

造血干细胞移植联合中医辨证分型治疗骨髓增生异常综合征的临床观察

张宇¹ 叶宝东¹ 钱丽丽¹ 高雁婷¹ 温晓文² 沈建平¹ 周郁鸿¹

摘要 **目的** 探讨造血干细胞移植联合中医药分型治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的临床疗效。**方法** 6例均为2009年7月—2013年7月浙江省中医院血液科同胞相合异基因造血干细胞移植联合中医辨证分型治疗MDS患者。其中难治性贫血(RA)2例,难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS)1例,难治性贫血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)2例,难治性贫血伴原始细胞增多-I型(RAEB-I)1例。预处理采用改良的BuCy方案。移植方式:骨髓移植2例,外周血干细胞移植1例,骨髓联合外周血干细胞移植3例。移植后抗宿主病(GVHD)的预防采用环孢素、短程甲氨蝶呤加霉酚酸酯。根据患者国际预后积分系统(IPSS)危险度分为中危5例,高危1例。在移植前后根据中医辨证分型给予不同中药治疗。**结果** 所有患者均顺利造血重建,中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的中位时间分别为移植后13(9~15)天和11(9~22)天。4例患者发生急性GVHD,其中I度3例,II度1例;1例患者发生局限型慢性GVHD。中位随访18(11~58)个月,均无病存活。患者总体生存率及无病生存率均为100%。**结论** 中医药参与造血干细胞移植治疗MDS,可改善症状,减轻移植相关并发症,是一种有效的治疗选择。

关键词 骨髓增生异常综合征;造血干细胞移植;中医药

Treatment of Myelodysplastic Syndrome by Hematopoietic Stem Cell Transplantation Combined with Chinese Medical Syndrome Typing: a Clinical Study ZHANG Yu¹, YE Bao-dong¹, QIAN Li-li¹, GAO Yan-ting¹, WEN Xiao-wen¹, SHEN Jian-ping¹, and ZHOU Yu-hong¹ 1 Department of Hematology, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou (310006), China; 2 First College of Clinical Medicine, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou (310053), China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical efficacy of treating myelodysplastic syndrome (MDS) by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) combined with Chinese medical syndrome typing. **Methods** From July 2009 to July 2013, 6 MDS patients were treated with allo-HSCT combined with Chinese medical syndrome typing from HLA-identical sibling donors at Department of Hematology, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine. Patients were classified as refractory anemia (RA, 2 cases), refractory anemia with ringed sideroblast (RARS, 1 case), refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD, 2 cases), and RA with excess blasts-I (RAEB-I, 1 case). Modified BuCy conditioning regimen was used in all 6 cases. Two patients received bone marrow transplantation (BMT), 1 patient received peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT), and 3 patients received BMT + PBSCT. In order to prevent the occurrence of graft-versus-host disease (GVHD), all patients were treated with cyclosporine + methotrexate + mycophenolate mofetil. Different Chinese medical treatment methods (by syndrome typing) were given to patients according to different criticality of international prognostic scoring system (IPSS, 5 at moderate risk and 1 at high risk). **Results** All 6 patients successfully reconstructed their hematopoietic system. The time from transplantation to ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelet

基金项目:国家中医临床研究基地业务建设科研专项基金资助项目(No.JDZX2012178);浙江省中医药优秀青年人才基金计划(No. 2012ZQ010)

作者单位:1. 浙江省中医院血液科(杭州 310006); 2. 浙江中医药大学第一临床医学院(杭州 310053)

通讯作者:周郁鸿, Tel: 0571-87073569, E-mail: ZYHblood@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.01.0053

(PLT) $\geq 20 \times 10^9/L$ were 13 (9 – 15) days and 11 (9 – 22) days respectively. Main complications were GVHD. Acute GVHD (aGVHD) occurred in 4 cases, 3 cases of grade I and 1 case of grade II, and local chronic GVHD (cGVHD) occurred in 1 patient. All cases survived with median follow-up of 18 (11 – 58) months. The overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) rate were 100%. Conclusions HSCT combined with Chinese medical syndrome typing could improve clinical symptoms, reduce transplant associated complications. So it was an effective treatment choice for MDS.

