

滋髓生血胶囊治疗慢性再生障碍性贫血

石琳, 陈安民*

(河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:**探讨滋髓生血胶囊治疗慢性再生障碍性贫血的临床疗效。**方法:**64例慢性再生障碍性贫血患者,根据随机数字法,分为对照组(环孢菌素A及安雄治疗)和观察组(对照组治疗的基础上,加用滋髓生血胶囊),每组各32例,观察和比较两组临床疗效、治疗前后两组血红蛋白(Hb),白细胞(WBC),血小板(PLT)变化情况,以及治疗期间两组不良反应。**结果:**与对照组相比,观察组治疗的总有效率明显提高(81.25% VS 56.25%, $P < 0.05$);与对照组相比,观察组中医证候的总有效率明显提高(96.875% VS 78.125%, $P < 0.05$);与对照组相比,观察组治疗后Hb(80.32 ± 21.27 VS 69.78 ± 20.13) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, WBC (3.92 ± 1.11 VS 3.14 ± 1.08) $\times 10^9/\text{L}$, PLT (46.37 ± 14.32 VS 31.08 ± 13.82) $\times 10^9/\text{L}$ 水平显著提高($P < 0.05$);与对照组相比,观察组多毛症(6.25% VS 28.125%),手颤(12.50% VS 37.50%),牙龈增生(6.25% VS 25.00%)等并发症的发生率显著降低($P < 0.05$)。**结论:**滋髓生血胶囊治疗慢性再生障碍性贫血的疗效显著、不良反应少,明显改善患者的血象指标,值得临床推广。

[关键词] 滋髓生血胶囊;慢性再生障碍性贫血;疗效

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0197-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015160197

Zisui Shengxue Capsule in Treatment of Chronic Aplastic Anemia SHI Lin, CHEN An-min* (*Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China*)

[Abstract] **Objective:** To study the clinical efficacy of Zisui Shengxue capsule in the treatment of chronic aplastic anemia. **Method:** Totally 64 patients with chronic aplastic anemia were randomized into the control group (treated with cyclosporin A and andriol) and the observation group (given Zisui Shengxue capsule beside the therapy for the control group) according to the random number method, with 32 cases in each group. The clinical efficacy, hemoglobin (Hb), white blood cell (WBC), platelet (PLT) before and after the treatment, and the adverse reactions during the treatment in the two groups were observed and compared. **Result:** Compared with the control group, the total effective rate significantly increased in the observation group (81.25% VS 56.25%, $P < 0.05$). Compared with the control group, the total effective rate for TCM syndromes significantly increased in the observation group (96.875% VS 78.125%, $P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of Hb (80.32 ± 21.27 VS 69.78 ± 20.13) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, WBC (3.92 ± 1.11 VS 3.14 ± 1.08) $\times 10^9/\text{L}$ and PLT (46.37 ± 14.32 VS 31.08 ± 13.82) $\times 10^9/\text{L}$ significantly increased in the observation group after the treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, adverse reactions, such as hirsutism (6.25% VS 28.125%), hands shaking (12.50% VS 37.50%) and gingival hyperplasia (6.25% VS 25.00%) significantly reduced in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Zisui Shengxue capsule shows significant efficacy and less adverse reactions in treating chronic aplastic anemia, and can obviously improve the patients' hemogram indexes. It is worthy of clinical promotion.

[Key words] Zisui Shengxue capsule; chronic aplastic anemia; efficacy

慢性再生障碍性贫血作为临床上常见的外周全血细胞减少性疾病,患者多伴有较为严重的骨髓造

[收稿日期] 20150330(018)

