

益血生胶囊联合兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白治疗再生障碍性贫血的临床研究

张 平

天津市第五中心医院（北京大学滨海医院）血液肿瘤内科，天津 300450

摘要：目的 探讨益血生胶囊联合兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白治疗再生障碍性贫血的临床疗效。方法 选取2015年6月—2016年6月天津市第五中心医院收治的再生障碍性贫血患者126例，随机分成对照组（63例）和治疗组（63例）。对照组患者静脉滴注兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白，2.5 mg/kg加入生理盐水250 mL，滴注时长>4 h，1次/d，连续治疗5 d。治疗组患者在对照组基础上口服益血生胶囊，4粒/次，3次/d。两组患者均治疗5 d。观察两组患者临床疗效，同时比较治疗前后两组患者血象指标、免疫指标和不良反应。**结果** 治疗后，对照组临床有效率为82.54%，显著低于治疗组的96.82%，两组比较差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。治疗后，两组患者的白细胞计数、血小板计数和血红蛋白水平均显著升高（ $P<0.05$ ），且治疗组患者上述指标明显高于对照组（ $P<0.05$ ）。治疗后，两组患者CD4⁺计数显著升高（ $P<0.05$ ），CD8⁺计数显著降低（ $P<0.05$ ），且治疗后治疗组患者上述免疫指标明显好于对照组（ $P<0.05$ ）。治疗期间，对照组患者不良反应发生率为20.63%，显著高于治疗组患者的6.35%，两组比较差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。**结论** 益血生联合兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白治疗再生障碍性贫血疗效显著，安全性高，具有一定的临床推广应用价值。

关键词：益血生胶囊；兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白；再生障碍性贫血；白细胞计数；血红蛋白；免疫指标；不良反应

中图分类号：R973 文献标志码：A 文章编号：1674-5515(2018)07-1751-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.043

Clinical study on Yixuesheng Capsules combined with Rabbit Anti-human Thymocyte Immunoglobulin in treatment of aplastic anemia

ZHANG Ping

Department of Hematology Oncology, Tianjin Fifth Central Hospital (Peking University Binhai Hospital), Tianjin 300450, China

Abstract: Objective To discuss the clinical effect of Yixuesheng Capsules combined with Rabbit Anti-human Thymocyte Immunoglobulin in treatment of aplastic anemia. **Methods** Patients (126 cases) with aplastic anemia in Tianjin Fifth Central Hospital from June 2015 to June 2016 were randomly divided into control (63 cases) and treatment (63 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Rabbit Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, 2.5 mg/kg added into normal saline 250 mL, continuous instillation >4 h, once daily, and they were treated for 5 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Yixuesheng Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 5 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the hematological parameters, the immunological indexes, and the adverse reactions two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 82.54%, which was significantly lower than 96.82% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the leucocyte count, platelet count and hemoglobin level in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group after treatment were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD4⁺ count in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), the CD8⁺ count were significantly decreased ($P < 0.05$), and the immunological indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the control group was 20.63%, which was significantly higher than 6.35% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yixuesheng Capsules combined with Rabbit Anti-human Thymocyte Immunoglobulin has significant curative effect in treatment of aplastic anemia with high safety, which has a certain clinical application value.

收稿日期：2018-03-14

作者简介：张 平（1970—），硕士，主治医师，研究方向为血液肿瘤内科。E-mail: zphcgd@163.com

Key words: Yixuesheng Capsules; Rabbit Anti-human Thymocyte Immunoglobulin; aplastic anemia; leucocyte count; hemoglobin; immunological index; adverse reaction

再生障碍性贫血是一种病因复杂的骨髓造血功能衰竭性疾病, 常见于临床血液科, 主要临床表现有严重贫血、出血、血常规异常、感染等^[1]。再障的病因复杂, 临床研究表明病毒感染、化学药物接触、长期受到辐射等均可造成造血干细胞缺陷, 诱发再生障碍性贫血^[2]。兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白是一种临床常用的作用于 T 淋巴细胞的选择性免疫抑制剂, 其可引起淋巴细胞的衰竭, 起到免疫抑制的作用^[3]。益血生胶囊是临床常用的一种中成药, 其主要组分包含阿胶、牛髓、鹿血、紫河车、鹿茸等, 具有健脾补肾, 生血填精的功效, 对于再生障碍性贫血引起的脾肾两虚、精血不足、腰腿酸软等症均有显著改善作用^[4]。本文旨在探讨再生障碍性贫血患者采用益血生联合兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白治疗的临床疗效, 希望给再生障碍性贫血患者的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取天津市第五中心医院于 2015 年 6 月—2016 年 6 月收治的 126 例再生障碍性贫血患者为研究对象, 所有患者均符合《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识》中对再生障碍性贫血的诊断标准^[5], 且患者均为初次诊断并接受治疗。其中男 84 例, 女 42 例; 年龄 19~43 岁, 平均年龄 (22.16±3.57) 岁; 病程 6~38 个月, 平均病程 (11.34±2.11) 月。排除合并有严重的肝肾功能异常者, 曾有病毒感染或有毒药物暴露史者和不愿配合本次研究者。

