

补肾益髓法治疗 β 地中海贫血的平行对照临床研究

吴志奎¹, 刘咏梅¹, 张新华², 刘文军¹, 李敏¹, 王荣新², 柴立民¹, 王文娟¹, 张冲¹, 黄有文², 陈玉英¹, 吕鑫霞¹

1. 中国中医科学院广安门医院分子生物学研究室, 北京 100053

2. 中国人民解放军 303 医院血液科, 广西 南宁 530021

目的: 研究补肾益髓代表方益髓生血颗粒治疗 β 地中海贫血的临床效果及安全性。

方法: 采用随机、单盲和安慰剂平行对照进行 60 例患者临床观察, 疗程 3 个月, 观察治疗前后症状、血红蛋白、红细胞、胎儿血红蛋白、网织红细胞水平变化和肝、脾 B 超。

结果: 治疗组患者自疗程第 1 个月起至第 3 个月结束, 各项血液学参数(血红蛋白、红细胞、胎儿血红蛋白、网织红细胞)均有提高, 与治疗前相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 肝脾肿大缓解 ($P < 0.05$); 中医临床症状改善及动态观察与血液参数提高一致 ($P < 0.01$); 未见副作用。安慰剂组患者各项血液指标及中医证候治疗前后无明显改善, 肝脾肿大未见缓解 ($P > 0.05$)。

结论: 益髓生血颗粒治疗 β 地中海贫血疗效显著, 未见毒副作用。

关键词: β 地中海贫血; 中医; 临床试验, 对照

中图分类号: R285.6; **文献标识码:** A; **文章编号:** 1672-1977(2007)02-0137-04

Treatment of β -thalassemia with Bushen Yisui therapy: a randomized controlled trial

Zhi-kui WU¹, Yong-mei LIU¹, Xin-hua ZHANG², Wen-jun LIU¹, Min LI¹, Rong-xin WANG², Li-min CHAI¹, Wen-juan WANG¹, Chong ZHANG¹, You-wen HUANG², Yu-ying CHEN¹, Xin-xia LÜ¹

1. Department of Molecular Biology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

2. Department of Haematology, 303 Hospital of People's Liberation Army of China, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530021, China

Objective: To investigate the efficacy and safety of Yisui Shengxue Granule (YSSXG), a compound traditional Chinese herbal medicine, in treating β -thalassemia.

Methods: A randomized single-blinded trial was designed. Sixty patients with β -thalassemia were divided into two groups: 30 patients in YSSXG-treated group and 30 in placebo parallel-control group. The patients in the two groups were assigned to receive either YSSXG or placebo for three months. The patients' symptoms and their blood indexes such as hemoglobin (Hb), red blood cell (RBC), reticulocytes (Ret) and fetal hemoglobin (HbF) were examined before and after the treatment. Meanwhile, the liver and spleen were examined with B-mode ultrasound.

Results: In the YSSXG-treated group, the blood indexes (Hb, RBC, Ret and HbF) and the symptoms of the patients were improved after three-month treatment, with statistical significance compared to those before treatment ($P < 0.01$); hepatomegaly and splenomegaly were also relieved ($P < 0.05$) and no adverse reactions were monitored. In the placebo parallel-control group, no significant improvement of the blood indexes and symptoms, as well as the hepatomegaly and splenomegaly had been found ($P > 0.05$).

Conclusion: YSSXG demonstrates obvious clinical efficacy and no adverse reactions in treating β -thalassemia.

