

补肾益髓法治疗中间型珠蛋白合成障碍性贫血临床研究

方素萍 张新华 吴志奎 王文娟 刘咏梅 李 敏 王荣新 柴立民 张 冲 陈玉英 吕鑫霞

摘 要 **目的** 探讨补肾益髓法从肾论治治疗两种不同类型(α -、 β -型)中间型珠蛋白合成障碍性贫血的临床疗效。**方法** 选取具有相同中医证候(肝肾阴虚,精血不足证),不同基因型的两种中间型地中海贫血患者(α -、 β -型),用补肾益髓法的代表方益髓生血颗粒进行治疗,疗程 3 个月,采用自身对照方法,动态观察患者疗效性血液指标 Hb、RBC、Ret、HbH 的变化。**结果** 益髓生血颗粒治疗中间型 β -地中海贫血 96 例,有效 78 例,无效 17 例,有效率 81.3%。有效病例患者的血液指标(Hb、RBC、Ret、HbF),自治疗第 1 个月起至 3 个月疗程结束均明显升高(均 $P < 0.01$);治疗中间型 α -HbH 病 81 例,有效 62 例,无效 18 例,有效率 76.5%。有效病例患者临床血液指标 Hb、RBC、Ret,自第 1 个月起至 3 个月疗程结束均明显升高($P < 0.01$)。益髓生血颗粒治疗中间型地中海贫血总有效率为 79.1%, β -地中海贫血和 α -HbH 病的疗效差异无统计学意义,服药后患者临床症状的明显改善与血液学指标的提高相一致。**结论** 补肾益髓法治疗相同中医证候(肝肾阴虚精血不足证)不同基因型的(β -地中海贫血, α -HbH 病)两种类型的中间型地中海贫血患者,均有明显疗效。

关键词 珠蛋白合成障碍性贫血 中间型(α -、 β -型) 中医证候 补肾益髓法 益髓生血颗粒

Clinical Studies of Kidney Tonifying Therapy on Intermedia Thalassemia. Fang Suping, Zhang Xinhua, Wu Zhikui, Wang Wenjuan, Liu Yongmei, Li Min, Wang Rongxin, Chai Limin, Zhang Chong, Chen Yuying, Lü Xinxia. Department of Molecular - Biology, Guang'AnMen Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China

Abstract Objective To study the Traditional Chinese Medicine Theory "Kidney Engenders Marrow" by treating two genotypes intermedia thalassemia (both α - and β -) patients with kidney tonifying formula. **Methods** Self-cross-referred trials were used in treating two genotypes intermedia thalassemia patients (both α and β types diagnosed as Deficiency of Yin of both Liver and Kidney and asthenia of essence and blood in TCM methods) in higher frequency province of Guangxi with YiSuiShengXueGranule (YSSXG) for 3 months. The Hb, RBC, Ret and HbH level changes were detected dynamically every month. **Results** In 96 cases of β -thalassemia patients treated with YSSXG, 78 cases were effective, 17 cases were ineffective, and the effective rate was 81.3%. The levels of blood indexes including Hb, RBC, Ret and HbF were significantly enhanced from the first month to the third month in those beta-thalassemia effective cases ($P < 0.01$). And in 81 cases of α -thalassemia patients treated with YSSXG, 62 cases were effective, 18 cases were ineffective, and the effective rate was 76.5%. The levels of Hb, RBC and Ret were significantly enhanced from the first month to the third month in those beta-thalassemia effective cases ($P < 0.01$). The total effective rate was 79.1%. No statistical difference was found between α - and β -thalassemia patients, and the significant improvement of clinical syndromes after treatment kept accordance with the enhancement of blood indexes. **Conclusion** No matter what genotype intermedia thalassemia patients (both α and β types) with same TCM diagnose was, Tonifying kidney and myelinogenetic decoction YSSXG showed significant effects.

