

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.11.010

临床研究

补肾生血法与益气养血法联合西药治疗再生障碍性贫血的前瞻性随机双盲安慰剂对照的多中心临床研究

蒋佩珍¹, 丁宇斌², 王文儒¹, 王金环³, 徐瑞荣⁴, 杨淑莲⁵, 王涛⁶, 刘奇峰⁷, 王海霞⁸, 孙岸弢⁹, 沈建平¹⁰, 许亚梅¹¹, 李建英¹², 姚宇红¹³, 丁晓庆¹⁴, 史哲新¹⁵, 周永明¹⁶, 胡琦¹⁷, 申小惠¹⁸, 许勇钢¹, 刘凤¹, 麻柔¹, 唐旭东¹✉



1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场1号, 100091; 2. 广东省深圳市中医院; 3. 黑龙江中医药大学附属第一医院; 4. 山东中医药大学附属医院; 5. 河北省廊坊市中医医院; 6. 河南中医药大学第一附属医院; 7. 吉林省人民医院; 8. 潍坊医学院附属医院; 9. 中国中医科学院广安门医院; 10. 浙江省中医院; 11. 北京中医药大学东直门医院; 12. 河北省石家庄平安医院; 13. 贵州中医药大学第二附属医院; 14. 北京中医药大学东方医院; 15. 天津中医药大学第一附属医院; 16. 上海中医药大学附属岳阳医院; 17. 上海市中医医院; 18. 甘肃省中医院

[摘要] **目的** 比较补肾生血法、益气养血法联合基础西药治疗再生障碍性贫血的临床有效性及安全性。**方法** 采用前瞻、随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究方法。以分层区组随机法将患者分为补肾生血组、益气养血组、对照组, 中药治疗分别予补肾填精颗粒、补益气血颗粒、安慰剂(半量补肾填精颗粒), 均联合口服环孢素A及雄激素。3个月为1个疗程, 连续观察两个疗程治疗前后的血常规[包括白细胞计数(WBC)、血红蛋白含量(HGB)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞计数(ANC)]、输血情况、中医证候积分、生活质量评分、安全性指标, 并记录不良事件, 治疗结束后1年进行随访并评定疗效。**结果** 共纳入585例, 剔除18例, 进入FAS总病例数567例, 其中补肾生血组184例、益气养血组191例和对照组192例, 因失访共脱落75例。补肾生血组总有效率(86.4%)明显优于益气养血组(78.0%)与对照组(72.9%, $P < 0.001$)。各组治疗后HGB、PLT、WBC均升高($P < 0.05$), 尤以补肾生血组最佳($P < 0.05$); 补肾生血组治疗后及随访时HGB明显高于益气养血组与对照组($P < 0.05$), 治疗后益气养血组HGB高于对照组($P < 0.05$); 补肾生血组随访时PLT明显高于其余两组($P < 0.001$); 各组治疗后及随访时WBC均升高($P < 0.05$)。各组治疗后ANC均下降($P < 0.05$), 但补肾生血组与益气养血组随访时ANC均有回升($P < 0.001$), 而对照组ANC持续下降($P < 0.001$)。各组输血情况均有改善($P < 0.05$), 其中补肾生血组患者输血人数最早清零($P < 0.05$); 各组中医证候总积分均降低, 生活质量评分均提高($P < 0.05$)。观察期间均未出现与治疗相关的严重不良事件。**结论** 补肾生血法、益气养血法联合西药治疗再生障碍性贫血疗效确切, 安全性良好, 可有效降低中医证候评分并提高生活质量评分, 其中补肾生血法疗效更佳。

[关键词] 再生障碍性贫血; 中西医结合疗法; 补肾生血; 益气养血; 随机对照

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA, 简称再障)是由多种原因引起骨髓造血功能衰竭, 以造血干细胞损伤、骨髓脂肪化、外周全血细胞减少为特征的疾病^[1]。国外主要采用免疫抑制剂和骨髓移植, 而雄激素仅为补充治疗措施, 极少应用^[2-4];

国内主要是免疫抑制剂、雄激素和补肾中药的联合治疗方法^[5-6], 充分发挥中医优势与西医特长共同研究治疗。欧美国家对再障的诊疗规范片面强调免疫抑制的使用^[3,7], 而忽视骨髓衰竭的病理因素, 缺乏刺激造血和恢复骨髓功能的治疗。根据再障的临床表现, 中医学将其归属于“虚劳”“虚损”“血虚”“血证”范畴, 国内多数医家采用以补肾为主的中西医并用治法^[5,8-9], 对比单纯西医治疗临床疗

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201507001-13)

✉ 通讯作者: tangxudong001@163.com

效显著提高,并成为专家共识^[10]。但现有资料多为自身治疗前后对照^[11-12],少见两种不同中医治疗方法的对照研究。中西医结合疗效提高的真正原因是支持疗法的改进,新的西医疗法的介入,还是从肾论治优于其他方法,针对以上问题我们设计了补肾生血法与益气养血法治疗再障的疗效比较,采用前瞻、随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究方法以验证补肾生血法的治疗优势。试验方案已经在中国临床试验注册中心注册(中心注册号 ChiCTR-OOC-16009834),并通过中国中医科学院西苑医院临床伦理审查(批件号 2018XLA036-3)。

