

补髓生血胶囊治疗慢性再生障碍性贫血的临床观察*

孙伟正¹ 王祥麒¹ 袁斌华¹ 孙 凤¹ 马 军² 陈立君² 展昭民² 孙劲晖¹

内容提要 **目的:**探讨补髓生血胶囊治疗慢性再生障碍性贫血的理论依据。**方法:**采用造血细胞培养和流式细胞仪技术,对口服补髓生血胶囊的 35 例患者治疗 4 个月前后的骨髓单个核细胞进行对比观察。**结果:**(1)本品具有恢复造血干/祖细胞膜 IL-3, IL-6, IL-11 受体的作用;(2)补髓生血胶囊的疗效优于西药($P < 0.05$);(3)治疗组中肾阳虚与肾阴虚型治疗前的造血干/祖细胞在 IL-3、IL-6、IL-11 刺激下,其细胞集落产生率和 CD₃₄⁺细胞率有显著性差异($P < 0.05$),治疗后两型相比也有显著性差异($P < 0.05$)。**结论:**本品通过患者体内调控因子使造血干细胞膜受体改变而起治疗作用。

关键词 慢性再生障碍性贫血 补髓生血胶囊 造血干/祖细胞 白细胞介素

Clinical Study on Treatment of Chronic Aplastic Anemia with Busui Shengxue Capsule SUN Wei-zheng, WANG Xiang-qi, YUAN Bin-hua, et al *Department of Hematology, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of TCM, Harbin (150040)*

Objective: To explore into the theoretical basis of Busui Shengxue Capsule (BSSXC) in treating chronic aplastic anemia (CAA). **Methods:** Applying the techniques of cell culture and FACS to observe the bone marrow mononuclear cells of 35 cases CAA before and after treatment. **Results:** (1) BSSXC has the function of restoring the membrane receptors of IL-3, IL-6, IL-11 of hematopoietic stem cell. (2) The treatment effect of BSSXC is better than Western medicine. (3) In treatment group, to stimulate the hematopoietic stem cell with IL-3, IL-6, IL-11, the rate of cell colony forming unit and CD₃₄⁺ cell were obviously different between Yang Deficiency type and Yin Deficiency type before treatment ($P < 0.05$). After treatment the difference between these two types was also obvious ($P < 0.05$). **Conclusion:** BSSXC could improve the membrane receptor of hematopoietic stem cell acted by hematopoietic stimulating factors.

Key words chronic aplastic anemia, Busui Shengxue Capsule, hematopoietic stem cell, progenitor cell, interleukin

我们采用细胞培养和流式细胞仪(FACS)技术,分别利用造血调控因子对造血干细胞的不同影响,观察慢性再生障碍性贫血(简称再障)患者用补髓生血胶囊治疗前后调控因子所作用的造血干细胞膜受体的改变,研究补髓生血胶囊的作用机制,为临床用药提供客观依据。现报告如下。

临床资料

所有患者均为 1993 年 2 月~1994 年 2 月本院住

院再障患者,均符合 1987 年第四届全国再障学术会议制定的诊断标准^[1]。随机将患者分为两组,治疗组 35 例,男 21 例,女 14 例;年龄 12~53 岁,中位年龄 27.6 岁;病程 0.5~8.5 年,平均 3.2 年;骨髓增生程度:Ⅲ级 9 例,Ⅳ级 19 例,Ⅴ级 7 例;将治疗组患者又分肾阴虚型(22 例,腰膝痠软,手足心热,咽干口燥,时发低热,夜间盗汗,足跟疼痛,鼻衄,齿衄或肌衄等症,舌质淡,少苔,脉细或细数);肾阳虚型(13 例,见腰膝冷痛,形寒肢冷,易于感冒,夜尿频多,阳痿滑精,舌质淡白,胖嫩有齿痕,脉弱或沉迟无力)。对照组 15 例,男 9 例,女 6 例;年龄 13~58 岁,中位年龄 29.1 岁;病程 0.4~9 年,平均 3.7 年;骨髓增生程度:Ⅲ级 4 例,Ⅳ级 7 例,Ⅴ级 4 例。另取 15 例非血液病手术患者肋骨

