

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.04.002

再生障碍性贫血临床实践指南研究现状及中医指南的修订与思考

吴迪炯, 叶宝东, 季聪华, 陈 丹, 陈 健, 张 颖, 沈一平, 胡致平, 周郁鸿, 曹 毅*

(浙江省中医院, 国家中医临床血液病研究基地, 浙江省杭州市上城区邮电路 54 号, 310006)

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项资助项目 (201107001); 国家中医临床研究基地业务建设科研专项资助项目 (JDZX2012172)

摘要 再生障碍性贫血 (简称再障) 经过 100 多年的认知和临床实践, 治疗水平得到飞速发展。随着中医诊疗水平的发展以及中医药规范化工作的推进, 建立和优化再障中医诊疗指南具有特殊的意义。回顾了国内外近 20 年再障临床实践指南的现状, 分析了各指南形成的背景、特点及差异, 结合目前再障中医诊疗指南/共识的特点, 论述了中医指南修订的价值、特点和可以借鉴的方法。

关键词 再生障碍性贫血; 髓劳; 临床实践指南; 中医

一个学科的发展是否成熟, 规范化、标准化是极为重要的衡量标志。医学临床指南是指导一线医疗工作者进行疾病预防、诊断、治疗、康复、保健等工作的重要依据, 同样也是倡导高效率、高品质、低费用医疗服务的内在要求。指南的科学性、实用性、适用性和规范性直接影响了临床诊疗决策的进行。因此, 目前我国已全面启动了中医药规范化的进程。

再生障碍性贫血 (简称再障, 中医病名“髓劳”) 属于骨髓造血功能衰竭性疾病, 病情较为危重。应用免疫抑制及干细胞移植治疗可使 60% ~ 80% 的再障患者得到改善或治愈^[1-2]。1964 年我国提出急、慢性再障分型依据, 并开展了中医药治疗再障的临床探索, 取得了显著的疗效, 尤其在刺激造血、免疫调节、增效减毒、减少复发等方面具有明确的优势, 并得到国内同行的广泛认可^[3]。经过不断的临床实践和中医理论的认识完善, 国内再障中医诊治已形成了较为成熟且适用性更强的方案, 因此, 有必要对现行再障中医诊疗指南进行修订。在此背景下, 全面了解国内外中西医诊疗指南的研究状况及差距, 对于建立符合中医学特点又能国际同行所认可的中医临床诊疗指南具有重要的意义。

1 再障西医指南研究现状

1.1 国外西医指南研究现状

以“aplastic anemia”、“guideline”、“consensus”为检索词, 检索 PubMed 及美国、欧洲血液病学会等专业委员会网站 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; <http://www.hematology.org/>; <http://www.b-s-h.org.uk/index.html>; <http://www.cancer.org/index>; <http://www.jshem.or.jp/en/>等), 并查阅国外 1990 年至 2013 年期间发表的医学文献, 共检索到有关再障的临床实践指南 9 部 (见表 1)。其中, 欧洲血液病组织自 1994 至 2011 年共颁布相关指南 5 部: 1994 年欧洲骨髓移植组织重型再障的治疗指南^[4]; 1995 年由欧洲英国血液病标准委员会出台了包括再障在内的血液病治疗的设施条件保障指南^[5]; 《Br J Haematol》于 2003 年发表了再障诊疗指南^[6], 并于 2009 年进行了该指南的更新^[7]; 2011 年英国血液病标准委员会又进一步就免抗人胸腺细胞球蛋白 (ATG) 一线治疗的疗效问题进行了指南补充^[8]。日本分别于 2000 年、2008 年和 2011 年制定了 3 部针对再障的指南共识^[9-11]。2012 年, 亚太血液病联盟成立, 也出台了亚太地区再障诊疗指南^[12]。

通过对国外相关组织及协会所制定的再障指南进行重点分析研读, 发现其在撰写程序和方法等方面已经相对规范和成熟, 尤其是欧洲血液病标准委

* 通讯作者: caoyi@163.com, (0571) 87068001

员学会。指南在诊断、治疗、建议等方面均具有较充分的科学依据,具备适用性和灵活性。

1.1.1 研制程序 目前检索到的 9 部再障指南中,属于专家共识的指南有 2 部,其余 7 部为循证指南。共识指南的有效性和可靠性相对不高。循证指南强调结论须有可靠的科学临床研究数据支持,但由于再障发病率较低,部分观点和结论仍然依赖于专家或会议的共识。苏格兰联合指南网(www.sign.ac.uk)推荐了临床实践指南的研究步骤包括:指南研究组织→指南选题→组成指南研究小组→系统文献评价→草拟推荐建议→咨询及同行评议→发表与发行→地方应用→审计及评价。

