

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.17.011

怡癩饮治疗激素依赖性原发免疫性 血小板减少症 30 例临床观察

李 达^{*}, 胡永珍¹, 陈 瑶¹, 韩 凌¹, 危建安¹, 王青青²,
陈丹涛², 代喜平¹, 曹远芳², 武彦琴²

(1. 广东省中医院, 广东省广州市大德路 111 号, 510120; 2. 广州中医药大学)

摘要 目的 观察怡癩饮治疗激素依赖性原发免疫性血小板减少症 (ITP) 患者临床疗效及可能作用机制。方法 60 例激素依赖性 ITP 患者随机分为治疗组和对照组各 30 例, 另设 10 例健康志愿者为健康组。两组在维持原激素剂量治疗基础上, 治疗组予以怡癩饮口服治疗, 每日 1 剂, 对照组予以常规免疫抑制剂治疗, 治疗期间两组患者开始减撤激素。两组治疗 3 个月时无效者退出研究, 有效者继续治疗至 6 个月。比较两组患者治疗前后激素用量及减撤率、外周血淋巴细胞糖皮质激素受体 (GR) 阳性率 (包括 GR α 和 GR β 两种亚型), 并判定临床疗效。结果 两组治疗后 3、6 个月临床疗效比较, 治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组激素减撤成功率为 76.67%, 对照组为 26.67%, 治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后 3、6 个月与本组治疗前比较激素用量明显降低 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者外周血淋巴细胞 GR α 较健康组下降, GR β 明显上升 ($P < 0.05$)。治疗后 3 个月两组患者 GR α 表达均较本组治疗前有所上升 ($P < 0.05$), 且治疗组高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 怡癩饮能降低激素依赖性 ITP 患者激素用量, 促进激素的成功减撤, 其机制可能与升高外周血淋巴细胞 GR α 表达有关。

关键词 原发免疫性血小板减少症; 怡癩饮; 调肝扶脾法; 激素依赖; 糖皮质激素受体

原发免疫性血小板减少症 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 约占出血性疾病的 30%, 糖皮质激素是首选药物, 但疾病易于反复, 临床常呈激素依赖状态^[1], 明显影响生活质量。我们秉承梁冰老中医从肝论治经验^[2], 自拟调肝扶脾之怡癩饮治疗 ITP 取得较好效果^[3]。因此, 我们观察该方对激素依赖 ITP 患者疗效, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

ITP 诊断标准参照《成人原发性免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识 (修订版)》^[4]: 至少 2 次实验室检查血小板计数减少, 血细胞形态无异常; 脾脏一般不增大; 骨髓检查示巨核细胞数量增多或正常、有成熟障碍; 排除其他继发性血小板减少症。激素依赖诊断^[5]: 需要继续或反复给予糖皮质激素治疗至少 2 个月, 以维持血小板计数在

$30 \times 10^9/L$ 以上, 以避免出血。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 年龄 14 ~ 65 岁; 最近 6 个月仅使用过激素作为常规治疗的患者 (包括紧急情况时使用过丙种球蛋白); 签署知情同意书。

1.3 排除标准

妊娠和哺乳期妇女; 合并严重出血者; 合并重要脏器功能不全者; 已经行脾切除术的患者。

1.4 一般资料

60 例患者均为 2011 年 2 月至 2012 年 1 月在广东省中医院门诊及住院的激素依赖性 ITP 患者, 按随机数字表法分为治疗组及对照组各 30 例。治疗组中男 8 例, 女 22 例; 年龄 15 ~ 59 岁, 平均 (31.29 ± 11.88) 岁; 病程 2 ~ 240 个月, 平均 (38.94 ± 52.39) 个月; 血小板计数 $4 \times 10^9 \sim 235 \times 10^9/L$, 平均 (87.87 ± 55.88) $\times 10^9/L$; 泼尼松剂量 5 ~ 60 mg, 平均 (32.016 ± 15.31) mg。对照组中男 14 例, 女 16 例; 年龄 17 ~ 65 岁, 平均 (35.65 ± 13.14) 岁; 病程 3 ~ 192 个月, 平均

基金项目: 广东省科技计划项目 (2011B061300076)