KEYWORDS myelodysplastic syndrome; hematopoietic stem cell transplantation; Chinese medicine and pharmacy

骨髓增生异常综合征(MDS)是发生在造血干细胞阶段的异质性克隆性疾病,主要特征是无效造血和较高的白血病转化率。表现为任何一系、二系甚至全血细胞减少,导致贫血、感染和出血^[1],西医常规治疗对 MDS 的总体疗效 $< 50\%$ ^[2]。造血干细胞移植(HSCT)是目前唯一可治愈 MDS 的方法,治愈率达 $30\% \sim 50\%$ ^[3-5],但移植过程中的感染和后期的排斥反应等仍阻碍移植疗效。因此,控制移植相关并发症、促进血象及早恢复成为提高移植疗效的关键。笔者将 HSCT 联合中医药治疗 MDS,观察其对移植疗效的影响,现将结果报道如下。

资料与方法

1 MDS 诊断标准、危险度分组及中医诊断分型标准 MDS 疾病诊断参照张之南主编《血液病诊断及疗效标准》^[6],根据国际预后积分系统(IPSS)将病例的危险度分为低危、中危、高危^[7]。中医辨证分型参照国家中医药管理局印发《中医病证分类编码》^[8],分为脾肾亏虚、热毒壅盛、毒瘀互结 3 型。

2 纳入标准 (1)符合西医诊断及中医辨证分型的标准;(2)年龄 14 ~ 60 岁,性别不限;(3)纳入前均签署知情同意书。

3 排除标准 (1)排除其他引起全血细胞减少的疾病,如白血病、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、再生障碍性贫血(简称再障)等;(2)合并严重心血管、肝、肾、造血系统及免疫系统疾病、精神病患者;(3)有严重不可控制的感染、出血等症状的患者;(4)妊娠或哺乳期妇女,对本试验处方组成过敏者。

4 一般资料 6 例均为 2009 年 7 月—2013 年 7 月在浙江省中医院血液科行同胞相合或半相合异基因 HSCT 的 MDS 患者,均符合纳入标准。6 例患者中难治性贫血(RA)2 例;男 1 例,35 岁,病程 36 个月,女 1 例,44 岁,病程 240 个月。病程难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS)1 例;女性,40 岁,病程 35 个月。病程难治性血细胞减少伴多系发育异常

(RCMD)2 例;男 1 例,40 岁,病程 12 个月,女 1 例,13 岁,病程 14 个月。难治性贫血伴原始细胞增多-I 型(RAEB-I)1 例;女性,45 岁,病程 2 个月。染色体分析:6 例患者中染色体异常 4 例,其中 5q-2 例,7q-1 例,2 个染色体异常 1 例。IPSS 分组:中危 5 例,高危 1 例。中医辨证分型:中危 5 例均为热毒壅盛型,高危 1 例为毒瘀互结型。全部患者移植前均未接受化疗。供者均为患者同胞,供者和受者的人类白细胞抗原(HLA)5 例完全相合,1 例半相合。

5 治疗方法

5.1 预处理方案 采用改良的白舒非加环磷酰胺方案^[9]:白舒非(水针,60 mg/瓶,日本麒麟制药)1 mg/(kg · 6 h),共 3 天;环磷酰胺(粉针,200 mg/瓶,江苏恒瑞医药)60 mg/(kg · d),共 2 天;阿糖胞苷(粉针,500 mg/瓶,美国辉瑞制药)2 g/(m² · d),共 2 天;司莫斯汀(胶囊,50 mg/粒,浙江浙南制药)250 mg/(m² · d),共 1 天。除 1 例因年幼在标准计量上减 1/4 量外,其余均按上述方案处理。