*黑龙江省自然科学基金资助课题(D95020)

1.黑龙江中医药大学附属第一医院血液科(哈尔滨 150040);2.哈尔滨市第一医院血液病研究所

作正常对照组(简称手术组),15 例均来自本院开胸手术患者(其中外伤性膈疝修补术 2 例,法鲁氏三联征矫形术 2 例,支气管成形术 2 例,先天性心脏病室间隔修补术 8 例,房间隔修补术 1 例),男 10 例,女 5 例;年龄 16~52 岁,中位年龄 31.4 岁。

方 法

1 治疗方法 两组再障患者均停用其他治疗再障的药物 2 周后进行观察,治疗组中肾阴虚型服补髓生血 I 号胶囊(含生地、熟地、山萸肉、枸杞子、桑椹子、五味子、首乌、当归、麦冬、丹皮、阿胶、菟丝子、黄芪、红参等);肾阳虚型服补髓生血 II 号胶囊(含仙灵脾、补骨脂、巴戟天、附子、女贞子、怀牛膝、鹿茸、狗脊、红参等),I 号和 II 号胶囊每粒含生药 1.0g(由黑龙江中医药大学附属医院药厂提供),每次服 10 粒,每日 3 次。对照组均使用康力龙(广东开平侨光联合制药厂生产),左旋咪唑(辽宁丹东制药厂生产)和山莨菪碱(齐齐哈尔第二制药厂生产)联合治疗。将片剂研粉,加入淀粉,装入与治疗组相同的胶囊中,每次服 10 粒(每 10 粒相当于康力龙 4mg,左旋咪唑 50mg,山莨菪碱 10mg),每日服 3 次。两组均以两个月为 1 个疗程,服用两个疗程后评定疗效。

2 骨髓细胞分离 参照文献^[2]方法。用注射器抽取 1640 培养液 6ml,经 7 号针头反复冲洗肋骨骨髓细胞。

3 骨髓细胞培养 按文献^[3]方法。治疗组、对照组和手术组骨髓细胞在白细胞介素(IL-3、IL-6、IL-11,药盒为美国哥伦比亚大学免疫室提供)刺激下培养 7~14 天,在高分辨倒置显微镜下计数每毫升造血干/祖细胞(CFU/ml)总数,细胞数大于 20 个为 1 个集落,然后用流式细胞仪(Becton Dik-nson 公司 USA)检测 CD₃₄⁺细胞率(应用 CD₃₄单抗免疫荧光技术检测 CD₃₄⁺细胞率,药盒为美国哥伦比亚大学免疫室提供,按药盒说

明测定)。

4 统计学处理 各组间比较用 q 检测,两组间比较用 t 检验。

结 果

1 疗效标准 按文献^[1]判断。基本治愈:3 个月内不输血,贫血和出血症状消失,Hb 男性达 120g/L,女性达 100g/L,WBC 4×10^9 /L,PLT 达 80×10^9 /L,随访 1 年以上无复发者。缓解:3 个月内不输血,贫血和出血症状消失,Hb 男性达 120g/L,女性达 100g/L,WBC 3.5×10^9 /左右,PLT 也有一定程度增长,随访 3 个月病情稳定或继续进步者。明显进步:贫血和出血症状明显好转,3 个月内不输血,Hb 较治疗前 1 个月内常见值增长 30g/L 以上,并能维持 3 个月以上者。无效:经充分治疗后症状、血象未达到明显进步者。

治疗组中基本治愈 4 例,缓解 14 例,明显进步 12 例,无效 5 例,总有效率为 85.71%。其中肾阳虚型 13 例,基本治愈 3 例,缓解 7 例,明显进步 2 例,无效 1 例,总有效率为 92.3%;肾阴虚型 22 例,基本治愈 1 例,缓解 7 例,明显进步 10 例,无效 4 例,总有效率为 81.82%,两型疗效比较有显著性差异($P < 0.05$)。对照组中基本治愈 0 例,缓解 4 例,明显进步 7 例,无效 4 例,总有效率为 73.33%,与治疗组的总有效率相比差异显著($P < 0.05$)。

