

健脾补肾活血解毒法为主治疗骨髓增生异常综合征

陆嘉惠*, 胡令彦, 周永明, 周韶虹, 朱文伟, 胡明辉, 李艳, 孙伟玲
(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

[摘要] 目的:对健脾补肾活血解毒法为主治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的中西医结合方案进行评价研究。方法:采用随机对照法将 MDS 患者分为治疗组 60 例与对照组 30 例,治疗组以健脾补肾活血解毒法为主,同时加用小剂量西药;对照组以常规剂量西药治疗。比较两组治疗前后临床证候、疗效、生存质量、不良反应及住院天数与费用等指标的差异。结果:治疗前后两组中医证候积分总分差值比较,治疗组较对照组下降更为明显($P < 0.05$);治疗组中医证候总有效率优于对照组($P < 0.01$);治疗组总有效率优于对照组($P < 0.01$)。治疗组生存质量量表分高于对照组($P < 0.01$);治疗组相关不良反应例数明显低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组住院总天数明显少于对照组($P < 0.05$);疗程内住院总费用与对照组比较无统计学差异。结论:以健脾补肾活血解毒方药为主的联合治疗方案在疗效、安全性及住院天数等方面优于单纯应用西药。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;中西医结合治疗;疗效评价;生存质量;安全性

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)09-0204-03

现代医学认为骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic syndrome, MDS)病理机制尚未完全阐明,临床分型、分期复杂,治疗方案差异性较大,导致疗效不甚理想。近年中医药对 MDS 的研究逐步深入,在对其“本虚标实”、“正虚瘀毒”的基本病机达成较统一的认识的基础上,多采用专病专方、辨证施治、中西药结合的联合治疗方案,取得一定成绩,笔者在前期临床实践基础上,对健脾补肾活血解毒方为主的中西医结合方案进行综合评价。

1 临床资料

1.1 一般资料 病例均来源于 2007 年 1 月~2009 年 8 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院血液科住院及门诊病人 90 例。按 2:1 随机法分为治疗组 60 例,对照组 30 例。治疗组男性 32 例,女性 28 例;年龄最小 20 岁,最大 70 岁,平均(52.1 ± 14.6)岁;病程最短 1 个月,最长 5 年,平均(1.03 ± 0.81)年;中医辨证分型其中正虚型 23 例,瘀毒型 37 例。对照组 30 例,男性 11 例,女性 19 例;年龄最小 20 岁,最大 70 岁,平均(51.5 ± 15.2)岁;病程最短 2 个月,最长 2.2 年,平均(0.87 ± 0.49)年。

1.2 纳入标准 年龄 18~70 岁;符合 MDS 西

医诊断标准参照《血液病诊断及疗效标准》^[1],其中 RA, RAS 生存期长,较少转为白血病,称低危型;RAEB, RAEB-t 生存期短,转为白血病率高,称高危型^[2],符合中医证候诊断标准(参照《实用中医血液病学》^[3]中相关诊断标准并结合临床经验作必要合并,分正虚、瘀毒两型),且经两名具有高级职称的中医血液病专家辨证确定。

1.3 排除标准 继发性 MDS;合并其他血液或非血液系统肿瘤患者;合并有较严重的心肝肾等器质性病变者;妊娠期或哺乳期患者;精神疾病患者。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 治疗组 基础方由黄芪、当归、党参、菟丝子、熟地黄、制首乌、丹参、三七、白花蛇舌草、半枝莲、甘草组成。辨证治疗正虚型:脾肾阴虚加生地黄、女贞子、鳖甲等;脾肾阳虚加补骨脂、仙灵脾、杜仲等。瘀毒型:加水牛角、炒丹皮、黄连、蛇莓、龙葵、青黛等。小剂量(半量)西药:低危:维甲酸 10 mg, bid 或十一酸睾酮 40 mg, bid;高危:阿糖胞苷 25 mg·d⁻¹ im ×14 d ×1 次。

2.1.2 对照组 西药治疗:低危:维甲酸 10 mg, tid 联合十一酸睾酮 40 mg, tid;高危:阿糖胞苷 25 mg·d im ×14 d ×2 次。合并感染、显著出血、重度贫血时予抗生素、止血药及输注单采血小板或红细胞悬液。疗程均为 3 个月。

2.2 方案评价

2.2.1 疗效性评价 西医疗效判定:参照张之南

[收稿日期] 2009-11-27

[基金项目] 上海市卫生局项目(2006Q001L)

