

## · 专家共识 ·

骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗  
专家共识 (2018 年)

中国中西医结合学会血液学专业委员会骨髓增生异常综合征专家委员会

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病,特点是髓系细胞发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少,高风险向急性髓系白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 转化。根据其发病特点及临床表现,中医学定义为“髓毒劳”,“髓”代表病位,“毒”代表病性,“劳”代表病状<sup>[1]</sup>。本病病机特点为邪实正虚,虚实夹杂,毒和瘀为邪实,气血阴阳不足为正虚。

目前已有的中西医结合诊治 MDS 专家共识不能满足临床需要。中国中西医结合学会血液学专业委员会骨髓增生异常综合征专家委员会在《中西医结合治疗骨髓增生异常综合征专家共识》<sup>[2]</sup>、《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)》<sup>[3]</sup>基础上,结合近年来 MDS 领域的临床研进展,制定本共识。

## 1 诊断

1.1 MDS 西医诊断 在《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)》<sup>[3]</sup>基础上,参照 2018 年美国国家综合癌症网络(2018.V1 NCCN) MDS 临床实践指南<sup>[4]</sup>。

1.1.1 MDS 诊断需满足 2 项必要条件和 1 项确定标准。

(1) 必要条件: ①持续一系或多系血细胞减少: 血红蛋白 (HGB) < 110 g/L, 中性粒细胞绝对计数 (ANC) <  $1.5 \times 10^9/L$ , 血小板 (PLT) <  $100 \times 10^9/L$ ; ②排除其他可以导致血细胞减少和发育异常的造血及非造血系统疾患。

(2) 确定标准: ①发育异常: 骨髓涂片中红细胞系、粒细胞系、巨核细胞系中发育异常细胞的比例 > 10%。②环状铁粒幼红细胞占有核红细胞比例  $\geq 15\%$ ; 或环状铁粒幼红细胞占有核红细胞比例  $\geq 5\%$

伴有 SF3B1 突变; ③原始细胞: 骨髓涂片中达 5% ~ 19%; ④MDS 常见染色体异常。

(3) 辅助标准: ①流式细胞术检查结果示骨髓细胞表型异常,提示红细胞系和(或)髓系存在单克隆细胞群; ②遗传学分析提示存在明确的单克隆细胞群; ③免疫组化和组织学异常。

常见需要与 MDS 鉴别的因素或疾病,增加“铜缺乏(胃肠吸收不良、严重营养不良,胃旁路手术、服用补锌药物者)与先天性铁粒幼红细胞贫血”。

1.1.2 二代测序与基因突变相关检测(表 1、2) 应用基因芯片、第二代基因测序等高通量技术,多数 MDS 患者中可检出体细胞性基因突变,常见突变包括 TET2、RUNX1、ASXL1、DNMT3A、EZH2、N-RAS/K-RAS、SF3B1 等。对常见基因突变进行检测对于 MDS 的诊断有潜在的应用价值,可参照 2018 年美国国家综合癌症网络(2018.V1 NCCN) MDS 临床实践指南<sup>[4]</sup>。

## 1.2 MDS 中医病名及病机

1.2.1 中医病名 MDS 无中医传统的病名沿用,西医病名也并不能反映该病的中医本质。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联合建议,创新命名为“髓毒劳”<sup>[1]</sup>。2011 年中国中医科学院西苑医院牵头编写了《骨髓增生异常综合征中医临床路径与中医诊疗方案》,并写入国家中医药管理局第 2 批《24 个专业 105 个病种中医临床路径》<sup>[5]</sup>, MDS 的中医病名定义为“髓毒劳”。2013 年版的《中西医结合治疗骨髓增生异常综合征专家共识》<sup>[2]</sup>中, MDS 的中医病名定义为“髓毒劳”。

1.2.2 中医病机 髓毒劳病机: 正气虚损,复感邪毒,邪毒内蕴,伏于骨髓,阻遏气血生化,因毒致瘀,毒瘀互阻,不能化生精血,导致精亏血少,形羸气弱,呈现一派虚损之象。病机特点: 属于邪实正虚、虚实夹杂之证,毒和瘀为邪实,气血阴阳虚损为正虚,正邪之间存在着相互消长的关系,邪实伤正导致正虚加重,正虚不能抵邪导致邪实更盛。

通讯作者: 胡晓梅, E-mail: huxiaomei\_2@163.com; 周永明,

E-mail: yongmingz@sohu.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180702. 187

## 2 分型

2.1 西医分型 在《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)》<sup>[3]</sup>基础上,参照 2018 年美国国家综合癌症网络(2018.V1 NCCN) MDS 临床实践指南<sup>[4]</sup>。

