解毒活血养阴法治疗重型再生障碍性贫血的思考

代兴斌 孙雪梅

摘要 再生障碍性贫血(AA)是中医血液病的重点和优势病种之一,但重型再生障碍性贫血(SAA)尚无统一的中医辨证分型标准,笔者在长期的临床实践中发现热毒阴虚证是较常见的 SAA 的辨证分型之一,该证型具有本虚与标实的病机变化特点,为此笔者提出解毒活血养阴的基本治疗大法,以解毒为标,治肾为本,并参以活血化瘀,解毒意在祛邪安血,活血意在祛邪生新,养阴意在扶正养血,用药可采用经方犀角地黄汤和二至丸化裁。这一理论对补充和完善中医学关于 AA 的理论系统具有重要意义,为 SAA 的临床治疗提供了有益的思路和方法。

关键词 解毒活血养阴法;再生障碍性贫血;犀角地黄汤;二至丸

Thinking on Treatment of Severe Aplastic Anemia by Detoxication, Blood Activating, and Yin Nourishing Method DAI Xing-bin and SUN Xue-mei *Department of Hematology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029)*

ABSTRACT Chinese medicine therapy has advantages in treating aplastic anemia (AA) in departments of Chinese medicine (CM) blood diseases. But there is no unified syndrome typing standard of CM for severe AA. Heat-toxin induced yin deficiency syndrome is one of severe AA syndrome types commonly seen in authors' long-term clinical practice. This syndrome type has the features of asthenia in origin and asthenia in superficiality. Therefore, authors put forward that detoxication, blood activating, and yin nourishing (DBAYN) method, taking detoxication as superficiality and Shen supplementing as origin. Meanwhile, blood activating and stasis removing was assisted. Detoxication aimed to eliminating evils and purifying blood, blood activating aimed to getting rid of evils and generating new blood, and yin nourishing aimed to strengthening vital qi and nourishing blood. Classical recipes such as Xijiao Dihuang Decoction and Erzhi Pill could be modified. This theory was of great significance in complementing and perfecting CM theoretical systems of AA, which provided beneficial ideas and methods for clinical treatment of severe AA.

KEYWORDS detoxication, blood activating and yin nourishing method; aplastic anemia; Xijiao Dihuang Decoction; Erzhi Pill

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一种骨髓造血功能衰竭症,主要表现为骨髓造血功能低下、全血细胞减少和贫血、出血、感染征候群。起病渐缓,贫血、感染、出血相对较轻,血细胞轻度减少,骨髓从增生不良到增生象者,称为慢性再生障碍性贫血(chronic aplastic anemia, CAA),病情轻,生存时间长,临床多选择雄激素和中药治疗;而起病急,血细胞减少严重者称重型再生障碍性贫血 I 型(severe aplastic anemia, SAA-I),部分 CAA 可病情进展转为 SAA,

又称 SAA-II 型,如不采取积极的治疗,病死率极高。目前国际上 SAA 的一线治疗包括造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)或免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST),选用疗效较高的马抗胸腺细胞球蛋白(horse antithymocyte globulin, hATG),随着其广泛应用, SAA 取得了较高的疗效。但是在中国,由于经费限制、骨髓供者难寻、缺乏高效药物等因素影响,致使很多 SAA 患者不能接受上述治疗或即使接受一线治疗,尚有约一半的患者无效或者复发。国内难治复发 SAA 加上较多无法接受一线治疗的 SAA 患者是个较大群体,多存在严重的感染、出血、贫血,需要长期依赖输血维持生命,生活质量极为低下,并发症致死率极高,是血液病研究者所面临的难题。

基金项目:江苏省中医管理局科技项目(No. LZ13035)

作者单位:南京中医药大学附属医院血液科(南京 210029)

通讯作者:孙雪梅, Tel:13913911666, E-mail:wokibb@gmail.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 09. 1132

AA 属于中医学“髓劳”范畴,是中医血液病的重点和优势病种之一,中医药研究 AA 有近 60 年的历史,尤其是 1982 年全国首次中西医血液病座谈会拟定 AA 的中西医结合分型标准,从此中医药治疗 AA 取得了明显效果,逐渐得到国内医学界的认可。传统观点认为,CAA 属于中医学“虚劳”、“髓劳”、“血证”等范畴,病机与气血不足、脾肾亏虚相关,治疗上予以补益脾肾法,而 SAA 尚无统一的中医辨证分型标准。笔者在长期的临床实践中发现,热毒阴虚证是 SAA 的主导证型,解毒活血养阴法是该类患者治疗成功的关键。由此,笔者进行了经验总结和思考,以期为 SAA 的临床治疗提供了有益的思路和方法。

