

慢性再生障碍性贫血的中西医结合治疗进展

黄蓉, 刘凯, 江劲波

(湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙, 410007)

[关键词] 慢性再生障碍性贫血; 中西医结合疗法; 综述, 学术性

[中图分类号] R259.565 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.06.071

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一种因免疫功能异常介导的骨髓造血干/祖细胞缺陷而引起的外周血全血细胞减少的临床综合征^[1]。其临床表现主要为感染、出血和贫血。可分为急性再障(severe aplastic anemia, SAA)和慢性再障(chronic aplastic anemia, CAA),而CAA的发病率为0.60/10万人口。本文现将近年来CAA的中西医结合治疗进展情况综述如下。

1 中医药治疗

中医学虽无慢性再障的相关记载,但根据其临床表现、体征、病程等,可将其归属于“血劳”“髓劳”“血枯”“髓枯”等范畴^[2]。肾主髓藏精,精化血,血为气之母,髓精血气互生,肾精不足,导致生血生气功能下降,从而出现贫血、出血、容易感染等症状,说明补肾是治疗CAA的关键点。孙伟正提倡使用“温肾阳,补肾阴”法治疗CAA,奠定了中医学治疗的方法与理论学说^[3]。周郁鸿在临证中总结出慢性再障以肾阳虚多见,临床治疗效果优于肾阴阳两虚型和肾阴虚型,并在针对其出血、感染等症状时,及时审证求因,立法制方,疗效甚彰^[4]。庄海峰等^[5]通过中西药组的治疗对照,发现补肾法能明显改善贫血症状,提高临床疗效,降低不良反应发生率。梁冰主张“因地制宜”治疗此病,依据南北方地域的差别,气候不一,生活、饮食习惯各异,患病后表现也各有特点等方面来阐明北方从肾、从瘀的论治,岭南从“脾”、从“湿”着手^[6]。黄振翘尤其重视从肝论治,倡导“泻肝清火,寓泻于补”论治慢性再障^[7]。张慧还认为湿邪内阻、瘀血阻滞是使其病情缠绵,反复不愈的主要病理因素,主张在脾肾双补基础上贯穿从“湿”“瘀”论治^[8]。综上所述,慢性再障以补肾法为主线,根据其临床表现可分为肾阴虚证、肾阳虚证、肾阴阳两虚证等三型^[9],其中肾阴虚型治以滋阴益肾、凉血止血;肾阳虚型治以温肾壮阳、益气养血;肾阴阳两虚型治以滋阴壮阳、健脾养血,同时结合调肝健脾、祛瘀化痰之法以治疗本病。

2 西医治疗

对于CAA的临床治疗主要包括雄激素、免疫抑制、造血刺激因子、人脐带血、胚胎制剂及支持治疗等。

2.1 雄激素 雄激素目前仍是治疗慢性再生障碍性贫血的首选药物。诸多研究发现雄激素能够提高体内红细胞的生成水平^[10],Calado RT等^[11]的研究显示,雄激素能通过类

固醇雌激素介导来增加端粒酶的活性进而引起造血细胞增殖,恢复外周血细胞的数量,由此产生临床疗效。临床上,有学者运用雄激素联合CsA治疗再障取得了一定疗效^[12],小剂量雄激素联合中药治疗,也得到了国内众多医学同行的首肯。吴迪炯等^[13]通过临床实验证明雄激素联合补肾的中药治疗该病取得了一定的临床效果。在临床使用雄激素的过程中,(300~600)mg/d的剂量并没有导致女性男性化,也没有引起单克隆性病变,偶发胃肠道出血和肝脏中毒性的出现,都是可逆的^[14]。

2.2 免疫抑制治疗(IST) 临床应用于再障的免疫抑制剂主要有抗淋巴细胞球蛋白(ALG)、抗胸腺球蛋白(ATG)、环孢素(CsA)等。其中ATG作为治疗慢性重型再障的主要药物,通过调节和增强人体细胞免疫功能的作用,促使外周血中的T淋巴细胞成熟,增加T细胞上淋巴因子受体的水平。环孢素属于钙神经蛋白抑制剂,可以选择性抑制免疫应答,防止免疫增强反应的发生,长期应用需监测本品的血药浓度,调节浓度能使其维持在临床能起免疫抑制作用而不致有严重不良反应的范围内。有研究发现,环孢素A联合雄激素和EPO治疗输血依赖型慢性再障安全有效,尤其对纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)效果更佳^[15]。

