

基于肠道菌群探讨肝豆灵片对青少年肝豆状核变性脂代谢的作用：一项前瞻性随机对照研究

魏仁裕, 董婷*, 赵晨玲, 余郭芳, 张梦影

安徽中医药大学第一附属医院神经内科, 安徽合肥, 230031

[中图分类号] R575.2; R742.4 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1520.2026.0403

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 魏仁裕,董婷,赵晨玲等.基于肠道菌群探讨肝豆灵片对青少年肝豆状核变性脂代谢的作用:一项前瞻性随机对照研究[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.1520.2026.0403.

[收稿日期] 2025-07-25 [录用日期] 2025-10-28 [上线日期] 2026-04-03

[摘要] **目的** 探究肝豆灵片(GDL)对青少年肝豆状核变性(WD)脂代谢异常的临床疗效及其与肠道菌群相关的机制。**方法** 前瞻性选取2024年8月—2025年1月安徽中医药大学第一附属医院收治的82例WD痰瘀互结型脂代谢异常患者,采用随机数法分为对照组($n=41$)和观察组($n=41$);对照组予以二巯丙磺钠(DMPS)驱铜治疗,观察组采用DMPS加GDL治疗。治疗4个疗程后,观察两组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白B(ApoB)、总胆汁酸(TBA)、中医证候积分(TCMSS)和24h尿铜(24hUC)水平,以及肠道菌群 α 、 β 多样性的变化与相关的信号通路,多元线性回归分析肠道菌群与其他临床指标的相关性。**结果** 与本组治疗前比较,两组患者24hUC均增高($P<0.01$),TC、TG、LDL-C、ApoB、TBA、TCMSS水平均下降($P<0.01$),菌群相对丰度增高。治疗后,与对照组比较,观察组总有效率(82.9% vs. 56.1%, $P<0.01$)、24hUC增高($P<0.05$);TCMSS和TC、TG、LDL-C、ApoB水平降低($P<0.01$);肠道菌群Shannon指数和Simpson指数上升($P<0.05$),肠道菌群结构发生明显变化($P<0.05$)。多因素相关性分析结果显示,在门水平,LDL-C降低与厚壁菌门增多($B=-0.038$, $P=0.020$)相关,TG降低与拟杆菌门增加($B=-0.050$, $P=0.041$)相关,24hUC降低与变形菌门增多($B=-0.002$, $P=0.015$)相关;在属水平,TG降低与拟杆菌属增多($B=-0.067$, $P=0.050$)相关,24hUC增高与另枝菌属降低($B=-0.002$, $P=0.012$)相关,24hUC增高($B=0.002$, $P=0.023$)和TG增高($B=0.143$, $P=0.021$)与近颗粒菌属增多相关。Tax4Fun功能预测显示,GDL调节WD患者肠道菌群可能是通过内分泌与代谢系统、脂质代谢、能量代谢等通路。**结论** GDL可能通过调整肠道菌群相对丰度来改善青少年WD患者铜、脂质代谢,延缓肝纤维化进展。

[关键词] 肝豆状核变性;肝豆灵片;肠道菌群;脂质代谢;肝脂肪变性

Effect of Gandouling tablets on lipid metabolism in adolescent Wilson's Disease based on the gut microbiota: a prospective randomized controlled study

Wei Ren-Yu, Dong Ting, Zhao Chen-Ling, Yu Guo-Fang, Zhang Meng-Ying

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, HeFei, Anhui 230031, China

*Corresponding author, E-mail: 876786557@qq.com

This work was supported by the Clinical Medicine Research Translation Special Project of Anhui Province (202204295107020043), the Key Project of Higher Education Scientific Research Project of Anhui Province (2024AH051058), the Anhui Provincial Chinese Medicine Tradition and Innovation Research Project Plan (2025CCCX064), and the Anhui University of Chinese Medicine "Basic-Clinical Integration" Special Program (JCLCA2025012)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy of Gandouling tablets (GDL) on abnormal lipid metabolism in adolescents with hepatolenticular degeneration (WD) and its mechanism related to the Gut Microbiota. **Methods** A total of 82 WD patients with phlegm-stasis intertangle type and abnormal lipid metabolism in the First Affiliated Hospital of Anhui University of

[基金项目] 安徽省临床医学研究转化专项(202204295107020043);安徽省高等学校科学研究重点项目(2024AH051058);安徽省中医药传承创新科研项目(2025CCCX064);安徽中医药大学“基础-临床融合”专项A类项目(JCLCA2025012)

