

中药藤草煎联合激素治疗成人慢性 免疫性血小板减少症临床观察

Clinical observation of therapy with traditional Chinese medicine cane grass decoction and corticosteroid on adult chronic immune thrombocytopenia

尚静雅¹ 李迺¹ 尚淑玲¹ 刘云平¹ 张贺齐¹ 于心洋¹ 赵洪海¹ 王芳¹

[关键词] 原发性免疫性血小板减少症;成人;慢性;藤草煎;激素

Key words primary immune thrombocytopenia;adult;chronic;cane grass decoction;hormone

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.016

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] B

成人免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenic, ITP)是一种免疫介导的血小板减少性疾病,多起病隐匿,呈慢性过程。激素作为一线治疗药物,治疗疗程长,不良反应大,停药后易复发,大约有 80% 的成人患者在减量激素期间病情反复^[1]。最新国际共识报告中利妥昔单抗、阿伦单抗、血小板生成素受体激动剂等多种新型免疫抑制剂已被推荐为治疗 ITP 的二线药物^[2]。国内外也有很多研究报道了单用利妥昔单抗或联合应用地塞米松治疗 ITP,取得满意疗效^[3-4]。然而,利妥昔单抗和阿伦单抗等药物的价格昂贵,不良反应较多,限制了其在临床的广泛应用。近年来,很多学者对治疗 ITP 的常用中药和方剂进行了多方面研究,且中药易于获得,成本低廉,不良反应少,易于为广大群众接受。我们也在在这方面做出了尝试,采用中药藤草煎治疗成人慢性原发性 ITP,取得了满意的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2009-01—2013-06 我院血液科门诊及住院治疗的 153 例慢性原发性 ITP 为研究对象。入选标准:①均符合 2011 年国内原发性 ITP 共识修订诊断标准^[5],分型符合新的国际分型中慢性 ITP 的诊断标准^[6];②年龄在 18~60 岁;③血小板计数(PLT)在 $(10 \sim 30) \times 10^9/L$ ^[5];④ SDS 评分 ≥ 50 分;⑤自愿签署知情同意书。排除标准:①血清尿素氮、肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶和胆红素 $\geq$ 正常值上限的 1.5 倍;②严重心肺功能障碍;③重症 ITP 患者,即 $PLT < 10 \times 10^9/L$,显著的皮肤黏膜多

部位出血和(或)内脏出血的患者。

将 153 例患者随机分为激素治疗组(激素组)、中药治疗组(中药组)、激素联合中药治疗组(联合组),其中激素组 48 例,男 18 例,女 30 例,平均年龄 (34.77 ± 11.68) 岁,平均病程 (32.42 ± 11.75) 个月, $PLT (20.64 \pm 6.65) \times 10^9/L$;中药组 52 例,男 19 例,女 33 例,平均年龄 (35.69 ± 12.15) 岁,平均病程 (30.96 ± 11.27) 个月, $PLT (21.05 \pm 7.09) \times 10^9/L$;联合组 53 例,男 20 例,女 33 例,平均年龄 (35.02 ± 11.53) 岁,平均病程 (31.55 ± 11.61) 个月, $PLT (20.27 \pm 6.83) \times 10^9/L$ 。3 组在年龄、性别、病程、PLT 等方面比较,均差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有患者均未输注血小板,常规给予维生素 C 降低毛细血管通透性,限制活动,避免外伤等对症治疗。同时激素组给予正规糖皮质激素治疗:泼尼松 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 2$ 周,然后每周减量 10 mg 直至停药。中药组给予藤草煎治疗,1 剂/d,每剂 200 ml,2 次/d 口服治疗。藤草煎为自拟中草药汤剂,组成为:雷公藤 9 g,忍冬藤 15 g,茜草 15 g,鹿衔草 15 g,黄芪 50 g,当归 10 g,茯神 20 g,远志 10 g,由本院煎药室统一煎制,连续治疗 3 个月。联合组同时给予糖皮质激素和中药藤草煎治疗,用法与激素组和中药组相同。

1.3 疗效判断标准

疗效判定标准:①完全缓解,治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$,临床无出血症状;②有效,治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$,且至少比基础水平升高 2 倍以上,临床无出血症状;③无效, $PLT < 30 \times 10^9/L$,或升高不足基础水平的 2 倍,或有出血表现^[6]。总有效率 = (完全缓解例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

¹唐山市协和医院血液科(河北唐山,063000)

通信作者:尚静雅, E-mail:johnlee1@126.com

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件处理。计数资料以 % 表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组疗效比较

