老年急性髓系白血病临证思路摘要

欧田田¹ 马邦云¹ 代兴斌¹ 孙雪梅²

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029; 2. 南京中医药大学附属医院血液科, 江苏南京 210029)

摘要 老年急性髓系白血病患者群体具有较为显著的特殊性,多数患者合并各种基础疾病,发病常伴各种染色体不良预后核型以及多种耐药基因表达,造成患者的治疗效果及耐受性低下。我们首次提出节拍式化疗结合升麻鳖甲汤加减的中西医结合治疗方案,并根据子午流注疗法,强调患者状态调整、适时服药,同时把中医体质思想渗透到辨证论治体系中,从而指导合理科学用药。在多年临床实践中,该治疗方案使广大患者获益,延缓疾病进展,延长生存周期。

关键词 急性髓系白血病;升麻鳖甲汤;子午流注疗法;中医病机;分期论治;老年人;依托泊苷;投药和剂量

中图分类号 R273.373 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)01-0052-04

基金项目 国家自然科学基金;升麻鳖甲汤加减方合节拍式化疗维持治疗老年急性髓系白血病的研究(81573770)

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类起源于造血干细胞的伴有高度临床以及生物学异质性的血液系统恶性肿瘤,本病好发于60岁以上的老年人群,以骨髓、外周血以及组织中大量髓系来源的原始细胞克隆性增殖和浸润,并对机体正常造血机能造成破坏为基本特征^[1-2]。老年急性髓系白血病患者多因“伏毒”而致病,我们主张治以透发伏毒,促邪外出。在临床治疗中采用中西医结合的治疗方案,常以升麻鳖甲汤为基础结合患者的证型及分期进行加减,临床喜用攻伐解毒抗癌中药组合,再联合西医节拍式化疗,疗效可观,为进一步完善AML的中西医结合诊治提供一定的思路。

1 伏毒致病,本虚标实

在传统中医学的相关记载中并没有急性髓系白血病的概念,现代中医学领域根据AML的临床表现以及中医证候特点将其归属于“虚劳”“急劳”“热劳”“癥瘕”等范畴。我们认为AML的致病因素关键在于伏毒而发,AML的首发症状为高热、出血等一派营血内热之象,此病性当以温病论之,究其原因,为外感或内伤所致之湿、热、痰、瘀等,借素体正虚之机,深伏于内,不得透达,久而成毒,亦即“伏毒”。

我们认为AML的发病与湿毒、火毒、痰毒、瘀毒、药毒等病理因素联系紧密。所谓湿毒,其性重浊、黏滞、趋下,湿为长夏主气,与脾土相应,凡表里不和枢转不利,脾脏失调,水液代谢功能紊乱均可致病,且

一旦罹患,祛之难尽。再加外感毒邪夹杂而至,内搏于骨,是谓湿毒,其毒深伏,其性阴鸷,其病缠绵。湿毒乃阴寒之毒,具有侵袭性强、进展性快、消耗性大、病位至深、缠绵难愈等病理特性,在肿瘤发病中具有重要作用,如《灵枢·百病始生》云:“积之始生,得寒乃生。”所谓火毒,为阳热之邪,燔灼向上,易耗气伤津,破血动血,扰乱神明。若夹杂外感毒邪,是谓火毒,其毒来势汹汹,首犯上焦,耗气伤津,再传中焦,运化失司,直中下焦,劫灼肾阴。三焦病变,功能失司,髓府不宁,致先天之精匮乏,不能濡养五脏六腑。所谓痰毒,由肺、脾、肾三脏功能失调,机体水液不得运化,代谢紊乱,痰湿稽留体内,久而化生痰邪。加之外感毒邪,内伤五脏六腑,是谓痰毒。初期以实证为主,表现出痰黄而黏、身热面赤、神志狂乱、尿黄便结等一派痰热毒盛之象;后期痰毒久稽,侵入髓府,耗伤先天之精,变生髓海痰毒的病证。所谓瘀毒,“万病皆生于瘀”,“癌瘤者,非阴阳正气所结,乃五脏瘀血浊气痰滞而成”,可见瘀毒是疾病发展中的关键病理因素。瘀毒的产生多与情志因素有关,与饮食、房事等密不可分,瘀毒日久内犯髓府,其毒深重,在肿瘤进展中有重要作用。此外,在进行西医化疗方案治疗时,药毒之邪亦为伏毒之邪之一,它影响着疾病的治疗进展和患者的预后。化疗药物的毒副作用可看作是药毒之邪,不同的化疗方案会化生不同的病证,如影响脾胃运化而致恶心呕吐、腹痛腹泻、纳呆等,或耗伤肝肾阴精而致腰膝酸软、手

