

● 临床研究 ●

自拟健脾养肾补血汤辅助治疗再生障碍性贫血
的疗效及对免疫功能、血清 miR-155-5p、
miR-1260b 的影响

向立丽, 马家乐, 蒙延娜, 王倩, 段雅雅, 付春梅, 张璞, 付杰

(徐州市中心医院血液科, 江苏 徐州 221000)

摘要: 目的: 探究自拟健脾养肾补血汤辅助治疗再生障碍性贫血 (AA) 的疗效及对免疫功能、血清 miR-155-5p、miR-1260b 的影响。方法: 选取我院 2017 年 6 月至 2022 年 1 月收治的 104 例无移植指征的 AA 患者。按照随机数字表法分为对照组 [$n=52$, 免疫抑制 (IST) 治疗] 和观察组 [$n=52$, 自拟健脾养肾补血汤辅助 IST 治疗]。对比两组患者临床疗效, 治疗前后中医证候积分、外周血象、免疫功能、血清 miR-155-5p、miR-1260b 水平及治疗期间不良反应情况。结果: 观察组治疗总体有效率 96.15% 高于对照组 84.62% ($P<0.05$); 两组患者治疗后中医证候积分均明显下降, 且观察组低于对照组 ($P<0.05$); 两组治疗后血红蛋白 (Hb)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、铁蛋白 (SF) 及网织红细胞计数 (ReT) 水平均升高, 且观察组高于对照组 ($P<0.05$); 两组治疗后 NK 细胞、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 值均升高, CD8⁺ 百分比均下降, 且观察组 NK 细胞、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 值高于对照组, CD8⁺ 百分比低于对照组 ($P<0.05$); 两组治疗后血清 miR-155-5p 及 miR-1260b mRNA 均下降, 且观察组低于对照组 ($P<0.05$); 两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论: 健脾养肾补血汤辅助 IST 治疗 AA 可明显提升患者免疫功能, 促进骨髓造血功能恢复, 下调血清 miR-155-5p 和 miR-1260b 水平, 且药物毒性较小, 具有一定安全性。

关键词: 自拟健脾养肾补血汤; 再生障碍性贫血; 免疫功能; miR-155-5p; miR-1260b**中图分类号:** R 556.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 03-0088-05

再生障碍性贫血 (AA) 属于 T 淋巴细胞介导的自身免疫性疾病, 现代医学认为其发病与机体免疫功能失衡、造血干细胞缺陷等有关, 对于无造血干细胞移植指征的 AA 患者, 其治疗方式以免疫抑制治疗 (IST) 为主, 常用药物包括抗胸腺细胞球蛋白 (ATG)、环孢素 A 等, 该治疗可在一定程度上恢复 AA 患者免疫功能, 但部分病情严重者仅靠此单一疗法治疗效果欠佳^[1]。中医将 AA 归于“虚劳”“血

劳”等范畴, 认为肾精髓枯至五脏不得滋养而气血虚滞为其主要病机, 以肾阴虚型多见, 故中医治疗该病以补肾生血、健脾益气为主^[2]。本院在临床实践和文献挖掘基础之上, 创制了健脾养肾补血汤, 内含红参、黄芪、当归等中药, 具有益气养血、补肾健脾的良好功效, 方中药物在治疗肾虚血瘀型疾病中效果显著, 目前临床关于自拟健脾养肾补血汤辅助治疗 AA 的疗效仍需探究^[3]。近年来, 研究发现小