[作者简介] 魏仁裕,硕士研究生,主要从事中西医结合防治锥体外系疾病方面的研究

[通信作者] 董婷, E-mail: dongting2002@sina.com

Chinese Medicine from August 2024 to January 2025 were prospectively selected and randomly divided into control group ($n=41$) and observation group ($n=41$). The control group was given dimercaptopropane sulfonate sodium (DMPS) for copper-chelating therapy, while the observation group was treated with DMPS combined with GDL. After 4 courses of treatment, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (ApoB), total bile acid (TBA), Traditional Chinese Medicine Syndrome Score (TCMSS), and 24-hour urinary copper (24hUC) in both groups were observed. Additionally, changes in α and β diversity of gut microbiota and related signaling pathways were examined, and multiple linear regression was used to analyze the correlation between the gut microbiota and other clinical indicators. **Results** Compared with same group before treatment, 24hUC increased ($P<0.01$), while the levels of TC, TG, LDL-C, ApoB, TBA, and TCMSS decreased ($P<0.01$), and the relative abundance of gut microbiota increased in both groups. After treatment, compared with control group, observation group had a higher total effective rate (82.9% vs. 56.1%, $P<0.01$) and increased 24hUC ($P<0.05$); TCMSS, TC, TG, LDL-C, and ApoB levels were lower ($P<0.01$); the Shannon index and Simpson index of gut microbiota increased ($P<0.05$), and the structure of gut microbiota changed significantly ($P<0.05$). Multivariate correlation analysis showed that at the phylum level, the decrease in LDL-C was associated with an increase in Firmicutes ($B=-0.038$, $P=0.020$), the decrease in TG was associated with an increase in Bacteroidetes ($B=-0.050$, $P=0.041$), and the decrease in 24hUC was associated with an increase in Proteobacteria ($B=-0.002$, $P=0.015$). At the genus level, the decrease in TG was associated with an increase in Bacteroides ($B=-0.067$, $P=0.050$), the increase in 24hUC was associated with a decrease in Alistipes ($B=-0.002$, $P=0.012$), and the increase in 24hUC ($B=0.002$, $P=0.023$) and TG ($B=0.143$, $P=0.021$) were associated with an increase in Subdoligranulum. Tax4Fun functional prediction showed that GDL may regulate the gut microbiota of WD patients through pathways such as the endocrine and metabolic system, lipid metabolism, and energy metabolism. **Conclusion** GDL may improve copper and lipid metabolism in adolescent WD patients and delay the progression of liver fibrosis by adjusting the relative abundance of the gut microbiota.

[Keywords] hepatolenticular degeneration; gandouling tablets; intestinal flora; lipid metabolism; hepatic steatosis

肝豆状核变性又称威尔逊病(Wilson's disease, WD), 是铜离子代谢障碍所致的常染色体隐性遗传病^[1]。研究显示, WD全球患病率约为1/10 000~1/30 000, 携带率为1/90, 东亚地区患病率达1/1500~1/3000^[2]。脂滴沉积是WD患者早期肝脏脂肪变性的常见超微结构改变, 不早期干预可致肝纤维化甚至肝硬化^[3-4]; 因此, 及早诊断和药物干预是控制WD进展的有效策略。目前临床多以铜螯合剂排铜, 但使用中常出现变态反应等不良反应。我院针对WD铜邪内生、痰瘀互结的病机, 采用院内制剂肝豆灵片(GDL)治疗, 其有清热解毒、化痰软坚、利胆排铜功效。

近年来, 肠道菌群作为影响肠道选择性吸收和肝肠循环的重要因素, 其构成的改变可明显改善肠道脂质代谢^[5]。部分中药可调节肠道菌群、改善肠道屏障及结构, 其药理机制可能是通过“肝-肠轴”对肝脏脂质代谢进行调节^[6]。本课题组前期研究显示, WD患者多存在脂质代谢异常^[7], 然而GDL是否可通过改变肠道菌群来调节脂代谢尚未见报道。本研究观察GDL用于WD患者时, 肠道菌群主要构成物种的相对丰度变化, 及其与脂代谢相关指标、中医证候积分(TCMSS)、临床疗效的相关性, 以期为WD的临床治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性选取2024年8月—2025年1

月在安徽中医药大学第一附属医院脑病中心就诊的符合纳入与排除标准的82例WD痰瘀互结型患者, 男50例, 女32例。采用SPSS26.0软件生成随机数, 通过可视分箱将患者等比例分配至对照组($n=41$)与观察组($n=41$)。对照组采用常规驱铜药物治疗, 观察组采用常规驱铜药物联合肝豆灵片治疗。

基于前期临床数据, 两组有效率差异显著, 常规药物组治疗有效率63%, 肝豆灵片联合常规药物组治疗有效率87%。本研究设定双侧检验 $\alpha=5\%$, 检验效能 $1-\beta=80\%$, 按照1:1比例分配样本, 考虑10%脱落率进行样本量调整, 根据如下公式计算, 得出样本量(n) ≈ 82 。

$$\left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1)(Q_1^{-1}+Q_2^{-1})} + Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1)/Q_1 + \pi_2(1-\pi_2)/Q_2}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

