

· 临床研究 ·

肝豆灵对 Wilson 病患者前瞻性记忆功能的影响

董 婷,杨文明,张 娟,黄 鹏,唐露露,汪美霞,韩 辉,匡春俊,高志凌

(安徽中医药大学第一附属医院脑病中心,安徽 合肥 230031)

[摘要]目的 观察肝豆灵对 Wilson 病(Wilson's disease,WD)患者前瞻性记忆功能的影响。方法 将 WD 患者随机分为治疗组(肝豆灵加二巯丙磺酸钠治疗)33 例和对照组(二巯丙磺酸钠治疗)31 例,两组患者年龄、文化程度、MMSE 评分、病程相匹配。治疗前、治疗 12 周后,分别对两组患者基于时间的前瞻记忆(time-based prospective memory, TBPM)和基于事件的前瞻记忆(event-based prospective memory, EBPM)进行评估。结果 与治疗前比较,两组患者治疗后 TBPM 评分均显著增加($P<0.05$),治疗组 TBPM 评分差值显著高于对照组($P<0.05$);两组患者治疗前后 EBPM 评分(均大于 7 分)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组 EBPM 评分差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 肝豆灵可以改善 WD 患者前瞻性记忆功能。

[关键词]Wilson 病;肝豆灵;前瞻记忆;基于时间;基于事件

[中图分类号]R742.4 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2018.01.005

Wilson 病(Wilson's disease,WD)是铜代谢障碍疾病,临床上可表现为神经症状、肝症状和精神症状等^[1]。前期研究^[2]发现,认知障碍已成为 WD 主要的神经症状,其中主要为记忆障碍。记忆主要包含回顾性记忆(retrospective memory, RM)和前瞻性记忆(prospective memory, PM),可用于记忆的量化评估。而 PM 又可分为两种:一种是基于时间的前瞻性记忆(time-based prospective memory, TBPM),一种是基于事件的前瞻性记忆(event-based prospective memory, EBPM)。笔者前期研究^[3]发现,WD 的记忆损害以 PM 损害为主。WD 是可治性疾病,经过正规的驱铜治疗可以不同程度地缓解症状。常用的治疗药物包括二巯基丁二酸钠、二巯丙磺酸钠等巯基络合剂,然而单一的巯基络合剂对于改善患者的认知障碍效果欠佳,而中医药治疗该病优势明显^[4]。临床研究证实,痰瘀互结型 WD 患者更容易出现认知损害,中药肝豆灵具有豁痰开窍、活血化瘀的作用,可以改善 WD 的认知损害^[5-6]。本研究通过对 WD 患者进行神经心理学背景测试及 PM 测试,观察化痰祛瘀之复方肝豆灵对 PM 的影响,进一步探索肝豆灵对 WD 认知障碍的干预机制。

1 临床资料

1.1 纳入标准 ①符合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》;②简明智力状态量表(mini mental state examination, MMSE)评分 ≥ 24 分;③实验前未进行相关药物治疗。

1.2 排除标准 ①存在影响认知的器质性疾病,或有药物滥用史,或合并精神障碍;②存在严重心脏病及肺部疾病,存在肝、肾衰竭;③存在严重的能影响药物吸收的胃肠道疾病;④由于视力障碍、听力障碍及肢体严重功能障碍导致测试无法配合完成;Hamilton 焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)和抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)排除患者合并情绪障碍。

1.3 剔除标准 擅自改变服药方式甚至换药,依从性差,对结果的评估有影响者。

1.4 一般资料 收集 2015 年 7 月至 2017 年 3 月入住在安徽中医药大学第一附属医院脑病中心符合纳入标准的 WD 患者 74 例。按随机数字表法分为治疗组 37 例,经删减后,进入疗效评价的 33 例,其中男 17 例,女 16 例,年龄(14.36 ± 3.76)岁,受教育年限(7.05 ± 1.55)年,MMSE(28.86 ± 1.14)分,病程(5.26 ± 3.43)年;对照组 37 例,经删减后,进入疗效评价的 31 例,其中男 19 例,女 12 例,年龄(13.71 ± 5.37)岁,受教育年限(7.14 ± 1.54)年,MMSE(28.60 ± 1.72)分,病程(4.69 ± 3.83)年。两组患者性别、年龄、受教育年限、MMSE 评分、病程比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准,并被试者签署知情同意书。

