

· 思路与方法 ·

基于“肾藏精生髓”理论治疗地中海贫血

吴志奎^{1*} 张新华² 方素萍¹ 王文娟³ 王 蕾¹ 李 敏¹ 王荣新²

刘咏梅¹ 柴立民¹ 易 杰⁴ 张 冲¹ 陈玉英¹ 吕鑫霞¹

(1. 中国中医科学院广安门医院分子生物实验室, 北京市宣武区北线阁 5 号, 100053;

2. 中国人民解放军第三〇三医院; 3. 首都医科大学; 4. 辽宁中医药大学)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划) 资助项目(2010CB530406); 国家自然科学基金

重大研究计划资助项目(90409003) * 通讯作者: gamwuzhikui@sina.com, (010) 88001149

[摘 要] 探讨中药治疗地中海贫血的证治规律, 总结近 20 年的临床实践, 提出中医治疗地中海贫血的理论基础、中医的核心病机和治则治法以及针对核心病机辨证治疗的可行性。

[关键词] 肾藏精生髓; 珠蛋白合成障碍性贫血; 地中海贫血; 骨髓生血颗粒

地中海贫血是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血液病, 也称珠蛋白合成障碍性贫血。本文总结了近 20 年的临床实践, 初步探讨了中医治疗珠蛋白生成障碍性贫血的临床证治规律。

1 地中海贫血是世界范围内发病率高、危害最大的单基因遗传病

流行病学调查显示, 地中海贫血是世界范围内发病率高、危害最大的单基因遗传病。据 WHO 秘书处报告, 全世界约有 1 亿多人携带地中海贫血基因, 每年约有 30 万婴儿在出生时患有地中海贫血综合征。 β 地中海贫血是在地中海盆地、中东和亚洲最常见的血红蛋白病。严重的 α 地中海贫血在东南亚常见, 在某些东南亚国家中, 多达 40% 的人口可能携带显著血红蛋白突变, 导致婴儿出生时地中海贫血患病率升高。

我国南方是地中海贫血的高发区。仅广西壮族自治区、广东省、海南省地中海贫血基因携带者达 2000 多万。按遗传规律, 如果夫妻双方都是地中海贫血基因携带者, 则他们的孩子就有 1/4 几率是重型地中海贫血, 重型 α 地中海贫血出生时死亡或死胎(又称 Bart's 水肿), 重型 β 地中海贫血死亡率高, 多数少年夭折, 存活的靠终生输血维持, 严重影响儿童健康和人口素质的提高。

2 对地中海贫血治疗国内外尚无有效办法

对于地中海贫血国内外仍以输血为主要治疗方

法。但由于 β 地中海贫血患者大量溶血而引起巨脾, 功能亢进, 加重贫血和其他血细胞损伤, 因此这种治疗最多只能维持 10 余年。有人尝试用烷化剂(羟基脲、5-氮胞苷等)、丁酸盐及其衍生物、马利兰等药物治疗地中海贫血^[1], 由于这些药物有很强的副作用, 限制了在临床的应用; 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。基因疗法虽然是未来的治疗方向, 但因同源重组率很低而很难进行, 目前无法在临床上应用。用传统中医药治疗 β 地中海贫血出现可喜苗头, 但仅限于个别案例, 缺乏系统的研究报道。

3 中医药治疗地中海贫血理论基础的探索

3.1 补肾填精两种补肾法的比较研究

我们在国家“七五”攻关项目“肾生髓”理论物质基础研究中, 采用去势公鸡模型, 对两种补肾法(温肾阳、滋肾阴)在对阉割公鸡性征发育和生血作用上进行了比较研究。发现两种补肾法均有促进去势公鸡性征发育和生血作用, 滋肾阴的补肾生血药作用持久, 后效应长, 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。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, 可能对溶血性贫血和治疗早期造血障碍有作用, 在广西壮族自治区高发区尝试治疗 6 例重型 β -地中海贫血(疗程 3 个月), 结果 5 例有效, 为复方中药治疗 β 地中海贫血提供了理论和实践依据。从此开始尝试用

