

从气虚血瘀论治难治性免疫性血小板减少性紫癜

吴晓勇 李冬云 陈信义

免疫性血小板减少性紫癜 (immune thrombocytopenic purpura, ITP) 是一种以血小板减少和皮肤黏膜出血为特征的自身免疫性疾病。其发病与免疫失调关系密切,即自身抗体对抗自身血小板导致网状内皮系统,尤其是脾内的巨噬细胞,通过 Fc 受体介导的吞噬作用增强,使血小板减少^[1],造成全身或局部出血。有资料显示,ITP 的年发病率约为 5~10 人/10 万人^[2,3],相关的病死率约为 4%^[4]。我国尚无 ITP 发病的流行病学资料。儿童 ITP 和成人 ITP 有很大差异,儿童 ITP 发病急,发病前期常有病毒性感染史或其他疾病史,高峰年龄为 2~4 岁,男女发病率无差异,而成人 ITP 多数为慢性,发病隐匿,高峰年龄为 15~40 岁,女性发病约为男性的 2.6~3 倍,且随年龄的增长发病率增高,患者的症状和体征可变性极高,从常见的无症状患者伴有轻微的瘀斑、黏膜出血(如口腔或胃肠道)到任何部位有广泛的出血,最严重的是颅内出血。除非是严重 ITP (PLT $<30 \times 10^9/L$),出血症状一般不常见^[1,2,5]。据文献报道,应用糖皮质激素和脾脏切除术作为初步治疗方案,可使 70% 以上病例血小板数量维持在安全范围,但还有约 30% 病例此方案治疗无效,需进一步采用其他治疗措施来维持血小板数量在安全水平,防止严重出血,降低病死率。国外一般认为应用糖皮质激素和脾脏切除术治疗无效的病例为难治性 ITP^[6,7],约占 ITP 患者的 11%~35%^[5]。

由于国内许多患者在激素治疗无效后不首先接受脾切除,而把病程 > 6 个月,正规糖皮质激素治疗无效及达那唑、其他常用免疫抑制剂或脾切除无效,血小板低于 $30 \times 10^9/L$ 的病例诊断为 RITP^[8]。RITP 的治疗目前仍是难题。虽然可供选择的药物或治疗方法不少,但尚无治疗反应好且疗效持久的方法。由于报道 RITP 治疗的文献中一般均无对照组,病例

中常有因不宜脾切除或糖皮质激素治疗的“难治性”病例,以及对治疗反应的判断标准不同均给疗效判断增加了困难。目前临床上多采用大剂量糖皮质激素、雄性激素(达那唑)、免疫抑制剂或化疗药(环孢素 A、骁悉、秋水仙碱、长春新碱、环磷酰胺、咪唑硫嘌呤、联合化疗方案等)、生物制剂 (IFN- α 、IVIg、抗 CD20 单抗、抗 Rh(D) 免疫球蛋白、血小板生成素等)、血浆置换、免疫吸附等单独或联合措施治疗 RITP,但文献报道疗效不一致,且这些药物中多数治疗周期较长,停药后易复发,不良反应多,药物毒性不良反应导致的危害不利于疾病本身,同时,部分药物价格昂贵,限制其临床应用。

长期临床实践证明,中医或中西医结合治疗 RITP 具有改善患者临床症状明显,稳定性好,毒性不良反应小等特点,中医药治疗 RITP 已经越来越受到关注,因此,寻求提高 RITP 临床疗效的方法及进行中医药治疗 ITP 机制的研究具有其现实意义。临床实践发现,气虚血瘀在 RITP 的发病、病机转化、临床表现上占有重要的地位,以益气活血法治疗本病临床收益良好。