足周围神经病变等,或暗耗心血而致心悸不寐、烦躁不安、神明不稳、面色萎黄等表现。此外,我们认为AML的发病与患者机体正气亏虚有关,《内经》云“正气存内,邪不可干”,“邪之所凑,其气必虚”,老年患者素体正气不足,无以御邪于外,受外感之邪毒,侵入腠理,渐至骨髓而发本病,随后正气益虚,病势沉重缠绵。据本病的一般证候特点及病因病机归纳,病理特点总属本虚而标实,其中本虚指人体正气不足,气阴亏虚,不足以御邪于外,而标实则指外感六淫或内伤七情所致的痰湿瘀热毒,本虚与标实,相因相使,贯穿AML发病的全过程^[3-4]。湿毒、火毒、痰毒、瘀毒、药毒等毒邪久稽体内,深伏不出,趁正气亏虚,由内向外透发,变生各种耗气伤津动血的病症,大多预后不佳,需采用多种联合治疗方案才能达到一定的临床疗效。

2 联合化疗,分期辨治

我们在多年的临床实践中发现,老年AML患者因“伏毒”而致病,发病证候也常与阴阳毒证相合,根据中医“异病同治”的理论指导,将升麻鳖甲汤合节拍式化疗用于老年患者AML的治疗之中。我们一贯主张中西医结合治疗血液肿瘤,一方面以西医辨病为先,明确疾病的现代生物学遗传学特征以便分期,首次提出AML的节拍式化疗方案;另一方面以中医辨证为辅,依据疾病的标本缓急以及兼夹湿、火、痰、瘀、药毒之异,以升麻鳖甲汤为主方加减用药。

升麻鳖甲汤是源于《金匮要略》的经典方剂,组方为“升麻二两,当归一两,蜀椒一两(炒去汗),甘草二两,鳖甲手指大一片(炙),雄黄半两(研)”。其本为治疗阴阳毒证的主方,诸多现代研究发现,该方剂对于阴阳毒证的各系统疾病都有良好的治疗效果^[5-7]。在前期研究中我们发现,升麻鳖甲汤加减方联合化疗治疗老年AML具有增效减毒的作用,对缓解临床症状、减轻输血依赖、改善体力状态等方面具有明显优势^[8]。此外,代兴斌等^[9]立足于“伏毒”理论系统阐述了升麻鳖甲汤治疗急性白血病(AL)的可行性。在多年临床实践中,我们首次将节拍式化疗运用到AML治疗中。作为一种新的治疗策略,节拍式化疗在抗肿瘤方面已受到医学界广泛关注^[10-11]。区别于传统化疗方案,节拍式化疗采用最大耐受剂量(MTD)的1/3~1/10,高频率,持续性地给予某些常规化疗药物,持续抑制肿瘤内皮细胞的增殖,使其损伤无法修复,避免血管生成再次反弹,从而抑制肿瘤生长,降低治疗的相关毒性^[12]。

