

分类号：

单位代码：10441

密 级：

学 号：20147390



山东中医药大学

硕士学位论文

中文题目：补肾益髓方治疗慢性再障临床疗效观察及对T细胞亚群、TNF- α 调控作用的分析

英文题目：Clinical Observation on the treatment of Chronic Aplastic Anemia with Bushen Yisui prescription and the analysis of its effect on regulation scheme of T cell subsets and TNF- α

申请人姓名 王焱
入 学 年 月 2019年9月
学 科 专 业 中西医结合临床
指 导 教 师 徐瑞荣
学 位 类 型 中医硕士专业

2022年 6月 22日

原创性声明

本人郑重声明：所提交的学位论文，是在导师的指导下独立完成的，文中除注明引用的内容外，不包含任何其他已经发表的科研成果。对本文研究做出重要贡献者，均已在文中以明确方式表明。本声明的法律责任完全由自己承担。

论文作者签名  导师签名  日期 2022. 6. 22

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解山东中医药大学有关保留使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门机构送交论文的复印件和电子版，允许被查阅和借阅。本人授权山东中医药大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复印手段保存和汇编本学位论文。

(保密论文在解密后应遵守此规定)

论文作者签名  导师签名  日期 2022. 6. 22

提 要

目的：通过临床研究，观察慢性再生障碍性贫血患者以补肾益髓法为核心临床治疗后的中医证候、血象变化，确定临床疗效并对其安全性进行分析。并对膏方治疗对患者的 T 淋巴细胞亚群、TNF-阿尔法表达水平的调控作用进行分析。

方法：回顾性研究并依据纳排标准收集 37 例慢性再障患者，随机分为观察组和对照组。观察组给予环孢素软胶囊、司坦唑醇片和补肾益髓方治疗。对照组给予相同剂量的环孢素软胶囊和司坦唑醇片治疗，不予中医治疗。6 个月后观察疗效，并对患者的一般资料进行评估，血常规、中医症候评分情况及肝肾功能等安全性指标检测，对临床治疗结果进行分析裁定。同时收集患者的外周血，对 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及细胞因子 TNF- α 表达水平在治疗前后的变化进行检测。数据采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析，采用 $P < 0.05$ 为显著性差异，具有统计学意义。

结果：1. 补肾益髓方治疗慢性再障效果明显，临床有效率为 84.21%；2. 慢性再障患者治疗前后组内比较，中医证候积分明显下降，外周血三系水平均有提升；3. 观察组同对照组相比，观察组在中医证候改善，白细胞、血红蛋白水平提升方面优于对照组；4. 补肾益髓方在治疗慢性再障不良反应发生率与单纯西药治疗相比，无明显差异；5. 治疗后观察组、对照组的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均有升高，CD8⁺水平降低，治疗组效果优于对照组，差异有显著性 ($P < 0.05$)，有统计学意义。说明使用中医治疗后，起到了调节异常免疫的作用。6. 两组患者的治疗后 TNF- α 水平均有下降，观察组优于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明中医治疗起到了控制负向造血因子水平，改善造血功能的目的。

结论：补肾益髓方可改善慢性再生障碍性贫血患者的中医证候，提升外周血象，临床疗效明显。还可降低患者 TNF- α 表达水平，改善其造血功能。并对患者的异常免疫有调控作用。我们发现 T 细胞亚群的异常或间接参与了再障“肾虚髓枯”之发病机制，为以后的研究及治疗方向提供参考。

关键词：慢性再生障碍性贫血；中医膏方；T 淋巴细胞亚群；TNF- α

Clinical Observation on the treatment of Chronic Aplastic Anemia with Bushen Yisui prescription and the analysis of its effect on regulation scheme of T cell subsets and TNF- α

Speciality: Clinical integration of traditional Chinese and western medicine

Author: Wang Yan

Tutor: Xu Ruirong

Abstract

Objective: Through clinical research, to observe the change of TCM syndrome and Hemogram of the patient with chronic aplastic anemia, who are treated by Bushen Yisui prescription as the core clinical treatment, to determine the clinical efficacy and analyze its safety. This research also analyze ointment effect on regulation scheme of T cell subsets and TNF- α

Methods: A retrospective study was conducted and 37 patients with chronic aplastic anemia were randomly separated into observation group and control group. The observation group was given Cyclosporine capsule, Stanozolol Tablets and kidney tonifying cream. The observation group was given cyclosporine soft capsules, Stanozolol Tablets and Bushen Yisui prescription. The control group was treated with the same dose of Cyclosporine capsule and Stanozolol Tablets, without traditional Chinese medicine treatment. Evaluating the patients general data, which includes hemogram, TCM syndrome score, ECG, liver and kidney function and other safety indicators after 6 months of treatment, then to analyse and determining the Clinical treatment. Meanwhile, collecting the patients peripheral blood and testing the changes of expression level of T lymphocyte subsets CD4 +, CD8 +, CD4 + / CD8 + and cytokine TNF- α before and after treatment. The data were analyzed by spss 22.0 software. $P < 0.05$ was used as the significant difference, which was statistically significant.

Result: 1. Bushen Yisui prescription has a significant effect in the treatment of chronic aplastic anemia, and the clinical effective rate is 84.21% 2. Compared with the group before and after treatment, the score of TCM syndrome decreased significantly, and the level of hemogram increased. Compared with the control group, the observation group is better in the improvement of TCM syndromes and the level of leukocyte and hemoglobin. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between Bushen Yisui prescription and Western medicine. CD4 +, CD4 + / CD8 + in both two group increased, and the level of CD8 + decreased after the treatment; hence, the

effect of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). The result suggests that the use of Bushen Yisui prescription plays a role in regulating abnormal immunity. $TNF-\alpha$ in both groups decreased then the observation group was better than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The result suggests that Bushen Yisui prescription treatment achieves the goal of controlling the level of negative hematopoietic factors and improving hematopoietic function.

Conclusion: Bushen Yisui prescription can help the patients with chronic aplastic anemia and improve the TCM syndrome and hemogram. It has remarkable clinical effect. This prescription reduces the expression level of $TNF-\alpha$ and improve the hematopoietic function, adjust the abnormal immunity of patients. This study reckons that the unusual of T cell subsets may indirectly participated in the pathogenesis of aplastic anemia, and this untypical situation of T cell subsets offers a potential insight for future research and treatment.

Keywords: Chronic Aplastic Anemia; TCM plaster; T lymphocyte subsets; $TNF-\alpha$

目 录

引言.....	1
临床研究.....	3
一、研究资料与方法.....	3
1.研究对象.....	3
2.诊断标准.....	3
3.纳入标准.....	3
4.排除标准.....	4
5.终止或剔除标准.....	4
二、治疗方案.....	4
1.观察组.....	4
2.对照组.....	5
三、观察指标.....	5
1.外周血象.....	5
2.中医证候积分.....	5
3.安全性评估.....	5
四、疗效判定.....	5
1.中医证候疗效判定标准.....	5
2.西医疗效判定标准.....	5
五、实验室检测.....	6
1.实验试剂与仪器.....	6
2.实验方法.....	6
六、统计学方法.....	7
七、结果.....	7
1.患者一般资料评估.....	7
2.临床疗效比较.....	7
3.治疗前后血常规比较.....	8
4. T 淋巴细胞亚群表达变化的比较.....	9
5. TNF- α 变化情况的比较.....	9
6.安全性指标.....	11
7.剔除及脱落病例.....	11

讨论.....	13
一、中医与慢性再障.....	13
1.慢性再障的中医研究进展.....	13
2.中医治疗慢性再障之优势探讨.....	13
3.慢性再障为何从肾论治.....	14
4.膏方与慢性再障.....	15
5.补肾益髓方药分析.....	15
二、西医与慢性再障.....	16
1.AA 的认识与流行病学.....	16
2.T 细胞亚群在 CAA 发病、治疗中的意义.....	16
3. T 淋巴细胞亚群与“肾虚髓枯”.....	16
4.免疫损伤与 TNF- α 异常.....	17
三、结果分析.....	18
结语.....	19
参考文献.....	20
综述.....	24
附录.....	31
致谢.....	34

引言

再生障碍性贫血 (Aplastic Anemia, AA) 是一种由物理、化学、生物因素或不明原因引起的, 以骨髓造血功能衰竭为特点的血液学疾病, 临床以贫血、出血或感染为主要表现。重症患者起病急、发展迅速, 如不能得到及时有效的治疗, 病人常常会因为出血、感染等原因死亡^[1]。AA 年发病率在我国为 0.74/10 万人口, 可发生于各年龄组, 老年人发病率较高, 男、女发病率无明显差异^[2]。其发病机理与造血干细胞的数量降低, 干/祖细胞本身存在缺陷; 造血微环境缺陷, 骨髓成纤维细胞集落形成单位 (CFU-F) 和基质细胞所产生的集落刺激因子活性 (CSA) 降低; 及免疫功能的异常, T 淋巴细胞受到激活, 抑制自身以及异体移植供者祖细胞集落的形成有关, 即“土壤、种子、虫子学说”^[3]。近来有研究显示遗传因素在 AA 发病及进展中也可发挥作用, 如端粒酶基因突变、体细胞突变等。AA 按照病因分类, 有由于遗传异常导致的先天性再障, 如 Fanconi 贫血和先天性角化不良^[4], 约有 65% 的患者病因不明确, 称为特发性再障, 除此外则是由于明确的药物、射线、病毒、环境等因素起病的继发性再障患者。

AA 根据骨髓造血衰竭的程度, 以及疾病发生发展的临床表现, 可以分为急性再障 (亦称 SAA-I 型) 和慢性再障^[5], 雄激素与免疫抑制剂联合应用可明显提高疗效^[6]。但西药副作用较大, 长期应用对 AA 患者向克隆性疾病的演化有一定影响, SAA 患者有约 30% 存在 IST 无效的问题, 这部分患者的发病机制或许另有原因^[7-8]。近年来有研究发现 AA 的发病表现出一定的宿主遗传易感性^[9], 尤其是端粒长度变化、端粒酶相关基因突变与 AA 发病机制的关系已逐渐被研究者所重视^[10]。研究显示, 再障患者的 T 淋巴细胞活性、细胞数和其表型均较常人有差异, 部分患者还存在着 T 淋巴细胞的骨髓局部渗透或克隆增殖^[11]。Zoumbous 等^[12]认为, 再障患者的存在细胞毒 T 淋巴细胞反应, 这和患者的骨髓造血衰竭有直接关系。AA 患者外周血 T 细胞亚群中存在着 CD4⁺ 数量降低, CD8⁺ 细胞数量增高的特点, 且与患者的 WBC、HGB 指标呈相关性^[13], T 淋巴细胞亚群的变化, 也会引起造血负调控因子的表达增高, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 会由 AA 患者的优势性 CD4⁺Th1 克隆分泌, 其溶解自体 CD34⁺ 细胞并抑制集

