

骨髓增生异常综合征 中医证治

陈信义 胡凯文/编著

中医古籍出版社

骨髓增生异常综合征 中医证治

陈信义 胡凯文 编 著

(编写人员)

左明焕 李冬云 韦 云

苏 伟 孙颖立 姚素珍

吴亦宁 闵 霁 侯 丽

孟素萍 张文征 张洪钧

师贵良 段淑荣 汪跃华

(审 / 校)

李英林 乐兆升 校

中医古籍出版社

(京)新登字027号

责任编辑 吴炳银

封面设计 陈 星

图书在版编目(CIP)数据

骨髓增生异常综合征中医证治/陈信义, 胡凯文编著.
北京: 中医古籍出版社, 1994

ISBN7-80013-571-3

I. 骨… II. ①陈…③胡… III. 骨髓增生异常-中医疗法
IV. R274

中国版本图书馆CIP数据核字(94)第07914号

中医古籍出版社出版

(北京东直门内北新仓18号100700)

新华书店总店科技发行所发行

北京星城印刷厂印刷

787×1092毫米 32开本 4.75印张106千字

1994年12月第1版 1994年12月第1次印刷

印数0001~4000

ISBN7-80013-571-3/R·568

定价: 6.50元

前 言

骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic Syndromes MDS) 是一种起源造血干细胞水平上的恶性克隆性疾病。随着诊断技术的提高, 其发病率有日益增加之趋势, 目前已构成严重危害人类健康的恶性血液病。鉴于疾病呈多态性临床经过, 绝大多数病例将最终转化为急性白血病。因此, 受到了国内外医学界极大关注。几十年来, 人们试图寻找一种能够治疗MDS或防止其转化为急性白血病的有效方法, 但到目前为止, 收获甚微。所以, 探讨其最佳治疗方案是临床研究的重要课题和研究热点。

中医药治疗MDS起步较晚, 已见有临床报道, 是在西医明确诊断的基础上, 进行中医辨证论治。其理论及实验研究尚未深入发展。为促进中医药治疗MDS的研究, 我们查阅了大量的国内外文献资料, 结合临床实践编著了《骨髓增生异常综合征中医证治》一书。该书在内容上, 集中反映了国内外中西医研究的最新进展。同时, 写进了编著者在几年来承担的北京中医药大学、国家中医药管理局重点课题“益气养阴活血治疗骨髓增生异常综合征临床与实验研究”内容, 以求同道在工作中参考。我们期望该书的出版能够在中医药治疗MDS领域发挥启迪作用。也期望能够成为中医、中西医结合临床医师、研究生及其他医务人员从事医、教、研工作的重要参考资料。

本书编写过程中, 由于编著者才疏学浅, 特别是在译著

及编写过程中难免在内容及观点上有错误之处。希望广大读者提出批评指正。

陈信义

1994年4月10日

目 录

一、研究概况	(1)
(一) 现代医学研究	(1)
(二) 中医药研究	(4)
二、生物学特点与发病机理	(8)
(一) 流行病学	(9)
(二) 病因与病理	(11)
(三) 生物学特征	(17)
三、形态学特点与分型	(22)
(一) 形态学特点	(22)
(二) 临床分型	(29)
(三) 儿童 MDS	(32)
(四) 骨髓发育不良与 HIV 相关疾病	(33)
四、中医病因病机与证候学特征	(34)
(一) 病因	(34)
(二) 发病机理	(36)
(三) 证候学特征	(40)
五、骨髓活组织检查	(45)
(一) 究研价值	(46)
(二) 病理学改变	(47)
(三) 骨髓病理指标在 MDS 诊断 中的意义	(49)

(四) 益气养阴活血对MDS患者骨髓病理的影响.....	(49)
六、染色体异常.....	(53)
(一) 原发性MDS的染色体异常.....	(54)
(二) 继发性MDS的染色体异常.....	(60)
(三) 结语.....	(61)
七、骨髓体外培养.....	(64)
(一) 概述.....	(64)
(二) 造血调节的内在机制.....	(65)
(三) 白血病性造血.....	(71)
(四) 骨髓增生异常综合征.....	(72)
八、诊断与疗效标准.....	(79)
(一) 诊断标准.....	(80)
(二) 疗效标准.....	(83)
九、化疗和骨髓移植.....	(86)
(一) 单一药物的应用.....	(87)
(二) 联合化疗.....	(91)
(三) 骨髓移植.....	(95)
(四) 结语.....	(98)
十、分化诱导剂治疗.....	(100)
(一) 研究白血病细胞分化的工具.....	(101)
(二) 用于诱导分化的化合物.....	(102)
(三) 诱导分化药物的联合应用.....	(112)
(四) 结语.....	(113)
十一、造血生长因子治疗.....	(113)
(一) 概述.....	(113)
(二) 造血生长因子.....	(114)

