

慢性髓系白血病急变期病机变化与治疗*

周欣丽^{1,2}, 闫理想^{1,2}, 何敬^{1,2}, 史哲新^{1,2}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: 从络病理论分析, 慢性髓系白血病早期络气郁滞, 营卫生化异常, 可见痰瘀互结, “承制”无力; 应用抗肿瘤药物 TKI 干预后, 慢性髓系白血病得以“调平”, 维持在慢性期。随着痰瘀互结日久, 则见络脉瘀塞, 骨髓微环境中微血管大量生成, 为白血病细胞提供营养支持, Wnt 通路的激活使 β -catenin 蛋白蓄积, 激活下游基因, 促进白血病细胞增殖, “承制”无力, 可见慢性髓系白血病的急变, 预后多不良。此时, 通过中医药介入, 进行二次调平, 可以改善临床症状, 提高患者生活质量。

关键词: 慢性髓系白血病急变期; “承制调平”; 络病; 病机; 大黄廑虫丸

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.02.046

中图分类号: R273 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2024)02-0273-04

Pathogenesis Evolution and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Acute Phas

ZHOU Xinli^{1,2}, YAN Lixiang^{1,2}, HE Jing^{1,2}, SHI Zhixin^{1,2}

1. The First Affiliated Hospital to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin China 300381; 2. National Clinical Research Center of Acupuncture and Moxibustion of Traditional Chinese Medicine, Tianjin China 300381

Abstract: From the theoretical analysis of collateral disease, chronic myeloid leukemia is characterized by the stagnation of collateral Qi in the early stage, abnormal biochemical changes in Ying Qi and Wei Qi, in which Phlegm and blood stasis are intertwined and the "Cheng Zhi" is weak; After intervention with anti-tumor drug TKI, chronic myeloid leukemia can be "Tiao Ping" and maintained in the chronic phase. As phlegm and blood stasis accumulate for a long time, blockages in the meridians can be observed, and a large number of microvessels are generated in the bone marrow micro-environment, providing nutritional support for leukemia cells. The activation of the Wnt pathway leads to the accumulation of β -catenin and activate the downstream genes, promotes the proliferation of leukemia cells, which becomes "out of control" at that point. This indicates the rapid transformation of chronic myeloid leukemia, and the prognosis is often poor. At this point, intervention with traditional Chinese medicine for secondary "Tiao Ping" can improve clinical symptoms and enhance the quality of life of patients.

Key words: acute phase of chronic myeloid leukemia; "Cheng Zhi Tiao Ping" theory; collateral disease; pathogenesis; Dahuang Zhe-chong Pill

慢性髓系白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 又称慢性粒细胞白血病, 是源于骨髓多功能干细胞的血液系统恶性肿瘤性疾病。费城染色体是本病的标志性细胞遗传学特征, 从而表现为异常的融

合蛋白干扰造血干细胞异常增殖、抗凋亡, 以及不成熟细胞提前释放至外周血。临床表现为白细胞增高, 外周血分类检测可见异常增多的幼稚粒细胞、脾肿大、骨髓增生活跃等。抗肿瘤药物酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 治疗时代的来临使慢性髓系白血病以慢性期维持, 但是一旦出现急变, 进展十分迅速。应用中医药干预可以改善患

* 基金项目: 天津市教委科研计划项目 (2021KJ145); 天津市自然科学基金项目 (21JCQNJC01210); 天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”基金项目 (院 2020057)

者临床症状,现拟从中医络病“承制调平”理论探讨慢性髓系白血病急变期病机变化以及治疗。

1 络病“承制调平”概述

1.1 络病学说 络病学说起源于《黄帝内经》,《灵枢·脉度》云:“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙。”其中记载络脉具有渗灌气血、贯通营卫的作用,外邪、久病等可导致络脉瘀积、损伤等病理变化。《伤寒杂病论》提出,新病、久病均可入络,病程缠绵则阴络瘀滞,病位深,病情重。《临证指南医案》中,叶天士提出络脉空虚是络病发展的重要内因,治疗络病不离“通”字,提出辛香通络、补虚通络等具体疗法。现代以吴以岭院士为代表的团队构建了清晰的络病学说轮廓^[1]。

