

临床研究

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2026. 06. 008

中医药疗法对造血干细胞移植后患儿免疫重建的影响
——回顾性真实世界研究黄宝仪^{1,2}, 易立琛³, 李燕维^{1,2}, 黄科^{4△}, 许华^{1,2✉△}

1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市白云区机场路 16 号, 510405; 2. 广东省中医临床研究院; 3. 广州中医药大学;
4. 中山大学孙逸仙纪念医院儿童医学中心

[摘要] **目的** 基于真实世界观察中医药疗法对造血干细胞移植 (HSCT) 后患儿免疫重建的影响。**方法** 通过回顾性队列研究纳入 HSCT 后患儿。观察组为 HSCT 后曾经接受连续 12 周中医辨证治疗者, 对照组为 HSCT 后未接受中医药治疗者。应用倾向性评分卡钳匹配法控制混杂因素。通过多重线性回归探讨两组在观察组接受中药干预前后分别对应时点的免疫指标 [包括淋巴细胞亚群 (CD3⁺ T 细胞、CD3⁺CD4⁺ T 细胞、CD3⁺CD8⁺ T 细胞、CD3⁺CD19⁺ B 细胞、CD3⁺ (CD16+CD56)⁺ NK 细胞、CD3⁺CD56⁺ 细胞的绝对值及以上细胞占淋巴细胞的比值、CD4⁺/CD8⁺ 比值、CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁺ T 细胞 (Treg 细胞) 占 CD3⁺CD4⁺ T 细胞的比值 (Treg/CD4⁺)]、免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM、IgE) 及补体 C3、C4 水平的差异, 并比较组内治疗前后免疫指标的变化; 记录患儿随访时间并评估两组患儿 HSCT 后的总生存期。**结果** 共纳入观察组 31 例, 对照组 56 例, 经倾向性评分匹配控制混杂因素后两组纳入各 28 例。治疗前观察组患儿 Treg/CD4⁺ T 细胞比值高于对照组 ($P<0.05$), 其余免疫指标差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后通过多重线性回归进行两组间比较, 观察组 CD3⁺ T 细胞比值高于对照组 ($P<0.05$)。组内自身治疗前后比较, 观察组治疗后 CD3⁺CD4⁺ T 细胞绝对值及其比值、IgE 均较治疗前升高 ($P<0.01$); 对照组治疗后 CD3⁺CD4⁺ T 细胞绝对值及其比值、CD4⁺/CD8⁺ 比值、Treg/CD4⁺ T 细胞比值、IgE 较治疗前升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 对照组治疗后 CD3⁺CD8⁺ T 细胞绝对值及其比值、CD3⁺CD56⁺ 细胞比值较治疗前下降 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组平均随访 (29.55±12.71) 个月, 观察组生存率 96.43%, 对照组生存率 89.29%, 两组患儿总生存期比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 中医药疗法可整体改善 HSCT 后患儿的免疫功能, 尤其明显提高 CD3⁺CD4⁺ T 细胞的绝对值和比值。

[关键词] 造血干细胞移植; 中医药疗法; 免疫重建; 儿童; 真实世界研究; 回顾性研究

儿童造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是治疗儿童恶性疾病 (如白血病、淋巴瘤、某些实体瘤等) 和非恶性疾病 (如骨髓衰竭性疾病、遗传性血液病、代谢病、免疫缺陷病等) 的有效治疗手段。异基因 HSCT 后免疫重建延缓及主要并发症 (如急慢性移植物抗宿主

病) 等常不同程度地影响 HSCT 的远期疗效, 威胁患儿的生存预后, 降低生活质量^[1-2]。促进 HSCT 后免疫重建、防治并发症、改善患儿长期生活质量的重要性日益凸显。

研究发现, 中医药在促进免疫恢复、防治并发症、改善不良反应、降低死亡率等方面具有独特优势^[3]。中医药以临床疗效为先导, 从临床实践中探索获得有效临床证据是进一步开展高级别临床研究和机制研究的前提。本研究通过倾向性评分匹配的队列研究探讨中医药治疗对 HSCT 后患儿免疫重建的影响, 以期促进中西医协同治疗和融合创新, 亦

基金项目: 国家中医优势专科建设项目 (儿科) [国中医药医政函 [2024]90 号]; 广东省名中医传承工作室建设项目 [粤中医办函 [2023]108 号]; 广州中医药大学教学名师工作室 [广中医校办 [2020]75 号]

✉ 通讯作者: xuhua212@126.com

△ 同等贡献

为今后深入研究机制提供客观的临床依据。本研究已通过广州中医药大学第一附属医院伦理委员会审批（批件编号：JY2025-008）。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

原发病的诊断标准参照《儿童血液系统疾病诊疗规范》^[4]。急性移植物抗宿主病诊断标准及严重程度判定标准参照《异基因造血干细胞移植急性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识（2024年版）》^[5]。慢性移植物抗宿主病诊断标准及严重程度判定标准参照《慢性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识（2024年版）》^[6]。

中医辨证标准参考《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[7]、《中医临床诊疗术语 第2部分：证候》^[8]，并结合临床实际，经课题组专家讨论后制定，主要证型包括气阴两虚证、脾虚湿困证。