一、病因病机

ITP 以皮肤、黏膜或内脏出血为主要临床表现,祖国医学根据其临床表现,将其归属于中医学的“血证”、“发斑”、“葡萄疫”、“肌衄”等病证门类,认为 ITP 的发生与血脉及内脏病变都有密切关系,外感、内伤均会诱发 ITP。《济生方·吐衄》云:“夫血之妄行为,未有不因热之所发,盖血得热则淖溢,血气俱热,血随气上,乃吐衄也”。《景岳全书·血证》云:“血本阴精,不宜动也,而动则为病。血主营气,不宜损也,而损则为病。盖动者多由于火,火盛则逼血妄行;损者多由于气,气伤则血无以存”。“血动之由,惟火惟气耳”。“故有以七情而动火者,有以七情而伤气者,有以劳倦色欲而动火者,有以劳倦色欲而伤阴者,或外邪不解而热郁于经,或纵欲不节而火动于胃,或中气虚寒则不能收摄而注陷于下,或阴盛格阳则火不归原而泛溢于上;是皆动血之因也”。认为出

基金项目:国家中医药管理局课题(06-07JP01);首都医学科技发展基金项目(SF-2005-031)

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院肿瘤血液科

通讯作者:李冬云,电子邮箱:lidy0039@sina.com

血之症多由外感风热毒邪、内伤七情、食伤于脾胃、劳倦色欲等病因所致。

RITP 大多病程长,缠绵难愈,反复发作、出血,“久病必虚”,致脏腑功能减弱,气血生化障碍。本病虚损以脾肾,气血阴阳虚损最为明显。饮食不节,损伤脾胃,或脾胃素虚,气血生化乏源,气血不足,摄血无力,则血不循经,溢出脉外,而出现衄血、便血、尿血等证。《证治准绳·幼科·证治通论》所说:“或吐血便血,乃脾气虚弱,不能……统血归源”。气与血,一阴一阳,气为血帅,血为气母,血病气亦病,气病血亦伤,气虚不能化津,血虚阴液亦不足,形成气阴两虚。《仁斋直指方·血荣气卫论》所说:“盖气者血之帅也,气行则血行,气止则血止,气温则血滑,气寒则血凝,气有一息之不运,则血有一息之不行”。清代医家吴澄亦说:“气之离,未有不由于血之散,而血之脱,未有不由于气之虚”。古人云“久病及肾”,血虚肾失所养,肾阴不足,或精血亏耗而致阴虚火旺,迫血妄行;阴虚不能敛阳,虚阳亢盛为“迫血妄行”之变,导致出血病症。正如《平治荟萃·血有难成易亏论》中所说:“阳常有余,阴常不足。阴血之难成易亏如此。阴气一亏,所变之证妄行于上,则吐衄”。可见肾虚不仅内生火热,扰血妄行,还可肾亏火衰,火不归元而见虚火浮于上,阴阳不相为守,则血行障碍,错行脉外。肾虚则精血不能互化,进而加重血虚、阴虚。

《医林改错》:“血无气载则必瘀凝”。“元气即虚,必不能达于血管,血管无气,必停滞而瘀”。《素问·调经论》云:“血气不和,百病乃变化而生”。RITP 瘀血形成的原因,往往由正气亏损,气血运行无力,血行不畅而凝滞成瘀;脾肾亏损,气阳不足,气虚则无力行血,瘀血内停;正虚感邪,邪毒入侵,潜伏经络,阻滞气机运行,气血运行不畅而成瘀;邪毒入里蕴久化热,煎熬血液,使血液成块,血瘀由此发生;阴血不足,脉道艰涩,血流不畅,血瘀渐成;阳虚生内寒,血遇寒则凝,致使血液凝聚;反复出血,离经之血,不能排出体外,而瘀阻于内,形成血瘀,正如《血证论·瘀血》所说:“盖血初离经,清血也,鲜血也,然既是离经之血,虽清血鲜血,亦是瘀血。离经既久,则其血变作紫血”。由此可以认为瘀血为 ITP 发病过程中的病理产物,可以出现在发病的不同阶段,也是 ITP 的一种致病因素而加重出血,诱生变证,缠绵难愈。瘀血既成,留于体内,或阻滞脉络,使血不循经,溢于脉外而加重出血;或瘀阻髓海,影响气血化生;或积于脏

