

青黄散治疗骨髓增生异常综合征 31 例临床观察

徐 述* 刘 锋* 麻 柔*

摘要 目的:系统观察中药青黄散治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的临床疗效。方法:采用随机对照方法。61例MDS患者随机分为治疗组(青黄散组)31例和对照组(维甲酸组)30例。3个月为1个疗程。结果:青黄散组总缓解率与总有效率分别为9.7%和74.1%,维甲酸组总缓解率与总有效率分别为0与46.7%,青黄散组疗效优于维甲酸组。青黄散毒副作用主要为皮肤色素沉着、角化过度及消化道症状。结论:中药青黄散治疗MDS有确切的临床疗效,能够明显改善红系造血,提高血红蛋白含量,提高白细胞数量,明显提高患者的生活质量,且患者耐受性好,对西药无效的患者仍然有效。

主题词 骨髓发育不良综合征/中医药疗法 @ 青黄散

Clinical Observation on Qinghuang Powder for Treatment of 31 Cases of Myelodysplastic Syndrome

Xu Shu, Liu Feng, Ma Rou

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091)

Objective: To observe clinical therapeutic effect of Qinghuang Powder on myelodysplastic syndrome(MDS). **Methods:** 61 cases of MDS were randomly divided into a treatment group of 31 cases and a control group of 30 cases. The treatment group were treated with Qinghuang Powder and the control group with vitamin A acid. They were treated for 3 months. **Results:** The total remission rate was 9.7% and 0 in treatment group and control group respectively; and the total effective rate was 74.1% and 46.7% in treatment and control group, respectively. The efficacy of the treatment group was better than the control group. Main toxic-side effects in the treatment group were cutaneous pigmentation, hyperkeratosis and symptoms of the digestive tract. **Conclusion:** Qinghuang Powder has a definite therapeutic effect on MDS, and it can significantly improve hemopoietic function, increase hemoglobin content and count of white blood cells, and significantly improve quality of life of the patient.

Key Words Myelodysplastic syndrome/TCM therapy; @Qinghuang Powder

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组恶性克隆性疾病,表现为造血细胞形态、结构、功能及遗传学方面的异常,造血细胞发育成熟障碍,外周血细胞有质与量的异常,其中有相当一部分病例可发展成为急性白血病。目前除造血干细胞移植可使部分患者治愈外,尚缺乏有效的根治疗法。我们运用中医理论,使用青黄散配合分型治疗,取得了较好的效果。

1 临床资料

61例患者均为我院2001~2004年底门诊和病房患者,其中男性27例,女性34例。按1982年FAB诊断标准,难治性贫血(RA)33例,难治性贫血伴有原始细胞增多(RAEB)28例。其中治疗组(青黄散组)31例,男10例,女21例,年龄(52.96±9.77)岁;平均病程(21.74±23.79)个月;RA13例,RAEB18例;所有患者曾经雄激素、诱导分化剂、免疫抑制剂、化疗等治疗无效。对照组(维甲酸组)30例,男17例,女13例,年龄(50.40±13.86)岁;平均病程(14.89±17.43)个月;RA20例,RAEB10例;其中11例曾经雄激素或免疫抑制剂治疗无效。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组用青黄散(院内制剂),每次0.5g,早晚两次饭后服用;对照组用全反式维甲酸(重庆华邦制药,批号分别为20001201、20020501、20031202)0.02g,每日3次口服。两组同时辅以中药治疗,按中医辨证论治分别给予补脾益肾汤剂(基本方:党参,炒白术,熟地黄,山药,山茱萸,茯苓,泽泻,补骨脂,菟丝子,黑桑椹,制何首乌等),随症加减,每次1/2剂,每日2次口服;根据患者情况适当给予成分血输注;体温达38.5℃以上者,选用适当的抗生素。1个疗程3个月,有效者坚持服药继续观察。

2.2 观察指标:治疗前后外周血象及骨髓象。

2.3 统计学方法:结果以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 χ^2 检验及相关分析。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:采用2000年MDS国际工作组关于MDS的疗效标准,完全缓解、部分缓解、稳定为有效,失败、复发、恶化、转化为无效。

3.2 临床疗效:治疗组中完全缓解(骨髓和外周血均完全缓解)1例,部分缓解(骨髓仍有病态造血,但外周血象完全恢复正常)2例,稳定20例,失败8例,总缓解率为9.7%,总有效率74.1%(23/31例)。其中

