

· 综述 ·

特发性血小板减少性紫癜中医研究进展

杨宇飞 周霭祥 麻 柔

特发性血小板减少性紫癜(简称 ITP)是以血小板减少引起的各种出血表现为主要临床症状的常见出血性疾病,发病原因未完全阐明,已知 ITP 患者体内存在抗自身血小板抗体。ITP 的临床表现,属于中医“血证”、“发斑”范畴。现代医学以激素、脾切除、免疫抑制剂为主要治疗手段。近年来,大剂量静脉滴注免疫球蛋白、血浆置换、他莫昔芬及各种新型免疫抑制剂已开始应用于临床,但这些疗法均未能使 ITP 的治疗出现根本性改观。中医药治疗 ITP 有疗效稳定持久、无副作用等特点,越来越被广大患者所接受,因此深入进行中医药治疗 ITP 的研究有其现实意义。本文综述 1988 年以来有关 ITP 的中医文献,并提出一些开展中医药治疗 ITP 研究的看法,供同道参考。

1 病因病机

ITP 有急、慢性之分,其病因病机和转归迥然不同,急性好发于儿童,多数有病毒感染史,为自限性疾病,而成人 95% 以上为慢性型,迁延难愈,属自身免疫性疾病。关于 ITP 的中医病因病机,近年来有如下认识:王镜认为,素体特异,脾肾虚损是本病发病基础。柯微君提出本病虚实并存,“虚”常见有阴虚、气阴两虚和脾肾两虚;“实”常见热和瘀^①。李志田认为:急性 ITP 多因热毒内伏营血或阳明内热炽盛,以致化火动血,迫血妄行而发病;慢性 ITP 则多因气血亏虚,不能统血而发病,以脾肾亏虚最常见^②。黄振翘结合临床特点总结的较为具体,认为(1)ITP 急性期或慢性急性发作期,多因外感热毒或热伏营血,以至火盛动血,灼伤脉络,临床以实证为主。(2)部分实证病例随病情发展火热之邪伤气耗阴可转为慢性。(3)多数病例开始发病即为慢性,脾肾亏损为其发病基础。因此 ITP 本虚标实为其临床特点^③。少数人提出本病与“肝”关系密切。临床治疗中也发现,一些反复出血,常规药物难以控制的病例,用柔肝法可取效^④。个别人提出本病与“肺”关系密切,“热”、“毒”过盛为 ITP 发病机理,而邪易客于“肺”^⑤。综合近年文献,ITP 病因可概括为外感和内伤,病机可概括为:(1)外感邪热,血热妄行。(2)脾

