

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.05.015

地中海贫血不同类型与基因型及肾虚证候的关系

程艳玲¹, 吴志奎¹, 张新华², 褚娜利¹, 方素萍¹, 黄洁², 王文娟^{3*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053; 2. 中国人民解放军第三〇三医院; 3. 首都医科大学)

摘要 目的 探讨地中海贫血(简称地贫)不同类型(α -地贫、 β -地贫、复合型地贫)与肾虚证候积分及基因型(纯合子、杂合子)之间的关系。方法 收集地贫患者的临床资料,对患者的年龄、性别、身高、体重、民族、地贫类型、基因型,以及肾虚相关 26 项肾虚症状、体征进行记录,对不同地贫类型的基因型与中医肾虚症状、体征的构成比及肾虚证候积分进行比较。结果 共调查 299 例肾虚证候地贫患者,其中 α -地贫患者 201 例, β -地贫患者 86 例,复合型地贫患者 12 例。 α -地贫基因型以 $-^{SEA}/\alpha^{CS}$ 最为多见, β -地贫纯合子基因型以 β^{41-42} 最为常见,杂合子基因型以 β^{41-42}/β^E 最为常见,其中 287 例非复合型地贫患者中以肾阴虚证(189 例, 65.85%)为多见,其次为肾精不足证(85 例, 29.62%)、肾阳虚证(13 例, 4.53%),3 种肾虚证候构成比差异有统计学意义($P=0.020$);287 例非复合型地贫患者中,26 项肾虚相关症状、体征以面色萎黄、盗汗、口唇淡白、神疲乏力、咽干、口干最为多见;不同类型地贫患者的肾虚相关症状、体征构成比及总积分差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 不同类型的地贫患者,虽基因型各异,但临床均存在肾虚表现,且以肾阴虚证最为多见,以面色萎黄、盗汗、口唇淡白、神疲乏力、咽干、口干为主要临床表现。

关键词 地中海贫血; 基因型; 肾虚; 证候调查; 证候积分

地中海贫血(简称地贫)又称珠蛋白生成障碍性贫血,是一种因基因缺陷导致血红蛋白珠蛋白链合成失衡而引发的慢性溶血性贫血^[1]。其临床最常见的类型有 α -地贫和 β -地贫。课题组前期通过大量临床观察发现^[2-4],地贫患者都存在着肾虚表现,并且采用补肾益髓法进行治疗取得了可重复的、肯定的临床疗效。为进一步明确肾虚证候在地贫患者中的分布情况,课题组经中国中医科学院广安门医院医学伦理委员会批准(编号:2011 第 078 号),对不同类型(α -地贫、 β -地贫、 α -地贫与 β -地贫复合型)地贫与肾虚证候积分及基因型(纯合子、杂合子)之间的关系进行了观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2010 年 12 月至 2012 年 12 月中国人民解

放军第三〇三医院血液科门诊 299 例肾虚证地贫患者,其中男 172 例,女 127 例;年龄 1~62 岁,平均(15.5±10.5)岁;身高 67.5~177 cm,平均(136.8±24.3)岁;体重 7~62 kg,平均(33.5±14.2) kg;民族:壮族 148 例,汉族 120 例,瑶族 10 例,仫佬族 3 例,侗族 1 例,毛南族 1 例,不详 16 例;籍贯:广西壮族自治区 286 例,广东省 5 例,湖南省 6 例,云南省 1 例,贵州省 1 例。

1.2 诊断标准

参照《血液病诊断及疗效标准》^[5],符合重型 β -地贫或中间型 β -地贫或中间型 α -地贫的诊断。

1.3 肾虚证辨证标准

参照《中医临床诊疗术语证候部分》^[6]、《中药新药临床研究指导原则》^[7]、《中医虚证辨证参考标准》^[8]及《中医证候鉴别诊断学》^[9],结合前期研究结果^[10]拟定。地中海贫血常见症:面色淡白、爪甲色淡、身目发黄、舌质淡、脉细弱。肾精亏虚证:主症:头晕目眩、耳鸣、心悸、倦怠乏

