]。

在中医诊疗中,注重整体观,以辨证论治为核心^[26]。故正确地对WD进行中医辨证尤为关键。中医药辨证诊疗之法则是综合利用望、闻、问、切之“四诊”来辨病与辨证,其中望诊居四诊之首,而目诊又恰是望诊的主要核心组成部分^[27-29]。故在本研究中,应用现代数字化目诊技术探究WD肝型患者的目络特征,进行定量分析,从而更客观的探讨与临床有关指标的相关性。根据《望目辨证诊断学》^[14]分类方法和概念,在先为受试者进行双目照

相采集图片后,再应用人工智能AI方法及无影图像光学传感技术,数字化提取归纳分析的目络特征共6种,分别命名为“斑”“血脉”“点”“雾漫”“丘”及“月晕”。本项结果显示,与正常人比较,WD肝型患者的目络特征在“丘”和“血脉”积分上更高。而参照望目辨证的相关理论,目络形态特征“血脉”的出现,表明机体处于疾病状态,大多主湿、热盛。目络特征“丘”的出现,并联合“血脉”,其中医临床意义大多主湿痰蕴结之象。由此说明WD肝型患者主要以湿、热为主。ALT、AST、ALB水平及child-Pugh评分都可以用作评价肝脏损伤情况的重要指标,研究结果发现,随着血清ALT、AST水平及child-Pugh评分的升高及血清ALB水平的降低,目络特征“丘”及“血脉”积分相应地升高和降低,说明目络特征“丘”及“血脉”积分与血清ALT、AST水平及child-Pugh评分呈正相关,与血清ALB水平呈负相关,表示目络特征“丘”和“血脉”积分与肝损害严重程度成正相关。说明随着病程进展,铜离子在肝脏蓄积的程度越深,患者肝损害程度越严重,湿热征象越显著。

现代WD诊疗发现中医药治疗WD有着多靶点、多方位、多角度的显著优势^[30-32]。安徽中医药大学第一附属医院脑病中心创制的肝豆灵,其主要组成有大黄、黄连、姜黄、丹参、莪术、鸡血藤等中草药,本方具有清热、化湿及消散瘀结功效^[11]。通过大量的基础及临床试验,证实了肝豆灵具有良好的临床效果,其作用机制为排铜保肝,促进肝、脑、肾等脏器功能恢复^[33-34]。陈永华等^[12]、ZHANG等^[35]认为肝豆灵可改善WD小鼠的肝损害,抑制肝细胞自噬、凋亡,以达到保肝的作用。马守亮等^[36]将多烯磷脂酰胆碱联合肝豆灵应用于肝型WD,结果显示,与肝豆灵联合使用后,患者相关血清学指标明显降低,分析得出肝豆灵具有改善WD患者肝功能的作用。同样,在本研究中也得出,对WD肝型患者进行肝豆灵药物干预后,患者的血清ALT、AST水平都有显著降低,血清ALB水平显著升高,并在目络特征上,观察组在“丘”和“血脉”积分上都有显著降低。说明肝豆灵对患者的肝功能损害有明显的改善作用,并能改善患者的湿、热征象。

综上所述,WD肝型患者的目络特征以“丘”和“血脉”积分升高为主,说明患者以湿、热征象为主,且随着肝脏损害程度的加重,其目络特征积分也随之增加,呈现正相关的关系。肝豆灵联合DMPS治疗WD肝型患者,无论从临床指标,还是从目诊信息

