

清血颗粒治疗肾移植术后红细胞增多症的临床观察

马麟麟¹ 杨宇飞² 吴 煜² 吴显文² 阎小平² 张玉海³

摘要 目的 观察清血颗粒对肾移植术后红细胞增多症(post-transplant erythrocytosis, PTE)的疗效。**方法** 按随机表将符合入组要求的患者随机分两组,中药组采用清血颗粒,西药组采用依那普利,观察临床疗效。**结果** 中药治疗组 10 例,显效 3 例,有效 2 例,进步 2 例,无效 1 例,退出 1 例,失访 1 例,总有效率 77.8%。西药治疗组 10 例,显效 4 例,进步 2 例,无效 2 例,退出 1 例,失访 1 例,总有效率 66.7%。两组比较,差异无显著性($P>0.05$)。对两组脱落病例进行统计学处理后,意向性分析(Intent-to-Treat, ITT 分析)和符合方案分析(Per-Protocol Population, PP 分析)之间结果无差异。**结论** 清血颗粒与经典西药治疗 PTE 有同样疗效。对脱落病例意向性分析结果,证实了清血颗粒药效学的可靠性和科学性。

关键词 肾移植;继发性红细胞增多症;清血颗粒;血管紧张素转化酶抑制剂

Clinical Observation of Qingxue Granules in Treating Post-nephrotransplantation Erythrocytosis MA Lin-lin, YANG Yu-fei, WU Yu, et al *Department of Urology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing (100020)*

Abstract Objective To observe the therapeutic efficacy of Qingxue Granules (QX) in treating post-nephrotransplant erythrocytosis (PNTE). **Methods** Twenty patients were randomly divided into two groups according to the randomized table. QX was given to patients in the TCM treated group (QX group) and Enalapril given to patients in the Western medicine treated group (WM group), and the clinical efficacy in the two groups was observed. **Results** In the QX group, 3 patients got markedly effective, 2 effective, 2 improved, 1 ineffective, 1 dropped from the treatment, 1 absconded, with the total effective rate of 77.78%. The corresponding numbers in the WM group were 4, 2, 2, 1, 1 and 66.67%. There was no significant difference in comparison of the efficacies between the two groups ($P>0.05$). There was no difference between the Intent-to-Treat population and Per-protocol Population after statistical management of lost cases. **Conclusion** It has proved that QX has the same therapeutic effects as classic Western medical treatment in treating PNTE. The reliability and scientificity of QX was proved by Intent-to Treat analysis.

Key words nephrotransplantation; post-transplant erythrocytosis; Qingxue Granules; angiotensin-converting enzyme inhibitor

继发性红细胞增多症(post-transplant erythrocytosis, PTE)是肾移植术后常见病。发病率在 7%~36% 左右^[1],虽可西药治疗,但不良反应较多^[2]。1996 年我们研发出“清血颗粒”治疗红细胞增多症,与经典西药血管紧张素转化酶抑制剂治疗比较取得肯定疗效^[3]。本课题设计着重对清血颗粒的临床疗效进行严格统计分析处理,采用前瞻、随机、平行对照实验,对脱落病例进行意向性分析(Intent-to-Treat, ITT 分析)和符合方案分析(Per-Protocol Population, PP 分析),所有缺失病例按缺失数据处理。

资料与方法

1 诊断和入选标准:诊断标准根据 A. Besarab 等的肾移植术后 PTE 诊断标准^[4],参照张之南的《血液病诊断及疗效标准》^[5]。入选标准:(1)肾移植术后 3 个月至 4 年之内;(2)肝、肾功能正常:全血肌酐 $<120\mu\text{mol/L}$;尿素氮 $<7.5\text{mmol/L}$;血清谷丙转氨酶 $<45\text{IU/L}$,血清总胆红素 $<21.3\mu\text{mol/L}$;(3)无全血容量低;(4)术后无排异;(5)未应用大剂量利尿剂;(6)不吸烟;(7)患者无慢性限制性或阻塞性肺部疾病、恶性肿瘤、吸烟、各种原因的缺氧等影响红细胞生成素(erythropoietin, EPO)产生的因素。

