

骨髓增生异常综合征中西医诊治概述

张翔 叶宝东 周郁鸿

骨髓增生异常综合征(MDS)为临床难治的血液系统疾病,既往认为该病为白血病前期,然而随着现代分层治疗观的建立,MDS被认为是一组异质性较高的疾病,预后也随国际预后积分系统(IPSS)分组不同而有较大差异,临床需要个体化治疗。目前MDS缺乏有效的治疗手段,除造血干细胞移植(HSCT)被认为可以治愈该病外,DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂阿扎胞苷(AZA)和地西他滨、免疫调节剂雷利度胺和沙利度胺虽可取得一定的效果,然总体疗效仍不理想^[1]。中医药治疗MDS已经过20余年的临床实践,在改善症状、减毒增效、延缓病情发展方面有一定优势,且辨证论治思想和西医所倡导的个体化治疗有很大的相似之处,故中医药疗法为MDS治疗提供了新的手段。

1 MDS 西医诊治概述

目前MDS诊断参考维也纳最低诊断标准^[2],该病以血一系或多系减少、病态造血、原始细胞增多、细胞遗传学异常为特征,以往法美英(FAB)分型^[3]依据原始细胞多少将其分为5型,而WHO(2008)分型^[4]则降低了白血病原始细胞比例的阈值,且承认MDS可以只有一系病态造血,同时将预后较好的5q-综合征独立,共分MDS为7型,其中难治性血细胞减少伴单系发育异常(RCUD)又分为3个亚型。MDS诊断时需对患者进行IPSS评分^[5],将患者分为低危、中危-1、中危-2、高危4层,分层治疗。低危/中危-1患者,若为存在5号染色体长臂缺失(del5q)则以雷利度胺为首选;其他患者需进行血清促红素(EPO)水平检测,若 ≤ 500 mU/mL,则首选EPO或Darbepoetin- α ± 粒细胞集落刺激因子(G-CSF),若 > 500 mU/mL,则可行强化免疫治疗(IST),以抗胸腺细胞球蛋白(ATG)联合环孢霉素A(CsA)为主,对IST疗效差者,可以考虑DNMT抑制剂或雷利度胺。中危-2/高危患者则需要综合考虑整体状况,以判断是否可以耐受高强度的治疗,若可以耐受者,则首先进行配型,准

备HSCT,同胞兄弟姐妹为首选供者,无适合供者的患者可以考虑DNMT抑制剂或者化疗;若不能耐受高强度治疗,则以DNMT抑制剂治疗为主。无论IPSS分组如何,支持治疗贯穿MDS始终,包括输血、促造血、预防出血、防治感染、祛铁等治疗,其中MDS患者依赖输血者较多,若RBC输注预计或已达到20~30U、铁蛋白 $> 2\,500$ ng/mL,则需进行铁螯合治疗,将铁蛋白水平降至1 000 ng/mL以下。若MDS转化为急性髓系白血病(AML),则预后极差,对化疗的敏感性较原发AML差,故防止MDS向AML转化是临床治疗的重点。目前阿米福汀^[6]、全反式维甲酸^[7]、砷剂^[7]等也用于MDS的治疗,然而疗效仅限于一部分人群,并不十分确切。总体来讲,MDS是临床十分难治的血液系统疾病,因其为一组异质性很高的疾病,故不同危险分层的患者需采用不同治疗策略,然患者对各种疗法的反应个体差异较大,即使DNMT抑制剂、免疫调节剂等针对MDS发病机制治疗的药物的反应率亦相对较低,故MDS发病机制仍未明确,目前的治疗只是针对部分机制,尚有其他重要机制未能探明。

