

## 临床研究

## 以补肾中药为主联合抗淋巴细胞球蛋白/抗胸腺细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的预测因素

唐旭东 刘 锋 李 柳 刘 驰 肖海燕 张姗姗 杨秀鹏 王洪志

郭晓青 全日城 胡晓梅 麻 柔

(中国中医科学院西苑医院血液科,北京,100091)

**摘要** 目的:探讨以补肾中药为主联合强烈免疫抑制剂抗淋巴细胞球蛋白/抗胸腺细胞球蛋白(ALG/ATG)的治疗预测因素。方法:选取1992年1月至2016年5月西苑医院血液科病房住院的重型再生障碍性贫血-I型患者151例,以补肾中药治疗为主,联合强烈免疫抑制剂ALG/ATG,并后期辅以环孢霉素A、雄性激素和造血生长因子等治疗重型再生障碍性贫血,观察临床疗效、预计生存率等指标。所有可以评价的140例重型再生障碍性贫血患者均随访1年以上。生存期自用药第1天开始计算,观察结束时间为2016年4月,观察1~276个月,中位观察时间54个月。结果:基本治愈30例(42.3%),缓解11例(15.5%),明显进步18例(25.4%),无效12例(16.9%),总有效率为83.1%。观察结束时整体生存率为83.6%。5年、10年的预计生存率分别为82.8%、80.3%。与疗效相关的15个因素,另外加上系数(常数),构成了预测疗效的4个方程,交叉验证试验显示该方程的疗效预测准确率为83.8%。结论:以补肾中药联合ATG/ALG为主治疗重型再生障碍性贫血可进一步提高有效率,疗效预测方程操作简单,在治疗早期可以进行疗效预测且疗效判别准确率高。

**关键词** 再生障碍性贫血,重型;补肾中药;抗胸腺细胞球蛋白;抗淋巴细胞球蛋白;免疫抑制剂;预测方程;生存率;雄性激素

### Prognostic Factor Analysis of Platelet Count on Nourishing the Kidney Herbs as the Main Regimen Together with ATG/ALG in the Treatment of Severe Aplastic Anemia

Tang Xudong, Liu Feng, Li Liu, Liu Chi, Xiao Haiyan, Zhang Shanshan, Yang Xiupeng, Wang Hongzhi,

Guo Xiaoping, Quan Richeng, Hu Xiaomei, Ma Rou

(Department of Hematology, Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**Abstract Objective:** To analyze the effectiveness and prognostic factors (platelet) of antithymus globulin (ATG)/antilymphocyte globulin (ALG) together with herbs of nourishing the kidney in treatment of severe aplastic anemia (SAA). **Methods:** A total of 151 cases with severe aplastic anemia who received ATG/ALG treatment in our hospital from January 1992 to May 2016 were analyzed retrospectively. They were treated mainly with nourishing herbs and combined with intense immunosuppression-ALG/ATG. And later cyclosporine A, male sex hormone and hemopoietic growth factor were used to treat severe aplastic anemia. Clinical efficacy, estimated survival rate were observed. **Results:** After one year follow up visit of 140 patients, the results showed 30 patients were basically cured (42.3%), 11 relieved (15.5%), 18 significantly improved (25.4%) and 12 invalid (16.9%). The overall effect ratio was 83.1%. The end time of observation was April 2016. The median observation period was 54 months (1-276 months), and the overall survival rate was 83.6% at the end of the observation. The expected survival rates of 5 years and 10 years were 82.8% and 80.3% respectively. Finally, 15 factors related to the efficacy were screened out. In addition, the coefficients (constants) were used to form the 4 equations for predicting the efficacy. The cross validation test showed that the accuracy of the equation was 83.8%. **Conclusion:** Nourishing the kidney Chinese herbs together with ATG/ALG in the treatment of SAA was valid and safe, which could also improve clinical curative effect and longer patients' survival rate. The curative effect prediction equation is simple in operation, easy to popularize in clinic, which can predict the curative effect in the early stage of treatment, and has high accuracy. It is a promising system to predict the effect and evaluate the prognosis.

