

# 中西医结合治疗再生障碍性贫血并发输血相关性铁过载 1 例及文献复习

曾滢<sup>1</sup> 车虹<sup>2</sup> 刘松山<sup>2△</sup>

<sup>1</sup>成都中医药大学, 成都 610000

<sup>2</sup>成都中医药大学附属医院血液内科, 成都 610000

**关键词** 再生障碍性贫血; 输血依赖; 铁过载; 中西医结合治疗

**中图分类号** R556.5 **文献标识码** A

再生障碍性贫血,简称再障,是一种常见的血液系统疾病,发病人群主要集中在 15~25 岁的年轻人及 60 岁以上的老年人<sup>[1]</sup>。再障作为一种慢性、难治性疾病,若不能及时控制病情,改善红细胞及血小板计数,组织器官长期缺血缺氧,重则危及患者生命,因此需要及时采取输血支持治疗。而长期输血会导致铁蓄积,出现输血相关性铁过载。本文将报道 1 例运用中西医结合疗法治愈的再生障碍性贫血并发输血相关性铁过载患者,以及对相关文献进行复习。

## 1 临床资料

谢先生,男,61 岁,既往查血常规正常,2016 年 9 月 3 日起病,出现面色苍白、牙龈出血,未予处理。2016 年 9 月 9 日心慌、乏力加重,皮肤散在瘀斑瘀点,于乐山市犍为县某医院住院,查血常规示白细胞计数(WBC)1.43×10<sup>9</sup>/L、血红蛋白(Hb)56 g/L、血小板计数(PLT)11×10<sup>9</sup>/L,遂予对症治疗。2016 年 9 月 13 日输注红细胞及血小板后转院至乐山市某医院,查血常规示 WBC 4.31×10<sup>9</sup>/L、Hb 83 g/L、PLT 17×10<sup>9</sup>/L,骨髓象发现“骨髓细胞稀少,难见巨核细胞和血小板”,给予输注红细胞及血小板治疗后症状可改善,但不久则心慌、乏力等贫血症状再次出现。后为明确病因,2016 年 9 月 23 日于四川省某著名三甲医院诊治,查血常规示 WBC 3.49×10<sup>9</sup>/L、Hb 72 g/L、PLT 7×10<sup>9</sup>/L、网织红细胞绝对值 18.1×10<sup>9</sup>/L,初步诊断“骨髓增生异常综合征”。2016 年 9 月 30 日骨髓活检示造血细胞增生极低下,三系均低,符合“再生障碍性贫血”,未检查出与骨髓增生异常综合征相关

的预后基因,未见异常细胞表型,染色体核型正常,血液科诊断为“再生障碍性贫血”。

2016 年 10 月 13 日遂启动西医治疗,予以司坦唑醇片(2 mg,口服,3 次/d)、中成药(具体不详)口服,疗效不佳。一月后加用环孢素软胶囊(150 mg,口服,2 次/d),同时服用复方皂矾丸、叶酸片、甲钴胺片、再造生血片 1 月余。服药后贫血未见改善,Hb 在 60 g/L、PLT 在 7×10<sup>9</sup>/L 上下波动,定期(短于 1 个月)在乐山犍为县某医院输血维持治疗。2017 年春节后,就诊本院血液科门诊,查血常规示 WBC 3.56×10<sup>9</sup>/L、Hb 48 g/L、PLT 6×10<sup>9</sup>/L,予以中药联合司坦唑醇片,未启动环孢素治疗。中药基本方药组成为黄芪 30 g、太子参 30 g、白术 20 g、生地黄 30 g、熟地黄 30 g、白芍 15 g、当归 20 g、川芎 20 g、淫羊藿 15 g、巴戟天 15 g、菟丝子 15 g、枸杞子 15 g、杜仲 20 g、牛膝 15 g,按病情随症加减。期间一直规律于本院门诊接受中西医结合治疗,于乐山当地医院每月一次输血,除此之外未接受其它治疗。2017 年 6 月 28 日患者因频繁多次输血,查血清铁蛋白明显升高(>3000 ug/L),考虑“输血相关性铁过载”,开始口服地拉罗司分散片(400 mg,2 次/d)并联合丹参、鸡血藤、桃仁等活血化瘀中药治疗。

患者起病以来,血红蛋白浓度及血小板计数变化情况见图 1。在我科中西医结合治疗下,虽然开始治疗的 5 个月血象改善不明显,但是从 2017 年 7 月 18 日最后一次输血后患者血象出现明显改善,2017 年 9 月 21 日血常规示 WBC 4.4×10<sup>9</sup>/L、Hb 86 g/L、PLT 66×10<sup>9</sup>/L;停止输血后在中西医结合治疗下使红细胞及血小板达到稳定高值,趋于正常,而患者的血清铁蛋白含量也在不久后逐渐恢复正常。