2 方法

2.1 治疗方法 对照组应用常见的驱铜方法,即予以二巯丙磺酸钠等药物治疗。治疗组在对照组药物治疗的基础上,加用口服复方中药肝豆灵片(皖药制字 Z20050071),该药系安徽中医药大学第一附属医

院的院内制剂,主要由郁金、丹参、鸡血藤、石菖蒲、姜黄、莪术、黄连、生大黄等组成,具有豁痰开窍、活血化痰的作用。用法:每日3~5 g(每日80 mg/kg),分为3次口服。总疗程为12周。

2.2 认知研究方法

2.2.1 神经心理学背景测验 两组患者均需进行神经心理学的背景测试,该测试主要包括认知功能检查。本研究使用MMSE评估患者总体认知功能,采用HAMA和HAMD排除患者是否合并情绪障碍。同时进行数字广度测验(digit span test,DS)和言语流利性测验(verbal fluency test,VFT),其中DS包括顺背和倒背两个任务。

2.2.2 PM实验方法 ①EBPM实验方法:参考Einstein、程怀东等^[7-8]的检查要领,把能够实行目标行为的准确次数作为EBPM的结果。总分为8分。

②TBPM实验方法:参考Einstein、程怀东等^[7-8]的实验要领,每隔几分钟去完成一个目的活动,而执行目的活动的准确次数便是TBPM的结果。总分为6分。

2.3 统计学方法 选用SPSS 17.0软件进行数据分析,连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x}\pm s$)”进行统计学描述。计数资料采用 χ^2 检验法进行检验,所有组间均数比较都采用成组 t 检验,两组治疗前后均数比较采用配对 t 检验。 $\alpha=0.05$ 为检验显著性水准。

3 结果

3.1 背景测试 两组患者年龄、性别、受教育年限、MMSE评分、HAMA评分、HAMD评分、DS评分和VFT评分比较,差别均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者的背景测试($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	性别/例		受教育年限/年	MMSE评分	HAMD评分	DS评分	VFT评分
			男	女					
对照	31	14.81±1.54	17	14	7.39±1.31	28.23±0.96	4.10±1.16	7.90±0.75	7.13±0.88
治疗	33	14.85±1.86	17	16	7.39±1.30	28.15±0.67	4.06±1.32	8.12±0.65	7.21±0.70

3.2 PM测试 与治疗前比较,两组患者治疗后TBPM评分均显著增加($P<0.05$),治疗组TBPM评分差值显著高于对照组($P<0.05$);两组患者治

疗前后EBPM评分(均大于7分)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组间EBPM评分差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后TBPM和EBPM比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TBPM评分			EBPM评分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	31	1.81±0.54	3.42±0.56*	1.61±0.56	7.87±0.34	7.94±0.25	0.06±0.25
治疗	33	1.91±0.63	5.18±0.58*	3.27±0.63#	7.82±0.39	7.94±0.24	0.12±0.33

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

4 讨论

WD是一种因铜代谢紊乱引起的隐性遗传病,可波及中枢神经系统的不同部位,但最常见的亦是侵害最严重的部位是基底神经节^[7]。国内外很多研究表明,基底神经节的损害可以影响认知功能,尤其是记忆损害^[8],其中PM障碍约占记忆障碍的50%以上^[9],可以反映人们的早期记忆损害,它与人们的日常生活密切相关,因此对PM的研究已成为热点问题。