1.2 药物

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白由 Genzyme Polyclonals S.A.S 生产, 规格 25 mg/支, 产品批号 T03D-2; 益血生胶囊由吉林三九金复康药业有限公司生产, 规格 0.25 g/粒, 产品批号 20150106。

1.3 分组及治疗方法

将 126 例患者随机分成对照组和治疗组, 每组各 63 例, 其中对照组男 43 例, 女 20 例; 年龄 19~43 岁, 平均年龄 (22.05±3.67) 岁; 病程 6~36 个月, 平均病程 (11.19±2.30) 月。治疗组男 41 例, 女 22 例; 年龄 19~43 岁, 平均年龄 (22.37±3.44) 岁; 病程 8~38 个月, 平均病程 (11.64±2.24) 月。两组患者在性别、年龄及病程等一般资料方面相比

差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者静脉滴注兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白, 2.5 mg/kg 加入生理盐水 250 mL, 滴注时长 >4 h, 1 次/d, 连续治疗 5 d。治疗组患者在对照组基础上口服益血生胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 5 d。

1.4 疗效评价标准^[6]

基本治愈: 患者治疗后出血以及贫血症状均完全消失, 且血小板计数升至 $80 \times 10^9/L$ 以上, 白细胞计数升至 $4.0 \times 10^9/L$ 以上, 血红蛋白水平升至 110 g/L 以上, 随访 1 年以上均无复发; 明显进步: 患者治疗后出血以及贫血症状均显著改善, 且血红蛋白水平恢复正常, 白细胞计数升至 $3.5 \times 10^9/L$ 以上, 血小板计数也有所改善, 随访 3 个月以上病情稳定; 缓解: 患者治疗后出血以及贫血症状均有所改善, 且血红蛋白水平较治疗前上升 30 g/L 以上, 随访 3 个月未见明显下降; 无效: 患者治疗后临床症状和血象指标均未改善甚至恶化。

有效率 = (基本治愈 + 明显进步 + 缓解) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 白细胞计数、血小板计数和血红蛋白水平 采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪 (贝克曼库尔特商贸 (中国) 有限公司) 分析患者治疗前后采集的静脉血样。

1.5.2 免疫指标检测 采用人 T 淋巴细胞亚群检测盒 (上海信裕生物技术有限公司) 对患者治疗前后的 $CD4^+$ 计数、 $CD8^+$ 计数进行检测。

1.6 不良反应

医护人员在治疗期间对患者应密切进行观察与询问, 出现不良反应应及时进行针对处理并记录。

1.7 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 19.0 进行统计分析, 计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 进行组间方差分析, 而计数资料均采用率表示, 组间采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本治愈 2 例, 明显进步 20 例, 缓解 30 例, 临床总有效率为 82.54%; 治疗组患者基本治愈 5 例, 明显进步 25 例, 缓解 31 例, 临床总有效率为 96.82%, 两组患者临床有效率比较

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者血象指标比较

治疗后, 两组患者的白细胞计数、血小板计数和血红蛋白水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者免疫指标比较

治疗后, 两组患者 $CD4^+$ 计数显著升高, $CD8^+$

计数显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者上述免疫指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者治疗期间均出现的一系列不良反应, 统计显示, 对照组患者不良反应发生率为 20.63%, 显著高于治疗组患者的 6.35%, 两组不良反应比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 基本治愈/例 | 明显进步/例 | 缓解/例 | 无效/例 | 有效率/% |
|----|-----|--------|--------|------|------|--------|
| 对照 | 63 | 2 | 20 | 30 | 11 | 82.54 |
| 治疗 | 63 | 5 | 25 | 31 | 2 | 96.82* |

与对照组比较: * $P < 0.058$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血象指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on hematological parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 白细胞计数/($10^9 \cdot L^{-1}$) | | 血小板/($10^9 \cdot L^{-1}$) | | 血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$) | |
|----|-----|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 63 | 1.97 ± 0.59 | 2.56 ± 0.69* | 14.13 ± 5.04 | 28.57 ± 7.52* | 46.38 ± 14.05 | 61.49 ± 20.17* |
| 治疗 | 63 | 2.02 ± 0.64 | 3.82 ± 0.87* [▲] | 13.54 ± 4.86 | 39.16 ± 9.87* [▲] | 45.97 ± 14.31 | 83.75 ± 25.19* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on immunological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | $CD4^+$ /% | | $CD8^+$ /% | |
|----|-----|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 63 | 18.06 ± 4.04 | 23.85 ± 5.63* | 41.26 ± 6.03 | 33.59 ± 5.51* |
| 治疗 | 63 | 17.96 ± 3.98 | 28.97 ± 6.17* [▲] | 40.97 ± 5.88 | 26.19 ± 3.27* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

| 组别 | n/例 | 呼吸困难/例 | 感染/例 | 恶心腹泻/例 | 发热/例 | 低血压/例 | 有效率/% |
|----|-----|--------|------|--------|------|-------|-------|
| 对照 | 63 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 20.63 |
| 治疗 | 63 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 6.35* |

