

多发性骨髓瘤中医病机分析及证治思路

庄步玺¹, 梁昊², 卢芳国², 李红^{2*}

(1. 山东沂南县神康血液病研究所, 山东 临沂 276300; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208)

[摘要] 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性肿瘤, 随年龄增长发病率升高, 多经意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)发展而来。本文在前人经验基础上, 提出了完整的肾虚血瘀证治思想; 认为肾虚无制、瘀毒肆虐是 MM 发生的关键; 提出了补肾阴、扶正气、破瘀毒、解症状基本治法, 使 MM 恢复到 MGUS 状态。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 病机; 肾虚血瘀; 扶正解毒; 涤荡瘀毒

[中图分类号]R273 **[文献标识码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.08.004

TCM Pathogenesis Analysis and Clinical Treatment Experience of Multiple Myeloma

ZHUANG Buxi¹, LIANG Hao², LU Fangguo², LI Hong^{2*}

(1. Shenkang Institute of Hematology, Linyi, Shandong 276300, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Multiple myeloma (MM) is a plasma cell cancer mostly developed from the unknown monoclonal immunoglobulin hyperlipidemia (MGUS), its morbidity increases with the age. On the basis of previous experience, the thought of treating syndrom of kidney deficiency and blood stasis was put forward. We propose that the key of MM is the unlimited state of kidney deficiency and toxic blood stasis rage. We raised the theory of therapy solution by tonifying kidney yin, strengthening vital-Qi, abolishing toxic blood stasis and relieving symptoms, returning to MGUS state.

[Keywords] multiple myeloma; pathogenesis; kidney deficiency and blood stasis; strengthening healthy energy to detoxification; wash away blood-stasis and toxin

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性肿瘤, 其特点是骨髓中浆细胞克隆性增殖, 并分泌单克隆免疫球蛋白或轻链^[1]。在众多发达国家中是发病率位居第二位的血液恶性肿瘤; 发病率与年龄成正相关, 随着人类平均寿命的延长, 该病呈明显上升趋势^[2]。MM 临床表现多种多样, 有骨痛、贫血、肾功能不全、感染、出血、高钙血症、神经症状、心肌病变等多系统表现, 特异性差, 在临床工作中容易发生漏诊和误诊^[3]。现代医学在传统联合化疗的基础上, 应用造血干细胞移植、免疫调节药物、蛋白酶抑制剂等从某种程度上缓解了疾病症状, 增加了病人的生存期。但化疗副作用、昂贵的治疗费用又限制了其临床应用, 大多数患者生存质量及预后仍不乐观^[4]。中医在治疗本病时, 可以提高机体免疫力、减轻患者症状、提高生活质量、延长生存期。

经过 30 余年临床实践, 本研究团队运用中医治疗该病屡获奇效, 发现了其肾虚血瘀制衡失调-瘀毒肆虐的基本病机, 并对其临床治疗提出了基本的治则和治法, 现报道如下。

1 病机分析

1.1 肾虚血瘀是 MM 的前期阶段

针对目前中医的文献和流行病学研究, 老年病、慢性病患者具有一个共性, 就是都存在不同程度的肾虚和血瘀表现: 它们不是孤立存在的, 肾虚必兼血瘀, 肾虚是本, 血瘀是标, 肾虚为因, 血瘀为果; 反过来血瘀又构成新的致病因素, 从多方面加重肾虚的程度, 形成恶性循环, 从而产生各类疾病^[5]。肾虚血瘀是各类老年病、慢性病和人体衰老的共同病理机制^[6-7]。

[收稿日期]2016-05-23

[作者简介]庄步玺,男,主治医师,研究方向:血液病中医诊治研究。

[通讯作者]*李红,女,学士,E-mail:1650878881@qq.com。

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), 在 50 岁以上人群中的发病率超过 4%, 且以每年 1% 的高风险向多发性骨髓瘤发展, 且几乎所有的 MM 都由 MGUS 发展而来, MGUS 是 MM 的前期阶段^[8]。MGUS 发病特点与中医老年肾虚血瘀的基本病理不谋而合, 肾主骨生髓, 肾虚导致骨髓中大量免疫球蛋白异常增多, 形成癌前克隆性疾病, 免疫球蛋白升高后进一步导致血液的高黏滞, 形成“血瘀”。而此时, 肾虚血瘀状态并未形成真正意义上的病理状态, 多数老年人群只是身体机能降低、血液黏稠度增高、流速缓慢, 机体能够适应这种状态。

1.2 肾虚血瘀状态下的制衡失调是 MM 发生的关键环节

MGUS 的发病率远远高于 MM, 大部分患者停留在 MGUS 阶段, 本研究团队将患者的这种状态称为肾虚血瘀状态下的制约平衡, 人在不同年龄阶段阴阳调和状态并非一致, 小儿时期稚阴稚阳, 青壮年肾气盛、阴阳和; 而老年阶段, 在肾虚血瘀大前提下的制衡状态, 是保持健康的重要前提。根据流行病学调查显示, MGUS 进展为 MM, 往往是受到了某些危险因素的影响, 如基因、肥胖、杀虫剂、病菌感染、接触放射源等^[9]。从中医角度来看, 肾虚血瘀, 复因感受外邪、起居不慎、饮食不节、情志不遂、或劳欲内伤等打破了这种制衡从而发生 MM。如感受外邪以后, 机体启动免疫机制, 祛除外邪, 引动了骨髓制造免疫球蛋白, 然而肾虚状态下, 免疫反馈失效, 病邪被清除后, 这些免疫球蛋白仍在无休止的合成。在这种状态下原来肾虚血瘀的制衡状态被完全打破。

