

益肾生血片为主治疗再生障碍性贫血的临床研究

周霭祥 王天恩 杨经敏 麻 柔 杨 留 邓成珊 王 奎 郑金福 刘 锋
王忠芬 胡乃平 胡晓梅 李惠荣 王展翔 许勇钢

内容提要 目的:研究益肾生血片治疗再生障碍性贫血(简称再障)的临床疗效。方法:治疗组 106 例用益肾生血片治疗,对照组 36 例用人参归脾丸治疗,并观察两组治疗前后末梢血象和骨髓象的变化及益肾生血片的毒副作用。结果:治疗组及对照组的基本治愈率、缓解率、总有效率分别为 23.6%、36.8%、82.1% 及 11.1%、22.2%、58.3%,经统计学处理有显著性差异($P<0.05$ 及 $P<0.001$),治疗组的疗效明显优于对照组。通过随访,治疗组中自发病至随访时间最长 1 例为 18 年 4 个月,可见远期疗效是可喜的。临床观察中未发现益肾生血片有明显毒副作用。结论:益肾生血片治疗再障安全有效,有开发应用前景。

关键词 益肾生血片 再生障碍性贫血 临床研究

Clinical Study on Treatment of Aplastic Anemia Mainly with Yishen Shengxue Tablet Zhou Aixiang, Wang Tianen, Yang Jingmin, et al Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)

Objective: To assess the clinical effects of Yishen Shengxue tablet (YSSXT) on aplastic anemia. **Methods:** All patients were divided into two groups by simple randomized methods, 106 patients of the treatment group were treated with YSSXT, 36 patients of the control groups were treated with Renshen Guipi Pill (RSGPP). Peripheral blood and bone marrow of the two groups of patients were measured before and after treatment. The toxicity and side effects of YSSXT were also observed. **Results:** The basal cure rate, remission rate, toatal effective rate of the treatment and control groups were 23.6%, 36.8%, 82.1% and 11.1%, 22.2%, 58.3% respectively. There was significant difference between the two groups ($P<0.05$ and $P<0.001$). The effect of treatment group was obviously better than that of control group. Follow up study showed that from onset of the disease to follow up time in the treatment group, the longest one was 18 years 4 months, so the long-term curative effect is promising. During the period of clinical observation, no obvious side effect and toxicity of YSSXT were found. **Conclusion:** YSSXT is an effective and safe drug in treating aplastic anemia. It has a good prospect and application.

Key words Yishen Shengxue tablet, aplastic anemia, clinical study

我室自 1986 年 9 月~1994 年 9 月,在既往治疗再生障碍性贫血(简称再障)有效方剂大菟丝子饮基础上加以改进,制成益肾生血片,治疗再障 106 例,疗效较好,现总结如下。

临 床 资 料

全部病例随机分成益肾生血片治疗组(治疗组)及人参归脾丸对照组(对照组)。治疗组 106 例,男 60

例,女 46 例;年龄 4~65 岁,平均 28.9 岁;按 Camitta 的标准^[1],其中有重型再障 13 例(其中包括急性再障 SAA I 型和慢性重型再障 SAA II 型),轻型 93 例,病程 18~36 个月,平均 29.7 个月;初治 13 例,复治 93 例;原发 60 例,继发 46 例;住院 75 例,门诊 31 例。对照组 36 例,住院 25 例,门诊 11 例。治疗组肾阴虚型 43 例,肾阳虚型 22 例,肾阴阳两虚型 41 例;对照组分别为 11 例、13 例、12 例。两组在重型、普通型比例,年龄,性别,病程,初、复治及反映病情轻重的血象、骨髓象等方面均有可比性($P>0.05$)。

