

• 综述 •

治疗肝豆状核变性中医药研究进展

杨文明*, 赵广峰, 董 婷, 汪美霞, 杨兴涛, 鲍远程, 汪 瀚
(安徽中医学院第一附属医院神经内科, 安徽 合肥 230031)

[摘要] 目的: 掌握肝豆状核变性中医药治疗研究动态, 分析目前存在的问题, 指出下一步研究方向, 为进一步研究奠定基础。方法: 从肝豆状核变性的病因病机、辨证思路、分型论治、专病专方以及中西医结合治疗方面入手, 对近年来的有关本病研究文献进行综述。结果: 中医药能明显改善肝豆状核变性患者的临床症状、生存质量和预后, 其作用机理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。结论: 中医药治疗肝豆状核变性有较好的临床疗效并已成为中医药治疗的优势病种。

[关键词] 肝豆状核变性; 病因病机; 辨证论治; 中医药治疗

[中图分类号] R256.4 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2008)02-0071-03

Advancement in Treating Hepatolenticular Degeneration with Traditional Chinese Medicine

YANG Wen-ming*, ZHAO Guangfeng, DONG Ting, WANG Mei-Xia, YANG Xing-tao, BAO Yuan-cheng, WANG Han
(1st Affiliated Hospital of Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective:** To view the research advance of hepatolenticular degeneration treated with Traditional Chinese Medicine. **Methods:** A lot of research literature from the etiopathogenesis, differentiation of symptoms and signs, exclusive formula and treatment of Traditional Chinese Medicine and western medicine on hepatolenticular degeneration in recent years was reviewed. **Results:** The clinical symptom, life quality and prognosis were obviously improved by the Traditional Chinese Medicine. Its mechanism of action included increasing the excretion of copper, retroconverting hepatic fibrosis and protecting the brain, liver and kidney of patients with Wilson disease. **Conclusion:** Traditional Chinese medicine has the curative effect significantly in the treatment of Wilson disease.

[Key words] hepatolenticular degeneration; etiopathogenesis; determination of treatment based in pathogenesis obtained through differentiation of symptoms and signs; the treatment of Traditional Chinese Medicine

肝豆状核变性, 又称为 Wilson 病(Wilson's Disease, WD), 是一种以体内铜代谢障碍为特征的常染色体隐性遗传病, 临

床上主要表现为进行性加重的锥体外系症状、肝硬化、精神症状、肾功能损害及角膜色素环。祖国医学将该病归于“痉症”、“颤振”、“黄疸”、“鼓胀”、“积聚”、“癩病”、“痢病”等范畴。本病多为隐匿起病, 起病缓慢, 有的患者病程延续 30~40 年。神经症状出现越早进展越快, 如不积极治疗, 最后常因肝功能衰竭而死亡。此病为少数能用药物治疗的遗传代谢疾病之一, 治疗开始愈早预后愈好, 西药主要采用驱铜剂进行排铜治疗, 因不良反应大且易出现耐药性而受到限制。通过大量的临床研究验证, 中医药治疗 WD 获得了较好的治疗效果, 且副作用小, 本文就近年来 WD 中医药治疗方面的研究进展做一综述。

[收稿日期] 2007-05-08

[基金项目] 安徽省科技攻关项目(06013057A); 安徽省人才开发基金(2003Z026); 安徽省优秀青年科技基金(科金 200203); 安徽省教育厅学科拔尖人才基金(省教 200304)

