

思路与方法

中医治疗单纯红细胞再生障碍性贫血的思路与方法

刘 杰¹ 指导:唐由君²

摘要 单纯红细胞再生障碍性贫血(简称纯红再障,PRCA)是再生障碍性贫血的一种特殊类型,通过其临床特点和内在机理的研究,探讨中医治疗纯红再障有别于普通型再障的思路与方法,提示调整肾之阴阳及免疫调节治疗的重要意义,主张宏观辨证与微观针对性用药相结合。

主题词 贫血,再生障碍性/中医药疗法 辨证分型/方法

单纯红细胞再生障碍性贫血(简称纯红再障,PRCA)是骨髓红细胞系列选择性再障所致的一种少见病,临床只表现为贫血,而白细胞和血小板数一般正常。纯红再障属中医学“虚劳血虚”范畴,晚期伴有血虚病时,则相当于“血瘀”、“消渴”等范畴。

1 临床特点

1992年 Kaznelso 首先将此病从再生障碍性贫血中分出,临床表现以显著的慢性正细胞正色素或大细胞正色素性贫血伴网织红细胞减少或缺如为主,无出血征象及髓外造血证据,外周血象显示红细胞数和血红蛋白值下降,而白细胞和血小板正常,骨髓有核红细胞显著减少或缺如而粒系及巨核系正常或增多。纯红再障可分为先天性与获得性两种,获得性纯红再障又分为原发性、继发性。多方面资料显示该病与免疫因素关系较大,发病机制存在异质性。临床观察发现纯红再障与生物因素、化学因素及多种疾病相关,日本^[1]统计分析 150 例,其中 35 例为急性,115 例为慢性;急性纯红再障中位年龄为 39 岁,其中 27 例与病毒感染有关,7 例由药物引起;慢性纯红再障中位年龄为 55 岁,有 60 例与各种疾病有相关性,其中 17 例同时伴胸腺瘤。红细胞寿命长达 120 天,短时期内并不表现贫血,因此慢性纯红再障起病隐袭,随着贫血的日渐加重,患者才出现面色苍白、头晕、心慌、食欲不振等症状,因外周血象仅显示血红蛋白和红细胞数下降,不能引起足够重视而失治误治,导致红系造血功能衰竭状态得不到及时控制,病情发展,重要脏器(心、脑、肾等)发生缺血性损伤;急性纯红再障多有明显病因和诱发因素,如感染、药物等,虽起病急,贫血迅速,但积极治疗后症状及

血液学改变大多可以完全恢复,预后良好,亦有部分患者治疗后始终达不到完全缓解而转为慢性纯红再障,这与骨髓红系造血功能受到不可逆性损伤有关。

2 治疗思路与辨证分型

纯红再障根据临床表现属于“虚劳血虚”范畴,因此在辨证治疗上与普通型再障存在着一定的共性。中医认为,虚劳是因外邪或内伤损及骨髓而致精血日渐耗损,肾主骨藏精而生髓,“血之源在乎肾”,“精为血之本”,肾脏功能的盛衰直接影响骨髓与血的虚实。纯红再障亦以肾虚为本,可分为肾阳虚型、肾阴虚型、肾阴阳俱虚型,但有别于普通型再障的是纯红再障患者出血及发热证候少见,临床多表现为面色苍白、心慌气短、畏寒肢冷、舌质淡、舌体胖嫩或有齿印、舌苔薄白、脉沉细等肾阳虚之证,但阳损日久累及于阴,“阳生于阴”、“阴阳互根”,随着病程进展渐表现出心悸易惊、少寐多梦、低热盗汗、舌质淡红、舌苔薄白或少苔、脉细数等肾阴虚之证。因此,应该根据纯红再障不同阶段辨证用药,不断调整肾之阴阳。在肾阴虚为主的阶段,患者病情较危重,若急于温补,则易燥热伤阴碍脾,欲速则不达,此阶段治疗应以滋阴补肾、益气活血为主;在肾阴阳俱虚阶段则阴阳双补,待病情相对稳定,阳虚证占主导后,治疗上可加大温补肾阳力度,稳中求胜。

