

二巯基丙磺酸钠驱铜治疗对肝豆状核变性铜代谢的影响

安徽中医学院神经病学研究所附属医院(230031)

胡纪源 吴君霞 何志超 林宏祥 程楠 王训 韩咏竹 杨任民

内容提要 目的:探讨驱铜治疗对肝豆状核变性(HLD)患者铜代谢的影响。方法:对 125 例 HLD 进行了二巯基丙磺酸钠(DMPS)治疗前后的铜代谢指标检测对比,旨在了解驱铜治疗对血清铜蓝蛋白(CP)、血清铜氧化酶(SCO)、血清铜(SCu)及 24 小时尿铜(UCu)的影响。结果:治疗前患者 CP、SCO 及 SCu 均较对照组显著降低($P < 0.01$),三者呈正相关。治疗后患者 SCO、SCu 较前显著降低($P < 0.05 \sim 0.01$),治疗时 UCu 较前显著增高($P < 0.01$),8 疗程后间歇期 UCu 较前显著减低($P < 0.01$)。结论:HLD 患者 CP、SCO 及 SCu 明显低于正常人,治疗后 CP 变化不大,SCO、SCu 降低,DMPS 驱铜治疗有良好的尿排铜作用。

关键词 肝豆状核变性 二巯基丙磺酸钠 血清铜蓝蛋白 血清铜氧化酶 血清铜 尿铜

Study on The Influence on Copper Metabolism in Patients with Hepatolenticular Degeneration Treated by Sodium Dimercaptosulphonate

Hu Jiuyan, Wu Junxia, He Zhichao, et al

Affiliated Hospital of Institute of Nerology, Anhui college of TCM, Hefei (230031)

Abstract Objective To investigate the influence on copper metabolism in patients with hepatolenticular degeneration (HLD) treated by sodium dimercaptosulphonate (DMPS). **Methods** The changes of parameters of copper metabolism including serum ceruloplasmin(CP)、serum copper oxydase(SCO)、serum copper(SCu) and urinary copper in 24 hours(UCu) in 128 HLD patients were observed before and after treatment with DMPS. **Results** The levels of serum Cp、SCO and SCu HLD patients wre significantly lower than those in the controls before therapy ($P < 0.01$), the content of Ucu was greatly increased during therapy ($P < 0.01$). After therapy, the serum levels of SCO、Scu were insignificantly further decreased ($P < 0.05 \sim 0.01$) and the content of Ucu was greatly lowered after finishing the 8 courses of the treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** The serum levels of Cp、SCO and SCu in HLD patients were significantly lower than those in the controls, the level of SCO、SCu would be lowered after therapy. DMPS could significantly promote excretion of urinary copper in the patients.

Key Words hepatolenticular degeneration, sodium dimercaptosulphonate, ceruloplasmin, serum copper oxydase, serum copper, urinary copper

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病,由于其临床表现复杂多样,主要诊断依据为血清铜蓝蛋白(CP)、血清铜氧化酶(SCO)及血清铜(SCu)显著降低等^[1]。我院自 1998 年 9 月~2000 年 9 月 2 年间对 124 例 HLD 进行了二巯基丙磺酸钠(DMPS)治疗前后的铜代谢指标检测对比,旨在了解驱铜治疗对 CP、SCO、SCu 及 24 小时尿排铜(UCu)的影响。

材料和方法

一、对象:

(一)HLD 组:124 例(男 70,女 54)患者均符合 HLD 诊断标准^[1],年龄 8~41 岁,平均 19.23 ± 7.58 岁;病程 0.1~25 年,平均 3.37 ± 2.92 年。按杨任民分型法^[1]分为:脑型 85 例,内脏型 14 例,脑-内脏型 20 例,潜伏型 5 例。严重程度采用改良 Goldstein 分级^[1],分为 0 级 5 例,1 级 7 例,2 级 68 例,3 级 35 例,4 级 9 例。

(二)对照组:60 例(男 35,女 25)均为健康体检者,年龄 17~25 岁,平均 20.01 ± 3.12 岁。

二、方法:

(一)治疗方法:HLD 组均采用 DMPS 按 20mg/kg 静脉滴注,每日一次,6 日为一疗程,间歇 2 日,共治疗 8 个疗程,有并发症者采用对症治疗。疗前 3 日起食用本所烹饪的低铜饮食,并停用一切对铜代谢有影响的药物。

(二)标本采集:HLD 组分别于入院低铜饮食 3 天后及驱铜治疗 8 个疗程后晨 8 时采集血样本,待检 CP、SCO、SCu 等;对照组于体检当日采集血样本待检。HLD 组分别于入院低铜饮食 3 天后、每一疗程的第二天及疗程结束后留取 24 小时尿标本待测 UCu。

(三)检测方法:CP 检测采用放射免疫法,试剂盒由上海放射免疫分析技术研究所提供;SCO 采用盐酸对苯二胺比色法测定,试剂为分析纯;SCu 及 UCu 采用原子吸收火焰分光光度计检测,标准液为基准试剂。

(四)文中数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用统计软件 SPSS 行 t 检验及直线相关分析。

结果

一、HLD 驱铜治疗前后 CP、SCO、SCu 的变化,见表 1。

表 1 HLD 驱铜治疗前后 CP、SCO、SCu 的变化

组别	CP(mg/L)	SCO(OD)	SCu(μmol/L)
治疗前	39.07 ± 27.17*	0.063 ± 0.026*	3.49 ± 1.93*
治疗后	38.50 ± 21.49	0.040 ± 0.023 [△]	1.57 ± 0.60 [△]
对照组	330.12 ± 38.10	0.863 ± 0.179	13.2 ± 2.02