- [19] 段玉玲, 张阳, 白林林, 等. 白细胞介素-12 通过抑制 STAT3 途径调控非小细胞肺癌细胞生物学行为及免疫逃逸因子分泌的研究 [J]. 免疫学杂志, 2023, 39 (05): 403-408.
- [20] 钱芳芳. 中医药调控免疫功能防治肺癌的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, v. 45; No. 492 (05): 1098-1102.
- [21] Thai Alesha A, Solomon Benjamin J, Sequist Lecia V, et al. Lung cancer [J]. Lancet (London, England), 2021, 398 (10299): 535-554.
- [22] Yisha Zhuo, Zeheng Guo, Tongtong Ba, et al. African Swine Fever Virus MGF360~12L Inhibits Type I Interferon Production by Blocking the Interaction of Importin α and NF- κ B Signaling Pathway [J]. Virologica Sinica, 2021, 36 (2): 176-186.
- [23] Yin Mingming, Hu Jinlong, Yuan Zhongxu, et al. STING agonist enhances the efficacy of programmed death-1 monoclonal antibody in breast cancer immunotherapy by activating the interferon- β

signalling pathway [J]. Cell cycle (Georgetown, Tex.), 2022; 21 (8): 767-779.

- [24] Wang YuShi, Chen Chen, Zhang ShiYin, et al. (20S) Ginsenoside Rh2 Inhibits STAT3/VEGF Signaling by Targeting Annexin A2 [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22: 9289.
- [25] 祝丽晶, 吾慧瑛, 侯盼飞. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞增殖性变化及其与老年肺癌的关系 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31 (12): 1197-1200.
- [26] Walecki M, Eisel F, Klug J, et al. Androgen receptor modulates Foxp3 expression in CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T-cells [J]. Molecular Biology of the Cell, 2015, 26 (15): 2845-2857.
- [27] Kong Tim, Ahn Ryuhjin, Yang Kangning, et al. CD44 Promotes PD-L1 Expression and Its Tumor-Intrinsic Function in Breast and Lung Cancers [J]. Cancer Research, 2020, 80 (30): 444-457.

(收稿日期 2023-10-24)

分子 RNA (miRNA) 在免疫调控过程中起关键作用, 其失调可造成自身免疫性功能异常, 因此 miRNA 可作为诊断自身免疫性疾病的新型标志物^[4]。基于此, 本研究采用自拟健脾养肾补血汤辅助 IST 治疗 AA 患者, 拟观察其临床疗效及对免疫功能、血清 miR-155-5p、miR-1260b 的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2017 年 6 月~2022 年 1 月收治的 104 例 AA 患者, 其中男 56 例, 女 48 例; 年龄 25~73 岁, 平均 (49.07±9.36) 岁; 病程 2~36 个月, 平均 (17.76±5.01) 个月。诊断标准: ①西医诊断标准^[5]: 患者外周血中性粒细胞计数 $<1.5\times 10^9/L$, 血小板计数 (PLT) $<50\times 10^9/L$, 血红蛋白 (HGB) $<100g/L$, 满足上述中的 2 项及以上并出现骨髓增生重度降低。②中医肾阴虚型诊断标准^[6]: 低热盗汗, 头晕乏力, 心悸易惊, 腰酸腿软, 少寐多梦, 可伴有齿衄, 肌衄等, 舌红苔薄, 脉细数。纳入标准: ①符合 AA 中、西医诊断标准; ②年龄 18~74 岁; ③临床及随访资料完整; ④患者及家属知情同意。排除标准: ①符合造血干细胞移植指征且存在白细胞血型抗原相合同胞供者; ②合并其他血液系统疾病; ③合并心脑血管等器质性病变; ④严重肝、肾凝血功能不全; ⑤认知或交流障碍患者; ⑥无法耐受本研究所用药物; ⑦依从性差或中途退出研究者。将入组患者按随机数字表法分为观察组和对照组, 各 52 例。观察组男 29 例, 女 23 例; 年龄 27~71 岁, 平均 (48.84±8.35) 岁; 病程 4~34 个月, 平均 (18.17±4.34) 个月。对照组男 27 例, 女 25 例; 年龄 25~73 岁, 平均 (49.32±8.71) 岁; 病程 2~36 个月, 平均 (17.49±4.52) 个月。两组基本资料均衡可比 ($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 两组均给予抗感染、补液等对症治疗。对照组实施 IST 治疗, 应用兔抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白 (ATG) (北京生物制品研究所有限责任公司, 国药准字 S10870083, 25mg) 和环孢素 A (福建科瑞药业有限公司, 国药准字 H10930025, 50mL: 5g), ATG 使用第 1d 需进行过敏试验, 而后开始静脉注射 2.5mg/(kg·d), 持续 12~16h, 连续治疗 5d; 使用环孢素 A, 剂量 3mg/(kg·d), 至临床症状及血象指标缓解后巩固 6 个月。观察组在对照组基础上加用自拟健脾养肾补血汤, 方由红参 10g, 黄芪 40g, 当归 12g, 女贞子 10g, 鹿角胶 10g, 熟地黄 20g, 山茱萸 12g, 淮山药 20g, 何首乌 10g, 鸡内金 10g, 炙甘草 10g 组成, 中药预先浸泡 1h, 加清水至 150mL, 连续煎煮 2 次, 每次 40~60min, 2 次中药汤混合为 1 剂, 早晚各服用 1 次, 每日 1 剂, 连续服用 6 个月为 1 疗程。

