

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.16.006

梁冰治疗骨髓增生异常综合征经验

李 琤, 胡永珍, 李 达, 代喜平*

(广东省中医院, 广东省广州市大德路 111 号, 510120)

摘要 针对骨髓增生异常综合征不同于急性白血病的疾病特点, 梁冰教授认为, 本病是“因虚致病、因病致毒”的过程, 病因根本是“正虚”, 不同分期“正”“邪”盛衰不同。在治疗上首推扶正, 以参芪四物汤健脾补肾活血, 并结合临床分期及中医辨证施以祛邪药物。

关键词 骨髓增生异常综合征; 名医经验; 梁冰

梁冰 (1939—), 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 全国第二、第三批老中医药专家学术经验继承工作指导老师。临证 50 余载, 熟读中医经典, 紧跟现代医学进展, 善用中西医结合方法治疗各种疑难、危重血液系统疾病。获得科研成果 20 余项, 发表论文 30 余篇, 论著 4 部。

骨髓增生异常综合征 (MDS) 是一组高度异质性造血干细胞克隆性疾病, 造血细胞发育异常、无效造血、血细胞减少并有向急性白血病转化的高风险特征。MDS 发病以老年人群为主, 其发病风险随着年龄增长而增高^[1], 对老年患者的生存质量、生存期造成严重影响。梁冰教授临证 50 余载, 学识渊博, 采用中医药治疗血液病经验丰富。现将其对 MDS 的诊治经验总结如下。

1 疾病特点

梁老师认为, MDS 有如下 5 个特点: 1) 本病多发生于 60 岁以上的老年人, 老年人存在生理性体虚和病理性改变两方面的问题。《素问·六微旨大论》曰“人与万物, 生于天地气交之中, 人气从之则生、长、壮、老、已, 万物从之则生、长、化、收、藏”, 指出人和万物都存在自身新陈代谢的规律。“老”这一阶段暗含退化性改变, 阳气、阴精出现了生理性不足, 即“正气亏虚”状态。病理性改变即由于饮食、调摄、起居、环境等因素导致脏腑功能受损, 一脏有病, 多脏受累, 故多种疾病同时并存。2) MDS 病因复杂、起病隐匿、缓慢而来, 急性白血病发病急、进展快。3) MDS 起病之初多以正虚为主, 虚劳血虚证候明显, 如面色苍白、倦怠乏力、头晕心悸、苔白脉细等; 而急性

白血病起病之初即邪毒较甚, 表现为高热、出血、贫血、淋巴结肿大、肝脾肿大、苔黄腻、脉滑数。4) 有高度向白血病转化趋势。因 MDS 存在遗传异常、基因突变、免疫缺陷、骨髓微环境改变等诸多因素, 导致正常干细胞演变为异质性造血干细胞, 并在骨髓腔内过度增殖、病态造血, 最终有 30% ~ 40% 的患者转化为急性白血病。梁老师认为, 这一过程即正虚不足、髓毒内生, 异质性干/祖细胞增殖形成病态造血, 血虚益甚, 邪毒日盛, 终而化毒为癌。MDS 是“因虚致病、因病致毒”的过程, 与急性白血病“因毒致病、因病致虚”的过程不同。5) 治疗效果差。MDS 存在着病态造血、骨髓衰竭和恶性克隆的双重特点, 经化疗、去甲基化、免疫调节等治疗后缓解率低, 即使缓解也其维持时间不长, 且再度生长出的异质性细胞更难以祛除。相比较初诊即为急性白血病的患者而言, 由 MDS 转化而来的继发性急性白血病患者以上特点尤为突出, 治疗难度大, 疗效不佳。

2 病因病机

本病或年老体衰, 或后天调摄不当, 或劳倦饮食, 或病后失调, 或体质特异出现脾肾两亏, 髓枯精竭的状态。依据“正气存内, 邪不可干”, “邪之所凑, 其气必虚”理论, 正气不足, 邪自内生, 多种致病邪气内扰、纷争复杂, 出现气血逆乱, 气滞血瘀, 导致一则遏制常造血而骨髓衰惫, 正气日虚, 气血两虚, 脾肾亏极; 二则病态造血、恶性克隆进而化毒为癌, 邪毒日盛, 乖戾炽张, 凶险难治。“邪气盛则实, 精气夺则虚”, 故 MDS 呈现虚实夹杂的复杂证候。

在疾病不同时期, 存在着正邪不断消长盛衰的

基金项目: 广州中医药大学科研创新基金 (06C052)

