

综述

中医药治疗骨髓增生异常综合征研究概况

任荣政¹ 鞠立霞² 指导:周永明¹

主题词 骨髓发育不良综合征/中医药疗法 综述, 指导性

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, 简称 MDS) 是一种造血干细胞克隆性疾病。骨髓出现病态性造血, 外周血血细胞减少, 患者主要表现为贫血, 常伴有感染或(和)出血, 部分患者最后发展成为急性白血病。现代医学认为, 本病的发病机理与造血干细胞异常克隆, 造血干细胞凋亡异常, 骨髓微环境改变, 细胞遗传学和分子生物学异常等有关。临床常用分类方法为 FAB 协作组按细胞形态学特点将 MDS 分为 5 个临床亚型: (1) 难治性贫血(RA); (2) 难治性贫血伴环形铁粒幼细胞增多(RAS); (3) 难治性贫血伴有原始细胞增多(RAEB); (4) 难治性贫血伴原始细胞增多在转移中(RAEB-T); (5) 慢性粒单核细胞白血病(CMML)。在治疗上给予诱导分化剂、化疗、细胞因子、骨髓及造血干细胞移植和输血等对症支持疗法。中医药治疗 MDS 起步于上世纪 80 年代, 近年来在临床及实验研究领域均取得了一定的成绩, 正逐渐成为血液病研究的新热点。现将近年来中医药对本病的研究进展概括如下。

1 病因病机认识

MDS 临床表现以倦怠、嗜睡、头晕、心悸、纳差、面色苍白等虚证为主, 兼有出血、瘀血、发热、胁下积块等, 故临床上多归属于“虚劳”、“血证”、“症积”等范畴。在病因病机的具体论述上, 又有脏腑虚损、气虚血瘀、正虚邪侵等不同的侧重点。

1.1 脏腑虚损: 白玉盛^[1]认为, MDS 表现为“内有余而外不足”, 外为气血双亏, 内为瘀阻络脉, 痹阻不通为实证, 其根本在于肾生髓, 髓生血而行于外之障碍。王继亮^[2]认为, 本病的发生多由禀赋不足, 后天失养, 感受外邪而引发, 病位多在肝、脾、肾, 气血亏虚为现象, 其根源是肾的阴阳受损, 久虚必瘀。王树庆等^[3]认为, MDS 的病因多由先天禀赋不足, 后天失养或劳倦内伤, 正气亏虚感受外邪所致, 病位多在肝、脾、肾。病机是正不胜邪, 本虚标实。曹昌霞^[4]认为, MDS 病变部位在脾、肾, 气血两亏, 精髓空虚为主要病机。

1.2 气血亏虚, 瘀血内阻: 苏伟等^[5]在对 49 例 MDS 患者进行了舌、脉、症状、体征分析统计后, 得出结论认为气阴两伤、血瘀内阻为 MDS 的基本病机。杨振江等^[6]结合现代医学对 MDS 的病理学认识, 将 MDS 之原始细胞进行性堆积、病态造血类比做

中医之瘀血(干血), 以“干血劳”立论认识本病, 提出其根本病机为各种因素致正气虚损, 血脉不畅, 瘀血渐生, 阻滞于内; 瘀血不去, 新血不生, 妨碍新血的生成, 使气血更虚, 虚、瘀互为因果, 形成恶性循环。

1.3 正气亏虚, 邪毒内壅: 史亦谦等^[7]在对 51 例 MDS 病例进行证治分析后认为, 本病在邪正斗争的过程中先是出现气血阴阳亏虚(正虚), 继之内生邪毒, 邪毒内壅, 气血滞行(邪实), 终致虚实夹杂。在疾病演变过程中先是正虚为主, 以后才是虚实夹杂。孙京惠等^[8]认为, 本病病机为正气不足, 毒热蕴结, 属本虚标实之证。机体正气不足, 气虚血亏, 血虚致瘀, 瘀而化热, 内热炽盛。李松林^[9]将 MDS 的基本病机概括为正虚邪实, 其中虚以气阴两虚为表现, 兼有血虚, 以肾精亏虚为根本; 实以瘀血阻滞为主, 兼有热毒。