1 解毒活血养阴法的立法依据

临床上 SAA 以面色苍白、发热不退、皮肤黏膜出血等热毒之象为主要表现,兼见潮热盗汗、夜寐多梦、腰膝酸软、口渴喜饮等阴虚不足之证。因此,笔者认为此类 SAA 具有本虚与标实的病机变化特点。从其发病分析,AA 多见于儿童及青壮年,多有化学毒物、物理辐射、毒性药物、病毒感染等明确诱因,按照中医学来讲上述因素均属毒邪;另外中医学认为 SAA 多因先天肾精亏虚,禀赋不足,外感温热邪毒,内陷营血,直伤骨髓精气所致。从其症状分析,“夫血之妄行也,未有不因热之所发,该血得热则澹溢”(《济生方》),SAA 以热毒之邪为标,故发热、出血明显,其他患者多以肾虚为本,故发热、出血较轻。从其病机演变分析,患者本有正气亏虚,邪毒乘虚而入,深入骨髓,热毒深伏,正邪交争,正虚无力鼓邪外出,邪毒蕴结于内,髓海瘀阻,新血难生,而成虚劳之变,加之病后致脏腑失调,气血失常,煎熬津液,遂生瘀血等内源性邪毒,进一步伤津耗气,所以变症百出、缠绵难愈,变成 CAA。因此,因虚染毒,因毒愈虚,形成恶性循环。可见,虚、热、毒、瘀等为该病的主要病理因素,其中阴津不足贯穿疾病始终,而热毒壅盛于营血最为突出。根据“急则治其标”的治疗原则,故清热解毒、凉血止血法为治疗的关键。但由于阴津不足贯穿疾病始终,同时攻邪易伤正,凉血易致瘀,“瘀血不去,新血不生”,故应稍加益肾填精及祛瘀生新之品,可扶正气、助祛邪。基于上述理论,笔者选择解毒活血养阴法为 SAA 的基本治疗大法。

2 解毒活血养阴法的内涵

如上所述,SAA 在病因病机方面具有典型的特殊性,具有正邪交争、标实本虚、演变不定等复杂特征,故治疗也应围绕这些来着手解决,所以解毒活血养阴法的内涵体现在以下几方面。

2.1 解毒,意在祛邪安血。如前所述,SAA 的发生一方面由于正气虚损,邪毒客入,耗损精血,影响血液生化,另一方面,热毒内陷,灼伤阴血,暗耗精髓,以致生血乏源。热毒内陷是 SAA 的主要病理因素,是加重病情和阻碍治疗的主要症结所在。因此,解毒清热为 SAA 治疗的第一要务。运用清热解毒之药,可祛除内陷血分、骨髓之客邪,待外邪祛除,发热控制,再图后治。解毒是解除治病邪气对骨髓的侵害,即“邪去则正安”之意。另外,寒凉之品尚可发挥凉血、止血作用。所谓“非清热不能缓其急,非解毒不能安其血”。20 世纪 90 年代就已经有研究发现清热解毒药对造血的促进作用^[1]。河南肿瘤医院血液科应用传统清热解毒中药砒霜即三氧化二砷(As_2O_3)治疗难治 SAA 取得明显疗效,该院以 As_2O_3 治疗 5 例患者在 17 周时完全反应率为 60%,总反应率为 100%^[2]。研究表明, As_2O_3 能够在体外诱导间充质干细胞向成骨细胞分化、抑制其向脂肪细胞分化,而成骨细胞能有效支持造血重建,脂肪细胞却是造血微环境中重要的负调控成分^[3]。

2.2 活血,意在祛邪生新。如前所述,SAA 瘀血的形成与正虚无力行血、热毒之邪炼血成瘀以及离经之血必有瘀等复杂病机有关。因此,有效地消除体内瘀血这一病理因素具有重要意义。活血化瘀即清除邪正相争所产生的病理性瘀阻之物,改善造血微环境,以达“以通为用”的目的。在解毒清热治疗 SAA 时,常着重应用寒凉之药,而寒凉之药有碍血行,故治疗中亦应活血以散邪,以达凉血而不恋邪,祛邪务尽之效,即活血化瘀尚可发散血中郁热毒邪,联合清热解毒即“凉血散血”之意。实验研究表明,活血化瘀中药不仅能改善骨髓造血微环境,促进基质生长,还能刺激骨髓造血干/祖细胞增殖、分化^[4,5]。

2.3 养阴,意在扶正养血。SAA 发病本因正虚,发病后热毒深伏骨髓,消灼人体精血,则阴伤的程度更重。精、津、血同源,热毒之邪伤津耗血动精,终致机体真阴耗损。因此,在 SAA 治疗中,及时准确地使用补肾养阴药非常必要。在清热解毒的同时尚须配入清补扶正之品,生阴血、填精髓,“壮水之主,以制阳光”。精血生,血液稀释而运行顺畅,亦能促使瘀血、热毒消散。研究表明,补肾养阴药物能够增加造血干细胞数目,改善骨髓微环境,提高机体免疫力,甚至可刺激骨髓细胞 DNA 合成^[6,7],中医学所谓“五脏元真通畅,人即安和”。