[通讯作者] * 杨文明, Tel: (0551) 2838522; E-mail: yangwenming8810@sina.com

1 病因病机

杨任民^[1]根据中医学理论认为 WD 患者属先天禀赋不足, 肾阴(精)素亏, 精不化血, 精血两虚, 筋脉失养乃至火生风动, 铜毒内聚、肝胆温热内蕴。鲍远程^[2]进一步指出此病在肝肾, 涉及脑髓、心、脾, 病性为本虚标实, 以肝肾阴虚、气血不足为本, 肝风、邪热、痰浊、瘀血为标。病变初起, 病情轻, 以肝风、邪热、痰瘀等标象突出, 晚期则正气大衰, 先天后天俱损。部分年幼发病者, 病之初即见肾精亏耗, 虚风内动, 肝脾肾受损的表现, 此类患者的病情进展较快。谭婉君^[3]认为本病与中医之“内中风”的临床表现非常相似, 皆因肝肾阴虚, 木失条达, 虚风内动所致。杨文明等^[4]在临床观察发现, Wilson 病各个阶段其病因病机均有所不同, 临床前期或早期多以肝肾不足, 气血亏虚为主, 而临床期多见湿热蕴结之证, 早期多虚, 中后期多实, 虚中挟实, 虚实夹杂, 这与一般疾病所表现出的早期多实, 中后期多虚的特点明显有别, 给临床研究提出了新的课题。

2 辨证思路

开展以辨证论治为主体的临床研究仍然为本病的主要研究方向。由于众多学者对本病的病因病机认识的侧重不同, 在证类划分及治则确立上亦各有发挥。现择其主要者介绍如下: (1) 主张从肝风论治: 主张从肝风论治的医家较多。如于鸿钧^[5]认为本病皆因肝肾阴虚, 肝失所养, 木失条达, 虚风内动所致, 故主张治宜滋养肝肾、镇肝熄风。(2) 主张从火邪论治: 杨任民^[1]等认为本病以神经精神症状和肝脏症状为主要临床表现, 因铜毒内聚, 肝胆湿热内蕴所致, 强调从火邪论治, 治宜苦泄清热, 利胆除湿。(3) 主张治胃热内风: 林功铮^[6]认为本病证属胃中有热, 肝风内动, 宜从清热益阴着手。(4) 主张攻补兼施: 曹更生^[7]等认为本病系肝肾阴虚为本, 同时出现痰浊内郁, 阻滞筋脉而致气血运行失畅, 经络失和, 治宜祛风化痰通络, 合以健脾益肾燥湿。鲍洪新^[8]认为本病由于铜在体内蓄积为邪, 邪气留恋日久, 导致肝胆失于疏泄, 肝血虚, 而出现临床症状。中医认为“治风先治血, 血行风自灭”, 故其治疗的重点在于治肝养血, 疏肝利胆。

3 分型论治

刘铁新等^[9]将本病分为三型治疗: ①肝气郁结, 气滞血瘀型, 药用川楝子、延胡索、柴胡、郁金、三棱、莪术、赤芍等; ②脾胃积热、痰湿阻络型, 用苍术、白术、厚朴、半夏、陈皮、石膏、胆南星、石菖蒲等; ③肝肾不足、肝风内动型, 用金钱草、大黄、茵陈、海金沙、柴胡、丹参、赤芍等。洪铭范等^[10]对 81 例 WD 患者辨证分型, 初步分为肝肾阴虚、气血两亏、湿热内蕴、痰蒙心窍、痰火扰心五种常见证型, 并经统计学处理显示各证型间年龄无显著差异, 但在病程上存在明显差异。谌宁生^[11]论治本病分为四型: 肝风内动型, 治宜滋养肝肾、柔肝熄风, 用大定风珠加减; 湿困脾胃型, 治宜芳香化湿、健脾和胃, 用藿朴夏苓汤加减; 痰湿阻络型, 治宜祛风通络、醒脑开窍, 用涤痰汤加减; 热毒内盛型, 治宜清热解毒、泻肝降火, 用龙胆泻肝丸加减。鲍远程等^[12]对 41 例患者进行中

