

引用:张薇薇. 凉血散血方联合醋酸泼尼松片治疗特发性血小板减少性紫癜 35 例总结[J]. 湖南中医杂志,2021,37(7): 8-11.

凉血散血方联合醋酸泼尼松片 治疗特发性血小板减少性紫癜 35 例总结

张薇薇

(湖南省人民医院,湖南 长沙,410005)

[摘要] 目的:观察凉血散血方联合醋酸泼尼松片治疗特发性血小板减少性紫癜(ITP)的疗效。方法:将 78 例 ITP 患者随机分为治疗组和对照组,每组各 39 例,最终完成研究 57 例,其中治疗组 35 例,对照组 22 例。对照组采用醋酸泼尼松片治疗,治疗组在对照组的基础上加用凉血散血方治疗。比较 2 组临床疗效、治疗前后血小板计数、血小板相关免疫球蛋白(PAIgA、PAIgM、PAIgG)水平、外周血单核细胞共刺激分子 CD40、CD40L、OX40、OX40L mRNA 表达水平及不良反应发生情况。结果:总有效率治疗组为 88.57%(31/35),明显高于对照组的 68.18%(15/22),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,2 组血小板计数均升高,且治疗组升高幅度较对照组大,差异均有统计学意义($P<0.05$);2 组 PAIgA、PAIgM、PAIgG 水平均降低,且治疗组 PAIgA、PAIgM 较对照组下降幅度大,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组 CD40、CD40L、OX40、OX40L mRNA 表达低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不良反应发生率治疗组为 8.58%(3/35),对照组为 18.18%(4/22),2 组差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:凉血散血方联合醋酸泼尼松片治疗 ITP 临床疗效确切,毒副作用小,能够有效降低患者血小板相关抗体,改善机体免疫功能,同时能抑制外周血单核细胞共刺激分子的表达。

[关键词] 特发性血小板减少性紫癜;中西医结合疗法;凉血散血方;醋酸泼尼松片

[中图分类号]R275.982.9 **[文献标识码]**A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.07.003

Clinical effect of Liangxue Sanxue prescription combined with prednisone acetate tablets in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: An analysis of 35 cases

ZHANG Weiwei

(Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Liangxue Sanxue prescription combined with prednisone acetate tablets in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Methods: A total of 78 patients with ITP were randomly divided into treatment group and control group, with 39 patients in each group, and finally 57 patients completed the treatment, with 35 patients in the treatment group and 22 in the control group. The patients in the control group were given prednisone acetate tablets, and those in the treatment group were given Liangxue Sanxue prescription in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of clinical outcome, platelet count, platelet-associated immunoglobulins (PAIgA, PAIgM, and PAIgG), mRNA expression level of costimulatory molecules (CD40, CD40L, OX40 and OX40L) in peripheral blood mononuclear cells, and adverse reactions. Results: The treatment group had a significantly higher overall response rate than the control group [88.57% (31/35) vs 68.18% (15/22), $P<0.05$]. After treatment, both groups had a significant increase in platelet count, and the treatment group had a significantly greater increase than the control group ($P<0.05$); both groups had significant reductions in the levels of PAIgA, PAIgM, and PAIgG, and the treatment group had significantly greater reductions in PAIgA and PAIgM than the control group ($P<0.05$); the treatment group had significantly lower mRNA expression levels of CD40, CD40L, OX40 and OX40L than the control group ($P<0.05$). There was a significant difference in the incidence rate of adverse events between the treatment group and the control group [8.58% (3/35) vs 18.18% (4/22), $P<0.05$]. Conclusion: Liangxue Sanxue prescription com-

基金项目:湖南省中医药科研计划项目(2015157)

作者简介:张薇薇,女,副主任医师,研究方向:肿瘤学

bined with prednisone acetate tablets has a marked clinical effect in the treatment of ITP, with little toxic and side effects, and can effectively reduce platelet-associated antibodies, improve immune function, and inhibit the expression of costimulatory molecules in peripheral blood mononuclear cells.

[**Keywords**] idiopathic thrombocytopenic purpura; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; Liangxue Sanxue prescription; prednisone acetate tablets

特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 是一种自身免疫性疾病,其特征是血小板计数减少和出血的风险增加。ITP 的诊断依赖于临床特征和实验室检查,典型临床特征是皮肤瘀斑,最重要的诊断标准是外周血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 。西医主要采用药物如丙种球蛋白、糖皮质激素、免疫抑制剂治疗及脾切除等方法,存在疗效维持时间短、毒副作用大、费用昂贵等问题。中医治疗慢性 ITP 临床止血效果好,毒副作用小,但起效较慢,反应时间长。据报道,凉血散血方对于 ITP 有一定疗效,其作用机制可能与下调共刺激分子 CD40L 水平有关^[1-2]。本研究采用凉血散血方联合糖皮质激素(醋酸泼尼松片)治疗 ITP,疗效颇佳,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 将 2018 至 2020 年于我院就诊的 78 例 ITP 初诊患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组各 39 例。其中部分患者随访失联或未及时留取标本退出研究,最终 57 例完成研究。治疗组 35 例中,男 15 例,女 20 例;平均年龄 (43.22 ± 7.42) 岁。对照组 22 例中,男 9 例,女 13 例;平均年龄 (43.31 ± 8.24) 岁。2 组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。该研究已通过我院医学伦理委员会批准同意。