1.3 观察指标 ①临床疗效^[7]: 贫血、出血临床症状消失, 生化检查血红蛋白 (Hb) 男性 $\geq 120g/L$ 、女性 $\geq 100g/L$, 白细胞计数 (WBC) $\geq 4\times 10^9/L$ 、

PLT $\geq 80\times 10^9/L$, 治疗后 1 年内无复发为治愈; 临床症状消失, Hb 男性 $\geq 120g/L$ 、女性 $\geq 100g/L$, WBC $\geq 3.5\times 10^9/L$ 、PLT 显著升高, 治疗后 3 个月病情稳定或明显进步为显效; 临床症状显著好转, Hb 较治疗增长 $\geq 30g/L$ 并持续 3 个月为有效; 未达到以上标准为无效。总体有效率以治愈、显效及有效之和加以计算。②中医证候积分^[8]: 分别于用药前后, 从主证 (低热盗汗、头晕乏力) 及次证 (心悸易惊、腰膝酸软) 等方面对患者进行评估, 按照主症及次证的严重程度及发生频率分为无症状、轻度、中度、重度, 分别计为 0 分、2 分、4 分、6 分。③外周血象: 采集入组患者治疗前后外周血 2mL, 采用 F-800 血细胞计数仪检测两组 Hb、WBC、PLT、铁蛋白 (SF) 及 ReT。④免疫功能: 采集入组患者治疗前后外周血 3mL, 经肝素抗凝后, 采用 CytoFLEX LX 流式细胞仪 (美国 Beckman 公司) 检测标本中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 NK 细胞百分比, 计算 CD4⁺/CD8⁺ 值。⑤血清 miR-155-5p、miR-1260b 表达: 采集入组患者治疗前后外周静脉血 3mL, 以 2000r/min 离心处理 15min, 取上层血清, 采用实时荧光聚合酶链式反应 (PCR) 法检测血清 miR-155-5p、miR-1260b mRNA 表达量。⑥不良反应: 统计两组患者治疗期间腹泻腹痛、恶心呕吐、皮疹、肝功能异常等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS21.0 软件分析数据, 计数资料治疗有效率 (%) 表示, 两组间对比用卡方 (χ^2) 检验, 疗效等级用独立秩和 (u) 检验, 正态计量数据资料中医证候积分、实验室指标用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表达, 组间行 t 检验, $P<0.05$ 示结果差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后, 观察组总体有效率为 96.15%, 高于对照组 84.62%, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n (%)]

分组	n	治愈	显效	有效	无效	总体有效率
观察组	52	16(30.77)	23(44.23)	11(21.15)	2(3.85)	50(96.15)
对照组	52	10(19.23)	21(40.38)	13(25.00)	8(15.38)	44(84.62)

