

补肾益髓法治疗血红蛋白 H 病 237 例临床研究

褚娜利 张新华 吴志奎 王荣新 王文娟 王 蕾 方素萍 程艳玲 柴立民 张 冲
刘 莉 刘咏梅 李 敏 尹晓林 黄有文 李平萍 黄 洁

摘 要 **目的** 评价益髓生血颗粒(Yisui Shengxue granule, YSSXG)治疗血红蛋白 H 病(HbH 病)的临床疗效。**方法** 自 1989~2013 年 1 月,采用补肾益髓代表方益髓生血颗粒治疗 HbH 病共 237 例,其中缺失型 HbH 病 62 例,非缺失型 HbH 病 175 例,疗程 3 个月,动态检测 237 例患者治疗前后的血液指标[血红蛋白(Hb)、红细胞(RBC)、网织红细胞(Ret)]水平的变化,并对其中 206 例 HbH 患者治疗前后的中医症候(面色萎黄、头晕目眩、心慌心悸、动则气喘、潮热盗汗、口咽干燥、腰膝酸软)进行中医症候量化评分,观察益髓生血颗粒的临床治疗效果。**结果** HbH 病患者自服药第 1~第 3 个月,血液指标 Hb、RBC 与疗前相比均显著提高($P < 0.01$)。经益髓生血颗粒治疗 3 个月,HbH 病患者面色萎黄、头晕目眩、心慌心悸、动则气喘、潮热盗汗、口咽干燥、腰膝酸软的中医症候量化评分与疗前相比显著降低,临床症状显著改善。237 例 HbH 病患者经 3 个月治疗后,总有效率为 74.26%;其中缺失型 HbH 患者有效率为 72.00%;非缺失型患者的有效率为 80.65%。两种型别的 HbH 病患者的有效率比较,差异无统计意义。**结论** 补肾益髓代表方益髓生血颗粒治疗 HbH 病疗效显著,提高 HbH 病患者 Hb、RBC 水平,同时能改善 HbH 病患者的中医症候。血液指标水平的提高和中医症状改善相一致。

关键词 HbH 病 益髓生血颗粒 中医症候 血液指标

中图分类号 R55 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.013

Clinical Research of Yisui Shengxue Granule in Treating 237 Cases of Patients with Hemoglobin H Disease. Chu Nali, Zhang Xinhua, Wu Zhikui, et al. Guang'anmen Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Abstract **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Yisui Shengxue granule (YSSXG) in treating hemoglobin H disease. **Methods** Self-referred trials were adopted in treating 237 cases of patients with hemoglobin H disease (62 cases of patients with deletional HbH disease and 175 cases of nondeletional HbH disease) with Yisui Shengxue granule (YSSXG) for 3 months. The blood parameters including hemoglobin (Hb), red blood cells (RBC), reticulocyte (Ret) and seven TCM symptoms and TCM symptom score changes were tested dynamically every month. **Results** The levels of Hb and RBC of 237 patients with hemoglobin H disease were significantly increased after YSSXG treatment from the first month to the end of treatment ($P < 0.01$). The TCM symptom values of pale complexion, dizziness, tidal fever and night sweating, short of breath, dry throat, palpitations, soreness and weakness of waist and knees in 237 patients with hemoglobin H disease were lower than the values before treatment ($P < 0.01$). For the 237 cases of hemoglobin H disease patients after three months of treatment, the total effective rate was 74.26%, which was 72.00% in patients with gene deletion and 80.65% in patients with gene non-deletion. The efficacy difference of two types of patients was not statistically significant. **Conclusion** YSSXG is effective in treatment of hemoglobin H disease. YSSXG can not only improve the levels of Hb and RBC but also can improve TCM symptoms in patients with hemoglobin H disease. The improved blood parameters were consistent with the TCM symptoms.

