

· 临床 ·

## 中西医结合治疗难治性血小板减少症

唐瑛<sup>1</sup>, 孙嘉斌<sup>1</sup>, 刘永<sup>1</sup>, 王丰华<sup>2</sup>, 王海英<sup>1</sup>, 王占聚<sup>1</sup>, 孙长岗<sup>2\*</sup>

(1. 潍坊医学院附属医院, 山东 潍坊 261031;

2. 潍坊市中医院肿瘤中心, 山东 潍坊 261041)

**[摘要]** **目的:**探讨中西医结合治疗难治性血小板减少症(rITP)的临床效果。**方法:**将35例rITP患者,随机分成两组,分别采用单纯西药(强的松、长春地辛)和中西医结合(强的松、益气养血活血方)进行治疗,6个月后观察治疗效果,对比分析患者外周血和骨髓相关指标的变化。**结果:**中西医结合治疗rITP的总有效率和完全反应率均明显高于单纯西医疗疗( $P < 0.05$ )。患者血小板的指标中,治疗后中西医结合组血小板计数(PLT),血小板压积(PCT)升高水平平均高于单纯西医疗疗组( $P < 0.01$ ),而血小板平均体积(MPV),血小板体积分布宽度(PDW)下降水平平均低于单纯西医疗疗组( $P < 0.01$ )。中西医结合治疗组患者血小板抗体相关免疫球蛋白G(PAIG)升高水平明显大于单纯西医疗疗组( $P < 0.01$ )。中西医结合治疗组患者骨髓中巨核细胞升高水平明显大于单纯西医疗疗组( $P < 0.05$ ),颗粒巨核细胞与裸核巨核细胞治疗后较治疗前明显减少。**结论:**中西医结合(强的松、益气养血活血方)对rITP具有较好的疗效。

**[关键词]** 难治性血小板减少症; 血小板相关抗体; 中西医结合治疗

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0173-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080173

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150225.1604.002.html>

**[网络出版时间]** 2015-02-25 16:04

**Curative Effect Comparison of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Treatment for Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura** TANG Ying<sup>1</sup>, SUN Jia-bin<sup>1</sup>, LIU Yong<sup>1</sup>, WANG Feng-hua<sup>2</sup>, WANG Hai-ying<sup>1</sup>, WANG Zhan-ju<sup>1</sup>, SUN Chang-gang<sup>2\*</sup> (1. *Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261031, China*; 2. *Department of Oncology, Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang 261041, China*)

**[Abstract]** **Objective:** The aim of this study was to compare the effect between Western medicine treatment combined with treatment of traditional Chinese medicine (Yiqi Yangxue Huoxue Fang) and western medicine alone in patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (rITP). **Method:** In this study, 35 rITP patients were divided into two groups which were treated with Western medicine combined with traditional Chinese medicine and western medicine alone, respectively. The curative effects were evaluated after 6 months. **Result:** Both total effective rate and complete reaction rate of rITP patients treated with combination of traditional Chinese medicine and western medicine were much higher than those treated with Western medicine alone. After treatment, platelet count (PLT) and plateletcrit (PCT) were much higher and mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) were much lower ( $P < 0.01$ ) in the combination treatment group than those in western medicine alone treatment group. Platelet associated IgG (PAIG) increased much higher in combination treatment group than those in western medicine alone treatment group, and so were the platelet-producing

**[收稿日期]** 20140829(017)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81273987);山东省中医药科技发展计划项目(2013-246);潍坊市中医药科学技术研究项目(2013-028)

**[第一作者]** 唐瑛, 硕士, 主治医师, 从事血液病的基础与临床研究, Tel:0536-8068892, E-mail:tangyingwf@163.com

**[通讯作者]** \*孙长岗, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 从事血液病的诊断与中医治疗工作, Tel:0536-8060165, E-mail:13561437372@163.com

megakaryocytes in bone marrow smear. **Conclusion:** The combination treatment of traditional Chinese medicine (Yiqi Yangxue Huoxue Fang) with western medicine had a good curative effect in rITP patients.