2.1.1 FAB 分型 参考 1982 年 FAB 协作组提出以形态学为基础的 MDS 分型体系<sup>[3]</sup>。

2.1.2 WHO 分型 2008 年 WHO 推出了修订的 MDS 分型方案(WHO 2008)。目前,WHO (2008)分型已被广泛接受<sup>[3]</sup>。2016 年 WHO 分型与 2008 版相比发生了一些变化,见表 3。

2.2 中医辨证分型 目前髓毒劳中医辨证分型标准参照《24 个专业 105 个病种中医临床路径》<sup>[5]</sup>及《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案》<sup>[6]</sup>:髓毒劳中医临床路径;髓毒劳中医诊疗方案。

气阴两虚、毒瘀阻滞证:面色无华,气短乏力,自汗或盗汗,五心烦热,重者衄血或便血、或皮肤紫斑,舌淡嫩苔少,脉虚大无力。

脾肾两虚、毒瘀阻滞证:面色苍白或虚浮,纳呆便

溏,腰膝酸软,畏寒怕冷,重者衄血或便血,或皮肤紫斑,舌淡胖苔水滑,脉沉细。

邪热炽盛、毒瘀阻滞证:发热,汗多,常见衄血或便血,或皮肤紫斑,口干口苦,喜饮,大便干结,小便黄赤,舌红苔黄,脉洪数。

## 3 预后分层

3.1 西医预后评分系统 在《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)》<sup>[3]</sup>基础上,参照 2018 年美国国家综合癌症网络(2018.V1 NCCN) MDS 临床实践指南<sup>[4]</sup>。

3.1.1 国际预后评分系统 国际预后评分系统(International Prognostic Scoring System, IPSS)基于 FAB 分型,可评估患者的自然病程<sup>[3]</sup>。

3.1.2 修订 IPSS(表 4) 2012 年修订的 IPSS (IPSS-R)对染色体核型、骨髓原始细胞数和血细胞减少程度进行了细化分组积分,核型分析结果作为 IPSS-R 分类最重要的参数<sup>[3]</sup>。2018.V1 NCCN 将 3.5 分作为 MDS 低中危与高危的临界点<sup>[4]</sup>。

表 1 MDS 相关基因突变对于克隆性血液病的预示<sup>[4]</sup>

MDS 基因突变	MDS 相关的体细胞突变的类型和位点	总发生率	临床意义
TET2	无义突变、移码突变、剪切位点错义突变:在密码子 1134 ~1444 或 1842 ~1921	20% ~25%	与正常染色体核型相关,在 CMML 常见(40% ~60%)
DNMT3A	无义突变、移码突变、剪切位点错义突变:在 R882	12% ~18%	AML 中出现较多
ASXL1	无义突变、移码突变	15% ~25%	MDS 和 CMML 预后差的独立因素,CMML 较多出现(40% ~50%)
EZH2	无义突变、移码突变	5% ~10%	MDS 和 MDS/MPN 预后差的独立因素,CMML 较多出现(12%)
SF3B1	错义突变:E622, Y623, R625, N626, H662, T663, K666, K700E, I704, G740, G742, D781	20% ~30%	与环形铁粒幼红细胞关系密切,MDS - RS 较频繁(80%),预后好的独立因素
SRSF2	错义突变:P95	10% ~15%	CMML 较多出现(40%),预后差的因素
U2AF1	错义突变:S34, Q157	8% ~12%	预后差的因素
ZRSR2	无义突变、移码突变	5% ~10%	预后差的因素
TP53	无义突变、移码突变、剪切位点错义突变:除 P47S 和 P72R 外的密码子	8% ~12%	预后差的独立因素,复杂核型(50%)和 5q - (15% ~20%) 较多出现,可能预示来那度胺耐药及复发
STAG2	无义突变、移码突变、剪切位点	5% ~10%	预后差的因素
NRAS	错义突变:G12, G13, Q61	5% ~10%	为预后差的因素,特别是对低危的 MDS,在 CMML 和 JMML 中较多(约 15%)
CBL	错义突变:366 ~420 的密码子	<5%	CMML(10% ~20%)和 JMML(约 15%)中较频繁
JAK2	错义突变:V617F	<5%	MDS/MPN - RS - T 较频繁(50%),可与 SF3B1 同时出现
NF1	无义突变、移码突变、剪切位点	<5%	CMML(5% ~10%)和 JMML(30%)等到的种系中较频繁
RUNX1	无义突变、移码突变	10% ~15%	MDS 预后差的独立因素,罕见案例有遗传可能
ETV6	无义突变、移码突变	<5%	预后差的独立因素,罕见案例有遗传可能
IDH1	错义突变:R132	<5%	AML 中出现较多
IDH2	错义突变:R140Q, R172	<5%	AML 中出现较多,预后差的因素
SETBP1	错义突变:E858, T864, I865, D868, S869, G870	<5%	与疾病进展有关,CMML(5% ~10%)和 JMML(7%)中出现较多
PHF6	无义突变、移码突变、剪切位点	<5%	与原始细胞增多有关,但与生存率无关
BCOR	无义突变、移码突变、剪切位点错义突变:N1425	<5%	预后差的因素,CMML(5% ~10%)中出现较多
STST3	错义突变:除 584 ~674 外的密码子	<5%	出现在与 MDS 相关的大颗粒淋巴细胞白血病,与免疫性骨髓衰竭有关
PPM1D	无义突变、移码突变	约 5%	与 MDS 治疗相关,但与 TP53 的不良预后无关

