

中药联合环孢素治疗再生障碍性贫血疗效分析

王彦丽 王明松 吕鑫

(山东省临沂市沂水中心医院 沂水 276400)

摘要:目的:进一步探索中药联合免疫抑制疗法[环孢素 A(CsA)联合康力龙]治疗再生障碍性贫血(AA)的临床疗效。方法:将 2007 年 4 月~2010 年 4 月在我院确诊并接受治疗的 AA 患者 42 例随机分为对照组(22 例)和治疗组(20 例)。对照组采用免疫抑制治疗方法;治疗组在免疫抑制治疗的基础上加用中药治疗,观察两组治疗方法的疗效。结果:对照组治疗后达到基本治愈者 4 例(18.2%),缓解 3 例(13.6%),明显进步 6 例(27.3%),无效 9 例(40.9%),总有效率 59.1%,观察期间有 4 例患者因严重感染死亡。治疗组治疗后达到基本治愈者 6 例(30.0%),缓解 5 例(25.0%),明显进步 4 例(20.0%),无效 5 例(25.0%),总有效率 75.0%,观察期间有 1 例患者因脑出血死亡。结论:中药联合免疫抑制治疗 AA 效果优于单独免疫抑制疗法($P<0.05$),值得在临床进一步推广。

关键词:再生障碍性贫血;中药;环孢素 A;联合治疗

Abstract:Objective:To analyze the outcome of aplastic anemia received traditional chinese medicine and CsA combined therapy. Methods:The clinical data of 42 patients with aplastic anemia(AA) in our hospital from April 2007 to April 2010.42 Patients were divided into two groups:the control group including 22 patients received CsA therapy only,the treatment group including 20 patients received traditional chinese medicine and CsA combined therapy.Result:The total effective rate of the control group was 59.1%,and 75.0% of the treatment group ($P<0.05$).During the observation,there was 1 patient died of cerebral hemorrhage in the treatment group,and 4 patients died of serious infection in the control group.Conclusion:The outcome of patients received traditional chinese medicine and CsA combined therapy is better than the outcomes of patients who received CsA therapy. So the combined therapy is worth to make more widespread.

Key word:Anemia aplastic;Traditional chinese medicine;CsA;Combined therapy

中图分类号:R 556.5

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2013.01.004

再生障碍性贫血(AA)是由多种原因引起的造血干细胞及造血微环境损伤、免疫机制改变,导致骨髓造血功能衰竭,以全血细胞减少导致贫血、出血和反复感染为主要表现的一组综合征。中医学归属为“虚劳”、“血症”、“血虚”等疾病的范畴,随着诊断分型的明确,免疫抑制治疗和骨髓移植的进展,AA 的 5 年生存率逐步提高。迄今为止,AA 的特异性疗法主要有两种:免疫抑制疗法(IST)及异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。由于 allo-HSCT 受到干细胞供者及经济因素的影响,在临床上推广受到一定限制,尤其是在广大农村地区,因此 IST 就成为治疗 AA 的主要治疗方法。为进一步研究如何提高治疗 AA 的疗效,尤其是提高治疗非重型 AA 的治疗疗效,我们将接受两种不同疗法的 AA 患者的临床资料进行了回顾性分析。现报道如下:

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择 2007 年 4 月~2010 年 4 月在我院就诊的 AA 患者 42 例,其中重型 AA(SAA)3 例,非重量 AA(NSAA)39 例,男 23 例,女 19 例,发病中位年龄 31.2(12~64)岁。随机分为对照组(22 例)和治疗组(20 例),两组患者在发病年龄、性别上差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 所有患者在初诊时均常规行骨髓涂片及骨髓活检检查,部分患者行染色体检查,诊断均根据张之南《血液病诊断及疗效标准》^[1]中再生障碍性贫血的国内诊断标准。

1.3 治疗方法 对照组:单用免疫抑制疗法,其服药方法为 CsA 6~8 mg/(kg·d),分 2 次口服,用药两周监测 CsA 血药浓度,将 CsA 血药浓度控制在 200~400 mg/L,连续用药 3~9 个月,疗效明显者,改为 CsA 2~4 mg/(kg·d)维持治疗;康力龙 2 mg,3 次/d,口服。治疗组:在对照组 IST 治疗的基础上加用中药:(1)肾阳虚型:鹿角胶 15 g、当归 10 g、白术 15 g、茯苓 10 g、黄芪 15 g、菟丝子 15 g、淫羊藿 15 g、巴戟天 15 g、骨碎补 15 g、补骨脂 15 g。(2)肾阴虚型:当归 10 g、黄芪 15 g、女贞子 15 g、旱莲草 15 g、生地 15 g、枸杞子 15 g、黄精 15 g、阿胶 10 g、龟板胶 15 g、何首乌 15 g、山茱萸 15 g、地骨皮 10 g。(3)肾阴阳两虚型:党参 15 g、白术 15 g、巴戟天 15 g、当归 10 g、何首乌 15 g、黄芪 15 g、淫羊藿 15 g、女贞子 15 g、旱莲草 15 g、阿胶 10 g、龟板胶 15 g、熟地黄 15 g、生地 15 g。以上中药每日 2 次,早上空腹及晚上睡前 2 h 服用。中药、西药间隔半小时以上。两组疗程均在 3~9 个月以上。所有患者治疗期间预防性口服保肝药,并且对伴有感染、严重贫血或出血者,酌情应用抗生素,输注红细胞或血小板等支持治疗。当患者 WBC $<1.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$,移住简易无菌层流床并加用重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)100~150 $\mu\text{g/d}$,皮下注射,并注意应用洗必泰漱口液漱口、普济痔疮栓肛塞、紫外线消毒病房等综合治疗措施。

