

## · 专家经验 ·

## 麻柔教授应用含砷中药治疗血液病的临床实践

李 柳 麻 柔

**摘要** 麻柔教授从事中西医结合血液病临床及实验研究 40 余年,擅用中医整体观念和辨证论治治疗血液系统疑难性疾病。在应用含砷中药治疗骨髓增生异常综合征(MDS)、原发性真性红细胞增多症(CMPD-PV)、原发性血小板增多症(CMPD-ET)、部分不能分类骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病及除急性早幼粒细胞白血病以外的其他类型的急性非淋巴细胞白血病中进行了大胆创新与探索,对某些病种的治疗积累了较成熟的经验,部分虽处于探索阶段,但已初步显示出良好的效果。

**关键词** 麻柔;含砷中药;血液病治疗

**Clinical Application of Professor MA Rou's Experience in Treating Hematological Disease by Arsenic-containing Chinese Herbal Medicine** LI Liu and MA Rou Center for Blood Disease, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

**ABSTRACT** Professor MA Rou has been engaged in clinical and basic research of hematology for more than 40 years. He is excel in the treatment of refractory hematological diseases under the guidance of holism and syndrome differentiation in Chinese medicine. Application of arsenic-containing Chinese herbal medicine in treating myelodysplastic syndrome (MDS), primary polycythemia vera (CMPD-PV), primary thrombocythemia (CMPD-ET), MDS-U, myeloproliferative disease, acute non lymphocytic leukemia except for promyelocytic leukemia, Prof. MA has made great innovation and exploration. For some diseases, he has obtained much mature experiences. Although some are still in the stage of exploration, ideal clinical effects has been shown primarily.

**KEYWORDS** MA Rou; arsenic-containing Chinese herbal medicine; treatment of hematological diseases

麻柔教授在 40 余年的中医临床医疗实践中以中医学理论为指导,擅长运用中医整体观念和辨证论治治疗血液系统疑难性疾病。以治病求本为治疗总则,在临床实践中运用解毒活血、以毒攻毒、扶正祛邪、补肾健脾、调和阴阳等治法治疗血液系统疑难疾病,积累了丰富经验,创新性使用古方青黄散治疗骨髓增生异常综合征(MDS)取得了良好疗效。麻柔教授在总结前人使用含砷中药治疗疾病的经验基础上,大胆探索,基于中医辨证论治理论,扩大应用范围,在一些血液系统疾病的治疗上积累了较成熟的经验,显示出良好的应用前景。

1 创新性使用古方青黄散治疗 MDS 青黄散始载于明·方贤著《奇效良方》卷三第六十九,诸毒门附论中记载青黛雄黄散:好青黛、雄黄各等分,研细令匀,每服 2 钱新汲水调下。主治凡始觉中毒心中不快,胸膜胀闷即服此药,毒气不聚。我科从 20 世纪 60 年代

开始用青黄散治疗慢性粒细胞性白血病,取得了良好疗效,并开展了相关的实验研究<sup>[1]</sup>。从 20 世纪 90 年代麻柔教授开始使用青黄散治疗 MDS,最初用于中高危患者,后扩大到低危患者,取得了较好疗效。对药物的治疗周期、剂量的调整均摸索出一整套较成熟经验。现正致力于探索规律,如对哪些类型患者有效,其内在的作用机制如何等<sup>[2]</sup>。他认为 MDS 为本虚标实证,根本病机为素体正虚,以脾肾亏虚为主,再复感邪毒,因毒致瘀,毒瘀互结。瘀血阻滞则新血不生,瘀阻脉络则血不循经,故会加重出血和贫血等症状。针对本病正虚邪实、邪毒内踞之病机,他运用青黄散(青黛与超微粉碎雄黄比例为 6:4)解毒化瘀以祛其邪,中药汤剂补肾健脾以培其本,谨守病机,标本兼治。青黄散组方中青黛味咸性寒,入肝经,可消肿散瘀,凉血解毒;雄黄味辛温,可解百毒,消积聚,化瘀血,两药合用有解毒化瘀,消积聚作用。我科实验研究表明青黄散能明显诱导 HL-60 细胞发生凋亡,其中雄黄起主要作用,而青黛不能诱导凋亡。雄黄、青黛对 HL-60 细胞的增殖

