

• 临证心得 •

周郁鸿治疗慢性再生障碍性贫血经验

吴迪炯* 指导:周郁鸿

浙江省中医院血液科,杭州市邮电路 54 号,310006)

基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项(201107001);

浙江省中医药重大疾病科技创新平台科研专项(2009ZDJB01)

* 通讯作者:wdj850@163.com, (0571)86620325

[摘要] 介绍周郁鸿辨治慢性再生障碍性贫血经验,认为本病虚为本邪为标,痰瘀为变;肾源亏,脏腑伤,生化失司;阳气衰,阴分陨,阴阳俱羸;髓骨枯,精血竭,气血两亏。治疗应以补肾为纲,同时注意固卫护表,防治痰瘀,以及处理变证和节饮食守胃气以调摄。

[关键词] 慢性再生障碍性贫血;病证结合;中医药疗法

浙江省中医院血液科周郁鸿主任从事临床、教学和科研工作 30 余年,在中西医结合治疗血液系统疾病,尤其是再生障碍性贫血(简称“慢性再障”)、血小板减少症、白血病、淋巴瘤、造血干细胞移植等治疗中积累了丰富的临床经验,现将周老师临床诊治慢性再障的经验介绍如下。

1 病因病机

慢性再障具有发病缓慢、病程长的特点,临床表现以贫血、出血及感染为主,严重影响患者的生活及工作质量,并可在各种诱因作用下进展为重型再障。目前关于疾病的发病机制,认为与生物(病毒)、化学(苯等有机物)、物理(射线)、免疫等因素相关。周老师将慢性再障的中医发病机制归纳为:虚为本,邪为标,痰瘀为变;肾源亏,脏腑伤,生化失司;阳气衰,阴分陨,阴阳俱羸;髓骨枯,精血竭,气血两亏。慢性再

障患者首发症状多为乏力、腰膝酸软,舌脉均多见肾阳亏虚之象,多见胖大、淡嫩舌,沉细脉。疾病非一时而成,即使为初发患者,病程亦已久,部分患者同时可伴见夹痰夹瘀之象,久病者亦甚,痰瘀阻滞于内,精微无以通达,影响疏布,令“新血不生”。随着疾病进一步缠绵,肾阳虚极可累及肾阴,终令肾阴阳俱虚。肾主骨生髓,肾气虚,则髓骨精元生化失司。先天之本衰,脾、肺、肝失先天蕃养,气血生化、输布紊乱,多个脏腑功能失调;固卫失常,邪实易犯,甚至中伤髓骨,加重病情。终令疾病缠绵难愈,易遇感而发,正气愈衰。

2 治则治法

周老师指出,中药治疗慢性再障具有多靶点的特点,包括免疫调节、刺激造血、减轻毒副反应、缓解输血依赖等,但落实到具体患者,中药的疗效仍无法

持续时间方面,治疗组明显优于对照组。因此,平痫汤剂是治疗小儿癫痫大发作安全有效的中药制剂,值得临床推广。

参考文献

- [1] 中华医学会. 临床诊疗指南癫痫病分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:4-71.
- [2] 胡亚美,吴瑞萍,江载芳. 实用儿科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,1995:1806-1820.
- [3] 王萍芬. 中医儿科学[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:168.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑)[M]. 1993:179-180.

- [5] 瞿治平. 癫痫发作分类及药物疗效评定的建议(草案)[J]. 中华神经精神病杂志,1980,3(4):248-250.
- [6] 沈丕安. 中药药理与临床运用[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:408-410.
- [7] 符诗聪,杜宁,史炜镇,等. 丹参有效部位(丹参-9403)对骨折愈合影响的生物力学实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(2):106-107.
- [8] Tsuda T, Sugaya A, Ohguchi H, et al. Protective effects of peony root extract and its components on neuron damage in the hippocampus induced by the cobalt focus epilepsy model[J]. Exp Neurol, 1997, 146(2):518-525.