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2010CB530406);国家自然科学基金(81173167)

* 通讯作者: ruyue999@sina.com, (010) 88001149

力; 次症: 腰膝酸软、气短、自汗、易感; 在地贫常见症的基础上, 具备主症 2 项、次症 1 项, 或主症 1 项、次症 2 项即可诊断。肾阴虚证: 阴虚共症: 潮热盗汗、手足心热、口干咽燥、大便干结、舌偏红少苔、脉细数; 在常见症的基础上, 具备阴虚共症 2 项即可诊断。肾阳虚证: 阳虚共症: 畏寒肢冷、腹胀、舌淡胖、脉沉迟; 在常见症的基础上, 具备阳虚共症 2 项即可诊断。

1.4 纳入标准

符合上述诊断标准及辨证标准; 血红蛋白 (Hb) < 120 g/L; 近 6 个月未输血或未服用任何抗贫血药物; 签署知情同意书。

1.5 排除标准

合并有免疫缺陷、严重心脑血管疾病、肝肾及造血系统严重原发病者; 精神病患者; 妊娠期妇女。

1.6 肾虚证候评分

选取与地贫密切相关的 26 个肾虚相关症状、体征, 制定《地中海贫血肾虚证候临床观察表》^[14]。采用 0 ~ 10 分分级量化评分法, 对患者 26 项中医症状、体征 (腰膝酸软、记忆力减退、生长发育迟缓、面色萎黄、面色苍白无华、面色㿔白、口唇淡白、眩晕、耳鸣、心悸、气短、失眠、多梦、神疲乏力、纳差、五心烦热、口干、咽干、大便干、大便溏、小便短赤、尿频、夜尿频多、盗汗、畏寒、肢冷) 进行评分。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。其中肾虚证候积分用均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析, 证候构成比分析用 $R \times C \chi^2$ 检验。

2 结果

2.1 299 例地贫患者基因型分布

299 例患者中, 201 例为 α -地贫患者 (67.2%), 86 例为 β -地贫患者 (28.8%), 12 例为复合型地贫患者 (4.0%)。

在 201 例 α -地贫患者中, 基因型以 $--^{SEA}/\alpha^{CS}$ α 最多, 共 148 例, 其次为 $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 25 例、 $--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$ 15 例、 $--^{SEA}/-\alpha^{3.8}$ 1 例、 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}$ α 2 例、 $--^{SEA}/\alpha^{QS}$ α 2 例, 基因型不详者 8 例。

在 86 例 β -地贫患者中, 纯合子基因型 19 例, 杂合子基因型 64 例, 基因型不详 3 例。其中, 纯合子基因型以 β^{41-42} 最为常见 11 例, 其他分别为

β^{71-72} 2 例、 β^E 1 例、 β^{17} 1 例、 $\beta^{IVS-II-654}$ 1 例、 β^{-28}/β^{-28} 1 例; 杂合子基因型以 β^{41-42}/β^E 最为常见, 共 14 例。

在 12 例复合型地贫患者中, 基因型分别为 $\beta^{IVS-II-654}, --^{SEA}; \beta^{-28}/\beta^1, --^{SEA}; \beta^{41-42}/\beta^{41-42}, -\alpha^{4.2}; \beta^{41-42}/\beta^{-28}, --^{SEA}; \beta^{41-42}/\beta^{-28}, -\alpha^{3.7}; \beta^{17}/\beta^{17}, --^{SEA}; \beta^{41-42}, -\alpha^{3.7}; \beta^{41-42}, -\alpha^{4.2}; \beta^{41-42}, --^{SEA}/-\alpha^{4.2}; \beta^{43}/\beta^{17}, --^{SEA}; \beta^{28}/\beta^{IVS-I-1}, \alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha; \beta^E, --^{SEA}/\alpha^{CS}\alpha$, 各 1 例。

