

骨髓增生异常综合征转化的急性白血病 中医病机特点和治疗对策

许 毅 陈其文 胡令彦

(上海中医药大学附属岳阳医院血液科,上海市虹口区甘河路 110号,200437)

[摘要] 目的 探讨由骨髓增生异常综合征(简称 MDS)转化的急性白血病(AML)的病机特点和治疗对策。方法 根据中医理论,结合临床观察和文献资料的整理分析,以阴阳平衡及整体观念和辨证辨病相结合的思想为指导,概括其病机特点,提出相应的治疗对策。结果 MDS转化的 AML发病机理主要是虚(气血阴精亏虚)、损(脏腑功能失调)、劳(伏邪髓毒蕴积化火);治疗采取综合治疗策略:早期中医扶正培本联合小剂量诱导化疗,中晚期中医调理脾胃为主的扶正祛邪,保全胃气、注意戒忌贯穿始终。结论 临证时抓住早期阶段,处理好虚损之本与邪毒之标、中药扶正固本和西药化疗祛邪、整体和脾胃的关系,治疗才能执简驭繁,稳定病情,延长生存期。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;急性白血病;中医病机

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血髓系定向干细胞或多能干细胞的恶性克隆性疾病,具有高度异质性。主要特征是无效造血和高危演变为急性髓系白血病(AML)。病程中约 30% 转化为 AML^[1]。

MDS一旦转化为 AML,治疗变得极为困难。因为该病具有以下几大特点:①多为老年人。MDS多累及中老年人,50岁以上的病例占 50%~70%,除正常生理功能不同程度减低,常合并心、脑、肾等重要脏器疾病;②常见多种染色体异常及复杂核型异常^[2];③高耐药:多药耐药基因 MDR1和 P-糖蛋白多呈高表达,阳性率达 80%;④高病死率:MDS一旦转化为 AML,自然病程一般仅为 3~6个月。与原发的 AML相比,高强度化疗的耐受性差,早期化疗相关死亡率高,而低强度诱导化疗也很难取得完全缓解,机体受损后出现各类并发症,恢复时间较长。因此,与原发的 AML相比,由 MDS转化的 AML因其治疗难度更大,预后更差,目前已归属难治性 AML^[3]。我们根据中医理论,结合临床观察和文献资料的整理分析,将其病机特点概括为虚、损、劳,治疗采用相应的对策。

1 病机特点

MDS转化的 AML属中医学“髓劳”、“急劳”等范畴。MDS一般病程较长,多由先天禀赋不足,和(或)后天劳倦饮食情志内伤,遇外感六淫、疫毒、药毒等外因诱发而病。“邪之所凑,其气必虚”,邪正交争,早期尚以乏力头晕,劳累后加重为主,发展到急性白血病阶段,正虚邪实,机体正气逐渐消耗,气血亏损,久虚不复;而邪毒蓄积转盛,损伤脏腑,伏于少阴,损精伤髓,肾水日

枯,火炎于上。清代姜礼在《风劳癥膈四大证治》中阐述的“虚是气血不足,损是脏腑亏损,劳是火炎于上。劳瘵者,既虚且损,复竭其力,而动于火以成其劳也”,正体现了其病机特点“由虚及损,终至劳瘵”。

1.1 虚——气血阴精亏虚

寇宗奭曰:“夫人之生,以气血为本,人之病,未有不先伤其血气者。”《黄帝内经》所言虚劳,“惟是气血两端”。急性白血病早期阶段,骨髓中开始出现大量原始细胞,外周血中血红蛋白、血小板在原有基础上逐步下降,白细胞尚未变化。机体气血渐至枯耗,阴精亏损,全身虚弱症状更为明显,症见神疲乏力,言语轻微,白天嗜卧喜睡,动则心悸气短,或伴有面浮肢肿,纳谷不馨,夜寐欠安。“气血既亏,阴阳运行不能循度,动多窒滞”(《医门棒喝》),机枢不利,则气血郁滞,阴精更难化生。气血阴精亏虚,进一步加重机体正气衰弱,阴阳失衡。