△通信作者,Corresponding author,E-mail:pine009@163.com

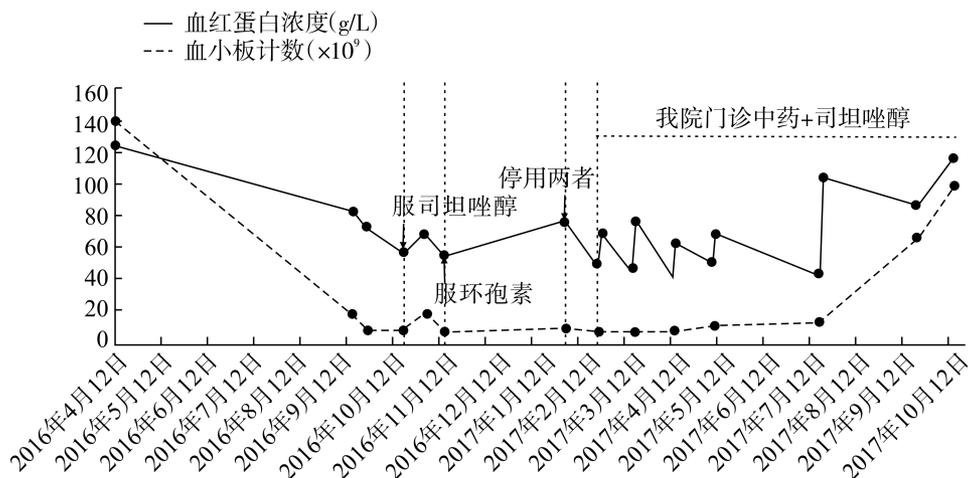


图 3 血红蛋白浓度及血小板计数变化

## 2 讨论

再生障碍性贫血是一种以骨髓造血功能下降和外周全血细胞减少为主要特征的获得性骨髓衰竭性疾病,临床上常以出血、贫血和感染为表现。其诊断除了贫血、出血及感染的症状外,主要依据外周血细胞的三系减少、网织红细胞绝对值及百分数降低,骨髓细胞学及病理学检查结果提示骨髓三系增生低下对再障诊断及鉴别诊断关系重大;同时要注意与其他导致全血细胞减少的疾病如阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、骨髓增生异常综合征(MDS)、自身抗体介导的骨髓衰竭性疾病及急性白血病等鉴别。特别是老年患者出现全血细胞减少,应当注意再障与MDS的鉴别,MDS常有典型的+8、-7、5q<sup>-</sup>、20q<sup>-</sup>染色体核型异常以及流式细胞学显示单克隆红系或粒系细胞祖群<sup>[2]</sup>。

当前西医治疗再障主要方法有针对本病治疗及对症支持治疗。本病治疗包括异基因造血干细胞移植,以抗淋巴/胸腺细胞球蛋白(ALG/ATG)和环孢素等为主的免疫抑制治疗,大剂量环磷酰胺<sup>[3]</sup>、霉酚酸脂、普乐可复、雷帕霉素、抗CD52单抗等其他免疫抑制剂治疗,以雄激素及红细胞生成素(EPO)、重组人血小板生成素(TPO)、艾曲波帕、IL-11等造血生长因子为主的促造血治疗;对症支持治疗包括成分输血治疗,以胸腺素、丙种球蛋白、粒细胞输注为主的免疫支持治疗,抗感染治疗及保护性隔离、疫苗注射、祛铁治疗等<sup>[4]</sup>。这些方式在临床有一定效果,但有其适应证和局限性,疗效并不完全令人满意,肝肾功能损害、激素水平紊乱、消化道反应等副作用突出,且治疗周期长,经济负担重,诸多因素限制了治疗依从性和疗效。

《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)》<sup>[4]</sup>指出,当Hb<60g/L,即可输注红细胞悬液,存在血小板消耗危险因素者或重型再障者PLT<20×10<sup>9</sup>/L,病情稳定者PLT<10×10<sup>9</sup>/L,可预防性输注血小板。长期输血导致输血依赖,WHO将输血依赖定义为平均每8周至少1次输血,且时间大于4个月。由于人体通过正常生理机制排泄铁的量有一定限制,长期输血疗法会导致铁代谢的紊乱,大量铁蓄积在体内,一单位的血含铁量约200mg,长时间积累,输血量增加以及输血间期缩短最终引起铁过载(IO)。铁沉积在机体的多个部位,影响器官功能,临床上可表现为肝硬化、心力衰竭、糖尿病、性功能障碍以及关节痛等,极大影响了患者的生活质量及预后。针对再障导致的输血依赖,西医主要是通过治疗原发疾病,以此减少输血,摆脱输血依赖;对于输血相关性铁过载目前主要依靠祛铁疗法例如铁螯合剂进行治疗,常见的有去铁胺、去铁酮和地拉罗司以及新型祛铁药物艾曲波帕<sup>[5]</sup>。祛铁最重要的目的是减少铁过载相关并发症,从而提高患者生活质量和生存率。若再障的原发疾病得不到控制,终究是“治标不治本”,患者将陷入不断输血、祛铁的怪圈。