2 MDS 中医认知

MDS以血一系或多系减少为临床特征,主要表现为贫血、出血、感染等相关症状,属中医学“虚劳”、“血证”等范畴。周永明等认为MDS病在脾、肾,以精枯气乏为本、毒蕴血瘀为标,乃本虚标实之证^[8];而麻柔的见解恰好相反,认为该病乃因毒致瘀,暗耗精血,呈正虚邪实之证,以邪实为本正虚为标^[9];唐由君对该病的认识与周氏较为一致,认为脾肾之虚为本,邪毒为标,而瘀血是因亦为果^[10]。邸海侠等^[11]对106例MDS患者的症状进行分析,提示本病乃本虚标实之证,以虚劳血虚为本,瘀血、热毒为标,病位在肾、脾、心三脏,气阴两虚、脾肾阳虚、瘀血内阻3型最为常见,进一步证实了MDS的病机特点。官世芳等^[12]提出MDS“治从痰瘀”之说,重视痰瘀在该病发病中的作用,补充了对病机的认识。总而言之,目前学界对MDS病机认识较为一致,大部分学者认为该病为本虚标实之证,脾肾之虚、毒瘀内蕴贯穿整个病程,不同阶段各有偏重,临床治疗应因人制宜,采取个体化的治疗方案。

3 MDS 中医治疗

目前中医治疗MDS主要以健脾补肾、解毒活血法为核心,随症加减,而在具体临

基金项目:浙江省高校重中之重学科建设-中西医结合临床学科难治性疾病血液病方向(No. 1506006)

作者单位:浙江中医药大学附属第一医院血液科(杭州 310006)

通讯作者:周郁鸿, Tel: 0571-86620325, E-mail: zyhblood@

床实践中,不同学者形成了几种不同的治疗体系,主要包括辨证论治、专方验方加减治疗、分层分期治疗等,不同体系的立论依据既有相互联系,又有自身特色,临床均取得了一定的疗效。

3.1 辨证论治 辨证论治是中医传统的治疗体系,MDS 的中医治疗大多以此为基础,其他治疗体系亦是该体系的升华。潘铭等^[13]将 MDS 分为热毒炽盛、痰湿瘀阻、气血亏虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、阴阳两虚 6 型辨证论治;张小亮、王萍等^[14,15]则将该病分为气血亏虚型、脾肾双亏型、正气亏虚型、瘀毒阻滞型 4 型。虽然 MDS 的中医证型千变万化,但是其基本病机统一于“脾肾之虚为本,毒瘀内蕴为标”,故更多医家趋向于将该病的治疗大法定为“健脾补肾、解毒活血”,随证型不同改变各方向药物的比例,同时根据兼症加减治疗,以方便指导临床,然在治疗体系升华的同时,不可以丢失辨证论治之精神,中医个体化治疗思想和该病异质性大的特点恰好吻合,故其治疗理念值得更广泛的推广。

3.2 专方验方加减治疗 麻柔等^[16,17]以青黄散合补脾益肾汤剂加减治疗 MDS,主要起到提升外周血象、改善临床症状的效果,可以抑制但不能消除异常克隆。有临床研究^[18]发现该方对低危、中危-1、中危-2、高危组患者的疗效分别为 95.24% (20/21)、72.73% (56/77)、65.00% (13/20)、16.67% (1/6),且难治性贫血(RA)为 80.22% (73/91);疗效明显好于难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)为 51.52% (17/33);可见低危、中危患者从该治疗中的获益最大;该研究还发现 8 号染色体三体异常的患者有不亚于染色体正常患者的疗效 [73.08% (19/26) VS 78.21% (61/78)],其机制有待进一步研究。青黄散由青黛、雄黄组成,具解毒化瘀之效,现代研究认为青黛主要成分甲异靛及雄黄主要成分硫化砷合用可以诱导肿瘤细胞凋亡,抑制骨髓微血管形成,有助于阐明该方对 MDS 作用的机制^[19-22]。刘锋等^[23]对益髓青黄散(青黄散合红参)进一步研究发现该方对粒系具有双向调节作用,可以诱导分化,亦可诱导 MDS 原始细胞凋亡。另一个研究较多的验方为益髓解毒方,周永明等^[24,25]主要使用该方治疗骨髓增生异常综合征——难治性贫血(MDS-RA)患者,并且做了大量的基础研究,发现该方可以改变骨髓造血细胞培养体系上清细胞因子水平,如白介素-3(IL-3)、 γ -干扰素(IFN- γ)的上调^[26]及白介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的下调,阻滞 JAK2-STAT5 通路信号转导,抑制 Bcl-xL 表达^[27],进而起到促进造血祖细胞

