

· 临床经验 ·

麻柔教授基于运气学说治疗
慢性骨髓增殖性疾病

王文儒* 付中学 唐旭东 麻 柔

慢性骨髓增殖性疾病 (chronic myeloproliferative disease, CMPD) 是一组以骨髓髓系中单系或多系细胞克隆增殖为特征的造血功能紊乱性疾病。随着细胞遗传学在 CMPD 中的研究进展, 可分为 Ph 阳性 CMPD 和 Ph 阴性 CMPD, 前者主要包括慢性粒细胞白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML), 后者主要包括真性红细胞增多症 (polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET)、原发性骨髓纤维化 (primary myelofibrosis, PMF) [1]。麻柔教授从事血液病中西医结合临床诊治近 50 年, 基于运气学说治疗 CMPD 取得了良好疗效, 本文主要报告麻柔教授运用中西医结合治疗 Ph 阴性 CMPD 的经验。

1 病名

根据临床表现, 中医学多将本病归属于“虚劳”“血证”“积聚”“癥瘕”等。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将具有恶性病变的 CML 命名为“白血病”, 而对 PV、ET 和 PMF 这类良性增殖性肿瘤统一命名为“髓癥”(骨髓癥积), 其中“髓”代表病位, “癥”代表病情与病性 [2], 以从多方面与 Ph 阳性 CMPD 区分开来。

2 病因病机

2.1 现代医学对 CMPD 的病理探索 CMPD 的克隆起源是多能干细胞, 增殖起因尚不清楚, 可能是多种因素 (放射、化学、病毒和遗传等) 相互作用的结果。PV 和 ET 因外周血中红细胞 (或血红蛋白) 和血小板显著增多, 导致血液黏稠度增加、微循环障

碍, 易发生栓塞、出血及缺血等病理改变, 临床表现为头痛眩晕、耳鸣目赤、肢体麻木、出血栓塞倾向等症状。PMF 因网状或胶原明显增生, 影响骨髓造血功能, 造成贫血及不同程度的恶液质表现, 即疲乏、盗汗及低热等。此外这三类疾病随病情进展, 髓外造血日益明显, 会出现肝脾肿大、淋巴结病等临床症状 [3]。

2.2 中医学对 CMPD 病机的认识 造血细胞的增殖分化可分为五个阶段: 生成、生长 (胞内物质不断合成)、成熟 (细胞发挥相关功能)、衰老 (细胞功能逐渐降低)、死亡。这类似于中医学理论中的“生长化收藏”和“生长壮老已”。《素问·六微旨大论》曰: “出入废, 则神机化灭; 升降息, 则气立孤危。故非出入, 则无以生长壮老已; 非升降, 则无以生长化收藏。是以升降出入, 无器不有”。无论是“生长化收藏”还是“生长壮老已”均是气的运动变化所致, 前者偏向天地之气的运动, 后者体现了机体的生命活动。机体内气血津液等各种生命物质的新陈代谢及相互转化都依赖气的升降出入, 介导物质、能量和信息的转化 [4], 是生命的基本特征。细胞的生成、生长、成熟、衰老和死亡是气运动变化不息所致, 气聚则生、气壮则长、气盛则壮 (化)、气衰则老 (收)、气散则已 (藏)。人体的健康和疾病皆本于气, 正常生理状态下机体内气的运动处于动态平衡, 若运动失衡, 则会诱发病理状态造成疾病发生, 正如《素问·六微旨大论》中所言: “器者生化之宇, 器散则分之, 生化息矣。故无不出入, 无不升降, 化有大小, 期有近远, 四者之有而贵常守, 反常则灾害至矣, 故曰无形无患, 此之谓也。”

机体气化功能失调是导致 CMPD 的基本病机。《素问·五常政大论篇》中对运气不及有相关论述: “从革之纪, 是为折收。收气乃后, 生气乃扬, 长化合德, 火政乃宣, 庶类以蕃。其气扬, 其用躁切, 其动铿禁脊厥……其味苦辛……其主明曜炎烁……; 涸流之纪, 是为反阳, 藏令不举, 化气乃昌, 长气宣布, 蛰虫不藏, 土润水泉减, 草木条茂, 荣秀满盛。其气滞, 其用渗泄, 其动坚止, 其发燥槁, ……其主埃郁昏翳……”。文中“从革之纪”中描述的“躁切”“铿禁脊厥”与

