

调和肝脾方辅助造血干细胞移植治疗 血液系统疾病的临床研究

李 达¹ 刘 琨¹ 胡永珍¹ 康 颖¹ 吴远彬¹ 吴万垠² 陈 瑶³ 郭坤元⁴ 江志生¹ 梁 冰¹

摘要 **目的** 观察调和肝脾方辅助造血干细胞移植治疗血液系统疾病的临床疗效及患者生存情况,为中医药介入造血干细胞移植过程开拓新的方法与思路。**方法** 以实施异基因造血干细胞移植为主的 27 例血液系统疾病患者为研究对象,随机分为 2 组,治疗组(14 例)从预处理开始至造血重建期间,在常规移植治疗基础上,口服调和肝脾方;对照组(13 例)不予中药,余同治疗组。随访至 2009 年 12 月 31 日(中位随访时间为 25 个月),观察两组患者的造血重建时间、植入情况、治疗相关病死率、复发率、预处理相关并发症及移植植物抗宿主病(GVHD)的发生情况、生存时间、生存概率等。**结果** 两组生存时间(月)(41.6 ± 6.5 vs 21.0 ± 5.9)、生存概率(78.6% vs 30.8%)及 1~3 年累积生存率(80.8% vs 46.2% , 69.3% vs 34.6% , 69.3% vs 34.6%)比较,治疗组均优于对照组;治疗相关病死率(0 vs 30.8%)及死亡风险比较,治疗组低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。随着时间的延长,两组的累积生存率逐渐下降,患者所经历的死亡风险愈来愈大。两组在造血重建时间(天)(17.9 ± 7.9 vs 18.1 ± 6.8)、植入情况、预处理相关并发症的发生率(14.3% vs 23.1%)、GVHD 发生情况及复发率(21.4% vs 23.1%)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 调和肝脾方可以降低造血干细胞移植治疗血液系统疾病的治疗相关病死率,延长生存期,提高累积生存率,起到了增效减毒之功效。

关键词 血液系统疾病;造血干细胞移植;调和肝脾方

Treatment of Hematopathy by Tiaohe Ganpi Recipe in Assisting the Hematopoietic Stem Cell Transplantation LI Da, LIU Kun, HU Yong-zhen, et al *Department of Hematology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou (510120)*

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy and the survival of hematopathy patients by Tiaohe Ganpi Recipe (TGR) in assisting the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), thus finding out new thinking ways and methods for Chinese medicine in intervening HSCT. **Methods** Twenty-seven hematopathy patients scheduled to receive HSCT were randomly assigned to two groups, thirteen in the control group and fourteen in the treatment group. They were treated with the conventional treatment of HSCT, but TGR was additionally given to patients in the treatment group during the whole course. All patients were followed up till December 31, 2009 (with the median follow-up time of twenty-five months). The hemopoietic rebuilding time, the implantation state, the therapy correlated mortality, the recurrence rate, preconditioning correlated complications, and graft-versus-host disease (GVHD), the survival time, the survival probability, and so on in the two groups were observed and compared. **Results** Better results were obtained in the treatment group in the survival time (41.6 ± 6.5 months vs 21.0 ± 5.9 months), the survival probability (78.6% vs 30.8%), the 1-3-year cumulative interval survival rate (80.8% vs 46.2% , 69.3% vs 34.6% , and 69.3% vs 34.6% , respectively), the therapy correlated mortality (0 vs 30.8%), and the death risk (all $P < 0.05$). As time went by, the cumulative survival rate decreased and the death risk increased gradually in both groups. There was insignificant difference in the hemopoietic rebuilding time (17.9 ± 7.9 days vs 18.1 ± 6.8 days), the implantation state, the occurrence rate of preconditioning correlated complications (14.3% vs 23.1%), GVHD occurrence, and the recurrence rate (21.4% vs 23.1% , $P > 0.05$). **Conclusion** TGR could lower the therapy correlated mortality, prolong the survival time, and improve the cumulative survival rate in the HSCT treatment of hematopathy patients, playing efficacy enhancing and toxicity reducing effect.

