

补肾益髓法治疗 β -地中海贫血症临床研究

吴志奎¹ 方素萍¹ 张新华² 蔡辉国³ 黄有文² 王荣新² 王 蕾¹ 陈玉英¹ 吕鑫霞¹ 柴立民¹

摘要 目的:观察补肾益髓法代表方益髓生血灵治疗 β -地中海贫血症的临床疗效。方法:用益髓生血灵在广西高发区治疗 β -地中海贫血症 78 例,观察治疗前后患者的临床症状、血红蛋白(Hb)、红细胞(RBC)、网织红细胞(Ret)、抗碱血红蛋白(HbF)水平,并进行停药后的疗效随访调查。结果:益髓生血灵治疗 β -地中海贫血症疗效显著,可明显提高患者 Hb、HbF 水平,优于西药马利兰。结论:中药益髓生血灵治疗 β -地中海贫血症疗效显著。

主题词 β -地中海贫血/中医药疗法 补肾/方法 @ 补肾益髓法

β -地中海贫血症(以下简称 β -地贫)是一种遗传性溶血性贫血症,它分布于地中海沿岸各国,我国南方各省发病率较高,其中广西、云南、贵州发病率为 2%~4.5%。 β -地贫发病的分子基础是 β -珠蛋白基因缺失或功能缺陷, γ -基因不能开启, β -珠蛋白不能合成,导致早期造血障碍。该病危害性大,尤其是重型患者预后不良,严重危害小儿健康和人口素质的提高。对它的治疗至今仍是世界医学尚未解决的难题之一。由于研究难度大、起点高,建国以来还没有研制出治疗 β -地贫的中成药。我们根据中医肾生髓的理论和实践经验,用补肾益髓法的代表方药益髓生血灵在广西 β -地贫高发区治疗 78 例取得了肯定的疗效,对中医治疗 β -地贫提出了较明确的理论认识。现将研究结果报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:自 1991 年 1 月~2001 年 12 月,在广西南宁及周边地区收集符合以下条件的病例共 78 例。(1)符合重型 β -地贫条件者:自幼贫血,发育滞后,呈特殊的地中海贫血面容,黄疸,肝脾肿大。实验室检查血红蛋白(Hb)<70g/L,网织红细胞(Ret)0.05~0.15,抗碱血红蛋白(HbF)>0.3。遗传学检查双亲为 β -珠蛋白合成障碍性贫血的杂合子或基因突变型为纯合子 β^+ 型,珠蛋白体外合成率显示 β/α 降低(0~0.3);(2)符合中间型 β -地贫患者:临床症状较重型轻,实验室检

查 Hb70~100g/L,Ret3%~10%,HbF>20%,遗传学检查显示双亲为 β^+ 杂合子或复合其他类型杂合子,珠蛋白体外合成率显示 β/α 降低。可评估病例 78 例中,男 49 例,女 29 例,年龄 2~31 岁,平均 9.6 岁,广西籍 73 例,广东籍 5 例;壮族 57 例,汉族 19 例,瑶族 2 例。患者均来自边远山区,重型患者均在状况极差时才输血,无规律,均未应用过铁剂治疗,一年内均未应用过任何抗贫血药物治疗,多数重型患儿家长已放弃治疗,均自愿按条件接受治疗。

1.2 诊断标准:根据张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[1]中对 β -珠蛋白合成代谢障碍性贫血的诊断标准(98 版),选择重型和中间型 β -地贫患者。78 例中符合重型 β -地贫 40 例(其中 13 例为 β -地贫复合血红蛋白 E),中间型 β -地贫 38 例(其中 15 例为 β -地贫复合血红蛋白 E)。

1.3 病例排除标准:(1)输血频繁者;(2)近 2 个月服用其他抗贫血药者;(3)有免疫缺陷或血液系统其他原发性疾病者;(4)不符合入选标准,或未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效判定者。

