

临床研究

补肾复方冲剂治疗肾阳虚型再生障碍性
贫血 30 例临床研究邱仲川* 赵琳* 陈佩* 胡琦* 曹妹芳* 王运律*
应平平* 何勇* 杨懿萍* 杨红* 杨协珍* 吴翰香*

摘要 研究补肾复方冲剂治疗肾阳虚型再生障碍性贫血(简称再障)的临床疗效。治疗组 30 例用补肾复方冲剂治疗,对照 1 组 15 例用复方皂矾丸治疗,对照 2 组 15 例用康力龙治疗,并观察 3 组治疗前后末梢血象和细胞因子的变化及补肾复方冲剂的毒副作用。结果:治疗组及对照 1 组、对照 2 组的基本治愈率、缓解率、总有效率分别为 6.67%、26.67%、80%,0、13.33%、40%,0、13.33%、46.67%,经统计学处理差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗组疗效明显优于对照组。临床观察中未发现补肾复方冲剂有明显毒副作用。提示补肾复方冲剂治疗肾阳虚型再障安全有效,有开发应用前景。

主题词 贫血,再生障碍性/中药疗法 肾阳虚/中药疗法 @ 补肾复方冲剂

我科自 1995 年 5 月~1999 年 10 月,在既往治疗再生障碍性贫血(简称再障)有效方剂补肾合剂基础上加以改进,制成补肾复方冲剂,治疗肾阳虚型再障 30 例,取得了较好的临床疗效,现总结如下。

1 临床资料

全部病例随机分成补肾复方冲剂治疗组(治疗组)及复方皂矾丸对照组(对照 1 组)和康力龙对照组(对照 2 组)。治疗组 30 例,男 21 例,女 9 例,年龄 16~72 岁,平均 43.2 岁;按 Camitta 的标准^[1],其中重型再障 8 例(其中包括急性再障 SAA I 型 2 例,慢性重型再障 SAA II 型 6 例),慢性普通型再障 22 例;病程 3~42 个月,平均 19.6 个月;初治 12 例,复治 18 例。对照 1 组 15 例(包括 SAA II 型 4 例),男 10 例,女 5 例,年龄 21~68 岁,平均 39.6 岁;对照 2 组 15 例(包括 SAA II 型 4 例),男 9 例,女 6 例,年龄 18~69 岁,平均 41.8 岁。3 组患者在再障分型(重型、普通型)比例,年龄、性别、病程,初、复治以及反映病情轻重的血象、骨髓象等方面均有可比性($P>0.05$)。

诊断标准:3 组病例均符合 1987 年第四届全国再生障碍性贫血学术会议制订的诊断标准^[1]。根据辨证

均属于 1989 年全国中西医结合血液病学术讨论会提出的肾阳虚型的标准^[2],症见面目虚浮,腰酸膝软,时惊悸怔忡,便溏,舌淡或胖,脉细濡或数。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组患者均服用补肾复方冲剂(由红参须 30g,熟附子 10g,肉桂 3g,鹿角片 15g,炙龟甲 15g,菟丝子 15g,枸杞子 15g,党参 20g,熟地黄 15g 等中药组成,本院制剂室自制成冲剂,每包 12g),开水冲服。剂量:成人每次服用 2 包,早晚各服 1 次。对照 1 组患者均服用复方皂矾丸(陕西郝其军制药有限责任公司生产),剂量:成人每次服用 9 粒(1.8g),每日服 3 次。对照 2 组患者均服用康力龙(广西南宁制药企业集团公司生产),剂量:每次 2mg,每日服 3 次。3 组治疗均以 6 个月为 1 个疗程。合并感染、发热者用抗生素,血红蛋白量低于 40g/L 者,每 2 周输血 400ml,治疗期间停用刺激造血的西药。

2.2 观察指标:血常规采用 COULTER T-540 细胞分析仪电阻法测定。T 淋巴细胞亚群变化采用间接免疫荧光法测定。血清三碘甲状腺原氨酸(T_3),甲状腺素(T_4),睾酮(T),皮质醇(F)变化用放射免疫法测定,按试剂盒说明书方法操作。白细胞介素 2(IL-2),可溶性白细胞介素 2 受体(sIL-2R),白细胞介素 3(IL-3), γ -干扰素(IFN- γ), α -肿瘤坏死因子(TNF- α)的变化,均采用 ELISA 法测定,严格按试剂盒说明书方法操作。

