

中西医结合治疗慢性再生障碍性贫血临床观察

曾晚蓉 陈应照 尹 恩 王志福

(湖南省邵阳市第一人民医院血液科 湖南 邵阳 411101)

摘要 目的 探讨中药血复生联合西药治疗慢性再生障碍性贫血(CAA)的临床效果,及对造血、细胞免疫功能和血清 IL-2、IFN- γ 的影响。方法 将 54 例慢性再生障碍性贫血分为联合治疗组与对照组,其中对照组给予西药常规治疗,联合治疗组在此基础上加用血复生,通过观察治疗前后患者临床症状、外周血象、T-淋巴细胞亚群和血清 IL-2、IFN- γ 水平变化,比较两组疗效。结果 联合治疗组总有效率为 88.24%,显著高于对照组 65.00%的总有效率($P<0.01$),联合治疗组在症状改善、升高全血细胞、调节 T-淋巴细胞亚群和降低血清 IL-2、IFN- γ 水平等方面作用优于对照组($P<0.01$ 或 0.05),且不良反应少。结论 血复生联合西药可促进 CAA 患者造血细胞增殖,调节细胞免疫功能,效果好于单用西药。

关键词 慢性再生障碍性贫血 血复生;全血细胞;T-淋巴细胞亚群 细胞因子

中图分类号 R512 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)19-3681-04

Clinical Investigation on Xuefusheng Combined with Western Medicine in the Treatment of Chronic Aplastic Anemia

ZENG Wan-rong, CHEN Ying-zhao, YIN En, WANG Zhi-fu

(The first people hospital of Shaoyang city of Hunan province, Shaoyang, Hunan, 411101)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effects of combined treatment of Xuefusheng and western medicine on chronic aplastic anemia (CAA), as well as the impact on hemopoiesis, cellular immune function and serum levels of IL-2, IFN- γ . **Methods:** 54 CAA patients were divided into combined-treatment group and control group. The control group was treated with conventional western medicine, and the treatment group with conventional western medicine plus Xuefusheng. To compare the clinical efficiency between the two groups, the changes in clinical symptoms, peripheral hemogram, T-lymphocyte subsets and levels of IL-2, IFN- γ were evaluated before and after treatment. **Results:** The total effective rate in the combined-treatment group (88.24%) were significantly higher than control group (65.00%) ($P<0.01$). And the combined-treatment group showed better effects than control group in improving clinical symptoms, elevating complete blood cells, regulating T-lymphocyte subsets, and reducing levels of serum IL-1, IFN- γ ($P<0.01$ or 0.05), with fewer side effects. **Conclusion:** Xuefusheng combined with conventional western medicine could enhance the hematopoietic cells proliferation and regulate the cellular immune function in CAA patients, better than western medicine used alone.

Key words: Chronic aplastic anemia; Xuefusheng; Complete blood cell; T-lymphocyte subsets; Cytokine

Chinese Library Classification: R512 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)19-3681-04

前言

慢性再生障碍性贫血(chronic aplastic anemia, CAA)是由多种病因引起的骨髓造血功能衰竭,为造血系统比较常见的疾病之一,主要机制为机体免疫功能紊乱、骨髓造血微环境异常、干细胞凋亡增加,导致患者外周全血细胞数目减少,出现贫血、感染、出血等综合征^[1-3]。西医治疗 CAA 主要通过激素、免疫抑制剂等调节机体免疫功能,减少造血系统损伤,同时以造血细胞生长因子刺激造血,促进全血细胞生成,但疗效有限,且存在严重毒副作用,难以有效提高患者生存率和生存质量^[4]。中医认为慢性再障属“虚劳”、“血虚”范畴,是肾虚髓空、不能生血所致,因此本院以具有补肾填精、养血化瘀之功效的血复生联合常规西药对我院 2007 年 10 月至 2010 年 10 月的 54 例慢性再障患者进行治疗,效果比较满意,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院血液内科 2007 年 10 月至 2010 年 10 月收治的 54 例慢性再生障碍性贫血患者,均符合《血液病诊断及疗效标准》中的诊断标准,并除外由 PNH、白血病、MDS 等引起的全血细胞减少性疾病患者,严重心肝肾功能不全者,过敏体质者。患者被分为联合治疗组和对照组,其中联合治疗组 34 例,男性 21 例,女性 13 例,平均年龄(42.5 ± 5.7)岁(13~62 岁),平均病程(4.8 ± 1.1)年(4 个月~16 年);对照组 20 例,男 11 例,女 9 例,平均年龄(44.2 ± 6.1)岁(12~58 岁),平均病程(5.2 ± 1.4)年(3 个月~17 年),两组病人在性别、年龄、病史、病情等方面比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组给予环孢素 A(CsA)口服 $3 \sim 5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2 次,以 3 个月为 1 个疗程,共 2 个疗程,治疗期间注意控制 CsA 血药浓度在 $200 \sim 400 \text{ ng/mL}$,丙种球蛋白静脉滴注 $3 \sim 0.4 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

