

· 临床论著 ·

再生障碍性贫血合并丙型肝炎的
中西医结合临床研究

刘清池 郑博荣 张春丽 刘素平 梁 冰

内容提要 我们采用第二代 EIA 法检测了 82 例再生障碍性贫血(AA)患者血清丙型肝炎病毒抗体(抗 HCV), 结果显示, 输血治疗的 AA 患者抗 HCV 阳性率 69.4%(43/62), 显著高于未输血患者($P < 0.01$), 慢性 AA 与急性 AA 抗 HCV 阳性率无明显差别($P > 0.05$)。AA 患者输血后丙型肝炎(PTHC)发生率 33.9%(21/62), 其中急性 AA 68.8%(11/16), 慢性 AA 21.7%(10/46), 前者显著高于后者($P < 0.01$)。抗 HCV 阳性患者发生 PTHC 组与未发生 PTHC 组输血量、血红蛋白水平、白细胞数的差别无统计学意义。抗 HCV 阳性患者 AA 有效率明显低于抗 HCV 阴性患者($P < 0.05$)。AA 患者发生 PTHC 以急性、黄疸型多见, 合并 PTHC 后易出血、感染。本研究结果表明, PTHC 已成为 AA 的重要合并症, AA 合并 PTHC 采用中西医结合治疗可取得较好疗效。

关键词 再生障碍性贫血 丙型肝炎 输血后 中西医结合疗法

Clinical Study of TCM-WM on Aplastic Anemia Complicated with Hepatitis C Liu Qing-chi, Zheng Bo-rong, Zhang Chun-li, et al *Langfang Institute of Hematology, Hebei(102800)*

The testing kit of second generation for serum anti-HCV was used in 82 cases of aplastic anemia (AA). The results showed that positive rate was 69.4% (43/62) in the patients of AA with transfusion, this was significantly higher than that in the patients of AA without transfusion. There was no difference of anti-HCV antibody positive rate between chronic AA and acute AA ($P > 0.05$), incidence rate of post-transfusion hepatitis C (PTHC) in AA was 33.9%(21/62), among which the incidence rate in acute and chronic AA were 68.8%(11/16) and 21.7%(10/46) respectively ($P < 0.01$). The anti-HCV positive patients were divided into two groups: PTHC and non-PTHC, there was no statistical difference of their transfusion volume, hemoglobin, white blood cell between these groups. Response rate of AA was lower in anti-HCV positive patients than that in negative patients ($P < 0.05$). Acute, icteric PTHC was predominant in patients with AA. The patients with AA complicated with PTHC was liable to bleed and be infected. PTHC has been an important complication in patients with AA. The better response was obtained by TCM-WM therapy in the patients.

Key words aplastic anemia, hepatitis C, post transfusion, TCM-WM therapy

丙型肝炎病毒(HCV)多由输血传播, 再生障碍性贫血(AA)患者常需反复输血, 致 HCV 感染机会增加。我们对 AA 患者输血感染 HCV 发生输血后丙型肝炎(PTHC)、

PTHC 对 AA 的影响、AA 合并 PTHC 的治疗进行了研究。

临床资料

1 对象 选择 1992 年 6 月~1994 年 3 月住院 AA 患者 82 例, 男性 53 例, 女性 29

例, 年龄 8~68 岁, 平均 30.7 岁。其中急性 AA 16 例, 男性 11 例, 女性 5 例, 年龄 33.5 ± 19.0 岁 ($\bar{x} \pm S$, 下同), 病程 4.3 ± 3.1 个月; 慢性 AA 66 例, 男性 42 例, 女性 24 例, 年龄 21.9 ± 13.6 岁, 病程 13.8 ± 22.3 个月。上述病例均符合第 4 届全国再生障碍性贫血学术会议制定的 AA 诊断及分型标准⁽¹⁾, 且在发病前 1 年内无肝炎病史。

2 血清抗 HCV 检测方法 采用第二代 EIA 法, 试剂盒由上海实业科华生物技术有限公司提供, 患者于入院时常规抽血检测抗 HCV 和肝功能 (ALT、TTT、胆红素), 以后每月检测 1 次。以每 200 ml 全血或由 200 ml 全血制成的成分细胞为 1 单位 (u), 统计输血量, 记录肝功能异常者的症状、体征。