(收稿日期:2012-09-05;修回日期:2012-11-20)

[编辑:邓媛]

预估,考虑与疾病机制、病程长短、患者年龄、性别等多种因素相关。通过仔细问诊及相关检验排查,尽量明确疾病可能的发病机制,去除可能致病因素。周老师结合长期的临床观察,认为慢性再障病程短,单纯免疫相关,女性患者对中药辨证施治的反应性较好,与疾病是否由急性再障发展而来并无明显相关性^[1]。治疗上对于年轻、初发患者,用药可“专”、“宏”,而病程长、难治患者,则主张“缓治”,重在固卫防变,养胃气,权衡温阳补肾之品。

对于患者的舌诊,周老师认为,慢性再障患者虽多见舌淡、质嫩、舌体胖大、边齿痕,呈阳虚之象;但长期服用环孢霉素者,可伴见舌苔厚白腻,谓之“环孢舌”,临证时更需要辨清舌质舌色,不可一味认为痰湿阻滞而用辛温化湿、淡渗利水之品,防竭伤阴液,尤其对于肾阴亏虚为本者更当为忌。

3 辨治经验

3.1 补肾为纲

中医将慢性再障多归于“虚劳”、“血证”等,而基于健脾养营生血、脏腑辨证的疗法在20世纪50年代并未获得较为满意的预期疗效。从20世纪七八十年代,当提出慢性再障从肾论治后,临床疗效得到显著提高。目前亦将慢性再障命名为“慢性髓劳”^[2]。周老师认为,慢性再障以肾虚为本,或先天肾精不藏,或后天脾虚精血不化、无以偿精,终令脏腑精空血亏。正气不固,邪毒因此易凑,表邪热毒作祟。精血亏虚失养,脾胃气虚,无以摄血,而竭阴热毒亦以动血。临证过程中,首先必须明确疾病性质,去除他因干扰,尤其不应因暂时的变证而废治本。疾病并见表邪、热证、湿热时,应在控制、对症治疗,后,继续遵循补肾为纲的治法。

周老师认为,慢性再障虽均以肾虚为本,但患者以肾阳虚证多见,对治疗的反应性亦优于肾阴阳两虚者,肾阴虚末之。周老师治疗肾阳虚者,多以右归丸化裁,方以熟地黄、山药、山萸肉、枸杞子、菟丝子、鹿角胶、肉桂、黄芪、白术、防风、桂枝、白芍等。肾阴虚者则以六味地黄丸加减,方以熟地黄、山萸肉、龟甲、山药、牡丹皮、茯苓、芦根、紫草、枸杞子、黄精、炙甘草。肾阴阳两虚者则在两者基础上酌加药味。对于温阳药物的应用,周老师认为,肉桂能导引阳气,宣通血脉,调和营卫之气,使气血同行。肉桂补命门不足,引火下行,益火消阴,对于慢性再障患者出现虚火所致口腔溃疡,肉桂亦是必选药味。桂枝合黄芪、白芍是取黄芪桂枝五物汤之意,以调养营卫,益

气温经和血。而养阴药则多选血肉有情之品,包括龟甲、阿胶珠。

3.2 固卫以常

慢性再障以肾虚为本,但临床多见多脏腑的气血亏虚。肾主骨生髓藏精,滋养肝、脾、肺。脾胃运化水谷精微,其彪悍滑利者,行脉外,为卫气,“所以温分肉,充皮肤,肥腠理,司开阖者也”。肺主气,在体合皮,其华在毛,协助卫气收效。周老师指出,慢性再障免疫力低下,易并发感染(尤其是上呼吸道感染),一旦外邪侵袭,常令骨髓生血再受打击,疾病加重复发。对此周老师在补肾基础上,不忘固卫护表,处方常合用玉屏风散、黄芪桂枝五物汤等,而对黄芪的用量,除非患者热盛,最高可用至60g。通过预防感染的发生,减少复发,继而提高临床疗效。