作者单位:中国中医科学院西苑医院血液病中心(北京 100091)

通讯作者:麻 柔, Tel: 010-62835627 E-mail: xyxsys@yahoo.com.cn

均有抑制作用,其中雄黄的抑制作用明显,青黛的抑制作用较弱;而青黄散对细胞的抑制作用强于单用雄黄、青黛。青黄散血清还能诱导 K562 细胞凋亡。利用造血干细胞技术观察发现青黄散对正常造血无明显不良影响<sup>[3]</sup>。辨证使用汤药因人、因时、因地,能从整体改善患者症状,有利于青黄散发挥疗效。初步研究已发现青黄散治疗 MDS 的缓解率及有效率均高于维甲酸,可以明显改善红系造血,对 MDS 正常染色体核型和伴有染色体 +8 异常者的疗效高于伴有其他染色体异常者<sup>[4]</sup>。

2 扩大应用于慢性骨髓增殖性疾病 慢性骨髓增殖性疾病包括原发性真性红细胞增多症(CMPD-PV)、原发性血小板增多症(CMPD-ET)及部分不能分类的 MDS/骨髓增殖性疾病(MPD)等,其中以 CMPD-ET 最常见。这组疾病的共同特点是有一系或多系的血细胞异常升高,多伴不同程度肝脾肿大。《诸病源候论》谓“瘀久不消,则变成积聚癥瘕也”,据其脉症属于中医学“血证”、“癥瘕”等范畴。其证候应属于血瘀证,其主要病理变化为气血有余的实证,尤以血有余为主,所以祛瘀泻实是治疗本病的基本原则,且应贯穿于疾病治疗的始终。《素问·阴阳应象大论》云“其实者,散而泻之”。《血证论》:“故凡血证,总以祛瘀之要”。麻柔教授在承袭古代对本病病机认识的基础上,结合患者临证表现,认为因毒致瘀,毒瘀互结为其病机的关键,且以邪实为主。运用我科具有解毒散瘀功效的青黄散“泄其实”,紧紧围绕“毒瘀”这个根本病机,配合辨证使用活血化瘀及兼补脾胃的中药汤剂以顾护正气,取得了良好疗效,既改善了临床症状又调整了血象。

3 扩大应用于除急性早幼粒细胞白血病以外的其他类型的急性非淋巴细胞白血病 含砷中药(砒霜及雄黄)治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的疗效已得到国际学术界的认可,砷剂的应用使 APL 已由最凶恶的一种白血病成为完全可以治愈的白血病,且已从细胞和分子生物学的角度阐明了其作用机制。麻柔教授致力于运用青黄散治疗其他类型的急性非淋巴细胞白血病,包括急性单核及粒单细胞白血病(AML-M4/M5)、亚急性粒细胞性白血病(AML-M2b)、慢性粒单核细胞白血病、MDS 转化的急性白血病等,取得了一定的疗效<sup>[5]</sup>。麻柔教授认为从中医辨证和西医病理生理角度看,这类疾病都存在共性,为病证结合治疗提供了基础。

4 探索性地应用于病史 20 年以上的迁延不愈的慢性再生障碍性贫血 此型患者属于慢性重型再生障碍性贫血(SAA-II),是再生障碍性贫血(慢性再障或急性再障)迁延发展而至,最终导致骨髓造血功能耗

