

# 补髓生血汤对慢性再生障碍性贫血患者骨髓 基质细胞相关细胞因子的影响

韦润红, 陈艳丽, 刘现辉\*  
(河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** **目的:**观察补髓生血汤对慢性再生障碍性贫血(CAA)患者的疗效,并探讨其骨髓基质细胞相关细胞因子的机制。**方法:**随机将2012年3月—2015年10月收治的112例CAA患者分为两组患者,各56例,对照组采用康力龙联合环孢素治疗,观察组基于对照组采用补髓生血汤治疗,观察两组患者疗效,比较治疗前后的临床证候评分,血红蛋白(Hb),白细胞计数(WBC),血小板计数(PLT),骨髓象,碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和bFGF受体(bFGFR)mRNA表达量。**结果:**观察组总有效率(87.50%)高于对照组(67.86%)( $\chi^2 = 6.231, P < 0.05$ );两组患者治疗后的临床证候评分均下降,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ );观察组治疗后WBC,PLT,Hb升高,且高于对照组( $P < 0.05$ );治疗后,观察组骨髓增生程度改善,且优于对照组( $P < 0.05$ ),观察组的非造血细胞比率( $41.68 \pm 7.85\%$ ),明显低于对照组的( $53.45 \pm 8.78\%$ )( $P < 0.05$ );两组患者治疗后bFGF,bFGFR表达升高,且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**补髓生血汤治疗CAA患者的效果较好,对血象、骨髓象,骨髓造血功能具有改善作用,可能与调节细胞因子bFGF和bFGFR mRNA表达有关。

**[关键词]** 慢性再生障碍性贫血;补髓生血汤;骨髓基质细胞相关细胞因子;疗效

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)06-0192-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017060192

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161228.1146.036.html>

**[网络出版时间]** 2016-12-28 11:46

## Effect of Busui Shengxue Decoction on Bone Marrow Stromal Cell Related Cytokines in Patients with Chronic Aplastic Anemia

WEI Run-hong, CHEN Yan-li, LIU Xian-hui\*

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of Busui Shengxue decoction on bone marrow stromal cell related cytokines in patients with chronic aplastic anemia (CAA), and discuss its mechanism of action. **Method:** The 112 cases of CAA patients from March 2012 to October 2015 were randomly divided into control group (56 cases) and observation group (56 cases). Patients in control group received Stanazolol and ciclosporin, and patients in observation group received Busui Shengxue decoction on the basis of treatment in control group. The treatment effects of two groups were observed, and the clinical symptom scores, hemoglobin (Hb), white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), bone marrow proliferation degree percentage, the percentage of hematopoietic cells, alkaline fibroblast growth factor (bFGF) and bFGF receptors (bFGFR) mRNA expression levels before and after treatment in two groups were compared. **Result:** The total effective rate was 87.50% in observation group, higher than 67.86% in control group ( $\chi^2 = 6.231, P < 0.05$ ). After treatment, the clinical symptom scores were decreased in both groups, and the scores in observation group were lower than those in control

**[收稿日期]** 20160526(003)

**[基金项目]** 河南省中医药管理局重点专科(学科)学术带头人培养项目(2015ZY02007)

**[第一作者]** 韦润红,主治医师,从事血液系统疾病的临床诊疗研究,Tel:13663807801,E-mail:flowerblot@163.com

**[通讯作者]** \*刘现辉,硕士,主治医师,从事中西医结合对血液系统疾病的诊断和防治研究,Tel:13938231534,E-mail:hxyklxh@126.com

group ( $P < 0.05$ ). After treatment, WBC, PLT, and Hb levels were increased in observation group, and those levels were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the bone marrow hyperplasia degree and percentage in observation group were improved and better than those in control group ( $P < 0.05$ ); hematopoietic cells percentage in observation group ( $41.68 \pm 7.85\%$ ), was significantly lower than that of control group ( $53.45 \pm 8.78\%$ ) ( $P < 0.05$ ); bFGF and bFGFR expression levels were increased in both groups, and the levels in observation group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Busui Shengxue decoction has better clinical efficacy in treatment of patients with chronic aplastic anemia, which can improve bone marrow hematopoietic function, and the mechanism may be associated with regulating the mRNA expression levels of bFGF and bFGFR.

