

慢性特发性血小板减少性紫癜免疫学改变和中医辨证分型与预后关系初步分析

杨宇飞 周霭祥 麻 柔

内容提要 应用 APAAP 桥联酶标技术和双抗夹心 ELISA 法, 测定了 55 例慢性特发性血小板减少性紫癜 (ITP) 患者和 25 名健康对照者外周血 T 淋巴细胞亚群、28 名健康对照者血小板相关抗体 PAIgG、PAIgA、PAIgM 和血浆抗血小板膜糖蛋白 (GP) II b、GP III a、GP Ib 自身抗体; 分析了治疗前上述免疫学改变及中医辨证分型与预后的关系。发现免疫学改变与预后关系密切, 中医证型与预后也有一定关系。提示 ITP 治疗前免疫指标水平及中医证型对于判定预后、指导治疗有一定意义。

关键词 血小板减少性紫癜 淋巴细胞亚群 血小板抗体 中医辨证分型 预后

Preliminary Analysis of Relationship between Immunological Changes and Syndrome Differentiation-Typing in Traditional Chinese Medicine and Prognosis with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Yang Yu-fei, Zhou Ai-xiang, Ma Róu Dept. of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)

In order to study the relationship between the basement immunological changes, TCM Syndrome Differentiation and prognosis, alkaline phosphates antialkaline phosphatase (APAAP) and ELISA assay were used to determine the T lymphocyte subsets, the platelet associated antibody (PAIgG, PAIgA, PAIgM) and plasma antiplatelet-autoantibodies (GP II b, GP III a, GP I b) in 55 chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and 53 healthy subjects as control. The results indicated that the immunological changes was closely related to the prognosis, while the TCM Syndrome Differentiation was also related to it, which denoted that it is significant to investigate both factors in guiding treatment and assessing the prognosis.

Key words thrombocytopenic purpura, lymphocyte subsets, platelet-antibodies, Syndrome Differentiation-Typing of traditional Chinese medicine, prognosis

已公认慢性特发性血小板减少性紫癜 (ITP) 为自身免疫性疾病, 其体液和细胞免疫系统均有明显改变。为探讨 ITP 治疗前免疫学改变及中医辨证分型与预后的关系, 我们进行了有关检测分析。现报告如下。

临床资料

1 病例来源 ITP 患者组共 55 例, 均为 1990 年 5 月~1992 年 2 月我院门诊及住院患者, 男性 19 例, 女性 36 例, 年龄 5~64

岁, 平均 32.7 岁; 病程 1~18 年, 平均 45.5 个月, 均为复治病例。健康对照组 53 名, 为我院工作人员及健康献血者, 男性 26 名, 女性 27 名, 年龄 18~44 岁, 平均 30.1 岁; 血小板计数均 $>100 \times 10^9/L$ 。

2 诊断标准 55 例 ITP 患者均根据 1986 年 12 月首届中华血液学会全国血栓与止血学术会议修订标准⁽¹⁾, 经详细追问病史和查体, 多次化验外周血以及骨髓穿刺和血小板相关抗体检查而确诊。中医辨证分型参考 1984 年全国中医内科学会关于 ITP 分型标准及有关文献标准⁽²⁾, 其中, 血热妄行型 11 例, 气

血两虚型 14 例, 脾肾阳虚型 8 例, 肝肾阴虚型 12 例, 阴阳两虚型 10 例。

观察方法

1 观察方法及指标 全部观察对象均于治疗前、后检测如下免疫学指标: (1) 血小板相关抗体 PAIgG、PAIgA、PAIgM: 采用双抗夹心 ELISA 法, 由南通医学院血液研究室提供单克隆抗体(McAb)及药盒。测定方法详见文献⁽²⁾。(2) 血浆抗血小板膜糖蛋白(GP) II b、III a、I b 自身抗体: 采用双抗夹心 ELISA 法。由苏州医学院血栓室提供 McAb 和药盒。McAbSZ-21、SZ-22、SZ-2 分别识别血小板膜抗原 GP III a、GP II b、GP I b。测定方法详见文献⁽²⁾。(3) T 淋巴细胞亚群: 采用 APAAP 桥联酶标法。由军事医学科学院第三研究所提供药盒及 McAb。McAb: T₁₁(CD₂)、T₄(CD₄)、T₈(CD₈) 分别识别全部 T、Th 和 Ts 细胞。CD₄⁺₈⁺ 双标记阳性细胞测定及计算方法以及其他检测方法见文献⁽²⁾。

