

黄世林治疗急性早幼粒细胞白血病经验

陈楠楠*

(中国人民解放军第二一〇医院, 辽宁省大连市西岗区胜利路 80 号, 116021)

[摘要] 黄世林认为, 急性早幼粒细胞白血病 (APL) 因正气不足、邪毒内蕴而发病, 其疾病本质为邪实本虚。提出以“驱邪复正”为治则治疗 APL, 以雄黄为君、青黛为臣、丹参与太子参为佐使组方复方黄黛片; 同时将 APL 分毒热炽盛型、瘀血癥结型、气阴两虚型, 诱导缓解期与缓解期, 施以辨证分型、分期论治。

[关键词] 急性早幼粒细胞白血病; 复方黄黛片; 名医经验; 黄世林

黄世林 (1932—), 男, 主任医师、博士研究生导师, 第一、二、三、四、五批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师, 全军“国医名师”, 享受国务院政府特殊津贴。20 世纪 80 年代始, 致力于中药雄黄与青黛复方制剂——复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病的研究, 获相关科技进步与医疗成果奖共 12 项, 其中国家科技进步二等奖 1 项, 主编专著 4 部。

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 是一种伴有特殊染色体核型与融合基因改变的急性白血病。APL 起病急, 易合并出血、凝血、感染等并发症, 病情凶险、死亡率高。黄世林教授运用中医理论科学组方复方黄黛片^[1], 并在此基础上辨证分型、分期论治 APL, 取得缓解率高、死亡率低、生存期长、安全性好等显著疗效^[2-5], 开启了口服纯中药复方制剂可成功治愈 APL 的新模式。现将黄老师治疗 APL 经验介绍如下。

1 病因病机

现代医学研究认为, 生物、物理、化学、药物、遗传等因素在白血病的发生中起重要作用, 而病毒可能是主要因素。现代中医学称白血病为“血癌”, APL 是血癌的一种。中医理论认为, 白血病细胞其病理属性属中医学中的“邪毒”, 血癌乃因邪毒致病, 邪毒或为温毒、或为热毒、或为胎毒。黄老师认为, APL 之发病, 或为先天禀赋虚损、正气不足, 或为后天失调、感受外邪, 均可致

邪毒内蕴而生成癌细胞, 伤及阴血、损耗骨髓, 髓内瘀滞而发病, 邪毒既可浸润脏腑, 又可侵及全身组织造成损害。由此可见, APL 疾病本质为邪实正虚。然邪毒内侵并不立即发病, 而是深伏于骨髓, 经过一个量的积蓄过程, 达到能与正气相抗衡的程度时, 疾病发作。邪毒侵及脏腑, 气机运行受阻, 气滞则血瘀; 火毒亢盛, 煎熬血液, 血液稠浊, 运行不畅; 血热妄行, 留贮体内, 瘀血日久则见痞块, 侵及肝、脾致肝、脾肿大, 侵及经络致淋巴结肿大; 瘀血不去, 新血不生, 而致贫血; 瘀血阻络, 血不循经, 可见出血; 瘀血日久, 郁而化热, 故见发热。

2 治疗经验

2.1 以驱邪复正为治则

张从正《儒门事亲》云“夫病之一物, 非人身素有之也。或自外而入, 或由内而生, 皆邪气加诸身, 速攻之可也, ……及其有病, 当先诛伐有过, 病之去也, ……今余论吐、汗、下三法, 先论攻其邪, 邪去而元气自复也。”黄老师据此论断, 结合多年临床实践与实验研究, 提出了驱邪复正治疗 APL 的法则。驱邪是指有效清除患者体内的白血病细胞 (邪毒); 复正是指维护与恢复患者脏腑组织器官的正常功能, 尤其是骨髓的造血功能。驱邪复正的核心是驱除邪气而不伤正气, 即选择性地杀伤白血病细胞而对正常造血组织、脏腑组织无明显损害。

* 通讯方式: chnngax@hotmail.com, 13387856109

2.2 科学组方复方黄黛片

黄老师以驱邪复正为治则,以解毒清热、活血益气为治法,以雄黄为君、青黛为臣、丹参与太子参为佐使,组方复方黄黛片。复方黄黛片中各组分所占重量百分比是雄黄 12%~16%,青黛 27%~35%,丹参 38%~44%,太子参 12%~16%。雄黄中 As_2S_3 或 As_4S_4 的含量为 90%~95%。

2.3 分型论治

2.3.1 毒热炽盛型 主症:发热,鼻衄,齿衄,肌衄,可见贫血,心悸、气短,便秘,舌质暗红或淡暗紫少津,可见瘀点、瘀斑,舌下静脉怒张,脉滑数或弦数。

辨证分析:此型毒热炽盛,正气未竭,邪正相争而发热,扰动营血而出血,甚者毒热蒙蔽心窍,出现神昏谵语、昏迷抽搐。多见于 APL 的进展期。

治则:解毒清热,凉血止血,益气活血。

基础方药:黄芩 30 g,金银花 30 g,连翘 30 g,板蓝根 30 g,生地黄 30 g,知母 15 g,牡丹皮 15 g,生石膏 60 g,淡竹叶 10 g,玄参 20 g,太子参 30 g,白花蛇舌草 30 g。