基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项(201507001-13);国家自然科学基金青年基金(81303127);国家自然科学基金面上项目(81673819);中国博士后科学基金(2014M551002)

作者简介:唐旭东(1979.06—),男,博士后,副主任医师,研究方向:中西医结合血液学,E-mail:tangxudong001@163.com

通信作者:刘锋(1957.12—),男,硕士,主任医师,研究方向:中西医结合血液学,E-mail:liufengdoctor@126.com

**Key Words** Aplastic anemia, Severe; Herbs of nourishing the kidney; Antilymphocyte globulin; Antithymus cell globulin; Intense immunosuppressive agents; Prediction equation; Survival rate; Androgen

中图分类号: R289.5; R552 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.007

重型再生障碍性贫血 (Severe Aplastic Anemia) 是一种起源于造血干细胞的以骨髓造血功能衰竭为主要病理机制的疾病, 以下简称为重型再障。20 世纪 60 年代前, 重型再障的死亡率达 80%~90%, 长期生存率几乎为零。现在认为重型再障的致病机制中, T 淋巴细胞功能异常占有重要地位。当前, 对于无 HLA 相关供者的重型再障患者, 治疗上仍以免疫抑制剂 (Immunosuppressive Therapy, IST) 为主。

在中医学中, 没有重型再障之名, 中国中西医结合会血液学专业委员会在 2004 年, 将重型再障命名为“急髓劳”的病名。自 20 世纪 90 年代初开始, 我科在以补肾中药为主, 联合强烈免疫抑制剂抗胸腺细胞球蛋白 (Antithymocyte Globulin, ATG) 和抗淋巴细胞球蛋白 (Antilymphocyte Globulin, ALG) 治疗重型再障均处于领先水平, 取得了较好的疗效<sup>[1-3]</sup>。本研究总结了我科在 1992 年 1 月至 2016 年 5 月期间治疗重型再障患者的资料, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 1992 年 1 月至 2016 年 5 月在西苑医院血液科病房住院的重型再障患者 (中国临床试验注册中心注册号: ChiCTR-OOC-15006835) 纳入观察 151 例, 全部为重型再障-I 型患者。其中有 11 例不能评价疗效, 其中 6 例在 ATG/ALG 治疗前有严重感染, 治疗后 1 个月内死亡, 5 例患者 ATG/ALG 治疗后立即出院, 随后失访。所以, 实际可随访的有效病例 140 例, 其中男 77 例, 女 63 例, 年龄 8~74 岁, 男性中位年龄 25 岁, 女性中位年龄 31 岁, 确诊至接受 ATG/ALG 治疗时间 1~11 个月, 中位病程 2.5 个月。其中 24 例应用 ALG (抗人 T 细胞猪免疫球蛋白, 武汉生物制品研究所产品), 12 例应用 ATG (马抗人胸腺细胞免疫球蛋白, Genzyme Polyclonals S. A. S 产品), 90 例应用 ATG (兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白, Genzyme Polyclonals S. A. S 产品), 14 例应用 ATG (兔抗人 T 细胞免疫球蛋白, Fresenius Biotech GmbH 产品)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准: 外周血中性粒细胞计数  $< 0.5 \times 10^9/L$ , 血小板计数  $< 20 \times 10^9/L$ , 网织红细胞百分比  $< 1\%$ 。具备上述 3 条中之 2 条, 并具有骨髓增生重度减低, 或虽然增生减低, 但非造血细胞  $> 70\%$ , 可诊为重型再障<sup>[4]</sup>。中医证候诊断标准:

肾阴虚型: 低热, 手足心热, 盗汗, 口渴思饮, 大便干结, 口腔黏膜出血, 齿衄, 鼻衄, 肌衄, 脉细数, 舌质红。肾阳虚型: 心悸、气短, 周身乏力, 面色苍白, 唇舌色淡, 畏寒喜暖, 夜尿多, 大便稀溏, 脉细无力, 舌质淡, 舌体胖, 边有齿痕, 舌苔白<sup>[5]</sup>。

1.3 纳入标准 1) 符合重型再障诊断标准; 2) 符合急髓劳的辨证诊断标准; 3) 年龄 18~74 岁; 4) 无合并心肝肾等重大基础疾病; 5) 随访治疗连续 6 个月以上且签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1) 继发重型再障和重型再障 II 型, 治疗后早期出现严重不良反应; 2) 怀孕或哺乳期妇女; 3) 坚持治疗的随访时间  $< 6$  个月。