1.2 诊断标准 参照《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[3] 中的相关标准拟定。1) 至少 2 次化验血小板计数减少,血细胞形态无异常;2) 体检脾脏一般不增大;3) 骨髓检查巨噬细胞数量正常或增多,有成熟障碍;4) 经检查排除其他疾病所引起的血小板减少。

1.3 纳入标准 1) 符合上述诊断标准;2) 年龄 22~82 岁;3) 意识清楚且愿意配合治疗,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 由其他类型疾病引起;2) 合并有高血脂症、糖尿病、高血压病;3) 处于妊娠或哺乳期的妇女;4) 合并心、肝、肾等其他器官严重病变;5) 资料不全,无法判定疗效。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予醋酸泼尼松片治疗。醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号:国药准字 H33021207,规格:5 mg/片)常规剂量 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分次或顿服,6 周后逐渐减量,最后 5 mg 维持 2 周再停药。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用凉血散血方治疗。方药组成:水牛角 30 g,生地黄 30 g,茯苓 10 g,牡丹皮 10 g,赤芍 5 g,仙鹤草 40 g,石斛 10 g,麦冬 10 g,甘草 3 g,黄芪 30 g。中药由我院制剂室煎药机煎取,每剂煎制成 2 袋,150 ml/袋。口服,1 袋/次,2 次/d。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1) 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)于治疗前后检测患者外周血浆血小板相关免疫球蛋白(PAIg)中的 PAIgA、PAIgM、PAIgG 水平。新鲜外周全血标本取自 ITP 患者,通过 1800 r/min 离心 10 min 分离血浆,在 -80°C 下储存直至使用。用等体积的 PBS 稀释剩余的血液成分,随后加入 Ficoll-Hypaque(CLS020, CEDARLANE, 荷兰) 5 ml, 400 r/min 离心 20 min,白色液体层即为外周单核细胞,吸取白色液体层转入无酶离心管中。根据试剂商提供的试验步骤,用定量人酶联免疫试剂盒(由武汉华美生物提供)检测 PAIgA、PAIgM、PAIgG 水平。2) 采用聚合酶链式反应(PCR)检测外周单核细胞 OX40、OX40L、CD40、CD40L 的 mRNA 表达水平。根据试剂盒步骤,采用 RNA-easy™ ISolation 提取总 RNA。再按照逆转录试剂盒操作说明合成 cDNA。PCR 反应在 BIORAD 分析系统上使用 ChamQ™ Universal SYBR Supermix 进行。扩增条件如下:预变性(95°C , 30 s),40 次循环,变性(95°C , 30 s),退火和延伸(60°C , 30 s)。总 RNA 提取及 PCR 试剂盒购于南京诺唯赞生物有限公司,引物序列均由上海生工生物公司合成,靶基因的相对表达水平表示为 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$,每个样本设置 4 个复孔。3) 不良反应。

3.2 疗效标准 参照《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[3] 中

有关标准判定。完全反应:治疗后血小板数量 $\geq 100 \times 10^9/L$,且没有出血症状;有效:治疗后血小板数量 $\geq 30 \times 10^9/L$,但 $< 100 \times 10^9/L$,并且至少比基础血小板数量增加2倍,且没有出血症状;无效:治疗后血小板数量 $< 30 \times 10^9/L$,或者血小板增加不到基础值的2倍,或者有出血。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组综合疗效比较 总有效率治疗组为 88.57%,高于对照组的 68.18%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表1)

表1 2组综合疗效比较[例(%)]

组别	例数	完全反应	有效	无效	总有效
治疗组	35	5(14.29)	26(74.28)	4(11.43)	31(88.57) ^a
对照组	22	3(13.63)	12(54.55)	7(31.82)	15(68.18)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组治疗前后血小板计数及血小板相关抗体比较 治疗前,2组血小板计数、PAIgA、PAIgM、PAIgG比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组血小板计数均升高,但治疗组升高幅度更大;2组 PAIgA、PAIgM、PAIgG 均下降,且治疗组 PAIgA、PAIgM 下降幅度更大,差异均有统计学意义。(见表2)

