

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.08.012

凉血化瘀方加减治疗原发性血小板增多症 单病例随机对照研究

皇玲玲^{*}, 赵晓峰¹, 郭立中²

(1. 淮安市第一人民医院, 江苏省淮安市北京西路 6 号, 223300; 2. 南京中医药大学急难症研究所)

摘要 目的 观察凉血化瘀方加减治疗原发性血小板增多症的疗效。方法 运用单病例随机对照试验方法, 先通过预初试验, 确定 1 例原发性血小板增多症患者的观察期 2 周与洗脱期 1 周, 再进行三轮次随机双盲自身对照试验。试验期给予患者凉血化瘀方加减治疗, 每日 1 剂, 同时给予西药安慰剂(维生素 C, 每片 0.5 g) 30 mg/(kg·d) 口服, 每日 1 次; 对照期予羟基脲片 30 mg/(kg·d) 口服和中药对照方, 每日 1 剂。比较患者三轮次试验后试验期与对照期血小板计数和骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表(MPN-40)积分。结果 三轮次试验后, 试验期血小板计数下降(120.67 ± 22.03) $\times 10^9/L$, 与对照期(124.33 ± 24.09) $\times 10^9/L$ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 试验期 MPN-40 积分下降(13.00 ± 3.61) 分, 明显高于对照期(10.33 ± 3.06) 分($P < 0.05$)。结论 凉血化瘀方加减在降低原发性血小板增多症患者血小板计数与羟基脲片相当, 但在改善临床症状方面优于羟基脲片。

关键词 原发性血小板增多症; 凉血化瘀方; 单病例随机对照试验; 瘀热

国医大师周仲瑛教授业医数载, 潜心研究瘀热病机, 从临床到实验, 从理论再到临床, 最终形成“瘀热”理论^[1-3]。传统临床随机对照研究有其局限性, 不能体现中医辨证施治特点。而单病例随机对照试验是指对单个受试者开展的临床试验^[4], 可以对其进行个体化辨证治疗, 因此, 这种试验设计方法可能会成为中医药疗效评价的首选方案。单病例随机对照试验体现“以病人中心”的试验设计, 契合中医学因人、因时、因地的三因制宜思想, 适合于中医药临床疗效评价^[5]。本研究采用单病例随机对照试验方法对凉血化瘀方加减治疗原发性血小板增多症的疗效进行观察, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[6]。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]及《瘀热论》^[8]中络热血瘀证: 衄血、口干、烘热、五心热、面部潮红生火、舌苔

黄、舌质暗红、脉细滑。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 年龄 16 ~ 70 岁; 自愿参加本试验, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 反应性血小板增多症及其他骨髓增殖性疾病; 2) 合并心血管、脑、肝、肾等严重原发疾病; 3) 合并严重黏膜出血或内脏出血、血栓形成者; 4) 妊娠期及哺乳期妇女; 5) 过敏体质者。

1.4 一般资料

患者来源于淮安市第一人民医院中医科门诊, 就诊时间 2017 年 6 月 10 日, 男, 61 岁, 病程 3 年余。3 年前初发血小板计数 $1125 \times 10^9/L$, 口服羟基脲血小板降至正常后停药, 1 个月前体检发现血小板再次升高, 血小板计数 $1054 \times 10^9/L$, 伴有口干, 面颊潮红火热感, 舌苔黄、质暗红, 脉细滑。

2 方法

2.1 总体设计

根据 2015 年单病例随机对照试验的报告声明^[9]制定本试验流程(见图 1), 试验中同一个体进行三轮次随机双盲对照试验, 每轮设治疗期和对照期, 每期开始前均有洗脱期。每一轮治疗以随机

基金项目: 淮安市科技计划(指导性)项目(HABZ201720)

* 通讯作者: jsgzh2012@163.com, 15195398086

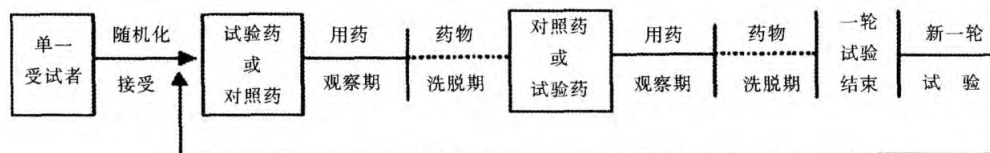


图1 单病例随机对照试验流程图

数字法分组，确定治疗期或者对照期的干预措施。

2.2 洗脱期和观察期

本研究中对照期药物羟基脲血浆达峰时间为 1~2 h, 6 h 从血中消失。由于中药复方成分多, 体内代谢复杂, 难以获得准确的半衰期。本研究中根据周仲瑛治疗经验^[8-10]和预试验制定洗脱期。以症状积分的变化为主要指标, 得出服药后的起效时间, 以及停药后疗效的维持时间, 拟定洗脱期为 1 周与观察期为 2 周^[11]。