* 中国中医研究院西苑医院血液科,北京市海淀区西苑操场

1号(100091)

收稿日期:2005-08-24;修回日期:2005-10-10

RA 13 例中有效 9 例, 无效 4 例; RAEB 18 例中有效 14 例, 无效 4 例。对照组中无完全缓解、部分缓解病例, 稳定 14 例, 失败 16 例, 总缓解率 0, 总有效率 46.7% (14/30 例)。其中 RA 20 例中有效 11 例, 无效 9 例; RAEB 10 例中有效 3 例, 无效 7 例。经统计学分析, 治疗组疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组治疗前后外周血象变化比较: 附表表示, 治疗组血红蛋白 (Hgb) 含量升高明显优于对照组。治疗组治疗后较治疗前 Hgb 含量升高显著 ($P < 0.01$), 白细胞 (WBC) 也有显著升高 ($P < 0.05$); 血小板 (PLT) 有升高趋势, 但治疗前后差异无显著性 ($P > 0.05$)。

附表 两组治疗前后外周血象变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	Hgb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)
治疗组	治疗前	31	2.71 $\pm$ 1.32	59.75 $\pm$ 16.21	65.93 $\pm$ 63.97
	治疗后	31	3.35 $\pm$ 2.07 *	81.49 $\pm$ 29.23 **	75.16 $\pm$ 72.70
对照组	治疗前	30	2.39 $\pm$ 0.87	68.23 $\pm$ 18.10	63.57 $\pm$ 63.75
	治疗后	30	2.52 $\pm$ 1.32	74.75 $\pm$ 21.52 *	65.40 $\pm$ 68.10

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.4 两组治疗前后输血状况比较: 治疗组治疗前输血依赖者 25 例, 治疗后脱离输血 15 例, 输血量减少 ($> 800\text{ml/月}$) 6 例, 输血量增加 ($> 400\text{ml/月}$) 2 例, 无变化者 2 例; 对照组治疗前输血依赖者 20 例, 治疗后脱离输血 1 例, 输血量减少 8 例, 输血量增加 4 例, 无变化者 7 例。治疗组患者输血例数及输血量较对照组显著减少 ($P < 0.05$)。

3.5 不良反应: 青黄散主要副作用为色素沉着、皮肤角化过度、消化道反应, 1 例患者出现双下肢轻度感觉异常, 停药后缓解。在治疗过程中, 未发现对肝肾及心肌有明显毒副作用。青黄散起效时间一般为 20~50 天。

4 讨论

MDS 是一种造血干/祖细胞水平的恶性克隆性疾病, 对其发病原因及机理目前尚无确切认识。本病的突出特点是骨髓的无效造血, 有研究显示, MDS 患者髓内凋亡增加可能是其骨髓无效造血及全血细胞减少的生物学基础^[2]。也有研究显示, MDS 患者总体骨髓细胞增殖活性低, 提示细胞分化受阻; 但骨髓中异常或早期免疫标志阳性细胞和干/祖细胞增殖活性相对增高, 提示早期细胞存在增殖异常^[3]。实验证明, MDS 患者骨髓中血管新生明显, 微血管密度明显增高, 血管内皮生长因子表达水平增高^[4]。我们认为 MDS 虽属于中医学“虚劳”范畴, 但与再生障碍性贫血不同, 它具有虚实夹杂、以实为主的特点。结合现代诊疗技术, MDS 患者骨髓象多表现为增生活跃, 部分患者伴有肝、脾、淋巴

结肿大, 中医辨证为实证, 病位在血分、骨髓, 是造血器官的病变; 病机为邪毒内蕴, 深伏于精血骨髓之内, 暗耗人体精血, 致使机体精亏血少, 形体失充, 故形体日渐羸弱, 血液化生不足, 呈现一派虚损之象。因此外周血象表现为一、二系或全血细胞减少, MDS 表现为虚实夹杂之证。我们运用青黄散, 以解毒祛邪之法辅以补益汤药治疗 MDS, 本着治病求本的原则, 达到“去其所害, 气血复生”之目的, 从而使疾病获得缓解。