Key words Thalassemia; Intermedia (α - and β -); TCM diagnose; Tonifying kidney and myelinogenetic decoction; Yisuishengxue granule (YSSXG)

地中海贫血是因先天性基因缺陷致使珠蛋白合成障碍引起的一种遗传性血液病,也叫珠蛋白合成障碍性贫血。它是世界上发病率高、危害最大的单基因

遗传病,至今尚无有效的治疗方法。中国中医科学院广安门医院根据肾藏精生髓、髓生血理论,在广西高发区,用补肾益髓法从肾论治治疗 β -地中海贫血,

基金项目:国家重点基础研究发展计划资助项目;"973"计划资助项目(2010CB530406);国家自然科学基金重大研究计划资助项目(90409003 面上项目)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院(方素萍、吴志奎、刘咏梅、柴立民、张冲、陈玉英、吕鑫霞);530021 南宁,中国人民解放军第 303 医院(张新华、王荣新);100052 北京,首都医科大学(王文娟)

通讯作者:吴志奎,电子信箱:gamwuzhikui@sina.com

取得了肯定疗效^[1]。近年,我们在对中间型地中海贫血患者中医证候初步调查基础上,选取同一中医证候(肝肾阴虚精血不足证)、不同基因型的两种地中海贫血患者(α - β -型),用补肾益髓法的代表方益髓生血颗粒进行辨证治疗,均取得了肯定的疗效。高发区临床实践,进一步验证了从肾论治治疗地中海贫血的有效性。

材料与方法

1. 中间型地中海贫血的西医诊断标准和临床表现:所有研究病例均符合中间型地中海贫血诊断标准。根据张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》关于珠蛋白生成障碍性贫血诊断标准,符合中间型 β 型珠蛋白生成障碍性贫血,患者多在2~5岁时出现贫血,症状体征较重型轻,伴有肝脾大和黄疸,有地中海贫血面容,血红蛋白60~100/L;中间型 α -珠蛋白生成障碍性贫血(血红蛋白H病)轻度至中度贫血(少数患者血红蛋白低于60g/L),伴有肝脾大和黄疸,有地中海贫血面容^[2]。

2. 中间型地中海贫血的中医临床证候的初步调查:本课题组根据《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分》、《中药新药临床研究指导原则》、沈自尹等《中医虚证辨证参考标准》及《中医证候鉴别诊断学》,参考国内近10年有关地中海贫血的中医药文献,结合地中海贫血患者的临床表现,制定了《地中海贫血中医证候临床观察表》^[3~6]。按照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》,在广西高发区,对符合中间型 β -地中海贫血,和对符合 α -珠蛋白合成障碍性贫血血红蛋白H病(α -HbH病)诊断标准的中间型地中海贫血患者进行了中医证候调查^[2]。共调查了112例中间型地中海贫血患者(其中 β -地中海贫血患者96例, α -HbH病患者16例)。对调查结果初步统计分析显示:中间型地中海贫血患者的基本临床表现为面色淡白或萎黄、爪甲色淡、倦怠乏力、心悸、自汗、易于感冒、潮热盗汗、口咽干燥、舌质淡红,舌苔薄或白,脉象细或数。此次调查中医证型的统计结果显示:中间型地中海贫血患者基本中医证型为精血亏虚、肝肾阴虚证,在精血亏虚的基础上偏肝肾阴虚证的比例较高,为63.4%,而偏脾阳虚证的比例则较低,仅为2.7%^[7]。

3. 补肾益髓法治疗中间型(β -地中海贫血, α -HbH)地中海贫血177例临床研究:课题组于2004年10月~2008年3月,在广西高发区,对相同中医证候(肝肾阴虚精血不足证)不同基因型(α - β -)两种类型的中间型地中海贫血患者,采用治疗前后自身对照法,进行益髓生血颗粒治疗的临床研究。

4. 病例纳入与排除标准:按张之南主编《血液病诊断及疗效标准》(1991年版)中对 β -珠蛋白合成障碍性贫血诊断标准,中医辨证参照《中西医结合临床血液病学》标准(1988年)并按CRF表进行症状量化评分。符合 β -地中海贫血或 α -HbH病诊断标准,并符合肝肾阴虚精血不足证者。(1)病例

纳入标准:①符合诊断标准;②血红蛋白(Hb)浓度<120g/L;③近半年未输血或服用任何抗贫血药物;④自愿接受治疗,并签署知情同意书。(2)病例排除标准:①不符合纳入标准者;②有免疫缺陷,肝、肾及血液系统其他原发性疾病者;③妊娠者。(3)病例剔除标准:①凡未按规定用药,无法判定临床疗效;②临床资料数据不全,影响疗效与安全性评估。所有填写过知情同意书,并筛选合格进入临床研究的受试者无论何时因退出,只要没有完成方案所规定的治疗周期,均视为脱落病例。符合诊断标准及纳入标准的,按临床观察方案入选符合肝肾阴虚精血不足证的 β -地中海贫血和 α -HbH病的病例共177例。全部病例均为中国人民解放军第303医院门诊观察病例,其中 β -地中海贫血患者96例, α -HbH病患者81例。男性107例,女性70例。年龄2~47岁,平均 13.9 ± 8.0 岁。壮族120例,汉族50例,瑶族6例,布依族1例。籍贯均广西籍。血液学特点:血红蛋白(Hb)浓度34~120g/L,平均 79.6 ± 18.6 g/L。红细胞计数(RBC) $1.7 \times 10^{12}/L \sim 6.3 \times 10^{12}/L$,平均 $(4.1 \pm 1.0) \times 10^{12}/L$ 。网织红细胞(Ret)0.5%~23.0%,平均 $5.8\% \pm 3\%$ 。

