

老中医经验

# 邓成珊攻补兼施治疗原发性骨髓纤维化经验

季菲<sup>1</sup> 肖海燕<sup>2</sup> 胡晓梅<sup>2</sup>

(1 北京市鼓楼中医医院急诊科,北京,100009; 2 中国中医科学院西苑医院血液科,北京,100091)

**摘要** 原发性骨髓纤维化属中医“虚劳”“积聚”“髓枯”等病范畴,邓成珊教授认为本病系形神过耗,劳倦内伤所致,病性本虚而标实。其本虚主要责之于脾肾两脏,标实则以瘀血为基础,或久蕴化毒,或兼有湿热、水饮。治疗当攻补兼施,补益脾肾,活血化痰,散结软坚。在辨证论治的基础上常用桃仁、赤芍、丹参、鳖甲等药物。

**关键词** 原发性骨髓纤维化;积聚;名医经验;@ 邓成珊

**Deng Chengshan's Clinical Experience on Combination of Tonification and Purgation in Treating Primary Myelofibrosis**

Ji Fei<sup>1</sup>, Xiao Haiyan<sup>2</sup>, Hu Xiaomei<sup>2</sup>

(1 Emergency department of Gulou Hospital of Traditional Chinese Medicine of Beijing, Beijing 100009, China;

2 Hematology Department of Xiyuan Hospital, CACMS, Beijing 100091, China)

**Abstract** Primary myelofibrosis belonged to Chinese medicine of “consumptive disease”, “accumulation disease” and “bone marrow depletion” category. Professor Deng Chengshan believed that the cause of primary myelofibrosis was the excessive consumption of one's body and spirit, so that overstrain led to disorders of internal organs. The essence of the disease was deficiency in origin and excess in superficiality. The main responsibility of deficiency was due to the asthenia of spleen and kidney. And blood stasis was the foundation of evil repletion. Stagnant blood changed into toxic pathogens after long-term accumulation, or was accompanied with dampness-heat or retained fluid. Tonification and purgation in combination was the method to treat, including promoting blood circulation for removing blood stasis, resolving hard lump and invigorating spleen and kidney. On the basis of treatment according to syndrome differentiation, peach kernel, radix paeoniae rubra, radix salviae miltiorrhizae, turtle shell and other herbs were used frequently.

**Key Words** Primary myelofibrosis; Accumulation disease; Clinical experience; @ Deng Chengshan

中图分类号:R249 文献标识码:B doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.016

邓成珊教授是国家级名老中医药专家,第四批北京市名老中医药专家学术经验继承工作指导老师,从事中医临床工作 50 余年,以病证结合、中西汇通为学术特色,尤其擅长血液系统疾病的诊治。现结合典型病例将邓老治疗原发性骨髓纤维化的经验总结如下。

## 1 现代研究

原发性骨髓纤维化是一种造血干细胞克隆性增殖所致的骨髓增殖性肿瘤<sup>[1]</sup>。病因尚不明确,发病与促结缔组织增生的生长因子分泌过多、JAK2 基因突变影响信号转导、血小板生成素受体基因突变、DNA 甲基化、造血干细胞发育异常、骨髓超微结构破坏等因素有关<sup>[2]</sup>。本病慢性起病,临床表现以脾

大、贫血为主,常见疲劳、纳差、左上腹不适、骨痛<sup>[3]</sup>。髓外造血可致骨硬化、关节肥大,发热、盗汗、体重减轻等分解代谢过度症状也较多见<sup>[1]</sup>。查体肝、脾、淋巴结肿大。晚期可见黄疸、便血、呕血、门脉高压及腹水<sup>[3]</sup>。贫血多呈中、重度正常细胞性贫血。外周血出现幼红、幼粒细胞,泪滴样红细胞为特征表现之一。网织红细胞轻度增高,中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。骨髓穿刺常干抽,骨髓活检胶原染色可见纤维化改变,X 线检查呈现不同程度骨硬化<sup>[1-2]</sup>。肝脾活检可见髓样化生。

本病预后差异大,中位生存期为 4~5.5 年<sup>[4]</sup>。常见并发症和致死主因为白血病变、脾门静脉高压、感染、血栓形成和出血<sup>[2,5]</sup>。年龄、血红蛋白水平、白

基金项目:国家中医药管理局全国名老中医传承工作室建设项目[编号:2011(42)];燕京名医邓成珊学术思想传承研究项目(编号:JJ2011-77);中国中医科学院“名医名家传承”项目(编号:CM20121026)

