

- [3] 王小娟, 王海彬, 于静娟, 等. 利用哺乳动物细胞双杂交体系研究仙灵骨葆对雌激素受体的作用[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(23): 2030-2032.
Wang XJ, Wang HB, Yu JJ, et al. Evaluation of estrogenic effects of Xianlinggubao Capsules by mammalian cell hybrid technology[J]. Chin J New Drugs, 2006, 15(23): 2030-2032.
- [4] 乐杰主编. 妇产科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 242-243; 384.
Le J, editor. Obstetrics and gynecology [M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 242-243; 384.
- [5] 高兢. 激素替代治疗老年性阴道炎——阴道健康评分的评价[J]. 国外医学·妇产科分册, 1998, 25: 10.
Gao J. Hormone replacement therapy for senile vaginitis—the evaluation of vaginal health score. Foreign Med Sci (Obstet Gynecol), 1998, 25: 10.
- [6] 薛凤霞, 华绍芳. 老年妇女泌尿生殖系统感染的诊治[J]. 实用老年医学, 2006, 20(5): 300-303.
Xue FX, Hua SF. The diagnosis and treatment for the infection of uropoiesis reproductive system in eldly women [J]. Pract Gerontol, 2006, 20(5): 300-303.
- [7] 贺红莉, 金焕, 王继峰, 等. 雌激素受体调节剂及其相关中药的研究进展[J]. 中国中药, 2002, 27(11): 805-807.
He HL, Jin H, Wang JF, et al. The research progresses in estrogen acceptor regulator and the correlative Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med 2002, 27(11): 805-807.
- [8] 梁广, 黄志锋, 李校堃, 等. 莪术油的药理学及临床应用研究[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(12): 1541-1543.
Liang G, Huang ZF, Li XK, et al. Study on pharmacology and the clinical practice of tumeric rhizome oil [J]. Chin J Hosp Pharm, 2006, 26(12): 1541-1543.
- [9] 韩字研, 王刚, 王晓东, 等. 保妇康栓治疗萎缩性阴道炎 60 例临床分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2001, 17(8): 487-488.
Han ZY, Wang G, Wang XD, et al. The clinical analysis on the treatment of 60 cases of atrophy vaginitis with Baofukang suppositories [J]. J Chin Pract Gynecol Obstet, 2001, 17(8): 487-488.
- [10] 简讯: 中药治疗骨质疏松症的效果获国际验证[J]. 中成药, 2007, 29(12): 1727.
News in brief: The effect on the treatment of osteoporosis with Chinese medicine awarding the international confirmation. Chin Tradit Patent Med, 2007, 29(12): 1727.

(收稿: 2009-02-13 修回: 2010-04-30)

补肾中药辅助抗胸腺细胞球蛋白治疗急性再障疗效分析

刘 锋 李 柳 刘 驰 张姗姗 郑春梅 肖海燕 唐旭东 徐 述 麻 柔

再生障碍性贫血(简称再障)是一组由理化、生物等多种原因所造成的骨髓造血干细胞缺陷、造血微环境损伤及免疫功能异常,进而导致骨髓造血功能衰竭、全血细胞减少综合征。急性再障(AAA)的发病率虽然低于慢性再障,但来势凶猛,进展迅速,病死率高,自然生存期短。近些年来大量研究结果证明细胞免疫尤其是 T 淋巴细胞质和量的改变在再障的发病中起十分重要作用,经用以抗胸腺细胞球蛋白(ATG)为主的免疫抑制剂治疗 AAA,其预后得到明显改观,但仍有部分患者患者复发。ATG 加用中药治疗 AAA 罕见文献报道。我们采用以补肾养血的中医治法配合 ATG 的中西医结合治法,总结自 1992 年—2003 年间观察 5 年以上 AAA 病例,取得了满意的远期效果,特别是在

