

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.06.013

生血灵系列制剂联合西药治疗激素抵抗型 原发免疫性血小板减少症 30 例临床观察

鲍计章^{*}, 周永明¹, 赵心华², 朱文伟¹, 胡明辉¹, 孙伟玲¹,
王婕¹, 顾晓刚¹, 郑丹丹¹, 李昌桂¹

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路 110 号, 200437; 2. 上海中医药大学基础医学院)

摘要 目的 观察生血灵系列制剂治疗激素抵抗型原发免疫性血小板减少症 (ITP) 的临床疗效。方法 将激素抵抗型 ITP 患者 60 例随机分为治疗组 30 例 (给予生血灵系列辨证联合小剂量糖皮质激素治疗) 和对照组 30 例 (给予环孢素联合小剂量激素治疗)。两组均以 3 个月为 1 个疗程, 治疗 2 个疗程后观察两组治疗前后血小板计数 (PLT)、出血评分, 并评价西医临床疗效、中医证候疗效及不良反应。结果 两组治疗后较治疗前比较, PLT 升高、中医证候积分及出血评分降低 ($P < 0.01$), 且治疗组治疗后 PLT 较对照组升高明显、中医证候积分降低明显 ($P < 0.01$)。治疗组西医临床疗效总有效率 80.0%, 对照组总有效率 43.3%, 治疗组明显高于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组中医证候疗效总有效率 86.67%, 对照组为 50.00%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。结论 生血灵系列制剂治疗激素抵抗型 ITP 疗效优于环孢素软胶囊, 可明显改善患者的出血症状, 与环孢素作用相似, 而不良反应明显低于环孢素。

关键词 免疫性血小板减少症; 生血灵; 激素抵抗; 血小板计数

原发免疫性血小板减少症 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 是一种获得性自身免疫性疾病, 临床以皮肤黏膜出血为主, 大多反复发作, 缠绵难愈, 严重者可有内脏甚至颅内出血导致死亡。长期以来, 糖皮质激素一直是治疗本病的一线药物, 但在多次足量或长期使用激素后, 多数患者对激素治疗敏感性下降抑或产生耐药, 呈现为激素抵抗状态, 使疾病缠绵难愈。我们采用中药生血灵系列制剂联合小剂量糖皮质激素治疗激素抵抗型 ITP, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

ITP 西医诊断标准参照 2009 年 ITP 国际工作组报告^[1]和中华医学会血液学分会血栓与止血学组专家共识 (2012 年版) 的诊断标准^[2]。激素抵抗型 ITP 诊断标准参照《邓家栋临床血液学》^[3]中标准: 泼尼松标准治疗 8 周后血小板无上升或激素减

量后血小板持续下降, 出血症状无改善者。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4]和《实用中医血液病学》^[5]分为血热妄行型、气不摄血型 and 阴虚内热型。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准及中医辨证标准者; 愿意接受本研究并签署知情同意书者; 纳入前 4 周内未使用美罗华、免疫抑制剂、促血小板生成素者; 年龄 18 ~ 70 岁。

1.3 排除标准

合并严重的心、肝、肾等器质性病变者; 过敏体质或对多种药物过敏者; 依从性差、不能完成所有研究流程者; 妊娠期或哺乳期患者; 病情危重, 有脑出血或较严重内脏出血者。

1.4 一般资料

60 例激素抵抗型 ITP 患者均来自 2014 年 4 月至 2015 年 8 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院血液科病房及门诊, 采用随机数字表法将患者分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组中男 8 例, 女 22 例; 年龄 23 ~ 68 岁, 平均 (48.83 ± 14.90) 岁; 病程 13 ~ 142 个月, 平均 (60.35 ± 29.21) 个

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目 (14401970800); 上海中医药大学预算内项目 (自然科学类) (2013JW48); 上海市杏林新星计划 (ZY3-RCPY-2-2012)

* 通讯作者: xyzsbjz@126.com, (021) 65161782 转 1683

月; 血小板计数 (PLT) ($1 \sim 70$) $\times 10^9/L$, 平均 (17.37 ± 13.84) $\times 10^9/L$ 。对照组中男 6 例, 女 24 例; 年龄 24 ~ 66 岁, 平均 (49 ± 11.38) 岁; 病程 16 ~ 137 个月, 平均 (59.27 ± 31.11) 个月; PLT ($3 \sim 74$) $\times 10^9/L$, 平均 (18.37 ± 18.22) $\times 10^9/L$ 。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