1.5 脱落与剔除标准 1) 由于主观或客观原因, 未按规定用药, 或资料不全影响疗效判定者。2) 治疗过程中转为 MDS、AA-PNH 综合征者。3) 治疗过程中出现严重的脏器功能不全, 无法继续观察者。

## 1.6 治疗方法

1.6.1 ATG/ALG 治疗 抗人 T 细胞猪免疫球蛋白 (ALG, 武汉生物制品研究所生产):  $20 \sim 30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ; 静脉滴注; 马抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (hATG, Genzyme Polyclonals S. A. S 产品),  $8.3 \sim 13.4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 静脉滴注; 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (rATG, Genzyme Polyclonals S. A. S 产品),  $2.5 \sim 3.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 静脉滴注; 兔抗人 T 细胞免疫球蛋白 (rATG, Fresenius Biotech GmbH 产品),  $5 \sim 7 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 静脉滴注。先进行过敏试验, 为阴性后, 缓慢静脉滴注, 连用 5~8 d。每次用药前加用地塞米松和盐酸异丙嗪。

1.6.2 辨证治疗 中医辨证以补肾为中心, 主要为肾阴虚型, 以右归丸加减, 主要药物为: 黑桑椹、女贞子、黄精、枸杞子、生地黄、山萸肉、何首乌、菟丝子。辨证加减: 肾阳虚明显者, 加仙茅、肉苁蓉、锁阳、补骨脂、淫羊藿、巴戟天; 有脾虚者, 加太子参、山药、白术; 血虚明显者, 加黄芪、紫河车; 兼有血瘀者, 加丹参、鸡血藤、益母草、川芎; 兼有热毒者, 加土茯苓、蒲公英、金银花、连翘。草药先泡 1 h, 连续煎煮 2 次,  $40 \sim 60 \text{ min}/\text{次}$ , 2 次中药合在一起,  $2 \sim 3 \text{ 次}/\text{d}$ , 口服。连续服用 6 个月为 1 个疗程, 连续 1~2 疗程 (或疗效已达到最理想水平为终末观察指标)。

1.6.3 辅助及支持治疗 所有患者维持治疗均采

用以下治疗:加用环孢菌素 A (Cyclosporin A, CsA) (华北制药股份有限公司,国药准字 H10960009),按 6 mg/(kg·d)总量,2次/d,口服;司坦唑醇(广西南宁百会药业集团有限公司,国药准字 H4520728)6~12 mg/d,或十一酸睾酮胶囊(N. V. Otganon 进口药品注册证号 H20140962)120~240 mg/d,分3次口服,雄性激素在外周血正常后减量并维持3年左右;粒系集落刺激因子(厦门特宝生物工程股份有限公司,国药准字 S19990042)5 μg/(kg·d),当中性粒细胞 > 1 × 10<sup>9</sup>/L 时停用。

1.7 观察指标 1)血常规和网织红细胞,每7天复查1次;2)骨髓细胞形态学,治疗前后各检查1次。

1.8 疗效判定标准 根据1987年第四届全国再生障碍性贫血学术会议制定的疗效标准<sup>[4]</sup>判断临床疗效。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料以平均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验,同组治疗前后均数比较采用配对样本 *t* 检验,采用 Fisher 判别进行检测指标的判别分析和坐标位置的计算。计数资料以率表示,用  $\chi^2$  检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 重型再障经补肾中药联合 ATG/ALG 治疗后 140 例,随访 1 年以上,总有效率为 82.9%。见表 1。

表 1 140 例以补肾中药为主联合 ATG/ALG 治疗重型再障的疗效 [例 (%) ]

疗效	基本治愈	缓解	明显进步	无效	总有效率
例数	37(26.4)	35(25.0)	44(31.4)	24(17.1)	116(83.1)

2.2 重型再障患者治疗后的累积生存率 生存期自用药第 1 天开始计算,观察结束时间为 2016 年 4 月。中位观察期 54 个月(1~276 个月),观察结束时整体生存率为 83.6%。5 年、10 年的预计生存率分别为 82.8%、80.3% (图 1)。