2.3 随机化与盲法

本研究采用随机区组设计 (区组数为 2), 试验中各轮次用药顺序由随机数字表法分组得出: BA-AB-AB。将随机序列与处方一并交给中药房专门指定的一名药师, 该药师采用投币法决定 A 与 B 何者治疗方或对照方, 并记录盲底, 妥善保管。然后按照随机顺序配出方药, 交给煎药室煎煮, 最后发药给患者, 中药煎剂由本院中药房统一煎制、提供, 使试验药物与对照药物在剂型、包装外形、颜色、规格、标签等方面一致。设立专门发药人员进行药物发放及药品登记、回收等。以上措施可以保证医患双方对药物的盲态^[11]。

2.4 治疗方法

对照期药物: 西医对症支持治疗, 羟基脲片 (每片 0.5 g, 齐鲁制药有限公司生产, 国药准字 H37021289) 30 mg/(kg·d), 口服, 每日 1 次, 缓解后减量为 15 mg/(kg·d), 每日 1 次, 维持 1 个月后酌情继续减量至 5~10 mg/(kg·d), 每日 1 次维持。同时给予中药对照方 (处方: 茯苓 10 g, 谷芽 10 g, 麦芽 10 g, 甘草 10 g) 每日 1 剂, 早晚分服。

试验期药物: 给予凉血化瘀方及西药安慰剂 (维生素 C, 每片 0.5 g, 东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产) 30 mg/(kg·d), 口服, 每日 1 次。处方: 水牛角片 15 g (先煎), 赤芍 15 g, 生地 15 g, 牡丹皮 15 g, 白薇 15 g, 紫草 15 g, 茜草 15 g, 玄参 15 g, 泽兰 10 g, 牛膝 10 g, 水蛭 10 g。随证加减: 瘀热动血者, 加紫珠草 15 g、羊蹄根 15 g 凉血化瘀止血; 瘀热伤阴者, 加女贞子

15 g、墨旱莲 15 g; 气阴两伤者, 加太子参 15 g、西洋参 10 g; 瘀重于热者加地龙 10 g、穿山甲 6 g 等。每日 1 剂, 早晚分服。

2.5 观察指标及方法

疗程开始后, 每周检测血常规, 记录试验期血小板计数下降值和对照期血小板计数下降值。根据骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表^[12] (简称 MPN-10), 包括以下 10 个症状: 疲劳、腹部不适、活动力、注意力、夜间盗汗、皮肤瘙痒、骨痛、发热和体重减轻, 每个症状分为 11 个等级, 从无影响至最严重影响依次计为 0~10 分, 全部 10 个症状积分相加即为 MPN-10 积分, 范围 0~100 分。每周进行症状积分评估, 记录每一轮次试验期 MPN-10 积分下降值和对照期 MPN-10 积分下降值。

2.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件, 数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示。三轮次试验期、对照期血小板计数下降均值和 MPN-10 积分下降均值比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者治疗后试验期和对照期血小板计数下降比较

表 1 示, 三轮次试验后, 患者试验期血小板计数下降值与对照期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表1 原发性血小板增多症患者治疗后试验期和对照期血小板计数下降值比较 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)

治疗时期	血小板计数下降值
试验期	120.67 ± 22.03
对照期	124.33 ± 24.09
差值 95% CI	(-8.84, 1.50)
<i>P</i> 值	0.093

3.2 患者治疗后试验期和对照期 MPN-10 积分下降比较

表 2 示, 三轮次试验后, 患者试验期 MPN-10 积分下降均值明显多于对照期 ($P < 0.05$)。

表 2 原发性血小板增多症患者治疗后试验期和对照期
MPN-10 积分下降值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

治疗时期	MPN-10 积分下降值
试验期	13.00 $\pm$ 3.61
对照期	10.33 $\pm$ 3.06
差值 95% CI	(1.23, 4.10)
P 值	0.015

注: MPN-10, 骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表

4 讨论

国医大师周仲瑛教授认为, 瘀热病机广泛存在于内科疑难杂病中^[1]。周教授认为, 原发性血小板增多症患者往往肝肾亏虚, 阴血不足。一方面, 不能濡养血脉, 脉络干涩, 血行不畅, 停而为瘀; 另一方面, 阴虚生内热, 热熬阴液, 致使血液愈加黏稠, 瘀而化热, 进一步加重内热, 日积月累, 瘀热胶固缠绵不化, 终使瘀热搏结于髓脉血络, 形成络热血瘀证。治疗大法为补益肝肾、凉血化瘀。凉血化瘀方中水牛角片凉血止血, 清热力强; 生地黄凉血止血, 尚可养阴生津, 退虚热; 牡丹皮凉血活血, 偏于退虚热; 赤芍活血化瘀, 尚可凉血; 紫草可清热凉血; 茜草既可凉血止血, 尚可活血化瘀; 玄参清热凉血, 尚可滋阴降火。周老师还常常配入紫珠草, 活血化瘀可止血; 墨旱莲凉血止血, 还可补益肝肾之阴, 清虚热; 白薇清热凉血, 退虚热, 除骨蒸劳热; 太子参、西洋参益气养阴; 地龙、穿山甲加强破血行瘀之力。本研究结果提示, 单用凉血化瘀方加减降低血小板计数作用与羟基脲片相当, 在改善患者临床症状, 降低 MPN-10 积分方面优于羟基脲片。经过查阅文献, 未发现有文献报道中药对照方中茯苓、麦芽、谷芽、甘草对血小板计数有影响。

