

慢性粒细胞白血病的中医药诊疗进展

张伟锋

天津中医药大学第一附属医院 天津 300381

摘要: 慢性粒细胞白血病是一种源于多能造血干细胞的恶性肿瘤性疾病, 虽然疾病进展较慢, 但仍有部分患者因耐药或急变等因素导致死亡, 尤其对于酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 耐药性和非典型慢性粒细胞白血病, 目前西医治疗遭遇瓶颈, 近年来, 中医药在治疗本病方面取得了一定进展。本文从病因病机、症候分型及临症治疗方面作以综述, 以期对临床诊治有所裨益。

主题词: 慢性粒细胞白血病; 中医药; 综述

中图分类号: R256

文献标识码: A

文章编号: 1009-6647 (2018) 08-191-03

基金资助: 教育部高等学校博士学科点专项科研基金 (20121210110004)

慢性粒细胞白血病 (Chronic Myelocytic Leukemia, CML) 是血液系统恶性肿瘤。病情进展通常较为缓慢, 病程较长, 外周血常见白细胞异常增多, 以中性中幼粒、嗜酸、嗜碱粒细胞增多为主, 骨髓中原始细胞比例不高, 具有特征性的 Ph 染色体和 bcr/abl 融合基因^[1]。

古代中医文献中无慢性粒细胞白血病这一病名, 但根据本病的临床表现, 如肝脾肿大、贫血、消瘦、乏力等主要特征, 可归入“症积”、“血证”、“虚劳”、“热劳”、“血癌”等范畴。国家中医药管理局重点专科协作组达成专家共识, 将其列入白血病范畴。

1 病因病机

后代医家对慢性粒细胞白血病的病因病机的认识虽有不同, 但大体相近, 发病机制不外“虚”、“毒”、“瘀”三个方面, 正气不足为本, 邪毒瘀滞为标。

杨文华认为本病病位在骨髓, 涉及肝脾肾 3 脏, 其病机虽有多端, 但基本病机是血瘀气滞, 血气有余。根据瘀血不去、新血不生的机制, 治疗的重点祛邪在先, 邪实不去, 正气不复, 邪去则气血自通, 提出清肝化瘀法, 故气滞、血瘀、肝热为病机之关键^[2]。

周霭祥认为本病的病机以“邪毒”为主, 邪毒伤髓而致瘀血, 临床表现以胸骨压痛、肝脾肿大为主, 舌质紫黯, 脉弦细, 外周血白血病升高, 骨髓增生活跃或极度活跃, “瘀血不去、新血不生”, 疾病晚期会出现贫血症状, 故周老认为本病的病机属虚实夹杂, 疾病前期以攻邪为主, 后期当以顾护正气为主, 兼以驱邪^[3]。

2 证候分型

对于慢性粒细胞性白血病的证候分型, 不同的医家从不同的角度思考辨证, 都有着自身独特之处, 另外, 由于患者所处疾病阶段及既往用药的不同, 也影响本病的辨证分型。结合慢粒的中医证候文献研究, 参照 2001 年中华中医药学会内科学血液病专业委员会制定的白血病中医证型诊断标准, 目前临床上达到共识的证候分型主要有: 热毒炽盛型、气阴两虚型、瘀血痰结型^[4]。

2.1 热毒炽盛型

常常起病急, 发病快, 症见周身骨痛, 发热, 齿龈渗血、皮肤瘀斑瘀点, 疾病晚期则见贫血、心悸胸部憋气、舌质紫暗伴瘀斑, 脉滑数或弦数等, 部分病人可能会出现肝脏和脾脏的持续增大, 并伴有肋肋胀满, 疼痛拒按等症状。

2.2 气阴两虚型

多见面色少华, 乏力、头晕, 自汗, 潮热盗汗, 手足心热, 纳呆食少, 脘腹胀满, 女性有月经不调, 舌暗淡, 舌胖伴有齿痕, 苔白, 脉沉细或弦滑等。

2.3 瘀血痰结型

起病缓, 疾病进展较慢, 症见肋肋胀满、肋下肿块, 颈部、腋下和腹股沟多发痰核凝集, 周身骨痛, 并伴有鼻衄、皮肤黏膜紫斑, 乏力心悸, 舌紫暗有瘀斑, 苔厚腻, 脉弦细或滑等。