表2 2组治疗前后血小板计数及血小板相关抗体比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	血小板相关抗体(lg/plt)		
				PAIgA	PAIgM	PAIgG
治疗组	35	治疗前	26.45 \pm 6.42	4.75 \pm 2.34	9.76 \pm 1.56	7.64 \pm 4.32
		治疗后	86.34 \pm 4.43 ^{ab}	1.94 \pm 0.45 ^{ab}	4.73 \pm 1.35 ^{ab}	2.13 \pm 1.04 ^a
对照组	22	治疗前	20.38 \pm 3.86	6.93 \pm 1.23	9.34 \pm 3.97	6.23 \pm 1.78
		治疗后	50.34 \pm 10.24 ^a	4.81 \pm 1.89 ^a	6.19 \pm 1.43 ^a	2.84 \pm 1.63 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.4.3 2组外周血单核细胞 CD40、CD40L、OX40、OX40L 的 mRNA 表达水平比较 与对照组相比,治疗组 CD40、CD40L、OX40、OX40L 的 mRNA 表达水平平均更低,其中 CD40、CD40L、OX40 的 mRNA 表达水平组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(见表3)

3.4.4 2组不良反应发生情况比较 不良反应发生率治疗组为 8.58%,低于对照组的 18.20%,组间

比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经积极对症处理后,不良反应均得以缓解。(见表4)

表3 2组外周血单核细胞 CD40、CD40L、OX40、OX40L 的 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD40 mRNA	CD40L mRNA	OX40 mRNA	OX40L mRNA
治疗组	35	0.37 \pm 0.18 ^a	0.60 \pm 0.23 ^a	0.51 \pm 0.19 ^a	0.78 \pm 0.21
对照组	22	1.00 \pm 0.14	1.00 \pm 0.43	1.00 \pm 0.37	1.00 \pm 0.43

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 2组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	胃肠道反应	头晕	发热	肌肉疼痛	肝功能异常	总发生
治疗组	35	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	0	0	3(8.58) ^a
对照组	22	1(4.54)	0	1(4.54)	1(4.54)	1(4.54)	4(18.18)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

4 讨论

ITP 是因一组免疫介导的血小板过度破坏所致的出血性疾病,严重者可能出现便血、尿血、咳血等症状,而颅内出血将直接危及生命。研究已证实,ITP 患者体内存在 T、B 淋巴细胞的异常活化和 B 淋巴细胞依赖 Th 细胞辅助而产生自身抗血小板抗体^[4]。ITP 发病时 CD40L 也可表达于血小板表面,血小板表面 CD40L 及其信使 RNA 在巨噬细胞上高表达,在体外将自体活化血小板与 ITP 患者的外周血 B 淋巴细胞共同培养,检测出(抗 P11b/IIIa)抗体产生,提示 CD40L 可诱导血小板抗体产生^[4-5]。本研究结果表明,凉血散血方能抑制 ITP 患者 CD40/CD40L 水平,与张旻昱的报道一致^[2]。OX40 (CD134)也称为肿瘤坏死因子受体超家族成员 4 (TNFRSF4),主要在包括 CD4 和 CD8 细胞在内的活化 T 细胞上表达,在自然杀伤细胞(NK)和天然杀伤 T 细胞,OX40/OX40L 可能影响抗血小板自身抗体的产生,这些抗体通过损害或抑制血小板的产生来降低血小板数量^[6-8]。ITP 患者的血浆 OX40、OX40L 水平显著高于健康人,并且在抗血小板自身抗体阳性的患者中更高^[9]。凉血散血方与糖皮质激素联合治疗 ITP 的作用机制可能与其可抑制 CD40、CD40L、OX40 的 mRNA 表达水平相关。

热毒伤络、火盛动血或脾肾不足、气虚血瘀而致出血或血瘀、火伤血络、瘀血内阻是 ITP 的主要病机^[10]。清代叶天士提出“凉血散血”的概念:“入血犹恐耗血动血,直须凉血散血,宜用生地、丹皮、赤芍、阿胶之类”。凉血散血方系在犀角地黄汤的基础上加减,具有凉血散血、益气养阴之功效,在临床治疗过程中取得了较好的疗效^[2]。ITP 的病因一

