

骨髓纤维化中西医 结合治疗

黄世林◎指导

孙淑君◎主编

GUSUI XIANWEIHUA ZHONGXIYI
JIEHE ZHILIAO

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

骨髓纤维化中西医 结合治疗

指 导 黄世林

主 编 孙淑君

编 委 (按首字拼音排序)

陈楠楠 郭爱霞 韩福英

刘晓宇 王 伟 王晓波

向 阳 肖景文 张 励

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

骨髓纤维化的中西医结合治疗 / 孙淑君主编. —北
京: 中国中医药出版社, 2016.8

ISBN 978-7-5132-2769-8

I. ①骨… II. ①孙… III. ①骨髓纤维化—中西医
结合疗法 IV. ①R551.305

中国版本图书馆CIP数据核字 (2015) 第214457号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路28号易亨大厦16层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

廊坊成基包装装潢有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 787×1092 1/16 印张14 彩插3 字数367千字

2016年8月第1版 2016年8月第1次印刷

书 号 ISBN 978-7-5132-2769-8

*

定价 50.00 元

网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

购书热线 010 64065415 010 64065413

微信服务号 zgzyycbs

书店网址 csln.net/qksd/

官方微博 <http://e.weibo.com/cptcm>

淘宝天猫网址 <http://zgzyycbs.tmall.com>

前 言

《骨髓纤维化中西医结合治疗》为第一部中西医结合治疗骨髓纤维化的专著，并首次将临床上骨髓纤维化病例的病理图谱纳入书中，也是第一部同时从中医药学和现代医学角度论述骨髓纤维化病因、发病机制、诊断及治疗的专著。本书共十二章，从骨髓纤维化概述、中医对骨髓纤维化病名和病因病机的认识、骨髓的结构和功能、病因、发生机制、诊断、中医药治疗、现代治疗、预后与转归、继发性骨髓纤维化、骨髓纤维化的预防和调理等方面进行论述。特别是本书提供了临床治疗骨髓纤维化患者的病理活检图片，可供同道学习参考，希冀共同深入认知骨髓纤维化，共同促进骨髓纤维化实验与临床研究，使骨髓纤维化患者最终受益。

骨髓纤维化是一种骨髓增殖性疾病，是以骨髓中成纤维细胞增殖，胶原纤维沉积伴有肝脾等器官髓外造血为特征的一组疾病，为少见疾病，也是难治性疾病，发病率约 0.2/10 万~2/10 万人口，部分病例可和其他骨髓增殖性疾病如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症相互转化。根据有无病因可分为原发性骨髓纤维化和继发性骨髓纤维化。临床以慢性原发性骨髓纤维化居多，多数起病及进展缓慢，病程 1~30 年不等，确诊后中位生存时间为 5 年，极少部分病例可转变为急性白血病。随着生命科学临床与实验研究的迅速发展，研究者与临床医生对骨髓纤维化的发病机制及现代治疗都有了更新的认识，酪氨酸激酶 JAK2V617 突变检测提高了原发性骨髓纤维化的诊断率，并作为新的靶向治疗目标，为骨髓纤维化患者提供了新的治疗途径。2011 年美国 FDA 批准新药磷酸鲁索替尼用于治疗中度或高危骨髓纤维化，经 I、II、III 期临床试验，随访 2 年，其疗效程度达到了临床意义，可以使死亡率减低 50%，并使很多患者重新恢复了日常活动。但磷酸鲁索替尼并不能治愈该疾病，这些数据的长期意义仍需长期的临床研究来

评估。中医学是中国的瑰宝之一，在医学领域占有不可替代的地位，尤其在中医药或中西医结合治疗血液病中，亦展露出其确切的疗效、较低不良反应的优势。

中国人民解放军中医血液病研究所是国家中医药管理局重点学科及白血病专病治疗中心，在黄世林教授的带领下，运用中西医结合方法治疗白血病、再生障碍性贫血、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、免疫性血小板减少症、骨髓纤维化等血液系统疾病，均取得很好的疗效。黄老研制的复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病完全缓解率达到 98% 以上，85% 以上可获得长期生存乃至根治。黄老运用中医药为主，中西医结合的方法治疗骨髓纤维化亦取得了显著疗效，部分病例的骨髓可恢复正常造血，为慢性骨髓纤维化患者长期生存开创了先河，为病者造福。尽管本病发病率极低，我们仍然积累了一些病例与同仁分享，希望随着医学科学的发展，运用中西医结合方法令目前尚不能解决的骨髓纤维化疾病的治疗有所突破。