Keywords: beta-thalassemia; traditional Chinese medicine; clinical trials, controlled

Wu ZK, Liu YM, Zhang XH, Liu WJ, Li M, Wang RX, Chai LM, Wang WJ, Zhang C, Huang YW, Chen YY, Lü XX. *J Chin Integr Med / Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2007; 5(2): 137-140. Received August 24, 2006; published online 15, 2007. Free full text (PDF) is available at www.jcimjournal.com

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划 (No. 90409003); 国家自然科学基金资助项目 (No. 30171199)

Correspondence: Prof. Zhi-kui WU; Tel: 010-88001149; E-mail: gamwuzhikui@sina.com

自 1989 年以来,我们根据中医“肾藏精生髓、精血同源”理论,用益髓生血颗粒(Yisui Shengxue Granule, YSSXG)在广西高发区治疗 β 地中海贫血取得肯定疗效。为进一步研究该药治疗 β 地中海贫血疗效的客观性和服用安全性,采用随机、单盲和安慰剂平行对照的方法,在广西高发区进行了 60 名患者的病例验证,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入和排除标准 根据张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[1] 中 β 地中海贫血的诊断指标制定纳入标准:(1)年龄 2~31 岁;(2)血红蛋白(hemoglobin, Hb) < 100 g/L;(3)胎儿血红蛋白(fetal hemoglobin, HbF) > 20%;(4)网织红细胞(reticulocytes, Ret) 3%~10%;(5)近半年未服任何抗贫血药物。排除标准:(1)不符合纳入标准者;(2)有免疫缺陷,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。

1.2 一般资料 2004 年 7 月至 2005 年 1 月在广西南宁周边地区及百色地区收集符合条件的可评估入选病例 60 例。其中男 41 例,女 19 例;年龄 2~18 岁;汉族 17 例、壮族 40 例、瑶族 2 例、布依族 1 例;中间型 41 例、重型 19 例。重型患者只在状况极差时才输血。均未使用去铁剂治疗,半年内未使用过任何抗贫血药物。患者均来自边远山区,并均自愿按本研究条件签署知情同意书接受治疗。

1.3 治疗方法及时间 对符合条件的 60 例患者采用随机、单盲和安慰剂平行对照方法进行观察,疗程 3 个月。益髓生血颗粒由山茱萸、制何首乌、熟地黄、黄芪、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,批号 20040527, 10 g/袋(含生药量 23.68 g)。用法:2~6 岁患者,0.5 袋/次,2 次/d;6~10 岁患者,1 袋/次,2 次/d;10 岁以上患者 1 袋/次,3 次/d,温开水冲服。安慰剂由糊精等组成,由中国中医科学院广安门医院大兴制剂中心生产,批号 20040527, 10 g/袋,外包装及服用方法、用量与益髓生血颗粒治疗组完全相同。要求纳入病例在观察期间不输血,坚持服药。药物每月发放 1 次,每月记录其用药量。

1.4 观察指标 (1)观察患者治疗前后 Hb、RBC、HbF、Ret 等血液学参数;(2)患者治疗前后肝、脾 B 超各 1 次;(3)患者治疗前及服药 1、2 和 3 个月各记录 1 次中医证候,按临床病例报告表(Case Report Form, CRF)评分标准进行量化评分。