2 治疗方法 全部病例均经补肝肾、益气血的养血清瘀汤治疗 3 个月。基本方如下: 炙黄芪、全当归、炒白芍、女贞子、旱莲草、何首乌、补骨脂、巴戟天、炙甘草、山萸肉、生地、熟地、丹参、仙鹤草等, 水煎剂, 每日 1 剂, 每剂 2 煎, 每煎 200 ml, 分早、晚口服, 服药期间停用其他西药, 正在服用泼尼松

者逐渐减量至停药。

3 统计方法 多组样本均数比较采用方差分析, q 检验, 所有数据表达采用平均值±标准误($\bar{x} \pm S\bar{x}$)。

结 果

1 疗效标准 全部病例经系统中医治疗 3 个月后, 根据第二届全国血液学学术会议拟定的 ITP 疗效标准草案⁽¹⁾判定疗效。若血小板无上升而出血症状有所改善, 或者血小板上升 $< 20 \times 10^9/L$ 而出血症状无改善者, 都归于无效之列。

2 T 细胞亚群改变与疗效的关系 见表 1。按照显效→良效→进步→无效顺序, T 细胞亚群改变逐渐加重, 表现如下: (1) 无效组的 CD₄ 低于健康对照组 ($P < 0.01$), 其他 3 个组与对照组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。逐例分析发现, 无效组中 6/7 例 (85.7%) CD₄ $< 32\%$, 而其他 3 个组中 43/48 例 (91.2%) CD₄ $> 32\%$ 。(2) CD₈ 依次增高, 无效组与显效组间差异明显 ($P < 0.01$)。逐例分析发现, 显效组中无 1 例 CD₈ $> 40\%$ 者, 而无效组中 4/7 例 (57%) CD₈ $> 40\%$ 。(3) CD₄/CD₈ 比值顺序降低, 各组间差异显著 ($P < 0.01$), 无效组比值倒置。逐例分析发现, 无效组中的 6/7 (85.7%) CD₄/CD₈ < 1 , 而显效组中 14/18 例 (72.2%) CD₄/CD₈ > 1 。(4) CD₄⁺₈⁺ 双标记阳性细胞未见组间有显著差异。(5) CD₁₁ 仅在显

表 1 55 例 ITP 患者治疗前 T 细胞亚群水平与预后的关系 (% , $\bar{x} \pm S\bar{x}$)

组别	例数	CD ₁₁	CD ₄ (Th)	CD ₈ (Ts)	CD ₄ /CD ₈	CD ₄ ⁺ ₈ ⁺
健康对照	25	64.7±7.8	40.8±5.1	24.3±4.5	1.79±0.45	3.4±2.3
ITP 总	55	66.6±9.4	36.0±8.3 △△▲	38.1±7.4 △△	0.99±0.30 △△	16.3±10.1 △△
显效	18	71.3±8.1 △	38.4±6.2 ▲	29.8±6.2 △△	1.30±0.32 ^^^▲▲	0±7.3 △△
良效	11	67.9±8.1	41.2±8.8 ▲▲	35.9±8.1 △	1.21±0.46 ▲▲▲	15.1±7.2 △△
进步	19	68.8±8.8	37.9±6.9 ▲	40.9±11.6 △△	1.03±0.34 ▲▲▲	17.4±12.2 △△
无效	7	65.4±12.4	31.4±8.7 △△	41.8±8.4 **△△	0.75±0.15 △△	16.3±12.9 △△

注: 与健康对照组比, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$; 与显效组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与无效组比, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$; 下表同

效组增高,与健康对照组比有显著性差异($P<0.05$)。逐例分析发现,18例显效患者 CD_{11} 均 $>56.9\%$,12/18(66.6%) $>72\%$ 。

3 ITP患者治疗前PAIg改变与预后关系 见表2。显效组PAIgM值明显低于良效+进步+无效组($P<0.01$),且与健康对照组无差异($P>0.05$)。经逐例统计发现,18例显效组中仅有2例PAIgM增高($21\text{ ng}/10^7$