增殖、抑制过度凋亡的作用^[28]。目前益髓解毒方已制成针剂,静脉注射有助于提高血药浓度,加强疗效。总而言之,专方验方治则治法不离“健脾补肾、解毒活血”八字,而上述两家单位在中医治疗 MDS 之地位的确认及作用机制的研究方面已完成了部分工作,为其他单位从事该方面研究提供了思路,目前单用中医治疗的患者还是以低危组患者居多,最终还是以提升血象、改善临床症状为目的。

3.3 分层分期治疗 早期的分层分期治疗^[29,30]常以 FAB 分型为基础,分为 RA 及环状铁粒幼细胞性难治性贫血(RAS)期及 RAEB、难治性贫血伴原始细胞增多转变型(RAEBt)、慢性粒-单核细胞性白血病(CMML)期两期治疗,对于 RA 及 RAS 期患者,治以益气养血,补肾健脾法为主;对于 RAEB、RAEBt、CMML 期患者,治以清热解毒法为主。现代的分层分期治疗多以 WHO 分型及 IPSS 预后评分,有学者^[31]将 MDS 分为低危期、中危期、高危期,低危期以难治性贫血减少伴有多系发育异常(RCMD)、RA、RAS 低危型为主,包括部分中危-1,治以益气养血、调补脾肾、填精益髓法;中危期以 REAB、中危-2 患者为主,治以健脾滋肾、清肝解毒、泄热止血法;高危期多为难治复发 MDS,治以益气养阴、扶正祛邪为主,兼清肝木之火。分层分期治疗体现了中西医结合的治疗思想,中医治疗,西医指导策略及评价疗效,然该模式的缺陷在于受制于西医评价系统的不足,IPSS 预后评分系统并不完善,故中医治疗仍然要在辨证论治的基础上进行分层分期治疗,充分考虑各种因素对预后的影响。

总而言之,中医治疗 MDS 仍以辨证论治为基础,专方验方治疗可以看作对 MDS 病机总结后在辨治体系上升华而来的一种简化的临床路径,而分层分期治疗则是将中医证型和西医 MDS 分型及预后评分相结合的产物,体现了中西结合的思想,然目前中医治疗的地位仍作为一种提升血象、改善临床症状的疗法,对于疾病的自然病程没有明确的阻断作用,故中医治疗 MDS 的研究应当更加深入。

4 中西医结合治疗思想对比及结合 在 MDS 治疗的临床实践中,中、西医在治疗思想上有相似之处。中医强调辨证论治,西医对于不同危险分层的患者采取不同的治疗策略及药物,均体现出了个体化的治疗思想,表明该病的异质性较大。然两者个体化治疗的依据并不相同,中医多根据证型,即以临床症状为基础;西医则根据 WHO 分型及 IPSS 预后评分,即以实验室检查结果为依据,两者各有所欠缺,临床表现有一定的滞后性,故中医治疗往往不能及

时地阻断病情;而西医的 IPSS 评分存在一定的缺陷,如对于严重中性粒细胞、血小板减少产生的并发症赋以的权重不够,且另一些与预后相关的重要因素没有包含等,故相对不够全面。因此,我们需要建立一种更加全面的评价系统以指导临床的个体化治疗,现有学者将中医辨证和西医 WHO 分型及 IPSS 评分结合,以指导中医对 MDS 的分层分期治疗,为丰富个体化治疗体系提供了思路。

