

• 综 述 •

中医药治疗再生障碍性贫血的研究概况

吴 凡¹ 刘宝山^{2*}

(1. 天津中医药大学 2009 级研究生, 天津市南开区鞍山西道 312 号, 300193 2. 天津中医药大学第一附属医院)

基金项目: 国家自然科学基金项目(30873349)

* 通讯作者: tcmbsh@yahoo.com.cn, 15002225726

[摘 要] 通过分析总结相关文献, 认为中医药治疗再生障碍性贫血是通过调节免疫、改善骨髓造血微环境、促进造血干细胞生长、抑制干细胞凋亡等多方面的作用机制而实现的。

[关键词] 中医药疗法; 再生障碍性贫血; 补肾健脾; 活血化瘀; 疏肝理气; 清热解毒

再生障碍性贫血(简称再障)是一组由于化学、物理、生物因素及不明原因引起的骨髓造血功能衰竭, 以造血干细胞损伤, 外周血全血细胞减少为特征的疾病。临床上常表现为较严重的贫血、出血和感染。其发病机理目前主要有 3 种理论: 造血干细胞受损; 造血微环境异常; 免疫因素介导。现将中医药治疗再障的情况概述如下。

1 补肾健脾生血法

肾为人之根本, 中医认为, “肾主骨, 生髓, 藏精”, “血为精所化”, “脾为气血生化之源”。骨髓是造血的场所, 肾能主骨生髓, 故肾的功能强弱, 直接影响着骨髓生精造血功能。

丁敬远等^[1]推测补肾方药治疗再障是通过影响造血促进因子白细胞介素 3(IL-3)总量生成、造血抑制因子 γ -干扰素(IFN- γ)局部浓度改变而进一步作用于造血干细胞, 促使其正常增殖、分化而达到治疗目的。代喜平等^[2]认为, 补肾复方冲剂能显著提高再障患者红细胞免疫黏附功能和膜分子 CD58 表达水平, 以与 T 淋巴细胞 CD2 分子有机结合, 从而调整 T 细胞免疫功能紊乱。邱仲川等^[3-4]则认为, 补肾复方冲剂对再障骨髓造血具有良好的修复和重建, 能调节机体紊乱的免疫功能, 提高 CD4⁺细胞计数、CD4⁺/CD8⁺比值, 降低 CD8⁺细胞计数和活性, 从而减少白细胞介素 2(IL-2)、白细胞介素 2 受体(sIL-2R)、IFN- γ 等造血负调控因子的释放以解除对骨髓造血的抑制。可能对造血干/祖细胞的增殖和分化具有直接的促进作用, 尤其对红系造血, 促进骨髓造血细胞恢复。尹艳等^[5]认为补肾中药补髓生血颗粒能促进造血细胞上黏附分子 $\alpha 5 \beta 1$ /CD49e 的表达, 加强造血细胞与基质细胞间的相互作用, 改善

骨髓基质细胞的黏附功能从而促进造血干/祖细胞的增殖分化及造血功能。徐瑞荣等^[6]经实验证实, 补肾益髓中药可能作用于造血干细胞或多能性前阶段细胞, 通过促使他们增殖分化, 从而促进早期造血干细胞的增殖、发育, 提示补肾益髓中药通过刺激干细胞生长因子(SCF)的分泌, 与胸水中粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、促红细胞生成素(EPO)、IL-3 协同作用, 从而能促进多系造血细胞的增殖与分化, 生成各种定向祖细胞集落。经补肾益髓中药治疗后, IFN- γ 、肿瘤坏死因子(TNF- α)的分泌水平显著降低, 改善再障患者紊乱的免疫状态, 减轻慢性再障患者骨髓抑制情况, 从而使造血细胞增殖、分化功能在一定程度上得以恢复。研究表明^[7-8], 补肾剂在造血细胞黏附作用方面可以改善造血失衡状态, 从而使造血功能在一定程度上得以恢复。或可通过下调共刺激分子 CD28 表达而抑制 T 细胞过度活化, 使 T 细胞免疫趋向平衡, 进而刺激骨髓造血。石琳等^[9]认为, 龟鹿二仙胶加味可促进骨髓增殖, 改善再障骨髓微环境, 并对造血干细胞增殖分化, 抑制凋亡有明显作用。丁敬远等^[10]认为, 健脾方药治疗再障的作用可能是通过降低再障造血组织局部 IFN- γ 的含量, 达到恢复病变造血组织。造血干细胞的增殖、分化也可能是通过未知的环节在一定程度上类似 IFN- γ , 单克隆体阻断 IFN- γ 而起作用。曾清等^[11]实验结果表明, 中药参莼补血方组能明显改善贫血症状, 提高患者的白细胞数量, 调节 T 淋巴细胞功能方面能明显降低 CD8⁺和提高 CD3⁺水平, 促进 CD4⁺水平回升和 CD4⁺/CD8⁺比值的恢复。