竭,除经骨髓移植治疗,既往认为中、西医药治疗均无疗效,患者仅靠输血维持,临床表现以严重的贫血为主。中医学认为再生障碍性贫血以肾虚精亏兼脾虚为根本病机,但长期以来采用单纯补益脾肾法难以奏效,麻柔教授从中医学“虚久必瘀,瘀久必虚”、“久病入络”观点出发,认为本病与其他类型的再障最大的区别在于病程长,在本虚的基础上必兼有瘀血为患,两者互为因果,形成病理上的恶性循环,认同慢性再障之瘀血是在脾肾亏损的基础上产生的,此时的瘀血作为病理产物和新的致病因素可加重出血、诱发感染,并进一步抑制骨髓造血功能,加重病情。因此针对病机治疗需顾及虚和瘀两个方面,宜在补肾健脾基础上加以化瘀治疗。前人虽有考虑瘀之因素,但治疗时恐祛瘀有加重或诱发出血之虑,多选用丹参、鸡血藤等以养血活血;以鳖甲、茜草等以滋阴消瘀,以达“旧血去,新血生”之目的,但临床表明这种治疗疗效不理想。近几年麻柔教授试探性地在此部分病例中应用含砷制剂(见典型病例),在补肾调阴阳兼健脾的基础上合用雄黄取其性温散瘀之功效,已治疗多例并取得了意想不到的疗效。与其他血液系统恶性疾病不同,其病机为“因虚致瘀”、“久病入络”,而非“因毒致瘀”,故治疗上单用性温散瘀之雄黄,其温热之药性可助阳生血,化瘀功效针对“瘀血”之病机,而不用清热解毒之青黛。初步已显现出较好的苗头,值得临床扩大病例数进一步观察总结。

5 麻柔教授应用含砷中药的经验 (1)小剂量:每日雄黄用量仅 0.10~0.15 g; (2)复方制剂:一般联合同等剂量具寒凉之性有清热解毒功效的青黛成复方制剂,寒温并用,毒瘀同消; (3)长疗程:有的患者取效后减量较长期使用,有的甚至长达几年; (4)配合辨证使用中药汤剂:采用补肾调阴阳、健脾化湿、活血化瘀等法,与砷制剂合用具有协同、增效及减毒作用,故患者表现出良好的疗效和耐受性; (5)毒副反应少:遵循中医攻毒当“衰其大半而止”理论,适时减量或停药。临床除少数患者早期出现消化道反应外,未出现心肝肾等重要脏器严重的毒性反应。

麻柔教授应用有毒中药含砷制剂治疗白血病的临床及研究过程,充分体现中医学基础理论指导下的临床探索性实践→取效后再从病机角度凝炼理论→有针对性的临床研究的发展模式,这种从实践-理论-再实践的方法,其投入小、成果大,研究结果的可重复性好,优于传统的筛选方法<sup>[6]</sup>。

麻柔教授一直致力于疑难性血液病的探索性治疗,从以上有毒含砷中药治疗疑难性血液病经验不难

看出,虽然同样是应用单验方,麻柔教授充分体现的是中医辨证论治思想,治疗紧扣病因病机,“有是证用是方”、“谨守病机”,在总结前人经验的基础上大胆求索,为中医药治疗血液系统疑难性疾病开创了新的路子。

6 典型病例 尚某,男,30岁,河北唐山人。2009年8月27日初诊。再生障碍性贫血25年余。25年前不明原因出现全血细胞减少,在当地做骨髓等检查诊断为再生障碍性贫血,用康力龙及强的松治疗无效,病情日趋加重,近2年用康力龙联合中药治疗仍无效,血小板降至 $10 \times 10^9/L$ 以下,每月需输注全血400 mL。现在症:乏力,纳差,畏寒,腰酸痛,无出血,口干,二便调,面色青黑无光泽。舌体胖边有齿痕,舌质淡暗,苔薄白,脉沉细。血常规:WBC  $3.4 \times 10^9/L$ , Hb 37 g/L, PLT  $10 \times 10^9/L$ 。中医诊断为髓劳,西医诊断为重型再生障碍性贫血(SAA-II),辨证属肾阳虚兼血瘀型,辨治以温肾健脾调阴阳,兼活血化瘀。治疗以本院制剂益肾生血片(主要由菟丝子、女贞子、枸杞子、熟地、首乌、山萸肉、旱莲草、桑椹、补骨脂、肉苁蓉等组成,每片0.5 g),每日5片,中午1次口服;西药续用康力龙每次4 mg,每日3次口服。探索性加用雄黄细末装胶囊每粒0.4 g,每次1粒,隔日1次,晚饭后口服,取其温阳散瘀作用。

中药处方:生地15 g,熟地15 g,山药10 g,山萸肉10 g,丹皮10 g,茯苓10 g,泽泻10 g,女贞子20 g,川萸藓20 g,补骨脂15 g,菟丝子15 g,制首乌20 g,黑桑椹30 g,太子参30 g,炒白术10 g,锁阳20 g,鸡血藤30 g,生姜10 g,大枣10枚。每日1剂,连续服用8个月。