3 结果

3.1 疗效标准:按 1987 年第四届全国再障学术会议制定的疗效标准^[1]。

3.2 临床疗效比较:治疗组 30 例基本治愈 2 例(6.67%),缓解 8 例(26.67%),明显进步 14 例(46.67%),无效 6 例(20%),总有效率 80%。对照 1 组 15 例基本治愈 0 例,缓解 2 例(13.33%),明显进步 4 例(26.67%),无效 9 例(60%),总有效率 40%。对照 2 组 15 例基本治愈 0 例,缓解 2 例(13.33%),明显进步 5 例(33.33%),无效 8 例(53.33%),总有效率

基金项目:上海市卫生局科研立项课题(项目编号:98A201)

* 上海中医药大学附属曙光医院血液科,上海市普安路 185 号(200021)

收稿日期:2000-04-01;修回日期:2000-10-17

表1 3组治疗前后T细胞亚群变化比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	CD ₃ (%)	CD ₄ (%)	CD ₈ (%)	CD ₄ /CD ₈	
正常值		64.2±6.8	40.2±5.1	25.2±4.5	1.80±0.44	
治疗组	治疗前	30	54.2±6.6 [△]	37.6±4.2	31.6±8.3 [△]	1.28±0.38 ^{△△}
	治疗后	30	62.9±7.1 [*]	41.3±5.3 [*]	25.4±3.9 [*]	1.79±0.42 ^{**}
对照 1 组	治疗前	15	51.1±7.7 [△]	37.4±5.2	30.9±7.6 [△]	1.21±0.32 ^{△△}
	治疗后	15	57.4±8.2	36.8±6.4	30.6±7.9	1.20±0.41
对照 2 组	治疗前	15	56.3±6.8 [△]	36.9±6.1	29.6±8.8	1.25±0.29 ^{△△}
	治疗后	15	58.1±8.1	37.4±7.6	30.1±6.8	1.24±0.25

与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与正常值比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;正常值来自本院血液病实验室

表2 3组治疗前后T₃、T₄、F及T的变化比较($\bar{x} \pm s$)

分组		T ₃	T ₄	F	T(ng/ml)	
		(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	男	女
正常值		1.4±0.5	85±40	120±80	6.7±4	0.46±0.4
治疗组	治疗前	0.92±0.22 [△] (30)	57±28 [△] (30)	39±21 [△] (30)	1.8±0.81 [△] (21)	0.21±0.11 [△] (9)
	治疗后	1.42±0.54 [*] (30)	92±36 [*] (30)	52±17 [*] (30)	4.1±2.11 [*] (21)	0.39±0.21 [*] (9)
对照1组	治疗前	0.88±0.46 [△] (15)	60±38(15)	42±24 [△] (15)	2.1±1.01 [△] (10)	0.23±0.15 [△] (5)
	治疗后	0.92±0.54(15)	64±42(15)	40±28(15)	2.4±1.13(10)	0.26±0.18(5)
对照2组	治疗前	0.91±0.48 [△] (15)	59±32 [△] (15)	41±19 [△] (15)	1.9±0.93 [△] (9)	0.25±0.17 [△] (6)
	治疗后	0.96±0.58(15)	62±34(15)	42±26(15)	3.9±1.85 [*] (9)	0.41±0.23(6)

与治疗前比较, * $P<0.05$;与正常值比较, $\Delta P<0.05$;正常值来自本院血液病实验室,数据后括号内表示病例数

表3 3组治疗前后IL-2、sIL-2R、IL-3、IFN- γ 、TNF- α 变化比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	IL-2	sIL-2R (pg/ml)	IL-3 (u/ml)	IFN-γ (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	
正常值		56.48±20.22	250±15	24.82±7.42	5.12±2.72	6.32±2.84	
治疗组	治疗前	30	97.87±17.13 [△]	173.69±21.24 ^{△△}	6.24±3.66 ^{△△}	9.53±2.39 [△]	12.79±3.75 [△]
	治疗后	30	62.82±14.02 [*]	214.45±32.69 ^{**}	10.52±3.82 ^{**}	7.25±2.31 [*]	9.41±2.97 [*]
对照1组	治疗前	15	93.46±19.22 [△]	171.47±25.29 ^{△△}	7.01±3.15 ^{△△}	8.86±3.12 [△]	12.18±4.12 [△]
	治疗后	15	89.14±18.96	180.19±30.57	7.69±4.01	8.88±2.96	11.98±4.38
对照2组	治疗前	15	98.96±20.14 [△]	179.46±31.44 ^{△△}	6.84±3.16 ^{△△}	9.24±2.44 [△]	13.14±3.96 [△]
	治疗后	15	92.16±18.34	185.16±29.32	7.86±4.12	8.96±3.02	12.82±3.46

