

陈斌教授从“虚劳干血”论治阵发性睡眠性血红蛋白尿症

李 昕¹, 陈 斌^{2*}

(1. 湖北中医药大学 中医学院, 湖北 武汉 430061; 2. 湖北省中医院/湖北中医药大学
附属医院/湖北省中医药研究院 血液病科, 湖北 武汉 430061)

摘 要:阵发性睡眠性血红蛋白尿症是较为罕见的血液系统疾病之一, 由于发病机制尚未明确且治疗手段存在局限, 使得该病临床治疗存在瓶颈。陈斌教授从“虚劳干血”理论出发, 基于该病渐化“虚劳干血”的动态趋向, 认为其属虚实夹杂、虚瘀互结之证, 核心病机为脾肾亏虚、干血内结, 治疗上主张以缓中补虚法贯穿疾病治疗全程, 和调攻补, 标本兼顾。附验案一则, 旨在阐明该理论在治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症的临床应用价值。

关键词:阵发性睡眠性血红蛋白尿症; 虚劳干血; 临床经验; 陈斌教授

DOI: 10.11954/ytctyy.202405029

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号: R25

文献标识码: A

文章编号: 1673-2197(2024)05-0140-04



Professor Chen Bin Discusses the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from the Perspective of “Fatigue and Dry Blood”

Li Xin¹, Chen Bin^{2*}

(1. College of Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 2. Department of Hematology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/The Hospital Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine/Hubei Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

Abstract: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is one of the relatively rare hematologic diseases, and there is a bottleneck in the clinical treatment of this disease due to the unclear pathogenesis and the limitations of treatment methods. Starting from the theory of “Fatigue and Dry Blood” and based on the dynamic tendency of the disease to gradually transform into “Fatigue and Dry Blood”, Professor Chen Bin believes that it belongs to the deficiency-excess complex, both with fatigue and stasis. The core pathogenesis of this disease is the deficiency of the spleen and kidney, and the internal knot of dry blood. It is advocated to use the method of relieving the deficiency throughout the whole process of disease treatment, and adjusting the attacking and replenishing, taking into account the specimens. An examination case is attached, which aims to clarify the clinical application value of this theory in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Keywords: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; Fatigue and Dry Blood; Clinical Experience; Professor Chen Bin

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)是一种由体细胞Xp22.1上PIG-A基因突变导致的获得性造血干细胞克隆性疾病, 临床主要表现为不同程度的骨髓衰竭、血栓形成及发作性的血管内溶血^[1]。流行病学显示, 其全球发病率约为1.59~1.86/10万人口^[2], 并在亚洲较西方国家更为常见^[3]。由于异常克隆与骨髓衰竭并存, PNH的发病机制尚未明确。且因治疗手段的限制, 目前临床仍是应用以糖皮质激素、输血、铁剂、抗凝、化疗及造血干细胞移植为主的常规治疗^[4]。中

医学根据其临床表现, 将PNH归于“虚劳”“积聚”“黄疸”等范畴, 认为PNH总属本虚标实之证, 以脾肾亏虚为本, 瘀血实邪内聚为标, 并常以溶血发作与否将PNH按标本缓急分期论治, 攻补兼施。应用中医药治疗PNH可充分发挥个体化诊疗的优势并弥补当前治疗现状的不足。

陈斌教授系湖北省中医院血液病科主任医师, 从事血液病临床工作20余年, 勤求古训, 博采众长, 临证经验丰富。陈斌教授基于PNH虚实夹杂的病机特征认为PNH发病及其动态病机演变与《金匮要

收稿日期: 2023-12-29

作者简介: 李昕(1999—), 男, 湖北中医药大学硕士研究生, 研究方向为中医药防治血液病。

通讯作者: 陈斌(1968—), 女, 湖北省中医院主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中医药防治血液病。E-mail: cb196808@126.com