1.1.2 组织与人员构成 指南的制定一般均由权威性的学术组织或政府机构组织完成,包括欧洲骨髓移植组、英国血液病学标准委员会、日本血液病学会、亚太血液联盟等。指南研究组织一般由多个相关专业、学科的不同层次的研究人员共同参与构成,保证指南的适用性和科学性。此外,2009 年欧洲血液病标准委员会指南的制定中还包括患者代表。

1.1.3 选题 相对于其他多发疾病,如高血压病、糖尿病等,再障的全球范围内发病率较低。因此,国外有关再障临床实践的选题范围较为局限,多围

绕获得性再障的临床诊断和治疗进行系统阐述,未细化到针对再障诊治中的一些具体问题制定相应指南。如再障异基因移植后移植物抗宿主病(GVHD)问题,一般也列入血液病 GVHD 相关诊治指南中^[3-14]。此外,9 部指南中 1 部是针对再障中的重型再障制定的,另有 1 部是围绕疾病管理的医院条件要求制定的指南,具有较强实用性和指导意义。

1.2 国内西医指南研究现状

目前共检索到 2 部西医再障诊疗标准/共识。1987 年第四届全国再生障碍性贫血学术会议上制定了再障诊断标准^[3];以“再生障碍性贫血”、“指南”、“共识”等为检索词,访问中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库等,可检索临床共识 1 部,即《再生障碍性贫血诊断治疗共识》^[4],由中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组于 2010 年发布。2011 年《中华血液学杂志》又刊发了对 2010 年《再生障碍性贫血诊断治疗专家共识》解读中产生的几点值得商榷之处^[7]。

通过对共识的研读以及与国外临床实践指南比较,我国指南在撰写程序和实用性等方面尚存在一定的缺陷和不足。具体包括:①共识、指南由国

表 1 国外再生障碍性贫血诊疗指南发布情况

指南名称	发布时间	指南类型	发布组织	发布期刊/网址
Guidelines for the treatment of severe aplastic anemia. Working Party on Severe Aplastic Anemia (WPSAA) of the European Group of Bone Marrow Transplantation (EBMT) ^[4]	1994	循证指南	European Group of Bone Marrow Transplantation (EBMT)	《Haematologica》
Guidelines on the provision of facilities for the care of adult patients with haematological malignancies (including leukaemia and lymphoma and severe bone marrow failure). British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force ^[5]	1995	循证指南	British Committee for Standards in Haematology	《Clin Lab Haematol》
Consensus Conference on the Treatment of Aplastic Anemia ^[6]	2000	专家共识	The Japanese Society of Hematology	《Int J Hematol》
Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia ^[8]	2003	循证指南	British Society for Haematology	《Br J Haematol》
Treatment guideline for aplastic anemia and the actual status of its applications ^[9]	2008	循证指南	The Japanese Society of Hematology	《Nihon Naika Gakkai Zasshi》
Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia ^[10]	2009	循证指南	British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force	《Br J Haematol》
The Third Consensus Conference on the treatment of aplastic anemia. ^[11]	2011	专家共识	The Japanese Society of Hematology	《Int J Hematol》
Guidance from the BCSH Aplastic Anaemia Writing Committee relating to recent prospective studies of rabbit antithymocyte globulin (ATG) used for a first course of immunosuppressive therapy (IST) in aplastic anaemia ^[12]	2011	循证指南	British Committee for Standards in Haematology	http://www.bcsguideline.com
Aplastic Anemia Treatment Guidelines ^[13]	2012	循证指南	Asia-Pacific Hematology Consortium	http://Aphcon.org

内血液病学专家撰写讨论所制定,而不是在循证医学指导下制定的,并且缺少其他交叉学科专家的参与。②选题基本参照英国指南,侧重于急性再障的管理,未具体结合国内再障的实际情况进行指南优化或选题。而我国存在大量慢性再障患者,有必要制定更辅合临床实际的慢性再障诊治指南,如乙型肝炎相关再障的诊治、中医药治疗慢性再障等。③国内指南在共识最后并未列出相关共识形成的参考文献。

