

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.01.012

补肾活髓颗粒联合西药治疗慢性再生障碍性贫血临床疗效的倾向指数研究

杨丽¹, 王树庆^{2*}, 王素珍¹, 王海霞²

(1. 潍坊医学院, 山东省潍坊市宝通西街 7166 号, 261053; 2. 潍坊医学院附属医院)

摘要 目的 应用倾向指数法比较补肾活髓颗粒联合西药治疗与单纯西药治疗慢性再生障碍性贫血的临床疗效。方法 选择慢性再生障碍性贫血患者 236 例, 随机分为治疗组 158 例和对照组 78 例。对照组给予口服司坦唑醇片每次 2~4 mg, 每日 3 次; 环孢菌素软胶囊每次 75 mg, 每日 2 次。治疗组在对照组治疗基础上给予补肾活髓颗粒, 每日 1 剂, 分两次口服。两组均治疗 6 个月。应用倾向指数匹配法对两组患者基线资料进行匹配, 对匹配前后两组临床疗效和匹配后、治疗前后两组患者的血红蛋白 (HGB)、白细胞 (WBC) 及血小板 (PLT) 水平进行比较。结果 两组各有 76 例成功匹配。匹配前两组临床疗效比较: 对照组基本治愈 16 例, 缓解 14 例, 明显进步 18 例, 总有效率 61.54%; 治疗组分别为 50 例、36 例、34 例及 75.95%, 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 6.71$, $P = 0.08$)。匹配后两组临床疗效比较: 对照组基本治愈 16 例, 缓解 14 例, 明显进步 17 例, 总有效率 61.84%; 治疗组分别为 12 例、18 例、17 例及 61.84%, 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.07$, $P = 0.78$)。匹配后两组患者治疗后 HGB、WBC 及 PLT 较治疗前均明显升高 ($P < 0.01$), 治疗组治疗后 HGB 和 PLT 均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 补肾活髓颗粒联合西药治疗慢性再生障碍性贫血在改善 HGB 及 PLT 方面优于单纯西药。

关键词 慢性再生障碍性贫血; 倾向指数; 卡钳匹配法; 补肾活髓颗粒

慢性再生障碍性贫血 (chronic aplastic anemia, CAA) 是一种难治性血液病, 贫血、出血和感染是其临床主要表现^[1]。近年中西医结合治疗 CAA 取得了较好疗效, 但是由于本病病例数较少, 加之各种混杂因素的影响, 使得很难对不同治疗方案下的疗效做出正确的评价。倾向指数法是平衡组间混杂因素, 实现“事后”随机化的方法^[2]。本研究采用补肾活髓颗粒联合西药治疗 CAA 患者, 并以单纯西药治疗作对照, 对两种疗法的疗效及其临床相关因素利用倾向指数匹配法进行组间混杂因素平衡^[3], 然后评价其疗效和对相关指标的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《血液病诊断及疗效标准》^[4]中 CAA 的诊断标准。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断标准; 年龄 6~75 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并心脑血管和肝、肾、造血系统及免疫系统严重原发性疾病者; 合并严重感染及出血者; 妊娠或哺乳期妇女。

1.4 一般资料

236 例 CAA 患者来自 2011 年 2 月至 2015 年 8 月山东省潍坊医学院附属医院住院和门诊患者, 采用随机数字表法分为对照组 78 例与治疗组 158 例。对照组中男 48 例, 女 30 例; 年龄 9~68 岁, 平均 (32.69 ± 17.28) 岁; 病程 0.7~240 个月, 平均 (27.08 ± 48.46) 个月。治疗组中男 92 例, 女 66 例; 年龄 6~71 岁, 平均 (29.22 ± 15.70) 岁; 病程 0.5~250 个月, 平均 (39.99 ± 57.86) 个月。