气虚损,气不摄血。(3)脾肾阳虚,统摄无权。(4)肝肾阴虚,虚火上炎。(5)瘀血内阻,血不循经。

2 辨证分型

自 1989 年以来,一些作者研究的现代免疫学指标,取得可喜进展。韩小平将 59 例 ITP 患者分为阴虚内热、气阴两虚、阴虚内热伴气阴两虚 3 组,发现气阴两虚型巨噬细胞吞噬率最低,阴虚内热型改变最轻,组间差异明显^③。孙伟正将 45 例 ITP 患者分为血热妄行、气不摄血、阴虚火旺 3 型,发现 PAIgG 在血热妄行型上升最高,在气不摄血组升高幅度最小;PAIg M 值在阴虚火旺型最高,在气不摄血组却正常。结合临床作者认为阴虚火旺组疗效最差的原因可能是 PAIg M 异常升高所致^⑥。黄振翘将 105 例 ITP 患者分为实证(血热伤络型)和虚证(脾虚失统型、脾阴虚型和脾肾阳虚型),检测 PAIg 和 T 亚群等指标,发现实证组各项免疫学改变较虚证组为轻,因此推论 ITP 在实证阶段因细胞免疫学紊乱尚不严重,用药可侧重泻火治标以抑亢盛之邪气(自身抗体);而虚证阶段免疫失衡显著,用药要侧重扶正固本,增强 Ts 功能来抑制抗体产生,符合实则泻之,虚则补之中医原理^③。我们将 ITP 分为 5 型,发现按照血热妄行型→气血两虚型→脾肾阳虚型→肝肾阴虚型→阴阳两虚型的顺序,T 亚群改变依次加重,表现为 T8 逐渐升高,T4/T8 比值顺序下降,并在后 3 型出现倒置,提示病及气血与病及阴阳有质的不同;在阳虚型和阴虚型,T4、T4+8+和 NK 细胞变化有明显差异,这一现象与阴阳消长规律间存在一致性,值得深入探讨;在气血两虚型,不仅细胞免疫学改变最轻,抗 GP II b、GP III a、GP I b 自身抗体也不升高,为临床上此型疗效好提供了理论依据;同时首次提出存在阴阳两虚型,此型虽数量少,但均为对激素已产生依赖性的难治 ITP,其细胞免疫学改变最重,但 PAIg 却在正常水平,提示此阶段发病机理可能是细胞免疫而非体液免疫起主导作用^⑦。以上研究报告反证了中医辨证论治确有其客观物质基础,因此免疫学改变可以作为 ITP 中医辨证分型客观指标。统计国内 17 篇文献 357 例,各辨证分型所占比例为:血热妄行型(159 例)18.6%,气血两

虚型(237例)27.7%,脾肾阳虚型(105例)12.3%,肝肾阴虚型(315例)36.8%,阴阳两虚型(39例)4.6%。以肝肾阴虚型所占比例最高。

3 治疗方法

分析近5年来治疗ITP文献48篇,治疗方法分辨证施治与辨病施治两大类,现分述如下。

3.1 辨证施治 又分为辨证论治和基本方随证加减两种方法。

3.1.1 不固定处方,辨证分型施治 也有人在辨证施治的基础上加入特效药来治疗ITP。如薛芳芳将23例ITP分为4型,在辨证施治基础上加商陆^[8];陈德仁将71例ITP分为3型,在辨证施治基础上加消斑合剂(雪见草、扞扞活、黄鼠狼肉等)^[3]。此两篇文献均有泼尼松做对照,这种设计方法较单纯辨证施治进了一步,但若再设立单纯辨证施治组进行疗效对比,则更能说明问题。

3.1.2 固定基本方,随证加减 按主方功效有如下几类:一类以健脾益气清热活血之品组方,随证加减,代表方有张义生的梔子地黄汤^[3]其特点是取当归补血汤为主,配以清热活血之品。另一类从脾肾论治,随证加减,代表方有黄振翘的益气补肾泻火方^[9],另一类则以治标的清热活血止血之品为主方,再根据脏腑辨证随证加减,代表方有叶明的重用仙鹤草生地方^[10]。还有从肝脾论治者,郭子光以制首乌、枸杞子、生地、阿胶、女贞子、黄芪、党参、白术、大枣组方^[3];梁冰选择证属肝胆郁火、迫血妄行的ITP 32例,用柴胡木贼汤疏肝利胆清热凉血^[3],均获得较好疗效。总结辨证施治16篇文献计553人次,显效率51.2%,良效率24.7%,进步率13.3%,总有效率89.2%。

3.2 辨病施治 不以辨证分型为指导,固定一方,针对ITP治疗,有如下两种形式。

3.2.1 单方单药 白云山制药厂的江南卷柏片(原名紫癜清),显效率13.3%,总有效率75.53%,与泼尼松对照组总有效率相近,若江南卷柏片与泼尼松联合应用可提高总有效率,但显效率距泼尼松对照组的45%相距甚远^[11]。洪文德报告昆明山海棠片剂配合泼尼松治疗ITP 32例,与单纯泼尼松对照组11例相比,不仅疗效提高,还可减少泼尼松用量及副作用^[12]。此外有血宁胶囊^[13]、绞股蓝冲剂及口服液^[14]和血康口服液(肿节风干浸膏)^[15]。