略》所言：“虚劳干血”颇为契合，从“虚劳干血”立论可为中医辨治此病拓宽思路，现试简述如下。

1 “虚劳干血”理论探析

“虚劳干血”又称“干血劳”，首载于《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》，其云：“五劳虚极羸瘦，腹满不能饮食，食伤，忧伤，饮伤，房室伤，饥伤，劳伤，经络营卫气伤，内有干血，肌肤甲错，两目黯黑，缓中补虚，大黄廑虫丸主之。”干血不同于寻常瘀血，其由诸劳虚损内伤营卫，血脉不利致瘀演化而来。营阴暗耗日久易化燥生火，唐宗海《血证论》云：“瘀血在经络脏腑之间，被气火煎熬，则为干血。”血瘀阻络日久，瘀火燥结渐化干血，凝着难出^[5]，更阻新血化生令血虚更甚。因虚致瘀化干，干复致虚，衍生为虚劳干血。

论治“虚劳干血”，张仲景言“缓中补虚”，并设“大黄廑虫丸”为其专方。对于“缓中补虚”之义，历代医家注释多有不一。以大黄廑虫丸一方遣药而论，其重用干地黄养血补虚而有开胃运脾之功，少许大黄行胃气而有运护中焦之用^[6]，于芍药、甘草滋阴补中外配伍凉血活血、破血逐瘀诸药，以润濡其干，以虫动其瘀，以通去其闭。王子接《绛雪园古方选注》云：“缓中补虚者，缓，舒也、绰也，指方中宽舒润血之品而言也”，“缓中补虚”实乃“宽中补虚”^[7]，即是务必宽舒营卫，以通络为补，以祛瘀为用，攻补兼施。从方探证，“虚劳干血”系虚实夹杂之证，以虚为本，由虚致干，虚瘀互结，故其治疗应以补虚化瘀为要。

2 PNH与“虚劳干血”

PNH病起于诸虚劳损，或因先天禀赋薄弱，或因后天烦劳过度、饮食失节、病后失调等致脾肾亏虚，气血生化乏源。气虚及卫阳，血虚及营阴，营卫俱伤而生瘀滞，令新血难以化生充养，血虚日久阴复亏耗，阴虚燥结成干血。干血留滞经络间四处为患，甚则栓塞脉络。本复虚损，招致外邪，直中营卫经络，内生干结，更易酿生湿热^[8]，致气机郁遏，肝胆疏泄不利。湿热熏蒸，胆汁泛溢则发黄；湿热下注，损伤膀胱脉络，迫血妄行则致酱油色尿，尿色愈暗者为瘀之愈深^[9]。PNH总属虚实夹杂、虚瘀互结之证，其核心病机为脾肾亏虚，干血内结。干结深入，虚损亦甚，而致疾病缠绵难愈。

陈斌教授认为PNH作为一种骨髓衰竭背景下的非恶性克隆性疾病，自然病程中血栓及溶血事件发生风险与PNH克隆大小具有显著相关性。这种特异性克隆的发生发展经历了由“虚劳致瘀”至“内生干血”再至化生“虚劳干血”的动态演化过程。

PNH病始于内伤虚损，渐化“虚劳干血”为其发展演进趋向，伴随血液PNH克隆血细胞比例升高，“干血”“瘀滞”类证候要素加重，“虚劳干血”所见虚瘀互结征象亦趋加剧。

3 从“虚劳干血”指导PNH临床治疗

陈修园《金匱方歌括》云：“干血致劳穷源委，缓中补虚治大旨”，基于PNH脾肾亏虚，干血内结的核心病机，缓中补虚之法应贯穿于疾病治疗始终：补虚化瘀、和调攻补，使得瘀滞得消，虚损得复。立足于PNH虚瘀互结之本，应把握PNH病程发展中的标本缓急，遵循“间者并行，甚者独行”之治则。

