

扶正祛邪丹治疗骨髓增生异常综合征的临床及实验研究*

王展翔 麻 柔 郑金福 杨经敏 刘 锋 许勇钢 杨 留

胡乃平 王忠芬 胡晓梅 李 柳 王天恩 周霭祥

内容提要 目的:研究扶正祛邪丹对骨髓增生异常综合征(MDS)的疗效与作用机理。方法:用扶正祛邪丹为主治疗 MDS 患者 33 例,观察血象、骨髓象、骨髓病理切片及免疫学的变化;用干细胞培养法观察扶正祛邪丹对 BALB/C 小鼠骨髓造血干细胞增殖的影响。结果:临床患者基本缓解率 24.24%,总有效率 72.72%。实验研究发现扶正祛邪丹对骨髓红系造血干细胞有明显促进作用。结论:扶正祛邪丹对 MDS 的难治性贫血疗效较好,可能是通过促进红系造血干细胞增殖实现的。

关键词 扶正祛邪丹 骨髓增生异常综合征 骨髓红系造血干细胞

Clinical and Experimental Study on the Treatment of Myelodysplastic Syndromes with Fuzheng Quxie Tablet
Wang Zhanxiang, Ma Rou, Zheng Jinfu, et al *Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)*

Objective: To study the mechanism of Fuzheng Quxie Tablet (FZQXT) in treating myelodysplastic syndromes (MDS). **Methods:** Thirty-three cases of MDS were treated with FZQXT, changes of peripheral blood cells, morphology of bone marrow smear, bone marrow pathology and immunology were monitored before and after treatment. The effects of FZQXT on hematopoietic stem cells of mice were also observed. **Results:** The remission rate and total effective rate were 24.24% and 72.72% respectively. FZQXT had obvious effect in promoting the proliferation of colony forming unit-erythrocytes (CFU-E). **Conclusion:** The beneficial effect of FZQXT in treating refractory anemia might be reached through promoting the proliferation of erythrocytic hematopoietic stem cells.

Key words Fuzheng Quxie Tablet, myelodysplastic syndromes, colony forming unit-erythrocyte

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic Syndromes, MDS)是起源于造血干细胞水平的恶性克隆性疾病,主要由于骨髓病态造血导致外周血红细胞、白细胞和血小板不同程度降低,临床表现为贫血、出血和感染,其中大部分将最终转变为急性白血病。目前对该病的治疗尚缺乏疗效肯定的办法,主张以综合治疗为主。我们在既往辨证治疗的基础上,自 1993 年起以扶正祛邪丹为主治疗 MDS 33 例,结果报告如下。

临 床 研 究

1 临床资料 诊断按国内统一标准⁽¹⁾。33 例 MDS 患者全部为住院患者,其中男性 23 例,女性 10 例;年龄 9~71 岁,平均 50 岁,病程 2~46 个月,平均 11 个月。难治性贫血(RA)14 例,RA 伴有原始细胞增

多(RAEB)14 例,转变中的 RAEB(RAEBt)5 例。既往有巨幼细胞贫血病史 3 例,增生性贫血病史 2 例,原发性血小板减少性紫癜病史 2 例,单纯血小板减少 1 例。入院时血红蛋白(Hb)为 (64.5 ± 20.8) g/L,白细胞(WBC)为 $(29.2 \pm 17.5) \times 10^9$ /L,血小板(Plt)为 $(41.5 \pm 23.4) \times 10^9$ /L。

中医辨证:均表现为头晕,乏力,气短,面色苍白,8 例伴有皮肤紫暗,10 例舌有瘀斑,13 例舌苔白腻,2 例舌苔黄腻。辨证属气血亏虚,瘀瘀内停。

2 方法

2.1 治疗方法 均服用扶正祛邪丹(西苑医院制剂室提供,主要由人参、黄芪、当归、何首乌、夏枯草等组成,人参研末,余药水提 3 次浓缩的得稠膏与人参面混匀压片,0.5g/片),每次 6 片,每日 3 次,3 个月为 1 个疗程,一般服用 2~4 个疗程。其中 RA 9 例合并用康力龙 2mg,每天 3 次,30 天为 1 个疗程;RAEB 及 RAEBt 合并维甲酸 20mg,每天 3 次,20 天为 1 个疗

