

探索扶正解毒方对免疫性血小板减少症 儿童患者血小板功能的影响

刘书方 余惠平 谢欢来 乔俊艳 杨晓倩 孙蕊芸

【摘要】 目的 观察扶正解毒方治疗儿童原发免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 的临床疗效及其对血小板功能的影响。**方法** 将 30 例符合标准的持续性、慢性 ITP 患儿随机分为治疗组和对照组, 每组 15 例, 治疗组予扶正解毒方联合小剂量醋酸泼尼松治疗; 对照组予中药模拟剂联合小剂量醋酸泼尼松治疗; 疗程 3 个月, 比较两组的有效率、血小板计数、血栓弹力图各参数及中医证候积分、出血评分量表等。**结果** 治疗组和对照组各脱落 1 例, 每组共完成 14 例。治疗 3 个月时治疗组的总有效率为 64.3%, 包括完全反应率 42.9%、有效率 21.4%, 高于对照组, 有显著统计学差异 ($P < 0.01$); 比较两组血栓弹力图中 R、K、Angle、MA、LY30、CI 数值, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 重点对 MA 值进行自身前后比较, 治疗组与对照组自身前后比较 MA 值差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 比较治疗 3 个月后两组主证、次证的积分变化, 患儿紫斑出血、神疲乏力、气短、口干、便溏、自汗症状积分均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 比较治疗后两组出血评分量表, 治疗组总改善率 85.7%, 明显高于对照组 42.9%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗期间两组安全性指标无明显异常。**结论** 扶正解毒方治疗儿童原发免疫性血小板减少症有效, 且安全性高。

【关键词】 扶正解毒方; 儿童; 原发免疫性血小板减少症; 血小板功能; 血栓弹力图

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.10.005

Explore the effect of Fuzheng Jiedu decoction on platelet function in children with immune thrombocytopenia LIU Shufang, YU Huiping, XIE Huanlai, et al. Dongzhimen Hospital Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Corresponding author: YU Huiping, E-mail: bjdzmyp@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of Fuzheng Jiedu decoction on immune thrombocytopenia in children and its effect on platelet function. **Methods** 30 patients with durative and chronic immune thrombocytopenia (ITP) were randomly divided into treatment group and control group, 15 cases in each group. The treatment group was treated with Fuzheng Jiedu decoction combined with low-dose prednisone therapy; the control group was treated with simulant traditional Chinese medicine combined with low dose prednisone treatment; the course of treatment was 3 months, effective rate, platelet count, the parameters of thrombelastogram, TCM score, and scale of bleeding score was compared. **Results** 1 case fell off in treatment group and control group respectively, each group completed a total of 14 cases. 3 months after treatment, the total effective rate was 64.3% in treatment group, including complete response rate was 42.9%, efficiency was 21.4%, the results were higher than those of the control group, with significant difference ($P < 0.01$); there was no statistical difference in R, K, Angle, MA, LY30 and CI

基金项目: 北京中医药大学自主课题 (2016-JYB-XS151)

作者单位: 100700 北京中医药大学东直门医院儿科 [刘书方 (硕士研究生)、余惠平、谢欢来、乔俊艳、杨晓倩]; 首都医科大学附属北京佑安医院感染综合科 (孙蕊芸)

作者简介: 刘书方 (1989-), 女, 2014 级在读硕士研究生。研究方向: 儿童免疫性血小板减少症。E-mail: liuliusf@163.com

通信作者: 余惠平 (1963-), 女, 主任医师, 教授, 硕士生导师。研究方向: 儿童血小板减少性紫癜、过敏性紫癜、肾病等。E-mail: bjdzmyp@163.com

between the two groups ($P>0.05$). Focus on the comparison of MA value before and after, there was not statistically significant in the treatment group and the control group before and after the comparison ($P>0.05$). The integral of the main symptoms and secondary syndromes, symptom scores of patient with purple bleeding, lassitude, shortness of breath, dry mouth, loose stools, sweating in the treatment group were lower than those of control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$) after 3 months of treatment; After treatment, the total improvement rate of bleeding score scale in the treatment group was 85.7%, which was significantly higher than that was 42.9% in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); there was non apparent abnormality of security index during the treatment in the two groups. **Conclusion** Fuzheng Jiedu decoction is effective and safe in the treatment of primary immune thrombocytopenia in children.