[第一作者] 石琳, 硕士, 副主任医师, 从事中西医血液病研究, Tel:18037388779, E-mail:slin7085@163.com

[通讯作者] * 陈安民, 主任医师, 从事中医血液病研究, Tel:13523075781

血干细胞、造血微环境受损,以及免疫机制紊乱^[1]。雄激素及免疫抑制剂是目前治疗慢性再生障碍性贫血的首选药物,多与免疫抑制剂联合应用,常用雄激素药物为17 α -烷基雄激素类(康力龙),非17 α -烷基雄激素类(苯丙酸诺龙),睾丸素酯类(安雄),均可在体内分解成中间产物,直接促使造血干细胞增殖和分化^[2];免疫抑制剂包括抗胸腺球蛋白(ATG),抗淋巴细胞球蛋白(ALG),环孢菌素A,通过去除抑制性T淋巴细胞对骨髓造血的抑制作用,调节骨髓造血功能^[3]。西药治疗虽然能够一定程度上改善患者的临床症状,但是,长期用药及剂量较大时,患者却容易出现较多毒副作用,从而影响治疗的临床疗效^[4]。中医认为,慢性再生障碍性贫血属于“虚劳”、“髓劳”、“血虚”之范畴,血液生成、运化与各大脏器,尤其是肾脏的关系密切,肾主骨,骨生髓,髓生血,肾虚则精亏、血少,这是慢性再生障碍性贫血发生的主要病理基础^[5]。名老中医经验方滋髓生血胶囊已在本院应用多年,但缺乏系统总结。本研究中,在环孢菌素A及安雄治疗基础上,加用滋髓生血胶囊,利用中西医结合治疗方法,治疗慢性再生障碍性贫血,取得了较好的临床效果,为今后慢性再生障碍性贫血的治疗提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年1月至2014年5月期间,本院诊治的64例慢性再生障碍性贫血患者,根据随机数字法,将其分为对照组和观察组,每组各32例。对照组,男性18例、女性14例,年龄18.7~56.4岁,平均年龄(35.2 \pm 6.3)岁,病程6.0~18.5个月,平均病程(12.6 \pm 3.3)个月,其中脾肾阳虚型15例、肾阴阳两虚型7例、肝肾阴虚型10例;观察组,男性17例、女性15例,年龄18.6~56.5岁,平均年龄(35.7 \pm 6.5)岁,病程6.3~19.0个月,平均病程(12.8 \pm 4.2)个月,其中脾肾阳虚型17例、肾阴阳两虚型5例、肝肾阴虚型10例。两组性别、年龄、病程、中医分型比较,差异没有统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照第二版《血液病诊断及疗效标准》中的诊断标准^[6]:发病缓慢,出血、感染、贫血症状相对较轻;全血细胞减少,网织红细胞 <0.01 ,淋巴细胞比例明显增高,血象至少符合以下2项:血红蛋白(Hb) $<100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,血小板(PLT) $<50\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $<1.5\times 10^9/\text{L}$;肝脾一般情况下无肿大;多部位骨髓增生减低($<$ 正

常50%)或重度减低($<$ 正常25%),造血细胞减少,非造血细胞比例相应增高,骨髓小粒空虚,骨髓活检显示造血组织明显减少;排除引起全血细胞减少的其他疾病。

1.2.2 中医证候诊断标准 中医辨证分型及证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]:肾阴虚型:心悸、气短、乏力、面色苍白、手足心热、盗汗、舌质淡、苔薄、脉细;肾阳虚型:心悸、气短、乏力、面色苍白、怕冷喜暖、手脚冰凉、舌质淡、苔薄、脉细;血瘀兼证:上述分型基础上,面色晦滞、皮肤瘀点、经量少或闭经,舌质暗紫、脉沉细。

1.3 排除标准 排除I型和II型重型再生障碍性贫血、先天性再生障碍性贫血、严重心肝肾功能障碍、免疫系统疾病、精神系统疾病患者,以及妊娠或哺乳期妇女。

1.4 治疗 对照组口服环孢菌素A胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字J20130117),每日3 mg \cdot kg $^{-1}$,每日分2次口服;80 mg安雄(南京欧加农制药有限公司,国药准字H10970240),每日分2次口服,3个月为1个疗程,治疗2个疗程。观察组在对照组治疗基础上,口服滋髓生血胶囊(河南省中医院中药制剂室生产,标准号010308),每次6粒,每日3次,3个月为1个疗程,治疗2个疗程。