* 国家中医药管理局青年基金资助课题(No. 93043)

中国中医研究院西苑医院血液科,全国中医血液病医疗中心(北京 100091)

程;或小剂量阿糖胞苷 25mg,皮下注射,14 天为 1 个疗程;其中 3 例用标准剂量 DA 或 HA 联合治疗;4 例服用青黄散 1.0g,每天 3 次,20 天 1 个疗程。以上均用 1~2 个疗程。辅助治疗:出血严重的静脉滴注止血合剂,口服云南白药;并发感染的常规应用抗生素。Hb<50g/L 者合并输血;2 例应用联合化疗的患者化疗后输注机采 Plt 2~4 袋。

2.2 观察项目及方法 (1)疗效与中医证候变化。(2)外周血病态造血与骨髓病态造血。(3)骨髓增生情况。(4)骨髓病理学变化,用塑料包埋, H-Giemsa-E 染色。观察粒系幼稚细胞异位(ALIP),单圆核巨核、红系成熟停滞(Hotspot),同时与 10 例再生障碍性贫血对照。(5)外周血淋巴细胞亚群的改变,用单克隆抗体(McAb),流式细胞仪(Coulter EPICS ELITE),观察外周血淋巴细胞 CD₄、CD₈ 及 CD₄/CD₈ 比值和自然杀伤(NK)细胞活性。(6)转变与转归。(7)统计学方法用 *t* 检验。

3 结果

3.1 疗效 按国内疗效标准⁽¹⁾,基本缓解 8 例(RA 5 例,RAEB 2 例,RAEBt 1 例),明显进步 10 例(RA 5 例,RAEB 3 例,RAEBt 2 例),进步 6 例(RA 3 例,RAEB 3 例),无效 9 例(RA 1 例,RAEB 6 例,RAEBt 2 例);基本缓解率 24.24%,总有效率 72.72%。其中 14 例 RA 缓解率及总有效率分别为 35.7% 和 92.5%,优于 RAEB 及 RAEBt。

幼稚细胞数与疗效:RA 骨髓涂片中幼稚细胞数(1.1 ± 1.1)%,低于 RAEB 的(10.1 ± 4.9)%,疗效较好。

年龄与疗效:在基本缓解和明显进步 18 例病例中,仅 2 例>60 岁,平均 45 岁;而进步和无效的 15 例病例中 10 例在 60 岁以上,平均 58 岁。

中医证候变化:随着血象的恢复,头晕、乏力好转或消失,出血减轻。舌质瘀暗减轻或消失,白腻苔逐渐消退。但病情加重时可重新出现。

3.2 骨髓增生情况 多数病例增生活跃以上,除联合化疗可引起骨髓增生程度短期降低外,其他治疗骨髓增生程度无明显变化。见表 1。

表 1 治疗前后骨髓增生程度 (例)

组别	n		明显活跃	活跃	低下
RA	14	治前	3	9	2
		治后	4	7	3
RAEB	14	治前	3	10	1
		治后	4	8	2
RAEBt	5	治前	3	2	0
		治后	3	1	1

3.3 外周血与骨髓病态造血 外周血造血:2 例

RA 出现幼稚粒细胞和有核红细胞,治疗后消失;RAEB 4 例出现幼稚粒细胞(3 例为原始粒,1 例为中幼粒),治疗后 2 例消失,2 例减少;1 例出现大量小巨核,治疗后减少。骨髓:红系出现铁粒幼细胞,花核红细胞,粒系 Pelger-Huet 样变,中性颗粒减少,巨核可见小巨核或分叶核,或巨大血小板。治疗后病态造血数量有不同程度减少,其中外周血减轻比骨髓快。但大部分不能完全消除,尤其粒系统。见表 2。