Key words Hemoglobin H disease; TCM symptoms; Blood parameters; Yisui Shengxue granule

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)基金资助项目(2010CB530406);国家自然科学基金资金项目(81173167, 904090039, 301711990, 39270857);国家新药专项基金资助项目(2009ZX 09301-005-2-7);广西自然科学基金资助项目(2012GXNSFAA053156;2012GXNSFDA053018)

作者单位:100053 中国中医科学院广安门医院(褚娜利、吴志奎、王蕾、方素萍、程艳玲、张冲、刘莉、刘咏梅、李敏);530021 中国人民解放军第 303 医院(张新华、王荣新、尹晓林、黄有文、李平萍、黄洁);100069 首都医科大学(王文娟);100700 北京中医药大学东直门医院(柴立民)

通讯作者:吴志奎,博士生导师,电子信箱:gamwuzhikui@sina.com

地中海贫血(以下简称地贫)是先天性基因缺陷致使人体不能正常合成血红蛋白珠蛋白引起的一种遗传性血液病,也叫珠蛋白合成障碍性贫血^[1]。地中海贫血由于血红蛋白珠蛋白基因缺陷而导致肽链失衡,使得过剩的珠蛋白肽链沉积于红细胞膜,出现免疫损伤,诱发氧自由基反应,继发性酶和代谢异常,导致红细胞变形性和机械稳定性下降,最终导致溶血和无效造血,引起一系列临床综合征^[2]。中国中医科学院广安门医院吴志奎课题组根据中医“肾藏精

生髓、髓生血”理论,用补肾益髓法代表方—益髓生血颗粒在广西地中海贫血高发区进行了多批次的临床试验,取得了肯定的临床疗效。自 1989~2013 年 1 月用益髓生血颗粒累积治疗血红蛋白 H 病(以下简称 HbH 病)患者 237 例,其临床研究结果总结如下。

资料与方法

1. 诊断标准:根据张之南主编《血液病诊断及疗效标准》^[3]中对 HbH 病患者的诊断标准。中医辨证参照《中西医结合临床血液病学》^[4]标准和《中药新药临床研究指导原则》^[5],证属脾肾两虚、精血不足型,部分患者兼夹湿热内阻。

2. 病例纳入标准和排除标准:(1)病例纳入标准:①年龄 3~50 岁;②符合 HbH 病西医诊断指标;③Hb<100g/L;④近半年未服用任何抗贫血药物。(2)病例排除标准:①不符合纳入标准者;②免疫缺陷,肝、肾及血液系统其他原发性疾病者;③近 2 个月有输血或服用其他抗贫血药者;④妊娠者及对本药物成分过敏者。

3. 一般资料:全部病例均为自 1989~2013 年 1 月就诊于中国人民解放军第 303 医院的门诊病例,共计 237 例。237 例 HbH 病患者的基因型共有 4 钟类型:SEA/3.7 型 43 例,SEA/4.2 型 19 例;SEA/CS 型 172 例,SEA/QS 型 3 例,其中前两种归为缺失型,共 62 例;后两种归为非缺失型,共 175 例。其中男性 141 例,女性 96 例。患者年龄 3~45 岁,平均年龄 15.83±9.16 岁。壮族 142 例,汉族 91 例,瑶族 4 例。籍贯均为广西籍。

4. 治疗方法:符合纳入条件的 HbH 病患者 237 例,采用自身对照研究方法进行观察,疗程为 3 个月。益髓生血颗粒由山茱萸、制首乌、熟地黄、炙黄芪、补骨脂、党参、鳖甲等 11

味中药组成,由中国中医科学院广安门医院大兴制剂中心生产,10 克/袋。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。要求患者在观察期间不输血,坚持服药。药物每月发放 1 次,每月记录其用药量。

5. 观察指标:①检测 237 例 HbH 患者疗前及疗后 3 个月的疗效性血液指标,血红蛋白(Hb)、红细胞(RBC)、网织红细胞(Ret)水平的变化;②对 237 例患者中 206 例 HbH 患者疗前及疗后 3 个月的中医症候进行量化评分,中医症候包括面色萎黄、头晕目眩、心慌心悸、动则气喘、潮热盗汗、口咽干燥、腰膝酸软等 7 个指标;③观察益髓生血颗粒治疗 HbH 病的临床有效率。

6. 疗效评定:疗效判定标准按张之南主编《血液病诊断及疗效标准》^[3]并参考第 4 届国际血红蛋白基因开关会议提出的标准,以 Hb、RBC、Ret 上升并且 Hb 上升>5g/L 为有效,单纯 Ret 上升不作为有效病例^[6]。

7. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 进行统计学分析,血液指标和中医症候量化评分等计量资料采用治疗前后配对 t 检验,组间率的比较采用 χ^2 检验。所有的统计检验均采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. YSSXG 治疗前后 237 例 HbH 病患者主要血液学指标的变化:经益髓生血颗粒治疗后,237 例 HbH 病患者的疗效性血液指标 Hb、RBC 水平自治疗起 1~3 个月水平与治疗前相比均显著提高($P<0.01$),Ret 水平治疗后与治疗前相比差异无统计学意义,详见表 1。

表 1 YSSXG 治疗 237 例 HbH 病患者疗效性血液指标的变化($\bar{x}\pm s$)

治疗时间	n	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Ret(%)
治疗前	237	84.32±13.30	4.46±0.71	7.96±7.93
治疗后 1 个月	237	88.30±13.84*	4.61±0.66*	7.17±4.34
治疗后 2 个月	237	91.18±12.32*	4.65±0.67*	7.74±5.58
治疗后 3 个月	237	92.78±12.33*	4.69±0.73*	7.59±4.14

与治疗前相比,* $P<0.01$

2. YSSXG 治疗 62 例缺失型 HbH 病患者主要血液学指标的变化:经 YSXXG 治疗后,62 例缺失型 HbH 病患者 Hb 和 RBC 水平显著提高,与治疗前相

比,差异具有统计学意义($P<0.01$)。Ret 水平治疗前后无显著改变,详见表 2。

表 2 YSSXG 治疗 62 例缺失型 HbH 病患者疗效性血液指标的变化($\bar{x}\pm s$)

治疗时间	n	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Ret(%)
治疗前	62	88.44±10.86	4.93±0.52	5.60±7.46
治疗后 1 个月	62	92.76±11.24*	5.11±0.45*	5.04±3.62
治疗后 2 个月	62	96.10±10.34*	5.18±0.48*	5.44±4.03
治疗后 3 个月	62	98.35±9.29*	5.26±0.72*	5.13±3.32

与治疗前相比,* $P<0.01$

3. YSSXG 治疗 175 例非缺失型 HbH 病患者主要

血液指标的变化:经 YSXXG 治疗后,175 例非缺失型

HbH 病患者 Hb、RBC 水平显著提高,与治疗前相比,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。Ret 水平治疗前后无显著改变,详见表 3。

表 3 YSSXG 治疗 175 例非缺失型 HbH 病患者疗效性血液指标的变化($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	<i>n</i>	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Ret(%)
治疗前	175	82.86 ± 13.80	4.30 ± 0.69	8.80 ± 7.94
治疗后 1 个月	175	86.73 ± 14.35 *	4.43 ± 0.64 *	7.93 ± 4.32
治疗后 2 个月	175	89.44 ± 12.53 *	4.46 ± 0.62 *	8.56 ± 5.83
治疗后 3 个月	175	90.80 ± 12.69 *	4.49 ± 0.63 *	8.45 ± 4.07

与治疗前相比, * $P < 0.01$

4. 206 例 HbH 病患者治疗前后中医证候量化评分水平变化:益髓生血颗粒治疗 3 个月后,HbH 病患者的中医证候面色萎黄、头晕目眩、心慌心悸、动则气喘、潮热盗汗、口咽干燥、腰膝酸软的中医证候量化评分与治疗前相比均降低,差异具有显著统计学意义($P < 0.01$),详见表 4。

表 4 HbH 病治疗前后中医证候量化评分水平变化($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	面色萎黄	头晕目眩	心慌心悸	动则气喘	潮热盗汗	口咽干燥	腰膝酸软
治疗前	206	3.75 ± 2.48	0.98 ± 1.49	0.77 ± 1.34	0.61 ± 1.36	3.23 ± 3.06	1.91 ± 1.87	1.01 ± 1.85
治疗后 3 个月	206	2.79 ± 2.17 *	0.30 ± 0.86 *	0.25 ± 0.64 *	0.35 ± 1.10 *	1.40 ± 2.16 *	0.90 ± 1.50 *	0.35 ± 1.13 *

与治疗前相比, * $P < 0.01$

5. 57 例缺失型 HbH 病患者治疗前后中医证候量化评分水平变化:益髓生血颗粒治疗 3 个月后,缺失型 HbH 病患者中医证候面色萎黄、头晕目眩、潮热盗汗、口咽干燥、腰膝酸软的中医证候量化评分与治疗前相比均显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),心慌心悸、动则气喘的中医证候量化评分与治疗前相比有所降低,但差异不具有统计学意义,详见表 4。