2 活血化瘀通络法

再障日久因脉道空虚, 血流缓慢, 气虚血溢而成

血瘀,或因温热毒邪侵袭人体,煎熬阴血津液,使血液浓缩,或热迫血行,血溢脉外,而成血瘀。“瘀血不去,新血不生”,瘀血清,则气血得以化生,病可去也。

刘宝山等^[12-14]应用补肾化痰活血方治疗再障小鼠,观察其对骨髓基质细胞黏附分子的影响。研究结果提示,可能是通过提高骨髓基质细胞黏附分子表达水平,从而增强造血细胞黏附定位于发育的骨髓微环境,改善骨髓造血功能。认为补肾化痰活血方可能直接作用于骨髓 CD34⁺ 造血干细胞,刺激造血细胞分化、增殖,改善骨髓造血状态;也可能是通过增强再障小鼠骨髓造血生长因子 GM-CSF、M-CSF、SCF mRNA 表达水平,起到调控骨髓造血过程,刺激 CD34⁺ 造血干细胞分化成熟,达到调控骨髓造血的目的。瘀瘀在再障的病理过程中起着重要作用^[15],瘀瘀同治对再障有较好疗效。胡永珍等^[16]推测,补肾活血法提高再障小鼠骨髓基质细胞表面黏附分子表达水平及骨髓基质细胞的黏附能力,进而加强了基质细胞与造血细胞之间的相互作用,这可能是其改善再障骨髓造血功能的机制之一。孙绪江等^[15]认为,补肾活血通络法治疗再障的作用机制可能是通过改善骨髓微环境或直接作用于骨髓 CD34⁺ 细胞,抑制促凋亡因素或增加抗凋亡因素,从而达到对骨髓 CD34⁺ 细胞凋亡的调节、控制,最终恢复对再障患者骨髓造血功能的重建。宋艳萍等^[16]认为,补肾活血通络方可通过干预骨髓造血细胞超微结构的修复,阻止骨髓造血细胞过度凋亡,从而促进骨髓造血细胞的增殖与分化。其研究表明,补肾活血通络方在促进造血功能恢复的同时亦可以调整机体的免疫功能,通过升高血清可溶性 Fas (sFas) 水平,从而阻断 Fas 介导的造血细胞过度凋亡。其作用机制有待更深入探讨。郑瑾等^[17]实验表明,化痰补肾汤使血清 IL-2、IFN- γ 水平显著减低,使血管扩张减轻,血窦容量减少,出血减轻,微血管数目增加,保证了基质细胞的修复,又进一步加强了造血细胞与基质细胞间的作用,促进造血细胞的增生,改善造血微环境,改善机体免疫功能,减少造血负调控因子的释放。

3 疏肝理气和解法

肝肾同源,肾藏精,肝藏血,精血相互转化。再障气血生化不足,日久肝气不舒,气机阻滞,气血不能正常运行,则气滞血瘀加重病情。故必要时加疏肝调肝理气之剂可增强疗效。

黄振翘等^[18]用补肾泻肝方以滋肾助阳与泻肝

清火结合治疗再障,经该方治疗后,肾阴虚、肝火伏热型与肾阳虚、阴亏瘀热型患者的 IFN- γ 、IL-2 均明显下降,而且临床症状及血象均得到不同程度的改善,推断补肾泻肝方通过调整其免疫紊乱,降低再障患者异常升高的 IFN- γ 水平,减少 IL-2 的释放,以解除负调控因子对骨髓的抑制作用,并促进骨髓造血功能的恢复,而达治疗效果。还认为不同的中药复方能不同程度地解除 IL-2、IFN- γ 对骨髓造血的抑制,这种作用也以补肾泻肝方药最强,补肾方药能化生阴血,泻肝清火可固精护髓,两者合用有协同增效作用^[19]。解除 IL-2、IFN- γ 对骨髓的抑制是这种作用的可能机理。

