论著·临床研究

黄芪及其复方中药治疗小儿 β 地中海贫血的前瞻性临床研究

卢焯明[1,2] 钱新华[1] 陈致雯[2] 张春红[2] 郭丽珊[1] 陈佳[1]

(1. 南方医科大学南方医院,广东 广州 510515; 2. 广州市中医医院,广东 广州 510130)

[摘 要] **目的** 评价黄芪及其复方中药颗粒治疗小儿 β 地中海贫血的疗效及安全性。**方法** 采用随机对照双盲的临床试验法,57 例入选患儿先按中间型及重型分层,再随机分入黄芪组、复方组(黄芪 + 党参 + 龟板)、安慰剂对照组,疗程 12 周,观察各组血液学指标及安全性指标。**结果** 经 12 周的治疗,中间型患儿复方组血红蛋白提升值为 1.21 ± 1.12 g/dL,黄芪组为 1.05 ± 0.80 g/dL,而对照组则下降了 0.28 ± 0.51 g/dL,3 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。疗程结束后复方组及黄芪组的 Hb 水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。黄芪及其复方治疗均显著提升了胎儿血红蛋白水平,一定程度上提升了红细胞总数、平均血红蛋白含量及网织红细胞。中间型患儿复方组总有效率为 64%,黄芪组为 62%,均显著高于对照组(9%;$P < 0.01$)。在重型患儿中也有类似以上效果,但逊于中间型患儿。服用药物对患儿白细胞总数、中性粒细胞总数、血小板总数及肝肾功能均无显著性影响。**结论** 黄芪及其复方治疗小儿 β 地中海贫血具有一定疗效且较安全。 [中国当代儿科杂志,2012,14(5):344 – 349]

[关 键 词] β 地中海贫血;黄芪;疗效;胎儿血红蛋白;儿童

[中图分类号] R556.6⁺1 [文献标识码] A [文章编号] 1008 – 8830(2012)05 – 0344 – 06

Prospective clinical study of radix astragali and its compound prescription for treatment of β-thalassemia in children

LU Zhuo-Ming, QIAN Xin-Hua, CHEN Zhi-Wen, ZHANG Chun-Hong, GUO Li-Shan, CHEN Jia. Southern Medical University Nanfang Hospital, Guangzhou 510515, *China* (*Qian X-H, Email: xinhua*49@*yahoo.com*)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of radix astragali and its compound prescription for treatment of β-thalassemia in children. **Methods** This study was a randomized, controlled, double-blind clinical trial. Fifty-seven children with β-thalassemia were randomly assigned to radix astragali, compound prescription (radix astragali + codonopsis pilosula + tortoise plastron) and placebo control groups after stratifying the patients according to disease type (intermedia and major). The parameters of hematology and safety were assessed after 12 weeks of treatment. **Results** After 12 weeks of treatment, the mean Hb elevation levels in children with β-thalassemia intermedia from the compound prescription and the radix astragali groups were 1.21 ± 1.12 and 1.05 ± 0.80 g/dL respectively compared with −(0.28 ± 0.51) g/dL in the placebo control group ($P < 0.01$). Mean Hb levels in the compound prescription and radix astragali groups were significantly higher than in the placebo control group ($P < 0.05$). Therapy with both radix astragali and its compound prescription increased fetal hemoglobin, red blood cell, mean corpuscular hemoglobin and reticulocyte levels in children with β-thalassemia intermedia. The total effective rates were 64% and 62% in children with β-thalassemia intermedia from the compound prescription and radix astragali groups respectively, which was significantly higher than in the placebo control group (9%; $P < 0.01$). Therapy with radix astragali or its compound prescription in children with β-thalassemia major had similar but less favourable effets than the same therapy in children with β-thalassemia intermedia. White blood cell, neutrophil, platelet and hepatic and renal functions were not adversely affected by the medicines. **Conclusions** Therapy with radix astragali or its compound prescription is effective and safe in children with β-thalassemia. [**Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(5):344 – 349**]

