

补肾活血疏肝方联合西药治疗慢性再生障碍性贫血 30 例

★ 周红¹ 王沁² 江志生¹ 许睿² (1 广东省中医院 广州 510120; 2 广东省中医院珠海医院 珠海 519015)

摘要:目的:观察补肾活血疏肝方联合西药治疗慢性再生障碍性贫血(CAA)的临床疗效。方法:60 例符合诊断标准的 CAA 患者被随机分为治疗组(30 例)和对照组(30 例),治疗组服用补肾活血疏肝方加减联合康力龙、左旋咪唑和 654-2 片;对照组仅服用以上西药,共治疗 6 个月。结果:治疗组治愈缓解率 50%,总有效率 86.67%,对照组治愈缓解率 26.66%,总有效率 66.67%,两组总有效率比较有显著性差异($P < 0.01$)。从观察指标看,白细胞、血小板及血红蛋白的恢复均较对照组好;骨髓增生也较对照组活跃(P 均 < 0.05)。治疗组治疗后 CD_4^+ 细胞增高, CD_8^+ 细胞减少, CD_4^+/CD_8^+ 比值上升; $IFN-\alpha$ 、 $IL-2$ 水平平均有所降低,与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:补肾活血疏肝方联合西药治疗慢性再生障碍性贫血疗效确切。

关键词:慢性再生障碍性贫血;补肾活血疏肝方;T 细胞亚群;血清肿瘤坏死因子;白细胞介素-2

中图分类号:R 289.5 R565.5 **文献标识码:**A

慢性再生障碍性贫血(CAA)是一种常见的血液系统疾病,如何快速有效地治疗 CAA 成为众多临床医师探索的一个共同课题。自 2002 年 2 月~2004 年 10 月,笔者试用补肾活血疏肝方联合常规西药治疗 30 例慢性再障患者,取得了较满意的临床疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 病例选择

纳入病例:(1)符合 1987 年中华血液学会第四届全国再生障碍性贫血学术会议制定的诊断标准^[1];(2)年龄 13 周岁以上,且愿意配合进行本研究;(3)非病情危笃的晚期患者;(4)坚持治疗者。排除病例:(1)同时合并其他疾病者,如阵发性睡眠性血红蛋白尿、急性白血病、骨髓增生异常综合征等;(2)治疗过程中转化为上述诸病症者;(3)已接受环孢菌素 A、抗胸腺细胞球蛋白、抗淋巴细胞球蛋白等免疫抑制剂治疗者;(4)对试验药物有过敏史,或伴有严重心、肺、肝、肾疾病者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)患者依从性差,未按规定用药,或疗程中加用治疗该病症的其它药物及方法;(7)中途退出或失访者,但必须详细记录原因;(8)治疗过程中发生严重不良事件,发生并发症或原发病加重不宜继续接受试验者。

1.2 一般资料

病例均来源于广东省中医院珠海医院门诊及住院患者。60 例经骨髓检查确诊并按随机数字表法随机分为治疗组和对照组。治疗组 30 例,男 16 例,女 14 例;年龄 13~67 岁,平均 31.2 岁;原发性 18 例,继发性 12 例;初治 10 例、复治 20 例,重型再障 II 型 2 例;病程 3~200 个月,平均(36.4 ± 55.7)个月;治疗时外周血 $WBC(2.39 \pm 0.42) \times 10^9/L$, $Hb(50.72 \pm 6.85)g/L$, $PLT(41.38 \pm 7.99) \times 10^9/L$,网织红细胞(0.55 ± 0.34)%;骨髓增生活跃 4 例,低下 16 例,极度低

