

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2014. 16. 021

从肾虚络瘀热毒论治急性再生障碍性贫血

陈 乐¹, 杨文海², 杨文元², 陈云琪^{2*}

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江省杭州市滨文路 548 号, 310053; 2. 蚌埠海天中西医结合医院)

[摘要] 急性再生障碍性贫血是血液系统难治性疾病之一, 中医药治疗本病具有多途径、多靶点作用优势。认为急性再生障碍性贫血病机关键为肾虚络瘀热毒, 治疗上应益肾健脾以治本; 活血化瘀通络配合应用清热解毒, 清补结合, 标本兼治; 本病初愈后仍须巩固疗效, 防止旧病复发。

[关键词] 急性再生障碍性贫血; 肾虚络瘀; 热毒; 中医药疗法

急性再生障碍性贫血(简称急性再障)是血液系统难治性疾病之一, 临床发病急、病情重、治疗难度大, 用一般刺激造血药及支持疗法治疗均无效。近年来开展的造血干细胞移植、强化免疫抑制治疗急性再障虽然疗效较好, 但因技术条件要求高, 医疗费用昂贵, 难以普遍开展。

本病属中医“急劳”、“髓枯”、“血证”、“虚损”等范畴, 本病的发生多因先天禀赋不足, 后天失于调养, 或体虚之人外感六淫邪毒, 或五志过极, 七情内伤, 以致精气内夺而积虚成损, 积损成劳。其中脾、肾两脏与急性再障的发病关系最为密切。肾为先天之本, 主骨生髓, 藏五脏六腑之精气, 而精能化血, 精充则血旺。若禀赋不足, 素体亏虚, 复感邪毒直伤骨髓, 导致髓亏肾虚精耗, 气血无以复生, 致血枯髓空, 四肢百骸失养, 急劳遂成。温毒伏热伤髓损阴又可导致发热、出血等症。脾为后天之本, 气血生化之源, 脾胃运化失司, 则气血生化乏源; 脾虚气陷, 脾不统血, 可出现皮肤黏膜紫癜、鼻衄、齿衄、尿血等出血症状及全身乏力虚弱的表现。总之, 本病的病机为本虚标实, 以精气亏损、阴阳失调、脾肾两虚为本; 以火热、络瘀、邪毒为标。

我们把急性再障按主症分为肾阴虚、肾阳虚两型^[1]。我们自 1992 年以来治疗的急性再障患者均属肾阴虚型, 诊断与疗效判定参照 1987 年全国再障学术会议制定的标准^[2]。典型肾阴虚型应有五心烦热, 舌红少苔, 盗汗, 口咽干燥, 脉细数等症。而急性再障患者多重度贫血, 常伴有脾虚, 可

见舌体胖、苔薄白或腻等症。我们辨证以手心热、无形寒肢冷为主要症状依据, 即取症不惟多, 中肯而足, 以突出主症为其要。

1 治病求本, 重在脾肾

急性再障病位在骨髓, 而发病关键在于肾虚。中医学认为, “肾主骨, 髓生血”, 《黄帝内经》对肾虚影响造血而致贫血亦有论述, 如《素问·脉要精微论》云“肾脉……其软而散者, 当病少血, 至令不复也”。中医学历来重视脾肾在五脏六腑中的重要作用, 如《素问·上古天真论》言“肾主水, 受五脏六腑之精而藏之”。《医宗必读》云: “一有此身, 必资谷气, 谷入于胃, 洒陈于六腑而气至, 和调于五脏而血生, 而人资之以为生者也, 故曰后天之本在脾”^[3]。脾肾气虚则五脏皆弱, 气血运行、水谷精微代谢及气机升降功能皆失其常度。故有“肾为先天之本, 生命之根; 脾为后天之本, 气血生化之源”。总之, 脾肾亏虚与急性再障的发病密切相关。因此, 临床上应贯彻从脾肾论治再障原则, 健脾益肾应是主要治疗法则。