2 两组患者治疗前后外周血象比较 见表 1。Hb、WBC、PLT 治疗组治疗后比治疗前均增加($P < 0.01$, $P < 0.05$);治疗组与对照组治疗前比较均无显著性差异;治疗后两组 Hb、WBC 比较有显著性差异($P < 0.05$);治疗组中肾阴虚型与肾阳虚型治疗后进行比较,Hb 有显著性差异($P < 0.05$),WBC、PLT 无显著性差异。

3 各组患者治疗前后骨髓单个核细胞分别加入 IL-3、IL-6、IL-11 后细胞培养情况 见表 2。治疗组和

表 1 两组患者治疗前后及治疗组中医分型外周血象比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数		Hb (g/L)	WBC	PLT
				(×10 ⁹ /L)	
治 疗	35	疗前	53.34 ± 17.86	2.31 ± 0.63	43.30 ± 30.61
		疗后	86.44 ± 22.30 ^{**△}	3.62 ± 0.94 ^{*△}	59.24 ± 30.44 [*]
肾阴虚	22	疗前	51.25 ± 19.74	2.14 ± 0.77	41.98 ± 33.62
		疗后	73.33 ± 24.19 [*]	2.68 ± 0.94	45.44 ± 29.81
肾阳虚	13	疗前	58.78 ± 3.67	2.47 ± 0.96	44.82 ± 31.46
		疗后	96.12 ± 33.22 ^{**△△▲}	3.82 ± 2.23 ^{*△}	59.24 ± 22.37 ^{*△}
对 照	15	疗前	51.71 ± 11.73	1.92 ± 0.38	40.47 ± 30.55
		疗后	70.19 ± 22.11 [*]	2.22 ± 0.78	40.94 ± 30.47

注:与本组疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$;与肾阴虚同期比较, $^{\Delta}P < 0.01$

表 2 各组患者治疗前后骨髓细胞加入白细胞介素后细胞集落数和 CD₃₄⁺细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	细胞集落数(个)			CD ₃₄ ⁺ 细胞(%)			
		IL-3	IL-6	IL-11	IL-3	IL-6	IL-11	
治疗	35	疗前	36.43±8.85**	12.25±4.60**	16.85±6.73**	8.20±2.73**	3.02±1.05**	4.05±1.38**
		疗后	88.72±32.50▲▲▲	30.74±12.90▲▲	56.98±23.31▲▲▲	29.90±7.51▲▲▲	13.40±2.86▲▲	19.24±5.58▲▲
阴虚	22	疗前	26.68±10.20**	7.98±1.20**	13.11±4.80**	6.34±3.43**	2.88±0.94**	3.57±1.12**
		疗后	69.28±46.50*△	22.65±12.70*△	49.84±17.50*△	20.09±10.07*△	6.87±3.76*△	16.25±4.46*△
阳虚	13	疗前	49.34±13.65**○	20.05±3.31**○	28.30±5.77**○	13.29±4.30**○	6.72±2.25**○	6.85±2.18**○
		疗后	100.32±39.52▲▲▲○	35.57±10.83▲▲▲○	68.12±25.30▲▲▲○	33.44±15.76▲▲▲○	15.78±2.85▲▲○	22.89±9.01▲▲○
对照	15	疗前	25.86±9.31**	10.12±2.74**	17.07±6.55**	7.43±3.89**	4.37±2.81**	6.41±2.45**
		疗后	66.45±21.70*△	22.05±10.52*△	48.75±17.81*△	18.74±10.38*	8.47±3.33*	14.25±5.61*
手术	15		102.31±38.60	36.98±15.60	70.86±26.20	32.75±10.56	15.26±9.43	24.30±4.11

注:与手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组疗前比较,△ $P < 0.05$,▲ $P < 0.01$;与对照组疗后比较,▲ $P < 0.05$;与阴虚组同期比较,○ $P < 0.05$

