

阵发性睡眠性血红蛋白尿症的中医药治疗研究的现状和展望

季 元 张之南

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)是一种后天获得性造血干细胞疾病,为我国北方地区最常见的溶血性贫血之一。近年来虽在发病机制的研究上有重大突破,但在治疗方面的进展较少。为探讨中医药治疗本病的前景,本文对1983年以来有关PNH中医药治疗的文献加以综合,并对开展中医药治疗PNH的思路进行讨论。

中医药治疗的现状

1 病因病机

西医认为PNH是造血干细胞克隆病,血细胞对补体敏感性高,膜有糖化肌醇磷脂连接蛋白缺失,易于发生溶血和其他血细胞的功能障碍。现已明确造血干细胞有PIG-A基因突变,致突变因素尚不明^[1,2]。本病中医无相应病名,根据其临证表现分属“黄疸”、“虚劳”、“血证”等病证范畴。一般认为病因多由素体亏虚,复感外邪,或由脾胃虚损,湿浊内生,日久化热,伤及气血,故出现黄疸、虚劳等病证^[3,4]。近年来诸多学者根据自己临床实践和研究观察,从不同角度阐述对本病的认识,主要有以下几点:(1)湿热为患:周霭祥等^[5,6]认为本病溶血发作期可见皮肤巩膜黄染,乏力气短,腰酸夜尿,尿色红绛或呈酱油色,舌胖大,苔黄腻,脉滑数等表现,符合湿热合邪,阻滞中焦,下注膀胱的致病特点。根据中医“湿热相交,民当病疸”、“疸不分其五,同是湿热”等理论认识,提出素体亏虚,湿热为患是主要病机。(2)瘀血阻络:王天恩等^[7~9]认为本病有迁延难愈的病程特点,急性溶血时表现黄疸、腰部疼痛、尿色黑赤、贫血等症状,结合本病易于发生血栓形成,符合中医血瘀致病的临证所见。提出瘀血阻络,血不循经是本病的病机特点。(3)脾肾不足:王金凯等^[10~12]认为PNH患者多有头晕面黄、心悸气短、腰酸腿软等表现,证属脾肾不足,化血无源。肾为先天之本,主骨生髓,藏精化血;脾为后天之本,主运化,主统血。脾肾不足,血源亏虚,而见虚劳贫血的症候。提出PNH发病因素虽有诸多,但

与脾肾不足关系密切。(4)本虚标实:不少学者^[7,10]认为本病以黄疸、贫血为主要见证,溶血发作时黄疸明显,湿热实邪致病为主,气血两虚,脾肾不足的症候为辅;无溶血发作时贫血症候为主,又兼有尿黄、黄疸的见证。提出本病虚实夹杂,不同阶段虽有侧重,本虚标实是病机的主要特点。

2 治疗方法

PNH至今仍无满意的治疗方法,根治有赖于异常克隆的去除,对骨髓增生不良者进行骨髓移植虽可取得良好效果,但还难以广泛开展。现临床应用强的松、炔雌酮烯孕酮(丹那唑)、小剂量化疗、促红素(EPO)、抗淋巴细胞球蛋白(ALG)、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)以及其他刺激骨髓造血等治疗方法,大都属于对症治疗,以减轻症状为主要目的,疗效也不够满意。因此从中医药方面探求治疗PNH的有效方法,对于减轻溶血和贫血的程度,预防感染和并发症的发生,改善患者的一般情况,均有积极的临床意义。