此外, 鉴于 MDS 的病程较长, 在疾病发生发展过程中, 各型(期)之间的病理学基础有明显差异, 临床表现亦呈多样化、多态性。有学者将病因病机分析与 MDS 病理分型相结合, 以期更准确地把握疾病本质。郭培京等^[10]认为, RA 多见气血两虚、郁热, RAEB、RAEB-T 多数属气血双亏、湿热内蕴。古学奎等^[11]认为, 在 MDS 的发生、发展过程中, 正虚、邪毒、瘀血在疾病的不同阶段均有存在, 其中的 RA、RAS 型主要为气血两虚、脾肾亏虚为主, 兼有热毒、瘀血; 而 RAEB、RAEB-T 型主要以瘀血、热毒标实为重。黄振翘^[12]认为, MDS-RA 型以气阴虚损为多见, 而以脾肾阴虚为主, 且大多合肝火伏热; MDS-RAEB 型系脾气肾阴亏虚, 肝热邪毒内蕴; MDS-CMML 型乃属虚证, 大多为脾肾两虚, 气血不足, 病久则阴损及阳, 或阳损及阴, 阴阳俱虚, 但以阳虚为主。

2 临床研究

临床研究主要集中于辨证施治、专病专方两方面, 以中医药为主要措施治疗 MDS。所用的疗效评价标准, 初期多为自拟标准^[2,13], 近年来的临床报道普遍使用了张之南的《血液病诊断及疗效标准》^[14~26]进行疗效评价。此外, 亦有学者提出并尝试制定既包含现代医学客观指标, 又有能反映出中医临床所属证候变化的疗效评定标准。

2.1 辨证施治

王继亮^[2]对 MDS 分为 3 型进行论治: (1) 气血两虚型, 治以补气养血; (2) 肾阳虚型, 治以温补肾阳, 填精益髓; (3) 症积瘀血型, 治以活血化瘀为主, 兼以补气。在此治疗基础上对 RA 和 RAS 患者加用康力龙; 吐酸; 对 RAEB、RAEB-T 患者加用阿糖胞苷。结果 42 例中, 30 例贫血有不同程度改善, 12 例转化为急性非淋巴细胞性白血病。杨养贤等^[13]辨治分为 4 型: (1) 热

1 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院血液科, 上海市虹

口区甘河路 119 号 200032 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2 上海市天山中医医院

收稿日期: 2005-05-23; 修回日期: 2005-08-03

毒炽盛型,方用犀角地黄汤加減;(2) 湿熱內蘊型,用茵陳四苓湯加減;(3) 氣陰兩虛型,方用生脉散合六味地黃湯加減;(4) 肝腎陰虛型,用大補陰煎加減。部分患者配合強的松治療,RA 和 RAS 加用維甲酸、叶酸、康力龍、維生素 B₆,對 RAEB 和 RAEB-T 加用阿糖胞苷。結果 19 例中,基本緩解 2 例,顯效 4 例,好轉 8 例,無效 5 例,總有效率 73.73%。夏素萍等^[14]辨證分為 3 型:(1) 腎精虧虛型 58 例,治以補腎解毒;(2) 血熱妄行型 12 例,治以涼血解毒;(3) 熱毒熾盛型 6 例,治以解毒透邪。76 例中,緩解 24 例,明顯進步 16 例,進步 28 例,無效 8 例,總有效率 89.47%。畢臨林^[15]將 MDS 辨證分為 3 型:(1) 氣血虧虛,血瘀阻滯型,治以健脾益氣,補血養肝,活血化癥,方用四君子湯、四物湯、桃紅飲加減治之;(2) 氣虛陰虧,瘀血阻絡型,治以益氣養血滋陰補腎,活血養血。方用四君子湯、左歸飲、桃紅飲加減;(3) 氣血虧虛,陰陽俱虛型,治以益氣養血,溫腎壯陽。結果 87 例中,痊癒 29 例,有效 28 例,無效 30 例。董茂芝^[16]對 38 例 MDS-RA 型分 3 型進行辨證施治:(1) 腎陰虛型 6 例,治以滋陰補腎為主,佐以清熱涼血、補血止血;(2) 腎陽虛型 22 例,治以溫陽補腎為主,佐以益氣養血,方以金匱腎氣丸、右歸飲、河車大造丸等加減;(3) 腎陰陽俱虛型 10 例,治以腎陰陽雙補,佐以清熱涼血止血,或益氣補血,方以大補元煎合大菟絲子飲、左歸飲合十四味建中湯等加減。結果基本緩解 10 例,部分緩解 14 例,進步 7 例,無效 7 例,總有效率 81.1%。