1.2 “承制调平”内涵阐释 “承制调平”是基于“气-阴阳-五行”对生命内稳态平衡、代偿调节及治疗的高度概括。“承制”源于《素问·六微旨大论》:“亢则害,承乃制,制则生化,外列盛衰,害则败乱,生化大病。”后被升华为五脏克化的理论。“亢则害,承乃制”是亢盛超出机体的自调限度而损害五脏,而后机体本身调节对损伤进行代偿。“调平”出自“阴阳调平”,是通过治疗手段调节疾病损伤,修复人体,调动机体的自愈能力,从而达到疾病状态的平衡,这是对复杂性疾病治疗方法和疗效的概括。

将营卫理论与“承制调平”相结合,营卫交会生化,保持机体正常生理状态为“承”,营卫功能涵盖神经、内分泌、免疫调节功能。因多种病因导致的痰、瘀、毒等病理产物,引起“营卫不通”脉络病变。“制”反应人体的自我调节,不能复“平”,则脉络进一步“瘀滞”,从而人体失衡,疾病加重。络脉具有易滞易瘀、易入难出、易积成形的特点。“调”指采用治疗干预,使机体形成相对平衡的状态,因络以通为用,所以可采用解毒、荣养、化痰等治法进行通络,以“平”为期^[2]。

2 从络病“承制调平”分析慢性髓系白血病病机

中医认为,慢性髓系白血病病位在骨髓,涉及肝、脾、肾三脏,临床以肝脾肿大、贫血、消瘦、乏力等为主。《灵枢·百病始生》载:“留而不去,传舍于伏冲之脉……留而不去,传舍于肠胃……留而不去,传舍于肠胃之外,募原之间,流著于脉,稽留而不去,息

而成积,或著孙脉,或著络脉。”慢性髓系白血发病缓,慢性期可经3~4年后进入加速期或急变期,因为白血病激发细胞没有被清除掉,而且此类细胞具有造血干细胞的自我更新及分化功能,每次分裂都保留了一个激发细胞在龕内,化疗药物及酪氨酸激酶抑制剂无法杀死龕内的细胞^[3]。张佳等^[4]认为,伏邪是发病及恶化的基础,先天禀赋不足、后天劳损为病因,肾精亏损为病机关键,髓络毒瘀为果,为慢性髓系白血病加速期或急变期病机特点。CML的发生无外乎正虚邪实,邪毒入侵,先天禀赋不足、后天失养,正气不足,导致气机郁滞,气为血之帅,日久则血滞成瘀,病久损耗正气,脏腑之络空虚,病邪趁虚内袭。叶天士认为:“至虚之处,便是容邪之处。”病邪盘踞不去,病深势重,即“久病入络”。气无形,血有形,久病气病及血,则见气滞血瘀络阻,久病不愈,积聚成形。病久不愈,则气血耗损,损伤脾络肾精,失荣暗耗,则脾肾之络虚瘀,后天无法濡养先天,气血俱虚,五脏六腑皆失所养,导致CML疾病进展,从而进入加速期或急变期。

在慢性髓系白血病的分期论治中,余莹等^[5]归纳了不同分期的病因病机。该病慢性期病机与肺、脾相关,主要证型为痰凝血瘀。疾病初起,邪毒损伤络脉,“亢则害”,津血不能在络脉正常交换,则见津凝、津聚化为痰浊、水湿,加重络脉瘀滞。《素问·至真要大论》曰:“诸湿肿满,皆属于脾”,痰湿日久,损伤脾络,气血生化无源,脾统摄无权,血溢于脉外,形成瘀血,痰瘀胶结,日久则正气亏损至极,病邪深伏,制约无力,则脾肾之络虚瘀,从而进入加速期或急变期。姜静等^[6]用大黄廋虫丸缓中补虚,治疗CML疗效较佳,张仲景在《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》中载:“五劳虚极羸瘦,腹满不能食……经络营卫气伤,内有干血,肌肤甲错,两目黯黑,缓中补虚,大黄廋虫丸主之。”清代尤在泾《金匱要略心典》言:“此方以濡其干,虫以动其瘀,通以祛其闭。”以通络法治疗CML,调平以为期。白平等^[7]在治疗急变期患者时,采用健脾益肾之法,调脾肾之虚,益气养血,从而改善患者临床症状。从络病“承制调平”阐述CML病机见图1。