4 清热解毒凉血法

对再障急发的出血、感染,从温病论治为温热毒邪深入骨髓,内陷入里属逆传。治疗宜清热凉血为主兼滋补肝肾,养血益气,健脾化痰,先清后补,阴阳兼顾。

杨淑莲等^[20]体外试验显示,凉血解毒汤可以抑制多数患者 IFN- γ 、sIL-2R 的分泌,即凉血解毒汤在凉血、止血、清热、解毒的同时还可以通过下调造血负调控因子而起到治疗急性再障的作用。胡永珍等^[21]研究结果表明,凉血解毒汤能有效地改善再障小鼠骨髓 T 细胞与造血干细胞凋亡失衡的状况,降低造血负调控因子的水平。刘素平等^[22]通过对 30 例再障患者临床观察表明,清开灵与西药常规治疗结合应用,能取得较好疗效,其作用机制可能是调整机体免疫功能,降低 CD8⁺ 水平,从而降低造血负调控因子,阻止造血细胞的过度凋亡。

5 小结

近年来中医药治疗再障的研究取得了较大的进展,大量的实验研究为再障提供了客观依据。但仍存在一些不足和问题,如对中医病因病机的探讨和归纳不尽全面;在研究方法和手段上,模型制作手段不够客观实际;临床方面的观察研究不强等等。仍须不断借鉴中医药和现代医学最新的研究方法和思路。

总之,中医药对于提高再障患者的缓解率、生存质量均有很好的疗效。而现代医学在血液病治疗方面存在许多困难和尚待解决的问题。中医、中西医结合在治疗再障上疗效确切,不良反应少,价格低廉,尤其复方制剂,多组分、多靶点的整体调节作用,结合辨证施治,更具优势。