3 临证治疗

在临床实践中, 中医对本病的治疗有着自己独特的优势, 治疗手段相当多样, 如中药自拟方、中药复方、单味中药提取物、中医辅助疗法等, 在临床疗效方面使疗效不断提高, 不断发现新药及综合治疗, 并在多项实验研究中, 也为中药治疗白血病提供了很多科学依据。

3.1 辨证论治

根据本病病机特点, 治疗以扶正祛邪为原则, 攻补兼施, 主要治法有解毒抗癌、益气养阴、活血祛瘀等。但是因为发病特点、地域等因素的差异, 诸多医家在本病的治疗中侧重点也不同, 结合自身多年临床经验, 提出了各自的治疗思想。

3.1.1 清肝化瘀法

杨文华等认为本病治疗的重点祛邪在先, 邪实不去, 正气不复, 邪去则气血自通, 提出清肝化瘀法, 自拟清肝化瘀方: 天麻 15g, 钩藤 15g, 菊花 15g, 生栀子 15g, 夏枯草 15g, 秦艽 15g, 灵仙 15g, 桃仁 15g, 红花 15g, 鸡血藤 30g, 赤芍 15g 等。治疗以清肝、化瘀、理气、活血为主, 清通之法应贯穿治疗始终, 但根据分期应有所侧重。病变初期慢性期以攻为主, 中期加速期以扶正祛邪兼顾、标本同治, 晚期急变期以扶正为主兼祛邪。无论患者病情处于哪个阶段, 在以巨脾、腹胀痛等症状为主时, 清肝化瘀应贯穿始终, 并辅以凉血消癥、软坚散结, 合并虚证时以益气扶正^[5]。

3.1.2 扶正祛邪法

裴正学教授认为本病的治疗当先辨邪正虚实。六淫外邪、痰凝血瘀为邪实; 脏腑衰弱、气血亏虚为正虚。正盛邪衰, 则疾病向好, 邪盛正衰则疾病进展。认为脏腑虚弱, 尤其是脾肾亏虚为慢性粒细胞白血病发病的根本, 故已健脾补肾为本, 自拟基本方: 太子参、沙参、人参、党参各 15g, 生地 12g, 麦冬 10g, 山萸肉 30g, 五味子 3g, 桂枝、白芍各 10g, 山药 10g, 浮小麦 30g, 甘草、生姜各 6g, 大枣 4 枚, 由于该方疗效稳定, 后将其制成裴氏生血颗粒^[6]。

3.1.3 益气养阴法

作者简介: 张伟锋, 男, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合血液病。

曹岩等以老年慢性粒细胞白血病患者为研究对象,选取 2012 年 3 月至 2015 年 7 月沈阳军区总医院 70 例患者,通过随机数表法分为治疗组和对照组各 35 例,治疗组给予地黄杜仲汤联合羟基脲治疗,对照组患者给予地黄杜仲汤治疗,比较 2 组患者治疗后的临床疗效、生存率以及不良反应发生情况。结果显示:治疗组治疗效果良好,且减少药物的降低不良反应,增加患者治疗耐的受性和延长生存期^[7]。

3.2 中成药

3.2.1 复方黄黛片

复方黄黛片由四味中药组成:雄黄、青黛、丹参、太子参,治疗慢性期的慢性粒细胞白血病,缓解率可以达到 85%,若与羟基脲联合应用则可缩短治疗疗程,其治疗机制可能与诱导白血病细胞的凋亡相关,雄黄的主要有效成分是砷剂,相关研究表明雄黄有确切的抗白血病细胞效应,而复方黄黛片的配伍组合则可将雄黄砷剂的药效明显提升,与雄黄单独用药或雄黄联合西药治疗相比,疗效明显提升,常晓慧等应用复方与化疗药物联合治疗慢性粒细胞白血病急变期患者,共观察 60 例,研究结果显示联合复方黄黛片可明显提高患者的 CR 率和有效率,生存期与伊马替尼治疗持平^[8]。

