

关, 钙、镁与葱醌类物质的协同作用, 可增加肠道蠕动和促进平滑肌的收缩运动, 达到通便及消除腹胀、腹痛的目的^[7]。

本研究结果表明, 小承气汤加味联合吗丁啉治疗糖尿病 GBP 后胃轻瘫疗效优于单纯服用吗丁啉, 可明显降低患者血浆胃动素及胃泌素水平, 与胃动素及胃泌素水平升高和胃肠自主神经功能受损程度呈正相关的报道^[8]相符。由此推测, 小承气汤加味联合吗丁啉改善糖尿病 GBP 后胃轻瘫, 可能与抑制胃动素及胃泌素的分泌, 改善胃肠自主神经功能有关。

[参考文献]

[1] 职小飞. 针灸防治糖尿病胃转流术后并发胃轻瘫的临床观察[J]. 光明中医, 2014, 29(3): 559-560.

[2] 贝政平. 内科疾病诊断标准[M]. 北京: 科学出版社, 2001.

[3] 刘云, 孙岩, 薛绮萍, 等. 糖尿病胃轻瘫的诊断及发病机制[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(3): 290-293.

[4] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994.

[5] 张新国. 糖尿病是手术能够治愈的胃肠道疾病[J]. 中华普通外科杂志, 2010, 24(1): 1-3.

[6] 成燕芬. 小承气汤和厚朴三物汤的药理作用和临床应用解析[J]. 医药前沿, 2014(5): 227-228.

[7] 李广彬. 小承气汤的现代药理与临床应用[J]. 中国医药指南, 2008, 6(15): 136-137.

[8] 柯美云, 蓝宇. 糖尿病胃肠并发症的动力障碍及其机制[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(3): 164-165.

(责任编辑: 刘淑婷, 吴凌)

补肾活髓颗粒对慢性再生障碍性贫血患者骨髓血清中 bFGF 的影响

郑雪晨¹, 杨琦¹, 臧婷婷¹, 王树庆²

1. 潍坊医学院 2012 级硕士研究生, 山东 潍坊 261042

2. 潍坊医学院附属医院中医科, 山东 潍坊 261031

[摘要] 目的: 观察补肾活髓颗粒治疗慢性再生障碍性贫血 (CAA) 患者的临床疗效及其对骨髓血清中碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的影响。方法: 将 66 例 CAA 患者随机分为试验组和对照组各 33 例。并设 20 例健康人为健康组。试验组用补肾活髓颗粒治疗, 对照组用西药常规治疗。疗程 6 月, 并在疗程结束后观察患者临床疗效及不良反应。采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测治疗前后骨髓血清中 bFGF 的表达情况。结果: 临床疗效总有效率试验组为 66.67%, 对照组为 54.55%, 2 组比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。证候疗效总有效率试验组为 100%, 对照组为 90.91%, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组中医证候积分治疗前后组内比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$), 2 组治疗后组间比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后白细胞计数、血红蛋白及血小板计数均明显提升 ($P < 0.05$), 试验组改善优于对照组 ($P < 0.05$)。2 组治疗前后组内及治疗后 2 组组间骨髓增生情况比较, 差异均无显著性意义 ($P > 0.05$)。2 组患者治疗前 bFGF 表达明显低于健康组 ($P < 0.05$); 治疗后 2 组 bFGF 表达均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且治疗组表达高于对照组 ($P < 0.05$), 但与健康人组比较仍有差距 ($P < 0.05$)。试验组无 1 例出现不良反应, 不良反应发生率为 0; 对照组有 2 例出现转氨酶升高, 4 例出现不同程度的痤疮、多毛等, 不良反应发生率为 18.18%, 高于试验组 ($P < 0.05$)。结论: 补肾活髓颗粒治疗 CAA 疗效确切, 且对 bFGF 表达水平有调节作用。

[关键词] 慢性再生障碍性贫血 (CAA); 补肾活髓颗粒; 碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)

[中图分类号] R556.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 11-0108-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.11.041

[收稿日期] 2014-04-28

[基金项目] 山东省科技厅计划课题 (编号: 2012YD19013); 山东省中医药管理局科研课题 (编号: 2013-244)