注:CMML 为慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia);JMML 为幼年型 - 单核粒细胞白血病(juvenile myelomonocytic leukemia)

表 2 遗传易感性 MDS/MPN<sup>[4]</sup>

影响的基因	转变的年龄	潜在相关疾病/综合征	临床类型
遗传性/家族性的 MDS/AML			
RUNX1	早期至中年	遗传性 PLT 异常伴有 AML 倾向	在发展为 MDS/AML 前出现轻中度 PLT 减少或者功能异常
GATA2	幼年到青年时期	MonoMAC 综合征, Emberger 综合征, 肺泡蛋白沉积, 遗传性淋巴水肿, 先天性耳聋, 皮肤疣	免疫缺陷, 对 EBV, HPV 及其他病毒以及非典型分支杆菌及真菌具有易感性; 向 MDS/AML 转变伴有骨髓衰竭, 转化时常出现 7 号染色体和 ASXL1 突变
ETV6	幼年到青年时期	先天畸形的面部特点和发育延缓, 增加克隆性、皮肤癌、肌病、自身免疫疾病危险	在转化前有典型 PLT 减少, 可能向髓系肿瘤或急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 转化
CEBPA	早期至中年	无相关资料	无典型的前驱症状, 多数向 AML 再转化, 有 CEBPA 二次突变; 外显性高; 复发可能代表二次原发转变
DDX41	中年到晚年	自身免疫性疾病	无典型的前驱症状, 有向 AML/MDS 转化可能, 也有可能 DDX41 二次突变
ANKRD26	幼年至中年	PLT 减少, 白细胞增多	中度 PLT 减少和(或)功能异常在使用巨核细胞生成 (Dysmegakaryopoiesis) 作为 MDS 单独诊断标准时小心
SRP72	未知	先天性感觉神经性聋	转化前出现骨髓衰竭或发育异常
获得性骨髓衰竭综合征			
TERT/TERC	早期至中年	皮肤、指甲改变, 感觉神经性聋, 肝硬化, 继发性肺纤维化、肺气肿以及早衰征象; 增加了头颈肿瘤、肛门生殖器肿瘤及皮肤肿瘤危险	在转化前出现骨髓衰竭, 在成年患者中无相关发现
FANC genes DKC	幼年至中年	范科尼贫血, 先天性角化不良症, 畸形特点, 身高矮, 皮肤和指甲改变, 拇指发育异常, 肺纤维化, 面部畸形	在转化为肿瘤前通常为慢性骨髓衰竭或发育异常的贫血, 在成年患者中无相关发现
ELA2, HAX1, GF1	幼年至青年	严重中性粒细胞减少	转变形式较多, 通常在延长使用 G-CSF 治疗中性粒细胞减少后转变
其他和 MDS/AML/MPN 有关的遗传性综合征			
TP53	儿童后期到成年	李-佛美尼综合征, 增加了脑肿瘤, 肉瘤, 克隆性疾病及乳腺癌等风险	实体瘤治疗后会治疗相关肿瘤, 伴随 TP53 突变一般具有复杂核型
PTPN11, CBL, KRAS, NF1	婴儿到幼年	努南综合征、多发性神经纤维瘤	JMML 中出现
BLM	婴儿到幼年	布隆氏综合征	身高矮, 免疫缺陷, 头小畸形, 声音大, 性腺机能减退
ATG2B/GSKIP	未知	髓系增生性肿瘤	无典型的前驱症状, 出现时多有骨髓增殖性/MDS 重叠/AML 特点
BRCA1/BRCA2	成年	增加乳腺癌、男性乳腺肿瘤卵巢癌、前列腺癌及胰腺癌风险	实体瘤治疗后会治疗相关肿瘤