2.3 造血刺激因子 再障的发病机制与骨髓造血功能衰竭密切相关。在免疫抑制的基础上加用造血刺激因子后可以明显加快再障患者造血机能的恢复。目前临床上常应用的造血刺激因子包括血小板生长因子(TPO)、红细胞生成素(EPO)、粒细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等。Tichelli A等^[16]研究证明,已应用了标准ATG和CsA治疗方案但没有应用粒细胞集落刺激因子治疗的CAA患者,一旦接受粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的联合治疗,4年后将实现更高的总体反应率(77% vs 57%, $P = 0.030$)和较低的复发率(15% vs 42%, $P = 0.010$)。

2.4 支持治疗 1)感染。CAA常容易并发感染,多以上呼吸道感染为主,一般选用头孢类或大环内酯类抗生素。2)输血治疗。血小板 $< 10 \times 10^9/L$,或 $< 10 \times 10^9/L$ 伴发热或其他临床表现者,可以输血小板;骨髓穿刺结果提示无造血功能,血红蛋白在60g/L以下者可以输红细胞维持。3)止血。给予蛇毒凝酶、酚磺乙胺等药物静滴。

3 中西医结合治疗

目前该病仍属于一种治疗难度较大的造血系统疾病,其病程较长、迁延不愈,不仅给患者带去很多痛苦,而且经济负担较大。因此,探讨临床有效的治疗方案具有重要的现实意义。中西医治疗慢性再障的机制方面有很大的区别,但两者联合应用能起到协同作用,不仅能明显提高疗效,也可减轻药物引起的毒副作用,延长患者的生存期,提高慢性再障患者的生活质量。在辨病辨证的基础上,应用中药复方制剂或名家经验方联合雄激素、环孢素 A 等药,已经成为治疗慢性再生障碍性贫血的有效方法。朱旭等^[17]将 48 例该病门诊患者按就诊顺序编号方法随机分为 2 组,每组各 24 例。对照组给予司坦唑醇、环孢菌素 A 治疗;治疗组在对照组的基础上加用补肾活血化浊汤(熟地黄、何首乌各 30g,菟丝子、补骨脂、山慈菇、大贝各 15g,枳实 10g,丹参 30g,三七 5g 等)。1 剂/d。结果:总有效率治疗组为 85.83%,对照组为 66.67%,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且无严重不良反应。李巍等^[18]研究证明,环孢素 A 联合司坦唑醇片加中药补肾益气治疗 CAA 起效快、疗效显著,可提高机体免疫力,临床用药相关不良反应小,比单纯环孢素 A 联合司坦唑醇片的总有效率有明显上升。章俏雷等^[19]报道采用中西医结合方法治疗慢性再障,对照组 20 例以环孢素软胶囊联合安雄、司坦唑醇口服,治疗组在对照组治疗的基础上加用益肾生血方,结果提示 CAA 患者发病与免疫功能异常密切相关,益肾生血方可明显提高该病的治疗效果。章来根等^[20]将 60 例慢性再生障碍性贫血患者随机分 2 组,每组各 30 例,对照组采用环孢素联合安特尔口服治疗,观察组在对照组的基础上加用再障生血片口服治疗,结果:总有效率治疗组为 86.7%,对照组为 70.0%,治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。

4 结 语

CAA 归为难治性血液病之一,目前已知的发病机制主要为造血干/祖细胞缺陷、造血微循环障碍、免疫调节机制破坏等,但其机制较为复杂,必须建立在细胞遗传学、免疫学及分子生物学的发展之上,仍待进一步完善阐明。中医药治疗有着独特的优势,因此从中医发病机制来研究慢性再障的发病也是十分必要的^[21]。中医治疗需辨证明确,以肾虚为本,应补肾为主,但补肾需注意阴阳侧重,“阴中求阳、阳中求阴”,以气滞痰凝瘀血为标,疏肝理气、活血化痰、健脾祛痰治兼证。但如何把现代医学的指标与中医辨证具体相结合,系统性地探测中西医结合治疗慢性再障的疗效机制,实现最佳的治疗效果,降低药物的毒副反应,使慢性再障的患者获得更长的生存期,是我们今后需要探究的新课题。

