

Wilson 病的中医药研究进展

★ 万同梅¹ 蔡永亮² (1.安徽中医学院神经内科硕士研究生 合肥 320031;2.安徽省中医院神经内 2 科 合肥 230031)

关键词:肝豆状核变性;中医药疗法;综述

中图分类号:R 575.2⁺4 文献标识码:A

Wilson 病(Wilson discasc,WD),又名肝豆状核变性,因英国学者 KinnearWilson 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肝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 0.3 / 10 万~3 / 10 万^[1]。临床主要表现为肝脏损害、肾脏损害、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。国内对本病的认识起步相对较晚,直到 20 世纪 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、中西医结合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^[2]。

1 病因病机的探讨

西医认为 WD 是一常染色体隐性遗传病。20 世纪 90 年代之前对 WD 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、金属硫蛋白异常、胆道排铜障碍和溶酶体缺陷等^[2]。90 年代初,WD 致病基因已被克隆并定位于 13q1413,基因全长约 80 kb,含 21 个外显子和 20 个内含子,编码一种 P 型铜转运 ATP 酶(ATP7B),参与铜跨膜转运的代谢过程,故 WD 基因又叫 ATP7B 基因^[4]。WD 基因突变呈现遗传异质性,至今已发现了 200 多种突变形式,是导致其发病人种和地区明显差异的分子病理学基础及 WD 基因诊断与治疗的分子基础。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。

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。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。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”“舍本逐末”之柄,非为上策,且铜摄入过多学说已随着 WD 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。另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。

近年有从邪毒论治探讨本病,认为 WD 是内生毒邪为患^[5],认为无论从西医还是中医学角度认识此病,本病都是铜代谢障碍,蓄积体内脏腑组织产生的铜中毒症状。脏腑功能失调,铜浊代谢排出障碍蓄积体内变成致病的一种毒邪,铜浊毒邪蓄积沉积

于某脏腑、器官,该脏腑、器官即产生相应的铜中毒症状。

总之,中医学将该病归于“痉证”、“颤证”、“黄疽”、“积聚”、“鼓胀”等范畴^[6],认为本病因为禀赋不足、肾精亏虚、肝血不足。肾藏精、主骨、生髓,脑为髓之海,肾精不足则髓海空虚;肝藏血、主筋,精亏血少则血不养筋,血虚生风故见智能减退、肢体强直、震颤等神经精神障碍。病情发展的不同阶段,由于铜毒内聚,可产生风、火、痰、瘀等病理产物以致肝胆湿热内蕴,痰浊郁毒内生,瘀热互结,神扰风动。表现为肢体震颤、口臭流涎、构音障碍、肝脾肿大、黄疸、角膜色素环、性格怪异等。

2 常见证型及临床表现

2.1 肝肾阴虚型 四肢震颤,或舞蹈徐动,筋脉拘急扭转,舌强言謇,吞咽困难;头晕目眩,健忘多梦,咽干口渴,胫酸膝痛,五心烦热,颧红盗汗;男子腰酸遗精,女子月经初潮较迟或量少色红,渐至经闭;或腹大如鼓,腹壁青筋暴露,面色黧黑,齿鼻衄血,小便短少;舌红或绛,少苔,脉细数或弦细。

2.2 气血两亏型 四肢抖动或徐动,筋脉拘紧,动作笨拙,步态不稳;面色苍白或萎黄,头昏目眩,唇甲淡白,流涎清稀,语声低微或少气懒言,腰膝酸软,虚喘自汗,心悸失眠,或吐血、便血、齿鼻出血、皮下瘀斑;女子月经后期,量多色淡;或目光呆滞,反应迟钝,神思恍惚,善悲欲哭,夜寐不宁,或昼伏夜起;舌淡,苔少或薄白,脉细弱。

2.3 湿热内蕴型 头身困重,身热不扬,动摇不灵,或四肢抖动,拘急挛缩,胸腹痞闷,纳呆呕恶,流涎口苦口臭,咽干渴不欲饮,或面目肌肤发黄,色泽鲜明如桔,大便不调,小便黄赤;或腹大坚满,胁下痞块,下肢浮肿;舌红,苔黄腻,脉弦滑而数。

2.4 痰蒙清窍型 精神抑郁,表情淡漠,喃喃自语,善悲欲哭,举止失常;或神昏少言,语无伦次,手抖撮空,甚则昏迷;或突然仆地,全身抽搐,两目上视,口吐痰涎,喉中异声,二便失禁;舌淡,苔白腻,脉滑。

