

引用:闫昱江,谭维.成人急性白血病中医证候证候演化规律研究[J].陕西中医药大学学报,2024,47(4):58-61.

成人急性白血病中医证候证候演化规律研究

闫昱江* 谭维

(陕西中医药大学第二附属医院,陕西 咸阳 712046)

摘要:目的 研究成人急性白血病患者化疗前后的中医证候演化规律,指导成人急性白血病中西医结合分期论治思路。方法 2017年1月—2019年12月住院治疗的成人急性白血病患者108例,对患者化疗前、化疗4周期后的中医四诊资料进行采集,应用聚类分析明确中医证候的演化规律。结果 化疗前的中医证型为热毒炽盛证(65.7%)、瘀毒内蕴证(21.3%)、气血两虚证(13.0%);化疗4周期后的中医证型为肝肾阴虚证(52.8%)、气血两虚证(32.4%)、瘀毒内蕴证(14.8%)。结论 成人急性白血病的病因为邪气壅盛的实证,随着化疗治疗出现因实致虚,最终形成虚证,在治疗总应依据中医辨证进行分期论治。

关键词:成人;急性白血病;中医证候;化疗;辨证

中图分类号:R557

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)04-0058-04

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.04.012

成人急性白血病作为临床常见的恶性血液系统疾病,是世界第十大癌症死亡原因^[1]。2018年癌症统计结果显示,2018年全球新增白血病病例43.7万例,其中死亡30.9万例,死亡率达到70.7%^[2]。我国每年约有7.5万例白血病新诊断病例,约有5.3万例白血病患者死亡^[3]。急性白血病的治疗费用高、预后差,化疗过程中的不良反应多。中医药治疗能够有效提高肿瘤患者的免疫功能,提高患者的总体生存率^[4],但其发挥作用的基础有赖于准确的辨证。本研究对108例急性白血病患者化疗前后的中医四诊信息进行聚类分析,对成人急性白血病的中医辨证证候演化规律进行分析,为成人急性白血病的中西医结合规范化诊治提供参考。

1 临床资料

1.1 诊断标准 西医诊断符合《内科学(第8版)》中有关白血病的诊断标准^[5],并经骨髓穿刺活检、细胞免疫学检查等确诊为急性白血病患者。

1.2 纳入及排除标准 符合诊断标准;年龄 ≥ 18 岁;连续规范行化学治疗4个周期者;签署研究知情同意书的重复被调查患者。排除合并其他系统疾病影响中医辨证者、患精神系统疾病不能配合调查者、妊娠/哺乳期妇女。

1.3 一般资料 收集2017年1月—2019年12月于我陕西中医药大学第二附属医院行化学治疗的成人急性白血病患者108例,其中男性49例,女性59例,年龄18~71岁,平均年龄(42.53 \pm 11.49)岁,急性淋巴细胞白血病63例,急性髓系白血病45例。

2 方法

2.1 成人急性白血病症状信息采集 采用《中医临床诊疗术语》^[7]和《中医病证诊断疗效标准》^[8]中关于的急性白血病中医四诊资料设计《成人急性白血病中医证候要素调查表》。调查内容包括症状体征、舌象、舌苔、脉象四部分,症状体征包括:发热、齿衄、鼻衄、皮下瘀斑、骨节疼痛、乏力、头昏头痛、腰膝酸软、唇甲色淡、健忘失眠、面色萎黄、面色苍白、唇甲色淡、胸闷心悸、手足麻木、气短、自汗、五心烦热、盗汗、面红目赤、恶心呕吐、腹胀、口干口苦、口淡食少、咳嗽咳痰、痰核瘰疬、大便稀溏、大便干结、小便短赤、小便清长;舌象包括:淡白舌、淡红舌、红舌、红绛舌、紫暗舌;舌苔包括:薄白苔、白苔、白腻苔、薄黄苔、黄苔、黄腻苔、腐腻苔;脉象包括:弦脉、滑脉、细脉、沉脉、涩脉、浮脉、弱脉。

2.2 调查方法 由中医内科副主任医师以上职称医师负责患者中医四诊信息采集,分别于患者化疗

* 作者简介:闫昱江,副主任医师。研究方向:血液、肿瘤系统疾病的中西医结合防治。E-mail:243598415@qq.com

前及化疗第4周期结束后1w进行中医四诊信息采集。参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9],根据中医辨证将成人急性白血病的症状、体征及舌象和脉象分别提取出,将患者的四诊信息参照备选项目进行统计,有则计1分,无则计0分。

2.3 统计学方法 应用SPSS 19.0软件进行数据统计分析,统计各临床症状的频数和频率,剔除频率小于10%的条目,应用K-均值聚类法对患者的中医四诊资料进行聚类分析,聚类类别分别选择从3至10,确定最大迭代次数为100。