3.3 瘀瘀须防

慢性再障病程长,病情缠绵,伴有气血亏虚,劳血动血,故多见血滞脉内或血留脉外,皆为瘀。脾胃气虚,无以运化精微;肺气不健,无以通调水道,故患者又多见“痰湿蕴内”的特征。痰与瘀久恋,交生新邪,碍于髓骨,则更令精血生化无能,加重疾病。周老师发现,慢性再障,尤其是病程在3年以上甚至更久者,单纯给予补肾之法疗效相对有限,患者初期血象上升,治疗半年后基本均处于恢复平台期,无法进一步获效。对此周老师认为,单行瘀则瘀不消,独豁痰则瘀难除,临床用药主张痰瘀同治^[3-4]。常用活血药味包括:川芎、丹参、牡丹皮、赤芍、红花等;祛痰药味包括:陈皮、青皮、茯苓、竹沥等。祛瘀不选破血动血之品,祛痰不取涤痰迅猛药味,力求稳步收效。现代研究亦证实了活血化瘀之法对于改善再障骨髓微循环,提高黏附分子水平具有一定的作用,进而促进造血功能恢复^[5],与祛瘀生新相契合。

3.4 “变证”施治

中医治病强调辨证施治,而对于慢性再障这一较为危重棘手的疾病,中医治疗同样需要讲究辨证施治。在疾病发生感染、出血等变证时,如何把握治法治则,对于疾病转归具有重要意义。若患者出现高热不退,在合理使用抗生素的同时,阳明实热可选用白虎汤加减,继而人参白虎汤续之;温病热入营血则宜犀角地黄汤加减,热退当清余热,养阴水。而在临床实践中,特别需要鉴别患者发热的性质,不可一味给予清热、凉血之品。不少患者实际表现为气虚发热,宜补中益气汤加减给药;阴虚发热,则宜“滋阴”去火。对于一般的轻度感染,尤其是上呼吸道感

染等情况,周老师主张防治未然,对素体易感的患者,补肾基础上常稍佐以清热解毒凉血之品。

出血部位不同,性质不同,治法选药亦当不同。有齿衄、鼻衄、肌衄、咳血、血淋、便血之别;有气虚失摄、阴虚动血、热盛妄行出血之分。凉血止血用治热盛迫血妄行,可选大蓟、小蓟、地榆、槐花、白茅根、紫草、侧柏叶等类。其中大蓟、小蓟多用于血淋证;槐花、地榆两者相合,多用治肠风便血;侧柏叶主治咳血,多与生地黄、藕节、白及相配;白茅根入肺、胃经,对治鼻衄效佳;紫草兼具清热解毒之功,可用于血淋、疮疡、斑疹之证。养阴去火用治阴虚火旺动血,可选沙参、麦冬、玉竹、石斛、鳖甲、生地黄、熟地黄之类,方以沙参麦冬汤、玉女煎、知柏地黄丸加减。补气养营用治气虚失摄,有黄芪、五味子、太子参、党参之类,方以补中益气汤、归脾汤加减。

当患者由慢性稳定期有逐渐进展为重型再障的趋势时,常表现为血三系进行性下降,输血、感染频次显著增加,临床证候亦以肾阴虚多见。周老师主张分期对待,这时不可一味以补为主,当兼顾祛邪,加用清热解毒、凉血止血之品,治疗可参照急性再障的分阶段治疗方案,根据邪气盛衰选择益肾药味药量。周老师尤其中意紫草的应用,根据患者耐受性,可加至30~35g,在病情稳定后亦可减量长期合用。

