

温补脾肾法为主治疗再生障碍性贫血的临床观察和实验研究

浙江中医学院(杭州 310009) 林 玲 吴颂康 汤金土

内容提要 通过84例再生障碍性贫血的治疗观察,认为临床上以脾肾阳虚的患者所占比例较大,用温补脾肾代表方“二仙温肾汤”治疗的有效率达91.9%,治愈缓解率为50.0%,远期疗效也是可喜的。动物实验证实,二仙温肾汤能促进骨髓中多向性造血干细胞和红细胞、粒系祖细胞的增生;病理组织学观察认为,造血损伤中药组的骨髓充血、出血较对照组有所减轻,骨髓造血恢复也较对照组好。说明温补脾肾是治疗再障的一个重要法则。

关键词 再生障碍性贫血 温补脾肾法 造血干(祖)细胞 二仙温肾汤

再生障碍性贫血(以下简称再障)是一种常见的骨髓造血功能障碍性疾病,国内外中西医对本病的研究已取得了较大的进展。本文总结整理了本课题组数十年的临床经验,并采用动物造血干(祖)细胞培养技术,对温补脾肾法为主治疗再障的临床疗效和药物机理进行分析研究。兹报道如下。

临 床 观 察

一、临床资料:本文84例主要来源于我院血液病专科门诊,治疗观察二十余年的病例,患者均经骨髓穿刺确诊,均符合1981年在河北省廊坊地区召开的再障学术交流座谈会上制定的诊断标准^①。本组患者自就诊日起均停用西药。其中男性48例,女性36例,男女之比为1.33:1;年龄最小6岁,最大59岁,12~45岁占85.7%;急性型再障20例占23.8%,慢性型64例占76.2%;原发性再障66例占78.6%,其余18例占21.4%为继发性再障。治疗前病程为0.1~16年。根据来诊时的症状、体征进行中医辨证分型^②,其中脾肾阳虚型62例,阴虚内热型6例,心脾两虚型7例,气虚血脱型9例。

二、治疗方法:本课题组据长期临床观察,对再障的治疗,确立了辨证分型,重在脾肾的治疗体系,以温补脾肾为治本病的大法。其代表方为二仙温肾汤,组成:仙茅12g 仙

灵脾15g 黄芪15g 人参3.5g(另煎冲) 巴戟天15g 北五味子6g 当归9g 赤小豆30g 甘草9g。九味药共奏温补脾肾、化生气血之功,本方药主治脾肾阳虚型再障。临床在具体使用本方时,常加枸杞子、大生地、山萸肉等,则“阳得阴助而生化无穷”;又常伍以防风、柴胡等药,以助参、芪等健脾补气作用;对男性(尤其是青年)患者,常于主方中酌加知母、黄柏以制助阳药引动相火之副作用。此外,在治疗中,服用二仙温肾汤一段时间(约1~2个月)后,应与归脾汤或补中益气汤交替(约服7~10剂),再改服原方,疗效较好。疗程均在6个月以上。

对心脾两虚、阴虚内热、气虚血脱型,除分别采用归脾汤、生脉散合玉女煎、生脉散合参附汤外,在治疗心脾两虚时,常加仙茅、仙灵脾、巴戟天、赤小豆等药物,待心脾两虚症状消除后,则完全采用温补脾肾法治疗;气虚血脱型患者,经扶阳摄血、补气益血治疗症状稳定后,亦继以二仙温肾汤温补脾肾,以促进血象和骨髓象的恢复。

三、结果:按1981年河北省廊坊地区召开的全国再障学术交流座谈会上制定的疗效标准进行分析^①。84例中,以脾肾阳虚型居多(62例,占73.8%),其用温补脾肾法治疗的总有效率达91.9%(57/62),治愈缓解率为50.0%(31/62);四型的总有效率为84.5%(71/84),

治愈缓解率 47.6% (40/84)。

对脾肾阳虚型再障有效病例治疗前后血象的变化,我们也进行了统计学分析,结果见表 1。

表 1 脾肾阳虚型有效病例治疗前后血象比较

分 组	血红蛋白 (g/L)	白细胞 ($\times 10^9/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)
基本痊愈 (15例)	53.0~111.7 58.6 $\pm$ 8.5**	2.5~4.8 2.3 $\pm$ 0.4**	38.3~98.2 59.9 $\pm$ 7.4**
缓 解 (16例)	54.7~110.5 55.8 $\pm$ 7.1**	1.7~3.9 2.1 $\pm$ 0.4**	23.5~68.8 45.2 $\pm$ 8.6*
明显进步 (26例)	65.7~89.3 23.6 $\pm$ 2.8*	2.0~3.4 1.3 $\pm$ 0.4*	32.6~52.1 19.5 $\pm$ 5.2

注:表中数字上行为治疗前均值~治疗后均值,下行为均值 $\pm$ 标准误。治疗前后自身比较,* $P < 0.01$; ** $P < 0.001$

表 1 示用温补脾肾法治疗的基本痊愈组和缓解组血红蛋白、白细胞、血小板恢复较好,前后差别均有显著性,而明显进步组的小血小板恢复情况与治疗前相比,差异无显著性。要使血小板得到回升,用一般提高血小板的药物如鹿茸草、山海螺、天虫等的效果是不理想的,仍须坚持用温补脾肾之剂。

此外,本课题组对服用温补脾肾药物基本痊愈而停药及离开门诊而继续通信治疗的患者进行了远期随访,共 34 例。随访前基本痊愈 9 例,至今仍保持基本痊愈,其中停药 20 年者 3 例、10 年者 2 例;缓解组 10 例,现有 9 例转为基本痊愈,1 例继续好转;明显进步和稳定的 12 例,已有 1 例转为基本痊愈,3 例缓解,2 例继续好转;无效组 3 例,也有 1 例转为明显进步。34 例总有效率为 94.1%,治愈缓解率 64%,24 例恢复全日工作,占 70.6%。20 年、10 年、5 年生存率分别为 23.5%、36.5%、29.4%。可见长期坚持治疗,是巩固和获得远期疗效的重要因素。

实 验 研 究

一、材料

1. 动物: Balb/c 雌性小鼠用于 CFU-S 的测定,体重 16~20g,昆明种雄性小鼠用于

GM-CFU、CFU-E 的测定,体重 18~25g。均购于浙江省医学研究院。

2. 二仙温肾汤水煎剂: 诸药按常规法制成 100% 水煎剂,含生药相当于 1 g/ml。

二、方法

1. 造血损伤小鼠多能造血干细胞(CFU-S)、粒系祖细胞(GM-CFU_D、GM-CFU_C)的测定。

(1) 供体小鼠准备: 取上述小鼠,随机分成 2 组,每组 6 只。中药组: 上述中药灌胃,0.2ml/10g 体重,每日 2 次,共 10 天,于服中药的第 6、7、8 天给予环磷酰胺腹腔注射,0.15mg/g 体重;对照组: 除用生理盐水代替中药灌胃外,余同中药组。

(2) 骨髓细胞悬液的制备: 给药 10 天后,两组小鼠各取 3 只的 3 条股骨,将其骨髓细胞分别冲入 RPMI 1640 培养液中,计数后分别稀释至适当浓度,按唐佩弦法^[3],分别测定其 CFU-S、GM-CFU_D 和 GM-CFU_C。

2. 正常小鼠粒系祖细胞(GM-CFU_D、GM-CFU_C)和红系祖细胞(CFU-E_D)的测定。

(1) 供体小鼠的准备: 取雄性昆明小鼠随机分 2 组,每组 6 只。中药组: 以上述中药灌胃,0.2ml/10g 体重,每日 2 次,共 10 天;对照组: 除用生理盐水灌胃外,余同中药组。

(2) 骨髓细胞悬液制备法同前。分别测定其 GM-CFU_D、GM-CFU_C 和 CFU-E_D^[3]。

3. 病理组织学观察

上述造血损伤和正常供体小鼠于用药 10 天后处死,各取一侧股骨和脾脏,经 Bouin 氏液固定,石蜡包埋,切片染色观察。

三、结果

表 2 二仙温肾汤对造血损伤小鼠 CFU-S、GM-CFU_D 和 GM-CFU_C 的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	CFU-S/股骨($\times 10^3$)	GM-CFU _D /股骨($\times 10^2$)	GM-CFU _C /股骨($\times 10^2$)
对照	10.31 $\pm$ 0.29 (11)	476.10 $\pm$ 47.66 (8)	108.10 $\pm$ 3.60 (6)
中药	13.65 $\pm$ 0.37 (12)	1086.90 $\pm$ 169.60 (7)	203.60 $\pm$ 9.32 (6)
P 值	<0.001	<0.01	<0.01