下 10 例。对照组 30 例,男 17 例,女 13 例;年龄 14~65 岁,平均 30.6 岁;原发性 20 例,继发性 10 例;初治 14 例、复治 16 例,重型再障 II 型 1 例;病程 3~210 个月,平均(34.1 ± 48.5)个月;治疗时外周血 $WBC(2.41 \pm 0.50) \times 10^9/L$, $Hb(52.14 \pm 7.95)g/L$, $PLT(40.50 \pm 8.31) \times 10^9/L$,网织红细胞(0.48 ± 0.40)%;骨髓增生活跃 5 例,低下 17 例,极度低下 8 例。两组间临床资料经统计学处理无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。另设正常组(健康人对照组)30 例,男 16 例,女 14 例,中位年龄 38 岁,皆为健康志愿者。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组用补肾活血疏肝方加西药常规治疗。方药组成:太子参 25 g,黄芪 25 g,补骨脂 25 g,枸杞子 20 g,熟地 25 g,当归 10 g,鸡血藤 30 g,三七 3 g 冲服,鹿角胶 10 g(烊化),山茱萸 10 g,柴胡 10 g,葛根 10 g。肾阳虚加淫羊藿 15 g,肉苁蓉 25 g,肉桂 6 g,附子 10 g;肾阴虚加女贞子 30 g,旱莲草 25 g,知母 10 g,制首乌 15 g;肾阴阳两虚加天门冬 20 g,黄柏 10 g,淫羊藿 15 g,巴戟天 15 g。常规煎法,每日 1 剂,每剂分 2 次服。西药常规治疗:康力龙(广西南宁制药公司生产),每次 4 mg,每日 3 次口服;左旋咪唑(济南第三制药厂生产),每次 50 mg,每日 3 次口服,每周用 3 天,停 4 天;654-2 片(杭州民生制药厂生产),每次 10 mg,每日 3 次口服。对照组除不用中药外,其它治疗同治疗组。合并感染、发热者,用强效抗生素; Hb 量低于 50 g/L 者,酌情输注浓缩红细胞;出血倾向明显, PLT 数低于 $20 \times 10^9/L$ 者,可酌情输注浓缩血小板。对照组用西药常规治疗。两组均以 3 个月为一个疗程,治疗 2 个疗程后判定疗效。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 临床疗效判断标准 按 1987 年中华血液学会第四

届全国再生障碍性贫血学术会议制定的标准^[1],分基本治愈、缓解、明显进步、无效。

2.2.2 骨髓增生程度的界定 按《血液及血液学检验》教材中骨髓增生程度判定标准^[2]分为五级:增生极度低下、增生低下、增生活跃、增生明显活跃、增生极度活跃。

2.2.3 治疗前后血象与骨髓像的变化 血象检查采用 F-800 血细胞计数仪,每周 2 次。治疗前、后分别采用 2 次检查结果的平均值作为统计资料。骨髓像检查采用治疗前后的同一部位骨髓涂片,瑞氏染色后在光镜下观察。

2.2.4 T 细胞亚群检测 两组均在治疗前、后分别检测血清 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ 阳性细胞数,计算 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值。应用流式细胞分析的方法测定。三色荧光抗体 CD3-CY5,CD4-FITC,CD8-PE,购自美国 Coulter 公司,操作按说明书进行。

2.2.5 血清肿瘤坏死因子(TNF-α)、白细胞介素-2(IL-2)水平的检测 两组均在治疗前、后分别检测血清 TNF-α 和 IL-2 水平。TNF-α 的测定采用酶联免疫法(ELISA),试剂盒分别由深圳晶美生物有限公司和北京邦定生物有限公司提供。IL-2 测定采用放免法(RIA),试剂盒由北京邦定生物有限公司提供,操作按说明书进行。

2.3 统计方法

采用 SPSS11.0 统计软件包,临床证候比较用 Ridit 分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验(Kruskal-Wallis 法)。

3 结果

3.1 临床疗效比较

治疗组 30 例,基本治愈 7 例,缓解 8 例,明显进步 11 例,无效 4 例,总有效率 86.67%;对照组 30 例,基本治愈 4 例,缓解 4 例,明显进步 12 例,无效 10 例,总有效率 66.67%;两组总有效率比较有显著性差异($P < 0.01$)。