3.2.2 复方 由2味以上中药组成,固定处方,不随证加减。从立方治则上分有如下几种:(1)以双补脾肾为法的组方,有以一派壮阳温热之巴戟天、锁

阳、肉苁蓉、附片、党参、淮山药组方的锁阳冲剂,对脾肾阳虚、脾气虚弱、阴阳两虚均有良效^[16];有以当归、黄芪、荔枝草、淫羊藿为主要成分的“90增血剂”,用药后T亚群紊乱得到纠正^[17]。(2)从脾论治:有以益气摄血立法的血宁II号^[3];有益气健脾,养血宁络的归脾汤合四生丸组方^[18]。(3)活血化瘀为主:有活血兼健脾来立法,方中除用当归、川芎、红花、赤芍、益母草活血化瘀为主药外,还加用益气活血的鸡血藤和健脾益气的黄芪、党参^[3]。(4)以清热解毒凉血止血立法:展昭民报道用玳瑁、女贞子、土大黄、黄药子、山豆根、生地、丹皮、当归、茜草根、紫草、仙鹤草、旱莲草等16味中药组成的蜜丸,治疗15例ITP,获较好疗效^[19]。(5)从肝论治的有小柴胡汤加减组方:小柴胡汤去半夏、生姜加木贼、石韦、马鞭草、生地,治疗ITP 10例,取得一定疗效^[20]。(6)从肺论治:高德法提出血小板减少与肺之热毒过盛有关,自拟黑龙汤有黑豆衣、熟地、黑芝麻、龙葵、龙眼肉、牛西西、生首乌和大枣组方,配用增红散,以石榴皮、鸡血藤、路路通、花椒等分研成细末服之,临床观察血小板减少症385例,显效率达36.4%,总有效率亦高达94%。此方遣方用药,独树一帜,但患者诊断不够明确^[5]。(7)将中药制成针剂的报道有:王加元等用羊蹄根(土大黄)、茜草、鹿茸草、甘草4味中药加工精制而成牛西西注射液治疗61例ITP,显效21.3%,总有效率90.2%^[21]。李元善用砒石、轻粉制成癌灵注射液,静脉滴注治疗急性ITP 11例,慢性ITP 24例,同时配合中药辨证施治及成分输血,显效0,总有效率94.3%^[22]。总结辨病施治11篇文献计727人次的疗效,显效43.2%,良效20.6%,进步23.4%,无效12.9%。经 χ^2 检验,辨证治疗组(603人次)与辨病治疗组(727人次)虽然总有效率相近,但在显效率和进步率上差异显著($P < 0.01$),辨证治疗组显效率高于辨病治疗组,辨病治疗组进步率高于辨证治疗组。从遣方用药上看,统计27张处方,最常用药为生地(20张方中有)、炙黄芪和当归(17张方中有),所涉及中药有:健脾益气药,养血补血药,滋肝肾阴药,补肾壮阳药,清热解毒药,清热凉血药,活血化瘀药,凉血止血药,收涩止血药,疏肝柔肝药;另外还有如关公须、扞扞活等少用药或草药,共约79种。从处方立法上分析,以补肾健脾和扶正兼治血最常用,分别占8种处方,清热解毒为主立法有6张处方,其余尚有活血化瘀、疏肝柔肝、补气止血、清热凉血止血、补气解毒、以毒攻毒等9种治则。

