

·临床研究·

## 健脾益气摄血颗粒对脾气虚型慢性免疫性血小板减少症淋巴细胞亚群的影响

吴玉霞,黄志惠,袁忠,马西虎,费飞

(新疆医科大学附属中医医院,新疆 乌鲁木齐 830011)

**[摘要]** **目的** 探讨健脾益气摄血颗粒对脾气虚型慢性免疫性血小板减少症淋巴细胞亚群的影响。**方法** 符合入选病例标准的慢性免疫性血小板减少症(CITP)门诊及住院患者 40 例,随机分为健脾益气摄血联合强的松治疗组、单用强的松为对照组,分别给予健脾益气摄血配方颗粒联合强的松及单用强的松治疗,各组疗程均为 21 d,比较 2 组患者治疗前后其外周血 CD<sub>19</sub><sup>+</sup> 细胞表达及 T 淋巴细胞亚群变化。**结果** (1) 中医证候疗效比较:治疗组及对照组总有效率分别为 75%(15/20)、40%(8/20),二组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );其中治疗组中医证候疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );(2) CD<sub>19</sub><sup>+</sup>B 细胞表达比较:对照组患者 CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>27</sub><sup>+</sup>及 CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>27</sub><sup>-</sup>B 细胞表达治疗前后比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗组治疗前后及与对照组治疗后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中治疗组 CD<sub>19</sub><sup>+</sup>细胞比例低于对照组;(3) T 细胞亚群变化比较:治疗组患者血清 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>百分率较治疗前以及对照组均显著降低,而 CD<sub>8</sub><sup>+</sup>百分率则升高,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>比例显著减小( $P<0.05$ )。**结论** 健脾益气摄血颗粒能提高脾气虚型慢性免疫性血小板减少症中医证候临床疗效,对体液免疫及细胞免疫具有调节作用。

**[关键词]** 原发免疫性血小板减少症;健脾益气摄血颗粒;淋巴细胞亚群

**[中图分类号]**R259

**[文献标识码]**B

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.09.017

### Effect of Jianpi Yiqi Shexue Granule on the Lymphocyte Subpopulation of Chronic Immune Thrombocytopenia Patients with Spleen Deficiency Syndrome

WU Yuxia, HUANG Zhihui, YUAN Zhong, MA Xihu, FEI Fei

(The TCM Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression of lymphocyte subsets to Jianpi Yiqi Shexue Granule (JYSG) on chronic immune thrombocytopenia (CITP) patients with spleen deficiency syndrome. **Methods** The 40 CITP patients with spleen deficiency syndrome were randomly assigned to the treatment group treated with JYSG+prednisone and control group treated with prednisone, the course was for 20 days. The expression of CD19<sup>+</sup> and T-lymphocyte subsets of the two groups were observed before and after treatment. **Results** (1) TCM syndromes: the effective rate of TCM syndromes in the treatment group and control group was 75% (15/20) and 40% (8/20), respectively, with significant differences between the two groups ( $P<0.05$ ). The treatment group were superior to the control group, with statistically significance ( $P<0.05$ ). (2) The expression of CD19<sup>+</sup> cell: the expression of CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> in the observation group has no obvious significance ( $P>0.05$ ), the differences between the treatment group and control group before and after treatment were significant ( $P<0.05$ ). And the CD19<sup>+</sup> cell ratio of the treatment group was lower than the control group. (3) The changes of T-lymphocyte subsets: the CD4<sup>+</sup> rate in treatment group after treatment was obviously lower than that in the control group ( $P<0.05$ ), the percentage of CD8<sup>+</sup> increased, while CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio reduced. **Conclusion** JYSG can improve the symptoms of CITP patients with spleen deficiency, and show the regulating effect on cellular immunity and humoral immunity function.