1.2 纳入标准

因血液系统疾病、实体瘤、免疫缺陷病及其他疾病顺利行 HSCT 的患儿；移植时年龄 1~18 岁，性别不限。

1.3 排除标准

移植后 2 年以上且无临床并发症、一般情况良好。

1.4 剔除标准

未定期至门诊接受随访；接受中医药治疗者未连续服用中药 12 周。

1.5 研究对象

采用回顾性队列研究方法，纳入 2021 年 1 月 1 日至 2024 年 11 月 3 日在广州中医药大学第一附属医院儿科门诊或中山大学孙逸仙纪念医院儿童造血干细胞移植专科门诊就诊的 HSCT 后患儿。以 HSCT 后患儿是否接受中药连续干预 12 周为暴露因素分为观察组和对照组。

为控制混杂因素，本研究结合既往文献研究及临床实际^[9-10]，定义混杂因素包括移植时年龄、性别、原发病、并发症个数、是否发生急性移植物抗宿主病、是否发生慢性移植物抗宿主病、是否在 180 天内停用免疫抑制剂。采用 SPSS 26.0 软件，应用倾向性评分卡钳匹配法对纳入的两组患者进行匹配，匹配因素包括上述混杂因素，两组匹配比例为 1:1，设定卡钳值为 0.2^[11]，匹配方式为无放回。

2 方法

2.1 治疗措施

对照组仅给予西医基础治疗^[4]，包括防治感染、防治急慢性移植物抗宿主病及其他并发症、免疫支持、预防复发及其他对症支持治疗。

观察组在对照组基础上加用中药治疗。1) 气阴两虚证：太子参 10 g，麦冬 10 g，五味子 10 g，白术 10 g，茯苓 10 g，陈皮 10 g，五指毛桃 15 g，防风 10 g，甘草 6 g。2) 脾虚湿困证：党参 10 g，茯苓 15 g，白术 10 g，木香 6 g（后下），藿香 10 g，葛根 10 g，法半夏 9 g，陈皮 6 g，焦山楂 10 g，甘草 6 g。临床根据实际情况进行随证加减，加减方案如下：食欲不振者，加鸡内金 10 g、建曲 5 g；汗多者，加龙骨 30 g（先煎）、牡蛎 30 g（先煎）；睡眠不安者，加酸枣仁 15 g，茯苓改为茯神 20 g；皮疹或皮肤瘙痒者，加当归 10 g、防风 10 g、蝉蜕 6 g、地肤子 10 g、紫草 10 g；口臭、小便黄者，加灯心草 1 g、夏枯草 10 g；大便溏烂带血者，加乌梅炭 10 g、山楂炭 10 g；腹痛者，加姜厚朴 10 g、砂仁 6 g（后下）、枳实 10 g；血小板减少者，加仙鹤草 30 g；中性粒细胞减少者，加黄芪 15 g；舌苔少、剥苔者，加熟地黄 10 g、酒萸肉 10 g、山药 15 g；有痰者，加紫菀 10 g、款冬花 10 g、桔梗 10 g；咳嗽、气促者，加蜜麻黄 6 g、苦杏仁 9 g、细辛 2 g、甘草泡地龙 6 g、麸炒枳壳 10 g。

中药饮片均由广州中医药大学第一附属医院中药房提供，每日 1 剂，水煎至相应年龄段剂量，分 2 次温服。各年龄段每次服用剂量如下：1~3 岁 100 ml；4~6 岁 150 ml；≥7 岁 200 ml；≥14 岁 250 ml。患儿每隔 2~4 周定期就诊，至少连续服用中药 12 周，12 周后对患儿进行评估，决定是否继续服用中药或逐渐减停观察。

2.2 资料收集与研究方法

2.2.1 一般资料 收集患儿的一般资料，包括移植年龄、性别、供体来源、原发病、预处理是否应用抗胸腺细胞球蛋白（ATG）、是否发生急慢性移植物抗宿主病及移植物抗宿主病发生的严重程度、是否发生巨细胞病毒（CMV）血症、是否发生 EB 病毒（EBV）血症、并发症个数、是否 180 天内停用免疫抑制剂。

2.2.2 免疫指标 包括淋巴细胞亚群 [CD3⁺T 细胞、CD3⁺CD4⁺T 细胞、CD3⁺CD8⁺T 细胞、CD3⁺CD19⁺B 细胞、CD3⁺（CD16+CD56）⁺NK 细胞、CD3⁺CD56⁺细胞的绝对值及以上细胞占淋巴细胞的比值、

CD4⁺/CD8⁺ 比值、CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁻ T 细胞 (Treg 细胞) 占 CD3⁺CD4⁺ T 细胞的比值 [Treg/CD4⁺]、免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM、IgE) 及补体 C3、C4 水平。对于观察组, 记录中药干预前及干预满 12 周时的免疫指标水平; 对于对照组, 记录经倾向性评分匹配后与观察组中药干预前后相对应的移植后时点的免疫指标水平。

考虑治疗后免疫指标可能受到混杂因素的影响, 采用多重线性回归分析, 将治疗前对应指标及移植时年龄、性别、原发病、移植后病程、并发症个数、急性移植物抗宿主病和慢性移植物抗宿主病严重程度、是否在 180 天内停用免疫抑制剂作为协变量纳入模型进行分析。采用输入法将相关混杂因素纳入模型, 并对每个回归模型进行残差分析, 以确定满足多重线性回归的所有要求。