【Key words】 Fuzheng Jiedu decoction; Children; Immune thrombocytopenia; Platelet function; Thromboelastography

原发免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是以自身免疫紊乱为特征的儿童常见出血性疾病, 占出血性疾病总数的 1/3, 本病既是自身免疫性疾病, 同时存在出、凝血的异常。既往认为 ITP 发病机制为体液免疫介导, 目前认为体液免疫和细胞免疫双重参与, 而血小板功能异常在 ITP 的发病中起重要作用。本研究以扶正解毒方的临床疗效为研究重点, 同时以血栓弹力图 (thromboelastography, TEG) 为切入点, 从凝血机制角度出发, 探索扶正解毒方对 ITP 患儿血小板功能的影响。现将临床研究结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集北京中医药大学东直门医院 2016 年 7 月至 2016 年 12 月儿科门诊 ITP 患儿, 纳入符合标准的 30 例持续性、慢性 ITP 患儿作为研究对象, 随机分成治疗组和对照组各 15 例, 研究中治疗组和对照组各脱落 1 例, 最终每组 14 例。治疗组男 6 例, 女 8 例; 年龄 4~15 岁, 平均 (8.5±3.59) 岁; 病程 4~72 个月, 平均 (18.93±18.04) 个月; 治疗前血小板平均计数 (43.86±24.09)×10⁹/L。对照组男 10 例, 女 4 例; 年龄 5~10 岁, 平均 (6.43±2.14) 岁; 病程 3~36 个月, 平均 (14.64±10.92) 个月; 治疗前血小板平均计数 (32.07±20.08)×10⁹/L。两组患者性别、年龄、病程及血小板计数比较无显著差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2013 版《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议》^[1]: (1) 血常规检测血小板 (blood platelet, PLT) <100×10⁹/L, 至少检测

2 次且血细胞形态无异常; (2) 皮肤和 (或) 黏膜、脏器出血等临床表现; (3) 一般脾脏无肿大; (4) 必须排除其他继发性血小板减少症, 如低增生性白血病、以血小板减少为首发症状的再生障碍性贫血、遗传性血小板减少症、继发于其他免疫性疾病以及感染和药物因素导致的继发性血小板减少症等。仅观察归属 ITP 分型中的持续性 ITP (病程在 3 至 12 个月) 和慢性 ITP (病程大于 12 个月) 两型。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照 2002 年郑筱萸《中药新药临床研究指导原则》^[2]: 气虚不摄: 主证: 肌肤斑色淡红, 神疲乏力, 气短; 次证: 病程较长, 时发时愈, 面色苍白或萎黄, 头晕, 自汗, 食少, 便溏。

1.3 纳入标准及剔除标准

1.3.1 纳入标准 (1) 年龄为 1~18 岁。 (2) 符合西医 ITP 诊断标准及持续性、慢性分型。 (3) 符合中医紫癜病气不摄血证的诊断标准。

1.3.2 排除标准 (1) PLT<100×10⁹/L, 并且出血症状严重者; (2) 合并严重心、脑、肝、肾疾病; (3) 治疗前 4 周使用丙球或地米冲击; (4) 不能完整完成治疗方案者, 作为脱落病例除外。

1.3.3 剔除标准及剔除病例处理 (1) 不能坚持治疗/治疗期间同时接受西药激素冲击、环磷酰胺等药物治疗; (2) 临床试验中出现严重不良反应或严重并发症; (3) 病情加重, 需另行治疗。对剔除病例要妥当处理, 在 CRF 总结栏内填写剔除主要原因并存档保留 CRF 表, 剔除病例无需另补。

1.4 治疗方法

治疗组: (自拟扶正解毒方+小剂量激素) (1) 中医方面: 以扶正解毒方为干预措施, 扶正解毒方具体组成为: 肉桂 5 g、桂枝 10 g、炙黄芪 15 g、生地黄 10 g、当归 10 g、盐菟丝子 10 g、仙鹤草 20 g、牡丹皮

