

· 医案医话 ·

陈信义用中药治疗双表型急性白血病 1 例

严 香¹ 丁 皓² 黄子明¹ 赵 倩¹ 张雅月¹ 指导:陈信义¹

(1. 北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科,北京 100700; 2. 山西省中医院血液科,太原 030012)

【关键词】双表型急性白血病;辨证;辨病;陈信义

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.11.028

急性白血病是一类造血干祖细胞的恶性克隆性疾病,过度增殖的白血病细胞能抑制正常造血细胞,造成不同程度的血红蛋白、白细胞、血小板下降而见贫血、出血、感染等临床症状^[1]。基于细胞形态学特征,将急性白血病分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)^[1]。双表型急性白血病(biphenotypic acute leukaemia, BAL)又称急性混合细胞白血病(hybrid acute leukemia, HAL),是急性白血病的同一细胞群同时表达髓细胞系和淋巴细胞系分子抗原,是髓系和淋巴系均受累的一个亚型^[2]。BAL是一种比较少见的急性白血病类型,恶性程度高,疾病进展快,治疗难度大,预后差,死亡率高^[3]。我国BAL发病率较国外低,也缺乏系统的临床研究。目前,采用兼顾髓系和淋巴系的强化治疗方案治疗的完全缓解率不到50%^[4]。同时,还存在化疗相关严重不良反应,如骨髓抑制、肝肾功能损害以及疾病耐药难治等问题。因此,如何提高BAL临床疗效一直是困扰临床的难题。现将北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科陈信义教授治疗BAL验案1例分享如下。

1 病案介绍

患者,男,71岁,2019年7月11日因“反复发热3月余”就诊。患者于2019年3月以来出现无明显规律发热,体温最高至38.4℃,自服“扑热息痛”体温下降后复升。2019年4月12日于锦州医科大学附属第一医院血常规示:白细胞计数(WBC)3.72×10⁹/L,血小板计数(PLT)25.70×10⁹/L,血红蛋白(Hgb)97.60 g/L。骨髓穿刺结果

显示:骨髓增生活跃,粒细胞系4.5%,红细胞系4.0%,两系增生受抑制;淋巴细胞系占15.0%,分类不明细胞占71.5%,细胞胞体较大,呈圆形或不规则形,胞质丰富呈蓝色或淡蓝色,胞核呈圆形或不规则形,并可见双核,核染色质疏松点网状,可见核仁1~3个或隐约可见,全片共见巨核细胞约7个,血小板3~5个成簇。流式细胞检查结果:异常细胞群体Ⅰ:CD34⁺CD7st细胞约占核细胞的35.9%,表达CD7st、CD13、CD34、CD38,部分细胞表达HLA-DR、CD33;异常细胞群体Ⅱ:CD34-CD7^{dim}等细胞约占核细胞的32.1%,表达CD7^{dim}、CD38、cCD3,少数细胞表达CD117。考虑幼稚T淋巴细胞。诊断为BAL(T淋系、髓系混合)。在实施第一阶段化疗(CAG+VP+CTX方案)期间,患者虽然合并真菌感染、EB病毒感染、肝损害,但骨髓涂片显示部分缓解。患者在进行第二阶段化疗(CAG+VP+CTX)过程中,第9天出现急性腹膜炎,同时合并肺部真菌感染性肺炎。因不耐受停用化疗,并予以对症治疗1月余,患者腹膜炎症状控制,但仍发热不退。骨髓报告显示未缓解。7月10日当地医院血常规检查示:WBC 14.21×10⁹/L, Hgb 88.7 g/L, PLT 207×10⁹/L。

患者对化疗方案不耐受且年事已高,家属放弃化疗,遂至北京中医药大学东直门医院陈信义教授门诊就诊,刻下症见:自第二阶段化疗方案实施后,患者持续发热(38.5℃左右),伴明显乏力,间断腹部隐隐作痛,四肢无力,关节酸痛,咳嗽黄痰。西医诊断:BAL;中医诊断:髓毒病,邪盛正虚证。治疗以清热解毒、益气养阴,予以下两方合用。①清热解毒退热方,药物组成:生

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81703903);北京中医药大学东直门医院青苗人才培养计划(DZMYS-201807)

作者简介:严香,女,25岁,硕士研究生。研究方向:中西医结合防治血液病。

通信作者:张雅月, E-mail: yayuezhang@126.com

引用格式:严香,丁皓,黄子明,等. 陈信义用中药治疗双表型急性白血病1例[J]. 北京中医药, 2022, 41(11): 1322-1324.