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》^[13](包括急性和慢性再障)。1)临床表现:贫血、感染、出血。2)血象:血红蛋白、网织红细胞、中性粒细胞及血小板减低。3)骨髓象:①三系或两系减少,至少一个部位增生不良,如增生活跃,则淋巴细胞相对增多,巨核细胞明显减少;②骨髓小粒中非造血细胞(如脂肪细胞等)增加。4)体征:一般无肝脾肿大。

中医辨证标准参照《中医虚证辨证标准》^[14]。肾虚精亏证:主症为腰脊酸痛、胫酸膝软或足跟痛,次症为耳鸣或耳聋、发脱或齿摇、尿后余沥或失禁;舌质淡,舌苔白,脉沉细。气血亏虚证:主症为面色苍白、神疲乏力、少气,次症为懒言、自汗;舌淡胖或有齿痕,脉虚无力或细数。

1.2 纳入标准

1)符合再障诊断标准,同时具备肾虚精亏证及气血亏虚证(主症2项+次症1项,参考舌脉);2)年龄14~80岁;3)肝功能、肾功能正常。

1.3 排除标准

1)引起全血细胞减少的其他疾病,如阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性造血功能停滞、骨髓纤维化;2)先天性再障;3)合并严重心、脑、肝、肾疾病及精神病患者;4)妊娠、哺乳期妇女;5)伴有严重感染和出血,严重威胁生命安全,需要紧急抢救的骨髓移植的患者。

1.4 剔除标准

1)由于自身原因,未服用或未规律服用药物,无临床资料而影响疗效判定;2)治疗过程中转为MDS、AA或PNH;3)治疗过程中出现严重的脏器功能不全,无法继续观察。

1.5 脱落标准

1)未能按时服用药物;2)出现严重的不良反应,如感染时间超过1周或头面部出血等;3)治疗过程中出现重要脏器功能受损,如肌酐(Cr)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高大于基线值1.5倍。

1.6 一般资料

将中医辨证同时符合肾虚精亏证和气血亏虚型的再障患者随机分为补肾生血组、益气养血组、对照组。

样本量的估算:按照1:1:1的比例安排各组病例数,且根据既往临床研究^[15]有效率估算取补肾生血组90%,益气养血组80%,设置检验水准 $\alpha=0.05$,检验效能 $1-\beta=0.80$,考虑脱落因素,进行样本量20%的扩大,确定每组样本量为188,增设对照组,故预计总样本量约为564。

采用随机、安慰剂平行对照临床研究设计,在多个分中心同时进行。采用分层区组随机方法,专业统计学人员采用SAS 9.3软件按参加中心病例分配数及随机比例生成随机数字分组表,再由临床研究组长单位及申办单位分别保存。

盲法与揭盲:采用双盲设计模式,由颗粒生产公司提供药品,内外统一包装。采用两级双盲设计,一级为各病历号所对应的组别(1、2、3组),二级为各病历号所对应的治疗处理。系统将给研究者提供该受试者的随机号码、治疗组别以及对应的药物编号,研究者根据该编码直接发放对应药物至患者,在整个研究过程中,医患均不知晓服用何种中药。研究期间未发生受试者紧急不良事件,且执行过程中盲法实施良好,则按正常程序揭盲。试验结束后,核对病例报告表与签名,进行一级揭盲确定受试者的分组情况,得出统计判断后进行二级揭盲,确定各组对应治疗方法,评价各组疗效。

2 方法

2.1 治疗方法

各组患者均给予西药治疗。免疫抑制剂:环孢素A软胶囊(每粒25 mg,杭州中美华东制药有限公司,国药准字H10960121),常用剂量为每次100~125 mg,每日2次,口服;环孢素血药浓度维持在100~250 ng/ml。雄激素:司坦唑醇片(每片2 mg,广西南宁百会药业集团有限公司,国药准字H45020728),每次2~4 mg,每日3次,口服;或十一酸睾酮胶囊(每粒40 mg,广西南宁百会药业集团有限公司,批准文号H20140962),每次40~

80 mg, 每日 3 次, 口服。

补肾生血组在西药治疗基础上再给予补肾填精方免煎颗粒剂, 处方: 熟地黄 30 g, 制何首乌 15 g, 酒黄精 20 g, 盐补骨脂 15 g, 盐菟丝子 20 g, 酒苁蓉 15 g, 巴戟天 15 g, 锁阳 20 g。每日 1 剂, 早晚分服。

益气养血组在西药治疗基础上再给予益气养血方免煎颗粒剂, 处方: 党参 20 g, 麸炒白术 20 g, 茯苓 20 g, 炙甘草 15 g, 当归 20 g, 川芎 10 g, 白芍 20 g, 生地黄 25 g。每日 1 剂, 早晚分服。