[通讯作者] * 陆嘉惠, 博士, 副主任医师, 主要从事中西医结合血液病临床和科研工作, Tel: 021-65161782, E-mail: lujahui. u. yy@ net. cn

主编《血液病诊断及疗效标准》第二版^[1]。中医证候疗效判定:参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中相关血液系统疾病证候标准制定中医证候积分表,观察治疗前后患者乏力、心悸、头晕、出血、发热、口糜、咽痛、肛周疼痛、腹部不适、面色晄白、面色晦暗、潮热、自汗、盗汗、口干、食少、耳鸣、腰酸、遗精、便干、便溏、溲黄、骨痛等 23 项证候。积分采用尼莫地平法[疗效指数 = (疗前积分 - 疗后积分) / 疗前积分 × 100%]。

2.2.2 生存质量评价 采用 EORTC QLQ2 C30 生存质量测定量表^[5]。

2.2.3 安全性评价 列表描述两组主要不良反应及肝肾功能损害情况。

2.2.4 效益评价 比较两组患者疗程内住院总天数、住院总费用。

2.3 统计学分析 以 SPSS 13.0 软件包对数据进行统计分析。

3 结果

3.1 中医证候积分比较分析 治疗组与对照组治疗后总分均较治疗前明显改善 ($P < 0.01$);治疗后总分的差值比较,治疗组下降更为明显 ($P < 0.05$),见表 1。从治疗前后 23 项中医证候积分分析中见治

疗组中仅遗精,便溏 2 项无差异,对照组有心悸、盗汗、遗精、便溏、口糜、肛痛,骨痛等 7 项无差异;23 项积分的差值比较,治疗组对盗汗,口糜等症状的改善优于对照组。

表 1 两组中医证候积分总分比较(̄±s)

组别	例数	证候积分		
		治疗前	治疗后	差值
治疗	60	25.8 ±6.82	13.57 ±6.00 ²⁾	12.23 ±8.12 ³⁾
对照	30	27.0 ±8.09	16.74 ±6.83 ²⁾	10.33 ±8.07

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;差值与对照组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

3.2 中医疗效比较 治疗组与对照组中医证候总有效率比较有差异 ($P < 0.01$)。治疗组中正虚型高于瘀毒型 ($P < 0.05$)。见表 2。

3.3 西医疗效比较 治疗组与对照组总有效率比较具有差异 ($P < 0.01$)。治疗组中正虚型与瘀毒型比较无显著性差异,见表 3。

3.4 生存质量比较 治疗组与对照组治疗前后生存质量总量表分比较均有明显改善 ($P < 0.01$);治疗后治疗组改善程度优于对照组 ($P < 0.01$);治疗组中正虚型较瘀毒型改善明显 ($P < 0.05$),见表 4。

表 2 两组中医疗效比较

组别	证型	例数	显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	总有效率/%
治疗	正虚型	23	5	15	2	1	86.96
	瘀毒型	37	4	25	5	3	78.38 ²⁾
对照		30	2	17	8	3	63.33

注:治疗组与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;瘀毒型与正虚型比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

表 3 两组西医疗效比较

组别	证型	例数	基本缓解/例	部分缓解/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	正虚型	23	1	5	11	6	73.91
	瘀毒型	37	0	10	16	11	70.27
对照组		30	1	6	8	15	50.00

表 4 两组生存质量表分比较(̄±s, 例数 = 30)

组别	证型	例数	治疗前	治疗后	差值
治疗	正虚型	23	34.98 ±4.63	26.26 ±4.13 ²⁾	8.72 ±4.05 ⁴⁾
	瘀毒型	37	36.38 ±9.60	31.63 ±6.11 ²⁾	4.75 ±9.48 ⁵⁾
对照		30	33.85 ±7.52	30.99 ±5.48 ¹⁾	2.86 ±6.94 ⁴⁾

注:差值瘀毒型与正虚型比较⁵⁾ $P < 0.05$ 。

3.5 不良反应比较 治疗组与对照组有 5 项不良反应在比较中具有显著差异 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 5。

3.6 疗程内住院总天数、住院总费用比较 两组观察疗程内住院总天数比较,治疗组为 (26.29 ± 15.09) d, 对照组为 (37.27 ±21.89) d, 治疗组短于

