

骨髓增生异常综合征的中医诊疗现状

狄浩然¹ 刘丹妮¹ 高晓艺¹ 许亚梅² 王银树¹ 王再生¹

(1 北京中医药大学, 北京, 100029; 2 北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科, 北京, 100700)

摘要 目前中医对于骨髓增生异常综合征的病机基本取得共识, 主要责之于“脾、肾”, 脾肾亏虚为本, 瘀毒阻络为标。根据常见临床表现可将其分为气血两虚证、气阴两虚证、阴虚内热证、阴阳两虚证、瘀毒内阻证等 5 种证候; 中医治疗可与疾病分期相结合, 疾病早期以扶助正气为主, 在后期加强解毒祛瘀。针对 MDS 的慢性发病过程, 充分发挥中医药优势与特色, 推广能改善患者临床症状、提高生活质量、延长生存期, 延缓白血病转化速度与降低白血病转化率的中药有重要的学术理论价值及广泛的临床应用前景。

关键词 骨髓增生异常综合征; 中医; 治疗

TCM Diagnosis and Treatment Status of Myelodysplastic Syndrome

Di Haoran¹, Liu Danni¹, Gao Xiaoyi¹, Xu Yamei², Wang Yinshu¹, Wang Zaisheng¹

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2 Hematological Malignancies Department, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Currently TCM has basically reached a common view on the pathogenesis mechanism for myelodysplastic syndrome, mainly due to the problems of “spleen and kidney”. Deficiency of spleen and kidney is the fundamental. Etiological factors and pathogenesis is the surface performance. According to the common clinical manifestations, it can be divided into five kinds of syndromes, including the deficiency syndrome of both Qi and blood, deficiency syndrome of both Qi and Yin, syndrome of endogenous heat due to yin deficiency, deficiency syndrome of the Yin and Yang and blood stasis and toxin stasis. TCM can be applied in different stages of diseases, which means to support healthy qi at the early stage of the disease, and to strengthen detoxification and removing stasis later. It has important academic theoretical value and wide prospect of clinical application when giving full play to the advantages and characteristics of Chinese medicine which can improve clinical symptoms, improve life quality, prolong the survival period, slow the speed of leukemic transformation and reduce conversion rate of leukemia according to the chronic pathogenesis of MDS.

Key Words Myelodysplastic Syndromes; Traditional Chinese medicine; Treatment

中图分类号: R273; R259 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.11.042

骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic Syndromes, MDS) 是一种造血干/祖细胞的恶性克隆增殖性疾病, 是长期累计的多重突变作用于造血干/祖细胞, 造成骨髓中分化异常的髓系细胞克隆性扩增所致。MDS 临床主要表现为长期的进行性难治性血细胞减少、高风险的向急性白血病转化以及成份血输注的依赖等。MDS 在各年龄组均有发病, 老年人较多见, 欧美国家文献报道其发病率为 6.5/10 万, 大于 70 岁者发病率高达 (20~35)/10 万, 已超过白血病的发病率, 成为严重威胁人类健康的疾病^[1]。我国对于 MDS 确切发病率的相关统计较少, 但上海、北京血液病门诊的 MDS 患者较国外更年轻^[2]。

在细胞遗传学 (染色体改变)、表现遗传学 (DNA 甲基化) 上, MDS 表现出明显的异质性。已发现的

MDS 染色体异常种类超过 200 种, 检出率为 60%~75%。中国与西方国家 MDS 患者具有不同的遗传学特征, 西方国家最常见的染色体一场发生频率依次为 5q- (36%)、-7/7q- (21%)、+8 (16%)、-20/20q- (7%)^[3]; 而我国最常见的染色体异常为 +8 (31%)、-7/7q- (13%)、-20/20q- (12%)、5q- (9%)、复杂异常 (5%)、i (17q) (5%)、-Y (4%)^[4-5]。由于受累的造血干/祖细胞的种类、分化阶段不同, MDS 在临床上也表现出明显的异质性。美国 FDA 批准了 DNA 甲基化抑制剂阿扎胞苷、地西他滨用于治疗 MDS, 但 2012 年美国 ASH 年会资料显示, 这两种药物治疗的总反应率为 18%~52%, 总生存 10.0~24.4 个月^[6], 并未使 MDS 的预后出现根本性改变。由于临床和遗传学的高度异质性, 很难确定 MDS