2.2.3 总生存期 记录患儿 HSCT 后随访时间, 及至研究随访结束或死亡的时间^[6], 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 比较总生存期。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布者以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 非正态分布资料以中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。两组间治疗前后比较时, 为直观展示免疫指标数值的差异, 若某组别某指标的

数值为非正态分布, 则两组均使用 [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 进行表示。组内治疗前后比较时, 若前后差值符合正态分布, 采用配对 *t* 检验; 若差值为非正态分布, 采用 Wilcoxon 符号秩和检验。

计数资料以例数和百分比 [$n(\%)$] 表示, 无序分类计数资料的两组间比较采用 χ^2 检验, 根据样本量及理论频数大小选用 Pearson χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 有序分类计数资料的两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。

本研究所有基线资料无缺失值, 对于缺失比例小于 20% 的免疫指标, 基于完全条件定义法 (FCS) 的多重插补策略, 设置最大迭代次数为 50 次, 使用预测均值匹配法 (PMM), 插补 5 次, 使用 5 个插补值的均值作为最终插补值^[12]。使用 Kaplan-Meier 法比较患儿的生存时间。统计检验采用双侧检验, 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患儿一般资料比较

观察组最终纳入 31 例, 对照组纳入 56 例。倾向性评分匹配前, 两组患儿在原发病 ($P=0.001$)、预处理是否应用 ATG ($P=0.019$)、急性移植物抗宿主病严重程度 ($P=0.039$)、慢性移植物抗宿主病严重程度 ($P=0.030$) 方面比较差异有统计学意义。表 1 示, 倾向性评分匹配后得到 28 对患儿, 两

表 1 两组造血干细胞移植后患儿倾向性评分匹配后基线特征比较

Table 1 Baseline characteristics of children after hematopoietic stem cell transplantation between the two groups after propensity score matching

项目	观察组 (28 例)	对照组 (28 例)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
移植年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	7.36±4.01	7.36±3.63	0.003	0.998
性别/例 (%)			0.000	1.000
男	16 (57.14)	16 (57.14)		
女	12 (42.86)	12 (42.86)		
供体来源/例 (%)			0.000	1.000
异体	28 (100)	28 (100)		
自体	0	0		
异体供者来源/例 (%)			0.678	1.000
同胞全相合	2 (7.14)	3 (10.71)		
亲缘半相合	2 (7.14)	1 (3.57)		
无关供者	24 (85.72)	24 (85.72)		
异体移植来源/例 (%)			3.900	0.399
脐血	12 (42.86)	12 (42.86)		
外周血	14 (50.00)	11 (39.29)		
骨髓	1 (3.57)	0		
脐血+骨髓	0	1 (3.57)		
外周血+骨髓	1 (3.57)	4 (14.28)		

注: ATG, 抗胸腺细胞球蛋白; aGVHD, 急性移植物抗宿主病; cGVHD, 慢性移植物抗宿主病; CMV, 巨细胞病毒; EBV, EB 病毒。

续表 1 两组造血干细胞移植后患儿倾向性评分匹配后基线特征比较

Table 1 (continued) Baseline characteristics of children after hematopoietic stem cell transplantation between the two groups after propensity score matching

项目	观察组 (28 例)	对照组 (28 例)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
原发病/例 (%)			2. 688	0. 326
急性白血病	21 (75. 00)	16 (57. 14)		
再生障碍性贫血	5 (17. 86)	6 (21. 43)		
地中海贫血	2 (7. 14)	6 (21. 43)		
其他	0	0		
应用 ATG/例 (%)	13 (46. 43)	16 (57. 14)	0. 644	0. 422
aGVHD/例 (%)	21 (75. 00)	19 (67. 86)	0. 350	0. 554
aGVHD 严重程度/例 (%)			-0. 831	0. 406
Ⅰ 度	7 (25. 00)	4 (14. 29)		
Ⅱ 度	2 (7. 14)	7 (25. 00)		
Ⅲ 度	6 (21. 43)	6 (21. 43)		
Ⅳ 度	6 (21. 43)	2 (7. 14)		
cGVHD/例 (%)	22 (78. 57)	21 (75. 00)	0. 100	0. 752
cGVHD 严重程度/例 (%)			-1. 060	0. 289
轻度	5 (17. 86)	7 (25. 00)		
中度	10 (35. 71)	11 (39. 29)		
重度	7 (25. 00)	3 (10. 71)		
CMV 血症/例 (%)	8 (28. 57)	9 (32. 14)	0. 084	0. 771
EBV 血症/例 (%)	10 (35. 71)	5 (17. 86)	2. 276	0. 131
并发症数/个, [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	3. 50 (2. 00, 4. 00)	3. 00 (2. 00, 4. 00)	-0. 360	0. 719
180 天内停用免疫抑制/例 (%)	7 (25. 00)	5 (17. 86)	0. 424	0. 515