落形成，导致人体造血功能受损。调节患者体内 T 淋巴细胞比例，降低 TNF- α 水平，改善异常免疫，是观测治疗方案对骨髓造血功能影响力的重要参考指标。

慢性再障（Chronic aplastic anemia, CAA）的临床表现为发病缓慢，出血和感染等都较轻，患者对疾病导致的不适有一定耐受能力。实验室检查可见骨髓增生减低，三系减少，非造血细胞比例大于 50%，可有散在骨髓增生灶。本病的治疗多以中医中药、雄激素、CsA 为主。我国自 20 世纪 50 年代起开始研究 AA 的中医及中西医结合治疗，治疗已从补益气血发展到补肾益髓为主。根据近 10 年的统计，中药为主、中西医结合治疗 AA 的有效率可达 80% 左右。CAA 之中医发病原因，在于先天禀赋虚弱，机体失于濡养，肾精亏虚，髓海失充，进而导致脏腑气血的损耗，日久不复，进而为病，传统医家将其命名为“虚劳”。导师根据中医相关理论，认为 CAA 发病之根本原因，在于肾虚，肾虚则肾精不足，先天根基不固；则命门火衰，精神不振；则髓海空虚，邪毒入髓，肾阳不足，无力推动其余脏腑生理功能运行，迁延脾胃，则中焦受气，化血受阻，终成虚损之疾。可以说，无论肾阴偏损，抑或肾阳虚衰的患者，其机体均见肾虚髓枯之象，“肾损”的概念贯穿了 CAA 患者的发病始末。CAA 的治疗，需以稳固先天之本，调补“肾”之亏虚为主。导师根据多年临床经验，以补肾益髓之方药，制为调补护身之膏方，治病求本，对于 CAA 患者的长期治疗，疗效尚佳，收获国家发明专利，故对此进行临床疗效观察。本研究旨在通过观察补肾益髓方配合西药治疗后 CAA 患者的临床表现、血象及 T 淋巴细胞亚群、TNF- α 表达水平的变化，探讨本膏方在治疗 CAA 中的理论基础和应用价值，为疾病的治疗提供优化思路。

临床研究

一、研究资料与方法

1. 研究对象

本研究观察病例全部来自 2019 年 10 月至 2021 年 10 月山东中医药大学附属医院血液科门诊及病房就诊的 CAA 患者，共 37 例，以简单随机方式分为观察组与对照组，观察组 19 例，其中男性 11 例，女性 8 例，对照组 18 例，男性 12 例，女性 6 例。

2. 诊断标准

2.1 西医诊断标准：依据张之南编著《血液病诊断及疗效标准(第 3 版)》^[14]

2.1.1 再生障碍性贫血(再障、AA)诊断标准：

- (1) 全血细胞减少，网织红细胞的绝对值减少，淋巴细胞相对增多。
- (2) 至少一个部位的骨髓增生减低甚至重度减低，骨髓小粒呈现非造血细胞团；
- (3) 能排除其他引起全血细胞减少的疾病，如 PNH、MDS、骨髓纤维化、急性造血功能停滞、急性白血病和恶性组织细胞增生症等。

2.1.2 根据以上标准确立慢性再障的诊断标准：

- (1) 临床表现：疾病进展缓慢，贫血、感染、发热、出血等症状相对较轻
- (2) 血象：血红蛋白下降速度较慢，网织红细胞、白细胞、中性粒细胞及血小板值常较急性再障为高。
- (3) 骨髓象：①3 系或 2 系减少，至少 1 个部位增生不良，淋巴系相对增多，巨核细胞明显减少；②骨髓小粒中非造血细胞及脂肪细胞增加。

2.2 中医证候诊断标准：

参照国家中医药管理局医政司《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[15]对 CAA 进行中医学疾病诊断。

- (1) 有慢性再障病史
- (2) 症状：多有乏力、头晕、面色苍白，爪甲不荣，心悸气短，脉细数或沉细无力。

3. 纳入标准

- (1) 符合慢性再生障碍性贫血的诊断标准。
- (2) 符合慢性再障中医证候。
- (3) 取得患者、家属同意，签署知情同意书。
- (4) 未参加其他临床研究。

(5) 发病后未经西医治疗。

4. 排除标准

- (1) 不符合入选标准者；
- (2) 临床资料不全者；
- (3) 严重不可控制的出血；
- (4) 严重不可控制的感染；
- (5) 怀孕、哺乳期妇女；
- (6) 主要器官功能衰竭，如心肺功能衰竭；
- (7) 同时合并有未治愈的第二种血液病或其他恶性疾病；
- (8) 精神病患者；
- (9) 重型再生障碍性贫血、先天性再生障碍性贫血患者。

5. 终止或剔除标准

- (1) 患者依从性差，无法按时服药或同时服用其他药物
- (2) 研究期间病情加重，需另行治疗
- (3) 经本研究方案治疗后出现严重不良反应者。

二、治疗方案

1. 观察组

1.1 西医治疗：临床予口服环孢素 A（新赛斯平）3-6mg / (kg. d) 联合司坦唑醇片（康力龙），2mg，TID P.O。

1.2 中医治疗：

以补肾益髓法为原则进行膏方组方。

主要药物组成：麦冬 150g 天冬 150g 甘草 60g 砂仁 30g 焦山楂 60g 炒麦芽 60g 炒谷芽 60g 连翘 100g 白芍 200g 炒山药 200g 熟地黄 200g 丹皮 100g 泽泻 100g 山萸肉 200g 肉桂 20g 附子 90g 茯神 100g 茯苓 200g 炒白术 150g 女贞子 150g 墨旱莲 150g 巴戟天 100g 菟丝子 200g 肉苁蓉 200g 骨碎补 200g 补骨脂 200g 鹿角霜 300g 阿胶 200g 鹿角胶 100g 龟板胶 100g

药物来源：本膏剂所需中药由山东中医药大学附属医院中药房提供，由山东中医药大学附属医院煎药室加工制成小袋，每袋约 20g。

服用方法:餐后一小时,使用温水融后送服或化服 1 袋,早晚各一次。每三个月 1 疗程,连续用药 2 疗程。嘱患者服药期间,忌辛辣、生冷、油腻食物。

1.3 支持治疗

治疗过程中如出现以下情况,应积极支持治疗:

(1) 输血治疗: Hb $<$ 60g/L, 或 Hb $<$ 75g 并有贫血症状的老年患者,应给予红细胞输注。

(2) 输血小板治疗: PLT $<$ 10 \times 10⁹/L 或 PLT $<$ 20 \times 10⁹/L 并有明显出血倾向或评估有出血风险时,给予血小板输注。

(3) 抗感染治疗: 如患者治疗过程中出现感染表现,需给予抗生素抗感染治疗。

2. 对照组:

给予相同剂量的西医治疗及必要的支持治疗,试验过程中不可服用其他中药治疗。

共观察 6 个月。

三、观察指标

1. 外周血象:

患者的外周血白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)情况分别于治疗的第 0 和第 6 个月进行记录,观察治疗前后变化情况。血常规采集应同患者末次血制品输注间隔至少 10 日。

2. 中医证候积分:

参照《中药新药临床研究指导原则》2002 年版(试行)^[16]评价标准制作量化表进行评价(具体见附录一),将主要症状:心悸、唇甲苍白、出血、盗汗、头晕等分四个等级,分别计 0, 2, 4, 6 分;次要症状:口干、低热、大便干、五心烦热同分四个等级,按 0, 1, 2, 3 计分。具体见附件。

3. 安全性评估:

患者基本生命体征、肝肾功能及不良反应等,每三月一复查。

四、疗效判定:

1. 中医证候疗效判定标准:

参照《中药新药临床研究指导原则》^[16]分为临床痊愈、显效、有效、无效。

(1) 临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失、证候积分减少 \geq 95%

(2) 显效: 中医临床症状、体征明显改善、证候积分减少 \geq 70%

(3) 有效: 中医临床症状、体征有所好转、证候积分减少 \geq 30%

(4) 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 证候积分减少 $<30\%$, 甚或病情加重。

有效率=临床痊愈+显效+有效

计算公式: 尼莫地平法: $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})\div\text{治疗前积分}]\times 100\%$

2 西医疗效判定标准

参考张之南等主编《血液病诊断及疗效标准》第三版。^[14]

基本治愈: 贫血症状消失, 男、女 Hb 水平分别达到 120g/L 与 110g/L, WBC 达 $4\times 10^9/L$, PLT 达 $100\times 10^9/L$, 且基本稳定。

缓解: 贫血、出血症状消失, 男、女 Hb 分别达到 120g/L 与 100g/L, WBC 达到 $3.5\times 10^9/L$, PLT 也存在一定程度增加, 病情稳定或呈好转状态。

明显进步: 贫血症状明显好转, 不依赖血制品输注, Hb 较疗前 1 个月内增长 30g/L 以上, 并维持 3 个月。

无效: 经充分治疗后, 症状、血象未达明显进步。

有效率=基本至于+缓解+明显进步

以上指标与实验室检测结果汇总于临床实验观察表中进行评价 (具体见附录二)

五、实验室检测

1. 实验试剂与仪器

CD4/CD8 单抗 (美国 BD 公司); Ficoll 淋巴细胞分离液 (德国 Merck 公司); 磷酸盐缓冲液 (PBS); TNF- α 炎性因子检测试剂盒 (武汉赛培科技生物有限公司) 低温冷冻离心机 (Jouan 公司); 流式细胞仪 (美国 BD 公司); 移液器 (德国 Eppendorf); 漩涡混匀仪 (湛江安度斯生物有限公司); 全自动生化分析仪 (南京贝登医疗股份有限公司); 微量震荡器 (杭州联科生物技术股份有限公司); 荧光显微镜 (赛默飞世尔科技公司)

