

## · 临床经验 ·

## 生脉饮在骨关节结核抗痨致白细胞减少症中的应用

章 权 石仕元 韩贵和 赖 震

骨关节结核是由于结核杆菌通过血液循环到达骨或关节,从而引起骨或关节化脓性、破坏性病变<sup>[1]</sup>,是骨科临床常见的危害严重的继发性结核病。近年来,随着人口流动性增大、人口老龄化、肿瘤疾病的高发、免疫抑制剂的广泛使用及结核杆菌的耐药性增强,使结核病的发病率有所增高。目前一线抗结核药物主要包括利福平、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素等,药物在杀灭结核杆菌的同时,也对机体也产生了一定的毒副作用,如白细胞减少,肝、肾功能损伤,胃肠道反应,视力模糊,色觉障碍,听力减退<sup>[2]</sup>等。有研究表明抗结核所致白细胞减少的发生率达到 18.5%<sup>[3]</sup>。近年来,笔者将生脉饮用于抗结核治疗中白细胞减少的治疗,取得较好疗效,现报告如下。

## 资料与方法

1 骨关节结核诊断标准 参照《骨与关节结核》<sup>[4]</sup>拟定,即:(1)有结核病接触史或有肺结核病史;(2)病变部位有疼痛、畸形、肿胀,以及活动受限、感觉障碍等运动、神经系统的功能异常;(3)X线、CT、MRI等影像学检查符合骨关节结核的改变;(4)病变部位的穿刺液或术中脓液行分枝杆菌液体培养(结核 960 培养)、Gene Xpert MTB/RIF、结核 RNA 等检验结果阳性;(5)病变部位组织活检符合结核改变;(6)经抗结核治疗有效。

2 纳入标准 (1)符合骨关节结核诊断标准;(2)年龄 18~80 岁;(3)服用抗结核药物期间,依据《实用内科学》<sup>[5]</sup>血常规示白细胞计数 $<4.0 \times 10^9/L$ ,符合白细胞减少症的诊断;(4)知情同意并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)服用抗结核药物期间血常规示白细胞计数 $<2.0 \times 10^9/L$ ,需要停用抗结核药物、注射重组人粒细胞刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)者;(2)研究期间有手术安排者。

4 一般资料 64 例均于 2016 年 1 月—2018 年 6 月在浙江省中西医结合医院骨科就诊患者,符合纳入标准。按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 32 例。治疗组中男性 15 例,女性 17 例,年龄 17~80 岁,平均 $(60.38 \pm 18.64)$ 岁;病程 2~12 个月,平均 $(6.59 \pm 2.85)$ 个月;体重 35~77 kg,平均 $(57.09 \pm 10.10)$ kg;对照组男性 19 例,女性 13 例,年龄 16~78 岁,平均 $(56.38 \pm 14.94)$ 岁;病程 1~14 个月,平均 $(7.16 \pm 2.85)$ 个月;体重 40~74 kg,平均 $(59.44 \pm 9.34)$ kg;两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究通过浙江省中西医结合医院伦理委员会审批(No. 2015-09-23)。

5 治疗方法 两组均按照 3HRZE/15HRE 方案进行抗结核治疗。即:利福平胶囊(每粒 0.15 g,浙江医药有限公司,批号:150906)0.45 g,每天 1 次;异烟肼片(每片 0.1 g,上海信谊药厂有限公司,批号:068150910)0.3 g,每天 1 次;乙胺丁醇片(每片 0.25 g,杭州民生药业有限公司,批号:T15K020)0.75 g,每天 1 次;吡嗪酰胺片(每片 0.25 g,上海信谊药厂有限公司,批号:007150905)0.5 g,每天 3 次。治疗组在此基础上加用生脉饮汤剂(组成:人参 12 g 麦冬 12 g 五味子 9 g),浓煎,100 mL,每天 1 次;对照组在此基础上加用利可君片(每片 20 mg,江苏吉贝尔药业有限公司,批号:151002)20 mg,每天 3 次。分别于治疗前及治疗后 1、2 周采取患者静脉血 8 mL,分装于 2 支试管,其中 1 支作血常规检测,另 1 支置于离心机中,3 000 r/min 离心 5 min,吸取上清液 1 mL,冻存于 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱内,用于 G-CSF 检测。

6 观察指标及检测方法

6.1 血常规检测 白细胞计数、中性粒细胞占比均采用全自动血球分析仪(Beckman Coulter H800)进行检测。

6.2 G-CSF 检测 采用人 G-CSF ELISA 试剂盒(Human G-CSF ELISA Kit, MultiSciences),按照试剂盒步骤说明操作,并以全自动酶标仪(Bio-Tek

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(No. 2016ZA154)

作者单位:浙江省中西医结合医院骨科(杭州 310003)

通讯作者:章 权, Tel: 0571-56108741, E-mail: zhangquanzq@sohu.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200305. 141

ELX800) 读取 OD 值, 计算 G-CSF 浓度。

6.3 疗效判定 根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup> 中的评分标准, 对治疗前后患者的主要症状进行评分, 计算疗效指数, 评定疗效。

