

α -HbH 病的中药治疗进展

刘 莉 李俊丽 张新华 吴志奎

地中海贫血(thalassemia,简称地贫)是由于1种或1种以上珠蛋白基因突变或缺失造成血红蛋白珠蛋白肽链合成受抑制,导致肽链失平衡而引起的慢性溶血性疾病。最早是Cooley和Lee于1925年在意大利发现的,早期病例均为地中海裔儿童,因而被称为地中海贫血。危害较大的有两种类型,即 α -地中海贫血(α -thalassemia,简称 α -地贫)和 β -地中海贫血(β -thalassemia,简称 β -地贫)。严重的 α -地中海贫血在东南亚常见,在某些东南亚国家中,多达40%的人口可能携带显著血红蛋白突变,导致婴儿出生时地中海贫血发生率升高^[1,2]。血红蛋白病H(hemoglobin H, HbH)是临床常见的中间型 α -地中海贫血,其分子基础是4个 α -珠蛋白基因中缺失了3个,成 α 链的合成明显减少,相对过剩的 β 链容易聚合成 β_4 ,患者出生时贫血较轻,此后贫血逐渐加重,通常为轻度至中度贫血。HbH分子不稳定,在红细胞内容易发生沉淀成为包涵体,影响膜的功能,含有HbH包涵体的红细胞在微循环中受到机械性损伤,在脾脏及单核-吞噬系统中被破坏和清除,红细胞寿命缩短,导致慢性溶血性贫血。本文就近年来中药治疗 α -HbH病的研究进展综述如下。

一、 α -HbH病临床治疗现状

目前,国际上治疗 α -血红蛋白H病(α -hemoglobin H, α -HbH病)的方法主要以长期输血和去铁治疗为最主要的治疗方法^[1,3]。有人曾经尝试用烷化剂(5-氮胞苷)、丁酸盐及其衍生物、马利兰等药物治疗地中海贫血,5-氮胞苷是种强效生长抑制剂及细胞毒素剂,丁酸盐及其衍生物是新一类组蛋白乙酰化酶抑制剂,丁酸盐类可通过明显的抑制血红蛋白(Hb)的转化过程,刺激HbF合成增加,在治疗 β -

地中海贫血病人方面取得良好疗效^[1]。但是极强的不良反应限制了其在临床上的应用。由于实施骨髓和干细胞移植的风险以及昂贵的费用在临床上很难普及,仅限于个别案例的报道。基因疗法虽然是未来的治疗方向,但因尚未解决同源重组率很低的问题,目前无法在临床上广泛应用。

二、 α -HbH病中医中药治疗

中医认为地中海贫血属“童子劳”、“虚劳”等范畴,多因先天禀赋不足、精血不充所致,病机为肾精亏虚、脾肾两虚、精血不足,黄疸、积聚和本虚标实是该病的特点。中医药是我国独特的瑰宝,具有简、便、廉、验的特色,运用中医学探索地中海贫血的治疗方法具有重要意义,从一些案例的临床报道中,看出中药治疗本病的优势与前景。近年来,我国学者采用传统中医药治疗 α -HbH病取得了一定的疗效。

1. 单味中药提取物治疗 α -HbH病:阿魏酸钠为中药当归、川芎的有效成分,具有抗红细胞膜脂质过氧化作用,可减少红细胞破坏溶解,从而减轻贫血,使临床症状和体征得到缓解,因此对地中海贫血患者有一定的姑息治疗作用。张锦用阿魏酸钠治疗 α -地中海贫血12例,血中丙二醛明显减少,能有效改善临床贫血症状^[3]。黄有文等1996年报道用从红参中提取的颗粒纯品——抗氧化II号(AA2)治疗HbH病14例,有10例血红蛋白(Hb)平均增加10.3g/L,红细胞(RBC)和网织红细胞(Ret)数量上升,实验研究证明该药具有抑制自由基损伤致红细胞溶血作用,使红细胞保持正常生理功能,还能保护生物膜上膜脂和膜上的蛋白质不受损伤,延长红细胞的衰老时间,因此阿魏酸钠对地中海贫血有一定的临床治疗作用。川芎嗪又叫四甲基吡嗪,是从川芎生物碱中分离得到的,具有补血、活血的单体,具有促进造血、扩张血管的作用,口服可从胃肠道迅速吸收^[4]。刘四喜自2005年起开始使用口服川芎嗪片剂来治疗HbH病患儿25例,1个月后检测发现,患者Hb含量显著升高,最高上升至29.2g/L,超氧化物歧化酶(SOD)活力增加,丙二醛(MDA)明显降低,总有效率达到

