大黄䗪虫丸联合羟基脲治疗真性红细胞增多症*

焦思琚[1]，郭树霞[2]，焦河玲[3]

1. 新乡医学院，河南 新乡 453003；2. 河南中医药大学郑州市人民医院，河南 郑州 450000；
3. 河南中医药大学药学院，河南 郑州 450046

摘要：目的：观察大黄䗪虫丸治疗真性红细胞增多症（polycythemia vera，PV）的临床疗效，并分析其可能的作用机制。方法：40 例 PV 患者按照随机数字表法平均分为治疗组和对照组。对照组给予羟基脲（hydroxyurea，HU）；治疗组在对照组治疗基础上给予大黄䗪虫丸。两组疗程均为 60 d，治疗后比较两组患者临床疗效、中医证候积分、血常规、凝血功能以及血液流变学指标。结果：观察组有效率（90.0%）高于对照组（70.0%），差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，两组患者中医证候积分显著低于本组治疗前；观察组显著低于同期对照组（$P<0.05$）。治疗后，两组患者红细胞、血红蛋白、白细胞、血小板、红细胞比容、D－二聚体水平均显著低于本组治疗前（$P<0.05$）；观察组红细胞、血红蛋白、血小板、D－二聚体水平低于同期对照组（$P<0.05$）。治疗后，两组患者红细胞聚集指数、全血黏度低切、全血黏度高切均显著低于本组治疗前（$P<0.05$）；观察组以上指标低于同期对照组（$P<0.05$）。结论：大黄䗪虫丸联合羟基脲治疗 PV 疗效确切，能够显著降低患者中医证候积分，改善血细胞、凝血功能及血液流变学指标。

关键词：真性红细胞增多症；大黄䗪虫丸；羟基脲；血常规；凝血功能；血液流变学
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.02.072
中图分类号：R273.33　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)02－0442－05

Treatment of Polycythemia Vera with Dahuang Zhechong Pill Combined with Hydroxyurea

JIAO Siju[1]，GUO Shuxia[2]，JIAO Heling[3]

1. Xinxiang Medical College，Xinxiang Henan China 453003；2. The People's Hospital of Zhengzhou，Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450000；3. School of Pharmacy，Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Objective：To observe the clinical efficacy of Dahuang Zhechong Pill in treatment of polycythemia vera（PV）and to analyze its possible mechanism of action. Methods：Forty cases of PV were divided into treatment group and control group according to the randomized numerical table method. The control group was given hydroxyurea（HU）；the treatment group was given rhubarb polypharmacy pill based on the control group. The course of treatment for both groups was 60d，and the clinical efficacy，Chinese medicine syndrome points，blood routine，coagulation function and blood rheology indexes were compared between the two groups after treatment. Results：The effective rate of the observation group（90.0%）was higher than that of the control group（70.0%），and the difference was statistically significant（$P<0.05$）. After treatment，the TCM evidence points of the two groups of patients were significantly lower than those before treatment in this group；the observation group was significantly lower than the control group in the same period（$P<0.05$）. After treatment，the levels of erythrocyte，hemoglobin，leukocyte，platelet，erythrocyte specific volume，and D－dimer were significantly lower in both groups than before treatment in this group（$P<0.05$）；the levels of erythrocyte，hemoglobin，platelet，and D－dimer in the observation group were lower than those in the control group during the same period（$P<0.05$）. After treatment，the erythrocyte aggregation index，whole blood viscosity low cut and whole blood viscosity high cut of both groups were significantly lower than before treatment

* **基金项目**：河南省特色骨干学科中医学学科建设项目（STG－ZYX03－202130）

in this group ($P<0.05$); the above indexes of the observation group were lower than those of the control group in the same period ($P<0.05$). Conclusion: The efficacy of Dahuang Zhechong Pill combined with hydroxyurea in treatment of PV is precise, which can significantly reduce the TCM syndrome score of patients and improve the blood cells, coagulation function and blood rheology indexes.
Key words: polycythemia vera (PV); Dahuang Zhechong Pill; hydroxyurea; blood counts; coagulation function; blood rheology

