

菌药敏试验由常规的 3 个月缩短到 1 周之内,尽早为临床提供药敏信息。生物样本的检测,如何充分有效地防止其他细菌的污染将会成为技术关键。

参考文献

- 1 Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Global burden and epidemiology of tuberculosis. *Clin Chest Med*, 2009,30:621 – 636
- 2 Wang LX. Status and prospects of multidrug – resistant tuberculosis control in China. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*,2009,32:561 – 563
- 3 He GX, Zhao YL, Jiang GL, *et al.* Prevalence of tuberculosis drug resistance in 10 provinces of China. *BMC Infect Dis*, 2008,11:166 – 169
- 4 Al – Zamel FA. Detection and diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009,7:1099 – 1108
- 5 Reves RR, Burman WJ. Sorting out icebergs, mirages, and clinical tuberculosis during active case finding. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009,180:1167 – 1169
- 6 Rosales S, Pineda – Garcia L, Andino N, *et al.* Evaluation of the nitrate reductase assay for rapid detection of extensively drug – resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*,2009,13:1542 – 1549
- 7 Cho EH, Bae HK, Kang SK, *et al.* Detection of isoniazid and rifampicin resistance by sequencing of *katG*, *inhA*, and *rpoB* genes in Korea. *Korean J Lab Med*, 2009,29:455 – 460
- 8 Guo Y, Zhou Y, Wang C, *et al.* Rapid accurate determination of

- multidrug resistance in *M. tuberculosis* isolates and sputum using a biochip system. *Int J Tuberc Lung Dis*,2009,13:914 – 920
- 9 Shi R, Otomo K, Yamada H, *et al.* Temperature – mediated heteroduplex analysis for the detection of drug – resistant gene mutations in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by denaturing HPLC, SURVEYOR nuclease. *Microbes Infect*,2006,8:128 – 135
- 10 Shi R, Zhang J, Li C, *et al.* Emergence of ofloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China as determined by *gyrA* mutation analysis using denaturing high – pressure liquid chromatography and DNA sequencing. *J Clin Microbiol*,2006,44:4566 – 4568
- 11 Shi R, Zhang J, Li C, *et al.* Detection of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China as determined by denaturing HPLC analysis and DNA sequencing. *Microbes Infect*, 2007,9:1538 – 1544
- 12 Kim S, Schuler B, Terekhov A, *et al.* A bioluminescence – based assay for enumeration of lytic bacteriophage. *J Microbiol Methods*, 2009,79:18 – 22
- 13 Ivancic V, Mastali M, Percy N, *et al.* Rapid antimicrobial susceptibility determination of uropathogens in clinical urine specimens by use of ATP bioluminescence. *J Clin Microbiol*, 2008,46:1213 – 1219

(收稿:2009 – 12 – 30)

(修回:2010 – 04 – 07)

补肾益气法治疗慢性再生障碍性贫血的临床研究

陈志炉 周郁鸿 魏克民 沈建平 沈一平 蒋慧芳

摘要 目的 观察补肾益气中药联合西药治疗慢性再生障碍性贫血(CAA)的临床疗效。**方法** 将 76 例患者随机分为两组,治疗组用补肾益气中药联合雄激素、环孢素治疗,对照组单用西药治疗。**结果** 治疗组基本治愈 9 例,缓解 13 例,明显进步 11 例,总有效率 82.5%;对照组基本治愈 4 例,缓解 11 例,明显进步 9 例,总有效率 55.56%。两组疗效比较有显著性差异($P < 0.025$)。**结论** 补肾益气法联合雄激素、环孢素治疗慢性再生障碍性贫血临床疗效较好。

关键词 慢性再生障碍性贫血 补肾益气法 雄激素 环孢素

Clinical Study on Treatment of Chronic Aplastic Anemia with Method of Invigorating the Kidney and Qi. *Chen Zhilu, Zhou Yuhong, Wei Keming, et al. Tongde Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang 310006, China*