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2010CB530406);国家自然科学基金资助项目(81173167);国家新药专项基金资助项目(2009ZX 09301-005-2-7)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院(刘莉、李俊丽、吴志奎);530021 中国人民解放军第三〇三医院(张新华)

通讯作者:吴志奎,电子邮箱:gamwuzhikui@sina.com

100%,明显提高患者的总氧化能力,从而延长 RBC 的寿命^[5,6]。山茛菪碱为我国特产茄科植物山茛菪中提取的一种生物碱,其天然产品为 654-2,为 M 胆碱受体阻断剂。1994 年报道杨克恭等在筛选多种药物对 K562 细胞珠蛋白基因表达的影响时,发现山茛菪碱可明显提高 γ -珠蛋白基因表达,其作用机制与细胞分化有关。

2. 中药复方治疗 α -HbH 病:1993 年曾报道韦艳红使用中药复方成功治疗 2 例 HbH 患者。其中 1 例以中药煎剂,脾汤加鸡血藤,阿胶和服用叶酸片及维生素类等药物,连服 1 个月。症状有所改善,血液学复查 Hb、RBC 的含量均有所提高,再按原方原法治疗 2 个月,症状好转出院,血液学检查 Hb 稳定在 70~80g/L 之间,并已正常上班工作。另外 1 例以中药煎剂八珍汤加黄芪、鸡血藤和服用叶酸片及维生素类等药物治疗 2 个月,复查各种症状减轻,现能从事力所能及的工作。20 世纪 90 年代末吴月娥曾以当归补血汤加味治疗 α -地中海贫血 1 例,辨证为虚劳(血虚证),治法以益气生血,配方如下:黄芪 30g,当归 15g,党参 15g,红孩儿 60g,制首乌 20g,炙甘草 10g。3 周后 Hb 由 80g/L 升至 93g/L,3 个月后复查仍为 98g/L。该方具有益气生血之功效,方中重用红孩儿,该药可活血、补血、止痛、散气。王小平等^[7]以补肾生血汤治疗儿童 HbH 病 38 例,包括重度贫血 6 例,中度贫血 23 例,轻度贫血 9 例,药物组成:熟地黄、白术、当归藤、巴戟天、补骨脂、红参、黄芪、鸡血藤、络石藤、鳖甲、砂仁。观察期间不输血,并坚持服药。经过 1 个疗程的治疗,患者临床症状明显缓解,肝脾明显缩小,Hb、RBC、Ret 与治疗前比较有显著差异。骨髓增生度有不同程度下降,红系比例下降,无效造血减轻,且患儿临床症状缓解与血液学改善有很好的-一致性。1996 年报道赖祥林用黄根加味治疗 36 例地中海贫血,其中包括 15 例 α -地中海贫血,加入红枣、猪脊骨,1 个月为 1 个疗程,经过 3 个月的治疗,除 3 例极重型地中海贫血患者不能坚持治疗,其余 33 例患者 Hb 均保持在 70g/L 以上,有效率为 91.6%。王小超等认为地中海贫血的主要病机为肾阴虚,肾虚必致脾弱,气血生化乏源。采用生血汤治疗 HbH 病 40 例,有 38 例 Hb 上升,平均上升 19.5g/L,全部病例肝脾缩小,未见明显不良反应^[8]。