2. 实验方法

2.1. T 细胞亚群的检测

- ①取患者空腹静脉血 2ml 于 EDTA 抗凝管中, 2h 内完成检测。
- ②用移液器分别移取 15u1 单抗 CD4/CD8 加入流式绝对计数管底部
- ③管内加入 50u1 抗凝全血, 漩涡混匀, 室温避光放置 20min
- ④每管加入 1*FACS 溶血素 1ml, 充分混匀, 室温避光放置 10min
- ⑤离心 300g, 5min, 弃去上清液

- ⑥每管加入 2mlPBS, 充分混匀
- ⑦离心 300g, 5min, 弃去上清液
- ⑧每管分别加入 0.5mlPBS, 充分混匀。
- ⑨上机检测 T 淋巴细胞亚群。

2.2. TNF- α 的检测

- ①抽取患者空腹静脉血 2ml 于 EDTA 抗凝管中, 1000g 离心 20min, -80°C 以下储存。
- ②样品恢复室温, 配置相关溶液。
- ③制备人 TNF- α 标准品及血浆样本标准曲线。
- ④微孔板每一孔加入 1 \times 检测缓冲液。
- ⑤复孔加入两倍倍比稀释的标准品。
- ⑥每孔加入稀释的检测抗体。
- ⑦室温孵育 2 小时, 洗涤 6 次。
- ⑧每孔加入稀释的过氧化物酶标记的链霉亲和素。
- ⑨室温孵育 45 分钟, 洗涤 6 次。
- ⑩每孔加入显色底物后避光, 室温孵育 15min, 加入终止液, 在 450nm 波长检测 OD 值。

六、统计学方法

用 SPSS22.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 观察组同对照组比较时, 对于符合正态分布的数据, 组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后的比较采用配对 t 检验; 不符合正态分布的数据, 组间比较采用两独立样本非参数检验, 治疗前后的比较采用两配对样本非参数检验, 以 $P < 0.05$ 说明具有统计学意义。

七、结果

1 患者一般资料评估

表 1 CAA 两组患者一般资料评估比较

项目	观察组	对照组	P
性别 (男/女)	11/8	12/6	0.302
年龄	41.36 \pm 19.90	40.33 \pm 17.35	0.632

注: 从上表可看出, CAA 患者两组一般资料 (性别、年龄) $P > 0.05$, 没有统计学差异。

2. 临床疗效比较

2.1 中医证候治疗前后比较

2.1.1 CAA 两组治疗前后中医证候积分比较

表 2 治疗前中医证候评分比较

分组	病例数	治疗前	治疗后	ΔP
观察组	19	20.36 ± 2.89	6.63 ± 1.06	< 0.01
对照组	18	18.88 ± 3.23	11.33 ± 2.35	< 0.01
$\circ P$		0.476	< 0.05	

注：治疗后各组内患者中医证候积分降低，差异具有统计学意义 ($P > 0.05$)，两组之间比较， $\circ P < 0.05$ ，具有统计学差异，观察组较对照组中医证候改善更优。

2.1.2 中医证候疗效比较

表 3. 中医证候疗效

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	19	2 (10.52%)	8 (42.10%)	9 (47.36%)	0 (0%)	100%
对照组	18	0 (0%)	6 (33.33%)	9 (50.00%)	3 (16.66%)	86.67%

注：观察组与对照组治疗后中医证候均有改善，两组之间的有效率有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组优于对照组。

2.2 西医疗效比较

表 4. 西医疗效比较

组别	例数	痊愈	缓解	进步	无效	总有效率
观察组	19	2 (10.52%)	7 (36.84%)	7 (36.84%)	3 (15.78%)	84.21%
对照组	18	1 (5.55%)	3 (16.66%)	7 (38.88%)	7 (38.88%)	61.11%

注：两组之间，经观察组服用补肾益髓膏方后，有效率为 84.21%， $P < 0.05$ ，有统计学意义，观察组结果优于对照组。

3. 治疗前后血常规比较

表 5 两组 CAA 患者外周血 WBC, HGB, PLT 值比较

组别	例数		WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)
观察组	19	治疗前	2.46 \pm 0.72	75.26 \pm 22.04	41.15 \pm 36.05
		治疗后	3.79 \pm 1.37 [#]	102.82 \pm 27.43 ^{**}	80.18 \pm 16.91 ^{*Δ}
对照组	18	治疗前	2.23 \pm 0.67	80.61 \pm 22.74	48.22 \pm 53.53
		治疗后	3.11 \pm 0.79 [*]	88.38 \pm 37.08 [*]	77.38 \pm 70.59 [*]

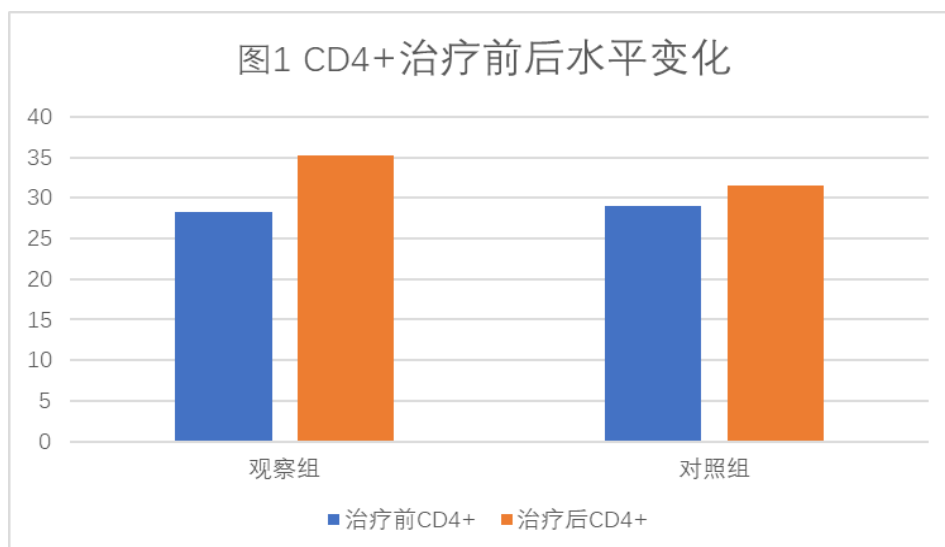
注：*同治疗前相比 $P < 0.05$ ，#同对照组相比 $P < 0.05$ ， Δ 同对照组相比 $P > 0.05$ 。

4. T 淋巴细胞亚群表达变化的比较

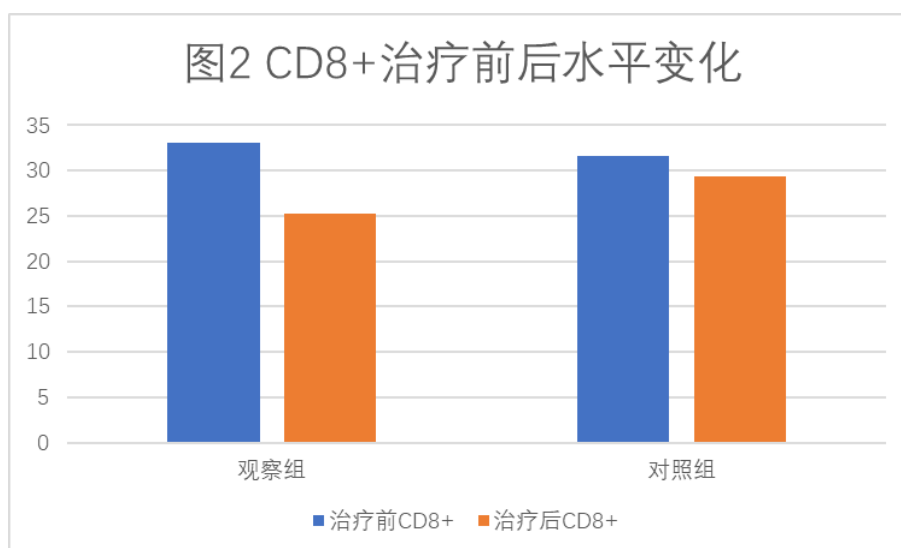
表 6 T 淋巴细胞亚群表达变化的比较

组别	例数		CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	19	治疗前	28.25 \pm 3.70	33.11 \pm 6.85	0.86 \pm 0.11
		治疗后	35.17 \pm 6.76	25.21 \pm 3.60	1.45 \pm 0.58
对照组	18	治疗前	29.03 \pm 3.14	31.68 \pm 5.86	0.93 \pm 0.15
		治疗后	31.57 \pm 4.74	29.41 \pm 2.54	1.08 \pm 0.15

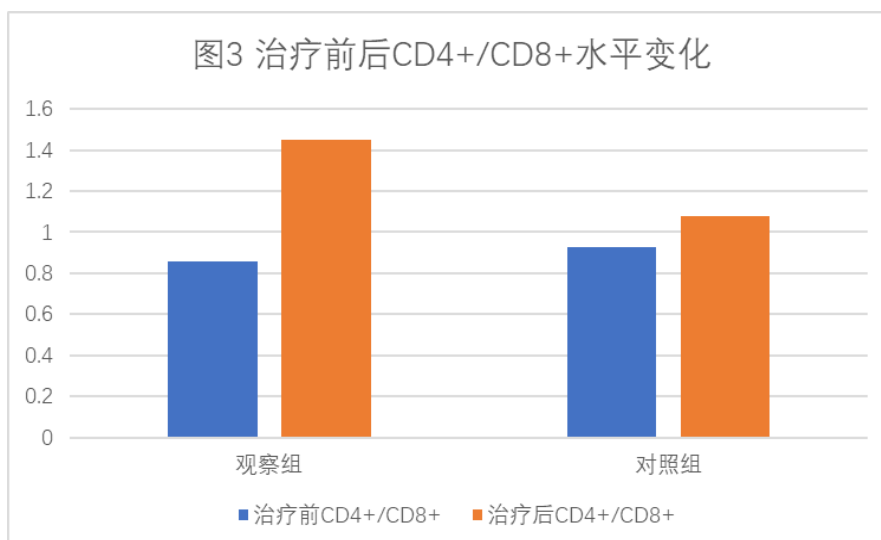
注：两组患者治疗前的 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较 $P>0.05$ ，有可比性。