(三) 结语与展望·····	(121)
十二、中医药治疗概况·····	(123)
(一) 概述·····	(123)
(二) 益气养阴活血法治疗 M D S·····	(125)
十三、益气养阴活血治疗 M D S 临床研究·····	(126)
(一) 临床资料·····	(127)
(二) 治疗方法·····	(127)
(三) 结果·····	(128)
(四) 讨论·····	(134)
十四、益气养阴活血促进小鼠粒系造血的	
实验研究·····	(136)
(一) 材料与方法·····	(136)
(二) 结果·····	(137)
(三) 结语·····	(139)
十五、益气养阴活血治疗 M D S 的研究设想·····	(142)
(一) 存在的问题·····	(142)
(二) 研究设想·····	(142)

一、研究概况

(一) 现代医学研究

骨髓增生异常综合征(Myelodysplastic-Syndromes, 简称MDS)是一组起源于造血干细胞的血液疾患,其主要临床特点是骨髓2~3系呈病态造血,外周血细胞减少,并有向急性粒细胞白血病(AML)转化的倾向。

骨髓增生异常综合征(MDS),作为一个病名及其分类是从1982年由FAB协作组倡导应用并推广开来的。但有关这组疾病的描述,至少有50年历史。1938年Rhoades和Barker (JAMA 110:794~796,1938)记述了100例难治性贫血的病例,其中60例为原发性,40例为继发性。11年以后,Hamilton—patersn (Acta Haematol 2:309~316,1949)用“白血病前期性贫血”来描述3例发生在急性粒细胞白血病之前的难治性贫血。稍后,Block (JAMA 152:1018~1028,1953)等在1953年的报告中,用“白血病前期”(Preleukemia)来描述12例难治性贫血而发展为急性白血病的病例。

虽然这个概念沿用至今,但白血病前期状态的患者其血液学表现和自然病程却有很大差异。BJorkman (Blood, 11:250~259,1956)首次描述4例骨髓铁粒幼红细胞增多的贫血病例,而这些病例转化为白血病的情况并不常见。1963年Rheingold(N Eng L J Med 268:812~815,1963)等发现一类不同寻常的急性白血病,其特点是临床过程延长,而骨髓中原始细胞比例较低,作者称之为“冒烟性急性白血病”(Smoloder acute leukemia)。70年代另一种独特的白血病前期综合征,慢性单核细胞白血病被认识,

其特点是过度增生的粒细胞和单核细胞。Dreyfus (Blood cells 2 : 33~35, 1976) 观察到难治性贫血患者骨髓中幼稚细胞增多 (75%)。还有许多病名用来描述白血病前期状态, 如慢性红骨髓增生 (Chronic erythemic myelossi 1969 Dameslök)、亚急性粒单核细胞白血病 (Subacute Myelomonocytic Leukemia 1974 Sexaner)、低增生性粒细胞白血病 (Hypoplastic Myelogenous leukemia 1975 Beard)、造血性增殖低下 (Hematopoietic dysplasia 1978 Liaman and Bagby)、亚急性粒细胞白血病 (Subacute Myeloid Leukemia 1979 Cohen)、低粒系造血综合征 (Dysmyelopoietic Syndromes 1980 Streali)、非典型急性白血病 (辛达临, 谢天民, 1960) 等等。

1976年, FAB协作组首次将难治性贫血伴原始细胞增多和慢性单核细胞白血病划归白血病前期状态 (Br J Haematol 33 : 451~458, , 1976), 6年后 (1982), 正式采用“骨髓增生异常综合征” (Myelodysplastic Syndromes) 作为病名, 并明确将其计分为目前的五个亚型: 即难治性贫血 (RA), 难治性贫血伴铁粒幼红细胞增多 (RAS), 慢性单核细胞白血病 (CMML), 难治性贫血伴原始细胞增多 (RAEB), 难治性贫血伴原始细胞增多在转化中 (RAEBt (Br J Haematol 51 : 189~199, 1982)。显然这种分型的必要性和合理性受到怀疑, 由于其可重复性和临床的实用性, 这种分型已被广泛采用。

