

基于“阳虚寒毒”理论温阳托毒治疗再生障碍性贫血

刘美¹ 卢云² 焦旭²

¹成都中医药大学, 四川成都 610075; ²成都中医药大学附属医院急诊科, 四川成都 610072

通信作者: 卢云, Email: luyun999@126.com

【摘要】 再生障碍性贫血(AA)是临床常见的血液系统疾病,目前西医缺乏有效的治疗药物且所用药物不良反应大,价格昂贵。卢云教授通过对中医药理论进行学习总结,结合临床观察,得出AA病机在于“阳虚寒毒”,故提出“温阳托毒”治疗方法,运用大辛大热、有毒的川乌和雄黄以毒攻毒、托毒外出,同时辅以龟鹿二仙胶补肾益精填髓,共奏补益气血阴阳之基、温阳托毒外出之功。

【关键词】 再生障碍性贫血; 阳虚寒毒; 川乌; 雄黄; 温阳托毒

基金项目: 四川省中医药管理局科研项目(2014D011);全国中医优秀人才研修项目(2017-24)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.026

Treatment of aplastic anemia by warming yang and drawing toxin based on theory of "yang deficiency and cold toxin" Liu Mei¹, Lu Yun², Jiao Xu²

¹Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan, China; ²Department of Emergency, Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, Sichuan, China

Corresponding author: Lu Yun, Email: luyun999@126.com

【Abstract】 Aplastic anemia (AA) is a common blood system disease in clinic, and at present, Western medicine currently lacks effective drugs to treat it, and the drugs side effects are great and expensive. Professor Lu Yun studied and summarized the theories of traditional Chinese medicine (TCM) and combined with clinical observation to investigate the pathogenesis of AA, and finally, it was believed that "yang deficiency and cold toxin" was the cause, so the treatment method of "warm yang drawing toxin" was put forward. The TCM drugs with characteristics of great xin (acridity) and great heat, Chuanwu (monkshood) and Xionghuang (realgar) with toxin were used to attack toxin, coincident with the so called using toxin to attack toxin in TCM, drawing toxin to expel it getting out of the body, in the mean time, Guilu Erxian glue was applied to nourish the kidney and strengthen the essence to fill bone marrow, thus all above measures might together play a role of supporting the basis of qi and blood, yin and yang, and contribute a merit of warming yang and drawing toxin to expel the poison out of the body.

【Key words】 Aplastic anemia; Yang deficiency cold toxin; Monkhood (Chuanwu); Realgar (Xionghuang); Warm yang drawing toxin

Fund program: Sichuan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Project (2014D011); National Research Program for Outstanding Talents of Traditional Chinese Medicine (2017-24)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.026

再生障碍性贫血(AA)简称再障,是由多种病因引起的骨髓造血功能衰竭综合征,以骨髓造血细胞增生减低及外周全血细胞减少为主要病理特征^[1]。目前确切病因尚未明确,可能与化学药物、放射损伤、病毒感染、药物损伤及遗传等有关^[2]。我国AA年发病率为0.74/10万人,可发生于各年龄段,青年人及老年人发病率较高,但发病率在不同性别之间无明显差异,AA分为先天性AA和获得性AA。目前认为,T淋巴细胞异常活化、功能亢进引起的骨髓衰竭在获得性AA发病机制中占主导地位^[3]。新近研究显示,遗传背景在AA发生发展中也可能发挥一定作用,绝大多数AA属于获得性AA^[4]。临床表现主要为进行性变化的贫血、出血和感染综合征。根据病程、病势、外周血象、骨髓象等具体表现,可以将AA分为急性AA和慢性AA。慢性AA具有发病率高、病程长、病情易反复等特点^[5],因此,本文主要针对慢性AA进行论述,现总结如下。

1 西医治疗现状

目前AA的治疗主要包括病因治疗、支持疗法、促进骨髓造血功能恢复^[2]。急性AA患者预后差,上述治疗常无效,

明确诊断后应尽早选用骨髓移植或抗淋巴细胞球蛋白等治疗,但骨髓源缺乏、价格昂贵,预后无法保证。国际血液骨髓移植研究中心1995年至2006年资料显示,行相合的同胞供者(MSD)移植后1、2、5年的生存率分别为76%、73%和70%^[6]。据报道,相合无关供者的生存率较MSD下降约20%,其主要原因是移植失败或严重器官损害。近年来,虽已有多种方法治疗AA,但总体效果不够满意,约1/3~1/2的患者于数月至1年内死亡^[7],死亡原因主要为感染和出血,尤其是颅内出血。目前国际对慢性AA尚无有效治疗手段,以雄激素治疗为主,总有效率为56.10%,治疗后约有80%的患者病情得到缓解,但仍有不少患者病情迁延不愈,且需长期用药,不良反应多,部分患者由于肝损伤及女性出现男性化特征而停止治疗。

2 中医及中西医结合治疗现状

中医古籍中并无再生障碍性贫血这一病名描述,根据患者乏力、出血、发热、贫血等主要临床表现以及病情缠绵难愈的特点,可将其归属于中医“虚劳”范畴。《金匱要略》记载“面色白,时目瞑,兼衄,少腹满,此为劳使之然。”等相似

症状^[8]。《医门法律·虚劳论》更述：“虚劳之证，《金匮要略》叙于血痹之下，可见劳则必劳其精血也……”，其描述中既包括了临床贫血、出血、发热等症状，又指出了疾病预后^[8]，与西医慢性 AA 表现相似。根据“肾主骨生髓”“肾藏精”及“精血同源”等理论，结合 AA 的现代病理生理，总结出“肾虚则精少髓枯，血不得生”等理论，目前认为慢性 AA 的病位在“髓”，将其命名为“髓劳”。

慢性 AA 的中医辨证经历了脏腑辨证、气血阴阳辨证、从肾辨证 3 个阶段。20 世纪 50 年代，根据“脾胃为气血生化之源”理论，以“健脾益气养血”等论治，然而临床疗效一般；20 世纪 60 年代，根据“脏腑辨证”理论，认为本病以肾为主，治疗以补肾为主，临床疗效有所提高；1982 年，全国中西医结合血液病座谈会上首次将慢性 AA 分为肾阴虚、肾阳虚、肾阴阳两虚 3 型^[8]；从 20 世纪 90 年代至今，中医治疗多以“补肾法”为主，兼以健脾调肝、祛瘀化痰之法论治^[9]。现代医家周霭祥教授认为，该病乃肾虚精亏在前，气血亏虚在后，招致邪毒侵袭成“本虚标实”之证^[10]；刘大同教授则强调“热毒”致病，热毒肆虐致阴阳失调、气血逆乱而发本病^[11]；王树庆教授辨证论治慢性 AA，以补肾、活髓、通络为根本治疗大法^[12]；黄世林教授亦重视热毒，分期论治本病^[13]；孙伟正教授提出“阳虚易治，阴虚难调”观点等^[14]。总而言之，目前中医药治疗慢性 AA 以补肾为核心，强调毒邪致病并随证治之。目前中医辨证与现代医学的雄激素、免疫抑制剂等西医常规疗法相结合用于治疗慢性 AA，多项研究表明，中西医结合治疗具有减少并发症、减轻不良反应、调节机体免疫力、提高患者生活质量等优势^[8]。综上所述，结合西医病理生理学，以中医“肾主骨生髓生血”等理论为基础，强调目前中医药治疗慢性 AA 主要从肾、毒论治，而毒邪致病中论述较多的是热毒致病论，针对 AA 的诊疗，目前“寒毒”理论致病论尚少。

3 “阳虚寒毒”理论

《内经》将“毒”作为致病因子，并用于阐述病机、治法及药物的功效。从古至今，常以热与毒合而视之，认为毒为火热邪气进一步发展所致，多选用具有清热解毒功效的药物治之。《内经》最早提出“寒毒”这一概念^[15]，认为毒邪应有阴、阳、寒、热、湿等不同，可形成“热毒”“寒毒”“寒湿”等。正如王洪绪在《外科证治全生集》中提到：“毒即是寒，解寒而毒自化，清火而毒愈凝”^[16]，认为阳虚不能通达内外，导致阴寒之邪凝结，内积而成有形物；或素体阳虚，招致外寒侵袭，内伏成积，阴寒内积不解，导致寒积成毒。张介宾在《景岳全书》中论述了寒毒与风热毒致疮疡的不同特点，并说明了寒毒之证的治法不能与热毒证等同，认为“毒有不同，岂必如黄连、甘、桔之类乃可解耶”^[17]。结合寒邪的致病特征，寒性凝滞，血流不通，同时易耗伤阳气，主收引。通过临床观察总结并结合现代病理生理，卢老认为慢性 AA 往往病情缠绵、经久不愈、久伏于髓、失于调治、阳气日衰、阴寒内生，或早期失治误治、耗损正气，又或先天禀赋不足、寒邪入侵等，导致寒毒久居骨髓，寒为阴邪，最易损伤阳气，阳化气功能不足，以致于阴成形功能障碍，肾精亏虚，肾阳不

能温煦脾土，化气功能不足，脾胃生化乏源，气血生化无源，故见气血亏虚表象。借鉴胡晓梅教授治疗骨髓增生异常综合征的经验，认为骨髓中造血细胞是有形物质，属阴；造血这一功能活动则属阳；素体阳气亏虚，气虚不动，寒邪凝滞于内，导致造血细胞分化成熟障碍而发为 AA^[18]。因此，受《金匮要略》寒邪中人的启发，卢老认为慢性 AA 是由于素体禀赋不足，肾为人之先天，正气不足，失于温煦，寒自内生或从外传，凝滞骨髓，血寒凝滞、积久而成毒，加之久病入肾，形成恶性循环，肾亏则五脏气血阴阳虚损，终致成虚劳。从而总结得出慢性 AA 的基本病机为“素体阳虚、寒毒伏髓”，结合历代医家“补肾、助阳化气”等经验，提出“阳虚寒毒”理论论治慢性 AA，为临床治疗慢性 AA 提供新思路。

4 基于“阳虚寒毒”理论论治 AA

中医目前治疗慢性 AA 常以“补肾”为核心，辅以健脾益气补血、清热解毒、活血化瘀、燥湿化痰等。卢老认为本病的关键在于“寒毒”，病久阳虚，寒毒不去，新血不生，寒毒郁久化热，故可见贫血、出血、发热等表现。本病核心病机为“本虚标实”，心肝脾肾虚，寒毒肆虐，内陷骨髓，耗血、动血、阻络、伤精、毁髓，导致血源枯竭、阴阳失衡，“久病必虚”“久病必瘀”，脾胃虚弱，痰湿自生，血不循经，溢于脉外即为瘀，痰瘀交阻，加之寒性黏滞，碍于骨髓，据“旧血不去，新血不生”“腐肉不去，新肉不生”之理，认为本病深入骨髓之寒毒不去，则骨髓新血不生，即“寒毒不去，新血不生”。寒毒久伏于髓，失于调治，累及五脏，损及气血，阴阳失调，终致虚劳。同时根据《素问》记载的“劳者温之”等理论^[19]，故治疗 AA 的关键在于“温阳托毒”。

王洪绪《外科证治全生集》中记载的小金丹即是以川乌为主药，取其辛热散寒治疗乳岩之意^[20]；《奇效良方》所使用的青黄散（青黛、雄黄），取雄黄辛温散寒之功，以破阴化积治疗积聚^[21]。现代胡晓梅等^[22]进行体内效应研究，结果显示，患者口服小剂量雄黄，虽血砷含量很低，但达到了诱导分化的浓度。卢老总结得出治疗 AA 的关键在于加入大辛大热之川乌、雄黄，取其以毒攻毒之意，猛药毒药，以毒攻毒，荡涤邪气根基，因势利导，引药达经，予邪以出路，通透邪毒外出、消散，使邪从外得排、从内可消，大消殆尽，寒毒一去，新血自生。雄黄、川乌辛温散寒以求寒解毒化，然《秘传证治要诀及类方·虚损门》指出：“独用热药者犹釜中无水而进火也”^[10]。因此，在使用雄黄、川乌的同时应补五脏之精以添釜中之水，以达到扶正温阳，助力托毒外出。“肾主藏精”“肾主骨生髓”，结合现代医学血液病与骨髓的关系，治疗慢性 AA 的根基在于补肾填精。卢老认为，本病患者病程长，久病阴损及阳，阳损及阴，终致肾之阴阳俱虚，单纯补阴或补阳皆失之偏颇。治法上宗《难经·十四难》“损其肾者，益其精”之旨，遣方用药上又根据《素问·阴阳应象大论》中所论“形不足者，温之以气；精不足者，补之以味”^[23]，选用龟鹿二仙胶养阴补阳，血肉有情之品填精生髓。现代药理研究表明：鹿角胶含有激素、蛋白质等，能改善睡眠和食欲，改善能量代谢，促进血细胞生长；龟甲胶能增强机体免疫力；人参含多种人参皂苷，有促进造血功能及蛋白质等物质合

