

复方皂矾丸联合阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征的临床研究

常 青¹, 刘冬雪¹, 杜以萍^{1*}, 徐法铭²

1. 青岛市第八人民医院 血液科, 山东 青岛 266041

2. 济南市长清区人民医院 骨科, 山东 济南 250300

摘要: **目的** 探讨复方皂矾丸联合注射用阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效。**方法** 选取青岛市第八人民医院在2023年2月—2025年1月收治的骨髓增生异常综合征患者, 共计68例。将所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组34例。对照组皮下注射注射用阿扎胞苷75 mg/m², 1次/d。治疗组在对照组基础上口服复方皂矾丸, 9丸/次, 3次/d。4周为1个治疗周期, 两组患者持续治疗6个周期。比较两组治疗效果、红细胞和血小板的输注总量、生活质量、血细胞参数、血清炎症指标。**结果** 治疗后, 对照组的总有效率为55.88%, 治疗组的总有效率为79.41%, 组间比较差异显著($P < 0.05$)。治疗组红细胞、血小板输注总量均明显高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后世界卫生组织生存质量量表(WGOQOL-100)评分均显著升高($P < 0.05$), 治疗组治疗后的WGOQOL-100评分均高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后的中性粒细胞、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数均明显升高($P < 0.05$), 治疗组治疗后中性粒细胞、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后的血清T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(Tim3)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)水平均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组治疗后血清Tim3、HIF-1 α 、SDF-1水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 复方皂矾丸联合注射用阿扎胞苷可提高骨髓增生异常综合征的疗效, 改善血细胞指标, 提高患者生活质量, 调节造血微环境。

关键词: 复方皂矾丸; 注射用阿扎胞苷; 骨髓增生异常综合征; 世界卫生组织生存质量量表评分; 血小板输注总量; 中性粒细胞; 血小板计数; T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3; 低氧诱导因子-1 α ; 基质细胞衍生因子-1

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)09-2270-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.019

Clinical study of Compound Zaofan Pills combined with azacitidine in treatment of myelodysplastic syndrome

CHANG Qing¹, LIU Dongxue¹, DU Yiping^{1*}, XU Faming²

1. Department of Hematology, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao 266041, China

2. Department of Orthopedics, Jinan Changqing District People's Hospital, Jinan 250300, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Compound Zaofan Pills combined with Azacitidine for injection in treatment of myelodysplastic syndrome. **Methods** A total of 68 patients with myelodysplastic syndrome admitted to Qingdao Eighth People's Hospital from February 2023 to January 2025 were selected. All patients were divided into control group and treatment group with random number table method, with 34 cases in each group. The control group received sc Azacitidine for injection 75 mg/m², once daily. The treatment group were *po* administered with Compound Zaofan Pills on the base of the control group, 9 pills/time, 3 times daily. One course was 4 weeks, and two groups continued to receive treatment for 6 courses. The treatment effects, total transfusion volume of red blood cells and platelets, quality of life, blood cell parameters, and serum inflammatory indicators were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group was 55.88%, and the total effective rate of the treatment group was 79.41%, with significant differences between the groups ($P < 0.05$). The total transfusion volume of red blood cells and platelets in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The World Health Organization Quality of Life Scale (WGOQOL-100) scores of two groups significantly increased after treatment ($P < 0.05$), and the

收稿日期: 2025-07-18

基金项目: 济南市卫生局科技计划项目(201820047)

作者简介: 常 青(1993—), 女, 医师, 硕士, 从事血液系统疾病诊治。E-mail: 741333525@qq.com

*通信作者: 杜以萍(1970—), 女, 主任医师, 硕士, 从事血液系统疾病诊治。E-mail: dyping1970@163.com

WGOQOL-100 scores of the treatment group were higher than those of the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the neutrophil, white blood cell count, hemoglobin, and platelet count in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). The neutrophil, white blood cell count, hemoglobin, and platelet count in the treatment group were higher than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of T cell immunoglobulin mucin molecule-3 (Tim3), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and the serum levels of Tim3, HIF-1 α , and SDF-1 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Zaofan Pills combined with Azacitidine for injection can improve therapeutic effect in treatment of myelodysplastic syndrome, improve blood cell indicators, enhance quality of life, and regulate the hematopoietic microenvironment.