作者简介: 曾晚蓉,女,血液内科主治医师,

E-mail: 346479748@qq.com

(收稿日期 2012-01-10 接受日期 2012-01-30)

d),连用 5 d,1 个月 1 次,以 3 个月为 1 个疗程,共 2 个疗程。康力龙口服 2 mg/次,3 次/d,以 6 个月为 1 个疗程,同时加用保肝药物,若出现白细胞计数 $<1 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞绝对值 $<0.5 \times 10^9/L$,及严重感染时,加用重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射,300 μg /次,每周 3 次,1 个月后再改为每周 2 次,1 个月后再减为每周 1 次。联合治疗组在此基础上加用口服血复生 5 g,3 次/d,以 6 个月为 1 个疗程。所有患者治疗期间均停止使用其它对骨髓有抑制作用的药物,并根据情况选用抗生素、输注血小板或红细胞悬液等对症治疗。

1.3 观察指标

每周复查血常规、肝肾功能,观察患者症状体征、外周血象变化及不良反应。分别于治疗前、治疗后 6 个月采集患者外周血 5 mL,分离血清后,采用 ELISA 法检测血清中 IL-2、IFN- γ 含量,试剂盒购自深圳晶美生物科技有限公司,操作严格按照说明进行。

1.4 临床症状积分

对患者症状进行评分,其中①1 分:一般体力劳动后出现心慌、气短,可坚持轻体力劳动;无出血;偶有头晕、手足心热;纳差,食量减少 1/2 以下。②2 分:一般体力劳动后出现心慌、气短,勉强可以坚持日常劳动;无出血;经常头晕;手足心热;纳差,食量减少 1/2~2/3。③3 分:静息时出现心慌、气短,不能坚持日常劳动;有出血;经常头晕;手足心热明显;食量减少 2/3

以上。

1.5 疗效标准

①基本痊愈:患者贫血与出血症状消失,血红蛋白水平 $\geq 120 g/L$ (男) 或 $100 g/L$ (女),白细胞计数 $\geq 4 \times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$,随访 1 年以上未复发;②缓解:患者贫血与出血症状消失,血红蛋白水平 $\geq 120 g/L$ (男) 或 $100 g/L$ (女),白细胞计数约为 $3.5 \times 10^9/L$,血小板计数有所增加,随访 3 个月病情稳定或继续进步;③明显进步:患者贫血与出血症状明显好转,血红蛋白较治疗前增长 $\geq 30 g/L$,并能维持 3 个月;④无效:治疗后,患者症状、血象无明显进步。判定达基本治愈、缓解和明显进步者,均应 3 个月内不输血。

1.6 统计学处理

计量资料以均数 $\pm$ 标准差进行描述,组内比较用 t 检验,组间比较用方差分析,计数资料比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间疗效比较

采用血复生与常规西药联合治疗慢性再生障碍性贫血的效果显著优于对照组,基本治愈率和总有效率与对照组间差异比较有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 0.05) (表 1)。

表 1 联合治疗组与对照组间疗效比较(n, %)

Table 1 Comparison on clinical efficacy between the combined-treatment group and the control group

Group	Total Number	Recovery rate		Remission rate		Remarkable improvement rate		Invalid rate		Total effective rate
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Combined-treatment	34	8	23.53	13	38.24	9	26.47	4	11.76	88.24
Control	20	3	15.00▲	6	30.00	4	20.00	7	35.00*	65.00*