1.5 观察指标 观察和比较两组治疗的临床疗效、治疗前后两组Hb,白细胞(WBC),PLT变化情况,以及治疗期间两组不良反应。

1.6 疗效及安全性评价标准 根据第二版《血液病诊断及疗效标准》^[6]中的临床疗效判定标准,将其分为基本治愈(贫血、出血症状消失,血红蛋白 $\geq 120\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (男)和 $\geq 110\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (女),白细胞 $\geq 4\times 10^9/\text{L}$,血小板 $\geq 80\times 10^9/\text{L}$),缓解(贫血、出血症状消失,血红蛋白 $\geq 120\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (男)和 $\geq 100\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (女),白细胞 $\geq 3.5\times 10^9/\text{L}$,血小板也有所增加)、进步(贫血、出血症状明显好转,不需要输血治疗,血红蛋白较治疗前增长30 g \cdot L $^{-1}$ 以上,并维持3个月)、无效(临床症状及血象均未见明显改善),总有效率=(基本治愈+缓解+进步)/总例数 $\times 100\%$ 。根据国家中医药管理局颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[7]中的中医证候疗效判定标准,将中医证候疗效分为显效、有效、无效,总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。根据美国国立癌症研究组织制定的不良反应评价标准(NCI-CTC3.0版本)^[8],评估治疗期间的毒副作用及安全性。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗的临床疗效比较 与对照组相比,观察组治疗的总有效率明显提高 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗的临床疗效比较 例(%)
Table 1 Comparison for clinical curative effects between two groups cases(%)

| 组别 | 基本治愈 | 缓解 | 进步 | 无效 | 总有效 |
|----|---------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 观察 | 2(6.25) | 11(34.38) | 13(40.63) | 6(18.75) | 26(81.25) ¹⁾ |
| 对照 | 0(0) | 8(25.00) | 10(31.25) | 14(43.75) | 18(56.25) |

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2,4 同)。

2.2 两组中医证候疗效比较 与对照组相比,观察组中医证候总有效率明显提高 ($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表 2。

表 2 两组中医证候疗效比较 例(%)
Table 2 Comparison for TCM syndromes between two groups cases(%)

| 组别 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效/例(%) |
|----|------|------|------|-------------------------|
| 观察 | 12 | 19 | 1 | 31(96.88) ¹⁾ |
| 对照 | 8 | 17 | 7 | 25(78.13) |

2.3 两组治疗前后 HB, WBC, PLT 变化情况比较 治疗前,两组 HB, WBC, PLT 水平比较,差异没有统计学意义;与治疗前相比,两组治疗后 HB, WBC, PLT 水平均明显增高, $P < 0.05$;与对照组相比,观察组治疗后 HB, WBC, PLT 水平显著提高 ($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表 3。

表 3 两组治疗前后 HB, WBC, PLT 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 32$)
Table 3 Comparison for changes in HB, WBC, PLT between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 32$)

| 组别 | 时间 | HB/g·L ⁻¹ | WBC/×10 ⁹ /L | PLT/×10 ⁹ /L |
|----|-----|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 观察 | 治疗前 | 64.42 ± 20.64 | 2.13 ± 0.52 | 21.35 ± 6.92 |
| | 治疗后 | 80.32 ± 21.27 ^{1,2)} | 3.92 ± 1.11 ^{1,2)} | 46.37 ± 14.32 ^{1,2)} |
| 对照 | 治疗前 | 64.19 ± 20.35 | 2.17 ± 0.60 | 21.43 ± 6.77 |
| | 治疗后 | 69.78 ± 20.13 ¹⁾ | 3.14 ± 1.08 ¹⁾ | 31.08 ± 13.82 ¹⁾ |

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗期间不良反应比较 与对照组相比,观察组多毛症、手颤、牙龈增生等并发症的发生率显著降低 ($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表 4。

表 4 两组治疗期间不良反应比较 例(%)
Table 4 Comparison for adverse reactions between two groups during the treatment cases(%)

| 组别 | 多毛症 | 手颤 | 牙龈增生 | 面部痤疮 | 肝功异常 |
|----|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------|----------|
| 观察 | 2(6.25) ¹⁾ | 4(12.50) ¹⁾ | 2(6.25) ¹⁾ | 4(12.50) | 3(9.38) |
| 对照 | 9(28.13) | 12(37.50) | 8(25.00) | 9(9.38) | 5(15.63) |

3 讨论

环孢菌素 A 作为免疫抑制剂,能够去除抑制性 T 淋巴细胞对骨髓造血的抑制作用,从而调节骨髓造血功能;安雄作为雄激素用药物,其体内代谢中间产物能够刺激造血干细胞,促使造血干细胞增殖和分化^[9]。环孢菌素 A 联合安雄治疗,两者具有协同作用,能够进一步增强慢性再生障碍性贫血患者的骨髓造血功能,但是长时间、大剂量联合用药时,其较多、较强的毒副作用给患者带来较多痛苦,一定程度上影响了治疗的临床疗效。