Key words: β-thalassemia; Radix astragali; Efficacy; Fetal hemoglobin; Child

[收稿日期]2011 – 12 – 13;[修回日期]2012 – 01 – 15
[基金项目]广东省中医药局科研课题(编号:2010285);广东省科学技术厅 – 广东省中医药科学院联合科研专项(编号:2011B032200002)。
[作者简介]卢焯明,男,博士研究生,主治医师。
[通信作者]钱新华,教授。

小儿 β 地中海贫血(简称 β 地贫)是我国南方高发的严重危害儿童健康的遗传性血液疾病。重型及部分中间型 β 地贫目前仍以输血配合除铁为主要治疗方法[1]。输血与除铁均是对症治疗,也有不少副作用,对于我国等发展中国家的患者更是沉重的经济负担[2]。多年研究发现某些药物可诱导 γ 珠蛋白基因的高表达,使 β 地贫患者重新合成胎儿血红蛋白(fetal hemoglobin,HbF),以代偿 β 珠蛋白合成缺陷所导致的贫血[3]。但各种诱导 γ 珠蛋白基因的化学药物如羟基脲、5-氮胞苷等均有免疫抑制等明显副作用[4]。中药副作用相对较小,本课题组在既往研究中发现了黄芪、龟板、党参等中药可激活红系细胞 γ 珠蛋白基因的表达[5-6],随后对黄芪也作了进一步深入的实验研究[7-10]。在此基础上,本研究对 β 地贫患儿进行了单味黄芪及复方中药治疗的随机对照前瞻性临床试验,以评价其临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2011 年 1 ~ 11 月在广州市中医医院及南方医科大学南方医院门诊就诊的 β 地贫患儿共 57 例。所有患儿的入选均得到监护人的知情同意。

纳入标准:(1)年龄 2 ~ 18 岁;(2)基因检查已确诊为 β 地贫患者,符合《血液病诊断及疗效标准》[11]中的重型或中间型 β 地贫标准;(3)重型患者近 4 周内,中间型患者近 12 周内未曾输血,未服用任何抗贫血药物;(4)纳入研究前的总血红蛋白(Hb)在 4.5 ~ 10 g/dL 之间。

排除标准:(1)有免疫缺陷、心、肝、肾、内分泌疾病及血液系统其他原发性疾病者;(2)过敏体质者;(3)有精神疾病者或者既往依从性差者。

57 例患儿平均年龄为 6.5 ± 3.6 岁,其中男 29 例,女 28 例,Hb 4.76 ~ 9.50 g/dL,平均 7.4 ± 0.9 g/dL。研究采用双盲法,入选患儿先按中间型及重型分层,再由第三方专人使用随机数字生成器随机分配进入复方组、黄芪组及对照组。研究完成后揭盲,入组结果如下:中间型 β 地贫患者 35 例,进入复方组 11 例、黄芪组 13 例、对照组 11 例;重型 β 地贫患者 22 例,进入复方组 7 例、黄芪组 8 例、对照组 7 例。中间型及重型各组患儿在纳入研究时的年龄、性别比及 Hb 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 *治疗方案* 中间型的复方组及黄芪组患儿均口服中药配方颗粒(广东一方制药有限公司生产)。其中黄芪颗粒每袋 1 g,党参颗粒每袋 3 g,龟板颗粒每袋 0.7 g,分别为中药饮片黄芪 10 g、党参 10 g、龟板 10 g 的水提取物。对照组患儿口服安慰剂,参照安慰剂制备规范以糊精制备,外观性状与中药颗粒相似。

用法用量如下:复方组口服黄芪颗粒、党参颗粒及龟板颗粒,其中 2 岁 ~ 患儿每日各 1 袋,6 岁 ~ 患儿每日各 2 袋,12 ~ 18 岁患儿每日各 3 袋。黄芪组口服黄芪颗粒,其中 2 岁 ~ 患儿每日 3 袋,6 岁 ~ 患儿每日 6 袋,12 ~ 18 岁患儿每日 9 袋。对照组口服安慰剂颗粒,其中 2 岁 ~ 患儿每日 3 袋,6 岁 ~ 患儿每日 6 袋,12 ~ 18 岁患儿每日 9 袋。均以温开水冲服,疗程为 12 周。各组的药物采用相同外包装,由第三方专人发药。

