

文章编号: 1005-0957 (2023) 06-0622-05

· 临床研究 ·

针药并用治疗肾精亏虚型免疫性血小板减少症的疗效观察

项琼瑶^{1,2}, 徐旻^{2,3}, 曹左媛³, 孙慧平¹, 李希^{2,3}, 姚晔^{2,3}, 沈伟^{2,3}

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025; 2. 上海市名中医姚乃中工作室, 上海 200032; 3. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

【摘要】 目的 观察针灸联合上海市名中医姚乃中教授经验方治疗肾精亏虚型慢性免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 的临床疗效。**方法** 将 100 例肾精亏虚型慢性 ITP 患者随机分为治疗组和对照组, 每组 50 例。两组患者均接受西药治疗且治疗方案保持不变, 治疗组在此基础上另予针灸联合上海市名中医姚乃中教授经验方治疗。观察两组治疗前后外周血血小板计数和网织血小板比率以及出血评分的变化, 比较两组临床疗效和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 两组外周血血小板计数均较治疗前上升 ($P < 0.01$), 且治疗组高于对照组 ($P < 0.01$); 两组外周血网织血小板比率和出血评分均较治疗前下降 ($P < 0.01$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组总有效率为 97.8%, 对照组为 80.0%, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组治疗过程中均未见明显不良反应。**结论** 在西药治疗基础上, 针灸联合上海市名中医姚乃中教授经验方治疗肾精亏虚型慢性免疫性血小板减少症可升高外周血小板计数, 降低网织血小板比率, 改善临床出血症状, 提高疗效。

【关键词】 针刺疗法; 艾条灸; 针药并用; 肾精亏虚; 紫癜, 血小板减少性, 特发性

【中图分类号】 R246.1 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2023.06.0622

Observation on the therapeutic effect of acupuncture combined with medicines in the treatment of immune thrombocytopenia of kidney essence deficiency pattern XIANG Qiongyao^{1,2}, XU Min^{2,3}, CAO Zuoyuan³, SUN Huiping¹, LI Xi^{2,3}, YAO Ye^{2,3}, SHEN Wei^{2,3}. 1.Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2.Shanghai Famous TCM Doctor Yao Naizhong Studio, Shanghai 200032, China; 3.Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

[Abstract] Objective To observe the clinical effect of acupuncture and moxibustion combined with Professor Yao Naizhong's empirical formula in the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) of kidney essence deficiency pattern. **Method** A total of 100 chronic ITP patients with kidney essence deficiency pattern were randomly divided into a treatment group and a control group, with 50 cases in each group. Both groups were treated with Western medicine, and the treatment regimen remained unchanged. In addition, the treatment group was treated with acupuncture and moxibustion combined with Professor Yao Naizhong's empirical formula. The changes of peripheral blood platelet count, reticulocyte ratio and bleeding score before and after treatment were observed in the two groups. The clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Result** After treatment, the peripheral blood platelet count increased in both groups compared with that before treatment ($P < 0.01$), and was higher in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$); the peripheral blood reticulocyte ratio and bleeding score decreased in both groups compared with that before treatment ($P < 0.01$), and was lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$). The overall effective rate was 97.8% in the treatment group and 80.0% in the control group,

基金项目: 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划中医特色诊疗技术提升项目 [ZY (2018-2020)-ZYJS-22]; 上海市名中医姚乃中工作室医疗专项 (No. YW004.020)

作者简介: 项琼瑶 (1970—), 女, 副主任医师, Email: jasminexiang_tcm@hotmail.com

通信作者: 沈伟 (1969—), 女, 副主任医师, Email: 13621642561@163.com

with a statistically significant difference between the groups ($P < 0.01$). No significant adverse effects were observed during the treatment in both groups. **Conclusion** In addition to the Western medicine treatment, acupuncture and moxibustion combined with Professor Yao Naizhong's empirical formula in the treatment of chronic ITP of kidney essence deficiency pattern can increase the peripheral platelet count, reduce the reticulocyte ratio, improve the clinical bleeding symptoms, and improve the therapeutic effect.