石膏 30 g, 栀子 10 g, 牡丹皮 10 g, 金银花 30 g, 连翘 30 g, 陈皮 10 g, 鱼腥草 30 g, 杏仁 10 g, 苏叶 10 g。15 剂, 1 剂/d, 水煎后浓缩至 100 mL, 晚餐前服。②益气养阴解毒方, 药物组成: 黄精 30 g, 党参 30 g, 白芍 30 g, 青黛 10 g, 雄黄 0.1 g (分次冲服), 虎杖 20 g, 白花蛇舌草 30 g, 陈皮 10 g, 生甘草 6 g。15 剂, 1 剂/d, 水煎后浓缩至 200 mL, 每次 100 mL, 2 次/d, 早、午餐后服用。

2019 年 7 月 30 日二诊: 患者服药 4 d 后体温降至 37.5 °C 以下, 乏力改善, 仍有口干、口渴、腹胀、便秘症状。舌红苔薄, 脉细数。血常规检查示: Hgb 105 g/L, WBC $8.7 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $1.3 \times 10^9/L$, PLT $176 \times 10^9/L$ 。拟清热养阴、健脾理气为法, 予青蒿鳖甲汤加味。药物组成: 青蒿 30 g, 鳖甲 30 g, 生地黄 12 g, 知母 10 g, 生石膏 30 g, 银柴胡 12 g, 鱼腥草 30 g, 连翘 30 g, 茯苓 30 g, 炒白术 10 g, 炒薏苡仁 30 g, 陈皮 10 g, 雄黄 0.1 g (分次冲服), 芦根 30 g, 苏叶 12 g, 焦槟榔 10 g, 炒枳壳 10 g, 生甘草 12 g。20 剂, 1 剂/d, 水煎后浓缩至 200 mL, 每次 100 mL, 早、晚分服。服药后体温正常, 症状基本控制, 嘱上方去石膏、连翘、鱼腥草继续服用 10 剂, 煎服法同前。

2019 年 9 月 5 日三诊: 患者自述有五心烦热, 午后潮热, 口干欲饮, 大便干燥, 舌红少苔, 脉细数。治以益气养阴活血、清热解毒。药物组成: 炙黄芪 30 g, 党参 30 g, 丹参 20 g, 鸡血藤 30 g, 醋龟甲 20 g, 穿山龙 30 g, 地龙 10 g, 桃仁 20 g, 白花蛇舌草 30 g, 菟丝子 30 g, 生地黄 15 g, 熟地黄 15 g, 阿胶 20 g, 蜈蚣 3 条, 石斛 30 g, 青黛 10 g, 雄黄 0.1 g (分次冲服), 生石膏 30 g, 竹叶 10 g。30 剂, 煎服法同前。

2019 年 11 月 23 日四诊: 10 月 10 日血常规检查示: WBC $4.31 \times 10^9/L$; PLT $153 \times 10^9/L$; Hgb 118 g/L; 骨穿报告显示临床完全缓解。微小残留病灶检测报告: CD34⁺CD117⁺细胞约占核细胞的 0.58%; cCD3⁺细胞约占核细胞的 13.65%, 未见明显异常免疫表型白血病残留细胞。无明显临床症状, 无白血病细胞浸润现象 (肝脾大、骨痛)。药物组成: 黄精 30 g, 青蒿 30 g, 鳖甲 30 g, 生黄芪 30 g, 雄黄 0.1 g (分次冲服), 青黛 10 g, 玉竹 30 g, 石斛 30 g, 水牛角 30 g, 丹参 30 g, 浙贝母 10 g, 莪术 10 g, 白花蛇舌草 30 g, 玄参 30 g, 连翘 30 g, 陈皮 10 g, 菖蒲 10 g。30 剂, 煎服法同前。