作者简介:季菲,女,35 岁,第四批北京市级老中医药专家学术经验继承工作继承人,主治医师,中医学硕士,研究方向:中医内科,Tel:(010) 52273552, E-mail: gulou3966@126.com

通信作者:胡晓梅(1964.5—),女,博士,主任医师,硕士研究生导师,血液科副主任,研究方向:中医血液科, E-mail: huxiaomei\_2@163.com

细胞计数、全身症状、外周血中原始细胞数等因素都可影响预后<sup>[6]</sup>。异基因干细胞移植是目前唯一根治方法。选择药物主要依据症状。羟基脲、干扰素可抑制骨髓过度增生导致的白细胞、血小板增多和脾肿大。沙利度胺、雷利度胺有抗血管新生和免疫调节作用,对脾肿大、细胞减少和全身症状有效。雄激素、强的松和促红细胞生成素主要用于纠正贫血。甲磺酸伊马替尼、替吡法尼、硼替佐米、阿扎胞苷等临床都有应用,JAK2抑制剂也是研究热点<sup>[1,7]</sup>。骨化三醇可抑制纤维化<sup>[8-9]</sup>。细胞保护剂氨磷汀和具有组蛋白去乙酰化酶抑制活性的丙戊酸也有一定疗效<sup>[10-11]</sup>。严重贫血者可输血。严重溶血或血小板减少、脾压迫症状显著或脾梗死、门脉高压并发食管静脉破裂出血者可切脾,或行脾放疗。

## 2 病因病机

基于本病临床表现,中医学者多认为原发性骨髓纤维化属中医“虚劳”“积聚”“髓枯”等病范畴<sup>[3]</sup>。邓老认为,本病病因系形神过耗,劳倦内伤,其病机则呈现由虚致实,因实致虚的发展变化过程。积损日久,伤及五脏,脏精亏虚,遂成虚劳。正气亏虚,无力运血,或感外邪,正虚邪留,气血阻滞,致瘀血内结,则成积聚。瘀血久羁,酿生瘀毒,更伤正气,阻碍化机,新血不生,故致髓枯。

本病病性属虚实夹杂,正虚而邪实。其正虚主要责之于脾肾两脏。《张氏医通》曰:“人之虚,非气即血,五脏六腑莫能外焉。而血之源头在乎肾,气之源头在乎脾”。可见补益脾肾乃治虚之源。且在《黄帝内经》所描述的生血过程中,人体五脏都有所参与,五脏之中又以肾藏精生髓,为生血之根,脾运化水谷,为生化之源,二者为血的生成提供了先天与后天的物质基础,地位尤为重要。故对血液病辨证属虚证者,补益脾肾是邓老基本的治疗大法之一。本病之邪实则以瘀血为基础,或久蕴化毒,或兼有湿热、水饮。内伤积损,气虚不运可致血瘀,外邪羁留,气机阻滞亦可致血瘀。《血证论》曰:“此血在身,不能加于好血,而反阻新血之化机”。瘀血内结,生化无源,可致病情由实而转虚。瘀久化毒,毒邪伤正,髓损精亏,则邪益盛而正更虚。脾主运化,肾者水脏,两脏亏虚则易蕴生水湿,湿郁生热,累及肝胆,疏泄失常,故发黄疸,或湿聚成饮,水饮停聚,状似臌胀。久病者或因气虚不能摄血,或由瘀阻血不归经,皆可导致出血。

## 3 经验方药

分析病因病机,可见瘀血是贯穿本病始终,影响

虚实转化的重要因素,因此治疗当攻补兼施,活血化瘀,补益脾肾,散结软坚。邓老据此原则拟定了临床治疗原发性骨髓纤维化的经验方抗骨纤汤。基本方药为:丹参 15 g,川芎 10 g,赤芍药 15 g,桃仁 10 g,炙鳖甲 15 g,莪术 15 g,半枝莲 30 g,苦参 12 g,枳壳 10 g,郁金 12 g。方中以丹参、川芎、赤芍、桃仁活血化瘀,鳖甲、莪术破血消积,半枝莲、苦参解毒,枳壳、郁金行气,共奏活血通络,软坚缩脾,抑纤行气之功。