表 5 两组不良反应比较

症状	治疗组(60例)		对照组(30例)	
	例数	%	例数	%
恶心、呕吐	5	8.33 ²⁾	16	43.33
腹胀、食欲减退	10	25 ²⁾	13	26.67
浮肿	4	8.33 ¹⁾	7	23.33
心悸	8	21.67 ¹⁾	11	33.33
黏膜干燥	3	5 ¹⁾	6	6.67
皮疹	2	3.33	1	3.33
肝功能异常	4	6.67	5	16.67
肾功能异常	0	0	0	0

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

对照组 ($P < 0.05$); 观察疗程内住院总费用治疗组为(12491.84 ± 11595.52)元,与对照组(10528.60 ± 6423.03)元比较无统计学差异。

4 讨论

MDS 是一组以难治性血细胞质、量异常和高风险发展为急性白血病为特征的恶性克隆性造血干细胞疾病,目前国际推荐的一线治疗方案如大剂量促红细胞生成素(EPO)、新型小分子靶向药物及骨髓移植治疗等均因条件、副反应等因素在中国难以推广,国内多尝试刺激造血、免疫抑制、小剂量诱导化疗等治疗手段,疗效不尽人意,因此发挥中医药治疗优势,寻找适合国内临床应用的治疗方案成为必要。

4.1 健脾补肾解毒活血为主方案确立依据 中医将 MDS 归属“虚劳”、“血证”、“积聚”等范畴,对其病机特点现在较统一的观点认为在不同临床类型或不同疾病进展阶段,“正虚”或“邪实”互相转化或兼杂地体现在整个疾病发展过程中^[6-7]。作者在前期研究基础上,将 MDS 的病机特点概括为“脾肾亏虚为本,瘀毒内停为标”^[7],治疗以“健脾补肾以生血,化瘀解毒以防变”的策略,自拟“健脾补肾活血解毒方”为主治疗 MDS。健脾补肾活血解毒基本方化裁于古方八珍汤合大补元煎,以黄芪、菟丝子为君药;配党参、当归补气生血,合熟地黄、何首乌等滋阴补肾,共为臣药;佐以丹参活血养血功兼四物,合三七、白花蛇舌草、半枝莲等活血解毒,祛瘀生新;甘草调

和诸药乃为使药。加减药物中女贞子、鳖甲、补骨脂、淫羊藿、杜仲等补肾药物经药理研究证明可以刺激骨髓造血,诱导造血细胞分化,调整机体免疫功能,蛇莓、龙葵、青黛等解毒药物可抑制白血病细胞 DNA 合成、促进凋亡。

4.2 健脾补肾解毒活血为主方案的评价 本研究采用包括中、西医疗效评价、中医证候积分以及生存质量等指标对方案进行疗效评价,结果体现出中医在改善症状与提高生存质量上的优势。同时,在中医证候疗效、生存质量方面显现出的正虚型优于瘀毒型的统计结果,提示了 MDS 早期以虚证为主者易治,后期“正虚”演变为“瘀毒”为主的邪盛正虚证疗效欠佳;在证候积分比较中治疗组不仅在总分上明显改善,且在心悸、口糜、盗汗等“脾肾气阴亏虚”为主的“正虚”症状上较对照组明显改善,也充分表明中医药在改善临床“虚”性证候时疗效突出。

本研究对方案的主要不良反应进行了安全性评价,结果提示该方案临床毒副反应较小,安全性良好,明显优于西药对照组。在统计的 79 例住院患者的疗程内住院天数结果表明两组存在明显差异,但住院费用未有差异,未显现出卫生经济学优势。

[参考文献]

- [1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 北京科学出版社, 1998: 258.
- [2] 张之南, 单渊东, 丽蓉生, 等. 血液病学[M]. 北京: 协和医科大学出版社, 2004: 427.
- [3] 陈信义, 黄振翹, 梁冰, 等. 实用中医血液病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 523.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中华人民共和国医药科技出版社, 2002: 173.
- [5] 罗五金, 郑良成, 田辉荣, 等. 医学生存质量评估[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2005: 109.
- [6] 任洪军, 杨静. 中西医结合治疗老年骨髓增生异常综合征 23 例[J]. 沈阳医学院学报, 2005, 7(2): 99.
- [7] 周永明. 骨髓增生异常综合征的病机特点和治疗对策[J]. 中医杂志, 2005, 46(5): 383.

[责任编辑 何伟]