注: ATG, 抗胸腺细胞球蛋白; aGVHD, 急性移植物抗宿主病; cGVHD, 慢性移植物抗宿主病; CMV, 巨细胞病毒; EBV, EB 病毒。

组患儿基线特征比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

3.2 两组患儿治疗前后免疫指标比较

表 2 示, 治疗前观察组 Treg/CD4⁺ T 细胞比值较对照组高 ($P<0.05$), 其余免疫指标两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组治疗后 CD3⁺CD4⁺ T 细胞绝对值及其比值、IgE 水平均较治疗前升高 ($P<0.01$)。对照组治疗后 CD3⁺CD4⁺ T 细胞绝对值及其比值、CD4⁺/CD8⁺ 比值、Treg/CD4⁺ T 细胞比值、IgE 较治疗前升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); CD3⁺CD8⁺ T 细胞绝对值及其比值、CD3⁺CD56⁺ 细胞比值均较治疗前明显下降 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。未调整协变量时, 治疗后对照组 IgA、C4 较观察组高 ($P<0.05$), 其余免疫指标

差异无统计学意义 ($P>0.05$)。表 3 示, 调整协变量后, 治疗后 CD3⁺ T 细胞比值受到组别、治疗前 CD3⁺ T 细胞比值的影响, 即观察组治疗后 CD3⁺ T 细胞比值较对照组高 ($P<0.05$), 其他免疫指标两组治疗后比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.3 两组患儿生存分析结果比较

两组患儿随访率均 100%, 平均随访时间(29. 55±12. 71) 个月。观察组平均随访时间 (33. 04±13. 01) 个月, 对照组平均随访时间 (26. 07±11. 60) 个月。观察组死亡 1 例, 生存率 96. 43%, 对照组死亡 3 例, 生存率 89. 29%, 死亡原因均为多器官衰竭。两组患儿治疗后 Kaplan-Meier 生存曲线见图 1, 两组生存曲线比较差异无统计学意义 [$HR=0.192$ (0. 025~1. 489), $P=0.114$]。

表2 倾向性评分匹配后两组造血干细胞移植后患儿治疗前后各免疫指标比较

Table 2 Comparison of immune indicators before and after treatment in children after hematopoietic stem cell transplantation between the two groups after propensity score matching

免疫指标	观察组 (28例)		对照组 (28例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ T细胞/ cells·μl ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	1316.00 (812.00, 1811.87)	1649.00 (1325.75, 2214.25)	1561.50 (1238.25, 2110.62)	1615.18 (1070.25, 1731.80)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T细胞/ cells·μl ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	407.89 (270.69, 579.11)	587.75 (407.31, 876.66) ^{a)}	505.35 (307.31, 714.52)	623.44 (436.74, 677.96) ^{b)}
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T细胞/ cells·μl ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	905.31 (396.04, 1149.98)	953.99 (477.42, 1332.32)	893.83 (668.94, 1082.53)	827.78 (432.97, 938.20) ^{b)}
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	0.55 (0.30, 1.07)	0.74 (0.33, 1.54)	0.51 (0.29, 1.06)	0.71 (0.54, 1.20) ^{a)}
CD3 ⁺ CD19 ⁺ B细胞/ cells·μl ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	292.63 (141.03, 531.90)	421.00 (198.75, 635.75)	411.00 (228.71, 755.31)	488.20 (397.50, 907.75)
CD3 ⁻ (CD16+CD56) ⁺ NK细胞/ cells·μl ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	341.29 (178.00, 395.88)	260.79 (159.77, 425.25)	335.89 (193.40, 413.54)	310.90 (184.76, 379.46)
CD3 ⁺ CD56 ⁺ 细胞/cells·μl ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	13.08 (5.90, 34.29)	15.00 (4.33, 29.73)	16.97 (8.41, 24.53)	12.79 (4.18, 18.71)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T细胞比值/ %, $M(P_{25}, P_{75})$	21.40 (15.53, 26.73)	26.51 (16.61, 33.69) ^{a)}	19.81 (15.89, 22.26)	24.87 (20.71, 26.54) ^{b)}
CD3 ⁻ (CD16+CD56) ⁺ NK细胞 比值/%, $M(P_{25}, P_{75})$	13.27 (10.46, 19.56)	10.68 (6.86, 18.27)	13.12 (8.55, 20.12)	12.28 (8.39, 17.02)
CD3 ⁺ CD56 ⁺ 细胞比值/ %, $M(P_{25}, P_{75})$	0.65 (0.30, 1.65)	0.57 (0.17, 1.19)	0.78 (0.30, 1.17)	0.49 (0.29, 0.71) ^{b)}
IgA/g·L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	0.52 (0.29, 0.60)	0.53 (0.31, 0.92) ^{c)}	0.61 (0.34, 0.92)	0.78 (0.54, 0.97)
IgG/g·L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	10.13 (6.92, 13.25)	9.47 (7.98, 12.10)	10.20 (7.86, 11.72)	9.71 (8.49, 10.82)
IgM/g·L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	0.65 (0.41, 1.10)	0.68 (0.46, 0.91)	0.69 (0.54, 1.22)	0.94 (0.61, 1.32)
C4/mg·L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	258.50 (217.50, 288.50)	234.00 (199.50, 288.00) ^{c)}	284.42 (229.25, 309.50)	283.79 (276.62, 336.50)
IgE/IU·ml ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	55.00 (5.04, 262.30)	88.50 (14.00, 601.10) ^{a)}	257.54 (34.75, 362.50)	452.53 (110.00, 515.26) ^{b)}
CD3 ⁺ T细胞比值/%, $\bar{x} \pm s$	66.53±14.08	68.94±12.20 ^{d)}	64.99±14.27	62.97±12.34
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T细胞比值/%, $\bar{x} \pm s$	40.59±19.53	38.03±18.48	38.96±16.47	32.95±12.52 ^{a)}
CD3 ⁻ CD19 ⁺ B细胞比值/ %, $M(P_{25}, P_{75}) / \bar{x} \pm s$	18.16 (6.59, 25.94)	17.15±9.47	17.94 (9.88, 23.06)	21.08±12.13
Treg/CD4 ⁺ T细胞比值/ %, $\bar{x} \pm s / M(P_{25}, P_{75})$	6.79±3.31 ^{c)}	6.83 (5.70, 8.86)	4.88±2.40	5.86 (3.52, 7.52) ^{a)}
补体 C3/mg·L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75}) /$ $\bar{x} \pm s$	1129.34±238.67	1075.00 (957.25, 1235.00)	1137.76±253.18	1143.54 (1129.08, 1260.00)