**[Keywords]** immune thrombocytopenia; Jianpi Yiqi Shexue Granule; lymphocyte subsets

**[收稿日期]**2016-03-15

**[基金项目]**国家重点基础研究发展计划 973 项目(2013CB531705)。

**[作者简介]**吴玉霞,女,硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗血液病;E-mail:wxyymkyz@163.com。

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia ITP)是临床常见一种自身免疫性疾病,以出血和血小板减少为主要特征,大约占临床出血性疾病30%,其主要类型为慢性免疫性血小板减少症(CITP),多见于成年女性,男女比例为1:3。现代研究表明,ITP发病与细胞免疫和体液免疫功能紊乱导致血小板破坏过多和生成减少相关,首选治疗药物为肾上腺糖皮质激素,或应用雄性激素(如达那唑)、免疫抑制剂(如长春新碱、环孢素)等单独或联合方案,但这些药物毒性大,具有较多不良反应及较长治疗周期,维持时间短,停药后易复发的特点,且部分药物因价格昂贵而限制其在临床中的应用,“紫癜病”为其中医标准化规范病名<sup>[1]</sup>。中医中药在治疗出血性疾病方面,从脾论治积累了丰富的经验<sup>[2-3]</sup>,取得良好疗效。因此本文观察健脾益气摄血颗粒对脾气虚型慢性原发性免疫性血小板减少症淋巴细胞亚群影响,初步探讨从脾论治CITP作用机制。现将研究报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2013年8月-2015年10月新疆医科大学附属中医院血液科符合入选病例标准的CITP门诊及住院患者40例。临床试验采用随机对照方法,将受试者随机分为健脾益气摄血联合强的松治疗组(20例)、单用强的松(20例)为对照组,各组疗程均为21d。其中男性25例,女性15例,年龄14.5~78岁,平均(49.1±15.0)岁。2组患者性别、年龄及血小板计数情况差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

西医诊断标准<sup>[4]</sup>(参照张之南·《血液病诊断及疗效标准》第3版):(1)多次实验室检查血小板计数减少;(2)脾脏不增大或仅轻度增大;(3)骨髓检查巨核细胞增多或正常,有成熟障碍;(4)以下5点中应具备任何一点:A.泼尼松治疗有效;B.切脾治疗有效;C.PAIgG增多;D.PAC3增多;E.血小板寿命缩短;(5)排除继发性血小板减少症。

脾气虚证候诊断标准<sup>[5]</sup>参照《中药新药临床研究指导原则》:(1)主症:慢性出血(反复皮下瘀点或瘀斑,色泽淡;月经过多或经期延长等),伴随体倦乏力,神疲懒言;(2)次症:胃纳减少或食欲不振,食后腹胀

或午后腹胀;(3)舌脉:舌体胖大,边有齿印,舌淡;脉象细弱。具备主症2项(第1项必备),次症1项,结合舌脉可诊断“脾气虚不统血证”。

纳入标准:(1)年龄16~78岁,性别不限;(2)符合CITP诊断标准<sup>[4]</sup>;(3)符合脾气虚证候诊断标准<sup>[5]</sup>;(4)血小板计数轻重分级为轻度至重度上限( $24\times 10^9/L$ ),出血程度为轻度至中度。

排除标准:(1)合并严重心、脑、肝、肾疾病;(2)精神病;(3)处于妊娠期或哺乳期患者;(4)合并其他严重疾病如严重的糖尿病、高血压并发症等患者;(5)已知对受试药物(单味)过敏者。

### 1.2 治疗及分组方法

对照组:强的松片(上海上药信谊药厂有限公司,5mg/片,批号017151201),初始剂量按1-1.5mg/(kg·d),早8点顿服,治疗有效后可考虑减量;治疗组:在对照组治疗基础上加服健脾益气摄血配方颗粒(黄芪、党参、茯苓、白术、阿胶、茜草、炙甘草),每次1袋,每日2次。21d为一疗程,疗程结束后评估疗效。

### 1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 临床症状观察和中医证候疗效标准 在第1(入组时)、2(治疗后1周)、3(治疗后2周)、4(治疗后3周)次访视点(以下相同)观察脾气虚症状与体征积分,临床症状半定量分级记分标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>。根据积分法判定中医证候疗效,积分值(率)=(疗前积分-疗后积分)/疗前积分 $\times 100\%$ 。疗效标准为:(1)痊愈:症状与体征积分值降低 $\geq 95\%$ ;(2)显效:症状与体征积分值降低 $\geq 70\%$ ;(3)有效:症状与体征积分值降低 $\geq 30\%$ ;(4)无效:症状与体征积分值降低 $< 30\%$ 。

1.3.2 血象检测 在第1、2、3、4次访视点,用全自动血细胞分析仪检测:白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)。

1.3.3 免疫学指标 在第1、4次访视点,采集患者外周血,用流式细胞仪检测2组CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>27</sub><sup>+</sup>及CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>27</sub><sup>-</sup>B细胞表达及T细胞亚群。

1.3.4 血小板治疗疗效标准 基于2010年卫生部医政司发布的《免疫性血小板减少性紫癜临床路径》的血小板减少分级标准对患者外周血小板治疗疗效进行判定。疗效标准:(1)显效:治疗后较治疗前降低2级;(2)有效:治疗后较治疗前降低1级;(3)无效:

治疗后较治疗前无改变或加重。

#### 1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,两样本均数比较采用  $t$  检验,自身前后比较用配对  $t$  检验。所有检验均以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组患者治疗 21 d 后中医证候疗效比较

2组患者中医证候疗效比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 2组患者治疗后中医证候疗效比较

组别	n	临床痊愈(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
治疗组	20	5	7	3	5	75.00*
对照组	20	2	2	4	12	40.00

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

### 2.2 2组患者血小板治疗 21 d 后疗效比较

2组患者血小板疗效比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 2组患者血小板治疗后疗效比较

组别	n	临床痊愈(例)	显效(例)	无效(例)	总有效率(%)
治疗组	20	7	8	5	75.00
对照组	20	3	6	11	45.00

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

### 2.3 2组患者治疗前后 $CD_{19}^+CD_{27}^+$ 及 $CD_{19}^+CD_{27}^-B$ 细胞表达比较

对照组患者  $CD_{19}^+CD_{27}^+$ 及  $CD_{19}^+CD_{27}^-B$  细胞表达治疗前后比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),治疗组治疗前后及与对照组治疗后比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 2组患者治疗前后  $CD_{19}^+CD_{27}^+$ 及  $CD_{19}^+CD_{27}^-B$  细胞表达比较

组别	n	时间	$CD_{19}^+CD_{27}^+$ (%)	$CD_{19}^+CD_{27}^-$ (%)
对照组	20	治疗前	1.02±0.39	2.59±1.82
		治疗后	0.98±0.39	2.79±1.81
治疗组	20	治疗前	1.01±0.41	2.75±1.78
		治疗后	0.15±0.09* $\Delta$	0.41±0.19* $\Delta$

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

### 2.4 2组患者血清 T 细胞亚群的影响比较

经治疗,治疗组患者血清  $CD_4$  百分率较治疗前以及对照组均显著降低,而  $CD_8$  百分率则升高, $CD_4/$

$CD_8$  比例显著减小 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 2组患者治疗前后血清 T 细胞亚群比较

组别	n	时间	$CD_4^+$ (%)	$CD_8^+$ (%)	$CD_4^+/CD_8^+$
治疗组	20	治疗前	46.50±7.94	25.11±10.11	1.99±0.99
		治疗后	37.08±9.01* $\Delta$	26.98±6.97* $\Delta$	1.61±0.79* $\Delta$
对照组	20	治疗前	44.98±8.01	22.75±10.23	2.08±1.01
		治疗后	42.98±9.89	21.98±8.56	1.99±0.81

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

## 3 讨论

ITP 是一种以单纯性血小板减少为特征的获得性免疫性疾病,目前针对 ITP 的病因及发病机制尚未完全明确。由于近年来免疫学的快速发展、发现各种抗体表达,有利于更多的淋巴细胞表面标记检测。有文献报道用免疫荧光双标记单克隆抗体及流式细胞术对 ITP 组及正常对照组外周血淋巴细胞亚群进行测定,发现 B 淋巴细胞( $CD_{19}^+$ )的表达较正常人比较明显增高,相关进一步分析表明:ITP 患者外周血淋巴细胞亚群  $CD_{19}^+$ 的表达与其发病时间及就诊时血小板数值呈正相关关系;因此说明体液免疫在 ITP 发病中起着重要的作用<sup>[9]</sup>。外周血 B 细胞可以划分为 2 个群, $CD_{19}^+CD_{27}^+$ 细胞和  $CD_{19}^+CD_{27}^-$ 细胞,其表达可用来观察体液免疫情况变化。随着临床及实验研究深入进行,发现 ITP 的发病机制中除体液免疫外,存在着细胞免疫的作用,大量研究证明,抗原特异性  $CD_4^+$ T 细胞辅助、诱导 B 细胞产生抗血小板抗体的免疫过程, $CD_8^+$ T 细胞有抑制细胞及体液免疫作用,因此  $CD_4^+/CD_8^+$ T 细胞比值是免疫功能状态重要的检测指标,有研究表明 ITP 患者  $CD_4^+/CD_8^+$ T 细胞比值下降,同时  $CD_4^+$ T 细胞绝对值数也有不同程度的降低<sup>[6-7]</sup>,说明细胞免疫参与了 ITP 的发病,并起着不容忽视的作用<sup>[8]</sup>。