诊断标准:两组病例均符合 1987 年第四届全国再障学术会议修订的诊断标准⁽¹⁾。辨证分型参照 1989 年全国中西医结合血液病学术讨论会提出的标准⁽²⁾。

治 疗 方 法

1 治疗方法 治疗组患者均服用益肾生血片(由熟地 200g 补骨脂 100g 黄芪 200g 当归 100g 旱莲草 100g 仙鹤草 200g 等中药组成,水煎后提取压片,每片 0.5g,含生药量 1.79g)。剂量:成人每次 4~6 片,每日服 3 次;儿童酌减。84 例合用西药,以康力隆(广西南宁制药企业集团公司生产)为主,每次 2mg,每日 3 次。对照组患者均服用人参归脾丸(主要成分:人参、白术、黄芪、当归、龙眼肉等),剂量:成人每次 2 丸,每日服 3 次;儿童酌减。31 例合用西药,以康力隆为主,每次 2mg,每日 3 次。两组均以 3 个月为 1 个疗程,两组共 121 例患者连续用药 2 个疗程以上。

2 观察指标及方法

2.1 血象上升所需时间 选择治疗组中有效病例,观察血红蛋白(Hb)上升达 100g/L 以上、白细胞(WBC)上升达 $4 \times 10^9/L$ 、血小板(PLT)上升达 $50 \times 10^9/L$ 以上分别所需时间。

2.2 骨髓象变化 观察治疗前后骨髓象的改变。

2.3 骨髓造血细胞超微结构的观察 用透射电镜观察。

2.4 T 淋巴细胞亚群变化 用桥联法测定⁽³⁾。

2.5 血清睾酮(Ts)、雌二醇(E₂)测定 用放射免疫法,按试剂盒说明书方法操作。

2.6 血清微量元素的变化 用 AA-670 型(岛津)原子吸收分光光度计测定微量元素铁、铜、锌、钙的变化^(4,5)。

2.7 T₃、T₄、及免疫球蛋白的变化 用放射免疫法⁽⁶⁾。

结 果

1 疗效标准 按 1987 年第四届全国再障学术会议制定的疗效标准⁽¹⁾。

2 临床疗效 见表 1。治疗组基本治愈、缓解及总有效率均明显优于对照组($P < 0.05$ 及 $P < 0.001$)。

治疗组有效的 87 例中,单用中药治疗者 18 例,均为轻型再障,重型再障均中西药合用。对照组有效的 21 例中,单用中药治疗者 5 例,也均为轻型,重型再障均中西药合用。

3 血象上升所需时间 治疗组中有效病例 87 例分析,Hb 上升平均需 6.41 个月,WBC 上升平均需 7.78 个月,PLT 上升平均需 8.48 个月,可见血象上升缓慢,疗程长,一般需治疗 0.5 年以上,才能见到明显的疗效。

4 骨髓象变化 治疗组有效病例,治疗前后均有骨髓检查者 45 例,增生活跃以上者,治疗前有 10 例,治疗后增至 38 例;增生低下者,治疗前 25 例,治疗后减至 7 例;增生重度低下者治疗前 10 例,治疗后为 0,说明经过益肾生血片等治疗,骨髓增生程度也有明显好转。

5 骨髓造血细胞超微结构的观察 选择治疗组 12 例住院患者,用透射电镜观察到,骨髓粒、红造血细胞在治疗前有细胞核发育障碍,胞浆细胞器功能异常,红系统各阶段细胞膜畸形等细胞生长不良、功能障碍、退变破坏等现象,有的出现空泡;粒细胞核浆发育不平衡,核膜间腔扩张,核膜模糊或断裂。治疗后基本治愈及缓解者,红细胞呈明显增生活跃状态,原有的病理改变已不明显;明显进步患者,原有的病理改变减轻,以线粒体和胞核的恢复较快。骨髓造血细胞病理改变积分比较,骨髓粒、红细胞治疗后较治疗前明显改善,积分显著下降($P < 0.001$)。

表 1 两组临床疗效的比较 [例(%)]

组别	例数	基本治愈	缓解	明显进步	无效	总有效
治疗	106	25(23.6)*	39(36.8)*	23(21.7)	19(17.9)	87(82.1)**
对照	36	4(11.1)	8(22.2)	9(25.0)	15(41.7)	21(58.3)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.001$