中医认为,慢性再生障碍性贫血属于“血虚”、“血证”、“虚劳”之范畴,是一种慢性气虚血虚损性疾病,发病关键在于肾虚,肾为先天之本,主骨生髓,肾精亏虚则气血不能化生^[10]。《素问》中有记载,“血为精所化,骨者髓之府”,表明补肾生髓中药能够增强机体免疫力,促进造血干细胞增殖及分化^[11]。

本研究在西药治疗基础上,应用全国名老中医药专家陈安民教授经验方滋髓生血胶囊治疗,方中鹿茸、阿胶、红参、龟甲胶、乌鸡具有益气养血、滋髓填精之功效,地黄、当归、女贞子、枸杞子、龙眼肉、墨旱莲具有滋补肝肾、化生阴血之功效,这是血流化生的物质基础,而淫羊藿、补骨脂具有温壮肾阳、补养肾阴之功效,黄芪、红参具有益气健脾、资气化生、补气生血之功效,栀子炭、连翘具有凉血、止血、补生血之功效,三七具有止血活血、祛瘀生血之功效,焦山楂具有健运脾胃、气血化生之功效,诸药合用具有补肾健脾、滋髓生血之功效,发挥滋补阴阳、气血化生之作用^[12]。现代药理学研究表明,淫羊藿、鹿茸、补骨脂等补阳药物具有雄激素样作用,能够直接刺激骨髓造血,黄芪、红参、当归等能够改善骨髓造血的微环境^[13]。本研究中,与对照组相比,观察组治疗的总有效率及中医证候总有效率均明显提高,治疗后 Hb, WBC, PLT 水平显著提高 ($P < 0.05$),结果表明滋髓生血胶囊治疗慢性再生障碍性贫血的疗效显著,明显改善患者的血象指标,发挥较好的调节免疫及促进骨髓造血的临床作用。

另外,本研究中,与对照组相比,观察组多毛症、

手颤、牙龈增生等并发症的发生率显著降低($P < 0.05$),结果表明滋髓生血胶囊治疗慢性再生障碍性贫血的不良反应少,具有较高的治疗安全性,很大程度上弥补了单纯西药治疗所致毒副作用较多、患者不易耐受的缺陷。

总而言之,滋髓生血胶囊治疗慢性再生障碍性贫血的疗效显著、不良反应少,明显改善患者的血象指标,促进骨髓造血,提高机体的免疫功能,值得临床推广。

[参考文献]

[1] 唐旭东,刘锋,李柳,等. 补肾中药联合 ATG 或 ALG 治疗重型再生障碍性贫血预后因素分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(8):250-254.

[2] 王璐,韩冰. 再生障碍性贫血的治疗进展[J]. 临床荟萃,2014,29(10):1083-1086.

[3] Scheinberg P, Young N S. How treat acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2012,120(6):1185-1196.

[4] 王萍,刘欣,刘宝文. 中西医结合治疗慢性再生障碍性贫血临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(2):184-186.

[5] 王海霞. 黑逍遥散治疗慢性再生障碍性贫血疗效观

察[J]. 中国药物与临床,2014,14(12):1633-1634.

[6] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[S]. 2版. 北京:科学出版社,1998:33-35.

[7] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2001:163.

[8] Trotti A, Colevas A D, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol,2003,13(3):176-181.

[9] 王建峰. 补肾生血汤联合西药治疗慢性再生障碍性贫血的疗效观察[J]. 慢性病学杂志,2014,15(2):139-141.

[10] 吴迪炯,周郁鸿,沈一平. 慢性再生障碍性贫血中医认识及优势进展[J]. 中华中医药学刊,2012,30(3):500-502.

[11] 张宇,张翔,叶宝东,等. 再生障碍性贫血中医证治思路概述[J]. 中医杂志,2014,55(1):73-76.

[12] 孙凤,王金环,郝晶,等. 补肾生血法治疗慢性再生障碍性贫血78例临床观察[J]. 中医药学报,2012,40(5):129-131.

[13] 刘清池,李建英,马亚辉,等. 龙腾生血丸治疗肾阳虚型慢性再生障碍性贫血[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(18):256-259.

[责任编辑 邹晓翠]