

维血宁颗粒联合泼尼松治疗原发性免疫性血小板减少症的临床疗效观察

沈继春¹ 陈艳鑫¹ 岑冰¹ 葛海燕¹ 郭赞¹ 刘宝山²

(1. 武警后勤学院附属医院血液科, 天津 300162; 2. 天津医科大学总医院中医科, 天津 300052)

【摘要】 目的 观察维血宁颗粒联合泼尼松治疗原发性免疫性血小板减少症(ITP)的疗效及对血小板相关免疫球蛋白(PAIGG、PAIGM、PAIGA)的影响。**方法** 将60例ITP患者按随机数字表法分为观察组(30例,给予维血宁颗粒联合泼尼松治疗)和对照组(30例,单用泼尼松治疗)。3个月为1个疗程,观察治疗2个疗程后两组的临床疗效、血小板计数(PLT)、PAIGG、PAIGM、PAIGA、停用激素时间、1年复发率及不良反应发生率。**结果** 观察组总有效率明显高于对照组的[90.00%(27/30)比73.33%(22/30), $P < 0.05$];观察组停用激素时间较对照组明显缩短($d: 39.8 \pm 7.8$ 比 55.3 ± 6.5 , $P < 0.05$),1年复发率较对照组明显降低[23.3%(7/30)比50.0%(15/30), $P < 0.05$];两组治疗后PLT较治疗前明显增加,PAIGM、PAIGA均较治疗前降低,且观察组的改善程度优于对照组[PLT($\times 10^9/L$): 113.25 ± 15.47 比 84.79 ± 20.37 , PAIGM: $(28.91 \pm 10.42)\%$ 比 $(30.75 \pm 9.37)\%$, PAIGA: $(19.32 \pm 11.54)\%$ 比 $(21.15 \pm 15.16)\%$];观察组治疗后PAIGG水平明显降低,对照组治疗前后PAIGG水平差异无统计学意义,观察组治疗后PAIGG明显低于对照组[(15.29 ± 9.02)%比(32.41 ± 9.34)%, $P < 0.05$]。两组不良反应均以向心性肥胖、多毛症、痤疮、高血糖等为主,观察组不良反应发生率低于对照组,但差异无统计学意义[73.3%(22/30)比86.7%(26/30), $P > 0.05$]。**结论** 维血宁颗粒联合泼尼松治疗ITP的临床疗效优于单用泼尼松,且不良反应少,可能与联合用药可降低血小板相关免疫球蛋白、增加血小板生成有关。

【关键词】 维血宁颗粒; 泼尼松; 原发性免疫性血小板减少症; 临床疗效观察

A clinical analysis of Weixuening granule combined with prednisone for treatment of patients with primary immune thrombocytopenia Shen Jichun*, Chen Yanxin, Cen Bing, Ge Haiyan, Guo Yun, Liu Baoshan. *Department of Hematology, Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Corresponding author: Liu Baoshan, Department of Traditional Medicine, Affiliated Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China, Email: j33387@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of Weixuening granule combined with prednisone for treatment of patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) and its impact on platelet-associated antibodies (PAIGG, PAIGM, PAIGA). **Methods** Sixty patients with ITP were randomly divided into an observation group (30 cases, Weixuening granule combined with prednisone) and a control group (30 cases, prednisone therapy alone), 3 months constituting a therapeutic course. The clinical effects, platelet count (PLT) and PAIGG, PAIGM, PAIGA of two groups were observed after two courses of treatment. The time of withdrawing prednisone, relapse rate in 1 year and adverse reactions were also monitored. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group [90.00% (27/30) vs. 73.33% (22/30), $P < 0.05$]. The time of withdrawing prednisone was significantly shorter in the observation group than that in the control group (days: 39.8 ± 7.8 vs. 55.3 ± 6.5 , $P < 0.05$). The relapse rate in 1 year in the observation group was obviously lower than that of the control group [23.3% (7/30) vs. 50.0% (15/30), $P < 0.05$]. The PLT levels were markedly increased after treatment in the two groups, the levels of platelet-associated antibodies PAIGM and PAIGA after treatment in the two groups were lower than those before treatment, and the degree of improvement in observation group was superior to that of the control group [PLT ($\times 10^9/L$): 113.25 ± 15.47 vs. 84.79 ± 20.37 , PAIGM: $(28.91 \pm 10.42)\%$ vs. $(30.75 \pm 9.37)\%$, PAIGA: $(19.32 \pm 11.54)\%$ vs. $(21.15 \pm 15.16)\%$]. The level of PAIGG in the observation group was decreased obviously after treatment, while in the control group, it did not have significant change before and after treatment, and in the comparison of the level of PAIGG after treatment between the two groups, there was statistical significant difference [(15.29 ± 9.02)% vs. (32.41 ± 9.34)%, $P < 0.05$]. There were adverse reactions in the two groups, including centrality obesity, polytrichosis, acne, and hyperglycemia; the incidence of the above side effects in observation group was lower than that of the control group [73.3% (22/30) vs. 86.7% (26/30)], but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions** The combined use of Weixuening granule and prednisone for treatment of patients with primary ITP is more effective than administration of prednisone alone; the adverse reactions are less in combined therapy group. Possibly, the better therapeutic effect of combined therapy is