降低复发率方面优势较突出。报告如下。

资料与方法

1 临床资料 诊断标准按 1987 年第四届全国再障学术会议制定标准^[1]。30 例患者均为本院住院患者,凡接受 ATG 5 天完整疗程并观察 3 个月以上者的患者均纳入疗效评价范围。其中 1 例因感染在 1.5 月内死亡;2 例在血液制品支持无感染和出血情况下,因经济问题在 3 个月之内放弃治疗,因此可供疗效评价者 27 例,其中男 16 例,女 11 例,年龄 7~72 岁,平均 30.9 岁;其中 <20 岁者 11 例,20~40 岁者 9 例,>40 岁者 7 例。确诊至接受 ATG 治疗时间为 25~300 天,平均 112.8 天。曾用过环孢霉素 A(CsA)治疗者 10 例,均因副作用不能耐受,或病情加重或持续治疗 3~6 个月无效但仍然处于 AAA 状态而改为 ATG 治疗。所有患者均接受过雄性激素治疗,4 例患者曾使用过糖皮质激素,2 例曾静脉用过大剂量丙种球蛋白。

27 例患者血象及骨髓象:在血液制品支持的情

作者单位:中国中医科学院西苑医院血液科(北京 100091)

通讯作者:刘 锋, Tel: 010-62835361, E-mail: liufengdoctor@126.

com

况下,血红蛋白(Hb)平均 62.7 g/L ,白细胞(WBC)平均 $1.72 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞绝对值(NC)平均 $0.29 \times 10^9/\text{L}$,其中 $\leq 0.2 \times 10^9/\text{L}$ 16 例, $> 0.2 \times 10^9/\text{L}$ 11 例。血小板(Plt)平均 $7.7 \times 10^9/\text{L}$,网织红细胞(Reti)平均 $8.6 \times 10^9/\text{L}$ 。在临近使用 ATG 前骨髓穿刺结果:增生重度低下者 12 例,低下者 15 例。骨髓中非造血细胞所占比例为 43%~98%,平均为 75.9%,其中 $> 90\%$ 者 8 例,90%~80%者 10 例,80%~70%者 2 例, $< 70\%$ 者 7 例;骨髓涂片中仅有 2 例可见到 3~4 个巨核细胞,其余 25 例均未见到巨核细胞。

2 治疗方法 14 例患者接受了马抗人胸腺细胞免疫球蛋白(商品名立复宁,生产厂家:Genzyme Polyclonals S. A. S),包括 2 例经德国生产的兔 ATG 治疗无效第 2 次应用,剂量为每天 $8.3 \sim 13.4 \text{ mg/kg}$; 8 例使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(商品名即复宁,生产厂家:Genzyme Polyclonals S. A. S)治疗,剂量为每天 $2.5 \sim 3.2 \text{ mg/kg}$; 7 例使用德国生产的兔 ATG(ATG-Fresenius S, 生产厂家:Fresenius Biotech GmbH),剂量为每天 $5 \sim 7 \text{ mg/kg}$ 。过敏试验阴性后,均连续 5 天缓慢静脉滴注,其中 17 例使用 ATG 后 1 个月每天并用 CsA $3 \sim 5 \text{ mg/kg}$,分早晚 2 次口服, CsA 血药浓度保持在 $200 \sim 400 \text{ ng/L}$ 。10 例在 ATG 前使用过 CsA 者不再应用此药。所有患者均给予雄性激素:司坦唑醇 $6 \sim 12 \text{ mg/d}$,或十一酸睾酮胶囊 $120 \sim 240 \text{ mg/d}$,均分 3 次口服。在使用 ATG 期间进住百级空气层流洁净病房进行全环境保护,口服黄连素片及制霉菌素片,输注血小板和浓集红细胞,并发感染静脉给与抗生素。

中药治疗选用滋肾养血法。处方:菟丝子 15 g 补骨脂 12 g 生地 15 g 熟地 15 g 何首乌 15 g 白芍 15 g 山萸肉 15 g 仙灵脾 12 g 巴戟天 12 g 黄芪 30 g 当归 12 g 太子参 15 g 白术 12 g 。出血明显者加仙鹤草 30 g ,茜草 15 g ;兼有发热者加金银花 20 g ,连翘 12 g ,蒲公英 15 g ;待出血得到控制后,逐渐加用壮阳之品,如锁阳 12 g ,仙茅 12 g 。年龄 < 14 岁者剂量酌减。