1.4 临床症状和体征:自幼即有不同程度的贫血,常患感冒、发热、咳嗽;重型 β -地贫患者均有不同程度的发育不良,明显地贫面容,面色萎黄,40 例重型 β -地贫均有肝脾肿大(9 例已切脾),肝肿大在肋缘下 1~8cm,平均 3.3cm,脾肿大在肋缘下 2.5~18cm,平均 5.5cm,质硬。中间型 β -地贫患者平时工作学习精力稍差,头晕乏力,13 例发育良,15 例有地贫面容,面色萎黄。38 例中间型 β -地贫患者中 34 例有肝肿大,肝肿大在肋缘下 1~5cm,平均 1.5cm,除 4 例切脾外,还有 30 例有脾肿大,在肋缘下 1~8cm,平均 1.5cm,质硬。

1.5 实验室检查:Hb 23~101g/L;红细胞(RBC)(1.15~4.75) $\times 10^{12}$ /L;Ret 0.02~0.38;HbF 0.03~0.85。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:用中药益髓生血灵治疗。益髓生血灵由山茱萸、何首乌、熟地黄、鳖甲等 11 味中药组成,成方固定,用中药传统制作方法和现代制药工艺制成颗粒冲剂。用法为每日 3 次,每次 10g(相当于 2.368g 生药)。儿童酌减,3 个月为 1 个疗程。纳入病例在治疗 3 个月内无一例需要输血,坚持用药。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30171199),广西自然科学基金资助项目(014402C)

1 中国中医研究院广安门医院分子生物学实验室,北京市宣武区北线阁 5 号(100053)

2 中国人民解放军第三〇三医院

3 中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所

收稿日期:2002-12-20;修回日期:2003-02-10

附表 β -地贫治疗前后 Hb、RBC、Ret 和 HbF 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Ret	HbF
重型	治疗前	47.20 $\pm$ 11.36	0.43 $\pm$ 0.58	0.098 $\pm$ 0.061	0.397 $\pm$ 0.216
	治疗后	58.60 $\pm$ 15.23 [*]	3.06 $\pm$ 0.80 ^{**}	0.140 $\pm$ 0.080 [*]	0.562 $\pm$ 0.257 ^{**}
中间型	治疗前	55.24 $\pm$ 11.19	3.67 $\pm$ 0.52	0.099 $\pm$ 0.081	0.458 $\pm$ 0.257
	治疗后	64.68 $\pm$ 15.15 ^{**}	4.42 $\pm$ 0.60 ^{**}	0.163 $\pm$ 0.107 ^{**}	0.581 $\pm$ 0.279 [*]

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 观察指标:每月查 Hb、RBC、Ret、HbF 一次,不能按要求进行治疗者退出。疗程结束后停药随访,每月检查一次 Hb、RBC、Ret、HbF,自停药日起至 Hb 或 RBC 降至接近治疗前水平为疗效维持时间,若检查时已降至等于或低于治疗前水平,则以上次复查日为有效截止时间,以月为计算单位。

2.3 统计学方法:所有数据均采用配对 t 检验进行统计学分析。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准:根据中华血液学会组织、张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》,参考第四届国际血红蛋白基因会议提出的标准^[1,2],凡血红蛋白、红细胞、抗碱血红蛋白增加者为有效,网织红细胞上升作为参考指标,单纯抗碱血红蛋白和网织红细胞增加不作为有效病例,凡在治疗过程中输过血者即为无效病例。停药后随访检查,以 Hb 高于给药前为有效。

3.2 血液学检查结果:益髓生血灵治疗 3 个月后血红蛋白 4 项指标变化 Hb30~130g/L;RBC(1.31~5.48) $\times 10^{12}/L$;Ret0.04~0.58;HbF0.13~0.95。40 例重型 β -地贫患者和 38 例中间型 β -地贫患者益髓生血灵治疗前后 Hb、RBC、Ret 和 HbF 变化见附表,从中可见两组治疗前后 4 项指标变化差异都有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),经治疗后患者血液学指标的改善与临床症状的缓解有非常好的一致性。