KEYWORDS hematological system disease; hematopoietic stem cell transplantation; Tiaohe Ganpi Recipe

作者单位:1. 广东省中医院血液科(广州 510120);2. 广东省中医院肿瘤科(广州 510370);3. 广州中医药大学第二临床医学院(广州 510405);4. 南方医科大学珠江医院血液科(广州 510282)

通讯作者:李 达, Tel:13318863866, E-mail:lidahys@163.com

血液系统疾病(以血液淋巴瘤为主)发病率呈现上升趋势,严重威胁着人们的健康,造血干细胞移植迄今为止仍然是根治上述疾病的最为有效的方法,尽管移植技术日臻成熟,仍在诸如移植相关并发症及其药物不良反应、生活质量及其复发等方面存在不足甚至缺憾^[1-3]。近年来中医药介入移植治疗,初步显示一定效果,主要局限在防治移植相关并发症等方面,且多数属于个例或者少数病例报告,缺乏较为系统的观察研究^[4-6]。笔者自 2005 年 6 月开始进行中西医结合造血干细胞移植临床研究,运用调和肝脾法辅助造血干细胞移植治疗血液淋巴瘤为主的血液系统疾病,现总结分析如下。

资料与方法

1 诊断标准 参照《血液病诊断及疗效标准》^[7]中关于“急性白血病”、“慢性粒细胞白血病”、“淋巴瘤”、“多发性骨髓瘤”、“骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)”、“骨髓纤维化”、“再生障碍性贫血”等诊断标准。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)符合造血干细胞移植的适应症^[8](①遗传性疾病如重症地中海贫血。②获得性疾病:非恶性疾病,如重症再生障碍性贫血;恶性疾病:处于进展性疾病状态者宜首选异基因造血干细胞移植,以获得移植抗肿瘤效应,包括急性白血病慢性髓系白血病、MDS、多发性骨髓瘤及其他某些恶性肿瘤、恶性淋巴瘤),无禁忌症;(3)年龄 < 65 岁;(4)心、肺、肝、肾功能基本正常;(5)移植前无明显细菌、病毒及其他微生物感染;(6)依从性好,可随访;(7)患者知情同意。

3 排除标准 (1)存在严重肝、肾、造血系统其他疾患、甲状腺疾病及其他肿瘤患者;(2)糖尿病、精神病患者;(3)已受到系统用药干扰者;(4)乙型肝炎表面抗原阳性者;(5)依从性差者。

4 一般资料 收集 2005 年 6 月—2009 年 9 月广东省中医院完成的造血干细胞移植病例 27 例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 14 例,其中男性 9 例,女性 5 例;年龄 13 ~ 56 岁,中位年龄 28 岁;异基因造血干细胞移植 11 例;血液淋巴瘤类型:急性白血病(含 MDS)9 例,骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓纤维化各 1 例,再生障碍性贫血 2 例。对照组 13 例,其中男性 10 例,女性 3 例;年龄 11 ~ 54 岁,中位年龄 39 岁;异基因造血干细胞移植 7 例;血液淋巴瘤类型:急性白血病(含 MDS)6 例,骨髓瘤 2 例,淋巴瘤 3 例,慢性粒细胞白血病 1 例,再生障碍性贫血 1 例。两组性别、

年龄、血液淋巴瘤类型、移植前是否为难治状态、移植前缓解程度、移植类型、供受者 ABO 血型相合度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法 对照组:常规西医移植治疗。采用国内常用的 3 种大剂量放、化疗方案:FBC + Ara-c、Bu/CY + Ara-c、改良 CY/TBI 等进行预处理,预处理结束 48 h 后输注造血干细胞,按常规进行移植抗宿主病(graft versus-host disease, GVHD)的防治,不予中药。治疗组:除常规西医移植治疗外,加服调和肝脾方(柴胡 10 g 黄芩 10 g 半夏 10 g 太子参 15 g 北芪 20 g 白术 10 g 茯苓 15 g 厚朴 10 g 苍术 10 g 石菖蒲 10 g 甘草 5 g 等,500 mL 冷水浸泡药物 0.5 h 后常规煎至 100 mL),每日 1 剂口服,从预处理开始服用至造血重建期间(达到血小板植活标准则停止服用)。从干细胞输注当天开始随访,随访截止于 2009 年 12 月 31 日,随访时间 3 ~ 57 个月,中位随访时间为 25 个月。

