

## 。思路与方法。

# 肾生髓、髓生血理论与治疗地中海贫血的临床实践

吴志奎

(中国中医科学院广安门医院,北京市宣武区北线阁5号,100053)

[关键词] 肾生髓、髓生血理论;地中海贫血;补肾益髓中药

地中海贫血是因先天性基因缺陷致使人体不能正常合成血红蛋白珠蛋白,而引起的一种遗传性溶血性贫血,在世界范围内该病是发病率较高、危害最大的单基因遗传病,至今尚无有效的治疗办法。我国南方是高发区,在我国危害较大的有两种地中海贫血, $\alpha$ -型和 $\beta$ -型。在20世纪80年代初,我们从中医肾生髓理论的现代研究中得到启示,在广西高发区开始用补肾益髓法治疗 $\beta$ -地中海贫血( $\beta$ -地贫),至今已进行了12批次的临床验证,取得了肯定的疗效。

### 1 中医“肾生髓”理论物质基础的研究

肾在中医脏腑学说中占有重要地位,其功能广泛,作用特殊,有主宰生命之作用,故古代医家称:“肾是五脏六腑之根”;“肾为先天之本”。《素问·阴阳应象大论》云:“肾生髓”,髓有骨髓、脊髓、脑髓之分,脑为髓汇聚而成,故称:“脑为髓之海”。这三种髓均为肾精所化生。《素问·逆调论》云:“肾不生则髓不能满”。因此,肾气盛衰不仅影响肾的发育,也影响到髓的充盈和脑的功能。肾精足髓海满盈,脑得其养;反之,肾精不足,髓海失充。《灵枢·海论》云:“髓海有余则轻劲多力,自过其度;髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧。”因此,肾生髓理论的现代研究,对揭示肾的本质和肾虚证的发病机理具有重要意义。肾藏精生髓的理论是中医肾本质研究中的重要内容之一,两千多年来,这一理论一直指导着临床实践,但缺乏现代科学的阐述。在国家七五攻关研究中,我们根据中医“理、法、方、药”统一性的原则,结合临床实践拟定出滋补肾阴法配方(后来形成了“补肾生血药”)。为验证中医肾藏精生髓理论的客观性,把中医肾生髓的理论思维与现代科技发展前沿技术结合起来,沿着中医的理论思路,从肾生髓、髓生血机制;肾生髓与藏精的内在关系;肾生髓通于脑,脑为髓之海的物质基础;肾生髓与髓养骨,补肾与壮骨的关系;肾生髓与整体效应;肾生髓的

分子基础等方面,采用多种动物模型相互验证,对肾生髓理论的科学内涵进行了现代科学的阐述。

### 2 肾藏精生髓、髓生血理论是中医治疗 $\beta$ -地贫的理论基础

20世纪80年代后期,课题组在肾生髓与肾藏精的关系研究中,采用阉割公鸡模型,对滋补肾阴、温补肾阳两种补肾法,在促进阉割公鸡性征发育及生血作用上进行了比较研究。实验用生长80天同窝小公鸡,行睾丸切除去势,公鸡去势后,鸡冠由红至白,逐渐萎缩,行为、特征明显雌性化。经分别喂饲滋补肾阴的补肾生血药及温补肾阳的神方男性药后发现,两法均能促进阉割公鸡的性征发育,促进鸡冠生长,使鸡冠充血鲜红,但两种补肾药作用有明显差异。滋补肾阴的补肾生血药能明显提高阉割公鸡外周血相,使外周血白细胞、红细胞、网织红细胞、血红蛋白均值明显提高,与温补肾阳的神方男性药组比,差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),这种作用在停药两个月后仍能维持很高水平,而且鸡冠高大、鲜红,表明滋补肾阴的补肾生血药在促进阉割公鸡性征发育和生血作用上优于温补肾阳的神方男性药,而且在停药后表现出明显的后效应。在对去势公鸡血红蛋白组分进行HPLC分析发现,补肾生血药可显著提高珠蛋白链比,与鸡胚心脏血分析的结果一致。研究结果提示,补肾益髓中药能促进造血,提高血红蛋白含量,可能对早期溶血性贫血患者造血障碍的恢复有作用,后到广西高发区尝试治疗6例重型 $\beta$ -地贫(疗程3个月)患者,结果5例有明显疗效,为复方中药治疗 $\beta$ -地贫提供了临床依据<sup>[1]</sup>。

