

DOI:CNKI:11-3495/R. 20110303. 1351. 013

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

唐旭东, 刘锋*, 李柳, 刘驰, 张姗姗, 肖海燕, 郑春梅, 徐述, 麻柔
(中国中医科学院西苑医院血液科, 北京 100091)

[摘要] 目的:探讨重型再生障碍性贫血(简称重型再障)以补肾中药联合抗淋巴细胞球蛋白/抗胸腺细胞球蛋白(ALG/ATG)为主的免疫抑制剂治疗效果、影响疗效因素。方法:采用补肾中药联合 ALG/ATG 对重型再障患者进行治疗,辅以环孢菌素 A、雄激素、粒细胞集落刺激因子等。结果:①可评价的 71 例重型再障患者中(随访 1 年以上)基本治愈 30 例(42.3%),缓解 11 例(15.5%),明显进步 18 例(25.4%),无效 12 例(16.9%),总有效率为 83.1%。②新诊断重型再障患者的中性粒细胞绝对值高于 $0.2 \times 10^9/L$ 时疗效较好($P=0.0001$),网织红细胞绝对值高于 $10 \times 10^9/L$ 时疗效较好($P=0.001$)。但性别($P=0.320$)、年龄($P=0.563$)、病程($P=0.334$)、血小板($P=0.621$)、骨髓淋巴细胞($P=0.632$)与重型再障疗效无明显关系。③通过 Kaplan-Meier 过程对可能影响重型再障患者生存期的因素进行多因素分析,发现年龄($P=0.026$)大于 60 岁的患者生存期明显缩短,但中性粒细胞计数($P=0.288$)、网织红细胞计数($P=0.205$)、血小板计数($P=0.917$)、骨髓的淋巴细胞比例($P=0.914$)、发病至使用 ATG/ALG 的时间($P=0.093$)对生存期的影响无统计学意义。结论:应用补肾中药联合 ATG/ALG 治疗重型再障,发病时中性粒细胞绝对值 $>0.2 \times 10^9/L$ 、网织红细胞绝对值高于 $10 \times 10^9/L$ 似可作为预测治疗有效指标,年龄大于 60 岁的患者生存期短,预后差。

[关键词] 再生障碍性贫血,重型;补肾中药;ATG/ALG;预后因素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0250-05

Analysis of Prognostic Factors for Treatment of Severe Aplastic Anemia by Herbs of Nourishing Kidney Combined with ATG or ALG

TANG Xu-dong, LIU Feng*, LI Liu, LIU Chi, ZHANG Shan-shan,
XIAO Hai-yan, ZHENG Chun-mei, XU Shu, MA Rou

(Department of Hematology, Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Chinese
Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the effectiveness and prognostic factors of antithymus globulin (ATG)/antilymphocyte globulin (ALG) together with herbs of nourishing the kidney in treatment of severe aplastic anemia (SAA). **Method:** Clinical data of 71 cases with severe aplastic anemia who received ATG/ALD treatment from 1992 to 2009 were analyzed retrospectively. **Result:** In the 71 patients, 30 were nearly cured (42.3%), 11 were relieved (15.5%), 18 were improved (25.4%) and 12 were invalid (16.9%), The overall effective rate was 83.1%. Among all the factors, we found that neutrophil counts (ANC) more than $0.2 \times 10^9/L$ ($P=0.0001$) and the reticulocyte more than $10 \times 10^9/L$ ($P=0.001$) indicated a higher remission rate, while sex ($P=0.320$), age

[收稿日期] 20101212(004)

[第一作者] 唐旭东,博士,主治医师,研究方向:中西医结合血液学, Tel:010-62835362, E-mail: tangxudong001@163.com

[通讯作者] *刘锋,主任医师,教授,硕士生导师,研究方向:中西医结合血液学, Tel:010-62835361, E-mail: liufengdoctor@126.com

[网络出版时间] 2011-03-03 13:51

($P=0.563$), course of disease ($P=0.334$), platelet count ($P=0.621$), the percentage of lymphocyte in bone marrow slides less than 60% ($P=0.632$) had no relation with treatment results. And another research on survival rate found that patients with age over 60 had shorter life span than their counterparts. However, ANC ($P=0.288$), reticulocyte count ($P=0.205$), platelet count ($P=0.917$), the percentage of lymphocyte in bone marrow slides ($P=0.914$), the course of disease before use ATG/ALG ($P=0.093$) were not related with survival.