2.2 299 例地贫患者肾虚证候分布

299 例患者中, 12 例复合型地贫患者中, 肾阴虚证 6 例, 肾精不足证 4 例, 肾阳虚证 2 例。由于总例数较少, 且基因型分散, 所以在中医证候比例分布及肾虚症状频数积分未做统计, 只以 α -地贫和 β -地贫作为统计分析对象。

表 1 示, 287 例非复合型地贫患者中, 肾虚证候以肾阴虚证 189 例 (65.85%) 最为多见, 其次为肾精不足证 85 例 (29.62%) 和肾阳虚证 13 例 (4.53%), 构成比例的差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 7.632, P = 0.020$)。

表 1 287 例地中海贫血患者中医证候分布 [例 (%)]

地贫类型	肾阴虚证 (189 例)	肾精不足证 (85 例)	肾阳虚证 (13 例)	合计
α -地贫	123 (61.2%)	66 (32.8%)	12 (6.0%)	201
β -地贫	66 (76.7%)	19 (22.1%)	1 (1.2%)	86

2.3 287 例地贫患者肾虚证候积分比较

201 例 α -地贫患者肾虚证候总积分为 (20.80 ± 13.83) 分, 86 例 β -地贫患者肾虚证候总积分为 (22.02 ± 13.19) 分, 不同类型地贫患者的肾虚证候总积分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。表 2 示, 不同地贫类型患者均以面色萎黄、盗汗、神疲乏力、口唇淡白、咽干、口干 6 项积分最高。

β -地贫患者中, 19 例基因型为纯合型地贫患者肾虚证候总积分为 (23.00 ± 12.56) 分, 64 例杂合型地贫患者肾虚证候总积分为 (22.19 ± 13.49) 分, 两者差异无统计学意义 ($P = 0.82$)。

2.4 287 例地贫患者肾虚相关症状、体征的频数分布

表 3 示, 287 例非复合型地贫患者肾虚相关症状、体征以面色萎黄、盗汗、口唇淡白、神疲乏力、咽干、口干最为多见。不同类型地贫患者肾虚相关症状、体征出现的频数差异不大。

表 2 不同类型地贫患者肾虚单项症状、体征积分 (分, $\bar{x} \pm s$)

肾虚症状、体征	α -地贫 (201 例)	β -地贫 (86 例)	肾虚症状、体征	α -地贫 (201 例)	β -地贫 (86 例)
面色萎黄	3.56 $\pm$ 2.38	3.81 $\pm$ 2.16	耳鸣	0.45 $\pm$ 1.23	0.52 $\pm$ 1.49
盗汗	2.52 $\pm$ 2.88	3.07 $\pm$ 2.52	五心烦热	0.39 $\pm$ 1.11	0.50 $\pm$ 1.22
神疲乏力	1.90 $\pm$ 2.19	2.17 $\pm$ 1.62	多梦	0.33 $\pm$ 1.36	0.48 $\pm$ 1.43
口干	1.60 $\pm$ 2.08	1.84 $\pm$ 1.93	失眠	0.33 $\pm$ 1.36	0.40 $\pm$ 1.00
咽干	1.60 $\pm$ 2.08	1.81 $\pm$ 1.94	畏寒	0.33 $\pm$ 1.15	0.26 $\pm$ 1.17
口唇淡白	1.24 $\pm$ 1.55	1.69 $\pm$ 2.10	小便短赤	0.30 $\pm$ 0.97	0.26 $\pm$ 0.94
腰膝酸软	0.99 $\pm$ 1.87	0.94 $\pm$ 1.92	生长发育迟缓	0.26 $\pm$ 1.10	0.16 $\pm$ 0.55
眩晕	0.84 $\pm$ 1.51	0.77 $\pm$ 1.73	尿频	0.20 $\pm$ 0.77	0.13 $\pm$ 0.65
气短	0.71 $\pm$ 1.46	0.71 $\pm$ 1.45	夜尿频多	0.16 $\pm$ 0.61	0.05 $\pm$ 0.30
心悸	0.67 $\pm$ 1.32	0.63 $\pm$ 1.11	肢冷	0.16 $\pm$ 0.83	0.01 $\pm$ 0.11
纳差	0.63 $\pm$ 1.49	0.63 $\pm$ 1.36	记忆力减退	0.04 $\pm$ 0.28	0.02 $\pm$ 0.22
大便干结	0.63 $\pm$ 1.47	0.59 $\pm$ 1.39	大便溏	0.03 $\pm$ 0.24	0.00 $\pm$ 0.00
面色苍白无华	0.50 $\pm$ 1.06	0.58 $\pm$ 1.15	面色 _脱 白	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00