表 2 治疗组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

	例数	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈
治疗前	22	66.8 ± 13.5	39.9 ± 9.2	42.1 ± 7.5 ^{△△}	0.97 ± 0.28 ^{△△}
治疗后	22	62.3 ± 14.1	44.5 ± 11.2	37.6 ± 7.9*	1.22 ± 0.37** [△]
正常值		64.1 ± 7.8	40.8 ± 5.1	24.3 ± 4.5	1.80 ± 0.50

注:与治疗前比较* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与正常值比较,[△] $P < 0.01$,^{△△} $P < 0.001$;正常值来自本院血液病实验室

6 治疗组淋巴细胞亚群变化 见表 2。22 例再障患者治疗前 CD_3 和 CD_4 细胞与正常值比较无显著性差异, 治疗后也无明显变化; 而 CD_8 细胞在治疗前比正常值有明显升高 ($P < 0.001$), 治疗后则有明显下降 ($P < 0.05$); CD_4/CD_8 治疗前比正常值明显降低 ($P < 0.001$), 治疗后有明显上升 ($P < 0.01$)。本组治疗后 CD_8 明显下降, 有解除造血抑制作用, 有利于造血恢复, 提示益肾生血片有免疫调节作用。

7 治疗组 T_s 、 E_2 治疗前后的变化 11 例男性患者, 治疗前 T_s ($9.34 \pm 7.59 \text{ nmol/L}$) 比正常值 ($18.10 \pm 4.40 \text{ nmol/L}$) 明显降低, 治疗后有所上升 ($14.20 \pm 7.78 \text{ nmol/L}$, $P < 0.01$)。 E_2 治疗前后均高于正常值, 且治疗前后比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。10 例女性患者治疗前 T_s ($3.86 \pm 1.76 \text{ nmol/L}$) 均高于正常值 ($1.07 \pm 0.10 \text{ nmol/L}$), 可能与复治病例用雄性激素有关; 治疗后有所上升 ($5.58 \pm 2.46 \text{ nmol/L}$, $P < 0.05$)。 E_2 治疗前后均在正常范围, 治疗前后比较无明显差异 ($P > 0.05$)。

8 治疗组治疗前后血清微量元素的变化 治疗组有 13 例治疗前后做了微量元素的检查, 发现血清铁在正常范围; 血清铜增高 ($1.05 \pm 0.14 \text{ ppm}$, 正常值 $0.98 \sim 0.30 \text{ ppm}$), 治疗后下降 ($0.87 \pm 0.17 \text{ ppm}$, $P < 0.05$); 血清锌治疗前较低 ($0.66 \pm 0.17 \text{ ppm}$, 正常值 $1.00 \pm 0.30 \text{ ppm}$), 治疗后上升 ($0.96 \pm 0.28 \text{ ppm}$, $P < 0.01$); 血清钙治疗前后均属正常。

9 治疗组 T_3 、 T_4 及免疫球蛋白变化 治疗前后未见显著性差异 ($P > 0.05$)。

10 远期随访 治疗组随访到 73 例, 离院至随访时间为 3~85 个月, 平均 39.7 个月, 随访结果说明, 经过原方法继续治疗, 有 7 例出院时的无效病例, 治疗后提高了疗效, 甚至有的达到基本治愈。可见疗效与疗程有关。有 6 例疗效等级下降, 分析原因与过早停药、未巩固治疗、感冒发热、错用影响造血系统的药物等因素有关。自发病到随访时间为 12~220 个月, 平均 73.1 个月; 最长 1 例为 220 个月 (18 年 4 个月), 已停药, 仍健康生存, 上班工作。

11 毒副反应 住院患者治疗前后都作了肝、肾功能及心电图等检查, 服康力隆者常有 ALT 升高, 停药并加用保肝药, ALT 逐渐恢复正常, 其他指标均无改变。单用益肾生血片治疗者, 肝肾功能及心电图检查均无异常改变。说明益肾生血片安全, 无毒副作用。

讨 论

1 再障相当于中医学中的“血虚”、“虚劳”、“血

证”等范畴, 是骨髓造血机能衰竭的疾病。中医理论认为肾主骨、生髓、藏精, 血为精所化, 这就为治疗再障要从补肾着手提供了理论依据。益肾生血片由补肾药为主组成, 符合中医理论。