* 通讯作者: dxiping70@126.com

变化。在病患之初,正气亏虚,滋生内邪,邪尚不盛,多表现为虚劳血虚之候,如面色苍白少华、体倦无力、头晕心悸,或血虚及阴而见夜寐不安、自汗盗汗、手足心热等症,这一阶段多见于 MDS 难治性血细胞减少伴单系发育异常型 (RCUD)、难治性贫血伴环状铁粒幼细胞红细胞型 RARS、单纯 5q- 型,或难治性血细胞减少伴多系发育异常 (RCMD)、难治性贫血伴原始细胞增多-1 (RAEB-1) 型的初期。随着疾病进展,内生之邪变异乖戾,纷争扰乱,同时残余正气日渐消耗,脾肾亏虚,精血耗损,此期处于正邪交争的不稳定状态,临床表现或为懒言嗜卧、腰膝酸软,或为齿鼻衄血、皮肤紫癜,或为反复发热、潮热汗出,或为脘腹胀满、咽痛咳嗽。若此时招致外来温毒,内外夹击,发热、出血、贫血诸证愈发加重。这一阶段多见于 RCMD、RAEB-1 型、RAEB-2 型。当正不胜邪,邪毒炽盛,热毒凝滞,耗营动血,其势暴戾凶猛,变证蜂起,终致晚期,往往有高热不退、出血频频、癥瘕积聚、血虚羸瘦等类似急性白血病的表现。这一阶段多为 RAEB-1 或 2 向急性白血病转化期,病情急转直下,预后极差。

3 治疗策略

3.1 首推扶正

梁老师指出,鉴于 MDS 与急性白血病有着截然不同的疾病特点与病机规律,二者的治疗策略迥异。对于 MDS,治疗出发点应立足于扶正,若祛邪,也是在扶正基础上的祛邪或扶正、祛邪并施。基本治法为益气养血、健脾补肾,基本方药选择参芪四物汤加减,黄芪、党参健脾益气,四物汤养血活血,补肾药物依据肾阴阳偏胜偏衰而酌情选用补骨脂、淫羊藿、巴戟天、锁阳、黄精、枸杞子、紫河车、鹿角胶等药味。若中气不足、功能低下者,加升麻、陈皮、山药健运中气,其中山药健脾补肾,其所含的植物胶原蛋白对于保护胃黏膜有良好作用。若脾肾亏虚较甚,大便每日 4~5 次者,加补骨脂 10 g、肉豆蔻 10 g、吴茱萸 5 g、五味子 10 g;若虚寒甚,四肢逆冷者,加炮附片 10 g、炮姜 10 g,以上药物不但能改善脾肾阳虚症状,亦可助阳化血,促使血红蛋白上升。若肝脾肿大、癥瘕痞块者,加醋鳖甲 20 g (先煎)、丹参 30 g 软坚散结、活血化瘀。

3.2 分期论治

在 MDS 治疗过程中要中西医结合,优势互补。按 MDS 国际预后评分系统 (IPSS)、世界卫生组织

适应预后积分系统 (WPSS) 积分进行危险度评估,对以血细胞减少为主的低危 MDS 应将扶正培本的支持治疗放在首位,通过益气养血、健脾补肾、填精益髓,刺激静止期造血干细胞从 G_0 进入 G_1 期,再进入 S 期,促进 DNA 合成进入增殖状态,使得残存造血干细胞恢复造血功能。实验研究证实, MDS 的 G_0/G_1 期细胞比例增高,而 G_2/M 期比例降低,增殖细胞减少,呈现无效造血,黄芪、党参、鹿角胶均有促进 DNA 合成功能,四物汤能刺激造血干细胞增殖,集落形成增加,有利于 MDS 造血功能的恢复,且需长期服药,全面调理。

对高危的 MDS (RAEB-2) 或老年继发于 MDS 已转化成急性粒细胞白血病患者,就要通过祛邪扶正、攻坚散结、活血化瘀,或小剂量的细胞毒性药物消灭异质性癌变的白血病细胞,遏制其增殖,恢复正常造血功能。从中医扶正祛邪角度施人参、黄芪、紫河车以扶正,提高机体的非特异性免疫,莪术、黄芩、山慈菇、白花蛇舌草以及配合中成药砷制剂解毒抗癌,不宜施大剂量联合化疗过度封杀,使患者在中医全面调理和支持治疗的密切配合下,临床症状得以改善,病情得以稳定,生存质量得以提高。值得一提的是,中药砷制剂性热有大毒,“以毒攻毒”对减少并抑制原始细胞的增殖有一定作用,但在应用过程中需要注意以下 3 个方面的并发症: 1) 消化系统的恶心呕吐、食欲不振; 2) 神经系统的失眠不寐; 3) 心脏系统的胸闷心悸。针对恶心纳差,可选用柴胡、白术、炒枳壳、白芍以疏肝健脾和胃,促进胃肠蠕动、疏通胆汁; 针对眠差,可加百合 30 g、夜交藤 30 g 安眠; 针对胸闷心悸,可加人参、麦冬、五味子、三七、黄精益气通脉。当然,“大毒治病、十去其七”,攻邪不可过度伤正,攻伐太过,正气不足,必然会出现虚虚之弊,应用解毒抗癌药物的剂量、疗程、次数等需要依据中医辨证因人而异。

3.3 相关并发症

MDS 最常见有发热、出血两大并发症。由于 MDS 老年患者居多,其细胞免疫、体液免疫功能下降,加上病态造血带来的中性粒细胞缺失,各种感染在所难免。患者起病之初即有虚劳血虚证候,“血虚不能配阳,阳亢发热”。血虚及阴,阴亏于下,阳浮于上而发热。正气不足,招致外感,温邪毒内侵,正邪交争而发热。故引起发热的原因有三,一为血虚自热,二为阴虚内热,三为外感温邪。出血属于中医“血证”范畴,鉴于 MDS 患者