与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与正常值比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;正常值来自本院血液病实验室

为46.67%。治疗组基本治愈、缓解及总有效率均明显优于对照1组和对照2组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.3 3组治疗前后T细胞亚群变化比较:表1示,治疗组治疗前CD₃和CD₄/CD₈比正常值明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗后有明显上升,接近于正常值,与治疗前比较差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);而CD₈细胞在治疗前比正常值有明显升高($P<0.05$),治疗后则有明显下降($P<0.05$)。对照1组和对照2组患者在治疗前测定的T细胞亚群数据与治疗组比较差异无显著性,治疗后也无明显变化。治疗组治疗后CD₃和CD₄/CD₈明显上升,CD₈明显下降,提示补肾复方冲剂通过调节机体免疫功能,解除CD₈细胞对造血抑制,有利于造血恢复。

3.4 3组治疗前后血清T₃、T₄、T及F变化比较:表2示,3组患者在治疗前血清T₃、T₄、T、F的含量均低于正常值。经治疗后,治疗组患者血清T₃、T₄、T、F的含量均较治疗前有显著升高,差异有显著性($P<0.05$);

对照2组患者治疗后T的水平有显著升高,与治疗前相比差异有显著性($P<0.05$),可能与用雄性激素刺激有关,T₃、T₄、F治疗前后无明显变化;对照1组各项指标治疗前后均无明显变化。

3.5 3组IL-2、sIL-2R、IL-3、IFN- γ 、TNF- α 变化比较:表3示,3组患者治疗前IL-2、IFN- γ 、TNF- α 显著高于正常值($P<0.05$),治疗后也高于正常值;sIL-2R、IL-3治疗前显著低于正常值($P<0.01$),治疗后也低于正常值。但治疗组30例患者治疗后IL-2、IFN- γ 、TNF- α 较治疗前有显著降低($P<0.05$),sIL-2R、IL-3较治疗前有明显增高($P<0.01$);对照组1组及对照2组治疗前后无明显变化。

3.6 毒副作用:3组治疗前后都作了肝、肾功能及心电图等检查,服康力龙者常有ALT升高,减量并加用保肝药后,ALT逐渐恢复正常,其他指标均无改变。用补肾复方冲剂和复方皂矾丸治疗者,肝肾功能及心电图检查均无异常改变。说明补肾复方冲剂无毒副作用。

4 讨论

再障属中医学“虚劳”范畴,病机关键是肾虚,患者临床表现以贫血为本,感染和出血为标,符合“热因劳而生”之说。在此基础上,有学者进一步提出再障的本质是肾阳虚^[3]。“阳生阴长”,“阳化气,阴成形”,肾中阳气乃血液生化的原动力,阴阳生化之道,阳居主位。肾中阳气既虚则卫外不固,营不内守;脉络不宁,血不循经,故再障患者易继发感染和出血,而在感染和出血之后,由于火热伤阴和亡血伤阴,可见阴虚症状,由此可见,肾阳虚是再障各证型之共同病理基础,是疾病发生发展的主要矛盾。在治则上,《素问·阴阳应象大论》有“劳者温之”“损者温之”之训,明·李中梓亦有“补气在补血之先……而养阳在滋阴之上”之说,故对气血阴阳俱损之虚劳再障,治宜温阳益气为先。补肾复方冲剂谨遵此义,君以红参、熟附子、肉桂、鹿角片等温补肾阳,然“阴阳互根”“孤阴不生,独阳不长”,佐以滋阴潜阳之龟甲、枸杞子、熟地黄。

现代研究表明,肾阳虚型再障患者细胞免疫功能紊乱与造血衰竭密切相关^[4],而细胞因子对造血的调节是当前研究的热点之一。有学者通过体外造血祖细胞培养集落产率关系的结果分析,认为肾阳虚型再障患者不仅骨髓干/祖细胞损伤,而且还存在免疫抑制造血的因素^[5],同样与内分泌激素的低下有关^[6]。本临床研究观察到肾阳虚型再障患者 CD₃、CD₄/CD₈ 明显降低;CD₈ 明显升高;T₃、T₄、T、F 显著降低;IL-2、IFN- γ 、TNF- α 显著增高,sIL-2R、IL-3 明显降低,提示肾阳虚型再障的本质与神经-内分泌-免疫系统调节功能的失衡有关^[7]。