5. 治疗方法及疗程:对符合条件的177例(其中 β -地中海贫血96例, α -HbH病81例)患者采用治疗前后自身对照方法进行观察,疗程为3个月。益髓生血颗粒由山茱萸、制何首乌、熟地、黄芪、鳖甲等11味中药组成,由中国中医研究院广安门医院大兴制剂中心生产([批号20040527]),10克/袋(含生药量23.68g)。用法:2~6岁0.5袋/次,每日2次;6~10岁1袋/次,每日2次;10岁以上1袋/次,每日3次,温开水冲服。要求纳入病例在观察期间不输血,坚持服药。药物每月发放1次,每月记录其用药量。分别观察患者治疗前、服药第1个月、服药第2个月、服药第3个月Hb、RBC、Ret、HbH等主要血液学参数的改变,评价临床疗效。

6. 疗效评定:疗效判定标准参考张之南主编《血液病诊断及疗效标准》,并参考第四届国际血红蛋白基因开关会议提出的标准^[2,8];采用自身对照方法,以Hb、RBC、Ret上升并且Hb上升大于5g/L为有效,单纯Ret上升不作为有效病例。

7. 统计学方法:采用SPSS 10.0软件,以原始数据建立数据库,计数资料进行频数统计和非参数检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用治疗前后配对 t 检验。

结 果

1. 益髓生血颗粒治疗96例 β -地中海贫血患者疗效分析:经益髓生血颗粒治疗3个月后,96例 β -地中海贫血患者主要血液学参数(Hb、RBC、Ret、HbH)动态检查结果见表1。由表1可见经益髓生血颗粒治疗后, β -地贫患者的疗效性血液指标Hb、RBC、Ret、HbF自第1个月起至3个月疗程结束均明显升高(均 $P < 0.01$)。患者临床症状的明显改善与血液学指标的提高相一致。

表 1 益髓生血颗粒治疗前后 β -地中海贫血患者主要血液参数的变化($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	<i>n</i>	Hb (g/L)	RBC ($10^{12}/L$)	Ret (%)	HbF (%)
治疗前	96	73.97 $\pm$ 19.97	3.69 $\pm$ 1.03	5.27 $\pm$ 4.07	38.72 $\pm$ 28.22
治疗 1 个月	95	80.78 $\pm$ 21.69 [△]	3.97 $\pm$ 0.97 [△]	6.60 $\pm$ 5.28 [△]	42.52 $\pm$ 28.81 [△]
治疗 2 个月	65	85.97 $\pm$ 19.59 [△]	4.17 $\pm$ 0.97 [△]	8.49 $\pm$ 6.21 [△]	39.00 $\pm$ 29.15 [△]
治疗 3 个月	92	84.75 $\pm$ 21.07 [△]	4.05 $\pm$ 0.91 [△]	7.47 $\pm$ 5.84 [△]	45.47 $\pm$ 29.08 [△]

与治疗前比较, [△]*P* < 0.01

2. 益髓生血颗粒治疗 81 例 α -HbH 病的疗效分析:经益髓生血颗粒治疗 3 个月后,81 例 α -HbH 病患者主要疗效性血液学参数(Hb、RBC、Ret、HbH)动态检查结果见表 2。由表 2 可见经益髓生血颗粒治

疗 3 个月后, α -HbH 病患者疗效性血液指标 Hb、RBC、Ret 自第 1 个月起至 3 个月疗程结束均明显升高(*P* < 0.01),患者临床症状的明显改善与血液学指标的提高相一致。

