

本文引文格式:王琼,董婷,赵晨玲,等. 肝豆扶木汤治疗肝肾亏虚型 Wilson 病患者的临床疗效及舌诊参数研究[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(6): 861-867.

【论著与临床报道】

肝豆扶木汤治疗肝肾亏虚型 Wilson 病 患者的临床疗效及舌诊参数研究

王琼¹, 董婷², 赵晨玲¹, 郭瑞雪¹, 吴梦婷¹

(1. 安徽中医药大学第一临床医学院, 安徽 合肥 230038;

2. 安徽中医药大学第一附属医院脑病科, 安徽 合肥 230031)

摘要:目的 探讨肝豆扶木汤治疗肝肾亏虚型 Wilson 病(WD)患者的临床疗效及舌诊参数。方法 选择 108 例肝肾亏虚型 WD 患者作为研究对象,按照随机数字表法分为两组,对照组应用常规西药保肝排铜治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用肝豆扶木汤,比较两组患者治疗前后中医证候积分、APRI 评分、FIB-4 指数和 Apo-A1/Apo-B 比值水平,并分析其与肝肾亏虚型 WD 患者舌诊参数的相关性。结果 与本组治疗前相比,治疗后两组患者的中医证候积分、APRI 评分、FIB-4 指数均下降($P < 0.01$),Apo-A1/Apo-B 比值水平较治疗前上升($P < 0.01$),且治疗后观察组各项指标水平均优于对照组($P < 0.01$);与本组治疗前相比,治疗后两组患者的舌边一左、舌边一右和舌根部 Lab-a 值均下降($P < 0.01$),Lab-L 值均升高($P < 0.01$),且治疗后观察组 Lab-a 值下降水平及 Lab-L 值升高水平均优于对照组($P < 0.01$)。肝肾亏虚型 WD 患者的舌边一左、舌边一右和舌根部 Lab-a 值积分与中医证候积分、APRI、FIB-4 水平呈正相关,与 Apo-A1/Apo-B 比值水平呈负相关;Lab-L 值积分与中医证候积分、APRI、FIB-4 水平呈负相关,与 Apo-A1/Apo-B 比值水平呈正相关。结论 肝豆扶木汤对于肝肾亏虚型 WD 治疗具有一定的效果,可降低中医证候积分、APRI 评分和 FIB-4 指数,升高 Apo-A1/Apo-B 比值水平,且上述指标均与舌诊参数中的 Lab-a 和 Lab-L 值积分具有一定的相关性,通过对舌诊参数的研究能够提高对肝肾亏虚型 WD 患者证型判断的准确性和临床疗效评价的说服力。

关键词:肝豆状核变性;肝豆扶木汤;肝肾亏虚;舌诊

中图分类号:R742.4

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)06-0861-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.06.004

Clinical efficacy and tongue diagnosis parameters of Gandou Fumu Decoction in treating patients with Wilson Disease of liver-kidney deficiency

Wang Qiong¹, Dong Ting², Zhao Chenling¹, Guo Ruixue¹, Wu Mengting¹

(1. The First Clinical Medical College, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, Anhui, China; 2. Department of Encephalopathy, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and tongue diagnosis parameters of Gandou Fumu Decoction in treating patients with Wilson Disease (WD) of liver-kidney deficiency. **Methods** A total of 108

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(202204295107020043);国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-NB001)

第一作者简介:王琼(1996-),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治脑病研究,E-mail:2499342570@qq.com

通讯作者简介:董婷(1979-),女,博士,主任医师,研究方向:运动障碍性疾病和认知障碍疾病研究,E-mail:876786557@qq.com

patients with WD of liver-kidney deficiency were selected. They were divided into two groups according to the Random Number Table Method. The control group received conventional Western medicine for liver protection and copper excretion, while the observation group received Gandou Fumu Decoction in addition to the control treatment. Comparative analysis was performed on the Traditional Chinese Medicine Syndrome scores, APRI scores, FIB-4 indexes and Apo-A1/Apo-B ratio levels before and after treatment between the two groups. Correlation analysis was conducted between these indicators and tongue diagnosis parameters in patients with WD of liver-kidney deficiency. **Results** Post-treatment, both groups exhibited decreased Traditional Chinese Medicine Syndrome scores, APRI scores and FIB-4 indexes ($P < 0.01$). Conversely, the Apo-A1/Apo-B ratio levels increased compared to pre-treatment levels ($P < 0.01$). The observation group demonstrated superior outcomes compared to the control group in all assessed indicators post-treatment ($P < 0.01$). Lab-a values of the margin of the tongue (left and right) and the root of the tongue decreased, while Lab-L values increased significantly in both groups post-treatment ($P < 0.01$). The observation group showed better reduction in Lab-a values and increase in Lab-L values compared to the control group ($P < 0.01$). Lab-a scores were positively correlated with Traditional Chinese Medicine Syndrome scores, APRI and FIB-4 levels, while negatively correlated with Apo-A1/Apo-B ratio levels. Lab-L scores exhibited negative correlations with Traditional Chinese Medicine Syndrome scores, APRI, FIB-4 levels, and positive correlations with Apo-A1/Apo-B ratio levels in patients with WD of liver-kidney deficiency. **Conclusion** Gandou Fumu Decoction has a good clinical efficacy on the treatment of patients with WD of liver-kidney deficiency, which can significantly reduce Traditional Chinese Medicine Syndrome scores, APRI scores and FIB-4 indexes, and increase the Apo-A1/Apo-B ratio. These indicators are correlated with Lab-a and Lab-L scores in tongue diagnosis parameters. Studying tongue diagnosis parameters enhances the accuracy of syndrome type judgment and the persuasiveness of clinical efficacy evaluation for patients with WD of liver-kidney deficiency.

