

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.10.009

临床研究

青黄散及健脾补肾方药联合西药治疗骨髓增生异常综合征 107 例临床观察

周庆兵, 王洪志, 杨秀鹏, 郭小青, 杨晓红, 许勇钢, 胡晓梅, 麻 柔*

(中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973812, 30973903)

摘要 目的 观察青黄散加健脾补肾中药联合西药治疗骨髓增生异常综合征 (MDS) 的临床疗效。方法 收集 107 例 MDS 患者, 给予青黄散、健脾补肾汤药及雄性激素, 治疗时间为 3 个月, 检测治疗前后患者外周血白细胞 (WBC) 计数、血红蛋白 (Hb) 含量、血小板 (PLT) 计数, 并评价血液学指标疗效、不同分型疗效、不同国际预后积分系统 (IPSS) 危险度分层疗效、不同遗传学分组疗效。结果 107 例患者治疗前后外周血细胞计数比较, WBC、PLT 治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$), Hb 含量治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。Hb 与 WBC 疗效比较、Hb 与 PLT 疗效比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 而 WBC 与 PLT 疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者不同分型疗效比较、不同 IPSS 危险度分层疗效比较、不同遗传学分组疗效比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 青黄散加健脾补肾中药联合西药综合治疗 MDS 具有确切的临床疗效, 主要对红系起作用, 疗效与分型、IPSS 危险度分层及遗传学分组无明显相关性。

关键词 骨髓增生异常综合征; 青黄散; 健脾补肾; 中西医结合治疗

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组源于造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病, 以骨髓无效造血、长期进行性难治性血细胞减少, 高风险向急性白血病转化为特征。根据我们多年经验^[1-2], 以中药青黄散加健脾补肾中药为主综合治疗 MDS, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《骨髓增生异常综合征的诊断分型与预后判断及疗效标准》^[3]。中医诊断标准参照《规范常见血液病中医病名建议》^[4]中的髓毒劳。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 年龄 18 ~ 80 岁; 停用所有西药 1 个月以上; 患者知情同意。

1.3 排除标准

合并有严重心、肝、肾及周围神经病变者; 精神类疾病不能配合治疗者; 妊娠、哺乳期妇女。

1.4 一般资料

107 例患者来自 2009 年 8 月至 2012 年 10 月中国中医科学院西苑医院血液科门诊, 其中男性 52 例, 女性 55 例; 年龄 3 ~ 76 岁, 平均 (39.8 ± 17.87) 岁; 按照文献^[5]分型: 难治性贫血/难治性贫血伴有环形铁粒幼细胞增多 (RA/RAS) 14 例, 难治性血细胞减少伴有多系发育异常 (RC-MD) 75 例, 难治性血细胞减少伴有原始细胞增多 1 型 (RAEB-1) 13 例, 难治性血细胞减少伴有原始细胞增多 2 型 (RAEB-2) 5 例。1 例患者因骨髓液抽取失败未能进行染色体核型分析, 其余 106 例患者成功进行染色体检查, 正常核型 68 例, 异常核型 38 例: +8 型 17 例, 复杂核型 6 例, 其他核型 15 例。按国际预后积分系统 (IPSS) 评分^[6]进行危险度分层: 低危组 8 例, 中危 I 组 86 例, 中危 II 组 8 例, 高危组 4 例。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 西药治疗 司坦唑醇片 (广西南宁百会药

* 通讯作者: xyxsys@163.com, (010) 62874101

业集团, 每片 2 mg, 国药准字 H45020728) 每次 2 mg, 或十一酸睾酮胶丸 (Catalent France Beinhelm S. A. 生产, 每粒 40 mg, 国药准字 BH20050094) 每次 40 mg, 每天 3 次, 口服; 葡醛内酯片 (天津力生制药股份有限公司, 每片 50 mg, 国药准字 H12020230) 每次 100 mg, 每天 3 次, 口服。共治疗 3 个月。支持治疗: 血红蛋白 (Hb) 低于 50 g/L 者输注成份血, 体温高达 38.5℃ 者给予适当抗生素。

2.1.2 中药治疗 青黄散胶囊 (每粒 0.4 g, 含青黛 0.24 g、雄黄 0.16 g, 西苑医院药厂提供) 0.4 g, 每天 1 次, 晚饭后口服。健脾补肾中药基本方: 生地黄 15 g, 熟地黄 15 g, 山药 10 g, 山萸肉 10 g, 茯苓 10 g, 泽泻 10 g, 补骨脂 15 g, 菟丝子 15 g, 桑椹 30 g, 制何首乌 20 g, 太子参 30 g, 炒白术 10 g, 生姜 10 g, 大枣 40 g; 阳虚明显者酌加桂枝 10 g、炮附片 10 g。每天 1 剂, 水煎, 分 2 次服。共治疗 3 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 白细胞 (WBC) 计数、Hb 含量及血小板 (PLT) 计数 治疗前后采用 Nihon Kohden 血细胞分析仪测定, 并判定白细胞、血红蛋白及血小板疗效。