[作者简介] 郑雪晨 (1985-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合血液病。

[通讯作者] 王树庆, E-mail: wsq5182@163.com。

慢性再生障碍性贫血(CAA)是一组获得性骨髓造血功能衰竭,主要表现为骨髓造血功能低下、全血细胞减少为特征的血液病。成纤维细胞生长因子(FGF)在细胞生长、分化过程中起关键作用,具有加强骨髓造血功能,促进干细胞生成,进而生成大量红细胞和白细胞的功能,而碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是FGF家族中的一员。笔者采取以“补肾为先、活髓为辅”的治则组方而成的补肾活髓颗粒治疗CAA患者,在临床中取得了较满意的疗效。为了更进一步探讨补肾活髓颗粒的作用机制,对潍坊医学院附属医院2011年8月~2013年2月的CAA患者进行治疗,观察其临床疗效及对骨髓血清中bFGF的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 西医诊断标准参照《血液病诊断及疗效标准》^[1]制定。中医证候诊断标准(肾阴虚证、肾阳虚证、肾阴阳两虚证)参照《当代中西医结合血液病学》^[2]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]制定。

1.2 纳入标准 符合以上中、西医诊断标准;年龄18~65岁;坚持治疗并签署知情同意书。

1.3 排除标准 由阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、骨髓增生异常综合征(MDS)中的难治性贫血、急性白血病(AL)等引起的全血细胞减少性疾病;对试验药品过敏者;合并严重心脑血管肝、肾、造血系统及免疫系统疾病、精神病患者;妊娠期或哺乳期妇女,不愿合作者。

1.4 一般资料 确诊的66例CAA均为来源于潍坊医学院附属医院2011年8月~2013年2月的住院及门诊患者。采用随机数字表法将其分为2组各33例。试验组男15例,女18例;年龄18~65岁,平均(29.56±14.20)岁;病程0.8~155月,平均(41.06±23.42)月。对照组男16例,女17例;年龄18~65岁,平均(30.75±13.78)岁;病程0.6~220月,平均(36.57±23.60)月。2组一般资料经统计学处理,差异无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。另设健康组20例,均为健康的志愿者,男12名,女8名,年龄20~45岁,平均(28.23±6.40)岁。

2 治疗方法

2.1 试验组 采用补肾活髓颗粒(四川绿色药业科技发展股份有限公司产品)加减化裁:生地黄、熟地黄、

鸡血藤各30g,菟丝子、枸杞子各20g,女贞子、旱莲草各15g,当归、地龙各10g。偏阴虚者加龟板、鳖甲、青蒿等,偏阳虚者加附子、肉桂、鹿角霜等,肾阴阳两虚者加黄芪、阿胶等。以上颗粒剂温水冲服,每天1剂,分2次服用。

2.2 对照组 采用西药常规治疗,再造生血片(辽源誉隆亚东药业产品),每次5片,每天3次。

支持治疗:患者在用药期间合并感染者,予经验性抗感染治疗;均以6月为1疗程,治疗前及疗程结束后均对其同部位行骨髓穿刺及外周血检查。健康组不作任何处理。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 安全性指标:血、尿、粪便常规,心电图,肝、肾功能;疗效性指标:外周血象及骨髓象变化,骨髓血清中bFGF含量及不良反应。检测方法:分别在治疗前、后取骨髓液3mL,血清被分离后,采用ELISA法检测骨髓血清中bFGF含量,实验操作严格按照说明书进行,试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司。临床症状积分参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]CAA症状分级量化表分别于治疗前、后对患者症状进行评分,以下症状均分4级评分:心悸气短、头晕、乏力、面色苍白、潮热盗汗、出血、形寒肢冷、腰膝酸软、手足心热、口渴喜饮、大便干结、大便溏、小便清长或赤短、齿龈或皮下出血,无症状计0分,轻度症状计1分,中度症状计2分,重度症状计3分。舌脉具体描述,不计分。

3.2 统计学方法 采用SPSS17.0统计软件进行数据处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示;组间比较用配对资料 t 检验;临床分级资料用Ridit分析。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 临床疗效标准参照《血液病诊断及疗效标准》^[1]相关内容:基本治愈:贫血和出血症状消失,血红蛋白达120g/L(男)或110g/L(女),白细胞计数达 $4.0\times 10^9/L$,血小板计数(BPC)达 $100\times 10^9/L$,随访1年以上未复发。缓解:贫血和出血症状消失,血红蛋白男性达120g/L,女性达100g/L,白细胞计数达 $3.5\times 10^9/L$ 左右,BPC也有一定程度增加,随访3月病情稳定或继续进步。明显进步:贫血和出血症状明显好转,不输血,血红蛋白较治疗前1月内常见值增长30g/L以上,并能维持3月;判定