对 236 例 CAA 患者治疗效果进行研究。将分组变量为因变量, 协变量为自变量。协变量收集的指标有: 性别 (1=男, 2=女)、年龄、病因 (1=

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2014AQ020); 山东省科技发展规划 (2012YD19013); 山东省中医药科技发展规划 (2013-244)

* 通讯作者: wsq5182@163.com, 15963434988

原发, 2 = 继发)、疗次 (1 = 初诊, 2 = 复诊)、病程 (月)、疗程 (本次治疗前口服司坦唑醇片, 每次 2 ~ 4 mg, 每日 3 次, 6 个月为 1 个疗程)、分型 (1 = 阳虚, 2 = 阴虚, 3 = 阴阳两虚)。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予司坦唑醇片 (康力龙, 每片 2 mg, 广西南宁百合药业有限公司生产, 批号 100926) 口服, 每次 2 ~ 4 mg, 每日 3 次; 环孢菌素软胶囊 (每粒 25 mg, 杭州中美华东制药有限公司生产, 批号 160327) 口服, 每次 75 mg, 每日 2 次。

治疗组在对照组治疗的基础上再给予补肾活髓颗粒, 每剂药重 43.6 g, 相当于生药 210 g, 四川绿色药业科技发展股份有限公司提供。处方: 熟地黄 30 g, 生地黄 30 g, 枸杞子 30 g, 菟丝子 20 g, 鸡血藤 30 g, 女贞子 20 g, 墨旱莲 20 g, 穿山甲 10 g, 当归 10 g, 地龙 10 g。每日 1 剂, 分两次口服。

两组均治疗 6 个月, 治疗过程中未合并其他治疗方法。

2.2 观察指标和方法

应用 SF-3000 自动血液检查装置检测治疗前后两组患者的血红蛋白 (HGB)、白细胞 (WBC) 及血小板 (PLT) 水平, 每周 2 ~ 3 次。治疗前后分别采用 2 次以上检查结果的平均值作为统计资料。

两组治疗前后检查肝功能、肾功能、心电图等, 并观察患者的不良反应。

2.3 疗效判定标准

参照《血液病诊断及疗效标准》^[4] 分为基本治愈、缓解、明显进步和无效 4 个等级: 1) 基本治愈: 贫血和出血症状消失, HGB 男性达 120 g/L、女性达 100 g/L, WBC 达 $4 \times 10^9/L$, PLT 达 $80 \times$

$10^9/L$, 随访 1 年以上未复发。2) 缓解: 贫血和出血症状消失, HGB 男性达 120 g/L、女性达 100 g/L, WBC 达 $3.5 \times 10^9/L$ 左右, PLT 也有一定程度增长, 随访 3 个月病情稳定或继续进步。3) 明显进步: 贫血和出血症状明显好转, HGB 较治疗前 1 个月内常见值增长 30 g/L 以上, 并能维持 3 个月以上者。判定以上三项疗效标准者, 均应 3 个月内不输血。4) 无效: 经充分治疗后症状、血象未达明显进步。

2.4 统计学方法

原始数据录入 Excel 2007 数据库, 对整理好的数据集由 SAS 9.2 采用倾向指数卡钳匹配法来均衡组间基线, 对对照组和治疗组进行 1 : 1 的无放回卡钳匹配^[5], 卡钳值取两组倾向指数标准差的 20%, 匹配完成后, 对两组治疗效果的差异采用 χ^2 检验进行比较。以治疗方案为因变量, 以可能的混杂因素为自变量, 采用 Logistic 回归计算每个患者的倾向指数。Likelihood Ratio < 0.0001 结果显示 Logistic 回归方程有统计学意义, 拟合优度指标显示方程拟合度较好, 计算倾向指数的均数和标准差为 (0.33 ± 0.012)。

