

生血合剂治疗骨髓增生异常综合征的临床研究

□ 周永明* 田胜利 黄振翹 周韶虹 许毅 陆嘉惠 胡明辉 朱文伟

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 上海 200437)

摘 要 目的: 评价生血合剂治疗骨髓增生异常综合征 (MDS) 的临床疗效。方法: 82 例低危 MDS 患者随机分为两组: 治疗组 52 例以生血合剂为主辨证治疗; 对照组 30 例用安特尔、维甲酸治疗, 观察临床疗效、中医证候评分、外周血象、骨髓象及细胞因子变化。结果: 生血合剂总有效率 76.92% 明显高于对照组 53.33% ($P < 0.05$), 治疗后患者的外周血象升高、骨髓病态造血改善、IL-2、IFN- γ 、TNF- α 水平下降, IL-3 水平上调, 均有统计学意义。结论: 生血合剂治疗 MDS 疗效良好, 能有效调控细胞因子的释放, 改善骨髓造血功能。

关键词 骨髓增生异常综合征 改良生血合剂 临床研究

骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic syndrome, MDS) 是发生在多潜能造血干细胞阶段的异质性克隆性疾病, 以造血细胞不可逆的数量和质量异常为特点, 临床表现以贫血、感染或出血为特征。MDS 治疗难度高, 部分患者可转化为急性白血病, 至今尚无理

想的治疗方法。我们根据中医理论, 结合临床经验, 采用生血合剂为主辨证治疗 MDS 低危型 52 例, 取得了良好疗效, 现将结果报道如下。

1 临床资料

82 例 MDS 患者均为本院血液专科的住院和门诊病人, 临床上有不同程度的神疲乏力, 头晕心悸, 腰膝酸软, 或有皮肤瘀点瘀斑, 女性病人多有月经量多等症, 均经外周血象、骨髓涂片和活检等确诊, 符合张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[1]; 并根据 WHO 标准^[2]分型, 随机分为两组。治疗组 52 例, 其中男性 28 例, 女性 24 例; 年龄 12 ~ 85 岁, 中位年龄 56 岁; 病程 1 月 ~ 12 年, 平均 6.94 年; 符合难治性贫血 (RA) 型 33 例, 难治性贫血伴环状铁粒幼细

*** 作者简介** 周永明, 男, 主任医师、教授、博士研究生导师、博士后合作导师, 上海市高层次中医临床人才班结业, 入选国家中医药管理局优秀中医临床人才项目研修。现任中华中医药学会内科血液病专业委员会副主任委员兼秘书长、上海市中医药学会血液病专业委员会主任委员、上海市中西医结合学会血液学专业委员会主任委员, 获上海市科学技术进步奖 3 项、国家中医药管理局科学技术进步奖 2 项, 主编《实用中医血液病学》、《中医血液病临床手册》等专著 3 部, 发表学术论文 50 余篇。

胞(RAS)型4例,难治性血细胞减少症伴有多系异常(RCMD)型15例。中医辨证属脾肾阴虚、瘀毒内停者19例,脾肾阳虚、瘀毒内停者22例,阴阳两虚、瘀毒内停者11例。对照组30例,其中男性18例,女性12例,年龄13~78岁,中位年龄54岁;病程2月~11年,平均4.62年;符合RA型19例,RAS型3例,RCMD型8例。中医辨证属脾肾阴虚、瘀毒内停者13例,脾肾阳虚、瘀毒内停者11例,阴阳两虚、血瘀内停者6例。

上述资料两组比较均无显著差异($P>0.05$),具有可比性。另设正常对照组10例为健康献血员,性别、年龄与上述两组相仿。

2 治疗方法

2.1 治疗组 以生血合剂(黄芪、党参、熟地黄、当归、菟丝子、丹参、三七、白花蛇舌草等组成,由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中药制剂中心按2000版药典要求制成含生药量为2g/ml的口服合剂)治疗,每次20ml,每天3次。脾肾阴虚型加用杞菊地黄丸;脾肾阳虚型合用金匮肾气丸;阴阳两虚型加用全鹿丸。

2.2 对照组 治疗用安特尔(安雄)40mg,口服3次;维甲酸10mg,口服3次。

两组疗程均3月以上。RAS型加用维生素B₆,出血明显者加用止血药,感染发热者,暂用抗生素,血红蛋白低于50g/L者,每2周输血200~400ml。治疗期间停用其它刺激造血或抑制免疫等中西药物。