所有患者维持治疗采用雄性激素及中药,17 例患者并用 CsA。CsA 用至血象稳定后逐渐减量并停用;雄性激素在外周血正常后减量并维持 3 年左右;补肾中药煎剂(或院内制剂——益肾生血片,5 片/次,3 次/d)连续用至 5 年。

3 疗效判断标准 按 1987 年第四届全国再障学术会议制定标准^[1]。

4 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件进行分析。分层后的疗效分析采用卡方检验(Chi-Square)进行比

较,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结果

全部患者均完成 ATG 治疗计划而顺利解除全环境保护,在用药过程中无 1 例出现意外。基本治愈 20 例(74.1%),缓解 2 例(7.4%),明显进步 1 例(3.7%),无效及死亡 4 例(14.8%),死亡的患者中 1 例颅内出血,1 例因乙型肝炎导致肝功衰竭,感染 2 例,总有效率为 85.2%。

年龄与疗效关系:在 ≤ 40 岁的 20 例患者中治疗有效 18 例(90.0%);在 > 40 岁的 7 例中有效 5 例(71.4%)($P = 0.234$)。

联合 CsA 与疗效的关系:应用 ATG 后联合使用 CsA 者 17 例,有效 14 例,无效 3 例,有效率为 82.4%;治疗前使用 CsA,ATG 后未再联合应用 CsA 者 10 例,有效 9 例,无效 1 例,有效率 90.0%($P = 0.589$)。

外周血中性粒细胞绝对值与疗效关系:中性粒细胞绝对值 $\leq 0.2 \times 10^9/\text{L}$ 16 例,有效 12 例,有效率为 75.0%;在 $> 0.2 \times 10^9/\text{L}$ 的 11 例患者中有效 11 例,有效率为 100.0%($P = 0.072$)。

骨髓中非造血细胞比例与疗效关系:非造血细胞占整个骨髓有核细胞数 $\leq 70\%$ 者 7 例,有效 6 例,有效率为 85.7%;在 $> 70\%$ 的 20 例患者中 17 例有效,有效率为 85.0%,其中 $> 90\%$ 的 8 例患者中 6 例有效,有效率为 75.0%($P = 0.368$)。

随访结果:治疗有效 23 例随访 5~15 年,复发 2 例(8.7%),其中 1 例未作维持治疗 5 年后复发,另 1 例 3.5 年后因感染复发。目前生存期 > 10 年者 7 例,生存期 > 5 年者 15 例。3 例血象得到完全恢复后 1~2 年转变成阵发性睡眠性血红蛋白尿症(13.0%),其中 2 例持续发作(1 例需输血已维持 13 年),1 例偶发;1 例 4 年后患直肠癌,术后仍存活。目前无输血依赖生存 20 例(87.0%)。更远期疗效正在观察中。

治疗过程中的不良反应:在使用 ATG 后 4 h 左右,均出现发热, $38.5 \sim 40.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 之间,次日渐退,一般持续 2~3 天,部分患者出现皮疹,采用糖皮质激素及抗组织胺类药物对抗;少数患者出现血压升高或轻度降低。23 例发生血清病反应(76.7%),表现为在用药后 7~20 天出现发热、皮疹、关节及肌肉疼痛,少数患者出现淋巴结肿痛及腹痛腹泻,一般持续 3~7 天,经用静脉注射甲基泼尼松后得到控制。

讨论

急性再生障碍性贫血发病突然,病势凶险,进展迅速,治疗难度大,近些年来证明激活的细胞毒 T 淋巴细胞的改变在再障的发病中起十分重要作用^[2],因而

采用以 ATG 为主的免疫抑制疗法,可使急性再障有效率到 60% ~ 70%^[3,4]。然而仍有部分患者治疗无效;或血象得到改善但未恢复至正常;或有效后又复发。针对上述问题亟待解决。