2 关于益肾生血片的疗效, 可从下列几点说明: (1) 由于再障治疗难度大, 疗程长, 为了提高疗效, 缩短疗程, 虽然部分病例与西药合用, 但设有条件相同的对照组, 结果证明治疗组的基本治愈率、缓解率及总有效率, 均明显优于对照组; (2) 治疗组有效病例中有 18 例为单用益肾生血片治疗者, 其中基本治愈及缓解 9 例, 明显进步 9 例; (3) 对照组有效病例中有 5 例为单用人参归脾丸治疗者, 其中基本治愈及缓解 4 例, 明显进步 1 例, 说明人参归脾丸治疗再障有效, 可作为对照药。

3 益肾生血片的疗效机理可能是多方面的: (1) 实验研究表明, 益肾生血片能促进多向性造血干细胞 (CFU-S)、粒系祖细胞 (CFU-C) 和红系祖细胞 (CFU-E) 的生长, 这可能是主要机理。 (2) 再障患者常有免疫缺陷, 表现在 T 细胞亚群的变化, 即辅助性 T 细胞 (CD_4) 减少, 抑制性 T 细胞 (CD_8) 增多, 所以 CD_4/CD_8 倒置。临床研究表明益肾生血片组治疗后 CD_8 下降, CD_4/CD_8 比值失衡恢复, 说明有免疫调节作用。 (3) 雄性激素与造血有密切关系, 再障患者血清雄激素水平下降, 治疗后雄激素水平提高, 有利于造血。

4 根据动物实验, 益肾生血片还能提高小鼠巨噬细胞的吞噬能力和抗感染能力, 可以解释临床观察到有些重型患者 $WBC < 2.5 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $< 30\%$, 患者在无隔离的环境中, 没有或很少发生感染; 益肾生血片还能提高小鼠的耐缺氧能力, 这可以解释一些重型患者 $Hb < 50g/L$, 依旧活动自如, 生活自理, 这些可能与长期服用益肾生血片有一定关系。

5 关于微量元素的变化 治疗组部分病例测定了治疗前后血清中的微量元素, 发现血清铜治疗前升高, 这与其他报道一致^(4,5)。铜为红细胞生成所必需, 再障患者骨髓造血功能衰竭, 对铜的利用能力减低, 因而血清铜增多, 治疗后随着造血功能恢复, 铜利用增加, 致使血清铜下降。血清铁与镁均在正常范围, 这与再障患者血清铁增高不一致, 部分患者出血使铁丢失有关。本组患者血清锌降低, 与既往报告一致^(3,4)。

(我院庄杰盾、姚宝森、杨宇飞等同志均参加本课题的临床研究工作)

参 考 文 献

1. 张之南主编. 血液病诊断及疗效标准. 北京: 科学出版社, 1998: 34—36.

2. 陈贵廷, 杨思澍主编. 实用中西医结合诊断治疗学. 北京: 中国医药出版社, 1991: 556—557.
3. 邓成珊, 周露祥主编. 当代中西医结合血液病学. 北京: 中国医药科技出版社, 1997: 648.
4. 徐开林, 张春源, 翁维权, 等. 再生障碍性贫血血清铜及红细胞内铜含量的变化及其意义. 中华血液学杂志 1991; 12(5): 232—233.

5. 赵子义, 芦景贤, 温广平, 等. 慢性再生障碍性贫血头发中钙、镁、铁、锌、铜含量的初步观察. 中华血液学杂志 1992; 13(10): 538—539.
6. 李振甲, 韩春生, 王建勋主编. 实用放射免疫法. 北京: 科学技术文献出版社, 1989: 278—283, 292—296, 300—309.