经验方中多种药物都有一定的抗纤维化和纤溶作用。丹参可抑制过度增生的纤维母细胞,部分阻断转化生长因子 $\beta$ 的信号转导过程<sup>[12]</sup>。川芎既能促进纤维蛋白降解,又能减轻骨髓细胞的损伤,促进骨髓微环境的修复<sup>[13]</sup>。赤芍可激活纤溶酶原,促进纤维蛋白溶解<sup>[14]</sup>。桃仁不但能提高胶原酶活性,还有直接的纤溶促进作用<sup>[15]</sup>。莪术可抗纤维组织增生,提高免疫保护效应,升白细胞,还能减轻化疗药物的不良反应<sup>[16]</sup>。鳖甲其中的活性肽成分可通过多种途径发挥抗纤维化效用,是中医治疗肋下积块的要药<sup>[17]</sup>。现代药理研究还表明,以上药物都具有明确的抗肿瘤作用。毒邪是肿瘤的重要致病因素,解毒是邓老临床治疗血液系统肿瘤的基本治法之一。半枝莲等清热解毒药物可通过抑制细胞增殖、诱导凋亡、分化及逆转、调节机体免疫水平、调控细胞信号通路及传导、抗突变、抑制血管生成和抗多药耐药等多种途径发挥抗肿瘤作用<sup>[18]</sup>。苦参中的苦参碱还具有抗纤维化作用,黄酮类成分则有较强的酪氨酸酶抑制活性<sup>[19-20]</sup>。枳壳、郁金等行气药物可使气行则血行,有助于消除瘀血,而且能有效改善本病脾大、贫血所致腹胀、纳呆症状。

## 4 辨证施治

回顾临床收集病例,本病辨证主要分为虚实两端。以脾肾亏虚为主者,证见面色无华,神疲乏力,纳差消瘦,头晕心悸,腰膝酸软,血象可见三系均明显降低。治疗以补益脾肾,活血化瘀为法。脾虚者多以当归补血汤、四君子汤益气健脾生血,肾虚者则以六味地黄丸、二至丸等滋肾养阴填精,配合应用抗骨纤汤。由于患者以正气亏虚为主,故治疗初期常酌减经验方中活血破血解毒之品,待正气渐复再逐步加入攻邪药物。

辨证以瘀毒内结为主者证见肋下积块,胀满疼痛,面红唇暗,或有发热,或伴骨痛,血象多可维持在正常范围,或有所升高。治疗以活血解毒,软坚散结为法,常于抗骨纤方中加入大剂量清热解毒抗癌药物,如白花蛇舌草、蛇莓、龙葵等。瘀血久结者尚需

加入水蛭等虫类药物以加强破血逐瘀之力。此类患者虽以邪实为标,但不可忘其正虚为本,一味攻伐。《素问·六元正纪大论》曰:“大积大聚,其可犯也,衰其大半而止,过者死”。治疗过程中需注意观察病情变化,抓住虚实转化之机,及时顾护正气。临床症见纳呆者可加焦三仙,骨痛明显者加延胡索、豨莶草、青风藤等,伴有黄疸、肝功能异常者加茵陈、金钱草、垂盆草等,血小板数值低者加卷柏,白细胞计数偏低者可加鸡血藤。血象显著降低者可配合服用益肾生血片,脾大且血象不甚低者可给予青黄胶囊,脾大质硬者可酌情服用含有麩虫、虻虫、水蛭、蛭螯等多种虫类药的大黄麩虫丸以消蚀“干血”,有效缩脾。

