

DOI:10.16305/j.1007-1334.2024.z20240630001

白长川以清胃凉血法为主治疗原发免疫性血小板减少症经验

张 起¹, 李慧颖¹, 崔晓楠¹, 李 选², 王玺美¹, 赵 亮¹, 白长川³

1. 大连医科大学附属第一医院(辽宁 大连 116011); 2. 辽宁中医药大学(辽宁 沈阳 110033); 3. 大连市中医医院(辽宁 大连 116013)

【摘要】 原发免疫性血小板减少症是一种发病机制复杂的自身免疫病。白长川教授认为其病机为阳明胃经热毒内迫营血, 提出清胃凉血的总体治疗原则, 发病阶段以清胃散化裁, 清胃中之热毒, 佐以犀角地黄汤、清营汤, 透营凉血、解毒消斑; 瘥后防复阶段以自创芪山地骨皮饮化裁, 清血中余热, 和血养血, 同时兼顾调节免疫稳态。并附验案 1 则。

【关键词】 原发免疫性血小板减少症; 血液病; 清胃凉血; 中医药疗法; 专家经验

Bai Changchuan's experience in treating primary immune thrombocytopenia mainly with method of clearing stomach and cooling blood

ZHANG Qi¹, LI Huiying¹, CUI Xiaonan¹, LI Xuan², WANG Ximei¹, ZHAO Liang¹, BAI Changchuan³

1. The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China; 2. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110033, China; 3. Dalian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dalian, Liaoning 116013, China

Abstract: Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disorder with a complex pathogenesis. Professor Bai Changchuan believes that the core pathogenesis of the disorder is heat toxicity in the Yangming stomach meridian, which impairs the nutritive blood. Therefore, he proposes the holistic treatment principle of clearing the stomach and cooling the blood. During the acute phase, the formula Qingwei San is adapted to eliminate stomach heat and toxicity, supplemented by Xijiao Dihuang Tang and Qingying Tang to penetrate the nutritive level, cool the blood, resolve toxicity, and eliminate purpura. In the post-recovery phase, Professor Bai modifies his self-formulated prescription (Qishan Digupi Yin) to clear residual heat from the blood, harmonize and nourish the blood, while also regulating immune homeostasis. One case is presented as supporting evidence.

Keywords: primary immune thrombocytopenia; blood disease; clearing the stomach and cooling the blood; traditional Chinese medicine therapy; expert experience

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病, 主要特点为无明确诱因的孤立性外周血血小板减少, 发病率为(2~10)/10万^[1-2]。ITP的主要发病机制是血小板自身抗原免疫耐受性消失, 体液免疫和细胞免疫异常, 导致两者共同介导的血小板破坏加速以

及血小板生成不足^[3]。本病临床表现不一, 无症状血小板减少、皮肤黏膜出血、严重内脏出血、致命性颅内出血皆可发生, 部分患者还伴有乏力、焦虑表现, 老年患者发生致命性出血的风险明显高于年轻患者。目前ITP一线治疗以糖皮质激素为主, 二线治疗包括促血小板生成药、免疫抑制剂等, 三线治疗包括全反式维A酸联合达那唑和地西他滨等, 据统计, 一、二线联合治疗的临床效果较为满意^[1,3]。然而, 西药治疗存在明显毒副作用, 如糖皮质激素可能导致医源性肾上腺皮质功能亢进、消化系统并发症、骨质疏松, 诱发或加重感染; 利妥昔单抗可引起腹泻、消化不良以及心脏、神经系统等的不良反应; 促血小板生成药如艾曲泊帕可造成肝损伤、血栓栓塞、皮疹、骨髓纤维化以及肾衰竭等。^[4-5]

根据ITP皮肤黏膜或内脏出血, 并呈现出瘀斑、瘀

【基金项目】辽宁省卫健委“兴辽英才计划”医学名家项目(YXMJ-ZYDS-01)