Conclusion: ATG/ALG together with Chinese herbs in treatment of severe aplastic anemia was valid and safe, which could also improve clinical curative effect and increase patients' survival rate. ANC more than $0.2 \times 10^9/L$ and the reticulocyte more than $10 \times 10^9/L$ would be prognostic factors for efficiency in SAA.

[**Key words**] aplastic anemia, severe; herbs of nourishing the kidney; antilymphocyte globulin; antithymus cell globulin; prognostic factor

重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, 重障)是一类与 T 淋巴细胞功能异常相关的广泛、重度骨髓造血功能衰竭性疾病。其发病急、病情重、病死率高,主要死因是感染和出血,如不积极恰当治疗,绝大多数病人常于 1 年内死亡。

祖国医学中无重型再障的病名,根据重型再障发病急骤,进展迅速,进行性贫血、高热及严重出血的特点,应归属于“急劳”、“热劳”和“血证”等范畴。中国中西医结合血液专业委员会 2004 年将其命名为“急髓劳”。我科从事中西医结合再障临床治疗和研究^[1]50 余年,倡导以补肾为核心治疗慢性再障成为目前公认的最佳方案。自 20 世纪 90 年代初开始应用补肾中药联合抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)/抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte globulin, ALG)治疗重型再障取得了较好的疗效。迄今为止,罕见采用补肾中药联合 ATG/ALG 治疗重型再障的报道。现将我科在 1992~2009 年应用中西医结合方法治疗重型再障结果作一介绍。

1 资料和方法

1.1 一般资料 重型再障病例均来自 1992~2009 年在中国中医科学院西苑医院血液科住院的患者。纳入观察 77 例,全部为重型再障-I 型患者。6 例患者不能评价疗效,其中 3 例在感染无法得到控制的情况下抢救性使用 ATG 后 1 个月内因感染死亡,3 例患者因经费原因于 ATG 用药后立即自动出院放弃治疗。实际可评价病例 71 例,其中男性 43 例,女性 28 例,年龄 7~73 岁,中位年龄 29 岁,病程 1~7 个月,中位病程 1.2 个月。应用 ATG 治疗 57 例(其中应用马抗人 ATG 17 例,兔抗人 ATG 40 例),应用 ALG 治疗 14 例。

1.2 诊断标准^[2] 目前国内仍延用国外 Camitta (1976) 提出的重型再障诊断标准。具体内容如下:外周血中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$, 血小板 $< 20 \times 10^9/L$, 贫血及网织红细胞 $< 1\%$ 。具备上述 3 项中之 2 项,并有骨髓增生重度减低($<$ 正常的 25%), 或增生减低(为正常的 25%~50%), 其中非造血细胞 $> 70\%$, 即可诊断为重型再障。

1.3 治疗方法

1.3.1 ATG/ALG 治疗 ①ALG(抗人 T 细胞猪免疫球蛋白,武汉生物制品研究所); $20 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 静脉滴注; ②ATG(马抗人胸腺细胞免疫球蛋白, Genzyme Polyclonals S. A. S), $8.3 \sim 13.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注; ATG(兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白, Genzyme Polyclonals S. A. S), $2.5 \sim 3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注; ATG(兔抗人 T 细胞免疫球蛋白, Fresenius Biotech GmbH), $5 \sim 7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注。过敏试验阴性后,均连用 5 d 缓慢静脉滴注。每次用药前加用地塞米松 5 mg, 入壶, 盐酸异丙嗪 25 mg 肌注。

1.3.2 补肾中药治疗 以补肾为中心,分为肾阴虚和肾阳虚,根据辨证兼顾补脾、活血、解毒治法。各种治法的常用药物如下:生熟地黄、山萸肉、何首乌、补骨脂、菟丝子、巴戟天、锁阳、仙灵脾。辨证加减:肾阴虚明显者,加黑桑椹、女贞子、黄精、枸杞子;肾阳虚明显者,仙茅、肉苁蓉;兼有脾虚者,加太子参、白术、山药;血虚显著者,加黄芪、当归、芍药、紫河车;兼有血瘀者,加丹参、鸡血藤、益母草、川芎;兼有热毒征象者,加土茯苓、蒲公英、银花、连翘。每日 1 剂,分早晚两次服用,连用 6 个月为一疗程,连续 2 个疗程(或疗效已达到最理想水平判断最终疗效)。疗程结束后治疗有效患者继续原方案维持治疗至少