此时或可考虑联合中医药治疗。再障可归属于中医“虚劳”、“血虚”、“髓劳”等范畴,是由多种原因引起的骨髓功能衰退导致五脏功能失调、气血阴阳亏损的一种慢性虚弱性疾病,其病因为内在功能失调加之外在毒邪侵袭,病位在髓,根本病机在肾,与肝、脾密切相关<sup>[6]</sup>。古今医家虽然对再障治疗见解各异,但究其根本无外乎补肾健脾、益气生血、活血化瘀、调和阴阳。张仲景在《金匮要略》中创立小建中汤以缓中补虚,宋代医学专著《太平圣惠和剂局方》大菟丝子饮首

开健脾补肾、填精生血之先河,李东垣补中益气汤甘温补中,张景岳根据阴阳互根理论创左归丸、右归丸于阳中求阴、阴中求阳<sup>[6]</sup>。陈安民<sup>[7]</sup>教授治疗再障重视补益气血,以黄芪、当归再加熟地黄、淫羊藿为基本药物,形成“四维生血方”之灵魂;在气血阴阳双补的基础上,概括了补肾壮阳、清热凉血止血、健脾和胃、补肾养阴、活血补血 6 个组方原则,以指导再障治疗的遣方用药。徐瑞荣<sup>[8]</sup>认为津液精血等物质难以调理恢复,根据阴阳互根理论常于补肾阴药中加入补阳之品,取“阴中求阳”之意,可加速再障患者骨髓造血细胞增生,促进精血恢复。江劲波<sup>[9]</sup>教授认为该病的病理特点是肾虚血瘀、邪毒内陷,病机为肾精亏虚、精亏髓枯,疾病的本质特点为肾虚,主要表现为血瘀邪毒;另外,瘀血作为病理产物又可成为加重病情的诱因,贯穿于疾病始终,治疗上在补肾填精的同时,佐以化瘀解毒之法,临床中疗效更佳。多项临床研究<sup>[10-15]</sup>证实中医或中西医结合治疗再障可有效改善贫血、出血等症状,提高外周全血细胞水平,可通过改善造血微环境、促进造血干细胞生长、调节细胞因子水平来促进造血,恢复骨髓正常造血功能。

至于输血依赖及输血相关性铁过载,由于中医当时医学条件限制,并无输血的治疗手段,所以对二者缺乏系统认识。但中医讲求“治病必求于本”,究其本原,输血依赖是西医为缓解再障的症状而采取输血治疗所致,若中医能及时治疗再障,避免或减少输血,即可摆脱输血依赖。此外,根据患者面色白、舌淡、头晕、少气等临床表现可辨证为气血亏虚证,宜补益气血,可予当归补血、四物等汤剂缓解其症状。铁过载根据中医四诊辨证切入,患者常有面色黧黑、肌肤甲错、固定刺痛临床症状,因此可与中医血瘀相关<sup>[16]</sup>;从病因病机来看,所输之血为“离经之血”,自外界入体,瘀积体内,多次输血导致外源性铁负荷显著增加,“铁”类似有形的实邪,在脉道内与血相合,压迫、阻塞脉络,致血行不畅,而成血瘀。刘文宾<sup>[17]</sup>等通过分析血瘀证评分与铁过载患者氧化应激反应相关产物水平研究证实铁过载与血瘀证呈显著正相关,提示中医活血祛瘀疗法可以防止氧化损伤,为中医活血祛瘀减少铁过载所致附加损害提供了依据。因此,在临证中,针对再障输血依赖导致铁过载的患者可采用中医活血祛瘀法治疗。

本案例中患者再障诊断明确,自诊断以来西医规范治疗,口服环孢素、司坦唑醇,但疾病未得到有效控制,依靠长期输血维持治疗,这在临床当中并非少数,并且由于长期输血还导致了铁过载的出现。后患者

