

儿童慢性特发性血小板减少性紫癜中西医结合治疗进展

高桂平¹ 指导:李学麟²

(1 福建中医学院 2003 级硕士研究生 福州 350004;2 福建省人民医院 福州 350003)

关键词:特发性血小板减少性紫癜;儿童;综述

中图分类号:R 554¹.6

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2006)01- 0090-03

特发性血小板减少性紫癜 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura ITP), 也称为自身免疫性血小板减少性紫癜, 是临床上常见的一种疾病, 临床上分为急性和慢性两大类, 小儿患者以急性型多见, 多呈自限性。约有 20%~25% 发展成为慢性^[1], 其临床表现缓和, 但呈慢性难治性, 而这部分病人长期随访仍有约 50%~60% 可自行缓解^[2]。慢性特发性血小板减少性紫癜 (cITP) 的治疗不能仅看外周血小板数, 而要注重出血症状及出血风险, 如头部创伤或应用阿司匹林, 其颅内出血的发病率较高, 故此类患者应积极治疗^[3]。近年来国内外学者在治疗方法上进行了努力, 取得了较大进步。兹叙述如下:

1 西医治疗

1.1 皮质激素治疗 作为一种免疫性疾病, 皮质激素在慢性 ITP 的治疗中仍作为首选药物, 对于其传统用药方案已为人周知。大多数患者最初对皮质激素有反应, 但常于激素减量时出现病情反复或耐药, 另外其明显的副作用往往使病人中

节作用;(2)副作用少;(3)与西药免疫抑制剂合用有协同作用^[20]。

3.2 未来免疫抑制剂研究与应用的原理 (1)免疫抑制须建立在对免疫应答的理解不断深化的基础上;(2)免疫抑制的最终目的依然是诱导产生和建立供者特异性免疫耐受状态;(3)新型免疫抑制剂在防治 AR/CR 的同时, 需保留宿主对病毒、真菌、肿瘤等抗原的免疫反应功能;(4)未来的免疫抑制剂还应当能抑制由缺血 - 再灌注损伤而激活的炎症反应, 在人体内无毒性, 经济易承担, 对生活质量无负面影响;(5)通过诱导移植组织保护相关基因来减轻移植组织损伤, 可能有助于移植器官的长期存活。

3.3 今后中药抗移植排斥反应的发展趋势 (1)单味多糖向中药复方多糖体系的研究发展;(2)单一免疫系统作用向神经内分泌免疫网络作用的研究发展;(3)单一学科横向联系多种交叉学科, 进行宏观与微观的结合;(4)个体化治疗, 全面收集四诊资料及现代医学检查结果, 进行动态监测, 据此处方、选药、辨证施治;(5)中西医结合, 使中药药理与现代免疫病理及辨证论治有机结合, 联合应用以提高疗效。

由于中药的特殊性, 对它的免疫抑制作用的研究还有许多困难, 而且目前尚处在起步阶段, 需要大量资料积累, 相信随着研究的进一步深入, 中药免疫抑制作用机制及临床应用会得到充分揭示。

参考文献

[1]The Proceeding f XVIII International.Congress of the Transplantation Society[R].Roma,2000
[2]A Transplant Odyssey,The Future is here[R].Istanbul,Turkey,2001
[3]Cohen DJ, LoertscherR, Rubin M,et al.Cyclosporine;a new immunosuppressive agent for organ transplantation [J].Ann Intern Med, 1984,101: 667

断治疗。近年来一些学者为了减少皮质激素副作用, 赞成间歇短程大剂量冲击疗法, 此方法副作用小、花费低且能获得几乎 50% 的有效率, 在儿童难治性 ITP 特别是要行脾切除术前应首先考虑^[4,5]。另外一些研究者经过研究认为这种疗法的完全缓解率仅达 23%, 部分缓解率为 11%, 均不超过自然缓解率^[6,7]。因此这一方法还需要更大样本量研究。

1.2 抗 D 抗体治疗 抗 D 抗体在临床上主要适宜于下列人群^[8,9]:(1)脾未切除者。(2)Rh-D 阳性患者。(3)慢性 ITP 需要维持治疗者, 尤其儿童 ITP。(4)对皮质类固醇激素不敏感, 需要脾切除者, 抗 D 抗体可以延缓或免于脾切除。其作用机制为: 抗 D 抗体覆盖于 Rh-D 阳性红细胞表面, 这些被抗 D 抗体致敏的红细胞与网状内皮系统上 Fc 受体 (FcR) 结合, 阻断了 FcR 与血小板 - 血小板相关抗体结合, 从而使血小板及相关抗体复合物免于被巨噬细胞吞噬。抗 D 抗体的副作用^[3,10-13]: 可导致轻微、暂时的血管外溶血, 持续约 1~2 周后, 自