### 3 补肾益髓法治疗 $\beta$ -地贫的组方原则与证型特点

中医认为, $\beta$ -地贫属于“虚黄”、“虚劳”、“童子劳”等范畴,病机上既有肾精亏虚、气血不足,又有黄疸、积聚,虚实并存是其特点。所收病例的主要证型为肾精不足、气血亏虚。益髓生血颗粒组方是根据中医肾藏精生髓、髓生血及精血同源的论,并结合临床实践,以滋肾养阴、益精生血、健脾补气、消痞退黄为治疗原则,方中山茱萸、何首乌为君,配合熟地黄、补骨脂、黄芪、鳖甲等药,共奏补肾填精、益气生血之功。意在填补肾

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划资助项目(90409003);国家自然科学基金资助项目(39270857 30171199)

联系方式: gamwuzhiku@sina.com, (010) 88001149

中真阴,使真阴得养,髓海充盈,血有生源 该药在广西β地贫高发区进行了多批次临床试验,取得了可重复的肯定疗效

4 高发区临床实践,验证了肾生髓 髓生血理论的客观性

4.1 在高发区用益髓生血灵(颗粒)两种剂型治疗β-地贫,取得了可重复的肯定疗效

自 1993年 1月~ 1998年 12月我们在广西β地贫高发区用益髓生血药的两种剂型治疗β地贫 61例(其中用胶囊剂治疗 49例,用颗粒剂治疗 12例),其中重型 35例,中间型 26例,有效 56例,无效 5例,总有效率 91.8%。所有病例均按国际诊断β地贫标准和疗效评定方法进行分析,并进行治疗前后临床及实验指标的动态观察。结果表明,服药后患者精神振奋,食欲增加,肝脾肿大缩小,不易患感染性疾病 临床症状明显改善与外周血象的提高有很好的-一致性 其中,血红蛋白(Hb),胎儿血红蛋白(HbF)均较治疗前明显升高( $P < 0.01$ ),对治疗患者作了停药后 3~ 6月追踪复查,表明疗效维持时间长,后效应好<sup>[2,3]</sup>。

4.2 采用随机、单盲、安慰剂平行对照临床研究

2004年 9月 15日~ 2005年 1月 30日在广西南宁周边地区及百色地区采用随机、单盲、安慰剂平行对照的临床研究,疗程 3个月。根据张之南主编《血液病诊断及疗效标准》(1991年版)中对“β珠蛋白合成障碍性贫血诊断标准”,并参考第四届国际血红蛋白基因开关会议提出的标准<sup>[4,5]</sup>;中医辨证参照《中西医结合临床血液病学》标准(1988年),并按 CRF表进行症状量化评分,按临床观察方案入选病例 68例,脱落剔除 8例(失访),计入符合方案统计分析 60例(30:30)。男性 41例,女性 19例,年龄 2~ 18岁,汉族 17例,壮族 40例,瑶族 2例,布依族 1例;中间型 41例,重型 19例,重型患者只在状况极差时才输血,无规律,均未使用去铁剂治疗,半年内未使用过任何抗贫血药物,患者均来自边远山区,并自愿按本研究条件签署知情同意书接受治疗。动态观察治疗前后临床中医症状 Hb、RBC、Ret、HbF等血液指标水平变化,肝肾功能(ALT、AST、BUN、CCr)及不良反应。

研究结果表明,经益髓生血颗粒治疗 3个月后患者 Hb、RBC、Ret、HbF自服药第 1个月起至 3个月疗程结束均明显提高( $P < 0.01$ ),而安慰剂组患者在服安慰剂 3个月中血液指标无明显改善;按西医疗效标准要求,主要药效学指标 Hb、RBC、Ret、HbF上升为有效,治疗组 30例中有效 28例,无效 2例,有效率 93.33%;安慰剂组有效 3例,无效 27例,有效率

10%,两组比较差异有非常显著意义( $P < 0.01$ );中医辨证和临床证候按 CRF表量化评分,结果表明,治疗组经益髓生血颗粒治疗 3个月后,患者临床中医证候评分量化分析 6种症状中除“食少、纳呆”一项改善不具统计学意义外,其余“面色萎黄”、“头晕目眩”、“心悸”、“气短”、“倦怠乏力”等症状均明显改善( $P < 0.05$ ),而安慰剂组则无明显改善 患者肝、脾 B超结果显示,益髓生血颗粒治疗组肝斜径与疗前比略缩小,但不具统计学意义( $P > 0.05$ ),脾脏横径与疗前比明显缩小( $P < 0.05$ ),而安慰剂组肝斜径、脾脏横径与疗前比无明显变化,治疗组肝、脾肿大、硬度得到缓解 两组肝肾功能均无明显变化,无不良反应 益髓生血颗粒治疗组患者在临床症状、中医证候和血液指标(Hb、RBC、Ret、HbF)等方面的改善均非常明显优于安慰剂组<sup>[6]</sup>。