2.2 两组中医证候积分比较 两组患者治疗后中医证候积分均明显下降, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

分组	时间	低热盗汗	头晕乏力	心悸易惊	腰膝酸软
观察组 (n=52)	治疗前	4.44±1.01	4.32±0.86	3.58±0.69	3.34±0.57
	治疗后	2.07±0.49 ^{*△}	1.84±0.38 ^{*△}	1.12±0.31 ^{*△}	1.04±0.22 ^{*△}
对照组 (n=52)	治疗前	4.38±1.12	4.27±0.79	3.62±0.84	3.29±0.47
	治疗后	2.39±0.51 [*]	2.07±0.42 [*]	1.34±0.33 [*]	1.27±0.25 [*]

注: 与同组治疗前相比, ^{*} $P<0.05$; 与对照组相比, [△] $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后外周血象比较 两组治疗后

Hb、WBC、PLT、SF 及 ReT 水平均升高,且观察组 3。
高于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表

表 3 两组患者治疗前后外周血象比较($\bar{x}\pm s$)

分组	时间	Hb(g/L)	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	SF($\mu g/L$)	ReT($\times 10^9/L$)
观察组 ($n=52$)	治疗前	75.16 $\pm$ 12.39	2.01 $\pm$ 0.32	30.59 $\pm$ 5.41	37.26 $\pm$ 4.58	12.86 $\pm$ 2.52
	治疗后	117.25 $\pm$ 15.07 ^{*Δ}	3.69 $\pm$ 0.72 ^{*Δ}	60.97 $\pm$ 10.52 ^{*Δ}	65.12 $\pm$ 10.26 ^{*Δ}	37.63 $\pm$ 6.14 ^{*Δ}
对照组 ($n=52$)	治疗前	76.31 $\pm$ 12.25	2.04 $\pm$ 0.35	31.64 $\pm$ 5.38	38.73 $\pm$ 5.14	13.57 $\pm$ 2.31
	治疗后	110.49 $\pm$ 14.48 [*]	3.37 $\pm$ 0.67 [*]	54.75 $\pm$ 8.44 [*]	60.51 $\pm$ 10.57 [*]	33.26 $\pm$ 5.78 [*]

注:与同组治疗前相比,^{*} $P<0.05$;与对照组相比, ^{Δ} $P<0.05$

2.4 两组治疗前后免疫功能比较 两组治疗后 NK 细胞、CD4⁺百分比及 CD4⁺/CD8⁺值均升高,CD8⁺百分比均下降,且观察组 NK 细胞、CD4⁺百分比及 CD4⁺/CD8⁺值高于对照组,CD8⁺百分比低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗前后免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)

分组	时间	NK 细胞(%)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)
观察组 ($n=52$)	治疗前	9.65 $\pm$ 1.34	67.51 $\pm$ 9.86	24.63 $\pm$ 2.61	42.42 $\pm$ 5.14
	治疗后	13.59 $\pm$ 1.72 ^{*Δ}	68.67 $\pm$ 8.85	32.95 $\pm$ 3.16 ^{*Δ}	34.35 $\pm$ 4.52 ^{*Δ}
对照组 ($n=52$)	治疗前	9.83 $\pm$ 1.46	68.82 $\pm$ 10.14	25.22 $\pm$ 3.04	42.38 $\pm$ 5.27
	治疗后	12.05 $\pm$ 1.58 [*]	67.93 $\pm$ 8.46	30.07 $\pm$ 3.13 [*]	36.49 $\pm$ 4.87 [*]

注:与同组治疗前相比,^{*} $P<0.05$;与对照组相比, ^{Δ} $P<0.05$

2.5 两组治疗前后血清 miR-155-5p、miR-1260b 比较 两组治疗后清 miR-155-5p 及 miR-1260b mRNA 均下降,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组治疗前后血清 miR-155-5p、miR-1260b 比较($\bar{x}\pm s$)