**[Key words]** chronic aplastic anemia; Busui Shengxue decoction; bone marrow stromal cells related cytokines; clinical efficacy

慢性再生障碍性贫血(CAA)是一种由骨髓造血功能逐渐衰竭造成的血液性疾病,临床主要特征为外周血全血细胞减少、造血干细胞损伤等,出现出血、贫血、感染症状<sup>[1-3]</sup>。CAA严重威胁患者的生命健康,因此对于如何有效地治疗CAA的意义重大。目前,CAA的病理机制较为复杂,尚不完全清楚。有学者认为CAA是由于机体造血干/祖细胞缺陷、免疫失衡、造血微环境功能异常引起的,主张采用免疫抑制剂抑制机体细胞免疫和体液免疫,但这种治疗方法会给患者带来肝肾损伤;也有主张采用细胞刺激因子、雄激素、干细胞移植等方法治疗,但也存在着无法根本治疗CAA或费用高的问题等<sup>[4-6]</sup>。大多数研究证实,CAA发病的关键病机是肾虚,且已经基本形成共识,并统一命名“髓劳”<sup>[7-8]</sup>。中医药治疗CAA以肾论治为主,参考徐瑞荣等<sup>[9]</sup>补肾益髓

法和《伤科补要》中生血补髓汤,结合临床实际需要,河南省中医院临床自拟方补髓生血汤治疗CAA患者,疗效较佳,有文献报道,CAA外周血象通常处于异常的状态,如白细胞(WBC),血红蛋白(Hb),血小板(PLT)水平降低<sup>[10]</sup>,因此,本文通过观察补髓生血汤对CAA患者骨髓基质细胞相关细胞因子的影响,探讨其作用机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 抽选河南省中医院2012年3月—2015年10月收治的112例CAA患者,按入院时编号随机分为两组患者,观察组56例,其中男36例,女20例,年龄30~45岁;对照组56例,其中男33例,女23例,年龄32~48岁;经统计学分析,两组患者临床在性别比、年龄、病程等资料比较无差异,具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $n = 56$ )

Table 1 Comparison of general data between two groups( $n = 56$ )

组别	性别比(男/女)	年龄/ ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程/ ( $\bar{x} \pm s$ , 月)	既往输血史/例	
				有	无
观察	36/20	$38.8 \pm 8.6$	$19.8 \pm 4.1$	34	22
对照	33/23	$39.5 \pm 8.7$	$20.1 \pm 3.6$	38	18

**1.2 西医诊断标准** 所有患者符合西医关于CAA的诊断标准<sup>[11]</sup>,全血细胞、中性粒细胞、网织红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板减少,但未到急性再障的程度,淋巴细胞相对增多。

**1.3 中医诊断标准** 所有患者符合中医关于CAA的诊断标准<sup>[12]</sup>,主证为心悸、头晕、面色口唇指甲苍白、盗汗、出血、周身乏力、形寒肢冷、腰膝酸软。次证为手足心热、低热、舌质淡或舌尖红、苔薄、脉细数、口渴思饮、大便干结;性功能减退、大便溏,多无出血或出血轻微、舌质淡、脉沉细或虚大。

**1.4 纳入标准** ①符合关于CAA的中西医诊断标准;②年龄30~50岁;③获得河南省中医院医学伦理委员会批准,取得患者知情同意,并签署知情同意书。

**1.5 排除标准** ①排除不符合CAA的中西医诊断标准者;②排除严重感染、出血、哺乳期妇女、妊娠、精神异常等者;③排除心、脑、肝、肾等脏器功能异常者;④排除不予配合治疗或中途放弃治疗者。

**1.6 方法** 所有患者采用常规治疗方法,如抗感染和红细胞、血小板输注,对照组口服康力龙(广西

南宁百会药业集团有限公司, 国药准字 H45020728, 2 mg/片)联合环孢素(诺华制药有限公司, 国药准字 H20090495, 10 mg/粒)治疗, 康力龙, 2 mg/次, 3 次/d, 环孢素 2~6 mg·(kg·d)<sup>-1</sup>, 分 2 次服用, 依据患者血液中环孢素浓度进行剂量调整(维持 200~400 mg·L<sup>-1</sup>)。在对照组的基础上, 观察组给予补髓生血汤治疗, 方药组成: 黄芪 30 g, 鸡血藤 30 g, 熟地黄 20 g, 早莲草 20 g, 鹿角胶 20 g, 龟板胶 20 g, 当归 15 g, 何首乌 15 g, 巴戟天 15 g, 淫羊藿 15 g, 女贞子 15 g, 黄精 12 g, 所有的药材购于安徽丰原铜陵中药饮片有限公司, 水煎服(提前加水 800 mL 浸泡 60 min, 大火煮沸, 小火煎 30 min, 至约 200 mL), 1 剂/d, 早晚各 1 次, 两组患者连续治疗半年。