注:联合治疗组与对照组比较,* $P < 0.01$,▲ $P < 0.05$ 。

Note: compared with control group, * $P < 0.01$, ▲ $P < 0.05$ 。

2.2 组间临床症状积分比较

经过治疗,多数患者临床症状得到不同程度的改善,其中

联合治疗组患者症状改善程度显著高于对照组 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 联合治疗组与对照组间临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical symptom score between the combined-treatment group and the control group

Group	Pre-treatment	Post-treatment	Difference value
Combined-treatment	15.76 $\pm$ 1.34	3.89 $\pm$ 1.48*	11.86 $\pm$ 0.25▲
Control	15.29 $\pm$ 1.26	8.80 $\pm$ 2.13*	6.51 $\pm$ 0.77

注:治疗前与治疗后的比较,* $P < 0.01$ 联合治疗组与对照组比较,▲ $P < 0.05$ 。

Note: compared with pretherapy each group, * $P < 0.01$; compared with control group, ▲ $P < 0.05$ 。

2.3 组间外周血象比较

联合治疗组与对照组患者外周血中血红蛋白水平、白细胞数和血小板量较治疗前明显升高 ($P < 0.01$ 或 0.05),而治疗前后网织红细胞百分比在联合治疗组有显著性 ($P < 0.05$),在对照组无统计学意义 ($P > 0.05$),并且联合治疗组各外周血参数增加程度显著大于对照组 ($P < 0.01$ 或 0.05) (表 3)。

2.4 组间外周血 T-淋巴细胞亚群比较

患者治疗后外周血中 $CD3^+$ 百分比和 $CD4^+$ 百分比增加, $CD8^+$ 百分比减少, $CD4^+/CD8^+$ 比值上升,除治疗前后 $CD3^+$ 百分比外,各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中联合治疗组水平变化大于对照组 ($P < 0.05$) (表 4)。

2.5 组间血清 IL-2、IFN- γ 比较

中西医结合治疗与单纯西医治疗均可明显降低患者血清中 IL-2 和 IFN- γ 含量,但联合治疗组效果要优于对照组 ($P < 0.05$)。

05) (表 5)。

表 3 联合治疗组与对照组间外周血情况比较 ($\bar{X} \pm S$)

Table 3 Comparison of hemogram changes between the combined-treatment group and the control group ($\bar{X} \pm S$)

Group		Hb (g/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	Platelet ($\times 10^9/L$)	Reticulocyte (%)
Combined-treatment					
	Pre-treatment	53.21 $\pm$ 8.07	2.83 $\pm$ 0.75	33.36 $\pm$ 10.87	0.68 $\pm$ 0.37
	Post-treatment	79.45 $\pm$ 19.78*	4.45 $\pm$ 1.21*	54.27 $\pm$ 12.16*	1.15 $\pm$ 0.82▲
	Difference value	26.33 $\pm$ 13.19●	1.63 $\pm$ 0.52●	21.06 $\pm$ 8.60●	0.52 $\pm$ 0.29#
Control					
	Pre-treatment	54.90 $\pm$ 9.22	2.76 $\pm$ 0.81	32.74 $\pm$ 10.77	0.71 $\pm$ 0.40
	Post-treatment	67.15 $\pm$ 16.46▲	3.49 $\pm$ 1.02▲	39.44 $\pm$ 11.32▲	0.85 $\pm$ 0.64
	Difference value	12.28 $\pm$ 8.10	0.73 $\pm$ 0.27	6.75 $\pm$ 4.68	0.14 $\pm$ 0.33

注：治疗前与治疗后的比较 *P<0.01 ▲P<0.05 联合治疗组与对照组比较, ● P<0.01, #P<0.05。

Note: compared with pretherapy each group, *P<0.01, ▲P<0.05; compared with control group, ● P<0.01, #P<0.05.