3.1 缓中补虚，和调攻补

“缓中补虚”内涵攻、补两面，即补虚化瘀，扶正祛邪。补虚之法即是健脾补肾。脾为后天之本，化气生血，肾为先天之本，藏精生髓。先天之精与生俱来，一味补肾填精收效有限^[10]。脾为营卫生化之源，脾气健运，可使中焦气阴宽舒，亦可以后天实先天。陈斌教授临证常运用参苓白术散化裁并重用人参、黄芪二味以求益气健脾之功。参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》，局方言：“此药中和不热，久服养气育神，醒脾悦色，顺正辟邪”，现代研究表明，参苓白术散具有调节免疫、抗炎、抗氧化等多重药理作用^[11]，人参、黄芪二味不仅可增强机体免疫功能，亦可促进CD34⁺骨髓干/祖细胞增殖及定向分化，刺激骨髓造血^[12]。肾主封藏，补肾之法贵在纳气，陈斌教授临证常以五味子、紫石英为对药重镇纳肾，阴阳双补。紫石英味甘，性温，无毒，现代医家常取其温肾固冲之用以治疗血海虚寒诸证^[13]，五味子味酸、甘，性温，其酸甘化阴，不仅可益阴生津，亦能收敛纳肾，二药为对温而不燥，敛而不滞，直达病所，平调肾内水火。

化瘀之法即是活血祛瘀，推陈致新。“血实宜决之”，瘀血干结日久，更应以祛瘀为要。陈斌教授认为，PNH克隆仅在骨髓衰竭背景下具有相对优势，其增殖与实体肿瘤扩增具有本质区别^[14]，故予“大黄廑虫丸”诸虫类药物以破坚通络、啮啖干血，恐难胜用。基于“干血”阴虚燥结之性，临证综合运用活血药物，如以当归养血活血，以丹参祛瘀活血，以赤芍凉血活血，以益母草调经活血，或以多种活血药物配伍共行祛瘀之效。当归、丹参、赤芍等药物的应用不仅可改善骨髓微循环，亦可控制溶血发生^[15]。现代研究表明，当归、丹参、赤芍、益母草皆可直接或间接调节免疫反应，其中当归多糖亦可通过刺激IL-6和GM-CSF直接促进造血，并抑制造血干/祖细胞衰老凋亡以保护造血机制^[16]；丹参多酚酸可通过调节AKT/mTOR信号通路介导的细胞自噬，调节细胞凋

亡^[17];赤芍多种有效组分均可抑制 RAS 突变,多途径发挥抗肿瘤效应^[18];益母草碱亦可抗炎、抗氧化以延缓动脉粥样硬化及血管功能障碍进展^[19]。

陈斌教授指出,应依据 PNH 克隆大小及其病程所现虚瘀程度偏重和调攻补,将健脾补肾与活血祛瘀两法统筹应用于疾病治疗中。对于 PNH 克隆数目较少者,常合并有骨髓衰竭征象而溶血及血栓事件发生概率较小,此类患者虚损为甚,脾肾亏虚而瘀象不著,其治疗应以健脾补肾为重,略兼养血活血,疏其气血,以致和平。对于 PNH 克隆数目较多者,即经典型 PNH,此类患者反复溶血发作,具有血栓形成风险。况溶血反复发作,经久不愈,久病必虚,久病必瘀,干血内结,虚瘀互结程度深重,其治疗应将祛瘀与补虚并重,正如张锡纯《医学衷中参西录》云:“益知虚劳者必血痹,而血痹之甚,又未有不虚劳者。并知治虚劳必先治血痹,治血痹亦即所以治虚劳也”,攻补俱施,使得瘀血去而新血自充,正气复而干结自解。