般分为内因和外因,外因多为邪热熏蒸,湿浊留恋,热毒炽盛,内因多为脾肾不足,气血亏虚,阴阳两虚,瘀血内停。在ITP中使用凉血散血法来源于温病学血分证的治法,而温病学的血分证多为邪热炽盛,热盛动血,故以清解邪热为主。犀角地黄汤由水牛角、生地黄、赤芍、牡丹皮四味药物组成,具清热解毒、凉血散瘀功效,主治热入营血之证,后世医家常以此方加减治疗血分病证。方中水牛角凉血定惊、清热解毒,为君药;臣药为苦寒之地地黄,具有清热生津、滋阴养血之功,助水牛角清热凉血,又能止血;其活性成分具有糖皮质激素样作用^[11];赤芍、丹皮清热凉血,活血化瘀,既能增活血之功,又可防留瘀之弊,共为佐药。所加药物中,黄芪味甘,性微温,既能补气生血,又可补气以摄血,为补中益气之要药。现代药理研究表明,黄芪中的主要有效成分黄芪多糖具有免疫调节作用^[12];仙鹤草补虚止血,助生地黄、黄芪补虚扶正;茯苓健脾益气;石斛、麦冬清热生津,滋阴养胃。因ITP可能有严重的出血倾向,故活血化瘀法使用应有度,以防加重出血。本研究结果显示,凉血散血方联合醋酸泼尼松片治疗ITP可提高患者的临床疗效,相对于对照组,治疗组可提高ITP患者血小板数量,降低PAIgA、PAIgM水平,并且可降低外周单核细胞共刺激分子CD40、CD40L、OX40的水平,表明凉血散血法联合糖皮质激素疗效优于单纯使用糖皮质激素,两者可能具有协同作用,在今后的治疗中可减少患者糖皮质激素的用量。

综上所述,凉血散血方联合糖皮质激素治疗能够有效降低ITP患者血小板相关抗体,改善机体免疫功能,同时能抑制CD40、CD40L、OX40共刺激分子信号激活引起的免疫失衡,其临床疗效确切,可作为优选治疗方案。但本研究尚存在不足之处,如入选患者均为初诊患者,少数患者病情较重,故未设置单纯凉血散血方治疗组进行对比研究,其次是部分患者随访失联,病例数较少且样本的选择可能存在一定偏倚,后期需要大样本、多中心的长期研究,以进一步证实其疗效。

参考文献

- [1] 朱翔. 刘永年教授应用凉血散血法治疗免疫性血小板减少症的经验[J]. 中国中医急症, 2015, 24(10): 1763-1765.
- [2] 张旻昱, 彭素娟, 蒋文明, 等. 凉血散血方对免疫性血小板减少症模型小鼠CD40L表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(11): 32-35.

- [3] 秦平, 侯明. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.
- [4] GUO Y, QU W, WANG YH, et al. Influence of Costimulatory Signaling Molecules on Immune Functions of B Lymphocytes in Patients with Immune Thrombocytopenia[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2016, 24(4): 1110-1115.
- [5] KARNELL JL, RIEDER SA, ETTINGER R, et al. Targeting the CD40-CD40L pathway in autoimmune diseases: Humoral immunity and beyond[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019(141): 92-103.
- [6] CROFT M. Control of immunity by the TNFR-related molecule OX40(CD134)[J]. Annu Rev Immunol, 2010(28): 57-78.
- [7] KINNEAR G, WOOD KJ, FALLAH-ARANI F, et al. A diametric role for OX40 in the response of effector/memory CD4⁺ T cells and regulatory T cells to alloantigen[J]. J Immunol, 2013, 191(3): 1465-1475.
- [8] WEBB GJ, HIRSCHFIELD GM, LANE PJ. OX40, OX40L and Autoimmunity: a Comprehensive Review[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 50(3): 312-320.
- [9] CUI D, LV Y, YUAN X, et al. Increased Expressions of OX40 and OX40 Ligand in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia[J]. J Immunol Res, 2019, 2019(6): 804-806.
- [10] 温成平, 谢志军. 激素不同使用阶段的中医证候诊断和治疗指南[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4536-4540.
- [11] 王梅, 张丽娟, 郭东艳. 生地黄止血作用药效物质基础的初步研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8): 1938-1939.
- [12] 魏瑜, 赵珍, 张传标, 等. 黄芪多糖对系统性红斑狼疮小鼠免疫调节的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(5): 863-867.

(收稿日期: 2020-12-18)

夏至: 护阳养阳防阴伤(一)

起居养生

晚睡早起, 睡好“子午觉” 夏至阳盛, 晚睡早起是顺应阳气生发的起居方式, 而睡好“子午觉”是在此基础上保证睡眠质量、充养气血的睡眠方式。“子时大睡, 午时小憩”。子是指半夜, 即夜间23点到凌晨1时; 午是指正午, 即白天11时到13时。子时是阴气最盛、阳气较弱的时候, “阳气尽则卧”, 以养阳。午时是人体经气“合阳”的时候, 此时阳气最盛, 阴气最弱, “阴气尽则寐”, 此时睡半个小时左右, 可以让五脏六腑以及大脑得到很好的休息。

及时补充水分 夏至时阳气最盛, 虽地面阳热未至最高, 但气温已然炎热, 人体排汗量增多, 体内损失的水分较多。同时, 由于人体新陈代谢速度较快, 消耗的水分也较多, 所以这个时期一定要多喝水, 以迅速补充体内阴液。也可通过多吃水果、蔬菜的方式补充水分, 能清热去火、降温解暑。(http://www.cntcm.com.cn/news.html?aid=174154)