

再障饮配合西药治疗再生障碍性贫血临床观察

郭 晓¹ 张 梅¹ 张一昕² 李晓红³

摘要 目的 研究中药复方再障饮对慢性再生障碍性贫血患者免疫功能的影响。方法 测定再障饮治疗前后患者 T 淋巴细胞亚群、血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)的水平,并用常规治疗组和正常组做对照分析其变化规律。结果 再障饮治疗前 CD₄ 明显降低、CD₈ 升高、CD₄/CD₈ 降低;TNF- α 、IL-2 均升高,与正常组比较差异有显著性($P < 0.05$)。再障饮治疗后 CD₄ 升高、CD₈ 降低、CD₄/CD₈ 升高;TNF- α 、IL-2 均降低,与治疗前及对照组比较差异均有显著性($P < 0.05$)。结论 再障饮可能通过改善 T 淋巴细胞比例及减少 TNF- α 、IL-2 等造血负调控因子的释放,解除对造血功能的抑制而促进造血功能的恢复。

关键词 再生障碍性贫血 细胞免疫 T 淋巴细胞亚群 肿瘤坏死因子 白细胞介素-2

Clinical Observation on Treatment of Aplastic Anemia Patients by Zaizhang Decoction Combined with Western Medicine GUO Xiao, ZHANG Mei, ZHANG Yi-xin, et al *Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang (050082)*

Objective: To study the effect of Composite Zaizhang decoction (ZZD) on immune function of chronic aplastic anemia (CAA) patients. **Methods:** To determine the levels of T-lymphocyte subset, serum tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-2 (IL-2) in CAA patients before and after treatment, and to analyse the regulation of their changes comparatively with the group treated with conventional treatment and a normal control group. **Results:** Before treatment, CD₄ was lower, CD₈ higher, CD₄/CD₈ ratio also lower, TNF- α and IL-2 were higher in the ZZD treated group than those in the normal control group, with significant difference ($P < 0.05$), but after ZZD treatment, these indexes were all inversely changed, as compared with those before treatment and with those in the control group, the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** ZZD might relieve the hemopoietic inhibition so as to promote the recovery of hemopoietic function through improving the T-lymphocyte subset and reducing the release of hemopoietic negative regulatory factors such as TNF- α and IL-2 etc.

Key words aplastic anemia, cellular immunity, T-lymphocyte subset, tumor necrosis factor- α , interleukin-2

本研究观察了再障饮治疗再生障碍性贫血的临床疗效及治疗前后患者 T 淋巴细胞亚群、血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)水平及变化规律,以进一步探讨再障饮治疗再生障碍性贫血的疗效机理。

个月 对照组 20 例,男 12 例,女 8 例,年龄 12~67 岁,中位年龄 36 岁,病程 6 个月~13 年,平均 2 年 6 个月。另设健康人对照组 30 例,男 16 例,女 14 例,中位年龄 38 岁,皆为健康献血员。

方 法

临 床 资 料

我们观察了 2000 年 4 月—2002 年 11 月在本院住院及门诊治疗的再生障碍性贫血患者 50 例。所有病例均符合 1987 年全国第四届再生障碍性贫血会议修订的慢性再生障碍性贫血的诊断标准^[1]。中医辨证分型为 脾肾两虚、瘀血阻络、邪毒内蕴 随机分为两组。治疗组 30 例,男 19 例,女 11 例,年龄 16~63 岁,中位年龄 38 岁,病程 3 个月~17 年,平均 2 年 4

1 治疗方法 对照组用康力龙 4mg,每日 3 次口服;一叶秋碱 8mg 肌肉注射,每日 1 次,1 周后无明显副作用增至 16mg 肌肉注射,每日 1 次。治疗组在对照组用药基础上加用健脾益肾活血解毒中药再障饮 补骨脂 15g 肉苁蓉 15g 仙灵脾 12g 菟丝子 12g 附子 6g 党参 9g 黄芪 12g 茯苓 12g 白术 9g 半枝莲 15g 当归 12g 丹参 30g 阿胶 12g (烊化) 雷公藤 12g,水煎服,每日 1 次,两组均以 1 个月为 1 个疗程。连续服用两个疗程评定疗效。治疗期间每周复查血象、肝功能各 1 次,每月做骨穿 1 次,病程中出现感染及严重出血时,给抗生素和止血

1. 白求恩国际和平医院(石家庄 050082) 2. 河北医科大学中医院 3. 河北省中医院
方方数据
通讯作者 郭 晓, Tel 0311-3020025, E-mail: guoxiaoxiao@inhe.net

药对症处理,两组所用药物基本相同,此外不用其他药物。

2 观察指标及方法 取再障患者和正常献血者的静脉血各 2ml 分别注入加有抗凝剂 EDTA 的高压灭菌的离心管内,4℃,3500r/min 离心 20min,取上清,按一次用量分装,冻存于 - 50℃待测。TNF-α 的测定采用酶联免疫法(ELISA),试剂盒分别由深圳晶美生物有限公司和北京邦定生物有限公司提供。IL-2 测定采用放免法(RIA)试剂盒由北京邦定生物有限公司提供,操作按说明书进行。T 淋巴细胞亚群(CD₃、CD₄ 及 CD₈)的检测采用改良的碱性磷酸酶抗碱性磷酸酶法^[2]。