10 g、白花蛇舌草 30 g、川芎 10 g、白芍 6 g、大枣 10 g (上述剂量为 10~14 岁儿童一日药量)。扶正解毒方配方颗粒由北京康仁堂药业有限公司按照配方颗粒制备工艺与质量标准制备。具体剂量:3 至 5 岁,每次 1/2 包,每日 2 次;6 至 9 岁,每次 2/3 包,每日 2 次;10 至 14 岁,每次 1 包,每日 2 次;15 至 18 岁,每次 3/2 包,每日 2 次。西医基础治疗:小剂量激素:醋酸泼尼松(广西梧州制药股份有限公司,5mg/片)0.2~0.5 mg/(kg·d),分早晚服;治疗 4 周,病情好转后逐渐减量,每 2 周减去 1/4 的量,若血小板计数低于上一次,暂不减量,予原剂量维持 2 周。

对照组:(中药模拟剂+小剂量激素):中药模拟剂:由 5% 的中药颗粒+95% 的糊精组成,其中中药颗粒为上述扶正解毒方,由北京康仁堂药业有限公司按照配方颗粒制备工艺与质量标准制备。具体用量同上。西医基础治疗:同治疗组。两组受试者皮肤及黏膜出血明显者,辅助多维片、复方芦丁片治疗。多维片:多维片(中美上海施贵宝制药有限公司,60 s 薄膜片),每次 1 片,每日 1 次;复方芦丁片:复方芦丁片[远大医药(中国)有限公司,芦丁 20 mg,维生素 C50 mg],每次 1 片,每日 3 次。根据病情如合并上呼吸道感染等,可及时应用抗生素抗感染,常选用头孢类、阿奇霉素等。疗程 3 个月,随访 1 个月。

1.5 观察指标

安全性观测:尿常规、肝功能及肾功能及心电图检查。疗效评价指标:血常规、血栓弹力图(R 值、K 值、MA 值、LY30、CI 值等)、ITP 中医证候积分表(自拟表,参考 2002 年郑筱萸《中药新药临床研究指导原则》及《益气健脾摄血法联合西药治疗成人免疫血小板减少症时 INF- γ , IL-10 的变化观察》^[3])、ITP 患者出血风险评分量表^[4]。

1.6 疗效评价标准

1.6.1 西医疗效标准参照 2013 版《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议》^[1]中的 ITP 疗效判断标准。(1)完全反应:治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$,且没有出血表现。(2)有效:治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$,并且至少比基础血小板数增加 2 倍,且没有出血表现。(3)激素依赖:需要持续使用皮质激素,使 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 或避免出血。(4)无效:治疗后 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 或者血小板数增加不到基础值的 2 倍或者有出血表现。

1.6.2 中医证候疗效判定标准参照 2002 年郑筱萸《中药新药临床研究指导原则》^[2]中的 ITP 判定标准。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,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。计算公式:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.6.3 中医证候计分标准 根据《中药新药临床研究指导原则》2002 版中“特发性血小板减少性紫癜症状分级量化表”拟定如下计分标准:主症:紫癜、神疲乏力按照病情无、轻、中、重度分别记 0、2、4、6 分;次症:气短、口渴、自汗、便溏按照病情无、轻、中、重度分别记 0、1、2、3 分。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 21.0 统计分析软件进行数据处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有的统计检验均采用双侧检验, $\alpha=0.05$,符合正态分布采用 t 检验,不符合正态分布采用非参数检验。

2 结果

2.1 治疗组与对照组临床疗效比较

治疗 1、2、3 个月,治疗组总有效率分别是 35.7%、42.9%、64.3%,对照组总有效率为 14.3%、14.3%、28.6%。其中治疗 3 个月时治疗组的总有效率为 64.3% (包括完全反应率 42.9%、有效率 21.4%),高于对照组,经卡方检验, $P=0.006$,有显著统计学差异,说明治疗组疗效优于对照组,并且治疗组随着治疗时间的延长,有效率稳步升高,见表 1。随访 1 个月,治疗组 8 例:完全反应 4 例,有效 2 例,无效 2 例,总有效率 75%;对照组随访 4 例:完全反应 1 例,有效 1 例,无效 2 例,总有效率 50%。