6 观察指标及方法

6.1 观察指标 造血重建时间、植入情况、GVHD 的发生情况、生存概率、1 ~ 3 年累积生存率(cumulative interval survival rate, CIR)与生存时间、治疗相关病死率、预处理相关并发症的发生率及复发率等。

6.2 植活标准 参照文献^[9]标准。移植后连续 3 天外周血中性粒细胞绝对值 $> 0.5 \times 10^9/L$ 或白细胞计数 $> 1.0 \times 10^9/L$ 为临床植活;不输注血制品时连续 7 天血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$,为血小板植活。

6.3 植入证据检测 参照文献^[9]标准。直接证据:供受者血型不合时,通过 ABO 血型的检测判断是否全部转为供者血型;供受者性别不同时,通过受者骨髓细胞性染色体的检测(荧光原位杂交法)判断是否为供者造血;以上均不具备时,通过短串联重复序列多态性(STR)技术(基因测序法)分析判断受者体内的造血细胞是否为供者基因型;间接证据:造血重建时间、GVHD 的发生情况。

6.4 GVHD 分级诊断 参照文献^[9]标准。以移植 100 天内发生者为急性 GVHD,100 天以上发生者为慢性 GVHD。

6.5 治疗相关病死率 界定为移植后 100 天内非复发死亡。

6.6 生存概率 统计干细胞输注后一定时间内生存患者占患者总数的比例。

6.7 1 ~ 3 年 CIR、生存时间 统计干细胞输注后 1 ~ 3 年各时点患者的 CIR,至随访截止日为止两组的 CIR 及生存时间。

6.8 预处理相关并发症的发生率 统计与预处理的大剂量放、化疗相关的严重并发症如重度脏器功能损害、肝静脉栓塞等。

6.9 复发率 比较两组患者疾病复发的比例。

7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计分析,所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数表示,均数比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验,用 Kaplan-Meier 法计算 CIR,进行 Log-rank 检验,并绘画生存、风险曲线,至随访截止日期仍生存病例为截尾数据。用 Kaplan-Meier 法进行影响 CIR 相关因素的单因素分析,用 Cox 回归风险模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组造血重建时间与植入情况比较

1.1 两组造血重建时间比较 共 23 例患者达白细胞、血小板重建标准,白细胞重建早于血小板重建。治疗组与对照组的平均造血重建时间分别为(17.9 ± 7.9)天、(18.1 ± 6.8)天,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。4 例患者未达造血重建标准,其中 1 例为移植后植入证据提示完全供者血型,但血小板一直未重建,经 1 次回输供者淋巴细胞仍未恢复,于移植后 580 天死于出血;1 例于移植后植入证据为供受者混合型,造血一直未重建,于移植后 90 天死于肺部感染;1 例患者于预处理期间死亡;1 例患者于输注细胞当天脑出血死亡。

1.2 两组植入情况比较 植入证据方面,治疗组完全植入、混合、未植入分别是 14、0、0 例,对照组分别是 9、2、2 例,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中 2 例未植入患者中 1 例死于预处理并发症,1 例于输注干细胞当天并发颅内出血死亡;2 例混合状态患者中 1 例于移植 90 天死于肺部感染,1 例死于 IV 度急性 GVHD。

2 两组 GVHD 发生情况比较(表 1)

2.1 两组急性 GVHD 发生情况比较 治疗组发生急性 GVHD 2 例,为 I 度和 II 度,对照组 3 例,为 III 度和 IV 度。经加用以甲基强的松龙为主的免疫抑制剂后 3 例得到控制,2 例在加用 CD25 单抗、血浆置换后仍然治疗无效死亡。两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组慢性 GVHD 发生情况比较 对照组中未发生慢性 GVHD。治疗组有 2 例发生慢性 GVHD IV