目前,对 α -HbH 病的研究多数为临床案例报道,中国中医科学院广安门医院吴志奎课题组,从 1989 年开始运用补肾益髓法的代表方剂益髓生血

粒治疗 β -地中海贫血,取得了肯定疗效。在此基础上,该课题组对中医药治疗 α -HbH 病进行了较深入的临床探索和实验研究。

3. 益髓生血颗粒治疗 α -HbH 病的临床研究:
(1)中间型地中海贫血患者中医证候分布规律的研究:课题组于 2006 年 7~10 月在广西地中海贫血高发区对中间型地中海贫血患者进行了中医证候调查。112 例患者中 β -地中海贫血 96 例, α -HbH 病 16 例,选取地中海贫血患者临床常见的 17 项症状和体征,进行中医证候量化评分,结果发现:地中海贫血患者面色淡白或萎黄、倦怠乏力、爪甲色淡、心悸、自汗、易于感冒、潮热盗汗、口咽干燥等症状或体征出现频次较高,舌质多为淡红,舌苔多为薄苔或白苔,脉象多为细脉或数脉,这些症状或体征以及舌脉出现的频次均在 30% 以上,此可视为地中海贫血患者的基本临床表现^[9]。而精血亏虚、肝肾阴虚证是中间型地中海贫血患者的基本中医证型。此外,中间型地中海贫血患者的中医证候积分与中医证型、有效血液参数、Hb 水平以及患者年龄等存在着一定的关系^[1]。
(2)益髓生血颗粒治疗 α -HbH 病患者自身对照比较研究:吴志奎等^[10,11]2006 年在广西高发区,用补肾益髓法的代表方益髓生血颗粒治疗 HbH 病 25 例。25 例患者自服药第 1 个月起至疗程(3 个月)结束,血液参数 Hb、RBC、Ret 水平均明显提高,与治疗前比较,差异有统计学意义。经益髓生血颗粒治疗后,12 例基因缺失型患者 Hb、RBC、Ret 明显提高,13 例基因非缺失型患者 Hb、Ret 明显提高。25 例患者经 3 个月治疗后的总有效率为 84%,中药对基因缺失型和非缺失型患者的疗效比较,差异无统计学意义。治疗期间患者未出现任何不良反应。停药后疗效一般可维持 3~6 个月,平均疗效维持时间约为 4 个月^[12]。2006 年 7 月~2007 年 10 月,对符合纳入条件的 68 例患者采用自身对照法进行观察,疗程为 3 个月^[13]。结果显示:经益髓生血颗粒治疗后,患者的疗效性血液指标 Hb、RBC、Ret 均明显提高,中医证候积分也明显低于治疗前,中药治疗的总有效率为 77.9%,且服药期间未见不良反应。
(3)益髓生血颗粒治疗 α -HbH 病患者安慰剂平行对照临床研究:2007 年 7~10 月^[14],对符合条件的 59 例患者采用随机、安慰剂平行对照法进行观察,疗程为 3 个月。结果显示: α -HbH 病患者经益髓生血颗粒治疗后,疗效性血液指标 Hb、RBC 均明显提高,而安慰剂组则无明显改善;治疗组的中医证候量化评分较安慰剂组

明显降低;治疗组的总有效率达到 77.8%;患者服用益髓生血颗粒期间未见任何不良反应,且服用方便。(4)益髓生血颗粒治疗地中海贫血疗后生存调查:课题组于 2007 年 3 月,对以往(1990 年 11 月~2007 年 1 月)经益髓生血颗粒治疗的 197 例地中海贫血患者进行了调查随访。197 例患者中 β -地中海贫血患者 167 例存活 142 例,存活率 85.0%,重型患者 70 例存活 46 例,存活率 65.71%;中间型患者 127 例存活 126 例,存活率 99.2%。 α -HbH 病患者 30 例,存活 30 例,存活率 100%;对于 β -地中海贫血患者,存活率:重型<中间型,患者基因突变型为纯合子的<双杂合子<杂合子,说明 β -地中海贫血患者的存活率受临床分型、基因类型等因素的影响。提示地中海贫血患者的存活率与其贫血类型、临床分型、基因类型有一定的关系,其中受临床分型和基因类型影响最大^[13]。

4. 益髓生血颗粒治疗 α -HbH 病的实验研究^[11]:(1)益髓生血颗粒治疗 α -地中海贫血患者对珠蛋白 mRNA 转录水平的影响:2006 年课题组观察了 23 例 α -地中海贫血(α -HbH 病)患者,经益髓生血颗粒治疗 3 个月,患者治疗前后外周血珠蛋白 mRNA 转录水平的变化。结果表明:患者治疗后患者外周血有核细胞 α -和 β -珠蛋白基因的表达与疗前相比无显著差异,但 α -/ β -珠蛋白基因的表达比值却较治疗前有显著增加,说明中药可以协调 α -HbH 病患者外周血有核细胞 α -和 β -珠蛋白基因 mRNA 的表达状态,使 α -和 β -珠蛋白链的合成趋向平衡,促进正常 Hb 的生成,改善患者的贫血症状。(2)中间型地中海贫血患者外周血红细胞膜蛋白 mRNA 表达研究^[14]:红细胞膜蛋白,尤其是膜骨架蛋白对维持红细胞的正常形态与功能具有重要的作用。受细胞内相对过剩的珠蛋白链的影响,地中海贫血红细胞膜蛋白常常发生异常改变,导致红细胞膜骨架的稳定性及变形性下降而易发生溶血。对中药治疗前后 34 例中间型地中海贫血患者外周血红细胞膜蛋白的 mRNA 表达水平进行了检测。研究结果表明:经中药益髓生血颗粒治疗后,中间型地中海贫血患者外周血红细胞膜 α -收缩蛋白(SPTA1)、 β -收缩蛋白(SPTB)、锚蛋白(ANK1)、带 3 蛋白(Band3)、带 4.1 蛋白(EPB4.1)的 mRNA 表达均呈上调趋势,其中 α -收缩蛋白、 β -收缩蛋白、带 4.1 蛋白的 mRNA 表达上调具有统计学意义(P 均 < 0.05)。提示中药益髓生血颗粒能够有效改善地中海贫血患者的溶血程