表 2 临床症状分级及评分标准

Table 2 Clinical symptoms classification and grading standard

证候	0 分	1 分	2 分	3 分
心悸	无	偶尔	经常	反复, 未缓解
头晕	无	偶尔	经常	整日
乏力	无	精神不振, 可日常活动	精神疲乏, 勉强日常活动	精神极度疲乏, 卧床
面唇指甲	色泽正常	淡白	淡白无华	苍白
形寒肢冷	无	手足发冷	四肢发冷	全身发冷
盗汗	无	偶尔出现头部盗汗	反复出现胸背潮湿	常见周身潮湿如汗
腰膝酸软	无	偶尔	经常	反复, 未缓解
手足心热	无	晚间微热	心烦, 手足心灼热	灼热, 不欲衣被
口渴思饮	无	偶尔	可忍受	不可忍受
大便干结	正常	便干难解	便秘	腹胀, 大便硬结
大便溏	正常	每日 1 次	每日 2~3 次	每日 3 次以上

### 1.7 观察指标

**1.7.1 疗效的评价** 参照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[12]</sup>评价疗效, 基本治愈, 贫血、出血症状消失, 男性外周 Hb 120 g·L<sup>-1</sup>, 女性 100 g·L<sup>-1</sup>, WBC 达 4 × 10<sup>9</sup> 个/L, PLT 达 80 × 10<sup>9</sup> 个/L, 且 12 个月以上无复发; 缓解, 贫血、出血症状消失, 男性外周 Hb 120 g·L<sup>-1</sup>, 女性 100 g·L<sup>-1</sup>, WBC 达 3.5 × 10<sup>9</sup> 个/L, PLT 有一定程度增长, 随访 3 个月病情稳定或继续进步者, 3 个月内不输血; 明显进步, 贫血和出血症状明显好转, 不输血, 外周 Hb 较治疗前 1 个月内常见值增长 30 g·L<sup>-1</sup>以上, 并维持 3 个月以上者, 3 个月内不输血; 无效, 症状、血象未达明显进步者。临床证候分级及评分标准见表 2。

**1.7.2 血象指标** 采用 F-800 型血细胞计数仪(日本 Sysmex 株式会社)测定患者血象指标, 包括 Hb, WBC, PLT。

**1.7.3 骨髓象** 观察骨髓增生程度, 计算骨髓增生程度百分率和非造血细胞比率。

**1.7.4 骨髓基质细胞相关细胞因子** 采用逆转录-PCR(RT-PCR)法(2720 型 PCR 仪, 上海滕柔仪器设备有限公司), 检测患者的碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)及 bFGF 受体(bFGFR) mRNA 表达水平, 将骨髓基质细胞经过离心、分离、沉淀、干燥等步骤提取总 RNA, 取培养良好的骨髓基质细胞, 用 0.25% 胰蛋白酶(美国 Promega 公司, 批号 20160202)加 0.02% EDTA(1:1)混合消化细胞。收集细胞悬液 4 ℃, 12 000 × g 离心 10 min 后, 取上清置于 1.5 mL 离心管中, 15~30 ℃ 静置 5 min。每管加入 Trizol(美国 A6-X08LRWU6 公司, 批号