表 5 缺失型 HbH 病患者治疗前后中医证候量化评分水平变化($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	面色萎黄	头晕目眩	心慌心悸	动则气喘	潮热盗汗	口咽干燥	腰膝酸软
治疗前	57	3.00 ± 2.17	1.47 ± 1.54	0.67 ± 1.29	0.79 ± 1.72	3.11 ± 3.10	1.68 ± 1.77	1.42 ± 2.16
治疗后 3 个月	57	2.12 ± 1.81 *	0.46 ± 0.96 *	0.40 ± 0.75	0.54 ± 1.52	1.72 ± 2.62 *	0.79 ± 1.45 *	0.58 ± 1.45 *

与治疗前相比, * $P < 0.01$

6. 149 例非缺失型 HbH 病患者治疗前后中医证候量化评分水平变化:益髓生血颗粒治疗 3 个月后,非缺失型 HbH 病患者的中医证候面色萎黄、头晕目眩、心慌心悸、动则气喘、潮热盗汗、口咽干燥、腰膝酸软的中医证候量化评分与治疗前相比均显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),详见表 6。

表 6 非缺失型 HbH 病患者治疗前后中医证候量化评分水平变化($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	面色萎黄	头晕目眩	心慌心悸	动则气喘	潮热盗汗	口咽干燥	腰膝酸软
治疗前	149	4.04 ± 2.53	0.79 ± 1.43	0.81 ± 1.38	0.54 ± 1.20	3.28 ± 3.05	2.00 ± 1.91	0.85 ± 1.70
治疗后 3 个月	149	3.09 ± 2.22 *	0.23 ± 0.81 *	0.19 ± 0.59 *	0.28 ± 0.88 *	1.28 ± 1.96 *	0.94 ± 1.49 *	0.27 ± 0.97 *

与治疗前相比, * $P < 0.01$

7. YSSXG 治疗 HbH 病的临床疗效:237 例 HbH 患者中有效 176 例,无效 61 例,有效率 74.26%;175 例非缺失型 HbH 病患者经 YSSXG 治疗后,有效 126 例,无效 49 例,有效率 72.00%;62 例缺失型 HbH 病患者经 YSSXG 治疗后,有效 50 例,无效 12 例,有效率 80.65%。YSSXG 治疗缺失型 HbH 病患者的临床疗效略优于非缺失型 HbH 病患者,可能与患者的遗传背景有关,但经四格表卡方检验差异无统计学意义($P = 0.181$),详见表 7。

讨 论

HbH 病是由于 α 珠蛋白基因缺失或突变而引起的 α 珠蛋白肽链合成障碍而引起的遗传性溶血性贫血

表 7 YSSXG 治疗 HbH 病后疗效判定结果分析 [n(%)]

分组	n	疗效判定	
		有效	无效
HbH 病	237	176(74.26)	61(25.74)
非缺失型 HbH 病	175	126(72.00)	49(28.00)
缺失型 HbH 病	62	50(80.65)	12(19.35)

血^[7]。可将其分为缺失型和非缺失型 HbH 病,其中缺失型 HbH 病是指缺失 3 个 α 基因,非缺失型 HbH 病是指 2 个 α 基因缺失和 1 个 α 基因突变^[8]。非缺失型 HbH 病的临床表现和血液学改变一般比缺失型 HbH 病严重,多表现为中至重度贫血^[9]。在我国南方最常见缺失型 HbH 病为 $-\alpha^{SEA}$ 、 $-\alpha^{3.7}$ 、 $-\alpha^{4.2}$,非缺失型 HbH 病为 HbCS 和 HbQS。经检测,237 例 HbH 病的基因型分为 4 种: $-\alpha^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 型、 $-\alpha^{SEA}/-\alpha^{4.2}$ 型、 $-\alpha^{SEA}/\alpha^{CS}$ 和 $-\alpha^{SEA}/\alpha^{QS}$,与文献报道的我国常见的基因型一致^[10]。

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”、“五软五迟”等范畴,认为该病多因先天禀赋不足,精血不充所致,在临床表现既有肾精亏虚,脾肾两虚,精血不足,又有黄疸、积聚^[11]。益髓生血颗粒是依照内经“精血不足者,补之以味”的原则,根据中医肾藏精生髓,精血同源的理论,采用补肾益髓法,以滋肾养肝、益精生血、健脾补气、道痞退黄为治疗原则,方中以山茱萸、何首乌为君,配以熟地黄、补骨脂、黄芪、鳖甲等药共奏补肾填精、益气生血之功,意在填补肾中真阴,使真阴得养,髓海充盈,血有生源,方证相符^[12,13]。