疗效是评价治疗方法的金标准，本书以疗效为立足点，突出中医药治疗的特色与优势，着力从中医药角度，联合烷化剂和或低剂量糖皮质激素等治疗方法，系统总结了中西医结合治疗骨髓纤维化的成果和进展，并附录骨髓纤维化病例的病理图谱，客观说明中西医结合治疗骨髓纤维化对骨髓的动态作用。本书详细阐明骨髓纤维化的基础与临床，并将国内外最新研究成果纳入书中，力求较高的实用性、研究性与可参考性。希望能与同仁共勉，为骨髓纤维化患者的康复共同努力。编者力尽所能编著此书，难免疏漏或有异议之处，敬请同仁指正与研讨。

中国人民解放军第 210 医院

解放军中医血液病研究所

孙淑君

2016 年 6 月

目 录

第一章 概述	1
第二章 中医学对骨髓纤维化的认识	3
第一节 病名的认识	3
第二节 病因病机的认识	3
一、热瘀阴亏	4
二、热毒蕴肝、瘀血阻滞	5
三、肾虚	6
四、肾虚痰瘀内积	7
五、瘀血内停	7
第三章 骨髓结构和功能	9
第一节 骨髓微细结构	10
一、造血组织	10
二、造血微环境	13
三、髓血屏障	27
四、骨髓细胞的黏附与归巢	28
第二节 骨髓的功能	30
第四章 病因	34
第五章 发生机制	36
第一节 参与骨髓纤维化的细胞	36
一、多能造血干细胞	36

二、巨核细胞	37
三、成纤维细胞	39
四、单核 / 巨噬细胞	39
五、成骨细胞及破骨细胞	40
第二节 细胞因子的作用	41
一、血小板衍化生长因子	41
二、转化生长因子 - β	42
三、碱性成纤维细胞生长因子	44
四、表皮生长因子	44
五、白细胞介素 -1	45
六、血小板生长因子	46
七、血小板第 IV 因子	47
八、钙调节蛋白	47
九、干细胞因子	47
十、CD44	47
十一、肿瘤坏死因子	48
十二、其他细胞因子	48
第三节 骨髓基质的成分与作用	49
第四节 其他骨髓因素对骨髓纤维化的影响	50
一、间充质干细胞	50
二、基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制剂	51
三、血管生成	51
第五节 免疫异常介导纤维组织增生	52
第六节 维生素 D 与骨髓纤维化的关系	53
第七节 基因突变与骨髓纤维化的关系	53
一、JAK2V617F 突变	53
二、原癌基因独立生长因子	55
第八节 骨髓纤维化的形成过程	55

第九节	活性氧与骨髓纤维化的关系	56
第十节	髓外造血的发病机制	57
	一、代偿造血	57
	二、胚胎性造血	58
	三、窦状隙造血	58
第十一节	急性骨髓纤维化的发病机制	58
第六章	骨髓纤维化的诊断方法	64
第一节	骨髓纤维化的临床表现	64
	一、慢性型	64
	二、急性型	68
	三、儿童型	69
第二节	实验室检查	69
	一、外周血	69
	二、骨髓涂片	71
	三、组织化学染色	72
	四、骨髓纤维化的组织学检查	72
	五、细胞遗传学和分子生物学	79
	六、祖细胞培养	81
	七、血清学检查	81
	八、影像学检查	82
第三节	诊断标准	86
	一、原发性骨髓纤维化的诊断标准	86
	二、急性骨髓纤维化的诊断标准	90
第四节	骨髓纤维化的鉴别诊断	90
	一、骨髓增殖性疾病	90
	二、急性白血病	92
	三、机械性损伤	92

四、继发性骨髓纤维化	92
五、急性骨髓纤维化	93
六、各种不同病因引起的巨脾	94
七、骨髓病性贫血	95
第七章 中医药治疗	98
第一节 辨证治疗	98
一、单病机治疗	98
二、分型论治	101
第二节 其他治疗	103
一、中药及复方	103
二、针刺治疗	104
第三节 中药抗纤维化的作用机制研究	105
一、单味中药及其提取物	105
二、中药复方	113
第八章 现代治疗	118
第一节 改善贫血	119
一、雄激素及蛋白同化激素	119
二、红细胞生成素	123
三、输血及去铁治疗	125
四、维生素 B ₆	128
第二节 糖类皮质激素	129
一、用法与用量	129
二、不良反应	130
三、注意事项	131
第三节 细胞毒药物	133
一、白消安	134
二、羟基脲	136