表 3 MDS 2016 年 WHO 分型<sup>[4]</sup>

类型	外周血	骨髓
MDS 伴单系病态造血 (MDS-SLD)	1 或 2 系血细胞减少	单系病态造血 ≥10%, 原始细胞 <5%
MDS 伴环形铁粒幼红细胞 (MDS-RS)	贫血, 无原始细胞	环状铁粒幼红细胞 ≥15%, 或环状铁粒幼红细胞 ≥5% 伴有 SF3B1 突变
MDS 伴多系病态造血 (MDS-MLD)	血细胞减少, 单核细胞 <1 × 10 <sup>9</sup> /L	2 系以上出现病态造血 ≥10%, 伴或不伴 15% 环状铁粒幼红细胞, 原始细胞 <5%
MDS 伴原始细胞增多-1 (MDS-EB-1)	血细胞减少, 原始细胞 ≤2% ~4%, 单核细胞 <1 × 10 <sup>9</sup> /L	单系或多系病态造血, 原始细胞 5% ~9%, 无奥尔小体
MDS 伴原始细胞增多-2 (MDS-EB-2)	血细胞减少, 单原始细胞 5% ~19%, 单核细胞 <1 × 10 <sup>9</sup> /L	单系或多系病态造血, 原始细胞 10% ~19%, 伴或不伴奥尔小体
MDS, 未分类 (MDS-U)	血细胞减少, 至少两次原始细胞 1%	单系或无病态造血, MDS 特征性的血细胞减少, 原始细胞 <5%
MDS 伴有单纯 5q- 儿童难治性血细胞减少症	贫血; PLT 正常或升高 血细胞减少, 原始细胞 <2%	红系病态造血, 单纯 5q-, 原始细胞 <5%
转化中的 MDS 伴原始细胞增多 (MDS-EB-T)	血细胞减少, 原始细胞 5% ~19%	1 ~3 系病态造血, 原始细胞 <5%
		多系病态造血, 原始细胞 20% ~29%, 伴或不伴奥尔小体

表 4 MDS IPSS-R<sup>[4]</sup>

预后变量	积分(分)						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
细胞遗传学 <sup>a</sup>	极好		好		中等	差	极差
骨髓原始细胞(%)	≤2		>2 ~ <5		5 ~ 10	>10	
HGB(g/L)	≥100		8 ~ <100	<80			
PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	≥100	50 ~ <100	<50				
ANC(×10 <sup>9</sup> /L)	≥0.8	<0.8					

注：<sup>a</sup>极好：-Y, del(11q)；好：正常, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q)附加另一种异常；中等：del(7q), +8, +19, i(17q), 其他1个或2个独立克隆的染色体异常；差：-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), -7/del(7q)附加另一种异常, 复杂异常(3个)；极差：复杂异常(>3个)；IPSS-R 危险度分类：极低危：≤1.5分；低危：>1.5~3分；中危：>3~4.5分；高危：>4.5~6分；极高危：>6分；低中危：≤3.5分；高危：>3.5分

3.1.3 基于 WHO 分类的预后评分系统(表 5)  
2018.V1 NCCN 基于 WHO 分类的预后评分系统(WPSS), 评估贫血程度对 MDS 患者结局的影响, 结合 R-IPSS, 将核型分析作为最重要的参数<sup>[4]</sup>。

表 5 MDS WPSS

预后变量	积分(分)			
	0	1	2	3
WHO 分类	RCUD, RARS, 伴有单纯 5q-	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
核型 <sup>a</sup>	好	中等	差	
严重贫血 <sup>b</sup>	无	有		

注：RCUD 为难治性血细胞减少；<sup>a</sup>：预后好核型：正常核型, -Y, 5q-, 20q-；预后中等核型：其余异常；预后差核型：复杂(>3个异常)或7号染色体异常；<sup>b</sup>：男性患者 HGB <90 g/L, 女性患者 HGB <80 g/L；危险度分层：极低危：0分；低危：1分；中危：2分；高危：3~4分；极高危：5~6分

3.2 中医预后评分系统(表 6) 根据 MDS 中医临床常见症状, 按照中医证候对预后影响的权重<sup>[7]</sup>, 形成 MDS 中医预后评分系统。

表 6 MDS 中医预后评分系统

预后变量	积分(分)			
	0	1	2	3
气虚	或气短乏力 或神疲自汗 或少食便溏	动则气喘	气息微弱	
血虚	或面色无华 或唇甲淡白	动则头晕		
阴虚	或口干咽燥 或五心烦热	盗汗潮热		
阳虚	或倦怠嗜卧 或形寒肢冷	四肢浮肿	肠鸣泄泻	或四肢厥冷 或冷汗淋漓
出血	1处	2处	≥3处	内脏/脑
发热	偶有发热	经常发热	发热持续不退	高热神昏
舌象	或舌淡苔白 或舌红苔少	或苔焦褐 或苔白腐		
脉象	或脉细 或脉弱	脉细弱	脉微弱	脉微欲绝

