

分期辨治原发性免疫性血小板减少症临证摘要

杨阳¹ 施美¹ 郭子敬² 肖汇颖² 王永敏² 乔彤彤² 胡冬菊²

(1. 河北中医学院研究生学院, 河北石家庄 050091; 2. 河北中医学院附属医院, 河北石家庄 050011)

摘要 原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者因年龄不同、病程长短不一,故病情也分轻重缓急,在治疗上需分期辨治,方可获得更好的疗效。急性期风热实证宜疏风清热、凉血止血,阴火虚证则需滋阴降火、宁络止血。慢性期久病伤正,宜根据相应的证型分别采用补肺益气、调和营卫,健脾养心、补气摄血,清疏肝郁、气血同调,温补脾肾、填精益髓等法。同时,在辨证论治的基础上也应不忘血液病专科特点,治疗用药巧用甘寒、咸寒之品,酌加风药散火止血,于疾病后期善用温补药物替代激素及促血小板生成药物,可增效防复发。附验案1则以佐证。

关键词 原发性免疫性血小板减少症;急性期;慢性期;甘寒;咸寒;风药;中医药疗法

基金项目 河北省中医药管理局中医药类科技计划项目(2018045)

原发性免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种常见的自身免疫性出血性疾病,以外周血小板减少、骨髓巨核细胞数正常或增多并伴有成熟障碍为主要表现^[1]。现代医学一线治疗以使用糖皮质激素、人免疫球蛋白等为主,二线治疗推荐促血小板生成药物(如重组人血小板生成素、艾曲泊帕)、抗CD20单克隆抗体(利妥昔单抗)等^[2],但因价格昂贵、不良反应明显、停药后复发率高以及易产生耐药性等,患者常不能坚持治疗,迁延发展为慢性、难治性ITP,严重增加了患者的精神及经济负担。根据ITP的临床症状表现,可将其归于中医学“血证”“紫癜”“葡萄疫”等范畴^[3],中医药以其整体观念、辨证论治的特点,在解决刻下症状及稳定长期疗效方面有独特的优势,可增效减毒,减少复发。多年来我们采取分期辨治的方案治疗ITP患者,临床取效满意,现将治疗经验介绍如下。

1 分期辨证,明晰病机

1.1 急性期——风热伤络,当分虚实 ITP急性期新病突起,主要病因为风、热、火,多见于上呼吸道感染及各种炎症之后,可见患者血小板计数(PLT)在数天之内的迅速下降,甚至严重低于安全范围,皮肤出血点遍布周身。此期ITP常由外感诱发,发病急骤,变化快,病位游移不定,均符合风热邪气致病的特点。风热相搏而灼伤脉络,血热内行而血流加速,溢出脉外发为紫癜。火常自内生^[4],风热之邪引动内伏之火,煎灼阴液精血,致阴虚火旺之

证。血小板是血细胞的组成部分,本属阴血,随着血小板减少则阴血更亏,虚火更盛,迫血妄行,引起各种出血症状。

1.2 慢性期——久病伤正,当辨脏腑 ITP慢性期久病伤正、损及脏腑是疾病反复的关键。ITP儿童患者因形气未充,肺脏娇嫩,脾气亏虚,故病邪侵袭机体无力抵抗,致使肺脾气虚;女性患者久病失调,思虑过度,加之长期慢性失血,气血亏耗,致使心脾两虚;青壮年患者因嗜食烟酒辛辣、加班熬夜、情志过极等因素,肝郁化火,煎灼阴液,或肝气升发不畅,气机阻滞,致使肝脾肾亏虚;老年患者脾肾已亏、气血乏源而脾阳不振,命门火衰而肾阳不温,致使脾肾阳虚。加之患病日久,长期服用激素类、免疫抑制剂等西药以及病情的迁延反复,此期患者也会表现为诸脏功能减弱。