3.2.2 青黄散

青黄散载于元代危亦林的《世医得效方》,方中青黛味咸、性寒,入肝经,功效消肿散瘀、凉血解毒。其主要成分含砷玉红,雄黄辛温,可解百毒,消积聚,化腹中瘀血。周霁祥应用青黄散治疗慢性粒细胞白血病收效良好,不良反应较少,对骨髓抑制轻微,且青黛、雄黄药源广,价格低廉,性价比高;青黛应用过程中可能会有恶心、腹泻腹痛等不适,但与雄黄配合,用雄黄的辛温之性,可拮抗青黛的咸寒,从而减轻相关不良反应^[9]。

3.2.3 其他中成药

①梅花点舌丹:10 粒, Tid, 吞服。慢性粒细胞白血病慢性期各证型均可使用。②六神丸^[10]:30 粒, Tid, 口服。用于慢性粒细胞白血病稳定期各证型,脾胃虚寒者慎用。③大黄蟅虫丸^[11]:1 丸, Tid, 口服。有活血化瘀功效,对缩小脾脏有效。

3.3 中药提取物

3.3.1 蝎毒多肽

中药全蝎的有效成分蝎毒多肽(PESV)为含 50~60 氨基酸的多肽混合物,纯度 89.1%,分子量 6000~7000,大多数有 3-4 对二硫键交联而成。研究表明蝎毒多肽对肿瘤细胞的增殖具有抑制作用,且可以诱导其凋亡,本课题组研究显示蝎毒多肽不仅可以通过下调白血病干细胞膜上 P-gp、细胞质内 ALDH、PI3K 及细胞核中 MDR1、NF-κB 的表达水平,增强白血病细胞对 ADM 的敏感度^[12];还能够抑制白血病 KG1a 干细胞增殖,对 DNR 损伤的 KG1a 干细胞有诱导凋亡和分化的作用,其机制可能与上调 KG1a 干细胞的 PTEN、tie-2 基因表达有关^[13]。

3.3.2 姜黄素

姜黄素是一种酚类色素,从中药姜黄中提取,其药理作用主要为抗炎、抗肿瘤、抗氧化等。陈瑞家等通过体外实验观察姜黄素及其衍生物 C086 对白血病患者长期启动细胞的作用效应,结果显示其可通过线粒体 caspase-9/caspase-3 途径,诱导慢性粒细胞白血病细胞凋亡,同时可抑制不同分化阶段白血病细胞增殖^[14]。

3.3.3 三氧化二砷

三氧化二砷为中药砒霜的主要成分。石茵等通过分离 CML 患者骨髓细胞中 FIK1+CD34-CML 干细胞,检测 As₂O₃ 对其细胞周期、凋亡及 P53 基因表达的影响,并观察应用伊马替尼后已获得完全细胞遗传学缓解的 CML 患者,单用 As₂O₃ 注射液 6 周期后,其疗效及不良反应。结果显示:As₂O₃ 对 CML 患者的治疗有效,且毒副作用较小,为 CML 酪氨酸激酶抑制剂的停药提供了新的研究方向^[15]。

3.3.4 其他中药提取物

除上述中药提取物外,还有实验研究证实人参皂苷^[16]、高三尖杉酯碱^[17]、甲基莲心碱^[18]、左旋紫草素^[19]、半夏水提取液^[20]、右旋一叶萩碱^[21]等多种中药提取物,具有抗慢性粒细胞白血病的效果。

4 思考与展望

慢性粒细胞白血病的一线治疗仍是酪氨酸激酶抑制剂(TKI),但随着 TKI 的耐药及不良反应的出现,更多患者对应用中医药治疗 CML 寄予厚望,目前应用中医药治疗 CML 虽然取得了一定的疗效,但仍有许多的问题需要进一步研究和解决。