注: () 内为动物数,下表同

1. 对小鼠造血干(祖)细胞的影响: 见表2、3。

表2示, 在造血损伤情况下, 中药组的CFU-S、GM-CFU_D和GM-CFU_C的生成率均显著高于对照组。

表3 二仙温肾汤对正常小鼠CFU-E_D、GM-CFU_D和GM-CFU_C的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	CFU-E _D /股骨($\times 10^3$)	GM-CFU _D /股骨($\times 10^3$)	GM-CFU _C /股骨($\times 10^3$)
对照	216.67 ± 33.12 (7)	103.43 ± 11.45 (7)	49.06 ± 6.04 (6)
中药	292.27 ± 20.98 (7)	148.40 ± 18.22 (8)	89.58 ± 8.74 (6)
P值	<0.05	<0.05	<0.01

表3示, 对正常小鼠, 中药组的CFU-E_D、GM-CFU_D和GM-CFU_C的生成率显著高于对照组。

2. 病理组织学检查结果

(1) 股骨: 正常中药组和对照组的股骨造血结构基本正常和一致。造血损伤对照组中, 造血细胞稀少, 血窦明显扩张充血, 部分窦壁破坏, 有散在灶性出血; 造血损伤中药组中, 其中3只小鼠的骨髓结构与正常组相似, 2只的股骨充血、出血较对照组有所减轻, 有幼稚细胞造血灶, 灶内分裂相较多。

(2) 脾脏: 正常中药组和对照组无明显差别。两个造血损伤组的脾脏、脾小体均较小、较少, 生发中心不明显, 脾脏萎缩较明显, 脾内造血尤其是红系较差; 中药组平均脾灶数(24.7 ± 18.95)较对照组(19.0 ± 15.1)高30%。

讨 论

一、脾肾阳虚是再障发生的主要病理基础。从我们对84例再障病的观察结果分析, 其中以脾肾阳虚型所占的比例较大, 反映了再障与脾肾阳虚在病机上的密切关系。中医学认为, 血的生成与脾肾两脏密切相关, 若因先天禀赋不足或后天诸因, 往往可致脾肾的亏虚, 而脾肾亏虚中, 又以脾肾之阳虚为发病的主要

环节。以肾阳为人体阳气的根本, 肾阳虚不能蒸发脾阳而致脾阳虚, 脾阳虚不能化营生血以充养先天而致肾气更虚, 两者互为因果, 功能日趋衰竭, 结果造成脏腑经络、气血阴阳亏耗而发生本病。

二、辨证基础上的重脾肾治疗。对脾肾阳虚型, 我们施以温补脾肾法, 以二仙温肾汤为主方。该方不仅能使形寒畏冷、纳呆便溏、舌淡脉革等脾肾阳虚症状得到改善, 且血象和骨髓象也得到有效的改善和恢复。为提高疗效, 对其余三型, 在治疗中或该型症状缓解后, 亦常恰当地伍以或完全采用温补脾肾药物, 当然, 这要掌握好时机, 如没有出血倾向, 而舌脉又无热象, 即可用之, 但用量应由小逐渐增加, 以防温热伤阴动血。故温补脾肾是本临床治疗再障尤其是慢性再障的主法和大法。

三、二仙温肾汤的疗效机理初探。我们运用动物造血干(祖)细胞培养技术, 对温补脾肾代表方“二仙温肾汤”的疗效机理进行了初探。结果表明, 本方在小鼠造血功能受到环磷酰胺的损伤而低下的情况下⁽⁴⁾, 能促进骨髓中多向性造血干细胞和粒系祖细胞的增生, 能促进正常小鼠骨髓中粒系祖细胞和红系祖细胞的增生。从病理学结果分析, 造血损伤中药组之骨髓充血、出血较对照组有所减轻, 骨髓造血恢复亦较对照组好。这些可能是二仙温肾汤治疗再障的疗效原理之一, 为本方的临床应用和温补脾肾学说提供了一定的客观依据。

参 考 文 献

1. 姚尔固, 等整理. 关于再生障碍性贫血的病因、诊断、分型和治疗问题. 中华内科杂志 1981; 20(10):631.
2. 吴颂康, 等. 再生障碍性贫血45例临床观察. 浙江中医学院学报 1979; 1:15.
3. 唐佩弦, 等. 造血细胞培养技术. 第1版. 西安: 陕西科学技术出版社, 1985: 93—146, 115—118, 93—106, 140—146.
4. 彭登慧, 等. 补肾中药对注射环磷酰胺小鼠骨髓微循环障碍的影响. 中西医结合杂志 1983; 3(5):292.