2.3 影响因素与疗效的关系 把患者的治疗情况,性别,年龄,骨髓淋巴细胞比例,中性粒细胞计数,网织红细胞计数及血小板计数等治疗相关因素代入 Fisher 判别分析进行筛选,最终筛选出与疗效相关的 15 个因素,另外加上系数(常数),构成了预测疗效的 4 个方程,分别是痊愈、缓解、进步和无效。见表 2。Fisher 判别分析的交叉验证试验显示该方程的疗效判别正确率是 83.8%,即疗效预测准确率为

83.8%。

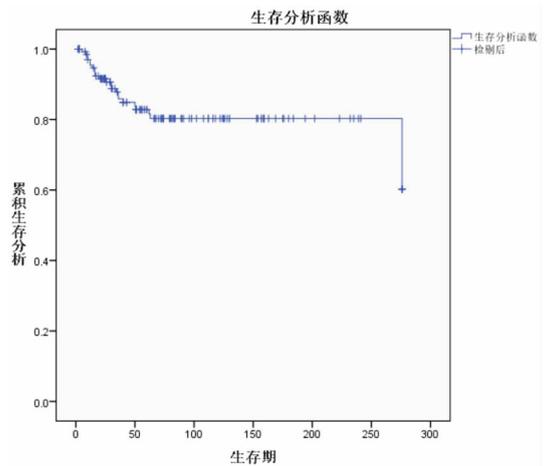


图 1 重型再障患者累积生存率

表 2 Fisher 判别方程的纳入变量及常量

影响因素	痊愈	缓解	进步	无效
性别*	10.343	10.108	8.672	8.365
年龄组别*	0.233	0.155	0.244	0.282
ATG 种类*	3.942	5.032	1.829	2.781
骨髓淋巴细胞比例组别*	16.958	19.753	9.611	16.568
中性粒细胞计数组别*	19.887	18.729	22.214	19.138
血小板计数组别*	9.814	7.957	14.175	14.027
网织红细胞组别*	10.029	9.490	7.628	7.213
骨髓淋巴细胞比例(% ,治疗前)	-0.078	-0.227	0.097	-0.122
中性粒细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗前)	-14.645	-12.580	-15.714	-10.861
血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗前)	-0.307	-0.312	-0.362	-0.361
网织红细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗前)	-777.125	-783.309	-648.239	-571.555
中性粒细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 1 周)	2.873	3.744	1.580	1.158
网织红细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 1 周)	86.691	27.919	94.833	105.374
中性粒细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 2 周)	0.854	0.794	1.340	0.848
网织红细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 2 周)	-434.395	-340.076	-405.429	-424.588
常数(系数)	-62.295	-56.957	-59.096	-59.543

注: \*性别(1 和 2):1 代表男性,2 代表女性;年龄组别(1-4):1 代表 < 20 岁,2 代表 ≥ 20 且 < 40 岁,3 代表 ≥ 40 且 < 60 岁,4 代表 ≥ 60 岁;ATG 种类(1-4):1 代表 ALG,2 代表 hATG,3 代表 rATG FB GmbH,4 代表 rATG GP S. A. S.;骨髓淋巴细胞比例组别(1-3):1 代表 < 40%,2 代表 ≥ 40% 且 < 80%,3 代表 ≥ 80%;中性粒细胞计数组别(1-3):1 代表 < 0.2 × 10<sup>9</sup>/L,2 代表 ≥ 0.2 × 10<sup>9</sup>/L 且 < 0.5 × 10<sup>9</sup>/L,3 代表 ≥ 0.5 × 10<sup>9</sup>/L;血小板计数组(1-3):1 代表 < 10 × 10<sup>9</sup>/L,2 代表 ≥ 10 且 < 20 × 10<sup>9</sup>/L,3 代表 ≥ 20 × 10<sup>9</sup>/L;网织红细胞组别(1-3):1 代表 < 10 × 10<sup>9</sup>/L,2 代表 ≥ 10 且 < 20 × 10<sup>9</sup>/L,3 代表 ≥ 20 × 10<sup>9</sup>/L