1.2 损——脏腑功能失调

“损者,虚之积”,“虚久致损”。正气衰弱,阴阳失衡的结果导致脏腑功能渐至失调。五脏生克相连,皆受影响,其中肺、脾、肾受损更为突出。“虚损久病,俱是伤脾,则肺先受之”(《风劳癥膈四大证治》)。肺为华盖,“五脏之天”,肺主气,属娇脏。至急性白血病中期阶段,气血严重耗伤,贫血进一步加剧,机体防御功能日趋衰退,极易外感,先伤其肺,临床上最常见表现为在贫血虚弱的基础上伴有反复咳嗽、咯痰,量多或少,气短气急等呼吸道症状。肺金不保,犯及中州脾土。脾胃为后天之本,水谷之海,五脏六腑气血阴液化生之源。脾虚胃弱,受纳化生乏源,气血阴液告竭,症见面色灰滞,形体消瘦,肢软乏力,浮肿,食欲不振,大便失调,或溏或干。“五脏之虚,穷必及肾”(《景岳全书》),肾主水藏精

生髓 气血虚衰,五脏亏损,日久必累及肾中阴阳,元阴元阳衰惫,则元气精血更无以化生,导致恶性循环。从临床病理看,该阶段骨髓中原始细胞大量增殖,正常的造血功能受到严重抑制,外周血幼稚白细胞开始增多,血红蛋白、血小板进行性下降,心、脑、肾等重要脏器的供血更显不足,全身虚损症状更为突出。

1.3 劳——伏邪髓毒蕴积化火

“虚劳一症,偏于阴虚者居多”(《吴医汇讲》)、“阴虚更生内热,则损从骨髓肾始”(《医宗金鉴》)。明代龚居中指出:“夫癆者劳也,以劳伤精气血液,遂致阳盛阴亏,火炎痰聚”。可见这一阶段的急性白血病具有病势凶险,症状笃重,精髓萎竭,邪毒多从热化,最易伤营动血,顽固难愈等特征。其临床特点何梦瑶在《医编》中作了充分描述:“虚损久为劳瘵,积热骨蒸,咳嗽吐血,肌肤甲错,面目黑暗无光,偏睡,声哑咽痛,颈生瘰癧,两肋疼痛,转筋拘急,或周身筋骨皆痛,夜梦鬼交,时多忿怒,五心烦热,头发作穗,面唇时红如敷胭脂,大便不调,小便淋浊,此肾水竭,肝血亏,无以制火始然。”邪毒内蕴骨髓,留着不去,郁久则最易从热化火,煎灼津液,化生胶痰,真阴水枯不能胜火,出现发热、肺痿;邪毒燔灼,热入营血,血热内盛,或血中伏火,伤络动血,则见出血诸症;亦或邪毒上扰神明,清窍昏朦。伏邪髓毒,充斥体内,郁滞于肺、脑、血脉、筋骨,正不遏邪,邪盛正衰,机体免疫功能极度低下,表现为反复高热,骨痛,皮肤瘀斑,鼻衄呕血,呼吸困难,甚至神昏休克,危及生命,死亡率极高。

2 治疗对策

基于上述病机分析,由MDS转化的AML其特点是久病体虚,气血不足,正气亏损,渐至阴阳失衡,脏腑功能失调,伏邪髓毒蓄势转强,耗阴化火,衰竭机体,这一连续动态的演变反映了正邪交争、虚实交替的转化过程。MDS转化的AML属于难治性的造血系统恶性肿瘤。中医认为,肿瘤乃因虚而得,因虚致实,整体为虚,局部癌肿属实的疾病^[4]。因此,对于该病应采取综合治疗原则:即早期中医扶正培本联合西医小剂量诱导化疗;中晚期中医调理脾胃为主的扶正祛邪,保全胃气,注意戒忌贯穿始终。

2.1 早期中医扶正培本联合西医小剂量诱导化疗

疾病早期,虽有气血不足、正气虚弱之候,但伏邪髓毒尚未炽盛,骨髓刚出现一定比例的原始细胞,正气尚能抗邪。此时虚宜早培,邪宜速祛。抓住这一阶段的治疗时机,可以减缓白血病的进展,使疾病处于相对稳定状态,从而延长生存期,所以是治疗的关键时期。单纯依靠中药来缓解白血病是不现实的,单纯依靠中高

强度化疗也不能奏效。因此,结合中医扶正而补虚以调节整体,同时联合西医小剂量化疗诱导白血病分化与凋亡而祛邪以针对局部(骨髓)。只有中西医结合,才能取长补短,发挥中医整体调节的优势与西医局部抗癌的特长,在尽可能维持机体阴阳气血平衡的前提下,进行小剂量化疗,增强疗效,减轻毒副反应,改善预后。