【作者简介】张起, 男, 硕士研究生, 主要从事中医外科临床与研究工作

【通信作者】白长川, 主任医师, 教授, 博士研究生导师; E-mail: bcc_clinic@163.com。赵亮, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师; E-mail: zhaoliangeagle@163.com

点的临床表现,可将其归属于中医学“紫癜”“发斑”等范畴^[6]。白长川教授为首届全国名中医,荣获全国中医药杰出贡献奖,潜心临床60余载,中西融汇,善用经方,熟谙伤寒及温病等各家学说,提倡“寒温统一”辨治热病及疑难杂症。白教授治疗各类原因引起的血小板减少症经验丰富,根据ITP的临床表现,总结其病机为阳明胃经热毒内迫营血,主要治以清胃凉血法,收效甚佳,总结于下。

1 病机述要

“斑为阳明热毒”(《六因条辨》)和“斑从肌肉而出属胃”(《医门棒喝》)指出斑之发病,属阳明胃热毒盛,外出肌表。《素问·血气形志》有“阳明常多气多血”的记载,毒热壅滞阳明胃经,势必内扰营血,迫血妄行而致出血。胃之浮络遍布全身,胃经循行从头至脚,故胃热发斑、出血所及甚广,犯于口腔者,口舌生疮、齿龈出血;犯于前胸者,胸壁血疱、皮肤生疮;犯于下肢者,小腿皮肤瘀斑瘀点。

此外,《素问·调经论》载“孙络外溢,则有留血”,《医林改错》载“血受热则煎熬成块”,《血证论》又载“凡系离经之血……不能加于好血,而反阻新血之化机”。因此,白教授特别指出,离经之血便为瘀血,血热可成瘀,出血亦可成瘀,瘀血不去,则新血不生,故瘀血内阻亦为本病病机之一。现代研究^[7]亦表明,血栓/栓塞为ITP的常见合并症。

2 治疗大法

《景岳全书》载:“凡治血证,须知其要,而血动之由,唯火唯气耳。”白教授认为,ITP始因阳明胃经热盛,因热生毒,毒热内郁;而后波及营血,热迫营血而发斑。按照ITP的病因病机以及症状表现,当以清胃解毒为要,合并皮肤及脏器出血者,佐以凉血止血之法;血症已退,诸症消失,根据中医瘥后防复指导思想,当以和血养血为主,兼顾调节免疫稳态。

2.1 发病阶段主以清胃解毒,佐以凉血止血 《六因条辨》载:“斑为阳明火毒,其初见隐隐,固宜清之透之。”阳明胃经热盛则皮肤发斑,阳明胃火上冲则牙龈肿痛、口腔黏膜溃破出血,热毒郁于肌肤则头面身体皮肤疔肿破溃,热盛伤津则口干舌燥、渴欲饮水、大便干结,诸症皆以阳明热毒为甚,治疗重点为清阳明胃热以解毒消斑,方用《脾胃论》中的清胃散加减。清胃散中黄连苦寒,主热气而善清火,以泻胃中实火,“清火之药,是水交于火也,故能止血,芩连是矣”^[8],故以此清热兼能止血之品为君。升麻为臣,《神农本草经》言其“主喉痛口疮”,唐容川言其“升脾胃之气……因根中有孔道,引水气上达于苗”^[8],陈修园载张隐庵解升麻“主从中土而达太阳之气,太阳标阳本寒,故微寒……寒水之气滋于

外而济于上,故治喉痛口疮”^[9];以上可知,升麻能使阳明清升则热降,轻宣透散,寓“火郁发之”之意,同时引药入口,清上炎之火。地黄甘寒凉血,养阴而退阳,牡丹皮清热凉血,泻血分之伏火,二者共为臣药之用。佐以当归和血,消肿止痛。全方既能清壅盛之胃热,又可泻血分之火,则郁遏之火得散。