2.2 治疗组与对照组血小板计数变化

治疗 3 个月时治疗组血小板计数高于对照组, $P=0.006$,有显著统计学差异;而治疗 1、2 个月时治疗组与对照组比较,血小板计数无明显差异($P>0.05$)。治疗组治疗 3 个月进行自身前后比较, $P=0.001$,有显著统计学差异;对照组治疗 3 个月进行自身前后比较, $P=0.02$,有统计学差异,见表 2。

表 1 治疗组与对照组临床疗效比较

	治疗组 14 例				对照组 14 例			
	完全反应	有效	无效	总有效率(%)	完全反应	有效	无效	总有效率(%)
治疗 1 月	3	2	9	35.7%	2	0	12	14.3%
治疗 2 月	4	2	8	42.9%	1	1	12	14.3%
治疗 3 月	6	3	5	64.3%	0	4	10	28.6%

表 2 治疗组与对照血小板计数变化($\bar{x}\pm s$)

	例数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 2 个月	治疗 3 个月
治疗组	14	43.86±24.09	75.86±53.66	76.43±59.52	105.79±68.53
对照组	14	32.07±20.08	49.86±45.37	43.14±31.40	44.71±26.48

表 3 治疗前后两组血栓弹力图比较($\bar{x}\pm s$)

	治疗前			治疗后		
	治疗组	对照组	P	治疗组	对照组	P
R	7.53±2.55	7.54±2.38	0.998	8.43±2.46	8.04±2.04	0.670
K	4.94±3.69	38.06±82.04	0.103	5.08±3.04	38.09±73.26	0.190
Angle	46.94±18.04	41.70±13.07	0.387	43.17±14.86	35.36±12.58	0.145
MA	45.05±15.33	34.64±13.22	0.065	44.61±13.20	36.51±13.04	0.114
LY30	0.09±1.83	3.69±13.81	0.345	0.01±0.05	0.01±0.03	0.959
CI	-5.42±4.60	-5.42±4.60	0.398	4.79±4.06	7.14±2.11	0.069

2.3 治疗组与对照组血栓弹力图各参数变化

治疗前比较治疗组与对照组血栓弹力图中 R、K、Angle、MA、LY30、CI 数值,两组差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗 3 个月后,比较治疗组与对照组血栓弹力图中 R、K、Angle、MA、LY30、CI 数值,两组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。重点对 MA 值进行自身前后比较,治疗组 MA 值差异无统计学意义($P=0.683$),对照组 MA 值差异亦无统计学意义($P=0.972$)。

2.4 治疗组与对照组中医疗效比较

治疗 3 个月,比较两组中医证候有效率,经卡方检验,差异有统计学意义($P=0.02$),结果见表 4。

表 4 治疗组与对照组中医证候疗效比较

	例数	无效	有效	显效	临床痊愈	总有效率(%)
治疗组	14	3	4	6	1	78.60%
对照组	14	9	5	0	0	35.70%

2.5 治疗组与对照组中医证候总积分变化

治疗前比较两组中医证候积分,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗 3 个月后,比较两组中医证候总积分,治疗组证候改善显著大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果见表 5。

表 5 治疗组与对照组中医证候积分变化($\bar{x}\pm s$)

	例数	治疗前总积分	治疗后总积分
治疗组	14	11.79±4.41	3.86±2.88
对照组	14	11.57±4.07	8.86±3.44
t		0.134	-4.172
P		0.895	0.000

2.6 治疗组与对照组中医证候各积分的变化

比较治疗前主证(紫斑出血、神疲乏力)、次证(气短、口干、便溏、自汗)积分,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。比较治疗 3 个月后两组主证、次证的积分变化,患儿紫斑出血、神疲乏力、气短、口干、便溏、自汗症状积分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