度,可能从改善红细胞膜骨架蛋白的 mRNA 表达这方面一定程度发挥了稳定红细胞膜骨架的作用。(3)益髓生血颗粒对 α -HbH 病患者外周血总 SOD、GSH-PX 及 MDA 含量影响研究^[14]:中药治疗前后患者外周血红细胞膜上脂质过氧化终产物的含量以及红细胞内部抗氧化酶的活性进行了检测,结果发现 α -HbH 病患者与正常人比较,外周血红细胞中总 SOD 活力及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性明显升高,经中药益髓生血颗粒治疗后, α -HbH 病患者 SOD 活性较治疗前明显增加,而 GSH-PX 活性无明显改变但较正常人仍明显升高,膜脂质过氧化产物 MDA 含量仍不高。实验结果表明,益髓生血颗粒抗红细胞膜过氧化损伤,促进有效红细胞生成可能与明显提高 α -HbH 病患者外周血红细胞中 SOD 活性有关。(4)中药益髓生血颗粒对中间型 α -HbH 患者红细胞包涵体的影响^[14]:中间型 α -地中海贫血红细胞内相对过剩的 β -珠蛋白链很容易变性聚积在红细胞膜上形成包涵体,导致红细胞膜变硬,变形能力下降而发生溶血。我们采用透射电镜观察了中药治疗前后患者外周血红细胞中包涵体的改变。实验结果提示:中药治疗前的 α -HbH 病患者不同放大倍数的红细胞中均分布有大量深色重染颗粒,即由红细胞中相对过剩的 β -珠蛋白链变性聚积而成的包涵体。6 例 α -HbH 病患者外周血红细胞中包涵体的阳性率为 100%。中药治疗后 α -HbH 病患者外周不同放大倍数的红细胞中深色重染颗粒均显著减少(包涵体的阳性率 $< 10\%$)。

中药益髓生血颗粒能明显减少 α -HbH 病患者外周血红细胞中的包涵体,从而有效改善患者的溶血程度。其作用机制,一方面可能是通过改善 α 与 β -珠蛋白链比例失衡的状态,使过剩的 β -珠蛋白链减少,相应地降低了包涵体的沉积,而使有效红细胞数量增加;另一方面可能是通过抗氧化作用抑制了珠蛋白链的自氧化,从而减轻了珠蛋白链的沉积,延长了红细胞的寿命。

三、结 语

α -HbH 是临床上常见的中间型 α -地中海贫血在我国南方尤其是广西、广东等地发病率较高^[13]。20 世纪 80 年代末,在我国 90 万人的流行病学调查中得出广西、广东 α -地中海贫血的发病率分别为 14.95% 和 4.11%,对该病的防治研究是关系人口与健康,尤其在关系到边远民族地区民族素质、社会稳定与繁荣的有重大社会效益和实际意义^[12]。近

年来,课题组在益髓生血颗粒治疗 β -地中海贫血的基础上,拓展到治疗 α -HbH 病的规范研究,在临床上取得了肯定的疗效。并且从红细胞膜的蛋白表达、脂质过氧化以及包涵体等方面初步探讨了中药益髓生血颗粒治疗 α -HbH 病疗效的机制。

尽管 α -HbH 病和 β -地中海贫血的发病机制完全不同,但是都是以“先天禀赋不足,肾虚髓损,精血化生无源”为核心病机的,而且都属于肝肾阴虚精血不足证,针对其相同的中医证候和核心病机用补肾益髓法的代表方——益髓生血颗粒治疗,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^[15,16]。今后,探讨中药治疗 α -HbH 病临床规律和揭示其疗效机制,仍需要做更深入的研究。

