· 专题笔谈 ·

骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗优势

麻 柔

麻 柔教授

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组异质性后天获得性恶性克隆性疾病。由于其异质性分了许多亚型,不同亚型和就诊时处于不同疾病发展阶段,因此临床表现多样,可表现为外周血一系或多系减少,或贫血、或白细胞减少、或血小板减少、或全血减少;又由于它是后天获得性恶性克隆性疾病,所以有向白血病转化趋势,临床诊断和治疗较其他血液病困难。中西医结合的诊断和治疗有利于本病的诊疗,有利于患者的康复。

1 诊断 MDS 主要靠骨髓细胞形态学、免疫表型、染色体甚或基因诊断。2016 年 WHO 标准仍然认为形态学病态造血 >10%(强调排除反应性病态造血的可能)是诊断 MDS 的基础。其他确定标准包括骨髓原始细胞 5% ~20%、环形铁粒幼红细胞 >15% 或环形铁粒幼红细胞 5% ~15% 但存在 SF3B1 基因异常[1,2]。随着 2 代测序技术的应用,MDS 基因突变谱系逐渐得到剖析,但除了 SF3B1 基因突变,其他基因突变尚未用于 MDS 的分型诊断,且不能单独依据基因突变来诊断 MDS[3]。

传统中医学依靠望、闻、问、切尚不能诊断 MDS,一般是诊断为 MDS 后冠以中医病名“髓毒劳”;“髓毒劳”病名较为确切地反映了本病的中医病位(髓)、病性(毒)和病情(劳),可指导治疗。需要指出的是任何一种疾病都有一个发生(生)、发展(长)、成型稳定(壮)、衰减(老)、治愈或死亡(已)的过程。个体在感染(包括细菌、病毒甚或真菌感染)或中毒(包括污染、药物等)等情况下,为应对感染或中毒体内会发生细胞因子“风暴”,这些细胞因子中如干扰素等能抑制骨髓造血功能。部分个体会因此而发生骨髓造血功能抑制,出现外周血一系或多系减少,在此发生阶段临床可能有五花八门的各种西医诊断:感染后血细胞减少、急性造血功能停滞、一过性全血细胞减少、原因不明的血细胞减少、再生障碍性贫血(再障)、MDS 等。此后会有多种可能出现:机体自我修复功能充分发挥,恢复多克隆骨髓造血功能—急性造血功能停滞或一过性全血细胞减少;骨髓造血功能持续被抑制至造血功能衰竭—再障;出现优势阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)克隆—PNH;出现优势 MDS 克隆—MDS。

特别要强调两点:(1)外周血平均红细胞体积(mean corpusular volume, MCV)大(MCV >100 fl)的白细胞减少或血小板减少患者要警惕再障和 MDS;(2)部分髂骨骨髓增生低下的 MDS 患者需要胸骨穿刺才能确诊。既往经过半年以上正规治疗无效的慢性再障患者经胸骨穿刺 80% 以上修正诊断为 MDS,用青黄散后获效[4]。这也解决了困扰我们几十年的 20% 慢性再障用雄激素加补脾肾中药治疗无效的问题,发现原来这部分治不好的再障是 MDS。

2 治疗 MDS 的治疗总目标或治疗方针是抑制恶性克隆、促进正常造血。西医支持治疗、去甲基化药物等尚无理想效果。中西医结合治疗取得较满意临床疗效。笔者经治 MDS 患者数千余例,1 年总有效率 80% 左右[5-8]。对高危 MDS-RAEB 患者血液学改善也能达到 30%,患者生活质量显著改善。具体中西医结合治疗方案:青黄胶囊 + 健脾补肾方 + 雄激素。青黄胶囊:青黛、雄黄(购自中国药材公司)按比例 2∶1 混匀装入胶囊(由中国中医科学院西苑医院药剂科统一制备),每粒胶囊 0.3 g,1 粒/次,10 岁以上每日 1 次,10 岁以下隔日 1 次,晚饭后立服。健脾补肾方:生地、熟地、山药、山萸肉、丹皮、茯苓、泽泻、女贞子、绵萆薢、补骨脂、菟丝子、制首乌、桑葚、枸杞子、锁阳、巴戟天,阳虚重者加桂枝或炮姜,阴虚火旺重者加蒲公英;10 岁以下儿童剂量为本方 2/3 量,每日 1 剂,水煎服。雄激素:司坦唑醇片(2 mg,广西南宁百会药业集团有限公司)6 ~8 mg/d,分 3 次口服;10 岁以下儿童剂量减半。所有患者在治疗期间,血红蛋白(HGB) < 60 g/L 时予成分血输注。随着治疗时间的延长可进

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81273931)
作者单位:中国中医科学院西苑医院血液科(北京 100091)
Tel:010 -62835627, E-mail:xyxysys@163.com
DOI:10.7661/j.cjim.20181121.366