2 活血化瘀通络, 改善造血微环境

“久病入络”, “虚久必瘀”, 脾肾、气血两亏则脉失统养, 血行不畅, 络脉痹阻, 久则瘀阻髓海; 或阴血亏耗, 虚热内生, 扰动营血, 血溢络伤, 瘀血内结均可引起髓络受损。髓络瘀阻是急性再障发病过程中又一重要病理变化。络脉是从经脉横枝别出的树枝状的细分支, 纵横交错遍布全身, 广泛分布于脏腑组织之间的网络系统。《灵枢·脉度》曰“经脉为里, 支而横者为络, 络之别处为孙。”孙络是络脉的最小终末端, 为气血津液交换

* 通讯作者: zili624@foxmail.com, 15855799049

之场所。随部位不同而名异,在肾名肾络,在心名心络,而髓络即为骨髓腔内络脉。髓络是骨髓造血微环境的重要组成部分。骨髓中造血干细胞增殖分化一方面取决于造血干细胞本身功能,又受造血微环境中营养、氧供应和物质交换的影响,而后者有赖于髓络完成。一旦髓络瘀阻必然妨碍造血微环境中的物质交换,导致造血干细胞氧和营养的供应及代谢物排泄障碍,终将影响和加重造血实质细胞损伤^[4-5]。络脉以通为用,络脉不通为百病之因。活血化瘀通络可以改善骨髓造血微环境,加速骨髓微环境的新陈代谢,促进造血干细胞增殖分化,恢复造血功能。正所谓“瘀血不去,新血不生”,因此,治疗中应重视活血通络药物的应用。此外,健脾补肾为主结合活血化瘀通络中药的良好临床疗效也为这一判断提供有力佐证。

3 清热解毒,祛邪以扶正

外感邪毒、直入骨髓是急性再障重要的致病因素。由于急性再障患者白细胞极低,非特异性免疫功能低下,往往反复发生严重感染、发热,单核巨噬细胞系统被激活并释放前炎性细胞因子如肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 等,前炎性细胞因子可进一步激活多形核和内皮细胞等效应细胞,并释放氧自由基等,导致造血微环境的损伤。再障患者骨髓病理活检显示,骨髓组织多有局灶或弥漫性血浆渗出、水肿、出血等严重的炎症反应^[6]。因为前炎症细胞因子多为造血负调控因子,故临床常见再障患者感染发热后,血象进一步下降,病情加重。清热解毒中药不仅有抗菌、抗病毒作用,还有抑制炎症介质的合成和释放,从而减轻炎症介质对组织的损伤的作用^[7]。温热邪毒入里,直伤骨髓,耗损阴精,伤营动血是急性再障的重要病理环节。早期应用清热解毒中药可减少感染机会或减轻感染程度,同时减轻炎症介质对骨髓组织的损伤,有利于骨髓造血功能的恢复。治疗过程中,虽见患者血象极度低下,虚弱乏力症状明显,也不可一味温补,以防助邪,应用清热解毒及甘寒清润药,要刻刻顾护脾胃,有胃气则生,无胃气则死。

4 关注心理因素,及时疏导

在诊治过程中,心理疏导不可忽视,七情若超过机体生理调控范围便成为致病因素,《素问·举痛论》云“余知百病生于气也,怒则气上,喜则气缓,悲则气消,恐则气下,寒则气收,灵则气泄,惊则气乱,劳则气耗,思则气结”。气为血

帅,气行则血行,气滞则血瘀。急性再障患者一般病情较重,病程长,预后差,患者多有忧虑、恐惧、烦躁等情志变化。过激的情志变化,不但会使患者病情加重,也是颅内出血的重要诱因。因此,应重视与患者交流,注意患者心理变化,及时进行心理疏导。