4 实验研究

除临床疗效的观察外,一些免疫学指标如血小板相关抗体 PAIg、自身抗体 GP II b、III a、I b、血小板粘附和聚集功能、淋巴细胞亚群、甲皱微循环、骨髓巨核细胞电镜观察及骨髓巨核细胞体外培养等也有报道^[3, 11, 17, 23~25]。1993 年以前,因为没有适当的 ITP 动物模型,少量药效学实验往往用马利兰、X 线照射或环磷酰胺等方法造成骨髓抑制动物模型进行研究^[11, 22],但这类动物模型与 ITP 发病机理不尽一致,不能用来研究中药治疗 ITP 疗效机制。我们已成功地建立了 ITP 小鼠模型^[26],并应用于中药治疗 ITP 的药效学实验,为 ITP 发病机理及药效学研究奠定了基础。目前,我们正尝试 ITP 病证结合动物模型的建立,以促进 ITP 中医发病机理、中药筛选及中药免疫调控机理的探讨。

5 存在问题

5.1 诊断和疗效标准尚不统一 ITP 早有全国统一的诊断和疗效标准,只有严格按此标准进行研究,才能使结果具有横向可比性,才能使中医治疗 ITP 的疗效得到医学界的公认。诊断应特别注意骨髓和免疫学指标,以除外早期再生障碍性贫血、MDS、结缔组织疾病、脾功能亢进、慢性肝病、甲状腺机能亢进症等继发性血小板减少性紫癜。疗效标准不可自拟,避免人为提高疗效。分析 1988 年 2 月~1993 年 12 月国内中医治疗 ITP 文献 48 篇计 1799 例,符合全国统一诊断和疗效标准的仅 26 篇计 802 例,总有效率 84.9%,显效率 36.2%,良效率 26.4%,与周霭祥统计 17 篇文献 531 人次的疗效相近^①。进一步分析发现 1988~1992 年 35 篇文献中符合全国统一诊断和疗效标准的仅 13 篇,占 37.1%,而 1993 年的 13 篇文献中符合标准的上升至 62%,有了不小进步。

5.2 未分别分析急、慢性 ITP 的疗效急性型 ITP 可在 6~12 个月内自行缓解,而慢性型则迁延难愈,故需分开统计疗效。对初发 ITP 特别是儿童,疗效要慎重评价。回顾 1988 年以来 48 篇文献,将急、慢性患者分开统计的只有 5 篇,194 例,占 10.5%。

5.3 临床研究无阳性药物对照组 1988~1992 年 35 篇文献中设立对照组的仅 4 篇,占 11%;1993 年 13 篇中设立对照组的上升至 23%(3 篇),单独分析这 7 篇文献 468 人次的疗效,发现显效率 33.9%,总有效率 76%,与不设对照组的 41 篇文献比较,后者显效率 37.7%,总有效率 89.4%。经 χ^2 检验,两组总有效率有显著差异($P < 0.01$),说明不设立阳性

药物对照,有可能人为提高总有效率。

5.4 辨证分型标准尚不统一 近年来对 ITP 中医辨证分型客观化的研究已迈出可喜的一步,应尽力使 ITP 辨证分型有现代免疫学公认指标,才能使标准客观化,才能对中医治疗 ITP 的确切疗效作出判断,寻找出疗效不好的证型,各个击破。

5.5 粗略统计发现,虽然辨证论治与辨病论治在总有效率上无差异,但辨证论治组显效率明显高于辨病治疗组,而进步率却明显低于辨病论治组($P < 0.01$),说明辨证论治的优越性。现代免疫学研究已证实,ITP 患者自身抗血小板抗体具有多样性,其作用部位也为异质性,临床上尚无一种理想药物可治疗全部 ITP 患者,提示 ITP 是一种多因素“杂源性”综合征。目前看来,无论何种西药或中药,治疗 ITP 的显效率均少有超过 40% 者。从中医辨证分型的多样性和客观性也提示 ITP 治疗不能单打一。应研制出针对不同类型 ITP 的特效药,各个击破,这就需要辨证论治。但辨证论治存在研究上的困难,首先应在统计不同方法治疗 ITP 的疗效时,不管是辨证论治还是辨病论治,均注明各辨证分型的疗效,以便横向对比,然后找出疗效差的分型重点突破。从近年研究结果来看,针对血热妄行、脾肾阳虚、气血两虚的方剂较多,并都有较好疗效;但针对阴虚内热、阴阳两虚的方剂研究较少,这两型占全部 ITP 近 40%,治疗难度大,为中药治疗 ITP 的堡垒,一旦攻破,将大大提高整个中医治疗 ITP 的疗效水平。