4.3 益髓生血颗粒组患者自身对照比较研究

2004年 12月~ 2005年 4月对广西南宁、百色、河池地区符合纳入条件的观察病例,采用自身对照方法,30例重型、中间型β地贫患者先口服安慰剂再服益髓生血颗粒,疗程均为 3个月,于服药后动态观察两个阶段患者临床症状、中医证候和血液指标(Hb、RBC、Ret、HbF)变化,研究结果表明,患者自服安慰剂第 1个月~ 第 3个月疗程结束 Hb、RBC均无升高,Hb在服安慰剂第 1个月有明显降低( $P < 0.05$ ),而改服益髓生血颗粒自第 1个月~ 第 3个月疗程结束患者 Hb、RBC与服安慰剂第 3个月比均有非常明显提高( $P < 0.01$ ),Ret、HbF在改服益髓生血颗粒第 1个月起~ 3个月疗程结束,与服安慰剂第 3个月比均有明显提高( $P < 0.01$ );中医临床证候量表统计分析显示,服安慰剂期间临床症状无明显改善,而改服益髓生血颗粒治疗 3个月后,患者临床症状除“面色萎黄”一项无明显改善外,其余“食少纳呆”、“头晕目眩”、“心悸”、“气短”、“倦怠乏力”等症状均明显改善( $P < 0.05$ ) 结果显示,患者服安慰剂和改服益髓生血颗粒两个阶段疗效比较有非常显著差异,益髓生血颗粒治疗β地贫疗效显著<sup>[7]</sup>。

4.4 益髓生血颗粒治疗β地中海贫血 156例分析

1989年 7月~ 2005年 1月,课题组 18次深入高发区,在广西南宁、百色、河池地区及与云、贵交界地区,收集符合条件的可治疗病例,用补肾益髓法的代表方益髓生血颗粒治疗,进行了 11批次临床验证,累积治疗β地贫患者 156例,其中男性 100例,女性 56例;年龄 2~ 30岁,14岁以下者 85例;汉族 38例,壮族 110例,瑶族 7例,布依族 1例;基因型:重型 63例(重

型复合血红蛋白 E 者 18 例), 中间型 93 例 (中间型复合血红蛋白 E 者 35 例), 用益髓生血颗粒治疗, 疗程 3 个月, 按张之南主编《血液病诊断与疗效标准》中对  $\beta$ -珠蛋白生成障碍性贫血的诊断标准, 并参考第四届国际血红蛋白基因开关会议提出的标准, 凡 Hb RBC Ret Hb F 升高为有效, 单纯网织红细胞 (Ret) 和 Hb F 升高不作为有效病例。研究结果表明, 患者服药后精神振奋, 食欲增加, 肝脾肿大缩小, 不易患感冒和感染性疾病, 重型 63 例患者治疗后 Hb RBC Ret Hb F 指标均非常明显提高 ( $P < 0.01$ ), 中间型 93 例患者治疗后除 Hb 上升 ( $P < 0.05$ ) 外, 其余 RBC Ret Hb F 上升均十分显著 ( $P < 0.01$ ), 患者临床症状的明显改善与血液指标的升高有非常好的一致性; 156 例  $\beta$  地中海贫血患者中有效 145 例, 无效 11 例, 总有效率 92.90%; 对 145 例有效病例进行停药后 3~6 个月随访, 疗效维持以 Hb 高于给药前为有效, 平均疗效维持时间为 2~4 个月<sup>[8]</sup>。

高发区临床研究表明, 中药益髓生血颗粒治疗  $\beta$ -地中海贫血疗效显著。如此大样本的临床病例和规范研究, 在国内外治疗  $\beta$  地中海贫血临床研究中属首次, 研究结果充分显示了中药治疗难治性  $\beta$  地中海贫血 (单基因遗传病) 的优势与前景。

## 5 结论

在临床研究的基础上, 对疗效机理进行了深入研究, 结果表明, 中药治疗地中海贫血不改变患者的基因结构, 但可明显改变功能基因的表达<sup>[9,31]</sup>, 中药治疗  $\beta$ -地贫可显著改变患者骨髓  $\beta$ -珠蛋白基因簇位点调控区 ( $\beta$ -LCR) 的高敏位点 HS2 的 DNA 和核蛋白相互作用; 明显提高珠蛋白基因表达调控因子——红系特异反式作用因子 GATA-1, GATA-2, NF-E2 的表达; 促进  $\gamma$ -珠蛋白基因转录; 显著改变功能基因表达: 降低患者骨髓铁蛋白基因表达, 促进铁的代谢, 缓解因红细胞破坏所致体内铁的蓄积<sup>[10-12]</sup>; 可影响基因开关, 激活  $\gamma$ -基因, 促进  $\gamma$ -珠蛋白基因转录; 调控造血刺激因子表达, 影响 SCF-GM-CSF-EPO 轴的生理功能等<sup>[13-17]</sup>。从调控珠蛋白 mRNA 表达的不同层面, 探讨了补肾益髓法治疗  $\beta$ -地贫疗效特点和作用环节, 阐明了中医肾生髓、髓生血理论的分子学基础, 对中药治疗  $\beta$ -地贫从理论基础、治则治法、作用特点、可能机制等方面提出了明确的认识。