5.2 移植抗宿主病(GVHD)的预防 经典方案:环孢素 A 加短疗程甲氨蝶呤加吗替麦考酚酯。环孢素 A(水针,250 mg/瓶,华北制药)1.5 ~ 3.0 mg/(kg · d)静脉滴注,移植前第 5 天开始,待患者无明显症状可以口服用药时改为口服 6 ~ 8 mg/(kg · d),分 2 次服用,再根据环孢素血药浓度(维持在 150 ~ 250 μg/L)酌情减量至 1.5 ~ 2.0 mg/(kg · d),共用 3 ~ 6 个月。甲氨蝶呤(粉针,100 mg/瓶,山西普德制药)移植后第 1 天 15 mg/m²,移植后第 3、6、11 天 10 mg/m²。吗替麦考酚酯(胶囊,250 mg/粒,上海罗氏制药)每次 600 ~ 1 000 mg/m²,口服,每 12 h 1 次,移植前第 1 天开始,共用 35 天。

5.3 移植方式 (1)骨髓移植(BMT):2 例,于移植当天采集供者骨髓,并尽早输注。2 例分别输注单个核细胞数(MNC)5.64 × 10⁸/kg、6.22 × 10⁸/kg, CD34⁺细胞 2.23 × 10⁶/kg、3.41 × 10⁶; (2)外周血干细胞移植(PBSCT):1 例,供者经粒细胞集落刺激

因子 $5\mu\text{g/kg}$ 动员后,于第 5 天采集外周血造血干细胞,输注 $\text{MNC } 2.07 \times 10^8/\text{kg}$, CD34^+ 细胞 $2.87 \times 10^6/\text{kg}$; (3) PBSCT 联合 BMT: 3 例,供者经粒细胞集落刺激因子动员后,第 4 天采集骨髓后输注,第 5 天采集外周血造血干细胞后输注。受者输入 MNC 数 3 例分别为 $4.92 \times 10^8/\text{kg}$ 、 $5.00 \times 10^8/\text{kg}$ 和 $7.94 \times 10^8/\text{kg}$, CD34^+ 细胞为 $7.05 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $1.82 \times 10^6/\text{kg}$ 和 $4.08 \times 10^6/\text{kg}$ 。

5.4 中医分型论治 5 例中危患者辨证为热毒壅盛型,治以清热解毒,扶正驱邪。方药为清瘟败毒饮和八珍汤加减:生石膏 20 g 生地 20 g 犀角(用代用品)15 g 黄连 10 g 生栀子 10 g 桔梗 15 g 黄芩 6 g 知母 9 g 赤芍 15 g 玄参 12 g 连翘 10 g 竹叶 9 g 甘草 3 g 丹皮 15 g 当归 15 g 川芎 9 g 熟地 12 g 白芍 12 g 党参 20 g 白术 15 g 茯苓 12 g。1 例高危患者辨证为毒瘀互结型,治以解毒祛瘀,阴阳双补。方药为膈下逐瘀汤、青蒿鳖甲汤合十全大补汤:五灵脂 6 g 当归 15 g 川芎 9 g 桃仁 12 g 丹皮 6 g 赤芍 12 g 乌药 6 g 玄胡索 3 g 甘草 3 g 香附 6 g 红花 9 g 枳壳 9 g 青蒿 12 g 知母 6 g 生地 20 g 鳖甲 15 g 熟地 12 g 白芍 12 g 党参 20 g 白术 15 g 茯苓 12 g 生姜 12 g 大枣 12 g。上述药物每天 1 剂,水煎,早、晚分服,28 天为 1 疗程。