3 统计学方法 采用 *t* 检验及相关分析。

结 果

1 疗效标准 按 1987 年修订的慢性再生障碍性贫血的疗效标准^[1]。

2 疗效 治疗组基本治愈 6 例,缓解 9 例,明显进步 12 例,无效 3 例,基本治愈缓解率 50%,总有效率 90%。对照组基本治愈 2 例,缓解 6 例,明显进步 8 例,无效 4 例,基本治愈缓解率 40%,总有效率 80%,二者比较差异有显著性(*P* < 0.05)。

3 两组治疗前后血清 TNF-α、IL-2 与健康人组比较 见表 1。两组治疗前血清 TNF-α、IL-2 水平均高于健康人,差异有显著性(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。治疗后两组 TNF-α、IL-2 水平均有所降低,与治疗前比较差异有显著性(*P* < 0.05, *P* < 0.01) 治疗组与健康人组比较差异无显著性(*P* > 0.05)。而对照组与健

康人组及治疗组比较差异均有显著性(*P* < 0.05, *P* <

表 1 治疗、对照组治疗前后与健康人组血清 TNF-α、IL-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF-α(U)	IL-2(μg/L)
治疗	30 治前	226.78 ± 32.17 **	6.16 ± 0.13 *
	治后	85.88 ± 8.41 ^{△△▲▲}	5.10 ± 0.12 ^{△▲}
对照	20 治前	232.50 ± 30.43 **	6.19 ± 0.17 *
	治后	148.28 ± 14.56 ** ^{△△}	5.19 ± 0.15 [△]
健康人	30	83.54 ± 14.72	5.11 ± 0.14

注 与健康人组比较, * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01 ;与本组治疗前比较,△*P* < 0.05,△△*P* < 0.01 与对照组比较,▲*P* < 0.05,▲▲*P* < 0.01 0.01)。

4 治疗组、对照组治疗前后与健康人组外周血 T 淋巴细胞亚群比较 见表 2。两组治疗前 CD₄ 与健康人组比较,差异无显著性,CD₄ 较健康人组降低,CD₈ 较健康人组升高,CD₄/CD₈ 下降,差异有显著性(*P* < 0.05)。而对照组治疗前后 CD₃ 变化不显著,CD₄ 较

治疗前升高,CD₈ 较治疗前下降,CD₄/CD₈ 较治疗前上升(*P* < 0.01)。对照组治疗后 CD₈ 较治疗前下降,CD₄/CD₈ 较治疗前上升(*P* < 0.05)。

表 2 治疗、对照组治疗前后与健康人组外周血 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD ₃	CD ₄	CD ₈	CD ₄ /CD ₈
(%)					
治疗	30 治前	65.38 ± 6.08	29.79 ± 7.64 **	35.08 ± 7.85 *	0.91 ± 0.34 **
	治后	65.87 ± 8.42	39.14 ± 6.98 ^{△△}	28.03 ± 6.40 ^{△△}	1.48 ± 0.41 ^{△△}
对照	20 治前	65.89 ± 8.04	31.25 ± 11.02 *	36.56 ± 10.80 **	0.85 ± 0.43 **
	治后	65.32 ± 6.98	32.63 ± 5.86	32.28 ± 9.82 [△]	1.18 ± 0.49 [△]
健康人	30	65.44 ± 8.21	42.28 ± 7.36	24.83 ± 5.47	1.67 ± 0.24

注 与健康人组比较, * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01 ;与本组治疗前比较,△*P* < 0.05,△△*P* < 0.01

讨 论

慢性再生障碍性贫血属于中医血虚、虚癆等范畴。中医学认为虚癆发生与心、脾、肾等脏腑功能失调有关,但最基本的病机在于脾肾二脏。如《类证治裁》所说‘凡虚癆多起于脾肾’。另外,“久病必癆,髓海瘀阻,瘀血不去,新血不生”^[3];肾主骨、生髓’等为补肾健脾,活血化瘀治疗慢性再障提供了理论依据。临床观察发现,本病治疗中患者往往反复发热,稍有外感即引动内邪,甚至高热不退,提示内蕴湿毒也是其发病机制之一。本方紧扣病机,从补肾健脾,活血解毒入手,中西医结合治疗慢性再障,疗效较为满意,总有效率 90%,较单纯西药组总有效率 80% 明显提高。