ATG 主要通过对细胞免疫抑制、刺激正性造血调控因子的产生及直接刺激造血干/祖细胞生长而发挥作用。以补肾为中心的中药治疗再障已有近 40 余年的历史,对慢性再障具有肯定的疗效,体现在单纯中医药可使近 50% 的患者取效,中西医结合治疗有效率可高达 80% 以上。实验证明有效中药可促进造血干/祖细胞的生长,调节免疫功能,提高耐缺氧能力及抗疲劳效用。我们把补肾中药运用到 AAA 综合治疗之中,初步显示出中医药在 AAA 中明确作用,分析如下。

ATG 治疗 AAA 疗效公认,见效相对较快,能使多数患者免于早期死亡,为中医药发挥作用赢得了时间。中医药治疗慢性再障疗效肯定,远期效果较好,但针对病情凶险的 AAA,由于起效缓慢,适用于配合 ATG 的治疗。免疫抑制剂治疗 5 年复发率在 30% ~ 39% 之间^[4,5],而中医药治疗再障具有远期效果好的特点,中西医结合治疗 AAA 可优势互补,取长补短,本文基本治愈及缓解率 81.5% (22/27),总有效率为 85.2% (23/27)。近期疗效是高质量生存的前提,而不依赖输血的高质量存活是治疗追求的最重要的结局^[6]。中西医结合治疗长期生存率令人满意,所有有效患者生存期均 > 5 年,最长者高质量生存已超过 15 年,复发率仅为 8.7% (2/23)。

在影响本组中西医结合治疗 AAA 疗效的诸多因素中,虽然统计学上尚未出现显著性差异,可能与病例数不足有关。初步认为与下列因素有相关的倾向:(1)中性粒细胞绝对值 $\leq 0.2 \times 10^9/L$ 的患者似不如 $> 0.2 \times 10^9/L$ 的患者的疗效好,这与欧洲骨髓移植协作组结果相似^[7]。(2)骨髓中非造血细胞的比例对临床疗效无明显影响,非造血细胞占整个骨髓有核细胞数 $\leq 70\%$ 与 $> 70\%$ 者疗效相当。(3)对于 CsA 无效或不能耐受的患者改用 ATG 者仍然可以取得较好疗效,但是应用 ATG 后,合用 CsA 未显现出明显优势,这与德国研究的结果不相一致^[4],其原因可能是先用 CsA 再用 ATG 的序贯治疗也会增加疗效;或中医药作用的发挥掩盖了 CsA 与 ATG 的协同作用尚不得而知。(4)年龄的差别对疗效有一定影响, ≤ 40 岁者疗效有优于 40 岁以上患者的趋势,表明年龄越大疗效就越差,这与文献报道相一致^[8]。

鉴于在 ATG 治疗 AAA 过程中可使外周血象进一步下降,并且使用 ATG 不易在短期内见效,因此采取严密保护性隔离措施是保证治疗成功的重要环节,广谱、高效、足量抗菌药物的及时使用和血液制品的恰当输注是基础保证。

总之,补肾中药配合以 ATG 为主的免疫抑制剂综合治疗 AAA 可提高近期疗效,更重要的是可明显降低复发率,提高了生活质量,值得深入研究。

参 考 文 献

- [1] 张之南,沈悌,主编. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-23.
Zhang ZN, Shen T, editors. Diagnostics and therapeutics standard of hematology [M]. 3rd ed. Beijing: Science Press, 2007: 19-23.
- [2] Chen J, Lipovsky k, Ellison FM, et al. Bystander destruction of hematopoietic progenitor and stem cells in a mouse model of infusion-induced bone marrow failure [J]. Blood, 2004, 104(6): 1671-1678.
- [3] Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporin for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome [J]. JAMA, 2003, 289(9): 1130-1135.
- [4] Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia [J]. Blood, 2003, 101(4): 1236-1242.
- [5] Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. [J]. Br J Haematol, 1993, 85(2): 371-377.
- [6] Viollier R, Passweg J, Gregor M, et al. Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia [J]. Ann Hematol, 2005, 84(1): 47-55.
- [7] Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression (IS) for the treatment of severe aplastic anemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party [J]. Br J Haematol, 1988, 70(2): 177-182.
- [8] Tichelli A, Socié G, Henry-Amar M, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia [J]. Ann Intern Med, 1999, 130(3): 193-201.

(收稿: 2009-12-30 修回: 2010-04-12)