3.2 间者并行,甚者独行

“间者并行,甚者独行”语出自《素问·标本病传论篇》,总括疾病标本先后治则。病之始生者,如病因、病机为本,病之后成者,如继发于病因病机之病症则为标。就 PNH 言,虚劳干血内生为本,客邪诱发溶血为标。当“标本”尚可统一而病势较缓者应治本顾标,预防溶血发生。当“标本”对立而处病势迅猛之际,标病甚急者应急治其标,故临床常将 PNH 急性溶血发作期区别于缓解期而论,意在强调此期治疗的特殊性。

PNH 急性溶血发作期可见有阵发性酱油色尿,小便不利,面目黄染,甚或伴畏寒发热、腰背疼痛、恶心呕吐等。《丹溪心法·疸病》云:“疸不分其五,同是湿热。”此期系由外邪客内,酿化湿热,交蒸为患。“客者除之”,故治疗上以清热利湿为主法,陈斌教授临证常运用茵陈五苓散化裁以急治其标,茵陈五苓散出自《金匮要略》,用以治疗黄疸湿重于热所致小便不利诸症。现代研究表明,茵陈五苓散具有保肝利胆、抗炎镇痛的药理作用,茵陈五苓散中各组分协同可以清热利湿、扩张血管、促进 NO 及 PGI-2 等的释放^[20],故其运用对血管内溶血发作者尤为适宜。若热象更显可合用栀子、大黄以清热祛瘀,分利湿热从二便而去。陈斌教授认为脾肾虚损,干血内生是客邪反复诱发溶血的根本,脾虚湿滞,气机壅遏是内生湿热的关键,故在清热利湿退黄以急治其标的基础上,常予砂仁、薏苡仁、陈皮、厚朴等理气渗湿之品醒脾运胃以顾本,不宜专事补益脾肾,以免壅遏邪气使病情加重。

PNH 缓解期多以贫血等虚损症状为主要表现,此期应缓中补虚、和调攻补以治其本。陈斌教授临证常酌选茵陈、垂盆草、鸡骨草等药至补虚化瘀方中,以求护肝利胆退黄之效,且喜用茵陈一味以治本顾标。《本草通玄》言茵陈:“随佐使之寒热,而理黄症之阴阳也。”现代研究表明,茵陈可显著降低血清中胆红素及转氨酶水平,更具有利胆、保肝、解热、镇痛、抗炎等作用^[21]。由于 PNH 克隆红细胞的内在缺陷,酸性环境或可诱发溶血发作,故临证又常运用煅牡蛎、珍珠母、海螵蛸等药配伍以矫正药味,制酸以碱化体液,预防溶血。陈斌教授强调,PNH 患者日常应注重自我调摄、饮食有节、五味调和、起居有常、寒温适中、避免外感。

4 医案举隅

陈某,女,59岁,2019年9月15日初诊。主诉:间断反复晨起酱油色小便3年余。现病史:患者诉3年前因晨起出现酱油色小便于外院就诊,确诊为“阵发性睡眠性血红蛋白尿症”,后予糖皮质激素及护胃、补钙等对症治疗,病情多有反复,平均每年溶血发作2~3次。2019年5月无明显诱因出现乏力伴晨起酱油色尿,遂于外院就诊,血常规示:白细胞 $4.87 \times 10^9/L$,血红蛋白65g/L,血小板 $165 \times 10^9/L$,网织红细胞百分比6.65%,直接抗人球蛋白试验(一),酸化溶血试验(+),尿含铁血黄素试验(+),外周血粒细胞CD59比例36.24%,粒细胞CD55比例36.37%,粒细胞FLAER比例36.34%,红细胞CD59比例32.54%,红细胞CD55比例32.08%,骨髓细胞学示增生性骨髓象,予地塞米松冲击及强的松维持治疗3月后减停。刻下症:头晕乏力,心悸短气,腹胀纳差,小便颜色稍黄,舌淡暗,苔薄白,脉弦细。专科检查:贫血貌,皮肤及巩膜无黄染,肝脾肋下未触及。辅助检查:血常规:白细胞 $4.14 \times 10^9/L$,血红蛋白70g/L,血小板 $153 \times 10^9/L$,网织红细胞百分比5.95%。西医诊断:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;中医诊断:虚劳干血(脾肾两虚、干血内结、湿热未清)。治疗:健脾补肾,活血祛瘀,兼清湿热。药用:党参30g、黄芪30g、太子参15g、茯苓15g、山药20g、白术20g、陈皮10g、当归10g、丹参10g、益母草15g、茵陈20g、泽泻10g、海螵蛸20g(先煎)、紫石英30g(先煎)、五味子15g。中药7剂,每日1剂,水煎服,分2次温服。

