

白芍总苷联合中药辨证治疗老年慢性原发性免疫性血小板减少症的临床观察

吴玉霞 袁 忠 白玉盛 黄志惠 费 飞

(新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐, 830000)

摘要 目的:观察白芍总苷联合中药辨证治疗老年慢性原发性免疫性血小板减少症的疗效。方法:63例老年原发性免疫性血小板减少症患者随机分为对照组(30例)及治疗组(33例),对照组应用基础常规治疗及中药辨证施治,治疗组在对照组基础上联合白芍总苷胶囊600 mg,3次/d,口服,疗程均为3个月,观察2组患者临床疗效,治疗前后血小板、出血症状改善及起效时间比较。结果:1)治疗组总有效率81.81%,对照组总有效率60.00%。2组间比较均有统计学意义($P < 0.05$);2)治疗组在提高血小板水平、改善出血症状及起效时间方面均优于对照组($P < 0.05$);3)治疗组中3个不同证型患者疗效比较,气虚失摄型、血热妄行型优于阴虚火旺型($P < 0.05$);4)有8例患者在治疗起始阶段出现腹泻症状,经对症处理后腹泻即止。肝功能、肾功能、电解质等生化指标与心电图及胸部X线片在患者治疗后复查均无异常,无加重甚至减轻原有并发症。结论:白芍总苷联合中辨证治疗老年慢性原发性免疫性血小板减少症提高外周血小板水平,起效时间短,改善出血症状,不良反应小,尤适用于气血不摄型、血热妄行型,具有较好的治疗效果。

关键词 老年慢性原发性免疫性血小板减少症;白芍总苷胶囊;中医辨证治疗

Clinic Research of Total Glucosides of Peony Therapy Combined with Chinese Medicine Syndrome Differentiation on Elderly Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Wu Yuxia, Yuan Zhong, Bai Yusheng, Huang Zhihui, Fei Fei

(The Affiliated Traditional Chinese Medical Hospital to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Total Glucosides of Peony (TGP) combined with Chinese medicine on elderly patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (CITP). **Methods:** Old patients with CITP of 63 cases were randomly divided into two groups: control group (33 cases), treatment group (33 cases). The control group was given traditional treatment combined with Chinese medicine syndrome differentiation while the treatment group was given oral TGP (600 mg per time, 3 times per day) adding to the treatment of the control group. The therapeutic course was 3 months for the two groups. The platelet count level, the bleeding sites were observed before and after treatment as well as the clinical efficacy. **Results:** Firstly, the total effective rate of treatment group was 81.81% and 60.00% of control group, showing significant difference ($P < 0.05$). Secondly, the platelet level, bleeding site, and effective time of the treatment group were all better than those of the control group with significant difference ($P < 0.05$). Thirdly, the total effective rate showed significant difference within three syndromes in the treatment group ($P < 0.05$), syndrome of qi failing to control blood and renetic stirring of blood heat had better improvement than syndrome of yin deficiency and effulgent fire. Fourthly, there were eight patients having symptoms of diarrhea at the beginning of the treatment but recovered after treatment. Related indexes in western medicine showed no abnormalities. Original complications didn't aggravate but even recovered. **Conclusion:** TGP combined with Chinese medicine can improve the level of peripheral blood platelet, shorten the onset time and effectively control bleeding symptoms with little adverse effect, especially for the syndrome of qi failing to control blood and renetic stirring of blood heat.