related to the decrease of platelet-associated antibodies and increase of the platelet generation.

【Key words】 Weixuening granule; Prednisone; Primary immune thrombocytopenia; Clinical observation

原发免疫性血小板减少症(ITP)是一种获得性自身免疫性疾病,以免疫介导的血小板减少为特征^[1]。目前西医治疗 ITP 仍存在许多难以解决的问题,如易复发、不良反应等^[2],糖皮质激素(GC)虽然是现代医学治疗 ITP 的首选药物,但随着剂量撤减,部分患者出现了病情反弹现象,疾病反复并逐渐呈现糖皮质激素依赖^[3],甚至出现糖尿病、高血压、骨质疏松、骨坏死、肾上腺皮质功能亢进等诸多不良反应^[4]。而中医从传统理论及对 ITP 的病因病机出发认识本病,以古方为基础,加入鸡血藤、仙鹤草等中药可明显升高血小板^[5]。近年来笔者应用维血宁颗粒联合泼尼松治疗 ITP 疗效良好,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择方法及纳入和排除标准

1.1.1 诊断标准:参照《成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)》^[6]的诊断标准。

1.1.2 纳入标准:符合 ITP 诊断标准;近期(1个月内)未应用其他中西医治疗方案;年龄 14~80 岁;自愿受试,并签署知情同意书。

1.1.3 排除标准:合并影响疗效疾病者;妊娠、哺乳期妇女;治疗、随访依从性差者;对药物过敏者;对 ITP 诊断不明确者。

1.2 一般资料:选择 2012 年 3 月至 2014 年 5 月在武警后勤学院附属医院住院的 ITP 患者 60 例,按随机数字表法分为两组,每组 30 例。对照组单用激素治疗,观察组为激素联合中药组。表 1 结果显示,两组性别、年龄、病程等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
对照组	30	13	17	31.24 ± 11.32	3.21 ± 0.45
观察组	30	11	19	30.12 ± 14.76	2.31 ± 0.35

1.3 用药方法:两组常规治疗方法相同。对照组单用泼尼松,初始计量为 $1 \sim 1.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日分 3 次口服,并根据血小板计数(PLT)增长情况逐渐减量至 $5 \sim 10 \text{ mg/d}$ 维持。观察组泼尼松用药方法同对照组,同时给予中药维血宁颗粒(江苏健民制药厂生产,每包 8 g),每日 3 次,每次 1 包冲服。两组患者均 3 个月为 1 个疗程,治疗 2 个疗程后停药,

随访 6 个月,共观察 1 年。

1.4 观察指标及方法:两组均治疗 2 个疗程后进行疗效评价。治疗及随访期间每周检测患者外周血 PLT;采用流式细胞仪测定治疗前后血小板相关免疫球蛋白(PAIgG、PAIgM、PAIgA)水平;治疗期间检测心电图、肝肾功能、血糖等指标。

1.5 疗效判定标准:采用《成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)》^[6]的疗效标准,评价为完全反应、有效、无效。定义完全反应或有效时,至少检测 2 次,其间至少间隔 7 d。