注：观察组与对照组患者治疗前后 CD4⁺比较 $P>0.05$



注：观察组与对照组患者治疗前后 CD8⁺比较 $P>0.05$



注：观察组与对照组患者治疗前后 CD4⁺比较 $P>0.05$

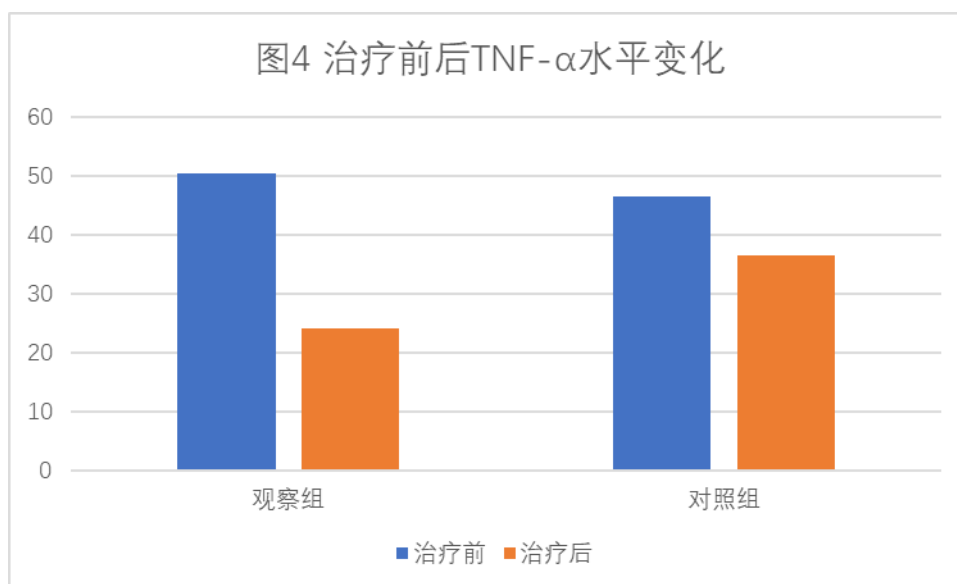
如上图、表中所示，经统计学分析表明：两组治疗前后 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的差异有显著性 ($P<0.05$)；对照组治疗前后 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的差异有显著性 ($P<0.05$)；治疗后两组间相比 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的差异有显著性 ($P<0.05$)。说明两组患者治疗后 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均有升高，且治疗组比对照组更明显，两组患者治疗后 CD8⁺ 降低，且治疗组比对照组降低更明显，说明膏方治疗对免疫调节有正向推动作用。

5. TNF- α 变化情况的比较

表 7 TNF- α 变化情况的比较 (pg/mL)

组别	例数	治疗前*	治疗后 Δ
治疗组	19	50.37 \pm 18.75	24.15 \pm 18.65
对照组	18	46.44 \pm 22.28	36.55 \pm 21.42
<i>P</i>		0.438	0.026

注：* $P>0.05$, $\Delta P<0.05$ ，且两组患者治疗前后 TNF- α 的差异有显著性 ($P<0.05$)



注：观察组与对照组患者治疗前后 TNF- α 差异有显著性 ($P < 0.05$) 治疗前组间对比 $P > 0.05$ ，没有显著差异，治疗后组间对比 $P < 0.05$ ，差异有显著性。

经统计学分析表明：两组治疗前后 TNF- α 的差异有显著性 ($P < 0.05$)，组内比较差异存在显著性，说明两组 TNF- α 水平均有下降，治疗组优于对照组，说明膏方治疗有着改善调节负向造血因子水平的作用。

6. 安全性指标

表 9 不良反应

组别	消化道反应	牙龈增生	肝肾功能异常	多毛症	不良反应率	<i>P</i>
观察组	1	0	1	0	10.52%	0.335
对照组	0	1	2	1	22.22%	

注：两组均出现不良反应， $P > 0.05$ ，无显著差异。

7. 剔除及脱落病例

本试验过程中所有患者未出现严重的不良反应，并且患者依从性良好，服药配合，未出现剔除及脱落病例。

讨 论

再生障碍性贫血是一类多种原因导致的骨髓衰竭性疾病,根据骨髓造血衰竭的程度和临床病程的发展情况,可以分为急性再障和慢性再障两类。其中慢性再障通常以贫血为首要表现,出血表现不严重,或可见发热、呼吸道感染等,总体相对容易控制。然而,若持续高热、感染导致骨髓衰竭加重,则可能导致疾病向重型或极重型方向发展^[1]

一、中医与慢性再障

1. 慢性再障的中医研究进展

再生障碍性贫血是一种现代医学的疾病名称,传统医学当中并无此病名,本病病变部位在于骨髓,损及肾、脾、肝,临床表现延及四肢百骸。对于病因的认识,主流意见可分为“因虚致病”和“因毒致虚”两派^[17],周郁鸿、孙伟正等^[18-19]认为本病是由虚而起,肾虚而阳不振,不可促进骨髓造血,日久则髓弱血竭,气随血消而亏虚。刘大同、李玉奇等^[20-21]则认为,外邪侵入人体,伏化热毒,毒客于骨,伤精毁髓,久则生血之源干涸,因此发病。虽观点有别,然深究本病之核心枢机,仍在于虚,虚损不复者,方才为病。其病机,则在于脾肾亏虚,邪客骨髓,髓海瘀阻,肝热化火。治疗方面当以扶正固本为原则,注重补肾、健脾,同时把握疾病在不同患者身上的不同表现,辨证论治,如梁冰^[22]认为本病有地域特色,对于北方患者加以活血、岭南调以祛湿中药,更有利于造血功能的恢复;刘峰^[23]认为如果单纯补益效果不佳且有血瘀表现,应活血化瘀;杨文华^[24]认为本病在治疗时应积极使用活血药物,取其去瘀生新之性,促进造血细胞生长。除内治法外,针药联合治疗也成为了治疗慢性再障的可选方案,王永杰、苏晓琳^[25-26]等发现以补肾为治疗大法,针灸、贴敷肾俞、太溪等穴位,可以使得患者三系水平有效提高。

2. 中医治疗慢性再障之优势探讨

不同于依赖移植或者免疫抑制治疗的急重型再障,慢性再障患者通常依赖长期服用西药环孢素联合雄性激素以控制疾病进展^[1]。鉴于其贫血表现往往不严重,患者对贫血耐受性也尚可,需要输血支持治疗的情况相对较少。故临床上,提高患者自身的身体素质,减少感染可能,改善造血功能,使其享受较高的生存质量,就成为了治疗慢性再障的着眼思路。研究显示,利用补肾益髓中药治疗 CAA,可以有效抑制骨髓 TNF-

α 、IFN- γ mRNA 表达, 上调 IL-3、干细胞因子 (SCF) 水平^[27], 提高患者的免疫力, 减少发热、感染的风险。同时, 中药联合环孢素、雄激素方案治疗的效果要优于单纯的西药治疗, 对长期服药引起的不良反应, 也有显著的抑制作用。^[28]

从用药安全性角度分析, 相对于使用输注红细胞等支持治疗, 利用温热补阳药如附子、肉桂等从改善患者造血功能角度着眼制定治疗方案, 不但避免了输血不良事件、输血反应的发生, 还可在血源短缺的当下, 提高血源资源的利用效率, 以挽救更多有需求的病人^[29]。面对发热、感染, 常见的西医解热镇痛药物往往都有潜在的造血系统危害, 而中药剂型灵活的优势则在此显现, 无论是便携而有清热解毒效果的羚羊角粉、安宫牛黄丸、颗粒制品, 又或是中药汤剂的真空包装, 都能在便携高效的基础上, 保障患者的血象安全。

3. 慢性再障为何从肾论治

传统中医学早在秦汉时期, 就有了“因虚致疾”这一概念的认识, 肾虚而髓枯是导致再障患者发病的根本原因。先秦医家们, 认为肾主封藏, 主蛰守位, 先天之精藏于肾中, 易亏而难成, 为填养一身之髓鞘, 给予人灵机智慧、生发活力、发育变化的物质基础; 同时, 肾“归精于肝而化清血”, 血之源头在于肾, 然肾之阴精受损, 生血功能将下降, 缺失了肾阳的温煦推动作用, 造血系统的功能同样将受损害。若肾精夺而不复, 肾气怠而不行, 一身气血化生乏源, 四肢百骸、五脏六腑濡养不及, 则成虚损之患。《灵枢·根结》言:“重不足则阴阳俱竭, 血气皆尽, 五脏空虚, 筋骨髓枯, 老者绝灭, 壮者不复矣。”^[30-31]亦有学者认为脾为气血化生之源, 为后天水谷精微运化之所, 为统血之脏, 脾气虚, 固摄失常, 可见痿废乏力, 血溢脉外, 为慢性再障发病之象也。诚如清代吴澄言:“内伤饮食劳倦, 则损从肌肉脾始”, 再障患者从脾论治再障, 不失为良法。然而对于慢性再障患者而言, 治脾不如治肾, 肾主精, 精生髓, 髓生血, 再障患者血虚而阴耗, 标证不显而根基不足, 治之当求其本。且再障脾虚者, 大抵水谷受纳有碍也, 询之或见水谷难消、大腑溏泻, 或精神萎靡、饮食不思, 探其根本, 皆为真火衰虚, 无可蒸蕴脾土而然, 严用和《济生方·五脏论》曰:“补脾不若补肾”, 如是而已^[32]。近现代中医学对于再障的辨治也经历了漫长的求索过程, 总体可分为三大阶段: 1. 上世纪 50 年代, 从健脾益气为基础进行治疗, 然临床收效不佳^[33]; 2. 60 年代起, 从肾论治慢性再障逐步取代健脾之法, 成为临床上的主流, 然这一理论仍存在学术上的争议; 3. 1989 年全国中西医血液病座谈会, 正式提出再障

中医分型以肾虚为主要原则，分为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚三型^[34]。至此，以“补肾法”为主流的治疗方法，终于成为了众多中医学者认同的慢性再障主流治疗方法。

4. 膏方与慢性再障

膏方，为中医丸、散、露、汤、膏、酒、锭、丹八大剂型之一，是以中药煎煮之浓缩液加蜜、糖或胶类制，《释文》曰：“用以润物曰膏”^[35]。膏方之剂，其优势在滋养调和，如秦伯未曾曰膏方为“营养五脏六腑枯燥虚弱”之剂也，流传膏剂 238 首，大半皆以补虚为纲。^[36]慢性再障患者本身病程迁延，进展缓慢，面对此病，不可心浮气躁，滥治妄攻，坏人根基^[37]。早在清代吴澄《不居集》中，就已指出，虚劳之病，“死于病者寡，死于药者众”，盖“内外不分，真假莫辨”之故也。且患者多长期服用环孢素、雄激素，存在潜在的肝、肾损害可能，以中药调之，若下力过猛，药毒加身，反有戕害。且再障之病，以肾虚髓枯为本，单以中药口服治疗，恐药力不够绵长，滋养之性稍有缺失，且草木无情，以之补益，于医理不合，叶桂曰：“声气不相应”，如此一斑。针对慢性再障的疾病特点，用膏方取滋补之性，掺以阿胶、鹿角胶、蜂蜜等有情之品，涵润髓脉，如细雨甘霖，沐之可得冲和之气，还可适当加入川芎、丹参等活血走行之品，补而不淤，疗疾与扶养并举。所谓天示武而龙雷不灭，地育材而真水自生，邪正之间，相合益彰，天人相应，其期无外阴阳平和而已。然膏剂黏腻，久服需调以山楂、麦芽等醒脾助运，避免水谷精微之物聚而生痰，贮于脏腑，反生他病。

