

# 调血益髓方和 SSL 方案治疗儿童慢性再生障碍性贫血的对照研究及其作用机理探讨

阎丰书<sup>1</sup> 李贵宾<sup>1</sup> 李凤学<sup>1</sup> 朱爱英<sup>1</sup> 于敏志<sup>1</sup> 张爱华<sup>2</sup>

**内容提要** 目的:为探讨中医药治疗儿童慢性再生障碍性贫血(Chronic Aplastic Anemia, CAA)的有效方法。方法:将 78 例患者分为两组,用调血益髓方(观察组)治疗 48 例,并与用 SSL 方案(对照组)治疗的 30 例进行比较。结果:观察组缓解率、总有效率分别为 52.08% 和 81.25%,明显高于对照组( $P$  均 $<0.05$ );观察组治疗后骨髓造血细胞与非造血细胞比值、巨核细胞数值均高于对照组( $P$  均 $<0.05$ )。结论:调血益髓方能有效地提高儿童 CAA 患者的生存质量。其作用机理可能与促进造血干/祖细胞增殖、调节免疫有关。

**关键词** 慢性再生障碍性贫血 儿童 调血益髓方

**Comparative Study of Applying Tiaoxue Yisui Recipe and SSL Regimen in Treating Infantile Chronic Aplastic Anemia and Analysis of Its Therapeutical Mechanism** YAN Feng-shu, LI Gui-bin, LI Feng-xue, et al *The Second Affiliated Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang (050000)*

**Objective:** To explore the effective method in treating infantile chronic aplastic anemia (ICAA) by using traditional Chinese medicine (TCM). **Methods:** seventy-eight cases of ICAA were observed, 48 of them were treated with Tiaoxue Yisui recipe (treated group), 30 cases were treated with SSL regimen (control group). **Results:** The remission rate and total effective rate in treated group were 52.08% and 81.25% respectively, they were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). After one year treatment the ratio of hemopoietic and non-hemopoietic cells in treated group was higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). The number of megakaryocyte in treated group was more than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Tiaoxue Yisui recipe could improve the quality of the patient's life. The therapeutical mechanism of the Tiaoxue Yisui recipe might promote the proliferation of hemopoietic stem cells and regulate the immune function.

**Key words** chronic aplastic anemia, Children, Tiaoxue Yisui recipe

中药对慢性再生障碍性贫血(Chronic Aplastic Anemia, CAA)生存质量的提高已被公认。CAA 除肾阴阳失调外,尚存在“热毒”因素,致伤精毁髓,血源枯竭<sup>〔1〕</sup>。本研究以平阴阳、调气血、清热毒综合立法组方,进行前瞻性研究,现将结果报告如下。

## 资料与方法

1 临床资料 78 例患者均符合宝鸡会议再障诊断标准<sup>〔2〕</sup>,以 3:2 比例随机分为观察组与对照组。观

察组 48 例,男 31 例,女 17 例;年龄 4.5~14 岁,平均 9.44 岁;病程 2.5 个月~5 年,中位数 4 个月。其中 25 例曾接受过西药非常规治疗。对照组 30 例,男 18 例,女 12 例;年龄 4~14 岁,平均 9.82 岁;病程 2 个月~4.5 年,中位数 3.5 个月。两组对应数值无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。观察组中医辨证分型参考文献<sup>〔3〕</sup>,其中阳虚型 19 例,阴虚型 12 例,阴阳两虚型 17 例。

2 治疗方法 观察组各证型均采用调血益髓方:蚕砂 12~24g 太子参 12g 黄芪 15g 当归 9g 生地 6~12g 熟地 6~12g 阿胶(烔) 12g 枸杞子 15g 仙灵脾 6g 补骨脂 12g 肉苁蓉 9g 女贞子 9g 鸡

