

69 例再生障碍性贫血分型和中西医结合治疗的研究[△]

浙江省中医院(杭州 310006)

虞荣喜 罗秀素 高瑞兰 周郁鸿 马逢顺*

内容提要 取 69 例再生障碍性贫血(再障)患者骨髓作红系祖细胞(BFU-E、CFU-E)和粒单祖细胞(CFU-GM)培养,同时测定红系祖细胞对雄性激素的敏感性和单个核细胞(PBMNC)对正常骨髓 CFU-GM 的抑制率。69 例再障分成三型:干细胞缺乏型 10 例,免疫介导型 30 例和雄激素反应型 29 例。按分型采取不同的中西医结合治疗方案治疗;雄激素反应型主要用雄性激素和中药治疗,有效率达 92.3%;免疫介导型中 17 例谨慎使用免疫抑制剂和中药治疗,有效率为 70.6%;10 例干细胞缺乏型病情重,用综合治疗仅 3 例有效;56 例随访总有效率为 73.2%。以上结果提示针对分型治疗,可显著地提高疗效。

关键词 再生障碍性贫血 骨髓培养 实验分型 雄激素敏感性 中西医结合治疗

我院采用骨髓体外祖细胞培养技术,即检查再障骨髓中粒单祖细胞集落(CFU-GM),红系祖细胞集落(CFU-E)和红系爆式集落形成单位(BFU-E)生长情况,以观察干细胞缺少程度。又由于再障的发病机制与免疫密切相关,因此将患者外周血单个核细胞(PBMNC)与健康人骨髓作混合培养,观察对正常骨髓的抑制作用,了解体内是否存在某些免疫介导机制。并用甲基睾丸素(甲睾)加入培养体系,观察甲睾对红系祖细胞的刺激作用,由此把再障分为干细胞缺乏型,免疫介导型和雄激素反应型,目的是按实验分型,寻找合理的针对三种不同类型的治疗方法,应用中西医结合开拓治疗新路,观察近期和远期疗效。

临床资料

一、病例 系本院 1987 年 1 月~1991 年 6 月连续住院患者 61 例,门诊患者 8 例,共计 69 例;性别:男 38 例,女 31 例。年龄 4~65 岁(中位数 28 岁),11~45 岁占 81%,以青壮年发病为主。其中有 56 例为长期观察可资评价的再障病例。诊断标准和疗效评定均按 1987 年宝鸡会议修订方案⁽¹⁾。其中急性型

17 例,慢性型 52 例,慢性型与急性型之比为 3:1。为了正确地评价疗效,按骨髓受损伤的程度将 69 例再障患者分为重、中、轻三型,重型标准和 Camitta 相同。中型的骨髓非造血细胞为 50~70%,轻型则<50%。均以两次骨髓细胞分类平均值计算,结果符合重型者 10 例,中型 12 例,轻型 47 例。病程:短者 1 周,最长 24 年。

二、病因 特发性再障 37 例,继发性再障 32 例。继发性再障以病毒性肝炎后占第一位,共 18 例;药物性居第二位为 9 例,有关药物为氯霉素、安乃近、灭滴灵各 1 例,速效感冒胶囊 3 例,接触聚氯乙烯、油漆和人造革各 1 例;内分泌失调引起 4 例,包括甲状腺功能低下和甲状腺功能低下合并慢性肾上腺功能减退各 1 例,妊娠引起 2 例;其他由类风湿性关节炎引起者 1 例。

三、中医分型 有 56 例再障患者按有关文献⁽²⁾作了中医辨证分型,即阴虚型 24 例,阳虚型 17 例,阴阳两虚型 15 例。

四、分型 每例作骨髓 BFU-E、CFU-E 和 CFU-GM 体外培养,并测定红细胞对雄激素的敏感性及患者末梢血单个核细胞对正常骨髓的抑制率,其方法过去已有报道⁽³⁾。根据以上结果,将每例再障作严格类型评定。