2.3.2 瘀血癥结型 主症:肝、脾、淋巴结肿大,骨痛,可伴贫血,发热,肌衄、鼻衄、齿衄,崩漏,舌质暗红或暗淡,可有瘀点、瘀斑,舌下静脉怒张,舌苔厚腻,脉弦滑。

辨证分析:毒邪内蕴,瘀结脏腑、经络见肝、脾及淋巴结肿大,瘀滞骨髓则骨痛,瘀久化热则发热,瘀阻血脉,血不循经见出血,新血难生见贫血。此型常见于 APL 进展期,尤其高细胞型 APL。

治则:解毒清热,活血化瘀。

基础方药:丹参 30 g,莪术 20 g,菟丝子 20 g,黄芪 60 g,太子参 30 g,生地黄 30 g,白术 15 g,茯苓 20 g,白花蛇舌草 30 g。

2.3.3 气阴两虚型 主症:无明显不适,或疲乏、面色苍白、头晕、低热、烦热、自汗、盗汗、纳呆、腹胀,或有月经不调,舌质淡红或暗淡、淡紫,舌体胖嫩有齿痕,舌苔薄白,脉滑或稍弦、细弦、沉细等。

辨证分析:毒热病邪瘀滞骨髓,久之伤气损阴,故见气血虚耗之症。此型常见于 APL 发病早期,或经诱导缓解治疗后病情处于完全缓解或接近完全缓解。

治则:益气养阴,解毒清热。

基础方药:黄芪 60 g,太子参 30 g,生地黄

30 g,白术 15 g,茯苓 20 g,泽泻 15 g,山萸肉 15 g,女贞子 15 g,黄精 30 g,板蓝根 30 g,金银花 30 g,白花蛇舌草 30 g。

2.4 分期论治

包括诱导缓解期治疗与缓解期巩固治疗。诱导缓解期予驱邪复正治疗,正盛邪衰,则病情初获缓解;然邪毒尚未完全清除,深伏于骨髓或内蕴于脑、睾丸等处伺机发作,故须再经缓解期巩固治疗,正盛邪退,则疾病治愈。反之若治疗后邪盛而正衰,则疾病进展。

2.4.1 诱导缓解期 确诊 APL 后即予复方黄黛片口服,每片 0.27 g,初始每次 5 片,每日 3 次,饭后服;1 周后逐渐增量至每日 24~30 片,体重大于 80 kg 者每日 36~45 片,儿童剂量酌减。持续服药直至获得血液学指标缓解,最长服药时间 60 天。期间积极控制感染与出血,纠正凝血,酌情输注血小板、血浆及红细胞悬液等成分血,规范防治中枢神经系统白血病。

2.4.2 缓解期 复方黄黛片口服与联合化疗序贯交替应用。复方黄黛片用法同上。联合化疗:以三尖杉酯碱(4~6 mg 静脉滴注,第 1~2 天)+阿糖胞苷(100~200 mg 静脉滴注,第 1~3 天)为基础,环磷酰胺 800~1200 mg 静脉滴注,或柔红霉素 40~80 mg 静脉滴注,或米托蒽醌 10 mg 静脉滴注,第 3 天;或足叶乙苷 100 mg 静脉滴注,第 1~3 天。化疗方案 2 周为 1 个疗程,每方案可连续应用 2 个疗程,4 个方案可交替应用。初始疗程间隔 30 天,10 个疗程后间隔延长为 3~4 个月,4 年后间隔 8~10 个月,缓解期巩固治疗持续 5 年。

3 病案举例

患者,男,27 岁,2005 年 6 月 23 日初诊。主诉:齿衄 7 天。刻诊:齿衄不止,乏力倦怠,面色苍白,舌质淡暗、苔厚腻,脉滑小数。查体:中度贫血貌,周身皮肤散在分布新鲜瘀点、瘀斑,胸骨压痛,腋下与腹股沟淋巴结肿大、质韧、活动度差、无压痛,肝大、肋下 2 cm、质软,脾大、肋下 4 cm、质韧,肝脾无触痛。血常规示:白细胞 $20.44 \times 10^9/L$,血红蛋白 86 g/L,血小板 $12.4 \times 10^9/L$,幼稚细胞占 89.0%。骨髓象示:骨髓增生活跃,粒细胞系占 95.0%,红细胞系占 2.0%;粒系恶性增生,原始粒细胞+早幼粒细胞占 90.0%,早幼粒细胞胞体中等大小,胞核不规则,扭曲、折