血小板和 $43\text{ ng}/10^7$ 血小板)。未发现PAIgG、PAIgA值与预后有关。

4 ITP患者治疗前抗血小板膜糖蛋白IIb、IIIa、Ib自身抗体与预后关系 见表3。在显效组中,此3项自身抗体均无增高;与健康对照组比较无差异($P>0.05$),而在良效+进步+无效组中,此3项指标均增高,与显效组间差异明显($P<0.05$)。逐例统计发现,显

表2 55例ITP患者治疗前PAIg水平与预后的关系 ($\text{ng}/10^7$ 血小板, $\bar{x}\pm S\bar{x}$)

组别	例数	PAIgG	PAIgA	PAIgM
健康对照	28	1.21 ± 0.13	1.11 ± 0.01	1.12 ± 0.11
ITP总	55	$1.67\pm 0.48\triangle\triangle$	$1.44\pm 0.44\triangle\triangle$	$1.32\pm 0.29\triangle\triangle$
显效	18	$1.62\pm 0.48\triangle\triangle$	$1.41\pm 0.40\triangle$	1.19 ± 0.18
良效+进步+无效	37	$1.74\pm 0.63\triangle\triangle$	$1.48\pm 0.48\triangle\triangle$	$1.43\pm 0.44^{**}\triangle\triangle$

注:表内数字均经 $\log(X+10)$ 变量变换

表3 55例ITP患者治疗前血浆抗血小板膜糖蛋白自身抗体水平与预后的关系 ($\%$, $\bar{x}\pm S\bar{x}$)

组别	例数	抗GP II b自身抗体	抗GP III a自身抗体	抗GP I b自身抗体
健康对照	28	72.5 ± 23.2	61.9 ± 29.8	55.9 ± 29.5
ITP总	55	$120.8\pm 93.9\triangle\triangle$	$81.9\pm 76.6\triangle$	$87.2\pm 94.4\triangle$
显效	18	87.6 ± 43.6	61.6 ± 36.2	70.6 ± 38.1
良效+进步+无效	37	$143.7\pm 125.4\triangle\triangle^*$	$101.2\pm 100.3\triangle^*$	$130.1\pm 187.2\triangle^*$

效组中未见有2项自身抗体同时增高病例;单项增高5例。在无效组中,83.3%病例均可见至少1项自身抗体增高。

5 中医辨证分型与预后的关系 见表4。各辨证分型组4级疗效间未发现差异($P>0.05$),但肝肾阴虚和阴阳两虚型均无显效患者。

表4 中医辨证分型与疗效的关系 (例(%))

组别	例数	显效	良效	进步	无效
血热妄行	11	6(54.5)	2(18.2)	2(18.2)	1(9.1)
气血两虚	14	7(50)	4(28.6)	2(14.3)	1(7.2)
脾肾阳虚	8	5(62.5)	1(12.5)	2(25)	0
肝肾阴虚	12	0	2(16.7)	6(50)	4(33.3)
阴阳两虚	10	0	2(20)	7(70)	1(10)

讨 论

在以往的研究报告中我们发现: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,ITP患者的免疫学改变逐渐加重,年龄与病程依次递增,提出此顺序并非疾病传变规律,仅反映了各型病情轻重及治疗难易程度^②。本研究又发现,在相同治疗条件下,按照显效→良效→进步→无效的顺序,T细胞亚群改变逐渐加重,PAIg改变各具特点,并通过逐例分析总结出: $CD_4<32\%$, $CD_8>40\%$, $CD_4/CD_8<1$ 者,疗效不佳;而 $CD_4>32\%$, $CD_8<40\%$, $CD_4/CD_8>1$ 者,往往有较好疗效。虽未发现各辨证分型组与预后统计学差异,但肝肾阴虚型和阴阳两虚型均无显效病例。综合两个研究报告可以看出:以上辨证分型的顺序,既为免疫学改变逐渐加重的顺序,又为预后逐渐欠佳的顺序,提示中医辨证分型和治疗前免疫学改变,可作为ITP判断预后的客观指标,用于指导临床治疗。