Key words: Compound Zaofan Pills; Azacitidine for injection; myelodysplastic syndrome; WGOQOL-100 score; total transfusion volume of platelet; neutrophil; platelet count; Tim3; HIF-1 α ; SDF-1

骨髓增生异常综合征是造血干细胞异质性克隆系克隆, 主要病理特征包括难治性血细胞减少、髓系细胞发育异常、造血功能衰竭等, 常见症状包括贫血、乏力、易感染、易出血、皮肤瘀斑等^[1]。骨髓增生异常综合征的常用治疗药物包括促红细胞生成素、环孢素 A、来那度胺、阿扎胞苷、地西他滨、维奈克拉等^[2]。阿扎胞苷是治疗骨髓增生异常综合征的靶向药物, 通过嵌入 DNA 不可逆结合抑制 DNA 甲基转移酶, 导致 DNA 甲基化水平降低, 激活因异常甲基化沉默的肿瘤抑制基因 (如抑癌基因), 恢复造血干细胞正常分化功能, 还能发挥细胞毒性作用, 促进肿瘤细胞凋亡^[3]。复方皂矾丸可健脾温肾、生血止血、养阴补气, 能促进造血干细胞增殖和分化, 改善免疫微环境和骨髓增生异常综合征血细胞指标, 用于骨髓增生异常综合征的治疗^[4]。本研究观察了复方皂矾丸联合注射用阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效, 为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取青岛市第八人民医院在 2023 年 2 月—2025 年 1 月收治的骨髓增生异常综合征患者, 共计 68 例。其中男 45 例、女 23 例; 年龄 42~81 岁, 平均 (53.45 $\pm$ 9.23) 岁; 病程 1~5 年, 平均病程 (3.24 $\pm$ 0.77) 年; IPSS-R 预后分为中危 45 例、高危 23 例。本研究通过青岛市第八人民医院伦理委员会审批 (编号 2022-QD-[伦]1216)。

纳入标准: (1) 符合骨髓增生异常综合征的诊断标准^[5]; (2) 对复方皂矾丸、阿扎胞苷无过敏反应; (3) 思想意识清晰; (4) 获得患者的书面知情同意书。

排除标准: (1) 其他血液系统病变; (2) 其他因素引起的血细胞减少; (3) 肝肾功能、周围神经

病变、心脑血管等其他病变; (4) 心理、精神障碍; (5) 近 3 个月内进行相关治疗; (6) 不可控出血; (7) 急慢性感染疾病。

1.2 药物

复方皂矾丸, 陕西郝其军制药有限公司, 规格 0.2 g/丸, 批号 2210090、2211105、2302010、2305027、2403023。注射用阿扎胞苷, 四川汇宇制药股份有限公司, 规格 100 mg/支, 批号 1012206902、1012301002、1012303402、1012401302、1012405002。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组 34 例。对照组男 23 例、女 11 例; 年龄 42~81 岁, 平均 (53.68 $\pm$ 9.11) 岁; 病程 1~5 年, 平均 (3.36 $\pm$ 0.81) 年; IPSS-R 预后分为中危 21 例、高危 13 例。治疗组男 22 例、女 12 例; 年龄 43~80 岁, 平均 (53.22 $\pm$ 9.35) 岁; 病程 1~4.6 年, 平均 (3.12 $\pm$ 0.73) 年; IPSS-R 预后分为中危 24 例、高危 10 例。两组资料无明显差异, 具有可比性。

对照组患者皮下注射注射用阿扎胞苷 75 mg/m², 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服复方皂矾丸, 9 丸/次, 3 次/d。4 周为 1 个治疗周期, 两组患者持续治疗 6 个周期。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解: 原始细胞 $\leq$ 5%, 所有细胞系成熟正常, 血红蛋白 $\geq$ 110 g/L, 血小板计数 $\geq$ 100 $\times$ 10⁹/L, 中性粒细胞 $\geq$ 1.0 $\times$ 10⁹/L, 原始细胞数 0, 维持至少 4 周; 部分缓解: 外周血绝对值持续不低于 2 个月, 原始细胞数减少至少一半, 其他条件满足“完全缓解”; 骨髓完全缓解: 原始细胞降低至少一半且 $\leq$ 5%, 外周血达到血液学改善标准 (血红蛋白升高不低于 15 g/L、血小板计数 $\geq$ 30 $\times$ 10⁹/L 或至少增高 100%, 中性粒细胞增高至少 100%或增高 $>$ 0.5 $\times$ 10⁹/L); 疾病稳定: 未达到“部分缓解”的最低标

准或至少 8 周无疾病进展；治疗失败：病情进展或血细胞减少加重。

总有效率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 骨髓完全缓解例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 红细胞、血小板的输注总量 记录患者红细胞、血小板输注的总量情况。在血红蛋白浓度 < 60 g/L 或伴有贫血症状进行红细胞输注，当血小板计数 $< 20 \times 10^9$ /L 时进行血小板输注。

1.5.2 生活质量 治疗前后采用世界卫生组织生存质量量表(WGOQOL-100)评估患者的生活质量，包括生理、心理、独立性、环境、社会关系等共计 100 个项目，分值转换成百分制，评分越小则生存质量越差^[6]。