注: * 与对照组比较 $P < 0.01$, [△] 与疗前比较 $P < 0.01$

二、HLD 驱铜治疗前后 UCu 的变化, 见表 2。

表 2 HLD 驱铜治疗前后 UCu 的变化

组别	UCu(μmol/L)	组别	UCu(μmol/L)
治疗前	3.65 ± 1.99	疗 5 周	21.18 ± 10.77*
疗 1 周	36.17 ± 23.92*	疗 6 周	20.55 ± 9.32*
疗 2 周	30.91 ± 3.72*	疗 7 周	19.77 ± 8.02*
疗 3 周	23.31 ± 12.36*	疗 8 周	18.44 ± 7.04*
疗 4 周	22.69 ± 11.90*	治疗后	1.51 ± 1.17*

注: * 与治疗前比较 $P < 0.01$

三、HLD 患者 CP、SCO、SCu 的相关性; HLD 患者 CP、SCO、SCu 的测定值与其性别、年龄、病程、临床证型及轻重程度无显著相关性; 治疗前后 CP、SCO、SCu 的减低均呈正相关 ($P < 0.01$)。

讨 论

CP 是在肝脏微粒体内由 α_2 -球蛋白与铜结合的一种铜蛋白, 其主要的生理功能作为铜的一种载体运输蛋白。由于 HLD 患者存在肝脏内 CP 合成障碍, 造成体内铜大量蓄积, 导致肝脏、脑等脏器损害而致病。HLD 患者从婴儿期开始就具有 CP 的明显降低^[2], 且存在于疾病的始末, 未发病的潜伏型患者也不例外, 故 CP 显著减低作为 HLD 的最重要的诊断依据之一。我们曾用酶学法测定 CP, 因误差极大而放弃, 目前采用的放射免疫法测定 CP 具有特异性强、灵敏度高、稳定性好等优点, 值得临床推广。

CP 具有强力的氧化酶活性, CP 的含量往往与 SCO 的活性呈平行关系, 我们的检测结果也证实了两者呈正相关 ($P < 0.01$)。以往临床常通过测定 SCO 的活性来间接了解 CP

的水平, 但由于测定 SCO 的试剂溶液常需新鲜配制, 标本亦不能长期放置, 临床使用有一定局限性。有条件者两种检测配合使用对诊断 HLD 更有帮助。

HLD 患者尽管体内大量铜异常沉积, 但 SCu 的含量却显著低于正常人群, 这是由于正常人血液中的铜大部分以铜蛋白的形式存在, 而 HLD 患者 CP 明显降低, 故 SCu 的含量也明显降低, 两者呈正相关 ($P < 0.01$)。

DMPS 是苏联学者于 1951 年合成的巯基络合剂, 国外学者通过广泛研究证实其对重金属有显著的促排作用^[1], 国内赵葆洵曾用肌肉注射治疗 5 例 HLD 疗效欠佳^[4], 但我院曾用静脉注射 DMPS 驱铜治疗 HLD 获得了较好的临床疗效^[5]。此次对 DMPS 治疗前后的铜代谢指标进行检测, 观察到驱铜治疗后患者血液中的 CP 变化不大, SCO、SCu 均较疗前有所下降 ($P < 0.01$)。SCu 的下降可能系 HLD 患者血液中的游离铜较高, 通过较长期的驱铜治疗, 与白蛋白疏松结合的游离铜离子被排出体外所致。但治疗后 CP 变化与 SCO 两者并非同步下降, 其原因有待进一步探讨。HLD 患者疗前尿铜显著高于正常人, DMPS 驱铜治疗时 24 小时 UCu 较疗前显著增加 ($P < 0.01$), 说明 DMPS 有很好地驱铜作用。UCu 每一疗程有递减趋势, 治疗后间歇期 UCu 较疗前显著减低 ($P < 0.01$), 提示 DMPS 能将患者体内疏松结合的铜离子快速大量排出体外, 值得临床广泛推广应用。

参 考 文 献

- [1] 杨任民. 肝豆状核变性. 合肥: 安徽科技出版社. 1995; 167
- [2] Bull PC, Thomas CR, Rommens JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P type ATP ase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327
- [3] Aposhian HV. DMSA and DMPS - water soluble antidotes for heavy metal poisoning. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23: 193
- [4] 赵葆洵. DMPS 对 Wilson 氏病的治疗作用. *中华神经精神科杂志* 1964; 8(3): 225
- [5] 韩咏竹、王训、杨任民, 等. DMPS 治疗肝豆状核变性的临床评价. *安徽医学* 1998; 19(4): 6

(2000 年 11 月 7 日收稿)

高血压性脑出血治疗前后血浆 C-型利钠多肽含量的动态观察*

皖南医学院弋矶山医院(241001) 张新路 朱洪飞 程光华

内容提要 目的: 探讨高血压性脑出血(HICH)病程与血浆 C-型利钠多肽(CNP)含量变化之间的关系。方法: 用放射免疫分析法测定了 98 例高血压性脑出血患者血浆 CNP 含量, 98 例病人中发病后 1~3 天 36 例, 7~14 天 32 例, 21~28 天 30 例。结果: 发病后的三阶段间比血浆 CNP 含量变化不明显 ($P > 0.05$), 但三阶段的 CNP 含量与正常对照组比均显著增高 ($P < 0.01$)。结论: CNP 水平的持续升高在 HICH 的发病机理中可能起着一定的作用。

关键词 高血压性脑出血 C-型利钠多肽

Dynamic Study on Plasma C - type Natriuretic Peptides levels in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage