

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.012

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190131.1627.018.html(2019-02-01)

中医证型对原发免疫性血小板减少症患者接受激素治疗反应的评估*

白玉盛¹, 李晓征¹, 黄志惠¹, 吴雪琴¹, 马西虎¹, 杜青容², 杨 茜², 吴娟丽², 李艳艳²

(1. 新疆维吾尔自治区中医院血液科, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学中医学院, 乌鲁木齐 830002)

[摘要] **目的** 探讨中医证型对原发免疫性血小板减少症(ITP)患者激素治疗反应的预测价值。**方法** 收集 2006 年 12 月至 2017 年 12 月在新疆维吾尔自治区中医院住院的 292 例 ITP 患者资料。诊断均符合中国专家共识, 糖皮质激素治疗前进行中医四诊资料采集判断证型。**结果** (1) 对糖皮质激素治疗前的 ITP 患者进行中医辨证分型判定, 并进行统计分析发现, ITP 患者中医证型比例依次为阳虚证>阴虚证>血瘀证>血热证; (2) 患者总有效 197 例, 无效 95 例, 总有效率 67.47%。但不同中医证型患者对激素的治疗反应具有明显的倾向性, 阳虚证患者对激素的治疗反应率为 86.61%, 分别有 60.53% 的血热证和 60.53% 血瘀证对激素治疗有反应, 阴虚型患者对激素的治疗反应最差, 仅有 39.51%。阳虚证、血热证、血瘀证和阴虚证 4 种证型对激素治疗反应的倾向性差异有统计学意义($\chi^2=44.17, P<0.05$)。**结论** 阳虚证 ITP 患者对激素的治疗反应最好。

[关键词] 原发免疫性血小板减少症; 中医证型; 糖皮质激素类**[中图分类号]** R259**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)08-1309-03

Evaluation of TCM syndromes in response to glucocorticoid therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura*

BAI Yusheng¹, LI Xiaozheng¹, HUANG Zhihui¹, WU Xueqin¹, MA Xihu¹,
DU Qingrong², YANG Qian², WU Juanli², LI Yanyan²

(1. Department of Hematology, Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830002, China)

[Abstract] **Objective** To explore the predictive value of TCM syndromes in response to hormone therapy in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** A total of 292 patients with ITP thrombocytopenia who were admitted to the hospital from December 2006 to December 2017 were enrolled. The diagnosis accorded with the consensus of Chinese experts. Before the treatment of glucocorticoid, the four diagnostic data of TCM were collected and judged. **Results** The TCM syndromes of ITP patients before glucocorticoid treatment were classified and analyzed statistically. The proportion of TCM syndromes in ITP patients was Yang-deficiency syndrome>Yin-deficiency syndrome>blood stasis syndrome>blood-heat syndrome. The total effective rate was 67.47%. However, patients with different TCM syndromes had obvious tendency to respond to glucocorticoid therapy. Patients with Yang deficiency syndrome have a response rate of 86.61% to hormones therapy. 60.53% of patients with blood-heat syndrome and 60.53% blood stasis syndrome respond to hormone therapy respectively. The response of patients with Yin-deficiency syndrome to hormone therapy was the worst, only 39.51%. There were significant differences in responding to hormone therapy of the four syndrome ($P<0.05$). **Conclusion** The Yang deficiency syndrome ITP patients have the best response to hormone therapy.

[Key words] idiopathic thrombocytopenic purpura; glucocorticoid treatment; TCM syndrome types; glucocorticoids

特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP), 是一组免疫介导的血小板

破坏过多的获得性自身免疫出血性疾病。ITP 国际工作组 2007 年将该病正式更名为原发免疫性血小板

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81560727)。 作者简介: 白玉盛(1967-), 主任医师, 博士, 主要从事中西医结合血液病基础与临床研究。

减少症(primary immune thrombocytopenia)^[1],简称仍为 ITP。ITP 临床特征表现为皮肤、黏膜出血,严重的可见内脏、颅内出血等,短暂或持续的血小板计数降低,随着血小板减少而增加了出血的风险。鉴于 ITP 的良性疾病性质,目前的治疗仍不能改变 ITP 的自然病程,并且研究发现 ITP 疾病本身致死性出血的风险与治疗相关致死性并发症的发生率大致相当,所以对 ITP 患者应尽量避免过度治疗。ITP 国际工作组因此更新了治疗指南^[1],指出治疗时患者选择权的重要性,在治疗中要考虑到患者的生活质量。