作为国家中医(血液病)临床研究基地,笔者在 MDS 的中西医结合治疗方面积累了一定的经验,主张分期辨治 MDS。低危组患者以脾肾两虚表现为主,治以补益脾肾、填精益髓法,方以左归丸合右归丸加减;中危-1 和中危-2 组患者常有发热、出血之症,治以清热解毒、扶正驱邪法,方以清瘟败毒饮合八珍汤加减;高危组患者除表现为正虚出血外,常伴有瘀血内阻、热毒雍盛之象,治以解毒祛瘀、阴阳双补,方以膈下逐瘀汤、青蒿鳖甲汤合十全大补汤加减。若有阴虚火旺证者,酌加知母、黄柏、龟版、鳖甲、龙骨、牡蛎;若有恶心、呕吐、纳呆等脾胃不和症状,则可加姜半夏、姜竹茹、木香、砂仁等;如血小板减少明显可加仙鹤草、紫珠草、茜草等。对于低危组、或者年龄较大难以耐受高强度治疗的患者,可采用西医对症支持联合中医药治疗为主,以改善症状、提高生活质量、延缓疾病进展为主;而对于中危、高危组患者,当以西医治疗为主,阻断疾病的自然病程,同时辅以中医治疗,减毒增效。

总之,目前中医对 MDS 的病机认识基本一致,主要治法亦已确定,然中医治疗仍处于辅助疗法的地位,这可能是由于中医治疗亦使用西医的评价体系进行评估所致,然从另一角度来讲,现有的中医治疗思路已经达到最大的疗效,若要进一步提高中医疗法的疗效,急需建立新的治疗体系与方法。因此,我们认为进一步的研究可从以下三方面入手:一是从中药的角度进行研究,发现有效的中药成分,以注射液的形式单用或者几种联用,发挥治疗作用;二是深入研究 MDS 的发病机制,发现中医药疗法在何种机制中可以发挥最重要的作用,将中药作为该种机制的主流疗法;三是加强多中心大样本的随机双盲临床研究,以明确中医药疗法的效能及地位,提出令人信服的循证证据。

参 考 文 献

- [1] Nimer SD. Myelodysplastic syndrome[J]. Blood, 2008, 111(10): 4841-4851.
- [2] Vanlet P, Horny HP, Bennet JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference[J]. Leuk Res, 2007, 31(6): 727-736.
- [3] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndrome[J]. Br J Haematol, 1982, 51(2): 189-199.
- [4] Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon France: IARC Press, 2008: 88-103.
- [5] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndrome[J]. Blood, 1997, 89(6): 2079-2088.
- [6] List AF, Brastfeld F, Heaton R, et al. Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndrome[J]. Blood, 1997, 90(9): 3364-3369.
- [7] 刘新建,陈玲,王珊,等.三氧化二砷联合维甲酸治疗骨髓增生异常综合征[J].白血病·淋巴瘤, 2004, 13(2): 96-97.
- [8] 田胜利.周永明治疗骨髓增生异常综合征经验[J].中医杂志, 2005, 16(1): 15-16.
- [9] 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.
- [10] 许由,唐旭东,谢芳.唐由君治疗骨髓增生异常综合征经验[J].中医杂志, 2004, 45(1): 12-13.
- [11] 邸海侠,王茂生,杨淑莲,等.骨髓增生异常综合征中医辨证分型探讨[J].河北中医药学报, 2010, 25(4): 10-11.
- [12] 官世芳,官昌,官扬.骨髓增生异常综合征从痰瘀论治[J].江西中医药, 2004, 35(10): 49.
- [13] 潘铭,楚文瑛.中西医结合治疗骨髓增生异常综合征 31 例疗效分析[J].中医学报, 2010, 38(4): 103-104.
- [14] 张小亮.中西医结合治疗骨髓增生异常综合征 37 例分析[J].实用中医内科杂志, 2007, 21(2): 44-45.
- [15] 王萍.刘宝文教授治疗骨髓增生异常综合征经验[J].实用中医内科杂志, 2006, 20(3): 245.
- [16] 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, 527.
- [17] 徐述,胡晓梅,许勇刚,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, 28(3): 216-218.
- [18] Xu S, Ma R, Hu XM, et al. Clinical observation of the treatment of myelodysplastic syndrome mainly with Qinghuangsan[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(11): 834-839.
- [19] 吴英理,邬维礼,孙关林,等.甲异靛对 K562 细胞的作用