分组	时间	miR-155-5p mRNA	miR-1260b mRNA
观察组 ($n=52$)	治疗前	1.39 $\pm$ 0.21	2.12 $\pm$ 0.23
	治疗后	1.15 $\pm$ 0.14 ^{*Δ}	1.53 $\pm$ 0.19 ^{*Δ}
对照组 ($n=52$)	治疗前	1.38 $\pm$ 0.22	2.09 $\pm$ 0.25
	治疗后	1.23 $\pm$ 0.17 [*]	1.77 $\pm$ 0.21 [*]

注:与同组治疗前相比,^{*} $P<0.05$;与对照组相比, ^{Δ} $P<0.05$

2.6 两组不良情况比较 治疗后,观察组患者出现的腹泻腹痛 1 例、恶心呕吐 2 例、皮疹 1 例,不良反应总发生率为 7.69% (4/52);对照组患者出现的腹泻腹痛 2 例、恶心呕吐 1 例、皮疹 1 例、出血 2 例、肝功能异常 1 例,不良反应总发生率为 13.46% (7/52)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2=0.915$, $P>0.05$)。

3 讨论

目前,AA 病因及发病机制尚未完全明确,临床多认为其受到环境、药物、感染、基础疾病等多种因素导致骨髓造血微环境异常所引发,T 淋巴细胞亚群为造血微环境的主要构成,T 细胞介导免疫功能异常如 CD8⁺T 细胞、辅助性 T 淋巴细胞 1 (Th1) 等促使自身免疫细胞功能亢进、数量增加,辅助性 T 淋巴细胞 2 (Th2)、调节性 T 细胞 (Treg)、NK 细胞、

树突状细胞等抑制过度免疫反应功能障碍、数量减少等在该病进展中发挥重要作用^[9]。IST 是无移植指征的 AA 患者主要治疗方式,但免疫抑制剂的使用可能增加患者血清病、感染、出血等发生风险,对长期治疗产生不利影响,影响患者预后^[10]。因此,采取辅助性手段减轻 IST 治疗不良影响对提升疗效及患者生活质量有重要意义。

中医学并无 AA 这一病名,根据该病贫血、出血、感染等临床特点,多将其归于“虚劳”“血劳”“血证”等范畴,《内经》曾记载关于 AA 的临床表现“血脱者,色白天然不泽,其脉空虚,此其候也”^[11]。古代医家多认为“虚”为 AA 基本病机,该病虚实夹杂、本虚标实,以脾肾亏虚为本,瘀、热、毒等病邪为标,且脾肾在其发病中起重要作用,肾为先天之本,主骨生髓,肾精不足则无以滋养五脏;脾为后天之本,主气血生化,脾脉络虚而无力统血,气血生化无源,血液失摄而溢于脉外^[12]。多项研究已证实,以补肾健脾为中心的中医论治对 AA 患者 IST 治疗能起到减毒增效作用,可明显改善患者预后及生活质量^[13-14]。故本研究采用有补肾生血、健脾益气之效的健脾养肾补血汤辅助治疗 AA,并与单一 IST 治疗进行比较,结果显示:观察组治疗总体有效率高于对照组,且治疗后中医临床症状及外周血象均有所改善,说明在 IST 治疗基础上加用健脾养肾补血汤疗效更佳。健脾养肾补血汤方中以红参为君药,归于脾肾,具有大补元气、益气摄血之效;黄芪、当归为臣药,助君药以补气血,标本兼顾;女贞子、鹿角胶、熟地黄、山茱萸为佐药,补肾填精,取精

能化血之意；淮山药、何首乌、鸡内金为使药，健脾以防补药滋腻碍脾；炙甘草调和诸药，全方诸药合用配伍合理，共奏补肾健脾、调畅气机、补生血之效，对AA患者可发挥较好治疗作用^[15]。