### 5 验案举隅

某,女,39岁,2011年7月6日初诊。主诉:左肋下肿块伴乏力消瘦1月余。现病史:1月余前患者查体发现左肋下肿块,伴乏力,纳呆,动则心悸气短,不能劳作,于当地医院就诊,查血象示白细胞计数、血红蛋白数值下降,做骨髓活检示纤维组织增生,JAK2V617F基因(+),诊断“骨髓纤维化”。诊时症见:形体消瘦,乏力明显,腹胀纳呆,大便质干,小便色黄。舌质淡暗,苔中黄腻,脉弦滑细。既往史:既往体健,否认其他病史。过敏史:否认药物食物过敏史。体格检查:全身浅表淋巴结未触及肿大,肝肋下未触及,脾大,脐上约两横指,质硬无压痛。辅助检查:骨髓活检:纤维组织增生。外周血JAK2V617F基因(+).血常规WBC  $3.5 \times 10^9/L$ , Hb 74 g/L,Plt  $122 \times 10^9/L$ 。生化:谷丙转氨酶 150 U/L,谷草转氨酶 100 U/L,总胆红素 33  $\mu\text{mol/L}$ 。西医诊断:原发性骨髓纤维化。中医诊断:积聚。证候诊断:气虚血瘀,湿热内蕴。治法:健脾益气,活血软坚,清热利湿。处方:生黄芪 15 g,当归 10 g,丹参 10 g,醋鳖甲 15 g,白芍药 15 g,太子参 15 g,炒白术 15 g,郁金 12 g,枳壳 10 g,茵陈 15 g,炒栀子 15 g,金钱草 15 g。14剂,1剂/d,水煎分两次服。二诊:2011年8月10日。复查血常规WBC  $5.98 \times 10^9/L$ ,Hb 120 g/L,Plt  $305 \times 10^9/L$ 。舌质淡暗,苔薄黄,脉弦细。原方加莪术 15 g、鸡血藤 15 g 继服。三诊:2011年10月26日。乏力明显改善,眠差,胃不适,胸闷,血糖、肝功稍高,WBC  $3.96 \times 10^9/L$ ,Hb 107 g/L,总胆红素 26.5  $\mu\text{mol/L}$ ,谷丙转氨酶 72 U/L。上方加垂盆草 15 g 继服。四诊:2011年11月23日。诸症显减,手抖,复查肝功正常,便糖 4~5次/d,WBC  $2.80 \times 10^9/L$ ,Hb 118 g/L,Plt  $179 \times 10^9/L$ ,N 46%。

舌淡,苔薄白,脉沉细。上方去茵陈、炒栀子、金钱草、鸡血藤、垂盆草、莪术,加茯苓 15 g、山药 15 g、煅牡蛎 15 g、黄精 15 g,继服。五诊:2012年2月22日。稍感乏力多汗,已可参加工作,大便成形,脾脏触诊缩至脐上4指,质软无压痛。WBC  $2.38 \times 10^9/L$ ,Hb 105 g/L,Plt  $119 \times 10^9/L$ ,N 50%。舌淡红苔薄白,脉细弦。上方加鸡血藤 30 g、茜草 15 g、桃仁 10 g,继服。

按:患者中年女性,症见乏力纳呆,心悸气短,左肋积块,肝功异常,辨证属脾气亏虚为主,兼有湿热血瘀,故治以生黄芪、当归、太子参、炒白术、白芍健脾益气养血为主,以丹参、醋鳖甲活血软坚,郁金、枳壳理气,茵陈、炒栀子、金钱草清利湿热降酶。复诊症状改善,血象上升,又予莪术破血逐瘀,鸡血藤升白细胞,垂盆草降酶。四诊肝功正常,大便溏薄,舌脉已无湿热之象,遂去清热利湿诸品,加茯苓、山药、黄精等补脾止泻,煅牡蛎敛汗。经治大便成形,又加鸡血藤、茜草、桃仁养血活血。经半年治疗,患者体力基本恢复,血象较稳定,脾大显著改善,疗效满意。

### 参考文献

- [1]张振兴.原发性骨髓纤维化的诊断和治疗进展[J].国际输血及血液学杂志,2010,33(1):40-44.
- [2]潘峻.原发性骨髓纤维化发病机制研究进展[J].白血病·淋巴瘤,2009,18(10):638-640.
- [3]邓成珊,周霭祥.当代中西医结合血液病学[M].北京:中国医药科技出版社,1997:224-230.
- [4]徐俊卿.原发性骨髓纤维化预后的研究进展[J].国际输血及血液学杂志,2012,35(5):454-458.
- [5]陈赞,曾小菁.原发性骨髓纤维化发生血栓的危险因素[J].国际输血及血液学杂志,2012,35(4):336-338.
- [6]肖志坚.规范和重视原发性骨髓纤维化的诊断和治疗[J].白血病·淋巴瘤,2010,19(9):513-516.
- [7]潘峻.原发性骨髓纤维化治疗进展[J].白血病·淋巴瘤,2009,18(8):490-493.
- [8]范乐平,林静娜.维生素D与糖尿病肾病的研究进展[J].转化医学杂志,2014,3(1):59-62.
- [9]刘艳姝,刘文思,刘中柱,等.活性维生素D3抑制UO模型大鼠肾间质纤维化作用的研究及其对TGF- $\beta$ 1, $\alpha$ -SMA表达的影响[J].黑龙江医药科学,2013,36(2):72-73.
- [10]代兴斌,蒋楠,魏学礼,等.氨磷汀治疗原发性骨髓纤维化1例报告[J].吉林医学,2012,33(7):1566.
- [11]张子彦,王志英,王国平,等.丙戊酸、沙利度胺联合泼尼松治疗原发性骨髓纤维化临床疗效观察[J].中华临床医师杂志,2012,6(23):7854-7856.
- [12]李巧玉,刘杨,包华音.近5年丹参化学成分及药理作用研究进展[J].食品与药品,2014,16(2):145-146.
- [13]金玉青,洪远林,李建蕊,等.川芎的化学成分及药理作用研究进