表 2 益髓生血颗粒治疗前后 α -HbH 病患者主要血液参数的变化($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	<i>n</i>	Hb (g/L)	RBC ($10^{12}/L$)	Ret (%)	HbH (%)
治疗前	81	86.16 $\pm$ 14.45	4.48 $\pm$ 0.71	6.36 $\pm$ 3.53	16.76 $\pm$ 4.52
治疗 1 个月	80	92.73 $\pm$ 13.18 ^{△△}	4.72 $\pm$ 0.63 ^{△△}	7.09 $\pm$ 3.97 ^{△△}	16.87 $\pm$ 4.59
治疗 2 个月	79	92.24 $\pm$ 12.23 ^{△△}	4.69 $\pm$ 0.65 ^{△△}	7.12 $\pm$ 4.01 [△]	17.14 $\pm$ 5.00
治疗 3 个月	78	92.92 $\pm$ 12.77 ^{△△}	4.71 $\pm$ 0.64 ^{△△}	7.53 $\pm$ 3.88 ^{△△}	16.16 $\pm$ 4.17

与治疗前比较, [△]*P* < 0.05, ^{△△}*P* < 0.01

3. 益髓生血颗粒治疗中间型 β -地中海贫血和 α -HbH 病疗效比较:把经益髓生血颗粒治疗的两种类型的中间型地中海贫血(α -、 β -型)地中海贫血疗效做一比较,结果如表 3。按西医疗效判定标准参考张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》,以治疗后血红蛋白 Hb 平均上升 ≥ 5 g/L 为有效,则 96 例 β -地中海贫血患者有效 78 例(81.3%),无效 17 例(17.7%);而 81 例 α -HbH 病患者,有效 62 例(76.5%),无效 18 例(22.2%)。可见益髓生血颗粒对相同中医证型(肝肾阴虚精血不足证)不同基因型(α -、 β -)两种类型的地中海贫血患者治疗的总有效率为 79.1%, β -地中海贫血和 α -HbH 病的疗效差异无统计学意义。

基因型的(β -地中海贫血, α -HbH)两种类型的中间型地中海贫血患者,均有明显疗效。可显著提高患者外周血的 Hb、RBC、Ret 等,患者血液参数的提高与临床症状的明显改善相一致。

讨 论

中医古籍中对地中海贫血虽无专门论述,但历代医家多根据患者的临床表现,将该病归属于中医“血证”、“血虚”、“虚劳”、“童子劳”、“虚黄”、“积聚”、等范畴。该病多为婴幼儿、少年发病,临床表现为虚劳、血虚、眩晕、心悸、黄疸、面色萎黄、腹中症积、生长发育迟缓,此外病人还多伴有不同程度的腹部膨隆、肝脾大、头颅方大、颧骨突起、鼻梁凹陷、眼距增宽等,伴有明显的地中海贫血面容等体征。病机上属肾精亏虚,脾肾两虚,精血不足等,其核心病机是“先天禀赋不足,肾虚髓损,精血化生无源”。治疗上应采用补肾益髓法:以滋肾填精、益精生血、健脾补气、消痞退黄为治疗原则^[9-12]。 β -地中海贫血和 α -HbH 病,是发病机制完全不同的两种地中海贫血^[13]。因本研究纳入的中间型地中海贫血(β -地中海贫血, α -HbH)患者,具有相同中医证候,同属于肾精亏虚、精血不足证,其中医的核心病机均属于“先天禀赋不足,肾虚髓损,精血化生无源”,因此,针对核心病机,运用补肾益髓法的代表方——益髓生血颗粒进行辨

表 3 中药治疗地中海贫血西医疗效判定结果[*n*(%)]

分组	<i>n</i>	脱落	疗效判定	
			有效	无效
β -地中海贫血	96	1(1.0)	78(81.3)	17(17.7)
α -HbH 病	81	1(1.2)	62(76.5)	18(22.2)
合计	177	2(1.1)	140(79.1)	35(19.8)

β -地中海贫血和 α -HbH 病的疗效差异无统计学意义

总之,本次自身对照研究结果显示:益髓生血颗粒治疗对相同中医证候(肝肾阴虚精血不足证)不同

证治疗,获得了同样的明显疗效。体现了中医的异病同治、方证相应的可行性。研究实践从滋肾填精一个侧面,揭示了“肾生髓、髓生血”理论的客观性和从肾论治治疗珠蛋白生成障碍性贫血的有效性。在临床研究基础上,依托多项国家课题资助,从整体效应、基因突变与疗效关系,红细胞结构与功能,调控珠蛋白 mRNA 表达的不同层面,初步探讨了中药治疗地中海贫血的疗效特点和作用环节。对中药治疗地中海贫血从理论基础、治则治法、作用特点和可能机制,提出了较明确的理论认识,使中医药治疗珠蛋白合成障碍性贫血整体水平达到新的高度^[14-16]