重型患儿在以上治疗基础上加用输血治疗:每隔 4 周输血一次,输血时间固定为疗程第 1 周的第 1 天,第 5 周的第 1 天,第 9 周的第 1 天及 12 周疗程结束后的第 1 天,输血量与纳入研究前的输血量一致;同时可使用患者平时所用的除铁药物。

1.2.2 *血液学指标* 治疗开始前及治疗满 4 周、8 周、12 周分别取患儿的手指末梢血采用全自动血细胞分析仪检测血常规,观察 Hb、红细胞总数(RBC)、红细胞平均体积(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)。治疗开始前及治疗满 12 周后分别抽取患儿静脉血计数外周血网织红细胞(Ret);以碱性血红蛋白电泳检测 HbF 比例;采用碱性血红蛋白电泳结合比色法检测 HbF 含量;采用比色法检测红细胞孵育渗透脆性(MDST)。

1.2.3 *疗效标准* 依据文献[11]定出以下疗效标准:(1)显效:治疗后 Hb 上升 ≥ 3 g/dL,同时伴有不同程度的 HbF 升高;(2)有效:治疗后 Hb 上升 ≥ 0.5 g/dL但 < 3 g/dL,同时伴有不同程度的 HbF 升高;(3)无效:治疗后 Hb 上升 < 0.5 g/dL。疗程结束后统计各组的显效、有效及无效人数,计算显效率及总有效率。

1.2.4 *安全性指标* 如前述检测血常规,观察白细胞总数(WBC)、中性粒细胞总数(NEU)、血小板总数(PLT);治疗开始前及 12 周疗程结束后分别抽取患儿静脉血,采用生化分析仪检测肝功能指标,包括血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清谷氨酸酰基转移酶(GGT),以及肾功能指标,包括血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Cr)。

1.3 统计学分析

以原始数据录入 SPSS 13.0 软件建立数据库并进行统计学处理，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，对各指标进行组间比较及治疗前后比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3.1 *组间差异比较* 各组的显效、有效及无效人数按等级资料采用秩和检验；各组的显效率、总有效率比较采用卡方检验；治疗前及疗程结束后各组的血液学指标、安全性指标等计量资料的组间比较采用单因素方差分析（如方差不齐采用 Welch 近似法）。

1.3.2 *治疗前后比较* 血常规各项指标在治疗前及治疗满 4 周、8 周、12 周之间的差异采用重复测量数据方差分析，满足球形假设时无需 ε 校正，不满足球形假设时用 ε 校正系数来校正（按 Greenhouse-Geisser 法）。Ret、HbF 比例、HbF 含量、MDST、肝肾功能指标在治疗前后的差异采用自身配对 t 检验。

2 结果

2.1 评价疗效的血常规指标

2.1.1 *各组治疗前后 Hb、RBC、MCV、MCH 的变化*

中间型及重型各组患儿的 Hb、RBC、MCV、MCH 在治疗前的组间差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

中间型患儿治疗前后 Hb 的变化见图 1。中间型复方组治疗后 8 周、12 周的 Hb 水平与治疗前比较有显著性上升（P 值分别为 0.011、0.005）。黄芪组治疗后 4 周、8 周、12 周 Hb 水平比治疗前也有显著性上升（P 值分别为 0.023、<0.001、0.001）。对照组治疗前后 Hb 水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。

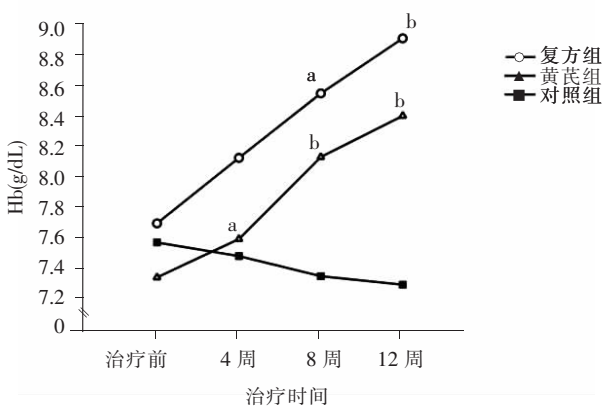

图 1 中间型患儿治疗前后 Hb 变化趋势 a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与同组治疗前比较，$P<0.01$。