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (No.201507001-13); 国家自然科学基金面上项目 (No.81673819, No.82074258)

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: 8610-62835678, E-mail: xyxsys@163.com

*作者现在北京中医药大学东方医院血液科 (北京 100078)

DOI: 10.7661/j.cjim.20221010.028

PV 及 ET 临床中常见的头痛、眩晕、耳鸣、视力模糊,以及 PV 患者面红、目赤、急躁等症状十分相似,而“从革之纪”所表现的各种特征究其根本是因“其气扬”,气机运动具体为“生气乃扬,长化合德”和“收气乃后”,即“生”“长”“化”功能太过,而“收”的功能不足;“涸流之纪”中因“其气滞”所导致的“动坚止”“发燥槁”与 CMPD 中因贫血、血瘀引起的疲乏无力、肢体麻木、毛发失养等近似,此时气机运动为“化气乃昌,长气宣布”和“藏令不举”“蛰虫不藏”,即“长”“化”功能太过,而“藏”的功能不足。

“从革之纪”和“涸流之纪”气机运动特征与 CMPD 的病机高度类似。CMPD 作为一类以骨髓造血细胞克隆增殖为特点的疾病,细胞会持续不断过度增殖,导致外周血中单系或多系细胞增多,且增殖的细胞分化相对成熟。CMPD 造血细胞特点可以概括为:造血细胞“生”得多,“长”得好,成熟(“化”“壮”)快,不易“老”(“收”),凋亡(“已”“藏”)迟,近似于“从革之纪”及“涸流之纪”的特征。这种气机生长盛而凋亡迟的异常情况,影响气血的生成和运行,日久导致气血有余,甚至出现血瘀、气滞和痰凝互结等实证。造血细胞增殖的异常,导致外周血中单系或多系增多,使得血液循环障碍,患者有血栓和出血倾向,而这两者作为 CMPD 主要致死原因,提示血瘀是 CMPD 的重要病机。

根据五运六气和藏象学说,可将造血细胞的分化增殖与五运、五脏联合起来,构成了“五运一人一脏腑一细胞”的诊疗模式,将现代医学对于血液疾病的认识与中医学理论体系融合,从多角度对 CMPD 的病机进行探索。CMPD 中造血细胞“生、长、化”有余,“收、藏”不足的情况,对应“木、火、土”属性太过而“金、水”不及,从中医学五脏系统的角度分析,可认为 CMPD 患者基本病机为:“肝、心、脾”气有余,并伴随“肺、肾”气不足,具体见表 1。

3 治则治法

3.1 西医治疗 CMPD 国内外 CMPD 指南提出 PV 和 ET 治疗目标是预防血栓形成、治疗相关并发症,避免向骨髓纤维化和急性白血病转化,对于高危患者(无论任何年龄阶段)推荐使用降细胞治疗(羟基脲、干扰素、白消安等)联合血栓预防(阿司匹林),对于 PV 患者静脉放血也是一线治疗选择^[1, 5, 6]。PMF 治疗则以延长患者生存期为目的,推荐根据患者贫血、脾脏肿大、髓外造血等临床症状,针对性予以糖皮质激素、雄激素、促红细胞生成素、沙利度胺、羟基脲等,对于预计生存时间 <5 年符合移植条件的

表 1 CMPD 病机特点

指标	造血细胞				
	生成	生长	成熟	衰老	死亡
CMPD	↑ / →	↑	↑	↓ / →	↓ / →
气机变化	气聚	气壮	气盛	气衰	气散
五化*	生	长	化	收	藏
五化 [△]	生	长	壮	老	已
五行	木	火	土	金	水
五脏	肝	心	脾	肺	肾
从革之纪	太过	太过	太过	不及	平气
涸流之纪	平气	太过	太过	平气	不及

