

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.08.014

鳖甲生血丸治疗原发性骨髓纤维化患者 120 例临床观察

刘清池^{*}, 马传宝, 李建英, 庞宇慧, 郭丽改, 熊建军, 王荣孝,
张慧敏, 张振会, 谢 勇, 梁春耕, 冯新旺, 武大勇, 吴维海

(石家庄平安医院, 河北省石家庄市仓丰路 48 号, 050021)

基金项目: 河北省中医药管理局 2008 年度中医药、中西医结合科研计划资助项目 (2008053)

摘要 目的 观察鳖甲生血丸治疗原发骨髓纤维化的临床疗效及不良反应。方法 收集原发性骨髓纤维化患者 120 例, 给予鳖甲生血丸 8 g, 每日 2~3 次, 口服, 共治疗 3 个月。观察血常规, 肝、脾情况, 骨髓检查及不良反应。结果 120 例患者好转 39 例, 进步 47 例, 无效 34 例, 总有效率 71.67%。30 例血红蛋白、白细胞、血小板减低患者治疗后血红蛋白、白细胞显著升高 ($P < 0.05$)。白细胞、血小板计数增高的患者, 治疗后血小板计数明显降低 ($P < 0.05$)。114 例脾肿大患者脾大情况治疗后与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 81 例肝肿大患者肝大情况治疗后与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。骨髓病理活检显示治疗后骨髓纤维化程度有明显改善 ($P < 0.05$)。120 例患者中 11 例出现少量皮肤出血点, 7 例有消化道不良反应, 减量后消失。结论 鳖甲生血丸治疗原发性骨髓纤维化有较好的近期疗效, 无严重不良反应。

关键词 原发性骨髓纤维化; 鳖甲生血丸; 脾肿大; 贫血

原发性骨髓纤维化是一种以贫血、脾脏肿大、骨髓纤维化、骨硬化以及外周血出现幼红幼粒细胞为特征的慢性克隆性髓系疾病^[1]。西医治疗主要应用雄激素、干扰素、肾上腺皮质激素、沙利度胺及化疗等方法, 病情不易控制^[1-2]。我们应用中药鳖甲生血丸治疗原发性骨髓纤维化 120 例, 现报告如下。

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》^[3]: ①脾肿大; ②可有贫血, 周围血涂片可见幼稚粒细胞及有核红细胞; ③骨髓穿刺多次“干抽”或呈“增生低下”; ④脾、肝、淋巴结病理检查示有造血灶; ⑤骨髓活检病理切片显示胶原纤维或(和)网状纤维明显增生。上述第⑤项为必备条件, 加其他 4 项中任何 2 项, 并能排除继发性骨髓纤维化, 可诊断为原发性骨髓纤维化。

1.2 纳入标准

符合原发性骨髓纤维化西医诊断标准者; 年

龄 ≥ 14 岁; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

有内脏活动性出血者; 严重肝、肾功能障碍者; 有精神疾病者; 急性骨髓纤维化者。

1.4 一般资料

120 例原发性骨髓纤维化病例为 2005 年 1 月至 2010 年 6 月在石家庄平安医院血液科住院和门诊治疗患者, 其中男 80 例, 女 40 例, 年龄 32~68 岁, 平均 (54.38 ± 13.79) 岁, 病程 6~20 个月, 平均 (14.01 ± 5.52) 个月。其中脾肿大 114 例, 肝肿大 81 例。血常规: 白细胞计数 $(6.06 \pm 3.24) \times 10^9/L$, 红细胞计数 $(2.78 \pm 1.56) \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 $(87.75 \pm 40.12) g/L$, 血小板计数 $(136.57 \pm 80.43) \times 10^9/L$ 。白细胞计数增高 32 例, 血小板计数增高 24 例; 46 例血红蛋白正常, 33 例血小板计数正常; 血红蛋白、白细胞、血小板减低 30 例。骨髓活检病理组织检查结果: 骨髓有核细胞增生极度活跃 16 例, 明显活跃 16 例, 活跃 25 例, 增生减低 63; 巨核细胞明显增多 52 例; 骨髓活检嗜银染色 (Gomori 染色)^[4-5]

* 通讯作者: liuqingchi@sina.com, 13230173118

(+) 4 例, (++) 34 例, (+++) 46 例, (+++++) 36 例。98 例曾用糖皮质激素, 46 例曾用过活性 D_3 类药物 (骨化三醇) 治疗, 65 例用过雄性激素 (十一酸睾酮、司坦唑醇、达那唑) 类药物, 32 例曾用过干扰素等西药治疗。合并脾周围炎 45 例。