叠、凹陷，胞浆蓝色不透明，可见细小颗粒及奥氏小体；淋巴细胞占 3.0%，形态正常；全片未见到巨核细胞，血小板散在少见。PML-RAR α 融合基因阳性。诊断：APL（瘀血癥结型）。治以复方黄黛片口服诱导缓解治疗，初始剂量每次 5 片、每日 3 次、饭后服，1 周后加量至每次 10 片、每日 3 次；同时予中药煎剂以解毒清热、活血化瘀，处方：丹参 30g，赤芍 20g，茜草 20g，菟丝子 20g，黄芪 60g，太子参 30g，生地黄 30g，白术 15g，茯苓 20g，板蓝根 20g，半枝莲 20g，白花蛇舌草 30g。10 剂，每日 1 剂，水煎分早、晚两次口服。酌情予止血、输血、保肝及预防中枢神经系统白血病治疗。

2005 年 7 月 3 日二诊：齿衄停止，肌衄消失。继续一诊治疗，中药煎剂去茜草，加莪术 20g。30 剂。

2005 年 8 月 3 日三诊：胸骨压痛消失，肝、脾及淋巴结缩小；轻度乏力，肝、脾及淋巴结未触及，舌质淡红、舌体胖嫩有齿痕、苔薄白，脉稍滑，证属气阴两虚，继服复方黄黛片，汤剂以四君子汤合六味地黄汤加味，处方：黄芪 40g，太子参 30g，生地黄 30g，白术 20g，茯苓 20g，泽泻 15g，山萸肉 15g，女贞子 15g，黄精 30g，白花蛇舌草 30g。45 剂。

2005 年 9 月 15 日四诊：患者无不适主诉，复查血常规与骨髓象正常，获得血液学指标完全缓解。继以复方黄黛片与联合化疗序贯交替巩固治疗 5 年，期间配合益气养阴、解毒清热中药煎剂口服，患者骨髓与融合基因持续缓解，疾病治愈。随访至 2015 年 8 月患者身心健康。

按语：砷剂的发现在成功治愈 APL 的过程中

发挥了巨大的作用，已经成为 APL 的一线治疗用药。黄老师提出驱邪复正治疗 APL，以雄黄（As₄S₄）为君、青黛为臣、丹参与太子参为佐使，组方复方黄黛片（又名复方青黛片）。本案辨证为瘀血癥结，初诊治以复方黄黛片口服诱导缓解治疗，同时予解毒清热、活血化瘀中药，治疗 10 天，齿衄停止、肌衄消失；再治疗 30 天，轻度乏力，证属气阴两虚，方用四君子汤合六味地黄汤加味；再治疗 45 天，复查血常规与骨髓象正常，获得血液学指标完全缓解；继以复方黄黛片与联合化疗序贯交替巩固治疗 5 年，疾病治愈。

参考文献

- [1] WANG L, ZHOU GB, LIU P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105 (12): 4826-4831.
- [2] 黄世林, 郭爱霞, 向阳, 等. 复方青黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究 [J]. 中华血液学杂志, 1995, 16 (1): 26-28.
- [3] 复方黄黛片 II 期临床试验协作组. 复方黄黛片治疗初诊急性早幼粒细胞白血病的 II 期临床试验 [J]. 中华血液学杂志, 2006, 27 (12): 801-804.
- [4] 向阳, 常晓慧, 成玉斌, 等. 复方黄黛片为主的缓解后治疗方案对急性早幼粒细胞白血病长期生存的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30 (12): 1253-1256.
- [5] ZHU HH, WU DP, JIN J, et al. Oral tetra-arsenic tetrasulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: a multi-center randomized controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (33): 4215-4221.

HUANG Shilin's Experience in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia

CHEN Nannan

(No. 210 Hospital, People's Liberation Army, Dalian, 116021)

ABSTRACT Prof. HUANG Shilin holds that acute promyelocytic leukemia (APL) attacks because of deficiency of vital Qi and internal retention of pathogenic toxin. The essence of the disease is pathogen excess and root asthenia. Prof. HUANG puts forward that expulsing pathogen and recuperating vital Qi is the principle to treat APL. Xionghuang [*realgar*, 雄黄] is the sovereign herb. Qingdai [*Indigo Naturalis*, 青黛] is the minister herb. Danshen [*Radix Salviae Miltiorrhizae*, 丹参] and Taizishen [*Radix Pseudostellariae*, 太子参] are the assistant and envoy herbs. So *Fufang Huangdai Tablet* (复方黄黛片) is composed. Prof. HUANG types APL as blazing poison-heat type, blood stasis mass type and deficiency of Qi and Yin type. APL includes induced remission stage and remission stage. Prof. HUANG treats APL according to different syndrome types and different stages.

Keywords acute promyelocytic leukemia; *Fufang HUANGdai Tablet*; experience of famous doctor; HUANG Shilin (收稿日期: 2015 -08 -19; 修回日期: 2016 -01 -20)

[编辑: 侯建春]