1.3 肾虚无制、瘀毒肆虐是 MM 的必然结局

肾虚往往出现在许多慢性疾病的后期, 病程长、治疗棘手, 很难纠正。肾藏一身元阴元阳, 阳亏往往造成机体功能衰减, 但种种迹象表明 MM 是一种肾主骨生髓功能异常亢进的表现, 因此主张在本病中肾虚主要体现在肾阴虚。阴不制阳, 出现了免疫球蛋白的无限制合成, 而免疫球蛋白释入血液后极具破坏力, 形成了“瘀毒”。瘀毒肆虐, 形成 MM 多种多样的临床表现, 如骨痛、贫血、肾功能不全、感染、出血、高钙血症、神经症状、心肌病变等^[10]。

出现临床症状是诊断 MM 的标准和必须进行临床干预的标志, 也是 MM 的关键阶段。“瘀”之所以成“毒”, 是因为“瘀”成之后随血液运行全身, 无孔不入, 破坏全身的器官及组织。此时的“瘀”具有以

下特点: (1) 有“消破”之象, MM 导致的骨骼损害不同于普通肾虚所致的骨质疏松, 瘀毒侵蚀骨骼, 导致溶骨性破坏, 血钙升高。(2) 有“败血”之象, 瘀毒充斥血液之中, “败血不去, 新血不生”, 血中正常功能的细胞急剧减少, 造成贫血、中性粒细胞减少, 免疫力下降, 容易发生各种感染; 破坏血小板和凝血因子, 造成血不循常道, 易造成各种出血。(3) 有“壅滞”之象, 瘀毒引起髓外浸润, 造成淋巴结、肾、肝、心脏扩大和脾肿大, 甚至出现髓外浆细胞瘤; 血液黏滞, 组织瘀血, 出现头昏、眼花、手指麻木、冠脉供血不足等。

2 证治思路

2.1 恢复制衡状态是治疗的主要目标

无论中医还是西医, 目前均认为本病是不可治愈的^[11], 治疗目标是尽可能将 MM 维持到 MGUS 阶段(肾虚血瘀制衡状态)。最新中国指南指出, 其完全缓解标准为: 血清和尿免疫固定电泳阴性, 软组织浆细胞瘤消失, 骨髓中浆细胞 < 5%; 对仅依靠血清游离轻链(FLC)水平作为可测量病变的患者, 除满足以上的标准外, 还要求 FLC 的比率恢复正常(0.26~1.65)。以上指标均需连续两次评估^[12]。

由于西医主张出现症状的 MM 才进行干预, 且中国目前并未对此病进行筛查, 大部分患者就诊时已处于瘀毒肆虐阶段。当前许多医家一致认为, 治疗本病的基本原则是攻补兼施、补肾活血^[4, 13-14], 而本团队意识到这样治疗的实质就是阻断瘀毒肆虐的进展, 尽量恢复到老年肾虚血瘀的制衡状态。

2.2 补肾阴、扶正气、破瘀毒、解症状是主要治法

本病治疗一般分为以下三个阶段。

(1) 扶正解毒。瘀毒肆虐阶段, 患者往往身体虚弱, 不耐攻伐。首先要扶正, 根据该病临床表现和治疗反馈, 此病多为肾阴虚。阴无以制阳, 阳亢无度, 病理性免疫球蛋白无限复制, 形成对机体具有破坏性的瘀毒。因此, 补肾强调补肾阴和肾精, 应避免使用附子、干姜等温热类药物, 必用鳖甲滋肾阴、潜肾阳, 辅以地黄、牛膝等; 瘀毒日久, 伤及正气, 须扶助人体正气, 补气血, 宜用黄芪、太子参、当归等; 阴虚则热, 而且血热明显, 应注重清热凉血解毒, 使用大量清热凉血解毒之剂, 如紫珠、赤芍、紫花地丁等; 然瘀血不去, 新血不生, 此时瘀血已成瘀毒, 祛除瘀毒必破血逐瘀、以毒攻毒, 非虫类之药不可, 可用蜈蚣、土元、斑蝥、守宫等。此阶段治疗时间约为 1 个疗程(10~15 d), 直至患者开始精神转佳, 症状缓解。团队创制的祛白清髓汤和抗白