表 3 287 例地贫患者肾虚相关症状、体征的频数分布 [例 (%)]

肾虚相关症状、体征	α -地贫 (201 例)	β -地贫 (86 例)
面色萎黄	177 (88.06)	80 (93.02)
盗汗	113 (56.22)	68 (79.07)
神疲乏力	102 (50.75)	64 (74.42)
口唇淡白	98 (48.76)	51 (59.30)
咽干	90 (44.78)	50 (58.14)
口干	90 (44.78)	42 (48.84)
眩晕	59 (29.35)	24 (27.91)
腰膝酸软	54 (26.87)	20 (23.26)
心悸	48 (23.88)	20 (23.26)
气短	47 (23.38)	19 (22.09)
面色苍白无华	43 (21.39)	18 (20.93)
纳差	41 (20.40)	17 (19.77)
大便干结	39 (19.40)	17 (19.77)
耳鸣	30 (14.93)	15 (17.44)
五心烦热	26 (12.94)	13 (15.12)
小便短赤	22 (11.8)	12 (13.95)
多梦	22 (10.95)	12 (13.95)
畏寒	19 (9.45)	9 (10.47)
尿频	17 (8.46)	7 (8.14)
生长发育迟缓	15 (7.46)	5 (5.81)
夜尿频多	15 (7.46)	4 (4.65)
失眠	14 (6.97)	2 (2.33)
肢冷	9 (4.48)	1 (1.16)
记忆力减退	4 (1.99)	1 (1.16)
大便溏	3 (1.49)	0
面色 _脱 白	0	0

3 讨论

地贫乃先天基因缺陷所致, 肾为先天之本, 若肾精亏虚, 导致精不生髓, 髓不养血, 或精不化血, 均可造成血液化生乏源而出现贫血的表现。因此地贫患者的临床表现与中医肾虚证候之间存在着

密切的联系^[10-11]。本研究通过对 299 例地贫患者的调查结果进行统计、分析发现: 299 例地贫患者中, 肾虚证候以肾阴虚证最为多见, 其次为肾精不足证、肾阳虚证; 26 项肾虚相关症状、体征出现的频率, 以面色萎黄、盗汗、口唇淡白、神疲乏力、咽干、口干最为多见。说明地贫患者临床表现以在肾精亏虚的基础上损及阴血者为多见, 而损及肾阳者较少见。

不同类型地贫患者的肾虚证候总积分差异无统计学意义, β -地贫纯合子基因型、杂合子基因型患者的肾虚证候积分差异亦无统计学意义。分析其原因可能与调查例数较少有关, 因此, 今后还需进一步扩大调查例数加以验证。

本次调查显示, 不同类型的地贫患者, 虽基因型各异, 但临床肾虚证候以肾阴虚证最为多见, 以面色萎黄、盗汗、口唇淡白、神疲乏力、咽干、口干为主要临床表现, 因此, 可以采用同一方法进行治疗, 体现了中医“异病同治”的思想。按照“法随证立”的原则, 可采用补肾益精、滋阴养血法治疗地贫, 疗效判断可以上述 6 项症状、体征的改善程度作为参考。