注:↑表示该阶段作用强或太过,→表示该阶段作用正常,↓表示该阶段作用弱或不足;*生长化收藏:气机变化在自然界中的表现;[△]生长壮老已:气机变化在机体中的表现

PMF 患者推荐造血干细胞移植治疗^[1, 7]。

现西医治疗 CMPD 整体疗效有限,且不良反应明显。随着细胞遗传学的发展,发现 JAK2、TET2、CALR、MPL 等驱动基因突变与 Ph 阴性 CMPD 密切关系,如 JAK2 抑制剂芦可替尼缩脾及改善骨髓纤维化疗效突出,但这类治疗方案临床证据有待进一步完善,且治疗费用偏高^[8, 9]。中医药在 Ph 阴性 CMPD 治疗过程中具有较大优势,不仅能有效缓解症状,还能改善西药的不良反应,临床采用中西医结合治疗 MPD 取得了良好疗效。

3.2 中医药治疗 CMPD 《辅行决脏腑用药法要》^[10](简称《辅行决》)作者系南北朝梁代陶弘景,原藏于敦煌千佛洞中,原卷已毁,1973 年由张大昌先生将抄录本捐赠中国中医研究院才得以重现于世。全书承袭了隋唐前众医家长,理宗《内经》,药本《神农》,方尊《汤液》,以五行互含理论为基础指导五脏病证临床用药,以体用虚实为纲,法用补泻,正如书中所言:“或有夙痼,或患时恙,一依五脏补泻法例,服药数剂,必使脏气平和,乃可进修内视之道。”《辅行决》中共有五脏大小补泻汤共 24 首,是全书的重要部分,书中方剂构方除了依据“君臣佐使”外,还通过“五行生克制化”“五行互藏”“五行五味互含”等理论予以指导组方用药,这是《辅行决》别于它书的独特之处^[11]。

3.2.1 基于《辅行决》治疗 CMPD 针对 CMPD“肝、心、脾”有余,“肺、肾”不足的病机特点,临床治则以“泻肝、心、脾”为主,“补肾”为辅,对《辅行决》中小泻心汤和小泻脾汤进行加减,

“小泻心汤”本证治疗心火亢盛引起的心中卒急痛,肋下支满,气逆攻膈被肩肿间,不可饮食,食之反笃,全方共 3 味,以龙胆草和栀子两味苦寒之物,

直泻心经实邪,降心火、清热毒,辅戎盐咸补,攻中有补,攻补兼施。麻柔教授选用方中龙胆草和栀子,取其降逆开闭、入血化瘀功效,能有效泻心中邪实、降亢奋心气,且龙胆草入肝经能有起到“泻母救子”的效果。麻柔教授并未选用《辅行决》中同名的另一“小泻心汤”,该方与《金匱要略》中“泻心汤”组成一样(剂量不同),由黄连、黄芩和大黄构成,主治“胸腹支满,心中跳动所致”。麻柔教授认为该方虽名为“小泻心汤”实为“泻心包汤”,正如文中所言“经云:‘诸邪在心者,皆心胞代受,故证如是’。”^[12]外邪入侵,心包代君主之心受邪,导致胸膈逆满、神识混乱,方用黄连清心包之火,黄芩降胸膈之热,大黄泄腹中之实,三黄合用,三焦火热得除,心包之邪可祛,与原本的“小泻心汤”功效治则全然不同,故未选用。

“小泻脾汤”主治“下利清谷,里寒外热,腹冷,脉微者”。《医学纲目》言:“脾为阴中之至阴,乃为坤元亘古不迁之土,……脾有余则腹胀满,食不化,故无阳则不能化五谷,脾盛乃大寒为胀满。”^[13]脾本性大寒,脾土太过则出现腹满痛、运化不足,全方共三味,炮附子、干姜、炙甘草以温里散寒,促进脾运化功能的恢复。小泻脾汤虽名为“泻脾”实为“峻补脾阳”之剂,主治寒邪侵袭、脾阳衰微之证,实因《辅行决》中的“补泻”是针对该脏原本之气,而非现临床功效中“补阴补阳补气补血”的“补泻”之意。方中姜附相配,既壮先天命火,又温后天脾土,走受互补,火中暖土,逐阴回阳;配合炙甘草,助阳化气,兼能缓附子峻烈之性,并持续药力。“小泻脾汤”与《伤寒论》中的“四逆汤”组成一致,仅干姜和炙甘草剂量增多,温脾散寒、益气守中作用较后者更盛,能推动脾气升清功能恢复。

