

含砷古方青黄散治疗恶性血液系统疾病

李 柳 麻 柔



〔作者简介〕 李柳,中国中医科学院西苑医院血液科主任医师。从事中西医结合血液病临床研究 30 余年,在传承血液科周霭祥、麻柔等名老中医经验基础上,坚持临床实践,在积极探索并发挥中医药治疗血液系统疑难性疾病的优势方面做了积极尝试并积累了较丰富经验。主持或参加国家级及省部级课题 10 余项,发表论文 20 余篇,参加编写书籍 8 部。获中国中医科学院中医科技进步三等奖 4 项、二等奖 1 项,获中国中西医结合学会科技三等奖 1 项。目前担任中国中西医结合学会血液病专业委员会委员、北京中西医结合学会血液专业委员会委员、中国民族医药学会血液学专业委员会常务理事。



麻柔,著名中西医结合血液病专家,中国中医科学院西苑医院主任医师,博士生导师,国家中医药管理局中医内科血液学科学术带头人,国家中医药管理局“十五”重点专科血液科学术带头人,国家卫生健康委员会国家临床重点专科学术带头人。全国老中医药专家学术经验继承指导老师,全国著名中医药专家传承工作室指导教师,中国中医科学院传承博士后指导老师。从事中西医结合血液病临床研究近 50 年,对多种血液疾病的治疗具有独特的见解,临床疗效显著。

摘 要 含砷古方青黄散用于急、慢性白血病及骨髓增生异常综合征等恶性血液系统疾病的探索性治疗 50 余年,取得了较好的阶段性疗效,在临床总结及机制研究方面也完成了部分工作。本文旨在通过对古方挖掘研究的过程总结,为青黄散的下一步研究提供依据及方向,也希望为中医药挖掘古方的研究提供参考。

关键词 青黄散 含砷古方 骨髓增生异常综合征 老年急性髓系白血病

中图分类号 R553 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.001

中国中医科学院西苑医院血液科从 20 世纪 60 年代开始,从古代经方中挖掘整理,并在中医理论指导下将含砷古方青黄散应用于慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukaemia, CML)的治疗,取得了较好的临床疗效。后逐渐尝试应用于多种血液系统疾病的治疗,经过几代人的不懈努力,青黄散对某些血液病的治疗取得了阶段性的疗效。在用药剂量、疗程、安全性及联合用药等方面进行了积极探索,积累了一定的临床经验,并针对青黄散治疗有效的病种进行了临床研究及相关的实验研究。下面就笔者所在科室既往对青黄散的应用研究情况进行小结并对未来的研究方向做一展望。

一、青黄散治疗慢性粒细胞白血病

20 世纪 70 ~ 90 年代西医药治疗 CML 尚无特效

药物,当时治疗 CML 的常用药物如烷化剂类的马利兰骨髓抑制较重,骨髓恢复所需时间个体差异较大,临床用药剂量很难把握,另外因不能获得分子遗传学缓解而不能阻止疾病进展致患者的中位生存期仅有 3 年半左右。周霭祥等^[1]从中医经典《奇效良方》及《世医得效方》中挖掘整理出含砷青黄散以毒攻毒治疗 CML,临床取得了血液学缓解的良好疗效,相较当时的马利兰安全性好。1998 年王展翔等^[2]对青黄散治疗 CML 获得了 10 年以上生存期的 6 例病例进行了回顾性总结,显示出了青黄散治疗 CML 的阶段性疗效与优势。陈志伟等^[3]应用电镜观察药物作用前后的骨髓细胞超微结构,发现其作用机制可能与细胞内存在的特异颗粒有一定关系。

二、青黄散治疗骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)

20 世纪 90 年代麻柔教授开创性将小剂量青黄散应用于治疗 MDS 取得了较好的临床疗效。他认为西医治病主要是借助人身外来力量针对“病”,“除恶

基金项目:国家中医药管理局基地业务建设科研专项基金资助项目(JDZX201526)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院血液科

通讯作者:麻柔,电子信箱:xyxsys@163.com

务尽”;中医治病主要是调动“人”的内在力量,求“中”、求“和”。中医学认为“中和”是天地自然和人体的正常状态,中医把“人”摆在第1位,西医把“病”摆在第1位。中西医各有长短,西医最大优势是跟进现代科学技术,中医也需要站在学术前沿充分利用现代科学技术,发挥中西医结合取长补短的优势。在麻柔教授独到的中西医结合思维模式下开启探索含青黄散或适当联合西药用于目前尚无满意治疗方法的血液系统疾病,具有独特的优势和意义。李柳等^[4]在2011年总结了麻柔教授进行的青黄散为主治疗疑难性血液系统疾病的临床探索。经过近年来的临床实践及总结研究显示其对多种血液系统疾病的疗效,其中MDS等病种已初步确定了治疗方案。