二诊(2019年9月22日):患者诉头晕乏力,心悸短气较前减轻,腹胀,不欲饮食,尿色浅黄,舌淡暗,苔薄白,脉弦细。复查血常规:血红蛋白75g/L,网织红细胞百分比5.47%。于一诊方药基础上减泽泻、紫石英、五味子,将茵陈减量为15g,加用姜厚朴10g,紫苏梗10g,炒麦芽10g,炒谷芽10g。中药28

剂,每日1剂,水煎服,分2次温服。

三诊(2019年10月31):患者诉头晕乏力,心悸短气较前明显缓解,纳食尚可,大小便正常。舌淡,苔薄白,脉细。复查血常规:血红蛋白83 g/L,网织红细胞百分比4.08%。于二诊方药基础上加用珍珠母20 g(先煎)、紫石英30 g(先煎)、五味子15 g、人参6 g、防风20 g、巴戟天20 g。中药28剂,每日1剂,水煎服,分2次温服。后对该患者随访至2020年1月,患者溶血未再发作,血象逐渐上升,血红蛋白维持于90~95 g/L,生活质量较前明显改善。嘱患者起居有常,寒温适中,避免外感,饮食有节,少食辛酸。

按:本案患者病程日久,既往经多程西药治疗戕伐,病情多有反复,夙根难除而虚损更甚。久病必虚,久病必瘀,虚瘀互结之象深重,故头晕乏力,心悸短气,舌质淡暗,脉弦细。干血结聚经络,壅遏营卫,难以速除,唯以缓中补虚之法,健脾补肾与活血祛瘀并重,攻补兼施。初诊之际,患者溶血虽已控制,但仍具尿色浅黄、腹胀不欲饮食等湿热余邪未清之象,故当治本顾标,补虚消干以治本,清热利湿以祛标邪。治疗上以参苓白术散为主方化裁,重用健脾益气之品益气养血,兼用凉血养血、通络活血、补肾纳气之品宽舒经络营卫,稍佐清利湿热之茵陈、泽泻,兼顾标本。二诊之际,患者头晕乏力、心悸短气等证减轻,尿色较前清浅,而腹胀不欲饮食,考虑诸温燥补益、重镇摄纳之品壅遏胃气,而湿热渐清,故治疗上调整前方减量茵陈,去泽泻、五味子、紫石英,加用姜厚朴、紫苏梗、炒麦芽、炒谷芽等行气醒脾之品使得补而不滞。三诊之际患者诸症状缓解较显,血红蛋白上升,故效不更法,治疗在前方基础上继用五味子、紫石英补肾纳气,并予人参裨益元气,佐防风益气顾表,以御外邪,巴戟天微温肾阳,少火生气,更加珍珠母矫正药味。后期随诊血红蛋白水平上升,病情稳定。本案陈斌教授从“虚劳干血”论治PNH,谨守PNH虚瘀互结之病机特点,将“缓中补虚”之法贯穿应用于疾病治疗始终,补虚化瘀,缓消干结,并亦根据病程中标本缓急兼顾标本,临床运用收获良效。

