

槐杞黄颗粒联合重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的临床研究

袁红梅¹, 刘婷婷¹, 王 蕾², 辛 汉^{1*}, 李雪梅³

1. 青岛市市立医院(集团) 药剂科, 山东 青岛 266000

2. 青岛市市立医院(集团) 医学检验部, 山东 青岛 266000

3. 青岛市市立医院(集团) 血液科, 山东 青岛 266000

摘要: **目的** 探讨槐杞黄颗粒联合重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 1 月—2018 年 2 月青岛市市立医院(集团)收治的特发性血小板减少性紫癜患者 84 例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 42 例。对照组皮下注射重组人血小板生成素注射液,15 000 U/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服槐杞黄颗粒,1 袋/次,2 次/d。两组连续治疗 14 d。观察两组的临床疗效,比较两组的血小板相关抗体、血小板计数、T 淋巴细胞亚群。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为 73.81%、90.48%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血小板相关免疫球蛋白 G (PAIgG)、血小板相关免疫球蛋白 A (PAIgA)、血小板相关免疫球蛋白 M (PAIgM) 水平明显降低,而血小板计数明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显升高,而 CD8⁺水平明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 槐杞黄颗粒联合重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜具有较好的临床疗效,能降低血小板相关抗体,改善机体免疫功能,降低不良反应的发生,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 槐杞黄颗粒; 重组人血小板生成素注射液; 特发性血小板减少性紫癜; 血小板相关抗体; 血小板计数

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)11-3016-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.056

Clinical study on Huaiqihuang Granules combined with recombinant human thrombopoietin in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura

YUAN Hong-mei¹, LIU Ting-ting¹, WANG Lei², XIN Han¹, LI Xue-mei³

1. Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital (Group), Qingdao 266000, China

2. Department of Laboratory Medicine, Qingdao Municipal Hospital (Group), Qingdao 266000, China

3. Department of Hematology, Qingdao Municipal Hospital (Group), Qingdao 266000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Huaiqihuang Granules combined with recombinant human thrombopoietin in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. **Methods** Patients (84 cases) with idiopathic thrombocytopenic purpura in Qingdao Municipal Hospital (Group) from January 2017 to February 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 42 cases. Patients in the control group were subcutaneous injection administered with S Recombinant Human Thrombopoietin Injection, 15 000 U/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Huaiqihuang Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and platelet associated antibodies, platelet counts, T lymphocyte subsets in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.81% and 90.48%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PAIgG, PAIgA, and PAIgM in two groups were significantly decreased, but platelet counts in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control

收稿日期: 2018-08-10

作者简介: 袁红梅 (1985—), 女, 药师, 本科, 从事临床药物学研究。E-mail: yuanhongmei258@163.com

*通信作者 辛 汉 (1978—), 男, 药师, 本科, 从事临床药物学研究。E-mail: xinhan258@126.com

group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in two groups were significantly increased, but the levels of $CD8^+$ in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Huaiqihuang Granules combined with recombinant human thrombopoietin has clinical curative effect in treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura, can reduce platelet associated antibodies, improve immune function, and reduce the incidence of adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Huaiqihuang Granules; Recombinant Human Thrombopoietin Injection; idiopathic thrombocytopenic purpura; platelet associated antibody; platelet count