阳明胃热入血,扰动营血。《温热论》云:“入血就恐耗血动血,直须凉血散血。”血分热盛,迫血妄行,可表现为广泛的皮肤黏膜出血,甚至引起严重的内脏及颅内出血,危及生命,治疗时应在清胃解毒的基础上,佐以凉血止血的截断疗法。白教授在治疗血分病时,创新性提出“入血亦可透热转营”,故以清胃散之地黄、牡丹皮配伍水牛角、赤芍,取犀角地黄汤凉血止血、清血分伏热之功;以黄连、地黄、牡丹皮配伍金银花、连翘、玄参、麦冬、竹叶,取清营汤透热出表、清营解毒之效。清营汤原方中的丹参有活血之虞,易增加出血风险,而牡丹皮入肝凉血,泻血分伏热,适用于血热出血之候,故以牡丹皮代之,一药多能,既清胃中热毒,又泻血分伏火。

此外,白教授组方时还善用止血药,血竭、三七为其临床常用药对。血竭可以上调组织工程皮肤移植模型大鼠皮肤组织中血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子的表达水平,促进血管生成,加速表皮生长,加快创面的愈合^[10]。三七药性平和,既可止血又可化瘀,具有双向作用,止血而不留瘀,化瘀而不伤正^[11]。侧柏叶、大蓟、小蓟、地榆等亦为白教授治疗ITP的高频中药,用以增强凉血止血之功。

2.2 瘥后防复阶段和血养血 瘥后防复阶段全身出血症状已消失,血小板恢复至正常水平,应以和血养血为主,并调节免疫功能,稳定血小板数量,防止复发。热病后期,余热滞留于血分未能完全清散,伤及气阴,白教授自创芪山地骨皮饮(由炙黄芪30g、山茱萸15g、地黄25g、当归15g、炒白芍15g、川芎10g、地骨皮15g、牡丹皮15g组成),常获良效。方中炙黄芪合当归为当归补血汤,当归、地黄、炒白芍、川芎合为四物汤,两方合用益气养血以升血小板,并可养血祛瘀;炒白芍养血敛阴,柔肝缓急,可“收三阴之阴”(《温病条辨》),大便干燥者改为生白芍,法取麻子仁丸,滋脾阴、养血、润肠;川芎活血行气,可使气血流通而不凝滞;地黄、牡丹皮、地骨皮清余热的同时又可和血;山茱萸“强阴,益精,安五脏”(《名医别录》),合地黄、牡丹皮取六味地黄丸之意,补肝肾而滋阴。全方和血养血,补肝血滋肾阴,以和血之法和其不和也,凉血而不寒凝,补血而不呆滞,化瘀而不伤正,集清、补、化瘀等功效于一体。

白教授提出,免疫性疾病后期重在调节免疫稳态。调节性T细胞(Treg)可以通过维持免疫耐受避免自身

免疫及组织损伤^[12],辅助性T细胞(Th17)可通过分泌白细胞介素(IL)-17促进炎症因子的释放,进一步加重自身免疫损伤^[13]。汪嘉佳等^[14]研究表明,ITP患者Treg细胞百分比降低,Th17细胞百分比升高,Treg/Th17降低,机体免疫抑制功能降低,自身免疫增强,病情加重。现代研究^[15]表明,六味地黄汤可通过升高Treg/Th17来调节免疫稳态。牡丹皮中的丹皮酚可以降低血清中IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量,增加转化生长因子- β (TGF- β)含量,从而减轻机体炎症反应,抑制自身免疫^[16]。山茱萸中的山茱萸总苷可以抑制T细胞增殖,并降低T细胞膜表面CD3、CD4、CD8的表达水平,从而抑制免疫反应^[17]。研究^[18]表明,四物汤可降低特发性血小板减少性紫癜模型小鼠外周血血小板相关抗体含量,调节免疫功能,从而达到治疗ITP的目的。