1.5.3 血细胞参数和血清炎症指标 采集患者治疗前后的空腹静脉血标本 6 mL，3 mL 标本使用 SYSMEX XN 系列 9000 全自动血球分析仪测定血细胞参数中性粒细胞、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数。将 3 mL 血液标本经 3 000 r/min 离心处理 15 min，获得上层血浆，置于深圳迈瑞 BS-350S 型全自动生化分析仪采用酶联免疫法检测血清炎症指标 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (Tim3)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 的水平，试剂盒均购自上海化邦生物科技有限公司。

1.6 不良反应观察

记录患者恶心呕吐、腹泻、乏力、肌肉疼痛的出现情况。

1.7 统计学分析

数据使用 SPSS 27.0 处理，组间的计量资料比较行 t 检验，计数资料的组间比较行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

由表 1 可知，治疗后，对照组的总有效率为 55.88%，治疗组的总有效率为 79.41%，组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。

2.2 两组红细胞、血小板的输注总量比较

由表 2 可知，治疗组红细胞、血小板输注总量均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.3 两组生活质量比较

由表 3 可知，两组治疗后 WGOQOL-100 评分均显著升高 ($P < 0.05$)，治疗组治疗后的 WGOQOL-100 评分均高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.4 两组血细胞参数比较

由表 4 可知，两组治疗后的中性粒细胞、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数均明显升高 ($P < 0.05$)，治疗组治疗后中性粒细胞、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 两组血清炎症指标比较

由表 5 可知，两组治疗后的血清 Tim3、HIF-1 α 、SDF-1 水平均明显降低 ($P < 0.05$)，且治疗组治疗后血清 Tim3、HIF-1 α 、SDF-1 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.6 两组不良反应比较

由表 6 可知，对照组、治疗组在治疗期间不良反应发生率组间比较无明显差异。

表 1 两组患者的治疗效果比较

Table 1 Comparison on treatment effect between two groups of patients

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	骨髓完全缓解/例	疾病稳定/例	治疗失败/例	总有效率/%
对照	34	2	10	7	13	2	55.88
治疗	34	4	13	10	6	1	79.41*

与对照组对比: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组患者红细胞、血小板输注总量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on total amount of red blood cell and platelet transfusion between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	红细胞输注总量/U	血小板输注总量/U
对照	34	312.56 $\pm$ 52.19	309.64 $\pm$ 60.23
治疗	34	460.67 $\pm$ 81.06*	447.25 $\pm$ 79.48*

与对照组对比: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组患者 WGOQOL-100 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison on WGOQOL-100 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	WGOQOL-100 评分	
		治疗前	治疗后
对照	34	47.02±9.68	63.07±11.36*
治疗	34	46.39±9.57	72.58±12.04*▲

与本组治疗前对比: * $P<0.05$; 与对照组治疗后对比: ▲ $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组患者中性粒细胞、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on neutrophil count, white blood cell count, hemoglobin, and platelet count between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	中性粒细胞/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	白细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	血小板计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
对照	34	治疗前	0.61±0.15	1.69±0.38	53.02±8.38	45.23±7.68
		治疗后	1.12±0.19*	2.31±0.38*	71.02±17.42*	72.01±8.24*
治疗	34	治疗前	0.63±0.12	1.75±0.34	52.97±8.13	44.84±7.09
		治疗后	1.45±0.28*▲	2.79±0.47*▲	89.59±22.03*▲	84.26±9.97*▲

与本组治疗前对比: * $P<0.05$; 与对照组治疗后对比: ▲ $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组患者血清 Tim3、HIF-1 α 、SDF-1 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison on serum levels of Tim3, HIF-1 α , and SDF-1 between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Tim3/($ng \cdot L^{-1}$)	HIF-1 α /($pg \cdot mL^{-1}$)	SDF-1/($ng \cdot mL^{-1}$)
对照	34	治疗前	3.09±0.55	145.79±36.02	24.20±4.05
		治疗后	2.71±0.52*	78.24±20.16*	19.92±3.16*
治疗	34	治疗前	3.16±0.51	149.68±34.17	24.56±3.97
		治疗后	2.08±0.39*▲	59.74±16.08*▲	17.38±2.14*▲

与本组治疗前对比: * $P<0.05$; 与对照组治疗后对比: ▲ $P<0.05$ 。
* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 6 两组患者不良反应比较
Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹泻/例	乏力/例	肌肉疼痛/例	发生率/%
对照	34	3	2	1	1	20.59
治疗	34	4	1	2	2	26.47

3 讨论

骨髓增生异常综合征是一种多发血液系统病变, 主要特点为髓系细胞发育、分化异常, 可显著影响血细胞、白细胞、红细胞的数量和质量, 具有较高地发展为急性髓系白血病的风险^[7]。骨髓增生异常综合征的发病机制复杂, 与基因突变、遗传、环境、免疫功能、年龄、高甲基化等因素有关, 发病率随着年龄增大而上升^[8]。骨髓增生异常综合征的自然病程和预后个体间差异较大, 临床宜选择个体化治疗方案。