2 分期论治,选方用药

2.1 急性期——治标止血

2.1.1 疏风清热,凉血止血 ITP急性期常见于儿童及青壮年,就诊时往往血小板已重度降低,表现为皮肤出血点遍及周身,色紫鲜红,伴鼻衄、齿衄、月经量多等,部分患者兼有发热、口渴、大便干燥,舌脉可见舌质红、苔黄或黄腻、脉浮数或滑数。治以疏风清热、凉血止血。方选银翘散合茜根散加减,药物组成:金银花15g、连翘15g、荆芥炭10g、防风10g、茜草15g、紫草10g、大青叶10g、牡丹皮15g、栀子10g。出血明显者加三粉散(水牛角粉10~30g、羚

羊角粉0.3~0.6 g、三七粉2~4 g)冲服。《黄帝内经》^[5]曰：“风淫于内，治以辛凉，佐以苦，以甘缓之，以辛散之；热淫于内，治以咸寒，佐以甘苦，以酸收之，以苦发之。”方中金银花甘寒，连翘苦微寒，二药合用可清热解毒、透散表邪；防风辛温发散，祛风解表；血遇黑则止，荆芥炭止血；茜草、紫草、大青叶善走血分，既能凉血止血，又可活血行血；牡丹皮、栀子泻火解毒、调畅气血。“三粉”功专止血，水牛角粉咸寒直入血分，凉血止血治热毒风；羚羊角粉咸苦走肝经，止血清大热；三七粉味甘性温，活血止血促凝血^[6]。

2.1.2 滋阴降火，宁络止血 现代医学认为，ITP的发病为一种异常免疫反应^[7]，我们发现其与中医学“火热”致病相近，多因嗜食辛辣、熬夜、焦虑等导致免疫功能紊乱，尤其是体质偏瘦的青壮年好发，常表现为皮肤紫癜时发时止，兼有低热、盗汗、心烦不宁、月经过多，舌脉多表现为舌红少津、脉弦细数。治以滋阴降火、宁络止血。方选青蒿鳖甲汤合大补阴丸加减，药物组成：青蒿6 g、鳖甲15 g、知母6 g、黄柏6 g、茜草15 g、紫草15 g、生地黄12 g、牡丹皮15 g、栀子10 g、女贞子10 g、墨旱莲15 g、玄参12 g、麦冬10 g、煅牡蛎30 g、仙鹤草30 g、三七粉2 g。《温病条辨》^[8]曰：“邪气深伏阴分，混于气血之中，不能纯用养阴，又非壮火，更不得任用苦燥。”鳖甲咸寒直入阴分，走肝益肾以通络，入络搜邪，滋阴效果显著，青蒿苦寒，芳香辛散，清热透邪，二药合用先入后出，使阴分伏邪外达；知母味甘入肺经，生津润燥，黄柏味苦沉降，泻火解毒，二药相合清热除邪兼可滋阴；生地黄、牡丹皮、栀子、女贞子、墨旱莲等滋阴养血、凉血止血，可泻血中伏火；玄参、麦冬、煅牡蛎咸寒引药入肾经，益气养阴，缓气伤之燥性；三七粉、仙鹤草、茜草、紫草止血不留瘀，活血不伤正。

2.2 慢性期——固本培元

2.2.1 补肺益气，调和营卫 我们临证时观察到，感冒是诱使ITP复发的最主要原因之一，以儿童多见。若患儿面色苍白，体虚自汗，感冒反复发作，纳食不香，大便溏薄，舌淡、苔薄，脉细弱，多属肺脾气虚之证。治以补肺益气、调和营卫。方用桂枝汤合四君子汤加减，药物组成：党参9 g、黄芪15 g、白术9 g、茯苓9 g、山药15 g、灵芝10 g、桂枝9 g、白芍10 g、生姜9 g、大枣10 g、炙甘草6 g。桂枝辛甘化阳，助气通血脉；白芍酸甘化阴，敛阴养营血；生姜辛散，佐桂枝守外兼和胃；大枣甘缓，助白芍济内兼补中；炙甘草甘平，温而实卫，滋而和营，调和诸药；党参、黄芪、白术、茯苓、山药健脾益气，恢复