对照组在西药治疗基础上再给予安慰剂 (以补肾填精方 50% 药量, 填充糊精做成重量相等的免煎颗粒剂)。每日 1 剂, 早晚分服。

补肾填精方、益气养血方、安慰剂均由北京同仁堂药业有限公司生产。

各组均 3 个月为 1 个疗程, 连续两个疗程, 治疗结束后随访 1 年。

支持治疗: 1) 贫血: 血红蛋白 (HGB) < 60 g/L; 或年龄 75 岁及以上患者 HGB < 80 g/L 伴明显贫血症状, 可予红细胞悬液输注。2) 出血: 血小板 (PLT) < $10 \times 10^9/L$, 并有出血者; 或 PLT > $10 \times 10^9/L$ 并存在出血危险因子, 如应用抗淋巴细胞球蛋白 (ALG) / 抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 或并发感染, 给予血小板悬液输注。3) 感染: 根据感染部位及严重程度, 及时给予有效抗菌药物治疗。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 血常规 治疗前及治疗 6 个月后、随访时晨起空腹静脉血检测血常规, 包括白细胞 (WBC)、HGB、PLT、中性粒细胞计数 (ANC)。

2.2.2 成分血输注情况 记录患者治疗前后平均每月输注悬浮红细胞、血小板情况, 及治疗过程中末次输血时间。

2.2.3 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[16] 有关标准制定, 分析量化标准: 主症 (包括腰脊酸痛、胫酸膝软或足跟痛、面色苍白、乏力、少气) 分为无、轻、中、重四级, 分赋 0、2、4、6 分; 次症 (包括耳鸣或耳聋、发脱或齿摇、尿后余沥或失禁、懒言、自汗) 分为无、轻、中、重四级, 分赋 0、1、2、3 分。分别于治疗前后及随访时评价。

2.2.4 生活质量评分 采用 Karnofsky (KPS) 功能状态评分标准^[17], 此量表为百分法评分, 从患者症状、体征及生活自理情况进行体力状况评分, 得分越高, 提示健康状况越好, 越能接受彻底的治疗。分别于治疗前后及随访时评价。

2.2.5 安全性指标 治疗前后和每月访视时抽取晨起空腹静脉血检测肝肾功指标 [包括 ALT、AST、血清胆红素 (TBiL)、间接胆红素 (IBiL)、Cr、尿素氮 (UREA)、尿酸 (UA)]; 于治疗前后检测尿常规、大便常规及心电图。

2.3 疗效标准

参照《血液病诊断及疗效标准》^[13] 制定疗效标准。基本治愈: 贫血及出血症状均消失, HGB 男性 $120 g/L$, 女性 $110 g/L$, $ANC > 1.5 \times 10^9/L$, $PLT > 100 \times 10^9/L$, 随访 ≥ 1 年未复发; 缓解: 贫血及出血症状均消失, HGB 男性 $120 g/L$, 女性 $110 g/L$, WBC 达 $3.5 \times 10^9/L$, PLT 也有一定程度增加, 随访 3 个月病情稳定或继续进步; 明显进步: 贫血和出血症状明显好转, 不输血, HGB 较治疗前 1 个月内常见值增长 $30 g/L$, 并维持 3 个月; 判定以上疗效标准者, 均应 3 个月内不输血; 无效: 症状、血象未达明显进步。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件, 对全分析集 (FAS) 的主要评价指标及疗效进行意向性分析。表示计量资料以均数 $\pm$ 标准差描述, 进行正态分布及方差齐性检验, 组内比较采用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验; 组间比较采用单因素方差分析, 或 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA 检验。计数资料以频数和百分比描述, 采用 Pearson 卡方检验。等级资料采用 Kruskal-Wallis 非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

患者来源于 2018 年 9 月至 2021 年 3 月中国中医科学院西苑医院、中国中医科学院广安门医院、北京中医药大学东方医院等 19 个中心的门诊及病房 (具体见附表 1, 请扫描本文二维码获取) 共计 585 例, 因从未服用试验药物而缺失治疗后数据剔除病例 18 例, 共计 567 例 (96.9%) 进入 FAS, 其中包括因患者治疗观察中失联脱落 75 例。各组病例分布情况为: 补肾生血组 184 例, 益气养血组 191 例, 对照组 192 例。

3.1 各组患者基线资料比较

表 1 示, 各组患者基线资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

3.2 各组患者治疗前后血常规指标比较

3.2.1 HGB 比较 表 2 示, 治疗前各组 HGB 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 各组治疗后、随访时 HGB 均显著升高 ($P < 0.001$); 与治疗后比较, 各组随访时 HGB 显著升高 ($P <$

表1 各组再生障碍性贫血患者基线资料比较

项目	补肾生血组 (184例)	益气养血组 (191例)	对照组 (192例)
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	42.99±22.01	42.02±22.41	44.14±17.14
身高/cm, $\bar{x}\pm s$	160.4±35.75	160.98±31.93	161.93±29.88
体重/kg, $\bar{x}\pm s$	66.50±11.84	65.59±12.54	66.28±12.99
病程/月, $\bar{x}\pm s$	37.68±52.25	35.88±51.55	26.66±45.01
性别/例 (%)			
男	99 (53.8)	101 (52.9)	105 (54.7)
女	85 (46.2)	90 (47.1)	87 (45.3)
分型/例 (%)			
AAA	17 (9.2)	17 (8.9)	19 (9.9)
CAA	167 (90.8)	174 (91.1)	173 (90.1)
家族史/例 (%)	3 (1.6)	4 (2.1)	1 (0.5)
过敏史/例 (%)	16 (8.7)	15 (7.9)	18 (9.4)
合并症/例 (%)	42 (22.8)	46 (24.1)	48 (25.0)