以上 3 项标准者, 均应 3 月内不输血。无效: 经充分治疗后, 症状、血象未达明显进步。证候疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]相关内容: 临床痊愈: 中医临床症状, 体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 中医临床症状, 体征明显改善, $70\% \leq$ 证候积分减少 $< 95\%$; 有效: 中医临床症状, 体征均有好转, $30\% \leq$ 证候积分减少 $< 70\%$; 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 症状积分减少不足 30%。根据积分法判定中医证候总疗效。症状积分计算公式(尼莫地平法)为: [(治疗前积分 - 治疗后积分) \div 治疗前积分] $\times 100\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。试验组临床疗效总有效率为 66.67%, 对照组为 54.55%, 2 组比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$)。

组别	n	基本治愈	缓解	明显进步	无效	总有效率(%)
试验组	33	8	8	6	11	66.67
对照组	33	6	7	5	15	54.55

4.3 2 组证候疗效比较 见表 2。试验组证候疗效总有效率为 100%, 对照组为 90.91%, 2 组比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
试验组	33	9	15	9	0	100
对照组	33	5	6	19	3	90.91

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.4 2 组中医证候积分比较 见表 3。2 组中医证候积分治疗前后组内比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$), 2 组治疗后组间比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$)。

组别	n	治疗前	治疗后
试验组	33	24.86 \pm 8.34	15.89 \pm 5.16
对照组	33	25.45 \pm 8.12	21.05 \pm 5.63

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.5 2 组外周血象比较 见表 4。2 组治疗后白细胞计数、血红蛋白及 BPC 均明显提升($P < 0.05$), 试验

组改善优于对照组($P < 0.05$)。

指标	时间	血红蛋白(g/L)	白细胞计数($\times 10^9/L$)	BPC($\times 10^9/L$)
试验组	治疗前	52.72 \pm 12.88	2.42 \pm 0.52	36.82 \pm 11.02
	治疗后	102.3 \pm 16.42	3.92 \pm 0.78	66.02 \pm 18.76
对照组	治疗前	55.42 \pm 12.91	2.72 \pm 0.58	36.93 \pm 12.25
	治疗后	90.43 \pm 22.63	3.54 \pm 0.88	59.08 \pm 19.43

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.6 2 组骨髓象比较 见表 5。多数患者经治疗后虽然临床症状、血象基本恢复正常, 但骨髓象仍未见明显改善。骨髓象的恢复主要以红系改善为主, 表现为中晚幼红细胞比例明显增加。其次为粒系改善, 主要为中、晚幼粒细胞和杆状核细胞增加。而巨核细胞系改变不明显, 巨核细胞和血小板少见或罕见。2 组治疗前后组内及治疗后 2 组组间骨髓增生情况比较, 差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

组别	n	时间	增生活跃	增生减低	增生重度减低
治疗组	33	治疗前	3(9.09)	15(45.45)	15(45.45)
		治疗后	5(15.15)	17(51.52)	11(33.33)
对照组	33	治疗前	4(12.12)	18(54.55)	11(33.33)
		治疗后	5(15.15)	18(54.55)	10(30.30)

4.7 各组血清中 bFGF 表达比较 见表 6。2 组患者治疗前 bFGF 表达明显低于健康组($P < 0.05$); 治疗后 2 组 bFGF 表达均较治疗前升高($P < 0.05$), 且治疗组表达高于对照组($P < 0.05$), 但与健康人组比较仍有差距($P < 0.05$)。

组别	n	时间	bFGF(ng/L)
试验组	33	治疗前	6.24 \pm 0.95
		治疗后	15.77 \pm 4.32
对照组	33	治疗前	6.57 \pm 0.93
		治疗后	12.04 \pm 2.01
健康组	20		23.55 \pm 10.08

与健康组比较, ① $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ② $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ③ $P < 0.05$