2.2 專病專方

益氣養血活血,補腎填髓:胡凱文等^[17]應用以益氣養陰活血為原則組方的益髓顆粒(炙黃芪、熟地黃、生地黃、丹參、菟絲子、當歸、紅花、桃仁等)治療 MDS 50 例,治療 3 個月後基本緩解 12 例,明顯進步 19 例,進步 12 例,無效 7 例,總有效率 86%。生存期超過 5 年者 20 例,中數生存期超過 56 個月,治療組各項指標均明顯優於對照組。許毅等^[18]運用補脾補腎活血基本方(黃芪、黨參、白朮、當歸、熟地黃、丹參、雞血藤等)隨症加減治療 MDS 30 例,治療 3 個月後,臨床基本緩解 5 例,部分緩解 10 例,進步 7 例,無效 8 例,總有效率 73.3%,其中對 MDS-RA, RAS 兩型效果顯著。徐才剛等^[19]運用具有溫腎健髓、益氣養陰、生血止血功能的復方皂莢丸(皂莢、海馬、西洋參等)對治療組的 14 例 MDS 患者進行治療,基本緩解 1 例,部分緩解 3 例,進步 6 例,無效 4 例,總有效率 71.4%,明顯高於對照組($P < 0.01$)。

清熱解毒,破血逐瘀:楊振江等^[20]以具有活血破瘀、清熱解毒、滋陰養血之功的瘀毒清為主治療 MDS 18 例,治療 3 個月後,臨床緩解 2 例,顯效 1 例,有效 9 例,無效 6 例,總有效率 66.67%。治療後患者血小板上升($P < 0.05$),幼稚細胞下降($P < 0.05$),且能明顯改善三系病態造血現象。患者 3 年生存率為 55.56%,3 年白血病轉化率 16.67%。馬琳^[21]運用具有以毒攻毒、化癥生新、益氣養血功效的復方蟾黃沖劑(蟾酥、雄黃、全蝎、蜈蚣、金錢白花蛇、黃芪、當歸、仙鶴草等)治療 MDS 24 例。用藥 3 個月後,基本緩解 4 例,明顯進步 6 例,進步 4 例,無效 10 例,總有效率 58.3%。未見明顯毒副作用。

扶正祛邪,攻補兼施:孟濤等^[22]應用以益氣健脾,補腎益

髓,生血養血,祛癥生新,扶正祛邪為原則組方的益髓生血丸(人參、白朮、熟地黃、龜甲、巴戟天、當歸、金環蛇等)治療 MDS 76 例,治療 3 個月後治療組基本治愈 58 例,緩解 14 例,總有效率 94.7%,明顯優於對照組。王展翔等^[23]以有益氣養血,活血解毒,扶正祛邪功效的扶正祛邪丹(人參、黃芪、當歸、何首烏、夏枯草等)為主治療 MDS 33 例,其中其中 RA 型合併用康力龍,RAEB 及 RAEB-T 合併維甲酸或小劑量阿糖胞苷。結果基本緩解 8 例,明顯進步 10 例,進步 6 例,無效 9 例,總有效率 72.72%。楊新中等^[24]按益氣養陰、健脾補腎、活血化癥、清熱解毒治療原則組方(黃芪、生地黃、當歸、菟絲子、雞血藤、苦參等)並加入起誘導分化作用的小劑量維甲酸,組成中藥復方白血寧 II 號。治療 MDS 20 例,3 個月後基本緩解 4 例,明顯進步 4 例,進步 6 例,無效 6 例。認為白血寧 II 號對 RA 型和氣陰兩虛型效果較好,對其它型療效欠佳。李學軍等^[25]運用按益氣補血,解毒祛邪原則組方的補髓生血沖劑(黨參、黃芪、補骨脂、白朮、山藥、何首烏、核桃仁、馬齒莧)對 31 例辨證為正虛毒蘊的 MDS-RA 患者進行治療。用藥 3 個月後,基本緩解 6 例,明顯進步 9 例,進步 11 例,無效 5 例,總有效率 83.9%。劉陽等^[26]運用以益氣補血,解毒祛邪為原則組方的補髓生血沖劑(黨參、黃芪、菟絲子、杜仲、山藥、補骨脂、馬齒莧等)治療 MDS 60 例,病情嚴重者加服康力龍、左旋咪唑和自擬抗白靈膠囊。治療結果基本緩解 13 例,明顯 22 例,進步 15 例,無效 10 例,總有效率 83.4%。