章丽等^[3]通过实验证明牡丹皮、赤芍均具有不同程度改善血液流变性、凝血系统、抑制血小板黏附率、增加血小板内皮型一氧化氮合酶、磷酸化的内皮型一氧化氮合酶蛋白表达水平。金若敏等^[4]试验观察水牛角能明显缩短弥漫性血管内凝血大鼠的部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、凝血酶时间, 增加血小板数量, 提示两者均有抗实验性凝血功能障碍的作用。亦有研究^[5]证明, 水蛭具有较高的抗血栓、溶血栓作用。这些药物能够起到改善凝血功能、抗栓、溶栓作用, 从而能够改善患

者临床症状, 但通过何种机制减少血小板计数研究甚少, 这也是我们今后努力的方向。

参考文献

- [1] 周仲瑛. 瘀热论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1-39.
- [2] 周仲瑛. 从瘀热论治内科难治病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1-28.
- [3] ZUCKER DR, RUTHAZER R, SCHMID CH. Individual (N-of-1) trials can be combined to give population comparative treatment effect estimates: methodologic considerations [J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63(12): 1312-1323.
- [4] 张大铮, 蹇文渊, 路雪婧, 等. 单病例随机对照试验与中医药个体化疗效评价思考 [J]. 北京中医药, 2016, 36(6): 597-598.
- [5] 原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识 (2016 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 833-836.
- [6] 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: 156-162.
- [7] 陈新林, 黄海茵, 张长荣, 等. 2015 版 CENT 声明简介: 单病例随机对照试验报告指南 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(7): 860-863.
- [8] 郭立中, 陈四清, 皇玲玲. 周仲瑛从瘀热论治血液系统疾病的临床经验: 周仲瑛瘀热论学术思想临证应用之三 [J]. 江苏中医药, 2010, 42(5): 10-12.
- [9] 皇玲玲. 国医大师周仲瑛从瘀热治疗血液病经验撷萃 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1575-1577.
- [10] 皇玲玲, 赵晓峰, 郭海, 等. 国医大师周仲瑛教授治疗从瘀热治疗原发性血小板增多症经验 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 4958-4960.
- [11] 王洁, 黄海茵, 杨佩兰, 等. 个体化方治疗稳定期支气管扩张症的单病例随机对照临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(3): 39-43.
- [12] SCHERBER R, DUECK AC, JOHANSSON P, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients [J]. Blood, 2011, 118(2): 401-408.
- [13] 章丽, 赵冰洁, 袁嘉瑞, 等. 牡丹皮、赤芍与白芍对急性血瘀模型大鼠活血功效的比较研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2676-2683.
- [14] 金若敏, 陈长勋, 范广平, 等. 犀角与水牛角药理作用的研究 [J]. 中成药, 1997, 19(7): 33-34.
- [15] 吴志军, 于立华. 菲牛蛭及其制品的抗血栓、溶血栓作用 [J]. 中成药, 2007, 29(4): 591-593.

Modified *Liangxue Huayu Recipe* (凉血化瘀方) in the Treatment of Essential Thrombocytosis: A N of One Trial

HUANG Lingling¹, ZHAO Xiaofeng¹, GUO Lizhong²

(1. First People's Hospital of Huai'an City, Jiangsu 223300; 2. Institute of Urgent Diseases, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To observe the efficacy of modified *Liangxue Huayu Recipe* (凉血化瘀方) in the treatment of essential thrombocytosis. **Methods** A n of one trial was used. Pre-experimental testing was performed to a patient with essential thrombocytopenia to determine the patient's observation period of 2 weeks and the elution period of 1 week. Three rounds of randomized double-blind self-controlled trials were performed. During the trial period, patients were given modified *Liangxue Huayu Recipe*, one dose per day, and a western medicine placebo (vitamin C, 0.5 g per tablet) 30 mg/(kg · d) for oral administration, once a day. During the control period, the patients were given hydroxyurea tablets 30 mg/(kg · d) for oral administration and Chinese medicine control recipe, one dose per day. The platelet count and scores of the myeloproliferative tumor total symptom assessment scale (MPN-10) in the trial period and the control period after the 3 rounds of the trial were compared. **Results** After three rounds of trials, there was no significant difference in the platelet count between the trial period (120.67 ± 22.03) $\times 10^9/L$ and the control period (124.33 ± 24.09) $\times 10^9/L$ ($P > 0.05$). The MPN-10 score during the trial period decreased (13.00 ± 3.61) which was significantly higher than that in the control period (10.33 ± 3.06) ($P < 0.05$). **Conclusion** Modified *Liangxue Huayu Recipe* is equal to hydroxyurea tablets in reducing the platelet count in patients with essential thrombocytopenia, but it is superior to hydroxyurea tablets in improving clinical symptoms.

Keywords essential thrombocytosis; *Liangxue Huayu Recipe* (凉血化瘀方); n of one trial; stasis heat

(收稿日期: 2018-09-18; 修回日期: 2018-11-18)

编辑: 叶 晨