5 典型病例

例1:患者,男,12岁,2001年2月28日初诊。3周前因发热在扬州市某医院就医,查血象:红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)均明显减低;骨髓检查:有核细胞增生极度低下,非造血细胞占83%,巨核细胞全片未见,血小板少见,诊断为急性再障。收住院治疗,予以抗感染等治疗5天,热退后转入苏州某医院,经相关检查后仍诊断为急性再障,住院治疗3周,因经济原因于2月27日出院,血象:RBC $1.5 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(Hb) 40 g/L, WBC $1.6 \times 10^9/L$,中性粒细胞(N) 0.18, PLT $18 \times 10^9/L$ 。现症见面色苍白,皮下有散在出血点,牙龈有渗血,舌质淡、苔少,有盗汗,手心热,脉细数无力,下午有低热,饮食一般,二便正常,无其他疾病史。西医诊断:急性再障。中医诊断:肾虚血脱(肾阴虚型)。治法:补肾健脾益气血,活血化瘀通络,清热解毒。方药:玄参15g,地骨皮15g,水牛角30g,三七粉10g,每日1剂,水煎服,分3次温服。另予通玄泻火汤(麻黄6g,生石膏60g,知母9g,粳米10g,甘草9g,北柴胡15g)3剂。前10个月治疗期间有反复感染发热,每次发热未用西药,经服通玄泻火汤后,多能在一天内退热,期间血象缓慢回升,Hb 30~45 g/L, WBC $(0.9 \sim 2.6) \times 10^9/L$, PLT $(12 \sim 30) \times 10^9/L$,期间共输全血7次,计1520 ml,上方偶有随证加减。病情渐趋稳定好转,不需要再输血。至2002年6月,血象明显回升,Hb 108 g/L, WBC $3.0 \times 10^9/L$, PLT $130 \times 10^9/L$;到同年11月血象 RBC $4.2 \times 10^{12}/L$, Hb 120 g/L, WBC $4.3 \times 10^9/L$, N 0.5, PLT $125 \times 10^9/L$,网织红细胞(RC) 1.0%,病情基本痊愈,初诊方减量继续服用,以巩固疗效。2003年底停汤剂,改为丸药服用,期间多次检查血象均正常,至2006年底停药,随访至今身体健康。

例2:患者,男,31岁,2002年3月9日初诊。家人门诊代诉患者反复发热1个月余,高热3天不退,自服退热片和抗生素无效,3月4日至医

院就医,检查:体温 39.8℃,血象: Hb 93 g/L, WBC 0.3×10^9 /L, N 0.11, PLT 3×10^9 /L,骨髓穿刺未成功,门诊治疗 2 天未退热,6 日转入上海某医院治疗,体温 40.2℃,血象: Hb 50 g/L, WBC 0.4×10^9 /L, N 0.11, PLT 4×10^9 /L;骨髓象:有核细胞增生极度低下,非造血细胞占 91%,巨核细胞全片未见,血小板少见,骨髓小粒均为非造血细胞,诊断为急性再障。经系统治疗 3 天高热仍未退,轻度便血。治以清热解毒,凉血止血,活血通络,补肾健脾益气。方药 1:通玄泻火汤 3 剂,每次 1 剂,水煎,煮沸 40 min,温服每 2 小时 1 次,取微汗,忌大汗,连续服,1 日可进 2 剂。处方 2:生地黄、熟地黄各 12 g,淫羊藿 12 g,巴戟天 12 g,菟丝子 15 g,黄芪 20 g,人参 10 g,炒白术 15 g,当归 12 g,炒白芍 12 g,丹参 15 g,鸡血藤 15 g,仙鹤草 30 g,三七粉 10 g,蒲公英 30 g,连翘 20 g,白薇 12 g,青蒿 20 g,北柴胡 10 g,黄芩片 12 g,地榆 12 g,水牛角丝 30 g,5 剂,每日 1 剂;另予羚羊角粉 2 g(冲服),1 日 2 次。3 月 15 日出院,现体温 38℃,无明显出血,痔疮发炎,痛剧,饮食一般;血象: Hb 75 g/L, WBC 1.0×10^9 /L, PLT 33×10^9 /L,内服方减白薇、青蒿、北柴胡,加金荞麦 15 g,5 剂,用法同前。外用方:生大黄 15 g,野菊花 15 g,紫花地丁 25 g,黄柏 15 g,芒硝 15 g,冰片 6 g,5 剂,每天 1 剂,水煎,取汁加入芒硝、冰片后,坐浴,每次 20 min,每天 2 次。3 月 20 日,患者家人代述,肛周脓肿破溃,痛剧,发热 39℃,血象: Hb 60 g/L, WBC 3.4×10^9 /L, PLT 58×10^9 /L,处方:继续服原方 10 剂,用法同前;外用方:生大黄、野菊花、紫花地丁、黄柏、地榆、连翘等,10 剂,每天 1 剂,浓煎,药液外敷,每半小时换 1 次。3 月 29 日,患者热退,8 肛周脓肿消退,疮口收小,病情向好。效不更方,继续前法治疗。4 月 9 日,患者首次随父来诊,面色红润,肛周脓肿愈,余症尚可,血象升至 RBC 4.2×10^{12} /L, Hb 125 g/L, WBC 4.5×10^9 /L, PLT 115×10^9 /L, RC 1.1%,病情基本痊愈,嘱继续基本方,隔日 1 剂,至 2003 年 1 月,多次检查血常规均正常,汤剂改为丸剂续服至年底。随访 10 年,身体健康。

