陆嘉惠辨治伊马替尼不良反应经验*

王冬琴[1]，陆嘉惠[1]，施艳[2]

1. 上海中医药大学附属市中医医院血液科，上海 200071；2. 上海市宝山区张庙街道泗塘社区卫生服务中心中医科，上海 200431

摘要：陆嘉惠教授运用传统中医药理论体系分析西药，认为伊马替尼有小毒，具有寒凉特性，可归脾、肾二经。慢性粒细胞白血病（chronic myelocytic leukemia，CML）核心病机属本虚标实，其中实证以温毒、湿毒和瘀毒夹杂为主，毒邪乱其脏腑阴阳，伤骨及髓，虚证以素体阳气亏虚，阳损及阴，阴阳俱虚为主。患者本属“脾肾阳虚，瘀毒为标”，伊马替尼有祛邪又伤正的双重作用特性，大剂量或者长期服用伤及人体阳气根本，使得瘀毒等病理产物进一步累积。故针对 CML“正虚毒蕴”基本病机，临床宜用温阳理髓法治疗伊马替尼不良反应，以补虚扶正、抗癌解毒为治则，达到邪毒消、正气足的目的。常选用淫羊藿、杜仲、桑寄生等扶正，半枝莲、七叶一枝花、白花蛇舌草等清热解毒。

关键词：慢性粒细胞白血病；伊马替尼；温阳理髓法；陆嘉惠
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.03.095
中图分类号：R249.27　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)03－0580－05

Lu Jiahui′s Experience in Treating Adverse Reactions Caused by Imatinib

WANG Dongqin[1], LU Jiahui[1], SHI Yan[2]

1. Department of Hematology, Municipal TCM Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai China 200071; 2. Department of traditional Chinese Medicine, Sitang Community Health Service Center, Zhangmiao Street, Baoshan District of Shanghai, Shanghai China 200431

Abstract: Prof. Lu Jiahui analyzed western drugs by using traditional Chinese medicine theory system and concluded that Imatinib has a small toxicity, with cold characteristics, and the meridian tropism character is Spleen and Kidney meridians. The core pathology of chronic myelocytic leukemia (CML) is the deficiency in root yet excess in symptoms. The excess in symptoms are mainly Heat toxin, Dampness Toxin and stasis Toxin, all of which disrupts the Yin and Yang of the Zang and Fu and then injures the bone and marrow. The deficiency case is mainly the deficiency of Yang induced Yin deficiency and eventually Yin and Yang deficiency. For the patient′s case of "Spleen and Kidney Yang deficiency in root combined with stasis and toxicity in symptoms", imatinib has the dual action of eliminating evil factors and injuring the Zheng Qi of patient, and high dose or long－term use of it injures patient′s Yang Qi and then stasis, toxicity and other pathological products would further accumulate. Therefore, based on the basic pathogenesis of CML, it is advisable to use the method of warming Yang and regulating the marrow in treatment of Imatinib caused adverse reaction, with relieving the deficiency and supporting the Zheng Qi as well as anticancer detoxification being the treatment policy, to achieve the purpose of eliminating the evil factor Toxin and the strengthening Zheng Qi. Traditional Chinese medicine such as Yinyanghuo (Epimedium), Duzhong (Cortex eucommiae) and Sangjisheng (Parasitic loranthus) etc. are often used to support the Zheng Qi, and Banzhilian (Sculellaria barbata), Qiyeyizhihua (Windpipe trachea) and Baihuasheshecao (Oldenlandia diffusa) are used to clear Heat and relieve the Toxin.

Key words: chronic granulocytic leukemia; Imatinib; warming Yang and regulating marrow method; Lu Jiahui

---

* **基金项目**：国家自然科学基金面上项目（81873286）；上海市优秀学术带头人计划项目（20XD1403500）；上海市宝山区科学技术委员会医学卫生面上项目（21－E－30）；上海市宝山区卫生健康委员会优青（育才）计划项目（BSWSYC－2023－22）

慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia,CML)是造血干细胞异常转化而产生的恶性肿瘤,其发病机制与费城染色体阳性即染色体 t(9;22)(q34;q11)易位和(或)BCR - ABL 融合基因有关[1-2]。研究发现,BCR - ABL 基因产物融合型蛋白 P210、P190、P230 是一种具有活性结构的酪氨酸激酶,可激活细胞中多条信号传导途径,抑制细胞对生长因子的依赖,干扰胞外基质与基质细胞的相互作用,从而引起细胞增殖加快和凋亡减少,最终导致造血细胞转化为异常增生的白血病细胞[3-4]。目前在临床上,一代靶向药酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼仍被作为大多数 CML 患者加速期、急变性期、慢性期,甚至是干扰素 -α 治疗失败后慢性/急变期主要治疗药物[5]。然而,近年来在治疗过程中,使用伊马替尼的患者容易出现色素减退、恶心、呕吐、腹泻、液体潴留、全身浮肿,甚至是严重腹水等不良反应[6-9]。不良反应并无生命威胁,但降低了患者生活质量及治疗依从性,尤其是不良反应耐受性差或是严重反应的发生不得不中断用药,影响治疗效果和预后。对于症状较轻的患者,西医一般不做特别处理,而对症状较重的患者常予护胃、止泻、利尿等一般对症支持治疗,停药后不良反应症状将继续存在,并不能从根本上解决问题,且西药如利尿剂的服用可能也会加重部分患者胃肠道反应[10-11]。中医药治疗可有效减轻靶向药物所致不良反应,显著改善患者生活品质,但在伊马替尼治疗 CML 的临床应用中并无相关文献阐述。

陆嘉惠教授为上海中医药大学博士研究生导师,上海市优秀学术带头人,投身于血液系统疾病临床工作 20 余年,对各类疑难重症及血液恶性肿瘤治疗深有体会。温阳理髓法是陆嘉惠教授根据 CML 基本病机、TKIs 药性分类及其不良反应临床特点的认识,在辨证论治基础上总结的治疗心得,该法已在临床中广泛使用验证。现就陆嘉惠教授以温阳理髓法治疗伊马替尼对 CML 患者不良反应的经验介绍如下。

1　CML 的中医认识

1.1　疾病归属及基础病机　中医学并无“慢性粒细胞白血病”病名的确切记录,由于中医对疾病的命名倾向于主要症状或是中医病机特点的整体概括,故中医学者认为 CML 属不同疾病,如以乏力、体虚为主,当属“虚劳”;以肝脾肿大、腹胀为主,当属“积聚”或“癥瘕”;以紫斑、尿血、便血、肌肤甲错为主,当属“血证”。另外,因 CML 病发部位为骨髓,不少医家认为当归属为“髓毒”“髓劳”范畴[12-13]。中医对 CML 疾病归属范畴并未形成统一认识,对病机的看法也不尽相同。傅汝林认为本病主要因为肝肾精亏、瘀毒内陷[14];张佳等[15]指出伏邪是 CML 发病基础,肾精虚亏是病机关键,髓络毒瘀为致病之果;裴正学教授提出本病病机特点为因虚致病,因病致虚,虚实夹杂,本虚标实[16-17]。陆教授认为其病因不外乎两个主要方面:一方面为先天禀赋不足,阳气亏虚,无法抵御外邪,邪毒内蕴骨髓,如母体调护不合理,使得外感六淫之邪化毒并蕴于胎盘之中,邪毒在胎儿体内瘀积却不会发病,久之阳虚及阴,直到患者出现气血失调、气阴两伤或遇到外毒入侵体内才会导致疾病发生;另外一方面为后天失调,邪毒入血伤髓,如长期接触有毒物质,或误食有毒物质导致脏腑受损,从而损伤气血,并直接损害髓海,致使疾病暴发。现代基因检测技术发现部分潜在的 CML 患者在出现明显的体征和血象改变前,可以检测到费城染色体阳性的造血干细胞[18-19],表明邪毒隐居于人体血脉之中是发病关键,证实了 CML 病机演变规律。简而言之,CML 整体病机属本虚标实,其中实证以温毒、湿毒和瘀毒夹杂为主,毒邪乱其脏腑阴阳,伤骨及髓,虚证以素体阳气亏虚,阳损及阴,阴阳俱虚为主。

1.2　辨证分期论治　2001 年,中华中医药学会内科学会血液病专业委员会制定的《白血病中医证型诊断标准》,将 CML 分为气阴两虚、毒热炽盛、瘀血痰结 3 种证型。在药物介入治疗之前,结合现代医学将 CML 分为慢性期、加速期、急变期,或稳定期、进展期。陆嘉惠教授根据 CML 病因特点、临床症状以及病程的全面认识,从疾病发展的整个过程出发,将其病机演变大致分为 3 期,即正盛邪实期、邪实壅盛期和邪盛正衰期。正盛邪实期(慢性期)是指疾病确诊到病情明显进展这一阶段。正盛邪实期是邪盛正实、正邪相争的过程,盛毒伤人,但正气尚实勉可御邪。患者临床上仅表现为疲乏无力,头晕心悸,少气懒言,低热、腹满食少,见胁下积块、舌质紫暗,脉弦涩等症状,此阶段病情较为平稳,治以祛瘀化