成、增强免疫力等作用；枸杞能增强细胞免疫与体液免疫，促进造血功能等作用；雄黄有抗菌、镇痛消炎和增强机体免疫力的作用，在肿瘤性疾病方面可以诱导肿瘤细胞凋亡、分化，抑制癌细胞增殖，影响肿瘤血管生成^[24]；川乌具有良好的抗炎、镇痛和免疫抑制作用。诸药合用，共奏补益气血阴阳之基、温阳托毒外出之功。

5 病案举例

患者女性，37 岁，2015 年 2 月 19 日以“发现贫血 1 年”为主诉就诊。患者 1 年前因头晕、乏力于华西医院就诊，查血小板计数(PLT) $36 \times 10^9/L$ ，诊断为 AA。给予西医对症治疗，后头晕、乏力症状好转，但病情反复，后续疗效欠佳。为进一步中西医结合治疗，遂就诊于本院急诊科，此次就诊症见：头晕乏力、倦怠懒言、面色苍白、不思饮食、夜眠差、大便干结、小便正常，舌淡嫩、苔薄白、脉细弱。复查 PLT $10 \times 10^9/L$ 。

中医诊断为虚劳(髓毒劳)；西医诊断为 AA。中医辨证为脾肾亏虚，气血乏源，以补肾填精、益气养血为治法，采用方剂龟鹿二仙胶合十全大补汤加减治疗(组成：龟角霜 30 g、鹿角霜 30 g、红参 30 g、枸杞 20 g、黄芪 30 g、当归 15 g、川芎 15 g、熟地黄 15 g、桂枝 15 g、人参 15 g、炒白术 15 g、茯苓 15 g、补骨脂 15 g、天麻 20 g、山茱萸 15 g、生甘草 10 g)，以水煎服，每日 1 剂，每次 150 mL，每日 3 次。

服药 7 剂后，患者倦怠乏力、不思饮食、睡眠好转，复查 PLT $12 \times 10^9/L$ 。效果不佳，考虑久病阳虚，素体禀赋不足，正气不足，失于温煦，寒自内生或从外传，凝滞骨髓，血寒凝滞、积久而成毒，寒毒深入骨髓，终致成虚劳。单纯扶正恐有助邪之弊，虚不受补，故扶正祛邪并行。上方加用制川乌 15 g，先煎 1 h 水煎服，同时配以雄黄 0.1 g 早晨顿服托毒外出，以毒攻毒。患者继续服药 1 个月后复查 PLT $69 \times 10^9/L$ ，嘱其继续服药。服药 3 个月后，患者复查 PLT $80 \times 10^9/L$ ，上述症状消失，辅助检查提示有效，故嘱患者将龟鹿二仙胶制成膏方，长期服用，定期随访。随访数年，患者血常规恢复正常，月经正常，期间怀孕生子，至今未见复发加重。

6 结 语

卢老认为“寒毒伏髓”是多种血液病的重要病机，提出“阳虚寒毒”理论以及慢性 AA 治法，即温阳托毒，用有毒之品雄黄和川乌以毒攻毒、温阳化气托毒外出，龟鹿二仙胶补肾益精填髓，临床疗效满意，可减轻单纯西药治疗的不良反应，为论治慢性 AA 另辟蹊径。疑难杂病，多为久病、重病，蛰伏入络，正气尚疲，难以搜邪，只有使用猛药猛攻，才能顺邪毒之性，只有顺邪毒之性，才能开启出路，使邪毒外出，毒邪外出恢复生长之机。

雄黄属于含砷中药(二硫化二砷为主)，药典强调“雄黄有毒，内服宜慎，不可久用”^[16]。而 AA 患者需要长期用药，临床治疗时使用小剂量雄黄(每日 0.1 g)。疑难杂症往往经久不愈，“毒药”临床使用中应注意“中病即止”^[24]。中医药文化博大精深，源远流长，“毒性中药并不等同于毒”，中药中“毒”的含义主要是指治病药物的毒性以及偏性^[25]。按照传统的中医理论，毒性中药的用药剂量应控制在规定的安