- 展[J]. 中药与临床, 2013, 4(3): 44-48.
- [14] 阮金兰, 赵钟祥, 曾庆忠, 等. 赤芍化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 19(9): 965-969.
- [15] 颜永刚, 雷国莲, 刘静, 等. 中药桃仁的研究概况[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9): 2262-2264.
- [16] 孔一凡, 史克莉. 莪术研究概述[J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(1): 47-49.
- [17] 唐尹萍, 刘焱文. 鳖甲研究概况[J]. 中国药师, 2010, 13(3): 423-425.
- [18] 潘磊, 陈培丰. 清热解毒中药抗肿瘤作用机理研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 569-571.
- [19] 任莉莉, 王晓稼. 苦参碱抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(2): 281-283.
- [20] 姚梅芬, 张思巨, 李琳, 等. 苦参中黄酮类成分及其药理作用研究现状[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(3): 110-112.

(2014-07-04 收稿 责任编辑: 徐颖)

## “医道传承”系列公益项目启动

### ——首期国医大师学术经验传承研修班招生通知

中医是我国三大国粹之一, 历史悠久, 疗效显著。继承名老中医的学术经验, 融会贯通、发扬创新是对新时代中医人才的要求。此次公益项目首期培训班由北京仁医堂国医馆全程资助, 旨在通过开展研修班以更好的继承名老中医的学术思想、总结和推广其临床经验, 突出中医药特色、发挥中医药优势, 进而培养一批具有中医药思维、掌握中医药技能、传播中医药文化的优秀人才。此次研修班由中华中医药学会主办, 中华中医药学会编辑出版分会、北京仁医堂国医馆承办, 北京市华夏中医药发展基金会、《世界中西医结合》杂志社协办。现相关会议事宜, 现通知如下:

#### 一、时间与地点

时间: 2015年7月; 地点: 中国·北京。

#### 二、费用及学时

免培训费, 本期培训班限定报名 100 人。即日起开始报名, 报名截止日期为 7 月 1 日。住宿、交通费自理, 学时: 1 天。

#### 三、授课专家

拟邀请国医大师及国家级名老中医莅临授课。拟邀请的国医大师: 路志正、颜正华、孙光荣等。

#### 四、研修内容

1、国医大师学术经验(疑难病诊疗经验、经验方等)讲座; 2、国医大师现场答疑与学员交流; 3、学员交流心得并成果展示。

#### 五、其他

1、本次研修班学员, 凡培训合格者, 可获得国家级 I 级继续教育学分 10 分; 2、本次研修班学员, 凡培训合格者, 需提交培训心得, 具体格式请参考《世界中西医结合》杂志国医传承栏目, 心得论文请发至 hcmdf2015@163.com; 3、本次研修班学员, 凡培训合格者, 均聘为北京市华夏中医药发展基金会“华夏之星”志愿者, 定期参与由基金会组织的公益医疗救助项目。

#### 六、联系方式

办公电话: 010-64822253 (周一至周五); 邮箱: hcmdf2015@163.com; 张恺: 15010198125; 徐睿瑶: 13240374033

中华中医药学会

北京市华夏中医药发展基金会  
《世界中西医结合》杂志社

#### 国医大师学术经验传承研修班回执表

姓名		性别		职务职称	
工作单位				电子邮箱	
通讯地址				邮政编码	
联系方式	固定电话:		手机:		
住宿预订	<input type="checkbox"/> 单人间 <input type="checkbox"/> 双人合住				
有限日期	即日起至 2015 年 7 月 1 日				

注: 此表下载打印有效, 可于 <http://www.zhongxi.org/> 资源下载栏目内下载; 参加研修班学员请将电子版回执发至 hcmdf2015@163.com; 纸质版回执请寄至: 地址: 北京市朝阳区北四环东路 115 号院 6 号楼 109 室, 邮编: 100101, 电话: 010-64822253