- 用及其机制的初步研究[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(1): 43-45.
- [20] 王一, 刘澎, 刘兵城, 等. 甲异靛对慢性粒细胞白血病抗血管新生作用的体外研究[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(2): 121-122.
- [21] Kitamura K, Minami Y, Yamamoto K, et al. Involvement of CD95-independent Caspase 8 activation in arsenic trioxide-induced apoptosis[J]. Leukemia, 2000, 14(10): 1743-1750.
- [22] Roboz GJ, Dias S, Lam G, et al. Arsenic trioxide induces dose- and time-dependent apoptosis of endothelium and may exert an anti-leukemic effect via inhibition of angiogenesis[J]. Blood, 2000, 96(4): 1525-1530.
- [23] 刘锋, 郭小青, 胡晓梅. 益髓青黄散治疗骨髓增生异常综合征 36 例[J]. 中医杂志, 2011, 52(3): 241-242.
- [24] 陈其文, 胡令彦, 周永明. 膏方治疗骨髓增生异常综合征经验[J]. 中医杂志, 2010, 51(S2): 85-86.
- [25] 田胜利. 益髓解毒方治疗骨髓增生异常综合征 RA 型经验[J]. 上海中医药杂志, 2003, 37(12): 17-18.
- [26] 黄韬, 周永明, 胡明辉. 益髓解毒方对 MDS-RA 骨髓培养体系 IL-3、IFN- γ 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(2): 26-28.
- [27] 田胜利, 周永明, 黄韬, 等. 益髓解毒方对骨髓增生异常综合征-难治性贫血患者骨髓造血细胞 JAK2-STAT5 通路活化的影响[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2): 185-189.
- [28] 黄韬. 益髓解毒方对骨髓增生异常综合征骨髓细胞治疗反应性的体外研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(1): 1-2.
- [29] 杨文华, 万增智, 王熠, 等. 中西医结合分期治疗骨髓增生异常综合征[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(11): 691-692.
- [30] 杨文华, 万增智, 王熠, 等. 中西医结合分期治疗骨髓增生异常综合征 36 例[J]. 新中医, 1999, 31(10): 35-36.
- [31] 黄中迪, 邱仲川, 陈佩, 等. 中医药分期治疗 MDS 临证新得[J]. 中医文献杂志, 2007, (3): 33-35.
- (收稿: 2012-04-16 修回: 2012-07-30)

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 沈自尹 肖培根 雷 燕

顾 问 吴咸中 辛育龄 陈凯先 陈维养 邓铁涛 王永炎 侯 灿 曹洪欣

编辑委员(以姓氏笔画字母为序)

于德泉	马必生	王一涛	王卫霞	王文健	王宁生	王 伟	王 阶	王拥军	王昌恩
王学美	王宝恩	王硕仁	王 舒	车镇涛	尹光耀	叶文才	史大卓	史载祥	白彦萍
吕志平	吕爱平	吕维柏	朱 兵	朱明军	危北海	庄曾渊	刘干中	刘 平	刘 良
刘建平	刘建勋	刘猷枋	齐清会	阮新民	孙汉董	孙 燕	杨任民	杨宇飞	杨秀伟
李乃卿	李大金	李玉光	李廷谦	李军祥	李连达	李国栋	李国勤	李顺成	李 恩
李 涛	李焕荣	连 方	吴伟康	吴泰相	吴根诚	时毓民	邱 峰	张大钊	张永贤
张永祥	张伯礼	张荣华	张亭栋	张家庆	张敏州	陆付耳	陈士奎	陈小野	陈冬燕
陈香美	范维琥	林志彬	林求诚	林瑞超	郁仁存	果德安	周文泉	周 俊	周霭祥
赵一鸣	赵伟康	赵健雄	胡义扬	胡镜清	饶向荣	洪传岳	栗原 博(日本)	顾振纶	
徐治鸿	徐 浩	殷惠军	郭 军	郭赛珊	唐由之	唐旭东	凌昌全	黄光英	黄怡超
黄晓愚	黄 熙	曹小定	崔 红	麻 柔	梁晓春	葛秦生	董竞成	董福慧	韩济生
谢竹藩	谢明村	谢 恬	蔡定芳	裴正学	廖家桢	廖福龙	衡先培	戴瑞鸿	

Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)