[**Key words**] refractory idiopathic thrombocytopenic purpura; platelet associated immunoglobulin; combined treatment of traditional Chinese medicine and western medicine

难治性血小板减少症 (refractory idiopathic thrombocytopenic purpura, rITP) 是临床上通过糖皮质激素与脾切除等治疗仍然无效或复发的需要治疗的免疫性血小板减少症<sup>[1]</sup>。目前, 西医通常采用大剂量激素、免疫抑制剂或化疗药、生物制剂、血浆置换、免疫吸附等方法单独或联合措施治疗, 但患者需长期用药, 疗效不稳定, 易复发, 毒副作用大, 治疗费用昂贵, 限制了临床应用。近年来研究发现, 中医特别是中西医结合对 rITP 具有良好的疗效, 并且还有副作用少、作用持久、治疗费用低等优势。

本研究通过对本院收治的 35 名 rITP 患者分别进行单纯西医和中西医结合 (益气养血活血方) 的对比治疗, 观察疗效, 探讨作用机制, 探索 rITP 治疗的新方法, 为 rITP 的治疗提供临床依据。

## 1 资料

**1.1 一般资料** 2011 年 7 月—2013 年 12 月到潍坊医学院附属医院和潍坊市中医院就诊的被诊断为 rITP 的成人患者 35 名 (符合 rITP 的西医诊断标准<sup>[1]</sup>和“气血两虚气不摄血”的中医诊断)。采用随机数字表法将 35 名患者随机分成两组: 单纯西医治疗组 17 例, 男 5 例, 女 12 例; 年龄 19 ~ 73 岁, 平均 (43.35 ± 15.19) 岁, 病程 (2.25 ± 0.71) 年; 中西医结合治疗组 18 例, 男 6 例, 女 12 例; 年龄 20 ~ 75 岁, 平均 (44.56 ± 16.96) 岁, 病程 (2.31 ± 0.68) 年, 两组性别、年龄和病程等一般情况比较无统计学差异, 具有可比性。

**1.2 诊断标准** 根据《成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识 (修订版)》<sup>[1]</sup> 的诊断标准, 确定以下诊断标准, 在已确诊为 ITP 的前提下, 满足下面 4 个条件: ①脾切除后无效或复发; ②仍需治疗以降低出血的危险; ③虚损状态症, 见神疲乏力, 气短懒言, 头晕目眩, 面色苍白或萎黄脉沉细无力, 符合中医诊断为气血两虚气不摄血的患者; ④排除其他引起血小板减少的疾病, 如药物诱导的血小板减少、淋巴系统增殖性疾病、假性血小板减少等。

**1.3 排除标准** ①严重肝肾功能受损患者; ②严重心肺功能障碍患者; ③重症 ITP 患者 [血小板 (PLT) < 10 × 10<sup>9</sup>/L, 皮肤黏膜多部位显著出血和 (或) 内脏出血]; ④严重免疫缺陷或全身自身免疫

性疾病 (如系统性红斑狼疮) 或病毒感染 (如人类免疫缺陷病毒); ⑤妊娠或哺乳期妇女, 过敏体质者; ⑥精神疾病患者; ⑦已知对本药物过敏或对处方中某单味药物过敏者。

**1.4 疗效判断标准** 完全反应: 治疗后血小板数 ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/L, 且没有出血; 有效: 治疗后血小板数 ≥ 30 × 10<sup>9</sup>/L 并且至少比基础血小板数增加 2 倍, 且没有出血; 无效: 治疗后血小板数 < 30 × 10<sup>9</sup>/L 或者血小板数增加不到基础值的 2 倍或者有出血。