参考文献

[1] 丁敬远,黄振翘,周永明,等.补肾方药对免疫介导再生障

- 碍性贫血小鼠 IL-3、IFN- γ 的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2003, 17(3): 52-54.
- [2] 代喜平, 王运律, 朱宇清, 等. 补肾复方冲剂对慢性再生障碍性贫血患者红细胞免疫黏附功能和膜分子 CD35 和 CD58 表达的影响[J]. 临床血液学杂志, 2004, 17(1): 39-40.
- [3] 邱仲川, 赵琳, 陈珮, 等. 补肾复方冲剂影响再生障碍性贫血患者造血祖细胞研究[J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(3): 55-57.
- [4] 邱仲川, 赵琳, 陈珮. 补肾复方冲剂对免疫介导再障小鼠作用机制的实验研究[J]. 临床血液学杂志, 2002, 15(5): 221-222.
- [5] 尹艳, 尚溪瀛, 初云海, 等. 补肾生血法对慢性再障患者表达 $\alpha 5\beta 1$ /CD49e 水平影响的研究[J]. 中医药信息, 2008, 25(6): 40-42.
- [6] 徐瑞荣, 王琰, 安玉姬, 等. 补肾益髓法对慢性再生障碍性贫血 IL-3、SCF、IFN- γ 、TNF- α mRNA 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(3): 13-14.
- [7] 孙伟正, 潘桂华, 钟玉林, 等. 补髓生血冲剂对慢性再生障碍性贫血患者造血调控因子表达水平的影响[J]. 中医药信息, 2002, 19(5): 59-60.
- [8] 王运律, 韩惠杰, 刘敏, 等. 补肾颗粒对慢性再生障碍性贫血患者 CD28、CD95 表达的影响[J]. 中医杂志, 2010, 51(4): 323-325.
- [9] 石琳, 王祥麒. 龟鹿二仙胶加味治疗慢性再障疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2007, 28(5): 104-105.
- [10] 丁敬远, 黄振翹, 孙关林, 等. 健脾药对免疫介导再生障碍性贫血小鼠 IL-3、IFN- γ 影响的实验研究[J]. 新中医, 2004, 30(1): 76-77.
- [11] 曾清, 程纬民, 韦常丽, 等. 参芪补血方对脾肾阳虚型慢性再生障碍性贫血 T 细胞免疫机制的影响[J]. 四川中医, 2007, 25(10): 64-65.
- [12] 刘宝山, 戴锡孟. 再生障碍性贫血痰瘀互结病机理论基础及应用探微[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(9): 688-689.
- [13] 刘宝山, 顾民华, 王兴丽, 等. 补肾化痰活血法促进再生障碍性贫血小鼠骨髓基质细胞黏附分子表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(9): 657-659.
- [14] 刘宝山, 顾民华, 范国平, 等. 补肾化痰活血中药对再生障碍性贫血小鼠骨髓 CD34⁺ 和细胞因子表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(5): 705-707.
- [15] 吴迪炯, 沈一平, 周郁鸿, 等. 浅谈急性再生障碍性贫血的“痰瘀同治”观[J]. 中医杂志, 2010, 51(1): 91-92.
- [16] 胡永珍, 李达. 补肾活血法对再障小鼠骨髓基质黏附分子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(1): 113-114.
- [17] 孙绪江, 王树庆, 李建华, 等. 补肾活血通络法对慢性再生障碍性贫血患者骨髓 CD34⁺ 细胞凋亡的影响[J]. 中国中医药科技, 2003, 10(5): 257-276.
- [18] 宋艳萍, 胡凯, 王浩. 补肾活血通络方对慢性再生障碍性贫血患者血清可溶性 Fas 含量的影响[J]. 陕西中医, 2008, 29(6): 686-687.
- [19] 郑瑾, 刘强, 王宗仁, 等. 化瘀补肾汤对再生障碍性贫血小鼠 CFU-F 及血清 IL-2、IFN- γ 的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2004, 23(4): 34-35.
- [20] 黄振翹, 黄韬, 周永明, 等. 补肾泻肝方对再生障碍性贫血外周血 IFN- γ 、IL-2 的影响[J]. 中国医药学报, 2001, 16(6): 24-25.
- [21] 黄振翹, 黄韬, 李艳红, 等. 补肾泻肝方药对再生障碍性贫血患者骨髓造血祖细胞的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2001, 15(3): 47-48.
- [22] 杨淑莲, 张文艺, 王东侠, 等. 凉血解毒汤治疗急性再生障碍性贫血的机制探讨[J]. 中医杂志, 2007, 48(3): 230-231.
- [23] 胡永珍, 李达. 凉血解毒汤对再障小鼠骨髓免疫紊乱的调控[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(2): 298-299.
- [24] 刘素平, 梁勇, 孙晓静, 等. 清开灵对急性再生障碍性贫血患者 T 细胞亚群的影响[J]. 河北中医, 2009, 31(1): 107-109.
- (收稿日期: 2010-10-20; 修回日期: 2011-03-15)
- [编辑: 李 巍]

(上接第 958 页)

- [7] Luo DD, An SC, Zhang X. Involvement of hippocampal serotonin and neuropeptide Y in depression induced by chronic unpredicted mild stress[J]. Brain Res Bull, 2008, 77(1): 8-12.
- [8] Nowak G, Li Y, Paul IA. Chronic glycine treatment desensitizes the behavioral response to 1-aminocyclopropanecarboxylic acid (ACPC), a partial agonist at the strychnine-insensitive glycine site of the NMDA receptor complex[J]. J Neural Transm, 2000, 107(2): 123-131.
- [9] 钟晓明, 毛庆秋, 黄真, 等. 金丝桃提取物对应激动物模型的抗抑郁作用及其机理研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(2): 214-216.
- [10] Sazonova OV, Blishchenko EY, Tolmazova AG, et al. Stimulation of fibroblast proliferation by neokytorphin requires Ca influx and activation of PKA, CaMK II and MAPK/ERK[J]. FEBS J, 2007, 274(2): 474-484.
- [11] Lee SJ, Kim HE, Choi SE, et al. Involvement of Ca²⁺/calmodulin kinase II (CaMK II) in genistein-induced potentiation of leucine/glutamine-stimulated insulin secretion[J]. Mol Cells, 2009, 28(3): 167-174.
- [12] 张丽萍. 抑郁症治疗中重视调理脾胃气机作用的探讨[J]. 陕西中医, 2005, 26(1): 45-47.
- (收稿日期: 2011-06-28; 修回日期: 2012-01-08)
- [编辑: 行之]