3 结果

3.1 两组患者卡钳匹配前后协变量比较

表 1 示, 匹配前治疗组 158 例, 对照组 78 例; 两组协变量资料中性别、年龄、病因、疗次、分型匹配前后组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但两组的疗程、病程比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。通过采用倾向指数法对组间数据进行卡钳匹配后, 治疗组与对照组各有 76 例, 成功匹配率为 64.41%; 匹配后所有的 7 个协变量在组间均达到了平衡 ($P > 0.05$)。

表 1 两组慢性再生障碍性贫血患者卡钳匹配前后协变量比较

变量	卡钳匹配前			卡钳匹配后		
	对照组 (78 例)	治疗组 (158 例)	P 值	对照组 (76 例)	治疗组 (76 例)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	32.69 ± 17.28	29.22 ± 15.70	0.12	32.04 ± 16.95	30.87 ± 16.98	0.67
病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	27.08 ± 48.46	39.99 ± 57.86	< 0.05	26.94 ± 48.76	36.18 ± 46.85	0.23
疗程 (月, $\bar{x} \pm s$)	2.26 ± 0.59	2.89 ± 1.18	< 0.05	2.26 ± 0.60	2.30 ± 0.68	0.74
性别 [例 (%)]	男 女	92 (58.23)	0.63	46 (60.53)	54 (71.05)	0.17
		30 (38.46)		30 (39.47)	22 (28.95)	
病因 [例 (%)]	原发 继发	91 (57.59)	0.85	43 (56.58)	52 (68.42)	0.13
		34 (43.59)		33 (43.42)	24 (31.58)	
疗次 [例 (%)]	初诊 复诊	70 (44.30)	0.63	32 (42.11)	29 (38.16)	0.62
		46 (58.97)		44 (57.89)	47 (61.84)	
分型 [例 (%)]	阳虚	64 (40.51)	0.78	28 (36.84)	32 (42.10)	0.70
	阴虚	40 (25.31)		21 (27.63)	17 (22.37)	
	阴阳两虚	54 (34.18)		27 (35.53)	27 (35.53)	

3.2 两组患者卡钳匹配前临床疗效比较

表 2 示, 匹配前治疗组总有效率为 75.95%, 对照组为 61.54%, 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 6.71$, $P = 0.08$)。

表 2 两组慢性再生障碍性贫血患者卡钳匹配前临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	基本治愈	缓解	明显进步	无效
治疗组	158	50(31.65)	36(22.78)	34(21.52)	38(24.05)
对照组	78	16(20.51)	14(17.95)	18(23.08)	30(38.46)

3.3 两组患者卡钳匹配后临床疗效比较

表 3 示, 匹配后两组总有效率均为 61.84%, 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.07$, $P = 0.78$)。

表 3 两组慢性再生障碍性贫血患者卡钳匹配后临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	基本治愈	缓解	明显进步	无效
治疗组	76	12(15.79)	18(23.68)	17(22.37)	29(38.16)
对照组	76	16(21.05)	14(18.42)	17(22.37)	29(38.16)

3.4 两组患者匹配后治疗前后 HGB、WBC 及 PLT 比较

表 4 示, 两组患者治疗后 HGB、WBC 及 PLT 较治疗前均明显升高 ($P < 0.01$), 治疗组治疗后 HGB 和 PLT 均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 4 两组慢性再生障碍性贫血患者卡钳匹配后治疗前后外周血 HGB、WBC、PLT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HGB (g/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)
治疗组	治疗前	76	51.88 $\pm$ 11.58	2.54 $\pm$ 0.51	37.90 $\pm$ 10.33
	治疗后	76	101.46 $\pm$ 16.69 ^{*△}	3.52 $\pm$ 0.73 [*]	66.22 $\pm$ 21.67 ^{*△}
对照组	治疗前	76	52.14 $\pm$ 12.88	2.52 $\pm$ 0.38	37.80 $\pm$ 12.52
	治疗后	76	87.69 $\pm$ 26.52 [*]	3.45 $\pm$ 0.64 [*]	57.38 $\pm$ 29.41 [*]