1.4 观察指标 定期复查血常规、复查骨髓、检测

疗效就成为一急需解决的问题。

AA 属中医学的内伤虚损证。病因是：外感六淫邪毒，损伤脉络；饮酒过度，嗜辛辣厚味，损伤脾胃，脾不统血或滋生内热，热灼血络而成瘀；情志过极，火动于内，迫血外溢；烦劳过度，大病久病损及五脏而至虚劳^[7]。在肾主骨生髓、肝藏血理论的指导下，以滋补肝肾、添精补髓为主，双补气血为辅，应用补肾益髓方治疗。根据“阴阳互根”、“孤阴不生”、“独阳不长”的理论，肾阳虚型应以助阳为主稍佐滋阴，肾阴阳两虚应以阴阳互补。根据中药药理研究显示：黄芪、当归、何首乌、枸杞具有促进红细胞生成的作用，黄芪、巴戟天能促进白细胞生成，当归、黄芪对血小板减少的恢复有促进作用，黄芪、巴戟天能提高机体的免疫功能^[8]，鹿角胶具有抗疲劳和增强免疫力的作用。中药联合 CsA 和康力龙治疗 AA 有较好的临床疗效，其有效率显著高于 CsA 和康力龙的联合治疗，基本治愈率和缓解率明显提高，预后得以极大改善。治疗组 20 例患者中 4 例出现不同程度的肝功能损害，经应用保肝药物均可恢复。6 例患者出现消化道反应、色素沉着和牙龈增生、肌肉震颤等，未作特殊处理。本临床观察可以看出，采用中药联合环孢素、康力龙的方法治疗 AA 有较好疗效，中药在治疗中发挥了一定优势，但还需要扩大病例数，其具体作用机理尚需进一步探讨。

CsA 浓度，观察输注红细胞及血小板的用量、次数、间隔时间及患者并发症出现的情况。

1.5 疗效判定 根据张之南《血液病诊断及疗效标准》^[1]中再生障碍性贫血的国内疗效标准。(1)基本治愈：贫血和出血症状消失，血红蛋白达 120 g/L(男)或 110 g/L(女)，白细胞达 $4 \times 10^9/L$ ，血小板达 $100 \times 10^9/L$ ，随访 1 年以上未复发。(2)缓解：贫血和出血症状消失，血红蛋白达 120 g/L(男)或 100 g/L(女)，白细胞达 $3.5 \times 10^9/L$ ，血小板也有一定程度增加，随访 3 个月病情稳定或继续进步。(3)明显进步：贫血和出血症状明显好转，不输血，血红蛋白较治疗前 1 个月内常见值增加 30 g/L，并能维持 3 个月。判定以上三项疗效标准者，均应 3 个月内不输血。(4)无效：经充分治疗后，症状、血象未达到明显进步。

1.6 统计学方法 所得数据应用 SPSS13.0 统计学软件包完成，计数资料构成比或率的比较均采用 χ^2 检验。P<0.05 为有统计学意义。

2 结果

治疗组治疗后达到基本治愈者 6 例 (30.0%)，缓解 5 例 (25.0%)，明显进步 4 例 (20.0%)，无效 5 例 (25.0%)，总有效率 75.0%，观察期间有 1 例患者因脑出血死亡。对照组治疗后达到基本治愈者 4 例 (18.2%)，缓解 3 例 (13.6%)，明显进步 6 例 (27.3%)，无效 9 例 (40.9%)，其中 4 例因严重感染死亡 (18.2%)，总有效率 59.1%。治疗组有效率明显高于对照组，两组比较差异有统计学意义 (P = 0.031)。

3 讨论

AA 是一组慢性疾病，治疗需要长期坚持，随着支持治疗的进步、IST 与异基因造血干细胞移植 (HSCT) 技术的逐渐成熟，AA 患者的生存率、生存质量有了较大的提高。一方面目前已经公认：对于有全相合同胞供者的再生障碍性贫血，HSCT 应作为首选治疗^[2-4]，但不能否认由于受到供者及治疗费用的影响，大部分患者仍选用免疫抑制治疗，采取 IST 保守治疗。另一方面由于 ATG 的高昂费用及 ATG 治疗后的支持力度不够，选择 ATG 免疫抑制治疗的患者仍非常有限，大多数患者，尤其在广大欠发达地区的 AA 患者只能选择 CsA+ 雄激素的免疫抑制治疗。有研究支持，ATG+ CsA 与单用 CsA 者疗效相差并不显著^[9]。雄激素可直接作用于造血干细胞，刺激骨髓造血，二者联用可起到增效作用^[6]。因此怎样提高环孢素 A (CsA) 联合康力龙的治疗

参考文献

- [1]张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].第2版.北京:科学技术出版社,1998.50
- [2]Kobayashi R,Yabe H,Hara J,et al.Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings[J].Br J Haematol,2006,135:693-696
- [3]Locasciulli A,Oneto R,Bcigalupo A,et al.Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EMBT)[J].Haematologica,2007,92:11-18
- [4]Young NS,Calado RT,Scheiberg P.Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia [J]. Blood, 2006,108:2 509-2 519
- [5]Kojima S,Hibi S,Kosaka Y,et al.Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine,and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia[J]. Blood,2000,96:2 049-2 054
- [6]储榆林,张宏茂,吴梓梁,等.再生障碍性贫血的药物治疗[J].中华血液学杂志,1999,20(4):208-210
- [7]从培玮,张茂宏,吴梓梁,等.从中医角度浅论再生障碍性贫血的发病机制及治疗[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(2):62-64
- [8]吕兰薰.中药药理与临床新用[M].西安:陕西人民出版社,2001. 275-287

(收稿日期: 2012-10-19)