2.2.2 不同分型疗效 比较 107 例患者中 RA/RAS、RCMD、RAEB-1、RAEB-2 型的临床疗效。

2.2.3 不同 IPSS 危险度分层疗效 比较 106 例患者中低危组、中危 I 组、中危 II 组及高危组的疗效。

2.2.4 不同遗传学分组疗效 106 例患者按染色体检查结果分为正常核型、+8 型、复杂核型、其他核型, 比较各型疗效。

2.3 疗效判定标准

参照文献 [5] 与文献 [6] 制定。①完全缓解: 骨髓原始粒细胞 <5% 且所有细胞系成熟正常, 应注明持续存在的发育异常, 外周血 Hb ≥ 110 g/L, PLT $\geq 100 \times 10^9$ /L, 中性粒细胞绝对数 $\geq 1.0 \times 10^9$ /L, 原始细胞 0。②血液学进步: Hb 升高 ≥ 15 g/L 或红细胞输注单位减少, 与治疗前 8 周输注单位数相比, 每 8 周输注单位数至少减少 4 个; 治疗前 PLT $> 20 \times 10^9$ /L 的患者, PLT 净增值 $\geq 30 \times 10^9$ /L 或者从 $< 20 \times 10^9$ /L 增高至 $> 20 \times 10^9$ /L 且至少增高 100%; 中性粒细胞治疗前 $< 1.0 \times 10^9$ /L, 治疗后 $> 100\%$ 增高和绝对值增高 $> 0.5 \times 10^9$ /L。③稳定: 至少有 8 周以上无疾病进展证据。④进展: 原始细胞 <5%: 原始细胞增高 $\geq 50\%$ 且达

到 >5%; 原始细胞 5% ~ 10%: 原始细胞增高 $\geq 50\%$ 且达到 >10%; 原始细胞 10% ~ 20%: 原始细胞增高 $\geq 50\%$ 且达到 >20%; 原始细胞 20% ~ 30%: 原始细胞增高 $\geq 50\%$ 且达到 >30%; 具备粒细胞或 PLT 较最佳缓解疗效时下降 $\geq 50\%$ 、Hb 下降 ≥ 20 g/L 或依赖输血中的任一项。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件, 符合正态分布的计量资料采用 t 检验, 不符合正态分布的计量资料与等级资料采用秩和检验。

3 结果

3.1 107 例患者治疗前后外周血细胞比较

表 1 示, 107 例患者治疗前后 WBC、PLT 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), Hb 治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 107 例 MDS 患者治疗前后外周血细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	WBC($\times 10^9$ /L)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9$ /L)
治疗前	107	3.35 $\pm$ 1.90	82.56 $\pm$ 24.27	73.84 $\pm$ 87.89
治疗后	107	3.62 $\pm$ 1.89	91.22 $\pm$ 27.97*	83.54 $\pm$ 100.04

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$

3.2 血液学指标疗效比较

表 2 示, 血液学指标疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), Hb 与 WBC、Hb 与 PLT 疗效差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 而 WBC 与 PLT 疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 107 例 MDS 患者治疗后血液学指标疗效比较 (例)

指标	例数	血液学进步	稳定	进展
WBC	107	11	92	4
Hb	107	37	67	3
PLT	107	11	92	4

3.3 不同分型疗效比较

表 3 示, 各分型患者疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 107 例 MDS 患者不同分型疗效比较 (例)

分型	例数	完全缓解	血液学进步	稳定	进展
RA/RAS	14	1	3	8	2
RCMD	75	3	34	34	4
RAEB-1	13	0	3	10	0
RAEB-2	5	1	0	4	0

3.4 不同 IPSS 危险度分层疗效比较

表 4 示, 各 IPSS 危险度分层疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 106 例 MDS 患者不同 IPSS 危险度分层疗效比较(例)

IPSS 危险度 分层	例数	完全缓解	血液学进步	稳定	进展
低危组	8	0	3	3	2
中危 I 组	86	4	35	41	6
中危 II 组	8	1	2	4	1
高危组	4	0	0	4	0

3.5 不同遗传学分型疗效比较

表 5 示, 各遗传学分型疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5 106 例 MDS 患者不同遗传学分型疗效比较(例)