与治疗前比较，重型复方组、黄芪组以及对照组治疗后 4 周、8 周及 12 周 Hb 水平差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

中间型患儿治疗前后 RBC 的变化见图 2。中间型患儿复方组治疗后 8 周、12 周 RBC 水平与治疗前比较显著上升（P 值分别为 0.033、0.028）。黄芪组治疗后 8 周、12 周的 RBC 水平与治疗前比较亦显著上升（P 值分别为 0.005、0.012）。对照组治疗前后 RBC 水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。

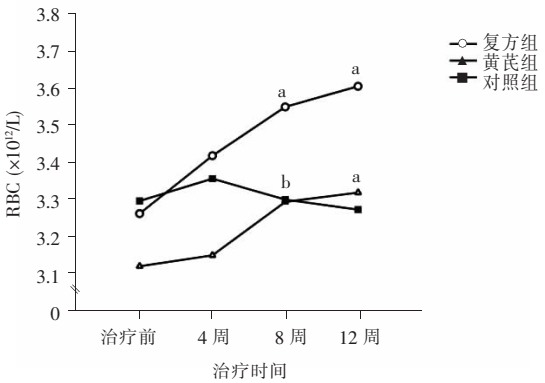

图 2 中间型患儿治疗前后 RBC 变化趋势 a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与同组治疗前比较，$P<0.01$。

重型复方组、黄芪组及对照组患儿 RBC 在治疗前后的变化差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

中间型、重型复方组、黄芪组及对照组间治疗前后的 MCV 水平差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

中间型患儿治疗前后 MCH 指标的变化见图 3。中间型黄芪组治疗后 8 周、12 周的 MCH 水平与治疗前比较显著性上升（P 值分别为 0.007、0.001）；而复方组及对照组 MCH 水平在治疗前后差异无统计学意义（$P>0.05$）。

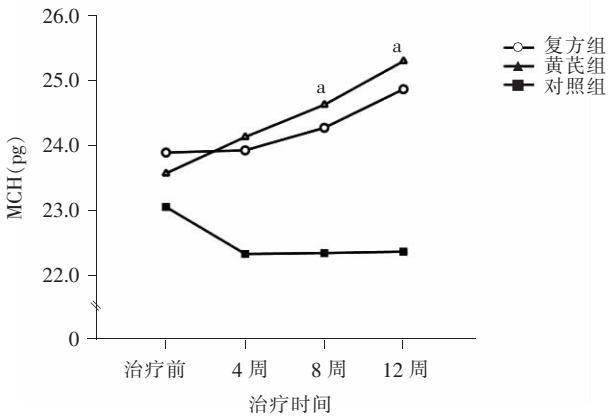

图 3 中间型患儿治疗前后 MCH 变化趋势 a：与同组治疗前比较，$P<0.01$。

重型复方组治疗 12 周的 MCH 水平较治疗前显著性上升(25.0 ± 2.9 pg vs 23.8 ± 2.9 pg,$P = 0.019$);而黄芪组及对照组 MCH 水平治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.1.2 各组疗程结束后血常规指标的比较 中间型各组患儿在疗程结束后的血常规指标见表 1。复方组、黄芪组 Hb 均显著高于对照组(分别 $P = 0.001$,$P = 0.017$);复方组 RBC 显著高于对照组($P = 0.020$),也显著高于黄芪组($P = 0.035$);3 组间 MCV 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);复方组、黄芪组 MCH 均显著高于对照组(P 值分别为 0.049、0.018)。另外,疗程结束后复方组、黄芪组 Hb 提升值均显著高于对照组($P < 0.01$)。