4.8 2 组不良反应发生率比较 2 组患者治疗前后均做常规检查, 经对症处理后不良症状消失或缓解, 不影响疗效。其中试验组无 1 例出现不良反应, 不良

反应发生率为 0；对照组有 2 例出现转氨酶升高，4 例出现不同程度的痤疮、多毛等，不良反应发生率为 18.18%，高于试验组($P < 0.05$)。

5 讨论

CAA 的组织学特征是骨髓衰竭，现已证实细胞免疫功能紊乱是其主要发病机制，bFGF 在再障发生、发展及恢复等生物学行为中发挥着重要的作用。bFGF 能诱导内皮细胞萌芽、增殖，增加血管通透性，是调控骨髓间充质干细胞和定向分化的首选生长因子之一，并且是目前公认的具有特异性的强大的促进新生血管形成的生长因子^[4-5]。

本试验是采用补肾活髓颗粒治疗 CAA，再观察治疗前后证候积分、外周血象及骨髓象变化，以及骨髓血清中 bFGF 的表达情况，研究补肾活髓方剂在治疗 CAA 中的作用及其对 bFGF 的影响。补肾活血中药可促进骨髓成纤维细胞的生成，形态、功能的修复，从而改善造血微环境^[6]。若人体肾气充盈则骨满髓充，精血旺盛；肾虚则气血亏虚，血虚则脉络不充，气虚则血流缓慢，进而造成血行不畅，络脉痹阻，日久而成瘀^[7]。故本方中熟地黄、生地黄、枸杞子、旱莲草、女贞子补肾填精、滋阴养血，辅以鸡血藤、当归等以活血化瘀、养血通络，其功效可改善造血微环境，促进骨髓再生。本研究观察了 CAA 患者治疗前后证候积分、外周血象及骨髓象的变化，结果表明，以补肾活髓通络法作为治疗大法的补肾活髓颗粒治疗 CAA 疗效确切，治疗组治疗后血红蛋白、白细胞计数和 BPC 水平较治疗前增高，2 组间比较，

差异均有显著性意义($P < 0.05$)；且血清中 bFGF 的表达与对照组比较，差异有显著性意义($P < 0.05$)，进一步表明 bFGF 可影响 CAA 的发生、发展及恢复，详细机理有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 北京科技出版社, 2007: 20-21.
- [2] 邓成珊, 周蔼祥. 当代中西医结合血液病学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1997: 68.
- [3] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [4] Martinez G, Giacomo C, Sorrenti V, et al. Fibroblast growth factor-2 and transforming growth factor beta immunostaining in rat brain after cerebral post-ischemic reperfusion [J]. Neurosci Res, 2001, 63 (2): 136-142.
- [5] Wang XT, Liu PY, Xin KQ. Tendon healing in vitro: bFGF gene transfer to renocytes by adeno-associated viral vectors promotes expression of collagen genes[J]. J Hand Surg Am, 2005, 30(6): 1255-1261.
- [6] 于志峰, 戴锡孟. 补肾活血法改善免疫介导型再障小鼠骨髓造血微环境的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2001, 8(5): 332.
- [7] 王海霞, 季琳, 田丛丛. 基于络病理论的再生障碍性贫血“络淤致障”病机探讨[J]. 中国医药指南, 2013, 11 (18): 275-276.

(责任编辑: 骆欢欢)



· 书讯 · 《肝炎验方 250 首》由广东科技出版社出版。该书收集了公开发行的中医药刊物上治疗各种类型肝炎的验方，适合临床医生、肝炎患者阅读。该书由《新中医》编辑部代售，每册定价 15 元(含邮费)。需要者可汇款至广州市机场路 12 号大院广州中医药大学《新中医》编辑部发行科，邮政编码：510405，并在汇款单附言栏注明书名、册数。

《中药新药临床用药手册》由军事医学科学出版社出版。本书选载了国家卫生部 1995~1999 年批准生产的中药新药 74 个品种，详细介绍了其类别、剂型、保护期限、处方组成、处方来源、方义分析、药理与毒理研究、功能主治、临床应用及特点。每套连邮费 15 元，需购者请汇款至广州市机场路 12 号大院广州中医药大学《新中医》编辑部发行科，邮政编码：510405，并在汇款单附言栏注明书名、册数。