对于老年AML,我们制定的节拍式化疗方案是:依托泊苷50 mg,2次/周。这种持续低剂量维持化疗方案可以降低化疗的副反应,将疾病维持在平台期不至于快速进展。

2.1 化疗前期以攻伐解毒为主 此期的患者多为初发未治或前次化疗骨髓抑制已恢复拟接受再次化疗的群体。此期患者正气未伤,邪实正盛,伏毒由外邪引动而发,伤及五脏六腑,故亦见外证实表之证,表现为高热、口鼻及皮肤黏膜出血、肝脾及淋巴结肿大,伴或不伴乏力头晕。我们主张此期患者的治疗应以攻邪为主,力求祛邪攻毒,为后续化疗期的治疗创造有利条件,选方以升麻鳖甲汤为基础,精选性寒有毒之品,攻伐抗癌,抗击毒邪。其中以有毒生药和虫类药为主,取其以毒攻毒之义,重在减轻早期肿瘤负荷,为后期化疗提供基础,如通关藤、青黛、土鳖虫、蜈蚣等。通关藤配合青黛是我们临床上的常用经验药组。通关藤性苦寒,可祛痰、清热解毒;青黛性咸寒,可清热解毒、凉血消斑。王蕾等^[13]研究发现,青黛中含有的2,3-吡啶醌具有抗癌细胞增殖的作用,发现2,3-吡啶醌毒性较低,抑瘤作用呈现量效关系。通关藤可通过干扰DNA合成,诱导细胞凋亡,改变跨膜电位,调控基因表达,抑制肿瘤细胞的增殖,常常用于血液系统恶性肿瘤的治疗^[14]。两药相合,清解癌毒之力更甚,二者用量控制在15~30 g。虫类药乃血肉有情之品,在肿瘤治疗方面,善取其攻窜善行之性,精选土鳖虫+蜈蚣药组,在肿瘤负荷较大的前期阶段,加强攻伐解毒的药力。蜈蚣具有息风镇痉、通络止痛、攻毒散结之功效,其力猛性燥,善走窜通达,因本品有毒,亦以毒攻毒。《金匮要略》中记载:土鳖虫性寒、咸、微毒,具有散血瘀、接骨续筋、消肿止痛等作用。两药相合,散血攻毒之力突出。用量宜控制在10 g。

2.2 化疗期以解毒扶正为主 此期患者接受化学治疗,旨在杀伤肿瘤细胞,尽可能清除恶性增殖的白血病细胞。但值得注意的是,攻伐太过,也易伤正,阴气衰减,临床多见血细胞减少、脏器功能损伤、骨髓抑制等不良反应。此期的总体特点可概括为:正虚益甚,气阴渐伤;邪毒受制,然未全清。《素问·阴阳应象大论》云“年四十,而阴气自半也,起居衰矣”,《素问·上古天真论》亦载“年半百而动作皆衰”,老年患者正虚更著,经化疗后更易气阴亏竭,出现以上所述不良反应。因此,在治疗上重视解毒扶正、养血活血,精选藤类药,如雷公藤、大血藤药组。雷公藤性辛苦,可祛风除湿、舒筋活血、

解毒。有研究证实,雷公藤甲素可增加肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体,干预人急性髓系白血病 OCI-AML3,激活P53,增加其下游DR5的表达,特异性杀灭肿瘤细胞,减轻常规抗肿瘤药物的毒副作用^[15]。大血藤性苦平,可清热解毒、活血止痛,《本草图经》云其“攻血,治血块”。两味通络活血之药相伍,既解毒又补益,实在妙哉。二者用量控制在10~30 g之间。此期,患者处于正邪交锋时期,邪气盛实,正气尚存。根据病种,患者接受不同的化疗方案,化疗药物的毒副作用作为药毒之邪,可进一步损伤机体正气,尤其是损伤脾胃后天之本。因此我们主张此期应运用大剂量健运脾胃的中药,如酌情加入黄芪60 g、炒白术60 g、太子参40 g、白扁豆30 g等。

2.3 化疗后期或间歇期以扶正补虚为主 患者经化疗后精气大为耗伤,骨髓抑制甚为明显,易见全血细胞显著降低,并伴有免疫功能低下,部分患者在此期可并发严重的感染、出血,病情较重者可危及生命。从药物性味而言,化疗药物多为温燥之品,易伤阴分,老年患者经化疗后精气损伤更甚,故我们认为患者此期的治疗应加强扶正固本兼顾清除余邪,但需慎防补益太过造成闭门留寇。临证之时常将升麻鳖甲汤去雄黄、蜀椒,倍用当归,精选养血调血、大补精血类中药,如龟甲胶、鹿角胶和黄精、紫河车药组,再加入一味青蒿透虚热余邪外出。胶剂药的选用是治疗又一大特色。胶剂中药大多具有补血养阴、滋阴潜阳、补益脏腑亏虚等作用。鹿角胶性甘温,可温补肝肾、益精养血;龟甲胶性平而甘,可滋阴潜阳、益肾健骨。有研究发现,鹿角胶能够明显提高血细胞水平,并且使凝血酶原时间及活化凝血活酶时间明显提升。该结果说明,鹿角胶对化学物质导致的血虚小鼠具有活血的作用^[16]。鹿角胶与龟甲胶二者相配,滋阴养血之力更甚,大补先天之本。黄精性甘平,可补气养阴,健脾,润肺,益肾;紫河车可温肾补精,益气养血,乃阴阳双补之药,有返本还原之功。有研究发现,重用紫河车对肿瘤患者有很好的营养作用,能尽快增强机体免疫力,有效地防止病毒感染,减少并发症,使放疗、化疗不间断,缩短疗程^[17]。江劲波等^[18]用紫河车复方“再生复血汤”治疗血液系统疾病,观察患者骨髓增生活跃程度、骨髓细胞分类及外周血象变化等,结果治疗组综合疗效总有效率为77.5%。黄精与紫河车二者相伍使用,脏腑气血阴阳皆可受益。以上四药用量皆控制在20~50 g之间。