注: AAA,急性再生障碍性贫血; CAA,慢性再生障碍性贫血。

0.001)。治疗后补肾生血组 HGB 明显高于益气养血组 and 对照组 ($P<0.001$), 益气养血组高于对照组 ($P<0.05$); 随访时补肾生血组 HGB 明显高于益气养血组 and 对照组 ($P<0.05$), 而益气养血组与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。各组治疗前后差值比较, 补肾生血组 HGB 改善程度明显优于其余两组 ($P<0.05$), 益气养血组优于对照组 ($P<0.05$); 随访时补肾生血组 HGB 增幅

较其余两组明显 ($P<0.05$), 而益气养血组与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2.2 PLT 比较 表2示, 各组治疗前 PLT 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较, 各组治疗后、随访时 PLT 均明显升高 ($P<0.05$); 与治疗前比较, 各组随访时 PLT 均明显升高 ($P<0.001$)。治疗后各组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 随访时补肾生血组 PLT 高于其余两组 ($P<0.001$), 而益气养血组与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。各组治疗前后差值比较, 益气养血组 PLT 改善情况明显次于其余两组 ($P<0.05$), 而补肾生血组与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 随访时补肾生血组 PLT 增幅明显, 明显优于其余两组 ($P<0.05$), 而益气养血组与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2.3 WBC 比较 表2示, 各组治疗前 PLT 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较, 各组治疗后、随访时 WBC 均明显升高 ($P<0.05$); 与治疗前比较, 各组随访时 WBC 均明显升高 ($P<0.001$)。治疗后及随访时各组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。各组间 PLT 治疗前后差值比较差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2.4 ANC 比较 表2示, 各组治疗前 ANC 比较

表2 各组再生障碍性贫血患者治疗前后及随访时血常规 HGB、PLT、WBC、ANC 变化情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	例数	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	WBC ($\times 10^9/L$)	ANC ($\times 10^9/L$)
补肾生血组					
治疗前	184	77.10±30.10	39.50±44.20	3.02±1.45	2.27±6.92
治疗后	184	103.59±25.23 ^{a)}	58.52±52.89 ^{a)}	3.34±1.34 ^{a)}	2.03±4.31 ^{a)}
随访时	161	114.04±23.73 ^{a) b)}	81.00±61.31 ^{a) b)}	3.63±1.36 ^{a) b)}	2.25±4.45 ^{b)}
治疗后与治疗前差值	184	26.49±21.67	19.02±45.98	0.32±1.35	-0.24±5.38
随访时与治疗前差值	161	36.94±29.27	41.50±55.73	0.62±1.55	-0.02±5.54
益气养血组					
治疗前	191	80.43±30.67	42.31±80.20	3.28±2.22	2.45±5.94
治疗后	191	92.32±29.71 ^{a) c)}	47.48±54.87 ^{a)}	3.38±2.74 ^{a)}	1.64±1.47 ^{a)}
随访时	164	102.39±28.79 ^{a) b) c)}	60.06±58.87 ^{a) b) c)}	3.81±2.89 ^{a) b)}	1.81±1.10 ^{a) b)}
治疗后与治疗前差值	191	11.89±22.37 ^{c)}	5.18±75.04 ^{c)}	0.11±2.78	-0.81±5.91
随访时与治疗前差值	164	21.86±27.67 ^{c)}	17.75±79.09 ^{c)}	0.53±3.11	-0.64±6.03
对照组					
治疗前	192	79.22±30.38	35.87±51.02	3.00±1.41	2.64±7.48
治疗后	192	83.32±30.91 ^{a) c) d)}	50.75±60.89 ^{a)}	3.22±1.42 ^{a)}	2.57±7.21 ^{a)}
随访时	167	96.52±31.17 ^{a) b) c)}	56.69±60.79 ^{a) b) c)}	3.62±1.69 ^{a) b)}	2.22±5.13 ^{a) b)}
治疗后与治疗前差值	192	4.01±20.85 ^{c) d)}	14.88±44.17 ^{d)}	0.23±1.26	-0.68±5.91
随访时与治疗前差值	167	17.30±32.90 ^{c)}	20.82±53.95 ^{c)}	0.63±1.82	-0.42±6.21

注: HGB, 血红蛋白; PLT, 血小板; WBC, 白细胞; ANC, 中性粒细胞计数。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与本组治疗后比较, $P<0.001$; c) 与补肾生血组同时间比较, $P<0.05$; d) 与益气养血组同时间比较, $P<0.05$ 。

差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较, 各组治疗后 ANC 均下降 ($P<0.05$), 随访时益气养血组和对照组与治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 补肾生血组与治疗前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与治疗后比较, 补肾生血组与益气养血组随访时 ANC 均显著升高 ($P<0.001$), 对照组明显下降 ($P<0.001$)。组间比较结果显示, 各组间各时间点 ANC 及其差值比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.3 各组患者治疗前后不同时间及随访时成分血输注情况比较