中焦生机，培土生金；灵芝甘平，补气安神，提高免疫。中医学虽历来认为“桂枝动血”^[9]，但我们结合长期临床经验，认为只要PLT不低于 $20 \times 10^9/L$ ，且配伍得当，即可应用。经过一段时间的治疗，此类患者再遇外感时血小板不降而升，则ITP痊愈在望。

2.2.2 健脾养心，补气摄血 女性因其生理特点本有月经失血，又因家庭、社会的双重压力，暗伤心脾，易使疾病反复发作，常表现为紫癜色淡不消、面色萎黄、心悸失眠、体倦食少，舌脉可见舌淡、苔薄白、脉弦细或细弱。治以健脾养心、补气摄血。方用归脾丸合甘麦大枣汤加减，药物组成：党参10 g、黄芪15 g、白术9 g、当归9 g、熟地黄9 g、龙眼肉9 g、炒酸枣仁9 g、远志6 g、柴胡9 g、木香3 g、仙鹤草15 g、浮小麦15 g、大枣10 g、生甘草3 g。方中党参、白术、黄芪甘温补脾益气，气旺则血生血固；炒酸枣仁、远志宁心安神，血宁则自循常道；当归、熟地黄、龙眼肉甘温养心滋肝血；柴胡、木香解郁调中疏肝气；大枣、生甘草益气和缓、润燥缓急。

2.2.3 清疏肝郁，气血同调 ITP可归属于中医学“血证”范畴，气血互根互依，血的正常生理活动有赖于气的功能正常，气血和谐有赖于五脏的正常活动。五脏之中，肝既能藏血调血，又能疏泄无形之气，肝以血为体，以气为用，体阴而用阳。我们临证时发现对于复发、难治的ITP，以清、疏、柔法从肝论治，是一种非常有效的治疗思路。(1)疏肝法：这类患者紫癜反复发作，每次发作大多与感冒有关，症见面色少华、精神差，舌淡红、苔薄，脉浮弦数有力。后虽感冒已愈，但脉仍有浮弦数之象，说明邪气未去，风邪纠缠于少阳经，郁而化热，迫血妄行。方用小柴胡汤加减，药物组成：柴胡15 g、黄芩9 g、清半夏9 g、党参10 g、炒苦杏仁9 g、前胡9 g、荆芥炭15 g、防风10 g、麻黄6 g、陈皮10 g、厚朴10 g、仙鹤草20 g、炙甘草9 g、生姜6 g、大枣9 g。疏肝之法重在和解少阳。柴胡苦平，入肝胆经，可疏泄气机之郁滞，透泄少阳半表之邪，其气升散；黄芩苦寒主入肺经，善泻火解毒，其味降泄。二药是和解少阳的基本药对，可恢复肝升肺降之性，使上焦得通，津液得下，胃气得和。(2)柔肝法：此类患者以女性多见，劳累后易发，症见紫癜缠绵、情绪不稳、月经量多、肋肋隐痛、脉细弦。方用四物汤合逍遥散加减，药物组成：白芍30 g、当归30 g、熟地黄25 g、柴胡10 g、茯苓30 g、炒酸枣仁30 g、白术30 g、炙甘草15 g。柔肝之法重在养血敛肝阴。白芍养血敛阴、柔肝缓急，主治肝阴不足、血虚肝旺时用量宜大，若患者平素易腹泻，大便偏稀，