本研究方案获安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会审批(2021AH-66); 临床试验注册号为ChiCTR2100053629。本研究报告遵循病例对照研究报告规范(STROBE)。

1.2 诊断标准

1.2.1 WD诊断标准 参照《肝豆状核变性诊治指南(2022版)》^[8]诊断标准。(1)家族遗传史;(2)肝病史或肝病征或锥体外系症状及体征;(3)肉眼或裂隙灯下可见角膜K-F环;(4)血清铜蓝蛋白或铜氧化酶活力显著降低和(或)肝铜增高;(5)尿铜 $>100 \mu\text{g}/24 \text{h}$ ($>1.6 \mu\text{mol}/24 \text{h}$); (6)肝铜 $>250 \mu\text{g}/\text{g}$ (干重)。具备(1)–(3)或(1)–(4)项者可确诊为WD临床表现型;

具备(3)–(4)或(3)–(5)项者属症状前型；仅具备(1)(2)项或(1)(3)项者应怀疑本病，需结合进一步检查结果。

1.2.2 脂质代谢异常诊断标准 参照《中国血脂管理指南(2023年)》^[9]中儿童及青少年脂质代谢异常标准。儿童及青少年血脂异常参考标准：(1)甘油三酯(TG) ≥ 1.10 mmol/L(<10岁)，TG ≥ 1.50 mmol/L(≥ 10 岁)；(2)总胆固醇(TC) ≥ 5.20 mmol/L；(3)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 3.40 mmol/L；(4)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.00 mmol/L。儿童及青少年满足以上任一项即可诊断为血脂异常。

1.2.3 中医证候诊断标准 参照《肝豆状核变性诊疗方案》^[10]中WD痰瘀互结型诊断标准。(1)主症：言语謇涩，泛恶流涎，肢体抖动，屈伸不利，表情呆板，反应迟钝；(2)次证：肌肤甲错，纳呆便秘，胸脘痞满，胁下积块，触按疼痛，舌质黯淡或有瘀点瘀斑，苔薄腻，脉弦滑。符合主证2项+次证2项，结合典型舌象与脉象表现，即可明确诊断。

1.3 纳入标准 (1)符合WD脂代谢异常及痰瘀互结证中医证候诊断标准；(2)年龄6~18岁；(3)性别不限，患者意识清醒且能配合研究；(4)就诊前2周末接受正规规律驱铜治疗，未用影响脂代谢、胃肠道功能及肠道菌群结构的药物；(5)肝功能无明显异常；(6)患者或其监护人知晓并理解研究方案，签署知情同意书等相关文件。

1.4 排除标准 (1)胃肠道炎症或胃肠道术后等胃肠道疾病；(2)合并感染、过敏、肿瘤等疾病；(3)患有其他原因所致脂质代谢异常疾病；(4)近2周服用过中药、抗生素、益生菌及其他生物制剂的患者。

1.5 脱落、剔除、终止标准 (1)剔除标准：服药依从性差，未按照方案规范治疗，影响疗效评估者；(2)脱落标准：自然脱落(如失访、迁居等非人为因素退出)；(3)终止标准：出现严重不良反应(如过敏、严重胃肠道反应等)，并发其他疾病或原发病加重者，主动要求退出的受试者。

1.6 治疗方法 所有患者接受低铜高蛋白饮食指导以降低铜摄入量。对照组治疗方案：药物为二巯丙磺钠(DMPS，上海禾丰制药，国药准字H31021514，规格0.125 mg/2 ml)及10%葡萄糖酸钙(四川美大康华康药业，国药准字H51023153，10 ml：1 g)。DMPS按20 mg/kg剂量，溶于5%葡萄糖溶液或0.9%氯化钠溶液250 ml静脉滴注，1次/d，连续6 d间歇2 d，同时配合10%葡萄糖酸钙20 ml/次，1次/d，进行2个疗程治疗；出院后服用二巯丁二酸(DMSA)完成2个疗程治疗。共完成4个疗程治疗。

观察组治疗方案：在对照组治疗方案基础上加用GDL(批准文号：皖药制字Z20050071)，制剂规格

0.3 g/片，由黄连、丹参、鸡血藤、大黄、莪术、姜黄组成，辅料有淀粉、蔗糖、硬脂酸镁；患者按75 mg/(kg·d)剂量口服，住院期间连续服2个疗程；出院后仍按此剂量继续口服2个疗程。与对照组一样，共完成4个疗程治疗。

1.7 观察指标

1.7.1 安全性指标 (1)生命体征监测：测体温、呼吸频率、脉搏和血压；(2)实验室安全指标检测：记录血常规、肝肾功能、尿常规、大便常规及排便次数和频率。所有指标在治疗前基线期和治疗结束后各检测1次。