5.6 加强临床药理药效学研究 探求有效方剂的药理机制,从有效方剂中筛选出特效的治疗药物,都需进行动物实验。建议用免疫法造成 ITP 动物模型进行药效药理学研究。

综上所述,中医研究 ITP 的工作已取得很大成绩,较 5 年前水平有突破性进展,但在中医现代化道路上尚需各位同道共同努力。

参 考 文 献

1. 姚乃中,周霭祥,柯微君.免疫性血小板减少性紫癜的诊治.中国中西医结合杂志 1992; 12(5): 304.
2. 李志田.原发性血小板减少性紫癜的辨证施治.中医药管理 1993; (3): 141.
3. 周延峰,陈庆伟,顾振东.原发性血小板减少性紫癜中医治疗之近况.山东中医学院学报 1993; 17(4): 280.
4. 王永明,方小冬.黄振翔治疗原发性血小板减少性紫癜经验.浙江中医杂志 1991; (3): 111.
5. 高德法,高 瑜.黑龙汤合增红散治疗血小板减少症 385 例.陕西中医杂志 1992; 13(9): 399.

6. 孙伟正, 原发性血小板减少性紫癜患者血小板相关抗体变化与中医辨证分型的关系. 黑龙江中医药 1991; (6): 14.
7. 杨宇飞, 周霭祥, 麻 柔. 免疫性血小板减少性紫癜免疫学改变与中医证候分型的关系. 中国中西医结合杂志 1992; 12(5): 263.
8. 薛芳芳. 辨证加商陆治疗原发性血小板减少性紫癜 23 例临床观察. 湖南中医杂志 1993; 9(3): 10.
9. 黄振翘, 黄松龄, 薛志中. 原发性血小板减少性紫癜 20 例从气火脾肾论治. 上海中医药杂志 1988; (8): 9.
10. 叶 明. 重用仙鹤草、生地治疗慢性型原发性血小板减少性紫癜 30 例疗效观察. 江西中医药 1992; 23(3): 147.
11. 吴英琦. 江南卷柏片治疗血小板减少性紫癜疗效观察. 中华血液学杂志 1993; 14(3): 153.
12. 洪文德, 庞江元, 谭恩勋. 昆明山海棠治疗原发性血小板减少性紫癜 32 例报道. 广东医学 1988; 9(2): 24.
13. 叶金梅, 朱宇明, 李龙云. 血宁胶囊的升血小板作用及毒性观察. 吉林中医药 1991; (2): 36.
14. 王会仍, 张丽珍, 马寿恩. 绞股蓝治疗血小板减少症的临床观察. 浙江中医学院学报 1991; 15(2): 29.
15. 沈茂泉, 朱鹏飞. 血康口服液治疗血小板减少性紫癜症 100 例总结. 浙江中医学院学报 1993; 17(4): 14.
16. 李南夷, 唐众瑞, 杨嗣明. 复方锁阳冲剂治疗激素依赖性原发性血小板减少性紫癜 28 例临床观察. 湖南中医学院学报 1989; 9(4): 181.
17. 李 戈, 刘爱菊, 严小梁. “90 增血剂”对特发性血小板减少性紫癜患者的 T 细胞亚群的作用. 临床血液学杂志 1992; 5(4): 148.
18. 姜建珍. 归脾汤合四生丸原发性血小板减少性紫癜 46 例. 北京中医杂志 1993; (3): 27.
19. 展昭民, 秦克力, 刘正贤. 清热凉血益气法治疗原发性血小板减少性紫癜临床观察. 中医药学报 1991; (2): 26.
20. 段 或, 赵秀勤, 徐秀琴. 小柴胡汤加减治疗原发性血小板减少性紫癜. 中医杂志 1992; (9): 524.
21. 王加元, 王淑兰, 王 启. 牛西西注射液治疗 61 例原发性血小板减少性紫癜. 辽宁中医杂志 1992; (2): 29.
22. 李元善. 癌灵注射液并用中药治疗原发性血小板减少性紫癜临床及实验研究. 第三届全国中西医结合血液和学术会议论文汇编 1992: 219.
23. 王卫中, 张永建, 汪履秋. 慢性原发性血小板减少性紫癜临床观察. 中医杂志 1993; 34(4): 229.
24. 吕瑞民, 刘静霞. 中药对 ITP 血小板抗体的影响. 中医药信息 1991; (3): 31.
25. 周永明, 薛志忠, 姚楚芳. 生血灵对原发性血小板减少性紫癜患者骨髓体外培养巨核系祖细胞的影响. 中西医结合杂志 1991; 11(1): 23.
26. 杨宇飞, 周霭祥, 麻 柔. 免疫性血小板减少性紫癜动物模型的建立. 中华血液学杂志 1994; 15(3): 160.