[△]浙江省中医管理局资助课题; *指导

1. 干细胞缺乏型 为粒、红两系细胞极度低下或无集落生长, 对雄激素无反应, 患者PBMNC对正常骨髓无抑制。

2. 免疫介导型 粒、红两系祖细胞集落明显低下, 患者PBMNC对正常骨髓CFU-GM的抑制率 $>30\%$ 。

3. 雄激素反应型 粒、红两系祖细胞一定程度低下; 红系祖细胞对甲睾有明显反应, BFU-E、CFU-E两项或其中一项可提高产率 $>30\%$ 。

治 疗 方 法

一、干细胞缺乏型 采用综合治疗措施, 积极用支持疗法, 包括输血和抗生素, 同时使用皮质激素(如强的松 $30\sim40\text{ mg/日}$), 雄性激素(丙酸睾丸酮 $50\sim100\text{ mg/隔日}$ 或康力龙 $6\sim18\text{ mg/日}$)和中药养血滋肾, 佐以健脾温肾, 如左归饮或归脾汤, 加锁阳、巴戟肉、鹿角胶等。其中2例使用混合型造血生长因子(MHFLE)包括IL-3, GM-CSF和EPO等, 均为本院血液研究室制备, 各3个疗程, 1例使用ALG治疗(法国里昂梅里厄公司产品)。

二、免疫介导型 治疗分两组, 一组以免疫抑制剂为主, 如强的松或强的松龙(剂量 $30\sim40\text{ mg/日}$)、环磷酰胺(剂量 $100\sim200\text{ mg/隔日口服}$ 或 200 mg 静脉注射, 每周2~3次), 同时使用雄性激素和中药滋阴益肾, 凉血止血, 如左归饮、归芍地黄汤、犀角地黄汤等。另一组采用一般疗法, 这些病例均因病毒性肝炎活动或有严重感染者, 不宜使用免疫抑制剂, 除中药外, 以对症治疗为主, 包括丙酸睾丸酮或康力龙(剂量同前)。

三、雄激素反应型 主要用丙酸睾丸酮 $50\sim100\text{ mg}$, 隔日1次; 康力龙 $6\sim18\text{ mg/日}$ 或十一酸睾丸素 500 mg , 每2周肌肉注射1次和中药补肾助阳, 益气养血, 如右归饮、人参养荣汤等。

以上三型之治疗达3个月以上才列入统计, 观察时间为3~54个月。

四、统计学处理 t检验和卡方检验。

结 果

一、干细胞缺乏型10例, 骨髓祖细胞极度减少, 除2例为中型外余均为重型。非造血细胞比例平均高达 $78.9\pm3.3\%$ ($57\sim93\%$), 骨髓培养BFU-E、CFU-E产率为 0.6 ± 0.4 ($0\sim3.7$)和 2.7 ± 0.9 ($0\sim8.7$)/ 0.5×10^5 细胞。CFU-GM为 4.7 ± 2.1 ($0\sim23.7$)/ 2×10^5 细胞, 对甲睾无反应。临床病情极重, 虽经综合治疗, 除3例有效外, 其中2例采用MHFLE治疗。3例自动出院, 1例失访, 1例无效, 2例死亡。

二、免疫介导型30例, 骨髓损害轻重不一, 计重型2例, 中型9例, 轻型19例。骨髓非造血细胞比例 $46.3\pm3.7\%$ ($18\sim93\%$)。祖细胞集落也明显低下, BFU-E、CFU-E和CFU-GM产率分别为 1.6 ± 0.6 ($0\sim3.7$)、 8.0 ± 2.0 ($0.3\sim37$)/ 0.5×10^5 细胞和 7.4 ± 1.6 ($0\sim25$)/ 2×10^5 细胞。PBMNC对正常骨髓CFU-GM的抑制率 $>30\%$, 平均为 $54.5\pm3.7\%$ ($31.4\sim87.8\%$), 体外对甲睾均无反应。此组患者9例有隐匿性乙型肝炎, 2例患急性黄疸型肝炎后发病, 占本组病例数之37%; 对无病毒性肝炎患者采用中药加免疫抑制剂者共17例, 结果基本治愈3例, 缓解6例, 明显进步3例, 无效2例, 死亡1例, 失访2例, 有效率70.6%。