重型各组患儿在疗程结束后的血常规指标见表 2。复方组、黄芪组 Hb 均显著高于对照组(分别 $P = 0.024$,$P = 0.043$)。各组 RBC、MCV 及 MCH 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。此外,疗程结束后复方组 Hb 提升值显著高于对照组($P = 0.033$)。

2.2 Ret 及 MDST

中间型患儿治疗前后的 Ret 及 MDST 见表 3。3 组间治疗前及治疗后 Ret 以及 MDST 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。黄芪组治疗后 Ret 比治疗前显著性升高($P < 0.001$),复方组 MDST 治疗前后差异也有统计学意义($P = 0.042$),其余治疗前后的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 中间型患儿疗程结束后的血常规指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hb (g/dL)	RBC ($\times 10^{12}$/L)	MCV (fl)	MCH (pg)	Hb 提升值 (g/dL)
对照组	11	7.3 ± 1.1	3.27 ± 0.28	69.3 ± 5.7	22.4 ± 3.0	−(0.28 ± 0.51)
黄芪组	13	8.4 ± 1.1[a]	3.32 ± 0.24	71.0 ± 4.9	25.3 ± 2.5[a]	1.05 ± 0.83[b]
复方组	11	8.9 ± 1.1[b]	3.61 ± 0.42[a,c]	73.8 ± 7.7	24.9 ± 3.2[a]	1.21 ± 1.12[b]
F 值		6.561	3.607	1.483	3.495	10.209
P 值		0.004	0.039	0.242	0.042	< 0.001

a:与对照组比较,$P < 0.05$;b:与对照组比较,$P < 0.01$;c:与黄芪组比较,$P < 0.05$

表 2 重型患儿疗程结束后的血常规指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hb(g/dL)	RBC($\times 10^{12}$/L)	MCV(fl)	MCH(pg)	Hb 提升值(g/dL)
对照组	7	6.7 ± 1.1	2.84 ± 0.35	73.9 ± 6.8	23.6 ± 3.5	−(0.55 ± 0.66)
黄芪组	8	7.7 ± 1.2[a]	3.20 ± 0.64	73.9 ± 8.2	24.7 ± 3.9	0.71 ± 1.19
复方组	7	7.9 ± 0.5[a]	3.18 ± 0.27	70.6 ± 2.7	25.0 ± 2.9	0.46 ± 0.61[a]
F 值		3.554	1.384	0.637	0.311	4.174
P 值		0.049	0.275	0.540	0.736	0.031

a:与对照组比较,$P < 0.05$

表 3 中间型患儿 Ret 及 MDST ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Ret		MDST(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	11	0.023 ± 0.010	0.024 ± 0.008	57 ± 8	57 ± 10
黄芪组	13	0.019 ± 0.012	0.030 ± 0.010[b]	56 ± 12	57 ± 12
复方组	11	0.017 ± 0.008	0.023 ± 0.012	55 ± 14	61 ± 13[a]
F 值		0.912	2.043	0.146	0.389
P 值		0.412	0.146	0.865	0.681

a:与同组治疗前比较,$P < 0.05$;b:与同组治疗前比较,$P < 0.01$

表 4 重型患儿 Ret 及 MDST ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Ret		MDST(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7	0.017 ± 0.014	0.016 ± 0.014	64 ± 12	66 ± 10
黄芪组	8	0.016 ± 0.008	0.029 ± 0.023	68 ± 10	67 ± 11
复方组	7	0.022 ± 0.013	0.029 ± 0.021[a]	64 ± 12	64 ± 10
F 值		0.550	1.155	0.361	0.192
P 值		0.586	0.336	0.702	0.827

a:与同组治疗前比较,$P < 0.05$

重型患儿治疗前后的 Ret 及 MDST 见表 4。3 组间治疗前及治疗后 Ret 以及 MDST 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。复方组治疗后 Ret 较治疗前显著提高,差异有统计学意义($P = 0.019$),其余治疗前后的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 HbF 水平