注: CD3, 白细胞分化抗原3; CD4, 白细胞分化抗原4; CD8, 白细胞分化抗原8; CD19, 白细胞分化抗原19; CD16, 白细胞分化抗原16; CD56, 白细胞分化抗原56; NK, 自然杀伤; Treg, 调节性T; IgA, 免疫球蛋白A; IgG, 免疫球蛋白G; IgM, 免疫球蛋白M; C3, 补体3; C4, 补体4; IgE, 免疫球蛋白E。

a) 与本组治疗前比较, $P < 0.01$; b) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; c) 未调整协变量时, 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$; d) 调整协变量进行多重线性回归后, 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$; e) 与对照组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

表3 造血干细胞移植后患儿治疗后CD3⁺T细胞比值的多重线性回归分析结果（调整协变量后）

变量	未标准化系数		标准化系数	t值	P值	95% 置信区间	
	B	SE	β			下限	上限
常量	34.266	8.017	—	4.274	<0.001	18.051	50.481
组别	5.965	2.447	0.240	2.438	0.019	1.016	10.915
移植时年龄	-0.258	0.371	-0.078	-0.697	0.490	-1.008	0.492
性别	-1.990	2.685	-0.079	-0.741	0.463	-7.422	3.441
原发病							
再生障碍性贫血	7.425	3.445	0.238	2.155	0.037	0.457	14.392
地中海贫血	3.724	4.005	0.105	0.930	0.358	-4.378	11.826
移植后病程	-0.010	0.006	-0.179	-1.761	0.086	-0.021	0.001
并发症个数	0.171	0.704	0.024	0.243	0.810	-1.252	1.594
aGVHD严重程度							
I度	-3.579	3.644	-0.115	-0.982	0.332	-10.950	3.791
II度	-4.779	3.631	-0.141	-1.316	0.196	-12.122	2.565
III度	3.460	3.564	0.114	0.971	0.338	-3.748	10.669
IV度	1.856	4.431	0.052	0.419	0.678	-7.108	10.819
cGVHD严重程度							
轻度	-1.106	3.360	-0.037	-0.329	0.744	-7.903	5.691
中度	-2.208	3.121	-0.086	-0.707	0.484	-8.522	4.106
重度	0.552	4.512	0.017	0.122	0.903	-8.574	9.679
是否在180天内停用免疫抑制剂	0.122	3.572	0.004	0.034	0.973	-7.104	7.347
治疗前CD3 ⁺ T细胞比值	0.517	0.096	0.581	5.372	<0.001	0.322	0.712

注：aGVHD，急性移植物抗宿主病；cGVHD，慢性移植物抗宿主病。

变量与赋值说明：变量X₁：组别（观察组=1，对照组=0）；变量X₂：移植时年龄（数值）；变量X₃：性别（男=1，女=0）；变量X₄：原发病（急性白血病=1，再生障碍性贫血=2，地中海贫血=3）；X₅：移植后病程（数值）；变量X₆：并发症个数（数值）；变量X₇：aGVHD严重程度（无=0，I度=1，II度=2，III度=3，IV度=4）；变量X₈：cGVHD严重程度（无=0，轻度=1，中度=2，重度=3）；变量X₉：是否在180天内停用免疫抑制剂（是=1，否=0）；变量X₁₀：治疗前CD3⁺T细胞比值（数值）；变量Y：治疗后指标（数值）。

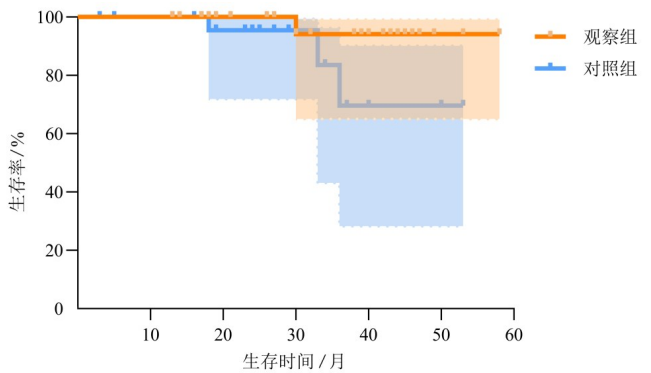


图1 两组造血干细胞移植后患儿治疗后Kaplan-Meier生存曲线
Figure 1 Kaplan-Meier survival curves after treatment in children after hematopoietic stem cell transplantation between the two groups