3 验案举隅

王某,男,82岁。初诊日期:2024年3月9日。

患者因“口腔血疱反复发作2个月余,加重伴牙龈肿痛出血1个月余”就诊。患者2024年1月30日因口腔反复出现血疱伴疼痛溃烂至大连医科大学附属第一医院治疗,查血小板计数为 $1 \times 10^9/L$;骨髓穿刺提示全片见巨核细胞1023个,以颗粒型巨核细胞为主,未见产板型巨核细胞,血小板极少见;甲状腺功能检查未见异常;腹部CT提示脾脏形态大小正常。诊断为ITP。入院后家属考虑患者为高龄老人,拒绝行一线激素治疗,故予补充血小板等对症治疗,复查血小板计数为 $3 \times 10^9/L$,好转出院后口服阿伐曲泊帕,治疗效果欠佳,症状反复,伴牙龈肿痛出血,血小板计数未有效上升,遂求中医治疗。刻下:口腔黏膜多发血疱,局部溃烂,疼痛剧烈,日夜俱作,苦不堪言,严重影响睡眠及日常生活,牙龈肿痛伴多发出血,舌体多发血疱伴灼热疼痛,口渴欲饮;头部及右前胸壁多发血疱伴疼痛,双下肢胫骨前区散在密集出血点伴疼痛,自觉下肢昼热夜凉;纳差,大便干燥、两日一行,小便正常;舌暗红,舌苔黄腻,脉弦滑数。复查血小板计数为 $1 \times 10^9/L$ 。

西医诊断:ITP;中医诊断:紫癜;辨证:阳明胃经热毒内迫营血;治法:清胃凉血;予清胃散合犀角地黄汤、清营汤加減。

处方:黄连10g,升麻10g,当归15g,地黄35g,牡丹皮15g,水牛角35g,玄参15g,麦冬25g,金银花20g,连翘20g,赤芍15g,三七粉(吞服)9g,大蓟20g,小蓟20g,侧柏炭25g,白术30g。每日1剂,水煎,早晚分服。

二诊(3月16日):患者口腔黏膜血疱渐消,局部溃烂渐愈合、疼痛明显减轻,牙龈肿痛出血明显缓解,舌体血疱消失、灼热疼痛感减轻;头部、右前胸壁血疱基本消退,双下肢胫骨前区出血点消失;夜间能正常入

睡,大便干燥缓解,量少,两日一行,小便正常,纳增,胃部偶有不适;舌暗红,舌苔由黄腻转薄黄,脉弦数。前方加木香5g、枳实15g。煎服法同前。

三诊(3月23日):患者口腔、舌体血疱已无,牙龈肿痛出血消失,头部、右前胸壁血疱已愈,双下肢胫骨前区散在小出血点,已无不适感;近日出现痰,色白带血丝,纳可,胃中不适消失,夜寐多梦,大便不畅,两日一行,小便可;舌暗红,舌苔由黄转白,脉弦数。二诊方去侧柏炭、木香,加百合10g、川牛膝10g、杏仁15g,大蓟、小蓟加量至25g,水牛角加量至50g。煎服法同前。

四诊(5月18日):患者口腔、舌体、头部、右前胸壁血疱均已痊愈,牙龈肿痛出血消失,双下肢已无出血点,痰中带血消失;便质不成形,小便正常,纳可,夜寐可;舌暗红,舌苔薄黄,脉滑数。5月4日复查血小板计数为 $40 \times 10^9/L$ 。三诊方去牡丹皮,加丹参30g、全瓜蒌50g、白术50g、枳壳15g。煎服法同前。

五诊(6月1日):患者双下肢已无异常,无其他不适感,二便调,纳可,夜寐可;舌暗红,舌苔薄黄,脉弦。5月27日复查血小板计数为 $291 \times 10^9/L$ 。四诊方去升麻,加竹叶10g。煎服法同前。

六诊(6月30日):患者无明显不适,周身出血症状未见复发,纳、眠可,二便调;舌淡红,舌苔薄黄,脉弦。予芪山骨皮饮加減,和血养血。处方:黄芪50g,山茱萸25g,地骨皮15g,牡丹皮15g,当归10g,川芎10g,地黄25g,白芍15g,白术25g,刺五加15g,天花粉25g,连翘15g,黄连10g,生石膏30g,甘草10g。煎服法同前。