痰、理气散结为主，可用犀角地黄汤、化积丸等。邪实壅盛期（加速期）是指疾病逐渐加重的阶段，是逐渐耗伤精血的过程。精血耗伤，正气不足以抗邪，温毒、湿毒和瘀毒等邪毒在骨髓腔和各脏腑内不断累积，病情在此阶段发展迅速，患者通常表现为胁下积块进行性增大或者尿血、便血等出血情况，疾病常在 1～2 年内恶化，可采用清热解毒、抗癌散结法治疗，方用犀黄丸加减为主。邪盛正衰期（急变期）是指毒邪经久壅聚，体内正气虚弱，阴阳衰竭，瘀毒剧增的疾病阶段，患者出现面色苍白、精神疲惫倦怠，肢体乏力、高热、出血、昏迷、苔薄白，脉细弱无力等情况，当以救逆回阳、开窍醒神、止血多法并施，此时病情凶险，预后极差，患者往往在数月内死亡。但若此过程治疗得当，扶正祛邪及时，少数患者可回到稳定期。

2　伊马替尼不良反应认识

2.1　伊马替尼的药物特性　药性作为中药功效的基本性质和特征，是临床选方用药的依据。陆嘉惠教授认为，运用传统中医药理论体系分析西药，使之具备与中药相同的基本内涵，对临床有重要指导意义。中药的性能主要包括四气、五味、归经，是以人体为观察对象，依据用药后的机体反应归纳出来的。“四气”是药物的寒热温凉属性，能决定药物的性质。《神农本草经百种录》言：“入腹则知其性。”《黄帝内经》曰：“所谓寒热温凉，反从其病也。”因此，“四气”归属以药物作用于机体所发生的反应为依据，以及病证寒热为基准。凡能减轻或消除寒性病证的药物，性属温热；凡能减轻或消除热性病证的药物，性属寒凉。根据陆教授临床观察，在伊马替尼应用之前，CML 中医证候以实证为主，亦见虚实夹杂之证。伊马替尼作用后 CML 温毒症状明显减轻，而湿毒、瘀毒症状明显加重，说明其能改善中医临床证候，也可导致临床证候的加重与转化，由此可推测其属性为寒凉。五味即酸、苦、甘、辛、咸，是对药物效能的高度概括。苦，能泄、能燥，具有清热、泻火、通便、燥湿功效的中药多具苦味，主治热证、火证、湿证。CML 多为温热之邪内蕴致病，伊马替尼作为靶向药的作用机制为诱导癌细胞凋亡从而使其排出人体，具有清热排毒的作用，故味属苦。中医认为，血液的生成与运行依赖脾胃肾功能的协调运作，CML 是血液系统恶性疾病，由脾肾功能失调所致，故伊马替尼对 CML 作用可归入脾、肾二经。另外，靶向类药物在杀伤肿瘤细胞的同时也会对正常细胞造成一定的损伤，由此可见，其对于机体来说具有小毒。

2.2　伊马替尼不良反应的中医病机　伊马替尼不良反应的发生与 CML 病机特点及 TKIs 药物自身特点有关。陆教授分析总结得出：伊马替尼应属中药小毒苦寒之品，过服久服易伤脾胃且药毒留于体内。尽管应用伊马替尼能够祛除 CML 患者体内部分邪毒，缓解病情发展，但针对伊马替尼既祛邪又伤正的双重作用特性，大剂量服用会损伤阳气。此外，相对于正常人而言，CML 患者素体阳气亏虚，长期应用会进一步损耗阳气，加之小毒药物持续作用，药毒留于人体血脉之中，骨髓受损，精血耗伤，日久必然导致阴伤及阳，阳虚之证更加突显。通过以上分析，苦寒小毒之品伊马替尼归根结底主要伤及“阳气”。有研究表明，长期应用伊马替尼的患者不良反应为骨髓抑制引起的不同程度的白细胞、血红蛋白及血小板减少[20-21]。其他症状主要有乏力倦怠、精神欠佳、面色㿠白、浮肿、色素减退、恶心、呕吐、腹泻和肌肉酸痛等不良反应，其中全身浮肿患者约 40.98%，胃肠道反应约 29.51%，肌肉酸痛约 26.23%[22-25]。根据伊马替尼不良反应的文献报道，陆嘉惠教授概括此类情况证属脾肾阳虚、水湿内停之证。机体阳虚致气血生化失去温煦作用；脾为后天之本，气血生化之源，肾为先天之本，主骨生髓，主藏精，精血同源，脾肾两亏致精化血功能失调，气血生成不足，加之药物的不良反应导致精血耗伤，白细胞、血红蛋白及血小板减少，面色㿠白。气血不足，气不化津，血不生津，津液生成不足，筋脉失去濡养，肌肉酸痛。脾肾阳虚致水饮不化，水湿内停于中焦，水饮泛溢于皮肤腠理之间，患者出现乏力倦怠、精神欠佳、恶心、呕吐、腹泻、浮肿和色素减退等表现。