1.7.2 疗效观察指标 (1)肠道菌群分析：分析肠道菌群构成物种相对丰度，采集治疗前后患者新鲜粪便，住院不足4个疗程的患者采用邮寄送回。选用16SV4区引物(515F和806R)，用16S rRNA扩增子测序技术PCR扩增，经Qubit与Q-PCR定量构建文库后，用NovaSeq6000进行PE250上机测序。为探究微生物群落功能潜力，采用Tax4Fun2(v2.1.8)软件对16S rRNA基因测序所得的代表性序列与原核微生物全基因组参考数据库进行关联映射，预测京都基因与基因组百科全书(KEGG)代谢通路及代谢模块的相对丰度，最终获得功能图谱。(2)脂质代谢指标：TC、TG、LDL-C、载脂蛋白B(ApoB)、总胆汁酸(TBA)，采用酶联免疫测定法，借助日立7600-120/ISE型全自动生化分析仪检测。(3)铜代谢指标：24小时尿铜(24 hUC)，采用原子吸收分光光度计火焰法，借助BH5550型原子吸收光谱仪(北京博晖创新生物技术股份有限公司)检测。(4)中医症状量积分(TCMSS)：参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]中医证候积分方法，将症状分为无、轻、中、重4个等级，主证和次证依次计0、1、2、3分，满分42分。

1.7.3 相关性分析 检测治疗前后两组患者肠道菌群主要构成物种相对丰度、TG、TC、LDL-C、ApoB、24 hUC、TBA、TCMSS及临床有效率等指标，采用多元线性回归分析肠道菌群与TG、TC、LDL-C、ApoB、24 hUC、TBA、TCMSS之间的相关性。

1.7.4 疗效评定 参考《中药新药临床研究指导原则》^[11]评定标准，TCMSS减少 $> 70\%$ 为显效，减少30%~70%为有效，减少 $< 30\%$ 为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用配对样本t检验；计量资料非正态分布以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，采用非参数检验。相关性分析中，正态分布

资料采取多元线性回归分析,非正态分布资料进行对数转化后再进行线性回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组患者的性别、年龄、病程、基础疾病等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 两组疗效及治疗前后TCMSS结果比较 治疗后,两组总有效率比较,观察组明显高于对照组[82.9%(34/41) vs. 56.1%(23/41), $P<0.01$](附表1);两组TCMSS比较,观察组明显低于对照组[7.49(4.00, 10.00) vs. 12.56(10.00, 16.00), $P<0.01$](附表2)。

2.3 两组治疗前后24hUC排泄变化比较 与治疗前比较,两组治疗后24hUC排泄量均明显增多($P<0.01$);与对照组比较,治疗后观察组24hUC排泄量明显增多($P<0.05$,附表2)。

表1 两组肝豆状核变性患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of general data of two groups of patients with hepatolenticular degeneration

项目	对照组(n=41)	观察组(n=41)	F/ χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	14.15 \pm 3.96	12.78 \pm 4.52	2.116	0.150
病程(月, $\bar{x}\pm s$)	30.61 \pm 16.17	28.54 \pm 17.79	0.305	0.582
性别[例(%)]			0.217	0.641
男	26(63.4)	24(58.5)		
女	15(36.6)	17(41.5)		
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	5(12.2)	6(14.6)	0.117	0.732
高脂血症	4(9.8)	4(9.8)	0.008	0.930

2.4 两组治疗前后脂质代谢相关指标的比较 与治疗前比较,两组治疗后TC、TG、LDL-C、Apo-B、TBA水平均明显下降($P<0.01$);与对照组比较,治疗后观察组TC、TG、LDL-C、ApoB水平均明显下降($P<0.01$,表2)。

表2 两组肝豆状核变性患者治疗前后脂质代谢指标比较[M(Q₁, Q₃)]

Tab.2 Comparison of lipid metabolism indicators in two groups of patients with hepatolenticular degeneration [M(Q₁, Q₃)]

指标	对照组(n=41)		观察组(n=41)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	5.75(5.40, 6.12)	5.31(4.67, 5.84) ⁽¹⁾	6.62(5.65, 7.12)	4.13(3.52, 4.75) ⁽¹⁾⁽²⁾
TG (mmol/L)	3.12(1.87, 4.06)	2.41(1.00, 3.23) ⁽¹⁾	3.37(1.96, 4.77)	1.31(0.74, 1.57) ⁽¹⁾⁽²⁾
LDL-C (mmol/L)	5.72(4.56, 6.54)	5.08(3.53, 6.07) ⁽¹⁾	6.16(4.64, 7.80)	3.34(2.34, 4.02) ⁽¹⁾⁽²⁾
ApoB (g/L)	1.50(1.01, 1.63)	1.07(0.74, 1.16) ⁽¹⁾	1.73(1.11, 1.85)	0.80(0.63, 0.90) ⁽¹⁾⁽²⁾
TBA (μ mol/L)	12.14(7.85, 14.1)	7.96(4.00, 9.25) ⁽¹⁾	12.66(10.40, 15.40)	6.78(4.30, 8.80) ⁽¹⁾