(收稿: 1993-08-31 修回: 1994-08-27)

山莨菪碱治疗鹅口疮 27 例

赵晓志 郭 平 张春芳

我们自 1990 年以来采用山莨菪碱(654-2)治疗鹅口疮收到较满意效果, 现报告如下。

临床资料 患儿分两组: 治疗组 27 例中, 男 20 例, 女 7 例; 对照组 27 例中, 男 18 例, 女 9 例。两组年龄均为 1~3 岁, 平均年龄 1.10 岁, 均符合有关诊断标准(中国人民解放军总后卫生部. 临床疾病诊断依据、治愈标准. 北京: 人民军医出版社, 1987; 1150); 患儿口腔粘膜见片状斑膜, 周围有散在的白色小点, 涂片培养可见白色念珠菌, 伴有低热、烦躁、拒食等症状。

治疗方法 治疗组用 654-2 片剂每日 1.25~2.5 mg/kg 体重, 分 2~3 次口服; 对照组用克霉唑片剂每日 20~60 mg/kg 体重, 分 2~3 次口服。两组均同时口服维生素 B₂ 片, 每次 2.5 mg, 每日 3 次; 有继发感染者用乙酰螺旋霉素片, 每次 25 mg, 每日 4 次口服。

结 果 两组病例均治愈(体温、精神、食欲恢复正常, 口腔病损消退, 粘膜恢复正常, 涂片培养无白

色念珠菌)。经统计学比较, 2 天退热例数治疗组(21 例)明显多于对照组(6 例); 平均退热天数治疗组 2.15 天, 对照组 3.50 天, 两组有明显差异($t=2.590$, $P<0.01$); 口腔白色斑膜平均消退天数, 治疗组(3.50 天)短于对照组(6.50 天); 白色斑膜经涂片培养为阴性时间治疗组 3.50 天, 明显短于对照组 6.50 天, 两组有明显差别($t=2.672$, $P<0.01$)。烦躁、口痛、拒食等症状也随体温正常及口腔粘膜斑膜消退而消失。

体 会 我们采用 654-2 治疗鹅口疮, 在退热、促进病损消退、粘膜恢复正常, 减轻中毒症状及涂片培养阴性方面均优于克霉唑组, 且无明显副作用。654-2 为合成的山莨菪碱类药物, 根据报告它具有扩张微血管改善微循环作用, 可以改善血液对组织灌注, 提高对组织供氧量, 降低毛细血管通透性和促进创伤愈合。中医学认为鹅口疮是由于血液瘀滞所致, 此时给予活血化瘀药, 可改善口腔粘膜的血液循环, 加速病损部位的愈合。

(收稿: 1993-12-30 修回: 1994-04-20)