表 2 治疗前后骨髓病态造血变化 (例)

组别	n		粒红巨	粒红	粒巨	红系	巨核系	未发现
RA	14	治前	1	1	2	7	1	2
		治后	1	1	2	4	1	5
RAEB	14	治前	4	5	2	1	1	1
		治后	3	5	2	2	1	1
RAEBt	5	治前	2	2	—	1	—	—
		治后	2	2	—	1	—	—

4 骨髓病理学 10 例进行了骨髓病理学检查,其中 RA 4 例,RAEB 4 例,RAEBt 2 例。同时与 10 例再生障碍性贫血对照。RA 2 例骨髓涂片未发现病态造血,病理切片发现小巨核和红系成熟停滞;2 例涂片增生低下的病例,1 例切片为极度活跃,发现小巨核和 ALIP。1 例为骨髓纤维化和病态巨核。RAEB 4 例均发现小巨核,2 例伴纤维化,2 例发现 ALIP RAEBt 1 例极度活跃,检出小巨核,1 例确诊为增生低下。

病态造血:单圆巨核检出率:MDS 切片为 100%,高于骨髓涂片(39.39%);10 例再障均未发现单圆核巨核,粒系病态造血和红系病态造血,除了粒系 ALIP 和红系成熟停滞外,其他病态造血由于切片的制作和切面的关系,不如涂片观察清楚。

幼稚细胞数目:10×10 网型目尺计数 5 个高倍视野内中幼以上阶段的细胞数,计算单位面积(0.0625mm²)的数目。结果 RA 数目最少为 26.2 ± 1.1 ,其次是 RAEB 为 58.5 ± 1.6 ;RAEBt 最高为 87.5 ± 5.2 ,再障为 3.0 ± 2.1 。各组比较, $P < 0.01$ 。说明随着病情进展,幼稚细胞增多。

单圆核巨核数目:RA、RAEB、RAEBt 分别为 0.8 ± 0.1 , 1.1 ± 0.1 和 1.4 ± 0.2 ,再障未检出。似 RAEBt 高,但例数少,有待进一步观察。

5 MDS 外周血淋巴细胞亚群的改变 RA 外周血 T 亚群与正常值无明显差异,RAEB 和 RAEBt 的 CD₄ 降低,CD₈ 增高,但增高的程度不如再障明显⁽²⁾。而白血病则 CD₄ 降低,CD₈ 改变不明显⁽³⁾。MDS 的免疫改变与再障和白血病不同,见表 3。

表 3 MDS 外周血 T 细胞亚群变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD ₄	CD ₈	CD ₄ /CD ₈	NK 细胞
		(%)	(%)		(%)
正常值 [△]	64	41.5±5.6	27.9±5.5	1.8±0.5	14.4±5.2
RA	10	45.0±11.0	32.0±6.0	1.4±0.7	15.2±1.8
RAEB(t)	10	36.0±12.0*	35.0±8.0*	1.1±0.5*	9.9±2.1*
AL [△]	10	34.1±9.0	26.0±8.9	1.3±0.5	11.2±8.6
AA [△]	10	39.9±9.2	42.0±7.5	0.9±0.3	—