由于营血的生成还源于后天脾胃的荣养,脾胃虚弱不能运化五谷为津液入骨成髓,另“气为血之帅”、“气之根在肾”、“脾为生气之源”,且“久病必瘀”,髓海瘀阻,瘀血不去则新血不生,临床纯红再障患者常有舌质紫黯,或有瘀斑、瘀点,肌肤甲错,合并胸腺瘤,及肝脾肿大等瘀血证候,故而确立了补肾健脾、益气养血、活血化瘀的治疗原则。我院曾收治 1 例获得性纯红再障患者,王某,男,60 岁,农民。该患者 1983 年有农药中毒史,因“心悸、乏力 5 个月,加重伴午后低热 20 天”于 1987 年 1 月 9 日入院。查体:体温 37.2℃,脉搏 100 次/分,呼吸 20 次/分,血压 108/40mmHg,严重贫血貌,皮肤无出血点,全身浅表淋巴结未见肿大,双眼睑浮肿,双肺(—),心律规整,心尖区可闻及Ⅱ级收缩期杂音,脾肋下 1cm 可触及,质韧,肝肋下未及。实验室检查示:血红蛋白 25g/L,白细胞 $6.2 \times 10^9/L$,血小板

1 山东中医药大学 2000 级硕士研究生,济南市经十路(250014)

2 山东中医药大学附属医院血液科

收稿日期:2002-04-22

108×10⁹/L, Ham 实验及尿 Rous 实验均(—), X 线胸片未见异常, 骨髓细胞学检查符合纯红再障改变。辨证为肾阴亏虚、气虚血瘀, 治以滋肾健脾、益气活血。处方: 生地黄 18g, 麦冬 12g, 当归 12g, 黄芪 12g, 白术 12g, 黄精 15g, 鸡血藤 12g, 阿胶 11g(烔化), 女贞子 12g, 旱莲草 12g, 葛根 12g, 连翘 12g, 陈皮 6g, 甘草 6g。水煎服, 每日 1 剂, 服用 30 剂后, 低热等肾阴虚症状消失, 血红蛋白升至 55g/L。遂治以温补肾阳为主, 改方为: 黄芪 45g, 当归 12g, 肉桂 9g, 巴戟天 15g, 淫羊藿 15g, 制何首乌 15g, 阿胶 11g(烔化), 菟丝子 12g, 鸡血藤 12g, 焦神曲 12g, 甘草 6g。出院时血象、骨髓象恢复正常, 即以温肾健脾、益气活血方制成丸药巩固治疗, 随访 10 年未再复发。

3 宏观辨证、微观辨病与针对性用药相结合

普通型再障患者绝大多数是造血干细胞缺乏, 其次是免疫介导因素, 而造血微环境异常者占少数, 有学者把再障分为干细胞缺乏型、雄激素反应型和免疫抑制型。通过研究发现, 有免疫介导因素的以阴虚型和急性再障为主, 阳虚型的 GM-CFU、CFU-E、BFU-E 值和对雄激素反应性显著高于阴虚型及肾阴阳俱虚型。另有学者^[2]用 MCAb 和 ABC 法测定了 38 例慢性再障患者外周血 T 淋巴细胞亚群, 发现按肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚的顺序, 患者 T_H 逐渐降低, T_S 逐渐升高, T_H/T_S 明显降低。临床观察和实验研究发现, 纯红再障患者也基本遵循上述规律, 但免疫介导因素比重增加。实验室发现, 慢性纯红再障患者 CD₄/CD₈ 比例倒置, 存在高丙球和低丙球血症, 自身抗体和单克隆抗体成分增加。体外实验证明获得性纯红再障与体液免疫及细胞免疫均有关。通过这些微观研究, 宏观辨证日趋客观化, 处方用药也更具针对性, 并在一定程度上反映出全身机能状态, 有利于判定疗效及预后。