但慢性单核细胞白血病 (CMML) 这一型可能例外。MDS总是与血细胞减少相联系。争论的焦点在于CMML是否应包括在MDS中, 因为其增生期类似于慢性粒细胞白血病。

确实,许多以前认为是ph染色体阴性的慢性粒细胞白血病,事实上是没有被认识的CMML病例(Br·J Haematol 60: 457~467, 1985; Am J Med 85: 639~644, 1988; Am J Pathol 85: 186—193, 1986)。有关MDS病理生理的研究进展也表明,独立的生物特征如对生长刺激因子有较高的敏感性,确实可以将CMML与其它MDS亚型分离开。

事实上,RA、RAEB和RAEB-T是MDS发展的不同阶段,各型之间的分界是人为的,骨髓中原始细胞从5%上升到30%总要经历一个过程。杨崇礼等(中华血液学杂志 7: 515, 1986)曾观察到MDS由RA→RAEB→RAEB-T的典型演化过程,Weisdorf, Nielsemn, Sato等 (Br J Hematol 55: 691, 1983; Scand J Hematol 32: 531, 1984; Jan J Clin Hematol 26: 28, 1985)也报道过类似的病例。

本病的发病机理尚不清楚,但认识到MDS和急性粒细胞白血病(AML)都可以继发于化疗药物或放射线(Medicine 58: 32~47, 1979; Blood 65: 1364~1372, 1985; Semin Oncol 14: 435~443, 1987; Eur J Haematol 42: 39~47, 1989 Suppl),这就为我们提供了良好的研究基地。

环境中某些潜在的致白血病物质也可能是本病的一个重要病因,而克隆探针的应用提示,这些物质通过限制干细胞储备,抑制克隆生长,诱导细胞癌基因突变,从而提高宿主对恶性改变的敏感性,并与宿主的其它因素如年龄等相作用,影响疾病的状态。

特异性的细胞遗传异常也证实了MDS的克隆性,这个发现为MDS的生物学研究提供了重要信息。骨髓体外培养

技术的发展也证明了MDS形成是由于干细胞的增生与成熟异常。近十年的研究成果表明,干细胞的异常主要表现在对细胞因子刺激的低敏感性。在体外,过饱和浓度的造血生长因子和某些药物能恢复造血干细胞生长,为临床应用提供了新的途径。的确,重组造血因子进入临床应用为缓解MDS患者的细胞减少状态展示了诱人的前景。

对于高度可能转化为急性白血病的患者,以及已经转化为白血病的患者,诱导化疗已有可能导致血液学上的缓解。对于RAEB—T患者,以往低比例的诱导化疗失败将会有所减少。认识到特殊生物学表型的存在,如多药物耐药性(MDR),是治疗失败的重要因素,也为我们改进化疗方案提供了新的指导。

MDS是一组异型的骨髓造血异常,有其独特的生物学特征,在治疗效果上的进步有赖于对其病理生理学,生物学的研究进展。

(二) 中医药研究

鉴于现代医学缺乏有效治疗方案的情况下,开展中医药治疗MDS和/或防止MDS转化为AML是中医界研究的热点,尤其有效治疗方法或药物的研究是力求奋斗的目标。现综合国内中医药文献及我院研究体会,简要介绍有关中医药防治MDS研究的一些现状。

1. 中医药研究源流:在1982年FAB协作组明确提出MDS形态学特点, MDS原始细胞定义, MDS五种不同亚型的诊断标准及对AML定义修正意见以前 (Br. J Haematol 1982; 51: 189), 很少见到中医药治疗MDS的文献报告, 基于当时MDS病名及其他研究尚处于混乱状态, 中医对其认识亦然处于盲目阶段。FAB协作组对MDS病名的建立及