(收稿: 1998-04-22 修回: 1998-07-22)

中西医结合治疗新生儿高胆红素血症 20 例

崔晓艾

我们于 1993 年 2 月~1997 年 12 月应用鲁米那联合茵栀黄注射液治疗新生儿高胆红素血症, 取得较满意疗效, 现报道如下。

临床资料 40 例均为我院儿科住院患儿, 诊断标准: 依据《实用新生儿学》(金汉珍, 黄德珉, 官希吉, 北京: 人民卫生出版社, 1990: 148) 有关标准。随机分为治疗组和对照组。治疗组 20 例中, 男性 16 例, 女性 4 例; 37~42 周足月儿体重 2500~4000g 者 14 例, 35~37 周早产儿体重小于 2500g 者 6 例; 年龄 2~14 天者 12 例, 15~28 天者 8 例, 平均 16.5 天; 病程 2~25 天, 平均 15.5 天。对照组 20 例中, 男性 14 例, 女性 6 例; 37~42 周足月儿体重 2500~4000g 者 16 例, 35~37 周早产儿体重小于 2500g 者 4 例; 年龄 2~14 天者 13 例, 15~28 天者 7 例, 平均 15.5 天; 病程 2~27 天, 平均 18 天。两组患儿无畸形, 均有颜面、颈、躯干及四肢黄染。两组患儿中合并呼吸道感染者治疗组 5 例, 对照组 6 例; 合并腹泻者治疗组 6 例, 对照组 4 例。

治疗方法 治疗组: 用鲁米那 $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 水稀释后分 2~3 次口服, 茵栀黄注射液(每支 10ml, 含黄芩甙 200mg, 茵陈提取物 60mg, 栀子提取物 32mg。北京第四制药厂生产, 批号 960902) $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 加入 10% 葡萄糖注射液 50ml 静脉滴注。对照组: 鲁米那 $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 用水稀释后分 2~3 次口服, 4 例(总胆红素 $> 350\mu\text{mol/L}$, 合并呼吸道感染体温高于 39.5°C) 加用地塞米松注射液 $0.5\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注。两组患儿均 7 天为 1 个疗程。对两组合并症的治疗均选用氨苄青霉素(石家庄第二制药厂, 批号 960705A) $100\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 加入生理盐水, 分两次静脉滴注; 若青霉素过

敏者, 可选用头孢唑啉钠(山东济南齐鲁制药厂, 批号 96100714) $100\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 加入 5% 葡萄糖溶液分 2 次静脉滴注。

结果 疗效评定标准: 经治疗血清胆红素 $< 17.1\mu\text{mol/L}$, 黄疸 3~5 天消退为显效; 血清胆红素 $< 17.1\mu\text{mol/L}$, 黄疸 5~7 天消退为有效; 血清胆红素 $> 17.1\mu\text{mol/L}$, 黄疸无消退为无效。结果: 治疗组显效 15 例占 75%, 有效 5 例占 25%。对照组显效 5 例占 25%, 有效 12 例占 60%, 无效 3 例占 15%。两组总有效率分别为 100% 与 87%, 有显著性差异 ($P < 0.01$)。两组治疗前后血胆红素的比较, 见表 1。

表 1 两组治疗前后血胆红素测定值比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		总胆红素	结合胆红素
治疗	20	疗前	309.3 ± 30.1	72.3 ± 4.1
		疗后	$8.8 \pm 5.0^*$	$2.8 \pm 0.3^*$
对照	20	疗前	301.5 ± 35.3	68.2 ± 7.2
		疗后	14.4 ± 6.2	3.0 ± 0.5

注: 与对照组疗后比较, $* P < 0.05$

讨论 中医学认为新生儿高胆红素血症多属阳黄范畴, 是由湿、热、毒郁结血分所致, 治疗以清热利湿、凉血解毒为主。茵栀黄注射液中含有茵陈、栀子和黄芩三种成分, 具有清热利湿、疏肝退黄解毒, 改善肝内微循环和促进胆汁排泄的作用较强, 并在临床治疗过程中未发现明显副作用。西药鲁米那可加速胆红素在肝细胞中的转化结合, 使肝细胞排泄胆红素增加, 两药联合使用, 可发挥协同作用, 使药效增强, 尤其早期联合治疗新生儿高胆红素血症, 可明显提高疗效, 缩短病程, 预防和减少新生儿胆红素脑病的发生。

(收稿: 1998-03-03 修回: 1998-06-10)