3 解毒活血养阴法的具体实践

纵观中医、中西医结合治疗 AA 的历史,对于重型

或急性 AA 业界早已采用此类治法,如梁冰教授、刘大同教授^[8,9]。根据这一原则,笔者选择经方犀角地黄汤化裁治疗热毒阴虚型 SAA 取得了良好疗效,积累了丰富经验,体现了中医药简、便、廉、验的特色优势。该方出自孙思邈的《备急千金要方》,由犀角、生地黄、芍药、牡丹皮组成,功用清热解热、凉血散瘀,主治热毒深入血分的耗血、动血证,与 SAA 血热壅盛病机相吻合。犀角为该方之君药,其性苦、咸、寒,归心、肝经,清心肝而解热毒,且寒而不遏,直入血分而凉血。《日华子本草》以其治:“热毒风并壮热”。近现代多以水牛角为犀角替代品,且取得较为满意的疗效。臣以生地黄甘、苦、性寒,入心、肝、肾经,清热凉血、养阴生津,可复已失之阴血,亦可助水牛角解血分之热,且能止血。《本草正义》认为生地黄“能生血补血,凉心火,退血热”。芍药有赤、白之分,赤芍苦、微寒,白芍苦、酸、微寒,就功能、主治论,“赤芍与白芍主治略同,但白则有敛阴益营之力,赤则有散邪行血之意;白能于土中泻木,赤则能于血中活滞”(《本草求真》)。结合热毒病机,研究中选择赤芍。牡丹皮苦、辛、微寒,入心、肝、肾,善清营分、血分实热,清热凉血,活血散瘀,“和血,生血,凉血,治血分伏火”(《本草纲目》),与芍药合用为佐使。本方药仅 4 味,配伍严谨,使热清血宁而不耗血动血,凉血止血而不冰伏留瘀。药效学研究表明,该方具有解热、抗炎、改善微循环及增强免疫、降低血瘀证动物血管内皮细胞黏附分子等药效学作用^[10]。加味墨旱莲甘、酸、性寒,归肝、肾经,长于补肝肾之阴,又能凉血止血,尤宜于阴虚血热之证。《本草正义》谓其“入肾补阴而生长毛发,又能入血,为凉血止血之品”。

临床中大部分 SAA 患者多病程日久,加之雄激素、环孢素等药物损伤真阴,故中医辨证过程中宜加强滋肾养阴,笔者多选择犀角地黄汤加味二至丸。女贞子甘、苦、性凉,亦归肝、肾经,善补肝肾之阴,与墨旱莲相须为用,药理研究提示,纠正免疫功能紊乱是二至丸扶正固本的机制之一^[11]。山茱萸性酸微温质润,温而不燥,补而不峻,既能益精,又能止血,与热毒阴虚型 SAA 的精亏、出血的病机、临床相符。诸药共用,解热祛邪、清补扶正,全面兼顾、主次有别。

综上,根据 SSA 本虚标实、阴虚毒侵、热耗阴津的病机特点,探索本病新的综合性治疗方法,即解毒活血养阴法,该法以解毒为标,治肾为本,并参以活血化瘀,

解毒意在祛邪安血,活血意在祛邪生新,养阴意在扶正养血,可以减轻邪毒内侵对骨髓造成的耗伤,防治病情加重及进展,发挥中医药治疗 AA 的优势,对丰富、完善中医关于 AA 的知识系统具有重要的理论意义,对改善 SAA 的中西医治疗现状具有巨大临床意义。

参 考 文 献

- [1] 王冠军,高索君,易永林,等.清热解热药对造血的促进作用[J].中国中西医结合杂志,1993,基础理论研究特集:110-112.
- [2] Li N, Song YP, Zhou J, et al. Arsenic trioxide improves hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia[J]. J Hematol Oncol, 2012, 5: 61.
- [3] Cheng H, Qiu L, Zhang H, et al. Arsenic trioxide promotes senescence and regulates the balance of adipogenic and osteogenic differentiation in human mesenchymal stem cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2011, 43(3): 204-209.
- [4] 盖云,高瑞兰,牛泱平,等.三七总皂甙对免疫介导性再生障碍性贫血小鼠造血祖细胞的增殖作用[J].中国中西医结合杂志,2003,23(9): 680-683.
- [5] 舒砚君,利汉英,刘文励,等.复方活血汤对免疫诱导再生障碍性贫血小鼠骨髓微环境的作用研究[J].中国中西医结合杂志,1998,18(6): 359-360.
- [6] 周霭祥,庄杰盾,邓成珊,等.大菟丝子饮为主补益中药治疗慢性再生障碍性贫血 169 例的临床观察和实验研究[J].中华血液学杂志,1986,8(7): 492.
- [7] 王树庆,李建华,张圣明,等.补肾化瘀方药对再生障碍性贫血骨髓细胞 DNA 的影响[J].中国中西医结合杂志,1996,16(7): 411-412.
- [8] 刘清池,郑博荣,田洪波,等.急性再生障碍性贫血的中医论治[J].中国中医基础医学杂志,2003,12(9): 53-53,69.
- [9] 徐亚文,刘奇峰,金萍.刘大同教授解毒生血法治疗再生障碍性贫血经验[J].中国实用医药,2011,2(6): 222-223.
- [10] 张保国,程铁峰,刘庆芳.犀角地黄汤药效研究及临床新用[J].中成药,2009,31(12): 1919-1921.
- [11] 蔡秀江,黄美艳,丁安伟,等.二至丸考源及药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(23): 272-275.

(收稿:2014-06-17 修回:2016-04-30)