该药治疗地中海贫血的临床验证研究,均取得了肯定疗效。在临床取得疗效基础上,提出了“肾藏精生髓、髓生血”理论是中医治疗β地中海贫血理论核心的假说。设想从肾藏象理论出发,尝试用中医肾生髓、髓生血理论指导中药治疗β地中海贫血可能是一条全新的路子^[2]。

3.2 高发区临床实践进一步验证理论假说的客观性

3.2.1 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,课题组在广西壮族自治区南宁、百色、河池地区及与云南省、贵州省交界地区,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地中海贫血患者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》(1991年版)中对β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^[3],凡血红蛋白(Hb)、红细胞(RBC)、单纯网织红细胞(Ret)、胎儿血红蛋白(HbF)升高为有效,Ret和HbF升高不作为有效病例。研究表明,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、HbF指标均非常明显提高($P<0.001$),中间型93例患者治疗后除Hb上升($P<0.05$)外,其余RBC、Ret、HbF上升均十分显著($P<0.001$),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β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。高发区临床验证为揭示“肾生髓、髓生血”理论的客观性提供了科学依据^[4]。

3.2.2 益髓生血颗粒治疗β地中海贫血安慰剂对照的比较研究

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;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。研究表明,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,2例无效,有效率93.33%;安慰剂组有效3例,无效27例,有效率10%,两组比较有非常显著意义($P<0.001$)。中医辨证和临床证候按CRF表量化评分,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评分结果显示,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。两组比较治疗组中医临床症状改善有显著统计学意义。患者肝、脾肿大硬度得到缓解。两组肝肾功能均无明显变化,益髓生血颗粒治疗组患者在临床症状和血液指标(Hb、RBC、Ret、HbF)等的改善方面均非常明显优于安慰剂组^[5]。

采用服安慰剂后给益髓生血颗粒治疗患者自身对照方法的比较研究:选符合纳入条件的观察病例30例(重型、中间型β地中海贫血患者),采用自身对照比较方法,第一阶段口服安慰剂后再服益髓生血颗粒,疗程均为3个月,于服药后动态观察两个阶段的患者临床症状、中医证候和血液指标(Hb、RBC、Ret、HbF)变化。研究表明,患者自服安慰剂第1个月至3个月疗程结束主要疗效性指标Hb、RBC均无升高,Hb在服安慰剂第1个月还有明显降低($P<0.05$),而改服益髓生血颗粒自第1个月至3个月疗程结束患者Hb、RBC、Ret、HbF与服安慰剂第三个月比均有非常明显提高($P<0.001$);患者临床中医症状均明显改善($P<0.05$)。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差异有显著性($P<0.01$)^[6]。

4 中医证候与遗传背景调查及家系分析

4.1 临床中医证候调查

为研究地中海贫血患者的中医证候特点,本课题组于2006年7月~2008年10月在广西壮族自治区地中海贫血高发区对中间型地中海贫血患者进行了中医证候、证候与基因突变型、遗传背景与家系的初步调查。

诊断标准:按照《血液病诊断及疗效标准》^[3],符合中间型 β 珠蛋白生成障碍性贫血和中间型 α 珠蛋白生成障碍性贫血血红蛋白H病(简称 α HbH病)诊断标准。中医证候辨证标准参照《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分》、《中药新药临床研究指导原则》、沈自尹等《中医4虚证辨证参考标准》及《中医证候鉴别诊断学》^[7-9],参考国内近10年有关地中海贫血的中医药文献,结合地中海贫血患者的临床表现,制定了《地中海贫血中医证候临床观察表》。

对符合病例入选标准的全部中间型地中海贫血病例均为中国人民解放军第三〇三医院门诊病例,共168例,均自愿参加本项调查。其中男94例,女74例。年龄2~50岁,平均年龄(14.85 $\pm$ 9.18)岁。民族分布,其中壮族104例,汉族59例,瑶族5例。籍贯为广西者166例,广东者2例。诊断为中间型 β 地中海贫血97例(其中切脾者19例), α HbH病71例(其中切脾者30例)。

