

· 专家经验 ·

麻柔教授病证结合治疗骨髓增生异常综合征浅谈

高 飞 徐 述 孙淑贞 胡晓梅 麻 柔

摘要 在中医学长期发展中,逐渐形成了病证结合的诊疗模式,这一模式适于发挥中西医双方优势,在临床诊疗中广泛应用。麻柔教授是中西医结合血液学专家,“参西而不背中”,运用西医方法诊断疾病、中医方法治疗疾病的诊疗思路,在疾病诊疗过程中辨病与辨证相结合,根据骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)的发病特点,认为此病本在“毒瘀”,治以青黄散为主,解毒祛瘀,“去其所害”;同时根据患者证候表现,总结出脾肾阳虚、肝肾阴虚两种常见证型,配合培补脾肾中药治疗,取得良好疗效。近年来临床研究与实验研究均取得一定成果,为进一步探讨麻柔教授病证结合治疗 MDS 学术思想提供了科学依据。

关键词 青黄散;骨髓增生异常综合征;病证结合

Exploration of Academic Thoughts on Treating Myelodysplastic Syndrome with Combination of Disease and Syndrome by Prof. MA Rou GAO Fei, XU Shu, SUN Shu-zhen, HU Xiao-mei, and MA Rou Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China

ABSTRACT The diagnosis and treatment pattern using combination of disease and syndrome, fully developing the advantages of both traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine (WM) and being widely used clinically, has been constructed in the long history of TCM. Prof. MA Rou, as a hematology specialist of integrative medicine (IM), uses modern medical equipment to diagnose diseases and takes traditional Chinese medical methods to treat diseases. He is loyal to TCM sciences and refers to the advantages of WM. He holds the essence of MDS lies in toxic stasis according to its pathogenic features. He detoxifies and removes stasis using Qinghuang Powder. Meanwhile, according to patients' clinical manifestations, he summarized two common syndrome types, Pi-Shen yang deficiency syndrome and Gan-Shen yin deficiency syndrome. Better efficacy could be achieved by combining Chinese herbs for tonifying Pi-Shen. In recent years the application of Qinghuang Powder won some achievements in clinical study and experimental study, thus providing scientific reliance for Prof. MA Rou's academic thought on treating MDS.

KEYWORDS Qinghuang Powder; myelodysplastic syndrome; combination of disease and syndrome

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)为血液病常见病种之一。由于患者遗传学的不稳定,极易向急性白血病转化^[1]。尽管现代医学发展迅速,对于 MDS 发病及进展的研究已深入到基因、分子生物学的水平,近十年来出现了一些治疗 MDS 的新药,如 2004—2006 年美国 FDA 批准的用于 MDS 治疗的雷利度胺、阿扎胞苷和地西他滨,但临床疗效并不尽如人意。麻柔教授在临床时中西医互参,西医辨病与中医辨证相结合,从宏观和微观多角度把握疾病,既能从整体把握病情及患者的个体状态,又能从局部认识到疾病的微观病理改变,制定了以青黄散为主,结合辨证的病证结

合诊疗方案,取得较为满意的临床疗效。现将麻柔教授病证结合诊疗特色在 MDS 中的具体运用总结如下。

1 麻柔教授病证结合治疗 MDS 的思路与方法

在辨病方面,麻柔教授对于 MDS 的诊断参照现代西医检查方法,如血常规、骨髓涂片、活检、染色体、荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)等,通过这些检查方法,明确 MDS 的诊断。但因为任何疾病的发生、发展都需要一定的过程,因此,在 MDS 的诊断上,不能一次检查结果就“盖棺定论”,MDS 的诊断常需多次检查,结合现代诊断技术综合判断。对于易与再生障碍性贫血混淆的低增生 MDS 的诊断往往不易,若诊断不明耽误患者治疗。麻柔教授认识到骨髓的取材对疾病的诊断有直接的影响,因骨髓造血是向心性分布,骨髓穿刺部位不同,骨髓细胞增生程度及分类计数亦有所不同,其中以胸骨

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30973812)