表 1 两组异基因造血干细胞移植患者 GVHD 发生情况比较 (例)

组别	例数	急性 GVHD				慢性 GVHD				GVHD	
		I 度	II 度	III 度	IV 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	有	无
治疗	14	1	1	0	0	0	0	0	2	4	7
对照	13	0	0	2	1	0	0	0	0	3	4

度,均为广泛型,其中 1 例目前控制良好,至今存活;另 1 例于移植后 6.5 个月死于广泛性 GVHD。由于例数不多,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 两组预后及随访比较

3.1 两组生存概率比较 至 2009 年 12 月 31 日,总的生存概率为 55.6% (15/27),治疗组为 78.6% (11/14),对照组为 30.8% (4/13),治疗组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.2 两组 1~3 年 CIR、生存时间比较(表 2) 治疗组与对照组的 1~3 年 CIR 及生存时间分别是 80.8%、69.3%、69.3% 和(41.6 ± 6.5)个月与 46.2%、34.6%、34.6% 和(21.0 ± 5.9)个月,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。由于例数所限,在第 3 年未观察到死亡病例,故第 2、3 年 CIR 一致。

表 2 两组 1~3 年 CIR 及生存时间比较

组别	例数	CIR (%)			生存时间 (月, $\bar{x} \pm s$)
		1 年	2 年	3 年	
治疗	14	80.8*	69.3*	69.3*	41.6 ± 6.5*
对照	13	46.2	34.6	34.6	21.0 ± 5.9

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$

3.3 两组生存、风险曲线比较(图 1~3) 两组生存曲线显示随着时间的延长,两组患者的 CIR 逐渐下降,患者在生存上所经历的死亡风险愈来愈大,每个时间点治疗组 CIR 均高于对照组,风险低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4 两组治疗相关病死率比较 总体的治疗相关病死率为 14.8%,治疗组和对照组分别是 0 与 30.8%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

5 两组预处理相关并发症的发生率比较 两组各有 1 例出现出血性膀胱炎。对照组 1 例有慢性心功能衰竭(简称心衰)病史,预处理期间发生化学性心脏病,心衰加重,另 1 例输注干细胞当天并发颅内出血死亡。治疗组 1 例并发肝静脉闭塞综合征。两组预处理相关并发症的发生率分别为 14.3% (2/14) 和 23.1% (3/13),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