3 观察指标

3.1 临床疗效 参照张之南《血液病诊断及疗效标准》^[1]评价。

3.2 中医证候评分 每月1次,采用《中药新药临床研究指导原则》中有关症状分级量化表进行评分,

无症状积0分,轻度积1分,中度积2分,重度积3分。有关症状主要为紫斑、出血、发热、烦渴、五心烦热、潮热盗汗、神疲乏力、气短、面色异常、唇指青紫、头晕目眩、心悸、失眠、少食、口干、自汗、关节腰腹疼痛、潮赤、便秘或便溏。

3.3 外周血象 每周1~2次,采用东亚-K-1000细胞分析仪测定。

3.4 骨髓象 治疗前后各一次。

3.5 细胞因子检查 采用ELISA方法检测IL-2、sIL-2R、IL-3、 γ -IFN、TNF- α 水平,试剂盒购自上海贝它科技公司,检测方法严格按试剂盒说明书进行。

4 统计方法

采用SPSS10.0统计软件包进行单因素方差分析q检验。

5 治疗结果

5.1 临床疗效 经过3个月以上疗程(平均6月)的治疗,治疗组52例患者中获基本缓解6例,部分缓解14例,进步20例,无效12例,总有效率76.92%。其中RA基本缓解4例,部分缓解10例,进步13例,无效6例;RAS基本缓解、部分缓解、进步、无效各1例;RCMD型基本缓解1例,部分缓解3例,进步6例,无效5例。对照组30例中获基本缓解1例,部分缓解5例,进步10例,无效14例,总有效率为53.33%。其中RA基本缓解1例,部分缓解3例,进步6例,无效9例;RAS部分缓解、进步、无效各1例;RCMD型部分缓解1例,进步3例,无效4例。两组总有效率比较治疗组高于对照组($P<0.05$)。

5.2 症状变化 治疗后82例患者中医证候评分都有不同程度的改善,其中治疗组的中医证候评分改善优于对照组($P<0.01$),并随治疗时间推移证候改善愈加明显,见表1。

表1 两组患者治疗前后中医证候评分变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前(分)	治疗后(分)			
			第一月	第二月	第三月	第六月
治疗组	52	40 ± 12	36 ± 9*	28 ± 7**	23 ± 7***	18 ± 6****
对照组	30	39 ± 11	35 ± 9*	31 ± 8**	27 ± 8**	24 ± 7**

注:治疗前后比较,* $P<0.05$; ** $P<0.01$; 两组间同期比较,★ $P<0.05$; ★★ $P<0.01$

5.3 外周血象变化 两组治疗后大多数患者的外周血象均有明显增加，而以治疗组的增加尤为显著，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后外周血象变化 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	治疗组 (n=52)			对照组 (n=52)		
	治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
WBC($\times 10^9/L$)	2.66 $\pm$ 1.44	3.60 $\pm$ 1.40	<0.05	2.64 $\pm$ 1.16	3.12 $\pm$ 1.26	<0.05
HGB(g/L)	53.60 $\pm$ 14.51	84.86 $\pm$ 26.35	<0.01	54.02 $\pm$ 13.68	72.42 $\pm$ 30.12*	<0.05
PLT($\times 10^9/L$)	34.89 $\pm$ 33.81	60.76 $\pm$ 35.23	<0.01	35.02 $\pm$ 30.14	53.48 $\pm$ 37.16	<0.05

注:两组间比较,*P<0.05

5.4 骨髓象变化 52 例 MDS 患者治疗前骨髓增生活跃 40 例，增生低下 12 例；三系病态造血 31 例，二系病态造血 13 例，一系病态造血 8 例。治疗后骨髓增生活跃 44 例，增生低下 8 例；三系、二系、一系病态造血分别为 12 例、15 例、18 例。治疗前后骨髓增生程度改变无明显差异 (P>0.05)，但病态造血有

显著改善 (P<0.05)。

5.5 细胞因子变化 MDS 患者治疗前 sIL-2R、 γ -IFN、TNF- α 水平明显高于正常人 (P<0.01)，IL-2、IL-3 水平明显低于正常参考值 (P<0.01)，治疗后均有明显改善，详见表 3。

表 3 MDS 患者治疗前后细胞因子变化 ($\bar{x} \pm S$)