研究发现，外周血T淋巴细胞亚群在AA发病机制中发挥重要作用，T细胞分化失衡造成患者免疫功能异常进而影响骨髓造血微环境，给予IST治疗的AA患者外周血CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺值均显著升高，CD8⁺水平显著降低^[16]。本研究结果显示：观察组NK细胞、CD4⁺百分比及CD4⁺/CD8⁺值高于对照组，CD8⁺百分比低于对照组，说明健脾养肾补血汤辅助IST治疗AA在改善患者免疫功能方面的效果更佳，这可能与健脾养肾补血汤能增强骨髓造血功能有关。现代药理证实，红参能促进骨髓粒-巨噬细胞增殖，具有提升骨髓造血能力的功效；从当归中提取的当归多糖可促进造血微环境中的基质细胞合成和分泌粒单系集落刺激因子，通过与骨髓粒细胞、单核细胞等受体结合刺激外周血白细胞产生，增加机体免疫力；黄芪中的黄芪多糖可促进骨髓造血干细胞增殖，强化和刺激淋巴细胞生成，对细胞免疫有正向调节作用^[17-18]。miR-155是调节免疫功能的miRNA之一，能够促进T淋巴细胞亚群分化，miR-155-5p是其中一个亚型，其在炎症反应、肿瘤及免疫调节过程中起重要作用^[19]。miR-1260b属于miRNA成员，其不仅参与恶性肿瘤发生发展，且在贫血发病中发挥着一定作用，通过沉默miR-1260b可改善再生障碍性贫血小鼠骨髓造血功能^[20]。李峻等^[21]采用miRNA表达谱芯片筛查AA患者外周血单核细胞miRNA差异表达谱，结果显示miRNA-155-5p和miRNA-1260b均表达上调，其认为miR-155-5p和miR-1260b拥有共同靶基因ETS1，该转录因子在自身免疫疾病、免疫细胞功能调节过程中起着关键作用。本研究中经健脾养肾补血汤辅助IST治疗的AA患者血清miR-155-5p及miR-1260b低于单一IST治疗，说明健脾养肾补血汤的辅助治疗促进AA患者免疫功能及骨髓造血功能恢复，这可能与当归、黄芪等中药内含有的槲皮素、芒柄花黄素、山柰酚、豆甾醇等多种活性成分可通过TP53、AKT1、ETS1等多个基因靶点及活性通路对AA治疗产生作用有关^[22]。另外，两组不良反应总发生率比较无显著差异，表明健脾养肾补血汤辅助治疗AA安全性较好。

综上所述，健脾养肾补血汤辅助IST治疗AA患者较单一IST治疗临床疗效更佳，可明显提升患者免疫功能，促进骨髓造血功能恢复，下调血清miR-155-5p和miR-1260b水平，且药物毒性较小，具有一定安全性。

参考文献

[1] 赵雪莲, 王西阁, 宋丽丽, 等. 免疫抑制剂治疗重型再生障碍性贫血患儿的临床效果 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33 (11): 1117-1119.

[2] 宋清华, 何国民, 徐娟, 等. 滋阴补肾方联合西医常规治疗肾阴虚型慢性再生障碍性贫血的临床研究 [J]. 河北中医, 2021, 43 (11): 1845-1848, 1853.

[3] 吕素玲, 徐秦甜. 健脾益肾补血汤联合重组人促红素治疗维持性血液透析患者贫血的临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2021, 28 (3): 449-450.

[4] Li Y, Wan D, Guo R, *et al.* Decreased bone marrow regulatory innate lymphoid cells show a distinctive miRNA profiling in aplastic anemia [J]. Hematology, 2021, 26 (1): 37-42.

[5] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31 (11): 790-792.

[6] 2015中医药行业科研专项再生障碍性贫血项目专家组. 成人重型和输血依赖的非重型再生障碍性贫血中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (3): 1513-1521.