根据患者的临床表现和对病机的认识,近年来已有不少医家应用中医药治疗本病,提出一些治疗方法,主要有:(1)辨证施治:多数学者根据中医辨证施治理论,结合本病临证所见,采用辨证分型设立主方或基本方的治疗方法^[5~7,10,11,13,14]。湿热内蕴型:主证见面目黄尿赤、疲倦乏力、头晕纳差、或见酱油色尿、舌淡、苔腻、脉滑数。治以清热利湿。方用茵陈蒿汤或茵陈五苓散加减。脾肾阳虚型:主证见面色无华、或见身目黄染、疲乏气短、腰酸腿软、腹胀便溏,舌润、苔白、脉沉细。治以温补脾肾,益精生血。方用补中益气汤、茵陈术附汤或桂附八味丸等加减。肝肾阴虚型:主证见面色晦暗、头晕耳鸣、五心烦热、腰酸腿软,舌红、苔白、脉细弦。治以滋补肝肾,固髓益精。方用六味地黄丸或大菟丝子饮加减。心脾两虚型:主证见心悸气短、乏力纳差、下肢肿胀,舌淡、有齿痕、脉细沉。治以补益心脾,益气养血。方用归脾汤或八珍汤加减。除上述分型外,有人认为血红蛋白尿中医称为败血、坏血,属于血瘀范畴,宜在辨证论治基础上加活血化瘀法,选用活血丸(木香、当归、赤芍、川芎、益母草)、鸡血藤、丹参等药物,治疗36例,有

效 29 例,总有效率 80.56%⁽⁷⁾。有报道统计以中医药或中西医结合的方法治疗 PNH 或再障-PNH 综合征 193 例,基本治愈 3 例(1.56%),缓解 36 例(18.6%),明显进步 29 例(15.02%),进步 90 例(46.63%),无效 35 例(18.2%),总有效率(81.8%)⁽⁸⁾。

(2) 辨病论治:有人认为辨病论治便于观察疗效和临床科研工作的开展。中国中医研究院西苑医院根据本病临床不同阶段分期辨治,如急性溶血发作期,治以清热利湿、活血化瘀,佐以益气养血。方用茵陈五苓散、活血丸、当归补血汤加减。有出血倾向者活血化瘀药慎用,选加生地、丹皮、女贞子、旱莲草等。无血红蛋白尿发作期,治以补益脾肾、滋养气血,兼以清热利湿化瘀。方用归脾汤、补中益气汤、大菟丝子饮、活血丸等加减。有黄疸者加茵陈、金钱草。报道治疗 30 例,有效 25 例,总有效率 83.3%^(4,5)。

(3) 中西医结合:多数病例报道是在中医药治疗的基础上适当加用西药,如急性发作期应用强的松,一般 30mg/d;缓解期应用强的松 5~10mg/d 维持,并加用雄性激素、维生素 E、叶酸等药物;贫血严重者输洗涤红细胞^(5~7,9~11,13)。配合适当西药治疗,对于缓解病情,改善症状,提高疗效具有积极意义。

(4) 其他疗法:有报道应用杨梅科植物杨梅根皮提取物“防溶灵”治疗 PNH 58 例;口服防溶灵 0.75~1.5g,每日 3~4 次,总有效率 79.3%⁽¹⁵⁾。另有报道应用自家血穴位注射治疗 PNH 2 例;取足三里穴,每次双侧各注入自家血 2ml,隔日 1 次,经 1~2 个月治疗,2 例均达到临床缓解⁽¹⁶⁾。

中医药治疗的思路与展望

1 对本病的现代研究和认识 现代医学对 PNH 的发病机制已有较深入的研究。本病血细胞的基本病变是细胞膜缺乏糖化肌醇磷脂(GPI)连接膜蛋白,这类膜蛋白包括一些酶,如红细胞的乙酰胆碱脂酶(AChE)、粒细胞的碱性磷酸酶;一些补体调节蛋白,如 C₃ 转化酶衰变加速因子(DAF)、膜攻击物抑制因子(MIRL)等;还有一些与细胞功能有关的膜蛋白和受体,如 FcγR III、LFA-3、uPA-R 等,在本病也有不同程度的缺乏。因此 PNH 并不象病名所表达的只限于溶血,而可能有更多方面的病态表现。

2 中西医结合治疗的思路和展望 本病的病因不明,八十年代以来对本病血细胞所缺乏的 GPI 连接蛋白有较多认识。近几年的研究表明,GPI 连接蛋白的缺乏是由于 GPI 不能生成,其基本障碍是缺乏某种酶蛋白。1993 年以来已确知这是由于 PIG-A 基因突变所致。因此根治有赖于消除这种有基因突变的异常造血