1. 河北医科大学第二医院(石家庄 050000); 2. 河北医科大学药学院

血藤 15g 青蒿 6g 栀子 15g 连翘 12g 生大黄 6~12g 卷柏 18g 砂仁 6g。每天 1 剂，水煎服。3 个月为 1 个疗程，共服 2~6 个疗程。对照组常规采用 SSL 方案，即康力龙（广西南宁制药公司生产，批号：9302001，每片 2mg）每天 0.2mg/kg 体重；一叶萩碱（北京市永康制药厂生产，批号：931011，每支：8mg/2ml）8~16mg/d，肌肉注射，连用 1~3 个月；左旋咪唑（济南第三制药厂生产，批号：9402051，每片 25mg）每次 12.5mg，每天 3 次，每周用 3 天停 4 天。为预防药物性肝损害，同时服用肝泰乐（太原红星制药厂生产，批号：930701，每片 50mg）每次 50mg，每天 3 次。两组必要时给予输血、抗感染等支持疗法。

3 观察项目 (1) 每 2 周查 1 次血象，以 4 周内不输血为统计标准，了解外周血三系，包括网织红细胞绝对值 (RC)、中性粒细胞绝对值 (NC) 变化。(2) 治疗后骨髓造血细胞与非造血细胞比值、巨核细胞数值改变。

附表 两组外周血 RC、NC 及骨髓象变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | RC<br>( $\times 10^9/L$ )                                   | NC<br>( $\times 10^9/L$ )                                 | 造血细胞/非造血细胞                                                | 巨核细胞<br>(个/ $2 \sim 3cm^2$ )                                 |
|-------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 观察 疗前 | 18.22 $\pm$ 3.99<br>(48)                                    | 0.90 $\pm$ 0.38<br>(48)                                   | 0.88 $\pm$ 0.61<br>(40)                                   | 1.73 $\pm$ 0.96<br>(40)                                      |
| 疗后    | 35.75 $\pm$ 13.18 $\Delta\Delta\Delta$ <sup>*</sup><br>(48) | 2.29 $\pm$ 1.14 $\Delta\Delta\Delta$ <sup>*</sup><br>(48) | 2.51 $\pm$ 1.52 $\Delta\Delta\Delta$ <sup>*</sup><br>(40) | 19.25 $\pm$ 14.07 $\Delta\Delta\Delta$ <sup>**</sup><br>(40) |
| 对照 疗前 | 17.61 $\pm$ 1.54<br>(30)                                    | 0.97 $\pm$ 0.39<br>(30)                                   | 0.79 $\pm$ 0.52<br>(25)                                   | 1.84 $\pm$ 1.07<br>(25)                                      |
| 疗后    | 29.43 $\pm$ 10.59 $\Delta\Delta\Delta$<br>(30)              | 1.70 $\pm$ 0.80 $\Delta\Delta\Delta$<br>(30)              | 1.61 $\pm$ 1.42 $\Delta$<br>(25)                          | 9.28 $\pm$ 11.21 $\Delta\Delta$<br>(25)                      |

注：与本组疗前比较， $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta\Delta P < 0.01$ ， $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ ；与对照组疗后比较， $^* P < 0.05$ ， $^{**} P < 0.005$ ；( ) 内为例数

观察组治疗后外周血 RC、NC 均高于对照组。骨髓象显示红系、粒系、巨核系逐渐增多，淋巴系及浆细胞、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。

4 中医分型与疗效的关系 观察组中阳虚型、阴虚型、阴阳两虚型总有效率分别为 89.47% (17/19)、66.67% (8/12)、82.35% (14/17)，各证型间无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。3 型缓解率分别为 73.68% (14/19)、33.33% (4/12)、41.18% (7/17)，各证型间差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )，其中阳虚型高于阴虚型、阴阳两虚型 ( $P$  均  $< 0.05$ )，而阴虚型与阴阳两虚型间未见显著性差异 ( $P > 0.05$ )。提示调血益髓方对儿童 CAA 不同证型均有一定治疗作用，以阳虚型较明显。