表 3 示, 与治疗前比较, 治疗后不同时间各组患者输注悬浮红细胞、血小板的患者例数均下降 ($P<0.05$); 治疗后每个月补肾生血组患者输血例数明显少于益气养血组与对照组 ($P<0.001$), 而益气养血组与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 5 个月后补肾生血组无输注悬浮红细胞、血小板患者, 其余两组输血例数直至治疗结束时均未清零。随访时, 补肾生血组仍无输注悬浮红细胞、血小板患者, 明显少于益气养血组与对照组 ($P<0.001$); 益气养血组患者输注悬浮红细胞、血小板例数少于对照组 ($P<0.05$)。

3.4 各组患者治疗前后及随访时中医证候积分、生活质量评分比较

表 4 示, 各组患者治疗前中医证候积分、生活质量评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后及随访时各组中医证候积分较本组治疗前明显降低 ($P<0.05$), 且随访时较治疗后明显下降 ($P<0.05$)。各组治疗后及随访时生活质量评分较本组治疗前明显提高 ($P<0.05$), 随访时与治疗前后比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。各组间随访时及治疗后中医证候积分、生活质量评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 各组患者随访时临床疗效比较

表 5 示, 补肾生血组总有效率(86.4%)明显高于益气养血组(78.0%)及对照组(72.9%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=38.688, P<0.001$), 而益气养血组与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表3 各组再生障碍性贫血患者治疗前后不同时间及随访时输注悬浮红细胞、血小板情况 [例 (%)]

组别	时间	例数	悬浮红细胞	血小板
补肾生血组	治疗前	184	88 (47.83)	79 (42.93)
	治疗1个月后	184	21 (11.41)	25 (13.59)
	治疗2个月后	176	4 (2.27)	4 (2.27)
	治疗3个月后	176	3 (1.70)	4 (2.27)
	治疗4个月后	162	1 (0.62)	1 (0.62)
	治疗5个月后	161	0	0
	治疗6个月后	161	0	0
	随访时	161	0	0
益气养血组	治疗前	191	89 (46.60)	77 (40.31)
	治疗1个月后	191	45 (23.56)	41 (21.47)
	治疗2个月后	183	15 (8.20)	13 (7.10)
	治疗3个月后	182	14 (7.70)	13 (7.14)
	治疗4个月后	168	9 (5.36)	9 (5.36)
	治疗5个月后	165	8 (4.84)	6 (3.64)
	治疗6个月后	164	11 (6.71)	10 (6.10)
	随访时	164	10 (6.10)	7 (4.27)
对照组	治疗前	192	100 (52.08)	84 (43.75)
	治疗1个月后	192	51 (26.56)	47 (24.48)
	治疗2个月后	182	10 (5.49)	5 (2.75)
	治疗3个月后	182	13 (7.14)	5 (2.75)
	治疗4个月后	169	15 (8.88)	14 (8.28)
	治疗5个月后	169	16 (9.47)	15 (8.88)
	治疗6个月后	167	20 (11.98)	18 (10.78)
	随访时	167	22 (13.17)	22 (13.17)

表4 各组再生障碍性贫血患者治疗前、治疗后及随访时中医证候积分、生活质量评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分	生活质量评分
补肾生血组	治疗前	184	34.76±8.97	77.25±1.24
	治疗后	184	23.51±7.21 ^{a)}	89.94±0.35 ^{a)}
	随访时	161	19.85±6.40 ^{a) b)}	91.80±0.32 ^{a)}
益气养血组	治疗前	191	35.18±9.20	77.50±1.16
	治疗后	191	23.42±5.53 ^{a)}	90.06±0.34 ^{a)}
	随访时	164	20.81±6.77 ^{a) b)}	92.56±0.34 ^{a)}
对照组	治疗前	192	34.99±8.92	77.90±1.13
	治疗后	192	23.16±4.85 ^{a)}	90.72±0.36 ^{a)}
	随访时	167	19.36±6.77 ^{a) b)}	92.76±0.37 ^{a)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与本组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表5 各组再生障碍性贫血患者随访时临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	基本治愈	缓解	明显进步	无效	总有效
补肾生血组	184	14 (7.6)	51 (27.7)	94 (51.1)	25 (13.6)	159 (86.4)
益气养血组	191	4 (2.1)	22 (11.5)	123 (64.4)	42 (22.0)	149 (78.0)
对照组	192	3 (1.6)	16 (8.3)	121 (63.0)	52 (27.1)	140 (72.9)
合计	567	21 (3.7)	89 (15.7)	338 (59.6)	119 (21.0)	448 (79.0)

3.6 安全性比较

治疗前后各组患者肝功能、心电图、尿常规、大便常规等未见异常, 治疗后有 8 例患者 Cr 略高于正常上限, 经判定与试验药物治疗无关, 与患者既往疾病及治疗前比较, 及各组间比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

