

造血干细胞移植联合中医中药 治疗恶性血液病 12 例*

虞荣喜 周郁鸿 朱宁希 沈建平 胡致平 罗秀素
林圣云 沈一平 陈均法 孙 洁

内容提要 目的 评价造血干细胞移植联合中医中药治疗恶性血液病的疗效。方法 采用异基因骨髓和外周血干细胞移植治疗慢性粒细胞(慢粒)白血病 4 例(慢性期 3 期,加速期 1 例)和急非淋白血病 1 例;用自体骨髓和外周血干细胞移植 7 例,包括急非淋白血病 5 例(CR₁ 3 例,CR₂ 2 例)和恶性淋巴瘤 2 例(初发 1 例,复发 1 例)。预处理方案:异基因者采用全身⁶⁰Co 照射加环磷酰胺(TBI 加 Cy)或马利兰加环磷酰胺(Bu + Cy),自体移植者采用 MAC(马法兰 + 阿糖胞苷 + 环磷酰胺)或 MAC + 乙叉鬼臼甙(VP16)。移植后根据患者辨证论治,给予中药口服。结果:12 例移植均获成功,重建造血,中位随访时间 18(4~70)个月,移植相关死亡率 8.3%(1/12 例),移植后复发和慢粒急变率 25%(3/12 例),无病长期生存率 66.7%(8/12 例)。按急性白血病 CR₁ 和慢粒白血病慢性期计算总有效率 88.8%(8/9 例)。结论:急性白血病患者如无相配的骨髓供者,在 CR₁ 期进行自体骨髓或外周血干细胞移植可降低急性白血病的复发率;慢粒白血病在慢性期进行异基因骨髓或外周血干细胞移植,可以达到长期存活;恶性血液病在移植后服用中药有可能降低并发症,并对促进造血恢复起到一定的作用。

关键词 白血病 淋巴瘤 造血干细胞移植 中医中药

Twelve Cases of Malignant Hematopathy Treated by Combined Therapy of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Chinese Herbal Medicine YU Rong-xi, ZHOU Yu-hong, ZHU Ning-xi, et al *Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou (310006)*

Objective: To evaluate the effect of hematopoietic stem cell transplantation combined with Chinese herbal medicine in treating malignant hematopathy. **Methods:** Allo-bone marrow transplantation (Allo-BMT) or allo-peripheral blood stem cell transplantation (Allo-PBSCT), with conditioning regimen of TBI + Cy or Bu + Cy, was used to treat 4 cases of chronic granulocytic leukemia (CGL, 3 of chronic phase and 1 of acceleration phase) and one case of acute non-lymphocytic leukemia (ANLL). And auto-BMT or auto-PBSCT, with conditioning regimen of MAC or MAC + VP16, was used to treat 7 cases of hematopathy, including 5 cases of ANLL (3 of CR₁ and 2 of CR₂) and 2 cases of malignant lymphoma (1 of first occurring and 1 of relapse). Chinese herbal medicine was given orally to all the 12 patients after transplantation according to TCM Syndrome Differentiation. **Results:** All patients were successfully engrafted. Within the median follow-up period of 18 (4-70) months, one patient (8.3%) died of transplantation-related death, 3 (25.0%) relapsed and 8 (66.7%) survived free of original disease. The transplantation effective rate was 88.8% as counting by ANLL CR₁ and CGL chronic phase. **Conclusion:** Auto-BMT or auto-PBSCT in CR₁ stage of acute leukemia could reduce the relapse rate, when there was no matched bone marrow donor; allo-BMT or allo-PBSCT in chronic stage could result in long-term disease-free survival of patients; Chinese herbal medicine administration in patients of malignant hematopathy might reduce the complications and plays certain role in promoting recovery of hematopoietic function.

Key words leukemia, lymphoma, hematopoietic stem cells transplantation, Chinese herbal medicine

近几年来,造血干细胞移植(HSCT)发展很快,特别是自体外周血干细胞移植正在广泛开展,有取代自

体骨髓移植的趋势。我院从 1993 年起开展自体骨髓移植(ABMT)和异基因骨髓移植(Allo-BMT),最近几年,又开展了异基因和自身外周血干细胞移植(Allo-PBSCT, APBSCT),并结合中医中药治疗,现就 12 例恶性血液病治疗结果介绍如下。

* 浙江省中医管理局资助课题(No. 9409)

浙江省中医院血液科(杭州 310006)