免疫介导型另一组13例, 均无免疫抑制剂治疗适应症, 仅使用一般综合疗法。结果明显进步2例, 无效8例, 失访3例, 除外失访者有效率为20%。

三、雄激素反应型29例, 骨髓检查除1例为中型, 余均为轻型, 占轻型再障的60%。非造血细胞平均 $33.7\pm1.8\%$ ($18\sim54\%$)。骨髓体外培养特点为BFU-E、CFU-E和CFU-GM产率高于其他两型, 分别为 6.4 ± 1.2 ($2\sim22.7$)、 26.1 ± 3.4 ($2.3\sim84.0$)/ 0.5×10^5 细胞和 31.9 ± 3.5 ($4\sim69.3$)/ 2×10^5 细胞。甲睾能明显地刺激红祖细胞集落增殖, BFU-E/CFU-E或两者的甲睾提高率 $>30\%$, 19

例 CFU-E 甲率提高率 > 30%，有 6 例重叠。治疗后 5 例基本治愈，11 例缓解，8 例明显进步，2 例无效，3 例失访，有效率为 92.3%。

三种分型有效率分别为 42.9%、70.6% 及 92.3%，差异有显著性 ($\chi^2=9.91$, $P<0.01$)，以雄激素反应型最好，免疫介导型次之，干细胞缺乏型最差。56 例随访治疗总有效率 73.2%。

本组病例在观察中有 5 例在停止治疗后较短时间内血红蛋白进行性下降，重复治疗后又上升，对雄性激素呈药物依赖性。

雄激素反应型中 1 例，病程已 5 年，长期使用雄性激素无效，原因未明。目前仍需每日输血 400 ml，并已出现血色病。

以较长时间观察雄激素反应型(15 例)，使用雄性激素治疗后，Hb 和网织红细胞上升时间比免疫介导型(10 例)用免疫抑制剂治疗的出现为早，前者 3.8 ± 0.4 个月，而后者 9.2 ± 0.9 个月，两组有显著差异 ($P<0.001$)。

康力龙毒性观察，61 例次再障的治疗，先后使用康力龙，其中 19 例次在不同时间内出现 SGPT 升高 (40~395 u)，大多数无自觉症状，停药后 7~19 天恢复正常，SGPT 增高在再次用药时可反复出现。

四、中医辨证分型与造血祖细胞培养结果

表 1 56 例再障骨髓造血祖细胞体外培养结果与辨证分型关系 ($\bar{x} \pm S$)

分型	例数	CFU-GM / 2×10^5	CFU-E / 0.5×10^5	BFU-E / 0.5×10^5
阴虚	24	9.22 ± 1.31	6.07 ± 1.46	1.38 ± 0.42
阳虚	17	36.54 ± 8.91	19.34 ± 3.68	4.28 ± 0.93
阴阳两虚	15	6.21 ± 2.58	4.44 ± 1.32	0.81 ± 0.50

表 2 辨证分型与雄激素反应型和免疫介导型关系 [例(%)]

分型	例数	雄激素反应型	雄激素无反应型	免疫抑制型	无免疫抑制型
阴虚	24	3(12.5)	21(87.5)	20(83.33)	4(16.67)
阳虚	17	13(76.47)	4(23.33)	2(11.76)	15(38.24)
阴阳两虚	15	4(26.67)	11(73.33)	4(26.67)	11(73.33)

及与雄激素反应型和免疫介导型关系 见表 1、2。从表 1 可见阳虚型 CFU-GM、CFU-E 和 BFU-E 值均显著高于其他两型 ($P<0.01$)，而其他两型间无明显差异。表 2 中阳虚型组甲率反应型占 76.47%，显著高于其他两组 ($P<0.005$)，而其他两组间无明显差异。阴虚型组免疫介导型占 83.33%，与其他两组比较有显著差异 ($P<0.005$)，而其他两型间无明显差异。