医辨证分型, 发现肝肾阴虚型 16 例, 湿热内蕴型 11 例, 肝郁脾虚型 8 例, 脾肾阳虚型 6 例。

4 专病专方

(1) 肝豆汤: 大黄 6 g, 泽泻 15 g, 姜黄 6 g, 黄连 6 g, 金钱草 15 g, 生三七 1 g。汤其强等^[13]通过建立 23 例肝豆状核变性皮肤成纤维细胞模型, 观察加入含肝豆汤兔血清前后细胞内 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 等微量元素含量的变化, 得出肝豆汤具有显著的细胞内排铜作用和使细胞内锌含量增加的作用。刘康永等^[14]在国内首次建立了 WD 离体培养肝细胞模型, 同样也证明了肝豆汤具有这些作用。(2) 肝豆片: 肝豆片是依据肝豆汤处方加工制成, 每片含大黄、黄连、姜黄各 0.25 g, 金钱草、泽泻各 0.625 g, 含三七 0.042 g。韩咏竹等^[15]用于治疗 32 例 WD 患者, 获显效 3 例, 好转 20 例, 总有效率 71.87% 的良好疗效。由此得出中药肝豆片配伍组成合理, 虽然排铜作用稍弱, 但作用持久、缓和, 毒副作用小, 更适用于门诊、无症状及病情较轻的患者使用, 值得推广。(3) 天麻钩藤饮合磁石六味丸: 杨占华等^[16]报道将本方中含铜量较高的生石决明改为既有镇肝潜阳作用、又有摄纳肾气、安神定痉作用的磁石, 加用熄风定痉类药物, 治疗肝豆状核变性收到显著疗效。(4) 肝豆排铜丸: 许继平等^[17]采用中药(精选石菖蒲、郁金、川芎、地龙、柴胡、葶藶、金钱草、茯苓、白术、炙甘草等)加硫酸锌制成肝豆排铜丸, 对 46 例 WD 进行了治疗。治疗后, 血清铜值接近正常, 尿铜明显增加, SGPT 和 BUN 转为正常。根据临床症状计分和实验室数据进行疗效评估, 总有效率为 45 例(97.8%), 显效 22 例(47.8%), 有效 19 例(41.3%), 好转 5 例(11%), 无效 1 例(2.2%)。(5) 坚胆汤: 孔令多^[18]采用益气健脾, 滋阴安神, 镇静祛痰之功的坚胆汤(由人参、白术各 15 g, 茯苓、天花粉、酸枣仁各 9 g, 白芍 6 g, 生铁落、朱砂、竹茹各 3 g 组成)加减治疗肝豆状核变性, 疗效较佳。

5 中西医结合治疗

近年来, 中西医结合治疗本病越来越广泛地应用于临床, 并取得了满意的临床疗效。杨任民等^[19]对 198 例 WD 患者住院期间均静脉滴注二巯基丙磺酸(DMPS), 同时口服肝豆片和葡萄糖酸锌进行强力排铜治疗; 出院后予二巯基丁二酸(DMSA)和青霉胺交替服用, 并同时服肝豆片和葡萄糖酸锌以维持治疗。疗程结束时, 临床痊愈、显效及改善分别为 22 例(11.11%)、15 例(7.58%)及 131 例(66.16%), 愈显率 18.69%, 总有效率 84.85%。随访 6 个月时, 愈显率与总有效率均有显著增高; 随访 6 个月~24 年, 临床痊愈、显效率均增高, 无效和恶化率亦增高, 而改善率下降。由此认为倘若长期坚持中西医结合维持排铜治疗, 可使大多数 WD 患者生活质量进一步提高, 并能长期存活, 而少数不能坚持服药或晚期重症患者, 往往病情恶化, 甚至死亡。肖利民^[20]将 38 例肝豆状核变性肝纤维化患儿随机分为治疗组和对照组, 治疗组 26 例, 在采用西药护肝、降酶等治疗的基础上, 加用软坚糖浆; 对照组 12 例, 单用西药治疗。结果显示治疗组 ALT 复常率为 84.61%, 血清学肝纤维化指标均明显下降, 与对照组比