特发性血小板减少性紫癜是一种临床常见的出血性病变,是由于免疫功能紊乱引起的血小板计数减少,造成皮肤、消化道、牙龈等不同程度出血的自身免疫性病变^[1]。目前临床治疗以药物治疗为主,常用药物包括糖皮质激素、免疫球蛋白、免疫抑制剂等,但仍有部分患者治疗无效,因此如何提高特发性血小板减少性紫癜的疗效成为广大医师研究的热点。重组人血小板生成素是采用基因重组技术从仓鼠卵巢组织中提取的全长糖基化血小板生成素,与内源性血小板生成素功能相似,促进血小板计数水平升高,显著缩短患者血小板恢复的时间^[2]。重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效已得到普遍认可,但疗效仍不理想。随着中医药在自身免疫性病变研究的深入,中药在提高疗效、改善免疫功能的优势逐渐得到广大医患的认可^[3]。槐杞黄颗粒具有益气养阴的功效,可明显改善患儿临床症状和血清细胞因子水平,治疗儿童过敏性紫癜的临床疗效显著^[4]。因此,本研究对青岛市市立医院(集团)收治的42例特发性血小板减少性紫癜患者在注射重组人血小板生成素注射液治疗基础上采用槐杞黄颗粒治疗,探讨其治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年2月青岛市市立医院(集团)收治的特发性血小板减少性紫癜患者84例为研究对象。其中男37例,女47例;年龄20~64岁,平均 (39.70 ± 5.21) 岁;病程3个月~7年,平均 (3.68 ± 1.10) 年;病变类型分为新诊断34例,持续性23例,慢性27例;出血症状分为皮肤出血34例,牙龈出血16例,消化道出血25例,鼻腔出血9例;出血程度分为轻度52例,中度32例。

纳入标准:患者符合《成人原发免疫性血小板减少诊断与治疗中国专家共识(2012年版)》中相关诊断标准^[5];患者意识清晰,依从性较好,能配

合完成整个疗程;患者知情同意并签订知情同意书。

排除标准:严重心、肝、肾、肺、神经功能病变;血栓病史;妊娠或哺乳妇女;近15d相关药物治疗史;恶性肿瘤、其他血液系统病变;其他因素引起的血小板减少或出血症状。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各42例。其中对照组男19例,女23例;年龄21~63岁,平均 (39.68 ± 5.20) 岁;病程4个月~7年,平均 (3.69 ± 1.10) 年;病变类型分为新诊断16例,持续性12例,慢性14例;出血症状分为皮肤出血18例,牙龈出血7例,消化道出血13例,鼻腔出血4例;出血程度分为轻度27例,中度15例。治疗组男18例,女24例;年龄20~64岁,平均 (39.72 ± 5.16) 岁;病程3个月~7年,平均 (3.74 ± 1.02) 年;病变类型分为新诊断18例,持续性11例,慢性13例;出血症状分为皮肤出血16例,牙龈出血9例,消化道出血12例,鼻腔出血5例;出血程度分为轻度25例,中度17例。两组患者的性别、年龄、病程、病变类型、出血症状、出血程度对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组皮下注射重组人血小板生成素注射液(沈阳三生制药有限责任公司生产,规格15 000 U:1 mL,产品批号20161103、20170827),15 000 U/次,1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上温水冲服槐杞黄颗粒(启东盖天力药业有限公司生产,规格10 g/袋,产品批号20161214、20170822),1袋/次,2次/d。两组患者连续治疗14 d。

1.3 临床疗效评价标准

参考《成人原发免疫性血小板减少诊断与治疗中国专家共识(2012年版)》中相关标准拟定^[5]。完全反应:血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$,无出血症状;有效:血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$,但 $< 100 \times 10^9/L$,比基础血小板计数提高2倍以上,且无出血症状;

无效:血小板计数 $<30\times 10^9/L$,血小板计数提高不到基础值的2倍,或有出血症状。

总有效率=(完全反应+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血小板相关抗体和血小板计数 采集患者治疗前后晨起空腹静脉血4~7 mL,使用全自动血细胞分析仪检测血小板计数;采用酶联免疫吸附法检测血清血小板相关抗体水平,包括血小板相关免疫球蛋白 G (PAIgG)、血小板相关免疫球蛋白 A (PAIgA)、血小板相关免疫球蛋白 M (PAIgM)。

1.4.2 T 淋巴细胞亚群 采集患者治疗前后晨起空腹静脉血4~7 mL,使用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。

1.5 不良反应观察

记录治疗过程中两组患者的不良反应发生情况,包括发热、头晕、肌肉酸痛。

1.6 统计学处理

全部数据录入 SPSS 15.0 软件进行处理分析,疗效、不良反应等计数资料采用百分率表示,组间对比行 χ^2 检验,血小板相关抗体、T 淋巴细胞亚群等计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料,组间对比采用独立样本 t 检验,组内对比采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全反应 19 例,有效 12 例,