参考文献

- [1] Shin SH, Lee JW. The optimal immunosuppressive therapy for aplastic anemia[J]. Int J Hematol, 2013, 97(5): 564–572.
- [2] 张宇, 张翔, 周郁鸿, 等. 再生障碍性贫血中医证治思路概述[J]. 中医杂志, 2014, 55(1): 73–75.
- [3] 孙凤, 蒋晓鸥. 国家名老中医孙伟正教授关于再生障碍性贫血的诊疗经验[J]. 光明中医, 2015, 30(3): 475–477.
- [4] 吴迪炯, 周郁鸿. 周郁鸿治疗慢性再生障碍性贫血经验[J]. 中医杂志, 2013, 54(4): 338–340.
- [5] 庄海峰, 陈美玲, 沈建平, 等. 补肾法治疗慢性再生障碍性贫血的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(1): 105–107.
- [6] 李珍, 李达. 梁冰教授因地制宜辨治慢性再生障碍性贫血经验[J]. 中华中医药杂志, 2014, 28(10): 3122–3124.
- [7] 胡明辉, 周韶虹, 许毅, 等. 黄振翘治疗慢性再生障碍性贫血的经验[J]. 中医杂志, 2010, 51(5): 138–139.
- [8] 王雪, 张慧, 吴敏, 等. 张慧从“湿”、“瘀”论治慢性再生障碍性贫血经验浅析[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 56(4): 645–647.
- [9] 储真真, 陈信义, 李娜, 等. 从肾论治慢性再生障碍性贫血[J]. 国际中医中药杂志, 2010, 32(5): 444–445.
- [10] Dart DA, Brooke GN, Sitalumsden A, et al. Reducing prohibitin increases histone acetylation, and promotes androgen independence in prostate tumours by increasing androgen receptor activation by adrenal androgens[J]. Oncogene, 2011, 31(43): 4588–4598.
- [11] Calado RT, Young NS. Telomere maintenance and human bone marrow failure[J]. Blood, 2008, 111(9): 4446.
- [12] Atta EH, Dias DS, Marra VL, et al. Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study[J]. Annals of Hematology, 2010, 89(9): 851.
- [13] 吴迪炯, 周郁鸿, 沈一平. 慢性再生障碍性贫血中医认识及优势进展[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(3): 501.
- [14] Nannan P, Xianlin D, Ming J, et al. Reconstitution and clinical significance of T cell subsets in the early stage after related HLA-mismatched peripheral blood hematopoietic SCT without T-cell depletion in vitro[J]. International Journal of Clinical & Experimental Pathology, 2015, 8(8): 8892–8901.
- [15] 程家凤, 王晓培, 刘燕, 等. 环孢素 A 联合治疗再生障碍性贫血[J]. 中华全科医学, 2008, 6(8): 792–793.
- [16] Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[C]//Asymptotic analysis and the numerical solution of partial differential equations. MDeKker, 2011: R2283–R2287.
- [17] 朱旭, 刘宝文. 补肾活血化浊汤联合西药治疗慢性再生障碍性贫血随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(5): 95–97.
- [18] 李巍, 秦兰. 环孢素 A 联合司坦唑醇片加中药补肾益气为主治疗慢性再生障碍性贫血的临床效果研究[J]. 中国医药指南, 2014, 11(20): 89–90.
- [19] 章俏雷, 方炳木, 曲志刚, 等. “益肾生血方”联合西药治疗慢性再生障碍性贫血患者血清 IFN- γ 、IL-4 和 T 细胞亚群的变化[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 40–42.
- [20] 童来根, 吴文忠, 周志刚, 等. 再障生血片联合雄激素及环孢素治疗慢性再生障碍性贫血 30 例效果观察[J]. 交通医学, 2015, 29(2): 167–168.
- [21] 张彦丽, 成玉斌, 杜欣, 等. 中医药治疗再生障碍性贫血文献分析[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(5): 990–992.

(收稿日期: 2018-05-02)