3 子午流注,适时调护

3.1 适时服药,增强疗效 我们一贯主张适时调养,顺应四时,包括顺应脏腑功能节律变化,顺应脏腑阴阳气血的消长平衡,顺应各脏腑协调协同运作的整体性。辰时(7时至9时)至巳时(9时至11时)是一天中阳气渐长的时候,机体经过亥时至丑时精血的推陈出新,到辰时、巳时,脾胃两脏经气最旺,腐熟运化吸收的协同作用最强。我们建议在辰时和巳时的交界点(9时)左右于饭后第1次服药,药效随着机体阳气的生发达到最佳效果,药物借助机体阳气的布散循环周身,直达病所,直捣病邪,从而鼓舞正气,以抗击邪气。未时(13时至15时)至申时(15时至17时)是小肠和膀胱两腑经气最旺的时候,此时小肠吸收营养,膀胱泻掉小肠下注的水液及周身的“火气”。因此建议在未时和申时的交界点(15时)左右于饭后第2次服药,此时小肠和膀胱协调作用,小肠泌别清浊,促进药物的吸收,将机体浊气及药毒余邪下输膀胱,糟粕传送大肠,精华上输于脾以养后天,贮藏于肾以滋先天。小肠在未时对人体一天的营养进行调整,膀胱排泄一天的水液浊气。

3.2 调整状态,阴平阳秘 患者的精神心理状态是治疗过程中的关键影响因素。我们一贯主张适时调整患者状态,达到阴平阳秘的理想效果。戌时至子时是一天中阳气渐衰,阴气渐盛的时间段。此时脏腑精气开始贮藏,百脉将休养生息以备第二日的生命活动。戌时(19时至21时),心包经最旺,清理心脏周围病邪,安定神志,以利于进入睡眠;亥时(21时至23时),三焦经最旺,人体开始进入睡眠阶段;子时(23时至1时),胆经最旺,子时前入眠,方能完成代谢。“胆有多清,脑有多清”,可以看出,子时之前入睡,能保证第二日头脑清醒。临床上夜间失眠患者第二日多表现为日间思睡,全身困倦,头晕头痛,精力减退,情绪难以控制等。因此,注重调整患者精神状态,调整患者睡眠作息,让患者达到阴平阳秘的最佳治疗状态,一方面使机体气血阴阳和调,以备对抗邪气,另一方面让患者有耐心、有信心、有决心与病魔作持久战。

4 结语

体质现象是人类生命活动的一种重要表现形式,是指人体生命过程中,在先天禀赋和后天获得的基础上所形成的形态结构、生理功能和心理状态方面综合的、相对稳定的固有特质。它是人类在生长、发育过程中所形成的与自然、社会环境相适应的人体个性特征。中医体质学以生命个体的人为

研究出发点,旨在研究不同体质构成特点、演变规律、影响因素、分类标准,从而应用于指导疾病的预防、诊治、康复与养生^[19-20]。AML从染色体核型分析、分子生物学检测突变到细胞遗传学,最后治疗方案的制定以及预后分层的整体评估,从始至终影响着患者的治疗效果。一定程度上,这种西医学的突变性质属于中医学角度的“特禀体质”。此外,我们在长期临床实践中,总结出AML的发生和发展以“湿热体质”和“痰湿体质”最为多见,故在一定程度上可以指导临床用药。最后,肿瘤患者常常会经历各种各样的慢性情绪压力,包括抑郁、焦虑、恐惧等,从中医角度来讲,情志因素在疾病的发生发展过程中扮演着重要角色。这些情绪压力是肿瘤进展的危险因素,可以促进肿瘤的生长及肿瘤进展相关侵袭性基因表达,抑制免疫系统,增强肿瘤自我更新能力和重建能力^[21-22]。积极的情绪能够提高身体对癌症的免疫反应,有助于肿瘤的治疗。如果患者出现情绪问题,首先是医生和家属加强沟通,疏导放松;其次是选药方面,中药可酌情选用疏肝健脾理气药组,如绿萼梅、合欢皮、白芍、枳壳、香附、郁金,或者选用茶饮方,如金银花茶、菊花茶、柠檬草茶、玫瑰花茶。