## 讨 论

再生障碍性贫血是一种发病机理极为复杂、非单一原因可解释的异质性疾病。最近研究表明，CAA 可能是通过自身修复机制，使内在增殖缺陷的造血干细

4 统计方法 采用配对  $t$  检验、方差齐性  $F$  检验后组间  $t$  检验、 $\chi^2$  检验。

## 结 果

1 疗效标准 按宝鸡会议标准<sup>(4)</sup>进行疗效判定。要求达到基本治愈、缓解、明显进步 3 级标准必须 3 个月内不输血。达到前 2 级标准必须分别随访 1 年和 3 个月。

2 治疗结果 观察组缓解率为 52.08% (基本治愈 13 例、缓解 12 例)，对照组为 26.67% (基本治愈 3 例、缓解 5 例)，两组比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。观察组明显进步 14 例，无效 7 例，死亡 2 例。对照组明显进步 10 例，无效 11 例，死亡 1 例。观察组总有效率 81.25% 与对照组 60.00% 相比，差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。

3 两组外周血 RC、NC 及骨髓造血细胞与非造血细胞比值、巨核细胞数值变化 见附表。

胞维持在相对稳定状态，保留部分造血功能<sup>(5)</sup>。但儿童正处于成长发育期，造血机能以及对疾病的反应性与成人不同，因而临床表现不一，或很快缓解，或感染、出血、稳定多次重复，或趋向 SAA-I 型转化。说明儿童 CAA 的发病机理，除肾阴阳失调外，尚有“热毒”因素，二者之间虚实力量的对比，反映出热毒内蕴或热毒施虐不同程度的病理变化。因此，造血干细胞内在增殖缺陷和免疫对病变骨髓损伤的平衡状况，决定着整个病程的演变、经过及其预后<sup>(6)</sup>，也为 CAA 治疗上的“虚不受补”提供了可能的理论依据。但能否证实肾阴阳失调与自身修复机制失衡、“热毒”与免疫介导之间的相关关系，值得探讨。

SSL 方案是目前儿科治疗 CAA 较常用的方法，资料表明，三药联合应用，有效率为 62.9%<sup>(7)</sup>，与本研究结果相符。调血益髓方以平阴阳、调气血、清热毒立法组方，清补结合。方中补肾中药对造血干/祖细胞有良好促进作用。太子参、黄芪、当归等调补气血药可增加 CFU-F、CFU-GM 产率<sup>(8)</sup>。尤其是蚕砂成分中叶

绿素,其结构与 Hb 相似,能参与 Hb 合成、促进 CFU-S、CFU-GM 及骨髓有核细胞的恢复<sup>[9]</sup>。清热药既能抑制免疫反应,又可协同补益药促进造血干细胞增殖<sup>[11,10]</sup>,起双向调节作用。本文研究的结果也表明,调血益髓方能提高儿童 CAA 患者骨髓造血细胞与非造血细胞比值,使外周血象得到改善,且疗效优于 SSL 方案,适用于儿童 CAA 各证型的治疗。其作用机理可能与稳定骨髓自身修复机制、促进造血干/祖细胞增殖、调节免疫有关。确切机理尚待进一步研究。

### 参 考 文 献

1. 刘大同,王冠军,李红科,等.血泉片治疗慢性再障 65 例临床观察与实验研究.第四届全国中西医结合血液病学术会议论文汇编 1995:50.
2. 再生障碍性贫血诊断标准.中华血液学杂志 1987; 8 (8): 封 4.
3. 周蜀祥,谢仁敷,步玉如,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—31.
4. 再生障碍性贫血疗效标准.中华血液学杂志 1987; 8 (8): 468.
5. 郑以洲.再生障碍性贫血造血干/祖细胞缺陷研究进展.中华血液学杂志 1996; 17 (4): 219—221.
6. Catherine N. The Pathophysiology of Aplastic Anemia. Seminars in Hematology 1991; 28 (4): 313—318.
7. 张茂宏,王学永. SSL 方案治疗再生障碍性贫血疗效观察.中华血液学杂志 1988; 9 (2): 66—68.
8. 陈泊,谷德元.中医辨证与西药对照治疗难治性再生障碍性贫血的疗效观察.中医杂志 1993; 34 (4): 225—226.
9. 储榆林.第五届全国再生障碍性贫血学术会议纪要.中华血液学杂志 1991; 12 (3): 160—162.
10. 骆和生.中药与免疫.第 1 版.广东:广东科技出版社, 1987: 126.