Abstract Objective To observe the clinical effect of herbs of invigorating the kidney and qi combined with western medicine in patients with chronic aplastic anemia. **Methods** 76 patients with chronic aplastic anemia were randomly divided into two groups. 40 patients in treatment group were treated with method of invigorating the kidney and qi herbs combined with Androgen and Cyclosporine A. 36 patients in control group were treated with Androgen and Cyclosporine A. **Results** The total effective rate of the treatment group reached 82.5%, while the control group reached 55.56%. The test results showed significantly difference between these two groups($P < 0.025$). **Conclusion** The clinical effect on patients with chronic aplastic anemia treated by method of invigorating the kidney and qi

基金项目:浙江省科技厅资助课题(2006C23039);浙江省中医药重大疾病科技创新平台项目(2009ZDJB01 – 06)

作者单位:310012 杭州,浙江省立同德医院(陈志炉、魏克民、蒋慧芳);310006 浙江中医药大学附属医院(周郁鸿、沈建平、沈一平)

通讯作者:周郁鸿,电子邮箱:ZYHb1ood@163.com

combined with Androgen and Cyclosporine A was preferable.

Key words Chronic aplastic anemia; Method of invigorating the kidney and qi; Androgen; Cyclosporine A

再生障碍性贫血(简称再障)系多种因素导致骨髓造血功能衰竭引起全血细胞减少为主要特征的疾病,是血液系统的常见病和疑难重症。近年来,我们采用补肾益气法联合雄激素、环孢素治疗本病 40 例,疗效较为满意,现将结果报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:(1)一般资料:确诊 CAA 患者 76 例,随机分为两组。中药治疗组 40 例,男性 22 例,女性 18 例;年龄 9 ~ 56 岁,平均 29.9 岁;病程 7 ~ 130 个月,平均 13.2 个月。西药对照组 36 例,男性 19 例,女性 17 例;年龄 11 ~ 59 岁,平均 31.7 岁;病程 8 ~ 120 个月,平均 14.6 个月。两组患者在性别、年龄、病程上无显著性差异,具有可比性($P > 0.05$)。(2)诊断标准:所有患者均符合《血液病诊断及疗效标准》^[1]第 2 版再生障碍性贫血诊断标准。

2. 治疗方法:(1)对照组:康力龙 2 毫克/次,每日 3 次,或安雄 80 毫克/次,每日 2 ~ 3 次;环孢素(杭州中美华东制药有限公司)4 ~ 6mg/(kg · d),分两次口服,根据环孢素浓度调整剂量,使血中环孢素浓度稳定在 200 ~ 400mg/L;连服 3 个月为 1 疗程,连用 2 个疗程。(2)治疗组:在以上治疗的基础上,加用中医辨证治疗,根据中医证候特征分为 3 型:①肾阳虚型:周身乏力,面色苍白无华,心悸、气短,唇色淡,畏寒喜暖,四肢不温,腰酸,阳萎,夜尿多,大便稀溏,脉细无力,舌淡胖嫩,苔白。治以温肾壮阳、益气补血,服用再障 1 号方:仙茅 18g、仙灵脾 18g、巴戟天 15g、黄芪 30g、当归 20g、鹿角胶 15g、白术 12g、白芍 12g、熟地黄 20g、菟丝子 15g、淫羊藿 15g、骨碎补 12g、鸡血藤 30g;②肾阴虚型:头晕,耳鸣,口唇淡,甲床苍白,伴有低热,手足心热,盗汗,口渴思饮,大便干结,口腔黏膜出血,齿出血,鼻出血,肌出血或发绀,脉沉细而数,舌偏苔薄黄。治以滋阴补肾、凉血补血,服用再障 2 号方:黄芪 30g、女贞子 18g、旱莲草 20g、熟地黄 20g、桑椹子 15g、黄精 12g、阿胶 15g、当归 15g、白芍 12g、龟板胶 15g、何首乌 15g、鸡血藤 30g、巴戟天 12g。(3)肾阴阳两虚型:神疲乏力,面色苍白无华,腰膝酸软,头晕气短,少气懒言,自汗,唇淡甲白,舌色淡,舌苔少,脉虚无力或细弱。治以滋阴壮阳、健脾养血,服用再障 3

号方:黄芪 30g、巴戟天 15g、仙灵脾 18g、当归 15g、何首乌 15g、淫羊藿 15g、女贞子 18g、旱莲草 20g、鹿角胶 18g、龟板胶 18g、熟地黄 20g、鸡血藤 30g、黄精 12g。均每日 1 剂,水煎分 2 次服,连用 6 个月。两组治疗期间配合对症支持治疗,合并细菌感染者及时应用抗生素控制感染;血红蛋白低于 50g/L,临床贫血症状明显者,予以输注红细胞;血小板低于 $10 \times 10^9/L$ 或出血症状明显者予以输注血小板。