自身特点,引起出血的原因亦有三,一则由年老体衰,气不摄血,脾不统血,血溢脉外,治以益气养血,方选参芪四物汤,常用黄芪、党参、当归、生地、熟地黄、川芎、白芍等;二则肝肾阴虚,阴虚火旺,热迫血行,治以滋阴清热,方选知柏地黄丸、大补阴丸,常用青蒿、知母、地骨皮、银柴胡、黄芩、生地、天冬、牡丹皮、龟甲、白芍、玄参、沙参;三则外感温热,热迫血行,伤阳络则齿鼻衄血,伤阴络则尿血、便血、子宫出血不止,严重导致颅内出血,且发热加重出血,出血诱发感染,互为因果,恶性循环,故治以清热解毒、凉血止血,可选中成药紫雪散、安宫牛黄丸,常用中药牛黄、黄连、黄芩、羚羊角粉、金银花、连翘、生石膏等。

4 典型病案

患者,女,60岁,2014年1月10日初诊。患者在外院确诊为MDS-RA 1年余,予安特尔、环孢素口服治疗,但患者输血依赖,白细胞波动在 $(3.5 \sim 4.1) \times 10^9/L$,血红蛋白 $(36 \sim 58) g/L$,血小板 $(72 \sim 104) \times 10^9/L$,平均每月输注红细胞4~8U。症见:精神倦怠,面色萎黄少华,活动

后头晕心悸,夜眠多梦,舌质暗淡、苔薄,脉弦细。中医辨证为脾肾两虚血瘀,中药以参芪四物汤为基本方加减。处方:黄芪60g,党参20g,麸炒白术10g,赤芍20g,川芎10g,当归10g,白芍20g,生地20g,熟地黄20g,补骨脂20g,黄精20g,阿胶10g(烊化),甘草10g。西医治疗措施不变,配合中药2周后,患者自觉精神好转,夜眠稍安,诉觉双膝酸软,遂在上方基础上加淫羊藿10g、紫河车10g、五味子10g增强补肾养血力度。3个月后患者血红蛋白基本保持在 $(60 \sim 80) g/L$,平均每月输血2U,无头晕心悸症状,舌淡红、苔白,脉较前有力,但出现腕腹下坠之感,此乃中气亏虚症状,在上方基础上去紫河车、生地、加升麻10g、葛根15g、山药10g,以升阳化血。服药半年后,患者症状明显改善,面色较前红润,日常活动不受限,血红蛋白保持在 $100 g/L$ 左右,白细胞保持在 $(4.2 \sim 5.8) \times 10^9/L$,血小板 $(91 \sim 126) \times 10^9/L$,逐渐脱离输血。

参考文献

- [1] 刑瑞娴,肖志坚.骨髓增生异常综合征病因及危险因素的研究进展[J].白血病淋巴瘤,2013,22(10):629-632.

Experiences of LIANG Bing in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome

LI Cheng, HU Yongzhen, LI Da, DAI Xiping

(Chinese Medical Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong Province, 510120)

ABSTRACT Aiming at the characteristics of myelodysplastic syndrome different from acute leukemia, LIANG Bing holds that the disease is the process of "pathogenesis is deficiency, and poison due to the disease", the original pathogenesis is "weakened body resistance" and "defensive-Qi" and "evil-Qi" rise and fall in different stages. In treatment, he firstly recommends strengthening the body resistance, using "Shenqi Siwu Tang (参芪四物汤)" to tonify spleen and kidney and invigorate the circulation of blood, and combined using with drugs of eliminating evil-factors according to the clinical stages and syndrome differentiation of traditional Chinese medicine.

Keywords myelodysplastic syndrome; famous doctors' experiences; LIANG Bing

(收稿日期: 2014-08-28; 修回日期: 2014-10-29)

编辑: 洪 涛

欢迎订阅 2015 年《中医杂志》

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955年创刊以来始终坚持“以提高为主,兼顾普及”的办刊方针,是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一,是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊。2009年被中国期刊协会评为“新中国60年有影响力的期刊”。2011年和2013年分别荣获“国家新闻出版政府奖期刊奖提名奖”,并且是唯一获此荣誉的中医类期刊。2013年被国家新闻出版总署评为“中国百强科技期刊”。

本刊主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验;临床研究介绍中医

药治疗的新方法、新成果;学术探讨、思路与方法、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目,提供最新学术观点、研究成果与治疗方法,成为学习中医药、研究中医药,不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊,每月2日和17日出版,每期15.00元。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号:2-698),也可以与本刊读者服务部联系邮购,邮购免邮费。电话:010-64035632。国外发行:中国国际图书贸易总公司(北京399信箱,邮编:100044,代号:M140)。

本社地址:北京市东直门内南小街16号,邮编:100700,网址: <http://www.jtcm.net.cn>。