2.4 重型再障治疗相关因素 根据 Fisher 判别分析结果中筛选出的疗效影响因素(变量),对具体的患者治疗情况,性别,年龄,骨髓淋巴细胞比例(以 40% 和 80% 分 3 组),中性粒细胞计数,网织红细胞计数及血小板计数等治疗相关因素进行列表。见表 3。

2.5 疗效的领域图 根据 Fisher 判别函数画出了以疗效分布为二维平面的领域图,可以看到预测方程的直观二维表现。如图 2 所示,除了以 4 为代表的无效病例占据左上部的空间,其他区域都是有效病例。具体操作时,先计算患者的具体的坐标位置

(由表 4 的参数具体获得),然后在领域图中根据具体坐标位置可以直观的判断(预测)患者的疗效。

表 3 重型再障治疗相关因素

影响因素	例数(%)	$\bar{x} \pm s$
ATG 种类		
ALG	24(17.1)	-
hATG	12(8.6)	-
rATG FB GmbH	14(10)	-
rATG GP S. A. S	90(64.3)	-
性别		
男	77(55)	-
女	63(45)	-
年龄(岁)		
<20	36(25.7)	14.42 ± 3.36
≥20 且 <40	55(39.3)	26.44 ± 5.17
≥40 且 <60	30(21.4)	48.87 ± 5.36
≥60	19(13.6)	65.32 ± 4.57
骨髓淋巴细胞(% ,治疗前)		
<40	19(13.6)	30.82 ± 7.95
≥40 且 <80	71(50.7)	61.67 ± 10.26
≥80	50(35.7)	87.93 ± 5.62
中性粒细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗前)		
<0.2	44(31.4)	0.07 ± 0.57
≥0.2 且 <0.5	44(31.4)	0.34 ± 0.09
≥0.5	52(37.2)	1.25 ± 0.92
血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗前)		
<10	37(26.4)	5.03 ± 2.86
≥10 且 <20	44(31.4)	14.89 ± 3.24
≥20	59(42.2)	43.39 ± 21.05
网织红细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗前)		
<10	98(70.0)	3.88 ± 2.73
≥10 且 <20	19(13.6)	13.77 ± 3.01
≥20	23(16.4)	43.84 ± 57.63
中性粒细胞计数*(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 1 周)		
<0.2	44(31.4)	0.42 ± 0.41
≥0.2 且 <0.5	44(31.4)	0.84 ± 0.78
≥0.5	52(37.2)	2.43 ± 1.95
网织红细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 2 周)		
<10	98(70.0)	10.78 ± 10.70
≥10 且 <20	19(13.6)	17.84 ± 17.82
≥20	23(16.4)	37.51 ± 36.45
中性粒细胞计数*(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 1 周)		
<0.2	44(31.4)	0.59 ± 0.58
≥0.2 且 <0.5	44(31.4)	1.38 ± 1.37
≥0.5	52(37.2)	2.54 ± 2.53
网织红细胞计数*(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 2 周)		
<10	98(70.0)	9.01 ± 9.00
≥10 且 <20	19(13.6)	23.20 ± 18.98
≥20	23(16.4)	47.23 ± 34.17

注:组内比较,\*P<0.05

### 3 讨论

重型再障是血液系统的一种疾病,表现为骨髓衰竭综合征。重型再障也以贫血、出血、感染为主要表现,实验室检查发现血红蛋白、血小板和中性粒细胞计数减少为特点,而症状和检查结果比非重型再障更严重。对于本病的发病机制,目前主流观点认为其与自身免疫机制密切相关。患者体内的抑制性 T 细胞活化和增殖,进而抑制骨髓造血,是目前公认

的重型再障发病的主要机制<sup>[6]</sup>。

国内现在的重型再障治疗方案,以强烈免疫抑制治疗(Intensive Immunosuppressive Therapy,IST)为一线治疗,其经典药物为 ATG/ALG 和 CsA。ATG/ALG 联合 CsA 的治疗有效率为 40%~80%。中国中医科学院西苑医院血液科自 20 世纪 90 年代开始,在国内首先应用以补肾中药为主联合 ATG/ALG 治疗重型再障的临床实践,目前已经取得了很好的疗效,总有效率达 83.1%(随访 1 年以上),与国外同期报道相比有所提高,说明该方案治疗重型再障具有一定优势。