注: [△]均为我室检测值, AL: 急性白血病, AA: 再生障碍性贫血; 与正常值比较, * $P < 0.01$; 因复查例数少, 故治疗后的值未列出

6 转变与转归 随访至 1998 年底, 5 例转化为白血病(15.15%); 死亡 7 例, 其中 5 例死于白血病。RA 14 例分别生存 2~10 年, 中位生存 4 年; 2 例 3 年后分别死于感染, 未见转化为白血病及 RAEB。RAEB 14 例: 初诊时 RAEB 4 例, 由 RA 转化者 3 例, 初诊原因不明贫血 7 例; 分别生存 10~60 个月, 中位生存 24 个月; 其中转化为 RAEBt 2 例, 1 例 3 年后转化为 RAEBt, 后转化为 M₂; 1 例伴 MF 患者 1 年后转化为 M₂, 转化为白血病后均 6 个月内死亡。RAEBt 5 例, 生存 8~16 个月, 中位生存 12 个月。其中 3 例转化为白血病, 1 例为低增生白血病, 均 0.5 年内死亡, 转化时间分别为 1 个月、6 个月及 12 个月。RA 生存期略高于文献⁽⁴⁾所述, RAEB 和 RAEBt 与文献⁽⁴⁾相仿。

实验研究

1 材料与方法 取扶正祛邪丹 40 片(0.5g/片), 加双蒸水至 100ml, 含药量 20g/100ml, BALB/C 小鼠 30 只, 体重 25~30g, 分为 3 组, 每组 10 只, 以成人用药剂量的 20 倍(0.1ml, 小剂量)、40 倍(0.2ml, 大剂量)和生理盐水 0.2ml(对照)灌胃, 每天 2 次, 连续 10 天。

1.1 对骨髓有核的影响 每组取 3 只小鼠, 脱颈处死, 取股骨 3 根, 用 10% 的马血清将全部细胞冲在 5ml McCOy5A 液中, 计数有核细胞数。

1.2 对造血干细胞的影响 用骨髓造血干细胞培养法⁽⁵⁾, 培养 3 天后, 测红系祖细胞 CFU-E 和粒系祖细胞 CFU-GM, 低倍镜下计数 50 个以上的细胞团。

2 结果 见表 4。扶正祛邪丹可提高骨髓有核细胞数, 对 CFU-E 有明显促进作用。

表 4 扶正祛邪丹对干细胞的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	骨髓有核细胞	CFU-E	CFU-GM
		(10 ⁵ /ml)	(集落数)	(集落数)
扶正祛邪丹				
大剂量	10	140*	87.75±3.40*	42.25±3.50
小剂量	10	110*	73.75±5.56*	40.00±4.24
对照	10	90	69.50±8.39	39.75±3.09

注: 与对照组比较, * $P < 0.01$

讨 论

1 MDS 主要表现为头晕乏力, 面色苍白, 多数病例伴有舌质瘀暗, 舌苔白腻。骨髓中幼稚细胞增多, 并出现病态造血。骨髓切片可发现红系成熟停滞, 粒系 ALIP 及病态巨核, 现代医学的诊疗手段扩大了中医的望诊范围。宏观辨证结合微观辨证(病理切片中的红系成熟停滞和粒系 ALIP), MDS 当属气血亏虚, 痰瘀内阻, 痰瘀日久, 蕴而生毒, 则转化为白血病。本病属虚实夹杂之证, 单纯扶正则易助邪, 单纯祛邪则有伤正之虑, 故治疗早期当益气养血, 活血化瘀, 后期佐以清热解毒, 扶正祛邪丹有益气养血, 活血解毒, 扶正祛邪功效。由于本方清热解毒力弱, 故对 RA 疗效优于 RAEB; 联合清热解毒的青黄散可提高后者的疗效。

MDS 粒巨两系病态造血严重的预后差, 单纯红系病态造血(RA)预后好。动物实验证明, 扶正祛邪丹对红系祖细胞有明显促进作用, 而对粒单系无促进作用, 说明本方不会促进病态造血的发生, 反而通过促进红系造血抑制异常克隆的增生, 但不能完全根除病态造血, 如何提高病态造血严重的 RAEB 及 RAEBt 的疗效仍需进一步探讨。