## 2 方法

**2.1 治疗** 西医治疗组采用强的松 (山东泰邦制药厂, 国药准字 S20013001) 口服治疗 1 ~ 1.5 mg · m<sup>-2</sup>, 早晚各 1 次; 服用 2 周后减至半量, 并逐渐减量至停用; 连续服用 4 周后, 无反应者, 给予静滴长春地辛 (丽珠制药厂, 国药准字 H10980118) 1 mg · m<sup>-2</sup>, 每周 1 次, 连用 4 周观察疗效。开始治疗前出血症状明显者给予丙种球蛋白 (浙江仙琚制药厂, 国药准字 H33021207) 0.4 g · kg<sup>-1</sup>, 连用 5 d。中西医结合治疗组采用激素的同时加用益气养血活血方<sup>[2]</sup>, 水煎服每日 1 剂, 处方含炙黄芪 30 g, 白术 10 g, 陈皮 5 g, 茯苓 10 g, 川芎 10 g, 当归 10 g, 白芍 10 g, 熟地黄 5 g, 何首乌 10 g, 枸杞子 15 g, 菟丝子 12 g, 随证加减。强的松与中药同时服用, 强的松口服治疗 1 ~ 1.5 mg · m<sup>-2</sup>, 早晚各 1 次, 服用 2 周后减至半量, 并逐渐减量至停用; 患者口服中药制剂每天 2 次, 每次 100 mL, 4 周为 1 个疗程, 连用 3 个疗程后观察疗效。开始治疗前出血症状明显者给予丙种球蛋白 0.4 g · kg<sup>-1</sup>, 连用 5 d。

**2.2 标本采集及检测** 患者治疗前后, 分别于清晨空腹时抽取外周静脉血 2 mL 置于 10 mL 乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管充分混匀确认无凝血后室温保存, 24 h 内送实验室采用全自动血细胞分析仪进行血小板参数检测: 血小板计数 (PLT), 血小板平均体积 (MPV), 血小板体积分布宽度 (PDW) 及血小板压积 (PCT); 用 ELISA 法对血小板相关抗体 (PAIgG, PAIgA, PAIgM) 进行检测。同时, 分别行骨髓穿刺、涂片, 经 Wright-Giemsa 染色后, 显微镜下观察巨核细胞形态变化并计算各细胞亚群所占的百分比。

**2.3 统计学方法** 应用 SPSS 14.0 统计软件包分析,数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 两组患者治疗的效果比较** 单纯西医治疗组与中西医结合治疗组的完全反应率和总有效率明显增高 ( $P < 0.05$ ),无效率明显降低 ( $P < 0.05$ ),表明中西医结合治疗 rITP 具有较好的效果。见表 1。

表 1 两组患者治疗效果的比较

Table 1 Comparison of treatment effects of patients with rITP between two groups

组别	例数	完全反应 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
单纯西医治疗	17	3	5	8	47.06
中西医结合治疗	18	8 <sup>1)</sup>	6	4 <sup>1)</sup>	77.77 <sup>1)</sup>

注:与单纯西医治疗组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.2 rITP 患者外周血血小板参数变化** 两组患者

表 2 两组患者血小板参数的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of platelet parameters of patients with rITP between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )  $\times 10^9/L$

组别	例数	时间	PLT	MPV	PCT	PDW
单纯西医治疗	17	治疗前	29.87 ± 13.63	16.86 ± 0.63	0.04 ± 0.72	26.7 ± 0.85
		治疗后 6 个月	40.46 ± 15.81 <sup>2)</sup>	11.84 ± 0.94 <sup>2)</sup>	0.11 ± 0.91 <sup>2)</sup>	19.4 ± 0.77 <sup>2)</sup>
中西医结合治疗	18	治疗前	28.28 ± 11.52	16.25 ± 0.87	0.05 ± 0.33	27.2 ± 0.26
		治疗后 6 个月	67.32 ± 16.45 <sup>1,2)</sup>	6.92 ± 0.65 <sup>1,2)</sup>	0.22 ± 0.72 <sup>1,2)</sup>	13.8 ± 0.78 <sup>1,2)</sup>

注:与单纯西医治疗后比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与治疗前相比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者血小板相关抗体的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of platelet associated immunoglobulin of patients with rITP between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

ng/10<sup>7</sup> PL

组别	例数	时间	PAIgG	PAIgA	PAIgM
单纯西医治疗	17	治疗前	70.51 ± 39.62	26.96 ± 9.78	22.84 ± 7.41
		治疗后 6 个月	50.87 ± 21.78 <sup>2)</sup>	20.06 ± 4.94 <sup>2)</sup>	17.12 ± 2.53 <sup>2)</sup>
中西医结合治疗	18	治疗前	71.85 ± 43.47	27.65 ± 11.34	23.43 ± 7.68
		治疗后 6 个月	28.16 ± 23.14 <sup>1,2)</sup>	19.12 ± 4.64 <sup>1,2)</sup>	16.54 ± 4.32 <sup>1,2)</sup>

