

· 临床论著 ·

中西医结合治疗儿童慢性免疫性血小板减少症回顾性研究

邵静波¹ 丁敬远² 李珊珊¹ 张娜¹ 蒋慧¹

摘要 目的 评价儿童慢性免疫性血小板减少症(chronic immune thrombocytopenia, CITP)的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月—2016 年 12 月上海市儿童医院 99 例 CITP 气不摄血证患儿临床特点,根据其治疗方法分为糖皮质激素组(22 例)、糖皮质激素 + 中药组(39 例)、中药组(38 例),分析有效率、复发率及不良反应率。**结果** 激素 + 中药组整体疗效优于其他两组,差异有统计学意义($P=0.001$)。激素组停药后复发率 57.1%,高于激素 + 中药组(18.2%, $P=0.008$)。激素组不良反应(柯兴氏貌、身长受抑及严重感染)发生率高于其他两组($P<0.01$, $P<0.05$)。**结论** 糖皮质激素联合中药治疗儿童 CITP 可获得较高的总体治疗有效率,降低停药后复发率及不良反应发生率。

关键词 儿童;慢性免疫性血小板减少症;糖皮质激素;中西医结合;气不摄血证;补气固摄法

Retrospective Study on Chronic Immune Thrombocytopenia Children Treated with Integrated Chinese and Western Medicine SHAO Jing-bo¹, DING Jing-yuan², LI Shan-shan¹, ZHANG Na¹, and JIANG Hui¹ 1 Department of Hematology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai (200040); 2 Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai (200040)

ABSTRACT Objective To analysis the clinical efficacy of children with chronic immune thrombocytopenia(CITP). **Methods** Data of 99 CITP children with syndrome of qi failing to control blood in Shanghai Children's Hospital from Jan. 2014 to Dec. 2016 were collected and retrospectively analyzed. Patients were assigned to three groups according to their treatment: 22 cases received glucocorticoids (hormone group), 39 cases received glucocorticoids plus traditional Chinese medicine (integrated group), while 38 cases received traditional Chinese medicine (traditional group). The characteristics of effective rate, recurrence rate and adverse events rate were accessed. **Results** The overall effect in integrated group was better than that in hormone group and traditional group($P=0.001$). After treatment, the recurrence rate was 57.1% in hormone group, which was higher than that in integrated group (18.2%, $P=0.008$). The incidences of adverse events (Cushing's appearance, the incidence of length inhibition and severe infection) in hormone group were higher than that in other groups ($P<0.01$, $P<0.05$). **Conclusions** Glucocorticoids plus traditional Chinese medicine treatment achieved high overall efficiency in children CITP. It can reduce the recurrence rate and adverse events rate.

KEYWORDS children; chronic immune thrombocytopenia; glucocorticoids; integrated Chinese and Western medicine; syndrome of qi failing to control blood; invigorating qi for astringing

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP),以往又称为特发性血小板减少性紫癜,是儿科常见的出血性疾病。流行病学资料显示:儿童 ITP 年

发病率为 1.9/10 000~6.4/10 000,并具有自限性^[1]。ITP 患儿严重出血威胁生命较为少见,颅内出血占 0.5%^[2]。血小板 $<100 \times 10^9/L$,诊断后持续 12 个月

基金项目:上海市综合医院中西医结合专项(No. ZHYH-ZXYJHZX-2-13)

作者单位:1. 上海市儿童医院,上海交通大学附属儿童医院血液科(上海 200040); 2. 上海市儿童医院,上海交通大学附属儿童医院中医科(上海 200040)

通讯作者:蒋慧, Tel:021-62474880-85419, E-mail: jhui0111@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180621.030