与本组治疗前比较, (1) $P<0.01$; 与对照组比较, (2) $P<0.01$ 。TC. 总胆固醇; TG. 甘油三酯; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; ApoB. 载脂蛋白B; TBA. 总胆汁酸

2.5 两组治疗前后肠道菌群结果的比较 α 多样性分析显示,与对照组比较,治疗后观察组患者肠道菌群Shannon指数和Simpson指数明显增高($P<0.05$)。 β 多样性中的主成分分析(PCA)显示,两组肠道菌群样本呈现显著的空间分离,提示与对照组比较,治疗后观察组肠道菌群结构发生明显变化($P<0.05$,图1)。

在门水平,WD患者肠道微生物群主要由厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidota),变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteriota)等组成。与对照组比较,治疗后观察组厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门丰度明显上升($P<0.05$),变形菌门丰度明显下降($P<0.05$)。在属水平,WD患者肠道微生物群主要由拟杆菌属(*Bacteroides*)、大肠杆菌-志贺菌属(*Escherichia-Shigella*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、活泼瘤胃球菌群[*Ruminococcus*_(gnavus_group)]、普雷沃克菌属-9群(*Prevotella*_9)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)等菌属组成;其中前10项差异菌属

为拟杆菌属、大肠杆菌-志贺菌属、粪杆菌属、活泼瘤胃球菌群、普雷沃克菌属-9群、双歧杆菌属、瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)、另枝菌属(*Alistipes*)、巨单胞菌属(*Megamonas*)、近颗粒菌属(*Subdoligranulum*)。与对照组比较,治疗后观察组拟杆菌属、普雷沃克菌属-9群、双歧杆菌属物种相对丰度上升,大肠杆菌-志贺菌属、另枝菌属、近颗粒菌属物种相对丰度下降,其余4个菌属未见明显变化(图2)。

2.6 肠道菌群与TG、TC、LDL-C、TBA、ApoB、24hUC、TCMSS、性别、年龄、病程及合并基础疾病的相关性分析 肠道菌群与核心自变量(血清TC、TG、LDL-C、TBA、ApoB, 24hUC, TCMSS)及基础统计量(性别、年龄、病程、合并基础疾病)的多元线性回归分析结果显示,在门水平,LDL-C降低与厚壁菌门增加($B=-0.038$, $P=0.020$)明显相关, TG降低与拟杆菌门增加($B=-0.050$, $P=0.041$)明显相关, 24hUC降低与变形菌门增加($B=-0.002$, $P=0.015$)明显相关。在属水平, TG降低与拟杆菌属增加($B=$

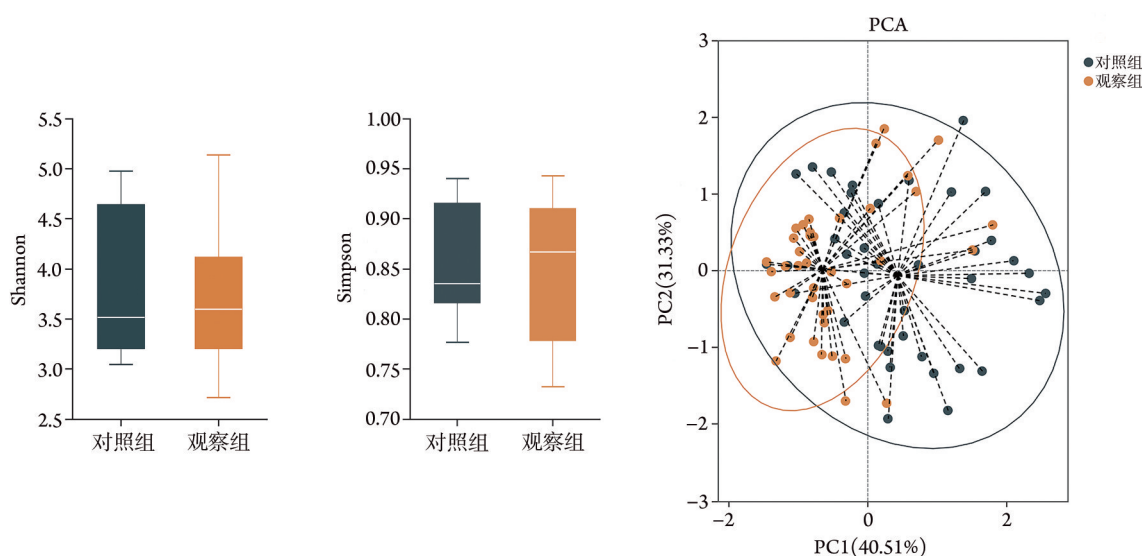


图1 肝豆状核变性患者治疗前后肠道菌群 α 多样性、 β 多样性变化

Fig.1 Changes in gut microbiota α -diversity and β -diversity in patients with hepatolenticular degeneration pre-and post-treatment
Shannon. 香农多样性指数; Simpson. 辛普森多样性指数; PCA. 主成分分析; PC1. 第一主成分; PC2. 第二主成分