3. 观察指标:对治疗前后血象、造血干/祖细胞生长情况以及部分细胞因子水平进行观察比较。骨髓造血祖细胞体外培养、红系爆式集落形成单位(BFU-E)、粒-巨噬细胞集落形成单位(CFU-GM)测定均用甲基纤维素半固体培养法。

4. 疗效标准:(1)疗效标准:按《血液病诊断及疗效标准》^[1]第 2 版再生障碍性贫血疗效标准。(2)统计学处理:计数资料采用 χ^2 检验,样本均数比较用 t 检验。(3)两组治疗前后血象变化:见表 1。治疗组血红蛋白、血小板、白细胞均明显升高,与对照组相比有显著性差异($P < 0.05$)。

表 1 治疗组治疗前后血象变化

组别		Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	WBC($\times 10^9/L$)
治疗组	治疗前	61.41 $\pm$ 5.26	47.62 $\pm$ 3.74	2.83 $\pm$ 0.55
	治疗后	106.3 $\pm$ 15.72	89.36 $\pm$ 14.2	4.67 $\pm$ 1.49
对照组	治疗前	59.79 $\pm$ 4.93	49.85 $\pm$ 5.29	2.75 $\pm$ 0.41
	治疗后	92.58 $\pm$ 12.64	73.54 $\pm$ 10.37	3.56 $\pm$ 0.79

结 果

治疗结果见表 2。治疗组和对照组总有效率相比,治疗组明显高于对照组。两组比较,有显著性差异($\chi^2 = 6.52, P < 0.025$)。两组治疗前后部分细胞因子比较,见表 3。治疗组治疗后 TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 明显低于对照组。两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。两组治疗前后 BFU-E、CFU-GM 比较见表 4。两组治疗前 BFU-E、CFU-GM 计数均无差别,低于正常范围;治疗后治疗组 BFU-E、CFU-GM 计数高于对照组。

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	基本治愈	缓解	明显进步	无效	总有效率(%)
治疗组	40	9(22.5)	13(32.5)	11(27.5)	7(17.5)	82.5
对照组	36	4(11.11)	7(19.44)	9(25.00)	16(44.44)	55.56

表 3 两组治疗前后部分细胞因子水平比较(pg/ml)

组别		TNF- α	IFN- γ	IL-2
治疗组	治疗前	38.69 $\pm$ 27.52	53.65 $\pm$ 33.42	278.67 $\pm$ 152.75
	治疗后	19.16 $\pm$ 14.73	27.53 $\pm$ 23.38	167.37 $\pm$ 103.96
对照组	治疗前	36.21 $\pm$ 25.86	55.37 $\pm$ 36.15	268.42 $\pm$ 139.54
	治疗后	29.86 $\pm$ 22.57	42.37 $\pm$ 29.75	206.89 $\pm$ 115.31

讨 论

再生障碍性贫血是一种由多种原因引起的骨髓干细胞及造血微环境损伤,导致红骨髓容量减少,造血功能衰竭,呈全血细胞减少的难治性血液病。其发病机制十分复杂,目前认为再生障碍性贫血的发病机

表 4 两组治疗前后 BFU - E、CFU - GM 计数变化 ($\bar{x} \pm s, /2.0 \times 10^5$ 细胞)

组别	n	BFU - E		CFU - GM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	40	0.78 ± 1.03	11.53 ± 3.86	19.78 ± 3.92	136.46 ± 25.70
对照组	36	0.81 ± 1.05	2.37 ± 1.89	20.59 ± 4.13	57.19 ± 15.32