Key words: hepatolenticular degeneration; Gandou Fumu Decoction; liver-kidney deficiency; tongue diagnosis

Wilson 病(Wilson Disease, WD)是一种常染色体隐性遗传性疾病。致病基因 ATP7B 突变引起铜代谢障碍,主要表现为肝脏、肾脏、神经系统和眼部病变^[1-2]。作为体内铜中毒的主要目标器官和铜沉积的主要部位,肝脏损伤往往是最早出现且发展最严重的,但是它的发展具有隐匿及缓慢性,早期以肝纤维化为主,多数患者未及时重视及治疗,发现时已是不可逆的肝硬化,极大提高死亡率^[3-4]。因此,早期发现并有效干预 WD 患者肝脏相关指标的异常变化,可以阻止肝纤维化的病理过程,预防其进展至肝硬化并引发其他并发症。

目前,西医还尚未明确治疗该病的针对性方法。被广泛运用在临床上的驱铜药[例如 D-青霉胺、二巯丙磺钠(sodium dimercaptopropyl sulfonate, DMPS)等]虽可在一定程度上改善患者的相关症状,但存在过敏、异质性问题,且长期运用后可增加不良反应的发生率^[5]。近年来,中医药在 WD 的诊治方面的运用也越来越广泛,其发挥的作用也被国际所认可。有研究指出肝肾亏虚、铜毒内聚是 WD 的主要病机,并且贯穿整个病程始终,因此根据补益肝肾、固本培元的治法,创制了特色汤剂—肝豆扶木汤,临床疗效显著^[6-8]。

望舌识病作为中医长久以来实践及沉淀下来的特色诊法,被历代医家所沿用。中医认为,舌作为人体内脏器官的重要反映区,其形态、颜色、质地、舌苔等的异常变化可以提示患者身体内部的状况。然而,目前尚未有报道明确证明舌象或舌诊与 WD 有联系。基于此,本研究利用道生手持式中医舌象仪(DSOI-G)采集肝肾亏虚型 WD 患者的舌诊图像,通过舌象分析系统提取舌诊参数,并在此基础上进一步分析参数与肝损害指标的相关性,同时运用肝豆扶木汤对肝肾亏虚型 WD 患者肝脏相关指标和舌诊参数进行干预,借此反映 WD 证型判断的正确性和临床疗效评价的说服力。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究收治 2022 年 1 月至 2023 年 1 月于安徽中医药大学第一附属医院就诊的肝肾亏虚型 WD 患者,并按随机数字法平均分为对照组和观察组。本研究通过安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审查(2021AH-66)。样本量计算:本研究采用临床样本含量估算方法,计算公式为, $N = \frac{2 \times (U_{\alpha} + U_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_1 - P_2)^2}$, $P = \frac{P_1 + P_2}{2}$ 综合既往文献研究^[9]估计肝豆扶木汤联合常规西医治疗与单纯西

医常规治疗 WD 的总有效率约为 80%、42%，及 $P_1 = 0.80$ ， $P_2 = 0.42$ ，代入以上公式得出每组最低样本量需 26 例，共计 52 例，根据具体情况取脱落率 10%，至少需要约 58 例，最终纳入样本量 108 例，符合样本量要求。

1.2 诊断标准

1.2.1 WD 西医诊断标准 根据中华医学会神经遗传学组制定的《中国肝豆状核变性诊治指南 2021》^[10] 制订。

1.2.2 WD 中医诊断标准 参照《中国肝豆状核变性诊治指南 2021》^[9] 关于肝豆状核变性肝肾亏虚型制订。主症包括：肢体抖动，手舞足蹈，步履蹒跚，呆傻愚笨，言语含糊等。次证为：腰酸腿软，头晕目眩，五心烦热，盗汗便秘等；舌红少苔，脉弦细数。具备主证 3 项，或具备主、次证各 2 项或以上者（结合舌象和脉象），即可诊断为患病。