2.5 痰火扰心型 心烦失眠,心悸易惊,面红气粗,两目怒视,胡言乱语,骂骂叫号,哭笑无常;或狂躁妄动,打人毁物,逾垣弃衣,不避亲疏,口苦气秽,大便秘结,小便黄赤;舌红少津,苔黄腻,脉滑数。

2.6 肝风内动 四肢震颤,步态不稳,言语謇涩,口角流涎,周身出汗,智力减退,反应迟钝,舌质红绛、少苔,脉细弦数。

2.7 热毒内盛 四肢抽搐,肌肉僵直,哭闹不休,急躁易怒,甚则狂妄不宁,幻觉妄想,冲动打人或自伤行为,或胁肋灼痛,口干苦欲饮,便结尿黄,舌红、苔

黄,脉弦数有力。

此外临床报道较多的证型有:湿困脾胃型、痰湿阻络型、热毒内盛型、湿热内蕴型、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 中医药治疗

3.1 饮食 WD系常染色体隐性遗传性铜蓄积性疾病,是以肝脏和其他组织细胞内渐进性铜蓄积为发病基础。因此尽量以含铜量较少的食物为主,如大米、麦面粉、玉米、牛奶、鸡蛋、白萝卜、莲菜、包菜、禽肉、牛肉、兔肉等。禁食或少食高铜类食物:(1)各种豆类及马铃薯、怀山药、芋头、胡萝卜、白菜、菠菜、南瓜、茄子等;(2)各种动物的内脏、猪肉、羊肉。(3)各种贝壳类、软体类动物如田螺、蛤蜊、蟹、虾、河蚌、乌贼、鱿鱼、黄鳝;(4)各种草类如蘑菇、香菇等;(5)各种坚果类如核桃仁、花生米、瓜子等,减少铜的摄入^[7]。

3.2 中药研究 经过多年探索,中医药在WD治疗上取得了重大进展。孙勤国^[8]报告了部分中草药的特殊作用,如生石膏能抑制铜的吸收;大黄、黄连、半枝莲可促进体内铜离子排泄;苍术对维持体内铜的平衡、减少体内铜离子蓄积及其对神经系统的损害有作用。赵玉洲等^[7]以茵陈为君,大黄为臣、金钱草佐之,柴胡为使,贯穿始终,辨证施治,疗效达90%以上,认为茵陈中的主要成分 β -蒎烯、茵陈酮,有显著的利胆作用,在增加胆汁分泌的同时也能增加胆汁中的固体物、胆酸和胆红素的排出;金钱草利尿湿,煎剂促进胆汁分泌,加大利胆作用;大黄的主要成分番泻苷甲在肠道中被细菌分解为大黄苷刺激肠壁促进大肠的排空运动,从而可能减少肠道对铜的吸收;柴胡疏肝解郁,具有解毒作用,可改善肝脏功能。杨任民等^[9]应用更新后肝豆片(每片含大黄0.25g,黄连0.25g,姜黄0.25g,金钱草0.625g,泽泻0.625g,三七0.042g)并联合西药排铜治疗肝豆状核变性患者198例,疗程2个月,临床痊愈率11.11%,总有效率为84.85%,随访6个月~24年,临床痊愈及显效率均增高。许圣弘等^[10]用Na-DMS配合中药肝豆汤治疗63例WD患者2月,实行脑干听觉诱发电位(BAEP)检测,结合临床症状进行分析,结果发现:治疗前患者BAEP潜伏期和峰间期较健康对照组明显延长,经中西医结合驱铜治疗后,在临床症状明显改善的同时,BAEP亦显示各波潜伏期和峰间期较治疗前显著好转。肝豆片1号

方中6味中药均属高锌低铜,如黄连每100g根茎含锌量高达560ppm,而铜含量仅为11ppm。韩咏竹等^[11]研究表明肝豆片1号与二巯基丁二酸胶囊比较尿排铜略差,但是有良好的促进胆汁铜排泄的作用,而且对铜生化及外周血象无明显影响,不良反应发生率低,更适宜长期口服。杨任民^[12]在细胞水平探讨肝豆汤治疗WD的机理,实验研究发现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。