[4]杨贵贞. 中药免疫学研究的方向[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 5 (19): 259~261
[5]阮幼冰, 武忠弼. 免疫病理学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1992.1
[6]黎介寿, 廖彩仙, 李宁, 等. 雷公藤多甙抑制猪同种异体小肠移植排斥效果研究[J].解放军医学杂志, 1994, 19(4): 255~260
[7]邹小明. 雷公藤内酯醇抗心脏移植排斥反应的实验研究[J]. 第一军医大学学报, 1999, 19 (1): 44~46
[8]李贵仁. 冬虫夏草抗角膜移植排斥反应实验研究的初步报告[J]. 中国中医眼科杂志, 1994, 5(2): 70
[9]孟明. 冬虫夏草提取物的免疫抑制功能[J]. 上海免疫杂志, 1993, 13 (5): 261
[10]赵武述, 李洁, 张玉琴, 等. 山茱萸总甙抑制免疫的体内效应及其对移植心脏存活的延长 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1995, 15 (5): 325~327
[11]唐功耀, 赵武述. 山茱萸对延长大鼠异位心脏移植存活的作用[J]. 中日友好医院学报, 1997, 11(4): 287~290
[12]周亚滨, 李天发, 张烁, 等. 苏木对大鼠同种异位心脏移植颗粒酶 BmRNA 表达的影响[J]. 上海免疫学杂志, 2002, 22(2): 110
[13]侯静波, 于波, 吕航. 苏木水提物抗心脏移植急性排斥反应的实验研究[J]. 中国急救医学, 2002, 22 (3): 125~127
[14]韩克慧. 中药免疫试验研究和临床应用[M]. 北京: 学术期刊出版社, 1988.168
[15]王学. 川芎对抗异品系兔甲状腺组织移植排斥反应的作用[J]. 中华实验外科杂志, 1995, 12 (6): 342
[16]王学. 中药丹参延长小鼠同种移植心肌存活作用的研究[J]. 华西医学, 1994, 4 (3): 345
[17]俞婴敏, 刘英斌. 中药邪胆子在豚鼠异体肌腱移植中抗排斥作用的实验研究[J]. 浙江临床医学, 2000, 2(12): 795~798
[18]李跃青. 肾移植排斥反应的中医治疗[J]. 河南中医, 1996, 16(2): 32
[19]王天保. 五仁醇延长小鼠同种异体心肌组织移植存活期的初步观察[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(1): 33
[20]周翠英. 中药免疫抑制作用的试验研究概况[J]. 山东中医杂志, 1998, 17 (1): 44~47

(收稿日期: 2005-06-17)

然恢复;亦可出现“流感”样症状,超敏反应少见。

1.3 IVIG 治疗 IVIG 现已广泛用于临床,在 ITP 治疗上的作用已取得普遍认同,其疗效可达 83%~88%^[14],大剂量见效快,作用时间长,偶有头痛、背痛、恶心、发热等。IVIG 被认为是一种较安全的产品,但它的价格较昂贵且有传播疾病风险,如丙型肝炎是 IVIG 带来的最大风险。

1.4 α -干扰素治疗 Donato H^[15]等通过对 14 例慢性 ITP 的治疗,其有效率达 82.4%,但大部分为短暂反应,停止治疗后,除 2 例能长期缓解,其余很快恢复治疗前水平,其平均时间约为(44±26)d。因此认为, α -干扰素的治疗仅仅可用于延迟小儿脾切除或者脾切除术前提高血小板数。

1.5 其他药物治疗 慢性 ITP 经过常规激素、IVIG、抗 D 抗体及脾切除术等治疗后仍有约 20%的病人得不到缓解,对这部分病人国外学者也作了大量的治疗尝试,给予了包括免疫抑制药物在内的多种药物治疗,如:环磷酰胺、硫唑嘌呤、长春新碱以及达那唑、秋水仙碱、大剂量维生素 C、血浆置换法等,但效果均不理想,有效率不超过 50%,而完全缓解率则小于 5%^[16]。近来,国外一些学者正尝试一种新的治疗方法,已显示了一定的治疗前景,即用抗 CD₂₀ 抗体 - 利妥昔单抗(Rituximab)治疗经过 2~5 种措施或脾切除失败的慢性难治性 ITP。其机制为:这种抗体可以选择性的破坏 B 细胞,减少或者阻断抗自身血小板抗体的产生,经过 4 周治疗后,B 细胞被耗尽并持续 6 个月,要重新恢复正常约 9~12 月^[17-18]。其副作用有发热、寒战、头晕、恶心等反应,有 1 例发生血小板增多症;1 例治疗前有脾切除,抗 CD₂₀ 单抗治疗后 8 个月发生脑膜炎^[19]。但尚缺乏抗 CD₂₀ 单抗治疗儿童慢性、难治性 ITP 的资料。