以上被认定为慢性 ITP (chronic immune thrombocytopenia, CITP)^[3]。儿童 CITP 因血小板反复下降,或长期应用类固醇或免疫抑制剂治疗而疗效不显著,是儿童 ITP 治疗中的难点,目前尚无特异性的治疗方法。研究显示在激素使用的早期阶段以血热妄行证为主,而在激素减量及维持阶段则以气不摄血证为主。儿童 CITP 发生在激素减量及维持阶段,血小板不能维持,反复下降,病程迁延不愈,最常见的是气不摄血型^[4]。针对这类患者加用中药补气固摄,能否提高其疗效,降低不良反应?笔者对上海市儿童医院 99 例儿童 CITP 进行回顾性分析其临床特点、治疗方法及预后,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 参考国内儿童原发 ITP 的诊疗建议^[5]:(1)至少 2 次血常规检测血小板 $< 100 \times 10^9/L$,血细胞形态无异常;(2)皮肤出血点、瘀斑(或)黏膜、脏器出血等临床表现;(3)一般无脾脏肿大;(4)须排除遗传性血小板减少症、再生障碍性贫血、低增生性白血病、继发于其他免疫性疾病以及感染和药物因素等引起的其他继发性血小板减少症。ITP 病程 > 12 个月定义为 CITP。参照《内科疑难病中医治疗学》中 ITP 气不摄血型标准^[6]:起病缓慢,紫斑色暗淡,多散在出现,时隐时现,反复发作,过劳则加重,精神萎靡,面色无华,头晕心悸,四肢倦怠,胃纳欠佳,腹胀便溏,或有便血,舌质淡,苔薄白,脉细沉。

血小板减少程度分级参照参考文献^[7]。血小板 $> 50 \times 10^9/L$ 为轻度血小板减少;血小板在 $20 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ 为中度血小板减少;血小板 $< 20 \times 10^9/L$ 为重度血小板减少。根据出血表现将出血程度分为 4 度^[8]:1 度,轻微出血,少量瘀点(全身 ≤ 100 个)和(或) ≤ 5 个小瘀斑(直径 ≤ 3 cm),无黏膜出血;2 度,轻度出血,较多瘀点(全身 > 100 个)和(或) > 5 个大瘀斑(直径 > 3 cm),无黏膜出血;3 度,中度出血,明显的黏膜出血,影响生活方式;4 度,黏膜出血或怀疑内脏出血。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准及

辨证分型标准;年龄 1 ~ 14 岁;患儿监护人同意并签署知情同意书。排除标准:合并其他严重疾病者。

3 一般资料 选择 2014 年 1 月—2016 年 12 月上海市儿童医院收治的儿童 CITP 患者 99 例,其中男 58 例,女 41 例,年龄 1.3 ~ 14 岁,平均 (5.4 ± 2.7) 岁,病程 1 ~ 8 年,平均 (1.9 ± 1.2) 年。按治疗方法分为激素组、激素 + 中药组、中药组。血小板减少程度在激素组与激素 + 中药组差异无统计学意义 ($P = 0.182$),激素组与中药组差异有统计学意义 ($P = 0.001$),激素 + 中药组与中药组差异有统计学意义 ($P = 0.004$),各组其他一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。本试验获上海市儿童医院伦理委员会批准(批件号:2015R034 - E02)。

4 治疗方法 所有患儿给予基础治疗^[5]。对急性出血严重者,注意卧床休息,避免剧烈运动、外伤及颅内出血。对于重度血小板减少 ($< 30 \times 10^9/L$) 或有自发性出血倾向,可应用丙种球蛋白 $(2.5$ g/瓶,山东邦泰生物制品有限公司,批号:20170627) 静脉滴注 $[0.4 \sim 1$ g/(kg · d)]。对已合并出血,可用一般止血药物如止血敏、立止血等。合并感染征象及时应用抗感染药物。

激素组选用糖皮质激素治疗^[5],根据患者病情轻重选用药物,病情较轻者口服泼尼松 $(5$ mg/片,上海医药集团有限公司信谊制药总厂,批号:0 - 18170703) 2 mg/(kg · d),不超过 60 mg/d;对于病情较重者,可先静脉滴注甲基泼尼松龙 $(40$ mg/支,辉瑞制药,批号:263EA) 2 mg/(kg · d),不超过 60 mg/d,或静脉滴注氢化可的松 $(50$ mg/支,天津生物化学制药,批号:0 - 11510086) 10 mg/(kg · d),不超过 300 mg/d,病情稳定后改为口服泼尼松,根据血小板及出血倾向逐渐减停,疗程 3 个月。