基金项目: 北京中医药大学 2013 年国家级大学生创新创业训练计划项目 (编号: 201310026048) ——“益气养阴活血法治疗骨髓增生异常综合征临床应用研究”

通信作者: 许亚梅 (1975. 12—), 女, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 主要研究方向: 中西医结合防治血液肿瘤性疾病, (010) 84013145, E-mail: xuyamei@sina.com

的分子机制,因此治疗 MDS 的靶蛋白药物尚未问世。尽管这些年来国内外针对 MDS 的治疗进行了大量的研究,但造血干细胞移植仍是目前唯一可以治愈 MDS 的手段,其他众多新药费用十分昂贵,难以推广。近年来中医学治疗 MDS 患者,可提高患者生活质量,延长患者生存期,并结合了分子生物学、现代药理学,对中医药治疗 MDS 的机制进行了大量研究。

1 历史沿革

中医古籍中并未记载骨髓增生异常综合征这一病名,因其临床表现以倦怠、嗜睡、头晕、心悸、纳差、面色苍白等虚证为主,兼有出血、发热、肋下积块、脉细数或细弱等证候,故属于中医学的“虚劳”“血证”“癥积”等范畴。《黄帝内经》指出:“精气内夺则积虚成损,积损成劳”“骨髓坚固,气血皆从”,说明虚劳主要与体内气血虚损相关。《素问·通评虚实论》云:“精气夺则虚”,提出虚证的总纲。张锡纯在《医学衷中参西录》中指出“气血虚者,其经络多瘀滞”。《医碥·虚损癆瘵》说:“虚者,血气不足也,久则肌肤脏腑亦渐消损,故曰虚损。劳者,久为病苦,不得安息,如劳苦不息者然。”指出虚损或虚劳以五脏气血阴阳的亏虚损耗为基本病机,在此基础上出现相应的多种症状,患者在较长时期内为其病所苦。李中梓强调脾、肾在治疗虚劳中的重要性,《医宗必读·虚劳》说:“夫人身之虚,不属于气,即属于血,五藏六府,莫能外焉。而独主脾肾者,水为万物之元,土为万物之母,二藏安和,一身皆治,百疾不生。”沈氏在《杂病源流犀烛·虚损癆瘵源流》中说:“其所以致损者有四,曰气虚,曰血虚,曰阳虚,曰阴虚。阳气阴血,精又为血本,不离气血,不外水火,水火得其正则为精为气,水火失其和则为寒为热,此虚损之大概。”

中国中西医结合学会血液学专业委员会于 2008 年召开专门“常见血液病中医命名规范化研讨会”,提出 MDS 中医病名为“髓毒劳”,并通过了大多数血液专家认可,其中“髓”代表病位,“毒劳”代表病机和病性^[7]。

2 病因病机

本病总属本虚标实,以脾虚、肾亏为本,气血阴阳亏虚为先。继而邪毒内侵,致脏腑功能失调,气血阻滞,内生痰瘀。终致虚实夹杂,髓枯精绝,气血衰败而亡,或邪气独盛而转为急劳。目前中医对于 MDS 的研究取得了一定的共识。多由禀赋不足,后天失养或劳倦内伤,正气亏虚复感外邪所致,病位多在脾、肾^[8-10],脾肾亏虚为本,瘀血阻络为标^[9]。肾为先天之本,肾虚则诸脏俱虚,肾精亏虚,肾阴不足,则见乏力

盗汗、低热消瘦等肾阴虚的症状,日久则阴损及阳,阴阳两虚;脾为后天之本,气血生化之源,脾胃虚损,气血生化乏源,脾主统血,脾气虚则无力摄血,故见各种出血症状。离经之血阻络,日久则髓海瘀阻,气虚则血瘀,瘀血不去,久病入络。