3.1 针对造血干细胞缺乏给予补肾中药: 一方面, 对骨髓造血功能有保护和刺激作用, 促进骨髓 DNA、RNA 及蛋白质、脂质的合成, 利于造血干细胞的生长和修复; 另一方面, 具有免疫药理活性, 调节体液免疫及细胞免疫。Wong 等^[3]对 38 例患者血清促红细胞生成素(epo)水平进行了检测, 发现 epo 水平与血红蛋白呈负相关, 提示抑制因素作用在红系祖细胞。因此, 寻求针对性解除红系祖细胞免疫抑制因素并促进其增殖、分化的中药, 具有重要意义。药理研究发现, 人参皂甙 Re 和人参总皂甙对小鼠骨髓多潜能干细胞具有明显的促进作用, 主要表现在促进红系祖细胞的分化。

3.2 针对免疫异常和造血微环境的异常给予凉血解毒、活血化瘀药: 此型患者大多病情严重, 伴见瘀血或

热毒证候, 如并发病病毒感染或自身免疫性疾病, 或晚期并发输血性血色病等。而且纯红再障患者血小板数基本正常, 可大胆应用活血之品, 不像普通型再障患者多因有不同程度的出血倾向, 而将活血药列为慎用或禁用之列。研究表明, 活血化瘀药可以调节 T_S 与 T_H 之间的平衡, 特别是加强 T_S 功能, 抑制自身抗体形成, 调节红细胞免疫功能的异常, 并解除骨髓微循环的免疫性损伤。同时, 活血药可扩张血管, 改善造血微循环。部分清热解毒中药亦对细胞免疫、体液免疫有调节作用。

4 治疗体会

根据“急则治其标, 缓则治其本”的原则, 对病情急, 贫血迅速加重的患者, 应重用滋补肾阴及凉血解毒之品, 以缓解病情, 加宽治疗时域, 待病情控制后治以温补肾阳为主, 缓中补虚。切忌见虚即投以大量温燥滋腻药物, 反使脾胃更虚, 虚不受补, 应注重调理脾胃, 适当配伍振奋脾气之品, 以利化生阴血, 促进精髓复生。

积极治疗原发病, 祛除致病因素, 即使达到完全缓解也该坚持服药, 注意调养, 临床上多将有效方剂制成丸、散, 长期服用以巩固疗效。同时, 要注意追踪观察患者的骨髓增生情况和机体免疫状态。因为纯红再障复发率较高, 有一例病人在完全缓解后 10 年再次复发, 而且有文献报道^[4]纯红再障向 MDS(RAEB-T)及 AA 转变的案例。

目前西医治疗纯红再障多采用激素、免疫抑制剂、rhepo、胸腺切除等疗法。慢性、继发性患者约 25% 获得缓解, 约三分之一在诊断后 6 个月内死亡, 其余则迁延不愈。在疾病终末阶段只能靠输血维持生命, 死亡原因有含铁血黄素沉着症, 皮质激素引起的出血、感染、霉菌性败血症等。中医药在治疗慢性纯红再障方面有一定优势, 通过辨证用药, 可较全面地治疗纯红再障各个发病环节, 平衡肾之阴阳, 调整机体免疫功能状态, 延长患者缓解期, 逐步解除对激素和输血的依赖, 还在一定程度上保护骨髓粒系、巨核系和淋巴系的正常增生, 使部分患者得以治愈。纯红再障内在机理的研究将提高中医药治疗的针对性, 使临床疗效进一步提高。

参考文献

- 1 和虹, 杨丽萍. 获得性纯红细胞再生障碍性贫血研究现状. 大理医学院学报, 1998; 7(3): 47-49.
- 2 梁冰. 中医治疗再生障碍性贫血的思路与方法. 湖南中医药导报, 1999; 5(11): 3-6.
- 3 Wong KP, Chan KP, Chan JK, et al. Pure red cell aplasia associated with thymic lymphoid hyperplasia and secondary erythropoietin resistance. Am J Chin Pathol, 1995, 103: 346-347.
- 4 谢蓉, 林伟. 胸腺瘤合并重症肌无力及纯红再障发展至再障、血色病 1 例. 中国现代医学杂志, 1997, 7(9): 78-79.