临床资料

12 例均系本科住院患者,男 6 例,女 6 例,年龄 18 ~ 49 岁,中位年龄 30 岁。移植时病程 8 ~ 25 个月,平均 12 个月。经临床、血象、骨髓像、淋巴结病理活检、X 线片和 CT 等检查确诊,慢性粒细胞白血病(慢粒)4 例,其中慢粒慢性期 3 例,加速期 1 例。非何杰金氏淋巴瘤(NHL)2 例为 III B,1 例初治,1 例复发,均系高度恶性。急性非淋巴细胞(急非淋)白血病 6 例(CR₁ 4 例,CR₂ 2 例),其中 M_{2a} 1 例, M₄ 3 例, APL 2 例(1 例复发)。4 例慢粒患者从明确诊断到开始异基因 HSCT 时间分别为 5、9、21 和 52 个月,急非淋白血病 6 例,其中 5 例确诊至自体 HSCT 时间分别为 14、15、16 和 25 个月(后者为复发 CR₂ 5 个月),另 1 例至 Allo-BMT 时间为 27 个月。NHL 2 例诊断至 APBSCT 分别为 8 个月和 60 个月(后者为复发 CR₂ 12 个月)。

中医辨证分型:12 例患者在完成预处理和造血干细胞回输后早期(约 2 周左右)均有头晕乏力、口干咽燥、纳呆便结、舌红嫩、脉细等气阴两虚症状,其中阴虚火旺者 10 例,表现为骨蒸劳热、五心烦热、夜寐多梦等症状,2 例伴恶心纳呆等脾胃不和症状。在移植后恢复期,有 9 例表现为头昏乏力、倦怠懒言、面色无华、舌淡苔薄脉细症状,为气血两虚所致。

方 法

1 外周血干细胞动员、采集、保存和回输 健康供者 5 例,均为女性。其中异基因外周血干细胞供者 3 例,分别为妹→姐、姐→弟、姐→妹;异基因骨髓移植供者 2 例,分别为妹→姐、妹→哥;4 例供者有妊娠、分娩和人工流产史。供者和受者 HLA 配型 I、II 类抗原均相同。混合淋巴细胞培养刺激指数 0.87 ~ 1.76。健康供者外周血干细胞移植(PBSCT)动员均采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)300 μg/d,和粒单祖细胞集落刺激因子(GM-CSF)150 μg/d,前者 5 天,后者 4 天,例 1 用 CS3000Plus 血细胞分离机(Baxter 公司产品)干细胞程序采集外周血干细胞,例 2 开始均用 COBE 公司血细胞分离机干细胞程序采集造血干细胞。NHL 和急非淋白血病自体外周血干细胞动员,均单独采用 -80℃ 冷冻保存液(上海血液中心提供)以 4:1 稀释分装后冷冻保存。异基因外周血干细胞采集后即输给受者。APBSCT 时外周血干细胞从 -80℃ 冰箱中取出放置 42℃ 水浴 1min 内冻融回输。Allo-BMT 供者,骨髓采集前自备血 600 ~ 800ml,在采集骨髓过程中回输。骨髓液用肝素抗凝,过滤后即输入给受者。ABMT 者采集后骨髓放至 4℃ 冰箱,72h

内回输。

2 预处理方案 Allo-PBSCT 采用⁶⁰Co 加环磷酰胺(TBI 加 Cy,例 1、例 2),马利兰加环磷酰胺(Bu 加 Cy,例 3);Allo-BMT 采用 MAC(马法兰 + 阿糖胞苷 + 环磷酰胺) + 阿霉素(例 4),Bu 加 Cy(例 5);APBSCT 采用 MAC + 加乙叉鬼臼甙(VP16 例 9),MAC(例 10、例 7),TBI 加 Cy(例 6),Bu + Cy(例 8);ABMT 采用 MAC(例 11、例 12)。剂量:TBI 加 Cy:TBI 7.5 ~ 8.0Gy,Cy 60mg/kg,2 天;Bu + Cy:Bu4mg/(kg·d),分 4 次口服,3 天,Cy 60mg/kg,2 天;MAC:马法兰 140 ~ 180mg/m²,1 天,阿糖胞苷(Ara-C) 1000mg/m²,2 天,Cy 60mg/kg,2 天(例 4 加阿霉素 50mg 1 次,例 9 增加 VP16300mg/d,2 天)。