其形态学特点的确定，为中医药研究MDS起了重要的推动作用。但由于缺乏足够的研究经验，其研究水平只限于临床。一般只是在西医明确诊断及对症、化疗的基础上，进行中医辨证论治。已见有少数中西医结合治疗MDS的个案报告。1985年以后，随着对MDS病症的认识，以及中西医结合治疗MDS个案病例获得成功，中医界试图大力发展中医药优势，从整体出发进行临床深入研究。力求应用中医药或中西医结合治疗MDS有一个突破性进展。从1990年以后已见到超过10例以上的应用中医药或中西医结合治疗MDS的文献报告（贵阳中医学院学报，1990；（2）：22）、（中医杂志，1991；（4）：28）、（中医药信息，1991；（5）：20）、（浙江中医杂志，1992年；（5）：204）。这些临床研究文献一般采用中西医结合方法治疗，在不同程度上均取得了临床疗效，特别是对MDS的RA、RAS疗效较为显著。已看出了中医药治疗MDS的优势。

除上述公开发表的文献外，在一些全国性学术会议上也亦见到中医药治疗MDS的临床研究论文（中华血液学会第三届血细胞学术会议论文集，1991；（9）：1048、）。有些临床研究论文参加了国际性学术会议（Thesis Selection Of International Academic Conference Of TCM，1991；7：373、），为中医药防治MDS的研究迈出了第一步。

目前，中医药防治MDS的研究，已不再是单纯的临床研究，而是在临床研究的基础上，进入实验研究阶段。力求从临床、实验两方面获得MDS治疗的有效方法与作用机理。笔者从1985年以来，即开始应用中医药防治MDS的临床研究。1991年承担北京中医药大学重点科研课题《益气养阴法

对骨髓增生异常综合征患者细胞影响的临床与实验研究》，已取得阶段性研究成果，该项研究已于1992年列为国家中医药管理局重点科研项目，目前正在研究之中。

2. 病证名的研究：MDS病名首先由FAB协作组提出，其后一致在世界范围内广泛应用。在中医领域，人们试图寻找与MDS临床证候相符的特定的病证名。但多年来还没有冠以合适的病证名。鉴于MDS临床表现以虚象为主，同时兼有出血、血瘀、发热和胁下积块等，多数文献将其归属于中医“虚劳”、“血证”、“内伤发热”、“血瘀”、“癥积”等门类或范围（北京中医学院学报，1992；（4）：36.）。我们在开展MDS临床证候学调查的研究中发现，MDS患者临床确以虚象为主，且以气、血、阴虚为突出，涉及脏腑与心、肝、脾、肾虚损有关，尤以脾肾虚损是其关键。至于在疾病发展过程中出现的出血、血瘀、发热等，可视为气、血、阴、阳虚损的发展结果。认为MDS中医病证名用“虚劳”较为适宜（北京中医学院学报，1993；（5）：27.），能概括MDS最基本特点。

3. 病因病机研究：病因病机研究是一个很复杂的研究课题。多数MDS患者起病隐袭，无明显的诱发因素可寻。故探讨其病因是十分困难的。多数中医药治疗MDS的文献报告只注重在观察其临床疗效上，对病因研究概要归纳为先天不足，后天失养，复感外邪所致（浙江中医杂志，1992；（5）：204.），或归纳为先后天各种因素所致（中医杂志，1991；（4）：28.），或者谓与五脏虚损有关（贵阳中医学院学报，1990；（2）：22.）。但对其确切病因目前尚无一份文献能够加以阐明。

病机与病因研究一样，在已发表中医药治疗MDS文献

中仅有初步的病机归纳，并无深入细致的分析。大体分析，MDS病机与五脏虚损，气血阴阳失调有关。

4. 临床证候研究：鉴于MDS临床呈多态性经过（临床分型（期）不同），其临床表现各异。多数文献根据MDS不同分型（期）的临床症状以及在疾病发展过程中所出现的不同并发症来归纳MDS临床证候。一般认为，MDS的RA、RAS型临床以气血两虚或脾肾两虚多见；RAEB型以肝肾阴虚多见；RAEB—T则以痰瘀互阻或血瘀痰结多见；热毒炽盛多于各型MDS患者并发有严重的细菌或病毒感染病例。

以上临床证候研究首先是建立在MDS临床症状及所属舌、脉观察的基础上，其临床证候类型在某种程度上能够反映MDS患者临床实际，对开展辨证论治，指导用药起到了积极作用。不足之处是只注重了MDS患者某个阶段的临床表现或在疾病发展过程中的某一临床症状。而忽视了MDS病症的总体及连续病变过程的证候分析。我们从1985年以来，对49例MDS患者（包括各型病例）进行了临床舌、脉、症调查研究，认为MDS临床多表现为中医的复合证候，即“气阴两虚、血瘀内阻”（北京中医学院学报，1993；（57：27.），是MDS临床基本证型。