3.3 治疗前后临床症状的变化:按 Hb 和 HbF 均上升为有效的标准,重型 β -地贫患者 27 例中 22 例有效,有效率 81.8%,重型 β -地贫患者复合血红蛋白 E 13 例全部有效;中间型 β -地贫患者 23 例中 22 例有效,有效率 95.65%,中间型 β -地贫患者复合血红蛋白 E 15 例全部有效。有效病例服药后精神振奋,食欲增加,不易患感染性疾病,临床症状明显改善,少数患者肝脾略有缩小,Hb、RBC、Ret 和 HbF 均有不同程度的提高。治疗后有效病例 Hb 增加 5~30g/L,增加 ≤ 10 g/L 15 例,11~20g/L 42 例,21~30g/L 15 例;RBC 增加(0.21~1.46) $\times 10^{12}/L$;Ret 增加 0.015~0.2;HbF 增加 0.015~0.69。67 例患者完整接受疗程结束后停药随访,有效病例疗效维持时间 2 个月 14 例,3 个月 9 例,4 个月 4 例,5 个月 16 例,6 个月 10 例,7 个月 7

例,8 个月 7 例,药物后效应良好。6 例无效患者由于不能输血,Hb 和 RBC 有所减少,但服药后患者精神状况改善,食欲增加,不易患感染性疾病。治疗过程中未发现明显副作用,药物服用方便,易接受。临床手扪肝脾肿大程度缩小:肝缩小者 28 例,缩小 0.5~3cm,平均 1.2cm,脾缩小 22 例,缩小 0.5~4cm,平均 1.5cm。

4 讨论

β -地中海贫血症和其它遗传性疾病一样,到目前为止临床上仍无有效的治疗方法。对于 β -地中海贫血症的治疗,国内外仍以输血为主,也有采用化疗药物如 5-氮胞苷、阿糖胞苷和羟基脲等^[3],治疗少数病例。国内有的学者用马利兰(白消安)治疗,虽然在临床上可见 Hb、HbF 上升,但这类药有较强的副作用,限制了其临床应用。对重型 β -地中海贫血施行脾切除和脾栓塞术,也只是一种维持疗法。骨髓移植法受髓源和配型的限制,基因导入法有很好的前景,但因同源重组率很低,目前尚不能在临床上应用。因此,迄今为止,寻找在临床上有效的治疗方法,仍是国内外研究的热点。

我们根据中医肾生髓的理论,用补肾益髓法的代表方药益髓生血灵在广西高发区治疗 β -地中海贫血,经过 10 余年的临床实践证明,补肾益髓法是治疗 β -地中海贫血的有效治法。该法是根据中医肾生髓藏精,精血同源之理,按滋肾养阴、益髓生血、健脾补气、消痞退黄的治则,以山茱萸、何首乌、熟地黄、鳖甲等组成代表方,针对 β -地中海贫血的临床特点,即虚劳、血虚、肾精亏损、脾肾两虚,方中以补肾益髓为主,意在补肾中真阴,使真阴得养,髓海充盈,血有生源。临床观察结果显示,益髓生血灵治疗 β -地中海贫血症疗效确切,临床疗效是可重复的,患者临床症状的改善与外周血象的提高有非常好的一致性。

本课题组将用补肾益髓法治疗的 65 例 β -地中海贫血与以往用西药马利兰治疗的 13 例做了比较分析。马利兰治疗 13 例,有效 8 例,无效 5 例,所有病例均伴有血小板、白细胞下降,并伴有发烧,有 3 例由于骨髓抑制没有完成 1 个疗程^[4~6]。而用益髓生血灵治疗 β -地中海贫血 65 例,有效 59 例,无效 6 例,无明显副作用,表明中药治疗 β -地中海贫血有良好的前景。临床实践证明,补肾益髓法治疗 β -地中海贫血疗效确切,验证

