

• 论坛 •

肝豆状核变性病中医临床思考

杨文明¹, 陈彪¹, 鲍远程², 杨兴涛², 汪美霞², 张波², 汪翰²

(1 首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053;

2 安徽中医学院第一附属医院神经内科, 安徽 合肥 230031)

摘要: 中医药在治疗慢性疑难病方面有独特的疗效和优势, 肝豆状核变性病(Wilson 病)是中医药治疗的优势疑难病种, 针对该病中医药研究中尚存在的问题, 从临床流行病学、病因病机、证候学特征、临床治疗四个方面进行探讨, 以期进一步深化该病的中医药研究。

关键词: 肝豆状核变性病; 中医; 临床研究

中图分类号: R256.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-9903(2004)06-0066-04

Clinical Considerations on Wilson's Disease from Angle of Traditional Chinese Medicine

YANG Wen-ming, CHEN Biao, BAO Yuan-cheng, YANG Xing-tao, WANG Mei-xia, WANG Han

(1 Xuamvu Hospital of Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2 1st Affiliated Hospital of Anhui College of TCM, Hfei 230031, China)

Abstract: Generally speaking, traditional Chinese medicine (TCM) has satisfactory effects in treatment of chronic diseases. Wilson's disease has been proved to be one of the diseases which can be better treated with TCM. In order to promote further research on this disease, the paper will discuss current problems in clinical treatment of Wilson's disease including clinical epidemic, pathogeny, TCM syndrome and clinical therapy.

Key words: Wilson's disease; traditional Chinese medicine; clinical research

Wilson 病(Wilson disease), 又名肝豆状核变性, 因英国学者 Kinnear Wilson 于 1912 年最先对其作了系统描述故名, 它是一家族性、铜代谢障碍而致进行性豆状核变性伴慢性肝脏疾病甚至肝硬化的致死性神经疾病。全世界平均患病率约为 30/100 万, 临床主要表现为肝脏损害、神经系统病变(肝功能障碍不明显或偶缺如), 或精神疾患, 角膜可见 Kayser-Fleischer 环, 实验室检查血清铜及血清铜蓝蛋白水平降低。由于本病临床症状常缺乏特异性, 因而给临床诊断带来了极大困难, 误诊漏诊率较高。一些病人因未能及时诊断及尽早治疗, 导致病情持续进展, 出现暴发性肝衰竭, 引起死亡。

半个世纪前, 本病一直是一致命性疾病, 直至 1951 年才有了第一个西药螯合剂二巯基丙醇(巴尔, BAL)问世, 1965 年 John Walshe 首次应用 D-青霉胺治疗后, 本病的预后有了明显改观, 但其众多且出现频率较高的副作用使许多病人难以应

用该药进行初始和长期维持治疗。其他药物如硫酸锌虽能阻止肠道铜的吸收, 促进体内铜的排出, 但作用较弱, 且有明显的恶心呕吐等胃肠道副作用。80 年代推出的螯合剂曲恩汀虽有一定的排铜作用, 但长期使用作用较弱, 且药源困难, 价格昂贵, 临床应用有限。故迄今为止, 临床上仍缺乏副反应少、疗效高且能长期维持治疗的理想西药。

中医中药是我国独有的传统瑰宝, 有着数千年丰富的疑难疾病的治疗经验, 在尚无理想西药应用的今天, 可以预见中医药能在更大程度上满足本病安全、有效且可长期维持的用药要求, 并提供有效的治疗药物, 临床应用前景十分广阔。从目前临床及基础研究情况看, 中医药治疗本病已取得令人瞩目的成绩, 但尚存在一些有待解决的问题, 必须引起足够重视。

1 临床流行病学资料

国内对本病的认识起步相对较晚, 直到 30 年代才有数篇关于本病的文献报道, 此后 20 余年无相关方面记载, 至 50 年代中后期有关本病的报道逐渐增多, 在治疗上基本沿用国外经验, 未能有所突破。从 60 年代末开始, 国内一些单位开始尝试用中医、中西医等方法治疗本病取得良好临床效果, 推动了本病临床研究的深入开展^[1]。国外的流行病学调查结果显示, 本病患者率约 1/3 万活婴, 发病率为 15~ 30/100

收稿日期: 2004-05-11

基金项目: 国家科技攻关计划 863 项目(2002BA711A07)、北京市卫生重点学科基金、安徽省优秀青年科技基金、安徽省高校学科拔尖人才基金、安徽省人才开发基金(20032026)、安徽省自然科学基金(NO. 99044591)