1.2.3 纳入标准 ①年龄 13~45 岁；②符合肝肾亏虚型 WD 西医及中医诊断标准；③近半年未进行规范化驱铜诊疗；④患者自愿和（或）其监护人同意。

1.2.4 排除标准 ①年龄 <13 岁或 >45 岁；②生育期及哺乳期女性；③吞咽困难者；④不可配合舌诊相关操作者。

1.3 治疗方法 两组均予以低铜高蛋白饮食。对照组予以药物 DMPS（上海禾丰制药有限公司，国药准字 H31021514）进行以 8 d 为 1 个疗程的驱铜治疗。具体操作为将 20 mg/kg 的 DMPS 溶于 250 mL 或 500 mL 5% 葡萄糖溶液（或 0.9% NaCl 溶液）中，静脉滴注，1 天 1 次，共 6 d，后 2 d 为间歇期补钙（予以 20 mL 10% 葡萄糖酸钙静推）。观察组在对照组治疗基础上加服肝豆扶木汤（安徽中医药大学第一附属医院特色汤剂，组成：白芍 15 g，枸杞子 12 g，土茯苓 15 g，三七 3 g，柴胡 10 g，郁金 10 g），日 1 剂，水煎取汁 400 mL，分早晚温服，8 d 为 1 个疗程。本次研究两组治疗均为 4 个疗程，32 d。

1.4 观察指标及疗效判断

1.4.1 实验室指标 治疗前后对患者进行空腹静脉采血，完成后置入真空枸橼酸钠抗凝管中，所有检测均由安徽中医药大学第一附属医院生化检验室专业人员使用全自动分析仪进行。乳酸脱氢酶法检测丙氨酸氨基转移酶（alanine transaminase, ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase, AST）（批号分别为：AUZ0959、AUZ0851），试剂盒均购于贝克曼库尔特实验系统（苏州）有限公司；固相凝固法检测血小板（platelet, PLT）（批号为：A1042），试剂盒购于希森美康株式会社；免疫比浊法检测载脂蛋白-A1（Apolipoprotein A1, Apo-A1）、载脂蛋白-B（Apolipoprotein

B, Apo-B）（批号分别为：2562、2622），试剂盒购于贝克曼库尔特（美国）股份有限公司。

1.4.2 中医证候积分评价 由主治医师以上医师参考《中国肝豆状核变性诊治指南 2021》^[9] 治疗前后进行中医证候评分。按轻、中、重，主证赋 2 分、4 分、6 分，次证赋 1 分、2 分、3 分。中医证候积分为主、次证分值之和。

1.4.3 计算无创血清诊断模型^[11] $APRI = (AST / \text{正常值上限}) \times 100 / PLT$ ， $Fib - 4 = (\text{年龄} \times AST) / (PLT \times ALT^{1/2})$ 。

1.4.4 舌诊参数采集 治疗前后使用 DSO1-G 道生手持式中医舌象仪（上海道生医疗科技有限公司）采集患者舌象。具体操作：两组患者取坐位，将下颌放至 DSO1-G 固定支架上，放松面部肌肉，嘱其伸舌，操作者待图像清晰后，拍摄舌象，利用舌象分析系统提取患者舌诊参数。见图 1、图 2。

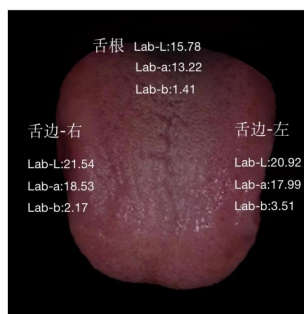


图 1 治疗前

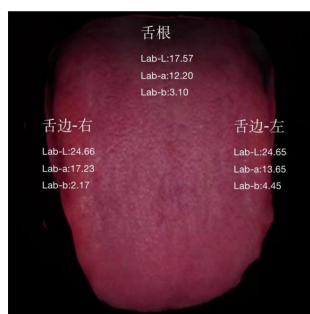


图 2 治疗后

1.5 不良反应及安全性评价 主要监测治疗过程中有无继发性肝肾功能损害、有无胃肠道反应及过敏症状等。

1.6 统计学方法 运用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。当数据满足正态分布时，定量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组之间对比采用独立样本 t 检验，同组治疗前后对比采用配对 t 检验；不满足正态分布时，计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验。舌诊参数与中医证候积分、Apo-A1/Apo-B 比值水平、APRI 评分、FIB-4 指数的相关性分析采用 Pearson 相关性检验。以上检验均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 对照组 54 例，其中男 24 例，女 30 例，年龄 13~45 岁。观察组 54 例，男 27 例，女 27 例，年龄 14~43 岁。两组患者基线资料比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