腑,变生诸证。正如《血证论》言:“此血在身,不能加于好血,而反阻新血之化机,故凡血证总以去瘀为要”。“瘀血不去,新血不生”。结果是陈者当去而不去,新者当生而不生,乃至血越瘀而气血越虚,气血越虚而血越瘀,使病情反复,缠绵难愈。

据此 ITP 的病因可归为外因、内因两个方面,外因风热毒邪侵袭营血,病及血脉,致营血不宁,迫血溢于脉外,则见紫癜;内因脾气虚损,气不摄血;肝肾阴虚,虚火上炎;瘀血阻滞,血不循经,血溢脉外,也可发为紫癜,其中瘀血贯穿于 ITP 疾病始终。其病机方面可概括为:因热而迫血妄行,因虚而血无以统,因瘀而血不常循。各病因病机之间相互联系,又有交叉与转化。正气亏虚,易感外邪,变生瘀血;外邪久留体内,或寒凝或热结,耗伤正气,气不行血则成瘀血;瘀血内停,影响脏腑功能及气血运行,加重虚损,损伤气血、阴精,增加外邪入侵的机会。因此,热、虚、瘀既是出血最常见病因,又是出血病证发生与转化的关键。

二、临证分析

出血之实证与虚证虽然病因病机各异,但在疾病发生与发展过程中,常相互转化和变生。ITP 发病初起以实证为主,病情较急骤危重、病程较短、出血量大、呈片状,血色由鲜红转深红,甚至紫红色,同时伴有发热恶寒等急性发病过程。多因感受风热毒邪,火毒熏蒸,迫血妄行,进而血热互结,血不循经,病机更为复杂,但未损及正气,预后良好。若失治或治疗不当,迁延日久,将伤及正气,病情由实转虚,表现为病程较长、病情反复发作,临床常见神疲乏力、气短懒言、腰膝酸软、头晕目眩、动则自汗、面色萎黄、食欲不振等虚损症状,而出血反复发作,以下半身多见,下肢紫斑与瘀点,女性患者月经增多或经期延长,色暗淡,或夹有血块,时轻时重,迁延难愈,舌脉可见舌胖大,有齿痕,有瘀斑或瘀点,淡红或紫黯,苔薄白;脉细弱或细涩无力。此多为久病伤正,气阴两虚,或行血无力,或统血无权,或虚火上浮,或瘀血阻滞,新血不生,血不循经,使病情缠绵难愈,预后较差。在上述病程中亦有虚实夹杂之证,如由药物等因素所致,虽然病程较短,但虚损之证并非少见,多因药毒直中脏腑而得;由疾病因素所致,虽然病程较长,但血瘀等实证亦属常见。考察 RITP 临床特点,其病程漫长,多为虚实夹杂之证。

临床研究表明,气虚在 ITP 发病中起重要的作用,陈一清^[9]探索了中医药治疗 ITP 文献资料 273 篇,共 13423 例临床资料,进行了分析整理归纳,其中

属纯虚类证型出现频率为 100 频次,其中涉及到气虚证型共 50 频次,纯实类证型 84 频次,虚实错杂类证型为 54 频次。另外有人统计国内 22 篇文献报道的 1034 例 ITP 病例资料,血热妄行证候 159 例,占 15%;气血两虚证候 237 例,占 22%;脾肾阳虚证候 199 例,占 19%;肝肾阴虚证候 400 例,占 39%;阴阳两虚证候 39 例,占 4%^[10]。有作者对 93 例 RITP 患者进行研究发现,气阴两虚、血瘀内阻证候占 76.34%^[11]。由此可见,虚损为本病之本,且以气阴两虚,血瘀内阻多见。