3 组疗效比较见表 1。

表 1 3 组疗效比较				例(%)
组别	例数	完全缓解	有效	无效
联合组	53	18(34.0)	33(62.3)	2(3.8)
中药组	52	13(25.0)	29(55.8)	10(19.2)
激素组	48	12(25.0)	27(56.2)	9(18.8)

与中药组和激素组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 3 组 PLT 比较

3 组 PLT 比较见表 2。

表 2 3 组 PLT 比较				$\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$
组别	例数	治疗前	治疗后	
联合组	53	23.83 $\pm$ 2.20	111.15 $\pm$ 10.44 ¹⁾²⁾	
中药组	52	25.17 $\pm$ 2.27	76.31 $\pm$ 8.20	
激素组	48	25.54 $\pm$ 2.34	73.27 $\pm$ 9.68	

与本组内治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与中药组和激素组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

ITP 是一种常见的获得性自身免疫性出血性疾病,主要是由于人体内产生抗血小板自身抗体导致网状内皮系统破坏血小板过多,而造成血小板减少^[7]。尽管脾脏切除术是目前为止惟一可能治愈 ITP 的方法^[8],但药物治疗仍然是其主要治疗方法,且慢性 ITP 是治疗的重点和难点。对于慢性 ITP 患者,各种治疗方法包括价格昂贵的新型免疫抑制剂利妥昔单抗等,单独或者与糖皮质激素联合应用,仍有 20% 的患者尚未取得疗效^[2]。而且长期治疗的不良反应、对出血的忧虑和治疗费用的考虑等,对患者生活质量的影响往往高于疾病本身(主要是出血)的影响^[9]。许多临床医师都在不断的临床治疗中努力寻求疗效佳、安全、疗程短、费用低的治疗方案^[10]。

ITP 根据其临床特点,可归属于中医学的“血证”范畴。中医认为脾能统血,脾虚则血热,阴虚而内热,热伤络脉而血溢脉外。我们采用的自拟中药藤草煎,组方严谨,配伍得当,既符合中医辨证论治原则,又注意与现代中药药理学相结合,秉承中医组方的传统理念,继承当归补血汤和归脾汤的组方精义。我们重用黄芪以补气健脾,摄血止血;当归

养血活血;剂量按照 5:1 的配伍比例,符合当归补血汤的理念;配伍应用茯神、远志宁心安神,又体现了归脾汤的组方精义。方中加入雷公藤、忍冬藤二藤清热解毒,鹿衔草、茜草二草,温肾健脾凉血止血。根据中药药理学研究,高浓度的黄芪提取液可以抑制白细胞介素(IL)-2 的诱生^[11]。茯神中所含的茯苓素对小鼠血清抗体及脾细胞抗体产生能力均有显著的抑制作用^[12]。雷公藤对细胞免疫、体液免疫均有明显抑制作用,可减少淋巴因子的产生和抗体的生成,从而使亢进的免疫反应减弱,达到对免疫系统的调节^[13]。另外,很多动物实验和临床研究表明雷公藤可能通过兴奋下丘脑-垂体-肾上腺轴而促进肾上腺皮质功能,以弥补糖皮质激素的相对不足,从而发挥其类皮质激素作用的抗炎效果^[14]。忍冬藤则在抗病毒、抗炎、解热、抗肿瘤、调节免疫机能方面均有一定效果^[15]。茜草为我国传统中药品种,可影响 T 细胞的功能,抑制 T 淋巴细胞的增殖反应及产生 IL-2 的能力,从而起到免疫调节、解热镇痛等作用^[16]。国内大量文献报道,中西医结合治疗血小板减少症,在一定程度上能减少激素、免疫抑制剂等药物的剂量,缩短疗程,同时在激素减量过程中血小板可维持稳定,明显改善患者出血症状^[17]。

本研究发现,接受激素联合藤草煎治疗的成人慢性 ITP 患者,PLT 较单纯应用糖皮质激素和单独应用中药治疗的患者明显改善,且总有效率达 96.2%,具有推广价值。同时,由于我们观察的例数较少,时间较短,工作中仍有很多不足之处。今后,我们将考虑采用口服液或者胶囊等形式调整药物剂型,更便于患者服用,以便延长观察时间,同时增加观察项目,以期取得更充分的临床资料。