项 目	正常组 (n=10)	治疗前 (n=48)	治疗后 (n=48)
IL-2 (pg/ml)	80.49 $\pm$ 7.44	42.4 $\pm$ 21.8 $\Delta\Delta$	79.0 $\pm$ 18.9**
IL-2R (pg/ml)	56.28 $\pm$ 7.02	95.6 $\pm$ 52.4	75.6 $\pm$ 27.7*
IL-3 (ng/ml)	24.38 $\pm$ 5.50	18.61 $\pm$ 5.17 $\Delta\Delta$	26.46 $\pm$ 8.79***
γ -IFN (pg/ml)	18.23 $\pm$ 5.24	30.50 $\pm$ 12.64 $\Delta\Delta$	20.21 $\pm$ 8.07**
a-TNF (pg/ml)	28.08 $\pm$ 10.46	43.07 $\pm$ 10.65 $\Delta\Delta\Delta$	34.06 $\pm$ 12.67**

注：与正常组比较， $\Delta P<0.05$ ， $\Delta\Delta P<0.01$ ， $\Delta\Delta\Delta P<0.001$ ；

6 讨 论

骨髓增生异常综合征隶属于中医学的“虚劳”、“血虚”、“癥积”、“热劳”等范畴。本病起病大多缓慢，病程缠绵，常反复出血，一般多呈全身衰弱状态，病变多属脾肾亏损。血的生成与脾肾两脏的关系最为密切，脾肾两脏之间的功能协调对于生精化血起着重要的作用。若先天禀赋不足，或后天诸因内伤，往往可致脾肾亏虚，脾虚则气血无源，肾虚则精血不足，不仅影响骨髓造血，而且还因血虚阴耗则虚热内生、扰血妄行，气虚阳损则统血无权、血溢脉外，离经之血蓄积体内，久致髓海瘀阻，瘀血不去则新血不生，所谓“虚久必瘀，久病入络”之理。若正气亏虚，脏腑功能失调，毒邪留而不去，毒入骨髓，水枯不能胜火，出现发热；邪毒燔灼，热入营血，血热内盛，耗气伤阴，或血中伏火，伤络动血，则见出血诸

证；毒邪久留，耗损肾精，伤及肾元，肾失主骨生髓功能，髓不生血，精不化血，则为贫血；邪毒久留，伤及肾阴，元阴不足，相火妄动，还可产生阴火，毒火为患可导致造血功能紊乱，从而可转化为白血病。因此脾肾亏虚是导致气血不足、生血障碍的根本原因，瘀毒内停是脾肾亏虚、气血失调的病理反映，对此治疗单用补虚则火热不除、出血不止，邪毒不去、血耗不生，仅用泻火或解毒易伤正气或加重出血，当宜健脾补肾化瘀解毒同用，标本兼治，相辅相成。生血合剂以黄芪、党参、当归、甘草健脾益气生血，熟地、菟丝子等益肾固精生血，配丹参、三七活血祛瘀生新，合白花蛇舌草等清热解毒。全方共凑健脾补肾、化瘀解毒，健脾补肾以扶正固本、填精生血，化瘀解毒以祛瘀生新、清泄邪毒，使气生血长，瘀去邪退，临床取得了良好的疗效，总有效率达 76.92%，明显高于安特尔、维甲酸对照组 53.33%，也未见出