2 再障中医诊治及指南研究现状与思考

2.1 再障中医诊治研究的历史发展及趋势

通过检索中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed 等,共检索到 1956—2013 年间有关再障中医诊治的临床文献 665 篇,主要涉及以下内容:①再障分型诊断及预后判定的中医基础研究(26 篇);②再障中医疗效的临床研究 582 篇(专家经验论述 136 篇,病例观察研究及个案报道 302 篇,非随机对照研究 102 篇,随机对照 42 篇);③再障中成药及有效成分疗效评价研究 43 篇;④再障中医护理研究 15 篇。

对检索得到的 665 篇文献中再障中医临床诊治研究的发展进行分析。有关再障诊断、分型的客观依据研究始于 1992 年,分别经历了由细胞分子病理学向基因遗传学、由诊断评估向预后评估演变的研究过程。近年来相关研究发展尤为迅速,2005 年至今的研究占该类研究的 65.4%。582 篇有关再障中医疗效的临床及理论研究文献中,参照循证医学对临床研究证据的分级^[13],专家个人经验论述及未设对照的临床病例观察、个案报道等(循证医学证据为“V”)占 75.3%;非随机同期对照研究(循证医学证据为“Ⅲ”)占 17.5%;随机对照研究占 7.2%(其中循证医学证据为“I”的大样本研究仅为 1 项,其余研究的循证医学证据为“Ⅱ”)。以 10 年为节点进行分析(见图 1),再障

中医临床研究的等级得到不断提高,对照性研究的比例稳定增加,而病例观察研究及个案报道的比例明显下降。此外,值得注意的是,有关专家个人经验论述的文献同样有逐年增加的趋势,可见专家经验传承在再障中医发展中重要意义。

再障中成药及有效成分的临床研究,主要包括中药注射液 22 篇(黄芪注射液、川芎嗪注射液、清开灵注射液、参麦注射液、参附注射液、生脉注射液等)、中成药 24 篇(复方皂矾丸、血障平片、叶绿素铜钠片等)以及中药有效成分 6 篇(熟地多糖、人参果皂苷、人参皂苷等)。有关再障中医/中西医结合护理的创新研究相对较少(9 篇),值得进一步开拓。

2.2 再障中医指南的研究现状及思考

以“再生障碍性贫血”、“虚劳”、“髓劳”、“血证”、“中医学”等为检索词,访问中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、中国中医药数据库检索系统(cowork.cintcm.com/engine/windex.jsp)并查阅图书馆藏书,采用手工检索与计算机检索相结合的方式,共查到 4 个相关的标准和规范文献。最早是 1989 年中国中西医结合血液病专业委员会第三届学术研讨会慢性再障的中医分型治疗进行了统一规范,分为“肾阴虚”、“肾阳虚”、“肾阴阳两虚”三型^[14]。此次会议明确了再障从肾论治的观点,而这恰恰是基于中医临床疗效的总结和经验共识,而非临床研究成果。2002 年中华中医药学会内科血液病专业委员会就著名中医血液病专家治疗慢性再障的用药经验进行了综合阐述,强调治疗用药特色^[15],2008 年中华中医药学会发布了《中医内科常见病诊疗指南·西医病证部分》^[16],在三型基础上,增加了“脾肾阳虚”、“肝肾阴虚”、“热毒内炽”、“血热妄行”证型,内容涉及诊断、辨证论治、处方用药及其他治法(针灸),进一步丰富了再障的证候演变的特点及诊治方法,但部分证治内容存在重