[7] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (1): 1-5.

[8] 商洪才, 王保和, 张伯礼. 中药新药证候及疗效评价 [J]. 中药新药与临床药理, 2004; 15 (05): 365-368.

[9] Zaimoku Y, Patel BA, Shalhoub R, *et al.* Predicting response of severe aplastic anemia to immunosuppression combined with eltrombopag [J]. Haematologica, 2022, 107 (1): 126-133.

[10] Patel BA, Groarke EM, Lotter J, *et al.* Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study [J]. Blood, 2022, 139 (1): 34-43.

[11] 张琳琳, 曹宇峰, 吕丽丽, 等. 健脾补肾方对再生障碍性贫血患者免疫功能、骨髓造血功能的影响 [J]. 河北医药, 2020, 42 (6): 841-844.

[12] 王金环, 代月, 张炫娜, 等. 补肾生血法治疗慢性再生障碍性贫血的疗效及对CD11a细胞粘附分子的影响 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31 (6): 1302-1304.

[13] 李锦, 华海应, 高华强, 等. 补肾健脾化痰中药对难治/复发再生障碍性贫血患者骨髓CD3⁺T淋巴细胞内p-mTOR、p-S6、IFN- γ 表达的影响 [J]. 西部中医药, 2022, 35 (9): 4-9.

[14] 谈翔毓, 赵琳, 赵艺涵, 等. 补肾健脾活血法对重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗后早期造血恢复的影响 [J]. 天津中医药, 2020, 37 (4): 402-406.

[15] 何吴兰, 鲁英娟, 张小莉, 等. 健脾生血汤联合促红素治疗再生障碍性贫血疗效及对患者中医症候、炎症因子水平的影响 [J]. 陕西中医, 2022, 43 (10): 1411-1413.

[16] 赵双平, 赵银利, 王景昌. 雷公藤多苷片联合猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34 (4): 1075-1079.

[17] 叶浩然, 郭玉红, 何莎莎, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨参附注射液治疗失血性休克的相关机制 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22 (11): 1287-1293.

[18] 陈维达, 徐龙晋, 张静, 等. 当归补血汤对再障小鼠骨髓造血及线粒体自噬的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35 (1): 14-18.

[19] Li Y, Yu J, Wang F, *et al.* MiR-150-5p regulate T cell activation in severe aplastic anemia by targeting Bach2 [J]. Cell Tissue Res, 2021, 384 (2): 423-434.

益气活血化痰方对老年颈动脉粥样硬化患者低密度脂蛋白免疫复合物影响的临床研究^{*}

刘思彤, 沈融[△], 王兆政, 陈咸川

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437)

摘要: 目的: 探讨益气活血化痰法中药复方对颈动脉粥样硬化患者的疗效, 并研究其机制是否与免疫调节氧化低密度脂蛋白免疫复合物有关, 从而探讨中医药免疫调节抗动脉粥样硬化疗效和靶点机制。方法: 以老年颈动脉粥样硬化患者为研究对象, 随机分为两组 (实验组予益气活血化痰方加辛伐他汀, 对照组予辛伐他汀) 干预 12 周, 实验结束后前后各组患者予以中医证候评分、颈动脉 B 超检查 (记录 IMT、RI、Course 积分)、ELISA 法检测血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白及低密度脂蛋白免疫复合物, 统计分析数据。结果: 实验结束后组内前后对比, 实验组和对照组血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白均明显下降 ($P < 0.01$), LDL-IC 水平有所下降 ($P < 0.05$); 实验后实验组 LDL-IC 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 但两组间血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平无明显差异 ($P > 0.05$)。实验结束后组内前后对比, 实验组和对照组颈动脉 Course 积分、颈动脉内-中膜厚度、阻力指数均无明显差异 ($P > 0.05$), 试验后组间比较亦无明显差异 ($P > 0.05$)。实验结束后组间对比, 实验组中医证候积分较对照组有明显好转 ($P < 0.01$)。表明联用益气活血化痰方具有降低颈动脉粥样硬化患者 LDL-IC 水平的作用, 并且能够明显改善患者症状。结论: 他汀类药物联用益气活血化痰方具有更强的抗动脉粥样硬化和改善症状的作用, 其机制可能是调节免疫反应从而降低 LDL-IC, 减轻动脉粥样硬化。