5. 补肾益髓方方药分析

补肾益髓方中，以补骨脂、骨碎补、巴戟天、淫羊藿壮肾火而益肾阳，菟丝子补肾而固阴精，黄芪、茯苓、白术健脾益气，兼以固表止汗，当归、党参活血补血，通利经络，麦冬、天冬联用，养阴生津，女贞子、墨旱莲、山萸肉、龟板胶滋补肝肾，育阴平阳，肉苁蓉、鹿角霜、肉桂、附子、鹿角胶温肾助阳，引火归元，熟地黄滋阴补肾，填精益髓，丹皮清退虚火，佐制阳药温涩之性，泽泻、茯神、茯苓、炒白术、炒山药健脾益气，安神宁心，缓和阴药甘腻之弊。砂仁、焦山楂、炒麦芽、炒谷芽健胃消食，开阖中焦，助运后天之本，连翘散诸经瘀血结聚，白芍、阿胶养血调经。总体观之，以调补肾之阴阳为核心，益精生髓、缓和虚劳之症，扶助肾火，改善造血之功能^[38]。本方虽为阴阳双补，然助阳大于滋阴，是取景岳先生“有形之血不能速生”、“阴得阳生而泉源不竭”之法理也，以温阳之法改善患者因慢性再障而导致的乏力及脏器功能低下、生存水平降低的状况，可使患者重拾求治之信心，对于疾病治疗，大

有裨益。且膏滋之品，本为进补之剂，补治结合，长期服用，难免滋腻。体虚之人，本不受补，况虚损者中焦亦有牵连，脾胃运化不佳，故在控制滋阴填精之药味的基础上，使用“三泻”之法联合健脾、消食之药，促进健运，补而不滞。补肾益髓之法，由是而成。

二、西医与慢性再障

1. AA 的认识与流行病学

再生障碍性贫血作为一种骨髓衰竭性疾病，最早在 1888 年 Ehrlich 对一名 21 岁女性患者的尸检报告发现。其报告中指出患者“严重贫血，白细胞减少，发热，牙龈溃疡，尸体骨髓大部分为脂肪髓”。^[39]本病在亚洲国家的发病率较高于欧洲，我国 CAA 的年发病率约为 6.0×10^6 ，约为西方世界的 2-3 倍，且有上升趋势。中科院的统计调查指出，AA 占各类血液病的 12.6%，患者多为青年或老年人，无男女差异性^[40]。出血是再障患者最常见的症状，皮下紫癜、鼻衄、牙龈出血等表现几乎可见于大部分再障患者，少数患者可见口内血疱。CAA 因发病较轻，缺乏特征性的临床症状，故患者多由常规体检或他病复查时发现，因 ATG/ALG 联合 CSA 早期干预技术的成熟，CAA 患者多可缓解或治愈，仅有少数进展为急性再障（SAA-II），预后也有明显改善。

2. T 细胞亚群在 CAA 发病、治疗中的意义

T 淋巴细胞成熟于胸腺，主要发挥细胞免疫及免疫调节的功能。其中 CD4⁺细胞主要承担促进免疫细胞增殖分化的调控功能，CD8⁺细胞则正好相反，对骨髓造血细胞有着直接的抑制作用，研究显示 CD8⁺细胞还起着细胞毒 T 淋巴细胞的激活作用，此类细胞或与异常免疫直接相关。同其他大部分免疫缺陷病一样，CAA 患者也存在 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、Treg 细胞的缺陷及功能异常^[41]。其免疫学发病机制为 T 细胞的活化异常，IL-2、IFN- γ 、THF- α 等负向造血调控因子水平的异常表达，体液免疫的异常和细胞凋亡增加等^[42]。因此，临床上用 T 细胞亚群的表达情况来监测患者的细胞免疫功能状态，可以有效的判断药物的疗效及患者预后。

3. T 淋巴细胞亚群与“肾虚髓枯”

传统医学认为，肾者，藏精生髓，“伎巧出焉”，不但起着调动人体各类精细运动的进行完成，还和骨髓的造血功能密切相关，然其机理尚未完全探明。李庆阳等^[43]研究发现，老年患者存在 CD4⁺显著降低，CD8⁺显著升高的特点，且肾虚者表现较重。蔡莹等^[44]以温肾散寒之四神丸用于 T 细胞亚群异常的大鼠模型，发现其对 CD3⁺、CD4⁺、

CD8⁺水平的正向调节有良性推动作用。T 淋巴细胞起源于骨髓的多能干细胞，在细胞免疫中有着重要的作用，影响了人体内造血干细胞的寿命，对造血功能产生干预。中医学认为，骨髓造血的减少和人体的“肾虚”状态有关，而此二者都与 T 淋巴细胞亚群的异常呈相关性。CAA 是由于患者 T 淋巴细胞亚群异常，“肾虚”逐渐导致的“髓枯”，其或与 CD4⁺、CD8⁺细胞表达水平异常相关，一定程度上为现代医学判断患者“肾虚”状态提供了数据支持，也为中医药的临床应用提供了实验室指标的参考。

4. 免疫损伤与 TNF- α 异常

细胞因子是一类具有生物活性的小分子蛋白，有着非特异调节免疫应答和介导炎症反应，调节造血功能的作用，TNF- α 即为其中一种。TNF- α 是一种可溶性多肽，是具有强抗肿瘤活性的细胞因子，作为一种造血负向调控因子，在机体的生命活动、免疫调节中有着重要的作用^[45]。不同水平的 TNF- α 的分泌，对人体的造血功能调节表现也不同，低水平下的 TNF- α 可直接与白介素-3，GM-CSF 等造血因子协调，可促进造血祖细胞的增殖。然而在 AA 患者体内，T 细胞亚群发生变化，TNF- α 表达水平增高，高水平的 TNF- α 可溶解自体 CD34⁺细胞，抑制造血集落形成，阻断有丝分裂和增加凋亡以引起 HSC 的死亡^[46]。大量资料显示，TNF- α 在 AA 患者体内存在着分泌增多的现象，且其水平同患者的外周血血细胞数量成负相关。此外，TNF- α 的基因多态性发生改变，及某些人类白细胞抗原的改变，均有可能导致免疫介导性 HSCs/HPCs 损伤和/或无效造血^[47]。虽然目前对于 AA 患者体内 TNF- α 的异常增高机制尚不完全清楚，然有学者提出可能与 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞的比例倒置有关，CD4⁺数量的减低，活化 CD8⁺T 细胞数量增加所带来的机体免疫环境变化，可导致 TNF- α 的合成和释放大幅上调。检测 TNF- α 的表达水平变化，对于评估患者的治疗方案是否可以纠正免疫异常，改善异常造血功能，有着重要的指导意义。

5. TNF- α 水平与再生障碍性贫血

再生障碍性贫血作为一种血液系统疾病，其发病机制目前尚未明确，然临床普遍认为本病是一种机体骨髓造血系统及免疫系统损伤，造血机能受抑制而引起的疾病，AA 患者体内普遍存在着抑制机体造血干细胞的抗体。TNF- α 作为一种细胞因子，过量分泌会影响机体的正常免疫机能，还可参与众多病理反应发生发展的过程。过度表达的 TNF- α 不仅可以直接抑制造血细胞的增殖和分化，还可引发细胞内的凋亡途径，诱导造血细胞死亡，从而导致骨髓衰竭。^[47-48]同时，TNF- α 还可诱导造血干细胞的程

序性坏死, 研究显示, 当 TNF- α 途径完全失活后, 人体内造血干/祖细胞的死亡率可降低 30%-40%, 对人体的造血机能产生显著影响。AA 患者体内, 存在着 TNF- α 水平较常人明显升高的现象, 且其水平同外周血细胞水平负相关, 且大部分患者在进行过系统治疗后, TNF- α 的表达水平较治疗前有着明显的下降, 其水平同患者的疗效有正相关关系。故目前普遍认为, 检测 TNF- α 的表达水平, 对患者的病情严重程度有着预测价值。^[49]李敬东^[50]等研究表明, AA 患者经免疫抑制治疗后, 胞浆内的 TNF- α 表达可明显减少; 丁奇^[51]认为, 口服中药颗粒同样可通过下调患者的骨髓 TNF- α 表达情况来改善外周血象和缓解临床症状。然而值得注意的是, AA 患者的 TNF- α 指标变化未提示出对患者无进展生存期的影响, 其原因或为 AA 患者预后影响因素复杂, 无法通过单一检测进行判断, 具体原因尚需继续深入研究分析。^[52]

三、结果分析

本研究对 37 例患者治疗 6 个月后进行疗效评估, 评价补肾益髓法治疗慢性再障的疗效和不良反应。结果显示:

1. 治疗组有效率为 80%, 对照组有效率为 66.67%。单用环孢素+司坦唑醇片或与补肾益髓膏方联合使用均可有效改善慢性再生障碍性贫血患者外周血三系水平。然而, 膏方组在改善白细胞、血红蛋白水平方面要优于对照组 ($P < 0.05$), 血小板提升方面两组患者并无显著差异, 或与病例数较少, 周期较短有关。在副作用降低方面两组患者亦无显著差异。

2. 在改善中医症候方面, 膏方联合西药较纯西医治疗组效果更加明显。补肾益髓法治疗慢性再障切实存在临床疗效, 同时也反映了慢性再障当把握“肾虚”为纲论治。

3. T 细胞亚群变化: 在 6 个月的治疗后, 两组患者的 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺均有升高, 治疗组优于对照组, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 有统计学意义。治疗后两组患者的 CD8⁺水平降低, 治疗组效果同样优于对照组, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 有统计学意义, 说明使用膏方治疗后, 起到了调节异常免疫的作用。