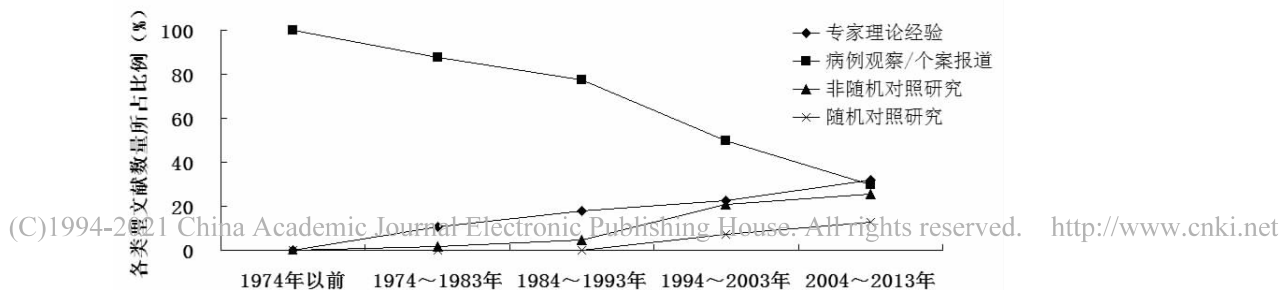


图 1 再生障碍性贫血中医临床研究的发展趋势

叠, 使得其临床应用受到一定局限。2010 年由国家中医药管理局医政司颁布了《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案(合订本)》^[2], 其中再障分为五型, 在 1989 版基础上增加了“热毒壅盛”型和“阴虚火旺”型, 内容涉及诊断、辨证论治、西医支持治疗及中西医疗效评价方法, 并在此基础上形成了慢性再障(髓劳)中医临床路径, 基本得到国内行业专家的认可和推广。

从严格意义上讲, 这些指南、标准均为专家共识, 缺少循证医学证据, 不具备临床实践指南的意义。中医学的理论体系和发展模式决定其目前尚无法提供高等级循证医学证据。而中医学已有的大量基于临床实践的经验成果, 包括辨证论治、辨证施护以及药物剂型的选择等, 已经过反复地验证, 具有确切的疗效。若抛去中医学几千年积淀下来的中医理论指导, 忽视中医学术经验的继承, 无异于舍本求末。因此, 以后的研究应基于中医学辨证论治的特点, 严格细化纳入标准并针对临床实际中细节问题展开深入研究, 逐步验证中医的疗效优势, 为临床指南提供依据。

3 再障中医诊疗指南评价及修订工作的开展

针对目前国内再障中医指南的应用及研究现状, 由浙江省中医院承担的《国家中医药管理局 2012 公共卫生专项·中医常见病诊疗指南临床评价·再生障碍性贫血(髓劳)》就已有的中医诊疗指南开展了全国范围内的修订工作。具体的程序如下:

①对已有指南的评价: 由浙江省中医院牵头, 联合中国中医科学院西苑医院、黑龙江中医药大学附属第一医院、天津中医药大学第一附属医院以及上海中医药大学附属曙光医院 5 家单位, 从指南的适用性、采用率、疗效性、安全性、经济性等方面进行客观评价, 并反馈修改建议。②组成指南制定小组: 由上述 5 家单位组成, 成员包括血液病学专家、方法学人员。③系统文献评价及草拟修订稿: 通过对既往中医文献的调查复习, 结合专家建议, 召开专家组讨论会, 形成指南修订稿。④指南咨询及同行评议: 征求全国 10 家单位中医血液病专家对指南修订稿的意见和建议并修改; 再此基础上进一步征求全国 42 家标准推广基地单位的修订意见并定稿。⑤完成指南的发表与发行。

4 总结和展望

目前, 国内再障指南的制定仍处于起步阶段。在诊疗指南的制定过程中, 无论是西医还是中医都

必须遵循学科的客观规律, 强调临床实用性和适用性。再障中医临床研究水平正得到不断提高, 但临床研究的结果在指南制定中真正价值仍有待评价。一方面应进一步提高中医临床设计的科学性, 另一方面, 需要就中医疗效的评价标准进行不断完善, 使其更符合中医优势特点。此外, 在中医指南的制定中, 中医医家临床经验的挖掘和继承同样具有重要作用。

参考文献

- [1] Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, et al. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(2): 174-177.
- [2] Kikuchi A, Yabe H, Kato K, et al. Long-term outcome of childhood aplastic anemia patients who underwent allogeneic hematopoietic SCT from an HLA-matched sibling donor in Japan [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(5): 657-660.
- [3] 夏乐三. 近年来国内对再生障碍性贫血的研究概况. 中级医刊, 1964, 3: 169-172.
- [4] Bacigalupo A. Guidelines for the treatment of severe aplastic anemia. Working Party on Severe Aplastic Anemia (WPSAA) of the European Group of Bone Marrow Transplantation (EBMT) [J]. Haematologica, 1994, 79(5): 438-444.
- [5] Guidelines on the provision of facilities for the care of adult patients with haematological malignancies (including leukaemia and lymphoma and severe bone marrow failure). British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force [J]. Clin Lab Haematol, 1995, 17(1): 3-10.
- [6] Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2003, 123(5): 782-801.
- [7] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2009, 147(1): 43-70.
- [8] Judith Marsh, Jamie Cavanagh, Phil Darbyshire, et al. Guidance from the BCSH Aplastic Anaemia Writing Committee relating to recent prospective studies of rabbit anti-thymocyte globulin (ATG) used for a first course of immunosuppressive therapy (IST) in aplastic anaemia [EB/OL]. [2011-07]. <http://www.bcsguidelines.com>.
- [9] Kojima S, Nakao S, Tomonaga M, et al. Consensus conference on the treatment of aplastic anemia [J]. Int J Hematol, 2000, 72(1): 118-123.
- [10] Sugihara T. Treatment guideline for aplastic anemia and