3.5 节饮食,以守胃气

脾胃为后天之本,先天之气得后天之养,始能生化无穷,精血生化方有源泉。慢性再障病程长,中药治疗同样需要维持治疗。但长期中药治疗,尤其补肾滋腻碍胃,临床用药同样需要合理配伍。周老师习惯应用豆蔻、陈皮等醒脾药味,同时选择薏苡仁30~40g健脾固胃淡渗利湿;对于纳呆患者,酌情合理选用生山楂、鸡内金、谷芽、麦芽之品,以助食化。此外,周老师认为,慢性再障患者机体铁代谢障碍,临床用药需要注意含铁量较高的药味,如大枣、龙眼肉、昆布、莲子等。对于患者饮食宜忌,周老师亦嘱患者应忌辛辣之品,多食黑木耳、动物肝脏、海蜇、豆类等富铁食物,做好卫生预防,减少人群聚集处活动。

4 典型案例

患者,女,16岁,因“发现再生障碍性贫血1年余”于2012年3月14日初诊。刻诊:面色不华,神情倦怠,诉腰膝酸软乏力,易感冒,舌质淡嫩、苔薄白,舌根稍腻,舌边有齿痕,脉沉细。患者服用十一酸睾酮80mg,每日2次,用药已近1年。3个月前复查骨髓常规报告提示:骨髓增生尚可,粒系、红

系增生欠活跃,巨核细胞增生欠佳,全片可见5个,非造血细胞比例占36.7%。活检提示:造血细胞增生极度低下,髓内为脂肪组织。初次门诊血常规示:白细胞 $2.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.1 \times 10^9/L$,血红蛋白76g/L,血小板 $32 \times 10^9/L$,网织红细胞比例2.1%。诊断考虑慢性再障,继续予雄激素治疗。同时结合辨证,考虑患者肾虚为本,兼脾肺气虚,予右归丸合四物汤加减,以温肾填精,健脾益气活血。药用:黄芪30g,白术10g,陈皮8g,白豆蔻3g,石斛9g,肉桂6g,枸杞12g,酒黄精15g,白扁豆15g,茯苓皮20g,当归20g,川芎6g,熟地黄15g,生地黄10g,仙茅8g,淫羊藿8g,甘草6g,7剂,水煎服。二诊:患者乏力腰酸有所改善,同时舌根腻已退去,舌苔稍罩淡黄,诉月经半年未至后今复来潮。复查血常规示:白细胞 $3.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.21 \times 10^9/L$,血红蛋白78g/L,血小板 $41 \times 10^9/L$,网织红细胞比例2.64%。予原方去石斛,改生地黄12g,黄芪40g,加紫草12g、益母草10g,继服14剂。三诊:患者诉有感冒症状,大便不溏,但较嗜睡,舌淡苔薄白,脉濡细。复查血常规示:白细胞 $2.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.92 \times 10^9/L$,血红蛋白81g/L,血小板 $52 \times 10^9/L$,网织红细胞比例2.59%。予原方改茯苓皮15g,紫草15g,加防风12g、桂枝6g。此后,患者多次门诊随访治疗,辨证调整用药,未发生感冒,月经复至,最近1次复查血常规示:白细胞 $3.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.51 \times 10^9/L$,血红蛋白95g/L,血小板 $56 \times 10^9/L$,网织红细胞比例2.73%。目前仍在随访中。

参考文献

- [1] 吴迪炯,胡致平,沈一平,等.急性髓系病分期论治诊断依据初探[J].中华中医药杂志,2010;25(7):1099-1101.
- [2] 吴迪炯,周郁鸿,沈一平.慢性再生障碍性贫血中医认识及优势进展[J].中华中医药学刊,2012,30(3):500-502.
- [3] 吴迪炯,周郁鸿,沈一平,等.朱丹溪杂病治法在治疗再生障碍性贫血中的运用[J].浙江中医杂志,2009,44(10):712-713.
- [4] 吴迪炯,沈一平,周郁鸿,等.浅谈急性再生障碍性贫血的“瘀瘀同治”观[J].中医杂志,2010,51(1):91-92.
- [5] 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.

(收稿日期:2012-06-13;修回日期:2012-08-06)

[编辑:洪涛]