表 1 两组患者一般资料

指标	观察组 (n = 54)	对照组 (n = 54)	Z / χ^2	P
性别(男/女)	27/27	24/30	0.334	0.563
年龄/岁	26.70(19.00~33.00)	25.26(18.00~34.00)	-0.858	0.391
病程/年	6.05(2.00~10.00)	7.35(3.00~9.25)	-0.518	0.604

注:表内计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。

2.2 治疗前后两组患者 APRI 评分、FIB-4 指数、Apo-A1/Apo-B 比值水平比较 治疗前,两组患者 APRI 评分、FIB-4 指数、Apo-A1/Apo-B 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 APRI、FIB-4 与本组治疗前比较均降低 ($P < 0.01$), Apo-A1/Apo-B 均升高 ($P < 0.01$);且观察组与对照组 APRI、FIB-4、Apo-A1/Apo-B 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 治疗前后两组患者 APRI、FIB-4、Apo-A1/Apo-B 水平比较

组别	Apo-A1/Apo-B	APRI	FIB-4
对照组 (n = 54)			
治疗前	1.09 ± 0.22	1.77 ± 0.31	2.43 ± 0.37
治疗后	1.13 ± 0.21 ^a	1.01 ± 0.4 ^a	1.80 ± 0.22 ^a
观察组 (n = 54)			
治疗前	1.14 ± 0.22	1.69 ± 0.33	2.34 ± 0.34
治疗后	1.73 ± 0.28 ^{ab}	0.59 ± 0.17 ^a	1.19 ± 0.1 ^{ab}

注:①表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。②与本组治疗前比较, a: $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, b: $P < 0.01$ 。

2.3 治疗前后两组患者中医证候积分比较 治疗前,两组患者中医证候积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者中医证候积分与本组治疗前比较均下降 ($P < 0.01$);且观察组中医证候积分水平低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 治疗前后两组患者中医证候积分比较

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	54	15.28 ± 1.73	14.64 ± 1.67 ^a
观察组	54	15.06 ± 1.80	10.23 ± 1.66 ^{ab}

注:①表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。②与本组治疗前比较, a: $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, b: $P < 0.01$ 。

2.4 治疗前后两组患者舌诊参数比较 治疗前,两组患者舌诊参数比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者较本组治疗前在舌边一左、舌边一右、舌根中的 Lab-a 值均下降 ($P < 0.01$), Lab-L 值均升高 ($P < 0.01$)。观察组与对照组 Lab-a 值、Lab-L 值比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 3。