4 讨论

《类证治裁》中记载“精气内夺, 则积虚成损, 积损成劳”, 奠定了中医学对再障的认识基础。1991 年第三届全国中西医结合血液病学术会议上建立了以“肾”为中心的再障中医辨证体系, 以肾阴虚、肾阳虚和肾阴阳两虚为主要证型, 以“肾虚血亏”为主要病机, 将再障归属“髓劳”的范畴^[18-19]。因肾虚又加感受外邪, 损及于内而致肾精之源枯竭, 血液化生无源。《素问·灵兰秘典论篇》云:“肾者作强之官, 伎巧出焉。”肾脏的强弱直接影响精血的化生, 血液亏虚所致之五脏六腑、四肢百脉失于濡养而出现的诸虚劳损之症, 其根本在于肾虚髓亏^[20]。因此本研究补肾生血组方设计意在益精填髓, 共调肾之阴阳, 以菟丝子、补骨脂平补肾阴阳, 肉苁蓉填精益髓, 补诸精虚之证, 巴戟天补虚损劳伤, 壮阳道, 锁阳益精兴阳, 熟地黄生血益精, 长骨、脑中之髓, 制首乌补肝肾益精血, 黄精补中气安五脏, 填精髓助筋骨。针对根本病机治疗以达不补血其血自复之目的。

本研究意在比较不同中医治疗原则结合基础西药治疗再障的疗效, 因此为保证各组纳入病例基线一致, 故要求入组患者同时满足肾虚精亏证和气血亏虚证症状表现, 以严格控制因证候纳入差异而影响各组疗效比较的准确性。研究结果显示, 补肾生血组总有效率明显优于对照组和益气养血组, 而益气养血组与对照组的总有效率相近, 提示补肾生血法治疗效果最佳, 并且药物剂量与疗效有一定相关性。与既往单纯西药治疗如环孢素联合细胞生成因子^[21-23], 艾曲波帕联合免疫抑制剂^[24], 以及罗米司亭^[25]对比, 三组治疗有效率均较高。整个观察周期不良事件发生率低于 1%, 具有良好的安全性。以上体现了中西医结合治疗的明显优势, 并且提示补肾生血法疗效优于益气养血法。

本研究结果显示, 补肾生血组治疗后患者 HGB 明显上升, 高于益气养血组和对照组, 直至随访时补肾生血组 HGB 升高仍最明显, 各组 HGB 升高次序为: 补肾生血组>益气养血组>对照组。同时可以观察到, 益气养血组 HGB 恢复水平在随访时才

接近补肾生血组治疗后水平, 提示补肾生血法可能对刺激红细胞生成更具优势, 对照组虽只用半量补肾填精方, 但患者 HGB 呈持续改善状态, 从侧面反映了剂量可能与刺激造血程度存在一定关系。

本研究发现各组治疗后 PLT 均有所升高, 但无明显差异, 而是在随访时才体现出不同。PLT 恢复时间晚于 HGB 的情况, 与临床实际相符, 因此坚持治疗有助于 PLT 的回升。治疗后补肾生血组与对照组增长幅度均大于益气养血组, 提示补肾生血法对 PLT 刺激生成作用确实优于益气养血法, 而随访时对照组 PLT 恢复情况不及益气养血组, 提示不仅补肾生血法对 PLT 恢复意义重大, 而且剂量与血象恢复有关。根据现代研究^[26-27]提示, 益气养血组及补肾生血组复方药物不同程度刺激造血干细胞活化、增殖, 从而调控造血功能, 或许可以解释两组血象差异的原因。

与益气养血组比较, 补肾生血组和对照组治疗后 WBC 上升趋势明显, 而各组差距不明显的情况可能与 WBC 自身波动受到干扰因素较多、样本量差异等因素有关, 需要在后期扩大样本量及影响因素基础上进一步研究。

研究结果显示, 治疗后随着 HGB 和 PLT 的恢复, 各组 ANC 均呈下降趋势, 补肾生血组降幅最小, 益气养血组降幅最大; 而随访时发现, 补肾生血组与益气养血组均有所回升, 而对照组则呈持续下降趋势, 侧面提示 ANC 变化可能与药物剂量有关, 临床中可将 ANC 的动态变化作为调整药物使用的指标。随着治疗时间的延长, 患者 HGB 和 PLT 持续上升, 血象逐渐恢复, 输血情况明显改善, 尤其以补肾生血组最为显著。中医证候积分及生活质量评分结果示, 补肾生血法及益气养血法均可有效减轻患者临床症状, 提高生活质量。

综上所述, 补肾生血法治疗再障疗效最佳, 在改善 HGB、PLT、WBC 方面优于益气养血法, 可有效减少患者输血甚至脱离输血, 提高整体生活质量水平, 体现了从肾论治再障及血液病的优势及特点, 且 ANC 的变化提示补肾生血法药物剂量可能与疗效相关。但病有急慢之分, 症状轻重缓急各有不同, 因此宜结合临床血瘀、脾胃虚弱等常见兼证, 以补肾之法贯穿疾病治疗始终, 灵活调整治法方药, 随证治之。

