

· 专家经验 ·

孙雪梅教授治疗原发性血小板增多症经验

代兴斌 曹兆平 华芳卉

摘要 目前原发性血小板增多症尚无根治方法,孙雪梅教授在中西医结合治疗该病方面具有丰富的临床经验,笔者从指导思想和治疗要点等方面对其经验进行整理、总结,认为坚持中西医结合方向,以辨证论治为基础,重视心理辅导,采用个体化治疗是其主要临床思路和方法。

关键词 中西医结合疗法;血小板增多症;临床经验

Experience of Professor SUN Xue-mei in Treatment of Primary Thrombocythemia DAI Xing-bin, CAO Zhao-ping, and HUA Fang-hui First Clinical Medical College, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029)

ABSTRACT There is no radical cure for essential thrombocythemia currently. Professor SUN Xue-mei has extensive clinical experience in treating it by combined therapy of Chinese and Western medicine. In this paper, authors tried to summarize her experience from guiding ideology and therapeutic points. Authors insisted on the direction of integrative medicine on the basis of syndrome differentiation, paying attention to psychological counseling, and applied individual treatment in clinics.

KEYWORDS combined therapy of Chinese and Western medicine; thrombocytosis; clinical experience

原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)亦称特发性血小板增多症、出血性血小板增多症,为多能干细胞克隆性疾病。其特征是血小板水平显著持续性增多而功能异常,骨髓中巨核细胞过度增殖,伴有出血及血栓形成,脾常肿大。目前该病尚无根治方法,反复出血或血栓形成的患者,预后较差,是本病主要致死的原因。孙雪梅教授从事血液病研究二十余年,采用中西医结合方法治疗 ET 取得了显著的临床疗效,积累了丰富的临床经验。笔者总结其 ET 诊疗经验,为深入研究 ET 提供一定的思路和方法。

1 指导思想 众多 ET 患者在年龄、危险分层、疾病分期、脏器功能等方面不尽相同,孙教授根据每位患者的情况进行个体化治疗,在药物的种类、用量、用法、配伍等方面显示出极大的灵活性,并取得显著的临床疗效。笔者认为,这主要立足于其清晰的指导思想。

1.1 中西医结合 西医在控制血小板水平方面有优势,中医在改善临床症状和预后方面有特长,因此中西医结合可以取长补短,相得益彰。实践表明,中西

医结合可以达到增效、减毒的目的,是目前 ET 治疗的理想模式。一方面,中西医协同增效,对于血小板水平较高、有发生血栓或出血危险的患者,西医采取血小板单采术或羟基脲、高三尖杉酯碱等降负荷治疗,同时联合活血化瘀中药,不仅可以控制血小板数量,而且能够改善血小板功能,缓解血栓和出血症状。经过积极治疗,中药尚可以使西药减量甚至停药,使疾病维持在平台期。另一方面,中医药可减轻西药不良反应,如干扰素是 ET 治疗的常规用药,但大部分患者使用干扰素后出现不同程度的不良反应,其中以流感样综合征最为常见,表现为恶寒、寒战、发热、头痛、肌肉痛、关节痛、全身无力、食欲不振等。上述表现类似于太阳伤寒证,如“太阳病,或已发热,或未发热,必恶寒,体痛,呕逆,脉阴阳俱紧者,名为伤寒”^[1]、“太阳病,头痛发热,身疼腰痛,骨节疼痛,恶风无汗而喘者,麻黄汤主之”^[1]。孙教授根据“有是证使用是方”的原则,采用麻黄汤加减能够缓解患者的相关症状,提高患者对干扰素的耐受性,为 ET 的进一步治疗提供有利条件。另外,由于烷化剂或羟基脲有诱发急性白血病的风险,坚持中药治疗而将西药减量或停药的患者发生急性白血病的几率大大降低^[2],对患者预后具有重要意义。

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:代兴斌, Tel: 025 - 86617141, E-mail: dxb20040 @

163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 01. 0108

1.2 中医早期介入和维持治疗 ET 发病隐匿,进展缓慢,绝大部分患者早期可无任何自觉症状,极易被忽视和延误。发生出血、血栓事件之后,疾病处于高危阶段,病情危重,常失去治疗的机会,预后往往较差。目前西医治疗 ET 多参照相关危险分层^[3],即:(1)低危组:年龄 <60 岁,血小板计数 $<1\,500 \times 10^9/L$,无临床症状;(2)高危组:年龄 ≥ 60 岁,血小板计数 $\geq 1\,500 \times 10^9/L$,有血栓形成或出血症状。一般认为,低危组可随访观察,高危组应该药物治疗。孙教授认为,ET 属于全身性、慢性疾患,与患者体质相关,在西医明确诊断的基础上应及早中医介入,包括单纯中医药治疗,对控制血小板水平,降低并发症的发生率,延缓疾病进展和转化,减少西药的用量及不良反应等都具有重要意义。