与对照组比较: * $P < 0.058$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

再生障碍性贫血是一种难治性的血液病, 此病与造血微环境异常、造血祖细胞缺陷以及免疫异常

等有显著联系。目前治疗再生障碍性贫血主要有免疫抑制疗法和造血干细胞移植等手段, 其中造血干细胞移植是治疗再生障碍性贫血的最佳手段, 但由

于合适的造血干细胞难以匹配以及移植排斥率等因素而并未广泛应用^[7-8]。免疫抑制疗法主要是采用免疫抑制剂清除体内抑制性 T 淋巴细胞对患者骨髓造血功能的抑制,恢复患者的造血功能。兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白是临床常用的免疫抑制剂之一,主要是将人胸腺细胞和 T 淋巴细胞注入兔子体内,作为免疫原来刺激兔子体内产生特异性免疫球蛋白,然后从该兔子血浆中提纯而得到。该类免疫抑制剂的作用机制就是清除患者体内抑制性 T 淋巴细胞对骨髓造血功能的抑制,进而依靠细胞毒性诱导 T 淋巴细胞凋亡来逆转免疫介导所致的再生障碍性贫血,同时兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白还能够刺激患者 T 淋巴细胞释放造血因子,对患者造血功能的恢复能够起到显著作用^[9]。再生障碍性贫血在中医范畴是属于虚劳所致,肾主骨、骨生髓,若肾虚则可导致髓空而精血不足,因此中医主要采用补肾疗法对再障进行治疗。益血生胶囊主要组分包含阿胶、牛髓、鹿血、紫河车、鹿茸等补肾益血的中草药,具有健脾补肾、生血填精的功效,对再生障碍性贫血患者的外周血液血小板、血红蛋白及白细胞均有显著升高的作用,同时还能缓解因免疫介导所致的骨髓造血抑制,因此对于再生障碍性贫血患者的治疗有一定的作用^[10]。

目前临床上对于再生障碍性贫血的发病机制并不清楚,但是免疫分子异常表达及 T 淋巴细胞介导的造血干细胞免疫损伤在再生障碍性贫血的发病过程中均起到了重要作用^[11]。CD4⁺细胞计数和 CD8⁺细胞计数分别能够代表患者体内 Th 细胞和 Ts 细胞的数量, Th 细胞称为辅助性 T 细胞,能够协助体内 B 细胞产生抗体并促进 T 细胞的分化成熟,因此对机体特异性和非特异性免疫均有重要调节作用,而 Ts 细胞又称为抑制性 T 细胞,能够间接水平上抑制辅助性 T 细胞的作用,对细胞免疫和体液免疫均有负向调节作用^[12]。本研究中,治疗组患者治疗后的临床总有效、血象指标及不良反应发生率均要显著优于对照组患者,说明益血生联合兔抗人

胸腺细胞免疫球蛋白的应用对于再生障碍性贫血的治疗具有协同增效、降低毒性的作用。另外本研究显示,治疗后 CD4⁺计数较对照组显著升高、CD8⁺计数较对照组显著降低,说明益血生联合兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白能够显著增强免疫抑制的作用,对逆转免疫介导所致的再生障碍性贫血作用显著。

综上所述,益血生联合兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白治疗再生障碍性贫血疗效显著,安全性高,血象指标恢复较快,同时还能够改善患者的免疫功能,有助于疾病的快速恢复。

参考文献

- [1] 何广胜,邵宗鸿.再生障碍性贫血临床进展[J].现代实用医学,2003,15(3):133-135.
- [2] 刘双凤.再生障碍性贫血病因及发病机制研究进展[J].四川医学,2009,30(3):421-423.
- [3] 张凤奎.再生障碍性贫血免疫抑制治疗进展[J].国际输血及血液学杂志,2009,32(4):308-313.
- [4] 刘忠义,李伟,陈颖丽,等.益血生抗贫血作用的实验研究[J].吉林大学学报:医学版,2000,26(2):178.
- [5] 中华医学会血液学分会红细胞疾病学组.再生障碍性贫血诊断治疗专家共识[J].中华血液学杂志,2010,31(11):790-792.
- [6] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:557-560.
- [7] 陈柯材,刘林.造血干细胞移植治疗再生障碍性贫血进展[J].中国医学创新,2013,10(12):159-162.
- [8] 姚灼新,肖浩文,肖扬.再生障碍性贫血的造血干细胞移植治疗现状与进展[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(22):156-159.
- [9] 谢晓恬.抗胸腺细胞球蛋白治疗再生障碍性贫血研究进展[J].世界临床药物,2015,36(5):289-293.
- [10] 中国药物滥用防治杂志社.益血生[J].中国药物滥用防治杂志,1996,2(5):48.
- [11] 沈英英,王博,林圣云.再生障碍性贫血免疫损伤机制及相关淋巴细胞的研究[J].黑龙江中医药,2016,45(1):68-70.
- [12] 符清宇,陈晓丹.再生障碍性贫血 T 细胞亚群检测的临床意义[J].中国热带医学,2011,11(2):228.