1.5 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》^[1] 并参考第 4 届国际血红蛋白

基因开关会议提出的标准^[2],以 Hb、RBC、Ret、HbF 上升并且 Hb 上升大于 5 g/L 为有效,单纯 Ret、HbF 上升不作为有效病例。中医证候量化评分标准根据《中药新药治疗缺铁性贫血的临床研究指导原则》^[3] 和沈自尹的《中医虚证辨证参考标准》^[4] 制定。(1)面色萎黄。正常:无面色萎黄,0 分;轻度:较正常人色黄稍红,2 分;中度:面色萎黄明显,4 分;重度:面色萎黄、无血色,6 分。(2)头晕目眩。正常:无头晕目眩,0 分;轻度:偶有头晕目眩,2 分;中度:经常头晕目眩,不影响生活,4 分;重度:头晕目眩反复发作,不易缓解,6 分。(3)心悸。正常:无心悸,0 分;轻度:偶有,较快,2 分;中度:经常有,活动时重,4 分;重度:经常有,休息亦不能缓解,6 分。(4)气短。正常:无气短,0 分;轻度:偶有,2 分;中度:经常有,活动时重,4 分;重度:经常有,休息亦不能缓解,6 分。(5)倦怠乏力。正常:无倦怠乏力,0 分;轻度:偶有,2 分;中度:经常有,能一般轻度活动休息后缓解,4 分;重度:经常有,休息后不缓解,6 分。(6)食少纳呆。正常:无食少纳呆,0 分;轻度:食量减少 < 正常 1/3, 2 分;中度:食量减少 > 正常 1/3, < 正常 1/2, 4 分;重度:食量减少 > 正常 1/2, 6 分。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件,以原始数据建立数据库,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料进行配对 t 检验,计数资料进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血液学指标检查结果 经益髓生血颗粒治疗 3 个月后血液指标有明显提高。从第 1 个月起至疗程结束,患者 Hb、RBC、Ret、HbF 均明显升高($P < 0.01$)。安慰剂组患者服用安慰剂 3 个月后,血液学指标无明显改善。自服药 1 个月至疗程结束患者血清 Hb、RBC、Ret、HbF 与治疗前比较均无明显变化($P > 0.05$)。按西医疗效标准,要求主要疗效性指标 Hb、RBC、Ret、HbF 上升为有效,治疗组 30 例中 28 例有效,2 例无效,有效率 93.33%;安慰剂组有效 3 例,无效 27 例,两组相比,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 中医证候评分量表分析结果 按中医辨证,符合脾肾两虚,精血不足证(头晕目眩,面色萎黄,心悸,气短,倦怠乏力,食少纳呆,舌质淡,脉沉细)。经益髓生血颗粒治疗 3 个月后,患者临床中医证候评分量化分析的 6 种症状中,除食少纳呆改善不具统计学意义外,面色萎黄、头晕目眩、心悸、气短、倦怠乏力等症均有明显改善。从治疗第 1 个月起至疗程结束,患者临床症状均有明显改善($P < 0.05$)。

安慰剂组患者临床中医证候量化分析结果显示,服药前后无明显改变(见表 2)。如果将患者治疗前后中医证候 6 项量化评分总和相减进行组间比较,则治疗组服药第 1 个月为 5.73 ± 3.96 ,服药 3 个月为 7.07 ± 6.05 ,安慰剂组则分别为 1.73 ± 3.14 和 4.13 ± 4.87 ,两组相比,治疗组中医临床症状改善有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。

2.3 肝、脾 B 超 益髓生血颗粒治疗组患者肝脏斜径长度略有减低,但不具统计学意义;脾脏横径与治疗前比较明显缩小($P < 0.05$)。而安慰剂组肝脏斜径、脾脏横径在服药前后均无明显变化。在 60 例观察病例中,除 6 例脾切除外其余 54 例均有不同程度的肝、脾肿大且质硬,益髓生血颗粒治疗组患者治疗后肝脾肿大和硬度得到缓解。见表 3。

表 1 益髓生血颗粒治疗组和安慰剂组患者血液指标变化
Table 1 Changes of blood indexes in YSSXG-treated group and placebo group

($\bar{x} \pm s$)					
Group	n	Hb (g/L)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	Ret (%)	HBF (%)
YSSXG-treated group					
Before treatment	30	75.13 \pm 5.59	3.54 \pm 0.67	6.47 \pm 5.03	37.19 \pm 23.32
After one-month treatment	30	82.27 \pm 7.54**	3.84 \pm 0.65**	8.38 \pm 7.25**	40.99 \pm 24.36**
After two-month treatment	30	86.47 \pm 9.43**	4.02 \pm 0.75**	9.39 \pm 8.15**	43.41 \pm 25.62**
After three-month treatment	30	87.87 \pm 0.10**	4.01 \pm 0.83**	9.48 \pm 8.08**	43.05 \pm 25.17**
Placebo group					
Before treatment	30	65.37 \pm 20.60	3.26 \pm 0.94	3.73 \pm 3.34	45.64 \pm 27.01
After one-month treatment	30	64.20 \pm 20.33	3.22 \pm 0.90	3.95 \pm 3.50	45.72 \pm 26.34
After two-month treatment	30	64.87 \pm 20.98	3.20 \pm 0.96	3.85 \pm 3.16	46.07 \pm 26.46
After three-month treatment	30	65.17 \pm 21.21	3.27 \pm 0.98	4.01 \pm 3.22	46.91 \pm 26.77