在完成预处理和造血干细胞回输早期(移植前 1 周~移植后 2 周),2 例中危患者出现神疲乏力、气短、动则汗出、便溏、舌淡苔薄、脉弱,辨证为气虚型;另 3 例中危组患者出现口燥咽干、五心烦热、纳呆便秘、盗汗、舌红少苔少津、脉细数,辨证为阴虚型;1 例高危患者症见神疲乏力、面色苍白、舌红少苔、脉细数;辨证为气阴两虚型。移植后恢复期(2 周~3 个月)6 例患者均可见头晕乏力、面色苍白、腰膝酸软、肌肤甲错、舌淡边有瘀斑瘀点、苔白、脉沉细。辨证为肾虚血瘀型。气虚、阴虚或气阴两虚者,中医分别以益气、养阴或滋养气阴为治法,在原处方基础上分别合用生脉散、六味地黄丸或麦味地黄丸加减;移植后期肾虚血瘀者,治以补肾填精、活血化瘀,方予金匱肾气丸合桃红四物汤加减。兼见失眠,加用合欢皮 12 g,酸枣仁 15 g 养心安神;腹泻加苍术 20 g,山药 20 g,陈皮 12 g 等燥湿健脾;血小板(PLT)低于 $20 \times 10^9/\text{L}$ 且胃纳可者,加紫珠草 12 g,茜草 12 g。上述药物每天 1 剂,水煎,早、晚分服,移植前 1 周起服药至移植后 3 个月。如移植过程中出现Ⅲ~Ⅳ级胃肠道不良反应或有消化道 GVHD 时,停用中药汤剂。

6 移植后指标监测及疗效评价

6.1 造血功能恢复情况及植入证据检测 移植后每 2~3 天监测血常规,观察 WBC、PLT 和血红蛋白的恢复情况。中性粒连续 3 天 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 为粒细胞植入, $\text{PLT} > 20 \times 10^9/\text{L}$ 为 PLT 植入。移植后 1、3、6 个月查骨髓像。分别于术后 1、2、3、6 个月取外周血采用微卫星技术(short tandem repeats, STR)检测植入率。血型不合者进行血型检测。

6.2 中药疗效 参照文献[10],制定中医证候评分表,从移植前 1 个月开始,每 2 周评价 1 次,至移植后 3 个月,并计算有效率。计算公式(尼莫地平法)^[11]为: [(治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分] $\times 100\%$, 显效: 证候积分减少 $>70\%$, 有效: 证候积分减少 $30\% \sim 70\%$ 。

6.3 观察移植相关并发症发生情况 对患者的移植后并发症、相关治疗等进行跟踪随访。

6.4 观察预后及随访结果 对患者的生存时间、预后指标进行跟踪随访。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。采用 Kaplan-Meier 法估算总体生存率(OS),无病生存率(DFS),预测平均生存期。

结 果

1 造血功能恢复及植入情况 6 例患者均造血重建,移植后 WBC 中位最低值为 $0.2(0.1 \sim 0.4) \times 10^9/\text{L}$, WBC 中位最低天数为 $4(2 \sim 7)$ 天;进行分析 PLT 中位最低值为 $11(5 \sim 14) \times 10^9/\text{L}$, PLT 中位最低天数为 9 (7~12) 天;WBC 恢复的中位时间为移植 12.5 (9~15) 天;PLT 恢复的中位时间为移植 11 (9~22) 天。STR 证实,移植后 2 个月骨髓植入均为完全供者型,移植后 6 个月内均为 100% 供者型嵌合。血型不合的患者 4 例,移植后 4 个月检测血型完全转变为供者型。

2 中医证候积分变化及疗效(表 1) 移植时 6 例均有效;移植后 3 个月 1 例显效,5 例有效。

表 1 6 例患者证候积分变化

患者	证候积分(分)					证候积分减少(%)	
	移植前 1 个月	移植时	移植后 2 周	移植后 1 个月	移植后 3 个月	移植时	移植后 3 个月
1	27	12	27	18	10	55.55	62.96
2	33	15	36	26	18	54.54	45.45
3	23	13	24	17	13	43.48	43.48
4	30	14	30	19	9	53.33	70.00
5	29	15	32	20	11	48.28	62.07
6	39	26	38	29	22	33.33	43.59