4. TNF- α 水平变化: 治疗后两组患者的 TNF- α 水平均有下降, 治疗组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明膏方治疗起到了控制负向造血因子水平, 改善造血功能的目的。

然本研究存在样本数量限制, 且中医“肾虚”概念复杂, 需临床更进一步的分析研究, 才可得以确切证实其与机体造血、免疫功能的联系。

结 语

中西医结合治疗 CAA 已经收获多种显著的疗效成果。既往中医膏方多用于平人滋补与未病先防，或拘于名家传承之经验总结，临床上的研究相对较少。本研究将导师自拟之补肾益髓膏方联合西医治疗对 CAA 的疗效进行了系统观察与评价；并对患者的 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 以及 TNF- α 的水平进行了检测。现总结如下：

1. 补肾益髓法联合西药治疗与纯西药治疗均可提高 CAA 患者的外周血 WBC、HGB、PLT 水平，然膏方联合西药组在 WBC、HGB 水平方面优于西药组，PLT 提升方面两者无显著差异。

2. 在改善中医证候方面，补肾益髓法联合西药治疗较单纯西药治疗更有优势。

3. 相比于单纯西医治疗，补肾益髓法联合西医治疗在减少不良反应方面并不存在显著差异。

4. CAA 患者的 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平较常人低，CD8⁺ 水平较高，在进行补肾益髓方治疗后水平趋于正常，或与“肾虚髓枯”机制有关。

5. CAA 患者 TNF- α 的水平较正常人高，补肾益髓方可通过调节患者 TNF- α 水平发挥治疗作用。

本研究观察时间相对较短，样本相对较少，尚有诸多不足之处，需进一步改进完善。今后的研究中，需进一步扩大样本量，延长观察周期，多方协作研究。对膏方在 CAA 治疗方面可发掘的价值进行更深入的探讨。

参考文献

- [1]张之南,郝玉书,血液病学[M].北京:人民卫生出版社,2011:459-464.
- [2]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与治疗中国专家共识(2017年版),中华血液学杂志 2017, 38(1): 1-5.
- [3]刘海芸,刘婷婷.再生障碍性贫血发病机制研究进展[J].中国实验血液学杂志,2015,23(04):1216-1220.
- [4] Oppezzo Alessia, and Rosselli Filippo. Altered osteoclastogenesis in Fanconi Anemia: A role for the hematopoietic niche in the bone marrow failure of the syndrome?. Bone Reports 2020, 13: 38.
- [5] CAMITTA B M, RAPPEPORT J M, PARKMAN R, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic Anemia [J]. Blood, 1975, 45(3): 355-363.
- [6]邵宗鸿,郑以州,等.长效鞣丸酮合并 CsA 治疗慢性 AA[J].中华血液学杂志,1998;15:175-177.
- [7]Young NS, Calado RT, Scheinberg P Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood, 2006, 108:2509-2519.
- [8]Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, et al. Mutations of the human telomerase RNA gene(TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Blood, 2003, 102: 916-918.
- [9]赵馨,张凤奎.获得性再生障碍性贫血免疫发病机制研究进展.中华血液学杂志,2008, 29: 353-356.
- [10]Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia[J]. JAMA, 2010, 304:1358 - 1364.
- [11]董杰,靳玉凤,贾燕.T 细胞克隆谱在再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效预测中的研究进展[J].热带医学杂志,2020, 20(07):993-996.

- [12]Theodora Kakagianni,Nikolaos Giannakoulas,Georgia Chatzi,Marina Karakantza,Nicholas C. Zoumbos. Apoptosis Related Gene Expression in Marrow Cells from Aplastic Anemia Patients. [J]. Blood,2004,104(11):
- [13]赵亚军,孙兴卫.再生障碍性贫血患者 T 淋巴细胞亚群表达特点[J].热带医学杂志,2019,19(02):204-206.
- [14]张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准(第三版)[M].科学出版社,2007:20
- [15]国家中医药管理局医政司.22个专业95个病种中医诊疗方案[M].国家中医药管理局医政司2010:328-330.
- [16]郑筱萸.中药新药临床研究指南原则:试行[M].中国医药科技出版社,2002:178.
- [17]朱逸东,甘欣锦.再生障碍性贫血的中医治疗进展[J].湖北中医杂志,2020,42(07):60-63.
- [18]吴迪炯,周郁鸿.周郁鸿治疗慢性再生障碍性贫血经验[J].中医杂志,2013,54(04):338-340.
- [19]孙凤,蒋晓鸥.国家名老中医孙伟正教授关于再生障碍性贫血的诊疗经验[J].光明中医,2015,30(03):475-477.
- [20]徐亚文,滕瑛钰,刘奇峰,刘大同.刘大同教授从毒论治再生障碍性贫血[J].长春中医药大学学报,2016,32(03):481-482.
- [21]张会永.李玉奇治疗再生障碍性贫血经验[J].中医杂志,2013,54(12):998-999.
- [22]李琤,李达.梁冰教授因地制宜辨治慢性再生障碍性贫血经验[J].中华中医药杂志,2014,29(10):3122-3124.
- [23]唐旭东,刘锋.刘锋治疗急性再生障碍性贫血经验[J].山东中医药大学学报,2012,36(01):52-53.
- [24]王兴丽,杨文华.慢性再生障碍性贫血中医辨治思路[J].光明中医,2015,30(06):1301-1302.
- [25]王永杰,岳丽娜,管春静.中医综合疗法治疗血系虚劳(慢性再生障碍性贫血)的临床观察[J].中国医药指南,2014,12(33):271.
- [26]苏晓琳,夏芸芸,陈苏宁.从肾论治慢性再生障碍性贫血 57 例临床观察[J].实用药物与临床,2017,20(03):287-289.

- [27]徐瑞荣,王琰,安玉姬,于志峰,戴锡孟.补肾益髓法对慢性再生障碍性贫血 IL-3、SCF、IFN- γ 、TNF- α mRNA 表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2007(03):12-14.
- [28]王德好,谌海燕,丁晓庆.补肾法联合环孢素 A+雄激素治疗慢性再生障碍性贫血的 Meta 分析[J].世界中西医结合杂志,2021,16(02):238-244.
- [29]李倩倩.输血风险分析与防范对策[J].中国高新区,2018(07):262.
- [30]左祥宇,王爱迪,刘宝山.再生障碍性贫血病机分析[J].天津中医药大学学报,2017,36(04):248-250.
- [31]付秋月,王小平.“肾生血”及肾血虚证理论探讨[J].江苏中医药,2021,53(08):31-34.
- [32]浙江中医研究所文献组.重订严氏济生方[M].北京.人民卫生出版社,1982:10
- [33]吴迪炯,周郁鸿,沈一平.慢性再生障碍性贫血中医认识及优势进展[J].中华中医药学刊,2012,30(03):500-502.
- [34]徐瑞荣,焦宁,崔思远,陈冲,靖景艳,李伟伟,崔常磊.慢性再生障碍性贫血患者中医证型与相关因素分析研究[J].浙江中医药大学学报,2012,36(11):1177-1180.
- [35]苟福月,焦华琛,李运伦.膏方源流考[J].中医学报,2021,36(05):973-978.
- [36]胡冬裴.试论中医膏方之源流[J].上海中医药大学学报,2003(04):9-10.
- [37]王晓玲,李江涛,徐瑞荣.徐瑞荣治疗再生障碍性贫血经验[J].山东中医杂志,2008(07):492-493.
- [38]王琰,沈明月,徐瑞荣.徐瑞荣治疗慢性再生障碍性贫血中药配伍应用经验举隅[J].湖北中医杂志,2018,40(09):17-21.
- [39]Abkowitz JL,Powell JS,Nakamura JM,et al.Pure red cell aplasia response to therapy with anti-thymocyte globulin.America Journal of Hematology 1986;23;363-371
- [40]陈桂彬.再生障碍性贫血流行病学研究现状[J].中华血液学杂志,1999(04):52-53.
- [41]Young N S, Calado R T, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia[J]. Blood, 2006; 108(8):2509-2519
- [42]Maciejewski JP, Risitano A.Hematopoietic stem cells in aplastic

- a-nemia[J]. Arch Med Res, 2003, 34:520-527.
- [43] 李庆阳, 郑家铿. 老年肾虚与 T 细胞亚群关系 [J]. 福建中医学院学报, 2001(02):5-6.
- [44] 蔡莹, 蔺晓源, 邓娜. 超微四神丸对泄泻模型大鼠 T 细胞亚群的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(01):12-14.
- [45] 田秋生. 再生障碍性贫血患者血清 IL-2 和 TNF- α 水平的临床意义 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(09):42-43.
- [46] 费炳义. 免疫抑制治疗对再生障碍性贫血患者血清细胞因子的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(19):54-56.
- [47] 劳晓洁, 郑志军, 卢伟, 陈永峰. TNF- α 介导骨髓细胞死亡及其在再障发病中的作用 [J]. 台州学院学报, 2014, 36(06):59-63.
- [48] 封歌, 魏红, 张卓, 周晋. 再生障碍性贫血的发病机制研究 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(07):161-163+167.
- [49] 苏艾云, 杨秀珍, 张梅花, 狄正霞, 李庆. 免疫 T 细胞亚群、TNF- α 、IFN- γ 和 s Fas 与再生障碍性贫血患者病情严重程度及预后相关性分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(05):1459-1464.
- [50] 李敬东, 韩效林, 杨翠, 孙玲. 再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗前后外周血 VEGF、TNF- α 和 IFN- γ 表达变化及临床意义 [J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(01):14-17.
- [51] 丁奇. 骨髓生血颗粒对慢性再生障碍性贫血负性造血调控因子的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(18):59-61.
- [52] 苏艾云, 杨秀珍, 张梅花, 狄正霞, 李庆. 免疫 T 细胞亚群、TNF- α 、IFN- γ 和 s Fas 与再生障碍性贫血患者病情严重程度及预后相关性分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(05):1459-1464.