3 结果

3.1 化疗前患者中医四诊信息分布情况 化疗前患者临床症状、体征频率超过50%的共有9项:发热68例(63.0%)、齿衄65例(60.2%)、乏力64例(59.3%)、皮下瘀斑62例(57.4%)、骨节疼痛61例(56.5%)、唇甲色淡59例(54.6%)、自汗58例(53.7%)、面色苍白56例(51.9%)、健忘失眠54例(50.0%)。结果见表1。

表1 化疗前患者中医四诊频次

症状体征	频次(n)	百分比(%)	症状体征	频次(n)	百分比(%)
发热	68	62.96	恶心呕吐	28	25.93
齿衄	65	60.19	咳嗽咳痰	26	24.07
乏力	64	59.26	口淡食少	25	23.15
皮下瘀斑	62	57.41	气短	22	20.37
骨节疼痛	61	56.48	腰膝酸软	20	18.52
唇甲色淡	59	54.63	面红目赤	16	14.81
自汗	58	53.70	胸闷心悸	13	12.04
面色苍白	56	51.85	红舌	29	26.85
健忘失眠	54	50.00	红绛舌	23	21.30
小便短赤	52	48.15	淡红舌	21	19.4
口干口苦	51	47.22	紫暗舌	15	13.89
大便干结	49	45.37	淡白舌	12	11.11
痰核瘰疬	47	43.52	黄苔	24	22.22
手足麻木	46	42.59	黄腻苔	21	19.44
腹胀	44	40.74	白苔	17	15.74
面色萎黄	43	39.81	薄黄苔	15	13.89
唇甲色淡	41	37.96	白腻苔	14	12.96
头昏头痛	40	37.04	薄白苔	11	10.19
大便稀溏	39	36.11	弦脉	31	28.70
鼻衄	36	33.33	涩脉	23	21.30
小便清长	34	31.48	滑脉	20	18.52
五心烦热	32	29.63	细脉	16	14.81
盗汗	31	28.70	沉脉	12	11.11

3.2 化疗4周期后患者中医四诊信息分布情况 化疗4周期后患者临床症状、体征频率超过50%的共有10项:乏力78例(72.22%)、五心烦热75例(69.44%)、唇甲色淡69例(63.89%)、手足麻木67例(62.04%)、面色萎黄66例(61.11%)、腹胀63例(58.33%)、口干口苦62例(57.41%)、小便清长59例(54.63%)、盗汗58例(53.70%)、恶心呕吐54例(50.00%)。结果见表2。

表2 化疗4周期后患者中医四诊频次

症状体征	频次(n)	百分比(%)	症状体征	频次(n)	百分比(%)
乏力	78	72.22	胸闷心悸	30	27.78
五心烦热	75	69.44	大便稀溏	27	25.00
唇甲色淡	69	63.89	自汗	25	23.15
手足麻木	67	62.04	健忘失眠	22	20.37
面色萎黄	66	61.11	发热	18	16.67
腹胀	63	58.33	咳嗽咳痰	15	13.89
口干口苦	62	57.41	痰核瘰疬	13	0.12
小便清长	59	54.63	红绛舌	35	0.32
盗汗	58	53.70	紫暗舌	27	0.25
恶心呕吐	54	50.00	红舌	22	0.20
不思饮食	53	0.49	淡红舌	15	0.14
皮下瘀斑	48	0.44	白腻苔	30	0.28
腰膝酸软	47	0.44	黄腻苔	26	0.24
气短	45	0.42	黄苔	20	0.19
耳鸣	42	0.39	薄黄苔	15	0.14
大便干结	40	0.37	白苔	11	0.10
小便短赤	38	0.35	沉脉	41	0.38
齿衄	36	0.33	细脉	29	0.27
骨节疼痛	33	0.31	涩脉	19	0.18
面色苍白	32	0.30	滑脉	13	0.12

3.3 化疗前患者中医四诊信息聚类分析 化疗前患者46个变量最终归为3类,各聚类中心的距离均小于初始中心间的最小距离为14.429,说明聚类效果较好,各证型症状聚类结果如下:第一类:皮下瘀斑、骨节疼痛、痰核瘰疬、手足麻木、紫暗舌、弦脉以瘀血症状为主,表现为实证,该类别的患者为23例,占21.29%。第二类:乏力、唇甲色淡、自汗、面色苍白、小便清长、气短、淡红舌、白苔以气虚症状为主,表现为虚证,该类别的患者为14例,占12.96%。第三类:发热、齿衄、小便短赤、口干口苦、痰核瘰疬、红舌、黄腻苔以热毒症状为主,表现为实证,该类别的患者为71例,占65.74%。结果见表3、表4。