作者单位:中国中医科学院西苑医院血液科(北京 100091)

通讯作者:麻 柔, Tel: 010 - 62875599, E-mail: xyxsys@ya-

hoo.com.cn

增生最好,棘突次之,髂骨最差^[2]。故对髂骨骨髓增生低下,病态造血不明显、确诊困难的病例,麻柔教授认为有必要进行胸骨穿刺,以鉴别再生障碍性贫血和低增生 MDS,发现一大部分治疗无效的“再生障碍性贫血”患者通过胸骨穿刺检查证实为 MDS 病例。

中医传统病名无 MDS 的记载,由于 MDS 气血亏虚及出血、胁下积块等外在症候,既往归属于中医学“虚劳”、“血证”、“癥积”范畴,但未能体现出该病本质。2008 年中国中西医结合学会血液病专业委员会与中华中医药学会内科分会血液病专业组反复讨论决定,将该病创新命名为“髓毒劳”,其含义为:“髓”代表病位,“毒”代表病性,“劳”代表病状^[3]。对于本病病机,大多数学者赞同本病虚实夹杂,但认识上存在脾肾两虚为本及毒瘀内阻为本的不同认识^[4]。麻柔教授在临证中接触到较多的 MDS 患者,若单从传统的补益脾肾论治,疗效不佳。经过多年的临床研究探索,麻柔教授认为 MDS 发病原因是由于患者素体正气虚损,复感邪毒,邪毒入血伤髓,因毒致瘀,毒瘀互阻,而致邪实正虚,虚实夹杂而发病;其病性以毒瘀邪实为本,气血虚损为标;病位涉及心、肝、脾、肺、肾,而脾肾虚损是其关键;本病具有虚实夹杂、以实为主的特点;由于气血阴阳虚损,临床可见面色苍白、神疲乏力,少气懒言,头晕目眩,动则心悸气短;由于邪毒内踞,日久可致气血瘀滞,瘀血不去,临证可见出血、发热、癥积等一派邪实之象;治疗应以解毒为主,兼以补益脾肾,创解毒化瘀、补脾益肾法治疗 MDS^[5]。基于上述认识,麻柔教授指出本病主要因“毒瘀”所致,当以解毒之药为主,解毒自可起到瘀祛之目的,故在临床中采用青黄散为主,以其“去其所害”,结合中药辨证治疗 MDS。

青黄散系中国中医科学院西苑医院血液科在长期临床实践中应用的有效方药。明·董宿撰《奇效良方》记载应用青黛、雄黄各等分研细调下,有“凡始觉中毒,意思不快,胸腹脏闷,即服此药,毒瓦斯不聚。”之功;元·孙允贤辑《医方大成》记载“诸凡始觉中毒及蛇虫咬,即服此,令毒瓦斯不聚。”雄黄始载于《神农本草经》,味辛、性温,《本草纲目》言其乃治疮杀毒要药,可解百毒,消积聚,化腹中之瘀血;青黛味咸、性寒,入肝经,《开宝本草》谓其可解毒,具有消肿散瘀之效,可助雄黄化瘀解毒。雄黄、青黛一温一寒,共奏温而不燥、寒而不凝、解毒化瘀、消积散聚功效。麻柔教授认为针对 MDS 邪毒内踞之病机,当选用青黄散作为专病专药,进行特异性治疗,“其能解毒祛瘀之力,均赖于此”。只要明确 MDS 的诊断,西医无论何种类型,中医无论何种证型,均可选用之。根据患者骨髓增生

程度,采用不同剂量以做到个体化给药。

麻柔教授在使用专病专药治疗 MDS 的基础上,同时不忘 MDS 患者的中医证型分析,采用病证结合诊疗思路治疗本病。MDS 患者存在正气不足、脾肾亏虚的外在表现,同时因患者服用青黄散,虽然剂量已经控制在安全范围内,但毕竟含有对人体正气有损伤的青黛及雄黄,长期服用难免损伤正气,麻柔教授用培补脾肾中药基本方,主要由六味地黄汤和四君子汤加补肾药物补骨脂、菟丝子、桑葚、制首乌组成,补脾肾而益生化之源,促进造血,使其“气血复生”,最终达到治疗目的。