2 方法

2.1 治疗方法

给予鳖甲生血丸, 处方: 醋鳖甲、熟地黄、三棱、桃仁、水蛭、熟地黄、紫河车, 配伍比例为 6: 2: 3: 8: 8: 3: 1, 由石家庄平安医院制剂室制成水丸, 河北省药监局批件号 2007L0006, 每次 8 g, 每日 2~3 次, 口服, 共治疗 3 个月。注意事项: ①服药期间忌服生冷、油腻和海鲜食物及辛辣食物; ②注意监测血常规, 若血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 应慎用, $< 10 \times 10^9/L$ 应停用; ③若出现瘀斑或瘀斑加重, 应酌情减量或停用。

有贫血及下述表现者同时服用中药汤剂。贫血明显者给予四物汤加减: 熟地黄 20 g, 当归 20 g, 川芎 20 g, 白芍 20 g; 食少纳呆者给予砂仁 10 g、炒山楂、炒神曲、炒麦芽各 10 g; 皮肤出血点或牙龈、鼻腔偶有出血者给予蒲黄 20 g、仙鹤草 20 g、花蕊石 10 g、三七粉 5 g (冲服); 气虚者给予党参 20 g、茯苓 20 g、白术 20 g、枳壳 10 g。水煎服, 每日 1 剂。

合并脾周围炎者, 静脉滴注阿魏酸钠注射液 (河北国金药业有限责任公司产品, 国药准字 H20055409, 批号: 090411、1105081, 每支 0.1 g) 200 mg, 每日 1 次, 静脉滴注; 并酌用头孢曲松 (华北制药股份有限公司, 国药准字 H20033235, 批号 BDC1011224) 3 g, 每日 1 次。脾区疼痛、发热消失后巩固 3 天停用。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 疗效评价指标 每周检查 1 次血常规; 每月 B 超检查 1 次肝、脾情况, 治疗前后比较超过 0.5 cm 者为有变化; 治疗满 3 个月进行骨髓检查, 按照骨髓活检病理组织 Gomori 染色^[4-5]结果, 分为 (-)、(+)、(++)、(+++)、(++++)。

2.2.2 安全性指标 治疗前后进行血、尿、便常规, 肝肾功能, 胸片及心电图检查。记录治疗过程中的不良事件, 包括全身反应及消化道、心血管、呼吸系统出现的不良反应。

2.3 疗效判定标准

按照《血液病诊断及疗效标准》^[6]判定。好转: 临床无症状, 脾比原有大小缩小 $1/2$ 以上, 血红蛋白、白细胞计数、血小板计数达正常; 外周血无幼稚粒、红细胞; 骨髓增生程度正常; 进步: 临床症状明显改善; 脾较治疗前缩小, 但不到原有的 $1/2$, 血红蛋白、白细胞计数、血小板计数至少 1 项达正常范围, 外周血中幼稚粒、幼红细胞较治疗前减少 $1/2$ 以上; 无效: 未达进步标准者。总有效率 = (好转例数 + 进步例数) / 总例数 $\times 100\%$

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件, 计数资料采用 χ^2 , 计量资料采用 t 检验, 等级资料采用秩和检验。

3 结果

3.1 120 例患者临床疗效

120 例中好转 39 例, 进步 47 例, 无效 34 例 (其中 2 例短期病情急剧恶化而死亡), 总有效率为 71.67%。

3.2 血常规治疗前后变化

3.2.1 血红蛋白、白细胞、血小板减低患者治疗前后变化 表 1 示, 30 例患者治疗后血红蛋白、白细胞、血小板较治疗前均有提高, 其中血红蛋白及白细胞治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而血小板治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 血红蛋白、白细胞、血小板减低患者
治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	血红蛋白 (g/L)	白细胞 ($\times 10^9/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)
治疗前	30	64.82 $\pm$ 24.31	2.86 $\pm$ 1.68	66.57 $\pm$ 21.04
治疗后	30	100.82 $\pm$ 31.02*	3.57 $\pm$ 1.05*	73.35 $\pm$ 32.51

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$

3.2.2 白细胞、血小板计数增高患者治疗前后比较 表 2 示, 32 例患者治疗后白细胞计数较治疗前有所降低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 24 例患者血小板计数治疗后较治疗前降低明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 白细胞、血小板计数增高患者
治疗前后的比较 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)

时间	白细胞	血小板
治疗前	23.86 $\pm$ 7.67 (32)	567.41 $\pm$ 183.23 (24)
治疗后	18.56 $\pm$ 9.83 (32)	359.06 $\pm$ 137.12 (24)*