3.2.2 临床随证加减 麻柔教授在小泻心汤和小泻脾汤的基础上,运用龙胆草、栀子、制附子、干姜和炙甘草等,改善“心脾”有余的状态,从而抑制造血细胞不断克隆增殖,此为 CMPD 临床常用方剂。临床可根据患者具体情况,辨证论治,配合《辅行决》中小泻肝汤、小补肾汤和大补肾汤随证加减。

在 PV 及 ET 治疗时,若患者“血瘀”较盛,可联合“小泻肝汤”。“小泻肝汤”(全方为枳实、芍药和生姜)主治肝实,具有疏肝理气、缓急止痛之效,此处的“泻肝”除了能促进肝气调达外,还能缓解肝木太过对脾金的反克,枳实和芍药为味酸之品,两者合用有扶金制木的作用。可加减厚朴以增加枳实破气消积之力。小泻肝汤和小泻脾汤两者合用,能有效调理肝脾,使得肝气疏达、脾气调畅,气机升降复常,

气行则血行。对于血瘀严重的患者可加入水蛭,以增加破血消癥的作用,气血双调,逐瘀之力更盛。此外肝木对应的造血细胞最初的“生成”阶段, CMPD 造血细胞分裂增殖异常活跃,“小泻肝汤”能抑制这种“生”功能太过的状态。

对于 PMF 以及 PV 和 ET 中因骨髓纤维化或降细胞治疗影响外周血象时,会配合“小补肾汤”(全方为地黄、竹叶、甘草和泽泻)、“大补肾汤”(全方为地黄、竹叶、甘草、泽泻、桂枝、干姜和五味子)加减,以补肾益精养血,促进造血功能恢复。熟地滋补肝肾、益精填髓;泽泻清泻肾火,并“养五脏,益气力”,同时联合白术缩脾;五味子补肾涩精,配合熟地,肾精得以有效封藏。正所谓“肾在体合骨,生髓”,当 CMPD 出现造血功能受损时,配合“补肾汤”能有效促进骨髓正常功能恢复。

3.2.3 其他治疗 CMPD 的特色 青黄散始于明代方贤德《奇效良方》^[14],书中将青黛、雄黄等分,主治“凡始觉中毒心中不快,胸膜胀闷即服此药,毒气不聚”。20 世纪 60 年代,中国中医科学院西苑医院周霭祥教授开始将青黄散运用于 CML 治疗中,取得了良好效果^[15]。麻柔教授逐步将青黄散运用于 Ph 阴性 CMPD、急性白血病和骨髓增生异常综合征等多种血液病^[16]。青黄散中青黛味咸性寒,可消毒散瘀、凉血解毒;雄黄味辛性温,可解百毒、消积聚、化瘀血,两药按 6:4 比例混合成散剂,寒热并用,具有解毒、化瘀、消积作用。由于血瘀日久会化热生毒,在治疗 CMPD 时运用青黄散,以祛瘀消肿、凉血解毒。

麻柔教授认为临床治疗 Ph 阴性 CMPD 时,应在遵循国内诊疗指南的基础上结合国内“本土”特点,如:我国 MPD 患者血栓相关并发症较国外偏少;MF 中全血细胞减少和脾肿大发生率偏高等。临床治疗过程中应注意脾脏的监测,对于脾大患者可通过泽泻汤治疗。泽泻汤出自《金匱要略》:“心下有支饮,其人苦冒眩,泽泻汤主之”,临床可在原方泽泻、白术基础上联合厚朴、白芍等药物,加强行气健脾,利水除饮功效。泽泻汤是治疗脾虚水饮内停的良方,水停心下,清阳不升,浊阴上冒,故头目晕眩^[17]。脾大是由于外周血细胞在脾脏中集聚,导致脾脏充血所致,从中医学角度看,脾大的病机为气机不利导致血行不畅成瘀、水运不利成痰,痰瘀互结蕴结于脾,这与泽泻汤的主治类似,临床将泽泻汤运用于 CMPD 的缩脾治疗中获得良好疗效。