2 免疫学改变 RA 的 CD₄、CD₈ 和 CD₄/CD₈ 比值与正常比较, 未见明显差异; RAEB(t) CD₄ 下降, CD₈ 上升, CD₄/CD₈ 比值下降。提示 MDS 免疫改变与再障和白血病不同, 界于两者之间, 这些改变与 MDS 的 RA 型与再障和 RAEB(t) 相比不易发生感染的临床表现一致。随着病情的发展, 免疫紊乱加剧。

3 病态造血 RA 主要为单纯红系病态造血, 其次为巨核系, 三系病态造血少, 未见单纯粒系病态造血, RAEB 及 RAEB(t) 主要表现为三系及粒红两系病态, 单纯红系病态造血减少。说明随着病情的发展, 病态造血加重, 这同 RA 的疗效优于 RAEB(t) 的临床相符。治疗后病态造血减少, 但不能完全根除。

4 病理切片 淋巴样小巨核和单圆核巨核都属巨核的病态造血现象, 但淋巴样小巨核有时不易辨认, 单圆核巨核则易于辨认。本组单圆核巨核检出率高, 1 例涂片增生低下的 RA 及 1 例为发现病态造血的 RA 塑料切片发现了单圆核巨核和 ALIP, 红系成熟停滞, 2 例发现骨髓纤维化, 由于塑料包埋制作出的切片可和骨髓涂片一样进行细胞系列及阶段的分类, 切片的单圆核巨核检出率高于涂片, 并可检出红系成熟停滞及粒系 ALIP, 准确判定骨髓增生程度, 及时发现骨髓纤维化, 且单位面积内幼稚细胞数目 RA 高于再障(0), RAEB 高于 RA, 明显提高了诊断的准确率。

(中日友好医院廖军鲜同志参与实验工作,特此致谢)

参 考 文 献

1. 张之南. 血液病诊断与疗效标准. 第 2 版. 天津: 天津科学技术出版社, 1991: 258—267.
2. 周露祥, 王天恩, 杨经敏, 等. 益肾生血片为主治疗再生障碍性贫血的临床研究. 中国中西医结合杂志 1998; 18(10): 603—606.
3. 麻 柔, 刘 锋, 杨经敏, 等. 扶正抗白冲剂对急性白血病患者长期生存影响的临床研究. 中国中西医结合杂志 1998; 18

(5): 276—279.

4. 杨天楹, 张之南, 郝玉书. 临床血液学进展. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1992: 281—296.
5. 吴祖泽. 造血干细胞移植基础. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 4, 57, 86.
6. 王展翔, 陈辉树, 梁晓岚, 等. 血液病红系成熟停滞的初步观察. 白血病杂志 1995; 4(1): 30—31.
7. 袁时宁, 王燕霞, 李梅生. MDS 淋巴细胞分布及功能研究. 中华血液学杂志 1990; 11(3): 148—149.

(收稿: 1999-03-24 修回: 1999-07-30)

血脂康对正常胆固醇水平不稳定性心绞痛患者血管内皮依赖性舒张功能的影响

赵志明 王 毅 蒋志斌 刘昌慧 张永珍

1997 年 10 月~1998 年 11 月, 我们观察了纯中药制剂血脂康胶囊调脂治疗对正常胆固醇水平的不稳定性心绞痛(UAP)患者血管内皮依赖性舒张功能的保护作用。

临床资料 56 例老年前期及老年期住院 UAP 患者诊断符合 Braunwald (Circulation 1989; 80: 410—414) 提出的标准, 随机分为两组。血脂康组 30 例, 男 21 例, 女 9 例; 年龄 54~81 岁, 平均 67.2 岁。对照组 26 例, 男 19 例, 女 7 例; 年龄 53~79 岁, 平均 66.7 岁。两组患者年龄、性别、病程、吸烟与否及入院时血脂水平经 Ridit 分析均无显著性差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。所有患者入院时测血清胆固醇水平正常。