3 支持治疗与并发症防治 全部病例移植期间住无菌层流室,常规颈内静脉插管,给予肠外营养,Hb < 100g/L 及血小板(BPC) < 10 × 10⁹/L 或有活动性出血时分别输注 RBC 及血小板悬液(均经⁶⁰Co 20 Gy 照射)。预处理期间进行水化、碱化、利尿和 Mesna 应用,预防出血性膀胱炎,维持水和电解质平衡。无环鸟苷预防疱疹病毒感染。5 例异基因者给予前列腺素 E₁(PGE₁) 预防肝静脉闭塞病(VOD),异基因者为预防移植抗宿主病(GVHD),常规应用环孢菌素 A(CsA) 配合氨甲喋呤(MTX) 方案,即 + 1 天用 MTX15mg/m²,+ 3、+ 6、+ 11 天分别用 MTX10mg/m²。CsA 以 -1 天开始,3mg/(kg·d),分两次静脉滴注,至 15 天改为 300mg/d,分 2 次口服,2 个月后,逐渐减量至 6 个月时停药。在病程中若出现皮肤、肠道、肝脏 III 级以上 GVHD,均使用甲基强的松龙每日 1g 静脉滴注,每隔 3 天减半剂量使用。

4 诱发皮肤 GVHD APBSCT 有 3 例使用 CsA 2mg/(kg·d),分两次静脉滴注 28 天,诱发皮肤 GVHD,其结果由皮肤活检证实。

5 中医中药 造血干细胞回输后,以益气养阴,健脾和胃为治法,药用太子参 30g 黄芪 15g 人参 15g 麦冬 12g 五味子 12g 石斛 30g 生地 12g 玄参 12g 薏苡仁 30g 扁豆 12g 白术 12g 茯苓 30g 刀豆壳 15g 陈皮 9g 木香 6g 等;若有骨蒸劳热、五心烦热、寐劣多梦等阴虚火旺证者,酌加知母 9g,黄柏 9g,龟版 15g,鳖甲 15g,龙骨 30g,牡蛎 30g 滋阴降火;若有恶心、呕吐、纳呆等脾胃不和症状,则可酌加姜半夏 9g,姜竹茹 12g,木香 6g,砂仁 9g 等醒脾和胃降逆。恢复期中药治疗,以益气养血补肾固精为治疗方法,用人参 30g 黄芪 30g 熟地黄 12g 当归 12g 首乌 30g 阿胶 15g 黄精 12g 肉苁蓉 6g 补骨脂 12g 菟丝子 30g 鸡血藤 12g,如 BPC 减少明

显酌加止血生血药物,如仙鹤草 30g,紫珠草 30g,茜草 15g 等。每日 1 剂,水煎,早晚分服,连服 3~5 个月。

结 果

1 造血重建 12 例患者异基因和自体移植者均重建造血。3 例 Allo-PBSCT,其中 2 例因血型不合(B→O),干细胞采集后,1 例使用羟乙基淀粉去除 RBC,1 例采用 COBE 公司血细胞分离机干细胞程序采集,RBC 混入甚少,未去除 RBC,2 例回输后均无溶血发生。3 例 Allo-PBSCT 患者移植后中性粒细胞绝对值 $> 0.5 \times 10^9/L$,BPC 计数 $> 20 \times 10^9/L$ 分别为 12(9~15)天,11.5(10~13)天。Allo-BMT 后中性粒细胞绝对值 $> 0.5 \times 10^9/L$,BPC $> 20 \times 10^9/L$,分别为 20 和 22 天,25 和 27 天。其结果 Allo-PBSCT 比 Allo-BMT 造血重建快。APBSCT 患者中性粒细胞绝对值 $> 0.5 \times 10^9/L$ 和 BPC $> 20 \times 10^9/L$,分别为 14.2(12~17)天和 23.2(14~40)天。ABMT 2 例,中性粒细胞绝对值 $> 0.5 \times 10^9/L$ 和 BPC $> 20 \times 10^9/L$ 分别为 17(16~18)天和 26(24~28)天。其结果 APBSCT 患者造血重建比 ABMT 要快。