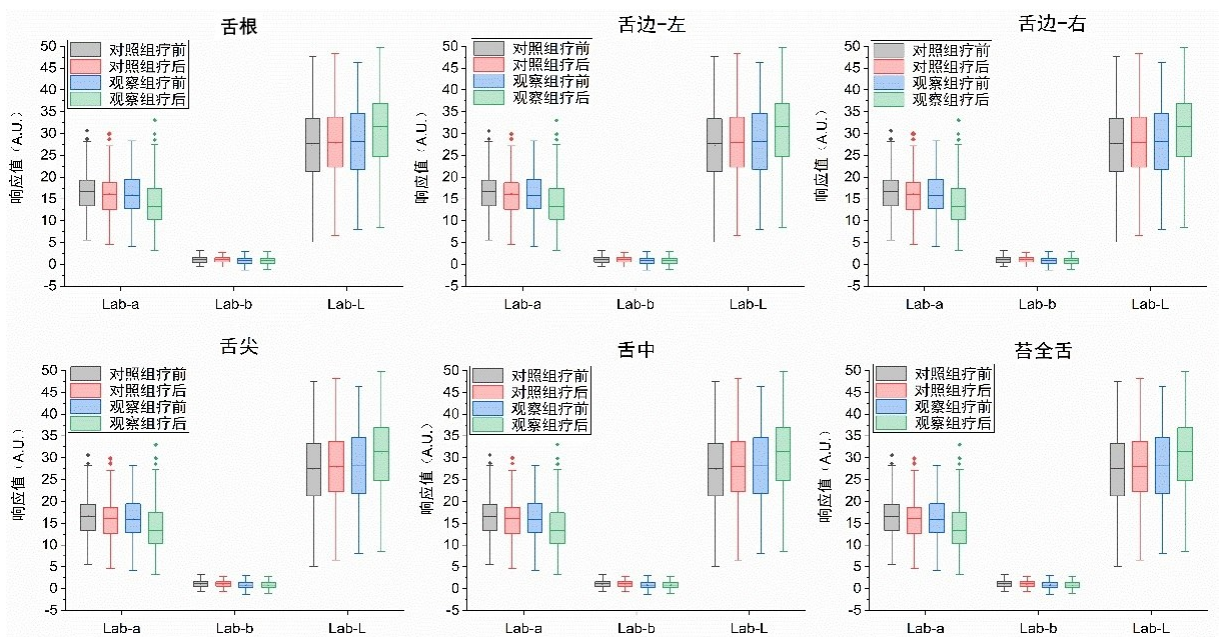


图 3 治疗前后两组患者舌诊参数比较

2.5 舌根、舌边—左、舌边—右两边中的 Lab-L、Lab-a 值与中医证候积分、Apo-A1/Apo-B、APRI、FIB-4 水平的相关性研究 Pearson 相关性检验分析,肝肾亏虚型 WD 患者舌根 Lab-L 值与中医证候积分 ($r = -0.801, P < 0.01$)、FIB-4 ($r = -0.817, P < 0.01$)、APRI ($r = -0.805, P < 0.01$)、Apo-A1/Apo-B ($r = 0.795, P < 0.01$);舌根 Lab-a 值与中医证候积分 ($r = 0.869, P < 0.01$)、FIB-4 ($r = 0.877, P < 0.01$)、APRI ($r = 0.874, P < 0.01$)、Apo-A1/Apo-B ($r = -0.862, P < 0.01$)。舌边—左 Lab-L 值与中医证候积分 ($r = -0.897, P < 0.01$)、FIB-4 ($r = -0.911, P < 0.01$)、APRI ($r = -0.924, P < 0.01$)、Apo-A1/

Apo-B ($r = 0.897, P < 0.01$);舌边—左 Lab-a 值与中医证候积分 ($r = 0.934, P < 0.01$)、FIB-4 ($r = 0.942, P < 0.01$)、APRI ($r = 0.958, P < 0.01$)、Apo-A1/Apo-B ($r = -0.908, P < 0.01$)。舌边—右 Lab-L 值与中医证候积分 ($r = -0.914, P < 0.01$)、FIB-4 ($r = -0.930, P < 0.01$)、APRI ($r = -0.938, P < 0.01$)、Apo-A1/Apo-B ($r = 0.921, P < 0.01$);舌边—右 Lab-a 值与中医证候积分 ($r = 0.955, P < 0.01$)、FIB-4 ($r = 0.962, P < 0.01$)、APRI ($r = 0.978, P < 0.01$)、Apo-A1/Apo-B ($r = -0.912, P < 0.01$)。见图 4。