真性红细胞增多症(polycythemia vera,PV)是骨髓以相对成熟的红系细胞增生为主的肿瘤性疾病,其发病机制尚未完全明确[1]。临床主要表现有全身皮肤黏膜紫绛,头晕、嗜睡,伴有血栓、出血、肝脾大等症状,晚期可进展为骨髓纤维化甚至转化为急性髓系白血病。血栓发生率约为 51.5%,病死率约为 4.06%[2]。PV 患者还常伴有包括 TET2、ASXL1 等表观遗传学突变,这些突变与 PV 疾病进展相关[3]。此外,炎症因子和造血微环境的改变,也可影响 PV 的发生和发展[4-5]。该病病程进展缓慢,但会严重影响患者的生活质量及生命安全[6]。本病属中医“癥瘕”“积聚”等范畴。本文采用大黄䗪虫丸联合羟基脲(hydroxyurea,HU)治疗 PV 取得显著疗效,现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2019 年 2 月至 2021 年 2 月在河南中医药大学郑州市人民医院就诊的 PV 患者 40 例。所有患者随机分为观察组、对照组各 20 例。观察组男 14 例,女 6 例;年龄(54.53 ± 12.32)岁。对照组男 12 例,女 8 例;年龄(50.21 ± 14.25)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2　病例纳入与排除标　病例纳入标准:(1)患者的临床症状以及实验室检测数据符合 PV 的确诊条件[7],采用以 HU 或 HU ＋中药为主的治疗方案;(2)明确知情并自愿签署同意书。病例排除标准:(1)其他原因导致的次生真性红细胞过多症和相对性红细胞增加症;(2)伴随严重的心、肺、肝、肾等器官功能衰竭,其他与骨髓增生相关的疾病;(3)同时存在中枢系统方面的疾病;(4)对目前使用的药物存在过敏反应;(5)妊娠、哺乳期妇女;(6)预计生存期≤6 个月。

1.3　治疗方法

1.3.1　对照组　给予 HU(北京赛科药业有限责任公司,国药准字 H11020100):最初使用剂量为每日 30 mg·kg^{-1},口服,1 周后调整为每日 5 ~ 20 mg·kg^{-1},必须连续用药并进行剂量调整,疗程为 3 个月。

1.3.2　治疗组　在对照组治疗基础上给予大黄䗪虫丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂,国药准字 Z11020002),口服,3 g·d^{-1},连续口服 3 个月。

1.3.3　辅助对症治疗　针对观察对象,根据其病情,在治疗过程中针对症状进行相应治疗。如出现严重的活动性出血,进行血小板输注或者使用其他止血药物;如果出现血栓情况,则采用抗凝、溶栓等治疗方法。

1.4　观察指标

1.4.1　一般基线指标　PV 预后分层、血常规、心电图、凝血功能、肝肾功能等。

1.4.2　疗效性指标　血常规(白细胞、红细胞、血小板、血红蛋白、红细胞比容)、中医证候积分、临床疗效。

1.4.3　安全性指标　肝功能、肾功能、凝血四项、二便常规、心电图等。

1.4.4　中医证候积分　症状主要表现为身体虚弱、头晕眼花、容易嗜睡、皮肤呈现青紫色、脾脏肿大、肝脏肿大。根据症状的不同程度进行评分,严重情况为 6 分,中度情况为 4 分,轻微情况为 2 分;次要症状不仅包括视力模糊和阵发性潮热出汗,同时也包括皮肤出现紫癜、四肢出现麻木和感觉异常等,按照严重程度分别计算为 3 分、2 分和 1 分。

1.5　临床疗效判定标准　痊愈:患者的症状和体征显著改善,积分减少≥95%;显效:治疗后,临床症状和体征有所好转,70% ≤积分减少 <95%;有效:症状和体征改善,30% ≤积分减少 <70%;无效:症状和体征未见好转或进一步恶化,积分减少 <30%[8]。

有效率 =(痊愈 + 显效 + 有效)/n × 100%

1.6　统计学方法　采用 SPSS 26.0 统计学软件,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检

验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者临床疗效比较　观察组有效率(90.0%)高于对照组(70.0%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1　两组患者临床疗效比较　例(%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	有效率
对照组	20	4(20)	10(50)	4(20)	2(10)	(70.0)
观察组	20	6(30)	12(60)	1(5)	1(5)	(90.0)*