总有效率为 73.81%;治疗组完全反应 25 例,有效 13 例,总有效率为 90.48%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组血小板相关抗体和血小板计数比较

治疗后,两组 PAIgG、PAIgA、PAIgM 水平均明显降低,血小板计数明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察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 2。

2.3 两组 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均明显升高,CD8⁺水平明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组 T 淋巴细胞亚群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 两组不良反应比较

在治疗过程中,对照组发热 5 例,头晕 4 例,肌肉疼痛 2 例,肝功能异常 2 例,不良反应发生率 30.95%;治疗组发热 2 例,头晕 2 例,肌肉疼痛 1 例,不良反应发生率 11.90%。两组不良反应发生率比较差异有统计学意义。

3 讨论

血小板生成素是一种调节血小板的细胞因子,机体主要是由骨髓中巨核细胞分泌,能调节造血祖细胞向成熟的巨核细胞分化,促进红细胞和原核细胞生成,强烈促进巨噬细胞、红系祖细胞、巨核细胞

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	完全反应/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	19	12	11	73.81
治疗	42	25	13	4	90.48*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组血小板相关抗体及血小板计数比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=42$)

Table 2 Comparison on platelet associated antibodies and platelet counts between two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=42$)

组别	观察时间	PAIgG/%	PAIgA/%	PAIgM/%	血小板计数/($10^9\cdot L^{-1}$)
对照	治疗前	6.29 $\pm$ 1.88	5.16 $\pm$ 1.58	10.65 $\pm$ 2.51	20.06 $\pm$ 3.34
	治疗后	4.08 $\pm$ 0.93*	2.81 $\pm$ 0.71*	4.17 $\pm$ 1.28*	87.91 $\pm$ 8.25*
治疗	治疗前	6.35 $\pm$ 1.92	5.12 $\pm$ 1.67	10.81 $\pm$ 2.42	19.73 $\pm$ 3.20
	治疗后	3.15 $\pm$ 0.87*▲	2.07 $\pm$ 0.59*▲	3.20 $\pm$ 1.04*▲	94.82 $\pm$ 9.16*▲

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 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)Table 3 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	治疗前	48.75±8.71	24.98±6.32	33.97±8.71	0.86±0.23
	治疗后	55.26±9.46*	30.27±7.15*	30.43±7.52*	1.17±0.29*
治疗	治疗前	49.38±8.54	25.39±6.27	34.02±8.69	0.83±0.21
	治疗后	59.02±9.73* [▲]	36.02±7.36* [▲]	27.10±6.83* [▲]	1.46±0.35* [▲]

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

胞的恢复。重组血小板生成素是由中国仓鼠卵巢细胞中分离的全长型糖基化血小板生成素,能迅速弥补内源性血小板生成素的不足,促进特发性血小板减少性紫癜骨髓巨核细胞的生成,提高外周血血小板计数的水平^[6]。

中医理论认为,特发性血小板减少性紫癜属于“紫癜病”等范畴,其病理因素包括热、虚、瘀,主要病机为气血两虚,阴虚内热,血热妄行,瘀血阻络^[7]。中医治疗的原则为补血益气、滋阴。槐杞黄颗粒是由枸杞子、槐耳菌质、黄精等组成,具有益气养阴的功效。现代研究表明,槐杞黄颗粒对免疫系统多个途径具有刺激作用,具有较好的免疫活性,能促进巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、中性粒细胞的活性,促进T淋巴细胞亚群增殖和成熟,调节辅助性T细胞1(Th1)/辅助性T细胞2(Th2)、辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)等细胞的平衡^[8]。