对照组治疗前与手术组比较,造血干细胞集落数减少($P < 0.01$);治疗组治疗后造血干细胞集落数增加,与本组治疗前比较,有显著性差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),与对照组治疗后比较,也有显著性差异($P < 0.05$);治疗组中的肾阳虚型和肾阴虚型治疗前后对比,均有显著性差异($P < 0.05$);肾阴虚型治疗后与手术组比较,仍有显著性差异($P < 0.05$);而肾阳虚型治疗后与手术组比较,无显著性差异。

4 各组患者治疗前后骨髓单个核细胞加白细胞介素刺激培养后 CD₃₄⁺细胞百分率比较 见表 2。治疗组和对照组治疗前 CD₃₄⁺细胞减少,与手术组比较差异显著($P < 0.01$);治疗组治疗后与治疗前比较,CD₃₄⁺细胞增加($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);与对照组治疗后比较,有显著性差异($P < 0.05$);肾阳虚型治疗后与手术组接近;与对照组治疗后比较,有显著性差异($P < 0.05$);肾阳虚和肾阴虚型治疗前后对比,均有显著性差异($P < 0.05$)。

讨 论

有人认为,化学、电离辐射、病毒和生物因素等原因,均可造成造血干/祖细胞内部结构变化,或膜受体损伤,或抑制膜受体的表达,导致信息传导障碍,使 IL-3、IL-6、IL-11 等刺激因子不能发挥其正常的刺激作用,进而引起造血干/祖细胞的增殖同分化和更新复制功能障碍或迟缓^[4,5]。我们采用补肾方法治疗慢性再障,取得较好的疗效。本实验结果表明,补肾中药不仅有调节免疫紊乱和改善微环境损伤的作用,而且还通过修复膜受体的损伤,恢复膜受体的功能而起到治疗作用。

慢性再障的肾阳虚型疗效优于肾阴虚型,并且肾

阴虚型的病情较重,预后较差。一些研究结果表明,无论从免疫、内分泌,还是造血细胞培养角度,肾阴虚型患者的功能紊乱及免疫抑制状态均甚于肾阳虚型患者^[6,7],本结果也证实了这一点。笔者认为两者之间的差异可能是肾阴虚型患者存在着更为严重的器质性病变,肾阳虚型患者仅仅是膜受体的轻微损伤,或被其他病理因素所抑制。有关这一点,在一定程度上为“阳虚易治,阴虚难调”的中医理论提供了依据。

参 考 文 献

1. 张之南主编. 血液病诊断及疗效标准. 第 1 版. 天津: 天津科学技术出版社, 1994: 31—34.
2. 李梅生, 邢佩雷. 正常人骨髓前红系祖细胞(BFU-E)体外培养的实验观察. 中华血液学杂志 1987; 8(7): 197—201.
3. Stanley ER, Metoalf D, Marize JS. Standardized bioassay for bone marrow colony stimulating factor in human urine; levels in normal man. J Lab Clin Med 1972; 79: 657—662.
4. Sawad K, Sato N, Tarumi T, et al. Proliferation and differentiation of myelodysplastic CD₃₄⁺ cell in serum free. Medium response to individual colony-stimulating factors. Br J Haematol 1993; 83: 349—357.
5. Amano Y, Koike K, Nakahath T, et al. Stem cell factor enhances the growth of primitive erythroid progenitors to a greater extent than interleukin-3 in patients with aplastic anemia. Br J Haematol 1993; 85: 663—671.
6. 孙伟正, 曲佳丽, 姚洪义. 慢性再生障碍性贫血中医辨证治疗和免疫、骨髓造血祖细胞关系的研究. 中医药信息 1994; 3(3): 39—43.
7. 麻 柔, 周霁祥, 郑金福, 等. 慢性再生障碍性贫血患者外周血 T 淋巴细胞亚群改变与中医分型的关系. 中国中西医结合杂志 1992; 12(3): 142—144.

(收稿: 1996-01-11 修回: 1996-12-20)