2.7 治疗组与对照组出血分级改善情况

治疗组出血分级量表由 2 级降至 0 级的有 4 人,2 级降至 1 级的有 4 人,由 1 级降至 0 级的有 4 人,未降级的 2 人;对照组出血分级量表由 2 级降至 1 级的有 3 人,由 2 级降至 0 级的有 1 人,由 1 级降至 0 级的有 2 人,未降级有 8 人。其中明显改善者(分级由 2 级降至 0 级),改善者(分级由 2 级降至 1 级和由 1 级降至 0 级)。经治疗后,治疗组总改善率 85.7% 明显高于对照组 42.9%,说明治疗组的出血

表 6 治疗前后两组证候

		治疗前				治疗后			
		治疗组 14 例	对照组 14 例	Z	P	治疗组 14 例	对照组 14 例	Z	P
主证	紫斑出血	3.86±1.66	3.43±1.65	-0.713	0.476	1.29±1.49	2.71±1.68	-2.190	0.029
	神疲乏力	2.57±0.94	2.71±0.99	-0.397	0.691	0.43±0.85	1.93±1.39	-2.977	0.003
次证	气短	1.00±0.88	0.93±0.83	-0.219	0.826	0.43±0.65	1.00±0.68	-2.205	0.027
	口干	0.93±0.83	1.00±1.04	-0.024	0.981	0.36±0.63	0.79±0.58	-2.007	0.045
	便溏	0.93±0.62	0.86±0.66	-0.317	0.752	0.36±0.63	0.86±0.66	-2.088	0.037
	自汗	2.50±0.52	2.64±0.63	-0.940	0.347	1.00±0.68	1.57±0.76	-1.991	0.047

改善情况优于对照组($P=0.046$)。

3 讨论

3.1 试验结果分析

3.1.1 临床疗效 扶正解毒方治疗持续性、慢性 ITP 儿童患者临床疗效确切,治疗 3 个月总有效率为 64.3% (其中完全反应率 42.9%、有效率 21.4%),高于对照组 28.6% (其中完全反应率 0%、有效率 21.4%),并且随着治疗时间的延长,治疗组的有效率有稳步上升的趋势。与前期研究的“鸡尾酒”疗法治疗儿童持续性、慢性 ITP 的总有效率 68.9%、66.7% 接近^[5-6],同时与大剂量地塞米松治疗 ITP 临床疗效类似^[7]。在提高血小板计数方面,治疗 3 个月时治疗组血小板计数升高与对照组有显著性差异,提示扶正解毒方可显著提高血小板计数。部分患儿完成了随访,治疗组总有效率 75%,对照组 50%。

3.1.2 对中医证候的影响 通过比较两组治疗 3 个月后中医证候积分改善情况,得到治疗组的总有效率 78.6%,显著高于对照组 35.7%,且与对照组比较,治疗 3 个月后治疗组患儿紫斑出血、神疲乏力、气短、口干、便溏、自汗症状积分均低于对照组,提示扶正解毒方可明显改善患儿临床症状,尤其在紫斑出血、神疲乏力及自汗症状改善最为明显。

3.1.3 对出血症状的影响 通过比较两组治疗 3 个月后出血分级的改善情况,研究结果表明治疗组出血症状的总改善率 85.7% 明显高于对照组 42.9%,且 ITP 患儿的出血症状大多出现在皮肤瘀斑、瘀点,少数患儿表现鼻衄、口腔血泡,经治疗均有不同程度的好转,提示扶正解毒方能够很好的改善 ITP 患儿出血症状。

3.1.4 对血小板功能的影响 研究发现治疗前 ITP 患儿绝大多数存在血小板功能偏低(MA 值低于

正常),与国内研究结果一致^[8]。通过组间比较,两组治疗 3 个月后血栓弹力图 R、K、Angle、MA、LY30、CI 数值无明显差异。通过两组自身前后比较,重点比较反映血小板功能的 MA 值,两组 MA 值自身前后变化均无统计学意义,提示扶正解毒方对血小板功能的影响不显著,且血栓弹力图参数 MA 值变化与血小板计数不成比例,与 GunduzE 的研究结论不相符,GunduzE 等^[9]研究认为 ITP 患者血小板计数与血凝块形成的曲线的最宽距离即 MA 值呈正相关。造成这种结果可能原因有以下四个方面:其一,本研究样本数量太小(共收集 28 例病例),不能反映 MA 值在总体样本分布情况,造成阴性结果;其二,观察周期太短,本研究观察周期为 3 个月,MA 值可能短期内变化不大;其三,试验设计不够严谨,未设置正常对照组,对于试验的统计结果造成一定影响;其四,血栓弹力图由东直门医院血液肿瘤实验室检测,抽血顺利与否及血样送检时间长短都会对实验结果造成一定影响。