一步提高临床有效率(3 年总体有效率在 93.8%)。髓毒劳属邪实正虚之证,实为瘀毒互结于髓,虚以脾肾阴阳亏损为主,中医治疗当以解毒化瘀为主,“去其所害”,加之补脾肾而益生化之源,促进造血,使其“气血复生”。此方案以青黄胶囊解毒化瘀、抑制恶性克隆,以健脾补肾方药和雄激素促进正常造血。需要指出的是,治疗 MDS 用雄激素意在刺激和促进残存的正常造血细胞造血,因此即使骨髓增生活跃也可应用。最近五年来笔者引进砷浓度测定仪器,用本方案治疗 MDS-RCMD 全血砷浓度达到 20 ~50 μg/L,治疗 MDS-RAEB 全血砷浓度达到 40 ~80 μg/L,砷浓度太高或太低都适当调整药量,明显提高了临床疗效。

本方案部分疗效机理得到阐明。在含砷中药治疗 MDS 主要表现为去甲基化基础上[9],笔者进一步研究发现本方案治疗 MDS 的机制在于对 MDS 异常高甲基化及低甲基化的双重调控作用,即以去甲基化为主,促甲基化为辅[5]。经过含砷中药方案治疗后,涉及细胞增殖、细胞凋亡、细胞分化、细胞循环负调控、各类病毒感染、Wnt 受体信号通路、MAPK 信号通路等功能与通路的异常甲基化基因已消失。治疗后 2 个高甲基化基因共参与 2 类不同的通路,即嘌呤与嘧啶代谢通路,是候选癌基因[5]。但更深入一步的机制仍有待阐明。

治疗 MDS 有效患者中,其外周血常规以红细胞、HGB 恢复最快。为此笔者团队专门研究了缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)蛋白及其相关基因。发现青黄散联合健脾补肾方提高 MDS 患者的 HGB 含量可能机制是通过降低 HDAC1 基因甲基化水平,恢复 HDAC1 基因表达和功能,增加 HIF-1α 基因转录活性,提高 HIF-1α mRNA 含量,使 HIF-1α 蛋白水平升高,从而发挥升 HGB 作用的[10,11]。

3　中西医结合诊疗的优势和体会

诊断是为了治疗。MDS 的诊断主要依靠西医,但中医学思维提出不能仅仅关注一个时间点特别是发生(生)、发展(长)期的骨髓细胞形态学、免疫表型,还要关注病的“传变”,关注成型稳定(壮)期的检查结果。这样才能作出及时、正确的诊断,给患者对病、对证的治疗。

如上所述,对于低、中危 MDS 患者,青黄散为主的治疗方案有明显优势,可获得较高血液学疗效,显著改善患者生活质量,不良反应发生率低。此外对患者最便利的是可以在家中治疗,费用较低。对于高危 MDS-RAEB 患者,虽然本治疗方案也有 30% 的疗效,青黄散组累计生存率高于化疗组($P<0.05$);但对极高危患者两组之间无显著差异($P>0.05$)。因之对于白细胞和原始细胞倍增时间短、进展迅速的患者笔者建议用以地西他宾或阿扎胞苷为主的化疗干预,以快速降低肿瘤细胞负荷,为以后的中西医结合治疗创造机会和时间。

疗效是判断一切治疗的唯一标准。在疾病的诊断和治疗中发挥中、西医各自的优势是中西医结合的核心内涵。

参 考 文 献

[1] 沈悌, 赵永强, 周道斌, 等. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 163 -169.

[2] 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.

[3] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征的精准诊断与治疗: 现况与问题[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(5): 339 -341.

[4] 王洪志, 周庆兵, 杨秀鹏, 等. 胸骨穿刺对髂骨增生低下骨髓增生异常综合征诊断意义探讨[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(3): 162 -164.

[5] 麻柔. 含砷中药治疗骨髓增生异常综合征机制[J]. 白血病与淋巴瘤, 2015, 24(4): 214 -216.

[6] 周庆兵, 王洪志, 杨晓红, 等. 青黄散为主方案治疗骨髓增生异常综合征伴多系发育异常 308 例临床观察[J]. 白血病与淋巴瘤, 2015, 24(1): 54 -57.

[7] 周庆兵, 王洪志, 杨秀鹏, 等. 青黄散及健脾补肾方药联合西药治疗骨髓增生异常综合征 107 例疗效观察[J]. 中医杂志, 2014, 55(10): 838 -841.

[8] 朱千赜, 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.

[9] Shuzhen S, Rou M, Xiaomei H, et al. Karyotype and DNA-methylation responses in myelodysplastic syndromes following treatment with traditional Chinese formula containing arsenic [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 969476.

[10] 高飞, 许勇钢, 王洪志, 等. HDAC1 基因去甲基化在青黄散联合健脾补肾方治疗 MDS 的作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, doi: 10.7661/j.cjim.20181103.363.

[11] 高飞, 许勇钢, 杨晓红, 等. 青黄散联合健脾补肾中药对骨髓增生异常综合征患者骨髓单个核细胞内缺氧诱导因子-1α 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 174 -178.

(收稿: 2018 -11 -13　在线: 2018 -12 -17)

责任编辑: 赵芳芳

中国中西医结合杂志