中间型患儿治疗前后的 HbF 比例及含量见表 5。治疗前 HbF 比例及含量、治疗后 HbF 比例各组间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。复方组、黄芪组治疗后 HbF 含量均显著高于对照组(分别 $P = 0.036$、$P = 0.017$)。复方组、黄芪组治疗后 HbF 比例较治疗前显著增加(分别 $P = 0.016$,$P = 0.001$),两组 HbF 含量较治疗前也显著增加(分别 $P = 0.003$,$P = 0.001$);对照组 HbF 比例及含量在治

疗前后的差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 5　中间型患儿 HbF 比例及含量　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HbF 比例(%)		HbF 含量(g/dL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	11	55±17	54±17	4.3±1.4	4.0±1.4
黄芪组	13	60±16	68±17[c]	4.5±1.5	5.8±1.8[a,c]
复方组	11	54±21	63±23[b]	4.1±1.8	5.7±2.1[a,c]
F 值		0.385	1.664	0.154	3.680
P 值		0.683	0.205	0.858	0.036

a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与同组治疗前比较，$P<0.05$；c：与同组治疗前比较，$P<0.01$

重型患儿治疗前后的 HbF 比例及含量见表 6。3 组间治疗前及治疗后 HbF 比例及含量差异均无统计学意义($P>0.05$)。复方组、黄芪组治疗后 HbF 比例较治疗前显著性提高(分别 $P=0.014$、$P=0.015$)，两组 HbF 含量较治疗前也显著性提高(分别 $P=0.020$、$P=0.010$)；对照组 HbF 比例及含量治疗前后的差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 6　重型患儿 HbF 比例及含量　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HbF 比例(%)		HbF 含量(g/dL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7	18±11	19±13	1.4±0.9	1.3±0.8
黄芪组	8	22±12	29±13[a]	1.6±0.9	2.2±1.0[a]
复方组	7	20±7	23±7[a]	1.5±0.6	1.8±0.6[a]
F 值		0.273	1.388	0.156	2.501
P 值		0.764	0.274	0.856	0.109

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$

2.4　疗效判定

中间型患儿各组的疗效按显效、有效、无效的等级资料经秩和检验，结果显示 3 组间的差异有统计学意义($P=0.016$)。复方组总有效率为 64%，显著高于对照组的 9%($P=0.008$)，黄芪组(62%)也显著高于对照组($P=0.008$)，复方组与黄芪组间的差异无统计学意义($P=0.916$)。

重型患儿中，复方组、黄芪组总有效率分别为 43%、50%，均显著高于对照组(对照组无有效病例；均 $P<0.05$)；复方组与黄芪组组间总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5　安全性评估

中间型及重型各组患儿在治疗前后 WBC、NEU 及 PLT 的组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组治疗前后的差异也无统计学意义($P>0.05$)。

中间型及重型各组患儿在治疗前后肝肾功能指标在组间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组治疗前后的差异也无统计学意义($P>0.05$)。

3　讨论

目前全世界约有一亿人为地中海贫血杂合子基因携带者[1]。我国广东地区流行病学研究显示其 β 地贫基因携带率为 2.54%[12]，而对中心城市广州的大样本筛查发现儿童的 β 地贫发生率高达 11.26%，高于多数国内各地报道的发病率[13-14]。对地贫患儿如何进行长期有效而又副作用小的临床治疗，是当今医学的难题，也是重要的社会问题。

重型 β 地贫患儿存在慢性溶血性贫血及众多并发症，常于 5 岁前死于心衰或感染，或依靠输血维持生命[1]。部分中间型 β 地贫患儿也需要依赖规律或间断输血[15]。患者同时需要长期的铁螯合剂治疗以减轻机体铁沉积[16]。而无论是输血还是铁螯合剂治疗，对于我国及其他发展中国家的家庭均是沉重的经济负担，同时也存在传染病暴露、血管内皮损伤、疼痛等诸多副作用[1-2]。地贫的基因治疗目前离临床应用还有很长一段距离，而干细胞移植由于干细胞来源、移植风险、费用等因素也很难普及[17]。药物基因诱导是近年 β 地贫的研究热点，但各种诱导 γ 珠蛋白的化学药物均有各自明显的缺点，或是有免疫抑制、潜在致癌等突出的副作用，均严重限制了其临床应用[4, 18]。本课题组既往的体外实验发现中药龟板、黄芪、丹参、党参能使人类红系 K562 细胞的 γ 珠蛋白 mRNA 表达增加，HbF 提升，与丁酸盐比较中药对细胞生长无抑制，诱导维持时间也较长[5-6]。随后对黄芪的深入研究发现，其诱导 HbF 的主要有效成分在富含多糖的水溶部分[7]。而黄芪多糖有类似作用[8-10]。基于以上文献结果，本研究进行了单味黄芪以及由黄芪、党参、龟板组成的复方中药治疗小儿 β 地贫的前瞻性临床研究。