“肾藏精”脏象理论是防治多种重大疑难疾病的重要理论基础。肾藏精生髓、髓生血是中医治疗地中海贫血的理论核心,通过大量的临床实践和较系统的临床基础实验研究探讨了补肾填精,从肾论治治疗地中海贫血的有效性,研究结果从一个侧面揭示了肾生髓、髓生血理论的科学内涵。但是,对于临床上属于脾肾阳虚精血不足证的地中海贫血患者,则需要用温肾填精法辨证治疗,从温肾填精角度揭示肾藏精生髓、髓生血理论的科学内涵,我们还需要做深入工作。

参考文献

- 1 吴志奎,张新华,李敏,等.益髓生血颗粒治疗 β -地中海贫血 156 例临床观察.中国中西医结合杂志,2006,26(4):352-354
- 2 张之南.血液病诊断及疗效标准.北京:科学出版社,1991:48-59
- 3 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则.1995:13-19,137-140
- 4 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则.北京:中国医药科技出版社,2002:173-184,263-266
- 5 沈自尹,王文建.中医虚证辨证参考标准.中西医结合杂志,1986,

6(10):598

- 6 国家技术监督局.中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语证候部分.1997:2-3,33-35,37-40
- 7 王文娟,刘文军,吴志奎.中间型地中海贫血患者中医证候分布规律研究.中医杂志,2007,48(8):726-729
- 8 Cao A, Calanella R, Rosatelli MC, et al. Clinical Experience of Management of β -Thalassemia: The Sardinian Experience. Seminars in Hematology, 1996, 33(1):70-73
- 9 吴志奎,张新华,刘咏梅,等.益髓生血颗粒治疗 β -地中海贫血患者自身对照的比较研究.中国中医药信息杂志,2007,14(3):9-11
- 10 吴志奎,方素萍,刘咏梅,等.肾生髓、髓生血理论与治疗地中海贫血的临床实践.中医杂志,2008,49(2):170-172
- 11 吴志奎.地中海贫血症的中医病机与治则治法.中医杂志,2009,50(1):73-75
- 12 Wang Wenjuan, Wu Zhikui, Zhang Xinhua, et al. Observations on After-Effect Duration of Kidney-Nourishing and Marrow-Replenishing Therapy on 58 Cases of Mediterranean Anemia. JTCM, 2009, 29(4):258-262
- 13 张俊武,龙桂芳.血红蛋白与血红蛋白病.南宁:广西科学技术出版社,2003:152,218
- 14 柴立民,吴志奎,张新华,等.中药益髓生血颗粒对珠蛋白生成障碍性贫血患儿基因表达的影响.中国中西医结合杂志,2005,25(7):591-594
- 15 吴志奎,张新华,蔡辉国,等.益髓生血颗粒治疗(α -地贫与调控珠蛋白 mRNA 表达分子机制研究.医学研究杂志,2006,35(9):36-37
- 16 刘咏梅,吴志奎,柴立民,等.“益髓生血灵”对不同发育阶段小鼠血红蛋白珠蛋白表达的影响.中国中医基础医学杂志,2006,12(8):589-591

(收稿:2010-05-20)

uPA 和 PAI-1 在乳腺癌血浆中的水平测定及其生物学行为的相关性研究

汪 青 鞠 放 王 宁 王雅杰

摘 要 目的 研究血浆中 uPA 和 PAI-1 的浓度水平和乳腺癌患者生物学行为相关性,并探讨浓度水平与乳腺癌常见免疫组化指标的相关性。**方法** 利用免疫组化 ELISA 法检测 88 例初治乳腺癌患者血浆中 uPA 和 PAI-1 的浓度水平,并以 39 例健康体检者血浆为对照,结合患者的临床病理学资料分析。**结果** 乳腺癌组血浆中 uPA 和 PAI-1 水平明显高于健康对照组($P < 0.001$);乳腺癌血浆中 uPA 与 PAI-1 浓度呈正相关($P < 0.001$);血浆 uPA 的浓度与乳腺癌的瘤体大小、组织学分级、临床分

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划资助项目(06DZ19505);上海市卫生局科研计划项目(2009113)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,电子信箱:yajiewa0459@163.com