万, 基因频率约 0.3%~0.7%, 杂合子频率稍大于 1%。本病在欧美等国家较为罕见, 而在意大利的撒丁岛、以色列、罗马尼亚以及日本关岛等地则比较常见。由于国内有关本病的研究起步不早, 且本病发病多呈散发性, 再加上过去常认为我国本病患病率低于上述一些高发国家和地区, 故至今国内仍无本病大宗资料的流行病学报告, 但从安徽中医学第一附属医院 1994~1999 年临床治疗约 2000 余例病人来看, 本病在我国并不少见。由于我国有 13 多亿人口, 人群基数大, 因而患病的绝对数较多, 带给患者本人及家庭造成的经济和精神负担较重, 危害较大, 因此, 摸清国内本病的家底, 开展本病的大宗病例的临床流行病学研究对医学界来说意义重大。

2 病因病机的探求

西医认为, Wilson 病是一常染色体隐性遗传病。90 年代之前对 Wilson 病的病因曾提出过多种不同学说, 如铜摄入过多、铜蓝蛋白合成障碍、细胞内异常蛋白、胆道排铜障碍和溶酶体缺陷等, 随着 90 年代初 Wilson 病基因精确定位及克隆, 目前公认基因突变是导致铜在体内代谢障碍并沉积在机体不同部位从而出现相应临床症状的关键。即遗传缺陷导致了本病的发生。因此先天禀赋不足与本病的产生密切相关。由于肝脏泌铜障碍, 造成游离铜在肝细胞内蓄积并进入溶酶体。临床可出现代偿性肝硬化表现, 也可出现活动性坏死后肝硬变的征象。大部分患者在肝内贮铜达到饱和状态后, 铜离子即从肝内迅速向血液中大量释放, 游离的铜离子对血液中的红细胞产生较强的毒性作用, 进而引起一过性溶血性黄疸和非免疫性溶血性贫血。同时, 铜在肝外各组织尤其是脑内和角膜弹力层、肾脏逐渐缓慢地蓄积, 临床可相应出现以锥体外系为主的各种脑症状、角膜 Kayser-Fleischer 环和蛋白尿、肢体浮肿等肾脏损害表现。一般而言, Wilson 病的主要病理变化集中在肝、脑、肾和角膜等部位, 临床神经系统病变主要表现为震颤, 肌张力障碍, 舞蹈样运动, 运动障碍或步行障碍; 肝脏损害表现为急、慢性肝炎, 无症状性肝损害, 肝硬化, 或出现肝硬化腹水, 脾肿大及脾功能亢进症, 暴发性肝炎, 肝性脑病等^[2,3]。

虽然中医对本病病因病机认识至今未取得完全一致, 但上述西医病因病理的揭示无疑会加深我们对本病中医病因病机理解, 带给我们诸多有益的临床启示。一些学者根据本病有肢体震颤, 手足蠕动, 步履不正, 言语含糊等表现, 认为禀赋不足, 肝风内动是本病的基本病因病机, 并引《内经》“诸风掉眩, 皆属于肝”加以佐证, 临床采用一些平肝熄风药进行治疗据报道取得了一定的效果, 但多数为个案报道, 因而说服力不强。另一些学者认为患者虽有肢体颤动, 但临床更多见或在肢体颤动的同时伴有肢体强直, 行动迟缓, 口角流涎, 口干口苦, 甚至面黄如桔, 其色鲜明, 目黄尿黄, 腹大如鼓等症体征, 按《内经》“诸暴强直, 皆属于湿”, “诸逆冲上, 皆属于火”之理论, 认为本病虽不否认肝风内动为患, 但其关键病因病理为铜毒内蕴、湿热火毒内扰所致, 采用排铜泄热, 化湿利尿等法进行了大宗病例临床对照研究, 取得较好的治疗效果。上述两种观点或认识均有其代表性, 但从理论和临床实

践来看, 以后者的依据更为充分。也有人根据食物中铜摄入过多学说, 结合临床上病人表现有纳谷不香、口干口苦, 粘腻不爽, 舌苔黄腻等表现, 提出本病胃热内风夹有痰湿的病机之见, 虽有一定道理, 但不足之处主要是对胃中湿热之由未能详辨, 忽视“见肝之病, 知肝传脾”的古训。验之临床, 其胃中之病多源于肝胆湿热, 因此, 单纯治疗胃中蕴热难免有授人“只治其标, 不治其本”“舍本逐木”之柄, 非为上策, 且铜摄入过多学说已随着 Wilson 病基因的克隆而让位于基因突变学说, 使其立论依据发生动摇。此外, 还有部分学者认为本病以肝肾亏虚为本, 以肝为其主, 而痰浊阻络在病程中起着重要作用, 从虚实两端论述了本病发生的病机关键, 不失为对本病病因病机的有益补充。我们在临床中通过仔细观察发现, 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, 然从西医药因病理推论, 上述发现有明显的合理性。盖本病为常染色体隐性遗传, 患者之疾禀受于父母, 遗传缺陷明显, 说明先天不足, 肾中精气素亏, 由于肝肾同源, 精血相生, 肾精不足则肝血亦虚, 精不生血, 血不养精, 阴不敛阳, 虚风内动或肝失条达, 情志失畅, 或升发太过, 津液不布, 血运不畅, 胆汁不泌, 铜毒不泄, 以致铜毒、湿热、瘀血、痰浊内蕴上冲, 变生诸症。因此本病的主要病位在肝肾, 而不独居于肝之一脏。眼角膜出现 Kayser-Fleischer 环证实“肝开窍与目”、“黑睛属水, 为肾中精气所注, 肾为其主”理论的正确性, 并提供了“乙癸同源”进一步的证据, 至于肝肾亏虚、虚风内动为病之本, 铜毒、痰浊、湿热为病之标, 尚需临床进一步验证。