目前,糖皮质激素仍是 ITP 一线治疗首选药物^[2],但糖皮质激素治疗使很多患者担心治疗无效而不良反应表现又突出。ITP 患者选择接受糖皮质激素治疗,尚无循证医学的证据。本病属于中医学“血症”“紫癜病”的范畴^[3]。中医证型是疾病发生发展和演化过程中不同阶段病性、病位的高度概括,也是一种疾病个体化特征的重要中医概念。临床研究发现,不同中医证型的 ITP 患者对激素的治疗反应具有一定的倾向性^[4]。ITP 患者是否可以依据自身的中医证型,选择是否接受激素治疗,最大程度保证他们的生存和生活质量不受影响值得思考。本研究回顾性地分析了近 11 年的糖皮质激素治疗的 ITP 患者的中医证型与疗效之间的关系,探讨中医证型作为糖皮质激素治疗选择的循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2006 年 12 月至 2017 年 12 月在新疆维吾尔自治区中医院住院及门诊的 292 例 ITP 经糖皮质激素治疗的患者。其中男 82 例,女 210 例,年龄 14~84 岁,平均(39±18)岁。诊断均符合中国专家共识^[5-6]:(1)至少 2 次检查显示血小板计数减少(血小板减少的阈值为 $100 \times 10^9/L$),血细胞形态无异常;(2)脾脏一般不增大;(3)骨髓检查显示巨核细胞数量增多或正常但有成熟障碍;(4)需排除其他继发性血小板减少症。

1.2 治疗方法 血小板计数小于 $20 \times 10^9/L$ 先给予地塞米松 10 mg 静脉滴注 5 d,然后改为醋酸泼尼松 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;血小板计数 $20 \times 10^9/L \sim 30 \times 10^9/L$ 者给予醋酸泼尼松剂量从 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 开始,分 3 次口服,连续 4 周。血小板稳定后,剂量逐渐减少至 5~10 mg/d,维持 3~6 个月。醋酸泼尼松治疗 4 周仍无反应者,迅速减量至停用。

1.3 疗效标准 参照 2011 年和 2016 年中国专家共识(修订版)拟定的 ITP 疗效标准^[2-3]:(1)完全缓解(complete remission,CR),治疗后血小板大于或等于 $100 \times 10^9/L$,临床无出血症状;(2)有效(remission,R),治疗后血小板 $30 \times 10^9/L \sim < 100 \times 10^9/L$,且至少比基础血小板数升高 2 倍以上,临床无出血症状;

(3)无效(no response,NR),血小板计数小于 $30 \times 10^9/L$,或升高不足基础水平的 2 倍,或有出血表现。

1.4 中医证型标准 参照《中药新药临床研究指导原则》辨证标准^[7],具备 3 个以上主症;或 2 个主症及 1 个以上次症;或 1 个主症及 3 个以上次症即可诊断为该证型。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件分析数据,计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 激素治疗前 ITP 患者的中医证型分布 对糖皮质激素治疗前的 292 例 ITP 患者进行中医辨证分型判定,并进行统计分析发现,ITP 患者中医证型比例依次为阳虚证 127 例,占 43.49%,阴虚证 81 例,占 27.74%,血瘀证 46 例,占 15.75%,血热证 38 例,占 13.02%。

2.2 ITP 患者对激素的总体治疗反应及不同中医证型患者对激素治疗反应的倾向性 292 例 ITP 患者接受激素治疗,有效 197 例,无效 95 例,总有效率 67.47%。但不同中医证型患者对激素的治疗反应具有明显的倾向性,阳虚证患者对激素的治疗反应率为 86.61%,分别有 60.53%的血热证和 60.53%血瘀证对激素治疗有反应,阴虚型患者对激素的治疗反应最差,仅 39.51%。阳虚证、血热证、血瘀证和阴虚证 4 种证型对激素治疗反应的倾向性差异有统计学意义($\chi^2=44.17, P<0.01$)。

3 讨论

ITP 目前治疗仍然首选糖皮质激素,其显著的不良反应,糖代谢和脂质代谢紊乱,尤其是影响生活质量的股骨头无菌性坏死,成为很多患者选择糖皮质激素治疗的担心因素。选择之前如果有可评估和判断的依据,可以更精准地使用。中西医结合治疗 ITP 的过程中发现,不同的中医证型在激素治疗中的反应性有一定的差异。中医学“同病异证”的理论能够更好地反映个体化的特征。笔者也进行了 ITP 中医证型与相关指标的研究,发现了不同证型在骨髓巨核细胞、血细胞和淋巴细胞亚群之间的关联和差异^[8-11],为“同病异证”采用糖皮质激素治疗前评估奠定了一定的基础。