综述

慢性再障中医病名溯源及证治述要

再生障碍性贫血 (Aplastic Anemia, AA) 是一种因为物理、生物、化学或其他原因引起的骨髓造血功能的衰竭所引起的疾病。临床上以骨髓的造血细胞减少、增生减低, 外周血中全血细胞减少、网状纤维增多为特征的一类疾病。根据其发病缓急程度, 目前我国将再生障碍性贫血分为急性再生障碍性贫血 (Acute aplastic anemia) 和慢性再生障碍性贫血 (Chronic aplastic anemia), 慢性患者常常起病隐匿, 多因不明原因的乏力、发热、感染、出血就诊, 或在因其他疾病于医院就诊时查血液常规异常而发现。据统计, 本病在亚洲国家的发病人数较欧、美高出 2-3 倍数, 其中我国的 AA 发病率高达 $7.4/10^6$, 发病人数位居世界首位。^[1-2] 通过中医、中西医结合方案治疗本病, 临床效果尚佳。从古代文献及中医专家思想精粹出发, 对慢性再障的中医病名、致病因素、治法等进行系统的梳理总结, 有助于更全面的认识本病, 现分述如下:

1. 病名溯源

中医古籍中并无慢性再障的病名, 根据其贫血、乏力、发热等症状的描述, 中医医家多将其归类为“虚劳(损)、血证、髓劳”等范畴。^[3]

1.1 虚劳

虚劳之源流, 早可见于《内经》, 《素问·通评虚实论》提出“精气夺则虚”的观点, 为后来者进一步研究本病提供了基础。^[4] 《说文》则曰:“劳, 剧也。从力, 熒省。熒, 火燒门, 用力者劳。”即人体内精气阴阳夺而不复者为虚, 人身之内脏器官过用或动极为劳。虚、劳并见于人身, 其病乃成。汉代医家张仲景, 在《金匮要略》中首次将“虚劳”作为一单独病名提出, 认为本病是一系列因先天不足或过劳而伤, 引起脏腑精血亏损导致的慢性衰弱疾病的统称, 给“虚劳”划定了具体的疾病范围表现, 而不再是宽泛的五脏亏损之“证”^[5]。后至隋唐时期, 巢元方在《诸病源候论》中, 提出:“夫虚劳者, 五劳、六极、七伤是也。”广泛概括了虚劳病见于人体的各种不同表现, 还将许多慢性病的后期阶段都划归虚劳的范畴^[6]。后发展到了清代, 喻昌《医门法律·虚劳论》述:“虚劳之证……可见劳则必劳其精血也……怠惰嗜卧, 骨软足酸, 营行日迟, 卫行日疾, 营血为卫气所迫, 不能内收而脱出于外, 或吐或衄或

二阴之窍，血出几多，火热逆人，逼迫煎熬，漫无休止，营血有立尽而已，不死何待耶”。吴谦《医宗金鉴·杂病心法要诀》曰：“虚者，阴阳、气血、营卫、精神、骨髓、津液不足是也；损者，外而皮、脉、筋、骨，内而肺、心、脾、肝、肾消损也。成劳者，谓虚损日久，留连不愈”。均是前代医家对虚劳从病位、病势、病性到预后多方面进行的临床概括^[7]。汪缙功在《吴医汇讲·虚劳论》当中，更是详细的提出了饮食、情志、劳作等因素在虚劳起病的重要影响，而病因内伤、病机阴虚内热，“阴虚成病者，十有八九，阳虚成病者，百无一二”的特点及其见于肾、肺、脾之表现，更与现在的慢性再障有着相似的特点^[8]。吴澄《不居集》则进一步提出“先因劳而致虚，由虚而致怯，怯久而致损，故癆瘵自渐而深，虚、劳、怯三者可治，损与癆瘵则难治”提出了虚劳的疾病转归特点。^[9]

1.2 血证

血证者，又称“血病”“失血”，指的是血不循常道，从口鼻、二阴、皮肤迫出人体之外的一类疾病，根据其出血部位特点，包括鼻衄、齿衄、咳血、吐血、尿血、便血、紫斑等种类。^[10]我国对于失血的记载早可见于《内经》，然并无系统概述，仅以各类出血疾病分而论治。直至明代，虞抟在其著作《医学正传》中，首次对出血性疾病加以归纳，提出“血证”的病名。清末医家唐容川在虞氏的理论上进一步发扬，著《血证论》，对各类出血进行了汇总描述，并提出治血当“惟以止血为第一要法。血止之后，其离经而未吐出者，是为瘀血……故以消瘀为第二法；止吐消瘀之后，又恐血再潮动，则须用药安之，故以宁血为第三法……去血既多，阴无有不虚者矣……故又以补虚为收功之法，四者乃通治血证之大纲。”即止血，消瘀，宁血，补虚的基本原则。^[11]慢性再障患者，临床以出血为表现者多，故以古代医家血证治疗之法治之，收效甚可。

1.3 髓劳

髓劳之病名，首可见于《本草求真》“大伐脏腑骨髓淫火热邪，凡骨髓劳热，五心烦热，三消五痔，温疟泻痢恶毒等症，皆得以治。”周霭祥^[12]等认为，以虚劳命名再障，虽体现其病势特点，然病位并无直观体现，应改以“髓劳”称之，髓劳也成为了现代中医医家认可度较为广泛的再障中医病名。

2. 致病因素

2.1 本在脾肾之虚

慢性再障的发病，其根本原因在于机体的正气虚弱，无法阻挡邪毒内侵，而脾肾各为先、后天之本也，脾肾亏虚，气血盈润之源受遏，则为虚劳之病。阳国彬等^[13]指出，《诸病源候论·虚劳》曰：“夫虚劳伤于肾”，唐代王冰亦言“肾之精气，生养骨髓”，认为肾精的亏虚，会导致五脏失养，造成体质虚弱，引起本病发生。《张氏医通》言，“人之虚，非气即血，……而血之源头在乎肾，气之源头在乎脾。”^[14]即认为诸血之证，需从脾肾两脏辨治，方可有所成效。柯微君^[15]等同样指出，脾之化源气血的作用，能协调肾精对血的化生效果，脾虚不运，化赤效果差则血少；脾气弱羸，失于统摄而血妄行无度，即可出现各类出血性症状^[16]。

2.2 位在骨髓血脉

古代医家对“髓”的概念，早在《灵枢·经脉》篇中，就有记录，彼时认为：“人始生，先成精，精成而脑髓生，骨为干，脉为营，筋为刚，肉为墙，皮肤坚而毛发长，谷入于胃，脉道以通，血气乃行。”^[17]精盛髓充，身体盛壮是健康的根本，而再障的病位在骨髓，阴阳失调，髓不生血，脉道郁滞，气血紊乱，因而起病。《医述》曰：“骨蒸劳者，由于积热内附骨髓而名，其形羸瘦，泄利食少，肢体无力。”^[18]《诸病源候论·虚劳羸瘦候》曰：“虚劳之人，精髓萎竭，血气虚弱，不能充盛肌肤，此故羸瘦也。”^[19]由此可见，精亏而髓伤可致虚损之疾，自古以来早有见地。

2.3 邪在痰与瘀

痰饮、瘀血等，是再障的病产物，也是导致再障髓伤精损难复的原因。^[20]早在清代，虚劳大家吴澄就在其专著《不居集》中，提出虚劳外损的观点，吴子认为“伤于饮食、劳役、七情六欲，为内伤；伤于风、寒、暑、湿，为外感。”^[21]外在之邪，客于虚羸之体，虚实夹杂，疾病缠绵难愈。

2.4 久则郁情伤肝

慢性再障患者多病久，缠绵难愈，周身不适牵连情志，必传变于肝，致肝郁之证起。肝属木本，《河图》曰其五行列三，为天地人、万物生之数也^[22]。肝有恙者，上可横逆犯脾土，碍其水谷调运之能；下易阻滞肾水，扰其生髓化血之功。且肝为刚脏，其气机宣发的关键，肝失调达，则升降失序，出入无常，则血行妄乱，甚者溢肤而出^[23]。

总之，再障的发病，是多种因素杂合导致，并非某一种病因病机单独影响产生，现代医家在对慢性再障的治疗中，需攻补并用，针对性用药，往往可以取得疗效。

3. 治法方药

历代医家按中医“以偏纠偏”的特点，以“损其有余，补其不足”的治疗原则进行辨证论治。针对慢性再障疾病髓枯、肾虚、脾弱、痰阻、血瘀、毒聚的病机特点^[24]，总结个人经验，创立出多种独具特色的医法名方。

治虚劳内伤诸症之方，自古而有之，汉医圣仲景《伤寒》名方肾气丸^[25]，《金匱》之建中汤、薯蓣丸、炙甘草汤等，为疗诸脏腑虚劳不足之名方^[26-28]。宋代《太平惠民和剂局方》所载之菟丝子丸，治肾气虚损，五劳七伤的方法，时至今日，仍为慢性再障的辨治提供参考^[29]。金元四大家之一的李东垣，认为血虚发热者，不可误用清热之法，言：“其脉洪大而虚……脉虚血虚……此病得之于饥困劳役”，其所撰之当归补血汤，现研究证实对再障患者骨髓单个核细胞线粒体自噬有着正向调控作用^[30]。另一位名家张从正，则认为：“夫病患多日虚损无力，补之以无比山药丸则愈矣，”^[31]孙允贤《医方大成》，撰莲心散治虚劳大病后，心脾虚弱，盗汗遗精^[32]。明清时期，出现了一批吸收并总结前人经验的名医大家，相较于前人对医理百疾的关注，他们更加着眼于某一系统的疾病，更擅于汇总归纳，流传下了许多具有代表性的专著名方。清代唐容川在其著作《血证论》中，主张使用“止血、消瘀、宁血、补虚”四法治诸失血之症，认为“存得一分血，便保得一分命”，其书遍历前人治血诸方，“分别门类，眉目极清，即不知医者，临时查阅，无不了然”，尤以其中所载之清心饮，对再障患者的失眠不寐，心烦懊恼，有着尚佳的治疗作用^[33]。吴澄《不居集》在李杲补土派观点的基础上，认为虚损之疾，不仅在于内伤，亦有外感，独创中和理阴汤、畅郁汤等“理脾阴九方”治疗外感虚损，还从四时正气、邪气、疫气、风气、病人、医人等方面阐释虚损之因，与现代医学普遍公认再障由化学、射线、药物、病毒等外因致病，恰有不谋而合之妙^[34-35]。

4. 讨论

虽然慢性再障的病名及分型依据直到 1964 年才被提出，然在其疾病防治上，中医药有着悠久的历史，从《内经》到《血证论》、《不居集》，从张仲景、孙思邈到吴澄、唐容川等，历代医家的经验总结与传承让中医治疗慢性再障成为临床上不可或缺的一环。从秦汉到明清，中医学逐步形成了有别于西方的，自己的辨治理念，这两千年的传承，是后世效法研习的瑰宝。时至今日，仍有许多行之有效的治疗手法、药物、方剂在临床上继续发挥着自己的价值。历代医家因信息、地域、气候、文化等因素，对