注：<7分为轻证, 7~12分为中等, 12~17分为重证, >17分为极危重证

4 治疗 MDS 治疗宜个体化, 根据患者的预后分组, 结合年龄与体能状况综合分析, 选择西医、中医或中西医结合治疗方案。西医治疗在《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版)》<sup>[3]</sup>的基础上, 参照 2018.V1 NCCN 的 MDS 临床实践指南<sup>[4]</sup>。中医治疗参照《24个专业105个病种中医临床路径》<sup>[5]</sup>, 治疗应以扶正补虚、解毒化痰、去瘀生新, 采取“扶正祛邪”、“以毒攻毒”为主。

相对低危组(IPSS-低危、中危-1组, IPSS-R-极低危、低危和中危组, WPSS-极低危、低危和中危组)中西医结合治疗方案见图1, 相对高危组(IPSS-中危-2、高危组, IPSS-R-中危、高危和极高危组, WPSS-高危、极高危组)中西医结合治疗方案见图2。

4.1 西医治疗<sup>[3,4]</sup>

(1)支持治疗：支持治疗最主要目标为提升患者生活质量。包括输血、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factors, GM-CSF)或G-CSF和祛铁治疗。

(2)免疫调节治疗：常用的免疫调节药物包括沙利度胺(thalidomide)和来那度胺(lenalidomide)等。

(3)去甲基化药物：常用的去甲基化药物包括5-阿扎-2-脱氧胞(decitabine, 地西他滨)和5-阿扎胞苷(azacitidine, AZA)。

(4)化疗：对于无供者或原始细胞较高的患者, 但可以接受高强度化疗。

(5)Allo-HSCT: Allo-HSCT 是目前唯一能根治 MDS 的方法, 造血干细胞来源包括同胞全相合供者、非血缘供者和单倍型相合血缘供者。IPSS 中危、IPSS-R 中危、WPSS 中危伴严重的血细胞减少患者, 结合年龄、体能状况、主要并发症状、心理状态等可进行造血干细胞移植治疗。在等待移植的过程中或移植前进行高强度化疗或者去甲基化治疗(阿扎胞苷/地西他滨)桥接治疗。