2 临床资料 采用区组随机化方法将患者分为两组。中药组 10 例,男 9 例,女 1 例;年龄 25~54 岁,平均 45.5 岁;术后 4~72 个月,平均 23 个月。西药

基金题目:北京市自然科学基金资助(No. 7992042)

作者单位:1. 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科(北京 100020);2. 中国中医研究院西苑医院;3. 首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科

通讯作者:马麟麟, Tel: 010-85231383, E-mail: linlinma@hotmail.

组:男 9 例,女 1 例。年龄 36~70 岁,平均 46.2 岁。术后 5 个月~52 个月,平均 27 个月。两组临床资料比较差异无显著性。

3 治疗方法 中药组:采用清血颗粒,由丹参 45g,当归、赤芍、桃仁、红花各 15g,川芎 23g 组成,共制成 100g 无糖颗粒冲剂(中国中医研究院西苑医院制剂室生产),每天 48~72g,分 2 次冲服。西药组:每天采用依那普利(enalapril) 5~10mg,分 2 次口服。两组均服用 8 周。

4 观察指标 (1)末梢血象。(2)血清 EPO 测定:正常值为 (15.1 ± 5.1) mIU/ml。药盒美国 Diagnostic systems Laboratories Inc 产品)。(3)血液流变学。(4)常规肝、肾功能检查:血肌酐、尿素氮、尿常规、移植肾彩超检查、全血环孢素 A 浓度测定。

5 统计学方法 采用 SPSS For Window 统计软件,行 *t* 检验及卡方检验。并对脱落病例做意向性分析(ITT 分析),符合方案分析(PP 分析)所有缺失病例不做处理,按缺失数据处理。

结 果

1 疗效评定标准 参考张之南著《血液病诊断及疗效标准》^[5]结合肾移植术后常规检测指标。显效:末梢血象化验检查正常,临床症状消失;有效:HB 下降 >3g,临床症状明显改善;进步:HB 有所下降,临床症状改善;无效:HB 无下降,临床症状无改善。失访算脱落病例,中途因不良反应退出算无效。

2 两组比较疗效 中药治疗组 10 例,显效 3 例,有效 2 例,进步 2 例,无效 1 例,退出 1 例,失访 1 例,总有效率 77.8%。西药治疗组 10 例,显效 4 例,进步 2 例,无效 2 例,退出 1 例,失访 1 例,总有效率 66.7%。两组比较,差异无显著性($P>0.05$)。

3 两组治疗前后外周血象比较 见表 1。治疗前,两组 HB、RBC、HCT、EPO 水平均明显增高,治疗后两组各项指标明显下降,下降程度两组间比较差异无显著性($P>0.05$)。但在 RBC 和 HCT 恢复上,清血颗粒组无统计学差异。

4 治疗前后两组血液流变学变化 两组治疗前

均出现血液流变学异常,特别是全血黏度和还原黏度 6 项值均升高;治疗后除还原黏度有明显改善外[与治疗前比较差异有显著性($P<0.05$);两组比较差异亦有显著性($P<0.05$)]。其余各项两组治疗前后差异均无显著性($P>0.05$),与文献报道一致^[6]。提示中西药治疗肾移植术后红细胞增多症的机理不同,中药可能是通过改善血液黏稠度达到治疗目的。

5 肝肾功能 两组患者治疗前后肝、肾功能均正常。

6 脱落病例分析 两组分别各有 1 例失访,各 1 例退出。两组各脱落 1 例病例,脱落率 10%,符合统计学要求。对脱落病例进行 ITT 分析和 PP 分析,经统计学处理前后结果相同,证明脱落病例并未对本研究形成影响。