在实际临床中,患者在相同的病理基础上,又进一步表现为脾肾阳虚、肝肾阴虚两种截然不同的证型。麻柔教授认为这种状况与患者固有体质有关。平素阳气偏盛者,毒瘀之邪蓄积体内,多易化热伤阴,久之形成肝肾阴虚之证。此类患者临床多表现为面色萎黄,两颧稍红,头晕,心悸,乏力,气短,腰膝酸软,咽干欲饮,低热盗汗,五心烦热,舌尖红,少苔,脉细数。平素阳气不足患者,毒瘀之邪耗伤正气,气损及阳,久之形成脾肾阳虚之证。此类患者临床多表现为面色苍白,神疲懒言,心悸气短,腰膝酸软,畏寒肢冷,自汗,小便频数,舌质淡,苔薄白,脉沉细无力。治疗时对于脾肾阳虚者酌加:锁阳、巴戟天、桂枝、制附片;肝肾阴虚者酌加:黑桑葚、女贞子、旱莲草、制首乌。麻柔教授以专药为治疗 MDS 的主药,同时根据患者证候结合辨证论治,此举体现了治病与辨证共举的原则。

2 麻柔教授病证结合治疗 MDS 的相关研究

麻柔教授针对病证结合治疗 MDS 的方案开展了相关的临床研究。在自然科学基金连续资助下,以砷剂青黄散为主治疗 MDS 取得了肯定的临床疗效,并已在 2006 年(31 例)、2008 年(55 例)、2011(124 例)年连续报道^[6-8]。2011 年的 124 例 MDS 患者,按照 2000 年 MDS 国际工作组关于 MDS 治疗疗效标准,CR + PR 29 例(23.4%),血液学改善 61 例(49.2%),稳定 10 例(8.1%),无效 24 例(19.4%)。疗效与 WHO 分型、国际预后积分系统(IPSS)危度及染色体异常有明显相关性。总体疗效优于现有的西医药疗法(2011 年底美国第 53 届血液学年会报道 2004—2006 年美国 FDA 批准用于 MDS 治疗的两种去甲基化药物——阿扎胞苷和地西他滨的总体疗效:50% 的患者脱离输血依赖,15% 患者外周血三系正常,10%~20% CR + PR^[9])。治疗过程中少见现有西医药常见的骨髓抑制、出血、感染等并发症,患者生活质量明显提高,生存期明显延长;而且患者花费极低(不及西医药治疗的 1/10)。

麻柔教授同时还带领研究生开展了针对 MDS 发病机制及青黄散治疗 MDS 疗效机理的研究。目前学术界对于 MDS 的发病机制提出致病基因的异常表达、表观遗传学异常、造血微环境改变以及免疫机制缺陷等分子生物学特性的改变等不同观点。在众多学说中,麻柔教授更加注重 MDS 的遗传学研究,包括染色体改变和表观遗传学异常——DNA 的甲基化。DNA 甲基化是指基因组内 CpG 二核苷酸中胞嘧啶的 5 位碳原子上加上一个甲基基团,在 DNA 甲基转移酶作用下,由 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)作为甲基供体,完成 DNA 甲基化修饰过程。MDS 患者存在抑癌基因高度甲基化,且高危 MDS 患者发生率高。博士徐述^[10]检测 33 例 MDS 患者[其中难治性贫血(RA)13 例,难治性贫血伴有原始细胞过多(RAEB)20 例]基因甲基化状况(共检测 A、B、C、D、E、F 6 个位点),结果发现 MDS-RAEB 患者 P15^{INK4B} 基因 A、B、E、F 4 个位点的甲基化频率显著高于正常对照组($P < 0.05$),MDS-RA 组虽有升高趋势但与正常对照组比较差异无统计学意义,可能与样本量较少有关。博士孙淑贞^[11]采用甲基化芯片技术(Chip-on-chip)进一步检测 MDS 患者全基因组的甲基化状况,MDS 患者与正常对照组比较:基于 GO 数据库,采用 Go-analysis 方法并经统计学分析,两者差异甲基化基因达 1 063 个,这些基因共参与 156 类不同的基因功能,包括刺激应答、依赖于 DNA 的转录调控、信号转导、DNA 修复、细胞分化、细胞凋亡、细胞周期、细胞黏附等;基于 KEGG 数据库,采用 Pathway-analysis 方法并经统计学分析,两者差异甲基化基因达 318 个,这些基因共参与 47 类不同的 pathway,包括癌症通路、内吞作用、趋化因子信号通路、细胞黏附通路、MAPK 信号通路、钙信号通路、嗅觉转导等。上述研究成果表明 MDS 患者存在基因的高甲基化状态。