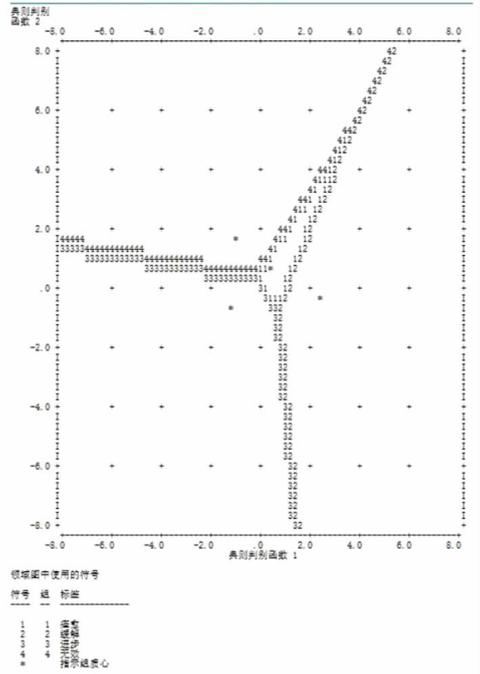


图 2 疗效领域图

表 4 患者的平面坐标参数

变量	横坐标 (X 轴)	纵坐标 (Y 轴)
性别	0.223	0.003
年龄	-0.483	0.372
骨髓淋巴细胞比例(% ,治疗前)	-1.741	-1.575
中性粒细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗前)	0.392	0.997
血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗前)	0.327	0.084
网织红细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗前)	-0.664	0.317
ATG 种类	1.061	0.428
骨髓淋巴细胞比例组别	1.783	1.825
中性粒细胞数组别	-0.685	-0.910
血小板数组别	-1.371	-0.088
网织红细胞数组别	0.456	0.031
中性粒细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 1 周)	1.223	-0.313
网织红细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 1 周)	-0.792	0.377
中性粒细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 2 周)	-0.307	-0.453
网织红细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L,治疗后 2 周)	0.637	-0.615

既往研究表明,以抗胸腺细胞球蛋白(Antithymocyte Globulin, ATG)联合环孢素(CsA)为主的一线治疗方案的有效率可达60%~80%<sup>[7]</sup>,比单药治疗效果好<sup>[8]</sup>。截止到2007年,在欧洲,马ATG(horse, (h) ATG)(Lymphoglobuline, Merieux, Lyon, France)作为一线治疗;兔ATG(rabbit, (r) ATG)(Thymoglobuline, Merieux)是作为hATG治疗失败后的二线药物,有效率在30%~77%<sup>[8-9]</sup>。来自于欧洲骨髓移植中心重型再障工作组的一项历史对照的前瞻性研究提示<sup>[10]</sup>,rATG的最佳反应率为60%,hATG为67%。rATG和hATG的2年总生存率分别是68%和86%( $P=0.009$ )。有3个研究发现,hATG与rATG比较,生存期更长(75%比55%; $P=0.03$ ),血液学反应更好<sup>[11]</sup>。瑞典的一项回顾性研究发现,2种药物的生存率都是70%,rATG和hATG的血液学反应率分别为57.8%和58.5%( $P>0.05$ )。另外的一个研究报道<sup>[12]</sup>,rATG 1年反应率为50%(20例患者),hATG为58%(67例患者)。