课题设计已经通过上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会审查 107 号。基础治疗: 两组均给予小剂量糖皮质激素醋酸泼尼松龙片 (每粒 5 mg, 上海信谊药厂有限公司生产, 国药准字 H31020675) 治疗, 10 mg, 每天晨起一次口服。若出血严重者, 予氨甲环酸注射液 (每支 5 ml: 0.5 g, 湖南洞庭药业股份有限公司生产, 国药准字 H43020565) 1.0 g; 酚磺乙胺注射液 [每支 2 ml: 0.25 g, 湖北远大医药 (中国) 有限公司生产, 国药准字 H42021893] 2.0 g、维生素 C 注射液 (每支 2 ml: 1 g, 西安利君制药有限责任公司生产, 国药准字 H61023560) 2.0 g 静脉滴注, 每日 1 次。必要时输注单采血小板悬液; 血红蛋白下降 30 g/L 或低于 60 g/L, 输注红细胞悬液。

治疗组在基础治疗同时给予生血灵系列中药辨证治疗。1) 血热妄行型: 治以泻火凉血止血为主, 佐以健脾补肾补虚, 给予 I 号生血灵, 组成: 水牛角 30 g, 生地黄 20 g, 牡丹皮 12 g, 大青叶 15 g, 太子参 24 g, 女贞子 15 g, 茜草 15 g, 炙甘草 6 g。2) 气不摄血型: 治以健脾益气摄血为主, 佐以滋肾养阴生血, 给予 II 号生血灵, 组成: 黄芪 24 g, 党参 15 g, 当归 15 g, 白术 12 g, 熟地黄 15 g, 女贞子 15 g, 仙鹤草 15 g, 陈皮 6 g, 茯苓 15 g, 炙甘草 6 g。3) 阴虚内热型: 治以滋肾养阴泄热为主, 佐以健脾凉血止血, 给予 III 号生血灵, 组成: 熟地黄 24 g, 女贞子 20 g, 黄芪 15 g, 当归 15 g, 鳖甲 15 g, 黄柏 12 g, 牡丹皮 12 g, 丹参 15 g, 木香 6 g, 炙甘草 6 g。生血灵系列中药均为免煎颗粒剂, 每次 12 g, 每日 3 次口服, 由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中药制剂中心按照规范标准一次性制备。

对照组在基础治疗同时给予环孢素软胶囊 (每粒 50 mg, 华北制药股份有限公司生产, 国药准字 H10960009) 5 mg/(kg · d), 分 3 次服用。

两组均以 3 个月为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 外周血血小板计数 静脉采血, 于治疗前及治疗后采用东亚-K4000 细胞分析仪 (SYSMEX 系列, 日本希森美康公司) 直接测取。

2.2.2 中医证候量化积分 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4] 对主症、次症、舌象、脉象进行评分, 其中主症分值按无、轻、中、重分别计为 0、2、4、6 分, 而次症分别计为 0、1、2、3 分。

2.2.3 出血评分 参照文献 [6] 中 ITP 出血评分量表于治疗前后进行评价。

2.2.4 安全性评价 治疗前后及治疗期间检测两组患者血压, 肝、肾功能, 血糖等。监测相关不良反应。

2.3 疗效制定标准

2.3.1 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[4] 中有关标准。临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效: 中医临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$ 。有效: 中医临床症状、体征均有好转, 证候积分减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$ 。无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 $< 30\%$ 。

2.3.2 西医疗效标准 参照《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识 (2012 年版)》^[5] 中疗效标准。完全反应: 治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$, 无出血症状; 有效: 治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 、至少比基础血小板计数增加 2 倍, 无出血症状; 无效: 治疗后 $PLT < 30 \times 10^9/L$, 血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血症状。在定义完全反应或有效时, 应至少检测两次, 其间至少间隔 7 天。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验, 两组间比较采用单因素方差分析检验 (不符合方差分析时, 采用 Kruskal-Wallis 检验)。有顺序变量的两独立样本比较采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 PLT、中医证候积分、出血评分比较

表 1 示, 两组治疗前 PLT、中医证候积分及出血评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两