讨 论

再障的发病机理至今未阐明，因此治疗也趋盲目性。1979 年 Kagan 等^[4]探讨再障发病机制认为，骨髓增生不良可由三种原因引起，即造血干细胞缺乏、骨髓造血微环境障碍和造血被异常免疫功能所抑制。随着体外造血干细胞和祖细胞培养技术的发展，对再障的病因能更深入了解和研究。马逢顺等^[5]利用骨髓体外培养观察 26 例急、慢性再障发现，部分患者外周血 T 细胞或血清能抑制正常骨髓粒单祖细胞集落形成。实验和临床也证明造血干细胞缺陷，骨髓中非造血细胞和患者免疫功能异常，在目前仍然认为是最重要的发病机理。

再障实验分型与中医传统分型相结合，结果表明肾阳虚 CFU-GM、CFU-E 和 BFU-E 产率显著高于其他两型，阳虚型多属雄激素反应型，而阴虚型骨髓培养 CFU-GM、CFU-E 和 BFU-E 产率显著低于阳虚型，且大多属于免疫介导型，前者治疗效果佳，后者差，为中医理论即“阳虚易治，阴虚难调”找到了实验依据。

在治疗方面根据实验分型，每种不同类型采取不同的治疗方案，雄激素反应型临床症状轻，治疗方法简单，疗效也令人满意。一般治疗 3~4 个月即有网织红细胞上升和血红蛋白升高，反应最为迅速。但有些病例停药后感冒等往往导致血红蛋白下降，约 21% 患者呈药物依赖性。而干细胞缺乏型应以骨髓移植为首选，国外有使用 GM-CSF 或 G-CSF 治疗有明显的效果^[6,7]。本组有 2 例使用混合集落刺

激因子各3个疗程,骨髓像和骨髓祖细胞培养也渐趋正常,5~6个月内均达到缓解标准,效果令人鼓舞,值得今后推广。免疫介导型情况最为复杂,特别是使用免疫抑制剂的适应症掌握应加注意。雄激素反应型29例,占总病例的42.0%,其特点均为轻型再障,提示患者体内必须有一定数量祖细胞存在才能对雄性激素刺激有反应。当干细胞缺乏型或免疫介导型在临床好转后,应常规测定甲胎蛋白的敏感试验,对敏感者可增加治疗内容,提高疗效。

参 考 文 献

1. 中华血液学杂志编辑部. 再生障碍性贫血诊断标准. 中华血液学杂志 1987; 8: 封四.
2. 周霭祥, 等. 中药为主治疗慢性再生障碍性贫血 55 例疗效小结. 中医杂志 1982; 23(5): 28.
3. 高瑞兰, 等. 骨髓体外培养 BFU-E、CFU-E 和 CFU-GM 对 63 例再生障碍性贫血的临床研究. 中华内科杂志 1991; 30(5): 268.
4. Kagan WA, et al. Studies on the pathogenesis of aplastic anemia. Am J Med 1979; 66(3): 444.
5. 马逢顺, 等. 再生障碍性贫血的骨髓培养及 T 细胞或血清对 GM-CFU 的影响. 浙江医学 1988; 10(2): 77.
6. Groopman JE, et al. Colony-stimulating factors: present status and future applications. Semin Haematol 1989; 25(3): 30.
7. Kojima S, et al. Treatment of aplastic anemia in children with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Blood 1991; 77(5): 937.

举办“全国中医师、中西医结合医师高级临床讲座班”的通知

中国中医研究院是全国科研、医疗、教学的最高学府,根据广大医务工作者的要求,为尽快提高临床治疗水平,中国中医研究院教育处决定再次举办“中医师、中西医结合医师高级临床讲座班”。本班聘请中国中医研究院施奠邦等数十位著名专家、教授任课,传授中医、中西医结合治疗各科各类常见病及疑难病症的临床经验,并着重于实用。本班将于1994年4月15日开课,学期2周,学习结束发给结业证书。学费400元(含讲义费),本班负责安排食宿(费用自理)。欲报名者请速来函索取招生简章。地址:北京市东直门内北新仓18号中国中医研究院教育处(邮政编码:100700),联系人:徐明元。电话:4013981。