注: 治疗前后比较, * $P < 0.05$; () 内为例数

3.3 脾大及肝大患者治疗前后肝、脾大小比较

114 例脾大患者治疗后 86 例较前缩小 (其中

40 例缩小 1/2), 13 例无变化, 15 例较治疗前增大。81 例肝大患者治疗后 38 例较前缩小, 29 例无变化, 14 例较治疗前增大。表 3 示, 114 例脾大患者治疗后与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 81 例肝大患者治疗后与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 脾大、肝大患者治疗前后变化的比较 (cm, $\bar{x} \pm s$)

时间	脾大肋下	肝大肋下
治疗前	15.23 ± 10.89 (114)	4.31 ± 1.71 (81)
治疗后	12.23 ± 5.20 (114)*	2.86 ± 3.01 (81)

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; () 内为例数

3.4 120 例患者治疗前后骨髓活检病理组织 Gomori 染色比较

表 4 示, 120 例患者治疗后骨髓活检病理组织 Gomori 染色有不同程度减轻, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 4 120 例患者治疗前后骨髓活检病理组织学比较 (例)

时间	例数	-	+	++	+++	++++
治疗前	120	0	4	36	49	31
治疗后	120	1	11	45	43	20

3.5 不良反应

11 例患者出现少量皮肤出血点, 7 例有轻度腹泻、恶心、腹胀等消化道症状, 鳖甲生血丸减量后上述症状消失。患者治疗期间尿、便常规, 肝、肾功能, 胸片及心电图检查未发现异常。

4 讨论

原发性骨髓纤维化是一种不明原因的骨髓增殖性疾病, 临床以幼粒、幼红细胞性贫血、脾脏显著肿大、骨髓干抽和骨质硬化为特征^[1], 属中医学“积聚”等范畴。如《素问·举痛论篇》有述“寒气客于小肠膜原之间, 络血之中, 血泣不得注于大经, 血气稽留不得行, 故宿昔而成积矣”。《黄帝内经》认为“积”多有饮食所伤, 起居不节, 用力过度, 伤及脉络, 血溢脉外, 与寒邪相搏, 凝聚成积。《诸病源候论》云“癥者, 由寒温失节, 致腑脏之气虚弱, 而食饮不消, 聚结在内, 渐染生长。块盘牢不移动者, 是癥也。”癥多表现为腹腔内肿块, 牢固不移, 病程迁延, 逐渐长大, 使腹部膨大, 人体消瘦如柴, 预后差, 与原发骨髓纤维化的症状表现, 极为相近。关于“癥”、“积”的治疗, 张景岳曰“凡积坚气实者, 非攻不能去”, 推荐用三棱、莪术、大黄、桃仁、穿山甲等药物,

活血化瘀、软坚散结。

现代医学治疗本病主要在于改善贫血及巨脾引起的压迫症状, 多用雄性激素、糖皮质激素等治疗, 效果并不理想^[1-3]。本病的发生与外感热毒和内伤七情有关, 机体受到化学、物理等毒物的侵袭, 热毒入血与血搏结, 瘀而成形, 形成积块, 肝藏血, 瘀血在肝, 故积块位于胁下; 内伤七情, 多因情志不遂, 肝气不舒, 气机不畅, 痰瘀互结。痞块结于胁下即为肝、脾肿大, 瘀血不祛, 新血不生, 故可有贫血。我们依据“肝主疏泄”、“肝主两胁”的中医理论, 从肝论治。本病气滞血瘀, 痰瘀结实是病机的关键, 治疗应活血化瘀生新、软坚散结。鳖甲生血丸方用醋鳖甲入肝经, 软坚散结, 熟地黄活血化瘀、荡涤积滞, 三棱、桃仁散结逐瘀, 水蛭化瘀止痛、破积通络, 熟地黄、紫河车补气养血, 并防大黄、三棱过度攻伐之弊。诸药合用, 共达活血化瘀生新的功效。

现代药理研究发现, 鳖甲能抑制 HSC-T6 细胞的增值和 I 型胶原的合成^[4], 并降低 IV 型胶原和 III 型胶原的含量^[5], 且醋鳖甲较一般鳖甲的有效成分含量高^[6], 大黄的有效成分对成纤维细胞增殖有抑制作用^[7], 桃仁、水蛭提取物通过降低血清中白介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平, 直接引起胶原分子合成代谢水平降低, 而发挥抗纤维化作用^[8], 熟地黄有效成分熟地黄多糖可以改善骨髓造血机能^[9], 紫河车有雄激素样作用^[10]。可见, 鳖甲生血丸各组分的现代药理学作用可以抑制纤维组织增生, 促进正常造血机能的恢复。