ITP为自身免疫性疾病,发病原因不明,

尚无根治手段,西药治疗方法因副作用大,易复发,近年来国内用中医药治疗本病已成为热点。从文献^[3]分析来看,肝肾阴虚型在17篇报告中占36.8%(727例次),阴阳两虚型占4.6%(39例次),针对此两型的有效方剂较少,有效率高的均在前3型,与本研究结论相符。提示此两型为ITP治疗的难点,也是提高疗效的关键证型,建议在进行中医药治疗本病研究中,注意此两型的疗效。

参 考 文 献

1. 杨宇飞,周露祥,麻 柔. 免疫性血小板减少性紫癜的动物模型建立. 中华血液学杂志 1994; 15(3): 160.
2. 杨宇飞,周露祥,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 1993; 13(5): 263.
3. 杨宇飞,周露祥,麻 柔. 免疫性血小板减少性紫癜中医研究进展. 中国中西医结合杂志 1994; 14(11): 699.

(收稿: 1995-01-13 修回: 1995-04-18)

过期妊娠中药引产 80 例分析

康松芳 王爱华 王明夏

过期妊娠是围产儿死亡的常见原因之一。为降低其病死率,我院于1994年1月~1994年9月对>41周妊娠者采用了中药引产法,并对其效果进行了初步分析。现报告如下。

资料与方法

1 研究对象 胎龄>41周,头先露,胎心好,无产兆,胎盘功能>II级,可经阴道分娩者共80例,随机分为2组。第1组36例,孕妇年龄23~30岁,平均26.5岁。胎龄41.1~42周,平均为41.6周,胎盘功能为II~III级。第2组44例,年龄23~30岁,平均26.5岁,胎龄在41.1~42周,平均为41.6周,胎盘功能为II~III级。

2 方法 第1组单纯中药引产:丹参30g 赤芍15g 红花15g 廬虫15g 当归15g 紫草15g 牛膝15g 贯众20g 三棱12g 莪术12g 益母草30g 大黄10g 芒硝6g,每日1剂,早、晚分服,连服3天;第2组同法服上述中药,于第4天行人工剥膜术。

结 果 第2组人工剥膜术后24h发生规律宫缩者为引产成功,否则为失败。第1组停药后3天内发生规律性宫缩者为引产成功。第1组36例,成功24例,成功率为66.7%;第2组44例,成功34例,成功率为77.3%。两组成功率比较 $P>0.05$,差异无显著性。胎头固定者34例,成功28例,成功率82.4%;胎头半固定16例,成功12例,成功率75.0%;胎头浮动者30例,成功12例,成功率仅为

40.0%。前两者与后者比较, P 值分别 <0.01 、 0.05 ,均有显著性差异;而前两者相比较 P 值 >0.05 ,无显著性差异。因胎头浮动者多未行人工剥膜术,故第1、2组未做比较。宫颈评分 ≥ 7 分者引产成功率第1组与第2组分别为77.6%和82.4%,评分 ≤ 6 分者,第1、2组成功率分别为50.3%和61.5%,经统计学处理,各组间均无显著性差异。在引产成功的58例中经阴道分娩48例占82.8%,剖宫产10例占17.2%(其手术原因:4例为胎儿宫内窘迫,2例为原发性宫缩乏力并头盆不称,4例滞产)。新生儿评分均 ≥ 8 分,平均97.2%,无强直宫缩和产后出血者。

讨 论 过期妊娠时胎盘老化,胎盘血流量减少,功能下降,胎儿宫内窘迫及围产儿的病死率相对升高;为能及时终止过期妊娠,消除潜在隐患,我院采用中药引产法。此法组方中丹参、赤芍、三棱、莪术、紫草、廬虫活血祛瘀;红花、牛膝、益母草提高子宫肌肉兴奋性,促进子宫收缩;大黄、芒硝、贯众通里攻下,使大部分孕妇进入产程,及时结束妊娠。经我院临床观察,中药加剥膜术能提高引产成功率;宫颈成熟度对中药引产有促进作用,而胎头浮动者引产成功率明显降低。因此,我们认为引产成功的关键是胎头的高低及宫颈的成熟度。总之,中药引产仅仅是诱发宫缩进入产程,不会引起强直宫缩,它不同于催产素引产须严格控制剂量,严密观察宫缩及胎心变化,但它所需时间较长,还有待于进一步探讨,改进,使之更加完善。

山东省青岛市中西医结合医院(山东 266002)

(收稿: 1994-12-30 修回: 1995-04-18)