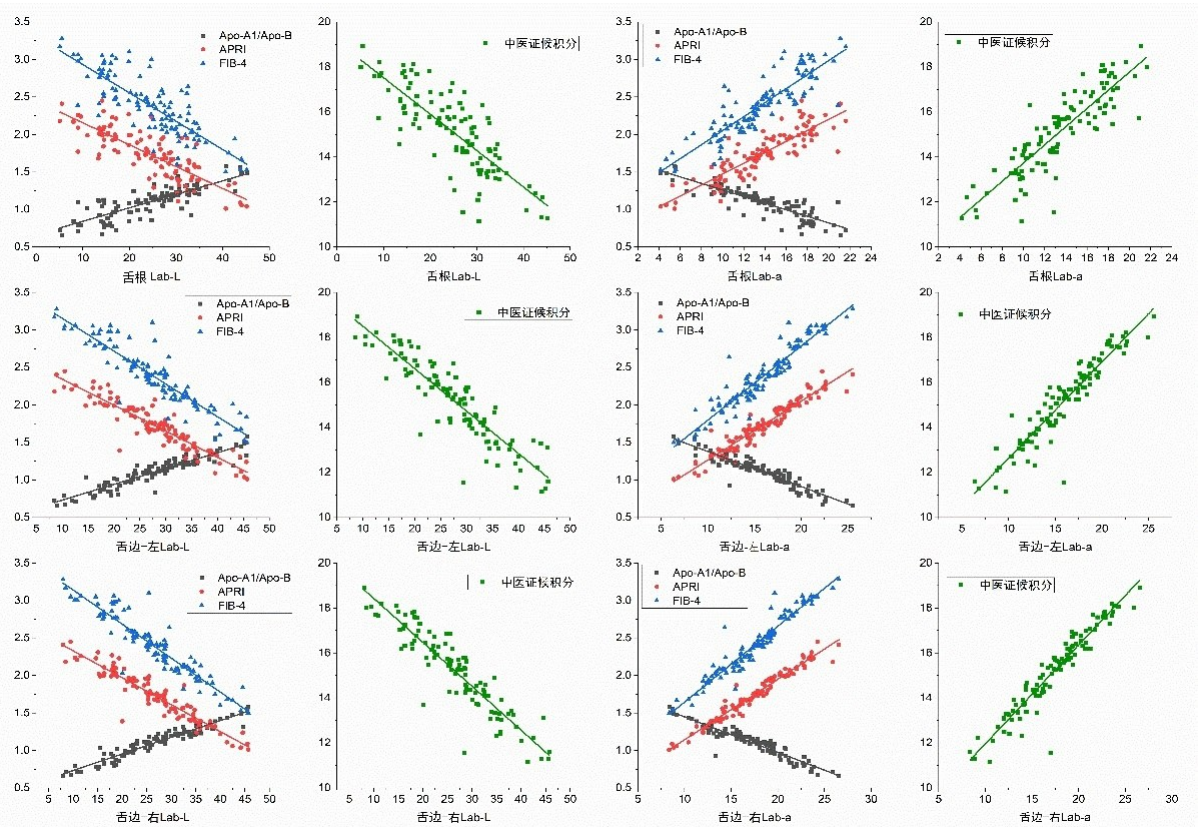


图 4 舌根、舌边—左、舌边—右两边中的 Lab-L、Lab-a 值与中医证候积分、Apo-A1/Apo-B、APRI、FIB-4 水平的相关性分析

2.6 不良反应发生情况 治疗期间对照组 1 例患者出现皮肤瘙痒,调整药物静脉滴速后,症状改善。

3 讨论

古书中虽对 WD 没有相关详述,但根据其临床表现,大体将其归于“肝风”、“积聚”等范畴。中医认为^[12],WD 是由于先天不足,肾气失司或肾阴亏虚,不能濡养肝脉,肝失疏泄,阴不制阳,虚火进扰,肝肾亏虚,而伏铜藏于弱,伺机而动,蓄积过多,日久蕴结成铜毒之邪,耗竭正气,形成了本病“肝肾亏虚”的病机特点。针对此发病特点,岐黄学者杨文明教授及其团队

根据多年治疗 WD 的临床经验研究出滋补肝肾、固本培元的特色方——肝豆扶木汤。方药由白芍、枸杞子、土茯苓、三七、柴胡、郁金组成。方中白芍酸寒入肝经,柔肝止痛,枸杞子甘平补肝肾,二者一滋肝一柔肝,肾精得充、肝木得养,共为君药,其中的芍药苷可以缓解急性肝损害,枸杞子中的成分甜菜碱则具有延缓肝纤维化的作用^[13-14];三七味甘化痰止痛入肝经,土茯苓甘平解毒除湿入肝经,其中的三七皂苷发挥抗肝纤维化作用,土茯苓中的有效成分黄酮在抗肝细胞癌有显著成效^[15-16];柴胡、郁金味属辛,具有疏肝解郁的作用,其

中柴胡皂苷可以抗炎、抗肿瘤,延缓肝纤维化进程,姜黄素可以缓解肝脏氧化应激损伤,并改善肝损害指标^[17-18]。全方围绕《素问·脏气时法论》“肝苦急……急食辛”的方针,滋柔合法,精血同调,扶正祛邪统筹。

AST、ALT 主要在肝细胞内合成,PLT 含有与肝细胞功能相关的细胞因子,当肝脏受损时,三者往往会产生相应的变化,因此临床上常用这 3 种指标表示肝功能,但是已有研究^[19]表明,当患者出现肝纤维化病变时,3 种指标仍在正常范围内。为此,WAI C T 等^[20]指出肝纤维化的严重程度与 AST 升高及 PLT 下降均显著相关,为了放大不同纤维化程度对 AST 和 PLT 的差异,设计了一个新的指标 APRI,并证明 APRI 与肝纤维化显著相关,程度远大于单独 PLT 及 AST,可以高度准确地识别伴有明显纤维化和肝硬化的 CHC 患者。STERLING R K 等^[21]回顾性分析显示,PLT、年龄、AST 和 ALT 均与纤维化显著相关,在此基础上开发了一个新的指标(FIB-4 指数),可以作为预测 HIV/HCV 合并感染患者的肝纤维化的模型,后常被用作 HBV 肝纤维化的诊断与分期上。临床上 APRI 与 FIB-4 常常组合用来评估肝纤维化,近年来在 WD 的肝纤维化诊断中也得到了运用^[22-25]。Apo-A1 与 Apo-B 作为两种主要的载脂蛋白,大部分化合在肝脏部位。研究证明肝脏功能损害时,肝脏合成转运作用减弱,Apo-A1 与 Apo-B 均呈下降趋势,且 Apo-A1 下降更明显,并且在治疗后,Apo-A1 呈上升趋势,Apo-B 上升则不明显^[26]。并已有研究^[27-30]为了反映肝功能对 Apo-A1 与 Apo-B 的具体差异,将 Apo-A1/Apo-B 列入肝功能指标,研究结果证明 Apo-A1/Apo-B 可以作为评价 HCC 患者肝功能的预测指标。结合本研究,Apo-A1/Apo-B 对于判断肝肾亏虚型 WD 患者肝功能同样适用。本次研究中,治疗后两组患者 APRI 评分、FIB-4 指数均降低,Apo-A1/Apo-B 比值升高,且服用肝豆扶木汤的观察组指标改善更显著,说明肝豆扶木汤治疗肝肾亏虚型 WD 患者更具有抗纤维化作用。