7 不良反应 中药组无明显不良反应出现。西药组有低血压、头昏头痛及直立性脑缺血症状;2 例退出治疗(1 例出现干咳,1 例出现低血压)。

讨 论

PTE 是肾移植术后常见并发症,发病率在 6.5%~38.4% 之间^[6]。各种原因的 PTE 与 EPO 水平异常有关^[7]。我们曾测定了 55 例患者肾移植手术前后血清 EPO 水平^[8]。结果正如文献所报道^[9],术后 3~4 天和 21 天前血清 EPO 水平会出现两次升高,第 2 次高峰不能如期恢复正常者,将可能发生 PTE。

红细胞增多症带来血液黏稠,血流缓慢的一系列后果已被广泛重视。约 20% 以上的 PTE 患者曾有过中度或严重的血栓^[10]。国外以往多采用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和茶碱类药物治疗,疗效肯定。但治疗中的不良反应常难以克服,如低血压、干咳、心悸、头昏等。肾移植术后红细胞增多症属于中医血瘀证范畴,治疗多以活血化瘀为主,佐以滋阴养血,清热利湿,理气通络,凉血解毒等中药。据此我们于 10 年前开发出新药“清血颗粒”用于 PTE 的治疗取得较满意疗效^[3]。清血颗粒主要成分为丹参、川芎、赤芍、当归、红花、桃仁等均为具有活血化瘀作用的中药,临床上主要应用于血瘀证。研究表明^[4],清血颗粒在活血

表 1 两组治疗前后外周血象比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HB (g)	RBC ($10^{12}/L$)	HCT (%)	EPO (ng/L)
中药	9	治疗前	18.58 ± 1.62	5.85 ± 0.65	54.94 ± 4.75	30.25 ± 3.42
		治疗后	16.67 ± 1.62 *	5.48 ± 0.57	50.93 ± 4.90	25.58 ± 3.74
西药	9	治疗前	17.94 ± 1.09	5.69 ± 0.44	54.96 ± 5.40	30.35 ± 8.17
		治疗后	16.00 ± 1.53 *	4.72 ± 0.79 *	46.01 ± 5.40 *	23.68 ± 3.98

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

化瘀的同时,通过改善血液循环降低了组织的氧耗量,进而减少对内源性 EPO 分泌的刺激,使内源性 EPO 的分泌相对减少。

本研究采用科学、严格的前瞻性、随机化、平行临床试验设计方法选择病例,严格按随机表分为中、西药组。临床发现,两组治疗后无论在显效率、有效率、还是在总有效率,以及各项化验指标(如血液流变学、血常规检查)等差异均无显著性。对脱落病例进行统计处理后,ITT 与 PP 分析结果仍无差异,进一步证实本实验结果的可靠性和科学性。

中药治疗对肾功能无影响。不仅对红细胞增多症有效,对肾移植术后其他并发症也有一定疗效^[11],提示中药治疗肾移植术后红细胞增多症的机理可能是通过活血化瘀改善血液流变学和人体免疫功能而发挥作用。

参 考 文 献

- 1 Kessler M. Erythropoietin and erythropoiesis in renal transplantation. *Nephrol Dial Trans Plant* 1995; 10 (Suppl 6): 114—116.
- 2 李井泉, 刘 伟, 陈照彦. 血管紧张素转换酶抑制剂在肾移植中应用进展. *国外医学(泌尿系统分册)* 2003; 23(3): 260—262.
Li JQ, Liu W, Chen ZY. Application and advancement of angiotensin-converting enzyme inhibitor in renal transplantation. *Foreign Med Sciences (Urology Nephrology Foreign Sciences)* 2003; 23(3): 260—262.
- 3 马麟麟, 杨宇飞, 张玉海, 等. 肾移植后红细胞增多症的治疗. *中华器官移植杂志* 2000; 21(3): 141—142.
Ma LL, Yang YF, Zhang YH, et al. Treatment of post-transplantation erythrocytosis. *Chin J Organ Transplantation* 2000; 21(3): 141—142.