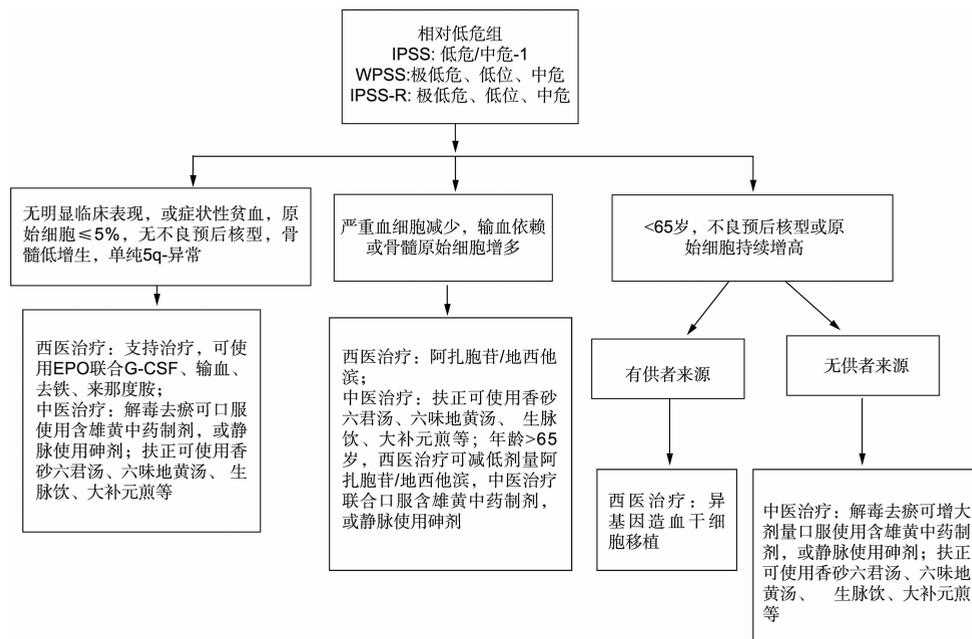


图 1 相对低危组 MDS 患者的中西医结合治疗

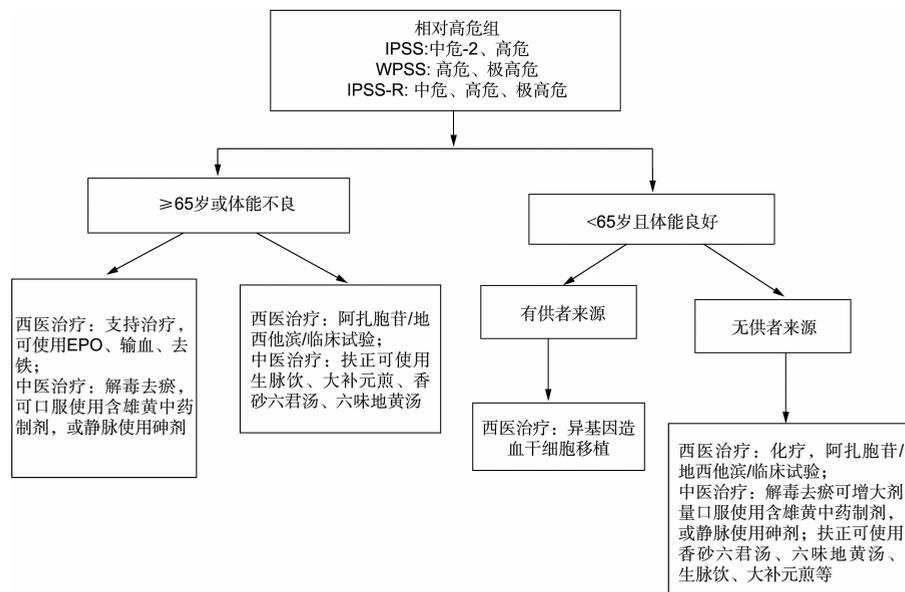


图 2 相对高危组 MDS 患者的中西医结合治疗

(6) 免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy, IST): IST 治疗包括 ATG 单药或联合环孢素治疗, 可考虑用于具备下列条件的患者: 年龄 ≤ 60 岁伴骨髓原始细胞 ≤ 5%、或骨髓低增生、HLA-DR15 阳性、PNH 克隆阳性、或伴有 STAT-3 突变的细胞毒性 T 细胞克隆。

#### 4.2 中医治疗<sup>[6]</sup>

##### 4.2.1 气阴两虚、毒瘀阻滞证

治法: 益气养阴, 解毒化瘀。

推荐方药: 益气养阴可使用生脉饮合大补元煎加减。太子参、麦门冬、五味子、生地黄、山茱萸、女贞子、

枸杞子、白芍、天冬、黄芪、当归等。解毒化瘀可口服使用含雄黄中药制剂<sup>[8-10]</sup>, 如: 青黄散<sup>[11-14]</sup>、复方青黄散<sup>[15,16]</sup>、六神丸<sup>[17]</sup>、复方黄黛片<sup>[18]</sup>、定清片<sup>[19]</sup>等, 或静脉使用砷剂<sup>[20,21]</sup>。

##### 4.2.2 脾肾两虚、毒瘀阻滞证

治法: 健脾补肾, 解毒化瘀。

推荐方药: 六味地黄丸合香砂六君子汤加减。熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、木香、砂仁、太子参、炒白术、炙甘草等。阳虚甚者加仙茅、淫羊藿、巴戟天等; 脾虚明显者加炒薏苡仁、莲子肉、炒扁豆等。解毒化瘀可口服使用含雄黄中药制剂<sup>[8-10]</sup>, 如: 青黄

散<sup>[11-14]</sup>、复方青黄散<sup>[15,16]</sup>、六神丸<sup>[17]</sup>、复方黄黛片<sup>[18]</sup>、定清片<sup>[19]</sup>等,或静脉使用砷剂<sup>[20,21]</sup>。

#### 4.2.3 邪热炽盛、毒瘀阻滞证

治法:清热驱邪,解毒化痰。

推荐方药:清热驱邪可使用化斑汤加减,常用药可选择生石膏、知母、人参、玄参、生地黄、蒲公英、栀子、白花蛇舌草、半枝莲、苦参、生甘草等。解毒化痰可口服使用含雄黄中药制剂<sup>[8-10]</sup>,如:青黄散<sup>[11-14]</sup>、复方青黄散<sup>[15,16]</sup>、六神丸<sup>[17]</sup>、复方黄黛片<sup>[18]</sup>、定清片<sup>[19]</sup>等,或静脉使用砷剂<sup>[20,21]</sup>。