WD起病隐匿,患者在确诊时神经系统大多已受不可逆的损害,包括认知障碍,此类患者的MMSE评分可出现明显异常^[10-11],而PM可以提示WD早期的认知损害。笔者前期的研究发现,基底神经节引起的PM损害是以TBPM损害为主,其发生机制与基底神经节可能通过不同的通道介导TBPM和EBPM有关^[3]。TBPM被认为与时间感知或对目标时间的监控密切相关,它的顺利完成更多

依赖于对时间的监视反应,如对闹钟实验的反应。这一现象提示基底神经节可以直接影响时间感知。因此,PM的发生机制不仅有助于WD认知损害的早期发现,还能够对神经损伤的保护和再生提供新思路,为发现新型药物带来契机。

WD为可治性神经变性疾病^[12],临床实践发现,应用西药治疗WD后,对于WD的神经症状改善不佳,甚至还会导致神经症状的恶化,鉴于西药治疗WD具有较大的不良反应,笔者将开发新型WD治疗药物的研究方向转到中药复方制剂^[13]。课题组通过WD的临床分型、基因分型以及中医证型的相关性研究发现,不同类型的WD患者(尤其是脑型),认知障碍的表现各异^[14-15]。WD的中医证型大致分为湿热蕴结、痰瘀互结、肝肾阴虚、脾肾阳虚等类型,以痰瘀互结型最常见,该型易出现脑脉瘀滞、脑髓失养,从而引起善忘呆滞、反应迟钝、智能低下

等。针对该病的发病机制,课题组开发了中药复方肝豆灵片,具有化痰祛瘀的作用^[16-18]。本方中石菖蒲和郁金可以化痰祛瘀,为君药;姜黄、丹参、莪术、鸡血藤可以软坚散结,为臣药;大黄和黄连为佐药,帮助排铜、解毒。课题组发现肝豆灵能增加 WD 患者尿铜和胆汁排铜,可以积极促进肝、肾及脑部的铜的排出,能够显著改善 WD 患者神经系统病变,提高患者智力水平,尤其是空间技能,且不良反应少于西药。现代药理研究证实,石菖蒲对 Alzheimer 病小鼠的学习能力有所提高^[19];郁金可以改善小鼠的学习记忆功能^[20];丹参及丹参酮通过影响脑源性神经生长因子进而对小鼠认知功能有改善作用^[21-22]。

本次研究结果显示,在两组患者的背景测试中,治疗前后 MMSE 无明显变化;两组患者治疗前 EB-PM 基本正常,而 TBPM 均显著异常,尽管两组患者治疗后 TBPM 评分较治疗前均有提升,但是相比于对照组,治疗组 TBPM 评分提升的幅度更高。这一结果表明,复方肝豆灵的化痰祛瘀作用可以更好地改善 WD 的记忆功能,尤其是早期的记忆障碍。

本研究首次应用 PM 测试观察了复方肝豆灵片对 WD 早期认知功能的改善作用。该方被中华医学会神经病学分会推荐用于无症状期、疾病初期、轻症患者和儿童患者,此外,长久需要药物治疗的 WD 患者也可以应用肝豆灵^[5,23]。本研究表明,应用中药治疗 WD 具有独特优势,下一步将研究肝豆灵保护神经的分子机制,为中医药治疗 WD 提供依据。

参考文献:

[1] 贾建军,汤洪川,解恒革. Wilson 病的临床表现与脑 MRI 特征研究[J]. 中国医学影像学杂志,2003,11(5): 351-352,381.

[2] 程怀东,汪凯. 前瞻性记忆的神经机制[J]. 中华神经科杂志,2006,39(2):138-140.

[3] DONG T, QIU J, CHENG H D, et al. Impairment of time-based prospective memory in patients with Wilson's disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(9):1845-1851.

[4] 韩辉,方向,吴丽敏,等. 化痰祛瘀法治疗肝豆状核变性认知功能障碍 21 例[J]. 安徽中医药大学学报,2014,33(1):21-23.

[5] 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.