Abstracts of Original Articles

Clinical and Experimental Study of Wei-Nin Granules(胃宁冲剂) in the Treatment of Chronic Superficial Gastritis

Gao Shouzheng(高寿征), Wu Wenjin(吴文静), et al
Beijing Jishuitan Hospital etc., Beijing (100035)

408 cases of chronic superficial gastritis diagnosed by fibrogastroscope and histology were treated with Wei-Nin granules(WNG). The symptomatic effective rate was 90.5%, while therapeutic effect proved by gastroscope and histology was 81.9% and 72.8% respectively. These results compared with the control were statistically significant. In animal experiment, it is shown that WNG had an evident protective effect to the mucous membrane of rats and guinea pigs. These animals had suffered gastritis and gastric ulcer induced by drugs. The effect of WNG was similar to cimetidine. The pharmaceutical mechanism of WNG proved that it could inhibit the secretion of pepsin. The acute and chronic poisoning test was negative both in vitro and in vivo. WNG were nearly no any side effects in this study. Therefore it is a new type of herbs in treatment of chronic superficial gastritis and is different from H₂-receptor inhibitor.

(Original article on page 269)

Clinical Observation and Experimental Study on the Treatment of Aplastic Anemia with the Method of Warming and Tonifying the Spleen and Kidney

Lin Lin(林玲), Wu Songkang(吴颂康), Tang Jintu(汤金土)
Zhejiang College of TCM, Hangzhou (310009)

84 cases observed were divided into 4 types according to principles of diagnosis and treatment based on an overall analysis of symptoms and signs, namely: Yang(阳)-deficiency of the Spleen and Kidney (62 cases, 73.8%), Yin(阴)-deficiency leads to internal heat (6 cases), deficiency of both the Heart and the Spleen (7 cases), and prostration of Qi(气) after loss of blood (9 cases). The patients were treated with the method of warming and tonifying the Spleen and Kidney by using Er-Xian decoction of warming the Kidney(二仙温肾汤). The three other types were also treated with the method after being relieved with the methods of tonifying the Heart and the Spleen, of nourishing Yin to relieve internal heat and cooling blood, and of strengthening Yang to stop chronic hemorrhage respectively so that function of the blood and Qi would promote each other and be improved. The total effective rate was 84.5%, and remission rate was 47.6% among 84 cases, but 91.9% and 50.0% in the type of Yang-deficiency of the Spleen and Kidney alone. Among the effective cases there was a remarkable improvement in the hemogram after treatment ($P < 0.001$, < 0.01), and the long-termed curative effect was also exciting.

The mechanism of Er-Xian decoction of warming the Kidney was investigated through the nourishment of the hemopoiesis stem cell. The experiment showed that the decoction could increase CFU-S and GM-CFU in the bone marrow under the lower hemopoietic function of the bone marrow, and increase GM-CFU and CFU-E in the bone marrow of normal rats ($P < 0.001$, < 0.01 , < 0.05). The histological findings showed that there was a reduction in hemorrhage and hyperemia in the bone marrow between the decoction group and the control group, and the recovery of hemopoietic function was better than the latter.

(Original article on page 272)

Clinical Study of Early Stage of Gan-Zheng(疳证)in Children Treated with Sheng-Zhang-Ling(生长灵)

Yu Qin(余勤), Zhan Qisun(詹起荪)
Institute of Pediatrics, Zhejiang College of TCM, Hangzhou (310009)

The authors report here the results of prospective clinic study on 108 cases of the early stage of Gan-Zheng (infantile malnutrition) in children. It was proved that professor Zhan Qisun's tested recipe Sheng-Zhang-Ling(SZL) had an obvious effect in treating children with early stage of