表3 化疗前患者中医四诊信息聚类分析图
(迭代历史记录)

迭代	聚类中心内的更改		
	1	2	3
1	8.537	8.291	8.745
2	1.014	2.377	0.792
3	0.436	0.525	0.344
4	0.219	0.371	0.285
5	0.159	0.212	0.225
6	0.122	0.000	0.172
7	0.000	0.000	0.000

注:由于聚类中心内没有改动或改动较小而达到收敛。任何中心的最大绝对坐标更改为0.000。当前迭代为7。初始中心间的最小距离为14.429。各聚类中心之间的距离见表4

表4 化疗前各聚类中心之间的距离

聚类	1	2	3
1	-	6.972	3.215
2	6.972	-	6.157
3	3.215	6.157	-

3.4 化疗4周期后患者中医四诊信息聚类分析
化疗4周期后患者40个变量最终归为3类,各聚类中心的距离均小于初始中心间的最小距离为13.516,说明聚类效果较好,各证型症状聚类结果如下:第一类:乏力、手足麻木、面色萎黄、不思饮食、气短、胸闷心悸、自汗、淡红舌、白苔、沉脉以气虚症状为主,表现为虚证,该类别的患者为35例,占32.41%。第二类:乏力、五心烦热、口干口苦、小便清长、盗汗、腰膝酸软、耳鸣、健忘失眠、红绛舌、黄苔、细脉以阴虚症状为主,表现为虚证,该类别的患者为57例,占52.78%。第三类:手足麻木、齿衄、皮下瘀斑、皮下瘀斑、胸闷心悸、紫暗舌、白腻苔、涩脉以瘀血症状为主,表现为实证,该类别的患者为16例,占14.81%。结果见表5、表6。

3.5 聚类分析后中医证型分布情况 参照文献^[6]由3位中医内科副主任医师以上职称医师对所分析的中医证型分类结果进行判定,具体如下:化疗前的中医证型分别为热毒炽盛证(65.70%)、瘀毒内蕴证(21.30%)、气血两虚证(13.00%);化疗4周期后的中医证型分别为肝肾阴虚证(52.80%)、气血两虚证(32.40%)、瘀毒内蕴证(14.80%)。

表5 化疗4周期后患者中医四诊信息聚类分析图
(迭代历史记录)

迭代	聚类中心内的更改		
	1	2	3
1	7.965	7.521	7.438
2	1.587	1.924	2.110
3	0.533	0.729	0.436
4	0.337	0.295	0.217
5	0.124	0.163	0.139
7	0.000	0.000	0.000

注:由于聚类中心内没有改动或改动较小而达到收敛。任何中心的最大绝对坐标更改为0.000。当前迭代为6。初始中心间的最小距离为13.516。各聚类中心之间的距离见表6

表6 化疗4周期后各聚类中心之间的距离

聚类	1	2	3
1	-	5.441	4.976
2	5.441	-	5.384
3	4.976	5.384	-

4 讨论

急性白血病的病因目前尚未明确,可能与环境污染、病毒感染、电离辐射、家族遗传等因素有关。其发病是由于白血病细胞在造血组织内的增殖与浸润,逐渐累积全身组织,同时抑制了机体内正常骨髓的造血功能,导致正常血细胞的生成与成熟障碍,引起全身任何部位的出血、感染、组织脏器的营养不良与坏死。目前对于急性白血病的治疗以化疗、免疫治疗等治疗方案为主,但在治疗过程中存在诸多的不良反应,如感染、肾功能损害、脱发、消化道反应等。严重不良损害会危及患者生命,感染是急性白血病患者重要的死亡原因之一^[10]。消化道反应如恶心、呕吐、腹泻等反应因严重影响患者生活,也会使患者丧失治疗信心。

中医药治疗疾病具有辨证论治的特点,时刻注重整体观念,重视对于患者全身阴阳气血平衡的调整。在急性白血病的治疗中,中医药不仅能够减轻化疗的毒副作用,还具有刺激骨髓正常细胞增殖与分化、消除残留白血病细胞、逆转白血病多药耐药、延长或阻止白血病复发和预防白血病相关并发症等诸多优势^[11]。因此,在急性白血病的治疗中,适时的中医药干预能够与西医治疗起到协同增效的作