了中医肾生髓理论的客观性,也为中医药治疗 β -地中海贫血开创出新的思路。

我们在临床研究的同时,进行了大样本的基因突变分析和治疗前后患者 mRNA 表达分子机制的研究。研究结果表明,中药治疗 β -地贫不改变患者的基因突变型,但能明显促进功能基因表达,使患者血红蛋白明显升高。中药益髓生血灵能非常明显地提高 β -地贫患者珠蛋白 mRNA 表达,与西药马利兰同样能开启 γ 基因,促进 γ -珠蛋白 mRNA 表达,诱导 HbF 合成增加,从而代偿了 β -基因功能缺陷,达到治疗的目的。

益髓生血灵是根据中医肾生髓理论,在多年临床实践基础上总结出来的有效方剂。益髓生血灵治疗 β -地贫的疗效特点是能明显提高患者的生命活力,改善临床症状,提高整体效应。根据临床及实验研究结果可以认为,益髓生血灵治疗 β -地贫的理论基础是中医肾生髓理论,作用特点是多靶点的整体效应。本课题组还

将在临床观察的基础上,对益髓生血灵治疗 β -地贫的分子机理做进一步的实验研究。

参考文献

- 1 张之南主编. 血液病诊断及疗效标准. 天津:天津科技出版社,1991:48—49.
- 2 Cao A, Galanello R, Rosatelli MC, et al. Clinical experience of management of β -thalassemia: The Sardinian experience. *Semin Hematol*, 1996, 33(1):70—75.
- 3 黄淑贞,任兆瑞,陈美玉,等. 羟基脲(HU)治疗 β -地中海贫血的研究:HU对珠蛋白表达的影响. *中国科学(B辑)*, 1994, 22(2):171—173.
- 4 刘德培,梁植权,敖朝晖,等. 马利兰增加恒河猴胎儿血红蛋白的合成. *中国医学科学院学报*, 1986, (8):419—421.
- 5 Liu DP, Liang CC, Ao ZH, et al. Treatment of severe β -thalassemia (patients) with myleran. *Am J Hematol*, 1990, 33(1):50—55.
- 6 王荣新,黄有文,蔡利琴,等. 中西医结合“益髓生血灵”治疗 β -地中海贫血进一步的临床研究. *中国优生与遗传杂志*, 1998, 6(2):28—29.

· 征 文 ·

●由中国性学会中医性学专业委员会和中华中医药学会外科分会共同主办的“第四届中医性学研讨会”将于2004年5月底在北京举行。本次大会是中医性学专业委员会换届大会,届时将成立新一届专业委员会和世界中医药学会联合会中医性学专业委员会,是研讨中医性学的最高级别会议。征文范围:男性学、女性学、性病学、性保健的中西医结合临床的基础研究。

来稿请寄:北京中医药大学东方医院李文文收,邮编:100078, E-mail: yuanwenwen@sohu.com 或 liyuanwen@medmail.com.cn, 欢迎电子投稿,审稿和版面费50元。

●经中华中医药学会批准,拟定于2004年4月在辽宁省大连市举行“第五届全国中医药血液病学术会议”。现征文如下。

(1)征文内容:血液病专题讲座、临床研究、实验研究、文献研究、新药开发与推广、名老中医经验总结、民间秘方发掘与整理、血液病防治新思路与新方法等。(2)征文要求:来稿要求全文4000字以内,摘要500字以内,各1份,摘要内容包括目的、方法、结果、结论4项。所投稿应是未公开发表及未在全国学术会议上交流过的论文。来稿须打印,请注明作者姓名、单位、邮编,并加盖单位公章。有条件者请寄软盘(Word文档),或电子邮件发至 sjjd1210@yahoo.com.cn。凡参加会议者,均可获得国家级继续教育学分。截稿日期:2004年2月底。