(收稿: 1996—08—09 修回: 1997—02—26)

## 甘利欣对肝病治疗前后血浆皮质醇变化及疗效观察

孙慧玲 朱梦飞 王树民 詹鸿鹏 樊必夫 管丽华

甘利欣为强力宁的换代产品,本研究探讨有关甘利欣对血浆皮质醇水平的影响,现报告如下。

**资料与方法** 1995 年 5 月~12 月我科对 46 例肝病患者于甘利欣治疗前后进行血浆皮质醇浓度和疗效的观察。其中男 34 例,女 12 例,年龄 9~57 岁,平均为 36 岁;病程 1 周~15 年;其中急性黄疸型肝炎 (AH) 3 例,慢性迁延型肝炎 (CPH) 3 例,慢性活动型肝炎 (CAH) 36 例,乙型肝炎肝硬化 (LC) 4 例。其临床及病理诊断依据 1990 年上海会议制定的标准(章华础,肖祥熊.肝炎血清标志检测及其临床意义.第 1 版.同济大学出版社,1991: 105—115),其中 22 例经肝组织病理确诊。正常对照组 25 名均为本院健康体检者。全部患者分别于应用甘利欣前 1 日和用药后第 15 日上午 8:00 空腹抽血 3ml,分离血清立即置于低温冰箱-20℃ 备测。正常对照组于患者用药前 1 日同时抽血。受检者无肾上腺、垂体疾病,也未用过糖皮质激素类药物。

甘利欣系由江苏连云港天晴制药厂提供。甘利欣 3 支(每支含甘草酸二铵 50mg)加入 10%葡萄糖溶液中静脉滴注,每日 1 次,连续 15 日。应用英国产 NE1612Y-计数闪烁仪测定,皮质醇药盒由卫生部上海生物制品研究所放免室提供,为双抗体法,并由专人

严格按药盒使用说明书操作。

**结 果** 用药第 15 日各型肝炎患者 ALT 恢复正常 25 例 (54.3%),下降  $>1/2$  但未达正常 16 例 (34.8%),无变化 5 例。AST 恢复正常 21 例 (45.6%),下降  $>1/2$  但未达正常 20 例 (43.5%),无变化 5 例。

经检测正常对照组 (25 例) 血浆皮质醇浓度为  $18.40 \pm 1.17$  ( $\mu\text{g/dl}$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,下同); AH (3 例) 药前为  $17.17 \pm 0.91$ ,药后  $31.80 \pm 5.33$ ; CPH (3 例) 药前为  $22.87 \pm 4.15$ ,药后  $31.57 \pm 5.33$ ; CAH (36 例) 药前为  $16.50 \pm 6.49$ ,药后  $22.52 \pm 7.80$ ; LC (4 例) 药前为  $16.70 \pm 7.14$ ,药后  $30.20 \pm 8.20$ 。各型肝炎患者血浆皮质醇浓度用药后与本组用药前及与正常对照组比较,均有显著性差异,  $P < 0.01$ 。

**讨 论** 甘利欣为中药甘草酸的第 2 代制剂,为强力宁的换代产品,研究表明甘利欣与强力宁同样具有类皮质醇效应。使用甘利欣后,患者血浆皮质醇浓度均比用药前显著升高。这可能由于肝脏内存在类固醇代谢酶— $\Delta^4$ -5 $\beta$  还原酶,而甘草酸的代谢产物甘草次酸与该酶亲和力大于类固醇,致使皮质醇和醛固酮灭活减少,从而血皮质醇水平升高,据报道甘利欣具有较强的抗炎、保护肝细胞及改善肝功能的作用,本组用甘利欣后 ALT 复常率 54.3%,确切机理有待进一步探讨。

(收稿: 1996—04—08 修回: 1996—05—25)