麻柔教授在血液病临床治疗过程中注意固护胃气,每方必用四君子汤联合姜枣。脾胃为气机升降的

枢纽,所有从口入体的药物、食物都是通过脾胃才发挥功能,且人体生命活动的维持全赖于水谷精微化生的气血阴精,而水谷精微的化生离不开脾胃的运化。血液病患者素体脾胃虚弱,且长期服药易伤脾胃,如:小泻心汤中具有苦寒的龙胆草、栀子等药,青黄散中作为含砷中药,以及各种西药,均会损伤脾胃,从而影响气血生化,导致肾的先天之精失于充养、所服药物难以入血发挥作用,从而导致 CMPD 的造血功能难以恢复。正所谓“胃气一绝,百病难治”,在临床治疗中用“姜枣草”能健脾护胃,使得补而不滞、泻而不伤。此外在患者就诊时应细问饮食,如遇脾胃升降失司,出现纳少、腹胀、呕逆、舌苔厚腻等,可以半夏泻心汤调理,待脾胃功能恢复后再治疗本病。

4 讨论

麻柔教授基于运气学说对 CMPD 进行临床诊疗,将中医学理论中“五运六气”“五行生克制化”“藏象学说”等与造血干细胞增殖分化相联系,认为 CMPD 病机在于“机体气化功能的失调”,具体表现为“生、长、化”功能太过而“收、藏”不足,这与传统的“血瘀”理论不同。但究其根本,“血瘀”正是因为气血有余,和(或)未能正常运化所致。这种针对 CMPD 中造血干细胞,而非外周血的诊疗思路,体现了中医学“治病求本”的根本原则。从现代医学看, CMPD 外周血中红细胞(或血红蛋白)及血小板显著增多,正是由于骨髓中造血干细胞异常增殖所致,如此充分体现了中医学理论与现代医学相结合治疗血液病。

麻柔教授运用中医学理论认识现代疾病,将西医辨病与中医辨证相结合。西医的病理生理研究、分子遗传检测等都有助于临床疾病诊断,同时中医学的辨证论治、整体观念有助于患者疾病的治疗,完善西医治疗过程中忽视患者个体差异和模式化的缺点。在 CMPD 诊疗中将西医观念与中医辨证良好结合,在对疾病有更全面认识的基础上,采用更符合患者病情、更有利于恢复的治疗手段,从而获得了更好的治疗效果。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, et al. NCCN guidelines insights: myeloproliferative neoplasms, Version 2.2018[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15 (10): 1193-1207.
- [2] 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.
- [3] Tong JY, Sun T, Ma SH, et al. Hematopoietic stem cell heterogeneity is linked to the initiation and therapeutic response of myeloproliferative neoplasms[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28 (3): 502-513.e6.
- [4] 任雪梅.《素问·六微旨大论》“动变制化”思想浅识及临床应用[J].内蒙古中医药,2019,38(2): 95-96.
- [5] 肖志坚.真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(4): 265-268.
- [6] 肖志坚.原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(10): 833-836.
- [7] 肖志坚.原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国专家共识(2015年版)[J].中华血液学杂志,2015,36(9): 721-725.
- [8] Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14 (1): 103.
- [9] Venugopal S, Mascarenhas J. Novel therapeutics in myeloproliferative neoplasms[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13 (1): 162.
- [10] 衣之镖主编.辅行诀脏腑用药法要临证心得录[M].北京:学苑出版社,2011: 34-52.
- [11] 吴齐,段永强.《辅行诀脏腑用药法要》五脏小补泻方探析[J].中国民族民间医药,2018,27(8): 8-9.
- [12] 清·魏荔彤.金匱要略方论本义[M].北京:人民卫生出版社,1997: 87-89.
- [13] 明·楼英.医学纲目[M].北京:中国医药科技出版社,2011: 147-151.
- [14] 明·董宿.奇效良方[M].北京:中国中医药出版社,1998: 321-343.
- [15] 胡晓梅,刘锋,麻柔,等.周霭祥运用青黄散治疗白血病的经验[J].中医杂志,2011,52(14): 1187-1189.
- [16] 李柳,麻柔.麻柔教授应用含砷中药治疗血液病的临床实践[J].中国中西医结合杂志,2011,31(8): 1138-1140.
- [17] 李莎莎,钟利群,夏梦幻.泽泻汤的相关研究概况[J].现代中医临床,2017,24(4): 56-60.

(收稿:2022-06-08 在线:2022-11-17)

责任编辑:赵芳芳