4.1 中药复方研究:中药复方基于中医基础理论,治疗白血病临床疗效确切,但在理法方药之间相关性、君臣佐使的关系阐述方面仍缺乏一致性,目前复方中药实验都透过血清药理的方法来进行,但复方中药成份复杂且血清药理学对中药复方血清制备理论并不统一,更需要进一步探讨。

4.2 中药单体研究:中药单体抗肿瘤研究是近年来肿瘤治疗领域的研究热点,且取得了一定的研究成果,但目前的研究除砷剂、榄香烯外,多数的抗白血病中药单体均在实验研究阶段,无法应用与临床。

4.3 目前治疗 CML 的分子靶向药物更新换代迅速并取得了不错的疗效,但对于 TKIs 耐药和 BCR/ABL 融合基因阴性的患者,西医缺乏有效的治疗手段,而中医药则体现出了对此类患者治疗的独特优势,针对多靶点、整体观的临床治疗需求,对耐药及难治 CML 的治疗越发需要中医药的参与,因此,进一步探索中医靶向治疗、抗耐药以及阻抑 CML 加速和急变的疗效和机制,十分必要。

参考文献

- [1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007.135.
- [2] 袁鹏英, 杨向东, 张蕾等. 杨文华治疗骨髓增殖性疾病经验 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(07):897-898+923.
- [3] 邓澜珊, 周霁祥. 现代中西医结合血液病学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2007.38, 164, 415, 425.
- [4] 白血病中医证型诊断标准(试行)[J]. 上海中医药杂志, 2002(12):9.
- [5] 郝征, 杨文华. 蝎毒多肽干预慢性粒细胞白血病传变机制 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12):3642-3644.
- [6] 展文国. 裴正学教授用补肾健脾扶正固本法治疗慢性粒细胞性白血病经验特色 [J]. 新中医, 2013, 45(03):206-208.
- [7] 曹岩, 王勃, 陈妹. 地黄杜仲汤联合羟基脲对老年慢性粒细胞白血病患者临床疗效及对预后的影响 [J]. 世界中医药, 2017, 12(02):281-284.
- [8] 常晓慧, 向阳, 周思维等. 复方黄黛片联合化疗治疗慢性粒细胞白血病急淋变的疗效观察 [J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(05):566-568.

2.4 针对结核病高发人群落实全面的健康体检工作

当地政府针对结核病高发人群落实全面的体检工作,由于目前青壮年群体的结核病发病率呈现出不断升高的趋势,因此需要落实新生入学体检以及中考、高考的体检工作,从而使结核病能够从源头上得到有效控制。

2.5 使社区卫生服务中心(站)疑似患者的转诊率得以有效提高

需要将社区卫生服务中心(站)督导人员的培训工作进行加强,使得自身所具备的报告意识得以提高,使得在日常工作中,在发现患者后,能够做好及时转诊和报告,使结核病的漏报率得以降低,转诊率得以提高,从而有效发挥三级传染病报告网络所具备的作用。

2.6 将结核病流动患者的管理力度进行加强,并对合理的管理机制进行建立

针对能够按时进行用药的结核病流动患者,可每月为其发放一定补贴,用于交通费和生

活支持,同时需使患者在就诊时,能够对自身的真实资料进行提交,同时开展网上直报,

3 总结

目前我国基层结核病防治工作中仍存在较多的问题,但只要基层政府能够引起足够的重视,加大对结核病防治的财政投入,探索并建立合理的患者管理模式,加强流动患者的管理力度,相信基层结核病防治工作势必能取得理想的效果。

参考文献

- [1] 祁锦辉. 结核病防治现状及其预防控制措施 [J]. 中国卫生产业, 2016, 13(17):70-72.
- [2] 成君, 何广学, 成诗明, 等. 中国结核病防治技术策略实施现状及建议 [J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(10):835-839.
- [3] 陈璐斯, 金辉, 郭海健, 等. 江苏省社区居民结核病防治健康教育效果评价 [J]. 中国公共卫生, 2013, 29(09):1292-1295.
- [4] 姜世闻, 张慧, 王黎霞. 我国结核病防治服务体系的发展与展望 [J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(09):557-559.