3 从络病角度探析 CML 骨髓微环境

精髓与血液化生关系密切,《景岳全书》中言:

亢变,骨髓造血稳态失衡。后期邪热炽盛,煎熬骨髓,血枯髓干,络脉不荣,进入急变期,病情进展迅速。从络病分析 CML 急变期病因病机及骨髓微环境的变化,旨在从络病角度辨证用药,采用“通络”治疗,使骨髓微环境造血稳态达到平衡,延长 CML 患者生存期。

参考文献:

[1] 司丹丹,邵静. 络病学说的形成与发展探析[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(8):43-45.

[2] 吴以岭,魏聪,贾振华,等. 脉络学说的核心理论:营卫承制调平[J]. 中医杂志,2013,54(1):3-7.

[3] 杨向东,杨文华,史哲新,等. 从白血病干细胞探讨中医中药治疗白血病的思路方法[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(6):1250-1252.

[4] 张佳,杨文华,杨向东. 慢性粒细胞白血病加速期及急变期中医病机探讨[J]. 现代中医药,2012,32(4):59-61.

[5] 余莹,程健,于唱,等. 慢性粒细胞白血病分期辨治探讨[J]. 山东中医杂志,2018,37(12):986-988.

[6] 姜静,杨文华,闫理想. “缓中补虚”治疗慢性粒细胞白血病[J]. 吉林中医药,2015,35(3):221-223.

[7] 白平,胡陵静. 健脾益肾法治疗急变期慢性粒细胞白血病验案举隅[J]. 实用中医药杂志,2022,38(3):499-500.

[8] 常成成,魏聪,吴以岭. 络病学说“孙络-微血管”概念及其临床指导意义[J]. 中医杂志,2016,57(1):7-11.

[9] 杨兆娜,王凤,张婷婷,等. 白血病骨髓微环境研究进展[J]. 药学报,2022,57(9):2601-2611.

[10] 屠雯妍,许佳烨,洪耀南,等. 骨髓脂肪细胞与白血病发生的相关性研究进展[J]. 中国细胞生物学报,2021,43(6):1291-1297.

[11] 刘姚姚,杨福军,刘超,等. 骨髓微环境调控白血病干细胞的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(21):3520-3523.

[12] 李奕,庞博,花宝金,等. 基于络病理论探讨恶性肿瘤的病机[J]. 中医杂志,2022,63(15):1427-1430.

[13] 李锋,陈朴,邹善华. 慢性髓细胞性白血病与血管生成因子关系[J]. 中国癌症杂志,2004,14(5):462-465.

[14] 侯艳,李文倩,冯建明,等. Wnt 信号通路和慢性粒细胞白血病[J]. 肿瘤防治研究,2019,46(2):174-177.

[15] HU J, FENG M, LIU Z L, et al. Potential role of Wnt/ β -catenin signaling in blastic transformation of chronic myeloid leukemia: cross talk between β -catenin and BCR-ABL[J]. Tumour Biol, 2016, 78(5):607-616.

[16] 武坤,晋臻,李轶勋,等. 沉默 DNMT1 减弱 WIF-1 基因启动子甲基化对慢性髓系白血病 K562 细胞生物学行为的影响[J]. 中国实验血液学杂志,2021,29(6):1768-1774.

[17] 李家铭,曾丽蓉. 虫类药物“虫蚁搜剔”改善骨髓微环境的理论探讨[J]. 天津中医药大学学报,2022,41(2):162-165.

[18] 白璐,霍贝贝,郭倩,等. Wnt/ β -catenin 通路在糖尿病肾病大鼠的表达及化瘀通络中药的干预作用[J]. 中草药,2017,48(5):946-950.

收稿日期:2023-08-25

作者简介:周欣丽(1998-),女,河南济源人,博士研究生,研究方向:中医内科血液病学。

通信作者:史哲新,女,医学博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:中西医结合治疗血液疾病研究。E-mail:shzhx0604@163.com

编辑:孙铮