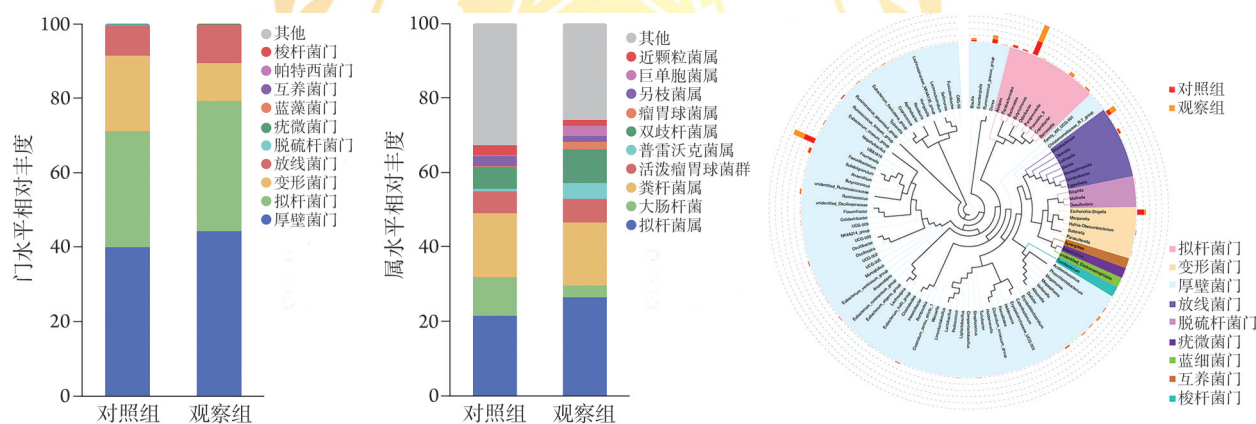


图2 肝豆状核变性患者治疗前后门水平、属水平肠道菌群排名前十物种相对丰度及物种进化分支树

Fig.2 Pre-and post-treatment comparison of the top 10 gut microbiota species (phylum/genus level) and phylogenetic tree in patients with hepatolenticular degeneration

-0.067, $P=0.050$)明显相关, 24 hUC增加与另枝菌属降低($B=-0.002$, $P=0.012$)明显相关, 24 hUC增加($B=0.002$, $P=0.023$)和TG增加($B=0.143$, $P=0.021$)均与近颗粒菌属增加明显相关。在门水平和属水平, 基础统计量与肠道菌群均无明显相关性($P>0.05$, 附表3—6)。

2.7 肠道菌群 Tax4Fun 功能预测 Tax4Fun 功能预测结果显示, GDL 调节 WD 青少年患者肠道菌群可能是通过内分泌与代谢系统、脂质代谢、能量代谢等通路。因此选择脂质代谢作为后续研究的基础(图3)。

2.8 安全性评价 治疗期间, 观察组 3 例患者大便次数增多, 2 次/d, 但无明显恶心呕吐、腹痛腹泻等症状, 未予特殊处理。两组均未观察到严重胃肠道反应、过敏性休克等不良事件; 未出现发热、皮疹、

异常出血等不良反应。两组患者治疗期间肝肾功能、尿常规、大便常规指标均未见明显异常。

3 讨论

WD 中医上可归为“肝风”“颤病”“积聚”“鼓胀”等范畴。WD 以“铜毒”为主要的致病因素, 以痰瘀互结为迁延发展的主要发病证型, 因此, 本研究选取痰瘀互结型患者作为观察对象。痰瘀互结型 WD 多因天赋不足, 气血运行不畅, 脏腑功能失调, 铜毒内蕴, 痰瘀互结、形成癥积, 阻滞肝胆, 从而导致肝脏损害等症状。基于此证, 应采用清热解毒, 化痰软坚, 利胆排铜的治疗大法^[12]。相关临床研究显示, 80%WD 患者后期由于血脂异常出现脂肪肝, 进而导致肝纤维化等肝脏损害^[13-14]。GDL 是我院为治疗痰瘀互结型 WD 患者所制的院内制剂,