本研究结果显示，经黄芪及复方中药颗粒 12 周的治疗，中间型患儿的 Hb 水平能明显提升，复方组和黄芪组 Hb 提升值均显著优于对照组，疗程结束后两个治疗组 Hb 水平明显高于对照组。重型患儿的 12 周 Hb 水平及 Hb 提升值也有类似结果，但逊于中间型。以上结果提示，对于作为疗效评定主要指标的 Hb，黄芪及复方颗粒的效果显著优于安慰剂。另外中间型复方组及黄芪组 Hb 水平治疗后较治疗前显著增高，但对照组以及重型患儿 3 组 Hb 水平治疗前后比较差异均无统计学意义，重型患儿 Hb 提升值也低于中间型，提示中药颗粒对中间型效果可能优于重型。本研究重型患儿以中药加输血治疗后 Hb 的提高虽优于安慰剂加输血治疗，但尚未

达到 8 ~ 9 g/dL 以上可维持发育及提高生活质量的水平[4],可能与本研究固定输血间隔为 4 周有关,今后需根据具体情况灵活缩短输血间隔。

Hb 为 MCH 与 RBC 的乘积,故 Hb 的提升与两者均有关系。本研究结果显示,中间型患儿复方组、黄芪组 12 周 MCH 均显著高于对照组;而中间型黄芪组、重型复方组 MCH 的治疗前后差异也有统计学意义,提示黄芪及复方制剂治疗可提升 MCH。MCH 反映每个红细胞内的血红蛋白,成分可以是 HbA,也可以是被重新诱导合成的 HbF。进一步检测 HbF 水平,发现无论是中间型还是重型患儿,黄芪与复方组的 HbF 比例及 HbF 含量在治疗后均比治疗前有显著性提升,而中间型黄芪与复方组的治疗后 HbF 含量均显著高于对照组,提示单味黄芪或复方均能诱导患儿的 HbF 合成,是其提升 Hb 的重要机制之一。

本研究显示黄芪复方中药颗粒也能提升中间型患儿的 RBC 水平。RBC 的上升可能源于骨髓造血功能的提升,也可能源于外周血中红细胞破坏的减少。本研究结果也显示黄芪治疗能一定程度上提升患儿的 Ret 计数,提示黄芪治疗可能刺激了患儿的骨髓造血。

本研究显示无论是中间型还是重型患儿,复方组和黄芪组的总有效率均显著高于对照组,而且黄芪及其复方治疗对 WBC、NEU、PLT 及肝肾功能均无明显影响。对于本研究几乎所有指标中间型的效果均优于重型,重型患儿服用中药颗粒同时还需依赖输血,总体效果欠佳,可能由于重型自身基因缺陷较重,也可能与其长期输血有关。而大多数指标中黄芪组与复方组无显著性差异,提示大剂量的黄芪与常规剂量的黄芪、龟板、党参合用疗效相近,这有待今后更大的样本量证实。

一般认为中药大多存在多靶点、多环节的作用机制。本研究也证实黄芪及其复方提升 β 地贫患儿 Hb,与增加 HbF、提升 RBC 等均有关。至于中药对地贫并发症如肝脾肿大、心衰以及体内铁沉积水平的影响如何,是否存在改善贫血的其他机制等,需要更长期更多指标的研究来证实。与吴志奎等[19]及郑柳明等[20]研究中的益髓生血颗粒对比,本研究所用中药颗粒药味要少得多,安全性也更加可控。