3.1.5 安全性评估 两组在治疗前后均检测肝肾功能、心电图、尿常规等安全性观察指标,均未发现明显异常;少数患儿出现毛发增多、食欲亢进、便秘等激素导致的不良反应,治疗组经中药介入后不同程度的改善,对照组激素减停后不良反应逐渐消失;无其他不良事件发生。故扶正解毒方治疗持续性、慢性 ITP 患儿安全性高。

3.2 ITP 病机与治法的分析

ITP 归属中医“血证”“紫癜”等范畴。小儿素体正气亏虚为发病之内因,外感风热实邪及其他异气为其外因。本病属于本虚标实之证,其病机特点以正虚为本、瘀热为标,结合小儿阴稚阳之体及“脾常不足,肾常虚”的生理特点,外邪为 ITP 发病的诱因,根本原因在于小儿正气亏虚。小儿正气亏虚易为外邪所犯,或因正气虚损,所致机体阴阳失

衡。热、瘀是 ITP 发展过程中的重要因素^[10],热与瘀既是推动疾病发展的致病因素,又是疾病发展过程中的病理产物。热瘀互结又进一步加重病情,故热、瘀之标贯穿疾病的始终。谨守正虚为本,瘀热为标的病机,提出扶正解毒法治疗 ITP 的观点,扶正解毒法集温阳固本、清热解毒、活血化瘀法为一体。扶正解毒法原为外科治疗疮疡的治法,现借用于治疗 ITP,其中包括扶正法与解毒法。扶正即温阳固本,属八法中的温法。元气是生命的动力,强调以培固脾肾元气为治法,主张扶阳益阴、气血并补。培元固本有助于维护人体生机、强固生命根基、抵御外邪侵袭、促进疾病康复等的重要作用^[11-12]。扶阳固本尤为重要,阳气在生理状态下是全身动力,在病理状态下是抗病主力,而在儿科尤为重要^[13]。《素问次注·四气调神大论》说:“阳气根于阴,阴气根于阳。无阴则阳无以生,无阳则阴无以化。”阴阳互根互用,故温阳的同时注重滋阴,以达阴中求阳之效。扶正为固本,解毒为去标,解毒即清热解毒,“凡动血之由,惟火惟气尔”,说明火(热)在血证中起到重要作用,故治血必先清其热,在清热的同时注重活血化瘀。温阳固本则正气复,热、瘀得清则邪退,正胜邪败则疾病向有利的方向发展,终使疾病趋于痊愈。故在 ITP 治疗上,必须保持病机与治法的统一。

3.3 扶正解毒方是治疗儿童 ITP 的有效方剂

3.3.1 扶正解毒方组方分析 治疗儿童 ITP,以扶正解毒立法,自拟扶正解毒方,该方曾为“鸡尾酒”疗法的组成部分,“鸡尾酒”疗法由扶正解毒方联合小剂量激素、多维片、复方芦丁片组成,针对 ITP 复杂的病机,采用多靶点、个性化的治疗,无论是在临床疗效还是在细胞免疫机制方面均取得一定突破。扶正解毒方基本组成为:炙黄芪、肉桂、桂枝、生地黄、当归、盐菟丝子、仙鹤草、牡丹皮、白花蛇舌草、川芎、白芍、大枣。炙黄芪、肉桂、桂枝合用达培脾肾之元气,温阳通脉之功,少量肉桂取其“少火生气”之意;白芍、菟丝子、生地黄合用补肝肾养阴血,取其阴中求阳之意;当归、仙鹤草、牡丹皮、川芎、白花蛇舌草共奏活血解毒清热之功;大枣益气养血,调和诸药。全方既扶助正气以固本,使外邪不易侵犯,又解毒化瘀,祛瘀以利生新,解毒治标,兼遏制激素不良反应,达到标本兼顾的目的。

