

赛斯平和二黄桑椹子汤治疗重型再生障碍性贫血 32 例

虞荣喜 罗秀素 朱宁希 金锦梅 沈一平

我们采用赛斯平(国产环孢菌素 A)加中药二黄桑椹子汤治疗重型再生障碍性贫血(SAA)32 例,并与采用瑞士产环孢菌素 A 加中药治疗的 11 例进行比较,现报告如下。

临床资料

本组 43 例系本科 1994 年 6 月~1997 年 6 月住院患者,均经临床、血象、骨髓象检查,按 1987 年全国再生障碍性贫血会议修订诊断标准⁽¹⁾确诊;并参照有关文献⁽²⁾将 43 例再障分为重型再障(SAA-I)20 例,慢性重型再障(SAA-II)12 例,中重型再障(MSAA)11 例;中医辨证分型参照文献^(3,4)。治疗前心、肝、肾功能检查正常,并排除骨髓增生异常综合征和夜间阵发性睡眠性血红蛋白尿等。43 例分为赛斯平治疗组 32 例,男 20 例,女 12 例,年龄 11~54 岁,中位数年龄 26 岁,病程 15 天~8 年,平均 7 个月。SAA-I 15 例, SAA-II 9 例,MSAA 8 例。中医辨证分型:肾阴虚 18 例,肾阳虚 6 例,肾阴阳两虚 8 例。CsA 对照组 11 例,男 6 例,女 5 例,年龄 9~56 岁,中位数年龄 32 岁,病程 1 个月~4 年 2 个月,平均 8 个月。SAA-I 5 例, SAA-II 3 例,MSAA 3 例;肾阴虚 6 例,肾阳虚 2 例,肾阴阳两虚型 3 例。

治疗方法

1 治疗组 采用赛斯平口服液(杭州中美华东制药厂生产),每瓶 50ml,每毫升含 100mg,每日 4~6mg/kg,分早晚 2 次服用,坚持 4~5 个月。

对照组,采用 CsA(瑞士山地明公司产品),其剂量,服用方法和疗程同治疗组。

2 中药治疗 两组病例均服用二黄桑椹子汤,每日 1 剂,水煎分 2 次服。处方:黄芪 30g 黄精 12g 桑椹子 12g 熟地 12g 山萸肉 9g 制首乌 15g 枸杞子 12g 制女贞子 12g 当归 12g 巴戟肉 12g;肾阴虚者加黄柏 12g,炙龟板 15g(先煎),旱莲草 12g,仙鹤草 30g;肾阳虚者加淡附片 12g,仙灵脾 12g,炒白术 9g;肾阴阳两虚型加菟丝子 12g,补骨脂 12g,阿胶珠

12g,仙鹤草 30g。

3 两组均以雄激素作为辅助治疗,用康力龙 2mg,每天 3 次口服,或丙酸睾酮 100mg 肌肉注射隔日 1 次,或采用十一酸睾酮,首剂 1.0g,肌肉注射,以后半个月 0.5g 肌肉注射;三者中任选一种。治疗期间贫血严重或有明显出血倾向(血小板 $< 20 \times 10^9/L$)不定期输注红细胞和血小板悬液。

4 实验室检查 每例治疗前均作 2 次以上不同部位骨髓穿刺涂片检查外,并作骨髓造血祖细胞集落培养,包括粒单祖细胞集落(CFU-GM),红系祖细胞集落(CFU-E)和红系爆式集落形成单位(BFU-E)测定,以了解患者造血干细胞生长情况,其方法见文献报道⁽²⁾。同时测定患者外周血单个核细胞对正常骨髓 CFU-GM 的抑制率,按文献方法⁽²⁾,以抑制率 $\geq 30\%$ 即免疫抑制阳性。两组中有 15 例测定 CsA 血中生物利用度。

结果

1 疗效评定标准 按 1987 年全国再生障碍性贫血会议疗效标准⁽¹⁾。

2 两组骨髓造血干细胞培养结果比较 见表 1。两组治疗前骨髓造血祖细胞体外培养结果比较,无显著性差异($P > 0.05$)。

表 1 两组造血干细胞体外培养结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CFU-GM	CFU-E	BFU-E
		(2×10^5 细胞)	(0.5 $\times 10^5$ 细胞)	
治疗	32	15.36 $\pm$ 13.64	6.19 $\pm$ 5.19	0.92 $\pm$ 2.58
对照	11	14.55 $\pm$ 9.69	5.77 $\pm$ 3.24	1.41 $\pm$ 1.52

3 治疗前两组免疫抑制试验结果 治疗组 32 例,抑制试验阳性者 20 例,阴性者 12 例。对照组 11 例,抑制试验阳性者 9 例,阴性者 2 例。两组抑制试验无显著差异($\chi^2 = 1.39, P > 0.05$)治疗组抑制试验阳性者 20 例,有效 18 例,无效 2 例;抑制试验阴性 12 例,有效 5 例,无效 7 例。抑制试验阳性者有效率显著高于阴性者($\chi^2 = 8.67, P < 0.01$)。

4 赛斯平在血中生物利用度测定和预后关系 15 例作赛斯平血中生物利用度测定,结果血浓度在 200ng/ml 以上者 9 例,除 2 例治疗无效外,7 例获效,血浓度在 200ng/ml 以下者 6 例,均无效,从而得出赛

斯平血浓度 $> 200\text{ng/ml}$ 者疗效显著, 比血浓度 $< 200\text{ng/ml}$ 者高 ($\chi^2 = 8.75, P < 0.01$), 表明赛斯平血中浓度的高低与疗效密切相关。