中药组采用上海市儿童医院中医科对气不摄血型 CITP 的补气固摄法处方,方药组成以归脾汤加减,处方为:生黄芪 18 g 太子参 9 g 当归 9 g 白术 9 g 阿胶 6 g 龙眼肉 6 g 酸枣仁 6 g 茯苓 6 g 甘草 6 g 大枣 6 g 仙鹤草 30 g(饮片购自上海青浦中药饮片有限公司,已鉴定),水煎服(上海日夜医药

表 1 各组一般资料比较

组别	例数	年龄 [岁, $\bar{x} \pm s$ (范围)]	病程 [岁, $\bar{x} \pm s$ (范围)]	血小板减少程度(例)			出血程度(例)	
				轻度	中度	重度	1~2 度	3~4 度
激素	22	4.2 ± 1.8 (1.3 ~ 8.0)	1.4 ± 0.3 (1.0 ~ 2.1)	0	10	12	7	15
激素 + 中药	39	5.5 ± 3.2 (1.6 ~ 24.0)	1.9 ± 1.3 (1.1 ~ 5.7)	9	12	18	15	24
中药	38	5.8 ± 2.2 (2.4 ~ 13.3)	2.2 ± 1.3 (1.1 ~ 6.3)	19	12	7	22	16
P		0.051	0.058		0.007		0.094	

连锁经营有限公司统一制备),每日 1 剂(120 mL),分早、晚各 1 次口服,疗程 3 个月。根据年龄中药剂量适当加减(4 岁以下服 60 mL)。

激素加中药组在激素组的基础上,加用补气固摄法处方,激素停药后继续口服 1 个月中药,总疗程 4 个月。

5 观察指标及方法

5.1 疗效评定 参照参考文献[7]。显效:持续 3 个月以上血小板恢复正常、无出血症状,持续 2 年以上无复发;良效:血小板升至 $50 \times 10^9/L$ 以上或较原水平上升 $30 \times 10^9/L$,无或少出血症状,持续 3 个月以上;进步:血小板上升,但低于 $50 \times 10^9/L$ 或较原水平上升幅度小于 $30 \times 10^9/L$,出血症状改善,持续 2 周以上;无效:血小板及出血症状无改善;总有效率(%) = (显效 + 良效 + 进步)/总数 $\times 100\%$ 。

5.2 停药后复发情况 停药后 2 年内监测血常规变化情况,停药 3 个月内每 2 周监测血常规 1 次,停药 3 个月后每月监测血常规 1 次,若有出血程度增加,随时监测血常规。记录患者复发离停药时间。

5.3 安全性指标 观察患者一般情况(心率、呼吸、脉搏、血压),血、尿、便常规,心电图,肝、肾功能,分别于治疗前及治疗结束后检测。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验,非正态分布资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组临床疗效比较(表 2) 激素 + 中药组整体疗效优于其他两组($P = 0.001$)。与激素组比较,激素 + 中药组有效率提高,但差异无统计学意义($P = 0.87$),中药组有效率降低($P = 0.02$)。与激素 + 中药组比较,中药组有效率降低($P = 0.000$)。

表 2 各组临床疗效比较

组别	例数	显效 (例)	良效 (例)	进步 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
激素	22	7	7	2	6	72.7
激素 + 中药	39	5	25	3	6	84.6
中药	38	2	7	17	12	68.4 ^{*△}