组治疗后与本组治疗前比较, PLT 升高、中医证候积分及出血评分降低 ($P < 0.01$)。两组治疗后组间比较, 治疗组 PLT 明显升高、中医证候积分明显降低 ($P < 0.01$), 而出血评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组激素抵抗型原发性免疫性血小板减少症患者治疗前后血小板计数、中医证候积分、出血评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PLT($\times 10^9/L$)	中医证候积分(分)	出血评分(分)
治疗组	治疗前	30	17.37 $\pm$ 13.84	16.57 $\pm$ 5.29	4.60 $\pm$ 1.89
	治疗后	30	75.23 $\pm$ 58.96 ^{*△}	5.80 $\pm$ 5.25 ^{*△}	1.27 $\pm$ 1.23 [*]
对照组	治疗前	30	18.37 $\pm$ 18.14	16.17 $\pm$ 5.17	4.50 $\pm$ 1.98
	治疗后	30	45.00 $\pm$ 39.78 [*]	10.67 $\pm$ 5.44 [*]	1.63 $\pm$ 1.45 [*]

注: PLT, 血小板计数; 与本组治疗前比较, $^* P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $^{\Delta} P < 0.01$

3.2 两组患者西医疗效比较

治疗组完全反应 10 例、有效 14 例, 无效 6 例, 总有效率 80.0%。对照组完全反应 3 例, 有效 10 例, 无效 17 例, 总有效率 43.3%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组优于对照组。

3.3 两组患者中医证候疗效比较

治疗组临床痊愈 8 例、显效 8 例、有效 10 例、无效 4 例, 总有效率 86.67%。对照组分别为 1 例、4 例、10 例、15 例及 50.00%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组优于对照组。

3.4 两组患者不良反应比较

治疗组治疗过程中出现胃脘不适 2 例、腹泻 1 例、恶心 2 例, 饭后服药即可消失, 未见其他不良反应。对照组出现牙龈增生 6 例、面色潮红 4 例、蛋白尿 2 例、下肢水肿 2 例、自汗 2 例、失眠 2 例、胃脘部不适 3 例、肾功能损害 3 例。对照组不良反应发生情况明显高于治疗组 ($P < 0.01$)。

4 讨论

目前, 对成人 ITP 患者在经糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和脾切除等治疗无效且血小板计数低于安全水平时, 推荐药物有免疫抑制剂及促血小板生成素和促血小板生成素受体激动剂等^[1]。传统的免疫抑制剂如长春碱类、硫唑嘌呤、达那唑等由于毒副反应明显导致应用受限; 新型免疫抑制剂利妥昔单抗价格昂贵, 多数患者不能承受^[2]。环孢素作为一种主要针对 T 细胞免疫亢进的药物, 似乎弥补了糖皮质激素主要针对体液免疫亢进 (B 细胞) 的缺陷, 因此被广泛采用治疗激素抵抗型

ITP 患者^[3]。

中医药治疗激素抵抗型 ITP 的相关研究不多, 我们根据《脾胃论》“气虚阴火”和《血证论》“水火气血”理论, 提出了激素抵抗型 ITP 的“脾肾气火相关”的病机学说, 治疗方面采用健脾补肾以固本、泻火止血以治标、采用变法以收功^[4]的治疗大法, 并据此研制出生血灵系列制剂。课题组前期研究证实, 生血灵治疗激素抵抗型 ITP 疗效良好, 能调节 GR α 和 GR β 比例失衡, 从而改善 ITP 激素抵抗状态^[5], 其机制可能与通过调节蛋白质表达水平而逆转激素抵抗有关^[6]。生血灵系列处方中黄芪、党参、白术、当归、甘草等健脾生血, 合熟地黄、墨旱莲、女贞子等益肾育阴, 黄芩、大青叶之类以泻火气, 辅以牡丹皮、生地黄、茜草、槐花等凉血止血之品, 配丹参、虎杖、仙鹤草等活血止血, 稍佐木香、陈皮以补中求行, 促其止血化瘀消斑。

本研究结果表明, 以生血灵系列制剂为主联合小剂量激素治疗激素抵抗型 ITP 疗效肯定, 其西医临床疗效、中医证候疗效均明显优于对照组, 在改善激素抵抗型 ITP 患者的出血症状方面, 与环孢素软胶囊作用相似, 而毒副反应明显低于环孢素软胶囊。本研究为探索中西医结合治疗激素抵抗型 ITP 的证治规律提供了部分数据和有益探索, 为进一步优化 ITP 治疗方案打下了一定的工作基础。

参考文献

- [1] RODEGHIERO F, STASI R, GERNSHEIMER T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.
- [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识 (2012 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 975-977.
- [3] 邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹, 等. 邓家栋临床血液学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 1324.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 182-184.
- [5] 黄振翹, 梁冰, 陈信义, 等. 实用中医血液病学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 551-554.
- [6] 秦平, 侯明. 2012 版成人原发性免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识解读 [J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(3): 151-155.
- [7] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识 (2016 年

版 [1]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.