[6] 吴鹏,鲍远程,汪浩洪. 肝豆状核变性患者生命质量与中医证型的相关性研究[J]. 安徽中医药大学学报,2014, 33(2):16-20.

[7] 廖杰芳. 肝豆状核变性(文献综述)[J]. 国外医学:神经病学神经外科学分册,1979,10(5):262-266.

[8] CHUNG E J, KIM E G, KIM S J, et al. Wilson's disease with cognitive impairment and without extrapyramidal signs: improvement of neuropsychological performance and reduction of MRI abnormalities with trientine treatment[J]. Neurocase, 2016, 22(1):40-44.

[9] MCDANIEL M A, SHELTON J T, BRENEISER J E, et al. Focal and nonfocal prospective memory performance in very mild dementia: a signature decline[J]. Neuropsychology, 2011, 25(3):387-396.

[10] LI W J, CHEN C, YOU Z F, et al. Current drug managements of Wilson's disease: from west to east[J]. Curr Neuropsychopharmacol, 2016, 14(4):322-325.

[11] DUSEK P, LITWIN T, Czlonkowska A. Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulations[J]. Neurol Clin, 2015, 33(1):175-204.

[12] DA CMD, SPITZ M, BACHESCHI L A, et al. Wilson's disease: two treatment modalities. Correlations to pre-treatment and posttreatment brain MRI[J]. Neuroradiology, 2009, 51(10):627-633.

[13] 韩辉,杨文明,张娟,等. 肝豆灵片对肝豆状核变性患者神经功能的影响[J]. 中医药临床杂志,2013,25(11): 1016-1017.

[14] 胡纪源,周志华,韩咏竹,等. 肝豆状核变性患者中医证型与血尿酸、Goldstein 分级的关系[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(11):1335-1339.

[15] 韩永升,饶烧,薛本春,等. 肝豆状核变性患者中医证型的临床客观指标研究[J]. 安徽中医药大学学报,2015, 34(6):25-29.

[16] 韩辉,吴丽敏,王艳昕,等. 肝豆灵对 Wilson 病模型小鼠海马神经再生的影响[J]. 中医药临床杂志,2016,28(1):98-101.

[17] 汪瀚,杨文明,鲍远程,等. 肝豆灵片对 58 例肝豆状核变性 T 细胞亚群及 NK 细胞的影响[J]. 中医药临床杂志,2010,22(11):963-964.

[18] 王艳昕,鲍远程,孙敏,等. 肝豆灵干预铜负荷大鼠认知障碍及海马细胞凋亡的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(23):2333-2336.

[19] 邓敏贞,黄丽平,方永奇. 石菖蒲挥发油联合人参皂苷对 D-半乳糖联合氯化铝致阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力及脑组织细胞凋亡的影响[J]. 中药材, 2015,38(5):1018-1023.

[20] 李纪彤,齐越,姜鸿,等. 温郁金水提物对 A β ₍₂₅₋₃₅₎ 致阿尔兹海默病小鼠模型行为学的影响[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(3):633-636.

[21] 刘品月,晋贞超,邓小兰,等. 丹参注射液对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(10):2610-2612.

[22] 李林,陈姿亦,茹立强. 丹参酮对血管性痴呆模型大鼠学习记忆障碍的改善作用[J]. 东南大学学报(医学版),2009,28(5):388-391.

枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良的系统评价和 Meta 分析

胡学军^{1,2}, 杨小静², 刘少南^{1,2}, 黄智斌^{1,2}

(1. 广东省中医院, 广东 广州 510120; 2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405)