2020 年以来, 因新型冠状病毒肺炎疫情, 患者坚持通过网络门诊进行中医药诊疗, 并以四诊所用处方随症加减治疗。2021 年 4 月 24 日血常规检查示: WBC $5.8 \times 10^9/L$, PLT $137 \times 10^9/L$, Hgb 124 g/L。骨髓涂片显示无幼稚原始、早幼稚白血病细胞, 判定为完全缓解。患者精神佳, 无明显临床症状, 生活如常。嘱停药中药继续门诊复诊。

2 讨论

2.1 从“痰瘀”论治

白血病中医命名为“髓毒病”^[5], 病因一般分内因、外因两类, 内因主为禀赋不足 (虚损)、痰湿瘀血、脏腑失调、情志所伤等, 外因主要为风、寒、暑、湿、燥、火、疫疠之气等^[6]。正气虚损与邪毒内侵并举, 正邪相争, 邪盛正衰, 致脏腑气血功能失调而发病^[7]。可将白血病分型为毒热炽盛型、阴虚血热型、痰瘀郁结型、气血双虚型^[8]。在辨证治疗中要顾护正气, 祛除邪毒。陈信义教授认为, 禀赋薄弱、体质不健、胎毒内伏是疾病发生的体质因素, 又兼外感六淫、七情内伤、脏腑功能失调等导致气血失和, 气机升降失调。多种因素致毒热内生, 灼津炼液为痰, 瘀血内生, 日久二者蕴结骨髓, 骨髓造血失司, 发为髓毒, 所以治疗时应注重清解髓毒^[9]。

该患者 2 次化疗后出现了严重感染, 此类难治性白血病应从“痰瘀”论治。痰来自津, 瘀本于血; 津聚液停则成痰饮; 气滞血留而为瘀。痰与瘀相互交织, 故痰瘀互阻是难治性白血病病情缠绵、顽固、难以治愈的病理基础^[10]。在治疗过程中应注重化痰散结、活血化瘀药物的应用, 例如浙贝母、丹参、川芎等。

2.2 辨证与辨病相结合

在该病案治疗过程中, 陈信义教授基于藏象理论, 在辨证与辨病、宏观与微观结合理念下, 灵活掌握治标、治本、标本兼治方法。初诊时患者临床表征以发热、咳嗽等邪毒症状为主, 正虚为辅。根据“急则治其标”的原则, 予两方治疗。一方清热解毒退热治标, 二方益气养阴解毒治本。服用 4 d 热退。二诊时患者大热已退, 余热未尽, 结合疾病特点, 青蒿鳖甲汤加味以清退虚热为主, 兼顾临床变症, 随症加减。三诊时观其症, 查其舌脉认为患者有大病伤及气阴、毒瘀互结的临床特点。治以益气养阴活血、清热解毒。服用后表征无恙, 内疾已愈。从组方用药可以看出, 陈信

义教授始终坚持辨证与辨病、宏观与微观结合原则。在辨证方面重视患者感受,抓住其最痛苦症状,结合舌脉辨证;辨病方面除考虑患者疾病性质、病情、预后转归等因素外,还要结合目前专家普遍认同的病因病机。

2.3 坚持以人为本原则

老年患者由于器官老化及伴随多种老龄化疾病等原因,常规化疗方案的实施并不一定能使其受益,还可能导致整体功能与免疫功能受创^[11]。该患者诊为 BAL,属于难治白血病类型之一,即使继续化疗也难以获得预期治疗效果。治疗应以提高老年白血病患者生存质量与延长生存期为目标,中医药或中西医结合治疗更能使患者临床获益^[12]。陈信义教授综合考虑后坚持“以人为本,治病留人”的理念,遵从患者单纯中医药治疗的意愿,待中医药治疗有效时,再配合化疗可能有良好的治疗结局。