临床用药在组方中重视低铜高锌中药的使用^[13]如肉桂、黄芪、茯苓、猪苓、大黄、黄连、黄柏、金钱草、穿心莲、姜黄、莪术、泽泻、栀子、板蓝根、陈皮、甘草、菊花、莱菔子、乌梅、砂仁、杏仁、肉豆蔻等都是低铜高锌的;而部分含铜量高的药物如虫类药全蝎、僵蚕、地龙、蜈蚣,贝类药龟板、鳖甲、珍珠母、牡蛎、蛤壳、核桃仁等应避免使用。

3.3 辨证论治 湛宁生^[14]将该病辨证分为四型:肝风内动型,治疗滋养肝肾、柔肝熄风,方用大定风珠加减;湿困脾胃型,治疗芳香化湿、健脾和胃,方用藿朴夏苓汤加减;痰浊阻络型,治宜祛痰通络、醒脑开窍,方用涤痰汤加减;热毒内盛型,治宜清热解毒、泻肝降火,方用龙胆泻肝汤。王殿华等^[5]从毒邪论治探讨WD的治疗方法:(1)疏肝利胆排毒法,选柴胡、香附、郁金、金钱草、威灵仙、青皮、陈皮等药组方治疗。方中柴胡、香附、郁金疏肝理气;金钱草利胆降浊排毒;威灵仙、青皮、陈皮等药理实验研究可促进胆汁分泌,松弛胆道括约肌,有利于胆汁排出,铜浊毒邪亦随之排出体外。(2)通腑利尿排毒法,可选槟榔、枳实、大黄、泽泻、茯苓、车前子等组方治疗。槟榔、枳实、大黄通腑泻浊;泽泻、茯苓、车前子利尿排浊,二便通利,体内多余的铜浊毒邪得以排出。(3)清热泻火解毒法,可选黄连解毒汤加减治之,药如黄连、黄柏、黄芩。(4)健脾助运,升清降浊排毒法方选补中益气汤加减治疗。(5)通络活血排毒法,药如鸡血藤、川芎、桂枝等。

4 讨论

大量研究证实,WD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。辨证分型是论治的基础,由于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WD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,统一并完善WD临床证候分型,为治疗提供更加客观、可

行的证候学依据^[2]。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24小时尿铜的排泄量,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。但目前临床亦存在不足,个案报道较多,说服力不强;疗效评定标准尚未统一,缺乏可比性;临床报道多为回顾性总结,前瞻性研究较少。今后应加强临床前瞻性研究,制定统一的疗效评定标准,重视促铜排泄的中药开发,争取在筛选高效方药、提高远期疗效及改善患者生活质量等方面有所突破。

参考文献

- [1]易露茜,杨旭.肝豆状核变性分子生物学研究进展[J].中国实用内科杂志,2006,26(8):620-621.
- [2]杨文明,陈彪.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):66-68.
- [3]陈苍舒,蒋晓江.肝豆状核变性的中西医结合治疗研究概述[J].实用中医药杂志,2000,16(12):46-47.
- [4]赵鹏,张本恕.肝豆状核变性基因突变研究进展[J].国外遗传医学分册,2004,27(1):40-42.
- [5]王殿华,程金亮.肝豆状核变性从毒邪论治探讨[J].中医杂志,2006,47(6):461-463.
- [6]王玉来.中西医结合临床神经病学[M].北京:中国中医药出版社,1998,188-189.
- [7]赵玉洲,赵丽华.中西医结合治疗肝豆状核变性[J].中国优生与遗传杂志,2006,14(10):95-96.
- [8]孙勤国.肝豆状核变性的中医药研究进展[J].中医药信息,1992,(10):7.
- [9]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.
- [10]许圣弘,蔡永亮,杨任民.肝豆状核变性中西医结合治疗前后脑干听觉诱发电位的对比分析[J].中国中西医结合杂志,1997,17(1):17-18.
- [11]韩咏竹,何光远,王训,等.中药肝豆片1号与二巯基丁二酸治疗肝豆状核变性疗效的比较[J].中国中西医结合杂志,1999,19(2):69-70.
- [12]汤其强,杨任民,韩咏竹.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.
- [13]许岩,胡浩.肝豆状核变性的中医药研究进展[J].中国民间疗法,2006,14(10):62-63.
- [14]湛宁生.肝豆状核变性的中医药治疗[J].江西中医药,1997,28(3):21-22.

(收稿日期:2007-06-22)