三、硫鸟嘌呤	137
四、苯丁酸氮芥	138
第四节 JAK 激酶抑制剂	140
一、磷酸鲁索替尼	140
二、其他 JAK 激酶抑制剂	143
三、JAK 激酶抑制剂的安全性	143
第五节 非 JAK 激酶抑制剂	144
一、干扰素	144
二、沙利度胺	146
三、雷利度胺	151
四、泊马度胺	151
五、甲磺酸伊马替尼	152
六、依维莫司	157
七、帕比司他	157
八、erismodeib	157
九、赖氨酰氧化酶相关制剂	157
十、伊美司他	157
第六节 既往应用的其他抗纤维化药物	158
一、1,25-双羟维生素 D ₃	158
二、青霉胺	158
三、秋水仙碱	161
四、人 TNF 受体 p75-Fc 蛋白	163
五、吡非尼酮	164
六、干扰胶原代谢药物	164
第六节 JAK 激酶抑制剂联合治疗	165
一、帕比司他联合 ruxolitinib	165
二、ruxolitinib 联合聚乙二醇干扰素	165
三、JAK 激酶抑制剂联合异基因造血干细胞移植	165

第七节 治疗脾肿大	165
一、化学疗法	165
二、脾区放射治疗	166
三、脾切除术	168
四、部分脾动脉栓塞术	171
第八节 造血干细胞移植	172
第九节 急性骨髓纤维化的治疗	175
第九章 预后与转归	182
第一节 预后因素的分析	182
一、年龄	184
二、临床表现	184
三、血细胞计数	185
四、骨髓组织学	186
五、免疫学	187
六、细胞遗传学	187
七、分子生物学	188
八、其他	188
九、综合因素分析	188
十、预后与治疗方案选择	188
第二节 转归	189
一、相关疾病	189
二、转归	189
第十章 继发性骨髓纤维化	192
第一节 病因与发病机制	192
一、化学因素	193
二、物理因素	194
三、感染	194

四、肿瘤	195
五、其他	197
第二节 临床表现	200
第三节 实验室检查	200
一、外周血	200
二、骨髓病理	200
三、影像学检查	202
四、诊断标准	202
第五节 治疗	203
一、慢性粒细胞白血病并发骨髓纤维化的治疗	203
二、骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化的治疗	207
第六节 预后	208
一、慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化	209
二、其他	209
第十一章 骨髓纤维化的预防与调理	214
第一节 预防	214
第二节 调理	214
一、生活调理	214
二、饮食调理	214
三、精神调理	215
第十二章 骨髓纤维化组织学图片	216
第一节 原发性骨髓纤维化	217
一、正常骨髓像	217
二、慢性原发性骨髓纤维化	218
第二节 继发性骨髓纤维化	229
一、慢性粒细胞白血病继发骨髓纤维化	229
二、骨髓增生异常综合征继发骨髓纤维化	231

三、真性红细胞增多症继发骨髓纤维化	232
四、原发性血小板增多症继发骨髓纤维化	233
五、急性非淋巴细胞白血病 M ₂ 型继发骨髓纤维化	234
六、急性非淋巴细胞白血病 M ₃ 型继发骨髓纤维化	235
七、急性淋巴细胞白血病 L ₂ 型继发骨髓纤维化	237
八、毛细胞白血病继发骨髓纤维化	238
九、多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化	239
十、恶性组织细胞病继发骨髓纤维化	240
十一、霍奇金淋巴瘤继发骨髓纤维化	242
十二、骨髓转移性黏液腺瘤继发骨髓纤维化	243
十三、骨髓坏死继发骨髓纤维化	243
十四、骨髓转移性腺癌继发骨髓纤维化	244
第三节 案例	245
一、原发性骨髓纤维化	245
二、继发性骨髓纤维化	252
附录 常用英汉缩略语对照表	256