3 實驗機理研究

3.1 促進骨髓幹細胞分化增殖:胡凱文等^[17]在獲得益髓靈(YSL)對 MDS 的肯定療效基礎上,進一步研究發現,該方藥對骨髓三系細胞造血都有影響,能明顯提高 AMS/5 小鼠粒單系造血祖細胞集落(CFU-GM)產率,並且在劑量合適時能明顯升高 AMS/5 小鼠外周血 WBC 計數。認為 YSL 能升高患者外周血 WBC 計數,機理在於促進粒單系細胞增殖。李學軍等^[27]研究發現,補髓生血沖劑在細胞因子的協同作用下所形成的集落數高於對照組,差異有顯著性($P < 0.05$)。表明該沖劑能促進 MDS 造血前體細胞的體外增殖、分化,提高成熟率。其作用機制可能為:(1) 該沖劑可增加造血祖細胞膜受體對 IL-3 和 EPO 等敏感性;(2) 刺激骨髓基质細胞分泌造血生長因子。王展翔等^[28]發現,扶正祛邪丹對 K562 細胞株 P₅₃ 蛋白表達有抑制作用,對紅系造血祖細胞有促進作用。認為通過促進紅系造血幹細胞增殖,降低 P₅₃ 蛋白表達可能是扶正祛邪丹治療 MDS 的作用機理。黃韜^[29]也觀察到,益髓解毒方大劑量有促進細胞增殖的作用,且未見明顯的毒性反應。

3.2 調節免疫功能:陳信義等^[30,31]運用流式細胞術(FCM)觀察到益髓靈能調節 MDS 患者血淋巴細胞週期的變化,明顯減少 S、G₂、M 期細胞百分比;並能明顯提高患者外周血 T₄ 細胞數,降低 T₈ 細胞數,調整 T₄/T₈ 比例。從而提示該藥作用機理可能與其調節患者免疫功能,提高機體抗病能力,減少抗原對機體刺激,抑制淋巴細胞轉化,阻止淋巴細胞重新進入細胞週期有一定關係。古學奎等^[31]檢測發現,扶正解毒祛癥法治療後血清 IL-2 活性明顯升高,SIL-2R 活性明顯降低。提示該治療中

所用的消毒片、养正片、瘀毒清可能是通过提高患者机体免疫功能,进而一定程度降低转白因素的作用,降低 MDS 的白血病转化率。

4 存在问题及展望

4.1 理论认识有待统一:运用中医药治疗 MDS,离不开中医理论的正确指导,这就要求在理论层面上对 MDS 的病因病机,辨证分型等都有一个正确、统一的认识。但是目前在对 MDS 的认识上尚未达到一致,尤其是在辨证分型问题上更是众说纷纭,莫衷一是。形成这种局面的原因既与 MDS 发病率较低,不便于进行集中大量的临床观察归纳总结有关;也与其病程较长,病理分型复杂,不同(型)期之间的临床表现,疾病性质差异较大有关。因此,在今后的工作中,一方面应该开展多中心的临床协作,制定规范统一的辨证标准,对 MDS 进行大样本的临床辨证研究。另一方面,在辨证过程中,适当参考现代医学病理学分型知识,对不同病理分型的 MDS 分别进行辨证不失为一种有益的尝试。通过这两项研究工作的开展,争取早日形成中医理论对该病认识上的统一,从而为更好地指导临床实践,打下坚实的基础。

4.2 临床研究尚需规范:从大量临床报道来看,运用中医药治疗 MDS,其疗效是确实肯定的,因此,正成为临床研究热点。但也应该注意到,目前发表的临床研究报道中绝大部分是不够规范的:(1)对病例的分组多未提及随机原则及具体的实行方法,更加缺少有关各组的年龄、性别、病程等分布差异是否会影响研究结论的分析;(2)未严格设立对照组,只进行了患者治疗前后的自身比较,而缺少治疗组与对照组之间的比较分析;(3)疗效评价标准尚未完全统一,缺少反映中医理论特色的评价指标,此外对一些反应治疗效果的关键指标,如生存期、生存质量等用的较少。因此,在以后的临床研究中,应严格遵循循证医学(EBM)原则,从临床设计到具体实施的各个环节真正做到随机、对照、双(单)盲(RCT);统一评价标准,纳入能够反映疾病治疗本质规律的指标。

4.3 机理研究期待突破:由于起步较晚,加之动物模型制作困难,有关 MDS 的实验机理研究目前仍是中医药治疗 MDS 研究的薄弱环节。近年来,已有学者对一些临床疗效确切的专药专方的作用机理进行了有益的研究和探索。从细胞水平、分子水平初步阐明了部分中药通过免疫调节,促进造血干细胞增殖等的起效机制。因此,应在基础研究领域投入更多的人力、物力,从分子生物学、免疫学、遗传学、药理学等角度加强中医药作用机理的实验研究,以便取得突破。

参考文献

- 白玉盛.骨髓增生异常综合征中医辨证标本浅析.中医药研究,1994,10(6):56~57.
- 王继亮.中西医结合治疗骨髓增生异常综合征:附 42 例报告.实用中西医结合杂志,1995,8(10):585~585.
- 王树庆,刘捷.骨髓增生异常综合症的中医疗治.中医药信息,1997,14(5):7~8.
- 曹昌霞.中药在治疗骨髓增生异常综合征中的初步应用.青海医学院学报,1997,18(1):68~68.
- 苏伟,陈信义.骨髓增生异常综合征中医基本病机分析.中国中医药

科技,1994,1(6):21~22.