20160304)0.2 mL, 剧烈震荡 15 s, 15~30 ℃ 静置 2~3 min, 4 ℃, 1 万 r·min<sup>-1</sup>, 离心 15 min, 取上层水相于无菌离心管中, 加异丙醇 0.5 mL, 混匀, 20 ℃ 沉淀 10 min, 4 ℃, 1 万 r·min<sup>-1</sup>, 离心 15 min。去上清, 用 75% 乙醇 1 mL 洗涤, 在冰上自然干燥 10 min。将沉淀溶于无酶水, 分装, 置 -80 ℃ 保存。测定提取的总 RNA, 通过逆转录, DNA 聚合酶链反应(反应条件参照试剂盒说明书进行)最终进行扩增产物的鉴定-琼脂糖凝胶电泳分析(DYCZ-30D 型双板夹芯式垂直电泳仪, 北京市六一仪器厂), 用 WD-9413C 型凝胶成像分析系统(上海庆拓仪器设备有限公司)进行分析。分别测定 bFGF, bFGFR 和 β-肌动蛋白(β-actin)电泳条带的灰度值和面积, bFGF, bFGFR mRNA 表达水平分别为 bFGF, bFGFR 与 β-actin 比值。引物序列由美国 Promega 公司提供, bFGF(438 bp): 上游 5'-TTCTCGAACCGCTGTC

TCTCCTAC-3', 下游 5'-CCTCCAGCATTTCGGTGTTC A-3'; bFGFR (438 bp): 上游 5'-TGGTGGGTCGGT CATCGTCTACA-3', 下游 5'-CAGGCCCCAGCAGGT TGATGATA-3';  $\beta$ -actin (462 bp): 上游 5'-AGCGCA AGTACTCCGTGTG-3', 下游 5'-GACTGGGCCATTCT CCTTAG-3'。反转录试剂盒, 胰蛋白酶, PCR Marker 由美国 Promega 公司提供, 批号分别为 20160301, 20160211, 20160305。

表 3 两组患者疗效比较 ( $n=56$ )

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups ( $n=56$ )

组别	基本治愈/例 (%)	缓解/例 (%)	明显进步/例 (%)	无效/例 (%)	总有效率/%
观察	19 (33.93)	17 (30.36)	13 (23.21)	7 (12.50) <sup>1)</sup>	87.50 <sup>1)</sup>
对照	14 (25.00)	10 (17.86)	14 (25.00)	18 (32.14)	67.86

注: 与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者临床证候评分比较 治疗后, 两组患者的心悸、头晕、乏力、面唇指甲、大便溏评分及总评分较治疗前均明显下降 ( $P < 0.05$ ), 且观察组下降

1.8 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计分析软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间采用  $t$  值检验, 计数资料以 % 表示, 采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者疗效比较 两组患者病例无脱落, 观察组、对照组治疗总有效率分别为 87.50%, 67.86%, 观察组高于对照组 ( $\chi^2 = 6.231, P < 0.05$ )。见表 3。

程度更加明显 ( $P < 0.05$ )。观察组治疗后的总评分 ( $5.27 \pm 1.35$ ) 分, 明显低于对照组的 ( $8.93 \pm 1.74$ ) 分 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后临床症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n=56$ )

Table 4 Comparison of clinical symptom scores before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n=56$ )

组别	时间	心悸	头晕	乏力	面唇指甲	形寒肢冷	盗汗
观察	治疗前	2.13 $\pm$ 0.32	2.46 $\pm$ 0.36	2.63 $\pm$ 0.47	2.42 $\pm$ 0.24	0.54 $\pm$ 0.51	0.25 $\pm$ 0.44
	治疗后	1.04 $\pm$ 0.28 <sup>2,4)</sup>	1.17 $\pm$ 0.68 <sup>2,3)</sup>	0.96 $\pm$ 0.25 <sup>2,4)</sup>	1.21 $\pm$ 0.33 <sup>2,4)</sup>	0.17 $\pm$ 0.38 <sup>1)</sup>	0.13 $\pm$ 0.34
对照	治疗前	2.08 $\pm$ 0.37	2.42 $\pm$ 0.60	2.67 $\pm$ 0.54	2.46 $\pm$ 0.40	0.50 $\pm$ 0.51	0.29 $\pm$ 0.46
	治疗后	1.63 $\pm$ 0.27 <sup>1)</sup>	1.88 $\pm$ 0.59 <sup>1)</sup>	1.75 $\pm$ 0.63 <sup>2)</sup>	1.92 $\pm$ 0.45 <sup>2)</sup>	0.33 $\pm$ 0.48	0.25 $\pm$ 0.44
组别	时间	腰膝酸软	手足心热	口渴思饮	大便干结	大便溏	总分
观察	治疗前	0.29 $\pm$ 0.46	0.17 $\pm$ 0.38	0.33 $\pm$ 0.48	0.29 $\pm$ 0.46	0.50 $\pm$ 0.51	11.99 $\pm$ 2.35
	治疗后	0.13 $\pm$ 0.34	0.04 $\pm$ 0.20 <sup>1,3)</sup>	0.17 $\pm$ 0.38	0.08 $\pm$ 0.28	0.17 $\pm$ 0.38 <sup>2,4)</sup>	5.27 $\pm$ 1.35 <sup>2,4)</sup>
对照	治疗前	0.33 $\pm$ 0.48	0.17 $\pm$ 0.38	0.29 $\pm$ 0.46	0.33 $\pm$ 0.48	0.54 $\pm$ 0.51	12.08 $\pm$ 3.16
	治疗后	0.21 $\pm$ 0.41	0.08 $\pm$ 0.28	0.25 $\pm$ 0.44	0.21 $\pm$ 0.41	0.42 $\pm$ 0.50	8.93 $\pm$ 1.74 <sup>2)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$  (表 5~7 同)。