第一章 概述

骨髓纤维化 (myelofibrosis, MF), 是以骨髓中成纤维细胞增殖, 胶原纤维沉积, 伴有肝、脾等器官髓外造血为特征的一组疾病。根据本病病因可分为原发性骨髓纤维化 (Primary myelofibrosis, PMF) 和继发性骨髓纤维化 (secondary myelofibrosis, SMF); 病变可弥散或较局限。其中原发性骨髓纤维化的名称较多而不统一, 各篇文献均分别以本病的不同特点来命名, 同义名有“骨髓硬化症”“原因不明的骨髓纤维化伴髓样化生 (agnogenic myeloid metaplasia, AMM)”“原因不明的骨髓外造血”“非白血病性骨髓纤维增生”“巨核细胞性脾肿大”“骨髓硬化性贫血”“原白红细胞性贫血”等 37 个之多。Heuck 最早于 1879 年以“特殊血及骨髓象表现白血病”为名描述本病 2 例, Mettier 及 Rusk 首先采用“骨髓纤维化”的病名, 进入 20 世纪后, Silverstein 对 PMF 的发病机制、病理、临床等进行多方面报道。我国周钟杰等首先于 1962 年报告了我国的第一例“骨髓纤维化”, 过去曾以原因不明的骨髓纤维化伴髓样化生来描述本病, 目前以原发性骨髓纤维化命名本病。本书着重介绍慢性原发性骨髓纤维化。

骨髓纤维化为造血干细胞 (包括髓系及淋系干细胞) 的克隆性疾病。骨髓中继发性弥漫性成纤维细胞增殖, 胶原纤维沉积, 骨髓造血组织被纤维组织所取代, 从而骨质硬化, 血管生成, 影响造血功能, 伴有肝、脾等器官髓外造血 (髓外化生) 的一组疾病。病变可弥散或较局限。临床以幼粒 - 幼红细胞性贫血、骨髓常干抽、脾显著肿大及不同程度的骨质硬化为特征。过去将骨髓纤维化归属于骨髓增生性疾病 (myeloproliferative diseases, MPD) 的范畴, 部分病例可和其他 MPD 相互转化。WHO 诊断标准中将其归属于慢性骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPNs) 的一种。2014 年欧洲血液学会 (EHA) 年会重新定义了骨髓纤维化, MF 是以促纤维组织增生的细胞因子分泌过多引起

骨髓纤维组织增生、髓外造血及向急性白血病转化为特征的干细胞克隆增生性疾病,包括 PMF、继发于原发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET) 的 MF (PET-MF) 和继发于真性红细胞增多症 (polycythemia vera, PV) 的 MF (PPV-MF)。

本病属少见疾病,发病率约 0.2/10 万 ~ 2/10 万人口。有文献报告,原发性骨髓纤维化发病率估计约为慢性粒细胞白血病的 1/3。发病年龄多在 50~70 岁之间,中位年龄为 60 岁,少数病例可见于婴幼儿及儿童,男女均可发病,男性略高于女性,白种人发病较其他种族多见。发病与季节无明显关系。

骨髓纤维化按病因可分为原发性骨髓纤维化和继发性骨髓纤维化,多数病人原因不明,称之为原发性骨髓纤维化,少数病人可继发于各种慢性感染、肿瘤等,统称为继发性骨髓纤维化。按骨髓纤维化病变进展缓解、病情轻重及起病年龄等特点,又可分为慢性型、急性型及儿童型等。临床以慢性原发性骨髓纤维化居多,多数起病及进展缓慢,早期可无任何症状,随病情发展逐渐出现乏力、盗汗、心慌等症状。病程 1~30 年不等,一般认为自然病程平均 5~7 年,确诊后中位生存时间为 5 年,极少部分可转变为急性白血病。少数表现急性骨髓纤维化,这种起病急骤的急性骨髓纤维化,或称恶性骨髓纤维化,近年来已列入急性非淋巴细胞白血病 (acute nonlymphoblastic leukemia, ANLL) 范围,按 FAB 分类命名为急性巨核细胞性白血病,其病程短且凶险,肝脾不肿大,但贫血、出血严重,多于 1 年内死亡。

参考文献

1. Reeder TL, Bailey RJ, Dewald GW, et al. Both B and T lymphocytes may be clonally involved in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003, 101 (5): 1981-1983.
2. Mesa RA, Hanson CA, Rajkumar SV, et al. Evaluation and clinical correlations of bone marrow angiogenesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2000, 96 (10): 3374-3380.
3. 邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹, 等. 邓家栋临床血液学. 第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社. 2001, 1170-1184.
4. 沈志祥. 简明临床血液病学. 第 1 版. 上海: 上海科学技术文献出版社. 2002, 615-621.
5. 张丹凤, 潘峻. 原发性骨髓纤维化诊疗进展: 第 19 届欧洲血液学会年会报道. 白血病·淋巴瘤. 2014, 23 (9): 525-529.
6. Odenike O. Beyond JAK inhibitor therapy in myelofibrosis. *Am Soc Hematol Educ. Program*. 2013, 545-552.