注:与单纯西医治疗后比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与治疗前相比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者骨髓巨核细胞的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of megakaryocytes in bone marrow of patients with rITP between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ) %

组别	例数	时间	原、幼巨核细胞	颗粒巨核细胞	产板巨核细胞	裸核巨核细胞
单纯西医治疗	17	治疗前	14.24 ± 8.14	66.34 ± 13.42	6.31 ± 3.21	12.40 ± 8.72
		治疗后 6 个月	22.02 ± 11.21 <sup>2)</sup>	54.75 ± 14.27 <sup>2)</sup>	13.32 ± 7.89 <sup>2)</sup>	9.25 ± 7.57 <sup>2)</sup>
中西医结合治疗	18	治疗前	13.34 ± 9.82	67.42 ± 12.18	5.58 ± 3.04	13.62 ± 8.12
		治疗后 6 个月	23.13 ± 10.08 <sup>2)</sup>	48.68 ± 13.36 <sup>1,2)</sup>	48.68 ± 13.36 <sup>1,2)</sup>	11.27 ± 6.63 <sup>2)</sup>

注:与单纯西医治疗后比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与治疗前相比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 4 讨论

ITP 是一种多表现为突发急性皮肤黏膜出血、牙龈出血、鼻衄及脏器出血的获得性自身免疫性出

经过治疗后,PLT,PCT 均升高,而 MPV,PDW 则降低。中西医结合治疗组 PLT,PCT 升高水平明显大于单纯西医治疗组,两者差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );MPV,PDW 下降水平明显大于单纯西医治疗组,两者差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

**3.3 rITP 患者外周血血小板相关抗体变化** 两组患者治疗后,外周血中血小板相关抗体 PAIgG,PAIgA 和 PAIgM 水平明显下降。但与西医治疗组相比,中西医结合治疗组的 PAIgG 下降水平明显高于单纯西医治疗组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );治疗后两组患者间 PAIgA 和 PAIgM 水平却无明显变化,差异无统计学意义。见表 3。

**3.4 rITP 患者骨髓细胞象的变化** 两组骨髓象变化比较,中西医结合治疗组巨核细胞升高水平明显大于西医治疗组,两者有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。中西医结合治疗组颗粒巨核细胞治疗后较治疗前减少,西医治疗组治疗前后无明显差异,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 4。

血疾病。目前 ITP 确切的发病机制尚未明确,一般认为与自身免疫介导的巨核细胞数量和质量异常、血小板免疫性破坏增加及细胞毒 T 细胞直接溶解

血小板等因素具有一定相关性。现代医学主要以大剂量激素(糖皮质激素)、免疫抑制剂(环磷酰胺、长春地辛、骁悉等)或小剂量化疗药(VP方案等)、生物制剂(利妥昔单抗)、血浆置换、免疫吸附等方法单独或联合措施应用为主要治疗手段<sup>[3,4]</sup>,但存在远期疗效不佳、易复发、药物副作用大及价格昂贵等诸多问题,也限制了临床应用。虽然大部分ITP患者通过采用糖皮质激素与脾切除等治疗可得以缓解,最终仍有30%患者转为rITP<sup>[4]</sup>。rITP病因不清,目前尚无有效的治疗方法,只能对症治疗,采用相应措施来维持血小板数量在安全水平,以减少并发症,降低死亡率。