* 通讯作者: lidahys@163.com, (020) 81887233 转 34929

(43.00 ± 55.92) 个月; 血小板计数 $6 \times 10^9 \sim 317 \times 10^9/L$, 平均 (97.55 ± 78.96) $\times 10^9/L$; 泼尼松剂量 0 ~ 70 mg, 平均 (24.38 ± 17.47) mg。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。另收集健康志愿者 10 例设为健康组, 均来自本院职工, 其中男 4 名, 女 6 名; 年龄 20 ~ 51 岁, 平均 (34.90 ± 10.92) 岁。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组: 在继续服用原剂量激素基础上给予怡癉饮, 处方: 北柴胡 5 g, 黄芩 10 g, 黄芪 30 g, 白芍 30 g, 商陆 15 g, 甘草 5 g。气虚者加太子参 20 g、仙鹤草 30 g, 黄芪加量 15 ~ 20 g; 阴虚者加知母 10 g、卷柏 30 g、女贞子 20 g; 血热者加栀子 10 g、牡丹皮 10 g、连翘 20 g; 血瘀者加赤芍 20 g、三七片 10 g。每日 1 剂, 口服。

对照组: 在继续服用原剂量激素基础上, 加用达那唑胶囊 (每粒 0.1 g, 批号 04320111101, 江苏联环药业股份有限公司, 每日 0.2 ~ 0.4 g, 分 2 ~ 3 次口服) 或环孢素软胶囊 [每粒 25 mg, 批号 S0365, 诺华制药, 3 ~ 4 mg/(kg · d), 分 2 次口服]; 同时给予 1/10 剂量的怡癉饮。

激素减撤: 两组分别治疗 2 ~ 4 周病情稳定后, 开始减撤激素 (泼尼松片), 每周减 2.5 ~ 5 mg, 至 5 ~ 10 mg 给予维持治疗至少 1 个月后继续减撤, 直至撤除激素或减量至血小板低于 $30 \times 10^9/L$ 或出血发生为止。两组疗程均为 6 个月, 治疗 3 个月时评估无效者退出研究, 有效者持续治疗观察至 6 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 血小板计数及激素剂量变化 于治疗前后分别检测外周静脉血血小板计数, 计算同期激素服用剂量。

2.2.2 外周血淋巴细胞糖皮质激素受体 (GR) 检测 所有患者在治疗前、治疗后 3 个月晨起空腹采血, 使用美国 Beckman Coulter 公司 Epics XL 流式细胞仪, 分别测定 GR 两种亚型 GR α 和 GR β 阳性率。

2.2.3 激素减撤成功判定 参照文献 [6] 并结合临床实际自拟: 治疗 6 个月时激素撤减后依然保持有效及完全反应者为减撤成功; 减撤后不能达到有效者为减撤不成功。

2.2.4 安全性指标 包括肝功能、肾功能、心电图及不良事件的观察。

2.3 疗效判定标准

参照《成人原发性免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识 (修订版)》^[4], 完全反应: 治疗后血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血; 有效: 治疗后血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 但 $< 100 \times 10^9/L$, 并且至少比基础血小板数增加两倍, 且无出血; 无效: 治疗后血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 或者血小板计数增加不到基础值的 2 倍或者有出血。于治疗后 3、6 个月时各评价 1 次。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 多组之间比较采用方差分析, 计数资料用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 治疗后 3 个月, 治疗组总有效 28 例, 对照组总有效 18 例, 故治疗后 6 个月时仅对此部分患者进行疗效观察。治疗组治疗后 3 个月、6 个月时临床疗效均优于同时间点对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组激素依赖性原发免疫性血小板减少症患者治疗后 3、6 个月临床疗效比较 [例 (%)]

组别	时间	例数	完全反应	有效	无效
治疗组	治疗后 3 个月	30	16 (53.33)	12 (40.00)	2 (6.67)
	治疗后 6 个月	28	14 (50.00)	9 (32.14)	5 (17.86)
对照组	治疗后 3 个月	30	12 (40.00)	6 (20.00)	12 (40.00)
	治疗后 6 个月	18	4 (22.22)	4 (22.22)	10 (55.56)