主要症状包括腰膝酸软、神疲乏力、健忘、眩晕、心悸、便秘、盗汗、纳少、咽痛、五心烦热、烦躁易怒等, 并根据轻重不同程度分为 4 个等级, 分别计 1、2、3、4 分, 根据总积分计算疗效指数, 公式: 疗效指数 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。临床痊愈: 疗效指数 > 95%; 显效: 疗效指数 70% ~ 95%; 有效: 疗效指数 30% ~ 69%; 无效: 疗效指数 < 30%。

6.4 不良反应 记录服药期间的不良反应/事件、处理方法。

7 统计学方法 使用 SPSS19.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间两两比较采用 *t* 检验, 计数资料采用百分率表示, 采用  $\chi^2$  检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

1 脱落情况 治疗过程中两组各有 1 例因白细胞计数低于  $2.0 \times 10^9/L$  而停用抗结核药物、注射重组人 G-CSF, 并中止观察。

2 两组治疗前后外周血白细胞计数和中性粒细胞占比及血清 G-CSF 浓度比较 (表 1) 与本组治疗前比较, 治疗 1 周时, 仅治疗组白细胞计数和血清 G-CSF 浓度升高, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05, *P* < 0.01); 治疗 2 周时, 两组白细胞计数及血清 G-CSF 浓度均升高明显, 差异亦有统计学意义 (*P* < 0.01); 且治疗组中性粒细胞占比差异亦有统计学意义 (*P* < 0.05); 与治疗 1 周比较, 两组治疗 2 周白细胞计数差异均有统计学意义 (*P* < 0.05, *P* < 0.01); 治疗组血清 G-CSF 浓度差异亦有统计学意义 (*P* < 0.01)。与对照组同期比较, 治疗组治疗 1、2 周白细胞计数、中性粒细胞占比及血清 G-CSF 浓度 (仅治疗 2 周) 差异均统计学意义 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。

3 两组疗效比较 治疗 2 周, 治疗组临床痊愈 8

例, 显效 12 例, 有效 9 例, 总有效率为 90.6% (29/32), 对照组痊愈 3 例, 显效 9 例, 有效 5 例, 总有效率为 53.1% (17/32), 治疗组总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 11.13, P < 0.01$ )。

4 不良反应 观察期间, 两组均未出现肝、肾功能异常, 胃肠道反应, 皮疹瘙痒等。

### 讨 论

在骨关节结核的抗痨治疗过程中, 白细胞减少时有发生。Lin FS 等<sup>[7]</sup> 通过多中心研究发现, 初治和复治的结核患者白细胞减少症发生情况分别占 10.4% 与 19.8%。白细胞持续性、进行性减少会减弱机体免疫功能, 增加感染发生的可能性<sup>[8]</sup>。习建冬发现白细胞数下降可致使中性粒细胞防御素 (human neutrophil peptide, HNP) 1-3 分泌释放减少, 不利于机体对结核分枝杆菌的清除。另一方面, 因为需要暂时停用抗结核药物, 使治疗很难继续进行下去, 影响抗痨的效果<sup>[9]</sup>。

对于抗结核所致白细胞减少, 临床上应用升白细胞药物对抗治疗。注射重组人 G-CSF 能诱导造血干细胞分化成中性粒细胞及单核巨噬细胞, 多用于白细胞下降幅度明显的患者, 能促进造血干细胞向髓系细胞分化、促使骨髓中白细胞向外周释放<sup>[10]</sup>。血清 G-CSF 浓度升高, 即可刺激白细胞和中性粒细胞增殖。注射重组人 G-CSF 能在短时间内快速提升白细胞计数, 其主要并发症包括肌肉酸痛、皮肤过敏、发热、头痛、乏力, 恶心、呕吐, 诱发心脑血管疾病、骨髓造血系统疾病。该药虽起效快, 疗效确切, 但药效短暂, 价格昂贵, 不适合长期应用<sup>[11]</sup>。利可君是一种半胱氨酸衍生物, 通过增强骨髓造血功能来提高白细胞数量<sup>[12]</sup>。本研究中将利可君作为对照药物用于治疗骨关节结核抗痨过程中的白细胞减少症, 虽具疗效, 但起效较慢。

中医学无白细胞减少病名, 根据其临床表现可将其归属“虚劳”范畴。骨关节结核患者长期卧床休息、抗结核药物的毒副作用以及结核杆菌的侵袭, 使肝、脾、肾等脏腑功能受损, 气血津液暗耗, 阴阳失调<sup>[13]</sup>。

表 1 两组治疗前后外周血白细胞数量、中性粒细胞占比及血清 G-CSF 浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	白细胞 ( $\times 10^9/L$ )	中性粒细胞 (%)	G-CSF (pg/mL)
治疗	32	治疗前	3.08 ± 0.57	59.07 ± 15.38	300.52 ± 77.33
	31	治疗 1 周	3.73 ± 0.88 **▲	64.70 ± 9.21▲	342.14 ± 83.28*
		治疗 2 周	4.38 ± 1.16 **▲△	67.46 ± 9.91*▲	403.69 ± 70.88 **▲△▲
对照	32	治疗前	3.20 ± 0.51	58.37 ± 10.51	285.64 ± 66.61
	31	治疗 1 周	3.30 ± 0.69	59.49 ± 11.07	314.17 ± 68.05
		治疗 2 周	3.86 ± 0.81 **△△	62.39 ± 9.78	335.04 ± 79.38**