遗传学分型	例数	完全缓解	血液学进步	稳定	进展
正常核型	68	3	30	28	7
+8 型	17	2	4	10	1
复杂核型	6	0	1	5	0
其他核型	15	0	4	10	1

4 讨论

MDS 是一组以血细胞质、量异常和高风险发展成为急性白血病(主要为髓系白血病)为特征的恶性克隆性造血干细胞病, 属于中医学“髓毒劳”范畴, 其病机为正虚邪实, 以邪实为本, 以气血阴阳虚损为外在表现, 具有虚实夹杂, 以实为主的特点, 以脾肾虚损最为关键。立法处方时要抓住虚实夹杂的本质, 补虚泄实, 以求治其本, 通过解毒活血、消积化瘀, 针对髓毒劳邪毒内踞之主要病机, 辅以培补脾肾, 以“去其所害”, 使“气血复生”, 最终达到治疗目的。我们用青黄散辅以补脾益肾汤剂治疗髓毒劳, 其中青黛咸寒, 清热、凉血解毒; 雄黄辛温, 可解百毒、消积聚、化瘀血, 两药合用有解毒化瘀、消积聚作用, 针对了髓毒劳瘀毒致病的病机实质, 因而取得了较佳的疗效。

本研究结果表明, 青黄散加健脾补肾中药为主综合治疗对于 Hb 的提升较 WBC 和 PLT 明显, 单从血象改善这一角度分析, Hb 达血液学改善的例数要远高于 WBC 和 PLT, 这提示我们在某些以白细胞或血小板降低为主的患者中, 本法尚有很大的改善空间; 不同分型 MDS 患者, 各型之间的疗效

差异无统计学意义, 但是由于 MDS 患者中以 RC-MD 为多, 占 70.9%, 其他类型的患者数量较少, 还需要加大样本量加以进一步验证; IPSS 危险度分层反应了 MDS 的预后信息, 也决定了治疗的难易度, 即积分越高治疗难度相对就越大, 本法对于各层的疗效差别无统计学意义, 提示这种治疗方案具有广泛的适应性。MDS 是一类异质性的疾病, 细胞遗传学在很大程度上决定本病的异质性。本研究共有 106 例患者行染色体检查, 异常者 38 例(占 35.8%), 此方案对于各细胞遗传学组差异无统计学意义。

综上所述, 青黄散加健脾补肾中药为主综合治疗方案治疗 MDS 具有确切的临床疗效, 尤其对于红系改善明显, 其疗效与分型、染色体遗传学分型及 IPSS 危险度分层无明显相关性, 存在的问题主要是对于白细胞及血小板的改善不如红系明显, 尚需要进一步优化本方案。

参考文献

- [1] 徐述, 胡晓梅, 许勇钢, 等. 青黄散加补肾健脾中药治疗骨髓增生异常综合征的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 216-218.
- [2] 刘峰, 郭小青. 益髓青黄散治疗骨髓增生异常综合征 36 例 [J]. 中医杂志, 2011, 52(3): 241-242.
- [3] 肖志坚, 郝玉书. 骨髓增生异常综合征的诊断分型与预后判断及疗效标准 [J]. 中华内科杂志, 2002, 41(12): 846-848.
- [4] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1040-1041.
- [5] Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia: On behalf of the IWG for myelo fibrosis research and treatment (IWG-MRT) [J]. Blood, 2006, 108(5): 1497-1503.
- [6] Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2000, 96(12): 3671-3674.

Clinical Observation on Qinghuang Powder, Spleen-Strengthening Kidney-Supplementing Formulas and Western Medicine for 107 Cases of Myelodysplastic Syndrome

ZHOU Qingbing, WANG Hongzhi, YANG Xiupeng, GUO Xiaoqing, YANG Xiaohong, XU Yonggang, HU Xiaomei, MA Rou

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of Qinghuang Powder, Spleen-Strengthening Kidney-Supplemen-

ting Formula (SKF) and western medicine for myelodysplastic syndrome (MDS). **Methods** Totally 107 cases of outpatient with MDS were included and treated with *Qinghuang Powder*, SKF and androgens. The treatment lasted for 3 months. The white blood cell (WBC) count, hemoglobin (Hb) level and platelet (PLT) count were detected before and after treatment. The efficacy of blood cells, types, International Prognostic Scoring System (IPSS) and genetic groups were evaluated. **Results** There was no significant difference between before and after treatment in WBC and PLT ($P > 0.05$). There was a significant difference between before and after treatment in Hb ($P < 0.05$). There was a significant difference between the efficacy of Hb and WBC ($P < 0.01$). There was a significant difference between the efficacy of Hb and PLT ($P < 0.01$). There was no significant difference between the efficacy of WBC and PLT ($P > 0.05$). There was no significant difference in the efficacy of types, IPSS and genetic groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combo therapy of *Qinghuang Powder*, SKF and western medicine is effective for MDS and mainly affects erythroid cells. The efficacy is not obviously correlated with types, IPSS and genetic groups. **Keywords** myelodysplastic syndrome; *Qinghuang Powder*; strengthen the spleen and supplement the kidney; integrative medicine; clinical efficacy