1 年以上。

1.3.3 辅助及支持治疗 所有患者维持治疗选用以下治疗:加用环孢菌素 A (cyclosporin A, CsA), 开始时按 $6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次口服, 根据血药浓度调整剂量(保持谷浓度 $200 \sim 400 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), 总疗程 1 年以上, 用至血象稳定后逐渐减量并停用; 司坦唑醇 $6 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 或十一酸睾酮胶囊 $120 \sim 240 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 3 次口服, 雄性激素在外周血正常后减量并维持 3 年左右; 粒系集落刺激因子 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 当中性粒细胞 $> 1 \times 10^9/\text{L}$ 时停用; 输血支持: 当血红蛋白 $< 60 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时输注浓缩红细胞, 血小板计数 $< 10 \times 10^9/\text{L}$ 或有严重出血倾向时输注机采血小板。

1.3.4 疗效判定标准 根据 1987 年第四届全国再生障碍性贫血学术会议制定的疗效标准^[3] 判断临床疗效。按血常规恢复情况分为: 基本治愈、缓解、明显进步和无效。前 3 项计为有效。

1.3.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。组别内的计量资料将采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述, 不同组别的计数资料采用频数(构成比)进行统计描述。组别之间的均数比较采用 *t* 检验, 同组治疗前后均数比较采用配对样本 *t* 检验, 生存期与预后多因素分析采用 Kaplan-Meier 过程, 所有统计

检验均采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 将被认为所检验差别有统计学意义。

2 结果

2.1 补肾中药联合 ATG/ALG 治疗重型再障的临床疗效 总结了重型再障经补肾中药联合 ATG/ALG 治疗后 71 例患者, 随访 1 年以上, 基本治愈 30 例 (42.3%), 缓解 11 例 (15.5%), 明显进步 18 例 (25.4%), 无效 12 例 (16.9%), 总有效率为 83.1%。

由表 1 可知, 与治疗前相比, 中性粒细胞、血红蛋白、网织红细胞、血小板在治疗后 (第 3 个月) 明显上升。

表 1 补肾中药联合 ATG/ALG 治疗前后外周血象变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 71$)

时间	中性粒细胞 / $\times 10^9/\text{L}$	血红蛋白 / $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	网织红细胞 / $\times 10^9/\text{L}$	血小板 / $\times 10^9/\text{L}$
治疗前	0.50 ± 0.48	65.28 ± 16.93	7.72 ± 0.64	18.43 ± 17.80
治疗后	$1.89 \pm 1.22^{1)}$	$77.81 \pm 21.68^{1)}$	$26.20 \pm 16.95^{2)}$	$38.81 \pm 32.71^{1)}$

注: 与治疗前相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 不同指标与重型再障疗效的关系 (表 2)

表 2 不同指标与重型再障疗效的关系

例

项目	参考值	例数	基本治愈 (30/71)	缓解 (11/71)	明显进步 (18/71)	有效 (59/71)	无效 (12/71)
性别	男	43	17/43	9/43	11/43	37/43	6/43
	女	28	13/28	2/28	7/28	22/28	6/28
年龄 (岁)	≤ 20	22	10/22	1/22	6/22	17/22	5/22
	> 20 且 ≤ 60	43	19/43	9/43	10/43	38/43	5/43
	> 60	6	1/6	1/6	2/6	4/6	2/6
病程 (月)	≤ 1	52	21/52	10/52	13/52	45/52	7/52
	> 1	19	4/19	7/19	7/19	18/19	1/19
中性粒细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	≤ 0.2	8	0/8	0/8	4/8	4/8	4/8
	> 0.2 且 $\leq 0.5^{1)}$	20	3/20	6/20	11/20	20/20	0/20
	$> 0.5^{1)}$	43	21/43	13/43	5/43	39/43	4/43
血小板 ($\times 10^9/\text{L}$)	≤ 10	30	11/30	6/30	10/30	27/30	3/30
	> 10	41	11/41	13/41	12/41	36/41	5/41
网织红细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	≤ 10	23	8/23	6/23	2/23	16/23	7/23
	$> 10^{2)}$	48	14/48	13/48	19/48	46/48	2/48
骨髓淋巴细胞比例 (%)	≤ 60	23	6/23	6/23	7/23	19/23	4/23
	> 60	48	16/48	13/48	15/48	44/48	4/48