参考文献

- 1 赵爱玲,杨跃煌.地中海贫血的治疗进展[J].中国现代医生,2010,48(25):6-8
- 2 吴志奎,张新华,方素萍,等.基于“肾藏精生髓”理论治疗地中海贫血[J].中医杂志,2011,52(1):20-23
- 3 张锦.地中海贫血的治疗[J].中国实用儿科杂志,1999,14(5):306-308
- 4 胡发明,胡红丁.川芎嗪的实验研究及临床应用[J].中医研究,2004,17(3):57-60
- 5 刘四喜,李长钢,代冬伶,等.川芎嗪对血红蛋白 H 病患者红细胞膜 MDA、SOD 和 T-AOC 的影[J].临床和实验医学杂志,2010,11(9):804-806
- 6 刘四喜,李长钢,陈运生,等.川芎嗪改善血红蛋白 H 病患者贫血的疗效观察[J].中国热带医学,2010,10(10):1258-1259

- 7 王小平,李凤珍.补肾生血汤治疗儿童血红蛋白 H 病 38 例[J].Chinese Journal of Information on TCM,2006,13(12):66
- 8 王小超,陶丽菊,陈诗强.生血汤治疗血红蛋白 H 病 40 例[J].山东中医杂志,2001,20(9):533-534
- 9 王文娟,刘文军,吴志奎,等.中间型地中海贫血患者中医症候分布规律研究[J].中医杂志,2007,48(8):726-729
- 10 吴志奎,方素萍,张新华,等.补肾益髓法治疗 β -地中海贫血症临床研究[J].中医杂志,2003,44(12):916-918
- 11 王文娟,吴志奎,张新华,等.益髓生血颗粒治疗血红蛋白 H 病 25 例临床观察[J].中西医结合学报,2008,6(2):153-156
- 12 王文娟,吴志奎,张新华,等.补肾益髓法治疗地中海贫血患者 58 例停药后疗效维持时间观察[J].中医杂志,2008,49(7):608-610
- 13 Wang W, Wu Z, Zhang X, et al. Effect of YiSuiShengXue granule on the oxidative damage of erythrocytes with hemoglobin H Disease[J]. CJIM,2012(待刊出)
- 14 王文娟,吴志奎,张新华,等.补肾益髓法治疗地中海贫血 197 例生存情况调查[J].中国中医药信息杂志,2008,15(3):21-22
- 15 ZengYT, Huang SZ. Disorders of haemoglobin in China[J].J Med Genet,1987,24(7):578-583
- 16 毛江洪,霍晓春. α -地中海贫血的研究现状[J].实用临床医学,2005,6(3):134-136
- 17 吴志奎,张新华,刘咏梅.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[J].中国中医药信息杂志,2007,14(3):9-11
- 18 吴志奎.地中海贫血症的中医病机与治则治法[J].中医杂志,2009,50(1):73-75

(收稿:2012-04-06)

(修回:2012-05-02)

脂肪因子与胰岛素抵抗的关系及中药对其影响的研究

周徐涛 梁晓春

随着人们生活水平提高、生活方式的改变,以代谢紊乱为特征的疾病,例如糖尿病、高脂血症等及其并发症引起的致死致残率在中国正逐年升高,给社会和家庭造成了沉重的负担,在上述疾病中,作为共生土壤的胰岛素抵抗(IR)从中扮演了重要角色。胰岛素抵抗是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降,即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学

效应的一种状态。而脂肪组织作为人体最大的内分泌器官,其分泌的细胞因子如瘦素(leptin)、脂联素(ADP)、抵抗素(resistin)等,影响机体能量代谢,其功能及水平的失衡与胰岛素抵抗关系密切,中药对脂肪因子及胰岛素抵抗的影响进行了探讨,为临床治疗提供了一些客观依据。本文将近年来脂肪因子与胰岛素抵抗的关系及中药对脂肪因子的影响的研究进行综述。

一、脂肪因子与胰岛素抵抗

1. 脂联素与胰岛素抵抗:脂联素是脂肪组织分泌的一种细胞因子,具有提高胰岛素敏感性,促进脂肪酸的氧化,减少肝脏释放葡萄糖的作用。脂联素水平

基金项目:首都医学科技发展基金资助项目(SF-2007-Ⅲ-29)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院中医科

通讯作者:梁晓春,电子信箱:xcliang@vip.sina.com