上都有着良好的结果,具有显著改善肝功能损害和目络特征积分,从而使现代化目诊信息为临床疗效建立了一种新的“语言”。由于本研究中所提取的目络特征种类繁多,样本量较小,分析的结果可能会产生某些偏倚。在今后的科学发展过程中,开展多中心、大样本量的深入研究,将现代化信息技术与中医目诊相结合,充分挖掘目络特征在WD诊疗中的潜在价值,以期对WD早期诊断及干预提供帮助。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] CHAUDHRY H S, ANILKUMAR A C. Wilson disease [M]. Treasure Island: StatPearls, 2022.
- [2] BANDMANN O, WEISS K H, KALER S G. Wilson's disease and other neurological copper disorders [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(1):103-113.
- [3] XIE J J, WU Z Y. Wilson's disease in China [J]. Neurosci Bull, 2017, 33(3):323-330.
- [4] KANNAUJE P K, PANDIT V R, WASNIK P N, et al. Wilson's disease: Diagnosis in novel way [J]. Cureus, 2021, 13(10):e18650.
- [5] KASZTELAN-SZCZERBINSKA B, CICHOSZ-LACH H. Wilson's disease: An update on the diagnostic workup and management [J]. J Clin Med, 2021, 10(21):5097.
- [6] XIAO Q Q, FAN J G. Advances in the treatment of Wilson disease [J]. Chin J Hepatol, 2021, 29(1):79-82.
- [7] 陈永华, 杨文明, 汪瀚, 等. 杨文明关于肝豆状核变性辨治思路及经验撷菁 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4):1843-1846.
- [8] XU M B, RONG P Q, JIN T Y, et al. Chinese herbal medicine for Wilson's disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2019, 10:277.
- [9] 文愈龙, 刘毅. “脏腑-膜原(玄府)-眼目”气血输布轴探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11):6818-6820.
- [10] 胡平会, 魏伟, 孙化萍. 试以“五轮学说”阐释视疲劳 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7):2923-2925.
- [11] 陈永华, 杨文明, 张波, 等. 解毒化痰方肝豆灵片治疗肝豆状核变性的临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1):390-393.
- [12] 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.
- [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(8):566-569.
- [14] 王金觉.《望目辨证诊断学》[M]. 北京:中国中医药出版社,2013.
- [15] TSORIS A, MARLAR C A. Use of the Child Pugh score in liver disease[M]. Treasure Island: StatPearls, 2022.
- [16] CHEN Y C, YU H, WANG R M, et al. Contribution of intragenic deletions to mutation spectrum in Chinese patients with Wilson's disease and possible mechanism underlying ATP7B gross deletions [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 62:128-133.
- [17] SHRIBMAN S, POUJOIS A, BANDMANN O, et al. Wilson's disease: Update on pathogenesis, biomarkers and treatments [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(10):1053-1061.
- [18] COLLINS C J, YI F, DAYUHA R, et al. Direct measurement of ATP7B peptides is highly effective in the diagnosis of Wilson disease [J]. Gastroenterology, 2021, 160(7):2367-2382.
- [19] 鲍远程, 杨文明, 张波, 等. 现代中医神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:517-530.
- [20] 张安玲. 肝病概念、病机与证候探讨[J]. 中国中医急症, 2004, 13(1):27-28.
- [21] 杨文明, 陈彪, 鲍远程, 等. 肝豆状核变性病中医临床思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(6):66-69.
- [22] 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]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12):133-140.
- [23] 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]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12):133-140.
- [24] 唐露露, 杨文明, 董婷, 等. 肝豆扶木颗粒治疗肝肾亏虚兼痰瘀互结型Wilson病患者的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12):127-132.
- [25] 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.
- [26] 陈震霖, 张硕, 张景明, 等. 论中医整体观的基本特性[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9):1348-1351.
- [27] 张赫怡, 刘巍, 邢文龙, 等. 中医目诊理论发展与临床应用现状[J]. 北京中医药, 2021, 40(10):1165-1168.
- [28] 朱会明, 贾微, 刘平, 等. 传统目诊理论及技术的现代应用与发展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2):635-637.
- [29] 朱会明, 赵锐, 高悦, 等. 基于图像识别技术的中医肝病目诊系统设计及研发[J]. 世界中医药, 2020, 15(10):1494-1497.
- [30] 沈同平, 胡纪源, 马春, 等. 国内肝豆状核变性研究进展可视化分析[J]. 河北北方学院学报:自然科学版, 2020, 36(1):27-32.
- [31] 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.
- [32] 郝文杰, 杨文明, 魏涛华, 等. 基于“肝络微癥积”学说探讨中医药抗肝豆状核变性肝纤维化治疗策略[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3):307-312.
- [33] 杨任民. 肝豆状核变性的中西医结合治疗[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(9):773-775.
- [34] ZHANG J, XIE D, LI Y, et al. Evaluation of efficacy and safety of gandouling plus sodium dimercaptosulphonate in treatment of patients with neurological Wilson's disease from China [J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(5):781-786.
- [35] ZHANG J, TANG L L, LI L Y, et al. Gandouling tablets inhibit excessive mitophagy in toxic milk (TX) model mouse of Wilson Disease via Pink1/Parkin pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:3183714.
- [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.

[责任编辑 王鑫]