- 4 Besarab A, Jarrell BE, Burke JF, et al. Erythrocytosis in renal transplantation patients treated with cyclosporine. *Transplantation Proc* 1988; 20(Suppl 3): 945—947.
- 5 张之南. 血液病诊断及疗效标准. 北京: 科学出版社, 1997: 141.
Zhang ZN. Diagnosis and standard of clinical efficacy of hematopathy. Beijing: Science Press, 1997: 141.
- 6 Kessler M, Hestin D, Mayeux D, et al. Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis. A prospective matched-pair control study. *Clin Nephrol* 1996; 45(2): 83—89.
- 7 Oymak O, Demiroglu H, Akpolat T, et al. Increased erythropoietin in response to venesection in erythrocytosis renal transplant patients. *Int Uro Nephrol* 1995; 27(2): 223—227.
- 8 马麟麟, 石 峰, 吴国全, 等. 肾移植术后血液 EPO 水平变化与移植肾功能的关系. *中华泌尿外科杂志* 2000; 21(2): 90—92.
Ma LL, Shi F, Wu GQ, et al. A study of inherent erythropoietin (EPO) before and after renal transplantation and its correlation to allograft function. *Chin J Urology* 2000; 21(2): 90—92.
- 9 Ward HJ, Sun CH, Paul WL, et al. Erythropoietin in renal transplant recipients: studies based on recombinant human erythropoietin radio-immunoassay. *Transplant Proc* 1989; 21(1): 2041—2042.
- 10 沈 迪主编. 实用血液学. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 437—446.
Shen D, editor. Practical hematopathy. Beijing: People's Medical Publishing House, 1989: 437—446.
- 11 汤水福, 刘 洲, 陈刚毅, 等. 肾移植术后常见并发症的中医治疗. *新中医* 2003; 35(4): 6—7.
Tang SF, Liu Z, Chen GY, et al. TCM treatment of complications after renal transplantation. *New J Tradit Chin Med* 2003; 35(4): 6—7.

(收稿: 2005-02-25 修回: 2005-07-20)

《中国中医急症》杂志 2006 年征订启事

《中国中医急症》杂志由中华中医药学会主办、国家中医药管理局主管, 为中华中医药学会系列期刊, 中国科技核心期刊, 中国科技论文统计源期刊, 中国中医药优秀期刊, 国内外公开发行。本刊以推动中国急症学术进步为宗旨, 报道中医、中西医结合治疗急症的新进展、新技术、新成果, 适于中医及中西医结合医疗、教育、科研人员阅读。设有专家论坛、临床研究、必备中成药、证治探讨、急诊工作、急诊教研、述评、综述、临床报道等栏目。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 国际大 16 开本, 96 页, 定价: 6.00 元, 全年 72.00 元。邮发代号: 78-98; 也可直接汇款至本刊编辑部订阅。联系人: 安凌; 地址: 重庆市渝中区北区路 1 号, 邮编: 400013。电话: 023-63521390, 63534375; 传真: 023-63521390

欢迎订阅 2006 年《中医文献杂志》

《中医文献杂志》(季刊)是中医药文献研究的专业期刊, 创刊于 1983 年, 办刊宗旨为“研究古今中医药文献, 汇集老中医学术经验”, 主要辟有文献研究、学术探讨、老中医经验、医林人物、文献综述、经典与临床等栏目。

本刊每季中 25 日出版, 国际标准刊号: ISSN 1006-4737; 国内统一刊号: CN31-1682/R。国际标准大 16 开, 56 页, 每册 8.00 元, 全年 32.00 元, 全国各地邮局均可订阅; 国内邮发代号: 4-540, 国外订约代号: Q6352。也可直接汇款至本刊编辑部邮购。

地址: 上海瑞金二路 156 号《中医文献杂志》编辑部, 邮编: 200020。电话: 021-54669083; E-mail: shtcmiller@yahoo.com.cn