3 证候学特征的把握

众所周知, 证候是对机体在疾病发展过程中的某一阶段出现的各种症状病理性质的高度概括, 是疾病本质的反映, 也是中医诊治疾病的前提和依据。既然辨证论治是中医区别于西医的重要特征, 那么运用中医基本理论和中医临床流行病学方法, 进行中医证候的辨别, 从中把握中医临床证候的特点、证候演变的基本规律乃至早期证候学特征等, 掌握完整的疾病证候学资料, 可为临床治疗学提供较为坚实的基础和更为直接的客观证据。因此, 进一步开展本病的临床证候研究实属必要。通过对本病近年来的文献资料的回顾分析, 可以发现许多学者对此给予高度重视。虽然如此, 但有关本病的证候学资料仍不完善, 给未来的临床研究工作带来了挑战。目前有关本病证候学的问题主要集中在以下几方面: (1) 由于本病发病率并不象其他常见病那么高, 且多呈散发性, 导致 Wilson 病的临床报道多以个案为主, 许多报道的病例数在 10 例以下, 统计分析较少, 造成大样本的流行病学的本底资料的匮乏, 而个案中的证候特征常常缺乏整体代表性, 很难反映大样本的证候变化的总体规律; (2) 临床证候分型缺乏规范统一, 随意性大, 单从证型数量看, 最少 1 种, 最多达 5 种之多, 分类较乱, 庞杂无章, 使人不得要领。

报道较多的证型有:肝风内动型、湿困脾胃型、痰湿阻络型、热毒内盛型、气血两虚型、湿热内蕴型、痰蒙清窍型、痰火扰心型、风证型、鼓胀型、肝气郁结、气滞血瘀型、脾胃积热、痰湿阻络型、心肺两虚、髓海不足型、肾内蕴热、湿浊浸淫型、阴液亏损、热毒未尽型等,推测造成本病分型各异的主要原因可能是与对本病的病因病机之认识不同有关;(3)大量研究证实,本病是少数几个可治的神经遗传病之一,早期诊断,早期干预,可阻止或延缓本病临床症状的出现或进展,由于缺乏对本病早期证候的辨识,故难以导出针对早期证候的中医特异性治疗,使大部分病人失去了早期中、西医诊断及干预的机会,同时也不利于疾病早期中医药疗效的发挥;4.因辨证分型的客观尺度掌握不一,造成至今尚无令人信服的统一的 Wilson 病证候分型,为此必须在总结现有文献的基础上,以中医辨证理论为基础,按临床流行病学方法、DME 及中医证候诊断标准,开展中医证候学流行病学调查,充分掌握 Wilson 病患者不同疾病阶段的证候学资料,进行大样本的临床资料的荟萃分析,明确本病的早期证候学特征,统一并完善 Wilson 病临床证候分型,为治疗提供更加客观、可行的证候学依据。同时,借鉴基因组学和蛋白组学的研究成果,开展本病证候基因组学和蛋白组学的研究,阐明这一单基因疾病的证候实质,进而构建中医早期证候的基因诊断及建立在基因药物组学基础上的优化的中西医诊疗方案。

4 临床治疗的深化

经过多年探索,中医药在 Wilson 病治疗上取得了重大进展。研究表明,中医药能够减少机体铜吸收,促进体内铜的排出,改善临床症状,提高病人生活质量并有良好的治疗依从性、极少的副作用,这些成果已得到了一致公认。此外,中医药可充分满足本病病人享有安全、有效且可长期维持治疗的基本用药要求,代表了本病药物治疗的方向。因而在西药螯合剂有较严重的毒副反应的情况下,受到病人及家属的欢迎。