- 杨振江,张惠臣,丘和明.从“干血劳”辨治骨髓增生异常综合征.河南中医,2000,15(16):2~3.
- 史亦谦,陈瑜.51 例骨髓增生异常综合征证治分析.中国中医急症,1997,6(3):123~124.
- 孙京惠,杨梦兰.扶正解毒治疗骨髓增生异常综合征.中医研究,1999,12,(3):22~23.
- 李松林.骨髓异常增生综合征病机浅析.河南中医,2001,21(2):43~44.
- 郭培京,李国章,刘品莉,等.中药益髓康为主治疗骨髓增生异常综合征临床观察.中国中西医结合杂志,1995,15(2):74~76.
- 古学奎,杨洪涌,陈志雄,等.扶正解毒祛瘀法对骨髓增生异常综合征转白因素的影响.新中医,2002,34(7):16~18.
- 陈耀.黄振翘治疗骨髓增生异常综合征的经验.中医文献杂志,2004,22(2):42~43.
- 杨贤贤,王锐,周淑意.中西医结合治疗 MDS¹⁹ 例临床分析.西安医科大学学报,1995,16(1):94~94.
- 夏素萍,吴维海,牛景月,等.中药治疗骨髓增生异常综合征 76 例临床观察.新中医,2000,32(3):23~25.
- 毕临林.中医治疗骨髓增生异常综合征 87 例.河南中医,2001,21(2):42~42.
- 董茂芝.辨证论治难治性贫血 38 例.辽宁中医杂志,2001,28(17):672~672.
- 胡凯文,孙颖立,乐兆升,等.益气养阴活血治疗骨髓增生异常综合征临床研究.北京中医药大学学报,1994,17(2):39~44.
- 许毅,周永明,黄振翘,等.健脾补肾活血法为主治疗骨髓增生异常综合征的临床观察.上海中医药杂志,2001,35(7):10~11.
- 徐才刚,吴保,朱焕玲.复方皂矾丸治疗骨髓增生异常综合征的临床对照研究.华西医学,2003,18(2):193~194.
- 杨振江,赵霞,邱霞,等.瘀毒清治疗骨髓增生异常综合征 18 例临床观察.浙江中西医结合杂志,2003,13(5):273~276.
- 马琳.复方蟾黄冲剂治疗骨髓增生异常综合征 24 例.中国中西医结合杂志,2001,21(9):701~702.
- 孟涛,曹元成.益髓生血丸治疗骨髓增生异常综合征的临床研究.山东中医杂志,1997,16(10):441~442.
- 王展翔,麻柔,郑金福.扶正祛邪等邪丹治疗骨髓增生异常综合征的临床及实验研究.中国中西医结合杂志,1999,19(11):664~667.
- 杨新中,胡俊斌,林淑芬,等.白血宁 II 号治疗骨髓增生异常综合征临床观察.湖北中医杂志,2000,22(9):11~12.
- 李学军,周莲云.补髓生血冲剂治疗骨髓增生异常综合征 31 例临床观察.中医杂志,2001,42(10):607~608.
- 刘阳,李娜,周莲云.补髓生血冲剂治疗骨髓增生异常综合征 60 例.辽宁中医杂志,2003,30(10):836~836.
- 李学军,周莲云.补髓生血冲剂对骨髓增生异常综合征骨髓造血祖细胞体外增殖的影响.福建中医药,2001,32(4):38~39.
- 王展翔,许勇钢,廖军鲜,等.扶正祛邪丹对 K562 细胞株及造血干细胞的影响.中国中医基础医学杂志,2001,7(1):27~30.
- 黄韬.益髓解毒方对骨髓增生异常综合征骨髓细胞治疗反应性的体外研究.现代中西医结合杂志,2002,11(1):1~2.
- 陈信义,韦云,苏伟,等.益髓灵对 MDS 患者淋巴瘤细胞周期影响的初步研究.中国中医基础医学杂志,1995,1(1):47~48.
- 陈信义,韦云,苏伟,等.流式细胞仪分析益髓灵对 MDS 患者 T 细胞亚群的影响.中国中医基础医学杂志,1995,1(3):32~33.