则酌情减少白芍用量;炒酸枣仁,取其酸味可入肝,敛阴养血;当归、熟地黄等滋阴药可增养血之性,配柴胡等疏肝之品可增解郁柔肝之功。(3)清肝法:此类患者紫癜发作情况与情绪剧烈变化相关,多伴口苦咽干、胁痛胀满,脉弦数或滑数。方用化肝煎加减,药物组成:青皮6g、陈皮6g、牡丹皮15g、白芍15g、栀子9g、龙胆草10g、夏枯草10g、浙贝母9g、泽泻9g。清肝之法重在平逆散郁火。牡丹皮和血凉血生血,善行血滞,滞去而郁热自解,用量宜大,15~30g;栀子善宣郁火除烦热,合牡丹皮降火下行,使热从小便而去,给邪以出路;白芍养血和营、柔肝平肝,可缓牡丹皮苦寒直折之性,二药合用清血热、泻肝火,以防郁热伤肝;栀子、牡丹皮、白芍三药相配,气血同治,清肝泻热凉血之力尤强,以防火动伤血;青皮、陈皮二药相配,可调理肝脾气机,防肝木乘脾。

2.2.4 温补脾肾,填精益髓 慢性ITP患者往往在早期治疗过程中应用了大量凉血止血药物,苦寒伤阳,加之年老脾肾已亏,元阳不足,故常见披覆数衣仍觉寒冷,兼有四肢不温、小便清长、喜热饮、舌淡胖边有齿痕、脉沉等一派脾肾阳虚之象。治以温补脾肾、填精益髓。方选右归丸加减,药物组成:肉桂6g、制附子6g、山药15g、山萸肉15g、熟地黄15g、淫羊藿12g、巴戟天12g、肉苁蓉10g、菟丝子30g、锁阳10g、枸杞子10g、黄精10g。制附子大辛大热生阳助火,加肉桂可引火归元,既补下焦阳虚,又治中焦虚惫,从而助气化生复;熟地黄补肾阴填精;山药补脾阴益气;山萸肉补肝阴养血;纳入小剂量肉桂、制附子于滋阴剂中微微生火,振奋元阳。

3 治疗特色

3.1 巧用甘寒、咸寒药物 出血性疾病首责血热,热者寒之,苦寒药如黄连、黄芩等清热降火之力虽强,但过用、久用易攻伐五脏之生气,冰伏内火,引起阳衰之变。我们临证时时注意血液专科病人容易出血、发热、感染等特点,尤其注重甘寒、咸寒药物的使用。甘寒药如金银花、蒲公英、太子参、麦冬、生地黄、滑石、泽泻等,《本草备要·药性总义》^[10]曰:“甘者能补、能和、能缓”,甘寒药物在清解风热的同时,缓其寒凝之性,止血不留伏邪,还可预防瘀血生成;咸寒药如玄参、牡蛎、水牛角、龟甲、鳖甲、紫草等,《类经》^[11]云:“热为火气,水能胜之,宜治以咸寒”,咸寒之品可直入血分,清热凉血、泻火解毒,还可引经入肾,敛津液、充肾水、降火气。

3.2 酌加风药,散火止血 酌加风药也是治疗出血

性疾病的另一用药特色。风药是指具有辛味、质地轻薄、药性升浮,禀肝木生发,具有流通疏散之性的药物^[12]。ITP为自身免疫性出血性疾病,风药能抗组胺、调节免疫,炒炭可止血^[13]。(1)急性期风热相搏致病,酌加风药可从病因入手祛除风邪,取其辛散之性,宣透热邪、散火解毒以安血络,如银翘散中金银花、连翘、牛蒡子等;阴虚火旺扰动血络者,配伍风药既能升阴液上济心火,又能引火热从外而散,如于青蒿鳖甲汤中加入升麻、羌活等。(2)治疗慢性期肺脾气虚型ITP,加入风药可升脾气,脾气升则脾运得健,自可化生营卫气血,上归于肺,肺宣发营卫之气,输布于皮毛,则正复邪除,如桂枝汤中的桂枝、四君子汤加黄芪等。(3)治疗肝郁血虚型ITP,加入风药可疏肝解郁,风药具有升发之功,顺应肝木上升条达之性,如逍遥丸中的柴胡、薄荷等。(4)治疗肝肾不足型ITP,由于方中多用血肉有情等滋腻之物,易阻滞气机,而风药可调畅气机,于补剂之中酌加风药,则全方灵动,如于六味地黄汤中加青风藤、海风藤等。