3.2 骨髓增生度比较

治疗组增生活跃以上者,治疗前有 4 例,治疗后增至 21 例;增生低下者,治疗前 16 例,治疗后减至 5 例;增生极度低下,治疗前 10 例,治疗后为 4 例。对照组增生活跃以上者,治疗前有 5 例,治疗后增至 15 例;增生低下者,治疗前 17 例,治疗后减至 5 例;增生极度低下,治疗前 8 例,治疗后为 10 例。两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。

两组治疗前后骨髓造血细胞与非造血细胞比值、巨核细胞数变化见表 1。

表 1 两组治疗前后骨髓象比较

组别	n	造血细胞与非造血细胞比值	巨核细胞数/个·片 ⁻¹
治疗组	治疗前	30	0.86 ± 0.63
	治疗后	30	2.50 ± 1.53 ^{△△*}
对照组	治疗前	30	0.80 ± 0.51
	治疗后	30	1.62 ± 1.41 [△]

注:与本组治疗前比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。下同。

由表 1 可知,治疗组治疗后骨髓象提示红、粒、巨核系逐渐增多,淋巴、浆细胞、组织嗜碱等非造血细胞逐渐减少,两者比值明显高于对照组,有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3 血常规检查比较

见表 2。

表 2 两组治疗前后外周血 Hb、WBC 及 PLT 变化比较

组别	n	Hb/g·L ⁻¹	WBC/10 ⁹ ·L ⁻¹	PLT/10 ⁹ ·L ⁻¹	
治疗组	治疗前	30	51.22 ± 6.50	2.40 ± 0.41	41.28 ± 7.88
	治疗后	30	100.54 ± 10.43 ^{△△*}	3.97 ± 0.45 ^{△△*}	76.80 ± 13.41 ^{△△*}
对照组	治疗前	30	52.24 ± 7.85	2.41 ± 0.45	40.56 ± 8.29
	治疗后	30	90.61 ± 12.27 ^{△△}	3.53 ± 0.48 ^{△△}	61.57 ± 12.55 ^{△△}

表 2 示,两组治疗前后外周血各项指标均有明显改善($P < 0.01$),而治疗组各项指标升高值显著优于对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

3.4 外周血 T 淋巴细胞亚群比较

见表 3。

表 3 两组治疗前后与正常组外周血 T 淋巴细胞亚群比较

组别	n	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
治疗组	治疗前	30	65.42 ± 6.03	29.77 ± 7.65●●	35.07 ± 7.66●	0.90 ± 0.35●●
	治疗后	30	65.88 ± 8.40	39.13 ± 6.90△△	28.05 ± 6.30△△	1.47 ± 0.41△△
对照组	治疗前	30	65.87 ± 8.01	31.24 ± 11.03●	36.58 ± 10.78●●	0.86 ± 0.43●●
	治疗后	30	65.30 ± 7.00	32.62 ± 5.87	32.30 ± 9.80△	1.18 ± 0.48△
正常组	30	65.45 ± 8.20	42.28 ± 7.36	24.83 ± 5.45	1.66 ± 0.23	

注:与正常组比较,● $P < 0.05$,●● $P < 0.01$ 。下同。

由表 3 可以看出,两组治疗前 CD₄⁺ 与正常组比较,差异无显著性,CD₄⁺ 较正常组降低,CD₈⁺ 较正常组升高,CD₄⁺/CD₈⁺ 下降,差异有显著性($P < 0.01$)。治疗组治疗后 CD₈⁺ 变化不显著,CD₄⁺ 较治疗前升高,CD₈⁺ 较治疗前下降,CD₄⁺/CD₈⁺ 较治疗前上升($P < 0.01$)。对照组治疗后 CD₈⁺ 较治疗前下降,CD₄⁺/CD₈⁺ 较治疗前上升($P < 0.05$)。