3 PTHC 诊断标准 6 个月内有输血史并符合 1990 年全国病毒性肝炎会议修订的丙型肝炎诊断标准⁽²⁾。

4 统计学处理 计量资料用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验。

治 疗 方 法

全部病例均给予中西医结合治疗。

1 AA 的治疗 西药均给以康力龙 2 mg, 每天 3 次口服, 2 个月为 1 个疗程, 少数病例辅以利血生、鲨肝醇治疗。中药均以汤剂口服, 据全国中西医结合血液学会议建议的 AA 辨证分型方案辨证施治。

1.1 肾阳虚型 (8 例) 治以温补肾阳, 益气养血。药用: 人参 6~10 g 黄芪 25 g 仙灵脾 25 g 补骨脂 25 g 当归 10 g 熟地 20 g 鸡血藤 10 g 附子 10 g 肉桂 10 g 肉苁蓉 20 g。水煎 2 次兑匀约 250 ml, 分早晚 2 次温服 (下同)。

1.2 肾阴虚型 (33 例) 治以滋阴补肾, 凉血养血。药用: 元参 25 g 黄芪 25 g 仙鹤草 25 g 麦冬 25 g 天冬 25 g 生地 25 g 地骨皮 25 g 黄柏 10 g 旱莲草 25 g 女贞子 25 g 知母 12 g。

1.3 肾阴阳俱虚型 (41 例) 治以温补肾

阳, 滋阴养血。药用: 补骨脂 25 g 黄精 25 g 仙灵脾 20 g 山茱萸 25 g 太子参 25 g 仙鹤草 25 g 麦冬 25 g 天冬 25 g 生地 20 g 熟地 20 g 当归 10 g 鹿角胶 10 g 阿胶 10 g。

患者贫血症状较重时输注全血或浓缩红细胞, 出血症状明显者于上述方药中酌加三七粉、蒲黄炭、茜草、生龙骨、生牡蛎, 出血严重者输注浓缩血小板, 合并严重感染时输注白细胞。另外, 注意患者的证型变化, 及时调整方药。

2 AA 合并 PTHC 的治疗 合并 PTHC 期间, 据中医辨证, 组方用药侧重 PTHC 兼顾 AA。中医辨证分为两型: (1) 温毒郁肝型 (8 例): 主症为时有发热, 鼻腔、牙龈渗血, 皮肤紫癜, 面色苍白, 乏力, 恶心, 厌食, 胁肋胀满, 肝区叩击痛, 黄疸, 舌质淡, 苔黄腻, 脉虚数。治以清肝凉血, 药用: 羚羊角粉 1.0 g 生地 25 g 丹皮 15 g 茵陈 20 g 代赭石 20 g 柴胡 20 g 金银花 25 g 连翘 25 g 蒲公英 20 g 元参 25 g。(2) 脾虚肝郁型 (13 例): 症见面色苍白, 乏力, 厌食, 恶心, 上腹胀满, 肝区叩击痛, 皮肤紫癜, 便溏, 舌质淡, 苔水滑或薄白, 脉滑。治以健脾疏肝, 药用: 太子参 25 g 黄芪 25 g 陈皮 10 g 当归 10 g 砂仁 12 g 白芍 20 g 柴胡 20 g 黄精 25 g 薏苡仁 20 g 车前子 20 g。煎服法同前述。西药给予支链氨基酸 250 ml 静脉滴注, 每日 1 次, 能量合剂 (10% 葡萄糖 350 ml、50% 葡萄糖 150 ml、10% 氯化钾 10 ml、胰岛素 10 u、三磷酸腺苷 80 mg、辅酶 A 100 u、维生素 C 3.0 g、维生素 B₆ 100 mg) 静脉滴注, 每日 1 次, 10% 葡萄糖 100 ml 加肌苷注射液 0.4 g 静脉滴注, 每日 1 次。上述治疗 14 天为 1 个疗程, 其间对肝功能有影响的药物不用或慎用。