2 并发症 Allo-PBSCT 3 例,其中 2 例分别在 24 天,43 天出现Ⅲ、Ⅳ级 GVHD。Allo-BMT 2 例,其中 1 例 84 天出现皮肤Ⅰ级 GVHD,另 1 例 70 天出现迟发性出血性膀胱炎(Ⅲ级),经更昔洛韦和可耐治疗好转。初步观察 Allo-PBSCT 者急性 GVHD 发生率比 Allo-BMT 要高。Allo-PBSCT 3 例分别在 40、48、84 天血型转变为供者血型, ph^1 染色体转阴。例 2 因Ⅳ级 GVHD 合并重症肝炎,70 天抢救无效死亡。例 1 已生存 20 个月,有慢性 GVHD。例 3 移植时为慢性加速期,移植后随访 6 个月患者发生急粒变。Allo-BMT 2 例,其中例 4 随访 70 个月,均健康生活和工作,例 5 移植后 120 天,血象基本正常。自体外周血和骨髓移植 7 例,其中外周血干细胞 5 例,3 例有呼吸道感染,体温在 38.2~39.2℃,1 例有口腔白色含珠菌感染。例 8 因移植后 3 个月白血病复发,颅内出血死亡;余 4 例移植的分别生存 9、11、18、28 个月,健在。ABMT 2 例,其中例 11 有发热(体温 38.5℃),急性咽炎,移植后 26 个月再次复发,治疗无效死亡;另 1 例已生存 54 个月,健在。

3 植入证据 例 1、3 ABO 血型不同均为 B 型转为 O 型;例 2 Rh 血型亚型不同即 CcDEe 转为 CCDee;例 4 红细胞酶谱不同,ESD₂₋₁ 转为供者 ESD₁₋₁;例 5 为染色体从 46xy, ph^1 染色体(+)转为供者染色体 46xx, ph^1 染色体阴性;例 6~12,以骨髓造血恢复为

植入证据。

4 CsA 诱发 GVHD 3 例 APBSCT 使用 CsA 诱导皮肤 GVHD,其中 2 例发生皮肤 GVHD,分别在 9~11 天出现,持续时间 9~14 天。皮肤活检示基底层细胞空泡变性,小血管周围淋巴细胞浸润。

5 疗效 异基因 BMT 及 PBSCT 和 ABMT 及 PB-SCT 共 12 例,移植成功率为 100%。移植相关死亡率 8.3%(1/12 例),复发 2 例,急粒变 1 例,复发率 25.0%(3/12 例),移植总有效率 66.7%。按急性白血病 CR₁ 和慢性粒细胞白血病慢性期移植计算,总有效率 88.8%(8/9 例)。无病生存中位时间 18 个月(4~70 个月)。

讨 论

近年来骨髓移植(BMT)和外周血造血干细胞移植(PBSCT)已成为根治恶性血液病、淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤的主要方法之一。1995 年 Zittoun 等⁽¹⁾报道欧洲 600 例急性白血病研究表明,急性髓细胞白血病患者 ABMT 后无病生存率高于大剂量阿糖胞苷、柔红霉素强化巩固者。因为自体移植疗效确切,造血干细胞来源广泛而倍受推崇,1995 年在欧洲自体移植病例数占该地区全年所有移植病例数的 68%。1997 年 Koc 等⁽²⁾报道为 15 例白血病患者作了 Allo-PBSCT,发生 GVHDⅡ~Ⅳ级占 62%,认为 Allo-PBSCT 可以代替 Allo-BMT,因为干细胞收集容易和迅速造血恢复,但与 Allo-BMT 比较有增加 GVHD 的倾向。本研究有 3 例 Allo-PBSCT,有 2 例分别在 43、24 天出现Ⅲ、Ⅳ级 GVHD,其中 1 例并发重症肝炎,经抢救无效于 70 天死亡。另 1 例经治疗,急性 GVHD 得到控制,目前已存活 20 个月,但存在慢性 GVHD 临床表现。与 2 例 Allo-BMT 病例相比,仅 1 例有Ⅰ级 GVHD,无需特殊治疗好转,相比之下与 Koc 的看法一致。但有作者⁽³⁾认为 Allo-PBSCT 不会增加急性和慢性 GVHD 的发生率。当前一致的意见⁽⁴⁾认为,Allo-PBSCT 急性 GVHD 发生率不比 Allo-BMT 高,但慢性 GVHD 的发生率则高于 Allo-BMT。因此在选择移植方式(Allo-PBSCT 或 Allo-BMT)时要慎重。本组有 1 例(例 4)急非淋白血病 Allo-BMT 后 84 天发生Ⅰ级 GVHD,不作任何处理好转,至今已健康工作生活 70 个月。另 1 例(CML)在移植前的病程有 52 个月处于加速期,移植后 6 个月急粒变。可见慢性髓细胞白血病加速期移植效果差,最佳移植病程选择应在慢性期早期。

本组有 7 例自体骨髓移植和外周血干细胞移植,治疗恶性血液病均获成功,移植后随访中位数 15(4~54)个月。例 11(APL CR₂)作 ABMT,在移植后 11