纵观中医药治疗本病已取得的成果,可以看出,本病来源于先天,由先天因素直接损及脑髓、肝、肾使然,故肝肾不足是辨证治疗的中心,无论病程长短,病情轻重,均应时时顾护肝肾,病情发展的不同阶段,可因产生的病理产物如风、火、痰、瘀等不同而出现各种实证的突出表现,在不伤肝肾基础上,辨明标本轻重缓急,先祛突出之邪,尽量减少其对正气的损伤,待病邪去后,采用滋补肝肾,补精填髓之法,控制病情进展。但无论如何,在辨证论治本病时,尽管疾病各阶段的病理变化有所不同,但其表现均有一定的规律性,其根本原因在于体内铜的蓄积,因此排铜为其基本治则,并根据病情变化,制定相应治则治法。中药治疗本病的机理和途径与西药螯合剂有明显的不同,后者主要是络合组织中沉积的铜离子使之从小便排出而达到从体内驱铜的目的。而对中药取效的相关作用机制研究表明,中药不仅能络合组织中铜离子,使之从尿中排出,增加 24h 尿铜的排泄量,而且还有明显的胆汁泌铜作用,促进正常的生理性排铜,同时选用含较多微量元素锌的中草药既有抑制肠道铜吸收,又有促进体内铜

的排出作用,因而中药可起到全面调节体内铜的负平衡作用。值得一提的是中药大黄有多方面药理作用,临床用于多种疾病的治疗,在本病中该药不但能抑制肠道铜的吸收,而且还能促进肠道铜从大便中排出,因而成为治疗 Wilson 病中药中不可缺少的一味重要药物。在本病的中医药治疗方面,国内安徽中医学第一附属医院做了大量工作,并作出了突出贡献,走在了本病研究的前列。他们采用具有清热解毒、利尿通腑的肝豆汤(片)治疗数千例 Wilson 病患者,取得了令人满意的效果,给中医药治疗本病带来了光明的前景。

尽管中医药以其较高的安全性、较好的临床疗效和极少的副作用受到国内外学者的广泛关注和广大病患者的欢迎,但面对临床中新的问题和神经病学的快速发展,仍有许多工作要做,主要体现在以下几方面:

(1)从临床上看,肝脏损害是 Wilson 病必备的临床表现之一,也常常是疾病发展过程中病情加重或恶化的重要危险因素,从现有的临床资料来看,在 Wilson 病中不同的临床类型其治疗难度和预后是完全不一样,一般而言,肝型或腹型或脑内脏型(以肝损害为主要表现)预后相对严重,许多病人可出现暴发性肝衰竭进而危及生命,导致死亡。因此早期的保肝治疗必须引起临床足够的重视,而这方面中医药有着不可替代的优势,特别是一些中药有一定的抗肝细胞纤维化作用,可阻止或延迟本病肝硬化的发生。但应该注意的是,一些保肝中草药或中成药其自身铜含量较高而不利于本病的长期维持治疗,且有加重原发疾病之虞,这在临床选取药物时须加以通盘考虑,否则会产生适得其反的临床效果;(2)锥体外系症状或体征是 Wilson 病临床表现的重要组成部分,其实是铜沉积造成基底神经节等部位神经元的损伤和髓鞘脱失所致,因此治疗上除积极综合驱铜治疗之外,改善脑细胞营养,减轻神经元损伤,促进其修复,保护脑细胞是临床必须解决的另一重要问题。临床可见相当一部分患者,虽经强力的驱铜治疗,但锥体外系等神经症状改善并非理想,这时加用脑保护剂后,可能取得较单纯驱铜药物更好的治疗效果。而许多中药有着潜在的脑保护效应,有待于认识和开发,进而应用到临床上来。此外,现有的临床资料显示,中药对本病患者生存质量的改善也显突出。因此,中医药的整体调整作用是治疗本病的优势所在,在治疗上,既要驱铜,又要保肝、护脑,多管齐下,能起到西药螯合剂无法起到的作用,另外优化筛选后的治疗中药的安全性较高,几乎不出现西药螯合剂常有的副作用如恶心呕吐、白细胞减少、药物过敏、药疹、鼻腔或牙龈出血等。因而可以认为,中医药是治疗 Wilson 病十分重要且有效手段。在这里需要强调的是,在中药筛选研究中,对药物的选择,已有一些成熟的经验供参考,在以后的研究中可以少走弯路,如临床实践已证明一些平肝熄风药如虫类药(僵蚕、蜈蚣、全蝎、地龙)、贝壳类药(龟版、鳖甲、珍珠母)及软体动物类(牡蛎)应用后往往加重本病原有的病情,因而不主张使用,这是由于上述药物本身铜含量较高的缘故^[2]。而一些有肯定抑制肠道铜的吸收的药物如大黄、黄连、石膏等已在临床中得到广泛使用,在专病专方中

应用最多的是肝豆汤(片)具有较好的临床疗效,其中所体现出来的治疗思路的方法,在研究时值得参考。

参考文献:

[1] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥: 安徽科技出版社,

1995. 1-5.

[2] 鲍远程, 杨文明, 张波. 现代中医神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 517-530.

[3] 梁秀龄. 神经系统遗传性疾病[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001. 113-115.