关键词: 益气活血化痰方; 中药; 老年颈动脉粥样硬化; 低密度脂蛋白免疫复合物

中图分类号: R 543.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 03-0092-05

动脉粥样硬化累及颈动脉即成颈动脉粥样硬化, 与心血管事件密切相关。祖国医学对颈动脉粥样硬化无明确记载, 根据颈动脉粥样硬化症状多将其归于“眩晕”“头风”“中风”等病^[1]。中医认为“心主血脉”“心为君主之官”, 心有推动血液循环的作用。而动脉粥样硬化的发生主要是年老体虚或先天禀赋不足, 心主血脉功能失调, 血脉不充, 心脉失养。血脉瘀阻, 痰瘀互结, 心脉通行受阻等引起, 并且复又饮食失调、情志内伤、嗜烟喜酒等均可诱发或加重本病。本研究拟益气活血化痰法中药复方——益气活血化痰方 (黄芪 30g, 白术 15g, 丹参 15g, 桑椹子 9g, 生山楂 15g, 虎杖根 9g, 川芎 9g), 治法“益气、活血、化痰”切中 AS 主要中医病因病机, 并具有较好的临床和实验基础, 现报道如下。

1 研究对象

1.1 病例来源 本研究所选病例来源于 2020 年 1

月~2021 年 11 月上海市中医药大学附属岳阳中西医结合医院老年科门诊及住院患者, 共 60 例。

1.2 纳入标准 ①老年患者, 年龄 > 65 岁。②根据《中国高血压防治指南 2018 修订版》^[2], 颈动脉超声检测内膜-中膜厚度 (IMT) ≥ 0.9 mm 者为早期颈动脉粥样硬化征象 (IMT ≥ 1.3 mm 为颈动脉粥样硬化斑块形成), 即可诊断为颈动脉粥样硬化入选。入选后根据《中医病证诊断疗效标准》^[3] 中眩晕病篇气血亏虚证及痰浊上蒙证诊断标准、中国中西医结合研究会第二次全国活血化瘀学术会议于 1986 年制定的血瘀证诊断标准, 予中医辨病辨证筛选, 符合眩晕病——气血亏虚挟痰瘀证者入选。入选患者可伴随高血压、糖尿病等脑血管病危险因素。最终入选患者至少 60 例, 随机分为两组, 两组患者年龄、性别、合并症比较差别无统计学意义, 具有可比性。

1.2 排除标准 ①排除颈动脉硬化斑块巨大, 建议

^{*} 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-中医优势病种培育建设项目 (编号: [ZY (2018-2020) -ZYBZ-13])。第一作者: 刘思彤, 硕士生在读, 住院医师, 研究方向: 中医药治疗老年病, E-mail: yanjiushentg@126.com; [△] 通讯作者: 沈融, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中医药治疗老年病。

- [20] 党青华, 罗君, 王敏, 等. miR-1260b 经 MAPK/ERK 途径促进再生障碍性贫血小鼠骨髓造血功能恢复 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26 (12): 1816-1822.
- [21] 李峻, 陈劼, 刘月皎, 等. 再生障碍性贫血患者外周血单核细胞 microRNA 的差异表达及生物信息学分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35 (5): 661-666.

- [22] 陆浩, 夏明清, 王辉, 等. 当归补血汤联合左旋卡尼汀治疗肾性贫血的临床观察 [J]. 世界中医药, 2022, 17 (1): 108-111.

(收稿日期 2023-09-12)