Key Words Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly people; Total glucosides of peony; Chinese medicine syndrome differentiation treatment

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.09.012

免疫性血小板减少症(Immune Thrombocytopenia, ITP)是一种以出血及血小板减少为特征的自身免疫性疾病。约占临床出血性疾病的30%,其发病机制具有异质性,有研究表明老年患者容易发生严

重出血,而且转变为慢性的可能性大,常常导致迁延不愈^[1]。由于老年患者合并高血压、心脏病及糖尿病等多种疾病比例较高,一线常规治疗方法有加重或诱发这些疾病可能的不良反应,所以在临床工作

中常成为难以处理的棘手问题。目前研究表明 ITP 患者血小板减少的主要机制为血小板免疫性破坏增多,尚存在巨核细胞增生和成熟障碍导致血小板生成减少。白芍总苷(Total Glucosides of Peony, TGP)是一种抗炎免疫调节药,具有有功能和剂量依赖性双向作用,可影响自身免疫性疾病的细胞免疫、体液免疫过程的多个环节^[1],有资料显示其可使自身免疫性疾病所致的血小板减少得以上升,降低合并严重出血的风险^[2]。中医辨证治疗原发性血小板减少症治疗早期即能很快改善出血症状,并且不良反应小的特点,尚有预防复发的优势,但提升血小板需要较长时间。本文主要针对联合白芍总苷联合中药辨证治疗激素无效/复发以及有激素应用禁忌证老年 ITP 进行疗效观察,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 2 月新疆医科大学附属中医中医院血液科住院及门诊患者共 63 例,按将患者随机分为 2 组。治疗组 33 例,男 19 例,女 14 例;年龄 65~83 岁,中位年龄 74 岁;病程 12~34 个月,中位病程 23 个月,有并存疾病患者 24 例(占 72.7%)。对照组 30 例,男 17 例,女 13 例;年龄 63~84 岁,中位年龄 74.5 岁;病程 13~33 个月,中位病程 23 个月。其中有并存疾病患者 19 例(占 69.99%),2 组患者性别、年龄、病程、并存疾病方面比较,均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》中 ITP 诊断标准^[3]和国内外 ITP 研究共识^[4]。

1.2.2 中医诊断标准 参考中华人民共和国国家标准的《中医临床诊疗术语——疾病部分》(GB/T 16751.1—1997)。

1.2.3 证候诊断 参照“国家中医药管理局“十一五”重点专科协作组紫癜病(免疫性血小板减少性紫癜)疾病诊疗方案”。

1.3 纳入标准 1)年龄大于 60 岁,男女不限。2)符合上述 ITP 诊断标准。3)给予标准剂量糖皮质激素治疗或大剂量糖皮质激素冲击疗法疗效判定无效者;激素治疗有效后复发再度治疗无效有脾切禁忌证或不接受切脾治疗者;由于治疗出现严重不良反应或原有并发症加重导致治疗失败。4)有激素应用禁忌者。5)自愿接受白芍总苷联合中药辨证施治者。6)急性期原治疗血小板减少药物(包括丙种球蛋白及重组人血小板生成素)停用后,血小板回落至

20~30×10⁹者。

1.4 排除标准 1)入组前 3 个月内接受可能影响外周血小板计数的治疗;2)入组前 3 个月内接受过其他如利达那唑、环孢素、长春新碱等二线治疗;3)并发严重的心、肝、肾功能不全或合并其他严重疾病;4)对本药有过敏史或不良反应不耐受者;5)处于妊娠期或哺乳期患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 1)对症治疗:去除发病诱因,如合并感染情况者给予相应积极抗感染治疗,有口、鼻或内脏等部位活动性出血,血小板低于 20×10⁹可予以丙种球蛋白冲击治疗或重组人血小板生成素皮下注射,可酌情输注血小板悬液及使用止血药物。2)参照“国家中医药管理局“十一五”重点专科协作组紫癜病(免疫性血小板减少性紫癜)疾病诊疗方案”,患者给予中医辨证治疗:a. 血热妄行型,11 例,症见:发病急,病程较短,发病前或发病时患者发热,皮肤出现紫斑、紫点、瘀斑,或鼻衄、咯血、齿衄,严重者可见尿血、呕血、便血,口干多饮,便秘,溲黄,舌红,苔黄少津,脉数。治以清热解毒,凉血止血,用犀角地黄汤加减:水牛角粉、生地黄、赤芍药、牡丹皮、大青叶、金银花、连翘、紫草、玄参、生甘草。b. 阴虚火旺型,9 例,症见皮肤斑块或斑点,色红或紫红,时重时轻,鼻衄、齿衄或见,伴五心烦热,不寐,潮热,盗汗,舌红绛,少苔,脉细数。治以滋阴降火,凉血止血,用知柏地黄丸或青蒿鳖甲汤合二至丸加减:青蒿、鳖甲、牡丹皮、黄柏、知母、生地黄、山药、山茱萸、泽泻、茯苓、墨旱莲、女贞子。c. 气不摄血型,13 例,症见紫斑色紫暗淡,反复发作,多呈散在性,劳则加重,可伴鼻衄,齿衄,面色苍白或萎黄,纳差,倦怠乏力,心悸,气短,头晕目眩,舌淡,苔白,脉细弱。治以补脾益气,摄血止血,用归脾汤加减,炙黄芪、太子参、当归、白术、阿胶、龙眼肉、酸枣仁、茯苓、炙甘草、大枣、仙鹤草、茜草根。