在本院门诊虽没有规范使用环孢素,但是靠中药和司坦唑醇,没有用任何免疫抑制剂,而使血红蛋白恢复正常,恢复了造血、改善了输血依赖,取得了非常好的疗效。雄激素司坦唑醇可刺激造血,中药以八珍汤补益气血配合杜仲、牛膝、淫羊藿等补肾填精,使骨髓造血功能得以恢复,说明中西医结合治疗较单纯西医治疗在治疗再障方面或许更有优势。回顾该例患者的治疗过程,其实在治疗早期也采用了再造生血片等中成药治疗,但由于没有辨证施治,导致效果不佳。而患者在本院中西医结合治疗的前 9 个月,血象依旧改善不明显,笔者推测其可能原因有二:其一,由于突然停用了环孢素,加上骨髓受损严重,中医恢复其正常造血功能需要时间;其二,患者后期出现铁过载,因此在中药当中加重了活血化瘀药的比重,而此后不久血象即得到明显改善,中医认为久病多虚,虚必致瘀,瘀血不行,新血不生,文献<sup>[18]</sup>提示活血化瘀药祛瘀生新的作用可改善造血干细胞的功能,提高外周血细胞的比例,具有潜在的改善骨髓微环境基质细胞或直接影响造血干细胞的生物学特性,可恢复骨髓造血功能的作用,或许正是由于活血化瘀药的作用使得病情得到改善。而患者铁过载的治愈,笔者更倾向于是在服用祛铁剂及活血化瘀中药和停止输血的共同作用下而实现的。

综上所述,再障是一种难治的慢性血液病,如果再障进入输血依赖性支持治疗,多预后不佳,所以只有尽快恢复造血、摆脱输血依赖才有可能在再障的治疗中取得转机。常规的西医治疗有一定疗效,但存在其不足;中医在填精补髓、益气生血、活血化瘀方面有独特优势,利用中医药促进骨髓造血,恢复血象,改善出血、贫血等临床症状,从而避免或摆脱输血依赖,纠正铁过载是治疗再障的有效手段。在今后的临床治疗中,我们当摆脱中西医之成见,让中医与西医各自发挥其优势,为再障患者提供最好的治疗方案。

#### 参 考 文 献

- [1] Liu CY, Shao ZH. Aplastic anemia in China[J]. *J Transl Int Med*, 2018, 6(3): 134-137.
- [2] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 89-97.
- [3] Prata PH, Eikema DJ, Afansyev B, et al. Haploidentical transplantation and posttransplant cyclophosphamide for treating aplastic anemia patients: a report from the EBMT severe aplastic anemia working party[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(6): 1050-1058.

- [4] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 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.
- [5] 暴苗, 赵艳红, 周晋. 铁过载在输血依赖性血液系统疾病的概述及进展[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(3): 394-398.
- [6] 陈信义, 杨文华. 中医血液学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019. 42-44.
- [7] 廉万营, 石琳. 陈安民辨治再生障碍性贫血中药组合规律分析[J]. 中医学报, 2018, 33(12): 2341-2345.
- [8] 王琰, 沈明月, 徐瑞荣. 徐瑞荣治疗慢性再生障碍性贫血中药配伍应用经验举隅[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(9): 17-21.
- [9] 胡哲, 刘凯. 江劲波辨治慢性再生障碍性贫血经验[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(7): 42-43.
- [10] 王志慧. 补肾生血汤治疗慢性再生障碍性贫血的临床观察[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(5): 267-268.
- [11] 王金环, 李鹤然, 郝晶, 等. 补髓生血颗粒对慢性再生障碍性贫血患者骨髓 VLA-4 和 VLA-5 mRNA 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(12): 1871-1875.
- [12] 丁奇. 补髓生血颗粒对慢性再生障碍性贫血负性造血调控因子的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(18): 59-61.
- [13] 郭芳. 补髓生血汤联合环孢素 A 软胶囊及司坦唑醇片治疗慢性再生障碍性贫血临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(10): 204-208.
- [14] 党辉, 石琳, 张淑香, 等. 滋髓生血汤治疗慢性再生障碍性贫血临床疗效倾向指数及对骨髓 MVD、VEGF 及 FGF-1 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(11): 73-76.
- [15] 谢莉, 王显红. 益肾补血汤辅助治疗 68 例再生障碍性贫血疗效及对骨髓液中 FGF-1 水平的影响分析[J]. 四川中医, 2019, 37(2): 74-76.
- [16] 符为民, 徐晋文, 熊宁宁. 实用中医瘀血病证治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 157-158.
- [17] 刘文宾, 吴迪炯, 叶宝东, 等. 慢性再生障碍性贫血患者铁过载与中医血瘀证的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1): 38-41.
- [18] 张翔, 周郁鸿. 活血化瘀法在血液系统恶性肿瘤临床治疗中的应用研究概况[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(3): 229-231.

(收稿日期: 2020-06-05)

(上接第 277 页)

- [4] 唐华羽, 李玉芝, 李长德, 等. 四君子汤总多糖对小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(12): 1688-1691.
- [5] 王美菊. 四君子汤加减方治疗溃疡性结肠炎的疗效及其血清白细胞介素-33 含量水平的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(1): 36-37.
- [6] 唐秀娟, 方健松, 马媛萍, 等. 从“气血失和”理论对经方治疗溃疡性结肠炎的探讨[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 925-927.

(收稿日期: 2020-06-05)