3.2 两组患者治疗前后不同时间激素用量比较

表 2 示, 两组患者治疗前激素用量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 3、6 个月与本组治疗前比较激素用量均明显减低 ($P < 0.05$); 两组治疗后 6 个月与本组治疗后 3 个月激素用量比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 3、6 个月激素用量组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组激素依赖性原发免疫性血小板减少症患者治疗前及治疗后 3、6 个月激素用量比较 (mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	激素用量
治疗组	治疗前	30	32.02 ± 15.31
	治疗后 3 个月	30	5.33 ± 3.91*
	治疗后 6 个月	28	3.73 ± 3.37*
对照组	治疗前	30	24.38 ± 17.47
	治疗后 3 个月	30	7.31 ± 5.63*
	治疗后 6 个月	18	5.43 ± 6.48*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

3.3 两组患者激素减撤成功率比较

治疗组激素减撤成功 23 例, 成功率为 76.67%, 对照组减撤成功 8 例, 成功率为 26.67%。治疗组减撤成功率明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3.4 各组受试者外周血淋巴细胞 GR α 及 GR β 阳性率比较

表 3 示, 治疗前治疗组和对照组外周血淋巴细胞 GR α 阳性率较健康组均明显下降, GR β 阳性率上升 ($P < 0.05$)。两组治疗后 3 个月患者 GR α 阳性率均较本组治疗前有所上升 ($P < 0.05$), 且治疗组 GR α 阳性率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后 3 个月两组患者 GR β 阳性率与本组治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 各组受试者外周血淋巴细胞 GR α 及 GR β 阳性率比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	GR α	GR β
健康组		10	58.60 $\pm$ 2.58	1.45 $\pm$ 0.56
治疗组	治疗前	30	11.40 $\pm$ 1.24 $^{\Delta}$	13.40 $\pm$ 1.88 $^{\Delta}$
	治疗后 3 个月	30	23.94 $\pm$ 1.65 $^{*\Delta}$	9.40 $\pm$ 1.02
对照组	治疗前	30	13.17 $\pm$ 1.56 $^{\Delta}$	13.75 $\pm$ 1.79 $^{\Delta}$
	治疗后 3 个月	30	16.55 $\pm$ 1.43 *	11.90 $\pm$ 1.85

注: 与本组治疗前比较, $^{*} P < 0.05$; 与健康组比较, $^{\Delta} P < 0.05$; 与对照组治疗后 3 个月比较, $^{\Delta} P < 0.05$

3.5 安全性指标结果

两组治疗前后肝功能、肾功能、心电图均未见异常, 亦未出现明显不良事件。

4 讨论

ITP 属于中医学“血证”范围, 传统上多施以凉血益气法治疗, 近年来调肝治疗逐渐受到重视^[1], 并且调肝配合扶脾, 即《金匱要略》所言“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”之理。怡癩饮中柴胡、黄芩疏肝, 黄芪扶脾, 白芍柔肝养肝, 商陆清热解毒, 甘草调和诸药, 共奏调肝扶脾之效^[8]。本研究表明, 怡癩饮能帮助激素依赖性 ITP 患者顺利减撤激素, 稳定疗效, 优于西医常规免疫抑制剂的效果。考虑中医院患者对中药治疗的实际需求, 对照组给予 1/10 剂量性癩饮作为安慰剂, 便于临床研究的实施。

ITP 患者 GR 的变化影响 ITP 患者的治疗反

应^[9], GR 有两种亚型, 即 GR α 和 GR β , GR α 与激素结合后, 形成复合体, 进入细胞核, 与特异性 DNA 位点结合, 继之启动基因转录; 而 GR β 可能是一种潜在的内源性糖皮质激素效应的拮抗因子。本研究表明, 激素依赖性 ITP 患者外周血淋巴细胞 GR α 表达减弱, 而 GR β 表达增强, 这可能是激素依赖的原因之一。两组患者治疗 3 个月后 GR α 表达有所回升, 并且治疗组的变化较对照组明显, 推测怡癩饮通过上调激素依赖性 ITP 患者外周血淋巴细胞 GR α 表达, 从而提高了淋巴细胞对激素的敏感性, 使机体得以脱离外源性激素, 这可能是怡癩饮治疗激素依赖性 ITP 疗效优于西医常规免疫抑制剂的可能作用机理。