目前骨髓抑制剂、干扰素等常规药物在抑制巨核细胞增生、促进血小板凋亡方面具有明显优势,对高危病例的治疗有重要意义。由于羟基脲、干扰素等常规药物的不良反应,其应用具有局限性。同时,由于血小板计数的变化性及血栓或出血事件的突发性,使得上述分层治疗的可操作性不强。中医通过辨病与辨证的统一将宏观与微观相结合,根据标本兼顾的原则,急则治其标,缓则治其本,疾病早期或高危患者重在活血化瘀,疾病后期或低危患者侧重调补。将中药治疗贯穿于疾病始末,有利于稳定血小板计数,改善预后及生存。

1.3 与时俱进 随着研究的深入,ET 的分子发病机制逐渐清晰,相应的治疗措施也在不断完善。如阿那格雷,其为环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)磷酸二酯酶抑制剂,可抑制 cAMP 的磷酸二酯酶活性,增加血小板内 cAMP 水平,而抑制血小板的聚集及形态变化^[4]。该药 2004 年在欧洲作为 ET 二线治疗单一用药成功上市^[5],目前在国内尚处于临床试验阶段。又如 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)信号的发现为 ET 治疗提供了一个有利的靶点。目前已经设计出 JAK2 激酶特异阻滞剂,已用于相关临床试验^[6]。对部分常规中西医结合治疗效果差的患者,孙教授常推荐其选择安全、高效的新药,必要时加入临床试验,如符合纳入标准的患者可以参加阿那格雷的临床试验。

与时俱进尚体现在善于借鉴现代药理研究的最新成果。传统活血化瘀中药在 ET 治疗中具有重要意义,其作用机制主要在于改善血流动力学、改善血液流变学、改善微循环障碍、抗血栓、抑制炎症、抑制肿瘤等方面^[7]。孙教授根据 ET 的发病机制及现代药理研究

成果,灵活运用非传统活血化瘀中药,不仅具有明确的针对性,而且扩展了中药的应用范围。如海风藤为传统祛风湿药,研究表明,该药能够通过抑制血小板活化因子、抑制血小板聚集而发挥抗血栓作用^[8]。皂角刺为外科传统用药,现代药理研究表明,该药具有抗肿瘤^[9]、抗凝血^[10]作用。民间平喘中药通关藤具有解毒抗癌,散结止痛的功效,实验研究表明,该药具有抗白血病效应,通关藤提取物对 HL-60 细胞及 K562 细胞均有抑制作用^[11],对 Jurkat、Raji、RPM 18226 细胞具有诱导凋亡作用^[12]。青黛具有清热解毒、凉血消斑的功效,研究表明其有效成分对体外培养的人红白血病(human erythroleukemia, HEL)细胞具有显著抑制增殖作用,且可诱导细胞早期凋亡和单核系分化^[13]。ET 属于骨髓增殖性肿瘤的病种之一,巨核细胞恶性增殖为其重要的病理机制,上述药物抗肿瘤作用可能包括抑制血小板的恶性增殖^[13],抗凝血作用可以防止血栓事件的发生^[8],因此临床应用具有明显疗效。可见,诸多中药具有多方面的作用,值得进一步开发和深入研究。

2 治疗要点

2.1 辨证论治 根据临床表现,ET 属中医学“血证”、“癥瘕”、“积聚”、“脉痹”、“胸痹”、“中风”等疾病范畴。根据中医病因学说,禀赋不足、后天失养为主要病因,外感六淫、内伤七情、劳倦过度是为诱因,以脉络瘀滞为主要病机,病位在髓,病性虚实夹杂,以血瘀实证为主。孙教授将 ET 辨证分为两个基本类型。(1)瘀热内蕴型:主要表现为头颅、颈项拘束不舒,胸部憋气不适及隐隐作痛,面色紫黯,口唇爪甲青紫,或胁下积块,鼻、龈、肌衄,尿血,便血,吐血,舌质紫黯,苔黄或薄白,脉弦;治以解毒凉血、活血化瘀,方药以犀角地黄汤合血府逐瘀汤加减;瘀血明显,腹部有包块者加三棱、全蝎、水蛭、地龙;热毒甚者酌加半枝莲、白花蛇舌草、青黛、通关藤、海风藤等。(2)肾虚血瘀型:在上证临床表现基础上,气虚者兼见气短自汗、倦怠无力、面色㿔白、小便频多、遗精早泄、舌苔淡白、脉细弱;阴虚兼见腰膝痠软、口干咽燥、心烦心悸、夜寐不宁、多梦健忘、手足心热;阳虚兼见腰膝痠软,畏寒肢冷,腹冷痛,舌淡暗,脉沉细。治以补肾活血,方药以六味地黄汤合桃红四物汤加减。气虚甚者加用黄芪、太子参、山药;偏阴虚者以左归丸、二至丸加减;偏阳虚者以右归丸或金匮肾气丸加减。孙教授指出,ET 治疗的关键在于谨守病机、辨证论治,根据不同病证选用不同方药,而非固守上述方药,尤其要灵活运用古方,师古而不泥于古。