2.3 两组患者治疗前后血象指标变化 两组患者治疗前的 WBC, Hb, PLT 血象指标比较无差异; 观察

组治疗后 WBC, Hb, PLT 较治疗前明显升高, 且明显高于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血象指标变化 ( $\bar{x} \pm s, n=56$ )

Table 5 Comparison of hemogram index before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n=56$ )

组别	时间	WBC/ $\times 10^9$ 个/L	PLT/ $\times 10^9$ 个/L	Hb/ $g \cdot L^{-1}$
观察	治疗前	2.44 $\pm$ 0.58	31.47 $\pm$ 9.12	46.34 $\pm$ 10.78
	治疗后	3.62 $\pm$ 0.73 <sup>2,4)</sup>	57.43 $\pm$ 8.89 <sup>2,4)</sup>	96.48 $\pm$ 10.94 <sup>2,3)</sup>
对照	治疗前	2.48 $\pm$ 0.64	30.84 $\pm$ 8.85	47.84 $\pm$ 14.32
	治疗后	2.99 $\pm$ 0.63 <sup>1)</sup>	46.02 $\pm$ 8.93 <sup>2)</sup>	82.33 $\pm$ 14.65 <sup>2)</sup>

2.4 两组患者治疗前后骨髓象变化 观察组治疗后骨髓增生程度及比率较治疗前明显改善 ( $P < 0.05$ ), 且明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。

观察组治疗后的非造血细胞 ( $41.68 \pm 7.85$ )%, 明显低于对照组的 ( $53.45 \pm 8.78$ )% ( $P < 0.05$ )。见表 6。

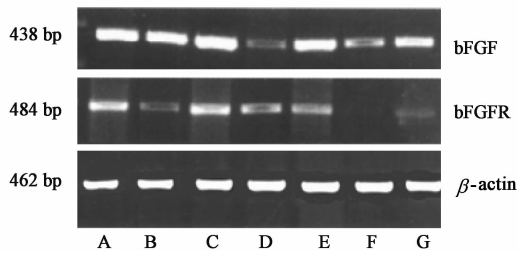
表 6 两组患者治疗前后骨髓象变化比较 (n = 56)

Table 6 Comparison of myelogram before and after treatment between two groups (n = 56)

组别	时间	骨髓增生程度/例 (%)			非造血细胞/%
		Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	
观察	治疗前	11 (19.64)	27 (48.21)	18 (32.14)	66.56 ± 14.71
	治疗后	33 (58.93)	14 (25.00)	9 (16.07)	41.68 ± 7.85 <sup>2,4)</sup>
对照	治疗前	5 (8.93)	34 (60.71)	17 (30.36)	64.78 ± 13.67
	治疗后	12 (21.43)	29 (51.79)	15 (26.79)	53.45 ± 8.78 <sup>1)</sup>

### 2.5 两组患者治疗前后 bFGF 以及 bFGFR 变化

治疗前两组患者的 bFGF 及 bFGFR 表达差异无统计学意义。与治疗前比较,两组患者治疗后 bFGF 及 bFGFR 表达均明显升高 (P < 0.05), 观察组治疗后的 bFGF 及 bFGFR 表达明显高于对照组 (P < 0.05)。见图 1, 表 7。



A. 正常人; B. 观察组 (治疗前); C. 观察组 (治疗后); D. 观察组 (治疗前); E. 观察组 (治疗后); F. 对照组 (治疗前); G. 对照组 (治疗后)

图 1 CAA 患者骨髓基质细胞治疗前后 bFGF, bFGFR mRNA 表达比较

Fig. 1 Comparison of bFGF and bFGFR mRNA expression levels of bone marrow stromal cells in CAA patients