目前研究的样本量偏少,今后拟继续扩大样本量以及开展多中心研究以得出更客观的结果。另外黄芪及其复方能否减少患儿输血频率,改善生存质量,减轻家庭经济负担等也需要今后长期观察追踪来证实。此外,对于这些初显成效的中药颗粒其最佳疗程、最佳用量、最佳效益经济比以及长期安全性等均需要后续研究探讨。总之,本研究表明黄芪及其复方中药颗粒治疗小儿 β 地贫具有一定疗效且较安全,值得今后进一步研究开发。

[参 考 文 献]

[1] Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia [J]. N Engl J Med, 2005, 353(11): 1135-1146.
[2] Weatherall DJ. Keynote address: the challenge of thalassemia for the developing countries[J]. Ann NY Acad Sci, 2005, 1054: 11-17.
[3] Thein SL, Menzel S, Lathrop M, Garner C. Control of fetal hemoglobin: new insights emerging from genomics and clinical implications[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(R2): R216-R223.
[4] Perrine SP. Fetal globin induction-can it cure beta thalassemia? [J]. Hematology, Am Soc Hematol Educ Program, 2005, 38-44.
[5] 郭志梅, 李海军, 钱新华. 龟板、黄芪、丹参和党参诱导 K562 细胞合成 γ 珠蛋白的实验研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16 (3): 520-524.
[6] 郭志梅, 李海军, 钱新华. 龟板、黄芪、丹参、党参上调 K562 细胞 Gγ-珠蛋白 mRNA 的表达[J]. 华西药学杂志, 2008, 23 (3): 260-262.
[7] 杨敏, 赵丹华, 钱新华. 黄芪不同提取物对 K562 细胞向红系分化的诱导作用研究[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(3): 293-295.
[8] 黄为民, 钱新华, 赵丹华, 阳勇. 黄芪多糖对 K562 细胞胎儿血红蛋白合成和细胞增殖的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(3):687-688.
[9] 黄为民, 钱新华, 赵丹华. 黄芪多糖诱导 K562 细胞 γ-珠蛋白基因表达[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(5): 939-942.
[10] Yang M, Qian XH, Zhao DH, Fu SZ. Effects of Astragalus polysaccharide on the erythroid lineage and microarray analysis in K562 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 127(2): 242-250.
[11] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 北京:科学出版社, 2007:29-30.
[12] Xu XM, Zhou YQ, Lou GX, Liao C, Zhou M, Chen PY, et al. The prevalence and spectrum of alpha and beta thalassaemia in Guangdong Province: implications for the future health burden and population screening[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(5): 517-522.
[13] 黄钰君, 区小冰, 张力, 余一平, 伍绍国. 广州地区儿童 β 地中海贫血的发生率及基因检测结果分析[J]. 临床血液学杂志,2006, 19(6):355-357.
[14] 黄钰君, 伍绍国, 区小冰, 张力, 余一平. 儿童地中海贫血的发生率及发病基因分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15 (6):28-31.
[15] Muncie HL Jr, Campbell J. Alpha and beta thalassemia[J]. Am Fam Physician, 2009, 80(4): 339-441.
[16] Vichinsky E. Oral iron chelators and the treatment of iron overload in pediatric patients with chronic anemia [J]. Pediatrics, 2008, 121(6): 1253-1256.
[17] Walters MC. Gene therapy and bone marrow transplantation for thalassemia: changing of the guard?[J]. Mol Ther, 2010, 18(9): 1577.
[18] Pace BS, Zein S. Understanding mechanisms of gamma-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological fetal hemoglobin induction[J]. Dev Dyn, 2006, 235(7): 1727-1737.
[19] 吴志奎, 张新华, 刘咏梅, 李 敏, 陈玉英, 吕鑫霞, 等. 益髓生血颗粒治疗 β-地中海贫血患者自身对照比较研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(3):9-11.
[20] 郑柳明, 张新华, 吴志奎, 王文权, 周天红, 韦昭华, 等. 益髓生血颗粒治疗重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血的疗效[J]. 实用儿科临床杂志,2009, 24(15):1167-1168.

(本文编辑:邓芳明)