起病初期,一般病初浅者多为气阴两虚,脏腑失养,故见面色苍白,心悸气短,头晕目眩,唇甲色淡,或面色黄白,自汗盗汗,午后潮热,或五心烦热,口干舌燥。病情发展可累及脾肾,阴阳失衡,可见腰膝酸软、少寐多梦,五心烦热,低热盗汗,舌淡红少苔,脉细数无力,或腰膝冷痛,形寒肢冷,耳鸣健忘,小便清长,脉细弱或沉迟。病程日久易见血瘀,气虚不能行血、血凝不行致血瘀内生,所谓久必兼瘀、髓络瘀阻,则面色晦暗,口唇色黯,皮肤紫斑,舌质淡黯、瘀斑;瘀久化热或虚热内生可致发热,风热毒邪乘虚而入又可形成热毒炽盛或邪毒内攻的高热。气虚无力统血,或阴虚火旺,热迫血行均可导致出血。终致虚实夹杂,髓枯精绝,气血衰败而亡,或邪气独盛而转为急劳。

3 辨证论治

《素问·三部九候论》所提出的“虚则补之”,为治疗虚劳的总则。《素问·阴阳应象大论》进而指出“因其衰而彰之,形不足者,温之以气,精不足者,补之以味。”《金匱要略·血痹虚劳病》首提“虚劳”这一病名,在治疗上,着重温补脾肾,方用肾气丸、小建中汤、黄芪建中汤等。此外,还用到薯蓣丸以扶正祛邪,大黄蛰虫丸以祛瘀生新,治疗虚劳感邪及因瘀致虚的病证。《景岳全书·虚损》“虚邪之至,害必归阴,五脏之伤,穷必及肾”,健脾补肾、填精生血治疗本虚,清热解毒、活血化瘀治疗标实。常将 MDS 分为以下证型施治^[11]。

3.1 气血两虚证 证候:面色萎黄,唇甲色淡,头晕目眩,失眠多梦,耳鸣眼花,气短懒言,疲乏无力,胸闷心悸,动则尤甚,肋下症积,舌体胖大,舌质淡红,舌苔薄白,脉虚无力。治法:益气补血;处方:八珍汤加减;用药:党参、白术、茯苓、熟地黄、白芍、当归、黄芪、何首乌、黄精、炙甘草、仙鹤草、茜草、枸杞子等。

3.2 气阴两虚证 证候:面色淡红,唇甲淡白,气短懒言,疲乏无力,口干咽燥,五心烦热,潮热盗汗,失眠多梦,肋下症积,舌体胖大或瘦小,舌质淡红,舌苔少或无苔,脉象细数。治法:益气养阴;处方:大补元煎加减;常用药:黄芪、天冬、黄精、鸡血藤、生地黄、党参、熟地黄、杜仲、山茱萸、枸杞子、阿胶、龟甲胶、鹿角胶、砂仁、陈皮、茯苓、白术等。

3.3 阴虚内热证 证候:颜面潮红,五心烦热,虚烦不眠,午后低热,夜间盗汗,口干咽燥,腰膝酸软,大便干

结,小便黄赤,舌体瘦小,舌质紫红或绛红,舌苔薄少,脉象细数。治法:滋阴清热;处方:清骨散加减;常用药:升麻、黄连、当归、生地黄、牡丹皮、石膏、沙参、麦冬、杏仁、地骨皮、青蒿、鳖甲、胡黄连、银柴胡等。

3.4 阴阳两虚证 证候:面色潮红,畏寒肢冷,腰膝酸软,口干咽燥,午后低热,自汗盗汗,失眠多梦,舌体胖大或瘦小,舌质淡红或淡白,舌苔少或薄白,脉沉细,或细数。治法:阴阳双补;处方:右归丸合左归丸加减;常用药:熟地黄、山茱萸、山药、枸杞子、黄柏、地骨皮、鹿角胶、菟丝子、巴戟天、附子、淫羊藿、当归等。