1.6 安全性评价:观察治疗后患者的不良反应及血、尿常规和肝、肾功能。

1.7 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计分析软件处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验和单因素方差分析方法;计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较(表 2):观察组总有效率较对照组明显增高($P<0.05$)。

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)			总有效率 [% (例)]
		完全反应	有效	无效	
对照组	30	12	10	8	73.33 (22)
观察组	30	15	12	3	90.00 (27) ^a

注:与对照组比较, ^a $P<0.05$

2.2 两组治疗前后 PLT 及血小板相关免疫球蛋白比较(表 3):两组治疗后 PLT 均明显升高,且以观察组升高更显著(均 $P<0.05$)。对照组治疗前后 PAIgG 差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 PAIgG 较治疗前降低,且明显低于对照组治疗后水平(均 $P<0.05$);两组治疗前后 PAIgM、PAIgA 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 两组停激素时间及 1 年复发率比较(表 3):观察组停激素时间较对照组明显缩短,观察组 1 年复发率较对照组明显降低(均 $P<0.05$)。

2.4 不良反应发生情况(表 3):两组均有向心性肥胖、多毛症、痤疮、高血糖、失眠、体质量增加、骨质疏松等激素使用的不良反应发生;给予降糖、补钙等对症处理后好转,观察组不良反应发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 PLT、血小板相关抗体、停激素时间、1 年复发率及不良反应的比较

组别	时间	例数 (例)	PLT ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	PAIgG (%, $\bar{x} \pm s$)	PAIgM (%, $\bar{x} \pm s$)	PAIgA (%, $\bar{x} \pm s$)	停用激素时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	1 年复发率 [(%) 例]	不良反应发生率 [(%) 例]
对照组	治疗前	30	31.03 $\pm$ 11.63	31.52 $\pm$ 10.23	33.15 $\pm$ 5.25	21.79 $\pm$ 12.09			
	治疗后	30	84.79 $\pm$ 20.37 ^a	32.41 $\pm$ 9.34	30.75 $\pm$ 9.37	21.15 $\pm$ 15.16	55.3 $\pm$ 6.5	50.0 (15)	86.7 (26)
观察组	治疗前	30	30.31 $\pm$ 10.07	30.35 $\pm$ 17.66	31.41 $\pm$ 7.54	22.39 $\pm$ 17.62			
	治疗后	30	113.25 $\pm$ 15.47 ^{ab}	15.29 $\pm$ 9.02 ^{ab}	28.91 $\pm$ 10.42	19.32 $\pm$ 11.54	39.8 $\pm$ 7.8 ^b	23.3 (7) ^b	73.3 (22) ^b

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$;空白代表无此项

3 讨论

ITP 多起病隐秘、病程缓慢,是我国临床常见的自身免疫性疾病,约占出血性疾病的 30%,在欧美国家的年发病率约为 6/10 万左右^[7],其发病机制过去认为是患者免疫介导产生的血小板抗体自身与血小板结合后被单核/巨噬细胞系统过度破坏所致。有研究发现,ITP 患者体内存在可介导血小板破坏的自身抗体或细胞毒 T 细胞,其不仅可直接破坏血小板,亦可抑制巨核细胞释放血小板^[8]。由此认为体液和细胞免疫同时参与血小板过度破坏,阻止血小板过度破坏和促进血小板生成就成为 ITP 治疗的关键因素^[9]。肾上腺皮质激素是治疗 ITP 的常规方案,当激素无效或依赖时则采用脾切除及免疫抑制剂,或采用丙种球蛋白、达那唑等药物治疗^[10]。对于重症 ITP 患者,通常使用较大剂量泼尼松治疗,可使血小板逐渐回升,但起效较慢,短期难以奏效^[11]。曹维彬和嵇玉华^[12]应用糖皮质激素联合中剂量丙种球蛋白治疗 ITP,虽然在短期内取得了较好疗效,但长期用药患者依从性差。目前国外上市的治疗 ITP 的新型药物如促血小板生成素(TPO)、罗米司亭(romiplostim)、依曲波哌(eltrombopag)、抗 CD20 单克隆抗体等均可升高血小板,但因价格昂贵,且远期疗效尚待进一步观察,故未能在国内普及应用。

