

· 思路与方法 ·

地中海贫血的中医病机与治则治法

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)

[摘要] 地中海贫血(以下简称地贫)是世界范围内发病率高、危害大的单基因遗传病,至今尚无有效的治疗方法。根据患者的临床表现,一般归属于中医的“虚劳”、“童子劳”等范畴。通过对地贫高发区患者基因型特点和中医证候分布规律调查,以及对患者中医证候与先天禀赋(基因突变型)及家系等研究,提出“先天禀赋不足,肾虚髓损,精血化生无源”是其核心病机。运用补肾益髓法的代表方(益髓生血颗粒)在高发区进行治疗,对相同中医证型(肝肾阴虚,精血不足证)不同基因型(α 型、 β 型)的地贫患者采用临床规范研究,获得肯定疗效。

[关键词] 地中海贫血;中医核心病机;治则治法

自1988年起,我们根据中医肾生髓、髓生血理论,用补肾益髓法的代表方益髓生血颗粒在广西壮族自治区高发区治疗 β 地中海贫血,经过11批次的临床验证,累计治疗216例,取得了可重复的肯定疗效。在此基础上,尝试对相同中医证型(肝肾阴虚,精血不足)的 α 地中海贫血血红蛋白病(α -HbH病)进行治疗获得成功,并在长期临床实践基础上,提出了中医地中海贫血(以下简称地贫)核心病机的假说,对中药治疗地贫理论基础、治则治法、疗效特点和可能机制,提出了较明确的理论认识,并初步验证了上述理论假说的客观性。

1 地贫是世界范围内发病率高、危害最大的单基因遗传病

地贫,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引起的一种遗传性血液病,也叫珠蛋白合成障碍性贫血,因初期在地中海地区发现而得名。它广泛分布在地中海沿岸、中东、东南亚各国。据WHO报告, β 地贫是在地中海盆地、中东和亚洲最常见的血红蛋白病。严重的 α 地贫在东南亚常见。但是日益增多的全球迁徙已使血红蛋白病传入原先不流行的许多地区。在某些东南亚国家中,多达40%的人口可能发生显著血红蛋白病突变,导致婴儿出生时地贫患病率升高。

我国是地贫的高发区,南方各省及台湾省、香港地区、新疆维吾尔自治区发病率较高,其中广东、云南、贵州、海南省及广西壮族自治区是高发区。在我国危害较大的有两种,即 α 型和 β 型地贫。仅在广西壮族自治区

地贫基因携带者就高达900多万, α 地贫基因携带率为15%, β 地贫基因携带率为5%。根据遗传规律,如果两个地贫基因携带者结婚,生育后代就有25%机率是重型地贫。重型 α 地贫也称Bart's胎儿水肿综合征,出生前即成死胎或出生后即夭亡;重型 β 地贫患儿出生几个月后即发病,出现溶血性贫血,面色萎黄,生长发育迟缓,骨骼变形,肝脾肿大,有特殊的地贫面容,极易因重度贫血在4~5岁夭折,或依靠输血维持生命。重型 β -地贫预后不良,不仅为家庭、社会带来沉重负担,也严重影响和人口素质的提高。虽然优生优育是地贫防治的根本措施,但是如何应对每年大量出生的新生患儿,对已出生的地贫患儿治疗和如何提高这部分人群的生存质量,是不容忽视的社会问题。至今也是世界医学未解决的难题之一^[1-4]。

2 国内外治疗地贫的现状

对地贫治疗国内外仍以输血为主要治疗方法。但由于 β 地贫患者大量溶血而引起巨脾,脾功能亢进,加重贫血和其他血细胞损伤,这种治疗最多只能维持10余年。国内外有人尝试用烷化剂(羟基脲、5-氮胞苷等)、马利兰等药物治疗地贫,由于这些药物有很强的副作用,限制了在临床的应用^[4],用丁酸盐及其衍生物治疗也仅限于动物试验阶段;骨髓和干细胞移植由于配型和髓源限制,实施中的风险以及昂贵的费用,很难在临床上普及,只限于个别案例。基因治疗虽然是未来的治疗方向,但因同源重组率很低,目前尚无法在临床上应用。用传统中医药治疗 β 地贫出现可喜苗头,临床仍以个别案例报道较多,缺乏较大样本的临床规范研究和疗效机制的深入研究。因此,对 β 地贫的治疗至今仍是国内外医学上没有解决的难题之一。

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

通讯作者:吴志奎, gamwuzhiku@ sina.com, (010)88001149

3 中医对地贫的认识及证候分布规律调查

地贫患者临床上常表现为面色苍白或萎黄、头晕、心悸、唇舌色淡、脉沉细或虚数等贫血症状,有的还表现出黄疸、皮下出血等溶血症状。此外,患者还多伴有不同程度的腹部膨隆、肝脾肿大、发育较差、头颅方大、颧骨突起、鼻梁凹陷、眼距增宽等明显的地贫体征。中医古籍中对地贫虽无专门论述,可将该病归属于“血证”、“血虚”、“虚劳”、“童子劳”、“虚黄”、“积聚”、“五软五迟”等范畴。