#### 4.2.4 口服含雄黄的中药制剂治疗 MDS(髓毒劳)的说明

雄黄是含砷的矿物药,主要成分是二硫化二砷( $As_2S_2$ ),含量在 90% 以上<sup>[22]</sup>。雄黄作为传统中药用于治疗疾病已经有上千年的历史。中医学理论认为雄黄可起到以毒攻毒的作用。雄黄及其复方制剂在 AML、慢性粒细胞白血病、MDS 等恶性血液性疾病中表现出良好的临床疗效<sup>[8-10,23]</sup>。但雄黄含有少量三氧化二砷( $As_2O_3$ ),属于毒性中药<sup>[24,25]</sup>,因此,临床应用含雄黄中药制剂应注意其安全性。(1)雄黄属于砷剂,入丸散剂,口服雄黄时不与其他砷剂(包括口服与静脉)同时使用。(2)应在有经验的医生指导下使用,严格按照医生的处方或医嘱服用。(3)不适用患者人群:18 岁以下未成年或大于 75 岁高龄老人;妊娠或哺乳期妇女;合并严重心肝肾功能异常、或周围神经病变、或慢性消化系统疾病、或严重精神疾患。(4)口服雄黄起始剂量:从每日 0.05 ~ 0.1 g 开始<sup>[22]</sup>。(5)口服雄黄剂量的调整:由于患者胃肠道吸收的个体性差异,可根据血砷浓度,适当增加雄黄剂量。口服雄黄的最低有效血砷浓度为 20  $\mu\text{g/L}$ <sup>[26]</sup>。在监测血砷浓度的情况下,对血砷浓度不足者逐渐增加雄黄剂量,增加的雄黄剂量不超过 0.1 g/日,雄黄最大剂量不超过 0.3 g/日<sup>[15,16,27-29]</sup>。(6)口服雄黄限制剂量与终止使用:血砷浓度  $\geq 140 \mu\text{g/L}$  者,每日雄黄剂量减半;血砷浓度  $\geq 940 \mu\text{g/L}$  者,终止使用(根据文献报道<sup>[30-32]</sup>中患者接受砷剂静脉给药治疗的峰浓度)。(7)口服雄黄复方中配伍不同的药物,可能影响胃肠道对雄黄中砷的吸收,导致血砷浓度的变化。(8)口服雄黄安全性检测要点如下<sup>[27-29]</sup>,①常见的临床不良反应症状:胃脘不适、恶心纳差、腹痛腹泻、四肢麻木、皮肤角化、皮肤瘙痒、面部浮肿。②血砷浓度;③脏器功能监测:心、肝、肾功能。贫血、低血钾、低血镁以及低体质状况可能影响机体对雄黄的耐受,甚至加重不良反应的发生。④临床不良反应分级:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[33]</sup>对不良反应进行

分级,具体如下:轻度:受试者可以忍受,不影响继续治疗,也不需要处理,对受试者健康无明显影响;中度:受试者难以忍受,需停药或处理,对受试者健康有一定影响;重度:危及受试者生命,致残或致死,需要立即停药并及时处理。⑤应急预案处理如下<sup>[34-36]</sup>,中药:甘草 30 g、绿豆 30 g,或防己 30 g,煎汁频服。西药:二巯基丙磺酸钠,每次 5 mg/kg,肌肉注射,第 1 日 3 ~ 4 次,第 2 日 2 ~ 3 次,以后每日 1 ~ 2 次,连用 7 日。

### 5 疗效及随访

5.1 西医疗效标准 参照《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)》<sup>[3]</sup>,采用 MDS 国际工作组(International Working Group, IWG)2006 年标准。

5.2 中医证候评价 中医证候评价采 MDS 中医预后积分(表 6)。根据患者治疗前后积分改变进行疗效评价。

#### (1)中医证候评价标准

临床痊愈:中医临床症状、体征完全消失,证候积分减少  $\geq 95\%$ 。

显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 70% ~ 94%。

有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 30% ~ 69%。

无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少  $< 30\%$ 。

#### (2)评价方法

中医证候评价采用尼莫地平法。

计算公式:[(治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分]  $\times 100\%$ 。

专家组成员:胡晓梅(中国中医科学院西苑医院,北京市中西医结合血液病研究所);周永明(上海中医药大学岳阳中西医结合医院);徐瑞荣(山东省中医院);陆嘉惠(上海市中医院);陈斌(湖北省中医院);杨同华(云南省血液病医院);孙雪梅(江苏省中医院);史哲新(天津中医药大学第一附属医院)

利益冲突:无。

### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 王敬毅,徐瑞荣,周延峰. 中西医结合治疗骨髓增生异常综合征专家共识[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28 (1): 38 - 40.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志,