再障的发病机制目前存在三种学说即造血干细胞缺陷说、免疫功能紊乱说及造血微环境异常说。近期的研究表明 免疫功能紊乱在再障发病中占有重要地位。

T 淋巴细胞是参与细胞免疫的主要成分,根据表面抗原和功能的不同,分为 CD₄ 和 CD₈ 两大亚群,各亚群之间保持正常的比例和功能是形成正常免疫的基础,本组再障患者 T 细胞亚群比例失调表现为 CD₄ 细胞减少,CD₈ 细胞增高,CD₄/CD₈ 比值显著下降或倒置。治疗后 CD₄ 细胞增高,CD₈ 细胞减少,CD₄/CD₈ 比值上升。多数学者认为,再障患者的骨髓造血障碍与 CD₄ 细胞的增多及其异常激活有关^[3]。CD₈ 细胞不仅可通过细胞毒作用直接抑制骨髓造血干/祖细胞增殖,而且活化的 CD₈ 细胞还可以释放 γ-干扰素,肿瘤坏死因子 α 等因子抑制单核 - 巨噬细胞产生造血刺激因子,从而间接抑制造血^[4]。

本结果表明 :两组治疗前血清 TNF-α、IL-2 水平均高于正常,治疗后两组 TNF-α、IL-2 水平均有所降低,与治疗前比较差异有显著性。治疗组与对照组比较差异无显著性(*P* > 0.05)。而对照组与正常组及

治疗组比较差异均有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

TNF- α 、IL-2 为造血负调控因子,能抑制骨髓造血。

推测再障饮通过改善 T 淋巴细胞亚群的比例及减少 TNF- α 、IL-2 造血负调控因子的释放、解除对骨髓造血的抑制,而促进造血功能的恢复。

此外,药理研究证实本方中补肾健脾中药如人参^[5]、补骨脂^[6]、菟丝子^[6]等对造血干细胞均有良好的修复作用和生长促进作用,活血化瘀药当归、丹参等能改善微循环,对骨髓纤维母细胞、CFU-F、CFU-E 的支持作用非常强^[7]。临床研究结果显示治疗组治疗慢性再障基本治愈缓解率为 50%,总有效率为 90%。对照组基本治愈率缓解率为 4%,总有效率为 80%。再障饮对造血干/祖细胞、免疫功能、造血微环境多方面发生综合作用,可能是其取得较好疗效的原因。有必要进行更加深入的研究。

参 考 文 献

- 1987 3(8):封底,468.
- 2 张明琪,宋素芹,张 锦,等.淋巴细胞白血病免疫分型中免疫酶染色法的比较.中华血液学杂志 1990 11(1):40.
- 3 Viale M, Merli A, Baoigalupo A. Analysis at the clonal level of T cell phenotype and functions in severe aplastic anemia patients. Blood 1991 78(Suppl 5):1268.
- 4 Nalao S, Yamaguchi M, Shiobara S, et al. Interferon- γ gene expression in unstimulated bone marrow mononuclear cells predicts a good response to cyclosporine therapy in aplastic anemia. Blood 1992 79:2532.
- 5 黄 干,祝彼得,张慎淑.人参总皂甙对小鼠血细胞生成的影响.中华血液学杂志 1990 11(2):66—68.
- 6 周霭祥,庄杰盾,邓成珊,等.大菟丝子饮为主补益中药治疗慢性再生障碍性贫血 169 例的临床观察和实验研究.中华血液学杂志 1986 3(7):492.
- 7 吕岫华.补肾活血法应用于慢性再障.中医药信息杂志 1989 3(4):12—14.

(收稿 2003-05-21 修回 2003-07-08)

1 再生障碍性贫血诊断标准与疗效标准.中华血液学杂志

新癆片临床应用学术研讨会征文通知

新癆片是由厦门中药厂有限公司生产的中成药,为国家基本药物、国家中药保护品种及国家基本医疗保险药品(国药准字 Z35020064)。主要功用为清热解毒、活血化瘀、消肿止痛,用于热毒瘀血所致的咽喉肿痛、牙痛、痹痛、胁痛、黄疸、无名肿毒等症。在临床上已应用多年,并取得了较好的疗效,为了系统总结该药的临床应用经验,进一步推广该药的应用,厦门中药厂有限公司与《中国中西医结合杂志》社决定联合举办“新癆片临床应用学术研讨会”。现将征文事宜通知如下。

1 征文内容 应用新癆片的临床经验总结及机理研究。

2 征文要求 4 000 字左右全文及 800 字摘要各 1 份,稿件请打印,姓名、单位及地址、邮政编码请务必写清楚,并请自留底稿。

3 征文截止日期 2003 年 12 月 31 日(以邮戳为准),征文请寄 北京西苑操场 1 号,《中国中西医结合杂志》社,段碧芳收,邮编 100091,并请信封左下角注明“新癆片征文”字样。

所有来稿均由《中国中西医结合杂志》社组织有关专家进行评审,入选论文编成论文集,并且邀请作者参加“新癆片临床应用学术研讨会”,并进行优秀论文评选,获奖者除参加大会交流外,还将被授予优秀论文证书,参会者将由中国中西医结合学会授予继续教育学分。

会议时间、地点另行通知。