注:与对照组比较,$*P<0.05$。

2.2　两组患者治疗前后中医证候积分比较　治疗后,两组患者中医证候积分显著低于本组治疗前($P<0.05$);观察组显著低于同期对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2　两组患者治疗前后中医证候积分比较　($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	20	21.07±5.90	14.16±3.45*△
观察组	20	21.43±5.77	7.64±2.58*

注:与本组治疗前比较,$*P<0.05$,与同期对照组比较,$\triangle P<0.05$。

2.3　两组患者治疗前后血细胞及凝血功能指标比较　治疗后,两组患者红细胞、血红蛋白、白细胞、血小板、红细胞比容、D-二聚体水平均显著低于本组治疗前($P<0.05$);观察组红细胞、血红蛋白、血小板、D-二聚体水平低于同期对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3　两组患者治疗前后血细胞及凝血功能比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	红细胞/10^{12} L^{-1}	血红蛋白(ρ/g·L^{-1})	白细胞/10^{9} L^{-1}	血小板/10^{9} L^{-1}	红细胞比容/%	D-二聚体(ρ/mg·L^{-1})
对照组	20	治疗前	6.07±1.53	178.13±22.83	14.74±4.11	411.76±77.29	56.84±6.78	2.45±1.11
	20	治疗后	5.34±1.90*	154.27±24.75*	12.37±5.62*	383.33±72.14*	47.80±9.17*	0.58±0.45*
观察组	20	治疗前	6.43±1.71	182.64±21.76	14.43±5.77	398.77±71.72	62.46±7.71	2.53±1.51
	20	治疗后	4.16±1.53*△	138.87±12.64*△	9.76±5.23*△	296.65±77.82*△	41.44±7.38*	0.39±0.38*△

注:与本组治疗前比较,$*P<0.05$;与同期对照组比较,$\triangle P<0.05$。

2.4　两组患者治疗前后血液流变学指标比较　治疗后,两组患者红细胞聚集指数、全血黏度低切、全血黏度高切均显著低于本组治疗前($P<0.05$);观察组以上指标低于同期对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4　两组间患者治疗前后血液流变学指标比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	红细胞聚集指数	血浆黏度/mPa·s^{-1}	全血黏度低切/mPa·s^{-1}	全血黏度高切/mPa·s^{-1}
对照组	20	治疗前	3.37±1.13	1.43±0.13	16.74±5.11	7.76±2.29
	20	治疗后	3.09±1.40*	1.27±0.15*	15.37±4.62*	6.59±2.45*
观察组	20	治疗前	3.43±1.01	1.64±0.16	16.43±5.27	7.47±2.62
	20	治疗后	2.16±1.53*△	1.07±0.14*△	13.16±3.83*△	5.65±1.81*△

注:与本组治疗前比较,$*P<0.05$;与同期对照组比较,$\triangle P<0.05$。

3　讨论

PV 属于 Ph 染色体阴性的慢性骨髓增生疾病,大多数原发性红细胞增多症患者携带 *JAK2-617F* 基因的突变[9-10]。我国的 PV 患者中 *JAK2-V617F* 基因突变频率为 85.0%~94.4%[11]。研究显示,PV 患者的 *JAK2* 基因 *V617F* 突变可使 JAK2 蛋白异常活化,进而促进 JAK2 下游 STAT 磷酸化,造成 JAK/STAT 信号通路持续活化,最终导致红细胞增殖失控[12]。增加的红细胞数量导致血细胞比容和血液黏度升高,血液流动缓慢,从而导致血管内皮损害。血小板和白细胞数量的增加会引发促凝物质的释放,导致黏附分子等活性增强,进而激活凝血通路,进而血液出现高凝状态[13]。此外,PV 中的炎症因子还可直接刺激血管内皮细胞,导致血管内皮细胞受损,使血管通透性增加,造成局部渗出、增生及内皮下胶原暴露,促使血小板活化、聚集、黏附,最终形成血栓[14]。血栓是 PV 最常见并发症,高红细胞比容导致血液黏度增加,细胞黏附分子在该过程中发挥了重要作用[15]。