本研究 120 例患者应用鳖甲生血丸治疗总有效率 71.67%, 脾脏较治疗前有显著的缩小, 对三系减少和脾肿大者有较好效果, 对血小板增高者可使血小板明显降低, 说明鳖甲生血丸治疗原发性骨髓纤维化对血小板有调节作用, 可使血小板升高者下降, 使血小板降低者上升。本研究观察病例不良反应少见, 主要为轻度的胃肠道反应, 停药后消失。提示鳖甲生血丸治疗原发性骨髓纤维化近期疗效显著, 远期疗效有待于进一步观察。

参考文献

- [1] Beutler KL, Prchal KS. 陈竺, 陈赛娟主译. 威廉姆斯血液学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1283-1300.
- [2] 付荣凤, 杨仁池. 原发性骨髓纤维化的治疗进展 [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(11): 796-799.
- [3] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京:

北京科学技术出版社, 2007: 260-263.

④ 沈迪, 王辨明, 宋善俊. 临床血液学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 656.

⑤ 陈文杰, 陈辉树. 造血系统疾病临床病理学 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997: 55-63.

⑥ 肖志坚. 规范和重视原发性骨髓纤维化的诊断和治疗 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2010, 19(9): 513-516, 522.

⑦ 徐平华, 靳世英, 李寅超, 等. 基于血浆药理学的鳖甲超微粉抗肝纤维化作用研究 [J]. 解放军药理学学报, 2013, 29(1): 9-12.

⑧ 唐尹萍, 刘焱文, 许腊英. 中药鳖甲提取物抗肝纤维化的实验研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(2): 44-46.

⑨ 唐尹萍, 陈进文, 刘焱文, 等. 鳖甲与醋鳖甲抗肝纤维化

活性部位的化学成分比较 [J]. 医药导报, 2010, 29(9): 1127-1129.

⑩ 王倩, 张楠楠, 李红艳, 等. 大黄对瘢痕成纤维细胞增殖抑制作用及其有效成分研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(12): 1618-1622.

⑪ 陈建明, 强世平, 赵东, 等. 水蛭桃仁提取物抗肝纤维化研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1998, 增刊(下): 141-142.

⑫ 刘培建, 苗明三, 高渐联. 熟地黄多糖对气血双虚小鼠全血细胞及血清粒-巨噬细胞集落刺激因子水平的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(38): 7543-7546.

⑬ 邹梅, 赵生友, 孙兰. 紫河车口服液的药效学研究 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(34): 114-115.

Clinical Observation on Biejia Shengxue Pill for 120 Cases of Primary Myelofibrosis

LIU Qingchi, MA Chuanbao, LI Jianying, PANG Yuhui, GUO Ligai, XIONG Jianjun, WANG Rongxiao, ZHANG Huimin, ZHANG Zhenhui, XIE Yong, LIANG Chungeng, FENG Xinwang, WU Dayong, WU Weihai

(Shijiazhuang Ping'an Hospital, Hebei Province 050021)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect and adverse reactions of Biejia Shengxue Pill (Turtle Shell Blood - Engendering Pill) for primary myelofibrosis. **Methods** Totally 120 patients with primary myelofibrosis were selected and orally taken 8 g Biejia Shengxue Pill twice to three times daily for 3 months. The results of blood routine examination, liver, spleen, bone marrow examination and adverse reactions were observed. **Results** After treatment, there were 39 cases much improved, 47 cases improved, and 34 cases invalid, with a total effective rate of 71.67%. The counts of hemoglobin (HGB), white blood cell (WBC) and platelet (PLT) were obviously increased in 30 patients with HGB reduction, WBC reduction and PLT reduction, especially HGB and WBC ($P < 0.05$). The PLT count was significantly decreased after treatment in patients with increased WBC and PLT ($P < 0.05$). There was a significant difference between before and after treatment in splenomegaly condition in 114 patients with splenomegaly ($P < 0.05$). There was no significant difference between before and after treatment in hepatomegaly in 81 patients with hepatomegaly ($P > 0.05$). The biopsy showed that myelofibrosis was significantly improved after treatment ($P < 0.05$). There were 11 patients with a few skin bleeding and 7 patients with gastrointestinal reactions but the adverse reactions disappeared when reducing the dosage. **Conclusion** Biejia Shengxue Pill is effective for primary myelofibrosis with no serious adverse reactions.

Keywords primary myelofibrosis; Biejia Shengxue Pill; efficacy evaluation; adverse reactions

(收稿日期: 2013-09-26; 修回日期: 2013-11-11)

编辑: 叶晨

欢迎投稿

欢迎订阅