** $P < 0.01$, vs before treatment.

表 2 益髓生血颗粒治疗组和安慰剂组患者中医证候评分量表统计结果
Table 2 Traditional Chinese symptom CRF scores in YSSXG-treated group and placebo group

($\bar{x} \pm s$)							
Group	n	Sallow complexion	Dizziness	Palpitation	Shortness of breath	Lassitude	Anorexia
YSSXG-treated group							
Before treatment	30	3.9 \pm 1.5	1.9 \pm 1.7	2.5 \pm 1.6	2.8 \pm 1.6	3.1 \pm 1.6	1.2 \pm 1.6
After one-month treatment	30	3.2 \pm 1.1	0.9 \pm 1.1*	1.5 \pm 1.3*	1.5 \pm 1.3*	1.9 \pm 1.0*	0.6 \pm 1.2
After two-month treatment	30	2.9 \pm 1.1*	0.8 \pm 1.6*	1.2 \pm 1.4*	1.3 \pm 1.4*	1.7 \pm 1.1*	0.5 \pm 1.0
After three-month treatment	30	2.7 \pm 1.2*	0.9 \pm 1.5*	1.2 \pm 1.5*	1.3 \pm 1.4*	1.7 \pm 1.3*	0.5 \pm 1.6
Placebo group							
Before treatment	30	4.1 \pm 1.5	1.7 \pm 1.9	1.9 \pm 1.7	2.0 \pm 1.9	3.1 \pm 1.6	1.5 \pm 1.7
After one-month treatment	30	3.8 \pm 1.6	1.8 \pm 1.9	1.6 \pm 1.7	1.8 \pm 2.0	2.7 \pm 1.6	1.0 \pm 1.6
After two-month treatment	30	3.4 \pm 1.6	1.2 \pm 1.8	1.3 \pm 1.5	1.4 \pm 1.9	2.3 \pm 1.6	1.0 \pm 1.6
After three-month treatment	30	3.4 \pm 1.5	1.3 \pm 1.8	1.3 \pm 1.5	1.2 \pm 1.9	2.2 \pm 1.6	0.8 \pm 1.4

* $P < 0.05$, vs before treatment.

表 3 益髓生血颗粒治疗组和安慰剂组患者治疗前后肝、脾 B 超检查结果

Table 3 B-mode ultrasound examination results of liver and spleen in YSSXG-treated group and placebo group

($\bar{x} \pm s$, cm)			
Group	n	Liver oblique diameter	Spleen transverse diameter
YSSXG-treated group			
Before treatment	28	12.33 \pm 1.56	3.96 \pm 2.13
After three-month treatment	28	12.21 \pm 1.61	3.84 \pm 2.12*
Placebo group			
Before treatment	26	11.72 \pm 2.29	3.93 \pm 1.75
After three-month treatment	26	11.79 \pm 2.39	3.84 \pm 1.75

* $P < 0.05$, vs before treatment.

3 讨论

β 地中海贫血是一种难治的单基因遗传病,其病理基础是珠蛋白基因突变使人体不能正常合成血红蛋白珠蛋白,导致相当部分红细胞成熟前在骨髓内或流经脾窦时被破坏,引起慢性溶血。目前尚无有效的治疗方法,国内外仍以输血配合去铁剂治疗为主,其他如脾切除和脾大部分栓塞,也有用烷化剂如羟基脲、5-氮胞苷等,由于其严重的副作用限制了在临床应用,骨髓和干细胞移植涉及髓源和配型,很难普及。基因疗法是新的热点,但因同源重组率较低,在临床上广泛应用尚待时日。