举办“中医急症临床讲座班”的通知

中医治疗急症历史悠久,积累了丰富的临床经验。为了进一步促进全国中医急症临床工作的开展,中国中医研究院教育处特举办“中医急症临床讲座班”以进一步提高中医治疗急症的临床水平,充分发挥中医治疗急症的独特优势。本班聘请中国中医研究院的全国胸痹急症研究会主任沈绍功教授等十多位著名专家、学者授课,着重讲授中医治疗急症的临床经验。本班将于1994年4月1日开学,学期2周,学习结束后发给结业证书。学费400元(含讲义费)。本班负责安排食宿(费用自理)。欲报名者请速来信索取招生简章。地址:北京市东直门内北新仓18号中国中医研究院教育处(邮政编码:100700),联系人:徐明元。电话:4013981。

Abstract of Articles

A Study on Combined Acupuncture and Enflurane Anesthesia for Craniotomy

Wang Bao-guo (王保国), Wang En-zhen (王思真), Chen Xin-zhong (陈新中), et al

Beijing Tiantan Hospital, Beijing (100050)

The reinforcing effect of transcutaneous acupoint electric stimulation (TAES) with enflurane anesthesia during craniotomy was studied. 110 neurosurgical patients were randomly divided into three groups. Anesthesia was maintained with enflurane in group A (n=40); in group B, enflurane anesthesia was supplemented by TAES with Han's acupoint nerve stimulator (HANS) at Hegu, Yuyao and Fengchi points on the operated side (n=40); in group C, enflurane anesthesia was supplemented by TAES and scalp infiltration with 0.5% procaine (n=30). The results showed that the minimum alveolar concentration (MAC) of enflurane in group B and C decreased 37.8–47.0% and 42.1–66.1% respectively than that in group A. The hemodynamics was more stable during operation, and the patients recovered faster after operation in group B and C. It was concluded that TAES with HANS significantly potentiated the anesthetic effect and decreased the side effects of enflurane during operation, and that the triple combination of TAES, enflurane and scalp infiltration with procaine proved to be a better anesthetic method for craniotomy.

Key words craniotomy, acupuncture anesthesia, enflurane, hemodynamics

(Original article on page 10)

A Study of Classification and Treatment of Combined TCM-WM

of 69 Cases of Aplastic Anemia

Yu Rong-xi (虞荣喜), Luo Xiu-su (罗秀素), et al

Zhejiang Hospital of TCM, Hangzhou (310006)

Hemopoietic progenitor cells (BFU-E, CFU-E and CFU-GM) of 69 cases of aplastic anemia were cultured in vitro while the sensitivity of CFU-E and BFU-E to androgen was assayed. The suppressive effect of peripheral blood mononuclear cell (PBMNC) from patients on normal CFU-GM growth was also studied. Hence 69 cases of aplastic anemia were divided into three types: 10 cases of stem cell deficiency type, 30 cases of immuno-mediated type and 29 cases of androgen response type. According to above classification, different treatment programs were practiced using both TCM and western medicine. In the androgen response type, androgen and TCM were used and the effective rate reached 92.3%. In the immuno-mediated type, in addition to TCM. Immunosuppressive agents were cautiously used and the effective rate was 70.6%. As for the stem cell deficiency type, 10 patients' conditions were usually very severe so comprehensive therapeutical means were adopted and 3 cases were improved. The overall response rate of these three was 73.2%. These results showed that the treatment program under the direction of classification have greatly improved the curative effect.

Key words aplastic anemia, bone marrow culture, androgen sensitivity

(Original article on page 14)

The Effect of Trichosanthin on Immunoregulatory T Lymphocytes

Bi Li-qi (毕黎琦), Liu Ji-wen (刘继文), Song Yi (宋 怡)

The Third Medical College, Norman Bethune University of Medical Science,

Changchun (130021)

The effect of trichosanthin (TCS) on immune system has drawn attentions of the investigators both at home and abroad. The purpose of this study is to evaluate the prospects of TCS on autoimmune diseases and immunodeficiency diseases by detecting the immunoregulatory T lymphocytes (T8, 2H4, 4B4) count and cellular DNA content under the influence of TCS with flow cytometer using indirect immunofluorescence technique and lymphocyte culture in normal subjects and systemic lupus erythematosus patients. The results showed that the percentage of T8+ cells