参考文献

- [1] 金建刚, 郇小岳, 张维莲, 等. 大剂量地塞米松联合小剂量利妥昔单抗治疗慢性原发性免疫性血小板减少症疗效观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(13): 283—285.
- [2] PROVAN D, STASI R, NEWLAND A C, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2010, 115: 168—186.
- [3] 朱愿超, 王文, 周郁鸿, 等. 标准剂量利妥昔单抗治疗复发难治性原发免疫性血小板减少症的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3): 163—167.
- [4] ZAJA F, BACCARANI M, MAZZA P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2010, 115: 2755—2762.
- [5] 中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊治的专家共识[J]. 中华血液学

- 杂志, 2011, 32(3): 214—216.
- [6] RODEGHIERO F, STASI R, GERNISHEIMER T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children; report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113: 2386—2393.
- [7] ZHOU B, ZHAO H, YANG R C, et al. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 54: 107—116.
- [8] 杨仁池, 周泽平. 脾切除治疗原发性免疫性血小板减少症[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(7): 380—383.
- [9] 杨仁池. 特发性血小板减少性紫癜的药物治疗[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(10): 868—869.
- [10] 时文波. 药物经济学评价方法在临床药学中的应用[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(12): 1141—1142.
- [11] 房宇, 刘尧. 黄芩的免疫调节作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(7): 208—209.
- [12] 吴意红, 彭剑虹, 陈婉荷, 等. 归脾丸对慢性特发性血小板减少性紫癜患者血小板相关抗体影响的研究[J]. 现代中医药, 2011, 31(3): 1—3.
- [13] 黄明来, 马卓. 雷公藤的研究进展[J]. 化学与生物工程, 2012, 29(7): 1—4.
- [14] 章建华, 成立, 王维佳, 等. 五藤汤治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(1): 20—21.
- [15] 鲁思爱. 忍冬藤的化学成分及其药理应用研究进展[J]. 临沂大学学报, 2012, 34(3): 132—134.
- [16] 王晓建, 黄胜阳. 茜草属植物化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(2): 109—112.
- [17] 陈志炉, 周郁鸿. 中医药治疗免疫性血小板减少症临床研究概况[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(4): 304—305.

(收稿日期: 2013-07-28)

血浆置换联合利妥昔单抗治疗特发性血栓性 血小板减少性紫癜 6 例疗效观察

Efficacy of plasmapheresis combined rituximab treatment on idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura

周琛¹ 李东¹ 张凡¹ 李翠萍¹ 环亚红¹ 宋艳智¹ 夏素琴¹ 廖海英¹ 隋雪梅¹ 卢应连¹

[关键词] 特发性血栓性血小板减少性紫癜; 血浆置换; 利妥昔单抗

Key words idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura; plasmapheresis; rituximab

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2014.01.017

[中图分类号] R554.6 [文献标志码] B

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种以微血管性溶血性贫血, 血小板减少性紫癜, 神经系统异常, 伴有不同程度的肾脏损害及发热为主要临床表现的严重的血栓性微血管病。其病因不明, 可能与血管因素、感染及药物过敏等有关; 大部分患者年龄为 10~40 岁, 约 60% 是女性。TTP 患者起病急骤, 病情严重, 2/3 患者在 3 个月内死亡, 少数患者起病较缓慢, 病程可达数月至数年。对于急性 TTP 多采用血浆置换(PE)联合糖皮质激素治疗方法, 大多数患者达到缓解, 但是仍然有 10%~20% 的病死率和 20%~50% 的复发率^[1]。本文回顾性研究我科 2010-06—2012-09 对 6 例急性特发性 TTP 采用 PE 联合利妥昔单抗治疗的疗效观察, 临床资料如下。

1 资料与方法

1.1 资料

6 例患者均为住院患者, 男 2 例, 女 4 例, 其中 5 例患者由外院转入我院治疗, 发病年龄为 29~68 岁, 发病时间为 3~7 d。

诊断标准: ①具备 TTP 临床表现, 如微血管病性溶血性贫血、血小板减少、神经精神症状“三联征”, 或具备“五联征”。临床上需仔细分析病情, 力争早期发现与治疗。②典型的血细胞计数和血生化改变, 贫血、血小板计数(PLT)显著降低, 尤其是外周血涂片中红细胞碎片明显增高; 血清游离血红蛋白(HGB)增高, 血清乳酸脱氢酶(LDH)明显升高。凝血功能检查基本正常。③血浆中 ADAMTS13 活性显著降低, 在特发性 TTP 患者中常检出 ADAMTS13 抑制物。部分患者此项检查正常。④排除溶血尿毒综合征(HUS)、弥散性血管内

¹南京明基医院血液科(南京, 210019)

通信作者: 李东, E-mail: lidongjs@hotmail.com