β 地中海贫血属于中医“童子劳”、“虚劳”等范畴,多因先天禀赋不足,精血不充所致。病机上既有肾精亏虚,脾肾两虚,精血不足,又有湿热、气滞、血瘀,本虚标实是其特点。本次纳入病例的主要证型为脾肾两虚、精血不足、气血双亏。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、遣痞退黄为治疗原则,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。自 1989 年至今,我们用益髓生血颗粒在广西高发区治疗 β 地中海贫血 156 例,总有效率 93.33%,并进行了大样本的基因突变型分析及疗效分子机制研究,其结果表明,中药不改变患者的基因突变型^[5],可促进功能基因表达,中药治疗 β 地中海贫血的特点是明显提高患者的整体效应。本次研究采用严格的随机、单盲和平行对照试验观察 60 例病例,结果显示,益髓生血颗粒能够明显缓解患者临床症状,各项血液学参数 Hb、RBC、Ret、HbF 均有不同程度提高。尤其是 β 地中海贫血疗效的关键指标 Hb、RBC、HbF 水平明显提高,这与患者贫血程度缓解存在必然的联系。由此我们认为,益髓生血颗粒可以激活已关闭的 γ 珠蛋白基因表达,表达 γ 珠蛋白,促进 HbF 的生成,代偿了因为 β 珠蛋白生成障碍所导致的正常血红蛋白生成不足,从而使贫血状况得以改善^[6,7]。治疗后患者肝肿大、质硬得到缓解,患者经益髓生血颗粒治疗后精神振奋,食欲增加,体力增强,提高了机体免疫力,不易患呼吸道或消化系

统感染性疾病,自服药第 1 个月至疗程结束,患者中医临床症状改善与血液指标的提高有很好的一致性。研究结果为临床中医辨证治疗 β 地中海贫血提供了科学依据。

另外,患者服用益髓生血颗粒未见任何副作用,且服用方便,在广西高发区受到广泛欢迎。

REFERENCES

- Zhang ZN. Standard of diagnosis and therapeutic effect of hemopathy. Beijing: Science Press. 1998; 48. Chinese.
张之南. 血液病诊断及疗效标准. 北京: 科学出版社. 1998; 48.
- Cao A, Galanello R, Rosatelli MC, *et al.* Clinical experience of management of thalassemia; the Sardinian experience. *Semin Hematol.* 1996; 33(1): 66-75.
- Ministry of Health of the People's Republic of China. Guiding principle of clinical research on new drugs (Part 2). 1995; 137-138. Chinese.
中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 2 辑. 1995; 137-138.
- Shen ZY, Wang WJ. Reference criteria for differentiation of deficiency syndromes in traditional Chinese medicine. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 1986; 6(10): 598. Chinese.
沈自尹, 王文建. 中医虚证辨证参考标准. 中西医结合杂志. 1986; 6(10): 598.
- Wu ZK, Cai HG, Chen PZ, *et al.* Effect of Bushen Shengxue recipe on β -mediterranean anemia in gene level. *Zhong Yi Za Zhi.* 1997; 38(2): 91-93. Chinese.
吴志奎, 蔡辉国, 陈佩贞, 等. 补肾生血方对 β -地中海贫血基因水平的影响. 中医杂志. 1997; 38(2): 91-93.
- Wu ZK. Clinical efficiency and molecular mechanism of nourishing shen and supplementing marrow principle in treating β -thalassemia. *Chin J Integr Med.* 2003; 9(4): 248-253.
- Wu ZK, Zhang XH, Wang L, *et al.* Clinical study on treatment effect of compound Yisui Shengxueling for 92 cases of β -thalassemia. *Zhongguo Zhong Yi Yao Xin Xi Za Zhi.* 2004; 11(4): 292-294. Chinese with abstract in English.
吴志奎, 张新华, 王蕾, 等. 益髓生血灵治疗 β -地中海贫血 92 例临床研究. 中国中医药信息杂志. 2004; 11(4): 292-294.