根据临床症状特征,ITP 属于中医“血证”范畴,病因病机不外乎内外因素所致,外因多为风、寒、暑、湿、燥、火等邪毒侵袭营血或蕴生内热,灼伤血脉;内因多为气血阴阳亏虚,或气不摄血,或伤血耗气,或伤阴耗血等使血溢于脉外,渗出肌肤而所致^[13]。肝脾肾虚损为其发病基础,瘀血贯穿疾病的始终。中医药治疗 ITP,无论是从分型辨证用药,还是配合西药治疗,均从清热凉血、活血益气着手,兼顾补益肝肾,同时顾护阴液,辨证施治,其临床疗效是肯定的^[14]。本研究所用维血宁颗粒为复方制剂,主要由虎杖、鸡血藤、仙鹤草、白芍、熟地黄、墨旱莲、太子参等组成,具有滋补肝肾,清热凉血之功效。现代药理

学研究表明:虎杖制剂蒽醌片可明显升高血小板,有效率达 90%,临床研究亦表明其具有升高白细胞、血小板及止血的功能^[15];鸡血藤具有补血、活血、通络的效果,其有效成分异黄酮类三萜及甾体等化合物经药理学研究证实对人体免疫系统具有双向调节作用^[16];仙鹤草味苦涩,性平,具有收敛出血、截疟、止痢、解毒的功效,现代药理学研究表明,仙鹤草水提物对胶原及花生四烯酸诱导的体外血小板聚集和血栓素 A₂(TXA₂)的形成均有较强的抑制作用^[17];并能促进血小板生成,增加外周血小板数目,加速凝血而达到止血作用;亦具有改善机体微循环,调节非特异性和特异性免疫功能的作用^[18];白芍能促进小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,还可使处于低下状态的细胞免疫功能恢复正常^[19];地黄乙醇提取物具有缩短凝血时间、促进机体淋巴母细胞的转化、增加 T 淋巴细胞数量的作用,从而调节机体免疫功能^[20]。本研究结果证实,维血宁颗粒联合泼尼松治疗 ITP 的总有效率达 90%,治疗后 PLT 明显上升,血小板相关抗体 PAIgG 明显下降,且不良反应低于单用泼尼松治疗的对照组;在随访病例中发现,单用维血宁维持治疗其 1 年复发率和不良反应均明显降低,分析可能原因与维血宁颗粒既可降低血小板相关抗体,又能促进血小板的生成有关。

当然,本研究仍需扩大病例样本量,以便更加深入研究有关维血宁颗粒治疗 ITP 的药理学机制。

参考文献

- [1] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.
- [2] 孙士玲,王祥麒,党辉,等. 中药治疗特发性血小板减少性紫癜临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(1): 73-75.
- [3] 陈瑶,李达. 100 例激素依赖性特发性血小板减少性紫癜患者中医证候的多元统计分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(6): 672-674.
- [4] 李瑞. 药理学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 328.
- [5] 罗正凯,江利民,孙岸弢,等. 孙伟正教授治疗特发性血小板减少性紫癜学术思想研究[J]. 中医药信息, 2012, 29(3):

- 49-51.
- [6] 中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3): 214-216.
- [7] 陆再英, 终南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 648-651.
- [8] Li S, Wang L, Zhao C, et al. CD8⁺ T cells suppress autologous megakaryocyte apoptosis in idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Br J Haematol, 2007, 139(4): 605-611.
- [9] 秦平, 侯明. 2012 版成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识解读[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(3): 151-155.
- [10] 杨仁池. 特发性血小板减少性紫癜的药物治疗[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(10): 868-869.
- [11] 乔丽津, 刘嫣, 李静岩, 等. 大剂量地塞米松冲击疗法治疗小儿重症血小板减少性紫癜[J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13(5): 298.
- [12] 曹维彬, 嵇玉华. 糖皮质激素联合中剂量丙种球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(4): 249.
- [13] 刘锋, 麻柔. 中西医临床血液病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 332.
- [14] 张旻昱, 蒋文明. 中西医结合治疗免疫性血小板减少症临床疗效 Meta 分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3): 5-9.
- [15] 王本祥. 现代中药药理学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1997: 917.
- [16] 符影, 程悦, 陈建萍, 等. 鸡血藤化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2011, 42(6): 1229-1234.
- [17] Wang JP, Hsu MF, Teng CM. Antiplatelet effect of hsien-ho-t'sao (Agrimonia pilosa)[J]. Am J Chin Med, 1985, 13(1-4): 109-118.
- [18] 张晓芬, 李林, 马春蓉, 等. 仙鹤丹皮汤联合西药治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效观察[J]. 医药前沿, 2012, 2(16): 45-46.
- [19] 蒋午峻, 王巧, 李小娜, 等. 白芍总苷的药理作用和质量控制方法研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2006, 27(5): 500-502.
- [20] 李沫函, 何文婷, 张洪亮. 六味地黄丸增强免疫、抗肿瘤作用的研究进展[J]. 新疆中医药, 2013, 31(6): 97-98.