结 果

1 AA 未输血患者与输血患者抗 HCV 阳性率比较 20 例未输血患者中 18 例抗

HCV 阴性, 2 例阳性, 阳性率 10% (2/20), 似高于健康人群 (1.9%)⁽³⁾。62 例输血患者中 19 例抗 HCV 阴性, 43 例阳性, 阳性率 69.4% (43/62), 两者差别有非常显著性意义 ($\chi^2=19.2, P<0.01$)。62 例输血患者中, 抗 HCV 阴性患者输血量 (TV) 13.79 ± 12.56 u 与抗 HCV 阳性患者 TV 21.60 ± 21.50 u 比较, 差别无统计学意义 ($t=1.47, P>0.05$)。慢性 AA 抗 HCV 阳性率 69.6% (32/46), 急性 AA 为 68.8% (11/16), 两者无显著性差异。

2 PTHC 发生率 20 例未输血患者无 1 例发生丙型肝炎, 62 例输血患者中 21 例发生 PTHC (男 17 例, 女 4 例), 占输血 AA 患者的 33.9%。46 例慢性 AA 发生 PTHC 10 例 (21.7%), 16 例急性 AA 发生 PTHC 11 例 (68.8%), 后者 PTHC 发生率显著高于前者 ($\chi^2=11.71, P<0.01$)。抗 HCV 阳性的慢性 AA, PTHC 发生率 31.3% (10/32), 抗 HCV 阳性的急性 AA, PTHC 发生率 100% (11/11)。男性 AA 患者 PTHC 发生率 40.4% (17/42), 高于女性患者 20% (4/20), 但统计学处理无显著性意义。43 例抗 HCV 阳性患者发生 PTHC 组与未发生 PTHC 组 TV、Hb、WBC 的差别无统计学意义 (P 均 >0.05) 见表 1。

表 1 43 例抗 HCV 阳性患者发生 PTHC 组与未发生 PTHC 组 TV、Hb、WBC 比较 ($\bar{x}\pm S$)

	例数	TV (u)	Hb (g/L)	WBC ($\times 10^9/L$)
PTHC	21	32.71 ± 33.98	66.05 ± 13.04	2.36 ± 0.86
无 PTHC	22	18.86 ± 12.34	67.18 ± 18.27	2.70 ± 0.73

21 例 PTHC 患者表现恶心、厌食 21 例,

肝区不适 16 例, 肝区叩击痛 18 例, ALT 升高 21 例, 平均 128.1 ± 58.9 u (正常值 5~25 u), TTT 升高 9 例, 平均 12.7 ± 4.6 u (正常值 2~6 u), 胆红素升高 15 例 (占 71.4%), 平均 60.7 ± 47.76 $\mu\text{mol/L}$, 临床可见黄疸 13 例 (61.9%), 急性肝炎 18 例 (85.7%), 慢性肝炎 3 例 (14.3%)。中医辨证分型, 温毒郁肝型 8 例, 脾虚肝郁型 13 例。临床观察还发现 AA 合并 PTHC 期间, 患者皮肤粘膜出血倾向加重, 易感染。

3 治疗结果 PTHC 疗效判定标准参照第六次全国肝炎会议修订的抗肝炎药物疗效综合评价标准⁽⁴⁾略加修改。显效: 消化道症状消失、肝功能恢复正常保持 3 个月以上, 抗 HVC 阴转。有效: 消化道症状消失、肝功能正常保持 3 个月以上, 抗 HCV 阳性。无效: 未达有效、显效标准。结果: 21 例 PTHC 患者中显效 6 例, 有效 11 例, 无效 4 例。无效 4 例中 2 例为急性 AA, 发生 PTHC 后因合并败血症死亡, 另 2 例转为慢性活动性肝炎。近期总有效率 81% (17/21), 肝功能恢复正常时间 14~42 天 (平均 25.5 ± 7.8 天), 抗 HCV 阴转时间 14~90 天 (平均 64.0 ± 31.2 天)。

AA 疗效判定 按第四届全国 AA 学术会议修订疗效标准⁽¹⁾, 住院治疗满 2 个月纳入疗效统计。16 例急性 AA 中治愈 3 例, 明显进步 1 例, 无效 8 例, 死亡 4 例, 有效率 25%; 66 例慢性 AA; 可供疗效判定 45 例 (其余病例住院不足 2 个月), 治愈 1 例, 缓解 4 例, 明显进步 19 例, 无效 20 例, 死亡 1 例, 有效率 53.3% (24/45), AA 总有效率 45.9% (28/61)。