3.5 两组治疗前后血清 TNF-α、IL-2 水平与正常组比较

见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 TNF-α、IL-2 水平与正常组比较

组别	例数	TNF- α /U	IL-2/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗组	治疗前	30 225.99 $\pm$ 32.18●●	6.18 $\pm$ 0.12●
	治疗后	30 85.85 $\pm$ 8.44 $\Delta\Delta^{**}$	5.10 $\pm$ 0.18 Δ^{*}
对照组	治疗前	30 230.70 $\pm$ 31.43●●	6.19 $\pm$ 0.07●
	治疗后	30 147.32 $\pm$ 14.86●● $\Delta\Delta$	5.18 $\pm$ 0.14 Δ
正常	30	83.46 $\pm$ 14.75	5.12 $\pm$ 0.13

从表 4 得知,两组治疗前血清 TNF-α、IL-2 水平均高于健康人,差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后两组 TNF-α、IL-2 水平均有所降低,与治疗前比较差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗组与正常组比较差异无显著性($P > 0.05$);而对照组与正常组及治疗组比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.6 不良反应

主要为康力龙对肝脏的损害,导致转氨酶升高,治疗组升高者 3 例,对照组升高者 4 例,两组间无显著性差异。停药并加保肝药,转氨酶逐渐恢复正常,其它指标均无改变。

4 讨论

CAA 是一种由多种病因引起的骨髓造血功能衰竭,临床上呈全血细胞减少的难治性血液病。其病理生理机制十分复杂,到目前为止,其骨髓造血功能不良的原因仍未清楚。尽管目前将再生障碍性贫血的发病机理归结为造血干细胞缺陷、造血微环境不良和免疫异常三方面^[3],但临床实践中,常常难以对具体的慢性再障病例进行发病机制的明确界定,这在一定程度上影响了西药疗效的提高,因而目前提倡对慢

性再障患者须实行长疗程、中西医结合的综合治疗。

本研究结果显示:补肾活血疏肝方能明显改善慢性再障患者的临床症状,升高外周血象,提高骨髓增生程度,改善 T 淋巴细胞亚群的比例及减少 IFN- α 、IL-2 造血负调控因子的释放、解除对骨髓造血的抑制,而促进造血功能的恢复,从而达到治疗效果。方中山莼肉对巨噬细胞的吞噬功能有促进作用,对环磷酸腺苷及放疗引起的小鼠白细胞下降有明显的升高作用,并具有免疫调节作用;地黄能刺激造血,促进血虚实验动物模型的骨髓造血细胞 BFU-E、CFU-E 的增殖,并具有提高免疫功能的作用;巴戟天可升高白细胞;枸杞多糖可提高小鼠骨髓 BFU-E、cPUE 水平,升高网织红细胞,并具有免疫调节作用;鸡血藤有升高红细胞、血红蛋白、白细胞和血小板数量作用;人参皂苷对小鼠骨髓造血干细胞均有良好的修复作用和生长促进作用^[4]。女贞子能促进粒系、红系造血祖细胞增殖、分化^[5]。巴戟天、补骨脂、鹿角胶可增加 CFU-GM 的产率;黄芪、肉苁蓉、仙灵脾可提高 BFU-E、CFU-E 产率^[6];鸡血藤、当归、三七的活血化瘀作用能改善骨髓的造血微环境,使骨髓血管网增加,对骨髓粒、红、巨核系都有促进

增生作用,对骨髓纤维母细胞、CFU-F、CFU-E 的支持作用非常强^[7]。这可能是补肾活血疏肝方联用西药治疗慢性再障比单用西药疗效为优的原因,但确切机理尚有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 张之南主编. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 2 版. 北京:科学技术出版社,1998.33~39
- [2] 潘瑞彭,王鸿利主编. 血液及血液学检验[M]. 北京:人民卫生出版社,1994.25
- [3] 张家华,黄平主编. 现代血液病治疗学[M]. 第 1 版. 北京:人民军医出版社,1997.227
- [4] 王利军. 补肾生髓法治疗慢性再生障碍性贫血的体会[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(8):64
- [5] 周黄金. 中药药理与临床研究进展(第 4 册)[M]. 北京:军事医学科学出版社,1996.266~272
- [6] 储榆林. 再生障碍性贫血几种常用治疗药物评价[J]. 临床血液学杂志,2000,13(5):139
- [7] 苏尔云,陈树辉. 鸡血藤复方治疗再生障碍性贫血临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(4):215