注: 与中性粒细胞绝对值 $\leq 0.2 \times 10^9/\text{L}$ 相比¹⁾ $P < 0.01$; 与网织红细胞绝对值 $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ 相比²⁾ $P < 0.01$ 。

由表 2,分别研究了不同指标与重型再障疗效的关系,发现新诊断重型再障患者的中性粒细胞绝对值高于 $0.2 \times 10^9/L$ 时疗效较好 ($P=0.0001$),网织红细胞绝对值高于 $10 \times 10^9/L$ 时疗效较好 ($P=0.001$)。但性别 ($P=0.320$)、年龄 ($P=0.563$)、病程 ($P=0.334$)、血小板 ($P=0.621$)、骨髓淋巴细胞 ($P=0.632$) 与重型再障疗效无明显关系。

2.3 生存期与相关因素的关系分析 通过 Kaplan-Meier 过程对可能影响重型再障患者生存期的因素进行多因素分析,发现年龄 ($P=0.026$) 大于 60 岁的患者生存期明显缩短(图 1),但中性粒细胞计数 ($P=0.288$)、网织红细胞计数 ($P=0.205$)、血小板计数 ($P=0.917$)、骨髓的淋巴细胞比例 ($P=0.914$)、发病至使用 ATG/ALG 的时间 ($P=0.093$) 对生存期的影响无统计学意义。

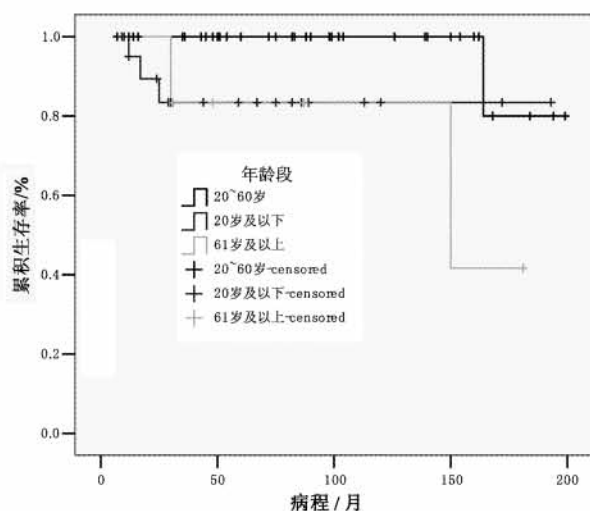


图 1 患者年龄与生存期的关系分析

3 讨论

重型再障是一种罕见的疾病,是骨髓衰竭综合征的一个典例。临床表现不完全一致,以贫血、出血、感染为主要表现,实验室以血红蛋白降低、血小板减少、中性粒细胞绝对值减少为主要特点。目前认为其发病机制与自身免疫机制相关。免疫介导抑制性 T 细胞活化和增殖,使抑制性细胞因子产生增加,从而抑制造血是目前重型再障发病的主要机制^[4]。

古代医籍中没有再障病名,但自《内经》起就有很多以苍白、出血、发热为主要表现的病症描述,汉代张仲景在《金匱要略》中首次提出“虚劳”这一病名。再障病程长,“虚”证贯穿疾病过程始终,病位

在五脏,临床表现气血亏虚在前,肾虚精亏多在后,即所谓“五脏之病,穷必及肾”。所以再障的发病虽与心、肝、脾、肾等脏有关,但与肾的关系最为密切,病机关键在于“肾虚”。血液亏虚所致之五脏六腑四肢百脉失于濡养而出现的诸虚劳损之症,其根本在于肾虚髓亏。

目前国内重型再障的治疗以强化免疫抑制治疗(intensive immunosuppressive therapy, IIST)为主,其经典药物为 ATG/ALG 和 CsA。联合应用不同作用机制的免疫抑制剂,可能产生协同效应,从而有助于提高疗效,此外联合用药可降低各种免疫抑制剂的剂量,提高患者的耐受力。研究表明,ATG/ALG 联合 CsA 有效率为 40%~80%。目前,以补肾为核心的中医药治疗再障的研究始于 20 世纪 60 年代,中国中西医结合学会血液专业委员会于 1986 年在大连召开的全国中西医结合血液病学术会议上提倡以肾为中心将再障分为肾阴虚、肾阳虚和肾阴阳两虚三型,统一了国内对再障中医辨证分型的认识。自 20 世纪 90 年代初开始在国内首先应用补肾中药联合 ATG/ALG 治疗重型再障,取得了较好的疗效。据我们目前总结的结果来看,补肾中药联合 ATG/ALG 的总有效率为 83.1% (随访 1 年以上),其中基本治愈 30 例(42.3%),缓解 11 例(15.5%),明显进步 18 例(25.4%),与国外同期的报道相比处于先进水平,说明补肾中药联合 ATG/ALG 治疗重型再障疗效可靠。