患者分组与疗效关系 见表 2。

表 2 61 例 AA 患者分组与疗效关系 (例)

	例数	治愈	缓解	明显进步	无效	死亡	有效率 (%)
抗 HCV 阴性	20	1	3	9	4	3	65.0
抗 HCV 阳性	41	3	1	11	24	2	36.6 *
未发生 PTHC	40	1	3	17	16	3	52.5
发生 PTHC	21	3	1	3	12	2	33.3 Δ

注: 与抗 HCV 阴性组比较, * $P<0.05$; 与未发生 PTHC 组比较, $\Delta P>0.05$

21例AA合并PTHC患者AA与PTHC的疗效结果:PTHC显效6例,其AA治愈2例,明显进步1例,无效3例;PTHC有效11例,其AA缓解1例,明显进步2例,无效8例;PTHC无效4例,其AA治愈1例,无效3例。因病例数少,两者疗效关系不清楚。

讨 论

本组输血AA患者抗HCV阳性率高达69.4%,与国内报道反复应用血液制品的血友病患者抗HCV阳性率相近^⑤,PTHC发生率33.9%,提示输血AA患者有较高的HCV感染率和PTHC发生率,PTHC已成为AA的重要合并症,应引起临床的足够重视。

慢性AA与急性AA抗HCV阳性率无明显差异,但急性AA的PTHC发生率显著高于慢性AA($P < 0.01$),感染HCV后PTHC发生率极高(11/11),可能与急性AA免疫机能显著异常、短期内大量输注全血或成分血等因素有关,具体发病机理有待今后探讨。

本组AA患者发生PTHC,以急性、黄疸型多见,似与一般人群丙型肝炎不同,后者以慢性、无黄疸型多见^⑥,提示这可能与AA本身的免疫异常等因素有关。AA患者发生PTHC期间易出血、感染,可能与其肝功能异常加重了出凝血障碍、肝脏解毒功能下降和合并肝炎后加重了其免疫缺陷等因素有关,具体机制有待探讨。

由于AA患者本身的特点,如易出现病情变化、反复输血等给远期疗效的观察与判定带来一定困难,其疗效判定不宜硬搬一般肝炎的疗效标准。本组PTHC患者通过中西医结

合治疗取得近期总有效率81%的较好疗效,提示本治疗方法值得扩展病例观察。

本组AA的总有效率与储榆林等的报道相近^⑦。抗HCV阳性患者AA有效率明显低于抗HCV阴性患者,提示感染HCV对AA的疗效有影响。发生PTHC组AA疗效(33.3%)较未发生PTHC组疗效(52.5%)为低,统计学分析无明显差异,可能与PTHC组病例数相对较少和发生PTHC后予积极的中西医结合治疗有关。

总之,本项研究表明,多次输血的AA有较高的HCV感染率及PTHC发生率,PTHC已成为AA的一个重要合并症,感染HCV对AA治疗会产生不利影响,使患者易出血、感染,使AA有效率降低。AA发生PTHC以急性、黄疸型多见,中西医结合治疗可取得较好的近期疗效。AA与PTHC相互影响的具体机制有待进一步研究。

参 考 文 献

1. 第四届全国再生障碍性贫血学术会议,再生障碍性贫血诊断与疗效标准. 中华血液学杂志 1987; 8(8): 封四, 468.
2. 病毒性肝炎防治方案,病毒性肝炎诊断标准. 中华传染病杂志 1991; 9(1): 54.
3. 斯崇文整理. 第七次全国病毒性肝炎学术会议纪要. 中华内科杂志 1994; 33(4): 224.
4. 病毒性肝炎防治方案——药物疗效评价标准. 中华传染病杂志 1991; 9(1): 59.
5. 孙汉英,刘文励,徐惠珍,等. 血友病患者及家庭成员丙型肝炎病毒感染状况初步研究. 中华内科杂志 1994; 33(5): 329.
6. 庄 辉. 丙型肝炎研究进展. 国外医学·流行病学、传染病分册 1993; 20(6): 253.
7. 储榆林,邵宗鸿,郑以州,等. 110例慢性再生障碍性贫血的疗效分析. 中华血液学杂志 1994; 15(4): 192.

(收稿: 1994-08-15 修回: 1994-12-20)