青黄散为解毒的古方, 《景岳全书》、《世医得效方》、《奇效良方》中均有记载。方中雄黄, 《本草纲目》记载其“辛酸、大热、有大毒”; 《奇效良方》载其有“轻身益气”之效, 并治“一切症瘕积聚”; 功效为解百毒, 消积聚, 化瘀血, 化痰、平喘、截疟。现代中药研究多认为其有毒, 可燥湿、祛风、杀虫、解毒, 并有“化腹中瘀血”之功效。青黛性味咸寒, 入肝经, 有清热凉血、解毒散瘀等功效, 且其咸寒可对抗雄黄辛温燥烈之性。因此, 由青黛和雄黄组成的青黄散具有寒而不凝, 温而不燥之效, 二药共奏解毒、化瘀、消散积聚之功。

青黛的主要有效成分为甲异靛, 雄黄的主要成分为硫化砷, 现代药理研究证明, 甲异靛及砷剂具有抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞分化及诱导其凋亡、抑制白血病细胞释放血管内皮细胞生长因子的作用, 从而影响骨髓微血管形成而抑制肿瘤细胞增殖, 达到治疗肿瘤的目的; 同时砷剂是人体必需的微量元素之一, 适量的砷剂可刺激造血^[5~8]。

青黄散是我科应用多年的制剂, 治疗慢性粒细胞白血病取得了良好疗效^[9]。实验研究证实, 青黄散主要通过诱导白血病细胞凋亡, 抑制白血病细胞增殖而发挥治疗作用, 并对白血病细胞具有选择性杀伤作用, 而对正常造血无明显不良影响^[9]。结合细胞周期分析显示, 青黄散主要诱导 G₂-M 期细胞产生凋亡; 雄黄、青黛对 HL-60 细胞增殖均有抑制作用, 其中雄黄的抑制作用较明显, 青黛的抑制作用较弱; 而青黄散对细胞的抑制作用强于单味药雄黄或青黛。临床观察也证实, 青黄散在选择性杀伤白血病细胞的同时, 对骨髓无抑制作用, 对正常造血细胞无明显影响, 不抑制机体的免疫功能。在取得相同疗效的前提下, 青黄散中的雄黄用量明显较单纯服用雄黄的用量要小, 说明青黛与雄黄之间有协同作用^[10]。

青黄散治疗 MDS 取得初步疗效, 可明显提高患者血红蛋白含量, 改善患者生存质量, 应进一步加强临床和实验研究, 以阐明其作用机理, 发挥中医药疗法在恶性血液病治疗中的作用。

(下转第 527 页)

活化因子等,以上一些研究成果可在辨证论治的基础上灵活选用。该患者是在肺部及肠道感染的基础上诱发多脏器功能障碍,方中可加重清热解毒利湿的药物如白头翁、黄芩等,其他有关 MODS 的治疗同意以上各位医师的意见。

消化科主任医师刘绍能:该患者目前除无尿外,消化系统的症状明显,主要表现为腹胀、腹痛、恶心、呕吐,大便稀溏、黑便等。从中医辨证分析,腹痛应当分清寒热虚实,该患者以脾肾阳虚为本,湿热壅滞为标。腹痛的治疗虽然以“不通则痛”为常理,但通法并非单纯泻下法,而且应当结合病情具体分析,如该患者大便稀溏、黑便,且腹胀明显,因此,通下宜缓,治疗应以清利湿热为主,辅以理气止血之品如枳实、地榆、槐角等,暂不宜使用泻下剂,也不宜大承气汤灌肠。从现代医学角度分析,该患者消化系统功能衰竭属于感染性多脏器功能衰竭的一部分。以上各位医师对 MODS 的中西医结合治疗提出了较为全面的意见,患者目前消化系统功能衰竭的症状较为突出,可给予质子泵拮抗剂如奥美拉唑静脉点滴、胃肠减压及冰盐水加凝血酶灌胃等治疗。

肾内科主任医师李秀英:该患者病情危重,大家从不同学科的角度进行了很好的讨论,现将大家的意见做一简单小结。一是对关格的中医治疗,特别要处理好标本缓急及扶正祛邪的关系。在病情变化的过程中,一般按照“急则治其标,缓则治其本”和“间者并行,甚者独行”的原则进行治疗。扶正适用于正虚邪不盛的病证,而祛邪适用于邪实而正虚不显的病证,正虚邪实者,则应扶正与祛邪同时并举。但在具体应用时,应具体分清以正虚为主,还是以邪实为主,正虚较急重者,应以扶正为主,兼顾祛邪;邪实较急重者,则以祛邪为主,兼顾扶正。若正虚邪实以正虚为主,正气过于虚弱不耐攻伐,若一味祛邪反而伤其正,则应先扶正后祛邪;若邪实而正不甚虚,或虽邪实正虚,若一味扶正反