2.4 坚持治疗中的调平与平调思想

“调平与平调”理论是陈信义教授治疗血液肿瘤疾病重要的学术思想^[13]。《素问·阴阳应象大论篇》曰:“形不足者,温之以气;精不足者,补之以味。”“调平”是针对疾病的病机与证候及其演化规律治疗,恢复患者机体内在平衡状态,促进疾病治愈或缓解。“平调”是针对疾病治则与组方用药而言,陈信义教授主张在诊治血液肿瘤重大疑难疾病时不要采用过激的对抗性疗法,尤其老年、难治、复发、基础疾病多的人群。要基于《素问·五常政大论篇》所言:“大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八;无毒治病,十去其九;谷肉果菜,食养尽之。无使过之,伤其正也。不尽,行复如法”的用药规律。从本病案治疗中可以看出,初诊时虽然用青黛、雄黄、虎杖、白花蛇舌草四味解毒中草药,但伍用黄精、党参、白芍、陈皮、生甘草可使全方达到平和。二诊、三诊时,仍用雄黄、青黛、蜈蚣等有毒之品,以针对患者内生之毒治疗,但配伍了炙黄芪、党参、生地黄、熟地黄、阿胶、石斛等益气养阴补血中草药以制其毒性。从临床治疗效果分析,患者每诊服用药物后,临床症状

均有明显改善,符合疾病自然病机转化规律。

3 小结

BAL 是一种比较少见的急性白血病类型,恶性程度高,疾病进展快,治疗难度大,通过上述病案诊治过程可以看出,陈信义教授在治疗该种疑难病症时,从痰瘀理论出发,坚持辨证与辨病论治结合,治疗中坚持调平与平调思想,取得了较好的临床疗效,为今后急性混合细胞白血病的治疗提供借鉴和参考。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(8): 617-623.
- [2] 曲灿华, 马雷, 孙玉鸿, 等. 混合细胞性白血病 1 例报告[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(1): 34-35.
- [3] 陈嘉媛, 常英军, 魏辉. 混合表型急性白血病诊断与治疗的研究现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 42(4): 283-288.
- [4] 田孟丽, 仇惠英, 张剑, 等. 抗 CD33 单抗治疗由复发难治急性髓系白血病转化的混合表型急性白血病一例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29(12): 743-746.
- [5] 蓝海, 侯丽, 郎海燕, 等. 常见血液病的中医分类与命名[J]. 中医杂志, 2019, 60(9): 750-753, 778.
- [6] 刘彦权, 周华蓉, 付海英, 等. 白血病的传统中医临床诊疗研究进展[J]. 中国医药指南, 2020, 18(12): 30-32.
- [7] 庄海峰. 急性白血病中医病机探讨[J]. 江西中医药, 2019, 50(2): 15-16.
- [8] 包相坤. 中西医结合治疗白血病[J]. 中医临床研究, 2015, 7(20): 46-47.
- [9] 苏鑫, 陈成顺, 许亚梅. 基于“毒损髓络”理论辨治急性白血病经验[J]. 北京中医药, 2020, 39(1): 44-47.
- [10] 李冬云, 陈信义, 侯丽, 等. 从痰瘀论治难治性白血病[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(5): 365-367.
- [11] 陈信义, 张雅月, 郎海燕, 等. 中医药防治急性髓细胞性白血病一体化研究述评[J]. 北京中医药, 2021, 40(5): 446-450.
- [12] 吴迪炯, 许亚梅, 王敬毅, 等. 抗白延年汤联合小剂量化疗治疗老年急性髓系白血病临床研究[J]. 北京中医药, 2021, 40(10): 1115-1121.
- [13] 许晶, 南梦蝶, 刘宇, 等. 基于“调平理论”论治恶性肿瘤和恶性血液病的研究现状与展望[J]. 世界中医药, 2021, 16(3): 355-360.

CHEN Xin-yi's experience in treating biphenotypic acute leukemia with traditional Chinese medicine

YAN Xiang, DING Hao, HUANG Zi-ming, ZHAO Qian, ZHANG Ya-yue, guided by CHEN Xin-yi

(收稿日期: 2022-06-30)