目前，临床治疗 PV 的常用方法包括静脉放血、红细胞单采术、化学治疗、干扰素 - α、靶向治疗[16-17]，可避免血栓栓塞。尽管这些方法有一定效果，但也可引发肝肾损害、骨髓功能受抑等不良反应。并且本病治疗周期长，一些不良反应显著降低了患者的生活质量。第一个靶向药 JAKl/JAK2 抑制剂 ruxolitinib 的问世，使该病的生物学治疗取得了较大进展，但仅对部分患者有效，其常见不良反应为 3—4 级贫血及中性粒细胞、血小板减少[18]。

中医认为，真性贫血增加症状常出现眩晕、目赤心悸、皮肤泛红，口腔、唇部、指甲床呈紫红色或出现淤点，腹部可能出现积聚包块，舌头呈现紫红色、舌苔厚且呈黄色等。本病属“血瘀证”“癥瘕”“肝经瘀热”等范畴，治疗则以活血化瘀、疏肝理气为主[19]。中医辨证施治对本病的治疗效果显著[20-21]。大黄䗪虫丸出自《金匮要略》，由熟大黄、土鳖虫、水蛭、虻虫、蛴螬（炒）45 g 干漆、桃仁、苦杏仁、黄芩、地黄、白芍、甘草等按一定剂量混合制成的处方药。方中大黄凉血清热，起破积聚、推陈致新之功；䗪虫（土鳖虫）攻下积血，有破瘀血、消肿块、通经脉之功，合大黄通达三焦以逐干血，共为君药。桃仁、干漆、水蛭、虻虫、蛴螬活血通络，消散积聚，攻逐瘀血；黄芩配大黄，清上泻下，共逐瘀热；桃仁配杏仁降肺气，开大肠，与活血攻下药相配有利于祛瘀血；而地黄、甘草、白芍滋阴补肾，养血濡脉，和中缓急；黄芩、杏仁清宣肺气而解郁热；用酒送服，以行药势。诸药合用，共奏祛瘀血、清瘀热、滋阴血、润燥结之功。现代药理学研究发现，本方具有调节免疫[22]、抗肿瘤[23]、改善外周血环境[24]、保护内皮细胞功能、预防血栓形成[25]等作用。本方对血瘀所致的肿块、盆腔肿块、腹部肿块、指甲错皮、面色晦暗、潮热等症状均有显著疗效[26]。

本研究发现，大黄䗪虫丸西医治疗 PV 患者疗效显著，可明显改善临床症状，显著降低血液黏度，从而有效预防与该病相关的并发症，如血凝块等的发生。在治疗过程中未出现感染、肝肾功能损害、血栓、出血等不良反应，说明大黄䗪虫丸联合 HU 的安全性更好。

综上，大黄䗪虫丸联合羟基脲治疗 PV 疗效确切，能够显著降低患者中医证候积分，改善血细胞、凝血功能及血液流变学指标。

参考文献：

[1]TUN P W W，BUKA R J，GRAHAM J，et al. Heterozygous，germline JAK2 E846D substitution as the cause of familial erythrocytosis[J]. Br J Haematol，2022，198(5)：923 - 926.

[2]TENG G S，ZHOU Y，ZHANG Y H，et al. Thrombosis in patients with post - polycythemia vera myelofibrosis：incidence and risk factors[J]. Thromb Res，2022，212：38 - 43.

[3]康虹阳，刘洁，陈哲，等. 真性红细胞增多症患者外周血 JAK/STAT 信号通路中关键因子表达意义[J]. 分子诊断与治疗杂志，2022，14(5)：861 - 865.

[4]高冠论，魏婷，许娜，等. 原发性血小板增多症及真性红细胞增多症患者炎性指标与血栓事件的相关性研究[J]. 天津医药，2022，50(1)：78 - 83.

[5]中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 真性红细胞增多症诊断与治疗中国指南（2022 年版）[J]. 中华血液学杂志，2022，43(7)：537 - 541.

[6]付莉霞，王颖韶，白洁. 中国真性红细胞增多症研究现状[J]. 中国实用内科杂志，2019，39(2)：127 - 131.