再障的发病、发展、转归的认识有着一定的局限性，在科技飞速发展的当代，我们更需立足于前人之肩，批判继承，古为今用，发掘出适合当下面对的病人的，最合适的治疗方法。同时，在当前医疗环境下，再障等血液学疾病的治疗，难以脱离移植、免疫抑制、激素等现代医学手段，如何让中医药发挥配合的作用，更好的帮助病人缓解痛苦，治疗顽疾，是中医人必须承担的责任。

参考文献

- [1]张之南,郝玉书,血液病学[M].北京:人民卫生出版社,2011:459-464.
- [2]沈悌,赵永强.血液病诊断及疗效标准.4版[M].北京:科学出版社,2018:18-22.
- [3]王文儒,唐旭东.基于文献研究的再生障碍性贫血中医行业标准的现状与思考[J].中医杂志,2021,62(05):445-450.
- [3]朱千曠,于志峰.汪缙功虚劳学说对慢性再障治疗的启迪[J].辽宁中医杂志,2015,42(10):1855-1856.
- [4]姜德友,周雪明.虚劳病源流考[J].四川中医,2007(12):31-33.
- [5]孙凤,胡文慧,王金环.《金匱要略》脉学对再生障碍性贫血辨证论治的指导意义[J].时珍国医国药,2016,27(08):1940-1941.
- [6]夏洁楠,申晓伟,丁毅.《诸病源候论》虚劳病证论述分类源流浅析[C]//中华中医药学会第十六次医史文献分会学术年会暨新安医学论坛论文汇编.[出版者不详],2014:141-142.
- [7]吴迪炯,周郁鸿,沈一平.慢性再生障碍性贫血中医认识及优势进展[J].中华中医药学刊,2012,30(03):500-502.
- [8]刘守海,郭炳涛,连粉红,夏小军.夏小军教授治疗慢性再生障碍性贫血经验[J].甘肃中医药大学学报,2017,34(05):5-7.
- [9]雷梦南,周雪梅,王键,胡建鹏.吴澄《不居集》学术思想摘要[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(02):152-153+156.
- [10]姜德友,罗正凯.血证源流考[J].安徽中医学院学报,2008(05):1-4.
- [11]张开波,张璐鹏,李治兵,任宗浩,李鲜.唐容川论治血证特色经验探析[J].中国民间疗法,2022,30(01):16-18.
- [12]胡晓梅,胡乃平,刘锋.周霭祥诊治再生障碍性贫血的学术思想[J].中医杂志,2011,52(09):731-734.

- [13] 阳国彬, 刘玉芳. 慢性再生障碍性贫血的中医病因病机探讨[J]. 广西中医药, 2016, 39(03):48-49.
- [14] 丁盈戈, 刘明, 朱平生. 《张氏医通》辨治血证机理[J]. 河南中医, 2016, 36(05):778-780.
- [15] 刘晓翔, 高飞, 柯微君. 柯微君治疗慢性再生障碍性贫血经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(09):1201-1203+1332.
- [16] 唐洪屈, 刘娜, 刘勇, Shivraj Hariram Nile. 从脾肾论治熟地黄在慢性再生障碍性贫血治疗中的应用[J]. 陕西中医, 2020, 41(06):780-782.
- [17] 张紫嫣, 黄雅薇, 张新雪, 田晨, 王拥军, 赵宗江. 中医“肾髓系统”的初步构建[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(05):749-752.
- [18] 程杏轩. 医述[M]. 辽宁科学技术出版社, 2022. 35
- [19] 郑在根, 郑洪新. 肾主血的理论探讨[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11):3553-3554.
- [20] 莫国增, 沈一平, 叶宝东. 从“瘀”论治慢性再障初探[J]. 中国现代医生, 2019, 57(07):137-140.
- [21] 汪伟. 吴澄“外损致虚”理论探析[J]. 江西中医药, 2013, 44(09):3-4.
- [22] 周波, 吴世东, 曾启全, 等. 形与神俱现代科学研究(2)——立竿测影与阴阳五行定义、古经文五脏配五行、河图洛书[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(09):128-134.
- [23] 肖鹏, 袁健芳, 江劲波. 从“虚、瘀、郁”论治慢性再生障碍性贫血[J]. 山西中医, 2022, 38(02):1-3.
- [24] 中华中医药学会血液病分会. 中医治疗血液病名家学术观点撷菁[J]. 北京中医药:1-7, 2022.
- [25] 蔡文亮, 张前杏, 吴迪炯, 周郁鸿, 沈一平. 慢性再生障碍性贫血中医处方的化裁[J]. 黑龙江中医药, 2015, 44(01):72-74.
- [26] 刘迅, 周月, 彭岚玉, 邓奕辉. 薯蓣丸药理作用及临床应用研究概况[J/OL]. 中国中医药信息杂志:1-6[2022-03-12].
- [27] 杨丽燕, 李国政, 周山, 徐寅. 经典名方大建中汤的古今文献研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(06):213-222.
- [28] 张盈, 亓琼, 陈慧敏, 解进, 李智鹏, 张厂. 炙甘草汤方义刍议[J]. 中医文献杂

志, 2021, 39(06):8-10.

[29]周庆兵, 胡晓梅. 从方证相应探析周霭祥辨治再生障碍性贫血经验[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(06):1-2+8.

[30]陈维达, 徐龙晋, 张静, 崔兴, 陈泽涛. 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(01):14-18.

[31]朱飞叶, 谢冠群. 探讨张从正补法运用特色[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(09):3797-3799.

[32]孙允贤. 医方大成[M]. 中国中医药出版社, 2015: 44

[33]邢锦秀, 赵为. 清心饮治疗慢性再障贫血 18 例[J]. 四川中医, 1996(11):36.

[34]李慧, 付书璠, 孙宇洁, 郭锦晨, 黄辉. 基于《不居集》浅析吴澄理脾阴之法治疗外感虚损[J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(01):83-86.

[35]马西虎, 白玉盛. 清代医家治疗虚劳(类白血病相关病症)用药规律的研究[J]. 新疆中医药, 2012, 30(06):28-31.

附录

主要症状积分评价表

临床表现	评价标准	对应程度（评分）
头晕	无头晕 偶尔发生 经常发生 整日发生，不易缓解	无表现（0分） 轻度（2分） 中度（4分） 重度（6分）
乏力	精神及体力正常 精神不振，日常生活尚不影响 精神疲乏，日常生活勉强坚持 精神极度疲乏，需卧床休息	无表现（0分） 轻度（2分） 中度（4分） 重度（6分）
颜面爪甲苍白	颜面爪甲正常 颜面爪甲淡白 颜面爪甲淡白无华 颜面爪甲苍白	无表现（0分） 轻度（2分） 中度（4分） 重度（6分）
心悸气短	正常 偶尔发生 经常发生 反复发生，不易缓解	无表现（0分） 轻度（2分） 中度（4分） 重度（6分）

次要症状积分评价表

临床表现	评价标准	对应程度（评分）
手足心热	手足心无发热 晚间手足心微热 心烦，手足心灼热 灼热，不欲衣被	无表现（0分） 轻度（1分） 中度（2分） 重度（3分）
潮热盗汗	正常 头部汗出为主，偶尔出现 胸背潮湿，反复出现 周身潮湿如水洗，经常出现	无表现（0分） 轻度（1分） 中度（2分） 重度（3分）
口渴欲饮	正常 偶有感觉 可以忍受 不能忍受	无表现（0分） 轻度（1分） 中度（2分） 重度（3分）
腰膝酸软	正常 偶尔发生 经常发生 反复发生，不易缓解	无表现（0分） 轻度（1分） 中度（2分） 重度（3分）
形寒肢冷	正常 手足发冷 四肢发冷 周身发冷，得温不减	无表现（0分） 轻度（1分） 中度（2分） 重度（3分）
食少纳呆	饮食正常 食欲差，饭量减少 1/3~2/3 无失于，饭量减少 2/3 以上 厌食，食量甚少，或不食	无表现（0分） 轻度（1分） 中度（2分） 重度（3分）
便溏	无异常 日一次 日 2~3 次 日三次以上	无表现（0分） 轻度（1分） 中度（2分） 重度（3分）

临床实验观察表

姓名:	性别:	年龄:
民族:	住院号:	联系方式:
身份证号:	既往史:	个人史:
	<input type="checkbox"/> 卒中史 <input type="checkbox"/> 高血压病史 <input type="checkbox"/> 冠心病史 <input type="checkbox"/> 糖尿病史 <input type="checkbox"/> 高血脂病史	<input type="checkbox"/> 吸烟史 <input type="checkbox"/> 饮酒史
项目	治疗前	治疗后
体温 (°C)		
呼吸 (次/分)		
脉搏 (次/分)		
血压 (mmHg)		
临床观察指标	WBC	
	Hb	
	PLT	
	中医症候积分	
实验室指标	CD4 ⁺	
	CD8 ⁺	
	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	TNF- α	
安全性指标	AST	
	γ -GT	
	ALT	
	血肌酐	
	尿酸	
	尿素	

致 谢

行文至此，不觉已是最后几笔，八年的山东中医药大学学生生活，即将在此告一段落。遥想当年，初入校门，走过中兴湖的时候，还只是一个稚嫩的，刚经历完高考磨砺的懵懂学子。对于医学，对于中医，彼时只有小小的憧憬、期盼和面对未知的些许惶恐；而如今却马上走出校门，作为一名医务工作者，如《大医精诚》所言，“先发大慈恻隐之心，誓愿普救含灵之苦”。骄傲有之，然惶恐更甚。

亲师信道，为中华之美德，也是文化传承的纽带。在这里我首先想感谢我的导师，研究生的三年，他对我的教诲，鞭策，及对我能力的挖掘和肯定，激励了我的前进。导师严谨认真的治学态度，渊博的临床经验知识和对病人的负责与关切的品格，如灯塔一般指引了我日后的行医方向。

在这里我还要感谢山东省中医院的全体医务人员在三年里的指导和教诲，尤其是各位师兄师姐们，为我论文的撰写提出了许多宝贵的意见和建议。

还想感谢一下我的同门，在三年的规培时光里，为我提供的帮助与支持。

学海破浪挂云帆，欲穷千里莫知返。不问前程是何处，一片冰心在悬壶。