- 2014, 35 (11): 1042 - 1048.
- [4] NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): myelodysplastic syndromes (Version 1. 2018) [OL]. <http://www.nccn.org> [2017-08-29].
- [5] 国家中医药管理局. 24 个专业 105 个病种中医临床路径 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 337.
- [6] 国家中医药管理局. 24 个专业 105 个病种中医诊疗方案 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 361.
- [7] 龚燕冰, 倪青, 王永炎. 中医证候研究的现代方法学述评(二)——中医证候的量化及数理统计方法 [J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(1): 5 - 8.
- [8] 邓中阳, 王明镜, 胡晓梅. 口服雄黄治疗骨髓增生异常综合征概况 [J]. 世界中医药杂志, 2015, 3(1): 120 - 124.
- [9] 刘奎, 张兰红, 徐瑞荣, 等. 雄黄在血液病中应用进展及机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16 (1): 199 - 201.
- [10] 汪俊杰, 胡琦. 雄黄在恶性血液病中的临床应用及机制探讨 [J]. 中医药导报, 2017, 23(15): 82 - 85.
- [11] Xu S, Ma R, Hu XM, et al. Clinical observation of the treatment of myelodysplastic syndrome mainly with Qinghuang Powder [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(11): 834 - 839.
- [12] 胡晓梅, 麻柔, 许勇钢, 等. 青黄散在恶性血液病治疗中的应用 [J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(6): 568 - 570.
- [13] 高飞, 麻柔, 胡晓梅, 等. 青黄散为主治疗伴有原始细胞增多的骨髓增生异常综合征远期疗效的初步观察 [J]. 临床血液学杂志, 2014, 26(1): 16 - 18.
- [14] 朱千贇, 胡晓梅, 王洪志, 等. 青黄散胶囊为主治疗骨髓增生异常综合征 150 例回顾性分析 [J]. 中医杂志, 2018, 59(4): 303 - 306.
- [15] 王月, 方苏, 邓中阳, 等. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效 [J]. 国际中医中药杂志, 2015, 37(12): 1091 - 1094.
- [16] 邓中阳, 方苏, 王洪志, 等. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征临床疗效、安全性以及与血砷浓度的相关性研究 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(5): 261 - 266.
- [17] 蔡国琴, 张聪, 郑礼. 六神丸对肝癌 BEL7402、肺癌 A549 和白血病 HL60 的体外抗肿瘤作用 [J]. 中成药, 2012, 34 (5): 935 - 936.
- [18] 朱华淳, 沈云峰, 周新, 等. 复方青黛片治疗恶性血液病 31 例 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2002, 11(5): 302 - 303.
- [19] 王婕, 郑丹丹, 周永明. 中药定清片联合化疗治疗急性白血病复发的临床研究 [J]. 宁波大学学报(理工版), 2017, 30(3): 97 - 99.
- [20] 韦苇, 侯健, 周帆, 等. 三氧化二砷联合沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征 [J]. 临床血液学杂志, 2011, 24 (3): 142 - 144.
- [21] 孙凤, 高明洁, 雍彦礼. 补肾解毒法联合亚砷酸治疗骨髓增生异常综合征 30 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41 (8): 1656 - 1657.
- [22] 国家药典编委会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 316.
- [23] Hu XM, Liu F, Ma R. Application and assessment of Chinese arsenic drugs in treating malignant hematopathy in China [J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(4): 368 - 477.
- [24] 周超凡, 林育华. 传统中药雄黄应用概况及其安全性 [J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10(2): 104 - 109.
- [25] 张娟, 刘启德, 汤毅珊. 雄黄中砷的毒副作用研究进展 [J]. 中国药房, 2007, 18(15): 1178 - 1179.
- [26] 马俊丽, 曲文闻, 胡晓梅. 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): 5 - 8.
- [27] 王月, 宋敏敏, 方苏, 等. 复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征的临床安全性分析 [J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(12): 1074 - 1077.
- [28] 邓中阳, 方苏, 王洪志, 等. 含砷中药复方青黄散安全有效治疗骨髓增生异常综合征方法研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24 (10): 1 - 5.
- [29] 朱千贇, 邓中阳, 王明镜, 等. 含砷中药复方青黄散治疗骨髓增生异常综合征患者血砷浓度及临床安全性分析 [J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(11): 976 - 980.
- [30] 郝良纯, 鲁文荣. 亚砷酸治疗急性早幼粒细胞性白血病心脏毒性的发生机制及防治进展 [J]. 中国中西医结合儿科学杂志, 2010, 2(5): 421 - 423.
- [31] 倪建华, 陈国强, 沈志祥, 等. 静脉滴注三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的药代动力学分析 [J]. 中华血液学杂志, 1997, 18(5): 250 - 253.
- [32] 周晋, 孟然, 王艳, 等. 三氧化二砷不同给药方法治疗急性粒细胞白血病的临床观察和随访 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84(5): 405 - 408.
- [33] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 19 - 20.
- [34] 杨丽红. 绿豆对砷中毒的解毒作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(8): 8 - 9.
- [35] 邓援, 姜良择. 解毒方对雄黄致小鼠砷中毒解毒作用的实验研究 [J]. 环球中医药, 2009, 2(3): 182 - 184.
- [36] 李祥华, 高林, 余万桂, 等. 粉防己碱对雄黄中毒大鼠尿砷血砷含量的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29 (24): 2083 - 2086.

(收稿: 2018-02-26 在线: 2018-07-23)

责任编辑: 赵芳芳