对比国内外治疗 HbH 病少数案例的临床报道,吴志奎课题组自 1989~2013 年 1 月在广西高发区用补肾益髓代表方益髓生血颗粒治疗 HbH 病开展了多批次的临床研究,累计治疗 HbH 病患者 237 例。237 例 HbH 病患者均按照西医诊断及疗效标准进行了治疗前后血液指标的动态观察,在 2004 年以后的 206 例患者观察了治疗前后中医证候量化评分的变化。研究发现,237 例 HbH 病患者经过益髓生血颗粒治疗 3 个月后,有效 176 例,无效 61 例,总有效率 74.26%。175 例非缺失型 HbH 病患者经 YSSXG 治疗后,有效 126 例,无效 49 例,有效率 72.00%;62 例缺失型 HbH 病患者经 YSSXG 治疗后,有效 50 例,无效 12 例,有效率 80.65%。可见益髓生血颗粒对不同基因型的 HbH 病患者均有肯定的临床疗效。对

206 例患者中医症候中面色萎黄、头晕目眩、潮热盗汗、心慌心悸、动则气喘、口咽干燥、腰膝酸软的中医症候量化评分较术前相比显著降低,临床血液指标和中医症候改善相一致。62 例缺失型 HbH 病患者的临床疗效略优于 175 例非缺失型 HbH 病患者的临床疗效,可能与患者的遗传背景有关。治疗前基因非缺失型患者的 Hb、RBC 水平均较缺失型患者低,提示非缺失型 HbH 病患者的病情较缺失型 HbH 病患者严重,与 Wang 等^[13]研究报道一致。本研究通过系统总结吴志奎课题组用中药益髓生血颗粒在地中海贫血高发区治疗 HbH 病的临床实践,肯定了中药益髓生血颗粒能有效改善地中海贫血患者的临床症状,减轻地中海贫血患者的贫血程度。补肾益髓法治疗 HbH 病显著的临床效果,体现了“肾藏精生髓、髓生血”理论的科学内涵,并提供了临床证据。

参考文献

1 吴志奎. 中医药对边远民族地区人口 - 与健康的贡献 - 益髓生血治疗地中海贫血取得重大进展 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4(1): 4-8

2 褚娜利, 张新华, 方素萍, 等. 益髓生血颗粒治疗地中海贫血的前瞻性研究 [J]. 中医杂志, 2014, 55(18): 1561-1565

3 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 北京: 科学出版社, 2007: 33

4 刘峰, 麻柔. 中西医结合临床血液病学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 197-202

5 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 1993: 91-99

6 Cao A, Calanella R, Rosatelli MC, et al. Clinical experience of management of β -thalassemia: the sardinian experience [J]. Seminars in Hematology, 1996, 33(1): 70-73

7 Archana MA, Roberto HN, Carolyn H, et al. Identification of one or two - globin gene deletions by isoelectric focusing electrophoresis [J]. Am J Clin Pathol, 2013, 140: 301-305

8 谢杏梅, 周剑英, 唐海深. 应用脐带血毛细胞电泳技术筛查常见非缺失型 HbH 病 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(5): 20-21

9 刘宁毅, 陈良军. 非缺失型 α -珠蛋白生成障碍性贫血基因检测分析 [J]. 检验医学与临床, 2013, 10(16): 2113-2114

10 黄忠, 吕福通, 张天郎. 11446 对新婚夫妇 HbH 病筛查结果分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 8(12): 115-116, 113

11 吴志奎, 张新华, 方素萍, 等. 基于“肾生髓、髓生血”理论治疗地中海贫血 [J]. 世界中医药杂志, 2014, 9(6): 717-721

12 王文娟, 方素萍, 刘咏梅, 等. 益髓生血颗粒治疗血红蛋白 H 病随机对照临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(5): 21-24

13 Wang WJ, Wu ZK, Zhang XH, et al. Effect of Yisui Shengxue granule on the oxidative damage of erythrocytes from patients with hemoglobin H disease [J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(9): 670-675

(收稿日期: 2014-10-23)

(修回日期: 2014-10-31)