[Key words] Acupuncture therapy; Moxa stick moxibustion; Acupuncture medication combined; Kidney essence deficiency; Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种常见的获得性自身免疫性出血性疾病, 约占出血性疾病总数的 1/3, 以无明确诱因的外周血血小板计数减少为主要特点。血小板减少持续超 12 个月的为慢性免疫性血小板减少症 (chronic immune thrombocytopenia, CITP)。ITP 在中医文献中没有相关病名记载, 按其症状, 将其归为“紫斑”“紫癜”“血证”等范畴, 2009 年正式命名为“紫癜病”^[1]。目前西医治疗以糖皮质激素、丙种球蛋白、促血小板生成药物以及血小板受体激动剂为主, 患者常常因为西药的不良反应或者疗效欠佳, 转而寻求中医药治疗。中医药治疗强调辨证论治和整体治疗, 在防治 CITP 患者出血以及提高血小板计数的同时, 改善全身症状。上海市名中医姚乃中教授 60 多年来工作在临床第一线, 在中医药治疗血液病方面积累了大量经验, 尤其在治疗血小板减少症方面颇有心得。在 1987 年首届国际中医药学术会议上提出温肾填精益髓法治疗血小板减少症, 在近 30 余年里又不断完善这一治疗方法。上海市名中医姚乃中工作室在姚教授经验方的基础上, 以姚教授“温肾益精、阴阳并调”为指导, 联合针灸治疗肾精亏虚型 CITP 患者, 观察其临床疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究纳入的 100 例病例均来自于 2019 年 8 月至 2022 年 2 月上海交通大学医学院附属瑞金医院针灸科门诊和血液科门诊以及上海中医药大学附属龙华医院血液科门诊。采用随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 50 例。治疗过程中, 治疗组脱落 2 例, 对照组脱落 3 例, 均因不能按时就诊分别在治疗 2~4 周中断了治疗; 治疗组剔除 2 例, 均因出血症状明显且在治疗不足 2 周时改变了西药治疗方案; 对照组剔除 2 例, 其中 1 例因出血症状明显且在治疗不足 2 周时改变了西药

治疗方案, 另 1 例因在治疗 3 周后明确诊断为系统性红斑狼疮而需增加免疫调节治疗。最终纳入统计分析的病例为 91 例, 治疗组 46 例, 对照组 45 例。治疗组中男 11 例, 女 35 例; 年龄 19~76 岁, 平均 (48 ± 15) 岁; 病程 1~30 年, 平均 (6.48 ± 5.13) 年。对照组中男 16 例, 女 29 例; 年龄 22~79 岁, 平均 (48 ± 17) 岁; 病程 1~20 年, 平均 (5.42 ± 3.66) 年。两组患者年龄、性别及病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院医学伦理委员会审定 [批号 (2019) 临伦审第 (141) 号]。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[2]

至少连续 2 次血常规检查示血小板计数减少, 血细胞形态无异常; 脾脏一般不增大; 骨髓检查提示巨核细胞正常或增多, 伴有成熟障碍; 除外其他继发性血小板减少症。临床分型为新诊断 ITP、持续性 ITP、慢性 ITP、重症 ITP 和难治性 ITP。血小板减少持续超过 12 个月为慢性 ITP。

1.2.2 中医诊断标准

参照《血液疾病优势病种中医诊疗方案与路径解读》^[3]《中医血液病学》^[4]及《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[5]中肾精亏虚的相关标准。出血点为散在瘀点或瘀斑, 分布稀疏, 色泽黯淡, 或伴鼻衄、齿衄、月经过多等; 伴形寒肢冷, 面色㿔白或少华, 腰膝酸软, 神疲乏力, 头晕耳鸣, 完谷不化, 小便清长, 大便溏薄; 舌淡胖苔白, 舌边有齿痕, 脉沉细。

1.3 纳入标准

符合上述中西医诊断标准; 血小板减少持续超过 12 个月; 血小板计数 $\geq 10 \times 10^9$ 个/L; 应用糖皮质激素正规治疗无效, 或有效后复发, 或糖皮质激素依赖者; 年龄 15~80 岁; 自愿参加并签署知情同意书。