血加重、肝脏损伤等不良反应。

现代医学认为,正常造血的调节有赖于造血刺激因子和造血抑制因子的平衡。IL-3 是髓系前体细胞增殖、存活和分化发育为成熟中性粒细胞、嗜酸粒细胞、单核细胞等所必需的因子^[3]。许多研究表明,MDS 患者造血干、祖细胞生长延迟,对 IL-3 反应降低^[4]。IFN- γ 为抑制性 T 细胞分泌的造血抑制因子。Gibson 等报告 IFN- γ 体外可抑制正常人造血祖细胞 CFU-GM、CFU-GML、BFU-E 形成^[5]。TNF- α 是凋亡相关细胞因子之一,可诱导造血细胞膜上 FAS 蛋白的表达,诱发、启动细胞凋亡过程,多数学者研究显示 MDS 患者外周血 TNF- α 水平明显增高,相关基因过度表达^[6,7]。有研究结果表明 MDS 患者 IL-2 活性下降,认为 IL-2 活性下降会引起 T 细胞减少及 T 细胞亚群的变化和 NK 细胞活性降低,从而导致骨髓成熟障碍和异常髓系增生而致疾病发生并可能向白血病转化^[8,9]。sIL-2R 是膜结合形式 IL-2R α 链的脱落物,可能与膜表面 IL-2R 竞争结合 IL-2,从而形成免疫抑制物,使 IL-2 活性进一步下降。因此 MDS 患者血清 IL-2 活性越低,sIL-2R 活性越高,病情越严重。经生血合剂治疗后,多数患者在贫血症状改善、出血减轻或消失、感染次数减少的同时,外周血象升高、骨髓病态造血显著改善、sIL-2R、IFN- γ 、TNF- α 水平明显下降,IL-2、IL-3 水平明显上调,均有统计学意义,说明生血合剂治疗 MDS 具有良好的疗效,能有效调控细胞因子的释放,解除造血抑制因子对骨髓造血的抑制,改善骨髓微环境,促进骨髓造血功能的恢复,从而使患者的贫血、出血等症状改善,外周血象升高。

参考文献

- [1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第二版. 北京: 科学技术出版社, 1998. 258-267.
- [2] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al eds. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues [M]. World Health Organization Classification of Tumours 3. Lyon, France: IARC Press, 2001. 61-73.
- [3] Saeland S, Caux C, Favre JP, et al. Effects of recombinant human interleukin-3 on CD + 34 - enriched normal hematopoietic progenitors and on myeloblastic leukemia cells [J]. BLOOD, 1988, 72: 1580-1588.
- [4] Merchav S, Wagemaker G, Souro LM, et al. Impaired response of myelodysplastic marrow progenitors to stimulation with recombinant hemo-

poietic growth factors [J]. Leukemia, 1991, 5: 340-346.

[5] Gibson FM, Bagnara M, Ioannidou E, et al. Internation of granulocyte macrophage colony stimulating factor and interleukin3 in human long term bone marrow culture [J]. EXP Hematol, 1992, 20: 235-240.

[6] Maciejewski JP, Ristiano AM, Sloand EM, et al. A pilot study of the recombinant soluble human tumour necrosis factor receptor (p75) - Fc fusion protein with myelodysplastic syndrom. Br Hematol, 2002, 117: 119-126.

[7] Allampallam K, Shetty V, Hussaini S, et al. Measurement of mRNA expression for a variety of cytokines and its receptors in bone marrows of patients with myelodysplastic syndroms [J]. Anticancer Res, 1999, 19: 5323-5328.

[8] Degnan T, Weiselberg L, Schulman P, et al. Dysmyelopoietic syndrom [J]. Current concepts. AM J Med, 1984, 76 (1): 122-128.

[9] Kemdrup G, Hokland P. Natural killer cell - mediated inhibition of bone marrow colony formation (CFU - GM) in refractory anaemia (preleukaemia): evidence for patient-specific cell populations [J]. Br J Haematol. 1988, 69 (4): 457-62.

中医药阔步走向世界 (一)

中医在全球 120 多个国家和地区受“青睐”

我国传统的中医药目前已经传播到世界上 120 多个国家和地区,为当地人民医疗保健服务,赢得了他们的“青睐”。记者从 11 月 11 日召开的第二届中国中医药发展大会上了解到,在英国,约有中医诊所 3000 多家,每年大约有 250 万英国人采用中草药、按摩、针灸等传统的中医疗法,支付医药费用 9000 多万英镑。此外,法国有中医诊所 2600 多家,针灸师 7000 至 9000 人,荷兰有中医诊所 1500 多家,接受过针灸治疗的人数占荷兰总人口的 15% 左右。美国中医针灸医师超过 2 万人,全美有中草药专营公司 400 余家。加拿大每年销售中草药一亿多加元,分布在各大城市的销售点有 500 多个。澳大利亚有中医针灸诊所 2000 多个,每年至少有 280 多万人次接受中医针灸治疗。德国自 1986 年起,每年举办一次“国际中医文献学术会议”;新加坡、马来西亚、泰国、菲律宾、印尼组成的亚细安中医药学术组织,每年举行一次学术会议,轮流在五国召开……中医药学术交流活动在国际上也十分活跃。据不完全统计,国际上至少有 1000 多个中医药机构和民间学术组织,每年有影响的学术活动有几十个。