4 讨论

HSCT后免疫重建是临床的关键问题，定期监测移植后患者免疫指标有助于临床医生评估患者免疫状态、预判生存预后、指导临床用药。目前中医

药在移植领域的应用和研究日益发展，本研究通过倾向性评分匹配后得到的观察组患儿的中位移植后病程为288.2（182.3，516.0）天，属于移植中后期阶段，故研究结果着力于为评估中医药干预对于移植中后期患儿免疫功能的影响提供参考。本研究纳入患儿的中医证型以气阴两虚证和脾虚湿困证为主，亦兼夹肺虚证、肾虚证、阴虚内热证、湿热证、血瘀证等，体现HSCT后患儿病性以虚证为主，多虚实夹杂，病位以脾、肺、肾为主，中医治疗以健运脾气为主，配合益气养阴、调补肝肾、化痰祛瘀。气阴两虚证常以人参五味子汤合玉屏风散为基础方；脾虚湿困证以七味白术散合二陈汤为基础方。此外，临证常灵活加减，以预防或减轻免疫抑制剂等基础治疗的不良反应，亦可防止机体对中药处方产生耐受。

固有免疫方面，CD3⁺（CD16+CD56）⁺ NK细胞

作为连接固有免疫和适应性免疫系统的重要桥梁,具有抗病毒、抗肿瘤、介导移植抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应的功能,有助于降低移植后感染风险、预防疾病复发^[13]。NK细胞通常在移植后21天到1个月左右即可达到甚至超过移植前水平^[14-15],并以表达不成熟标志物的CD56^{bright}亚群为主,该亚群在移植后第180天或更长的时间内占优势;移植后6个月,NK细胞的成熟CD56^{dim}亚群逐渐恢复,可发挥较强的细胞毒作用,故NK细胞在移植后1年内逐渐下降至正常水平并保持稳定^[16]。本研究发现,两组患儿治疗后NK细胞在正常范围内呈现下降趋势,差异无统计学意义,符合移植后NK细胞的重建规律。

CD3⁺CD56⁺细胞作为细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞群中主要的细胞亚群,同时表达CD3、CD56,故兼有T细胞和NK细胞的双重特征,在抗肿瘤、诱导免疫耐受、抗感染方面具有重要作用^[17]。本研究显示,对照组治疗后CD3⁺CD56⁺细胞绝对值及其比值较治疗前呈下降趋势,且CD3⁺CD56⁺细胞比值下降有统计学意义($P<0.05$),而观察组治疗后CD3⁺CD56⁺细胞绝对值中位数较治疗前呈上升趋势,但差异无统计学意义。既往研究^[18-19]表明,部分中药能增强CIK细胞的抗肿瘤活性,抑制瘤体生长。虽然本研究观察组CD3⁺CD56⁺细胞绝对值较治疗前差异无统计学意义,但其上升趋势提示中医药干预可能具有提高HSCT后体内CD3⁺CD56⁺细胞绝对值的潜力。

细胞免疫方面,移植后CD3⁺T细胞在预防感染、发挥GVL效应、预防复发等方面至关重要。CD3⁺T细胞及其亚群CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞的绝对值已被广泛用于评价移植后机体的免疫状态,并预测患者的临床结局和指导临床治疗^[10、17]。本研究显示,治疗后两组CD4⁺T细胞绝对值及其比值均较治疗前上升;两组CD4⁺/CD8⁺比值亦较前上升,且对照组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$),提示两组患儿在治疗12周后免疫功能均较前有改善。另外,治疗后两组Treg/CD4⁺T细胞比值较治疗前均有升高趋势,其中对照组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$),观察组差异无统计学意义可能与治疗前水平较高有关。值得注意的是,治疗后观察组CD3⁺T细胞比值高于对照组($P<0.05$),与本组治疗前比较有上升趋势,但差异无统计学意义,治疗后CD3⁺CD8⁺T细胞绝对值和比值分别呈上升和下降趋势,CD4⁺/CD8⁺比值亦呈上

升趋势,但差异无统计学意义;而对照组CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞绝对值及其比值均较本组治疗前明显下降($P<0.05$)。临床上应用免疫抑制剂有效防治移植抗宿主病的同时,部分免疫抑制剂也可抑制CD8⁺T细胞的增殖和分化,但CD8⁺T细胞对于抑制肿瘤发展至关重要,体内CD8⁺T细胞减少会增加疾病复发的风险^[20],如何在不增加移植抗宿主病的情况下保持GVL效应尤为关键。上述研究结果提示,中医药干预不仅有助于CD3⁺CD4⁺T细胞在移植中后期的重建,还可能有利于CD3⁺CD8⁺T细胞的进一步恢复,且无显著提升移植抗宿主病的风险,同时能够改善CD4⁺/CD8⁺比值,稳步提高整体免疫功能。这在一定程度上反映了中医药在HSCT后治疗中“扶正祛邪”的思想,且可能是中医药辅助HSCT后预防恶性血液肿瘤复发的潜在免疫机制。