3.3.2 扶正解毒方药物的现代研究 炙黄芪具有

抗氧化、清除氧自由基的作用^[14],动物实验表明黄芪中多糖类物质通过干预体液免疫和细胞免疫,增加骨髓干细胞数量及增强吞噬细胞的吞噬能力,从而对免疫系统起到调控作用,充分发挥其抑菌、抗病毒作用。肉桂具有补火助阳、活血通经的功效,安福丽等^[15]发现桂皮醛、肉桂油可以显著抑制血小板聚集活性,其结论与肉桂作用相关研究一致^[16]。桂枝可温通经脉,助阳化气,许源等^[17]发现桂枝中含有多种化学成分,如桂皮醛、桂皮酸、葡萄糖苷等,发挥抑菌、抗炎、抗过敏、抗肿瘤、抗血小板聚集、抗凝血等多种作用;黄敬群等^[18]研究发现桂皮醛具有明显抗血小板聚集和体内抗凝血作用,其机理可能与抑制血栓烷素 A2 的形成,进而抑制血小板聚集有关。白芍可养血敛阴,夏颖等^[19]发现白芍具有较强的清除自由基及抗氧化活性作用。菟丝子滋补肝肾,张庆平等^[20]发现菟丝子对 ConA 诱导脾 T 淋巴细胞增殖反应明显增强,提示菟丝子可增强 T 细胞介导的细胞免疫,并且能诱导 IL-1、IL-2、IL-3 的释放,从而达到免疫调节作用。生地黄清热凉血,养阴生津,袁宝刚等^[21]研究发现生地黄乙酸乙酯提取物具有较强的抗氧化活性,且与浓度呈正相关。生地黄还具备促进造血、止血功能^[22],研究表明地黄注射液可加快恢复接受 60Co 照射损伤的血小板,生地黄的水煎液能明显缩短出血时间。当归能补血活血,当归阿魏酸和多糖是抗凝血的有效成分,当归多糖在凝血功能方面有双向调节,既有显著的抗凝血活性,又有明显的止血功能^[23],研究认为其多糖成分还可促进骨髓巨细胞的生成,促进造血功能恢复^[24]。仙鹤草具有化瘀止血之功效,现代研究表明仙鹤草水提物可能通过抑制血小板 Fg-R 活化和释放反应途径而抑制血小板聚集,可能通过抑制内源凝血途径而具有抗凝作用,也可能通过活化外源凝血途径并增加血液黏度而具有促凝作用^[25]。牡丹皮可清热凉血,活血化瘀,郭齐等^[26]研究发现牡丹皮有效成分丹皮酚和芍药苷重组方可抑制血小板聚集以及改善凝血功能。川芎可行气活血,梅超南等^[27]发现川芎具有抑制血小板的聚集、降低血浆黏度和红细胞聚集指数,从而发挥抗血栓的作用。白花蛇舌草可清热解毒,活血止痛,瞿俊勇等^[28]发现白花蛇舌草多糖能提高小鼠的免疫器官系数和血清溶血素、促进 ConA 诱导的脾淋巴细胞转化、LPS 诱导的脾淋巴细胞增殖和 NK 细胞活性及提高免疫抑制小鼠血清 IL-2、IL-6、TNF- α