1.5.2 治疗组 在对照组治疗基础上加服白芍总苷胶囊 600 mg,3 次/d,口服,疗程均为 3 个月。

1.6 观察指标监测

1.6.1 一般资料 包括患者性别、年龄、并发症、治疗前后出血症状(主要是出血部位),治疗起止时间等。

1.6.2 实验室检查 治疗前、治疗期间、治疗后血小板计数,治疗前后肝功,肾功,电解质,心电图,胸片检查。

1.7 疗效标准 参照最新国内外 ITP 研究共

识^[5-6]。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,所有检验均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗 3 个月疗效比较 治疗组总有效率 81.82%,对照组总有效率 60.00%,2 组疗效比较有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。说明白芍总苷联合中药辨证治疗疗效优于单纯中药辨证治疗。

表 1 2 组临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	完全反应	有效	无效	总有效
治疗组	33	12(36.36)	15(45.46)	6(18.18)	81.82%
对照组	30	8(26.67)	10(33.33)	12(40)	60.00%

2.2 2 组治疗前后及 2 组治疗后血小板计数比较 2 组组治疗前血小板计数比较差异无统计学意义,2 组治疗前后及 2 组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗后血小板计数比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组优于对照组。见表 2。

表 2 2 组治疗前后血小板计数变化比较($\times 10^9/L$)($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	33	28.53 $\pm$ 6.27	88.67 $\pm$ 41.25 [△]
对照组	30	30.02 $\pm$ 7.23	65.46 $\pm$ 40.25 [*]

注:与本组治疗前比较^{*} $P < 0.05$,与对照组治疗后比较[△] $P < 0.05$ 。

2.3 2 组治疗前后及 2 组治疗出血情况比较 2 组患者治疗前出血情况比较差异无统计学意义。2 组治疗前后与 2 组治疗后出血情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。对 2 组治疗后出血情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明治疗组在改善出血方面优于对照组,见表 3。

表 3 2 组治疗前后出血部位比较[n(%)]

组别	例数	时间	出血部位(个)	
			≥ 2	< 2
治疗组	33	治疗前	15(45.46)	18(54.54)
		治疗后	3(9.09) ^{*△}	30(90.91)
对照组	30	治疗前	13(43.33)	17(56.67)
		治疗后	6(20) [*]	24(80)

注:与本组治疗前比较^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较[△] $P < 0.05$ 。

2.4 2 组起效所需时间比较 治疗组为 15~60 d,平均(35.6 $\pm$ 12.3) d;对照组为 30~96 d,平均(68 $\pm$ 13.8) d;2 组起效时间比较有统计学意义($P < 0.05$),治疗组起效时间明显低于对照组,说明白芍总苷联合中药辨证治疗较单纯中药辨证治疗起效