全范围，辨证论治，合理配伍，中药的毒性可降低或避免，同时达到“以毒攻毒”的独特疗效，为治疗疑难杂症另辟蹊径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张宇, 张翔, 叶宝东, 等. 再生障碍性贫血中医证治思路概述[J]. 中医杂志, 2014, 55 (1): 73-75, 85. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.01.020.
- [2] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [3] 林小云. Sirt1 在再生障碍性贫血发病机制中的作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [4] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [5] 唐洪屈, 刘娜, 刘勇. 从脾肾论治熟地黄在慢性再生障碍性贫血治疗中的应用[J]. 陕西中医, 2020, 41 (6): 780-782. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2020.06.022.
- [6] Pulsipher MA, Young NS, Tolar J, et al. Optimization of therapy for severe aplastic anemia based on clinical, biologic, and treatment response parameters: conclusions of an international working group on severe aplastic anemia convened by the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, March 2010 [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17 (3): 291-299. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.10.028.
- [7] 侯开放, 马凤鸣, 于天启. 再生障碍性贫血研究进展[J]. 广东医学, 2017, 38 (z2): 164-167. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.z2.069.
- [8] 吴迪炯, 周郁鸿, 沈一平. 慢性再生障碍性贫血中医认识及优势进展[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30 (3): 500-502.
- [9] 刘娜, 李聪华, 李秋爽, 等. 中医药治疗再生障碍性贫血的 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32 (6): 1292-1295. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2014.06.012.
- [10] 周庆兵, 胡晓梅. 议恶性血液病的重要治法——温化寒毒法[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27 (9): 2383-2386.
- [11] 徐亚文, 滕瑛钰, 刘奇峰, 等. 刘大同教授从毒论治再生障碍性贫血[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32 (3): 481-482. DOI: 10.13463/j.cnki.cczxy.2016.03.015.
- [12] 王鑫, 李明, 韩晓琳, 等. 王树庆运用络致障理念治疗慢性再生障碍性贫血经验介绍[J]. 新中医, 2020, 52 (21): 191-192. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.21.059.
- [13] 陈楠楠. 黄世林教授治疗再生障碍性贫血的经验[J]. 中西医结合学报, 2008, 6 (8): 860-861. DOI: 10.3736/jcim20080817.
- [14] 郝晶, 薛丕良. 孙伟正教授治疗慢性再生障碍性贫血经验[J]. 光明中医, 2009, 24 (11): 2069-2070. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2009.11.008.
- [15] 张继烈, 鞠鲤亦. 从《内经》看寒毒[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31 (19): 112-113. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2012.19.121.
- [16] 王月, 方苏, 宋敏敏, 等. “阳虚寒毒”理论在骨髓增生异常综合征诊治中的应用[J]. 北京中医药, 2013, 32 (11): 811-813.
- [17] 沈伟梁, 张勉之, 张大宁. 论张大宁教授“补肾活血法”的立论基础[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9 (5): 249-252. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2002.05.002.
- [18] 宋敏敏, 王月, 方苏, 等. 胡晓梅温阳化毒治疗骨髓增生异常综合征经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21 (8): 109-111. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2014.08.035.
- [19] 吴以岭, 赵珊珊, 魏聪, 等. 试论气络病治疗十法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (9): 1-8. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20180990.
- [20] 李成银, 赵井苓, 龚红卫, 等. “阳虚寒毒”理论在骨髓增生异常综合征诊治中的应用探讨[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19 (3): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2017.03.12.
- [21] 张敏, 吴青青, 李晨辉, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术分析不同配伍比例雄黄对青黛入血成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (13): 79-86. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20200648.
- [22] 胡晓梅, 刘锋, 糜柔, 等. 周霁祥运用青黄散治疗白血病的经验[J]. 中医杂志, 2011, 52 (14): 1187-1189.
- [23] 郭朝昆. 如何利用中医的补法[J]. 东方药膳, 2019, 24 (14): 163.
- [24] 宋玲玲, 韩冬月, 林瑞超, 等. 矿物药雄黄的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (3): 433-440. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20181121.001.
- [25] 钱祥, 邓德厚, 张爱琴, 等. 毒药治病之从“毒”治癌[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37 (7): 875-877. DOI: 10.7661/j.cjim.20170428.114.

(收稿日期: 2020-07-10)