制与造血干细胞的缺陷、造血微环境的障碍、免疫功能的异常有关,但其确切的发病原因尚不十分清楚^[2]。近年来,随着强化免疫治疗的临床广泛应用,急性再生障碍性贫血的治疗效果有了明显提高^[3]。慢性再生障碍性贫血以往主要用雄激素治疗,但对雄激素治疗无效或停药复发者则病情迁延不愈,治疗效果差,病死率高。在雄激素治疗的基础上,联合环孢素、细胞因子治疗 CAA,则疗效有了一定的提高,但免疫抑制剂和细胞因子价格昂贵,长期服用毒性不良反应用大,停药后容易复发,总体疗效和远期疗效仍不满意^[4]。再生障碍性贫血属于中医学的“虚劳”、“血枯”、“血证”范畴。《内经》中云“肾主身之骨髓”,“骨髓坚固,气血皆从”。肾主藏精,主骨生髓,精能化血,精血同源,精足则血旺。因此,再障与肾的关系最为密切,肾为人体阴阳之根,藏真阴而寓元阳,肾中之阴为造血的物质基础,肾中之阳是血液化生的动力,故肾阴阳充足,则精血旺盛;肾阴阳亏虚,则精血生化无源。根据中医学理论和临床实践,我们确立了补肾益气法治疗慢性再障的原则,将其分为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚 3 型。

研究表明,健脾补肾和补血养阴的中药对促进骨髓造血有显著疗效^[5]。方中黄芪为补气要药,《珍珠囊》称“黄芪,能补诸虚不足”,能增强机体免疫功能;仙茅、仙灵脾补命门,助肾阳而振发脾阳。《本草纲目》:“仙茅、性热、补三焦、命门之药也”。巴戟天辛甘微温入肾经,性柔润而不燥,能补肾阳益精血;《本草汇》:“巴戟天,为肾经血分之药。盖补助元阳则胃气滋长,诸虚自退”。黄精益气养阴、滋补脾肾;龟板胶、熟地黄、何首乌、女贞子补肾养阴;当归、鸡血藤、白芍养血活血;现代药理研究表明仙茅、仙灵脾有雄激素样作用,巴戟天能抑制小鼠胸腺萎缩及增加血中皮质醇含量的功能,具有激发骨髓造血功能及改善其释放白细胞功能障碍等作用^[6]。熟地有类似肾上腺皮质激素样作用,女贞子具有很好的提升白细胞的功

能^[7]。鸡血藤具有保护造血系统,改善骨髓微环境,促进造血干细胞的增生和分化,有显著增高白细胞的作用^[8]。本研究结果表明,补肾益气法治疗慢性再障疗效显著,能明显改善慢性再障患者的临床症状,升高外周血象,提高骨髓增生程度,促进骨髓造血功能恢复。再障患者多有造血负调控因子的升高,研究显示,治疗后慢性再障患者 TNF - α 、IFN - γ 、IL - 2 水平均明显下降,且与临床疗效呈正相关,据此推测补肾益气法可能通过改善骨髓造血微环境,调节造血生长因子,减少造血负调控因子;促进造血干/祖细胞增生,抑制干/祖细胞凋亡,从而调控骨髓造血功能,起到治疗再障的作用。因此,提倡中西医结合治疗慢性再障有着十分重要的临床意义和现实意义。但对于补肾益气法治疗再障的确切作用机制,以及如何进行不同肾虚证的客观分型,尚有待于进一步研究。

参考文献

- 1 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准.2 版,北京:科学出版社,1998:33 - 36
- 2 邓家栋,杨崇礼,等.临床血液病学.上海:上海科学技术出版社,2001:462 - 468
- 3 周郁鸿,郭宇,胡致平,等.升血灵联合 ALG/ATG 和 CSA 治疗重型再生障碍性贫血疗效的临床疗效.浙江中医药大学学报,2009,33(2):175 - 177
- 4 周郁鸿,虞荣喜,沈一平,等.雄激素并用环孢素、造血生长因子治疗复治的慢性再生障碍性贫血患者临床研究.浙江医学,2002,24(12):715 - 717
- 5 梁冰.血液科专病中医临床诊治.北京:人民卫生出版社,2000,415 - 418
- 6 黄太康.常用中药成分与药理手册.北京:中国医药科技出版社,1994,70 - 73
- 7 王贤斌.益气养血活血法治疗白细胞减少症 68 例.陕西中医,1997,18(11):498
- 8 丁盛,等.补气益血冲剂减轻肿瘤化疗副作用的临床研究.实用中西医结合杂志,1995,8(10):605

(收稿:2010 - 01 - 18)
(修回:2010 - 04 - 07)