5. 治疗研究：多数文献采用中西医结合方法治疗。即在西医对症/化疗或诱导分化的基础上加用中医辨证论治。采用中医药治疗，病情严重者仍需要应用对症支持疗法，如压积红细胞、血小板悬液、抗生素等输注（中医杂志，1991；（4）：28.）。单纯应用中医药治疗各型MDS，其难度较大。笔者通过临床实践认为，对于MDS的RA、RAS两型单纯中医治疗较为理想，对于MDS的RAFB、RAEB—T型以中医药治疗为主，适当配合分化诱导或小剂量化疗有利于干

效的提高。另外，对血红蛋白低下的MDS病例(40克/L以下)，有效的红细胞输注是提高中医药治疗效果的关键。

6. 疗效研究：国内外关于MDS疗效标准较多，结合中医特点临床采纳哪一种疗效标准较为适宜缺乏统一性。因而，中医药治疗MDS的文献报告，对疗效的评定多数未说明疗效标准来源或依据，有些按自拟标准，缺乏严格的评价方法。加之，文献未标明疗程及数据统计时间，故疗效结果尚不能反映实际水平，可信度相对较差。另外，在已发表的中医药治疗MDS文献中，多数未对中医药治疗病例作长期随访与远期疗效统计，很难看出MDS向AML转化的百分率。也难把中医药治疗与对症支持，化疗或分化诱导治疗效果加以对比。

综合上述，中医对MDS的研究虽然已作了很多有益的工作，取得了一定成效。但就其整体研究水平来看，临床研究还刚刚起步；理论探讨尚未深入开展；实验研究已初步出现苗头。预计在今后5~10年内，中医药防治MDS的临床与实验研究将会有有一个飞跃的发展，可在中医整体观念，辨证论治研究的基础上，借鉴现代医学研究方法，从临床与基础两方面协调发展，相互补充，相互印证，其研究可能会达到国内或国际同等水平，学术成果也可能走出中医药领域，进入现代医学行列。

二、生物学特点与发病机理

自从FAB协作组将白血病前期状态分成不同的形态学亚型之后，我们对其发病机理已经有了较为深刻的认识。现在已经清楚，这类疾病引起我们注意的血液学表现只是造血干细胞发生变态过程中较为后期的事件，是由于遗传学上发

生改变的干细胞单克隆成为主要的血细胞来源。Prchal等 (Nature 274:590~591, 1979) 利用杂合子女性葡萄糖脱氢酶 (G6PD) 的多态性以及细胞遗传学标志, 首次证明这类疾患可能源于一个较为初始的造血干细胞, 是粒系和淋巴系共同的祖细胞。进一步研究X染色体位点上DNA的多态性和骨髓造血祖细胞的遗传学分析, 也证实这类疾病是由于一个多能或全能造血干细胞克隆造成的 (Blood 73: 248~254, 1989; 70: 1367~1372, 1987; 75: 1770~1773, 1990; 70: 1000~1005, 1987)。

(一) 流行病学

目前对于MDS的发病率的估计仍然是不精确的。由于采用FAB协作组所定下的学术名称时间较短。(美国) 国家癌症研究所尚未获得对MDS的流行病学以及预后研究的充分资料。1984年, 一份白血病研究基金会(美国) 的调查估计MDS的发病率约为AML的75% (Hematol Oncol 5: 19~34, 1987)。由于该病最初被认为是一种老年疾病, 一些对老年人口调查报道了更高的MDS发病率。Hamblin和Oscier报告(Hematol Oncol 5: 19~34, 1987), 在英国Royal Victoria医院, MDS的发病率6倍于急性粒细胞性白血病。在60岁以上的人群中, 发病率高达0.75/1000/年。对一组55岁以上的人进行血液学普查, 发现在此之前未能被发现的MDS病例达1.5/1000。在我国, 1986年~1988年对天津市MDS发病率的调查发现, MDS年平均发病率为0.25/10⁵ (山西白血病 1983, 2 (1): 42)。

大多数病人没有家族史和可以肯定的遗传学因素, MDS很少发生于50岁以下的人群中, 但这个年龄组的家族性发病