1.6 手术治疗 脾切除可减少血小板抗体的产生,消除血小板破坏的主要场所,是治疗慢性 ITP 的有效方法之一,其完全缓解率可达 70%~80%^[20],ITP 有一定的自发缓解率且小于 5 岁切脾后爆发性感染的危险性大,应掌握严格的切脾指征。血小板回升高峰期在术后 1~2 周,但仍有约 20%~30%病人无效或复发,术后复发的原因可能与副脾或代偿性血小板肝脏滞留有关。

2 中医药治疗

时毓民^[21]等应用益气补肾活血法为主治疗 41 例特发性血小板减少性紫癜,结果治愈及恢复率达 73.3%,总有效率 97.6%,治疗后血小板聚集功能恢复至正常。停药后随访疗效巩固。孙浩^[22]认识到本病的证候表现多属脾虚气弱,统摄无权,因而确立了从脾论治的想法,经过反复多次的临床实践,逐步组成了以统血消癥汤(散)为主的方(潞党参、炙黄芪、茯苓、炙黄精、炙甘草、炒谷芽、全当归、熟地黄、生白芍、旱莲草)治疗本病 64 例,取得良好效果。陈捷^[23]运用以芪茜合剂为主的中西医结合方法对 60 例小儿慢性血小板减少性紫癜进行治疗观察。合剂药物组成为:生黄芪、茜草、牡丹皮、生地、当归、仙鹤草、三七、甘草,采用协定处方形式,并设立以氨肽素为主治疗的 42 例作为对照,取得了较为满意的结果。陈梦麟^[24]等用驴胶补血冲剂治疗儿童特发性血小板减少性紫癜 50 例,治愈 30 例(60.0%),恢复 7 例(14.0%),好转 7 例(14.0%),无效 6 例(12.0%),总有效率(88.0%);强的松对照组则为 6 例(30.0%),6 例(30.0%),5 例(15.0%),17 例(85.0%)。2 组治疗结果有显著差异, $P<0.05$ 。结果表明,驴胶

补血冲剂治疗儿童 ITP 具有较好疗效,且不出现激素治疗后的副作用,治愈病例停药后随访疗效巩固。孙升云^[25]等采用中药血得安治疗小儿 ITP,并与西医对照组对比分析,中药组用血得安颗粒剂(基本方:黄芪、党参、当归、阿胶、丹皮、茜草根、侧柏叶等),西药组以泼尼松常规治疗。结果治疗组总有效率 91.7%,对照组 75.0%,中药组明显提高患儿血小板数并降低 PAIg 水平。

综上所述,中外学者对小儿慢性血小板减少性紫癜的治疗做了大量努力,取得了一定成效。中医药在临床效果上体现了其作用持久、疗效稳固的优势。但是尚存在样本量小和机制研究方面的投入过少等不足。所以我们有必要在不断总结大样本经验提高临床疗效的同时加强其机制研究,从而为慢性 ITP 的治疗提供一条稳定、可靠、安全的新途径。