通过对 168 例中间型地贫患者中医证候分布规律的研究,我们初步明确了中间型地贫患者的基本临床表现为自汗、口咽干燥、面色淡白或萎黄、爪甲色淡、倦怠乏力、潮热盗汗、易于感冒、心悸、舌质淡红、舌苔薄白、脉细数。基本中医证型为精血亏虚、肝肾阴虚证, 98.8% 的患者具有精血亏虚之象。中间型地贫患者以肝肾阴虚证出现的频率最高^[5]。

4 中医证候与地贫患者先天禀赋、遗传背景的关系

近年来,我们对 112 例中间型地贫患者的基因突变型进行检测,并同时对其中医临床表型(证候要素)进行量化评分,探讨地贫患者遗传背景(先天禀赋)与中医证候的关系。研究结果显示,大部分基因突变型多表现为肝肾阴虚证和精血亏虚证,而脾肾阳虚证和阴阳两虚证仅在临床表型为 $\beta^0\beta^+$ 或 $\beta^0\beta^N$ 的基因突变型中出现。 β 地贫纯合子以临床表型为 $\beta^0\beta^0$ 的中医证候积分最重,双重杂合子以临床表型为 $\beta^0\beta^+$ 的中医证候积分较重,杂合子以临床表型为 $\beta^0\beta^N$ 的中医证候积分最重。也就是说 β 地贫纯合子型患者的临床表型和异源双重杂合子型患者的临床表型最重,单纯杂合子型患者临床表型较轻, α 地贫以非缺失型患者中医证候积分最重。

我们在广西壮族自治区调查了 73 个家系 198 人,家系成员均为 2 代以内直系亲属,研究结果表明,中间型 β 地贫患者(子代)其基因型或是与亲代中一人完全相同,或是为两个亲代的双重杂合,其中医证候(临床表现)都较亲代严重,子代血虚表现明显,而亲代则不明显。这种临床表现的差异可能与患者的基因突变型、一些遗传修饰成分等都有关系。中医证候与先天禀赋、遗传背景关系研究结果,为中医临床治疗提供了客观依据。

5 中医治疗地贫的核心病机与治则治法

通过在高发区对中间型地贫患者中医证候调查、中医证候与遗传背景关系研究,根据中医肾藏精生髓、髓生血的理论,在大量临床实践基础上,提出“先天禀赋不足、肾虚髓损、精血化生无源”是地贫的核心病机。

的假说:患者的临床表现既有肾精亏虚、气血不足,又有黄疸、积聚。纳入病例的主要证型为肾精不足、气血亏虚。其治则应以滋肾养阴、益精生血为治疗原则,治法应以补肾益髓为法,代表方药为益髓生血颗粒。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理论,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。意在填补肾中真阴,使真阴得养,髓海充盈,血有生源。该治法代表方药在广西壮族自治区 β 地贫高发区进行了 11 批次临床试验,取得了可重复的肯定疗效。治疗 β -地贫总有效率为 92.90%。

6 高发区临床规范研究进一步验证理论假说的客观性

2004 年 9 月 15 日~2005 年 1 月 30 日在广西壮族自治区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^[1,3,6,7];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符合肝肾阴虚、精血不足证病例 68 例,脱落剔除 8 例(失访),计入符合方案统计分析 60 例。男 41 例,女 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。患者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。研究结果显示,30 对病例平行对照研究中,中药治疗组病例从第 1 个月起至疗程结束,患者血液指标(Hb、RBC、Ret、HbF)均明显升高($P < 0.01$);安慰剂组患者,服用安慰剂 3 个月后,血液学指标(Hb、RBC、Ret、HbF)无明显改善($P > 0.05$)。中药治疗组患者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,面色萎黄、头晕目眩、心悸、气短、倦怠乏力等症状均有明显改善($P < 0.05$);安慰剂组患者临床中医证候量化分析结果显示,服药前、后无明显改变。中药治疗组患者经益髓生血颗粒治疗 3 个月后,患者临床中医证候量化评分分析结果,临床症状改善与血液参数的明显提高相一致;而安慰剂组患者临床中医证候量化分析及血液参数,服药前、后均无明显改变^[8,9]。

在平行对照临床观察之后,我们对服安慰剂组的 30 例患者改服益髓生血颗粒继续治疗 3 个月,结果显

示,改服益髓生血颗粒治疗,自第 1 个月~第 3 个月疗程结束患者 Hb RBC 与服安慰剂组第 3 个月比均有非常明显提高 ($P < 0.01$),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,患者临床中医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(患者自身对照)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^[9]。