本研究统计分析主要基于 FAS 的意向性分析, 因 18 例剔除病例从未服用试验药物, 随机化后再无任何资料, 因此无法进一步对其各项结果及疗效

分析比较,所以并未选择意向性分析集。此外,本研究在中医辨证论治的基础上未再行亚型比较,如重型与非重型再障的比较,原因在于就诊于中医医院多为非重型再障患者,因样本量的失衡而无法单独明确中西医结合治疗及补肾生血法治疗重型再障的有效性探讨,下一步可对该类型患者进行回顾性分析比较。

致谢

向以下参与课题的单位与个人致谢(排名不分先后):张雅月(北京中医药大学东直门医院);谌海燕、郭明(北京中医药大学东方医院);孟祥玲、王志芳(河北省沧州中西医结合医院);马亚辉、白艳辉、史奎竹、王雪飞(河北省石家庄平安医院);董雪燕(山东中医药大学附属医院);王树庆、姜梅芳、朱晶瑜、苏迎洁(潍坊医学院附属医院);展锐、温少瑾、豆传辉、张文君(甘肃省中医院);王涛(河南中医药大学第一附属医院);李秀军、宋娟、尹尚瑾(贵州中医药大学第二附属医院);高萍、孙士玲、万姜维、党辉(河南中医药大学第一附属医院);聂甜(湖南中医药大学第一附属医院);陈涛(贵州中医药大学第二附属医院);张伟锋(天津中医药大学第一附属医院);陈懿榕、刘敏、张红玉、邓剑青(上海市中医医院);胡明辉(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院);李巍(新疆维吾尔自治区中医院);孙凤、田飞(黑龙江中医药大学附属第一医院);武利强(浙江省中医院);王国姿、邸海侠(河北省廊坊市中医医院);白玉盛(新疆医科大学附属医院);江劲波(湖南中医药大学第一附属医院);李芮、刘健、毛月、靳楠(北京中医药大学临床医学院)。

参考文献

- [1] YOUNG NS. Aplastic Anemia [J]. N Engl J Med, 2018, 379(17):1643-1656.
- [2] MARSH JC. Treatment of aplastic anaemia: first do no harm [J]. Lancet, 2000,356(9241):1536-1537.
- [3] BACIGALUPO A. How I treat acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2017,129(11):1428-1436.
- [4] MELINKERI SR. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of aplastic anaemia [J]. J Assoc Physicians India, 2015,63(3 Suppl):8-12.
- [5] 陈修保,崔兴,陈泽涛.中医药治疗慢性再生障碍性贫血用药规律研究[J].山东中医杂志,2019,38(8):744-748.
- [6] 丛培玮,易杰.中医治疗慢性再生障碍性贫血的新思路[J].中华中医药学刊,2008,26(3):574-575.
- [7] LEE JW, LEE SE, JUNG CW. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial[J]. LANCET HAEMATOL, 2019,6(11):e562-e572.
- [8] 万姜维,刘锋.慢性再生障碍性贫血中医辨治体会[J].

- 中医杂志,2015,56(13):1154-1156.
- [9] 胡晓梅,胡乃平,刘锋.周霭祥诊治再生障碍性贫血的学术思想[J].中医杂志,2011,52(9):731-734.
- [10] 2015 中医药行业科研专项再生障碍性贫血项目专家组.成人重型和输血依赖的非重型再生障碍性贫血中西医结合诊疗专家共识[J].中华中医药杂志,2021,36(3):1513-1521.
- [11] 黎承平,杨弘,李维佳,等.当归补血汤辅助治疗慢性再生障碍性贫血疗效观察[J].中国中医急症,2008,17(11):1525,1536.
- [12] 赵立祥,陈秀生.中西医结合治疗慢性再生障碍性贫血疗效观察[J].实用中医药杂志,2015,31(10):915-916.
- [13] 沈悌,赵永强,周道斌,等.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出版社,2018:18-20.
- [14] 沈自尹,王文健.中医虚证辨证参考标准[J].中西医结合杂志,1986,6(10):598-599.
- [15] 唐旭东,张姗姗,麻柔,等.补肾中药为主的中西医结合治疗再生障碍性贫血的免疫学机制及疗效预测指标探讨[J].中华中医药杂志,2012,27(4):1101-1105.
- [16] 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,2002:177-179.
- [17] KARNOFSKY DA, BURCHENAL JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macelod CM. Evaluation of chemotherapeutic agents [M]. New York: Columbia University Press, 1994:191-205.
- [18] 陈信义,麻柔,李冬云.规范常见血液病中医病名建议[J].中国中西医结合杂志,2009,29(11):1040-1041.
- [19] 吴正翔.第三届全国中西医结合血液病学术会议纪要[J].中国中西医结合杂志,1992,12(5):319-320.
- [20] 唐旭东,刘锋,李柳,等.补肾中药联合 ATG 或 ALG 治疗重型再生障碍性贫血预后因素分析[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(8):250-254.
- [21] 曹婷,韩梅.32 例再生障碍性贫血患者的临床分析[J].吉林医学,2021,42(3):558-561.
- [22] 王丽丽,韩明明.促红细胞生成素联合环孢素 A 治疗老年获得性纯红细胞再生障碍性贫血的疗效及相关机制[J].检验医学与临床,2021,18(10):1462-1464.
- [23] 陈婉淑,张梦露,韩冰.环孢素联合重组人促红细胞生成素治疗慢性再生障碍性贫血的疗效评价[J].中国医学科学院学报,2021,43(5):736-742.
- [24] TOWNSLEY DM, SCHEINBERG P, WINKLER T. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia [J]. N Engl J Med, 2017, 376(16):1540-1550.
- [25] JANG JH, TOMIYAMA Y, MIYAZAKI K. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/III, multicentre, open-label study [J]. Br J Haematol, 2021, 192(1):190-199.