3.5 瘀毒内阻证 证候:面色淡暗,肌肤甲错,皮肤瘀斑,肋下癥积,周身疼痛,胸胁苦满,午后潮热,夜间低热,大便干结,舌质紫暗,舌有瘀斑、瘀点,舌苔薄白,脉象细涩。治法:化瘀解毒;处方:桃仁红花煎加减;常用药:川芎、当归、白芍、桃仁、红花、贝母、夏枯草、玄参、黄芪、党参、首乌、三棱、丹参、土鳖虫等。

4 专方验方

参芪仙补汤^[12](人参、黄芪、仙鹤草、白术、山药、熟地黄、枸杞子、女贞子、墨旱莲、补骨脂、白花蛇舌草、甘草、苦参等),补肾益精,治疗 MDS 30 例,总有效率 86.7%。

青黄散胶囊^[13]加用补肾健脾中药汤剂(熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、补骨脂、菟丝子、桑椹、制何首乌、党参、炒白术等),治疗 MDS 40 例,总有效率 75.0%。

再生方^[14](人参、黄芪、淫羊藿、补骨脂、黄精、熟地黄、枸杞子、肉苁蓉、鸡血藤、当归、阿胶、附子、菟丝子等),治疗 MDS 36 例,3 个月后总有效率 58.3%。

以补虚解毒法为原则的中药方^[15](党参、白术、茯苓、炙甘草、菟丝子、黄精、白花蛇舌草、半枝莲、三七片等)治疗 MDS 14 例,4~6 个月后总有效率 78.57%。

用亚砷酸联合补肾健脾解毒方药^[16](黄芪、党参、白术、白花蛇舌草、制首乌、半枝莲、甘草等)治疗 MDS 30 例,4 个疗程后总有效率 63.4%。

北京中医药大学东直门医院开展中医药治疗 MDS 应用基础与临床研究已有近 30 年历史。根据 MDS“气阴两虚、血瘀内阻”证候,确立“益气养阴活血”为治疗大法,经多名血液病专家的反复临床实践探索,总结了用于治疗 RCUD、RARS、RCMD 与辅助治疗 MDS-RAEB 的“益髓颗粒(原名益髓灵)”。“益髓颗粒”由黄芪、党参、生地黄、熟地黄、阿胶、龟甲胶、红花、菟丝子、丹参、鸡血藤组成,具有“益气养阴,活血通络,祛瘀生新”功效。可用于治疗 MDS 表现为疲乏无力,心悸气短,失眠健忘,易于外感,口燥咽干,两颧潮红,五心

烦热,低热盗汗,面色淡暗,身有瘀斑,肌肤甲错,舌淡质暗,脉象细涩等^[17],是中医治本为主、标本兼治的总体治疗原则的体现。与最佳支持治疗相比,益髓颗粒在治疗有效率和生存期方面具有优势^[18],同时益髓颗粒在调节细胞周期^[19]和 T 细胞免疫^[20]、控制感染^[21]等方面也显示了一定的疗效。益髓颗粒具有抑制细胞增殖和促进细胞分化的双重作用^[22],并可以诱导细胞凋亡^[23-24],提高血清中 TGF- β 水平,调节细胞免疫^[26]等作用。