α -地贫是地贫的一个类型,是由于 α 珠蛋白基因缺失或缺陷,使 α 珠蛋白链的合成受到部分或完全抑制而引起的遗传性溶血性贫血^[3]。 α 珠蛋白合成障碍性贫血血红蛋白 H 病(简称 α -HbH 病)是 α -地贫的中间型,在我国是发病率高于 β 地贫的另一种危害较大的地贫。 α -HbH 病临床表现差异很大,轻者仅表现为轻度贫血,严重者则需要输血。其临床症状的轻重程度取决于其基因型的不同。东南亚地区 α -HbH 病的基因型主要有 2 类,一类是由 —^{SEA} 缺失型与 α ^{3,7} 缺失型或 α ^{4,2} 缺失型组合而成的缺失型 α -HbH 病,此类患者中度贫血;另一类由 —^{SEA} 缺失型与 $\alpha\alpha$ ^{CS} 非缺失型组合而成,此类患者贫血较严重,临床症状较缺失型 α -HbH 病重。目前国内外对 α -HbH 病尚无有效治疗方法,临床上主要通过切脾和输血来改善患者的溶血与贫血程度。2007 年我们在广西壮族自治区高发区尝试用益髓生血颗粒治疗 α -HbH 病获得成功,对符合条件的 59 例患者采用随机、安慰剂平行对照法进行观察,疗程为 3 个月。按张之南主编《血液病诊断及疗效标准》(2007 年第 3 版)中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^[2,3,6,7];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符合肝肾阴虚精血不足证。进行血液参数及中医证候量化评分动态观察,研究结果表明, α -HbH 病患者经益髓生血颗粒治疗后,疗效性血液指标 Hb RBC 均明显提高,而安慰剂组 Hb RBC 则无明显改善;益髓生血颗粒治疗组中医证候量化评分较安慰剂组明显降低;益髓生血颗粒治疗组有效 21 例,无效 5 例,总有效率为 77.8%,而安慰剂组总有效率仅为 15.6%,其疗效差异有显著性意义 ($P < 0.05$);益髓生血颗粒对符合其方证的不同类型的地贫患者均具有较好的临床疗效,体现了中医异病同治的原则,显示出了中医药治疗疑难病的潜在优势^[8-14]。

高发区临床研究进一步验证了地贫中医核心病机

的客观性及对应治则治法的有效性,揭示了肾生髓、髓生血的客观性。

参考文献

[1]张之南.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出版社,1998 48- 59.

[2]张之南.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007 33

[3]Cao A, Calanella R, Rosatelli M C, et al. Clinical Experience of Management of β -thalassemia the sardinian experience [M]. Semin Hematol, 1996, 33(1): 66- 75.

[4]WU Zhi-kui, FANG Su-ping, ZHANG Xin-hua, et al. Clinical efficacy and molecular mechanism of nourishing shen and supplementing marrow priciple in treating β -thalassemia[J]. C JIM, 2003, 9(4): 248- 253

[5]王文娟,刘文军,吴志奎.中间型地贫患者中医证候分布规律研究[J].中医杂志,2007,48(8): 726- 729.

[6]吴志奎,张新华,李敏,等.益髓生血颗粒治疗 β 地贫 156 例临床观察[J].中国中西医结合杂志,2006,26(4): 352- 354

[7]吴志奎,张新华,蔡辉国,等.益髓生血颗粒治疗 β 地贫与调控珠蛋白 mRN A 表达分子机制研究[J].医学研究杂志,2006,35(9): 36- 37.

[8]吴志奎,刘咏梅,张新华,等.补肾益髓法治疗 β 地贫的平行对照临床研究[J].中西医结合学报,2007,5(2): 137- 140.

[9]吴志奎,张新华,刘咏梅,等.益髓生血颗粒治疗 β 地贫患者自身对照比较研究[J].中国中医药信息杂志,2007,14(3): 9- 11.

[10]吴志奎,张新华,蔡辉国.益髓生血颗粒治疗 β 地贫与调控珠蛋白 mRN A 表达分子机制研究[J].医学研究杂志,2006,35(9): 36- 37.

[11]刘咏梅,吴志奎,柴立民,等.中药益髓生血颗粒对 β 地贫患者骨髓 α -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[J].中西医结合学报,2006,4(3): 247- 250.

[12]Fang Suping, Wu Zhikui, Zhang Xinhua, et al. Clinical observation on YiSui ShengXue Granule on treating 156 patients with β -thalassemia major and the molecular mechanism study[J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(11): 2084- 2087.

[13]王文娟,吴志奎,张新华,等.益髓生血颗粒治疗血红蛋白 H 病 25 例临床观察[J].中西医结合学报,2008,6(2): 153- 156.

[14]吴志奎.肾生髓、髓生血理论与治疗地贫的临床实践[J].中医杂志,2008,49(2): 170- 172.

(收稿日期: 2008- 06- 27)
[编辑: 黄健]

长期销售空心胶囊

本产品严格按照国家标准和《中国药典》规定的质量要求生产,符合药用各项指标,有 0 号、1 号、2 号等型号,多种颜色可供选择。本公司以合理的价格欢迎单位和个人来电来函咨询。对用量少的单位和个人将办理邮购业务。价格: 每万粒 135 元(含邮资)。
地址: 浙江新昌县一诺胶丸有限公司, 邮政编码: 312560
电话: (0575) 86061888, 013706852676, 联系人: 潘炎锋