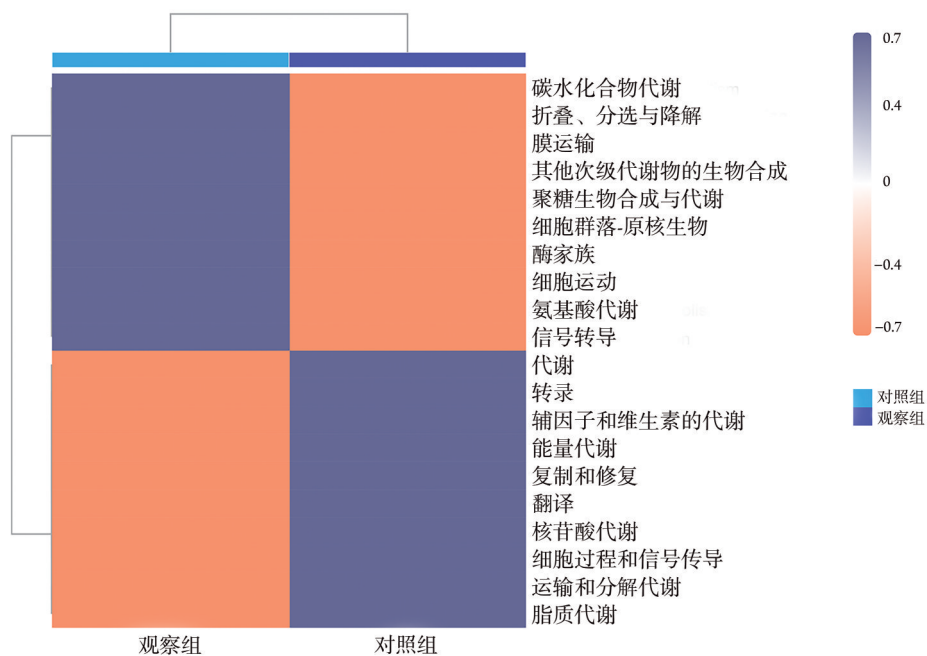


图3 两组肝豆状核变性患者肠道菌群 Tax4Fun 功能注释聚类热图

Fig.3 Cluster heatmap of Tax4Fun functional annotations for gut microbiota in two groups of patients with hepatolenticular degeneration

由黄连、丹参、鸡血藤、大黄、莪术、姜黄药物组成，具有清热解毒，化瘀软坚，利胆排铜之功效^[15]。

铜的代谢产物依赖脾胃大肠的运化传导维持稳态。WD 患者脾胃失运导致“铜毒”积聚，从而降低脂质代谢并影响脂肪变性的发展^[16]。脂质代谢异常可通过肠道菌群对肠道代谢产物及屏障功能的调节来缓解^[17]。本研究中，两组治疗方案均能降低 TC、TG、LDL-C、ApoB、TBA、TCMSS，促进 24 hUC 排泄，且观察组的临床有效率优于对照组。肠道菌群 α 多样性分析显示，观察组肠道菌群 Shannon 指数和 Simpson 指数上升； β 多样性分析显示，观察组患者肠道菌群结构较对照组患者有明显改变，提示 GDL 可促进肠道菌群多样性的恢复，改善肠道功能。此前研究显示，GDL 的主要成分盐酸小檗碱、芦荟大黄素、丹参酮 IIA 等，具有改善肠道菌群微环境，抑制肠道对脂质的吸收的作用^[18-20]。

本研究中，与对照组比较，在门水平，观察组肠道菌群中厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门相对丰度上升，变形菌门丰度下降。厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门是构成健康人肠道菌群的主要部分，可降低脂质吸收代谢，维持肠道生理功能；变形菌门致病菌较多，其增多可能导致肠道屏障受损，影响肠道对脂质的吸收代谢^[21]；在属水平，观察组拟杆菌属、双歧杆菌属等相对丰度上升，大肠杆菌-志贺菌属等相对丰度下降，提示 GDL 可能改善肠道菌群结构。双歧杆菌属、拟杆菌属均有降低脂质合成吸收功能^[22]。而大肠杆菌属的增加则会增加肠道对脂肪

的消化吸收，导致肝脏脂肪变性的加重^[23]。结合相关性研究结果，厚壁菌门、拟杆菌门可有效降低 TG、LDL-C 等脂质代谢指标水平；服用益生菌可增加肥胖患儿体内的拟杆菌、乳杆菌、双歧杆菌等菌群，进而改善糖脂代谢水平^[24]。本研究 Tax4Fun 功能预测结果显示，GDL 调节 WD 患者肠道菌群可能是通过内分泌与代谢系统、脂质代谢、能量代谢等通路。以上结果显示 WD 患者脂质代谢异常患者存在肠道菌群稳态失衡，提示 GDL 可能通过调节肠道菌群结构，增加有益菌相对丰度，改善脂代谢紊乱。