含量,结果显示白花蛇舌草多糖能够显著增强免疫抑制小鼠的免疫功能。大枣可补中益气兼养血,蔡治华等^[29]发现大枣多糖对正常小鼠脾脏组织结构和免疫功能有促进作用。现代药理角度佐证全方具有调节免疫功能、抑制血小板聚集、促进造血功能等作用,故扶正解毒方治疗儿童免疫性血小板减少症有效。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会血液组. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(5): 382-384.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 181-182.
- [3] 唐德军, 申宇宁, 姚宇红, 等. 益气健脾摄血法联合西药治疗成人免疫血小板减少症时 INF- γ , IL-10 的变化观察[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(2): 137-139.
- [4] 王晓燕, 李晶晶, 陈振萍, 等. 出血分级在特发性血小板减少性紫癜患者中的临床意义[J]. 山东医药, 2008, 48(10): 11-13.
- [5] 范小莉, 刘书方, 郭云山, 等. “鸡尾酒”疗法治疗儿童持续性、慢性原发性免疫性血小板减少症 45 例疗效观察[J]. 中医儿科杂志, 2017, (1): 63-65.
- [6] 孙蕊芸, 余惠平, 乔俊艳, 等. “鸡尾酒”疗法治疗持续及慢性 ITP 儿童患者 22 例[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, (3): 1-2.
- [7] 刘玉芳. 大剂量地塞米松冲击治疗慢性特发性血小板减少性紫癜疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(21): 2358-2360.
- [8] 邓建川, 周慷, 罗云, 等. 血栓弹力图检测特发性血小板减少性紫癜凝血状态[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(8): 1134-1135.
- [9] Gunduz E, Akay O M, Bal C, et al. Can thrombelastography be a new tool to assess bleeding risk in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura? [J]. Platelets, 2011, 22(7): 516-520.
- [10] 余惠平, 董理权. “鸡尾酒疗法”在儿童特发性血小板减少性紫癜中的运用[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(11): 95-96.
- [11] 王键, 黄辉, 蒋怀周. 新安固本培元派[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2341-2349.
- [12] 王键, 黄辉, 蒋宏杰. 新安固本培元派扶阳理论与临床应用研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(1): 15-18.
- [13] 马晶, 肖臻, 姜之炎, 徐小圃, 徐仲才. 扶阳理论学术渊源探究[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(5): 110-111.
- [14] 吕萍. 中药黄芪药理作用及应用研究[J]. 中国卫生产业, 2016, 13(34): 193-195.
- [15] 安福丽, 张仲, 相聪坤, 等. 肉桂挥发油成分分析及其血小板聚集抑制作用研究[J]. 中国药业, 2009, 18(22): 25-27.
- [16] 鲍邢杰, 宿树兰, 段金殿. 肉桂挥发油及其抑制血小板聚集的效应成分分析[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2860-2861.
- [17] 许源, 宿树兰, 王团结, 等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(4): 674-678.
- [18] 黄敬群, 罗晓星, 王四旺, 等. 桂皮醛对抗血小板聚集和血栓形成的特点[J]. 中国临床康复, 2006, 10(31): 34-36.
- [19] 夏颖, 殷志爽, 石晨, 等. 白芍提取物及其有效成分抗氧化活性的研究[J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(1): 120-125.
- [20] 张庆平, 石森林. 菟丝子对小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 浙江临床医学, 2006, 8(6): 568-569.
- [21] 袁保刚, 何全磊, 尹丹丹, 等. 生地黄提取物的抗氧化活性研究[J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2011, 39(3): 137-140.
- [22] 郭琳, 苗明三. 生(鲜)地黄的化学、药理与应用特点[J]. 中医学报, 2014, 29(3): 375-377.
- [23] 李敏, 孙虹, 李琰, 等. 不同产地当归对血小板聚集及凝血时间活性的比较[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(2): 47-50.
- [24] 宁炼, 陈长勋, 金若敏, 等. 当归补血汤促进造血功能的成分及其作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(1): 50-53.
- [25] 费鲜明, 陈艳, 吴万飞, 等. 仙鹤草水提物体外对血小板聚集, 凝血功能及血液流变学的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(1): 10-16.
- [26] 郭齐, 李连达, 郝伟, 等. 牡丹皮有效组分重组方对家兔血小板聚集及凝血功能的影响[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(11): 967-970.
- [27] 梅超南, 曾瑾, 张了云, 等. 不同产地川芎对家兔血小板聚集, 小鼠凝血功能及血瘀大鼠血液流变学的品质评价研究[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 110-112.
- [28] 瞿俊勇, 田梦, 贺建华, 等. 白花蛇舌草多糖对免疫抑制小鼠的免疫调节作用研究[J]. 中药材, 2015, 38(9): 1942-1945.
- [29] 蔡治华, 顾有方, 赵明, 等. 大枣多糖对小鼠脾脏组织结构的影响[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(2): 128.

(收稿日期: 2017-04-12)

(本文编辑: 禹佳)