注:移植时、移植后 3 个月均值是以移植前 1 个月证候积分作为治疗前积分

3 移植相关并发症 6 例患者中 3 例发生 I 度急性 GVHD, 1 例发生 II 度急性 GVHD (予环孢菌素 A 联合甲基强的松龙抗 GVHD, 症状控制)。存活超过 100 天时, 1 例患者发生慢性局限型 GVHD。各例移植期间发热, 多次检测巨细胞病毒阴性, 予经验性应用多种抗生素、抗真菌和抗病毒药物基础上, 后体温恢复正常。1 例患者移植后 2 天肝功能异常: 谷丙转氨酶 306 U/L、谷草转氨酶 235 U/L, 予易善复、思美泰、中药护肝利胆等对症治疗, 移植后 16 天降至正常。

4 预后及随访 6 例患者移植后随访至今 (2014 年 4 月 3 日), 中位随访时间 18 (11 ~ 58) 个月, 1 例患者因自行停用护肝的药物导致肝功能指标一度升高, 予中西医结合治疗后恢复正常。患者 OS 及 DFS 均为 100%。

讨 论

随着移植技术的日益成熟, 异基因 HSCT 已成为治疗中高危 MDS 的重用方法^[12-14]。但在提高患者治疗有效率和总体生存率的同时, 预处理期大剂量的放化疗、免疫抑制剂应用带来的感染、GVHD 等并发症, 使患者亦承担了极大风险。

本院是国内较早开展造血干细胞移植联合中医药治疗各类血液病的单位, 应用中医药促进造血重建、减轻移植并发症、提高移植成功率, 在此过程中积累了丰富的经验并完善了理论^[15-17]。笔者认为 MDS 的发病是以脾肾亏虚为本, 瘀毒内蕴为标, 正邪消长动态变化的发病过程。以 IPSS 积分系统对 MDS 患者进行危险度分度, 低危、中危、高危的患者能很好的对应中医辨证中的脾肾亏虚、热毒壅盛、毒瘀互结 3 型, 根据中医辨证对各组采取不同的论治策略, 在临床取得了较好疗效。

6 例患者供者均为患者同胞; 全相合 5 例, 半相合 1 例; BMT 2 例, PBSCT 2 例, PBSCT 联合 BMT 3 例, 故移植均获成功。与同期未应用中药患者比较, 造血重建时间明显缩短, 移植并发症少^[16]。

参 考 文 献

- [1] 邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹等主编. 邓家栋临床血液学 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2001: 753 - 754.
- [2] 邱林. 骨髓增生异常综合征发病机制和临床研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(12): 1057 - 1063.
- [3] Barrett AJ, Savani BN. Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome [J]. Semin Hematol, 2008, 45(1): 49 - 59.

- [4] Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, et al. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age [J]. Blood, 2000, 95(4): 1188 - 1194.
- [5] Sierra J, Pérez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia syndrome [J]. Blood, 2002, 100(6): 1997 - 2004.
- [6] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 北京: 科学出版社, 2008: 144 - 145.
- [7] Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2014, 89(1): 97 - 108.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证分类编码 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1993: 23 - 29.
- [9] Gao L, Gao L, Gong Y, et al. Reduced-intensity conditioning therapy with fludarabine, idarubicin, busulfan and cytarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. Leuk Res, 2013, 37(11): 1482 - 1487.
- [10] 赖世隆, 胡镜清, 郭新峰. 循证医学与中医药临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2000, 17(1): 1 - 8.
- [11] 郑筱萸主编. 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: 173 - 180.
- [12] Pidala J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, et al. Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(11): 1415 - 1421.
- [13] de Witte T, Oosterveld M, Muus P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome [J]. Blood Rev, 2007, 21(1): 49 - 59.
- [14] Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low risk myelodysplasia is associated with improved outcome [J]. Blood, 2004, 104(2): 579 - 585.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 靖或, 高春记, 朱海燕, 等. 异基因造血干细胞移植治疗 MDS 临床研究 [J]. 山东医药, 2007, 47(27): 71 - 73.

(收稿: 2014-04-20 修回: 2014-09-19)