综上所述，GDL 可能通过调节肠道微生态平衡来优化青少年 WD 患者的脂质代谢水平，展现了“肠-肝轴”理论在临床实践的转化价值。据此可为青少年 WD 脂代谢异常患者提供新型治疗策略：通过调控肠道菌群结构稳态，改善肝脏脂肪沉积，减缓肝脏损伤。这一机制可为传统治疗方案疗效不佳患者提供新的治疗思路。本次试验中 GDL 在改善肠道菌群结构、降低脂质吸收代谢方面显现了一定潜力，有望延缓肝脏脂质代谢异常及肝纤维化进展，且安全性良好。随着个体化菌群检测技术的发展，GDL 或可依据患者肠道菌群特征实现个体化用药。

本研究仍存在局限性：(1) 为小样本单中心探索性试验研究，仅纳入 6~18 岁青少年作为研究对象，该模型在其他类型 WD 患者中的适用性尚不明确；(2) 药物依从性评估未采用日记卡或药物电子监测系统；(3) 仅为短期药物疗效分析，尚未进行长期(例如 6 个月以上)随访。未来需通过扩大样本量、延长

随访时间、使用生物标志物筛选、微生物测序分析等手段更好地了解肠道菌群调控脂质代谢的关键驱动因素，以进一步探讨肝豆灵片通过肠-肝轴影响WD患者脂代谢异常的价值。

【参考文献】

- [1] Chen H, Wang X, Xing J, *et al.* Role and mechanisms of cuproptosis in the pathogenesis of Wilson's disease (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2025, 56(2): 117.
- [2] Bandmann O, Weiss H K, Kaler GS. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 103-113.
- [3] Alkhoury N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance[J]. *Hepatal Commun*, 2023, 7(6): e0150.
- [4] 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.
- [5] 丁玲, 李青春, 吕恒毅, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合阿托伐他汀钙、脂必泰治疗高脂血症患者的效果及对肠道菌群、内皮功能的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2024, 9(25): 22-25.
- [6] 杨灿, 赵晓山, 孙文龙, 等. 基于“肠-肝轴”理论探讨中医药防治脂代谢紊乱的科学内涵[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2025, 35(4): 477-480.
- [7] 梁丰, 董婷, 田丽伟, 等. 肝豆灵片治疗痰瘀互结型肝豆状核变性脂代谢异常的随机对照试验及相关性分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(12): 121-128.
- [8] 中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组. 肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(1): 9-20.
- [9] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3): 237-271.
- [10] 杨文明, 鲍远程, 张波, 等. 肝豆状核变性诊疗方案[J]. *中医药临床杂志*, 2012, 24(11): 1130-1131.
- [11] 中华人民共和国卫生部.《中药新药临床研究指导原则》[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 289
- [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] 汪瀚, 杨文明, 花代平, 等. 341例儿童Wilson病中医证型与脂代谢的相关性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(15): 140-146.
- [14] 陶庄, 孙林娟, 王飞, 等. 肝豆状核变性肝纤维化的中西医结合研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(18): 3380-3383.
- [15] 张玉婷, 李立华, 陈浩. 新安特色制剂肝豆灵片治疗肝豆状核变性的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(23): 97-102.
- [16] 方明娟, 许亚运, 刘力生, 等. Wilson病血脂异常情况及影响因素分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2024, 37(3): 201-206.
- [17] 马驰远, 贺晨菲, 王新志, 等. 基于“肠道菌群-线粒体-脂质代谢”失衡探讨“从脾论治”神经退行性疾病[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025, 27(3): 762-769.
- [18] 年梦楠. 肝豆灵片成分分析及其在大鼠体内的代谢研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [19] 梁静佳, 顾爱华. 盐酸小檗碱缓解代谢相关性脂肪肝病的生物学靶点和机制[J]. *科学通报*, 2023, 68(5): 469-478.
- [20] 郝健亨, 王海军, 曹玉霞, 等. 丹参酮IIA治疗非酒精性脂肪性肝病的网络分析及实验验证[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(21): 5243-5249.
- [21] 黄婷玉, 宋汶羲, 王优爽, 等. 肠道菌群调控动物肝脏脂质代谢的研究进展[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2024(11): 21-26, 31.
- [22] 王梦依, 汪卓, 刘洋. 肠道菌群调控脂质代谢作用与机制的研究进展[J]. *微生物学通报*, 2025, 52(3): 917-930.
- [23] Wu C, Yang F, Zhong H, *et al.* Obesity-enriched gut microbe degrades myo-inositol and promotes lipid absorption[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(8): 1301-1314.e9.
- [24] 常洪昆, 李琳, 席雅曼. 维生素D联合肠道微生态制剂对儿童肥胖症代谢、肠道菌群平衡的影响[J]. *医学理论与实践*, 2024, 37(20): 3516-3517, 3595.

(责任编辑: 蒋铭敏)

解放军医学杂志®