复诊一:2010年4月29日,WBC  $2.33 \times 10^9/L$ , Hb 60 g/L(输血后),PLT  $10 \times 10^9/L$ ,输血量减少,稍畏寒,牙龈有时有渗血,二便调,舌质淡暗体胖,苔薄白,脉沉细。益肾生血片、康力龙及雄黄细末续用剂量等同上。中药原方加旱莲草10 g,滋阴凉血止血,每日1剂,连续服用5个月。

复诊二:2010年9月30日,WBC  $1.96 \times 10^9/L$ , Hb 44 g/L,PLT  $7 \times 10^9/L$ ,N35%,脉沉,苔薄白,自觉体力好转,牙龈出血好转,输血间隔延长。益肾生血片、康力龙、雄黄细末续用同前。中药原方加枸杞子20 g,桂枝10 g,阴阳双补;继续服用6月余,并加紫河车焙干后磨粉装胶囊,10 g/日,借血肉有情之品加强补肾生血。

复诊三:2011年3月31日,WBC  $2.17 \times 10^9/L$ , Hb 59 g/L,PLT  $7 \times 10^9/L$ ,N 31.7%。已3个月余未输

血,舌质淡暗,苔薄白,面色较前润泽,精神体力好转,乏力不显,纳食睡眠好,无出血,能正常工作生活。益肾生血片、康力龙、雄黄细末续用同上。中药原方加桂枝10 g,枸杞子20 g。

按:本例为重型障碍性贫血患者,病史已25年余,结合本例的症舌脉属肾阳虚兼血瘀型,治疗以温肾填精,调节阴阳兼健脾活血。既往单独使用雄性激素多年无效,经加用含砷中药治疗8个月输血量减少,治疗1年半基本脱离输血。近期随访患者诉精神体力好,乏力不显,纳食睡眠好,无出血,能正常工作生活,生活质量明显改善。病史长的重型再生障碍性贫血患者临床表现多以“贫血”为主,骨髓处于耗竭状态,对雄性激素及免疫抑制剂等西药治疗反应差,是目前再障治疗的难点。本例患者在中医辨治以补肾调阴阳兼健脾的基础上合用雄黄取其性温散瘀之功效针对瘀血病机,且其温热之药性可助阳生血,达到改善贫血症状,起到先“减症”然后提升Hb的目的。

#### 参 考 文 献

- [1] 周霁祥,姚宝森,郑金福.青黄散治疗慢性粒细胞白血病25例近期疗效观察[J].中国中西医结合杂志,1981,1(1):16-18.  
Zhou AX, Yao BS, Zheng JF. Short-term effect of Qing-huang Powder on 25 patients with chronic myeloid leukemia [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1981, 1(1): 16-18.
- [2] 麻柔.中西医结合治疗骨髓增生异常综合征进展[J].中国中西医结合杂志,2003,23(4):251.  
Ma R. Progress in the treatment of myelodysplastic syndrome with method of integrative medicine [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2003, 23(4): 251.
- [3] 韩惠杰,王运律.王运律治疗慢性再生障碍性贫血经验[J].辽宁中医杂志,2009,36(8):1272.  
Han HJ, Wang YL. Clinical experience of Wang Yun-lu in treating aplastic anemia [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2009, 36(8): 1272.
- [4] 王展翔,周霁祥,杨留,等.青黄散为主治疗急性非淋巴细胞白血病7例[J].白血病,1999,8(5):297-299.  
Wang ZX, Zhou AX, Yang L, et al. Qinghuang Powder-dominated treatment for acute promyelocytic leukemia: an observation of seven cases [J]. Leukemia, 1999, 8(5): 297-299.
- [5] 伏晓.由砷剂的研究看抗肿瘤中药的研究方向[J].辽宁中医杂志,2009,36(8):1001-1002.  
Fu X. Preview the research prospect of antitumor Chinese medicine via the arsenicals [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2009, 36(8): 1001-1002.

(收稿:2011-02-04 修回:2011-05-26)