(收稿日期: 2013-12-14; 修回日期: 2014-01-15)

[编辑: 叶晨]

当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动通知

病毒性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝等肝脏疾病严重威胁人们的身体健康,已成为当前重大公共卫生问题。消除传染性肝炎、防治肝损伤以及治疗肝病的合理用药,已经成为肝病防治领域的共同心声和行动。当飞利肝宁胶囊是由“肝炎草”当药与保肝药水飞蓟精组方而成的抗炎保肝中成药,具有保护肝细胞膜及线粒体,减轻肝细胞变性、坏死及炎症性反应,减轻肝脏脂质沉积,改善胰岛素抵抗及抗脂质过氧化作用。为了更好地探索当飞利肝宁胶囊抗炎保肝作用机理及对各类肝损伤患者的有效影响,完善肝病防治方案,中华中医药学会内科肝胆病专业委员会、中医杂志社、《中国脂肪肝防治与康复网》将联合开展“开启新视野,成就肝健康”当飞利肝宁胶囊临床应用及基础研究有奖征文活动。具体要求如下。

一、征文内容: 1. 当飞利肝宁胶囊在抗炎保肝方面的临床应用、基础研究的论著、荟萃分析、合理用药方案研究等; 2. 当药的药学研究、生物学研究、文献研究及基础理论研究等。

二、论文要求: 1. 文章力求立题新颖、设计严格、数据完整,具有新颖性和指导性; 2. 内容具有严谨性和科学性,论点鲜明、论证充分、逻辑严谨,结果真实可靠; 3. 文章应符合学术期刊论文发表的要求,要求未公开发表及未在全国性会议上交流。

三、投稿方式: 请将文章以 word 格式发至征文专用邮箱: jtcmen@163.com。

四、征文截止日期: 2015 年 3 月 31 日。

五、评选规则: 所有论文由中华中医药学会内科肝胆病专业委员会和中医杂志社邀请相关专家组成评选委员会进行评选,结果将公布在《中医杂志》、《中西医结合肝病杂志》、《胃肠病学和肝病杂志》及《中国脂肪肝防治与康复网》。

六、奖项设置: 特等奖 1 名,支持科研基金 20000 元; 一等奖 3 名,支持科研基金 10000 元; 二等奖 8 名,支持科研基金 8000 元; 三等奖 15 名,支持科研基金 5000 元; 纪念奖若干,支持科研基金 1000 元。特等奖论文将推荐在 SCI 期刊发表,一至三等奖符合发表要求论文将推荐发表在国内专业期刊上,优秀科研成果将邀请参加全国性学术大会报告及交流。

第四届“白云山奇星·华佗再造丸”杯脑卒中诊疗实践有奖征文通知

为进一步研究脑中风的发病机制,提高对这一疾病的认识,探索治疗方法,由中华中医药学会联合《中医杂志》、《中国中药杂志》等多家学术单位共同举办“白云山奇星·华佗再造丸”杯脑卒中临床诊疗有奖征文活动。具体事宜如下。

1. 征文内容: 出血性中风和缺血性中风病理机制的研究进展; 中风病辨证论治规律、病因病机、治则治法、证候标准规范、方案优化、临床疗效评价方法、疗效机理以及新药研发等相关研究成果。

2. 征文要求: 凡未公开发表的论著、述评、病例报告、讲座综述、实验研究、临床研究、经验总结等均可投稿。要求 800 字中文摘要 1 份,包括目的、方法、结果、结论 4 部分,数据准确、重点突出、文字精炼。请在征文后详细注明姓名、工作单位、科室、邮政编码和电话。截稿日期: 2014 年 11 月 30 日。请自留底稿,恕不退稿。论文投稿方式: 邮寄至北京市海淀区西三环北路 11 号海通时代商务中心 A1 栋 数源汇通(北京)医药科技有限公司,邮编: 100089,电话: (010) 68469867; 或电子版发至: shoring@shoring.cn