3　温阳理髓法治疗的理论依据

温阳理髓法内含温阳利水、解毒扶正之意，采用此法治疗伊马替尼的不良反应可以辅助药物更好地发挥治疗作用，达到增效减毒的目的。伊马替尼不良反应患者辨证属脾肾阳虚，加之 CML 患者素来阳虚，故陆教授十分重视阳气的功能。其一，苦寒伤阳，CML 患者病情缠绵数年，阳气已伤，阳气是人体

生命活动的根本，有阳则生，无阳则死。《素问·生气通天论》曰："阳气者，若天与日，失其所则折寿而不彰。"《类经附翼》言："人是小乾坤，得阳则生，失阳则死。"张景岳谓："阳之为义大矣。夫阴以阳为主，所关于造化之源，而为性命之本者，惟斯而已。"若久服或大剂量服用伊马替尼，损伤脾肾之阳，久之必然导致真阳受损。治疗必以温阳为重，金匮肾气丸加减可贯穿始末。其二，《诸病源候论》云："水病者，由脾肾俱虚故也。"肾阳乃阳气之根本，肾阳足则全身阳气皆足，肾阳虚则全身之阳皆衰，肾阳亏虚，温煦作用及气化功能减退或失司，体内津液代谢活动障碍，发为浮肿、恶心呕吐等不适。如遇恶心呕吐为突出症状者，应予参苓白术散加减先对胃部不适进行处理，以利于后续药物吸收。浮肿较为严重者，治宜济生肾气丸、真武汤合防己黄芪汤加减，并酌情加用肉桂，加重附子用量以温肾助阳，化气利水。

温阳理髓法针对 CML"正虚毒蕴"基本病机治疗伊马替尼不良反应，以补虚扶正、抗癌解毒为治则，达到邪毒消、正气足的目的。陆教授认为，阳气与西医的免疫功能相对应，温阳能够加强患者自身抗肿瘤的能力，扶正以解毒，此与祝味菊所言"既病，则当首重阳用，阳衰一分，则病进一分，正旺一分，则邪却一分，此必然之理也"观点一致。治宜选用淫羊藿、杜仲、桑寄生等扶正，半枝莲、七叶一枝花、白花蛇舌草等清热解毒。若出血严重，则酌情选用赤芍、玄参、紫草、茜草等凉血解毒止血。

4　结语

目前，化疗药、靶向药等抗癌药物在肿瘤治疗中被广泛运用，伊马替尼治疗 CML 不良反应相对不复杂，仅仅是众多癌症治疗的简单缩影，有些抗癌药物不良反应是难以克服的。从中医角度治疗抗癌药物不良反应可以从 3 个角度思考：(1)疾病的病机是什么，即病种基础病机辨证，其实大部分肿瘤患者病机处于"正虚邪实"状态，这奠定了治疗的基调；(2)抗癌药物治疗当中或者治疗后很长一段时间，患者会新增一些"症状群"，如乏力、胃肠不适、失眠、皮肤瘙痒、色素改变、水肿等，医者应将抗癌药物对比中药四气五味归经情况，或从新增"症状群"逆推抗癌药物的四气五味归经情况；(3)结合肿瘤患者自身基础病机及抗癌药物四气五味归经及所有"症状群"再次辨证论治，以期改善患者症状，辅助抗肿瘤药物更好地发挥治疗作用，达到增效减毒的目的。

参考文献：

[1] CHAN O, RENNEVILLE A, PADRON E. Chronic myelomonocytic leukemia diagnosis and management[J]. Leukemia, 2021, 35(6): 1552 – 1562.

[2] BHARDWAJ M, MISHRA S K, GUPTA A, et al. Three – way Philadelphia translocation[t(46, XX, t(9; 22; 16) (q34; q11.2; q24)]in chronic myeloid leukemia: a report of two cases with review of the literature[J]. J Cancer Res Ther, 2024, 20(3): 1066 – 1070.