注: HGB, 血红蛋白; WBC, 白细胞; PLT, 血小板; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.5 不良反应

治疗过程中, 对照组 3 例出现丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 轻度升高, 12 例出现不同程度的多毛、声音嘶哑等, 3 例出现纳呆、厌食等消化道症状, 经过对症处理, 症状逐渐减轻。治疗组有 5 例患者出现不同程度的多毛等, 疗程结束后逐渐好转。

4 讨论

CAA 归属于中医学“虚劳”“血证”“髓劳”等范畴^[8]。“虚劳”病名最早见于《金匱要略·血

痹虚劳》, 但在《黄帝内经》《难经》中便对之有了十分精辟的见解。《素问·通评虚实论》指出虚劳的本质是“精气夺则虚”, 《难经·十四难》更是提出“损其脾者, 调其饮食, 适其寒温, 损其肾者, 益其精”的虚劳治疗大法, 这也成为现代临床上治疗 CAA 的常用法则。临床研究^[9]发现, 单纯用补肾益髓法治疗 CAA 往往收效慢且疗效不突出, 而在此基础上加用活血通络药物往往能收事半功倍之效, 可加快骨髓造血恢复。为此我们根据“补肾为主, 活血为辅”的原则, 提出“补肾通络活髓法”治疗法则, 在补肾药物基础上加用通络药物。所用方药补肾活髓颗粒方中重用熟地黄、生地黄以补肾填精、滋阴养血, 为君药; 枸杞子、菟丝子、女贞子、墨旱莲补肝肾, 强腰膝, 为臣药; 配当归、鸡血藤以养血活血, 祛瘀生新, 为使药, 并佐以穿山甲、地龙通络化瘀。诸药合用, 阴阳同补, 共奏温肾健脾、填精益髓、补气养血之功。

本研究结果显示, 治疗组和对照组尽管临床疗效比较差异无统计学意义, 但外周血指标的变化治疗组优于对照组。HGB 的变化与临床症状呈正相关, WBC 升高稍迟于临床症状改变, 而 PLT 恢复最慢, 往往在 HGB、WBC 升高至正常后才开始慢慢恢复^[8]。本研究结果说明补肾活髓颗粒联合西药治疗 CAA 疗效可靠。

本研究利用倾向指数匹配法比较了两种治疗方案下 CAA 的疗效和相关指标。临床研究中由于各种混杂因素的制约, 很难真正做到严格的随机化, 而倾向指数法通过均衡不同组别间的协变量分布来完成组间偏移的控制, 这样相当于对非随机化的临床数据进行了“事后随机化”^[10], 使得对疗效的评价更加可靠。本研究的样本量较小, 研究时难免具有一定的片面性, 但研究结果仍可提示倾向指数匹配法可用于中医药临床试验, 并值得在中医临床疗效的评价中加以推广应用。

参考文献

- [1] 王树庆, 唐迎雪, 李建华, 等. 补肾活血通络法辅助治疗慢性再生障碍性贫血的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(4): 254.
- [2] 王永吉, 蔡宏伟, 夏结来, 等. 倾向指数第一讲: 倾向指数的基本概念和研究步骤 [J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(3): 347-348.
- [3] 王永吉, 蔡宏伟, 夏结来, 等. 倾向指数第二讲: 倾向指数常用研究方法 [J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(5): 104-105.

- ④ 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 36.
- ⑤ 王永吉,董成,叶楠,等. 肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭上市后监测的倾向指数研究 [J]. 中国卫生统计, 2015, 32(4): 589-590.
- ⑥ 王树庆,刘捷,陈慧莉,等. 补肾活血通络方治疗老年慢性再生障碍性贫血 34 例临床研究 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(4): 339-340.

- ⑦ 王文文,王树庆. 补肾活髓颗粒对肾虚血瘀型非重型慢性再生障碍性贫血患者骨髓 VEGF 影响的临床研究 [J]. 江苏中医药, 2011, 43(11): 19-20.
- ⑧ 于清华,王树庆. 慢性再生障碍性贫血的中医辨证分型机制研究进展 [J]. 医学综述, 2010, 16(21): 3270-3272.