来稿请寄:辽宁省大连市西岗区胜利路80号中国人民解放军第二一〇医院中医血液科孙淑君收,邮编:116021。

●中西医结合学会妇产科专业委员会和北京新兴医院定于2004年2月在北京联合举办“全国中西医结合治疗不孕、不育症学术论坛”,现将有关事项通知如下。

征文内容:中西医结合治疗不孕、不育症的基础研究和实验研究;思路方法学研究;临床研究及经验总结;治疗不孕、不育症的药物研究及开发。征文要求:来稿请寄打印稿全文(3000字以内)和摘要(800字以内)各1份,并注明作者姓名、单位、邮编、地址、电话等。截稿日期2004年1月15日。来稿请寄北京市海淀区太平路21号北京新兴医院朱亮同志收,邮编100039,电话:(010)68179366。

会议将邀请国内著名治疗不孕、不育症专家作专题学术报告,会议将编印论文集,参会者颁发论文证书和继续教育学分证书。

●中华中医药学会内科分会拟定于2004年5月召开“第11次全国中医肝胆病学术会议”。会议将邀请国内中西医专家就病毒性肝炎的诊

断和治疗、病毒性肝炎的证候学研究、循证医学与病毒性肝炎的中医临床研究等作专题报告。

(1)征文内容:中医及中西医结合治疗重型病毒性肝炎的临床与实验研究。如急黄、出血、昏迷、高热、顽固性腹水、肠源性毒血症、肝肾综合征、肝衰竭等方面,包括临床疗效、基础研究、理论探讨、学术思想以及边缘学科的交叉与融合的研究等。病毒性肝炎相关的病证的中医、中西医结合治疗与研究。如皮肤、肾脏等脏器病变、代谢改变以及自身免疫性肝炎、肝癌前病变等。(2)论文要求:来稿应为未公开发表的文章,加盖公章。论文字数4000字以内,附400字摘要,请打印。(3)截稿时间为2004年3月31日。请附审稿费20元。参会者可获国家级继续教育学分6分。审稿工作于2004年4月15日前结束并给作者发出会议通知,在此日期前请勿一稿两投。地址:北京东四十条27号,付修文收,邮编:100007,电话:010-84046883,64294621。电子邮箱:cnc088@sohu.com(车念聪),fxw099@sina.com(付修文)

●为反映治疗疑难病的现状及前景,拟于2004年4月在南京召开“聚杰杯首届疑难病治疗与研究学术研讨会”。

征稿内容:治疗疑难病的有效验方、特效技术、经验总结、研究成果、现状及前景;治疗方法包括中医、中西医结合、民间疗法、针灸、推拿、外治法等学科。将在入选论文中评出一、二、三等奖,奖金分别为1680元、680元、168元(获奖名单将在华夏医药网 www.huaxia120.com 公布)。《中国特色专科名医经验》汇编征稿通知:凡从事医学临床、教学、科研工作,具有较高的学术经验与技术专长者的简历(或事迹)、具有科普性的学术稿件,均可入编。截稿日期:2004年1月28日。每份稿件(或资料)须附寄处理费30元,并在来稿上的注明“会议”或“名医经验”字样。所有录用来稿(或资料),我们将根据需要刊登在华夏医药网 www.huaxia120.com《名医风采》或《学术动态》栏目。来稿请寄:南京市鼓楼邮局271信箱,南京聚杰医药信息科技中心学术部收。邮编:210008,电话:(025)58820656。

销售粉碎机

粉碎机是加工膏丹丸散胶囊及敷贴塞等外治药的必备器械,且饮片粉碎后煎汤剂可省1/2以上药材(参见《中医杂志》1999年第9期573页文章)。实用新型粉碎机是新专利(ZL02253347.8)产品,用照明电,体积小,噪音低,性能好,加工时间短,方便耐用。我单位诚信服务,保退保换,保修1年。同时销售切片机、压丸机。地址:山东省青州玲珑山南路84号,电话:(0536)3980076,3996784。