1.4 排除标准

合并有其他严重血液系统疾病者; 合并有严重器

质性疾病或基础性疾病者;对研究所用药物过敏者;妊娠或哺乳期者;正在参加其他药物临床试验者。

1.5 剔除及脱落标准

不符合纳入标准而被误纳入者;纳入后因各种原因拒绝接受针灸治疗者,或无任何随访记录者;出现严重不良事件,根据医生判断应停止试验者;患者发生其他并发症和特殊生理变化,不宜继续接受试验者;受试者依从性差,或自动中途用药或加用非规定范围内的联合用药,影响有效性和安全性判断者;无论何种原因,患者不愿意或不可能继续进行临床试验者;受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受针灸及检测而失访者。所有剔除或脱落病例均应如实记录原因。治疗过程中出现不良反应者,均列入不良反应统计。疗程超过一半以上者,应进行疗效判定并纳入疗效统计。

2 治疗方法

两组均采用西药治疗。主要为糖皮质激素类药、环孢素软胶囊、达那唑、艾曲泊帕乙醇胺片等,口服单一药物或2种及2种以上药物的联合服用。

2.1 治疗组

原有西药治疗方案不变,另予针灸联合上海市名中医姚乃中教授经验方治疗。4周为1个疗程,共治疗2个疗程。

2.1.1 针灸治疗

患者取仰卧位,取关元穴以及双侧悬钟和足三里穴,穴处皮肤常规消毒,用0.25 mm×40 mm针灸针进行直刺,行捻转补法,得气后留针30 min,每周治疗1次。嘱患者每日自行艾灸灸。关元和悬钟穴为一组取穴,双侧足三里穴为一组取穴,采用统一的单孔梯型木制艾灸盒(顶6.6 cm×7.5 cm,底9 cm×10 cm,高8 cm,插孔直径1.8 cm),将直径1.8 cm的艾条插入插孔内,点燃的艾条头部和穴位皮肤表面距离4 cm,用配套的固定带固定在施灸穴位处。两组取穴隔日交替施灸,每次每穴灸20 min。

2.1.2 上海市名中医姚乃中教授经验方治疗

经验方组成为仙灵脾20 g,仙茅15 g,仙鹤草20 g,巴戟肉24 g,菟丝子20 g,熟地15 g,山萸肉15 g,参三七12 g。每日1剂,水煎;头煎30 min,取汁150 mL;二煎30 min,取汁150 mL;二汁相混,分早晚2次服用。

2.2 对照组

仅接受西药治疗。4周为1个疗程,治疗2个疗程。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 外周血血小板计数和网织血小板比率

治疗前及治疗后分别抽取两组患者外周静脉血2 mL,用SYSMEX-9000全自动血细胞分析仪(希森美康公司,日本)检测血小板计数和网织血小板比率。

3.1.2 中医证候积分

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中相关标准,将紫斑、出血、神疲乏力、气短、头晕、自汗、少食、便溏、失眠的症状按照重、中、轻和无分别计为6分、4分、2分和0分。分别于治疗前后对两组患者进行中医证候积分的评估。

3.1.3 出血评分

参照《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)》^[2]中相关标准制定出出血评分。包括年龄和出血症状2个部分,ITP患者的出血评分=年龄评分+出血症状评分(所有出血症状中的最高分值)。治疗前后分别评估两组患者的出血评分。

3.1.4 不良反应发生情况

监测两组患者血压、体质量、血常规、尿常规及血肝肾功能指标的情况,观察并记录治疗过程中两组不良反应的发生情况。

3.2 疗效标准^[5]

临床痊愈:临床症状及体征消失或基本消失,中医证候积分减少≥95%。

显效:临床症状及体征明显改善,中医证候积分减少≥70%且<95%。

有效:临床症状及体征均有好转,中医证候积分减少≥30%且<70%。

无效:临床症状及体征无明显改善或加重,中医证候积分减少<30%。

总有效率=[(临床痊愈+显效+有效)例数/总例数]×100%。

3.3 统计学方法

采用SPSS20.0统计软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,比较采用秩和检验。计数资料比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组临床疗效比较

治疗组总有效率为 97.8%, 对照组总有效率为 80.0%, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。详见表 1。

3.4.2 两组治疗前后外周血血小板计数和网织血小板比率比较

治疗前, 两组外周血血小板计数和网织血小板比率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 两组外周血血小板计数均升高 ($P<0.01$), 网织血小板比率均

降低 ($P<0.01$); 且治疗组外周血血小板计数高于对照组 ($P<0.01$), 网织血小板比率低于对照组 ($P<0.01$)。详见表 2。

表 1 两组临床疗效比较 单位: 例

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	46	0	23	22	1	97.8 ¹⁾
对照组	45	0	4	32	9	80.0