注: 与本组治疗前比较, \* *P* < 0.05, \*\* *P* < 0.01; 与本组治疗 1 周比较, △ *P* < 0.05, △△ *P* < 0.01; 与对照组同期比较, ▲ *P* < 0.05, ▲▲ *P* < 0.01

故笔者选用生脉饮治疗抗痨过程中出现的白细胞减少症。方剂中人参补肺益气、大补元气;麦冬养阴清热,润肺生津;五味子生津止汗,宁心安神。现代药理研究证实:人参皂苷能促进造血干细胞增殖,并诱导定向分化<sup>[14]</sup>,人参总皂甙可通过诱导造血基质细胞与脾细胞等产生造血生长因子样物质,促进血细胞生成<sup>[15]</sup>,人参二醇是人参皂苷内刺激造血细胞增殖的有效成分<sup>[16]</sup>;麦冬多糖能够升高免疫低下小鼠的外周血白细胞数量,增强免疫活性<sup>[17]</sup>;五味子具有促进淋巴细胞增殖,刺激骨髓增生,升高白细胞数量的作用<sup>[18]</sup>。

G-CSF 是一种多肽链糖蛋白,具有刺激中性粒细胞系造血细胞和多能造血干细胞的增殖、分化作用,促进骨髓造血祖细胞中中性粒细胞集落的形成,延长成熟中性粒细胞的存活时间,增强中性粒细胞吞噬和趋化功能<sup>[19]</sup>,在非特异性细胞免疫中起重要作用<sup>[20]</sup>。血清 G-CSF 浓度的升降和外周血白细胞计数、中性粒细胞占比呈正相关。生脉饮用于骨关节结核患者抗痨治疗过程中,可有效地对抗白细胞减少症,减轻结核中毒症状。

#### 参 考 文 献

- [1] 张俐主编. 中医骨病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 87-88.
- [2] 龙明立, 刘芳群, 曾建国, 等. 90 例抗结核药物不良反应调查[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(4): 27-30.
- [3] 何铁牛, 韩永兴, 陈彬. 抗结核固定复合剂药物不良反应观察[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(12): 828-829.
- [4] 吴启秋, 林羽主编. 骨与关节结核[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 23-24.
- [5] 林果为, 王吉耀, 葛均波主编. 实用内科学[M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1825-1826.
- [6] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 173-176.
- [7] Lin FS, Wu MY, Tu WJ. A cross-sectional and follow-up study of leukopenia in tuberculosis patients: prevalence, risk factors and impact of anti-tuberculosis treatment[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(12): 2234-2242.
- [8] 蔡艳芳, 王华. 地榆升白片治疗抗结核化疗白细胞减少症临床效果分析[J]. 北方药学, 2017, 14(1): 179-180.
- [9] 习建冬. 黄芪注射液对肺结核患者纤维化及细胞因子的影响研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(2): 138-140.
- [10] 唐镛镛, 张翔, 张喜平. 化疗后白细胞减少症中成药辅助治疗研究概况[J]. 中国乡村医药, 2017, 24(21): 79-81.
- [11] 张喜平, 张翔, 杨红健, 等. 多种口服升白药物联合粒细胞集落刺激因子治疗化疗相关白细胞减少症的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 860-865.
- [12] 丁彩云, 王梦瑾, 杨露露, 等. 利可君片引起严重过敏反应 1 例[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(34): 4880-4880.
- [13] 黄鹏, 钱小军, 卢雪. 参芪十一味颗粒治疗抗结核药致白细胞减少症的疗效观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(12): 77-79.
- [14] 王结胜, 罗科学, 李宏春, 等. 生脉胶囊治疗老年白细胞减少症 40 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(3): 262-263.
- [15] 杨同华, 邓道昌. 中药抗化疗药物所致骨髓抑制实验研究概述[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(8): 506-508.
- [16] 张爱萍, 高瑞兰, 尹利明, 等. 人参二醇组皂苷对再生障碍性贫血小鼠造血组织 MAPK/ERK 信号通路的诱导作用[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(4): 686-692.
- [17] 张璐欣, 周学谦, 李德坤, 等. 麦冬多糖的化学组成、分析方法和药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 279-284.
- [18] 郭军鹏, 张兆鹏, 于兰英, 等. 五味子提取物治疗对卵巢骨质疏松大鼠骨代谢和骨强度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(1): 175-177.
- [19] 路玫, 肖婷婷, 曹大明, 等. 针灸对骨髓抑制模型小鼠血清造血生长因子等含量的影响[J]. 中国针灸, 2015, 35(3): 264-268.
- [20] Carlsson G, Ahlin A, Dahllöf G, et al. Efficacy and safety of two different rG-CSF preparations in the treatment of patients with severe congenital neutropenia[J]. Br J Haematol, 2004, 126(1): 127-132.

(收稿: 2019-05-30 在线: 2020-03-27)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