2.1.1 中医扶正培本 根据气血亏虚之程度,权衡肺、脾、肾虚损之轻重,采用清金保肺,健脾益肾,调养气血之法。《理虚元鉴》言:“肺为五脏之天,脾为百骸之母,肾为性命之根,治肺治脾治肾,治虚之道毕矣。”又说:“一曰清金保肺,无犯中州之土。一曰培土调中,不损至高之气。一曰金行清化,不觉水自流长,适合金水一致也。”张景岳也提出:“诸气之损,其治在肺;饮食肌肉之损,其治在脾;精髓之损,其治在肾……”。急性白血病早期,骨髓原始细胞增殖,正常白细胞受抑,中性粒细胞减少或缺乏,免疫功能低下,动则肺感外邪,出现呼吸道症状,故保护肺金,宣肃外邪,对预防或减轻感染尤为重要。肾为阴阳之本,脾操生化之权,虚劳重在补脾肾已成为共识。健脾益肾,则填精生髓,化生气血,调达气机,以补养气血,促进骨髓造血细胞的增殖分化,有助于改善体质,提高机体抗病能力。

然扶正补虚过程中应重视两方面问题。其一,先理顺脾胃。“治损之道,惟其症难速愈,所以全赖扶助胃气为主也”(《医级》)。“治虚劳者,须健顺脾胃,然后徐用本脏补药,无不成功,否则不效”(《赤水玄珠》)。脾虚胃弱,滋肾填精等厚味之品难以消化吸收,徒增胃肠负担,反耗伤脾胃。故补养之中,健脾和胃为先。其二,久病则法宜徐缓,药宜平和。所谓“久病者,阴阳渐入,扶元养正,宜用其平”(《寓意草》)。虚损久病,阴阳渐有相偕之机,用药既不可过于补正以助邪,亦不可过于攻邪以伤正。补阳者,不可以耗阴,滋阴者,不可以损阳。

故临床选方用药,宜人参润肺丸、紫菀散、大补元煎、养荣归脾汤、开胃填精汤、薯蓣丸、三才封髓丹、大补地黄丸等;补肺之气阴常选太子参、黄芪、玉竹、麦冬、百合、杏仁、川贝母等甘凉柔润之品;健脾和胃有黄芪、党参、白术、当归、茯苓、山药、黄精、炙甘草、陈皮等;滋肾温阳宜选熟地黄、山茱萸、山药、制何首乌、龟甲、牡丹皮、枸杞子、淫羊藿、补骨脂、菟丝子、杜仲等。现代药理研究也证实,黄芪、党参、白术、茯苓、山药、熟地黄等中药可以诱导白血病细胞凋亡、预防白血病细胞耐药,还可以调节机体免疫功能,活化各种免疫细胞^[5]。

2.1.2 西医小剂量诱导化疗 临床小剂量诱导方案常用以下几种:①全反式维A酸或三氧化二砷或小剂

量阿糖胞苷(每次 10~ 15mg/m²),皮下注射,1次/12h,14~ 21d为 1个疗程,间隔 14~ 21d重复);②三氧化二砷联合小剂量阿糖胞苷或三氧化二砷联合全反式维 A酸;③ CAG方案(阿糖胞苷 10mg/m²;每 12h皮下注射,共 14d;④阿柔比星每日 7mg/m²,共 8d;⑤ G-CSF每日 200μg/m²,共 14d)^[6]。如化疗过程出现相关不良反应,可以缩短疗程,甚至停药。相对来讲,小剂量诱导化疗可以促进白血细胞凋亡,抑制其增殖,治疗耐受性好,毒副反应少。

2.2 中晚期中医调理脾胃为主的扶正祛邪

疾病发展到中晚期,病势往往急转直下。邪正交争,正虚邪实转为正不胜邪,元气耗伤,阴阳俱虚,脏腑功能衰竭,机体虚损症状日趋严重;同时由于白血病细胞毫无遏制地增殖,髓毒亢盛,侵及遍身脏腑、筋骨、血脉,诸证丛生,变证百出,使此阶段的治疗变得极为困难。虽然白血病在进展,但机体极度虚弱,已不能耐受化疗,如李中梓所言“虚而误攻,元气立脱,莫可挽救”。因此,治疗就不能单着眼于抑制消灭白血病细胞,更重要的是调整已经严重失衡和因治疗带来的新的不平衡。故求之中医扶正为主,扶正以祛邪的双向调节,重在平衡阴阳,保护脏器,尤其重视脾胃功能,遣方用药宜甘润平和,忌辛温燥烈或苦寒厚浊。《慎斋遗书》中论虚损认为,“……故杂证不必顾,久近亦不论,生死凶吉,只视脾胃二经”。《黄帝内经》曰:“阴阳形气俱不足者,调以甘药”。惟用甘药调养脾胃,建立中气,保全胃气,尚有生机。“有胃气者生,无胃气者死。……诸病若能食,势虽重尚可挽救”(《临证指南医案》)。可见病情危重而复杂,调理脾胃,以简驭繁,是扶正祛邪的重点。到疾病终末期,病势愈变愈重,正气渐至不支,临床可出现如李中梓所言“面红目赤,口舌破裂,手扬足掷,语言错妄”,“口鼻无气,手足厥冷”等格阳格阴证,所谓“至虚有盛候”。虚之甚者,必致脱散,脱散之极,则正气消尽而亡。此时“所重在命,不在乎病”(张景岳)。邪气入内不必皆死,而正气消尽势在必亡。抢救急宜回阳救