5 讨论

骨髓增生异常综合征(MDS)以难治性全血细胞减少和易转化为急性白血病为特征。本病发生率近年来日益增多,多累及中老年人,但青少年发病率有逐渐增多的趋势,已成为最常见的恶性血液病。治疗策略经常以支持治疗为主,包括造血细胞生成因子、输注红细胞和血小板以及抗感染治疗。另外诱导分化、免疫抑制治疗、刺激造血、去甲基化治疗、化疗、异基因造血干细胞移植等根据具体病情选择应用。患者的预后、并发症、年龄和经济状况是决定治疗策略时必须考虑的因素。尽管这些年来国内外对诊治 MDS 进行了大量研究,异基因造血干细胞移植仍是目前唯一可以治愈 MDS 的手段,但对于老年患者难以实施;去甲基化治疗、免疫调节剂是重要的治疗措施,因治疗费用较为昂贵,我国部分患者难以接受,众多患者寻求中医药治疗。目前对于 MDS 的中医病机已取得基本共识,多责之于“脾、肾”,脾肾亏虚为本,瘀毒阻络为标。年轻患者与禀赋薄弱,体质不强有密切关系。父母体弱、遗传缺陷、胎中失养、孕育不足及生后失养等是先天不足、体质不强的主要原因。在此基础上,易罹疾病,因虚致病,或因病致虚,日久不复,气血亏损,渐至阴阳,连及五脏而成。外在因素中,主要以饮食起居、药毒侵袭方面尤为突出。饮食起居以及其他生活因素可直接中伤脾胃,损伤气血,连及阴阳,造成气虚血弱,而病变部位在脾肾与骨髓。其中,脾肾虚弱、骨髓损伤尤为关键。部分 MDS 患者常继发于服用或注射细胞毒类药物、接触放射线及化学品引起药毒损伤骨髓,致使精髓空虚,精血化生无源。主病位多在“脾、肾”,以“补肾健脾、益气养阴、活血解毒”为治疗大法常可获效。中医治疗应与疾病分期相结合,疾病早期以扶助正气为主,患者常有脾虚证候,但从肾论治兼补脾,临床收效常优于单纯从脾论治;在后期应注意加强解毒祛瘀治疗,延长患者生存期,延缓急变转白,是目前中医临证治疗此病的主要思路。长期临床实践证明,中医药治疗 MDS 疗效确切,能提高患者生存质量,延长生存

期,降低转白率,且经济负担相对减轻。中西医结合治疗,可减少西药用量,降低不良反应。针对 MDS 的慢性发病过程,充分发挥中医药优势与特色,进一步明确中医药在治疗 MDS 中的作用,并推广能改善患者临床症状、延缓白血病转化速度与降低白血病转化率的中药新药有重要的学术理论价值及广泛的临床应用前景。

参考文献

- [1]肖志坚.骨髓增生异常综合征的规范化诊治[J].中国实用内科杂志,2007,27(14):1091-1094.
- [2]周庆兵.骨髓异常增生综合征(MDS)遗传学分型的生物学特征初步研究[D].北京:中国中医科学院,2012.
- [3]Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes[J]. Ann Hematol,2008,87:515-526.
- [4]周庆兵,胡晓梅,刘锋,等.骨髓增生异常综合征的遗传学检测进展[J].中国实验血液学杂志,2011,19(6):1536-1540.
- [5]曲士强,刘旭平,徐泽峰,等.不同细胞遗传学预后分组对原发性骨髓增生异常综合征患者预后意义的研究[J].中华血液学杂志,2011,32(12):819-824.
- [6]Santini V. Novel therapeutic strategies: hypomethylation agents and beyond[J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program,2012:65-73.
- [7]陈信义,麻柔.规范常见血液病中医病名建议[J].中国中西医结合杂志,2009,29(11):1040-1041.
- [8]白玉盛.骨髓增生异常综合征中医辨治标本浅析[J].中医药研究,1994,11(6):56.
- [9]许毅,周永明,黄振翹,等.健脾补肾活血法为主治疗骨髓增生异常综合征的临床观察[J].上海中医药杂志,2001(7):10-11.
- [10]王继亮.中西医结合治疗骨髓增生异常综合征-附42例报告[J].实用中西医结合杂志,1995,8(10):585.
- [11]侯丽,田劭丹.中西医结合肿瘤学[M].北京:科学技术出版社,2014:138-146.
- [12]刘希赞,王茂生,杨淑莲.参芪仙补汤联合西药治疗骨髓增生异常综合征难治性贫血30例临床观察[J].河北中医,2013,35(11):1623-1624.