表 7 两组患者治疗前后 bFGF 及 bFGFR 表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

Table 7 Comparison of bFGF and bFGFR levels before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

组别	时间	bFGF/ $\beta$ -actin	bFGFR/ $\beta$ -actin
观察	治疗前	1.42 ± 0.23	0.59 ± 0.17
	治疗后	2.58 ± 0.45 <sup>2,4)</sup>	1.87 ± 0.28 <sup>2,4)</sup>
对照	治疗前	1.44 ± 0.26	0.58 ± 0.19
	治疗后	1.95 ± 0.33 <sup>2)</sup>	1.27 ± 0.21 <sup>2)</sup>

2.6 不良反应 在治疗过程中,所有患者均未出现明显的不良反应。

### 3 讨论

目前,抗肿瘤药、解热止痛药、磺胺药、苯化合物、肝炎病毒等是引起 CAA 的高、中危险因素<sup>[13]</sup>。CAA 病理机制较为复杂,临床治疗难度大,且疗效低。临床主要的治疗方法有免疫抑制治疗、促进造血治疗等,但存在肝肾毒性等副作用,严重影响患者的预后。本文从中医角度出发,结合 CAA 发病

病机,拟定补髓生血方干预 CAA,旨在探讨其作用机制。

中医认为,CAA 属于“髓劳”范畴,肾藏精,精生髓,髓生血,肾主骨生髓,精、髓、血具有不可分割的关系,因此肾虚是本病的病机关键<sup>[14-15]</sup>。CAA 病位在骨髓,基本病机为肾虚髓枯、气血亏虚,瘀血阻络、邪毒为其标<sup>[16]</sup>。中医治疗 CAA 以补肾为本,调节机体应激及阴阳平衡,提高患者骨髓造血功能,治疗符合 CAA 发病机制<sup>[17]</sup>。本文在康力龙联合环孢素基础上,给予补髓生血方治疗 CAA,首先康力龙主要是通过促进某些造血因子的释放和对造血干细胞的直接刺激作用来改善造血,环孢素适用于预防器官、骨髓移植所发生的排斥反应,在此基础上,结合中医复方阴阳调整,调节肾虚。补髓生血方中黄芪为补气要药,黄精具有益气养阴、滋肾养脾的作用,熟地黄、龟板胶、何首乌、女贞子合用具有补肾养阴的功效;鸡血藤、当归养血活血;旱莲草、鹿角胶、龟板胶滋补肝肾;现代药理研究发现黄芪能够调节免疫功能,且具有促巨核细胞成熟的作用<sup>[18]</sup>;淫羊藿具有雄激素样作用<sup>[19]</sup>;女贞子能够提升白细胞;熟地黄有肾上腺皮质激素样作用;鸡血藤能改善患者骨髓微环境,促进造血干细胞增生以及分化。本研究表明,观察组和对照组的总有效率分别为 87.50%, 62.50%,提示观察组的疗效更优,且观察组治疗后的证候总评分明显较低,进一步说明补髓生血汤能改善 CAA 患者临床症状,促进患者恢复。与治疗前比较,观察组治疗后 WBC, PLT, Hb 明显升高,观察组骨髓增生程度及百分率明显改善,且观察组治疗后的非造血细胞百分率明显低于对照组的,提示补髓生血方促进骨髓造血功能恢复,升高外周血象。

bFGF 不仅能调控骨髓间充质干细胞增殖和分化,又可以促进新生血管形成<sup>[20]</sup>。与其特异性受体 (bFGFR) 结合,刺激内皮细胞增殖、移行,在胚胎发育和血管形成中起重要作用,为一种血管新生诱导

因子。近年研究还发现<sup>[21-22]</sup>, bFGF 参与骨髓造血组织、细胞的形成,可以促进造血干细胞的增殖和分化,并可抑制由放射和化疗引起的造血细胞的凋亡。与治疗前比较,两组患者治疗后 bFGF 及 bFGFR 表达均明显升高,观察组治疗后的 bFGF 及 bFGFR 表达较对照组升高,bFGF 表达水平与受体的变化及骨髓基质损伤及恢复程度一致,说明骨髓基质血管网的结构功能与 CAA 的发生、发展及预后密切相关,CAA 发病时,骨髓基质受到损伤,待病情缓解后,骨髓基质则得到恢复。