参考文献

[1] LIM S H, DUBIELECKA P M, RAGHUNATHAN V M. Molecular targeting in acute myeloid leukemia[J]. J Transl Med, 2017, 15 (1): 183.

[2] SAYGIN C, CARRAWAY H E. Emerging therapies for acute myeloid leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10 (1): 93.

[3] 杨红蓉, 李国章. 治疗急性白血病经验[J]. 中医杂志, 2003, 44 (8): 580.

[4] 夏小军, 段赞. 中医药治疗急性白血病的思路与方法[J]. 西部中医药, 2016, 29 (4): 41.

[5] 于晓雯, 王学斌, 王中琳. 升麻鳖甲汤新用3则治验分析[J]. 四川中医, 2015, 33 (8): 85.

[6] 詹继红, 郭银雪, 谢恂, 等. 傅汝林治疗真性红细胞增多症经验[J]. 中医杂志, 2015, 56 (8): 645.

[7] 叶锡鲁, 王琛琛, 齐文升. 经方治疗肿瘤危重症辨析[J]. 北京中医药, 2014, 33 (8): 636.

[8] 代兴斌, 孙雪梅, 姜鹏君, 等. 升麻鳖甲汤加减方联合CAG方案治疗阴虚毒瘀型老年急性髓系白血病的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36 (2): 149.

[9] 代兴斌, 孙雪梅. 基于“伏毒”理论探讨应用升麻鳖甲汤治疗急性白血病[J]. 江苏中医药, 2015, 47 (2): 7.

[10] MOSERLE L, CASANOVAS O. Anti-angiogenesis and

metastasis: a tumour and stromal cell alliance[J]. J Intern Med, 2013, 273 (2): 128.

[11] PLATE K H, SCHOLZ A, DUMONT D J. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited[J]. Acta Neuropathol, 2012, 124 (6): 763.

[12] SHAKED Y, EMMENEGGER U, MAN S, et al. Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity[J]. Blood, 2005, 106 (9): 3058.

[13] 王蕾, 曹静, 鞠传霞, 等. 2,3-二喹啉酮抗肿瘤作用研究[J]. 中国药理学通报, 2007, 23 (8): 1052.

[14] 陈敏, 李媛媛, 李先荣. 通关藤抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (16): 334.

[15] 王江锋, 陈洁, 黎乐群. 雷公藤甲素抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 医学与哲学(B), 2018, 39 (11): 68.

[16] 李晶, 李娜, 律广富, 等. 鹿角胶对环磷酰胺所致血虚模型小鼠的影响[J]. 吉林中医药, 2014, 34 (10): 973.

[17] 黄加兴, 谢美莺. 紫河车在肿瘤临床的应用[J]. 福建医药杂志, 2001, 23 (2): 116.

[18] 江劲波, 袁通春, 赵复锦, 等. 再生复血汤治疗慢性再生障碍性贫血80例临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28 (3): 51.

[19] 段练, 廖江铨, 胡俊媛, 等. 中医体质学说、辨证论治与基因组学的思考[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13 (3): 302.

[20] 金梦洁, 谷鑫. 中医体质与“病、证”关系的研究进展[J]. 中医教育, 2018, 37 (3): 29.

[21] CUI B, LUO Y Y, TIAN P F, et al. Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells[J]. J Clin Invest, 2019, 129 (3): 1030.

[22] ANTONI M H, LUTGENDORF S K, COLE S W, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms[J]. Nature Reviews Cancer, 2006, 6 (3): 240.

第一作者: 欧田田(1992—), 男, 硕士研究生, 从事血液系统疾病的临床研究。

通讯作者: 孙雪梅, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师。13913911666@qq.com

修回日期: 2019-06-11

编辑: 傅如海