参考文献

- [1]V Blanchette.Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. Blood Reviews,2002,16: 23
- [2]Reid MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidencetreatment,and outcom[J].Arch Dis Child,1995,72: 125
- [3]George JN,Wolf SH,Raskob GE,et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura:A Practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology[J].Blood,1996,88: 3
- [4]Andersen JC.Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy [J]. N Engl J Med,1994,330: 1 560
- [5]Wali YA,Al Lamki Z,Shah W,et al.Pulsed high-dose dexamethasone therapy in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J].Peiatr Hematol Oncol,2002,19(5): 329
- [6]Kuhne T,Freedman J,Semple JW,et al.Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura[J].J Pediatr,1997,130: 17
- [7]Van Riet FA,Wessels G,Hesseling PB.Experience with high dose dexamethasone in the treatment of chronic symptomatic immune thrombocytopenia[J].Eat Aft Med J,1999,76(10): 571
- [8]Bussel JB,Graziano JN,Kimberly RP,et al.Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura:analysis of efficacy, toxicity and mechanism of effect[J].Blood,1991,77(9): 1 884
- [9]Scaradavou A,Woo B,Woloski B,et al.Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura:experience in 272 patients[J]. Blood,1997,89(8): 2 689
- [10]Bussel JB,Graziano JN,Kimberly RP,et al.Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura:analysis of efficacy, toxicity and mechanism of effect[J].Blood,1991,77(9): 1 884
- [11]Scaradavou A,Woo B,Woloski B,et al.Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura:experience in 272 patients[J]. Blood,1997,89(8): 2 689
- [12]Scaradavou A, Bussel JB.Clinical experience with anti-D in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura[J].Semin Hematol, 1998,35: 52
- [13]Andrew M,Adams M,Bamard D,et al. A multicenter study of the thrombocytopenic purpura with anti-D[J]. J Pediatr,1992,20(4): 522
- [14]Blanchette V,Imbach P,Andrew M,et al.Randomised trial of intravenous immunoglobulin G,intravenous anti-D,and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura[J]. Lancet,1994,344(8924): 703
- [15]Donato H, Kohan R,Picon A, et al. Alpha-interferon therapy induces improvement of platelet counts in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. J Pediatr Hematol Oncol,2001,23(9): 598
- [16]George JN,Kojouri K,Perdue JJ,et al.Management of patients with chronic,refractory idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Semin

中西医治疗慢性重症肝炎的临床进展

龚芳华¹ 谢建祥²

(1 南昌大学医学院 2003 级研究生 南昌 330006; 2 江西省人民医院 南昌 330006)

关键词: 慢性重症肝炎; 中西医结合疗法; 综述
中图分类号: R 575.1 文献标识码: A 文献编号: 1671-4040(2006)01-0092-03

慢性重症肝炎是病毒性肝炎中较严重的一种类型。慢性重症肝炎是在慢性肝炎或肝硬化的基础上发生的亚急性肝坏死, 出现重度黄疸、高度腹胀、高度乏力、不同程度的精神神经症状、内毒素血症、凝血酶原时间显著延长、总胆红素不断上升、转氨酶反而下降等特点, 病情进展快, 短期出现肝功能、肾功能衰竭, 病情重, 病死率高, 是目前医学难题之一。

在祖国医学文献中虽然没有慢性重症肝炎的病名记载, 但根据症状, 属于中医的“瘟黄”、“黄疸”、“膨胀”、“血证”、“郁证”、“狂证”等范畴, 记载有它的病因、病机及治法等, 一直指导我们临床治疗。如《内经》中指出“目黄”与“溺黄”为黄疸的主症。《诸病源候论》指出:“黄疸之病此由酒食过度, 脏腑不和, 水谷相并, 热毒所加, 故卒然发黄”。《金匱要略·黄疸病脉证并治第十五》曰:“诸病黄家, 但利其小便”, “黄从小便去也”等。本文将对近十年来中西医治疗慢性重症肝炎的临床进展进行概述。

1 病因病机

现代医学已经从病原学研究确定乙、丙、丁型肝炎病毒是慢性肝炎的主要病因, 发病机制是机体对病毒的免疫应答而导致肝细胞的损害, 肝细胞坏死。而中医对慢性重症肝炎的病因病机还没有统一的认识。有认为主要为“湿热瘀毒”。如张秋云等认为慢重肝的病因病机极为复杂, 为正虚邪实, 正虚为肝、脾、肾阴阳失调, 邪实为湿、毒、瘀、痰^[1]。邹良材认为乙肝的病机可用“湿热瘀毒”来概括, 其中尤以湿邪更为重要^[2]。有认为主要为阳虚湿毒。余万祥认为阳虚湿毒是重要的病理机制^[3]。李本聚认为素体脾虚、湿邪内生是乙型肝炎缠绵难愈的内因, 中医学认为湿为阴邪, 其性重浊黏滞脾主运化水湿, 湿邪侵入人体, 最易伤脾, 致脾失健运、水湿内停、阻遏气机、清阳不升、浊阴不降、三焦气化不利^[4]。也有从卫气营血来分析研究慢性重症肝炎。薛阵瑜认为病毒性肝炎的发生发展, 亦经历由急性到慢性的过程, 甚至病邪可直入心肝营血发生重症肝炎, 即中医之“急黄”重症^[5]。赵春等认为在慢重肝后期, 湿热耗伤阴血, 寒湿损伤脾肾阳气, 尤以脾阳虚为甚, 脾