[摘要]目的 评价枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的临床疗效和安全性。

方法 筛选枳术宽中胶囊治疗 FD 的随机对照试验(randomized controlled tests, RCTs), 提取数据并采用 Cochrane 偏倚风险评估工具进行方法学质量评价, 采用 Revman 5.0 进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 21 篇 RCTs, 共包括 2 399 例患者, 文献质量较低。Meta 分析结果显示, 总有效率方面, 枳术宽中胶囊治疗 FD 优于促消化药物($RR=1.15$, 95% CI 为 $1.04\sim1.26$, $Z=2.72$, $P=0.007$), 枳术宽中胶囊结合促消化药物治疗 FD 优于单纯促消化药物($RR=1.28$, 95% CI 为 $1.18\sim1.39$, $Z=5.81$, $P=0.000$), 枳术宽中胶囊结合抗抑郁药物治疗 FD 优于单纯抗抑郁药物($RR=1.38$, 95% CI 为 $1.21\sim1.56$, $Z=4.98$, $P=0.000$), 枳术宽中胶囊结合抑酸药治疗 FD 优于单纯抑酸药($RR=1.25$, 95% CI 为 $1.09\sim1.43$, $Z=3.16$, $P=0.002$)。另外, 枳术宽中胶囊对比促消化药物在改善 FD 患者腹胀、胃痛方面优于促消化药物(腹胀积分: $MD=-0.75$, 95% CI 为 $-1.20\sim-0.31$, $Z=3.30$, $P=0.001$; 胃痛积分: $MD=-0.60$, 95% CI 为 $-0.91\sim-0.30$, $Z=3.88$, $P=0.000$)。**结论** 枳术宽中胶囊单用或联用西药治疗 FD 可提高临床疗效, 改善患者的腹胀、胃痛等消化系统症状, 但尚需高质量临床试验进一步验证其疗效。

[关键词] 枳术宽中胶囊; 功能性消化不良; 随机对照试验; Meta 分析

[中图分类号] R573.5; R574.4 **[DOI]** 10.3969/j.issn.2095-7246.2018.01.006

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是由胃和十二指肠功能紊乱引起的以餐后饱胀、早饱

感、上腹胀痛、上腹灼热感、嗝气、食欲不振、恶心等为主要症状, 且没有器质性疾病的一组临床综合征^[1]。罗马Ⅲ诊断标准将 FD 分为上腹疼痛综合征和餐后不适综合征两个临床亚型。FD 的发病率逐年上升, 并且复发率比较高, 严重影响患者的生活质

基金项目: 广东省科学技术厅自筹经费类科技计划项目(粤科规划字[2015]110号)

作者简介: 胡学军(1970-), 男, 副主任中医师, 研究员

[23] 徐磊, 蔡永亮, 蒋怀周, 等. 肝豆灵片治疗肝豆状核变性痰瘀互结证的疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志,

2017, 23(15):173-177.

(收稿日期: 2017-08-18; 编辑: 曹健)

Effect of Gandouling on Prospective Memory Function in Patients with Wilson's Disease

DONG Ting, YANG Wen-ming, ZHANG Juan, HUANG Peng, TANG Lu-lu, WANG Mei-xia, HAN Hui, KUANG Chun-jun, GAO Zhi-ling

(Encephalopathy Center, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China)

[Abstract] Objective To investigate the effect of Gandouling on prospective memory function in patients with Wilson's disease. **Methods** A total of 64 patients with Wilson's disease were randomly divided into treatment group with 33 patients (treated with Gandouling and sodium dimercaptopropane sulfonate) and control group with 31 patients (treated with sodium dimercaptopropane sulfonate alone). The two groups were matched for age, degree of education, Mini-Mental State Examination score, and course of the disease. Time- and event-based prospective memory was evaluated before treatment and after 12 months of treatment. **Results** Both groups had a significant increase in time-based prospective memory (TBPM) score after treatment ($P<0.05$), and the treatment group had a significantly greater increase in TBPM score than the control group ($P<0.05$). Both groups showed no significant change in event-based prospective memory (EBPM) score (>7 points all the time) after treatment ($P>0.05$), and there was no significant difference in the change in EBPM score after treatment between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion Gandouling can improve the prospective memory function of patients with Wilson's disease.

[Key words] Wilson's disease; Gandouling; Prospective memory; Time-based; Event-based