注:与激素组比较, $*P < 0.05$;与激素 + 中药组比较, $^{\Delta}P < 0.01$

2 各组患儿停药后复发情况比较(表 3) 与激素组比较,激素 + 中药组停药后复发率明显降低($P = 0.008$)。

3 各组不良反应比较(表 4) 患者在治疗过程中主要的不良反应为柯兴氏貌、身高受抑(身高增长情况较同龄儿童平均水平落后)以及严重感染(需要住

表 3 各组患儿停药后复发情况比较

组别	例数	治疗有效 例数	停药后复发 [例(%)]	复发离停药 时间(月, $\bar{x} \pm s$)
激素	22	14	8(57.1)	2.6 \pm 0.7
激素 + 中药	39	33	6(18.2) [*]	8.5 \pm 2.1
中药	38	26	10(38.5)	5.2 \pm 1.8

注:与激素组比较, $*P < 0.01$

表 4 各组不良反应比较 [例(%)]

组别	例数	柯兴氏貌	身高受抑	严重感染
激素	22	21(95.5)	16(72.7)	17(77.3)
激素 + 中药	39	28(71.8) [*]	18(46.2) [*]	22(56.4)
中药	38	0(0.0) ^{**}	2(5.3) ^{**}	13(31.6) ^{**}

注:与激素组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$

院治疗的感染)。与激素组比较,激素 + 中药组、中药组的柯兴氏貌发生率均下降($P = 0.027$, $P = 0.000$),柯兴氏貌在激素停药 3 个月后逐渐消失;激素 + 中药组、中药组身高受抑发生率均下降($P = 0.047$, $P = 0.000$),身高受抑的情况在停药后 0.5 ~ 1 年基本消失;中药组的严重感染发生率显著下降($P = 0.001$)。三组均无死亡病例,感染的高发情况在停药后好转。

讨 论

由免疫异常介导的血小板破坏增加、骨髓中巨核细胞成熟障碍和血小板生成异常是 ITP 主要发病原因,血小板生成素(thrombopoietin, TPO)及其受体可能也参与了 ITP 的病情演变^[9]。采用分层治疗使 ITP 取得良好疗效^[10],并减少不必要的过度治疗^[11]。一线治疗以糖皮质激素及静脉丙种球蛋白为主,但随着剂量撤减,部分患者出现了病情反弹现象,疾病反复并逐渐呈现糖皮质激素依赖,甚至出现糖尿病、高血压、骨质疏松、骨坏死、肾上腺皮质功能亢进等诸多不良反应^[12,13]。约 20% 的患儿病情迁延不愈,转变为 CITP。二线治疗包括脾切除、激素、免疫抑制剂等,但疗效有限,长期应用导致严重感染、儿童生长发育受抑。因此目前西医治疗 CITP 仍存在许多难以解决的问题。在本研究中,激素治疗儿童 CITP 有效率达 72.7%,但治疗有效患者停药后复发率超过 50%,且不良反应明显,因此对儿童而言,CITP 的治疗仍是个棘手的难题。

ITP 属中医学“血证”、“紫斑”等病症范围。病因多为感受外邪、嗜食辛辣厚味、情志过激、劳倦过度所致。火盛气逆,迫血妄行,在反复出血之后,则阴血亏损,虚火内生,或出血过多,血去气伤,以致气虚阳衰,不能摄血^[14]。ITP 的病程不同,所表现出的证候也有