6 小结

再障病因及发病机制错综复杂,现代医学认为,其主要病理机制有造血干细胞缺损、骨髓造血微环境损伤、免疫功能紊乱等。同一再障患者可能

存在多种病理损害机制,而且发病个体差异较大。目前在治疗上尚无任何一种西药可同时针对以上三个病理环节发挥治疗作用。而中医药治疗急性再障多是利用复方,少则十几味,多则数十味,在治疗上有多途径、多靶点作用优势,可同时针对三个病理环节发挥治疗作用。我们以淫羊藿、巴戟天、菟丝子、生地黄、熟地黄、女贞子等温和之品补肾阳、滋肾阴,人参、黄芪补肾气,以达阳生阴长;人参、黄芪、白术、当归、仙鹤草等益气健脾养血;丹参、鸡血藤、三七、当归、淫羊藿等活血化瘀通络;蒲公英、连翘等清热解毒,消肿散结,随证加减治疗急性再障取得较好疗效。《本草新编》云“蒲公英可治胃火,而平诸经之火。”用药如用兵,医者不但要掌握所用中药性味归经和功能,还需要熟悉现代中药药理学研究新成果,如人参、黄芪、淫羊藿、巴戟天、补骨脂等有促进造血干细胞增殖分化功能;丹参、鸡血藤、三七、当归等药能活血通络,改善骨髓微循环;蒲公英、连翘、淫羊藿等有抗炎、抗菌及抗病毒作用。

严重出血和反复感染发热是急性再障治疗中的棘手问题,也是急性再障患者的主要死亡原因。临床上,西医多使用大量抗生素,长期应用易造成患者菌群失调或产生耐药性,而某些清热解毒中药不但有抗菌、抗病毒及抗炎作用,还有调节免疫和扶正固本作用。对于白细胞极低的患者,可常规选用二三味清热解毒中药,寒温并用,清补结合,温而不燥。对于有严重出血征兆者,应早用重用三七,可减少或减轻出血风险。

参考文献

- [1]陈云琪.以补肾活血为主治疗再生障碍性贫血 26 例疗效观察[J].安徽中医学院学报,1982(3):25-27.
- [2]张之南.血液病诊断及疗效标准[M].2 版.北京:科学出版社,1998:33-39.
- [3]李中梓.医宗必读[M].北京:人民卫生出版社,1995:8.
- [4]彭登慧,谢仁敷.环磷酰胺对小鼠骨髓微循环的影响[C]//全国中西医结合血液病座谈会论文汇编,1982:35-39.
- [5]彭登慧,谢仁敷.补药对注射环磷酰胺骨髓微循环的影响[C]//全国中西医结合血液病座谈会论文汇编,1982:7-11.
- [6]张华梅,竺晓凡,茹永新,等.再生障碍性贫血的骨髓和细胞病理[J].临床血液学杂志,2009,22(1):33-34.
- [7]沈自尹.清热解毒药物对感染性炎症作用原理的新认识[J].中国中西医结合杂志,1997,17(10):628-629.

(收稿日期:2013-10-12;修回日期:2014-04-23)

[编辑:洪涛]