5 结语

PNH的疾病诊断以及长期预后在现代医学高度发达的今天已有长足进步,但目前对该病本质的认识仍有未明之处,且其临床治疗还存在一定瓶颈。陈斌教授从“虚劳干血”理论出发,认为PNH属虚实夹杂、虚瘀互结之证,核心病机为脾肾亏虚,干血内结。PNH传统中医治疗主张依据溶血发作与否以分期论治,在相当程度上弱化了“虚损”“瘀滞”——这对核心病理要素在疾病发生发展中的地位。陈斌教授基于PNH渐化“虚劳干血”的动态演变趋向,将缓中补虚之法贯穿于PNH临证治疗全程,灵活把握

虚瘀互结之程度及偏重以补虚化瘀、和调攻补。并强调依据PNH发展过程中的标本缓急兼顾标本,溶血发作期则急治其标、治标顾本,缓解期则治本顾标。以发展的观点辨治疾病全程,动态关注患者个体差异,衷中参西,值得研究与借鉴。

参考文献:

- [1] MON PÈRE N, LENAERTS T, PACHECO J M, et al. Evolutionary dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. PLoS Computational Biology, 2018, 14(6): e1006133.
- [2] BEKTAS M, COPLEY-MERRIMAN C, KHAN S, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology[J]. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, Academy of Managed Care Pharmacy, 2020, 26(12-b Suppl): S3-S8.
- [3] SZLENDAK U, BUDZISZEWSKA B, SPYCHALSKA J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Polish Archives of Internal Medicine, 2022, 132(6): 16271.
- [4] 韩冰. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症的治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(7): 535-539.
- [5] 桑红灵, 戴天木. 《金匱要略》干血病的病机浅析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3673-3675.
- [6] 姚渊, 马晓北. 大黄廬虫丸中大黄功效新解[J]. 环球中医药, 2021, 14(3): 466-468.
- [7] 徐爽, 李志鸣, 钟相根. 《金匱要略》大黄廬虫丸“缓中补虚”探析[J]. 中医学报, 2020, 35(1): 23-26.
- [8] 李琤, 代喜平, 梁冰, 等. 梁冰从肾论治骨髓衰竭综合征经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4749-4751.
- [9] 季菲, 肖海燕, 胡晓梅. 邓成珊治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿经验[J]. 陕西中医, 2015, 36(3): 339-341.
- [10] 夏芸芸, 刘宝文. 刘宝文治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿临床经验总结[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 26-28.
- [11] 鹿岩, 化晓凯, 张红艳, 等. 经典名方参苓白术散的古今文献考证及研究热点分析[J]. 中国药房, 2023, 34(12): 1449-1455.
- [12] 徐孟, 陈斌. 陈斌教授治疗骨髓增生异常综合征经验[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(5): 275-276.
- [13] 孙雅婷, 刘伟芳, 黄晓瑾, 等. 硅酸盐类矿物中药的临床研究进展[J]. 江苏中医药, 2013, 45(3): 75-77.
- [14] 庄俊玲, 韩冰, 陈苗, 等. 从北京协和医院百年历史看阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊治发展历程[J]. 中国科学: 生命科学, 2021, 51(8): 938-947.
- [15] 陈信义. 骨髓增生异常综合征中西医结合治疗思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(4): 252-253.
- [16] 郭双岩, 梁旗, 吕洁丽, 等. 中药当归的药理作用及机制研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(7): 678-685.
- [17] 黄丽丽, 苏静. 丹参的作用机制及临床应用研究进展[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(6): 1002-1006.
- [18] 杨玉赫, 徐雪娇, 李陈雪, 等. 赤芍化学成分及药理作用研究新进展[J]. 化学工程师, 2021, 35(9): 42-44.
- [19] 李艳, 苗明三. 益母草药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(5): 102-106.
- [20] 蔡小蓉, 杨建云, 肖炳坤, 等. 茵陈五苓散的药理及临床研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(9): 857-860.
- [21] 谢伟楠, 张晶, 张湘苑, 等. 重构本草——茵陈[J]. 吉林中医药, 2023, 43(5): 582-585.

(编辑:赵可)