5 两组治疗效果比较 见表 2。治疗组和对照组总有效率分别为 71.9% 和 63.6%, 两组比较无显著性差异 ($\chi^2 = 0.2634, P > 0.05$)。对重型再障(SAA-I 加 SAA-II) 的有效率治疗组为 66.7%, 对照组 62.5%, 两者之间也无明显差异 ($\chi^2 = 0.046, P > 0.05$)。

表 2 治疗组和对照组疗效比较

组别		例数	基本治愈 缓解 明显进步 无效				总有效率
			(例)				
治疗	SAA- I	15	4	5	3	3	71.9
	SAA- II	9	—	2	2	5	
	MSAA	8	5	2	—	1	
对照	SAA- I	5	2	2	—	1	63.6
	SAA- II	3	—	—	1	2	
	MSAA	3	1	1	—	1	

6 治疗组中医分型与预后关系 治疗组肾阴虚型 18 例, 有效 16 例。肾阳虚型 6 例, 有效 5 例, 肾阴阳两虚型 8 例, 有效 2 例。阴虚型及阳虚型预后似乎均好于阴阳两虚型 (P 均 < 0.05)。阴阳两虚型预后较差。由于例数太少, 有待以后进一步观察。

7 毒副作用 赛斯平和 CsA 两组药品均有毒副作用, 如多毛、牙龈增生、肝脏 SGPT 升高及血肌酐升高, 但从所发生的例数和严重程度无明显差异, 肝损害经护肝治疗一般在 1~2 周恢复正常, 血肌酐升高待药物剂量调整后, 短期内恢复正常。多毛症一时难以克服, 只有当停止使用药物后逐渐减轻。

讨 论

近年来随着对再障的发病机制逐步深入研究, 有不少实验和资料表明相当一部分再障患者的发病有免疫机制参与⁽⁵⁾, 因此使用免疫抑制剂纠正这种紊乱是有实验依据的, 也是治疗较为有效的方法之一。国内邵宗鸿等⁽⁶⁾采用 ALG、CsA 并用 CSF-GM、EPO 治疗重型再障, 效果令人满意, 但费用昂贵, 一般患者无法承受经济压力。中西医结合治疗可能是提高再障疗效的方法之一。本研究采用国产 CsA(赛斯平)和中药二黄桑椹子汤联合用药治疗重型再障 32 例, 有效率为 66.7%, 和进口 CsA 治疗重型再障有效率 62.5% 无显著性差异。而和 1997 年邵宗鸿等⁽⁷⁾报告单用 CsA 治

疗 SAA 有效率 54.5% 对比, 本组病例有了较大提高。

本研究治疗组中 20 例免疫抑制试验阳性, 18 例获效, 而 12 例免疫抑制试验阴性者仅 5 例获效, 两者有显著性差异 ($P < 0.01$), 初步认为免疫抑制试验可作为采用免疫抑制剂的实验依据。

通过对赛斯平血液生物利用度检测与疗效分析, 血浓度在 200ng/ml 以上疗效显著高于 200ng/ml 以下者, 提出我们在使用该药时及时测定血中生物利用度, 调整剂量、将有可能提高疗效。

关于中药治疗再障, 以补肾为主, 中药二黄桑椹子汤具有调养脾胃, 补益肝肾, 充养血液, 补血和血等作用。同时根据现代药理学分析, 补肾方剂药能促进骨髓造血祖细胞生长⁽⁸⁾, 并且可能有调节机体免疫功能的作用, 因此用本方配合免疫抑制剂治疗 SAA 是有较好效果。

总之, 国产赛斯平经过和进口 CsA 对照研究, 对重型再障之疗效和副作用基本一致, 而且赛斯平的价格比 CsA 便宜 1/3, 与中药二黄桑椹子汤联合治疗重型再障将提高疗效。

参 考 文 献

1. 张云南主编. 血液病诊断及疗效标准. 天津: 天津科学技术出版社, 1991: 29—35.
2. 高瑞兰, 虞荣喜, 马逢顺, 等. 骨髓体外培养 BFU-E, CFU-E 和 CFU-GM 对 63 例再生障碍性贫血的临床研究. 中华内科杂志 1991; 30(3): 268—272.
3. 周霭祥, 谢仁敷, 步玉如, 等. 中药为主治疗慢性再生障碍性贫血 55 例疗效分析. 中医杂志 1982; 23(5): 28—31.
4. 罗秀素, 虞荣喜, 郑宝根, 等. 再生障碍性贫血辨证分型与体外骨髓造血祖细胞类型的关系. 中国中西医结合杂志 1992; 12(3): 139—141.
5. Young NS, Barret AJ. The treatment of severe acquired aplastic anemia. Blood 1995; 85(12): 3367—3377.
6. 邵宗鸿, 储榆林, 张益枝, 等. ALG, CsA 并用 GM-CSF, EPO 治疗重型再生障碍性贫血初步观察. 中华血液学杂志 1996; 17(4): 176—178.
7. 邵宗鸿, 陈克奇, 陈桂彬, 等. 严重型再生障碍性贫血患者 IL-2, SIL-2R 水平与免疫抑制治疗关系的研究. 中华血液学杂志 1997; 18(4): 180—182.
8. 展昭民, 常玉复, 秦克力, 等. 补肾药对再生障碍性贫血骨髓造血祖细胞作用的研究. 中医药信息 1989; 6(1): 23—25.

(收稿: 1998-04-06 修回: 1999-07-25)