3.3 善用温补增效 应用足量激素后,部分ITP患者的PLT迅速提高,但同时伴有面色赤红、兴奋失眠、血压升高等表现,据此我们将激素归于中医学“辛温药”范畴,效如附子、肉桂等。但是这类药物纯阳无补,且随着用药时间的延长,患者逐渐出现神疲乏力、体型肥胖,舌质从最初鲜红逐渐变为淡胖大。故我们认为激素使用初期的高疗效激发了体内潜藏的元阳,随着治疗日久,体内元阳储备渐少,患者渐呈一派阳虚火衰之象。因此,在ITP治疗后期,于激素逐渐减量停药的同时酌加“温补类”中药,如淫羊藿、巴戟天、肉苁蓉、菟丝子、锁阳、仙茅、淫羊藿等温煦肾阳,阳化而阴血生,以平稳过渡,使PLT保持稳定^[14]。

4 验案举隅(胡冬菊主诊)

臧某,女,17岁。2022年4月27日初诊。

主诉:皮肤散在出血点半月余,鼻出血1d。患者既往有慢性、难治性ITP病史5年余,半月前因感冒复发,查血常规示:PLT $5 \times 10^9/L$ 。刻下:周身皮肤散在出血点,颜色鲜红,鼻衄,面色红,纳食可,夜寐可,小便正常,大便偏稀,舌尖点刺而红、苔薄黄,脉浮弦数。西医诊断:原发免疫性血小板减少症(急性期);中医诊断:紫癜病(风热火盛证)。治以祛风清热、凉血止血。方选银翘散合茜根散加减。处方:

金银花15g,连翘15g,牡丹皮15g,生地黄15g,赤芍15g,牛膝15g,芦根15g,炒白扁豆15g,炒牛蒡子15g,山药30g,水牛角15g,三七粉4g,栀子10g,荆芥炭10g,防风10g,生甘草15g。

7剂。每日1剂,水煎,早晚分服。同时予甲泼尼龙片24 mg/d口服,7 d后复查血常规,并嘱其注意休息,避风寒,忌食辛辣、寒凉之物。

2022年5月3日二诊:皮肤散在出血点较前减少,鼻衄已止,感冒痊愈,自觉烦躁乏力,月经淋漓,量中等偏多,纳食一般,夜寐可,二便正常,舌淡红、苔薄白,脉弦细。查血常规示:PLT为 $45 \times 10^9/L$ 。此时,根据患者症状表现,可辨为肝郁化火证,治以疏肝解郁、清热凉血,方用小柴胡汤加减。处方:柴胡12 g,黄芩10 g,清半夏12 g,党参10 g,炙甘草6 g,炒苦杏仁12 g,前胡12 g,陈皮12 g,茯苓15 g,防风12 g,荆芥炭12 g,桔梗12 g,厚朴15 g,仙鹤草30 g。14剂。继予甲泼尼龙片口服,剂量减至20 mg/d。

2022年5月17日三诊:乏力明显改善,皮肤无新增出血点,月经量较前减少,纳寐可。查血常规示:PLT为 $110 \times 10^9/L$ 。予二诊方去清半夏、炒苦杏仁、前胡、桔梗、厚朴,加白术15 g、升麻6 g、白芍15 g、当归15 g、熟地黄15 g、女贞子15 g、墨旱莲15 g,21剂。甲泼尼龙片减至12 mg/d。