2.2 活血化瘀 如前所述,瘀血为 ET 的主要病理因素,根据《素问·阴阳应象大论》“血实宜决之”^[14]的治则,临床治疗本病多以活血化瘀为原则。《血证论》曰:“凡瘀血,急以祛瘀为要,此血在身,不能加于好血,而反阻新血的化生,故凡血证总以祛瘀为要”^[15]。但活血化瘀亦有丰富的内涵,孙教授在活血化瘀临床应用中也十分考究。(1)辨瘀血病因,标本兼顾。临床中瘀血为病理产物,究其因不外乎外邪入侵、情志所伤、饮食、劳逸以及外伤等,其形成的主要机制包括气虚、气滞、血寒、血热及出血,孙教授常通过中药配伍针对瘀血病因进行治疗。如寒凝血脉者,配伍温经通脉药;瘀热互结者,配伍清热解毒药;痰湿阻滞者,配伍化痰除湿药;因虚致瘀或久瘀体虚者,配伍补益药。(2)根据药物作用特点选药。活血化瘀药物种类繁多,其性有寒温之分,其作用有强弱之异,因此要根据患者的实际病情选择合适的药物,做到药症相合。如广郁金和片姜黄虽源于同一种植物,且均能活血散瘀止痛,但广郁金性苦寒降泄,善于治疗血热瘀滞之证,片姜黄辛温行散,长于治疗寒凝血瘀之证。又如当归能活血,更长于补血,常用于久病血虚的 ET 患者,而三棱、莪术等善于破血消积,可用于合并急性心肌梗死、脑梗死及肝脾肿大的患者。峻猛逐瘀之品易耗血伤正,常辅养血益气扶正之品,且不可久服。

2.3 心理疏导 孙教授重视心理因素在疾病发生、发展过程中的重要作用,主张“善医者先医其心,而后医其身”。患者确诊为 ET 后往往产生两种极端心态,一种是对疾病重视程度不够,一种是对疾病产生畏惧心理。孙教授常反复、多次、耐心地向患者介绍 ET 的本质、预后及注意事项,告知他们本病属于慢性疾病,需要保持良好的心态,积极配合治疗可使疾病临床呈良性过程,忽视治疗及心理压力均可导致不良预后。尚有个别患者经中西医常规治疗后效果仍不理想,孙教授则仔细帮其分析原因,尽量提高患者依从性,同时向其介绍本领域的最新研究进展,使其对安全、高效的靶向药物治疗充满期待和信心。《华佗神医秘传》云:“忧则宽之,怒则悦之,悲则和之,能通斯方,谓之良医”^[16]。

综上,孙教授在 ET 临床实践中坚持中西医结合方向,强调中医药在早期治疗和维持治疗中的重要性,以辨证论治为基础,重视心理辅导,做到个体化治疗,其学术思想值得深入继承和研究。

参 考 文 献

- [1] 姜建国主编. 伤寒论讲义[M]. 第2版. 济南: 山东大学出版社, 1996: 12, 29.
- [2] 刘松山, 张爽. 探讨中药治疗原发性血小板增多症的临床评价方法[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(18): 1762-1765.
- [3] Knutsen H, Bruserud O. A management program for primary thrombocytopenia [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 1999, 119(23): 3431-3434.
- [4] 蒋祖军. 阿那格雷简介[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(6): 383-384.
- [5] 原发性血小板增多症(ET)治疗药盐酸阿那格雷获得批准[OL]. <http://www.chemdrug.com/databases/detail/2-82.html>, 2004-11-24.
- [6] Levine RL, Heaney M. New advances in the pathogenesis and therapy of essential thrombocythemia[S]. Hematology Am Soc Hematol Program, 2008: 76-82.
- [7] 高冲, 刘璐, 胡爱菊, 等. 活血化瘀中药的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2013, 36(1): 64-68.
- [8] 王伟, 刘洋, 周清明, 等. 海风藤醇提取物对血小板活化因子诱导血小板聚集作用的初步研究[J]. 卒中与神经疾病, 2000, 7(4): 193.
- [9] Lim JC, Park JH, Budesinsky M, et al. Antimutagenic constituents from the thorns of *Gleditsia sinensis* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2005, 53(5): 561-564.
- [10] 胡慧娟, 祁公任, 洪敏. 皂角刺水煎剂的抗凝血作用[J]. 中药药理与临床, 1995, 11(1): 30-32.
- [11] 陈兵, 李翠萍, 陈军浩, 等. 通关藤提取物对白血病细胞的抑制作用及诱导凋亡研究[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(3): 233-234.
- [12] 陈兵, 李翠萍, 陈军浩, 等. 通关藤提取物体外对 Jurkat/Raji, RPMI8226 细胞的抑制作用研究[J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(3): 174-177.
- [13] 姜鹏君, 孙雪梅, 陈敏, 等. 青黛提取物对 HEL 细胞增殖、凋亡和分化的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 23(3): 190-193.
- [14] 傅景华点校. 黄帝内经素问[M]. 北京: 中国古籍出版社, 1997: 11.
- [15] 清·唐容川著. 血证论[M]. 上海: 上海人民出版社, 1977: 86.
- [16] 汉·华佗撰. 唐·孙思邈编集. 彭静山点校. 华佗神医秘传[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1982: 28.

(收稿: 2013-09-07 修回: 2014-11-05)