- [13]马俊丽,曲文闻,胡晓梅.含砷中药复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的克隆选择性与砷体内效应的相关性研究[J].中国中医药信息杂志,2013,20(6):8-10.
- [14]刘清池,吴维梅,冯新征,等.再生方治疗老年骨髓增生异常综合征36例[J].中医杂志,2007,48(1):54-55.
- [15]戴斌,于天启.补虚解毒法干预骨髓增生异常综合征的观察[J].广州医药,2013,44(6):14-17.
- [16]陈其文,张琳,陆嘉惠,等.亚砷酸联合健脾补肾解毒方药治疗老年MDS-RAEB型临床观察[J].辽宁中医药杂志,2011,38(9):1841-1843.
- [17]李冬云,马薇,荣秀梅,等.益髓颗粒组方分析及应用研究[J].中外医疗,2009,12(8):153-154.
- [18]胡凯文,孙颖立,乐兆升,等.益气养阴活血治疗骨髓增生异常综合征临床研究[J].北京中医药大学学报,1994,17(2):39.
- [19]陈信义,韦云,苏伟,等.益髓灵对MDS患者淋巴瘤细胞周期影响的初步研究[J].中国中医基础医学杂志,1995,1(1):47.
- [20]陈信义,韦云,苏伟,等.流氏细胞仪分析益髓灵对MDS患者T细胞亚群的影响[J].中国中医基础医学杂志,1995,1(3):32.
- [21]李冬云,陈信义.益髓颗粒降低骨髓增生异常综合征感染率的临床研究[J].中国医药学报,1998(6):27-30,80.
- [22]张洪钧,宋玉华,孙颖立,等.益髓灵初提物对白血病巨核细胞系HI-Meg增殖与分化影响的研究[J].中国组织化学与细胞化学杂志,1996,1(4):483-488,515.
- [23]陈信义,李冬云,高志捷,等.含益髓灵氯仿提取物的兔血清/肝匀浆诱导HL60细胞凋亡研究[J].中国实验方剂学杂志,2000,12(6):87.
- [24]高顺利,王昕,陈信义.含益髓灵兔血清诱导HL-60细胞凋亡与对Bel-2抑制研究[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(8):27-29.
- [25]牛福玲,陈信义,师园.益髓灵对小鼠脾细胞IL-2诱生和NK细胞活性的影响[J].中国中医基础医学杂志,1997,3(3):37-39.
- [26]吴晓勇,李冬云,陈信义,等.益髓颗粒对ITP小鼠脾脏CD4+CD25+Foxp3+Treg细胞及其相关因子影响的研究[J].当代医学,2010,16(14):1-3.

(2014-09-23 收稿 责任编辑:王明)

(上接第1556页)

- [15]Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, et al. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma randomized study[J]. Strahlenther Onkol,2003,179(7):464-470.
- [16]Grover N, Johnson A. Aminocaproic acid used to control upper gastrointestinal bleeding in radiation gastritis[J]. Digestive Diseases Sciences, 1997,42(5):982-984.
- [17]Chautems RC, Delgadillo X, Rubbia-Brandt L, et al. Formaldehyde application for haemorrhagic radiation-induced proctitis: a clinical and histological study[J]. Colorectal Dis,2003,5(1):24-28.
- [18]Denton AS, Andreyev HJ, Forbes A, et al. Systematic review for nonsur-

gical interventions for the management of late radiation proctitis[J]. Br J Cancer,2002,87(2):134-143.

- [19]周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:205.
- [20]戴安伟.养阴护膜饮[J].江苏中医药,2012,44(3):15.
- [21]范丽华.口服中药治疗放射性胃炎30例疗效观察[J].基层医学论坛,2011,15(28):945-946.
- [22]周仲瑛.中医内科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:186-220.
- [23]刘仍海,张燕生,张书信,等.中药外敷治疗结肠慢传输型便秘的临床与实验研究[J].北京中医药大学学报,2000,23(1):65-67.

(2014-09-26 收稿 责任编辑:曹柏)