中医四诊是传统医学对疾病进行辨证论治的重要手段,而舌诊作为望诊的一部分,更是不可或缺。如今舌诊客观化、量化在临床上的应用也十分广泛,也有越来越多的研究^[31-32]证明舌诊客观化对各项疾病的诊断均有辅助意义。本次研究主要借助 DSO1-G 对肝肾亏虚型 WD 患者舌象参数进行客观化提取,比较治疗前后患者的舌象参数 Lab 色彩模型中的颜色指数。其中 Lab-L 值代表亮度分量,范围从 0(黑色)到 100(白色),Lab-L 值越高代表越明亮;Lab-a 值与 Lab-b 代表颜色方向,范围均为 -120~+120,Lab-a 值由高到低代表从红色至绿色,Lab-b 值由高到低代表从黄色至

蓝色。已有研究^[33]证明 Lab 色彩模型在其余色彩模型中更适用于中医舌色诊断。比较肝肾亏虚型 WD 患者治疗前后的舌苔特征参数后发现,治疗后的两组的差异均体现在舌色参数方面,苔色参数未见明显差异性,这与舌质测知脏腑虚实、舌苔感受病邪浅的中医理论相符合,而本研究所选取患者的肝肾亏虚,本虚标实的病机特点相一致,舌象的变化主要反映在舌质。并且两组治疗前后与组内比较的差异主要表现在舌边一左、舌边一右边及舌根。梁氏《舌鉴辨正》云“舌根主肾……舌边左主肝、右主胆”。所以肝肾亏虚型 WD 患者在舌象上的改变主要表现在舌边一左、舌边一右及舌根。两组在治疗后舌根、舌边一左、舌边一右的 Lab-L 值均升高,Lab-a 值均降低,提示舌根、舌边一左右均显示舌质颜色变浅,亮度增高,舌色由暗红转为淡红,病情转归偏好,此结论亦跟以上的中医理论相符合。且治疗后,两组患者中医症状积分均呈下降趋势,并且观察组较对照组以上观察指标的改善幅度更突出,说明联合肝豆扶木汤更能改善患者临床症状及舌象,并说明肝肾亏虚型 WD 患者舌象改变主要表现在舌色上,且与舌根、舌边一左、舌边一右密切相关。通过 Pearson 检验发现随着 APRI、FIB-4、中医证候积分的降低及 Apo-A1/Apo-B 的升高,舌根及舌边一左、舌边一右的 Lab-L 值呈上升状态,Lab-a 值呈下降状态,说明舌根及舌边一左、舌边一右的 Lab-L 值与 APRI、FIB-4、中医证候积分呈负相关,与 Apo-A1/Apo-B 比值水平呈正相关;Lab-a 值与 APRI、FIB-4、中医证候积分呈正相关,与 Apo-A1/Apo-B 比值水平呈负相关,表示舌根及舌边一左、舌边一右的 Lab-a 值积分与肝损害严重程度成正相关,Lab-L 值与肝损害严重程度成负相关。

综上所述,肝豆扶木汤联合短期驱铜治疗肝肾亏虚型 WD 患者,可改善患者中医证候积分及肝纤维化程度,且肝豆扶木汤毒副作用小,风险低。此外,采用 DSO1 技术归纳肝肾亏虚型 WD 患者的舌诊参数,发现其与 WD 患者肝纤维化相关指标具有较强的相关性,提高了 WD 证型判断的准确性和临床疗效评价的说服力,为肝豆扶木汤治疗肝肾亏虚型 WD 的疗效评价提供了客观的图像依据。本研究的不足之处在于,样本资料较少,研究时间相对较短,在统计学分析时,可能存在统计误差,故后期将进行大样本、随机、长期的研究,以减小统计学误差,提供更多数据支撑。

参考文献:

- [1] MULLIGAN C, BRONSTEIN J M. Wilson disease: an overview and approach to management[J]. *Neurol Clin*, 2020, 38(2): 417-432.