后患者定期随诊,调治2个月后逐渐减停甲泼尼龙片,继予中药口服。现诸症平稳,无新发出血,PLT稳定在正常范围。

按:本案患者病情反复发作,为慢性、难治性ITP。此次就诊因感冒诱发,初诊时出血症状明显,我们辨其为ITP急性期,证属外感风热、火热炽盛,加之为高三学生,平素劳累,精神压力较大,内有郁火,外邪引动内火,内外合病。急则治其标,以止血为要,予甲泼尼龙片口服的同时方选银翘散合茜根散加减,祛风清热、凉血止血。方中牡丹皮、栀子、赤芍、生地黄滋阴凉血;牛膝、芦根引血(火)下行,给邪以出路;炒白扁豆、山药、生甘草补脾益气、顾护正气;水牛角、三七粉活血止血;以金银花、连翘甘寒清热,代替苦寒药物以免伤正之弊;以风药炒牛蒡子、防风辛散透邪,调节免疫;荆芥炒炭加强止血之力。患者既往服用激素有效,故辅以甲泼尼龙片口服助血小板提升至安全范围,减少出血。二诊时,虽月经量多,但紫癜较前减轻,鼻衄已止,PLT恢复至安全范围,治则固本培元。又患者烦躁乏力、脉弦,此为少阳不畅、肝气郁结的表现,此期应从肝论治,予小柴胡汤加减以疏肝解少阳之郁。方中柴胡顺肝木上升条达之性,与黄芩相配和解少阳、调枢机;前胡、桔梗、炒苦杏仁疏风宣肺、散余热;陈皮、厚朴、清半夏和胃降逆、理气机;茯苓、党

参、炙甘草健脾扶正、助运化;仙鹤草收敛止血兼补虚;风药防风、荆芥炭止血调免疫。因激素不宜直接停药,故根据患者PLT及出血情况逐渐减少甲泼尼龙片用量。三诊时,考虑患者长期慢性失血,气随血去而亏,去清半夏、炒苦杏仁、前胡、桔梗、厚朴等理气之品以防气血更伤;加白芍、当归酸甘化阴、柔肝血,熟地黄、女贞子、墨旱莲等滋阴补肝肾,白术益气健脾,合风药升麻,以其辛散流通之性,助脾气升提、正气恢复。后随访,患者未见明显不适,甲泼尼龙片逐渐减停后PLT仍较为稳定,继以中药渐养气血,使机体逐渐恢复自身免疫。

参考文献

- [1] 陈平圣,冯振卿,刘慧.病理学[M].2版.南京:东南大学出版社,2017:333.
- [2] 梅恒,胡豫.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)解读[J].临床内科杂志,2021,38(6):431.
- [3] 姜德友,周雪明.中医内科疾病源流考[M].北京:科学出版社,2019:356.
- [4] 杨嗣明.火与热考辨[J].中医函授通讯,1995,13(5):10.
- [5] 佚名.黄帝内经[M].周显忠,陆周华,编译.重庆:西南师范大学出版社,1993:121.
- [6] 崔志莹,彭寿杰,赵艳丽,等.三七抗凝血量效关系研究[J].时珍国医国药,2021,32(11):2570.
- [7] 相宇娇,刘强,刘璐,等.原发免疫性血小板减少症树突状细胞异常免疫反应机制[J].山东大学学报(医学版),2022,60(7):89.
- [8] 吴塘.温病条辨[M].文棣,校注.北京:中国书店,1994:158.
- [9] 葛少勇.浅析《医学衷中参西录》对桂枝的认识[J].河北中医,2005,27(11):870.
- [10] 汪昂.本草备要[M].陈赞育,点校.沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:1.
- [11] 张景岳.类经[M].太原:山西科学技术出版社,2013:942.
- [12] 蔡凌云,黎君和,何琴,等.话说风药[J].中国民族民间医药,2019,28(4):57.
- [13] 元学良,叶瑜.李东垣风药的作用层次及临床意义的探讨[J].中医药学报,2021,49(5):70.
- [14] 王岩航,叶效明,姚璐,等.淫羊藿苷元治疗血小板减少症的靶点鉴定及作用机制研究[J].中草药,2021,52(17):5250.

第一作者:杨阳(1997—),女,硕士研究生在读,中医内科学血液病方向。

通讯作者:胡冬菊,医学硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师。hudongju001@163.com

修回日期:2022-12-11

编辑:吴宁 张硕秋