从近年的报道来看,用有效的免疫抑制剂如环孢菌素 A(CsA)或雄激素治疗再障的有效率为 50%~

60%^[8]。本临床研究设有条件相同的两组对照组,结果证明,治疗组的基本治愈、缓解率及总有效率均明显优于对照组。其机理可能与下列方面有关:(1)实验研究表明,补肾复方冲剂能促进多向性造血祖细胞(CFU-S)、红系祖细胞(CFU-E)和粒系祖细胞(CFU-C)的生长。(2)调整免疫介导的紊乱,提高 CD₃、CD₄/CD₈ 比值,降低 CD₈ 的数量和活性,以解除对骨髓造血的抑制。(3)提高 sIL-2R 水平,降低 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等造血负调控因子的释放;同时提高 IL-3 的水平,以促进造血干/祖细胞的增殖和分化,致使骨髓造血功能得以恢复。(4)内分泌激素(尤其雄激素)与造血有密切关系。肾阳虚型再障反映功能代谢的内分泌激素水平明显低下,经治疗后显著提高,说明补肾中药有促进体内激素受体亲和力的作用^[7],有利于刺激造血机能的恢复。

参考文献

- 1 张之南主编. 血液病诊断及疗效标准. 北京:科学出版社,1998:34-36.
- 2 陈贵廷,杨思澍主编. 实用中西医结合诊断治疗学. 北京:中国医药科技出版社,1991:556-557.
- 3 吴翰香主编. 实用中医血液病学. 上海:上海中医学院出版社,1989:96.
- 4 Mentzel U, Vogt H, Rossol R, et al. Analysis of lymphocyte subsets in patients with aplastic anemia before and during immunosuppressive therapy. Ann Hematol, 1993, 66(3):127-129.
- 5 孙伟正,曲佳丽,姚洪义,等. 慢性再生障碍性贫血中医辨证治疗与免疫、骨髓造血细胞关系的研究. 中医药信息, 1994, 11(3):39-43.
- 6 胡致平,沈一平,罗秀素,等. 再生障碍性贫血患者甲状腺激素变化及意义. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(4):222-223.
- 7 沈自尹. 中医肾的古今论. 中医杂志, 1997, 38(1):48-50.
- 8 杨天楹,张天南,郝玉书主编. 临床血液学进展. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1992:219.

第四次优秀特色专科名医学术交流会

中国民间医药科技推广交流中心、中国农村中医药学术研究中心定于 2001 年 8 月在杭州市召开“第四次优秀特色专科名医学术交流会”,特征稿如下。凡在各级医疗卫生单位、乡镇卫生院(所)中工作的具有专科技术特长的中西医药人员、中西医结合人员及乡村医生、民间医生、个体医生等均可投稿。来稿要求总结某一个方面的专科临床经验或体会,题材不限,每稿限 2000 字以内,必须打印,另纸附 600 字以内的摘要。来稿经专家评审合格者即邀请参加会议,并编入《中国医药科技优秀论文荟萃》一书中,发优秀论文证书和“特色专科技术奖”奖杯和奖章,可以参加赴越南考察活动。来稿请在 2001 年 6 月 15 日前邮寄:湖北省麻城市台湾街 237 号医药科技推广交流中心郭正超收,邮编:438300,信封上请注明“第四次专科会议征文”,电话(传真):(0713)2926489。

新世纪中国农村医药学术成果推广交流会

中国农村中医药学术研究中心、医药科技信息编辑部定于 2001 年 9 月在广西南宁市联合主办“新世纪中国农村医药学术成果推广交流会”,特征稿如下。凡在地市级以下各级医药卫生单位、乡镇卫生院(所)、村卫生室中工作的中西医药人员、乡村医生、民间医生、个体医生等均可投稿。来稿要求总结某一个病症或某一方面的学术经验或成果,题材不限,每稿限 3000 字以内,必须打印,另纸附 600 字以内的摘要。来稿经专家评审合格者即邀请参加会议,并编入《中国医药科技优秀论文荟萃》一书中,发优秀论文证书和“中国农村医药学术成果证书”,授予继续教育学分,组织赴越南考察活动。来稿请在 2001 年 6 月 30 日前邮寄:北京市北三环中路安贞邮局 9 号信箱,邮编:1000029 或湖北省麻城市台湾街 237 号医药科技推广交流中心吴玲收,邮编:438300,信封上请注明“中国农村医药会”征文,电话(传真):(0713)2926489。