三、治则探讨

唐容川在《血证论》中提出“治失血者,不祛瘀而求补血,何异治疮者,不化腐而求生肌哉!然又非祛瘀是事,生新是另一事也。盖瘀血祛则新血已生,新血生而瘀血自祛……,知此,则知以祛瘀为生新之法,并知以生新为祛瘀之法”。说明在治疗出血性病证时,祛瘀通脉是至关重要的。同时又明确祛瘀与扶正的关系,“但能祛瘀血,而不能生新血。不知克敌者存乎将,祛邪者赖乎正,不补血而祛瘀,瘀又能安尽祛哉?”其提出的“止血、消瘀、宁血、补血”四法乃血证之通法,至今仍对临床治疗血证具有指导意义。根据上述临床特征,中医认为“气虚血瘀”既是 RITP 发生与发展过程中的主要病机,又是临床主要证候表现之一。针对 RITP 的病机与证候特征,以益气摄血为止血之纲,以活血化瘀为宁血之要,拟定“益气活血”为治疗 RITP 之法。唐氏强调,“治血者必以脾为主,乃为有要,至于治气,并宜以脾为主”。又指出,“血止之后,其离经而未吐出者,是为瘀血,既与好血不相合,反与好血不相能,或壅而成热,或变而为癆,或结癥,或刺痛,日久变证,未可预料,必亟为消除,以免后来诸患”。据此拟用芪龙调血方(黄芪、穿山龙、丹参、风轮菜、生甘草)加减治疗,该方具有益气活血,祛瘀生新,生血止血之功效。

黄芪性味甘、温,归脾、肺经,善治诸气虚,为诸补气药之首,为气不摄血引起的各种出血症治疗之良药,在方中为君药。穿山龙性味甘、苦、温,归心、肺经,活血通络,化瘀行血,与君药相合,具有益气活血功效,可祛髓中瘀血,并能疏通经络,消除瘀斑,在方中为臣药;丹参活血祛瘀,凉血养血,与黄芪相伍既有补气养血、生血之效,又有益气行血化瘀之功;风轮菜有止血之功,丹参、风轮菜二药相合,可加强黄芪、穿山龙益气生血、活血止血之功;甘草补脾益气,调和药

性;诸药合用,具有“补气生血而不滞血,活血行瘀而不动血”之功效。临床应用,用本方为基础方辨证加减治疗 ITP,可收到更好效果。加减:气血亏虚者,加大黄芪用量,加党参、大枣、山药、白术、当归等;伴出血较重者,加紫草、藕节炭、侧柏炭、白茅根、江南卷柏等;阴虚明显者,加黄精、沙参、石斛、玉竹等;肾阴虚加山茱萸、龟板、枸杞等;肾阳虚者加巴戟天、肉桂、肉苁蓉等;瘀血明显者,加当归、赤芍、桃仁、益母草、红花等。然 RITP 临床表现上,由于病程长短有异,体质强弱有别,发病年龄不同,临床或以虚损为主,或以邪毒瘀血为重。因此,临证时要从整体出发,根据 RITP 病因病机辨证分型,权衡轻重,分别施治,治疗时就能执简驭繁。

参考文献

- 1 Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 2002, 346 (13): 995 - 1008
- 2 Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*, 1999, 94: 909 - 913
- 3 George JN, Harake MA, Aster RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: Beutler E, Lichtmann MA, Coller BA, Kipps TJ, eds. *Williams hematology*. 5th ed. New York: McGraw - Hill, 1995: 1315 - 1355
- 4 Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin - Nelemans HC, et al. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2001, 97: 2549 - 2554
- 5 British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines in the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*, 2003, 10: 574 - 596
- 6 Kappers - Klunne MC, van 't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol*, 2001, 114: 121 - 125
- 7 George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*, 2006, 4: 1664 - 1672
- 8 赵永强,王庆余,翟明,等.重组人血小板生成素治疗慢性难治性特发性血小板减少性紫癜的多中心临床试验. *中华内科杂志*, 2004, 43(8): 608 - 610
- 9 陈一清.血小板减少性紫癜辨证施治规律若干问题探要. *中医药学刊*, 2005, 23(8): 1457
- 10 胡凯文,储真真,陈信义,等.健脾活血方治疗难治性原发性血小板减少性紫癜的临床观察. *中国医药学报*, 2002, 17(5): 286 - 288
- 11 许亚梅,姜苗,陈信义.益髓颗粒剂在现代难治血液病中的应用. *中国医药学报*, 2004, 19(4): 245 - 246

(收稿:2009 - 09 - 10)

(修回:2010 - 01 - 04)