表 4 联合治疗组与对照组间 T- 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{X} \pm S$)

Table 4 Comparison of T-lymphocyte subsets between the combined-treatment group and the control group

Group		CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+
Combined-treatment					
	Pre-treatment	66.35 $\pm$ 7.07	27.85 $\pm$ 6.93	35.39 $\pm$ 6.87	0.79 $\pm$ 0.08
	Post-treatment	72.16 $\pm$ 8.12	37.24 $\pm$ 8.44*	24.19 $\pm$ 4.95*	1.54 $\pm$ 0.39*
	Difference value	5.83 $\pm$ 3.46	9.37 $\pm$ 2.27▲	-11.19 $\pm$ 2.62▲	0.75 $\pm$ 0.26▲
Control					
	Pre-treatment	65.88 $\pm$ 7.26	28.60 $\pm$ 7.21	37.01 $\pm$ 7.16	0.77 $\pm$ 0.06
	Post-treatment	69.48 $\pm$ 8.03	33.89 $\pm$ 7.93*	32.62 $\pm$ 5.18*	1.06 $\pm$ 0.25*
	Difference value	4.04 $\pm$ 2.74	5.33 $\pm$ 1.82	-4.41 $\pm$ 1.75	0.30 $\pm$ 0.17

注：治疗前与治疗后的比较 *P<0.05 联合治疗组与对照组比较, ▲P<0.05。

Note: compared with pretherapy each group, *P<0.05; compared with control group, ▲P<0.05.

表 5 联合治疗组与对照组间血清 IL-2、IFN- γ 水平比较 ($\bar{X} \pm S$)

Table 5 Comparison of levels of serum IL-2, IFN- γ between the combined-treatment group and the control group

Group		IL-2 (ng/L)	IFN- γ (ng/L)
Combined-treatment			
	Pre-treatment	165.83 $\pm$ 98.71	156.47 $\pm$ 67.59
	Post-treatment	131.92 $\pm$ 86.55*	129.65 $\pm$ 55.91*
	Difference value	35.11 $\pm$ 27.74▲	26.93 $\pm$ 22.36▲
Control			
	Pre-treatment	166.09 $\pm$ 104.12	160.29 $\pm$ 74.48
	Post-treatment	147.80 $\pm$ 90.63*	149.18 $\pm$ 60.08*
	Difference value	19.32 $\pm$ 31.06	11.18 $\pm$ 19.25

注：治疗前与治疗后的比较 *P<0.05 联合治疗组与对照组比较, ▲P<0.05。

Note: compared with pretherapy each group, *P<0.05; compared with control group, ▲P<0.05.

2.6 组间不良反应比较
对照组中有 8 例患者出现谷丙转氨酶升高, 2 例出现恶心、呕吐等消化道症状, 经减量或停药, 加用护肝药物治疗后和对症治疗后均逐渐恢复正常, 15 例出现不同程度的毛多、色素沉

着、痤疮等症,未做特殊处理 联合治疗组中有 3 例出现谷丙转氨酶升高,1 例出现恶心、呕吐等消化道症状,经过上述治疗后同样症状缓解,不良反应发生率低于对照组。

3 讨论

CAA 发病机制主要包括免疫系统平衡失调、造血干细胞受损以及造血微环境改变,表现为骨髓造血功能低下,患者外周血中全血细胞数目减少^[5]。中医认为慢性再生障碍性贫血属肾精亏虚,肾不生髓,髓空血枯,治疗上应以补肾填精、益气养血、祛瘀生新、清热解毒为主^[6-8]。血复生主要组成包括鹿角片、女贞子、旱莲草、黄芪、当归等,具有补肾阳、滋肾阴、清虚热、益精血之功效,对于阳虚、阴虚、气虚或血虚等不同的辨证分型均有治疗作用,适用于各种临床分型的 CAA 患者^[9,10]。本研究结果显示,联合治疗组基本痊愈率为 23.53%,总有效率为 88.24%,对照组基本痊愈率为 15.00%,总有效率为 65.00%,联合治疗组疗效优于对照组,两组间差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05),同时联合治疗组在改善患者症状,升高血红蛋白、白细胞、血小板和网织红细胞等方面作用均好于对照组($P < 0.01$ 或 0.05),且不良反应发生率低于对照组,表明中西医结合治疗可有效恢复患者造血功能,促进红细胞和白细胞增生,减轻患者症状,安全性较好。