注: 与对照组比较 ¹⁾ $P<0.01$ 。

表 2 两组治疗前后外周血血小板计数和网织血小板比率比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	外周血血小板计数 ($\times 10^9$) / (个 $\cdot L^{-1}$)		网织血小板比率 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	46	20.00 (15.00, 27.25)	122.50 (102.00, 145.00) ¹⁾²⁾	11.45 (8.53, 15.55)	4.3 (2.9, 6.23) ¹⁾
对照组	45	34.00 (18.50, 48.50)	113.00 (92.00, 133.50) ¹⁾²⁾	9.8 (7.35, 15.55)	6.5 (3.75, 12.1) ¹⁾

注: 与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.01$; 与对照组比较 ²⁾ $P<0.01$ 。

3.4.3 两组治疗前后出血评分比较

治疗前, 两组出血评分的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 两组出血评分均较治疗前降低 ($P<0.01$), 且治疗组低于对照组 ($P<0.01$)。详见表 3。

表 3 两组治疗前后出血评分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	单位: 分	
		治疗前	治疗后
治疗组	46	7 (6, 8)	2 (1, 3) ¹⁾²⁾
对照组	45	6 (4, 8)	3 (1, 4) ¹⁾

注: 与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.01$; 与对照组比较 ²⁾ $P<0.01$ 。

3.5 不良反应

两组治疗前后患者的血压、体质量、血常规、尿常规及血肝肾功能指标均未见异常。治疗全程, 两组均未见明显不良反应发生。

4 讨论

慢性免疫性血小板减少症 (CITP) 因起病隐秘、病程缠绵及经久难愈的原因, 已成为临床难题之一。姚乃中教授于 1987 年提出温肾益精法治疗 CITP, 在凉血止血、益气摄血等方法外, 增加了血证治疗新途径。“肾藏精, 精生髓, 髓化血”, 近年来有不少医家用温肾益精法治疗 CITP 亦取得较好疗效^[6-7]。姚教授 30 余年来不断完善治疗方法, 在辨证论治及遣方用药上强调阴阳并调及寒热共用, 在温补肾阳的同时佐以滋阴补肾, 使得阴阳平衡, 肾精化生不绝^[8]。方中温补肾阳用仙灵

脾、仙茅、巴戟天、菟丝子等温而不燥之品, 避免使用大辛或大热的药物导致迫血妄行; 用熟地、山萸肉滋阴补肾, 则补而不腻。病程多迁延, 反复出血, 必有瘀血阻滞脉络, 因此加用仙鹤草收敛止血, 三七活血止血、祛瘀生新, 达到已有之瘀渐化, 未成之瘀能防的作用。温肾益精法能提高 CD3 和 CD4 水平, 降低 CD8 水平, 改善 CD4 与 CD8 比值, 对 T 细胞亚群免疫功能有调节作用^[9], 且对巨核细胞造血负调控因子 TGF- β 1 有调节作用^[10]。

临床中, 改善 CITP 患者血小板计数有相当难度, 故在姚教授经验方的基础上联合针灸治疗。上世纪 80 年代就开始尝试用灸法治疗血小板减少^[11]; 后有针刺结合艾灸治疗 ITP, 认为在升高血小板计数方面, 针刺以近期疗效见长, 艾灸则以远期疗效见长^[12]。艾条灸治疗 ITP^[13]、温灸治疗仪联合中药治疗 CITP^[14]都取得了一定疗效。本研究取关元、悬钟和足三里穴。关元穴为任脉经穴, 为真气及元气发生之地, 下焦元阴元阳关藏出入之所, 为脾经、肾经、肝经和任脉的交会穴, 具有大补元阳、温肾固本的功效, 取阴中引阳之意。悬钟穴为胆经腧穴, 八会穴之髓会, 有疏调肝胆气机、补髓壮骨之功, 和“髓化血”, 有阳中引阴之意。足三里穴为胃经穴, 脾胃为气血生化之源, 阳明经多气多血, 此穴有健脾和胃、补益气血、扶正培元之功, 为强身健体之要穴。三穴共用与姚教授温肾益精、阴阳并调之意相符。