胶囊即可应用于此阶段。

(2) 涤荡瘀毒。此阶段患者正气尚足,能够耐受攻伐,需要进一步涤荡瘀毒。由于瘀毒随血液运行,无孔不入,布散全身,除以毒攻毒、破血逐瘀的虫类药物,还需加用穿山甲、蜈蚣、蝉蜕搜风剔络,清除全身瘀毒。此时,仍需加入龟板以滋阴潜阳、壮骨生髓,恢复正常的造血功能;兼以大剂量西洋参补气阴、清虚热、扶正气。此阶段治疗时间约为2~5个疗程(20~60 d),直至患者生活可以自理,化验尿本-周氏蛋白消失,免疫球蛋白接近或达到正常。团队创制的清髓祛瘤散和抗白胶囊主要应用于此阶段。

(3) 解症收尾。此时患者已接近肾虚血瘀的制衡状态,但许多患者遗留有诸多不适症状。MM最常见的临床症状合称CRAB症状[C代表血清钙浓度升高(calcium elevation),R代表肾功能损害(renal insufficiency),A代表贫血(anemia),B代表骨质破坏(bone disease)]。瘀毒已清,血钙自降,骨质破坏亦会停止,可用杜仲、骨碎补、续断以生新骨;肾功能不全,尿中仍有蛋白者,可用参苓白术散升清降浊;贫血者,以桃红四物汤补血活血以缓解贫血症状。本阶段以收尾为主,巩固疗效,扶助正气,防止复发。对症治疗不仅限于本阶段,而且可以在前两个阶段兼顾。

3 结语

近年来,世界卫生组织、美国国立综合癌症网络、国际骨髓瘤工作组及我国有关MM的诊治指南不断更新,目前已基本取得一致。许多指南认为MM一般在有CRAB症状后才开始进行干预。MM患者如果能早期诊断并及时治疗,能减少并发症,提高生活质量,延长生存时间。但本病表现相当多样,临床误诊、漏诊概率大。中医对于本病尚缺乏认识,若无法确诊本病,不可能大量应用清热解毒和毒类虫药,从而错过治疗最佳时机。对可疑病例需及时进行免疫球蛋白定量监测、骨髓穿刺细胞形态学检查、骨髓病理活检、骨骼X线摄片、放射性核素扫描等检查,以尽早确诊并明确分期,给予适当治疗。

MM是一种高度异质性的克隆性疾病,具有复杂的分子生物学特征,伴随着微环境的改变,在临床症状出现前无论是生物学指标还是细胞遗传学可能均已出现异常,在疾病的不断克隆演变过程中出现靶器官的损害,这个过程有的患者也许需要十年之久,有的患者仅数月,因此是否以临床症状作为MM治疗的初始,一直是此领域研究者所关注的问

题。最新指南推荐进行风险评估,对于高风险的MGUS患者也推荐提早干预^[5]。但由于西药高额的费用和副作用,许多患者有较强的抵触心理。中医一直强调治未病,此病更需早期着手,研究团队也在寻求通过中医中药对高危MGUS进行干预,但目前还缺乏实际经验和临床病例。未来积极与科研院所之间寻求合作,在多个中心随机选取同期对照病例,并进行长期随访,开展随机对照研究。

参考文献:

- [1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *The Lancet Oncology*, 2014,15 (12): e538-e548.
- [2] Becker N. Epidemiology of multiple myeloma [M]. //Multiple Myeloma. Springer Berlin Heidelberg, 2011: 25-35.
- [3] 周宪梁.内科学[M].8版,北京:人民卫生出版社,2014.
- [4] 吴洁,张丽娜,张晨.多发性骨髓瘤中医治疗临证思路[J].*北京中医药*,2015(9):730-731.
- [5] 李银平,张勉之,沈伟梁.继承中医学发展中医——张大宁教授学术思想探讨[J].*中国中西医结合急救杂志*,2004,11(2):67-69.
- [6] 苗香圃,丁爱国.肾虚血瘀的相关性及其临床意义[J].*山东中医杂志*,1992,11(5): 3-5.
- [7] 多秀瀛,张大宁.肾虚血瘀是老年病的病理基础浅识[J].*中医学刊*,2005,23(3):524.
- [8] Weiss BM, Jude A, Pramvir V, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients [J]. *Blood*, 2009, 113(22): 5 418-5 422.
- [9] Niels WCJ, van de Donk, Antonio P, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network [J]. *Haematologica*, 2014, 99(6): 984-996.
- [10] Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma[J]. *Lancet*, 2014, 385(9983): 2 197-2 208.
- [11] Leaf RK, Cho HJ, Avigan D. Immunotherapy for Multiple Myeloma, Past, Present, and Future: Monoclonal Antibodies, Vaccines, and Cellular Therapies [J]. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 2015,10(4): 395-404.
- [12] 中国医师协会血液科医师分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[J].*中华内科杂志*,2015,54(12):1 066-1 070.
- [13] 魏亚东,曹利平,鱼涛,等.谢远明治疗多发性骨髓瘤经验[J].*中华中医药杂志*,2013,28(12):3 577-3 580.
- [14] 俞雷,侯安继,胡艳,等.多发性骨髓瘤中医辨治体会[J].*湖南中医药大学学报*,2012,32(12):33,54.
- [16] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *American Journal of Hematology*, 2014, 89(10): 998-1 009.