方 法

1 观察方法 两组患者入院后均常规予抗血栓形成(抵克力得 250mg, 每日 2 次口服)及抗心绞痛(消心痛 10mg, 每日 2 次口服, 必要时含服硝酸甘油 0.3mg/次)药物治疗, 方法相同。治疗组加用血脂康胶囊(由北大维信生物科技有限公司生产, 由中药红曲精炼而成, 每粒胶囊含主要成分洛伐他汀 2.5mg)0.6g, 每晚顿服。治疗前及治疗 2 个月后检测血脂[总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)]水平, 由 Friedewald 公式计算 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2$, 并重点观察治疗前后肱动脉血管内皮依赖性舒张功能变化。两组患者在观察期间原饮食习惯不变, 不伍用影响脂代谢的其他药物。

2 血管内皮舒张功能的检测方法 参照文献介绍的方法 (Lancet 1992; 340: 1111—1115), 采用彩色多普勒超声诊断系统二维超声成像扫描肱动脉, 分别测量每位受试者休息时(基础值, D_0)、反应性充血(D_1)、再休息及含服硝酸甘油后的肱动脉内径(D_2)。血管内径测量每次在同一部位由同一有经验超声影像医师及主要研究者共同完成。反应性充血及含硝酸甘油后肱动脉内径的变化程度以占基础值的百分数表示, 即 $\Delta\%$

$= (D_1 \text{ 或 } D_2 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。

3 统计学分析 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。

结 果

1 治疗组血清 TC 治疗前为 $(5.10 \pm 0.08) \text{ mmol/L}$, 治疗后为 $(4.81 \pm 0.12) \text{ mmol/L}$ ($t = 2.175, P < 0.05$); LDL-C 治疗前、后分别为 $(3.03 \pm 0.07) \text{ mmol/L}$ 、 $(2.65 \pm 0.11) \text{ mmol/L}$ ($t = 2.631, P < 0.05$)。TG 及 HDL-C 治疗前后无明显变化。

2 两组患者治疗前后血管内皮舒张功能比较 见表 1。血脂康治疗 2 个月后 D_1 较治疗前及对照组治疗后增加 ($P < 0.01$), 反映血管内皮依赖性舒张功能改善; 而 D_2 治疗组治疗前后及与对照组比较均无明显差异, 反映非血管内皮依赖性舒张功能无变化。两组治疗前后 D_0 值无明显变化。

表 1 两组患者治疗前后血管内皮舒张功能的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别 例数	肱动脉内径			
	D ₀ (mm)	D ₁ (%)	D ₂ (%)	
血脂康 30	治前	3.32±0.28	3.12±1.62	19.43±6.25
	治后	3.34±0.31	11.24±1.41*△	21.18±5.29
对照 26	治前	3.29±0.30	3.16±1.57	19.65±6.19
	治后	3.31±0.29	3.20±1.61	20.32±6.23

注: 与本组治疗前比较, $t = 3.023, * P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $t = 2.732, ^\Delta P < 0.01$

讨 论 UAP 时, 内皮受损, 内皮源性舒张因子及前列环素分泌减少, 内皮舒张功能障碍, 继发血管收缩及血栓形成, 从而促发心肌缺血。降胆固醇治疗通过增加 LDL-C 从动脉粥样斑块中清除, 稳定动脉粥样斑块, 改善内皮依赖性舒张功能 (J Clin Invest 1990; 85: 1234—1241)。本研究初步证实小剂量血脂康调脂治疗可改善血清胆固醇水平正常的 UAP 患者血管内皮依赖性舒张功能 (D_1 增加), 推测与动脉粥样斑块部位胆固醇清除增加有关。血脂康是由中药红曲精炼而成的国产调脂药物, 主要成分为洛伐他汀, 同时含有多种必需氨基酸和不饱和脂肪酸。本研究采用小剂量血脂康, 无明显副作用, 可达到改善血管内皮依赖性舒张功能的作用。

(收稿: 1998-12-11 修回: 1999-08-09)