相应改变。儿童 CITP 最常见为气不摄血型,常表现为起病缓慢,紫斑暗淡,反复发作,面色无华,腹胀便溏,舌质淡,苔薄白,脉细沉。

仙鹤草、鸡血藤、黄芪、党参、补骨脂、阿胶等中药有促进造血组织增生,显著增多血小板的作用,黄芪、白术等健脾补肾中药具有改善血小板功能,调节免疫和抗过敏作用^[15],仙鹤草有增加外周血小板计数,提高血小板黏附性、聚集性,加速血小板内促凝物质释放,从而起到收敛止血作用。甘草有保肝、抗炎、除菌,清除自由基和抗氧化,免疫调节,提高机体抵抗力的作用^[16]。补气固摄法有益气补血,健脾养心之功效,能够增强机体细胞、体液免疫功能,从而增强激素疗效,使激素逐渐减量停药^[17]。本研究发现采用补气固摄法结合小剂量激素联合治疗 CITP 患儿,能使治疗有效率明显增高,总体有效率 84.6%,虽然显效只有 12.8% (5/39 例),但 64.1% (25/39 例)的患者能够达到良效,即血小板数升至 $50 \times 10^9/L$ 以上或较原水平上升 $30 \times 10^9/L$,这对儿童来说是相对安全水平,符合儿童血小板的治疗目的:防止严重出血,而不是提高血小板至正常数值。激素组与中药组相比,以及激素 + 中药组与中药组相比,治疗有效率的差异均有统计学意义,这体现了激素在治疗儿童 ITP 中的有效性及一线应用地位^[18]。激素联合中药治疗的复发率是三组中最低的,提示其治疗的有效性与持续性。另一方面对儿童来说,治疗相关不良反应与治疗有效性要得到同样的重视。本研究显示,采用激素联合中药治疗不仅总有效率高于激素组,其不良反应较单独用激素明显下降,提示中西医联合治疗能提高临床疗效,改善患者的生活质量。

本研究属于回顾性分析,分析结果显示三组患者的最初病情并不完全匹配,血小板减少严重程度为:激素组 > 激素 + 中药组 > 中药组,可能与入组后病情变化及家长意愿有关,血小板下降严重且患者中药配合度不佳的,家长往往要求调整或加用西药治疗,因此导致分组与最初病情不匹配。本研究的疗效评定采用复合指标,参考意义有限,在今后的临床研究中需要加以改进。综合评价治疗有效率、复发率及不良反应发生率,激素联合中药治疗儿童 CITP 值得推荐。

利益冲突:本研究无利益冲突。

参 考 文 献

[1] Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ*

Program, 2017, (1): 400 - 405.

- [2] Neunert C, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review: reply [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(8): 1522 - 1523.
- [3] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer TA, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386 - 2393.
- [4] 李海昌,温成平,谢志军,等. 特发性血小板减少性紫癜激素治疗不同阶段证型特点的研究[J]. *中医药学报*, 2009, 37(6): 59 - 61.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(5): 382 - 384.
- [6] 孟庆春主编. 内科疑难病中医治疗学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 487.
- [7] 张之南主编. 血液病诊断及疗效标准[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2007: 173.
- [8] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2010, 115(2): 168 - 186.
- [9] Li SS, Shao JB, Xia M, et al. Thrombopoietin and its receptor expression in pediatric patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Hematology*, 2018, 9: 1 - 6.
- [10] 蒋慧. 儿童原发性免疫性血小板减少症分级管理和分层治疗的理念[J]. *国际儿科学杂志*, 2015, 42(2): 231 - 232.
- [11] 陆于兰,张娜,邵静波,等. 儿童急性原发性免疫性血小板减少症的初始治疗指征[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(12): 919 - 922.
- [12] 陈瑶,李达. 100 例激素依赖性特发性血小板减少性紫癜患者中医证候的多元统计分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(6): 672 - 674.
- [13] 侯明,秦平. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识解读(2016 版)[J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(7): 523 - 527.
- [14] 汪尚田,郑秋惠. 成人免疫性血小板减少症中西医结合治疗比较[J]. *中西医结合心血管病杂志*, 2017, 5(28): 19.
- [15] 孙建宁主编. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 218 - 219.
- [16] 苏尔云,赵毅,黄丽华,等. 消斑饮治疗原发免疫性血小板减少症 119 例临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(2): 184 - 188.
- [17] 刘元梅,周延峰. 中医治疗原发免疫性血小板减少症研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2018, 27(1): 57 - 59.
- [18] 王惠. 持续性和慢性免疫性血小板减少症的临床研究[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(32): 92 - 93.

(收稿: 2017 - 09 - 11 在线: 2018 - 07 - 23)

责任编辑: 赵芳芳