[3] CHIARELLA P, SUMMA V, DE SANTIS S, et al. BCR/ABL1 fusion transcripts generated from alternative splicing: implications for future targeted therapies in ph + leukaemias[J]. Curr Mol Med, 2012, 12(5): 547 – 565.

[4] PATEL S, MISTRY P, PATEL K, et al. Clinical significance of BCR – ABL fusion gene in chronic myeloid leukemia patients[J]. J Assoc Genet Technol, 2020, 46(4): 233 – 238.

[5] WOLFE H R, REIN L A M. The evolving landscape of frontline therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML)[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2021, 16(5): 448 – 454.

[6] DEININGER M W, SHAH N P, ALTMAN J K, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(10): 1385 – 1415.

[7] 郭庆金，马家驰，李一平，等. 伊马替尼致大量腹水 1 例报道[J]. 中国普外基础与临床杂志，2016，23(2)：239.

[8] 张明明. 甲磺酸伊马替尼致严重腹水 1 例[J]. 医学理论与实践，2020，33(5)：799 – 800.

[9] KALMANTI L, SAUSSELE S, LAUSEKER M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML – study IV[J]. Leukemia, 2015, 29(5): 1123 – 1132.

[10] 王珂，尹列芬，杨欢，等. 酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性粒细胞白血病的不良反应及处理的研究进展[J]. 实用药物与临床，2022，25(1)：87 – 91.

[11] 丁天凌. 伊布替尼治疗老年慢性淋巴细胞白血病所致新发心房颤动的处理[J]. 上海医药，2021，42(15)：5 – 7，78.

[12] 张伟锋，杨文华. 慢性粒细胞白血病中医药诊疗现状及思考[J]. 内蒙古中医药，2018，37(9)：123 – 125.

[13]司天宇,马小淋,李晓靖,等. 数据挖掘在中医名家辨治血液病中的研究应用[J]. 世界中医药,2024,19(6):899 – 903.
[14]陈育,吴晓勇,毕莲,等. 傅汝林运用滋养肝肾、清热解毒化瘀法治疗慢性粒细胞白血病经验[J]. 上海中医药杂志,2007,41(6):14 – 15.
[15]张佳,杨文华,杨向东. 慢性粒细胞白血病加速期及急变期中医病机探讨[J]. 现代中医药,2012,32(4):59 – 61.
[16]展文国. 裴正学教授用补肾健脾扶正固本法治疗慢性粒细胞性白血病经验特色[J]. 新中医,2013,45(3):206 – 208.
[17]冯永笑,刘媛. 裴正学教授治疗慢性粒细胞白血病的经验[J]. 甘肃医药,2011,30(12):745 – 746.
[18]刘旻,杨奇. Ph 染色体检查在慢性粒细胞白血病诊疗中的作用[J]. 农垦医学,2014,36(4):316 – 317.
[19]HAIDARY A M, AHMED Z A, ABDUL – GHAFAR J, et al. Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia with 5q deletion at diagnosis[J]. Mol Cytogenet, 2021,14(1):16.
[20]欧阳丽辉,张顺芝,何鸽飞. 伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病引起严重骨髓抑制及个体化用药的体会与思考[J]. 中南药学,2017,15(11):1611 – 1615.
[21]XU J, JU B, YANG X D, et al. Imatinib – induced severe hematological toxicity: prolonged myelosuppression resulting from extraordinary sensitivity in an old age[J]. Eur J Inflamm,2023,21:1721 – 1738.
[22]胡成俊,沈云峰,周新,等. 不同酪氨酸激酶抑制剂对慢性粒细胞白血病患者不良反应分析及生活质量影响[J]. 临床血液学杂志,2019,32(7):532 – 534.
[23]HAJAR M, SANAA B, RIM H, et al. Adverse effects of Imatinib in patients with chronic myeloid leukemia[J]. J Taibah University Medical Sciences,2023,18(6S):S15 – S16.
[24]SWAIN T R, GOUTAM S, JENA R K, et al. Analysis of adverse drug reactions of imatinib in chronic myeloid leukemia patients: an Eastern Indian experience[J]. Indian J Pharmacol,2022,54(5):349 – 352.
[25]AMBROGIO F, POLI M A, LOSPALLUTI L, et al. Keratosis pilaris – like eruption during treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: literature review and report of a case related to imatinib[J]. J Clin Med, 2023,13(1):32.

收稿日期:2024 – 10 – 13
作者简介:王冬琴(1994 –),女,江西上饶人,硕士研究生,研究方向:中医血液病学。
通信作者:施艳(1988 –),女,上海人,主治医师,研究方向:中医血液病学。E – mail:654279363@ qq. com
编辑:纪彬