本研究结果显示, 两组治疗后外周血血小板计数均明显上升。部分原因可能是口服血小板生成素受体

激动剂有一定疗效^[15],但停药后大部分患者外周血小板计数开始下降,且出血事件比例提高,常见的不良事件包括肝功能异常、恶心和血栓栓塞^[16]。本研究结果显示,治疗组治疗后外周血小板计数高于对照组,表明在西药治疗基础上,针药并用治疗有助于升高外周血小板计数。网织血小板是从骨髓刚释放入外周血的未成熟血小板,其网状结构为胞浆中残留的 mRNA。网织血小板比率反映了骨髓中血小板的生成情况。网织血小板在判断骨髓血小板生成活性方面优于平均血小板体积^[17]。ITP 患者在得到有效治疗后,外周血小板计数会升高,网织血小板比率会下降。网织血小板比率的改变早于外周血小板计数,网织血小板比率有更早提示临床疗效的可能^[18]。ITP 患者治疗在外周血小板计数升至基本正常^[19],但网织血小板比率未明显下降时开始减药,随访时发现病情反弹,提示网织血小板比率是 ITP 患者疗效监测的重要指标,可能对治疗药物减量时机的判断有重要价值。本研究中,治疗组治疗后网织血小板比率低于对照组,提示针药并用治疗可能会避免西药减药过程中的病情反弹。

综上,在西药治疗基础上,针灸联合上海市名中医姚乃中教授经验方治疗肾精亏虚型慢性免疫性血小板减少症可升高外周血小板计数,降低网织血小板比率,改善临床出血症状,提高疗效。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(2):89-93.
- [3] 陈信义,周郁鸿,胡晓梅.血液疾病优势病种中医诊疗方案与路径解读[M].北京:北京科学技术出版社,2019:200-209.
- [4] 陈信义,杨文华.中医血液病学[M].北京:中国中医药出版社,2019:196-207.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:180-184.
- [6] 张常喜,杨爱华,刘江.田玉荣主任应用二仙汤治疗慢性特发性血小板减少性紫癜经验[J].甘肃中医学院学报,2015,32(5):12-14.
- [7] 全日城,张珊珊,杨晓红,等.益气温阳法治疗免疫性血小板减少症疗效及淋巴细胞免疫调节研究[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(10):1354-1356.
- [8] 徐旻,沈伟.姚乃中教授运用温肾益精法治疗慢性特发性血小板减少性紫癜经验[J].上海中医药杂志,2017,51(4):6-9.
- [9] 徐旻,沈伟.补肾填髓活血方对慢性特发性血小板减少性紫癜患者 T 细胞亚群的影响[J].陕西中医,2010,31(6):680.
- [10] 甘欣锦,沈伟,徐旻,等.特发性血小板减少性紫癜阴虚血热证患者血清转化生长因子- $\beta 1$ 水平的研究[J].辽宁中医杂志,2012,39(10):1992-1993.
- [11] 许美纯.艾灸八髎和腰阳关治疗血小板减少 25 例[J].新中医,1983,15(1):34-35.
- [12] 殷之放,翟道荡.针刺与艾灸治疗血小板减少性紫癜疗效比较[J].上海针灸杂志,2001,20(4):14-15.
- [13] 张翠娣,王娴.艾条温灸法对血小板减少性紫癜的临床效果观察[C].上海:第二届上海国际护理大会论文集,2014:3.
- [14] 谭大义.温灸治疗仪联合中药在治疗慢性特发性血小板减少性紫癜中的作用[J].中国医疗器械信息,2016,22(14):112-113,124.
- [15] SALEH M N, BUSSEL J B, CHENG G, *et al*. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study[J]. *Blood*, 2013, 121:537-545.
- [16] 孙慧平,范青叶,游建华,等.艾曲泊帕长期治疗成人慢性免疫性血小板减少症的疗效和安全性[J].临床血液学杂志,2020,33(1):39-43.
- [17] 王贤,张葵.网织血小板检测在血小板减少症中的临床价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2008,22(11):835-837.
- [18] 刘玲玲,薛泉,夏薇,等.不成熟血小板部分在免疫性血小板减少性紫癜诊断和治疗中的应用价值[J].中国实验诊断学,2016,20(11):1900-1901.
- [19] 孙晓明.外周血网织血小板在原发免疫性血小板减少性紫癜诊治中的应用研究[D].辽宁:中国医科大学,2020.

收稿日期 2022-12-25