综上所述,补髓生血方治疗 CAA 患者的效果较好,对血象、骨髓象、骨髓造血功能均具有改善作用,也调节细胞因子 bFGF, bFGFR mRNA 表达水平。但本文研究病例甚少,具体作用机制未十分清晰,需要进一步研究探讨。

[参考文献]

[1] 陈智,林圣云,周郁鸿,等. 220 例慢性再生障碍性贫血中医症状和证型临床特点分析[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(1):43-45.

[2] 刘伟红,吴日荷,李琳洁,等. 环孢素 A 联合康力龙治疗慢性再生障碍性贫血的疗效分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2014,22(1):106-107.

[3] 杨丽,王树庆. 慢性再生障碍性贫血中医疗效的模糊综合评判[J]. 中成药,2013,35(12):2766-2768.

[4] 雍彦礼,王金环,孙凤,等. 补髓生血颗粒对慢性再生障碍性贫血患者骨髓单个核细胞 PI-3K 和 PLD 表达的影响[J]. 时珍国医国药,2013,24(9):2096-2098.

[5] 李静. 中西医结合治疗慢性再生障碍性贫血的临床疗效分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2015,23(4):301-302.

[6] 杜朝阳,戴彩华. 环孢素 A 联合康力龙对慢性再生障碍性贫血患者骨髓基质细胞相关细胞因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,8(4):955-957.

[7] 万姜维,刘锋. 慢性再生障碍性贫血中医辨治体会[J]. 中医杂志,2015,56(13):1154-1156.

[8] 李静. 中西医结合治疗慢性再生障碍性贫血的临床疗效分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2015,23(4):301-302.

[9] 徐瑞荣,张会平,刘宝山,等. 补肾益髓法治疗慢性再生障碍性贫血的临床研究[J]. 天津中医药,2005,22(4):281-283.

[10] 方炳木,刘永华,江锦红,等. 益肾生血方联合西药治

疗慢性再生障碍性贫血 40 例[J]. 中国中医药科技,2013,20(5):548-549.

[11] 英国血液学标准委员会,贺冠强,吴学琼,等. 再生障碍性贫血的诊断和治疗指南[J]. 国际输血及血液学杂志,2009,32(4):356-365.

[12] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:20-21.

[13] Cesaro S, Peffault de Latour R, Tridello G, et al. Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the severe aplastic anaemia working party of the European society for blood and marrow transplantation [J]. Br J Haematol, 2015, 171(4):606-614.

[14] Lens S, Calleja J L, Campillo A, et al. Aplastic anemia and severe pancytopenia during treatment with peg-interferon, ribavirin and telaprevir for chronic hepatitis C [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(17):5421-5426.

[15] 刘欣,张小亮,夏芸芸,等. 慢性再生障碍性贫血患者中医证型及影响中医证型的相关因素研究[J]. 陕西中医,2015,36(4):449-452.

[16] 赵立祥,陈秀生. 中西医结合治疗慢性再生障碍性贫血疗效观察[J]. 实用中医药杂志,2015,31(10):915-916.

[17] 刘永华,江锦红,方炳木,等. “补肾活血法”治疗慢性再生障碍性贫血疗效观察及对造血调控因子的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2015,39(3):206-208.

[18] 廖挺,刘则鹏,张丽娜,等. 廖志峰应用健脾补肾活血汤治疗慢性再生障碍性贫血临床观察[J]. 西部中医药,2014,27(11):53-55.

[19] 孙秀玲,姜明霞. 黄芪药理作用机制的研究进展[J]. 中医临床研究,2015,2(17):140-141.

[20] 叶丽卡,陈济民. 淫羊藿的药理研究进展[J]. 中国中药杂志,2001,26(5):293-295.

[21] 黄明炜,廖勇敢. 淫羊藿总黄酮调节骨代谢作用及药理机制的研究新进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(4):452-456.

[22] Ng C T, Yip W K, Mohtarrudin N, et al. Comparison of invasion by human microvascular endothelial cell lines in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in a three-dimensional(3D) cell culture system[J]. Malays J Pathol, 2015, 37(3):219-225.

[责任编辑 张丰丰]