干/祖细胞,促进正常造血干/祖细胞的生成。目前骨髓移植虽可取得根治效果,但也存在很多现实问题和风险,难以广泛应用。但因本病基本属于慢性良性病,即使不能根治,若能减轻贫血,防治并发症,提高生活质量,也有积极的临床意义。

本病常常起病缓慢,缠绵冗长,表现有肌肤失容,面色晦暗,毛发干枯,腰膝酸软等症候,为肝肾两亏,精血不足之见证。一些患者时有尿色红绛,皮肤瘀斑,脾脏肿大等血瘀征象。根据“肾主骨,生髓,藏精”、“血为精所化”、“肝肾同源”等理论,可以认为本病病位在肾,基本病机是肾虚血瘀,本虚标实。肾虚精亏,气血受损为本,而致骨髓造血异常,正常血细胞不足。瘀血阻滞,脉络失通为标,导致血细胞易于破损,血栓形成等表现。本病临证虽有多种表现,但肾虚血瘀,本虚标实的病机特点始终存在。因此在治疗方面宜以补肾活血为主要治则,贯穿始终,长期治疗,同时随证加减用药,协调阴阳虚实寒热。从现代医学角度看,本病的贫血是由于正常造血不足,异常红细胞的溶破,铁随血红蛋白的丢失而缺少,叶酸相对缺乏等因素所致,溶血则以补体破坏为主因。血红蛋白尿发作期,常伴腰腹疼痛,酱油色尿,色非鲜红,不是血尿,不应视为出血,仍属于血瘀症的表现。黄疸则因溶血而致,与肝性黄疸之肝胆湿热有所不同。因此补肾活血法符合本病不同时期的病机特点,是适于长期治疗的基本治则。但在血红蛋白尿发作期宜适当调整辛温活血药的用量,酌加行气利水之品。从中药药理学角度看,补肾可以促进骨髓造血;活血化瘀有协调免疫机能和改善造血微环境等作用;不少中药含有铁剂,而利于补血。本院配制的血液 9 号、血液 10 号,主要药物有女贞子、旱莲草、菟丝子、制首乌、黄芪、当归、川芎、益母草等,补肾活血,标本兼顾,据初步观察长期应用有缓解症状,预防并发症的治疗作用,也有扶正祛邪,价廉方便的特点。今后拟以此为基础,借鉴经典医籍中补肾活血名方的治则思想和用药特点,如《备急千金要方》的无比山药丸、《景岳全书》的当归地黄饮、《伤科大成》的补肾活血汤、《医学心悟》的补天大造丸、《医林改错》的补阳还五汤等,参考应用中医药治疗某些自身免疫性疾病的实际经验和有效验方,组方选药,并严格观察疗效。

总之,从发病机制看,西医血液学家认为:本病不消除异常造血干/祖细胞则难以根治。但约有 10%~20% 的患者不经特殊治疗,起病一、二十年后可以自然缓解⁽¹⁷⁾。因此无条件进行造血干细胞移植者,应用中医药治疗改善病情,减少溶血发作,预防并发症,争

取自然缓解,具有实际意义。此外,是否能够通过中西医结合的途径促进正常造血,消除异常克隆,也很值得研究。另应注意本病自然变化较大,需慎重判断疗效,以便总结经验^[18]。今后应开阔思路,开展相关的实验研究,以利探求中西医结合的新观点和新方法。