CAA 患者存在着免疫系统紊乱,各 T- 淋巴细胞亚群比例失调,外周血中 $CD4^+$ 细胞亚群减少, $CD8^+$ 细胞亚群增加, $CD4^+/CD8^+$ 比值下降或倒置,引起造血抑制因子,如 IL-2、INF- γ 表达增加,造血干/祖细胞增殖受抑,细胞凋亡增加,而高水平的 IL-2 可进一步激活 $CD8^+$ 细胞克隆的增殖与活化,加重对于造血细胞毒性作用^[11-13]。本研究中无论是中西医结合或单纯西药均可提高患者外周血 $CD4^+$ 细胞数目,减低 $CD8^+$ 细胞数目, $CD4^+/CD8^+$ 淋巴细胞比值上升,使得血清中 IL-2、INF- γ 水平降低,其中血复生联合西药免疫调节作用强于西药治疗($P < 0.05$),提示血复生联合常规西药治疗是通过调节机体异常激活的细胞免疫,下调造血负调控因子表达,阻断造血细胞损伤,促进机体造血。

综上所述,中西医结合治疗可发挥协同作用,有效调节 CAA 患者细胞免疫功能,促进造血细胞增殖,增强机体免疫力,效果优于单纯西药治疗,且不良反应少,值得临床推广应用。

参考文献(References)

[1] Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(1 Suppl):S119-125

[2] Dal Cin P. Metaphase harvest and cytogenetic analysis of malignant hematological specimens [J]. Curr Protoc Hum Genet, 2003, 10:10-12

[3] Secchiero P, Zauli G. Tumor-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand and the regulation of hematopoiesis [J]. Curr Opin Hematol, 2008, 15(1):42-48

[4] Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, et al. Androgens and erythropoiesis: past and present [J]. J Endocrinol Invest, 2009, 32(8):704-716

[5] Kumar L. Haematopoietic stem cell transplantation: current status [J]. Natl Med J India, 2007, 20(3):128-137

[6] Li J, Zhou YM, Hu MH, et al. Impact of cyclosporine A on the expression of T-bet, GATA-3, relevant signal transduction molecules, cytokine and Th1/Th2 balance in patients with chronic aplastic anemia [J]. J Exp Hematol, 2010, 18(5):1211-1219

[7] Zhang XZ, Xu YL, Jin J, et al. Clinical observation on treatment of chronic aplastic anemia by Shengxuening and cyclosporin A [J]. Chin J Integr Med, 2006, 12(2):142-145

[8] Zhou AX. Revisiting my course in learning traditional Chinese medicine [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2002, 22(7):484-485

[9] 朱飞跃, 张卓, 曹朝晖, 等. 黄芪对急性白血病患者血清黏附分子水平影响的临床研究 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(3):384-386

Zhu Fei-yue, Zhang Zhuo, Cao Zhao-hui, et al. Clinical research of effects of Astragali on sICAM-1 and sVCAM-1 levels in patients with acute leukemia [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007, 7(3):384-386

[10] 季建敏, 章亚成, 沈群, 等. 中药复方“血复生”治疗慢性再生障碍性贫血作用机制的研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2010, 31(3):205-207.

Ji Jian-min, Zhang Ya-cheng, Shen Qun, et al. Investigation on the mechanism of chronic aplastic anemia treated with herbs complex Xue-Fu-Sheng [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutic, 2010, 31(3):205-207

[11] 刘燕明, 罗晶. $CD4^+$ T 细胞免疫识别的一种新理解 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(1):1-4

Liu Yan-ming, Luo Jing. A novel interpretation about immune recognitions of $CD4^+$ T cell [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007, 7(1):1-4

[12] Maciejewski JP, Sloand EM, Nunez O, et al. Recombinant humanized anti-IL-2 receptor antibody (daclizumab) produces responses in patients with moderate aplastic anemia [J]. Blood, 2003, 102(10):3584-3586

[13] Yoshimura A, Arai K. Physician education: the erythropoietin receptor and signal transduction [J]. Oncologist, 1996, 1(5):337-339