Propensity Index Research of Clinical Effect of Bushen Huosui Granules (补肾活髓颗粒) Combined with Western Medicine in Treating Chronic Aplastic Anemia

YANG Li¹, WANG Shuqing², WANG Suzhen¹, WANG Haixia²

(1. Weifang Medical College, Shangdong, 261053; 2. Affiliated Hospital to Weifang Medical College)

ABSTRACT Objective To compare the clinical effect between Bushen Huosui Granules (补肾活髓颗粒) combined with western medicine and western medicine alone in treating chronic aplastic anemia (CAA) adopting propensity score method. **Methods** Totally 236 CAA patients were chosen and randomized into treatment group (158 cases) and control group (78 cases). The control group was given Stanazolol Tablet 2-4 mg each time, 3 times every day, and Cyclosporin soft capsule 75 mg each time, 2 times every day. In addition to the treatment of the control group, Bushen Huosui Granules was given to the treatment group, 1 dose every day, twice orally. Both groups were treated for 6 months. Patients' baseline data in both groups were matched by propensity index matching method. The clinical effect in both groups before and after match was compared. Patients' hemoglobin (HGB), white blood cell (WBC) and platelets (PLT) levels in both groups were compared after match, before and after treatment. **Results** Both groups had 76 cases matched successfully. As for the comparison of the clinical effect in both groups before match, 16 cases got basic cure in the control group, with 14 cases relieved and 18 cases significantly improved. The total effective rate was 61.54%, while in the treatment group, the corresponding numbers were 50 cases, 36 cases, 34 cases and 75.95%. The difference was not significant ($\chi^2 = 6.71$, $P = 0.08$). As for the comparison of the clinical effect in both groups after match, 16 cases got basic cure in the control group, with 14 cases relieved and 17 cases significantly improved. The total effective rate was 61.84%. while in the treatment group, the corresponding numbers were 12 cases, 18 cases, 17 cases and 61.84%. The difference was not significant ($\chi^2 = 1.07$, $P = 0.78$). After match and after treatment, patients' HGB, WBC and PLT in both groups increased ($P < 0.01$). After treatment, HGB and PLT in the treatment group was much higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bushen Huosui Granules combined with western medicine treating CAA was superior to western medicine alone on the aspect of improving HGB and PLT.

Keywords chronic aplastic anemia; propensity index; caliper matching method; Bushen Huosui Granules

(收稿日期: 2016-06-15; 修回日期: 2016-07-17)

编辑: 叶 晨

(上接第 26 页)

The Property and Application Characteristics of Neutral Herbs

MU Lancheng, GU Chengjuan, XU Lipeng, WANG Lixia, TONG Xiaolin

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053)

ABSTRACT Neutral herbs belong to a kind of Chinese herbs whose bias is not significant and the property is between cold and hot. This term is relative to the partial herbs and it is objective. The authors put forward that the property of neutral herbs are mild, insignificant, neither cold nor hot, harmonious, combination according to syndromes and wide application. The authors hold that the function characteristic of neutral herbs is not mild and neutral herb could be aimed to the diseases and to reverse the diseases. According to the function characteristic, the authors summarize that neutral herbs could be divided into two types. Some neutral drugs have mild property and efficiency, most of them are tonics and they taste sweet, while other neutral drugs also have mild property but the efficiency is drastic and they taste pungent, bitter or sour. Chinese herb property theory is the basis guiding Chinese physicians to use herbs. So it is of certain significance to clinical treatment to clarify the property of neutral herb.

Keywords the property of Chinese herb; neutral herb; mild herb; four properties; target drug

(收稿日期: 2016-06-13; 修回日期: 2016-07-01)

编辑: 黄 健