IST 较骨髓移植起效慢,但远期疗效满意。如果能有效地预测疗效,就可以更好地指导治疗。目前尚缺乏公认的 IST 疗效的预测指标。有文献提出,治疗前重型再障患者外周血中性粒细胞 $>0.2 \times 10^9/L$ 、病程短、没有经过其他治疗、应用 CsA 有效可作为重型再障患者有治疗反应的预测指标^[5-6],治疗后网织红细胞 $>10 \times 10^9/L$ 可作为重型再障预后良好、生存期长的指标^[5]。Scheinberg 等^[7]对儿童和成人 AA 患者的单中心多变量分析结果显示,治疗时年龄小、 $Ret \geq 25 \times 10^9/L$ 和 $PLT \geq 1 \times 10^9/L$ 的患者获得治疗反应的可能性大。也有作者认为使用重组人粒细胞集落刺激因子 3 个月内白细胞计数能否达到 $5 \times 10^9/L$ 对治疗反应和长期生存有预测作用^[8]。我们也研究了性别、年龄、病程、外周血、骨髓淋巴细胞比例等不同指标与重型再障疗效的关系,发现发病时患者中性粒细胞绝对值高于 $0.2 \times 10^9/L$

L、网织红细胞绝对值高于 $10 \times 10^9/L$ 时疗效较好 ($P = 0.0001, P = 0.001$)。这一结果提示中性粒细胞绝对值高于 $0.2 \times 10^9/L$ 、网织红细胞绝对值高于 $10 \times 10^9/L$ 似可作为预测治疗有效性的指标,但结果有待进一步扩大研究病例来证实。对于影响重型再障患者生存期的多因素分析表明,年龄 ($P = 0.026$) 大于 60 岁的患者生存期明显缩短(图 1),但中性粒细胞计数 ($P = 0.288$)、网织红细胞计数 ($P = 0.205$)、血小板计数 ($P = 0.917$)、骨髓的淋巴细胞比例 ($P = 0.914$)、发病至使用 ATG/ALG 的时间 ($P = 0.093$) 对生存期的影响无统计学意义,因为样本较小,未能观察到其他因素对生存期的影响,但临床上所见,年龄偏大预后较差也与我们的结果一致。

我们应用补肾中药联合 ATG/ALG 治疗重型再障,使重型再障的治疗有效率大大提高,补肾中药联合 ATG/ALG 疗效高,治疗安全性好,发病时中性粒细胞绝对值 $> 0.2 \times 10^9/L$ 、网织红细胞绝对值高于 $10 \times 10^9/L$ 似可作为预测治疗有效指标,年龄大于 60 岁的患者生存期短,预后差。补肾中药对重型再障的治疗机制值得进一步研究探讨。

[参考文献]

[1] 唐旭东,麻柔,刘锋,等.再生障碍性贫血 CD3 + CD25 + 和 CD3 + HLA-DR + T 细胞亚群的表达与中医辨证

分型的相关性研究[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(11):850.

- [2] 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,2007:19.
- [3] 中华血液学会第四届全国再生障碍性贫血学术会议纪要.再生障碍性贫血诊断标准与疗效标准[J].中华血液学杂志,1987,8(8):486,封4.
- [4] Young N S. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2006,1:72.
- [5] Myung H Chang, Kyoung H Kim, HyoS Kim, et al. Predictors of response to immuno-suppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia [J]. Eur J Haematol,2009,84(10):154.
- [6] Mamiko Hattori, Teruhiko Terasawa, Keitaro Tsushita, et al. The status of antithymocyte globulin therapy for adult patients in Japan: retrospective analysis of a nation wide survey[J]. Int J Hematol,2008,87(1):48.
- [7] Scheinberg P, Wu C O, Nunez O, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anemia [J]. Br J Haematol, 2009, 144: 206.
- [8] Baeigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia [J]. Hematol Oncol Clin North Am,2009,23:159.

[责任编辑 邹晓翠]