特发性血小板减少性紫癜的发病与自身体液免疫系统关系密切^[9]。血小板相关抗体(PAIG)是机体体液免疫的重要组成部分^[10]。脾脏是PAIG产生的主要器官,也是血小板破坏的主要器官。针对血小板膜糖蛋白(GP)IIb/IIIa、GPIb/IX、GPIIIa等表面膜糖蛋白,机体可产生大量的PAIG,与血小板膜上相应受体结合,或形成抗原抗体复合物黏附于血小板表面,进而被单核巨噬细胞Fc受体发现及结合,引起血小板计数明显下降,导致自发性出血症状^[11]。PAIG还能与骨髓巨核细胞结合,抑制巨核细胞成熟或分化,抑制血小板的生成。降低PAIG的水平,对改善血小板计数的水平具有积极意义^[12]。本研究结果发现,治疗后治疗组PAIGG、PAIGA、PAIGM低于对照组,而治疗后治疗组血小板计数高于对照组。结果提示,槐杞黄颗粒可纠正特发性血小板减少性紫癜患者血小板相关性抗体的紊乱状态,提高血小板计数,提高治疗效果。

特发性血小板减少性紫癜与T淋巴细胞亚群的水平有关^[13]。特发性血小板减少性紫癜患者的CD3⁺、CD4⁺水平低于正常人群,CD8⁺高于正常人群,免疫功能受到抑制^[14]。本研究结果显示,治疗后治疗组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组,CD8⁺低于对照组。结果提示,槐杞黄颗粒可有效改善特发性血小板减少性紫癜的免疫功能,此可能是其发挥疗效的作用机制之一。发热、头晕、肌肉酸痛是重组人血小板生成素治疗过程中常见的不良反应。本研究结果发现,治疗组的不良反应发生率低于对照组,提示槐杞黄颗粒可降低重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的不良反应,有助于提高患者的依从性,对保证治疗顺利进行具有积极意义。

综上所述,槐杞黄颗粒联合重组人血小板生成素注射液治疗特发性血小板减少性紫癜具有较好的临床疗效,能降低血小板相关抗体,改善机体免疫功能,降低不良反应的发生,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 赵铁民, 韩秀梅. 特发性血小板减少性紫癜与再生性障碍性贫血中血小板抗体的检测及应用 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(5): 613-614.
- [2] 曹波. 升血小板胶囊联合重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1540-1543.
- [3] 汪四海, 韩宁林, 曹承楼, 等. 中药治疗特发性血小板减少性紫癜的机制研究进展 [J]. 安徽中医药大学学报, 2013, 32(6): 94-96.
- [4] 张智军, 马楠. 槐杞黄颗粒联合氢化可的松治疗儿童过敏性紫癜的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1293-1296.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版) [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 975-977.

- [6] 孔凡霞, 韩 伟. 重组人血小板生成素治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的循证评价 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(16): 1291-1292.
- [7] 王伟涛, 吴深涛, 刘宝山. 免疫性血小板减少症的中医病因病机浅析 [J]. 中医药学报, 2016, 44(2): 8-9.
- [8] 杨玉瑶, 韩 娟, 林 鸣, 等. 槐杞黄颗粒联合经典方案治疗儿童免疫性血小板减少症的疗效观察 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2016, 21(3): 122-126.
- [9] 罗洪强, 钟永根, 周国忠, 等. Th1/Th2 细胞平衡偏移在原发性免疫性血小板减少性紫癜发病机制中的作用 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(9): 1226-1228.
- [10] 曾 明, 程 樱, 钱 婷, 等. 血小板表面相关抗体检测对 ITP 的诊断作用研究 [J]. 河北医药, 2016, 38(10): 1494-1497.
- [11] 何学鹏, 杨 凯, 陈 鹏, 等. 血小板相关抗体水平对特发性血小板减少性紫癜预后的价值研究 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2014, 37(3): 216-218.
- [12] 曹慧琴, 韦 玮. 特发性血小板减少性紫癜患者血小板参数变化及其临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(18): 1854-1856.
- [13] 吕 艳, 刘文文, 王 聪, 等. 特发性血小板减少性紫癜患者 T 细胞及 B 细胞亚群变化的研究 [J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(1): 21-25.
- [14] 谢东杰, 王爱迪, 刘宝山. CD⁴⁺T 细胞在原发性免疫性血小板减少症中作用机制的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(9): 1415-1417.