用、能够明显提高临床疗效,显著改善病人的生存质量,延长生存期^[12]。

急性白血病的发病急骤,进展迅速,临床好发于中青年人群,且多有装修材料接触、化工品接触史,或有感染病史,这也符合中医学毒邪致病的观点。毒邪既是一种能够对人体脏腑经络和气血阴阳产生严重损害的致病因素,同时也是由各种原因致使脏腑功能紊乱、气血运行失常,蓄积在机体内的异常病理产物,包括瘀血、痰浊、热毒、湿热等^[13]。毒邪致病后引起的发热、斑疹、出血等症状也符合急性白血病的临床表现,故急性白血病的基本病因为毒邪侵袭,病性以实为基础,随着疾病的进展,气血为之损耗,脏腑津液虚弱,则进展为虚证^[14-15]。临床研究也研究证实:接受化疗治疗患者的中医证候中气虚、阴虚的比率明显增加^[16]。本研究结果显示:成人急性白血病患者化疗前的中医证型以热毒炽盛证(65.70%)与瘀毒内蕴证(21.30%)为主,而化疗4周期后,患者的中医证候则转化为肝肾阴虚证(52.80%)与气血两虚证(32.40%)。急性白血病的证候演化属邪气壅实→虚实夹杂→阴阳俱衰的规律,也符合《素问·通评虚实论》中“邪气盛则实,精气夺则虚”的疾病发展规律^[17-20]。患者在化疗治疗前,邪气壅盛、正气尚存,正邪抗争,因此多表现为实证。邪气壅滞日久化毒,故患者表现为发热、斑疹等热毒、瘀毒证候。随着化疗治疗的进行,患者病情得以控制,邪气渐衰,但由于化疗不良反应、患者营养不足等原因,正气日渐亏虚,故多表现为正虚邪恋之虚证^[21-25]。

综上所述,通过对成人急性白血病患者中医证候的聚类分析,提示成人急性白血病的病因为邪气壅盛的实证,随着疾病进展、化疗治疗等原因出现因实致虚,最终形成虚证。在临床辨证过程中应注意对于证候要素的分析,结合治诊疗经过,辨清证候虚实,治疗时应注意祛邪与扶正兼顾。

参考文献

[1] MIRANDA-FILHO A, PIÑEROS M, FERLAY J, et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study [J]. *The Lancet Haematology*, 2018, 5(1): e14-e24.

[2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.

[3] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA A Cancer Journal for Clinicians*. 2016, 66(2): 115-132.

[4] LIAO YH, LI CI, LIN CC, et al. Traditional Chinese medicine as adjunctive therapy improves the long-term survival of lung cancer patients [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2017, 143(12): 2425-2435.

[5] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[6] 梁冰, 葛志红. 血液科专病中医临床诊治 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.

[7] 中华人民共和国国家标准. 中医临床诊疗术语证候部分 [M]. 北京: 中国标准出版社, 1997.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

[10] 汪复. 新世纪感染领域面临的任务与挑战 [J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2001, 1(1): 1-2.

[11] 黄衍强. 治疗白血病中药不是预备役 [J]. *家庭中医药*, 2006, 13(10): 24-25.

[12] 杨淑莲, 孙长勇, 王茂生, 等. 中医药干预急性白血病治疗策略 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(5): 818-821.

[13] 邢玉瑞. 中医毒概念问题探讨 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(14): 1171-1174.

[14] 陈玉, 蔡恩照, 张隽瑜, 等. 从“毒”论治急性白血病初探 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29(5): 916-918.

[15] 代兴斌, 蒋楠, 魏学礼, 等. “毒”邪与恶性血液病 [J]. *吉林中医药*, 2011, 31(9): 822-823.

[16] 王常海, 冯晓莉, 樊蔚虹, 等. 胃癌化疗前后中医证候变化特点研究 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(5): 1154-1156.

[17] 欧田田, 代兴斌, 孙雪梅. 初治急性白血病患者中医体质类型、证候分布及相关性研究 [J]. *江苏中医药*, 2021, 53(1): 29-32.

[18] 杜泓森. 骨髓增殖性肿瘤的中医证候特点和临床用药规律研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.

[19] 高捷音. 原发性血小板增多症中医证候分析及益气活血解毒法干预的临床观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[20] 马薇, 何沂, 李冬云, 等. 复方浙贝颗粒配方辅助化疗提高难治性急性白血病证候疗效观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2010, 5(3): 217-218, 221.

[21] 赵永辰, 陈信义, 高月平等. 多药耐药相关蛋白表达与急性白血病证效关系研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2006(9): 566-567.

[22] 吴迪炯, 许亚梅, 王敬毅, 等. 抗白延年汤联合小剂量化疗治疗老年急性髓系白血病临床研究 [J]. *北京中医药*, 2021, 40(10): 1115-1121.

[23] 苏伟, 李伟, 梁冰. 急性白血病中医证候分型与 P170 表达及临床疗效关系的研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2001(2): 55-57.

[24] 马武开, 张惠臣. 急性白血病中医证候分型与预后的相关性探讨 [J]. *国际中医中药杂志*, 2007, 29(6): 361, 364.

[25] 冯丽. 血液病患者社会心理特征与中医证候的相关研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.

(修回日期: 2023-09-20 编辑: 杨芳艳)