(上接第 192 页)

[9] 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.

[10] 刘恭喜. 六神丸治疗慢性粒细胞白血病慢性期的临床观察 [D]. 山东中医药大学, 2016.

[11] 张利华, 孙长岗, 李毓秋等. 基于慢性粒细胞白血病(CML)中血管内皮生长因子(VEGF)的高表达探讨大黄蛰虫丸对 CMLK562 细胞 VEGF 表达的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(01):44-47.

[12] 杨向东, 杨文华, 刘宝山等. 蝎毒多肽提取物对白血病细胞株 K562/A02 荷瘤鼠耐药性的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(03):181-187.

[13] 杨向东, 李红玉, 李德冠等. 蝎毒多肽对白血病细胞株 KG1a 干细胞活性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(04):1278-1281.

[14] 陈瑞家. 姜黄素及其衍生物 C086 体外抗慢性粒细胞白血病作用及其机制研究 [D]. 福建医科大学, 2013.

[15] 石茵, 向谱, 黄昊等. 三氧化二砷治疗慢性粒细胞性白血病的实验与临床研究 [J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(01):26-30.

[16] 李建厂, 孙维梅, 贾秀红等. 转染 CDX2-siRNA 并加入人参皂苷 Rh2 培养的 K562 细胞增殖抑制率、凋亡率变化 [J]. 山东医药, 2016, 56(47):81-84.

[17] 田怀平, 王芳, 陶荣等. 高三尖杉酯碱治疗慢性粒细胞性白血病的系统评价 [J]. 世界临床药物, 2015, 36(01):19-25.

[18] 何思润, 胡敏, 秦群等. 甲基莲心碱联合伊马替尼对慢性粒细胞白血病原代细胞 Akt/p-Akt 蛋白表达的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(30):37-39.

[19] 李星. 左旋紫草素对慢性粒细胞白血病的作

用研究 [D]. 延安大学, 2015.

[20] 郭萌, 陈斌. 半夏水提取液诱导人白血病 K562 细胞凋亡的初步研究 [J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(06):983-986.

[21] 张刚. 右旋一叶萩碱诱导人白血病 K562 细胞凋亡及机制 [D]. 皖南医学院, 2015.

(上接第 190 页)

存在着很多方面不利于病案管理,对其实施质量控制具有很大的必要性^[5]。本研究中抽取 326 例病案进行分析,其中存在的问题主要有填写错误、缺少患者签字、缺页、无医生查房记录、无协议书和无术前检查记录,针对这些问题对病案管理工作,找出其存在的问题,然后对

我院病案管理工作实施质量控制,通过对病案管理方法、模式以及相关人员法律知识掌握度进行进一步加强和完善,不仅有效降低了病案缺陷率,还促进了病案管理工作的规范化。因此,研究结果显示,实施质量控制后病案缺陷率(1.23%)明显小于干预前(7.67%),前后差异显著($P < 0.05$),说明质量控制在病案管理中应用效果良好,有利于减少病例缺损状况的发生。

综上所述,在病案管理工作中应用质量控制具有显著的

效果,有利于提高病案管理工作质量,减少病案管理中缺陷问题的发生,具有很大的推广并使用价值。

参考文献

- [1] 魏巍, 徐茂云, 崔晓宁. 精益管理思想在病案质量管理中的应用 [J]. 医学研究生学报, 2016, 29(9):973-975.
- [2] 王颖, 白雪娟, 马云波. 病案管理中的问题分析及质量控制 [J]. 中国病案, 2016, 17(6):8-8.
- [3] 宋琳琳, 李娜, 邢小丽, 等. 强化防范医疗纠纷意识改进病案质量管理 [J]. 现代医院, 2016, 16(4):558-561.
- [4] 李俊峰. 病案质量管理在医疗质量持续改进中的作用 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(9):193-194.
- [5] 李梅英, 谢芝海, 植耀志, 等. 质量管理环在医院病案管理中的应用 [J]. 中国基层医药, 2016, 23(11):1755-1758.