参考文献

- [1] 徐湘民. 地中海贫血预防控制操作指南 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 12.
- [2] 吴志奎, 张新华, 方素萍, 等. 基于“肾藏精生髓”理论治疗地中海贫血 [J]. 中医杂志, 2011, 52(1): 20-23.
- [3] 程艳玲, 张新华, 孙玉雯, 等. 补肾生髓法治疗 β -地中海贫血现状 [J]. 中医杂志, 2013, 54(2): 155-159.
- [4] 王文娟, 吴志奎, 张新华, 等. 补肾益髓法治疗地中海贫血患者 58 例停药后疗效维持时间观察 [J]. 中医杂志, 2008, 49(7): 608-610.

- 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 北京: 科学出版社, 1998: 48-59.
- 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语·证候部分 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 2-3, 33-35, 37-40.
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 173-184, 263-266.
- 沈自尹, 王文建. 中医虚证辨证参考标准 [J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.

- 姚乃礼. 中医证候鉴别诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 393-394.
- 王文娟, 刘文军, 吴志奎, 等. 中间型地中海贫血患者中医证候分布规律研究 [J]. 中医杂志, 2007, 48(8): 726-729.
- 王文娟, 吴志奎, 张新华, 等. 中间型 β 珠蛋白生成障碍性贫血患者及其父母中医证候家系调查 [J]. 中西医结合报, 2009, 7(2): 116-120.

Relationship between Different Types and Genotypes of Thalassemia and Kidney Deficiency Syndrome

CHENG Yanling¹, WU Zhikui¹, ZHANG Xinhua², CHU Nali¹, FANG Suping¹, HUANG Jie², WANG Wenjuan³

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. 303 Hospital of People's Liberation Army; 3. Capital Medical University)

ABSTRACT Objective To explore the relationship between different types of thalassemia (α -thalassemia, β -thalassemia, complex thalassemia) with the scores of kidney deficiency syndromes and genotypes (homozygotes, heterozygotes). **Methods** Clinical data of thalassemia patients were collected, including age, gender, height, weight, nation, type of thalassemia, genotype and 26 kidney deficiency related symptoms and signs. Different genotypes, the constituent ratio of TCM kidney deficiency symptoms and signs and kidney deficiency syndrome scores of different thalassemia types were analyzed. **Results** A total of 299 thalassemia patients with kidney deficiency syndrome were included, with 201 cases of α -thalassemia, 86 cases of β -thalassemia and 12 cases of complex thalassemia. SEA/ α CS α was most commonly found in α -thalassemia genotypes, while β^{41-42} in β -thalassemia homozygous genotype and β^{41-42}/β^E in heterozygous genotype. In the 287 uncomplex thalassemia, 189 patients (65.85%) had kidney-yin deficiency, followed by 85 kidney-essence deficiency (29.62%) and 13 kidney-yang deficiency (4.53%). The constituent ratio of three kidney deficiency types indicated statistical significance ($P=0.020$). In these patients, pale yellow complexion, sweating during sleep, pale lips, lassitude, dry throat and dry mouth were the most common symptoms and signs among the 26 related symptoms. The constituent ratio of kidney deficiency related symptoms and signs of different thalassemia types showed no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** Though with different genotypes, all types of thalassemia showed kidney deficiency syndrome and kidney-yin deficiency was most commonly seen, with pale yellow complexion, sweating during sleep, pale lips, lassitude, dry throat and dry mouth as the main clinical manifestations.

Keywords thalassemia; genotypes; kidney deficiency; syndrome survey; syndrome scores

(收稿日期: 2014-04-08; 修回日期: 2014-08-08)

编辑: 焦爽

欢迎邮购 《中医杂志》

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 年 (缺 5、6 期) —2013 年每册 9.80 元, 2011-2013 年合订本 (每年 4 本), 每年 280 元, 2014 年合订本 (共 4 本) 400 元。《中医杂志》2006-2009 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700, 电话: (010) 64014411-3036