会助邪,则应先祛邪后扶正。总之,应以扶正不留邪,祛邪不伤正为原则。该患者以脾肾阳虚为本,湿热中阻为标,目前因湿热中阻致恶心、呕吐,腹胀、腹痛,无尿,大便稀溏、便血等标实症状突出,因此,治疗应当以清利湿热、和胃止呕、理气止血为先,等病情稳定后再辅以健脾益肾之品。二是对于 MODS 的诊断要具体情况具体分析,特别是目前我们所见的 MODS 大多发生于年老体弱或有基础疾病的患者,因此,对于多脏器功能衰竭复杂性的认识要更加深入。三是对于 MODS 的治疗,除了中医治疗外,还应配合其他治疗,如病因治疗、静脉高营养、连续肾脏替代治疗及针对脏器衰竭进行治疗等。虽然 MODS 的死亡率非常高,特别是合并急性肾功能衰竭时死亡率更高,但如果我们中西医结合治疗措施得当,也有可能抢救成功,大家在讨论之后尽快落实各项抢救治疗措施。

3 后记

经讨论后确立主要抢救与治疗措施如下:(1)清利湿热,和胃止呕,理气止血中药每日 1 剂。处方:黄芩 12g,黄连 9g,陈皮 9g,茯苓 12g,法半夏 9g,枳实 12g,大腹皮 15g,竹茹 6g,地榆 12g,槐角 12g,白头翁 12g,甘草 3g。(2)抗感染治疗:0.9%生理盐水 100ml+罗氏芬 2g,静脉点滴,每日 2 次;大扶康 200mg,静脉点滴,每日 1 次;(3)营养支持:静脉点滴脂肪乳、氨基酸及间断补充白蛋白、鼻饲营养液等。(4)连续肾脏替代治疗:床旁血液滤过共 2 次,每次 36 小时。(5)针对脏器衰竭进行治疗:如心功能衰竭、呼吸功能衰竭、胃肠功能障碍、消化道出血等进行相关对症治疗。

经上述治疗 1 周后,病情逐渐好转,因其已经合并慢性肾功能不全,于 2004 年 9 月 21 日行腹膜透析置管术,改为维持性腹膜透析治疗,病情稳定于 2004 年 10 月 1 日出院,门诊继续腹膜透析治疗,随访 5 月余,情况良好。

(上接第 515 页)

参考文献

- 1 沈自尹,王文健整理.中医虚证辨证参考标准(1986 年 5 月修订).中西医结合杂志,1986,6(10):598.
- 2 肖志坚,郝玉书.细胞凋亡与骨髓增生异常综合征.中华血液学杂志,1996,17(7):388~390.
- 3 胡喜梅,薛文韬,高晖,等.骨髓增生异常综合征骨髓单个核细胞 DNA 倍体和增殖活性的研究.临床血液学杂志,2001,14(4):161~162.
- 4 刘曰芬,李颖,王明琳.骨髓增生异常综合征与血管新生.白血病·淋巴瘤,2003,12(2):88~89.
- 5 吴英理,邹维礼,孙关林,等.甲异脲对 K562 细胞的作用及其机制的初步研究.中华血液学杂志,2004,25(1):43~45.

- 6 王一,刘澎,刘兵城,等.甲异脲对慢性粒细胞白血病抗血管新生作用的体外研究.中华血液学杂志,2004,25(2):121~122.
- 7 Kitamura K, Minami Y, Yamamoto K, et al. Involvement of CD95-independent caspase 8 activation in arsenic trioxide-induced apoptosis. Leukemia, 2000,14(10):1743~1750.
- 8 Roboz GJ, Dias S, Lam G, et al. Arsenic trioxide induces dose- and time-dependent apoptosis of endothelium and may exert an antileukemic effect via inhibition of angiogenesis. Blood, 2000,96(4):1525~1530.
- 9 周霭祥,姚宝森,郑金福.青黄散治疗慢粒 25 例近期疗效观察.中西医结合杂志,1981,1(4):16.
- 10 王展翔,徐勇钢,廖军鲜,等.三氧化二砷诱导 HL-60 细胞凋亡的实验研究.中国中西医结合杂志,2000,20(7):536.