(收稿日期:2005-03-07)

中西医结合治疗围绝经期综合征 30 例

★ 陈莉 (江西中医学院 2004 级研究生 南昌 330006)

关键词:围绝经期综合征;温胆汤;甘麦大枣汤;中西医结合疗法
中图分类号:R 271.11+6 文献标识码:B

围绝经期综合征为卵巢功能衰退、雌激素分泌减少而出现一系列临床症状的总称。笔者跟随导师周士源在临床中发现运用温胆汤合甘麦大枣汤治疗围绝经期综合征属阴虚夹痰者,具有比较满意的疗效,值得临床借鉴。

1 临床资料

1.1 一般资料 60 例具有围绝经期综合征症状(月经紊乱、烘热汗出、烦躁易怒、失眠多梦、眩晕耳鸣等),皆来自门诊。年龄最小 45 岁,最大 55 岁,平均 49 岁。病程最长 5 年,最短 1 年,平均 3 年。以上病例随机分为中西医结合治疗组(治疗组)30 例,西医治疗组(对照组)30 例。

1.2 病例纳入标准 符合围绝经期综合征诊断标准;中医辨证属阴虚夹痰。

1.3 诊断依据 参照国家中医药管理局 1994 年颁布的《中医病证诊断疗效标准》中的有关诊断标准。

3 治疗方法

对照组服用尼尔雌醇片,每次 5 mg,每月 1 次,至症状改善后改用每次 1~2 mg,每月 2 次,并服用谷维素片,每日 3 次。

治疗组除服用西药外,加用中药温胆汤合甘麦大枣汤加减。基本方:黄芩 10 g,半夏 10 g,陈皮 5 g,枳壳 10 g,淡竹茹 10 g,云苓 10 g,浮小麦 30 g,大枣 5 枚,炙甘草 5 g。心烦失眠加黄连 10 g、合欢皮 10 g、远志 10 g、麦冬 10 g;眩晕加菖蒲、白蒺藜各 10 g,僵蚕 10 g,炒荆芥 5 g。水煎服,每日 1 剂,分 2 次服,疗程 6 个月。

3 治疗结果

3.1 疗效判断标准 参照国家中医药管理局 1994 年颁布的《中医病证诊断疗效标准》中的有关诊断标准。显效:自觉症状明显减轻或消失;好转:自觉症状减轻;无效:症状未减轻或反恶化。

3.2 治疗结果 治疗组 30 例,显效 24 例,好转 6 例,总有效率 100%;对照组 30 例,显效 15 例,好转 14 例,无效 1 例,总有效率 96.7%。两组显效率比较, $P < 0.05$ 。

4 体会

围绝经期综合征属于中医学的“绝经前后诸证”范畴,《素问·上古天真论篇》记载:“女子七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子。”围绝经期易出现肾阴亏虚,肾水不能滋养肝木,肝气不舒,胆胃不和,郁而成痰,出现口苦,呕涎,虚烦不得眠,惊悸,头晕,眩暈,舌白腻,脉弦滑。治疗大法滋补肝肾,舒肝解郁,化痰和胃。温胆汤由半夏、竹茹、枳实、陈皮、茯苓、生姜、甘草、大枣组成,功能理气化痰清胆和胃。主治胆胃不和、痰热内扰而致的虚烦不眠、呕吐呃逆、惊悸不宁等症。许多医生认为温胆汤有调节人体植物神经的作用。甘麦大枣汤主治“妇人脏躁,喜悲伤欲哭,象如神灵作,数欠伸”。功能滋补脾胃,敛阴止汗。心内烦热者加黄连、麦冬,口燥咽干者去半夏加麦冬、天花粉。两方合用,共奏化痰宁心,养阴安神之效,故治疗围绝经期综合征属阴虚夹痰者效果甚佳。

(收稿日期:2005-10-09)