体液免疫方面,与其他免疫细胞相比,CD3⁺CD19⁺B细胞的重建相对较晚,其绝对值可能需要6~12个月才能缓慢恢复。CD3⁺CD19⁺B细胞在移植后通过产生抗体参与长期免疫,故免疫球蛋白水平的低下也反映了CD3⁺CD19⁺B细胞的重建延缓^[15]。研究表明,发生慢性移植抗宿主病者移植后2年时的记忆B细胞绝对值和IgM较低,而CD3⁺CD19⁺B细胞的重建与恶性血液病复发之间的关系尚有争议^[21-22]。本研究显示,治疗前观察组CD3⁺CD19⁺B细胞绝对值、平均值及中位数均小于对照组,差异无统计学意义,两组治疗后均有上升趋势,体现了B细胞仍在重建过程中。需要注意的是,临床上一般根据患儿的体液免疫情况静脉输注丙种球蛋白,因此难以评估患儿真实的IgG水平。本研究结果显示,两组治疗后IgE均较前明显上升。高水平IgE与急性移植抗宿主病的关系则存在争议^[23],我们通过多重线性回归尚未发现IgE与移植抗宿主病相关。另外,在一项供者患有中重度变态反应性疾病的骨髓移植队列研究中,供者的过敏原特异性IgE在受者体内持续存在,且受者出现新发的过敏性疾病(过敏性鼻炎、哮喘),表明过敏倾向从供者转移至受者^[24]。IgE升高是否与移植后伴随出现的过敏性疾病或其他相关免疫性疾病相关,或是否存在移植后体内IgE与携带IgE的骨髓细胞结合后增加了过敏原特异性IgE产生的情况,以上问题仍有待今后进一步研究。

综上,本研究初步探讨了中医药干预对HSCT中后期患儿免疫重建的影响,发现中医药干预能明

显提高患儿 CD3⁺CD4⁺ T 细胞的绝对值和比值, CD3⁺CD8⁺ T 细胞绝对值、CD4⁺/CD8⁺ 比值、CD3⁺CD56⁺ 细胞绝对值亦有上升趋势, 且相比于基础治疗, CD3⁺ T 细胞比值明显上升, 提示中医辨证干预能整体改善 HSCT 后患儿的免疫功能, 尤其是细胞免疫, 展现了中医药在 HSCT 后抗肿瘤、防治感染等方面的潜在作用及潜在免疫机制。本研究属于探索性研究, 对于免疫细胞的分析仅局限在其绝对值和比值, 随着免疫谱分析技术的发展, 未来需要进一步关注中医药对免疫细胞精细亚群的影响, 以更加精确和全面地分析中医药在移植后免疫重建的具体作用机制。另外, 本研究样本量偏小, 所得结果可能存在偏倚, 故今后仍需扩大样本量, 探究中医药在不同原发病、不同移植方式等不同基础移植特征方面对于免疫重建的影响是否存在异质性, 以得到更加稳健的结论。

参考文献

- [1] SUGIYANTO M, GOSAL S, KOSIM A, et al. Impact of the source of hematopoietic stem cells on immune reconstitution after transplantation: a systematic review [J]. *Eur J Haematol*, 2023, 111(1): 4–14.
- [2] DIEP PP, RUEEGG CS, BURMAN MM, et al. Graft-versus-host-disease and health-related quality of life in young long-term survivors of cancer and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2023, 12(1): 66–75.
- [3] FLEISCHER T, CHANG TT, YEN HR. Post-hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic disorders: Chinese herbal medicine for an unmet need [J]. *J Integr Med*, 2016, 14(5): 322–335.
- [4] 吴敏媛, 王天有, 刘玉峰. 儿童血液系统疾病诊疗规范 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 27–465.
- [5] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植急性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识(2024年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(6): 525–533.
- [6] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 慢性移植物抗宿主病诊断与治疗中国专家共识(2024年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(8): 713–726.
- [7] 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.
- [8] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 中医临床诊疗术语 第2部分: 证候[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [9] BUVELOT H, BALEYDIER F, PITTET L, et al. Factors affecting immune reconstitution post-allogeneic hsct in children: the case for an individualized approach to vaccination [J]. *Eur J Haematol*, 2025. doi: 10.1111/ejh.70085.
- [10] DAI W, DONG F, CHENG T, et al. T Cell immune reconstitution after allo-HSCT: key factors and implications [J]. *Blood Sci*, 2025, 7(4): e00261.
- [11] 黄丽红, 王永吉, 王素珍, 等. 倾向性评分方法及其规范化应用的统计学共识 CSCO 生物统计学专家委员会 RWS 方法学组 [J]. *中国卫生统计*, 2020, 37(6): 952–958.
- [12] 严洁. 缺失数据的多重插补应用案例与软件操作 [M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2017: 97–117.
- [13] GAO F, YE Y, GAO Y, et al. Influence of KIR and NK cell reconstitution in the outcomes of hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2022. doi: 10.3389/fimmu.2020.02022.
- [14] QIN F, SHI L, LI Q, et al. Immune recovery after in vivo T-cell depletion myeloablative conditioning hematopoietic stem cell transplantation in severe beta-thalassemia children [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103(4): 342–350.
- [15] WANG J, YUAN M, ZHU G, et al. Immune reconstitution in pediatric aplastic anemia after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(5): 821–828.
- [16] 杨楠, 谷振阳, 高春记. 造血干细胞移植后自然杀伤细胞的重建及其临床意义 [J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(11): 1186–1189.
- [17] RAMBALDI B, RIZZUTO G, RAMBALDI A, et al. Genetically modified and unmodified cellular approaches to enhance graft versus leukemia effect, without increasing graft versus host disease: the use of allogeneic cytokine-induced killer cells [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1459175. doi: 10.3389/fimmu.2024.1459175.
- [18] MA C, WEI Y, LIU Q, et al. Polysaccharides from *Hedyotis diffusa* enhance the antitumor activities of cytokine-induced killer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109167. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109167.
- [19] 孙浩, 李宏峰, 宋林, 等. 山药提取物联合树突细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞对荷 MDA-MB-231 乳腺癌干细胞瘤裸鼠的治疗作用研究 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(12): 2312–2316.
- [20] JIANG H, FAN W. Research progress on CD8⁺ T cell immune regulation in allogeneic transplantation [J]. *Transpl Immunol*, 2023, 81: 101945. doi: 10.1016/j.trim.2023.101945.
- [21] ANDO T, TACHIBANA T, TANAKA M, et al. Impact