现代中医理论对rITP有更为深入的认识<sup>[5]</sup>。出血之实证与虚证虽然病因病机各异,但在疾病发生与发展过程中,常相互转化和变生,病程中亦有虚实夹杂之证。大量的中医临床病例辨证分析发现,根据rITP的证候特点,可分为血热妄行、气血两虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、阴阳两虚等类型,并以气阴两虚,血瘀内阻(80%以上)是rITP主要临床证候<sup>[5-6]</sup>。丁樱认为,rITP易于迁延反复,“伏毒”为其主因,清热解毒贯穿始终;阴虚者多,气虚者少,以养阴清热为主;久病者为“血虚”、“血瘀”,需兼故补血、活血。治疗应以养阴清热、补血活血为主,临证时守方守法,并针对具体情况灵活变通<sup>[7]</sup>。陈信义认为,《血证论》提出的治疗血证四大原则(止血、消瘀、宁血、补血)仍为临床治疗血证(ITP)的基本原则,“脾气虚弱,气不摄血”证候为纲,主用“健脾益气摄血”之法;止血之后,辅加活血消瘀以为宁血;因其补气既能摄血,又能补血,不需单立处方,稍加血药为宜<sup>[2,5]</sup>。

实践中发现,中医特别是中西医结合对rITP的治疗确实有较好的疗效,但相关研究特别是与单纯西医的对比较少。本研究选取了rITP患者中符合“气血两虚气不摄血”中医诊断患者,在西医激素治疗的基础上,结合传统中医方法辨证施治,采用陈信义的益气养血活血方,以清热解毒,止血消瘀、宁血补血、益气活血等治法治则进行治疗。通过与常用的单纯西医治疗方法进行对比研究,结果显示,在治疗效果方面,中西医结合(激素、益气养血活血方)在治疗rITP的完全反应率,总有效率明显高于单纯西医治疗,也证实中西医结合在治疗rITP的疗效优势。进一步的研究发现,经治疗后,两组患者外周血血小板指标中的PCT均升高,MPV,PDW下降,表明外周血血小板破坏明显减少,骨髓巨核系

增生活跃,同时患者外周血小板的水平明显升高。但是中西医结合治疗组患者PCT升高程度、MPV和PDW降低程度均明显大于单纯西医治疗组,反映了中西医结合治疗对于抑制外周血血小板破坏,促进骨髓巨核系增生、血小板生成,改善机体凝血功能的作用明显优于单纯西医治疗。此外,通过观察患者骨髓巨核细胞在治疗前后形态和数量的变化发现,西医结合治疗组患者骨髓中产板巨核细胞较西医治疗组明显增多,颗粒巨核细胞与裸核巨核细胞较其减少,提示中西医结合治疗可能通过改善了骨髓中巨核细胞的成熟、分化,来改善血小板的生成。通过观察两组患者外周血免疫球蛋白水平的变化还发现,两组患者经治疗后,血小板相关抗体PAIgG,PAIgA,PAIgM较治疗前均有所下降,但中西医结合治疗组PAIgG下降更明显,提示中西医结合治疗可能通过改善患者体内免疫微环境,调节了患者免疫功能。

综上所述,中西医结合(强的松、益气养血活血方)治疗rITP可提升血小板基础水平,改善机体凝血功能,减轻临床出血症状,提高患者的生存质量,减轻患者及家属的身体、心理负担以及经济负担。且有效率高,作用持久,临床效果明显好于单纯西医治疗,是临床rITP治疗的新途径。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3):214-216.
- [2] 郎海燕,苏伟,陈信义,等. 益气养血活血方对难治性血小板减少性紫癜患者血小板参数的影响[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2012,19(1):28-30.
- [3] 李志峰,朱雄鹏. 难治性特发性血小板减少性紫癜的治疗进展——来自2009美国血液学年会的报告[J]. 血栓与止血学,2010,16(5):232-234.
- [4] 陈方平,付斌. 难治性特发性血小板减少性紫癜规范化诊断和治疗[J]. 临床血液学杂志, 2010,32(7):385-387.
- [5] 陈信义,李冬云,许亚梅. 难治性免疫性血小板减少症中医治疗优势与临床实践[J]. 中国中西医结合杂志, 2011,31(8):1033-1035.
- [6] 张权,王纓. 中医药治疗特发性血小板减少性紫癜概况及展望[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(4):247-249.
- [7] 张建,杨濛,丁樱. 丁樱治疗难治性血小板减少性紫癜经验[J]. 中医杂志,2012,53(24):2085-2086.

[责任编辑 邹晓翠]