IST起效缓慢,而且有部分患者IST治疗效果较差,研究IST有效性的预测指标,就可以早期判断应用IST的患者,提高治疗效率和效果。目前国内外临床缺乏基于以补肾中药为主联合ATG/ALG的预测疗效和评价预后的公认参数和指标,相关研究也有限。国外研究显示,病程较短、年龄轻、骨髓淋巴细胞比例低、中性粒细胞计数( $\geq 0.3 \times 10^9/L$ )及网织红细胞计数( $\geq 23 \times 10^9/L$ )是预后良好指标<sup>[13]</sup>。治疗前重型再障患者外周血中性粒细胞 $> 0.2 \times 10^9/L$ 等可作为重型再障患者有治疗反应的预测指标,新增的感染进一步导致骨髓抑制加重,细菌、病毒等感染可以导致中性粒细胞生存障碍,从而影响预后<sup>[14]</sup>。多参数分析的结果提示治疗前的中性粒细胞数是影响疗效和预后的唯一因素<sup>[15]</sup>。治疗前网织红细胞计数和淋巴细胞计数与IST 6个月的治疗反应明显相关<sup>[16-18]</sup>。IST治疗后,网织红细胞计数 $> 25 \times 10^9/L$ 组的6个月疗效(83%)显著高于网织红细胞计数 $< 25 \times 10^9/L$ 组(41%),网织红细胞计数 $< 10 \times 10^9/L$ 的患者更倾向于较为迟缓获得血液学反应( $P=0.001$ ),提示骨髓残存造血极度减少的重型再障患者对IST的血液学反应率低下。

我们的研究最终筛选出的变量包括性别、年龄、骨髓淋巴细胞比例、中性粒细胞、血小板、网织红细胞、ATG种类等方面,变量获取在重型再障治疗开始后2周就全部完成,也就是说,最快在治疗后2周内,我们就可以通过Fisher判别方程和二维领域图

初步判断治疗是否有效,如果是有效,也会进一步区分疗效程度(痊愈、缓解、进步),准确率可以达到83.8%。因为我们需要的变量比较容易获取,血常规是临床最常用的检测方式和途径,一般单位都可以开展,所以,很容易推广我们的成果,帮助临床医生,通过我们构建的判别方程早期判断重型再障的治疗效果,以便尽早安排后续的治疗或者应对措施。这是非常有意义的。

古代的医籍中并没有再障的专有病名,但是中医经典《黄帝内经》中关于苍白、出血、发热等症状的描述,属于“虚劳”的范畴,“虚”证贯穿疾病过程始终,虚劳的病位在五脏,临床表现,在前期多为气血亏虚,在后期多为肾虚精亏,即所谓“五脏之病,穷必及肾”。所以,再障的发病与肾的关系最为密切,病本在于“肾虚”。以补肾为中心的再障治疗开始于20世纪60年代初,中国中西医结合学会血液学专业委员会在1986年的大连会议上提出分为肾阴虚、肾阳虚和肾阴阳两虚3个分型。国内相关实验研究,证明补肾中药具有促进骨髓造血干/祖细胞的增殖分化、改善造血微环境、促进骨髓造血的恢复、调节机体的免疫功能作用<sup>[18-19]</sup>。本研究选取以补肾中药(生地黄、熟地黄、何首乌、补骨脂、山萸肉、巴戟天、淫羊藿、锁阳、菟丝子)为治疗中心的辨证思路,方中的首乌益精血,补肝肾,重在滋肾养血益精。山萸肉补益肾精,养肝;熟地黄补肾填精;淫羊藿、巴戟天入肝肾经,补肾助阳;菟丝子、锁阳、补骨脂补肾固精;生地黄甘寒质润,又滋阴养液,可防血失阴竭。现代药理研究也表明,补骨脂、巴戟天、何首乌、淫羊藿、熟地黄等补肾中药具有补血温阳的作用。所以,组方配伍也可以现代药理研究成果作为间接参考,同时现代药理研究成果也为效果达到最好提供了可靠保证,这充分体现了补肾为中心在临床治疗重型再障的药理学基础。

总之,以补肾中药联合ATG/ALG为主治疗重型再障的临床实践表明,重型再障的治疗有效率进一步提高,我们得出的疗效预测方程操作简单,涉及的变量易于收集,而且在治疗早期变可以进行疗效预测,临床便于推广,可重复性好,疗效判别准确率高,是非常有希望的作为预测疗效和评价预后的体系。

#### 参考文献

- [1] Tang X, Liu, F, Li L, et al. Antithymocyte globulin/antilymphocyte globulin plus kidney-nourishing Chinese medicinal: effect on severe aplastic anemia[J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(4): 604-608.