(收稿日期: 2014-11-12)(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对来稿的一般要求

文稿应具有科学性、创新性、实用性和导向性。要求资料真实、可靠, 数据准确, 必要时应进行统计学处理; 文字精炼, 层次清楚; 论点明确, 论据充分, 结论清晰。应特别注意对研究过程和方法陈述的严谨性、逻辑关系的严密性、文字表述的流畅性。

来稿需经第一作者或通讯作者所在单位审核, 并附单位推荐信。推荐信(附带版权转让协议)可在本刊网站下载(<http://www.cccm-em120.com>)。推荐信应证明稿件内容和数据资料的真实性, 注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项, 并加盖单位公章。如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。需要特别说明的是, 科研论文一般具有职务作品的属性。为了保护知识产权, 对于原创性研究论文, 本刊要求稿件推荐信须由享有该研究知识产权的单位(即科研立项单位、病例资料所在单位)出具; 多中心研究的推荐信可由作为该项研究主持者的第一作者或通信作者的所在单位出具。述评、综述、论坛类稿件不受上述规定限制。

欢迎作者通过 Email 投稿, 《中国中西医结合急救杂志》的投稿信箱: cccm@em120.com。对于 Email 投稿, 还需再寄纸质稿件 2 份以及各类基金项目复印件。

《中国中西医结合急救杂志》一般不退还原稿, 请作者自留底稿。投稿时请自留论文的原始图片。为了便于必要时编辑部与作者及时取得联系, 请在文稿后注明第一作者或通讯作者的联系方式(移动电话及 Email), 所有处理稿件的相关问题均通过 Email 完成。

本刊对计量单位及数字的要求

《中国中西医结合急救杂志》执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用 / 有关量、单位和符号的一般原则 / (所有部分) 量和单位》的有关规定, 具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。量的名称应根据 GB 3102.8-1993《物理化学和分子物理学的量和单位》规定使用, 如分子量应为相对分子质量。计量单位使用正体。注意单位名称与单位符号不可混用, 如: $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示, 如: ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式; 组合单位中斜线和负数幂亦不可混用, 如前例不宜采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在叙述中应先列法定计量单位数值, 括号内写旧制单位数值; 如果同一计量单位反复出现, 可在首次出现时注出法定与旧制单位换算系数, 然后只列法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位, 当参量与其公差的单位相同时, 单位可只写 1 次, 即加圆括号将数值组合, 置共同单位符号于全部数值之后。例如: “75.4 ng/L $\pm$ 18.2 ng/L” 可以表示为 “(75.4 $\pm$ 18.2) ng/L”。量的符号一律用斜体字, 如吸光度(旧称光密度)的符号 “A”。根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局函[1998]126 号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》, 凡是涉及人体及动物体内的压力测定, 可以使用 mmHg 或 cmH_2O 为计量单位, 但首次出现时应注明 mmHg 或 cmH_2O 与 kPa 的换算系数 ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$, $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)。

对于数字的表示, 本刊执行 GB/T 15835-2001《出版物上数字用法》的规定。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。百分数的范围和偏差, 前一个数字的百分符号不能省略, 例如: 5% ~ 95% 不能写成 5 ~ 95%, (50.2 $\pm$ 0.6)% 不能写成 50.2 $\pm$ 0.6%。附带尺寸单位的数值相乘, 按下列方式书写: 4 cm $\times$ 3 cm $\times$ 5 cm, 不能写成 4 $\times$ 3 $\times$ 5 cm^3 。