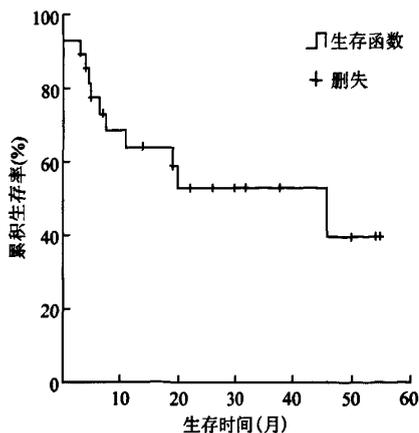


图1 所有病例生存曲线

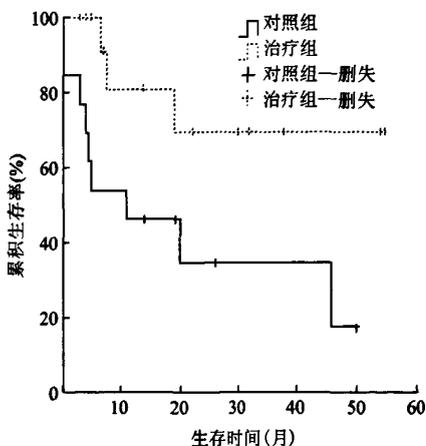


图2 两组生存曲线比较

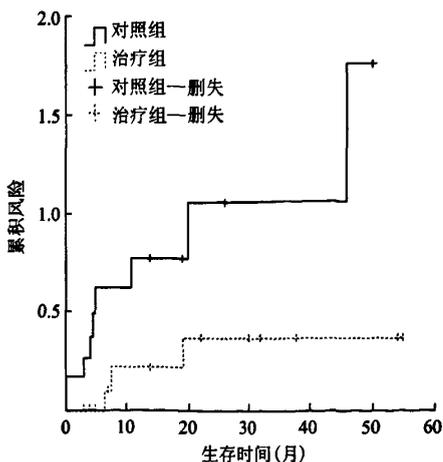


图3 两组风险曲线比较

6 两组复发率比较 随访结束时,总体的复发率为 22.2% (6/27),治疗组和对照组分别是 21.4% (3/14) 及 23.1% (3/13),两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨论

造血干细胞移植是迄今为止最为有效甚至根治血液淋巴瘤的方法。如何发挥中医优势特长,提高移植成功率是中医界、中西医结合界的临床与科研的工作重点。虞荣喜^[10]、沈建平^[11]等观察到临床上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有积极作用;我们以中药介入造血干细胞移植,预防肝静脉栓塞及 GVHD 等,保证了移植的成功^[4]。但这些研究仅为少量样本甚至个别报告,缺乏系统的对照研究,对于移植患者的远期效果缺乏观察。本研究基于中医学理论提出从调和肝脾角度予以介入,较为系统地通过对照的方法予以观察研究,为进一步深入研究奠定基础。

如何进一步增效减毒,笔者在中医药介入方面进行了探讨,移植前患者须接受超大剂量放化疗的预处理,其目的在于:(1)清除体内残存恶性细胞或骨髓中的异常细胞群;(2)抑制或摧毁体内免疫系统,使不易排斥;(3)为干细胞植入形成必要的“空间”。上述起始的预处理乃“以毒攻毒”的“攻法”过程,在疗“疾”攻伐体内癌毒同时,重创骨髓从而招致髓枯而“肾精”虚衰,因“肝肾同源、精血同源”,先、后天“脾肾相关”以及“肝体阴而用阳”等,故而,肾精虚衰,极易引起肝失疏泄,脾气亏虚,肝脾不和;肾精之虚衰予以造血干细胞补益,而肝脾不和需要调理;加之患病日久,身处层流病房隔离时间长,易于情志失畅,进而肝失疏泄,木横乘土,肝郁脾虚之象明显。临证观察,移植患者常有肋肋胀满,口苦而腻,纳食不佳,面色少华,倦怠乏力,间或腹泻,或呕或痞,舌淡,苔微黄腻,脉弦细略滑等表现。

综上所述,依中医学理论对造血干细胞移植的诠释,依临证证候表现,探讨其病机本质乃“外邪”(移植体)在机体“失和”状态下的肝脾不和,自拟调和肝脾方予以介入造血干细胞移植过程施治,以提高疗效。调和肝脾方以小柴胡汤和四君子汤为主加减而成。小柴胡汤源于张仲景《伤寒论》,其功效在于和解少阳、扶正祛邪、和胃降逆,是和解的代表方剂,临床应用广泛。近年研究发现,小柴胡汤具有免疫调节作用,被认为是一种生物反应调节剂,越来越引起重视^[12,13]。方中太子参、黄芪、白术、茯苓益气健脾,苍术、厚朴行气

运脾,柴胡、黄芩、石菖蒲疏肝解郁,具有疏肝健脾之功,共奏和解之效。

经过随访观察,调和肝脾方在减轻、缓解症状的基础上,初步获得远期疗效,可以降低造血干细胞移植治疗相关病死率,延长生存期,提高生存率,起到了增效减毒之功效,且不影响造血干细胞的植入。介于病例数量较少,尚属初探阶段,有待深入研究。