参考文献

- [1] 魏昱, 侯明. 皮质激素治疗特发性血小板减少性紫癜的再评价 [J]. 临床内科杂志, 2010, 27(6): 369-371.
- [2] 梁冰, 杨淑莲, 孙玉桃, 等. 柴胡木贼汤为主治疗 32 例原发性血小板减少性紫癜症 [J]. 上海中医药杂志, 1988, 33(8): 9.
- [3] 苏冬青, 李达. 李达教授治疗特发性血小板减少性紫癜经验 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(11): 97-98.
- [4] 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治的中国专家共识(修订版) [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3): 214-216.
- [5] Francesco R, Roberto S, Terry G, 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.
- [6] 鹿英杰. 滋阴清热法防治特发性血小板减少性紫癜激素依赖的临床观察 [J]. 山东中医药大学学报, 2008, 32(1): 44.
- [7] 苏冬青, 李达. 从肝论治原发性血小板减少性紫癜现状分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(10): 759-760.
- [8] 李达, 胡永珍. 浅谈调肝扶脾法治疗免疫性血小板减少症 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 31(8): 1035-1037.
- [9] 赵艳红, 周晋, 李晓霞, 等. 糖皮质激素受体与特发性血小板减少性紫癜患者激素抵抗的相关性 [J]. 中华内科杂志, 2005, 44(5): 363-365.

Clinical Observation on *Yidianyin* (怡癔饮) Treating 30 Cases of Steroid-Dependent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP)

LI Da¹, HU Yongzhen¹, CHEN Yao¹, HAN Ling¹, WEI Jian'an¹, WANG Qingqing², CHEN Dantao², DAI Xiping¹, CAO Yuanfang², WU Yanqin²

(1. Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong Province, 510120; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe therapeutic effects of *Yidianyin* treating patients suffering from steroid-dependent idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and its possible mechanism. **Methods** Divided 60 cases of steroid-dependent ITP patients randomly into treatment group and control group, with 30 cases each. Set another 10 cases of healthy volunteers as healthy group. Treatment group was given *Yidianyin* orally, one dose daily, while control group was given normal immunosuppressor, all based on maintaining intrinsic glucocorticoid dosage and starting to withdraw glucocorticoid. Patients with no curative effects at the third month were excluded. Patients having got curative effects continued the treatment until the sixth month. Compared glucocorticoid dosage and withdrawal rate, positive rate of peripheral blood lymphocyte glucocorticoid receptor (GR) (including subtypes GR α and GR β) of patients in both groups before and after treatment, and determined its clinical curative effects. **Results** Effects of treatment group were all superior to that of control group at the third and the sixth month after treatment ($P < 0.05$). The success rate of glucocorticoid withdrawal of treatment group was 76.67%, with that of control group was 26.67%, in which treatment group was remarkably superior to control group ($P < 0.05$). Glucocorticoid dosage of treatment group three and six months after treatment remarkably decreased compared with that before treatment ($P < 0.05$). Peripheral blood lymphocyte GR α of patients in two groups before treatment all decreased compared with that of healthy group, with GR β remarkably increased ($P < 0.05$). Three months after treatment GR α expression of patients in two groups increased compared with that before treatment ($P < 0.05$), with that of treatment group higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Yidianyin* could decreased glucocorticoid dosage of steroid-dependent ITP patients, promote success of glucocorticoid withdrawal. Its mechanism may be related with the increase of expression of GR α of peripheral blood lymphocyte.

Keywords idiopathic thrombocytopenic purpura; *Yidianyin*; regulating liver and tonifying spleen method; steroid-dependency; glucocorticoid receptor

(收稿日期: 2015-01-21; 修回日期: 2015-03-03)

编辑: 叶 晨

欢迎订阅 2015 年 《中医杂志》

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主，兼顾普及”的办刊方针，是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一，是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊。2009 年被中国期刊协会评为“新中国 60 年有影响力的期刊”。2011 年和 2013 年分别荣获“国家新闻出版政府奖期刊奖提名奖”，并且是唯一获此荣誉的中医类期刊。2013 年被国家新闻出版总署评为“中国百强科技期刊”。

本刊主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验；临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果；学术探讨、思路与方法、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目，提供最新学术观点、研究成果与治疗方法，成为学习中医药、研究中医药，不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊，每月 2 日和 17 日出版，每期 15.00 元。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续（邮发代号：2-698），也可以与本刊读者服务部联系邮购，邮购免邮费。电话：010-64035632。国外发行：中国国际图书贸易总公司（北京 399 信箱，邮编：100044，代号：M140）。

本社地址：北京市东直门内南小街 16 号，邮编：100700，网址：<http://www.jtcm.net.cn>。