个月再次复发死亡。例 12 (AML-M₄CR₁) 作 ABMT 后已无病生存 54 个月。例 6 ~ 10 均是 APBSCT, 例 8 (CR₂) 移植后 3 个月出现血象和骨髓像白血病复发, 血小板重度低下, 致颅内出血死亡。该例复发的原因为移植前为 CR₂ 密切相关。Mahta 等⁽⁵⁾ 提出在移植前要强化治疗 2 个疗程是必要的, 韩明哲等⁽⁶⁾ 采用移植前强烈巩固治疗, 使之移植疗效较好。在自体骨髓或外周血干细胞移植过程中, 白细胞总数和血小板处于极度低下时, 机体免疫功能低下, 均有不同程度感染, 3 例有上呼吸道感染, 体温达 38.5 ~ 39℃, 其中 1 例 35 天时由于饮食不当发生急性胃肠炎, 均使用抗生素好转。有 1 例 14 天出现显微镜血尿, 经对症治疗好转。自体骨髓和外周血干细胞移植一般不发生移植相关死亡, 造血重建较快, 发生感染和出血程度较轻, 因此急性白血病患者, 如无一致的 HLA 配型供者, ABMT 和 APBSCT 值得推广应用。

本研究中 3 例 APBSCT 使用了 CsA 诱导皮肤 GVHD, 其剂量和用法按 Yeager 等⁽⁷⁾ 所描述进行。其中 2 例分别在 9、11 天诱导出皮肤 GVHD 抗白血病, 效果是否与 Allo-BMT 所产生 GVHD 的抗白血病效果一致? 值得今后深入研究。

12 例造血干细胞移植病例, 预处理和移植后, 消化道反应基本消失, 开始中药辅助治疗, 因放疗和化疗在中医学认为属大热剧毒之物, 最易耗气伤津, 故在预处理后, 患者往往表现为身疲倦怠, 四肢乏力, 五心烦热, 皮肤甲错, 骨蒸劳热, 心神不宁, 夜寐多梦, 口渴咽干, 舌嫩红, 少苔或少津, 脉弦细数等气阴亏虚, 内热炽盛的症状。有鉴于此, 药用太子参、人参、五味子、石斛、生地黄、玄参、黄柏、知母、鳖甲等益气养阴, 滋阴潜阳之品。此期大约持续 1 ~ 2 周。在移植后恢复期, 由于放、化疗对骨髓的抑制作用, 使患者血三系细胞受到严重抑制, 最易出现感染和出血等并发症, 表现为头昏乏力, 倦怠懒言, 皮肤瘀斑, 面色苍白, 舌淡苔薄脉细或细数等气血两虚之症状, 此时免疫和造血功能已被摧毁。现代药理研究表明, 补肾中药能促进造血细胞增殖, 恢复机体免疫功能⁽⁸⁾, 中医学则有

“肾主骨髓”理论, 故选用益气养血、补肾固精的中药, 从肾着手, 组成方剂进行治疗。

总之, 通过造血干细胞移植联合中医中药治疗, Allo-BMT 或 Allo-PBSCT, ABMT 或外周血干细胞移植共 12 例, 移植后, 造血均重建, 均获成功。在移植后服用中药对减轻移植并发症、促进骨髓造血恢复方面可能起到积极作用。由于移植病例数少又无对照, 因此, 有待今后继续深入研究。

参 考 文 献

1. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332(4): 217—223.
2. Koc H, Gurman G, Arslan D, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation; Is there an increased risk of graft vs host disease in leukemia patients? *J Chemother* 1997; 9(5): 371—376.
3. Mifflin G, Russell NH, Hutteninson RM, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for hamatological malignancies——an analysis of kinetics of engraftment and GVHD risk. *BMT* 1997; 9(1): 9—13.
4. Stone K, Gooley T, Siadak M, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be association with a high risk of chronic graft versus host disease. *Blood* 1997; 90: 4705—4718.
5. Mehta J, Powles R, Singhal S, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: Identification of modifiable prognostic factors. *BMT* 1995; 16: 499—506.
6. 韩明哲, 冯四洲, 李成文. 自体骨髓移植治疗急性白血病 73 例疗效分析. *中华血液学杂志* 1998; 9(8): 422—424.
7. Yeager AM, Vogelsang GB, Jones RJ, et al. Induction of cutaneous graftversus host-disease by administration of cyclosporine to patients undergoing autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79(11): 3031—3035.
8. 韩 锐. 肿瘤化学预防及药物治疗. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 719—729.

(收稿 2000-05-08 修回 2000-11-19)