MDS为一种异质性较大的恶性克隆性疾病,表现出既有骨髓衰竭导致的外周血细胞减少的特点,又有高风险向白血病转化的可能。近年来MDS发生率呈逐年上升趋势,目前除骨髓移植外西医药尚缺乏根治性治疗方法,老年患者对化疗等耐受性差,仅靠支持治疗生存期有限。传统中医学依靠望、闻、问、切尚不能诊断MDS,需借助骨髓细胞形态学、免疫表型、染色体等技术诊断。麻柔教授在中医理论指导下去认识MDS,认为正虚邪实是其基本病机,以毒瘀为本,气血阴阳虚损为标。邪正相争、虚实夹杂始终贯穿于整个疾病过程中,病位涉及五脏,尤以脾脏、肾脏为主,治疗应以祛邪扶正为法,治以解毒兼补肾健脾。青黄散由青黛和雄黄组成,青黛味咸、性寒,可消肿散瘀、凉血解毒,雄黄性味辛温,可解百毒消积聚,化腹中瘀血,两药合用共奏解毒祛瘀功效,而正虚症状可以通过补肾健脾中药联合西药雄性激素得以改善。2003年及2019年麻柔教授在专题笔谈中均谈到,中西医结合方案增加了MDS治疗方法,提高了临床疗效;小剂量青黄散及补肾健脾方联合雄激素治疗骨髓增生异常综合征疗效确切^[5,6]。在2009年经过多次专家讨论形成了专家共识确定MDS的中医病名“髓毒劳”——“髓”代表病位,“毒”代表病性,“劳”代表病情,基本可以体现出MDS的疾病特点^[7]。中医辨证表现为脾肾亏虚、毒瘀阻滞、正邪消长为轴的疾病发生、发展过程。

探索青黄散治疗MDS 30余年,2006~2019年笔者进行了前瞻性 & 回顾性总结青黄散为主的中医药治疗各种类型的MDS患者千余例,总有效率 $\geq 60.4\%$,先后发表青黄散治疗MDS论文10余篇^[8-13]。针对MDS异质性较大等特点,笔者观察总

结了各型之间的疗效并进行比较,发现各型疗效比较差异无统计学意义,提升红细胞及血红蛋白起效快且总体疗效高,对低增生性和儿童MDS也同样有效。为避免口服吸收个体差异大,笔者通过测量血砷浓度调整患者的用药剂量进一步提高了临床疗效,大宗病例总结了长期小剂量服用青黄散的安全性。还进行了近期(3个月)与远期疗效观察(>60个月)且与2002~2019年最新药物疗效比较,笔者研究的治疗结果较好;与2002~2019年最新药物治疗费用比较,笔者的治疗费用不及国外的1/20,体现出中医药简、效、便、廉的特点与优势。目前正在扩大病例数回顾总结疗效与生存期。进一步完善临床研究,设计出随机分组前瞻性的临床试验或队列研究方案,增加临床疗效的可信度。

关于青黄散治疗MDS的机制研究,已申请国家自然科学基金及省部级课题10余项进行青黄散治疗MDS作用机制的研究,初步发现了某些作用机制,如发现通过去甲基化作用发挥疗效^[14]。二代基因测序技术的发展给现今MDS的诊断、治疗及预后提供了分层依据,基因突变类型与青黄散为主的方案疗效是否具有相关性 & 具有怎样的相关性?这也是笔者正在进行的另一个层面的探索。但因为MDS的复杂性,其病因与确定的病机不明确尚需进一步研究。古方青黄散的研究模式是尽量在中医理论思想指导下进行临床探索性实践,临床研究获得疗效的基础上从病机角度凝炼理论再有针对性进行机制研究再回到临床反复验证,体现出中医与西医研究方法学的迥异。

青黄散在治疗慢性骨髓增殖性疾病方面已取得一定的疗效,目前处于探索性临床应用中,下一阶段将总结病例 & 进行机制研究。

三、青黄散治疗老年急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)

老年急性髓系白血病是造血干祖细胞异常增殖、分化的克隆性血液系统恶性肿瘤,据统计AML的发病中位年龄接近70岁。近年来随着人口老龄化,老年AML发生率呈显著上升趋势,与年轻AML比较,老年AML具有独特的生物学和临床特征,多数具有复杂染色体核型,多药耐药基因突变率高,继发于某些理化因素,MDS、骨髓增殖性疾病及其他肿瘤的比例较高,均属于难治性AML。另一方面,老年AML患者脏器功能 & 免疫功能衰退、骨髓储备功能差,多伴有其他基础疾病等,可选择的治疗方案有限,导致总体缓解率低,化疗相关病死率高,生存期短,老年患

者(≥ 60 岁)的5年生存率仅5%~10%。目前西医尚没有适合老年AML的标准治疗方案,主要根据疾病及体能状况分层个体化治疗,总体治疗目标为提高生活质量,延长生存期。相较于化疗及支持治疗,中医药治疗老年AML在改善症状提高生活质量及患者主观需求等方面具有一定优势。