[7]沈悌，赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京：科学出版社，2018：91.

[8]国家市场监督管理总局，国家标准化管理委员会. GB/T 16751.2—2021 中医临床诊疗术语 第 2 部分：证候[S]. 北京：中国标准出版社，2021.

[9]TUN P W W，BUKA R J，GRAHAM J，et al. Heterozygous，germline JAK2 E846D substitution as the cause of familial erythrocytosis[J]. Br J Haematol，2022，198(5)：923 - 926.

[10]康虹阳，刘洁，陈哲，等. 真性红细胞增多症患者外周血 JAK/STAT 信号通路中关键因子表达意义[J]. 分子诊断与治疗杂志，2022，14(5)：861 - 865.

[11]付莉霞，王颖韶，白洁. 中国真性红细胞增多症研究现状[J]. 中国实用内科杂志，2019，39(2)：127 - 131.

[12]LOSCOCCO G G，VANNUCCHI A M. Role of JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms：current point of view and perspectives[J]. Int J Hematol，2022，115(5)：626 - 644.

[13]史仲珣，肖志坚.《真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识（2016 年版）》解读[J]. 中华血液学杂志，2016，37(10)：852 - 857.

[14]夏训明. FDA 批准 Besremi（ropeginterferon alfa - 2b - njft）用于治疗真性红细胞增多症[J]. 广东药科大学学报，2021，37(6)：40.

[15]雷林子，王耀美，刘玉章，等. 干扰素 α 联合亚砷酸治疗 JAK2V617F 突变阳性真性红细胞增多症和原发性血小

板增多症的疗效[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(6):1072 - 1075.
[16]史晓英,许静,陈慧芳,等. 典型真性红细胞增多症继发反复颅内静脉窦血栓 1 例[J]. 神经损伤与功能重建,2022,17(12):820 - 821.
[17]刘丹,徐泽锋,秦铁军,等. 真性红细胞增多症患者干扰素和(或)羟基脲治疗后症状负荷改善与血液学疗效之间的关系[J]. 中华血液学杂志,2021,42(8):635 - 641.
[18]常明霞. α - 干扰素联合羟基脲治疗原发性血小板增多症的效果[J]. 临床医学,2022,42(2):113 - 114.
[19]李琳,彭雪扬,李威,等. JAK2V617F 突变真性红细胞增多症及真性红细胞增多症后骨髓纤维化临床特点[J]. 肿瘤基础与临床,2022,35(1):44 - 49.
[20]山蕾. 活血消癥汤治疗气滞血瘀型真性红细胞增多症的临床疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学,2022.
[21]吴庆,潘铭,黄建霞,等. 中西医结合治疗真性红细胞增多症的疗效观察[J]. 中医临床研究,2021,13(31):98 - 100.
[22]杨芙蓉,杜沙莉,付传奎,等. 大黄䗪虫丸对肝癌大鼠糖脂代谢及免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志,2022,37(8):4378 - 4382.
[23]WU L,YANG F R,XING M L,et al. Multi - material basis and multi - mechanisms of the Dahuang Zhechong pill for regulating Treg/Th1 balance in hepatocellular carcinoma [J]. Phytomedicine,2022,100:154055.
[24]CHEN T T,DU S L,WANG S J,et al. Dahuang Zhechong pills inhibit liver cancer growth in a mouse model by reversing Treg/Th1 balance[J]. Chin J Nat Med,2022,20(2):102 - 110.
[25]CHEN H L,YANG F R,FU C K,et al. Study on the material basis of Dahuang Zhechong pill of anti - hepatoma effect by promoting vascular normalization[J]. Biomed Chromatogr,2022,36(5):e5305.
[26]荣宝山,石志强,翟佳滨. 大黄䗪虫丸临床应用及实验研究进展[J]. 中华中医药学刊,2024,42(8):54 - 58.

收稿日期:2024 - 10 - 09

作者简介:焦思琚(1993 -),男,河南南阳人,医学硕士,研究方向:中医药防治血液疾病。
通信作者:郭树霞(1964 -),女,河南郑州人。E - mail:guosx@126.com

编辑:秦小川