通过对168例中间型地中海贫血患者中医证候分布规律的研究,我们初步明确了中间型地中海贫血患者的基本临床表现为自汗、口干咽燥、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精血不足、肝肾阴虚证。同时还发现,中间型地中海贫血患者的中医证候积分与中医证型、血液参数RBC和Hb水平、年龄等存在一定的关系。

4.2 中间型地中海贫血患者基因型与中医证候的关系

地中海贫血患者由于基因突变型的不同组合,其临床表现存在很大的差异。基因型分析结果显示,在所调查的中间型 β 地中海贫血患者96例中,7人为纯合子,59例为双重杂合子,30例为杂合子。患者的临床症状以纯合子型最重。本次调查的 α HbH病患者共有70例,包含2种 α HbH病的基因型,一种是由--^{SEA}缺失与- α^1 缺失或- α^2 缺失组合而成的缺失型 α HbH病(有19例),此类患者中度贫血;另一

种由--^{SEA}缺失与 $\alpha\alpha^S$ 非缺失组合而成的非缺失型 α HbH病(有51例),此类患者的临床症状较缺失型 α HbH病情严重。

不同基因突变型的中医证型分布情况可以看出,大部分基因突变型患者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-28/CD41-42、CD17/CD26、CD26/CD41-42、CD26/CD71-72、CD41-42/ β 、--^{SEA}/ $\alpha\alpha^S$ 等基因突变型中出现。中医证候分布及中医证候积分的结果表明,临床表型为 β 的中间型 β 地中海贫血和带有非缺失型突变的 α HbH病患者的临床表现较为严重^[10]。

4.3 中间型 β 地中海贫血患者中医证候、遗传背景的家系调查

为进一步探讨中间型地中海贫血患者的遗传背景与中医证候的关系,课题组对中间型 β 地中海贫血患者及其家属的中医证候与基因型进行了调查,纳入病例均为2006年10月中国人民解放军第三〇三医院门诊观察病例,其家属均为血缘上的直系亲属(父母),共调查了73个家系198人。

家系调查发现,相同基因型的子代和亲代在中医证候的组成与分布上存在很大的差异:子代的基因型为杂合子的家系中(22个家系61人),子代基本表现为肾精亏虚精血不足、肝肾阴虚证,中医证候积分较高,而亲代则主要以肾虚为主,血虚之象不明显。在子代基因型为亲代双重组合的家系中(51个家系137人),子代的中医证候积分明显高于亲代,差异有显著性意义($P<0.01$)。子代基本表现为肾精亏虚精血不足、肝肾阴虚证,而亲代仅表现出一些肾虚的特点,并无血虚之象。

中医证候家系调查结果表明,中间型 β 地中海贫血患者(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,子代肾虚血虚表现明显,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密切相关。

5 地中海贫血的中医核心病机与治则治法

中医古籍中对地中海贫血虽无专门论述,但历代医家多根据患者的临床表现,将该病归属于中医“血证”、“血虚”、“虚劳”、“童子劳”、“虚黄”、“积聚”、“五软五迟”等范畴。该病多为婴幼儿、少年发病,临床表现为虚劳、血虚、眩晕、心悸、黄疸、面色萎黄、腹中癥积、生长发育迟缓,此外,患者还多伴有不同程度的腹部膨隆、肝脾肿大、头颅方大、颧骨突起、鼻梁