后期随访,患者牙龈及下肢出血未复发,周身未见新发血疱,诸症完全消失,无其他不适,血小板计数在 $(215 \sim 310) \times 10^9/L$ 之间波动。

按 本案患者口腔黏膜、舌体多发血疱,局部溃烂,疼痛剧烈,牙龈肿痛出血,属胃火上冲;口渴欲饮,大便干燥,属胃热炽盛,蒸腾津液;胸壁及头部多发血疱,双下肢胫骨前区散在密集出血点伴疼痛,属胃热循经动血。结合暗红舌、黄腻苔、弦滑数脉,为阳明胃热壅盛与热迫营血出血阶段并见,治当清胃解毒、凉血止血。首诊方中黄连、升麻、当归、地黄、牡丹皮宗清胃散,清胃凉血,解毒消斑;水牛角、地黄、赤芍、牡丹皮宗犀角地黄汤,清热解毒,凉血散瘀;水牛角、黄连、地黄、牡丹皮、金银花、连翘、玄参、黄连、竹叶、麦冬宗清营汤,清营解毒,透热养阴;另有大蓟、小蓟、侧柏炭凉血止血,三七止血化瘀,白术健脾通便。

二诊时患者口腔黏膜血疱渐消,牙龈肿痛出血明显减轻,舌体血疱消失,右前胸壁、头部血疱基本消退,双下肢胫骨前区出血点消失,胃热得清,胃火渐平,血症渐止。但胃部偶有不适,大便干燥稍缓,乃胃热未

尽,气机不畅,故加木香、枳实行气导滞。

三诊时患者血症皆减轻,故去侧柏炭和木香,咳白痰夹血丝,考虑邪气透出于肺卫,故加杏仁、百合降气润肺止咳;夜寐多梦,乃热邪扰动心神,日久耗伤阴血,血不养神,故加重大蓟、小蓟、水牛角用量,凉血止血以固疗效,并取水牛角定惊之用;佐以小剂量川牛膝引热下行。

四诊时患者诸血症消失,血小板计数较前上升。病程后期,为防止收敛止血药物所致瘀血,故去牡丹皮,加丹参化瘀、凉血散血;全瓜蒌、白术滋补脾阴,为白教授临床常用的润肠通便药对,配伍枳壳理气宽肠。

五诊时患者诸症皆稳定,血小板计数显著上升,恢复正常,故去清热解毒兼有升发之性的升麻,加竹叶,仿竹叶石膏汤,以清胃经余邪,续服以巩固疗效。

时至六诊,诸症未见复发,提示病程进入瘥后防复阶段,予芪山地骨皮饮加减,集清热、补血、化瘀于一体,清血分余邪,补气阴所伤,并能调节免疫稳态,防止复发。

4 小结

ITP 是临床常见的出血性疾病,严重的内脏和颅内出血可危及生命。白教授认为本病属阳明胃经热毒内迫营血,重清胃凉血之治法,选用清胃散化裁,佐以犀角地黄汤、清营汤,透营凉血、解毒消斑;再以芪山地骨皮饮和血养血,调节机体免疫,瘥后防复,疗效显著,可为临床免疫性出血性疾病热毒实证患者的治疗提供新思路,供同道参考。

参考文献:

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.
- [2] LEE J Y, LEE J H, LEE H, et al. Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Korea[J]. Thromb Res, 2017, 155: 86-91.
- [3] 杜桂贤. 艾曲波帕与大剂量地塞米松治疗原发免疫性血小板减少

症患者的临床疗效及安全性评价[J]. 甘肃科技, 2023, 39(2): 132-134.