- [2] CHANPONG A, DHAWAN A. Wilson disease in children and young adults-State of the art[J]. Saudi J Gastroenterol, 2022, 28(1): 21-31.
- [3] GEROSA C, FANNI D, CONGIU T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: from copper overload to cirrhosis [J]. J Inorg Biochem, 2019, 193: 106-111.
- [4] FERENCI P. Diagnosis of Wilson disease[J]. Handb Clin Neurol, 2017, 142: 171-180.
- [5] YUAN X Z, YANG R M, WANG X P. Management perspective of Wilson's disease: early diagnosis and individualized therapy [J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(4): 465-485.
- [6] 杨悦, 杨文明, 魏涛华, 等. 肝豆扶木汤通过 JNK 信号通路对 Wilson 病肝纤维化小鼠的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 119-126.
- [7] 张剑坤, 赵晨玲, 苏国宏. 通督调神针刺联合肝豆扶木汤加减治疗肝豆状核变性骨代谢障碍验案 1 则[J]. 国医论坛, 2023, 38(2): 62-63.
- [8] 唐露露, 杨文明, 董婷, 等. 肝豆扶木颗粒治疗肝肾亏虚兼痰瘀互结型 Wilson 病患者的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 127-132.
- [9] 杨文明, 唐露露, 谢文婷, 等. 肝豆扶木汤对 TX 小鼠肝纤维化 TGF- β_1 /Smad 信号通路的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(4): 404-407.
- [10] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南 2021[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(4): 310-319.
- [11] LEE J, VALI Y, BOURSIER J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: a systematic review[J]. Liver Int, 2021, 41(2): 261-270.
- [12] 陈永华, 杨文明, 汪瀚, 等. 杨文明关于肝豆状核变性辨治思路及经验撷菁[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1843-1846.
- [13] 李聪, 周威. 芍药苷对伴刀豆球蛋白诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(5): 427-431.
- [14] 李旭炯, 张慧英, 张丽丽, 等. 甜菜碱对大鼠肝纤维化的保护作用研究[J]. 营养学报, 2015, 37(2): 164-168.
- [15] 钟镇康, 周晓玲, 王月明, 等. 济生肾气汤加三七、鳖甲对 CCl₄ 诱导肝纤维化大鼠模型的干预作用及机制[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(10): 742-749.
- [16] 张志强, 王琳. 黄酮类化合物抗肝细胞癌 HepG2 细胞系的研究进展[J]. 化工时刊, 2022, 36(12): 29-31.
- [17] 肖丽霞, 周辉年, 龙勃, 等. 柴胡皂苷 A 的药理活性和作用机制研究现状及进展[J]. 生物医学转化, 2021, 2(4): 60-66.
- [18] 杨星, 王振, 刘江凯, 等. 基于细胞信号通路探讨姜黄素抗肝纤维化的研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(5): 1571-1576.
- [19] 郗燕, 常培叶, 杜立平, 等. Th17/Treg 比例联合 FIB-4 和 APRI 评分对 HBV 相关肝纤维化的评估价值分析[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(1): 50-53.
- [20] WAI C T, GREENSON J K, FONTANA R J, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C [J]. Hepatology, 2003, 38(2): 518-526.
- [21] STERLING R K, LISSEN E, CLUMECK N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection [J]. Hepatology, 2006, 43(6): 1317-1325.
- [22] ABU-FREHA N, MATHEW JACOB B, ELHOASHLA A, et al. Chronic hepatitis C: Diagnosis and treatment made easy [J]. Eur J Gen Pract, 2022, 28(1): 102-108.
- [23] 韩卉, 汪美霞, 陶庄, 等. 应用 ARFI 技术探讨肝豆汤治疗湿热内蕴型 Wilson 病肝纤维化的临床研究[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(9): 688-693.
- [24] 张艳云, 汪美霞, 杨文明, 等. 肝脏 FibroTouch 技术联合血清无创肝纤维化模型观察肝豆扶木汤对肝豆状核变性肝纤维化的临床疗效[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1868-1873.
- [25] 张宇, 汪美霞, 张静, 等. 基于 TE 技术探讨肝豆灵联合短期驱铜治疗对 Wilson 病肝纤维化的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 123-129.
- [26] 侯力美, 李浩然, 曹建彪. 载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 和脂蛋白(a)评估肝癌患者肝功能的临床价值[J]. 北京医学, 2015, 37(3): 276-278.
- [27] 张晓华, 彭雁忠. 血清载脂蛋白水平用于临床判断 HBV 慢性肝病肝损伤程度的价值[J]. 肝脏, 2016, 21(10): 850-852.
- [28] 徐飞, 汪光海, 邱伟. 肝癌手术前后血清甲胎蛋白和白蛋白及载脂蛋白水平的变化及意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(9): 1107-1110.
- [29] 邢欣悦, 刘梅, 郑素军, 等. 血清载脂蛋白水平在 HBV 慢性肝病肝损伤程度判断中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(3): 295-300.
- [30] DOMÍNGUEZ-AVILA J A, ASTIAZARAN-GARCIA H, WALL-MEDRANO A, et al. Mango phenolics increase the serum Apolipoprotein A1/B ratio in rats fed high cholesterol and sodium cholate diets [J]. J Sci Food Agric, 2019, 99(4): 1604-1612.
- [31] 侯森龙, 张福利. 《徐批叶天士晚年方案真本》舌诊特色探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(7): 1032-1034.
- [32] 曾令旨, 黄景斌, 崔骥, 等. 基于图像特征的不同证型非小细胞肺癌患者舌象研究[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(5): 6-13.
- [33] 周俊莲, 余必伟, 何志玲, 等. 颈动脉粥样硬化患者舌象图像特征研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7): 1767-1771.

收稿日期: 2023-08-16; 修回日期: 2023-09-18