阿扎胞苷是骨髓增生异常综合征的常见治疗药物, 可通过抑制 DNA 甲基化恢复造血干细胞分化功能, 还能掺入 RNA 和 DNA, 阻断核酸合成酶活性, 抑制肿瘤细胞增殖(尤其 S 期细胞), 直接诱导恶性克隆凋亡^[9]。中医认为骨髓增生异常综合征的根本病机为肾阳不足, 气血两虚, 髓海空虚, 造血无力, 气不摄血, 血不荣肤^[10]。复方皂矾丸由皂矾、大枣、海马、西洋参等组成, 能健脾补肾、养阴补气、生血止血, 以激发命门之火, 滋补肺脾之气, 益精填髓, 符合该病的病机, 可促进基质细胞

生长,改善骨髓造血功能和骨髓微环境,促进红系祖细胞集落、粒巨噬系祖细胞集落的生成^[11]。本研究结果显示,治疗组的总有效率比对照组高,且治疗后中性粒细胞、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数优于对照组。结果表明,复方皂矾丸联合阿扎胞苷可提高骨髓增生异常综合征的疗效,改善血细胞指标。本研究结果显示,治疗组 WGOQOL-100 评分比对照组高,提示复方皂矾丸联合阿扎胞苷可提高骨髓增生异常综合征患者的生活质量。

Tim3 能通过 Tim3/Gal-9 通路介导 T 细胞耗竭和免疫抑制,在骨髓增生异常综合征机体中呈高表达,导致患者免疫抑制,促进恶性干细胞增殖^[12]。骨髓低氧状态可激活 HIF-1 α ,促进 VEGF 表达,加速血管新生和恶性克隆细胞增殖,通过调节 TGF- β 、IL-10 等因子协同 Tim3 通路维持骨髓增生异常综合征的免疫抑制状态^[13]。SDF-1 过度表达参与骨髓增生异常综合征的发生,可促进病情的加重,可激活间质细胞,增强肿瘤细胞的黏附能力,改变造血微环境,阻止造血细胞的生长和分化^[14]。本研究中,治疗后治疗组的血清 Tim3、HIF-1 α 、SDF-1 水平低于对照组,提示复方皂矾丸联合阿扎胞苷可进一步调节骨髓增生异常综合征患者造血微环境,减轻免疫抑制状态,阻止恶性干细胞的增殖。

综上所述,复方皂矾丸联合注射用阿扎胞苷可提高骨髓增生异常综合征的疗效,改善血细胞指标,提高患者生活质量,调节造血微环境。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙耘玉,陈宝安,丁家华,等.骨髓增生异常综合征 2011 NCCN 诊疗指南解读 [J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(3): 148-152.
- [2] 刘琪英,李慧慧.骨髓增生异常综合征药物治疗进展

[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(8): 7-11

- [3] 周勤晓,安艳萍,张楠.不同剂量阿糖胞苷治疗中高危骨髓增生异常综合征临床效果研究 [J]. 山西医药杂志, 2024, 53(19): 1443-1447.
- [4] 余燕,王伟.复方皂矾丸联合环孢素 A 和沙利度胺治疗低危骨髓增生异常综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 2004-2008.
- [5] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97.
- [6] 张作记.行为医学量表手册 [M]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2005: 77-82.
- [7] 刘丹丹,吴德沛.细胞形态学检查诊断骨髓增生异常综合征临床意义 [J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(5): 398-401.
- [8] 姚玉前,戴碧涛.骨髓增生异常综合征流行病学研究进展 [J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(4): 52-55.
- [9] 曹培杰,姜义荣,余楚壬,等.阿扎胞苷联合化疗治疗骨髓增生异常综合征的疗效分析 [J]. 贵州医药, 2025, 49(3): 394-396.
- [10] 马慧淼,湛海燕,郭明,等.基于虚劳理论探讨骨髓增生异常综合征的分阶段论治 [J]. 环球中医药, 2023, 16(8): 1628-1630.
- [11] 张慧琪,黄健.复方皂矾丸联合地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的效果观察 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2757-2759.
- [12] 李荣芳,金龙,赵立丹.外周血 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3 和血清乳酸脱氢酶联合检测在骨髓增生异常综合征诊断中的应用价值 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(9): 1143-1146.
- [13] 黄琴,安利,翟顺生,等.血清 HIF-1 α 、LDH、SA 水平对初诊骨髓增生异常综合征疗效的预测价值 [J]. 山东医药, 2023, 63(25): 33-36.
- [14] 魏慧茹,赵航,李英梅.骨髓增生异常综合征患者血清 TGF- β 1、SDF-1 水平变化与预后的关系 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2024, 43(5): 736-741.

[责任编辑 解学星]