中医学认为,脾为后天之本,气血生化之源,且脾主统血,使血行脉中而不妄行。因此按照中医学理论,“脾胃为后天之本,气血生化之源”与“脾统血”,在慢性 ITP 患者,由于出血反复发作加之病程迁延,气随血脱,长期易致气血不足,气虚无力不能摄血情况更加严重,反复导致恶性循环。故临床上治疗 CITP 患者,应用健脾法以期益气以摄血、滋源以生血。其治疗以健脾益气摄血为治则,既能生血又可摄血。

健脾益气摄血颗粒是由黄芪、党参、茯苓、白术、

阿胶、茜草、炙甘草等组成。其中,党参、茯苓、白术、甘草为四君子汤之寓意。方中党参健脾补中气为君,白术燥湿健脾益气为臣、茯苓甘淡渗湿为佐,甘草益气和中调和诸药为使,是治疗脾胃气虚的基础方。在 CITP 患者的临床表现中,多为下部出血,如双下肢的紫癜、瘀点瘀斑,月经过多或淋漓不尽,故健脾益气摄血颗粒方加黄芪益气升提;阿胶滋阴和血,汉代著名医家张仲景的《伤寒杂病论》治疗便血、尿血及妇人崩漏下血,均使用阿胶,为治疗出血之专用药;茜草具有行血止血之效。纵观全方,共奏健脾益气养血止血之效。现代药理研究表明,黄芪、党参、白术、阿胶等具有明显的增强造血功能的作用,能有效地提高血小板水平<sup>[9]</sup>,健脾中药具有调节 ITP 患者外周血 T 淋巴细胞亚群及调节血小板相关抗体作用<sup>[10-12]</sup>。

本研究结果显示:(1)2 组患者中医证候疗效及血小板疗效比较差异有统计学意义,说明健脾益气摄血颗粒有助于改善中医临床证候及提高血小板水平。(2)对照组患者 CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>27</sub><sup>+</sup>及 CD<sub>19</sub><sup>+</sup>CD<sub>27</sub><sup>-</sup>B 细胞表达治疗前后比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),治疗组治疗前后及与对照组治疗后比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),说明健脾益气摄血颗粒有助于抑制 B 淋巴细胞代谢和增殖,具有调节体液免疫功能作用。(3)两组 T 细胞亚群的影响表明,治疗组患者血清 CD<sub>4</sub> 百分率较治疗前以及对照组均显著降低,而 CD<sub>8</sub> 百分率则升高,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比例显著减小 ( $P<0.05$ ),说明健脾益气摄血颗粒具有调节 CITP 患者外周血 T 淋巴细胞亚群作用。

综上,健脾益气摄血颗粒能改善临床症状及提高血小板数量,具有其特有优势,其作用机制可能是

调节体液及细胞免疫功能而发挥作用。

#### 参考文献:

- [1] 苏冬青. 调肝扶脾法治疗特发性血小板减少性紫癜的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2010.
- [2] 王志清. 胃脾汤加减治疗慢性特发性血小板减少性紫癜的应用[J]. 中国中医急症,2010,19(7):1157.
- [3] 冯自明. 健脾汤治疗血小板减少性紫癜 23 例观察[J]. 中外健康文摘,2012,9(23):419-420.
- [4] 张之南,沈 梯. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版.北京:科学出版社,2007:173.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:163.
- [6] 张春梅. 免疫性血小板减少症患者淋巴细胞亚群表达及其与血小板抗体、临床特征的相关性研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2012,15(10):1525-1526
- [7] Yoshimura C, Nomura S, Nagahama M, et al. Plasma-soluble Fas (APO-1,CD95) and soluble Fas ligand in immune thrombocytopenic purpura[J]. Eur J Haematol, 2000, 64(4): 219-224.
- [8] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2010, 46(115): 168-186.
- [9] 任德权,郭扬芳. 中医治疗原发性血小板减少性紫癜 57 例[J]. 光明中医,2008,23(8):1207-1208.
- [10] 江锦红,方炳木,汪笑秋,等. 增血汤联合生血散对特发性血小板减少性紫癜患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国中医药科技,2011,18(1):64-65.
- [11] 吴意红,彭剑虹,陈婉荷,等. 归脾丸对慢性特发性血小板减少性紫癜患者血小板相关抗体影响的研究[J]. 现代中医药,2011,31(3):1-3.
- [12] 曲志刚,方炳木,刘水华,等. 增血汤联合生血散对特发性血小板减少性紫癜患者外周血 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>25</sub><sup>+</sup>调节性 T 细胞的影响[J]. 中国中医药科技,2013,20(6):634.

(本文编辑 李 杰)