- [4] 杨宝峰, 陈建国. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 328, 466.
- [5] 倪倍倍, 吕彩霞, 毕晓林, 等. 艾曲泊帕不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(24): 2573-2576.
- [6] 朱文伟, 陈信义, 周永明. 成人原发免疫性血小板减少症中医诊治专家共识[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2129-2133.
- [7] 黄月婷, 刘晓帆, 陈云飞, 等. 原发免疫性血小板减少症患者血栓发生情况及相关危险因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(11): 942-946.
- [8] 黄杰熙. 本草问答评注[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 1991: 56.
- [9] 林惠光. 陈修园医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 782.
- [10] 俞琦, 王文佳, 王平. 血竭对组织工程皮肤移植模型大鼠创伤修复的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(37): 5524-5529.
- [11] 段莹莹, 张伟, 张月红, 等. 重构本草——三七[J]. 吉林中医药, 2023, 43(2): 225-228.
- [12] SIFNAIOS E, MASTORAKOS G, PSARRA K, et al. Gestational diabetes and T-cell(Th1/Th2/Th17/Treg) immune profile[J]. In Vivo, 2019, 33(1): 31-40.
- [13] SÁNCHEZ-VARGAS L A, HERNÁNDEZ-FLORES K G, THOM-AS-DUPONT P, et al. Characterization of the IL-17 and CD4⁺ Th17 cells in the clinical course of dengue virus infections[J]. Viruses, 2020, 12(12): 1435.
- [14] 汪嘉佳, 李哲, 江继发, 等. 外周血 Treg 细胞、Th17 细胞在成人原发性免疫性血小板减少症中的变化及意义[J]. 山东医药, 2021, 61(28): 74-77.
- [15] 丁月文, 钱庭霖, 刘祝贺, 等. 六味地黄汤通过树突状细胞 Notch 信号通路调节 T 细胞分化干预自身免疫性脑脊髓炎[J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(1): 54-58.
- [16] 欧叶涛. 牡丹皮有效成分丹皮酚的提取及其药理作用的研究[D]. 秦皇岛: 燕山大学, 2015.
- [17] 李建民, 周勇, 项静辰, 等. 山茱萸总甙对正常小鼠 T 淋巴细胞免疫功能影响的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(6): 30-32.
- [18] 冯晓燕, 顾鸿, 杨长福, 等. 加味四物汤对特发性血小板减少性紫癜模型小鼠血小板相关抗体的影响[J]. 河南中医, 2014, 34(2): 231-233.

编辑: 严 林

收稿日期: 2024-06-30

(上接第 55 页)

- [33] 边甜甜, 司昕蕾, 牛江涛, 等. 脾气虚证与肠道菌群的相关性及健脾益气中药对肠道菌群的调节作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(5): 212-217.
- [34] 张美玉, 吴泳锡, 王一竹, 等. 补气中药通过调节肠道菌群治疗脾虚证的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(17): 5430-5436.
- [35] 王琨, 吴珊珊, 黎攀, 等. 茯苓对高尿酸血症大鼠肾损伤及肠道菌群的影响[J]. 食品科学, 2022, 43(21): 171-179.
- [36] 张丹丹, 叶晓川. 基于肠道菌群和代谢组学探讨茯苓水提物健脾的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3994-4001.
- [37] 尤雯丽, 艾儒棣, 陈明岭. 健脾滋肾法联合西药治疗系统性红斑狼疮对患者血浆 microRNA 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3644-3647.

- [38] 孙艺洋, 周晓彤, 丁雪, 等. 肠道菌群与非编码 RNA 互作对疾病影响的研究进展[J]. 微生物学杂志, 2022, 42(1): 89-95.
- [39] 李中学. 健脾滋肾汤联合泼尼松治疗系统性红斑狼疮临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(4): 624-626.
- [40] 高飞, 马乐, 谈园, 等. 健脾滋肾汤治疗系统性红斑狼疮对患者血清炎症因子、凝血功能及免疫功能的影响[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(3): 44-45.
- [41] 沈素敏, 傅晓骏, 熊荣兵. 从肠道菌群角度探讨慢性肾脏病的中医辨治[J]. 浙江中医杂志, 2023, 58(2): 96-98.
- [42] 王紫轩, 薛琼雯, 罗亦轩, 等. 中药通过肠道菌群改善肥胖症及其相关代谢性疾病的作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 1-7.

编辑: 张立艳

收稿日期: 2024-06-21