快。

2.5 治疗组不同证型疗效比较 并对治疗组不同证型患者疗效比较显示,血热妄行型、气不摄血型疗效比较无统计学意义($P > 0.05$),与阴虚火旺型比较有统计学意义($P < 0.05$),见表 4,血热妄行型、气不摄血型疗效优于阴虚火旺型。

表 4 治疗组不同证型临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	完全反应	有效	无效	总有效
血热妄行	11	5(45.45)	5(45.45)	1(9.1)	90.9
气不摄血	13	7(53.84)	5(38.46)	1(7.7)	92.3
阴虚火旺	9	3(33.33)	2(22.22)	4(44.45)	55.55

2.6 不良反应 有 8 例患者在治疗起始阶段出现腹泻症状,将 TGP 减量后并对症调整中药,腹泻即止。TGP 联合中药辨证治疗治疗后 28 例患者,复查肝肾功能、电解质等生化指标以及心电图及胸部 X 线摄片均为正常,无加重甚至减轻原有并存症,提示 TGP 联合中药辨证治疗是一种治疗老年 CITP 安全可靠的方法。

3 讨论

免疫性血小板减少症为自身免疫性疾病,国内外医学研究证实,目前研究表明 ITP 患者血小板减少的机制主要为免疫性因素导致血小板破坏增多,尚存在由于巨核细胞增生和成熟障碍导致血小板生成减少^[7]这两方面,约占临床出血性疾病的 30%,成年人发病率为 5~10/10 万人口,大于 65 岁以上老年人群的发病率有上升趋势。根其发病持续时间及急慢程度,可分为急性型和慢性型 ITP,通常情况下,CITP 隐匿起病,血小板减水平相对较高,危及生命的情况出现较少故常不需要治疗,由于老年 ITP 患者并发症较多,容易发生出血等情况,故有治疗必要。对老年 CITP 患者血小板处在什么水平时需要治疗国内尚无统一规定,对于血小板计数 $< 30 \times 10^9$ 或已有出血表现的老年患者,大多数学者认为仍应给予关注及积极治疗。ITP 的首选治疗药物为糖皮质激素,由于老年 ITP 患者常合并高血压、糖尿病、骨质疏松症等,糖皮质激素应用会增加感染机会、加重骨质疏松,使糖尿病、高血压等难以控制,有引起类固醇糖尿病、精神异常等风险,长期的大剂量激素治疗或激素冲击治疗这类患者多数不能耐受。本组有并存疾病 24 例患者(占 72.7%),有激素禁忌证或对激素不能耐受,导致糖皮质激素治疗无法选择。一线治疗尚可选择可脾切除,而对于老年 CITP 患者,考虑脾切除术无论患者及其家属还是医生均非常慎重,大多数无法实施。此外,可选用长春新碱、

环磷酰胺、达那唑、环胞素等二线治疗,但疗效维持时间短且不理想,不良反应大^[8]。利妥昔单抗克隆抗体近年来用于 ITP 治疗,但因费用高昂,疗效的不能持久,而且可能发生严重的并发症^[9-10],故临床应用受限制,所以目前临床上对于老年 CITP 治疗迫切需要一种安全、有效的治疗方法。

白芍为毛茛科植物芍药的干燥根,是一种具有有养血、益气、止痹、通络的作用的中草药,为中医常用的治疗自身免疫性疾病组方药物。帕夫林(TGP)是一组糖有类物质,从中草药白芍中提取的药效成分单体,包括芍药苷、羟基芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷,统称为白芍总苷^[11-12]。有研究资料显示白芍总苷可显著抑制 Th2 细胞的增殖,使 Th1/Th2 恢复平衡,因此减少细胞因子 IL-1, IL-4 的分泌,从而使它们介导 B 淋巴细胞增殖和产生抗血小板抗体的作用减轻,减少血小板破坏,使血小板水平得以上升^[13-14]。有报道单用 TGP 治疗总有效率 75%,对合并有心血管疾病、糖尿病等的病例未见有任何不良影响^[15]。同时长期的临床实践证明,对老年老年慢性原发免疫性血小板减少症,中医辨证治疗具有的良好临床疗效及一定的优势,临床中常作为维持治疗。故本研究选择应用白芍总苷联合中药辨证治疗老年慢性原发免疫性血小板减少症有其理论依据。