- of graft sources on immune reconstitution and survival outcomes following allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(2): 408–419.
- [22] TROULLIOUD LUCAS AG, LINDEMANS CA, BHOPALAN SV, et al. Early immune reconstitution as predictor for outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplant: a tri-institutional analysis [J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(9): 977–985.
- [23] HEYD J, DONNENBERG AD, BURNS WH, et al. Immunoglobulin E levels following allogeneic, autologous, and syngeneic bone marrow transplantation: an indirect association between hyperproduction and acute graft-versus-host disease in allogeneic BMT [J]. *Blood*, 1988, 72(2): 442–446.
- [24] HALLSTRAND TS, SPRENGER JD, AGOSTI JM, et al. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors [J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3086–3090.

Effect of Traditional Chinese Medicine Therapy on Immune Reconstitution in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Real-World Study

HUANG Baoyi^{1,2}, YI Lichen³, LI Yanwei^{1,2}, HUANG Ke⁴, XU Hua^{1,2}

1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. Guangdong Clinical Research Academy of Chinese Medicine; 3. Guangzhou University of Chinese Medicine; 4. Children's Medical Center, SunYat-sen Memorial Hospital, SunYat-sen University

ABSTRACT Objective To explore the effect of traditional Chinese medicine (TCM) therapy on the immune reconstitution of children after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) based on real-world study. **Methods**

This retrospective cohort study included children who had undergone HSCT. The observation group consisted of children who had received 12 consecutive weeks of TCM treatment after HSCT, while the control group included children who didn't receive TCM treatment after HSCT. Propensity score matching was used to control for confounding factors. Multiple linear regression was used to explore the differences in immune indicators between groups at corresponding time points before and after the observation group received TCM treatment. These immune indicators included lymphocyte subsets such as CD3⁺ T cells, CD3⁺CD4⁺ T cells, CD3⁺CD8⁺ T cells, CD3⁺CD19⁺ B cells, CD3⁺(CD16+CD56)⁺ NK cells, and CD3⁺CD56⁺ cells, along with their absolute values and ratios to total lymphocytes. Additionally, the CD4⁺/CD8⁺ ratio and the ratio of CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁺ T cells (Treg cells) to CD3⁺CD4⁺ T cells (Treg/CD4⁺) were assessed. Immunoglobulins (IgA, IgG, IgM, IgE) and complement C3, C4 were also analyzed for differences. The changes in immune indicators before and after treatment within group were compared. The follow-up time was recorded, and the overall survival (OS) of children after HSCT was also evaluated. **Results** The retrospective cohort study included 31 children in the observation group and 56 in the control group. After propensity score matching to control for confounding factors, 28 children were included in each group. Before treatment, the Treg/CD4⁺ T cell ratio in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), while other immune indicators showed no significant differences ($P > 0.05$). After treatment, multiple linear regression comparison showed that the CD3⁺T cell ratio in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Within-group comparisons showed that in the observation group, the absolute values of CD3⁺CD4⁺ T cells and their ratios, as well as IgE, increased significantly after treatment ($P < 0.01$). In the control group, the absolute values of CD3⁺CD4⁺ T cells and their ratios, the CD4⁺/CD8⁺ ratio, the Treg/CD4⁺ T cell ratio and IgE increased significantly after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The absolute values of CD3⁺CD8⁺ T cells and their ratios, as well as the CD3⁺CD56⁺ cell ratio, decreased significantly after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The average follow-up period of both groups was 29.55 ± 12.71 months, with a survival rate of 96.43% in the observation group and 89.29% in the control group. There was no statistically significant difference in OS between groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TCM therapy can significantly improve the immune function of children after HSCT, particularly by increasing the absolute value and ratio of CD3⁺CD4⁺ T cells.

Keywords hematopoietic stem cell transplantation; traditional Chinese medicine therapy; immune reconstitution; children; real-word study; retrospective study

(收稿日期: 2025-10-23; 修回日期: 2025-12-30)

[编辑: 叶晨]