参 考 文 献

1. 张之南,殷德厚. 贫血. 科学技术文献出版社重庆分社, 1989: 159—199.
2. 张之南. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症研究进展. 中华血液学杂志 1990; 11 (11): 606—608.
3. 王永炎,张 天,李迪臣,等. 临床中医内科学. 北京出版社, 1994: 2003—2008.
4. 史大卓,高思华. 中医内科辨病治疗学. 科学技术文献出版社, 1995: 544—546.
5. 周霭祥,庄杰盾,郑金福,等. 中药为主治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿 30 例小结. 中国医药学报 1988; 3 (3): 37—39.
6. 庄杰盾,谢仁敷,周霭祥,等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿 24 例中西医结合治疗分析. 中西医结合杂志 1983; 3 (5): 282—284.
7. 王天恩,李惠荣. 中西医结合治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿 36 例临床观察. 黑龙江中医药 1992; (4): 15—17.
8. 王天恩,王忠芬. 阵发性睡眠性血红蛋白尿中医治疗近况. 吉林中医药 1994; (1): 44—45.
9. 张金兰. 人参归脾汤加减治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿 2 例. 吉林中医药 1989; (5): 33.
10. 焦中华,顾振东,李 琰,等. 中西医结合治疗再生障碍性贫血—阵发性睡眠性血红蛋白尿综合症 10 例观察. 中医杂志 1988; (1): 30—31.
11. 王金凯,顾连方,于俊清. 中西医结合治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿 28 例. 中西医结合杂志 1983; 3 (3): 173—174.
12. 郝金凤,张宝平,林万国,等. 无比山药丸治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿. 中国医药学报 1993; (2): 24—25.
13. 郑金福,周霭祥,王天恩,等. 辨证治疗再生障碍性贫血—阵发性睡眠性血红蛋白尿 4 例. 中西医结合杂志 1989; 9 (5): 293—294.
14. 应惠蓓. 辨证治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿 11 例. 辽宁中医杂志 1995; 22 (12): 549.
15. 黄锐尚,张昆山,防溶灵治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症 58 例疗效观察. 中西医结合杂志 1990; 10 (2): 121—122.
16. 金兴中. 自家血足三里穴位注射治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿 2 例报告. 中西医结合杂志 1985; 5 (9): 545—546.
17. 张之南,刘尔坤. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症的转归. 中华血液学杂志 1990; 11 (11): 562—564.
18. 张之南. 血液病诊断及疗效标准. 天津: 天津科学技术出版社, 1991: 78—86.

(收稿: 1996—11—02 修回: 1997—03—05)

56 例胃癌与颈椎病关系的探讨

苗子庆¹ 王山成² 宋恕平³

本研究对 56 例胃癌与颈椎病的关系作了探讨,凡临床确诊为胃癌的患者,均作颈椎 X 线摄片,并详细询问患者胃部疾患史,胃癌患者手术时,仔细观察并详细记录病变部位,若为溃疡癌变,还要注意病变周围粘膜变化特点,并作植物神经平衡因子分析,仔细观察并记录临床特有的临床表现及内在联系。现将结果报告如下。

1 56 例胃癌中,合并颈椎病 50 例,占 89.2%,且多先发生颈椎病后发生胃癌,说明颈椎病与胃癌发病关系甚为密切。

2 56 例胃癌中,手术治疗者 46 例,占 82.1%,其中癌瘤部位在胃窦部者 34 例,胃小弯者 12 例,作者曾报道颈胃综合征[中级医刊 1991; (8): 30] 242 例,胃窦及胃小弯 194 例,占 80.16%, $\chi^2=2.225$, $P>0.05$,其差异无显著性,说明胃癌患者与颈胃综合

征中胃部疾患好发部位是一致的。

3 胃溃疡癌变与周围粘膜变化特点 56 例胃癌中合并颈椎病 50 例,4 例属胃溃疡癌变,占 12.1%,手术发现,胃溃疡癌变并非起于细胞增殖,而是由于胃溃疡癌变周围粘膜糜烂,分裂过度所致,这可能与颈交感神经受颈椎增生的骨赘物压迫刺激,反射性的引起胃肠植物神经功能紊乱,交感神经兴奋性增强,幽门括约肌由紧张转为松弛,胆汁返流,反复刺激胃粘膜屏障有关。

4 胃癌与颈椎病合并萎缩性胃炎的关系 有文献报道,对 42 例萎缩性胃炎患者长期追踪观察,10 年以后癌变率为 2.0%,有人曾对 43 例患者进行追踪观察 10 年以上,其中 2 例发生癌变,占 4.6%,认为萎缩性胃炎是癌前病变,而本组胃癌合并颈椎病 50 例,病理证实有萎缩性胃炎 8 例,其中 4 例发生胃癌,占 8.0%,比过去报道的为多。

1. 山东省德州市医学科学研究所(山东 253011); 2. 山东省德州市肿瘤医院; 3. 山东省肿瘤防治研究所

(收稿: 1996—10—04 修回: 1997—02—23)