中西医结合临床研究发现,ITP 接受糖皮质激素治疗前患者存在一定的特征性表现,部分患者表现为怕冷、疲乏、倦怠等不适;另一部分患者表现为亢奋、烘热感、消谷善饥、夜间难寐,甚至盗汗等,少数患者皮肤紫斑明显,还有些患者发病前有发热症状^[12-14]。按照中医理论辨证,ITP 患者治疗前存在中医证型的差异。本研究结果显示,ITP 患者激素治疗前中医证型比例依次为阳虚证>阴虚证>血瘀证>

血热证。不同中医证型患者与糖皮质激素治疗后疗效之间的关系显示,患者阳虚证、血热证、血瘀证和阴虚证 4 种证型对激素治疗反应的倾向性差异有统计学意义($\chi^2=44.17, P<0.01$)。

糖皮质激素治疗的选择是否可以把中医证型作为循证的依据。分析以上结果可知,从中医药理论的认识出发^[15],有人认为糖皮质激素为纯阳燥烈之品,性温,味辛,归肾、脾、肺经,临床适用于阳虚的患者。本研究的结果提示,阳虚证患者对糖皮质激素的治疗反应最好,反应率为 86.62%,提示阳虚证 ITP 患者是激素治疗的最大受益者^[13]。而阴虚患者无效者更多,辛温燥烈之品更易耗伤阴液,因此对阴虚型甚至阴虚火旺型患者不宜选择糖皮质激素治疗。至于血热型和瘀血型有待于进一步探讨相关病理机制。从中医证型的分析来看,暗合了中医“阳虚易治,阴虚难求”的理论。

总之,糖皮质激素治疗 ITP 的疗效与中医证型的分布提示了有效患者和无效患者的分布特征,用中医证型作为糖皮质激素治疗前的选择依据有一定的临床指导意义,但证型的判断又带有一定的主观性和经验性,因此,笔者选择单一证型避免了主观和经验,而更为复杂的证型研究有待进一步探索。

参考文献

- [1] RODEGHIERO F, STASI R, GERNSHEIMER T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children; report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113: 2386-2393.
- [2] PROVAN D, STASI R, NEWLAND A C, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2010, 115: 168-186.
- [3] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(11): 1040-1041.
- [4] 岳薇薇. 不同证型特发性血小板减少性紫癜对激素敏感率的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.
- [5] 中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(3): 214-216.
- [6] 中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2): 89-93.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [8] 王永, 杜青容, 白玉盛, 等. 原发免疫性血小板减少症中医证型的骨髓细胞学特征 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(1): 44-48.
- [9] 王永, 杨茜, 杜青容, 等. 原发免疫性血小板减少症的中医证型与免疫学指标相关性研究进展 [J]. *新中医*, 2017, 49(11): 130-133.
- [10] 王永, 杜青容, 杨茜, 等. 原发免疫性血小板减少症 4 种中医证型血常规部分指标差异性研究 [J]. *新中医*, 2018, 50(5): 94-97.
- [11] 李晓征, 白玉盛, 王永, 等. 不同证型原发免疫性血小板减少症患者淋巴细胞亚群表达特征 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(13): 1126-1129.
- [12] 杜晓军. 慢性原发性血小板减少性紫癜糖皮质激素治疗前后证候特征的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2009.
- [13] 李悦含. 原发免疫性血小板减少症气不摄血型临床特征的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [14] 王亚红. 原发免疫性血小板减少症不同证型与血小板参数特征研究 [D]. 乌鲁木齐, 新疆医科大学, 2012.
- [15] 甘宁峰, 黄贵华. 中医对糖皮质激素类药物的认识 [J]. *广西中医药*, 2008, 31(2): 40-41.

(收稿日期: 2018-12-20 修回日期: 2019-02-06)

(上接第 1308 页)

- [8] LAURENT H, GALVAING G, THIVAT E, et al. Effect of an intensive 3-week preoperative home rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for lung cancer surgery: a multicentre randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(11): e17307.
- [9] LANGER D. Rehabilitation in patients before and after lung transplantation [J]. *Respiration*, 2015, 89(5): 353-362.
- [10] MORANO M T, ARAÚJO A S, NASCIMENTO F B, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation versus chest physical therapy in patients undergoing lung cancer resection; a pilot randomized controlled trial [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(1): 53-58.

(收稿日期: 2018-12-22 修回日期: 2019-01-08)