参 考 文 献

- [1] 王昱,刘开彦,许兰平,等. 异基因造血干细胞移植治疗高危恶性血液病[J]. 中华内科杂志, 2007,46(11):903-906. Wang Y, Liu KY, Xu LP, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute leukemia[J]. Chin J Intern Med, 2007, 46(11): 903-906.
- [2] Vicente D, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Improved outcome in young adults with de novo acute myeloid leukemia in first remission, undergoing an allogeneic bone marrow transplant[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(4): 349-354.
- [3] Kuruvilla J, Shepherd JD, Sutherland HJ, et al. Long-term outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13(8): 925-931.
- [4] 李达,吴顺杰,江志生,等. 中药序贯介入造血干细胞移植治疗血液病 2 例[J]. 中医杂志, 2006, 47(3): 208-209. Li D, Wu SJ, Jiang ZS, et al. Clinical observation of Chinese herbal medicine sequential therapy with hematopoietic stem cell transplantation on treating 2 cases of hematopathy[J]. J Tradit Chin Med, 2006, 47(3): 208-209.
- [5] 李海燕,钱林生,冯四洲,等. 中医辨证施治为主治疗 22 例白血病骨髓移植后并发症临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1997,17(10):581-583. Li HY, Qian LS, Feng SZ, et al. Clinical observation on treatment of complications with Chinese medicine according to syndrome differentiation of post-bone marrow transplantation in 22 patients with leukemia[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1997, 17(10): 581-583.
- [6] 李海燕,冯四洲,韩明哲. 造血干细胞移植后移植植物抗宿主病中医辨证初探[J]. 中医杂志, 2005, 16(8): 617-618. Li HY, Feng SZ, Han MZ. Preliminary study on TCM syndrome differentiation of graft versus host disease after transplantation of the hemopoietic stem cell[J]. J Tradit Chin Med, 2005, 16(8): 617-618.
- [7] 张之南,沈悌主编. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版. 北京:科学出版社, 2007:131-132,134-136,217-220,232-233,157-160,260,20-21. Zhang ZN, Shen D, editors. Diagnosis and clinical efficacy standards of hemopathy[M]. 3rd ed. Beijing: Science Press, 2007: 131-132, 134-136, 217-220, 232-233, 157-160, 260, 20-21.
- [8] 中华医学会编著. 临床诊疗指南—血液学分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:125. Chinese Medical Association, editor. Clinical practice guidelines for hematopathy[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 125.
- [9] 曹履先,陈虎主编. 骨髓移植学[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2008:57-59,129-136. Cao LX, Chen H, editors. Bone marrow transplantation[M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2008: 57-59, 129-136.
- [10] 虞荣喜,周郁鸿,朱宁希,等. 造血干细胞移植联合中医药治疗恶性血液病 12 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2001,21(2):90-93. Yu RX, Zhou YH, Zhu NX, et al. Twelve cases of malignant hematopathy treated by combined therapy of hematopoietic stem cell transplantation and Chinese herbal medicine[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2001, 21(2): 90-93.
- [11] 沈建平,叶宝东,周郁鸿,等. 中药联合自体造血干细胞移植治疗难治性重症自身免疫病的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2008,28(3):212-215. Shen JP, Ye BD, Zhou YH, et al. Treatment of refractory severe autoimmune disease by combined therapy with Chinese drug and autohemopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2008, 28(3): 212-215.
- [12] 李江,谢鸣,甘媛. 小柴胡汤及其药群配伍抗小鼠 H22 肝肿瘤及免疫调节作用[J]. 中国中药杂志, 2008,33(9): 1039-1043. Li J, Xie M, Gan Y. Effect of Xiaochaihu Decoction and different herbal formulation of component on inhibiting H22 liver cancer in mice and enhancing immune function[J]. Chin J Chin Mater Med, 2008, 33(9): 1039-1043.
- [13] 唐小云,鞠宝玲,李霞. 小柴胡汤对 BALB/c 小鼠免疫调节作用研究[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(5): 12-13. Tang XY, Ju BL, Li X. Effect of Xiaochaihu Decoction on immunomodulation of BALB/c mice[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2008, 24(5): 12-13.

(收稿:2010-09-03 修回:2010-11-16)