第二章 中医学对骨髓纤维化的认识

第一节 病名的认识

在中国医学古籍中，无“骨髓纤维化”一名，据其临床表现，现代中医各家命名不一，但多集中于“积聚”“癥瘕”“血瘀”“虚劳”等。如《景岳全书·积聚》中“积聚之病，凡饮食、血气、风寒之属，皆能致之，但曰积曰聚，当详辨也……是坚硬不移者，本有形也，故有形者曰积……诸有形者，或以饮食之滞，或以脓血之留，凡汁沫凝聚，旋成癥块者，皆积之类，其病多在血分，血有形而静也。”《诸病源候论·癥积病诸候》亦云：“癥瘕……其病不动者，直名为癥。”骨髓纤维化的肝脾肿大，形迹明显，部位不移，与“癥”“积”的描述相似。《圣济总录·虚劳门》中云：“虚劳之人，阴阳、气血涩滞，不能宣通，各随其脏腑之气而留结，故成积聚之病。”这种论述与骨髓纤维化伴有头晕、乏力、心慌、气短等虚弱的表现更为相似，故亦有“虚劳”之名。

中国人民解放军中医血液病研究所根据多年临床所见，综合骨髓纤维化患者临床表现、肋下痞块的典型体征及病理演变特征，结合古训《素问·痿论》：“肾主一身之骨髓……肾气热，则腰脊不举，骨枯而髓减，发为骨痿。”认为本病病理特征为“骨枯髓虚”，应命名为“骨痿”，而“肾主骨生髓”，病变在肾，亦称“肾痿”，系痿证之一。

第二节 病因病机的认识

骨痿之产生，多为外感毒热之邪，内蕴伤肾，日久阴精耗损，骨枯髓虚、热郁血瘀而致。

因古籍中无骨髓纤维化一名，故对其病因的描述多为现代医家总结“积聚”“癥瘕”“血瘀”“虚劳”的病因而得，多归于外感六淫、七情内伤、饮食失节、劳倦过度及正气虚衰、邪气侵袭。《灵枢·百病始生》云：“夫百病之始生也，皆生于风雨寒暑，清湿喜怒……传舍于肠胃之外，募原之间，留著于脉，稽留而不去，息而成积。”认为“积”的形成是由于外感六淫或七情内伤，最终引起气血凝聚而致。《中藏经》中曾论及积聚的成因：“积聚癌瘤杂虫者，皆五脏六腑真气失而邪气并遂乃生焉。”认为正气虚衰、邪气侵袭是致病的原因所在。现代医学进而认为本病的发生与七情内伤、饮食失节及感受邪毒、气血瘀阻等因素有关。七情内伤，饮食失节导致脏腑功能失调，正气虚衰，邪毒乘机侵袭，扰乱气血，邪蕴血瘀，或气滞血行不畅而致血瘀，脾肾受损则水湿内停，湿聚成痰，痰瘀互结，邪毒痰瘀阻于经络脏腑之间，留而不去，日久发为“积聚”；上述病因更伤脏腑、气血、阴阳，更加血瘀于内，新血不生，脾肾益损，遂成“虚劳”“血虚”。若先天脾肾不足，加之后天复感外邪则更易罹患本病。

各医家依病因认识的不同，对本病病机的发生发展过程亦有不同的认识与阐述，基本集中于以下几个方面。

一、热瘀阴亏

【病机】

肾为先天之本，《素问·阴阳应象大论》说：“人始生，先成精，精成而脑髓生，骨为干，脉为营……血气乃行。”可知气血之生成始于精，而“肾藏精”“肾生骨髓”“骨髓坚固，气血皆从。”说明精髓化生血液的造血作用，主要取决于肾。肾气充足，骨充髓满，精血旺盛，生化不息。肾气不足骨枯髓虚。患者多为素体不足，易于受其他诸多因素影响，若逢劳倦过度、七情内伤、饮食失节，则致脏腑功能失调，正气虚衰，毒热乘机侵袭，若毒热伤肾，阴精耗损，日久必骨枯髓虚，精血失于化生，精亏血少。毒热内蕴日久，热郁血瘀，阻碍气血运行，积于腹中，致肝脾瘀滞，形成胁下积块，日久脾气必虚，运化无力，气血生化无源。最终形成脾肾两虚，阴血俱虚兼夹气虚的虚损证候。综上所述，毒热内蕴、精亏髓损为骨痿发病的病机，其本在肾虚，应辨证为热瘀阴亏。