逆,收敛固托以保全正气,力争挽回败局。

2.3 病程戒忌

MDS转化的 AML治疗困难,预后不良,中医属于正气亏耗、邪毒炽盛的虚损劳瘵之重病。证有常变,治有经权。临床审证施治,既要通常,又要达变;既要知宜,又要知忌。病程中“戒房事,戒利欲,戒恼怒,戒多言,戒肥浓,戒风寒”,对稳定病情,提高疗效有着不可估量的作用。清代吴澄论虚损禁忌中提出上述六戒,并分析道“盖人之既虚,如器物之损坏,必珍重爱惜,加意持护,乃能长久而不敝”,“虚损之症,能守戒忌,则功过药之半矣”,“患虚损之人,形如朽木,心如死灰,凡酒色财气,饮食起居,多言厚味,实病人生死关头,遵之则不药自愈,违之则日药无益也”。日常的戒忌其实也是配合治疗的一部分,甚至是重要的辅助治疗;戒忌内容又往往是疾病发生、发展的诱发因素,戒忌上述方面可以防止真阴、元气之耗伤,脾胃之受损及外感六淫之邪气。中医理论重视戒忌的思想也是重养生、治未病的体现。何况病至虚损,戒忌更具意义。

参考文献

[1] Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001– 2004, using data from the NAACCR and SEER programs [J]. Blood, 2008, 112(1): 45– 52.
[2] Hamblin TJ. Disappointments in treating acute leukemia in the elderly [J]. N Engl J Med, 1995, 332(25): 1712– 1713.
[3] 陈信义,李冬云,田劭丹.难治性急性白血病诊断与治疗[J].中国中西医结合杂志, 2009, 29(2): 177.
[4] 刘嘉湘.阴阳平衡与扶正治癌理论在癌症治疗中的应用[J].上海中医药大学学报, 2010, 24(1): 1– 2.
[5] 刘清池.中西医结合治疗急性白血病的新理念[J].河北中医, 2009, 31(2): 289– 290.
[6] 赵维莅.骨髓增生异常综合征的治疗: NCCN与国内经验的比较[J].内科理论与实践, 2009, 4(1): 25– 27.

(收稿日期: 2010– 05– 11;修回日期: 2010– 06– 28)

[编辑: 黄健]

(上接第 940页)

[9] 王伽伯,金城,肖小河,等.中药药性研究回顾与思考[J].中华中医药杂志, 2008, 23(7): 572– 576.
[10] 肖小河.中药药性概论[J].中草药, 2008, 3(4): 481– 484.
[11] Zhao HP, Zhao YL, Wang JB, et al. Expression of the difference between the Cold (Han) and Hot (Re) natures of traditional Chinese medicines (Strobal and Rhubarb) based on the cold/hot plate differentiating assay [J]. Sci Chin C Life Sci, 2009, 52(12): 1192– 1197.
[12] 姚立,程志清,龚文波,等.强迫跑步法建立 Wistar 大鼠心

气虚证模型[J].中医药学刊, 2004, 22(1): 39– 42

[13] 彭成,罗光宇.脾气虚脾不统血证候动物模型的研究思路[J].中医杂志, 1999, 37(4): 241– 242.
[14] 王拥军,施杞,江建春,等.大鼠气虚血瘀肾虚型颈椎病模型的建立[J].中西医结合学报, 2008, 6(11): 1152– 1158.
[15] 胡建鹏,吕磊.气虚血瘀证局灶性脑缺血再灌注大鼠血浆及脑组织 cAMP、cGMP 含量动态研究[J].安徽中医学院学报, 2004, 23(1): 35– 37.

(收稿日期: 2009– 12– 24;修回日期: 2010– 03– 22)

[编辑: 行之]