较有显著性差异($P < 0.05$)。说明中西医结合治疗肝豆状核变性肝纤维化有改善肝功能和抗肝纤维化的作用,并可减少西药的副作用。

6 结语

综上所述,WD 的治疗近几年来取得一定进展,使之成为少数几个可以治疗的神经遗传病之一。多年来,西医主要采用传统的金属络合剂如二巯基丙醇(BAL)、青霉胺等药物进行治疗,虽取得一定的临床疗效,但上述药物安全性差,不良反应的发生频率较高以及治疗肝型患者疗效不甚满意,临床应用受到限制。中医药对本病的治疗积累了丰富的经验,并显示出较好的临床疗效,安全性高,符合本病的用药原则及要求,可长期维持应用,应用前景广阔。大量研究表明,与西药金属络合剂相比,中医药优势表现在除可增加本病患者尿中铜的排出之外,尚能促进胆道排铜,从而保证铜离子沿正常途径排出体外;此外尚有活血通腑、抗肝纤维化、阻止和延迟肝硬化发生的作用,具有保护和促进脑、肝、肾功能恢复,减少体内铜的蓄积功用。但值得注意的是,尽管中医药治疗本病在现阶段取得了一定的成效,但由于临床上本病多成散发存在,给本病的临床治疗系统观察带来困难,文献中临床报道大多以个案为主,缺少多中心、双盲有对照的大宗病例研究,统计学分析较少。同时临床上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,这是本病临床研究的新的课题所在,因此,应以本病的临床病例观察研究为基础,制定出一套符合本病各个发展阶段的证候特点、分型、治法及方药原则是提高临床疗效的关键所在。

[参考文献]

- [1] 孙 怡,杨任民.实用中西医结合神经病学[M].北京:人民卫生出版社,1998.531-546.
- [2] 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,2003,9:517-530.
- [3] 谭婉君.镇肝熄风汤治疗肝豆状核变性[J].浙江中医杂志,2005,40(3):111.
- [4] 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,2004,6(10):66-69.
- [5] 于鸿钧.浅谈中医药治疗肝豆状核变性[J].新中医,

1996,28(9):54-55.

- [6] 林功铮.我用石膏[J].上海中医药杂志,2002,36(1):35.
- [7] 曹更生,魏周科.中医治疗肝豆状核变性一例报告[J].陕西中医学院学报,2002,25(3):57.
- [8] 鲍洪新.肝豆状核变性病中药验案 1 例[J].福建中医药,1999,30(6):61.
- [9] 刘铁新,林莲梅,邹振飞.中药为主治疗肝豆状核变性 45 例[J].辽宁中医杂志,1995,22(4):68.
- [10] 洪铭范,胡纪原,胡文彬,等.肝豆状核变性的中医辨证分型[J].安徽中医学院学报,1998,17(1):10-11.
- [11] 湛宁生.肝豆状核变性的中医药治疗[J].江西中医药,1997,28(3):21.
- [12] 鲍远程,温晓妮,张 波,等.肝豆状核变性中医证型与相关客观化指标的关系初步探讨[J].中医药临床杂志,2004,2(16):142-144.
- [13] 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):37-39.
- [14] 刘康永,韩咏竹,杨任民.中药肝豆汤对遗传性肝豆状核变性患者铜锌代谢的影响[J].现代康复,2001,5(7):49-50.
- [15] 韩咏竹,王 训,胡纪原,等.肝豆片治疗 32 例肝豆状核变性的临床观察及其对体液微量元素的影响[J].中医药研究,1998,14(4):19-22.
- [16] 杨占华,何 玲.中医治疗肝豆状核变性一例[J].中华全科医师杂志,2005,4(4):254.
- [17] 许继平,李玉莲,张召平,等.自拟肝豆排铜丸治疗肝豆状核变性疗效研究[J].实用中西医结合杂志,1997,10(13):1242-1243.
- [18] 孔令多.胆胆汤临床应用举隅[J].吉林中医药,2001,21(5):56-57.
- [19] 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.
- [20] 肖利民.中西医结合治疗肝豆状核变性肝纤维化的临床观察[J].湖北中医杂志,2003,25(12):9-10.