[2] CUKER A, PRAK ET, CINES DB. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? [J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(4): 395-404.

[3] 吴春农. 低剂量环孢 A 联合糖皮质激素治疗难治性自身免疫性血小板减少症的疗效观察 [J]. 四川医学, 2013, 34(11): 1696-1697.

[4] 周永明, 陈其文. 免疫性血小板减少症的中医论治策

略 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1038-1040.

[5] 朱文伟, 周永明, 袁乃荣, 等. 特发性血小板减少性紫癜患者 GR 亚型的表达及生血灵干预研究 [J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(2): 43-45.

[6] 郭锦荣, 鲍计章, 周永明. 生血灵对激素抵抗型免疫性血小板减少症蛋白质表达的影响 [J]. 山西中医, 2013, 29(3): 40-42.

Clinical Observation on *Shengxueling* (生血灵) Formulations Combined with Western Medicine in Treating 30 Cases of Steroid Resistant Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

BAO Jizhang¹, ZHOU Yongming¹, ZHAO Xinhua², ZHU Wenwei¹, HU Minghui¹, SUN Weiling¹, WANG Jie¹, GU Xiaogang¹, ZHENG Dandan¹, LI Changgui¹

(1. Yueyang Hospital of Chinese and Western Medical affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437; 2. School of Basic Medical Sciences, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe clinical curative effect of *Shengxueling* (生血灵) formulations in treating steroid resistant idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). **Methods** Sixty patients with ITP of steroid resistant type were randomly divided into a treatment group (30 cases, given *Shengxueling* formulations according to syndrome differentiation, combined with low dose glucocorticoid) and a control group (30 cases, given ciclosporin combined with low dose steroid). Both groups took 3 months as a treatment course. Platelets (PLT) counts, clinical curative effect in western medicine, curative effect of Chinese medicine syndrome, bleeding scores counts, and adverse effect were observed in the two groups before treatment and after 2 treatment courses. **Results** Level of PLT increased while Chinese medicine syndrome scores and bleeding scores decreased in the two groups after treatment, compared with those before treatment ($P < 0.01$). After treatment, level of PLT increased and Chinese medicine syndrome score decreased significantly in the treatment group compared with those in the control group ($P < 0.01$). The total clinical curative rate in western medicine was 80% in the treatment group, which was significantly higher than 43.3% in the control group ($P < 0.01$). The total Chinese medicine syndrome effective rate in the treatment group was 86.67%, which was superior to 50.00% in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The curative effect of *Shengxueling* formulations in treating steroid resistant ITP was superior to Cyclosporine Soft Capsules. Those formulations could remarkably improve patients' bleeding symptoms, which were similar to the function of Cyclosporine, but with much less adverse effect.

Keywords idiopathic thrombocytopenic purpura; *Shengxueling*; steroid resistant; platelet count

(收稿日期: 2016-09-22; 修回日期: 2016-12-02)

编辑: 叶 晨

《中国中医基础医学杂志》征订启事

《中国中医基础医学杂志》是由中国中医科学院中医基础理论研究所主办的学术性期刊, 于 1995 年 1 月创刊。本刊为中文核心期刊、中国科技核心期刊, 为中国科学引文数据库、中国学术期刊、中国生物学文摘和文献、中文科技期刊等数据库收录期刊。期刊网站: www.zyjc.ac.cn。

本刊设有理论探讨、中医方法学、实验研究、中医多学科研究、临床基础、针灸研究、方药研究、中医写作与翻译、临证验案等栏目, 适于中医及中西医结合科研、教学、临床人员阅读。

本刊为月刊, 大 16 开。国内刊号: CN11-3554/R; 国际刊号: ISSN 1006-3250。每月 28 日出版。每册定价 10 元, 全年定价 120 元。国外邮发代号: M-4690, 中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱) 订阅; 国内各地邮局均可订阅, 国内邮发代号: 80-330; 亦可向本刊编辑部汇款邮购。汇款地址: 北京市东直门内南小街 16 号, 中国中医基础医学杂志社编辑部收, 邮政编码: 100700, 请在附言栏中写明欲购期刊年度、期号及册数。