凹陷、眼距增宽等明显的地中海贫血面容等体征。病机上属肾精亏虚，脾肾两虚，精血不足等，其核心病机是先天禀赋不足，肾虚髓损，精血化生无源。治疗上应采用补肾益髓法。

根据中医理、法、方、药相统一的原则拟定出补肾益髓法的代表方。益髓生血颗粒是宗《黄帝内经》“精血不足者，补之以味”的原则，益髓生血颗粒组方是根据中医肾藏精生髓、髓生血和精血同源的理论，在临床实践基础上形成的。方中山茱萸、何首乌为君，滋阴补肾，意在补肾中真阴(真精)使真阴得养，髓海充盈，血有生源。补骨脂补肾阳，生发阳气，宗张景岳所云：“善补阴者必阳中求阴”，补骨脂协助君药生精化血，加强补肾之功。配合熟地黄、黄芪、鳖甲等药共奏补肾填精、益气生血。我们用益髓生血颗粒在广西壮族自治区高发区开展了治疗β地中海贫血的临床观察，取得了肯定疗效^[11-12]。

6 针对核心病机的辨证治疗对同一中医证候两种不同基因型(α, β型)地中海贫血的临床效果

符合诊断标准及纳入标准的，按临床观察方案入选符合肝肾阴虚精血不足证的β地中海贫血和αHbH病的病例共177例。全部病例均为中国人民解放军第三〇三医院门诊观察病例，其中β地中海贫血患者96例，αHbH病患者81例；男107例，女70例；年龄2~47岁，平均(13.9±8.0)岁；壮族120例，汉族50例，瑶族6例，布依族1例；籍贯均为广西籍。对符合条件的177例患者采用治疗前后自身对照方法进行观察，疗程均为3个月。结果显示，益髓生血颗粒治疗后，β地中海贫血患者的疗效性血液指标Hb、RBC、Ret、HbF自第1个月起至3个月疗程结束均明显升高(均 $P<0.01$)。患者临床症状的明显改善与血液学指标的提高相一致。经益髓生血颗粒治疗3个月后，αHbH病患者疗效性血液指标Hb、RBC、Ret自第1个月起至3个月疗程结束均明显升高($P<0.01$)，患者临床症状的明显改善与血液学指标的提高相一致。自身对照研究结果显示，益髓生血颗粒治疗对相同中医证候(肾精亏虚肝肾阴虚精血不足证)两种不同基因型的(β地中海贫血，αHbH)的中间型地中海贫血患者，均有明显疗效。可显著提高患者外周血的Hb、RBC、Ret等。

β地中海贫血和αHbH病，是发病机制完全不同的两种地中海贫血，因其中医的核心病机均属于“先天禀赋不足，肾虚髓损，精血化生无源”，并具有

相同中医证候，针对核心病机，运用益髓生血颗粒治疗，获得了同样的明显疗效。

7 补肾填精治疗地中海贫血实践验证了肾藏精生髓理论的客观性

“肾藏精”是中医藏象理论的重要组成部分。五脏中“肾”为先天之本，生命之源；五脏阴阳都植根于肾，肾藏“先天之精”，为脏腑阴阳之本，生命之源，其功能尤为突出，肾推动着生、长、壮、老、已之生命全过程。肾藏精，精聚为髓，精髓化生为血，肾精是血液生成之源泉，肾所藏先后天之精，是维持人体生长发育、骨、脑、血形成的物质基础。实践表明，在许多重大疑难病症的防治过程中，运用肾藏象理论指导从肾论治，均取得显著的疗效。

参考文献

[1]张俊武,龙桂芳.血红蛋白与血红蛋白病[J].南宁:广西科学技术出版社,2003:152-218.

[2]黄有文,吴志奎,王荣新,等.中国神方丙治疗β地中海贫血6例的报告[J].实用中西医结合杂志,1993,(9):147-148.

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

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

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

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

[7]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].1995:13-19,137-140.

[8]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:173-184,263-266.

[9]沈自尹,王文健.中医虚证辨证参考标准[J].中西医结合杂志,1986,6(10):598.

[10]国家技术监督局.中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分[S].1997:2-3,33-35,37-4.

[11]王文娟,吴志奎,张新华.中间型β珠蛋白生成障碍性贫血及其父母中医证候家系调查[J].中西医结合学报,2009,7(2):116-120.

[12]吴志奎,方素萍,刘咏梅,等.肾生髓、髓生血理论与治疗地中海贫血的临床实践[J].中医杂志,2008,49(2):170-172.