- the actual status of its applications [J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2008, 97(7): 1698-1705.
- [1] Kojima S, Nakao S, Young N, et al. The Third Consensus Conference on the treatment of aplastic anemia [J]. Int J Hematol, 2011, 93(6): 832-837.
- [2] Asia-Pacific Hematology Consortium. Aplastic Anemia Treatment Guidelines [EB/OL]. [2012-08-31]. <http://Aphcon.org>.
- [3] Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease [J]. Br J Haematol, 2012, 158(1): 30-45.
- [4] Dignan FL, Amrolia P, Clark A, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease [J]. Br J Haematol, 2012, 158(1): 46-61.
- [5] 中华血液学会第四届全国再生障碍性贫血学术会议纪要. 再生障碍性贫血诊断标准与疗效标准 [J]. 中华血液学杂志, 1987, 8(8): 486, 封 4.
- [6] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(11): 790-792.
- [7] 张凤奎, 张莉, 郑以州, 等. 关于《再生障碍性贫血诊断治疗专家共识》的几点商榷 [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(5): 359-360.
- [8] 汪受传, 虞舜, 赵霞, 等. 循证性中医临床诊疗指南研究的现状与策略 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2759-2763.
- [9] 吴正翔. 第三届全国中西医结合血液病学术会议纪要 [J]. 中国中西医结合杂志, 1992; 12(5): 319-320.
- [20] 中华中医药学会内科血液病专业委员会. 慢性再生障碍性贫血的中医药治疗及用药经验谈 [J]. 上海中医药杂志, 2002, 36(10): 8-9.
- [21] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·西医病证部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 209-211.
- [22] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案(合订本) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 328-330.

Research Status of Clinical Practice Guidelines for Aplastic Anemia and Amendment and Thinking of TCM Guidelines

WU Dijiong, YE Baodong, JI Conghua, CHEN Dan, CHEN Jian, ZHANG Ying, SHEN Yiping, HU Zhiping, ZHOU Yuhong, CAO Yi

(Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Zhejiang Province 310006)

ABSTRACT After 100 years of knowledge and clinical practice, the treatment of aplastic anemia has rapidly developed. With the development of TCM diagnosis and treatment and promotion of TCM standardization, the establishment and optimization of TCM diagnosis and treatment guidelines for aplastic anemia have special significance. The current status of clinical practice guidelines for aplastic anemia in the past 20 years was reviewed and the formation background, characteristics and differences of various guidelines were analyzed. The value, characteristics and methods of TCM guidelines amendment were discussed according to status of TCM clinical research and the characteristics of TCM diagnosis and treatment guidelines for aplastic anemia.

Keywords aplastic anemia; marrow consumption; clinical practice guidelines; Chinese medicine

(收稿日期: 2013-07-26; 修回日期: 2013-10-15)

编辑: 焦爽

寻求疑难杂症验方合作

您有效果神奇、应用已久、无毒副作用且功效显著的民间验方吗? 您希望它产业化吗? 您期盼它为更多人解除病痛吗? 这样的事情您自己完成有困难吗?

权健国际自然医学集团集科研、生产、销售为一体, 服务网点遍及全国, 旗下的天津权健自然医学科技发展有限公司致力于民间神奇验方的收集整理使之产业化服务人民大众。期待与您的真诚合作, 共同造福人类。

公司: 权健自然医学科技发展有限公司, 地址: 天津市武清区豆张庄乡权健道 1 号, 邮编: 301707, 电话: 022-22169102, 传真: 022-22160596, 联系人: 李小姐

公司网址: www.ziranyixue.com

合作流程: 来电咨询确认→提供临床试用品 10 份→试验治愈率 70% 为成功→洽谈合作事宜(一般为购买验方)。