中西医结合分层治疗老年AML的客观依据为既往多年的临床实践与研究、机制导向等。笔者在临床实践中探索青黄散单药或联合化疗治疗老年AML取得了一定疗效,表现出良好的耐受性和安全性,为临床研究打下了基础。20世纪80~90年代在周霭祥教授指导下探索性应用青黄散治疗AML,这一结果为后来应用青黄散治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)取得良好疗效打下了基础。1999年王展祥等^[15]对应用青黄散治疗的AML患者进行了总结,发现青黄散对AML中的M3、M2b和分化好的M2a疗效肯定,对M5有一定疗效。观察到这些类型的白血病细胞中都含有颗粒,细胞分化程度较高,提示青黄散对颗粒细胞白血病的疗效较好。吕妍等^[16]回顾性比较了口服青黄散与低强度化疗治疗老年AML患者,发现二者生存期相似,并显示其在提高生存质量及延长生存期方面较西医药有一定优势。国外体内外研究发现含砷制剂亚砷酸注射液与地西他滨通过协同去甲基化作用发挥抗白血病效应,笔者对青黄散治疗MDS的研究也发现其去甲基化作用机制,因此探索中西医分层治疗老年AML患者具有主观及客观需求与依据。

笔者制定老年AML中西医结合分层治疗方案的依据如下,其一是基于“病”的本质:基因突变、染色体异常、化疗药的敏感度等客观指标作为疾病分层治疗方案选择的依据;其二是基于“人”的因素:根据目前常用的恶性肿瘤患者体能评分标准:①ECOG-0-6级5分制ZPS评分;②KPS评分(百分制);③肿瘤患者的生活质量评分(QOL积分制);④EORTC QLQ-C30(V3.0)生命质量测定量表等筛选或重新制定出适合老年AML患者的体能评分标准作为客观依据。根据“病”及“人”的客观指标分层为低危组、中危组、高危组来进行西医不同化疗方案和青黄散联合或序贯治疗方案的设计。在符合循证医学及伦理学基础上经全国专家讨论制定出临床研究方案进行多中心合作研究,研究的目标为生存期、生存质量研究等。

总之,青黄散治疗老年AML目前尚处于初步临床研究阶段。在既往应用基础上,探讨并制定出青黄

散或与化疗序贯治疗老年AML中西医结合治疗方案是目前迫切需要进行的工作。

四、展 望

古方含砷青黄散经过多年的临床研究,治疗某些血液系统疑难性疾病取得了阶段性的临床疗效,进一步完善青黄散治疗骨髓增生异常综合征的临床及作用机制研究,完成青黄散或适当联合西药的中西医结合分层治疗老年急性髓系白血病的方案设计及临床研究,并继续探索及总结青黄散治疗其他血液系统疑难性疾病的疗效及机制。希望随着临床研究的完善和机制研究的成熟会有越来越多的患者受益于青黄散的治疗。

参考文献

- 周霭祥,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]. 中西医结合杂志,1981,1(1):16-18,62
- 王展翔,周霭祥,杨留,等. 青黄散为主治疗慢性粒细胞白血病存活10年以上6例报告[J]. 白血病,1998,2:31-32
- 陈志伟,周霭祥,傅湘琦. 青黄散治疗慢性粒细胞性白血病的临床和超微结构研究[J]. 中国中西医结合杂志,1994,14(S1):56-59,422-423
- 李柳,麻柔. 麻柔教授应用含砷中药治疗血液病的临床实践[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(8):1138-1140
- 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
- 麻柔. 骨髓增生异常综合征中西医结合诊疗优势[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(1):21-22
- 陈信义,麻柔,李冬云. 规范常见血液病中医病名建议[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(11):1040-1041
- 徐述,胡晓梅,许勇钢,等. 青黄散加补肾健脾中药治疗骨髓增生异常综合征的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(3):216-218
- 徐述,刘锋,麻柔. 青黄散治疗骨髓增生异常综合征31例临床观察[J]. 中医杂志,2006,47(7):514-515,527
- 刘锋,郭小青,胡晓梅,等. 益髓青黄散治疗骨髓增生异常综合征36例[J]. 中医杂志,2011,52(3):241-242
- 周庆兵,王洪志,高飞,等. 小剂量青黄散联合补肾健脾中药治疗低增生性骨髓增生异常综合征的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(12):1444-1448
- 王德秀,麻柔,李柳,等. 青黄散联合补肾健脾方及雄激素治疗伴原始细胞增多骨髓增生异常综合征疗效回顾性分析[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(1):33-37
- 朱千颐,胡晓梅,王洪志,等. 青黄散胶囊为主治疗骨髓增生异常综合征150例回顾性分析[J]. 中医杂志,2018,59(4):303-306
- Zhou QB, Yang XH, Wang HZ, et al. Effect of qinghuang powder combined with bupi yishen decoction in treating patients with refractory cytopenia with multilineage dysplasia through regulating DNA methylation[J]. Chin Integr Med, 2019:354-359
- 王展翔,周霭祥,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,1999,13(5):297-299
- 吕妍,刘为易,全日城,等. 口服青黄散与低强度化疗治疗老年人急性髓系白血病生存情况比较[J]. 白血病·淋巴瘤,2018,27(7):396-398

(收稿日期:2019-08-09)

(修回日期:2019-09-28)