我们观察 33 例老年 ITP 患者应用白芍总苷联合中药辨证治疗,治疗组完全反应 12 例(36.36%),有效 15 例(45.45%),无效 6 例,治疗组疗效高于对照组。研究还发现,治疗组中血小板计数开始上升时间早于对照组。从提高血小板计数水平、改善出血症状方面来看,治疗组优于对照组。并对不同证型患者疗效比较显示,血热妄行组、气不摄血组疗效优于阴虚火旺组。总之,在较单纯中药辨证治疗可较快提高老年 ITP 患者外周血小板水平,较短时间内控制出血症状,尤适用中医辨证为血热妄行型及气不摄血型,可避免重要器官出血危及生命,减少血小板悬液输注,达到维持长期疗效目的。

33 例患者应用白芍总苷联合中药辨证治疗,仅有 8 例患者在治疗起始阶段出现腹泻症状,经对症处理腹泻即愈。白芍总苷联合中药辨证治疗应用使老年患者耐受性增加,减少了血糖、血压增高、股骨头坏死及肝功能损害等不良反应,笔者认为在老年

慢性 CTP 患者伴有并存疾病、当出血情况不很严重、血小板计数不低于 20×10^9 、一线治疗难以选择时,TGP 联合中药辨证治疗不失为一种安全有效治疗方法,值得临床进一步验证其疗效及推广应用。

参考文献

- [1] Linares M, Cervero A, Colom nia P, et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in the elderly[J]. Acta Haematol, 1995, 93(1): 80-82.
- [2] 李跃, 张晓芳, 刘喜, 等. 帕夫林治疗自身免疫性疾病合并血小板减少疗效观察[J]. 基础医学论坛, 2008, 12(4): 316-317.
- [3] 张之南, 沈梯. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 17.
- [4] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2010, 115(9): 168-186.
- [5] 侯明. 成人特发性血小板减少性紫癜诊断治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(9): 647-648.
- [6] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2010, 115(9): 168-186.
- [7] 王书杰, 杨仁池, 邹萍, 等. 重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的多中心随机对照临床试验[J]. 血栓与止血学, 2010, 15(4): 149-150.
- [8] 杨巍巍. 血小板及超敏 C 反应蛋白检测在活动期类风湿关节炎诊断中的应用研究[J]. 中国医学装备, 2013, 10(5): 85-87.
- [9] Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD 20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2004, 125(2): 232-239.
- [10] Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, et al. Rituximab chimeric anti-CD-20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Am J Hematol, 2005, 78(4): 275-280.
- [11] 王豫巍, 王永钧. 白芍总苷自身免疫性疾病中的药理研究与临床应用[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(2): 240.
- [12] 邓兆智, 钟秋生. 白芍总苷的药理与临床研究考释[J]. 实用中医内科杂志, 2004, 18(3): 182-183.
- [13] 王兴旺, 陈敏珠, 徐淑云. 白芍总苷对免疫系统的影响[J]. 中国病理生理杂志, 1991, 7(6): 609-611.
- [14] 李俊, 梁君山, 周爱武. 白芍总苷对 B 淋巴细胞增殖和白介素 1 生成的调节作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8(1): 53-54.
- [15] 罗文丰, 陈静, 彭元洪. 白芍总苷治疗老年人慢性特发性血小板减少性紫癜[J]. 川北医学院学报, 2009, 24(2): 135-136.

(2015-05-11 收稿 责任编辑: 王明)