- [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(4): 243-246.
- [4] Liu WH, Ren LN, Chen T, et al. Abdominal paracentesis drainage ahead of percutaneous catheter drainage benefits patients attacked by acute pancreatitis with fluid collections: a retrospective clinical cohort study[J]. Crit Care Med, 2015, 43(1): 109-119.
- [5] 肖新李, 徐权胜, 张智明. 中西医结合治疗急性胰腺炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(2): 108-108.
- [6] 徐文卫, 施莉, 韦炜. 中西医结合治疗急性胰腺炎 126 例疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(6): 1127-1128.
- [7] 杜珊, 喻斌. 中西医结合治疗急性胰腺炎 32 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(3): 55-57.
- [8] 刘仰通. 中西医结合治疗急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(21): 23, 25.
- [9] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(3): 236-238.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 226-228.
- [11] Yabe D, Kuwata H, Kaneko M, et al. Use of the Japanese health insurance claims database to assess the risk of acute pancreatitis in patients with diabetes; comparison of DPP-4 inhibitors with other oral antidiabetic drugs[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(4): 430-434.
- [12] Bukowczan J, Warzecha Z, Ceranowicz P, et al. Therapeutic effect of ghrelin in the course of ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(17): 2284-2290.
- [13] 彭志红, 翟长根, 蔡定玉. 中西医结合治疗急性胰腺炎 20 例疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(10): 64-65.
- [14] 孙希良, 吕冠华, 孟秋菊. 中西医结合治疗急性胰腺炎 402 例的临床回顾性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(5): 335-338.
- [15] 郑洋, 于晶晶, 杜鹃, 等. 黄芪注射液对急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(12): 1614-1617.
- [16] 赵红艳. 早期肠内免疫营养对重症急性胰腺炎患者肠道屏障功能的影响[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(10): 919-921, 926.
- [17] 田邦妮, 贺建华, 黄梅. 奥曲肽联合灯盏花素对重症急性胰腺炎患者血液流变学、血清炎症因子的影响及疗效研究[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(17): 38-40.
- [18] 张立海, 王娇, 孙国娟, 等. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者炎症细胞因子水平及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(6): 758-761.
- [19] 李科军, 向正国, 陈旭峰, 等. 早期大剂量乌司他丁联合奥曲肽治疗对重症急性胰腺炎患者炎症因子和 T 淋巴细胞的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7): 929-932.

(2017-09-21 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

## (上接第 817 页)

- [2] Tang XD, Liu F, Li L, et al. Analysis of the prognostic factors of very severe aplastic anemia treated with Chinese Kidney-invigorating drugs in combination with anti-lymphocyte globulin or anti-thymocyte globulin[J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(1): 40-45.
- [3] 唐旭东, 刘锋, 李柳, 等. 补肾中药联合 ATG 或 ALG 治疗重型再生障碍性贫血预后因素分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 250-254.
- [4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[S]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 19-20.
- [5] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.
- [6] Young NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2006: 72-77.
- [7] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2009, 147(1): 43-70.
- [8] Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo 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 (EBMT)[J]. Haematologica, 2007, 92(1): 11-18.
- [9] Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin(r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)[J]. Br J Haematol, 1999, 107(2): 330-334.
- [10] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party[J]. Blood, 2012, 119(23): 5391-5396.
- [11] 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]. Ann Hematol, 2010, 89(9): 851-859.
- [12] Afable MG, Shaik M, Sugimoto Y, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia[J]. Haematologica, 2011, 96(9): 1269-1275.
- [13] Song MK, Chung JS, Joo YD, et al. Is the early cyclosporine A level predictive of the outcome of immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia? [J]. Eur J Haematol, 2009, 83(1): 72-78.
- [14] Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia[J]. Blood, 2003, 101(4): 1236-1242.
- [15] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine[J]. J Pediatr, 2008, 153(6): 814-819.
- [16] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2009, 144(2): 206-216.
- [17] 麻柔, 周霁祥, 郑金福, 等. 慢性再生障碍性贫血患者外周血 T 淋巴细胞亚群改变与中医分型的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(3): 142-144.
- [18] 麻柔, 谢仁敷, 廖军鲜. 成对和单味中药对造血细胞的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 1984, 4(9): 533-535.

(2017-10-25 收稿 责任编辑: 杨觉雄)