青黄散具有去甲基化作用,使 MDS 的高甲基化抑癌基因得以重新表达。徐述等^[10]检测应用青黄散治疗后 MDS 患者 P15^{INK4B} 基因甲基化状况,结果发现治疗有效的患者大部分可恢复正常。孙淑贞等^[11]采用基因芯片技术(Chip-on-chip)进一步检测经青黄散治疗后 MDS 患者全基因组的甲基化状况,结果显示经青黄散治疗后 MDS 患者 DNA 甲基化程度显著减低,说明青黄散治疗 MDS 主要表现去甲基化作用。青黄散去甲基化作用的机制有待进一步研究。

这些研究一方面为麻柔教授采用以青黄散为主结合中医辨证治疗 MDS 的临床疗效提供了确凿证据;另一方面对青黄散治疗 MDS 的作用机制开展了积极

探索,实为中西医结合的典范。

3 结语

西医辨病与中医辨证相结合的方式已成为当代中医临床的主体诊疗模式,西医在 MDS 的诊断及病理变化方面有细微而客观的认识,但目前仍缺乏简单有效的治疗方法。中医辨证论治是个体化诊疗方式的体现,具有较高的灵活性,能够在 MDS 的治疗中取得一定疗效。从临床角度讲,辨病侧重于疾病病理变化全过程的认识;辨证侧重于疾病阶段病情状态的整体认识,辨病与辨证分之则两偏,合之则两全。麻柔教授学兼中西,临床将西医辨病与中医辨证充分结合,从而把握住 MDS 这一疾病的本质及变化规律,并采用青黄散对病治疗,结合益气健脾、滋补肝肾等辨证治疗,充分发挥中西医两方面优势,取得满意的临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 黄晓军. 血液病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009: 71-72.
- [2] 孟秋,邵秀茹,李福德,等. 胸骨穿刺鉴别骨髓增生异常综合征与再生障碍性贫血[J]. 航空航天医药, 2001, 12(1): 25.
- [3] 陈信义,麻柔,李冬云. 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.
- [4] 周庆兵,胡晓梅,麻柔,等. 骨髓增生异常综合征中医药研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(4): 101-103.
- [5] 徐述. 麻柔治疗骨髓增生异常综合征经验[J]. 中医杂志, 2011, 52(12): 1004-1005.
- [6] 徐述,刘锋,麻柔. 青黄散治疗骨髓增生异常综合征 31 例临床观察[J]. 中医杂志, 2006, 47(7): 514-515.
- [7] 徐述,胡晓梅,麻柔,等. 青黄散加补肾健脾中药治疗骨髓增生异常综合征的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 23(8): 216-218.
- [8] Xu S, Ma R, Liu F, et al. Clinical observation of the treatment of myelodysplastic syndrome mainly with Qinghuang Powder[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(11): 834-839.
- [9] Graubert T, Walter MJ. Genetics of myelodysplastic syndrome: new insights [J]. Hematology, 2011(1): 543-549.
- [10] 徐述. 化瘀补肾法治疗骨髓增生异常综合征的临床和实验研究[D]. 北京:中国中医科学院,2007.
- [11] 孙淑贞. 青黄散治疗骨髓增生异常综合征去甲基化作用研究[D]. 北京:中国中医科学院,2012.

(收稿:2012-05-23 修回:2012-08-08)