虚饮食失调, 日积月累则化源不足, 气血两亏, 脏腑功能日衰^[6]。聂广提出“胎毒”病因学说, 这与现代医学研究提出的乙型肝炎病毒性长期携带者母亲, 尤其是 HBeAg 阳性者, 在围产期可通过母婴途径传播乙型病毒性肝炎给胎儿是一致的^[7]。

目前中医理论对慢性重症肝炎的病因病机全国还没有统一的认识, 总结上述观点, 慢性重型肝炎的病因为外感湿热疫毒或是胎毒, 病机关键为正虚邪实, 实邪有“湿热”、“瘀”、“毒”、“痰”, 又以“湿”邪为主, 正虚为肝、脾、肾阴阳失调。慢性重症肝炎的并发症, 肝性脑病的病机多为痰湿蒙窍或热入心包或邪入心肝营血; 出血多为血热妄行或脾不统血; 水肿多为脾失运化, 肾阳不足, 水湿不化; 内毒素血症多为热毒内蕴, 瘀血阻络所致。

2 辨证分型

中医的辨证论治是以病因病机为基础, 由于病因病机没有形成统一理论, 故慢性重症肝炎的辨证论治亦各持所见。陆文烈将慢重肝分为热毒炽盛、热陷心包、痰浊内闭、瘀热互结 4 个证型^[8]。范江勇等分型为热毒炽盛证、热入心包证、痰浊内闭证、瘀血发黄证、寒湿发黄证、肝肾阳衰证^[9]。李红等认为重型肝炎早期多以湿热壅盛或热毒炽盛证多见^[10]。刘坚等人分为湿热蕴结、痰浊中阻、瘀血湿困、瘀热内阻、湿热上蒙清窍等证型^[11]。方亚祥等依照传统的卫气营血辨证, 认为急性重型肝炎初起阶段病在气分, 若疫毒之邪进一步发展, 可入营血、陷心包^[12]。包守斌认为鼓胀分为多型, 其中脾肾阳虚型是因肝脏长期气滞血瘀, 脾脏受损, 运化失调, 清阳不升, 浊阴不降, 延及日久, 损及肾脏。肾阳亏虚, 不能温暖脾土, 脾气受寒, 运化功能更加受损, 出现脾肾阳虚证候^[13]。

根据以上分析研究, 中医辨证分型按黄疸辨证, 分为湿重于热、热重于湿、气血瘀滞、热毒炽盛、寒湿内阻、瘀血湿阻、肝肾阴虚、脾肾阳虚; 按消化道症状辨证, 分为寒湿中阻、肝胃不和; 按腹水辨证, 分为湿热弥漫三焦、阳虚水泛、气血瘀阻证; 按出血辨证, 分为热毒炽盛、脾不统血、气滞血瘀证; 按肝性脑病辨证, 分为热毒入营、湿热上蒙、痰浊内闭、阴阳离脱

Hematol,2000,37: 290

[17]Maloney DG, Grillu-Lopez AJ,White CA,et al.IDECC2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkinis lymphoma [J].Blood,1997,80: 2 188

[18]Stai R,Pagon A,stipa E,et al.Rituximab chimeric anti-cd20 monoclonal antibody treatment for adult with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J].Blood,2001,98: 952

[19]Giagounidis AAN,Anhuf J,Schneider P,et al.Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab:a pilot study [J].Eur J Haematol, 2002,69: 95

[20]Blanchette VS,Kirby MA, Turner C.Role of intravenus immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders [J].Semin Hematol,1992,29(3): 72

[21]时毓民,吴倾众,蔡德培.益气补肾活血法治疗儿童特发性血小板减少性紫癜及血小板聚集功能的变化 [J]. 中西医结合杂志, 1991, 11 (1): 13~16

[22]孙浩.统血消瘀汤(散)治疗小儿慢性紫癜[J].江苏中医, 1997, 18 (7): 3~4

[23]陈捷.芪茜合剂治疗小儿慢性血小板减少性紫癜 60 例[J].中国中医药信息杂志, 2002, 9 (7): 48~49

[24]陈梦麟,娄桃香,伍育成.驴胶补血冲剂治疗儿童特发性血小板减少性紫癜 50 例总结[J].湖南中医杂志, 1997, 13 (6): 18~19

[25]孙升云,朱珊,姚英民,等.血得安治疗小儿特发性血小板减少性紫癜的疗效观察[J].第一军医大学学报,2000,20 (5): 440~441

(收稿日期: 2005-04-29)