## 参考文献

[1] 黄有文, 吴志奎, 王荣新, 等. 中国神方丙治疗  $\beta$  地中海贫血 6 例的报告. 实用中西医结合杂志, 1993, 6(9): 147~148.  
[2] 王荣新, 吴志奎, 蔡辉国, 等. 中西医结合益髓生血灵治疗  $\beta$ -

地中海贫血进一步临床研究. 中国优生与遗传杂志, 1998, 2(2): 28~29, 35.  
[3] Wu Zhikui, Jiang Baohua, Cui Jinghua, et al. The effect of Bu Shen Sheng Xue Fang on  $\beta$ -thalassemia at gene level. J Tradit Chin Med. 1998, 18(4): 300~303.  
[4] 张之南. 血液病诊断及疗效标准. 北京: 科学出版社, 1991: 48~59.  
[5] Cao A, Calanella R, Rosatelli MC, et al. Clinical experience of management of  $\beta$ -thalassemia the sardinian experience. Semin Hematol. 1996, 33(1): 66~75.  
[6] 吴志奎, 刘咏梅, 张新华, 等. 补肾益髓法治疗  $\beta$  地中海贫血的平行对照临床研究. 中西医结合学报, 2007, 5(2): 137~140.  
[7] 吴志奎, 张新华, 刘咏梅, 等. 益髓生血颗粒治疗  $\beta$  地中海贫血患者自身对照比较研究. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(3): 9~11.  
[8] 吴志奎, 张新华, 李敏, 等. 益髓生血颗粒治疗  $\beta$  地中海贫血 156 例临床观察. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(4): 154~156.  
[9] 吴志奎, 蔡辉国, 陈佩贞, 等. 补肾生血方对  $\beta$  地中海贫血基因水平的影响. 中医杂志, 1997, 38(2): 91~93.  
[10] 吴志奎, 黄有文, 蔡辉国, 等. 补肾益髓法治疗  $\beta$  地中海贫血分子基础与临床研究. 医学研究通讯, 2002, 31(6): 24~25.  
[11] WU Zhi-kui, FANG Su-ping, ZHANG Xin-hua, et al. clinical efficacy and molecular mechanism of nourishing shen and supplementing marrow principle in treating  $\beta$ -thalassemia. CJIM, 2003, 9(4): 248~253.  
[12] 柴立民, 吴志奎, 张新华, 等. 中药益髓生血颗粒对珠蛋白生成障碍性贫血患儿基因表达的影响. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(7): 591~594.  
[13] 柴立民, 吴志奎, 张新华, 等. 中药治疗对  $\beta$ -珠蛋白基因簇位点调控区 HS2 位点与核蛋白结合作用的影响. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(3): 239~241.  
[14] 刘咏梅, 吴志奎, 柴立民, 等. 中药益髓生血颗粒对  $\beta$  地中海贫血患者骨髓  $\alpha$ -血红蛋白稳定蛋白 (AHSP) 及红系转录因子 GATA-1 基因表达的影响. 中西医结合学报, 2006, 4(3): 247~25.  
[15] 刘咏梅, 柴立民, 吴志奎, 等. “益髓生血灵”对不同发育阶段小鼠血红蛋白珠蛋白表达的影响. 中医基础医学杂志, 2006, 12(8): 589~591.  
[16] 刘咏梅, 柴立民, 吴志奎, 等. 中药益髓生血颗粒对  $\beta$  地中海贫血  $\alpha$ -血红蛋白稳定蛋白 (AHSP) 及红系转录因子 GATA-1 表达的影响. 中西医结合学报, 2006, 4(3): 247~250.  
[17] 刘咏梅, 吴志奎, 柴立民, 等. 益髓生血颗粒对不同发育阶段小鼠  $\alpha$ -血红蛋白稳定蛋白表达的影响. 中国中药杂志, 2007, 32(7): 609~612.

(收稿日期: 2007-07-03)

[编辑: 黄健]