[26] 顾恪波, 程艳玲, 孙玉雯, 等. 基于“肾藏精、生髓”理论
辨治地中海贫血的思路探析[J]. 中医杂志, 2021, 62
(19): 1690–1693, 1701.

[27] 淳泽, 罗霞, 陈东辉, 等. 八珍汤对血虚模型小鼠造血
调控因子影响的实验研究[J]. 生物医学工程学杂志,
2004, 21(5): 727–731.

Treatment of Aplastic Anemia with the Method of Kidney Nourishing and Blood Engendering and the Method of Qi Boosting and Blood Nourishing Combined with Western Medicine: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Clinical Study

JIANG Peizhen¹, DING Yubin², WANG Wenru¹, WANG Jinhuan³, XU Ruirong⁴, YANG Shulian⁵, WANG Tao⁶, LIU Qifeng⁷, WANG Haixia⁸, SUN Antao⁹, SHEN Jianping¹⁰, XU Yamei¹¹, LI Jianying¹², YAO Yuhong¹³, DING Xiaoqing¹⁴, SHI Zhixin¹⁵, ZHOU Yongming¹⁶, HU Qi¹⁷, SHEN Xiaohui¹⁸, XU Yonggang¹, LIU Feng¹, MA Rou¹, TANG Xudong¹

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangdong Province; 3. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine; 4. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; 5. Langfang Traditional Chinese Medicine Hospital, Hebei Province; 6. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine; 7. Jilin Province People's Hospital; 8. Weifang Medical University Hospital; 9. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 10. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine; 11. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 12. Shijiazhuang Ping'an Hospital, Hebei Province; 13. The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine; 14. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 15. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 16. Yueyang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 17. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine; 18. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore and compare the clinical effect and safety of kidney nourishing and blood engendering method (KNBE), and qi boosting and blood nourishing method (QBBN) in addition to basic western medicine in the treatment of aplastic anemia. **Methods** A prospective, double-blind, randomized placebo-controlled, multicenter study was designed. With a randomized block method, the patients were divided into KNBE group, QBBN group and control group, accepting *Bushen Tianjing Granules* (补肾填精颗粒), *Buyi Qixue Granules* (补益气血颗粒) and placebo (half amount of *Bushen Tianjing Granules*), respectively, in addition to oral cyclosporine A and androgen. All groups were treated for two courses, with 3 months as a course. The blood routine test indicators including white blood cell count (WBC), hemoglobin content (HGB), platelet count (PLT) and neutrophil count (ANC), the blood transfusion, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, quality of life score, and safety indicators were evaluated before and after treatment, and the adverse events were recorded. Follow-up was performed 1 year after treatment and the effect was assessed. **Results** Of the initially included 585 cases, 18 cases were excluded, and 567 cases were analyzed in the full analysis set (FAS) including 184 cases in the KNBE group, 191 cases in the QBBN group and 192 cases in the control group. A total of 75 cases dropped out due to loss to follow-up. The total effective rate of the KNBE group was 86.4%, significantly higher than 78.0% of the QBBN group and 79.2% of the control group ($P < 0.001$). After treatment, the levels of HGB, PLT and WBC in the three groups all increased ($P < 0.05$), and the KNBE group was the highest ($P < 0.05$). The HGB level in the KNBE group was significantly higher than that of QBBN group and control group after treatment and at follow up ($P < 0.05$), and that in the QBBN group was higher than in the control group ($P < 0.05$). The PLT level in the KNBE group was significantly higher than that of the other groups at follow up ($P < 0.001$). The WBC levels in the three groups significantly increased after treatment and at follow up ($P < 0.05$). The ANC level decreased in all three groups after treatment ($P < 0.001$), but at follow up, it increased in KNBE and QBBN group while continuously decreased in the control group ($P < 0.001$). The blood transfusion conditions of all the three groups improved ($P < 0.05$), and the number of participants in need of blood transfusions in the KNBE group was the first to be reduced to zero ($P < 0.05$). The total TCM syndrome score decreased in all three groups, while the scores of quality of life increased ($P < 0.05$). No serious adverse events related to treatment occurred during the observation period. **Conclusion** The combination of KNBE and QBBN with western medicine has definite curative effect and sound safety in treating aplastic anemia, and can effectively reduce TCM syndrome score and improve the quality of life. Moreover, KNBE group has better effect.

Keywords aplastic anemia; integrated Chinese and western medicine; nourishing kidney and engendering blood; boosting qi and nourishing blood; randomized controlled

(收稿日期: 2021-10-13; 修回日期: 2022-02-25)

[编辑: 叶晨]