

## 造血干细胞移植后移植物抗宿主病中医辨证初探

李海燕\* 冯四洲\* 韩明哲\*

**摘要** 目的:探索造血干细胞移植后移植物抗宿主病(GVHD)的中医辨证特点,以期为进一步研究本病治疗提供临床辨证依据。方法:对 62 例 GVHD 患者按急性慢性分组共计 85 例次进行中医辨证观察。结果:急性移植物抗宿主病(aGVHD)50 例次,湿热型占 68%,半数有肝损害黄疸,血热阴虚型占 32%,病情偏重者较多;慢性移植物抗宿主病(cGVHD)35 例次,湿热型占 25.7%,且多兼阴虚、血瘀,阴虚型占 74.3%。结论:GVHD 常见基本中医证型为湿热和阴虚型。aGVHD 以湿热型多见,重症患者在血热阴虚型中易见;cGVHD 则以阴虚型为主;随着病情加重和病程延长阴虚证型呈增多趋势。

**主题词** 移植物抗宿主病/中医药疗法 辨证分型 造血干细胞移植

# Preliminary Study on TCM Syndrome Differentiation of Graft Versus Host Disease after Transplantation of the Hemopoietic Stem Cell

Li Haiyan, Feng Sizhou, Han Mingzhe

(Institute of Hematology, Chinese Union Medical University, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020)

**Objective:** To explore characteristics of TCM syndrome differentiation of graft versus host disease(GVHD) after transplantation of the hemopoietic stem cell, so as to provide basis of clinical syndrome differentiation for further studying on treatment of this disease. **Methods:** 62 cases of GVHD were grouped according to acute or chronic GVHD, and a total of 85 cases-times were investigated for TCM syndrome differentiation. **Results:** in 50 cases-times of acute GVHD, damp-heat type accounted for 68% and 50% have jaundice due to hepatic injury; blood-heat and Yin-deficiency accounted for 32%, with more patients of more severe condition. In 35 cases-times of chronic GVHD, damp-heat type accounted for 25.7% with more patients companied with Yin-deficiency, blood stasis and Yin-deficiency rate accounted for 74.3%. **Conclusion:** Commonly-seen basic TCM syndrome types of GVHD are damp-heat and Yin-deficiency types. Damp-heat type was more common in acute GVHD and blood-heat and Yin-deficiency type was more frequently found in severe patients; chronic GVHD manifest mainly as Yin-deficiency type and with exacerbation of condition and prolongation of disease course, Yin-deficiency type tends to increase.

**Key Words** Graft versus host disease/TCM therapy; TCM syndrome classification; Transplantation of the hemopoietic stem cell

造血干细胞移植现已较广泛用于临床诸多难治之症,进展显著,疗效提高。但迄今此项治疗的主要并发症也是移植相关的主要死亡原因之一就是移植物抗宿主病(GVHD)。该病严重影响植活患者的生存质量,目前尚无完善的解决方法,成为异基因移植的一大难题。我们从中医角度观察了 62 例 GVHD 患者,试图探索本病的中医辨证特点和规律,以期用中医药疗法提高治疗效果。

## 1 材料与方法

1.1 一般资料:本组 62 例来自我院近 8 年间接受造血干细胞移植成活的患者,其中男 43 例,女 19 例,年龄 8~49 岁,中位年龄 34 岁。基础疾病:急性非淋巴细胞白血病 10 例,急性淋巴细胞白血病 16 例,急性杂合细胞白血病 3 例,慢性粒细胞白血病 30 例,慢性粒细胞白血病 1 例,骨髓增生异常综合征 2 例。HLA 配型:完全相合 54 例,不完全相合 5 例,半相合 3 例。造

血干细胞来源:骨髓 18 例,外周血 43 例,脐血 1 例。预处理方案:全身照射、环磷酰胺(Cy)或加阿糖胞苷;马利兰、Cy。GVHD 预防:环孢菌素 A(CsA)或 FK506、甲氨嘌呤(短期)。GVHD 治疗:急性 GVHD(aGVHD):甲基强的松龙、CsA、抗 CD25 单抗、骁悉。慢性 GVHD(cGVHD):皮质激素、CsA。

1.2 病例分组:aGVHD 27 例,移植后 100 天内发生。cGVHD 12 例,移植 100 天后发生(由 aGVHD 迁延而来,aGVHD 治愈后发生、无 aGVHD 病史);aGVHD 和 cGVHD 均有者 23 例;按例次分别归入 aGVHD 和 cGVHD 两组中。

1.3 临床表现及中医辨证分型:aGVHD 以皮疹、腹泻、肝脏损害为主,根据受累器官及程度分为 I~IV 度<sup>[1]</sup>;cGVHD 类似干燥综合征、系统性红斑狼疮、胆汁性肝硬化、扁平苔癣和嗜酸性肌膜炎,以皮肤、肝脏、口腔和眼部病变最为多见。

中医辨证依据主症特点、伴随症状、舌象及脉象进行分型。(1)aGVHD 分为湿热和血热阴虚两型。湿热型:症见手足红肿、麻、痛,皮肤丘疹暗红,阴囊皮疹红

\* 中国医学科学院、中国协和医科大学血液学研究所,天津市南京路 288 号(300020)

收稿日期:2004-09-02;修回日期:2004-11-15

肿,甚者表皮破溃,或伴面目浮肿,巩膜黄染,恶心,饮食无味,腹泻黄褐色稀水便,或尿赤,舌质淡红/暗淡/齿痕,舌苔黄白厚腻/白腻,脉滑数/濡。血热阴虚型:症见手足赤胀,指端刺痛怕热,皮肤红疹,目赤涩,口腔溃疡,口角干裂溃烂,腹泻,黄疸,常伴血尿、尿频急痛,或有便血(消化道出血),舌质红,舌苔薄少/黄褐/裂纹,脉细弦数。(2)cGVHD归为湿热和阴虚两型。湿热型(常兼阴虚、血瘀):症见黄疸,纳差,上腹胀闷,口干不喜饮,肤色晦暗,皮疹瘙痒,口腔溃疡或小水泡,可见四肢酸重,皮肤紧硬,活动受限,舌苔黄白腻或兼灰褐色,舌质可见裂纹紫暗,脉弦滑。阴虚型:症见皮肤干燥脱屑、皮疹斑纹,或皮肤硬化、白化斑,面色灰黑,口唇脱皮,顽固口腔溃疡糜烂赤痛,口干少唾,进食艰涩,眼干无泪,畏光,结膜充血涩痛,视物不清,眠差,舌溃疡,舌质光红裂纹,舌苔薄少/剥脱/干黏乏津,脉细弦数。

## 2 结果

aGVHD:50例次,湿热型34例次。其中Ⅰ度18例次,Ⅱ度12例次,Ⅲ度3例次,Ⅳ度1例次。出现黄疸17例,腹泻13例,血尿(并发出血性膀胱炎)4例。2例Ⅲ度患者因严重腹泻、黄疸、腹膜炎死亡,1例Ⅳ度患者死于感染、多脏器衰竭。其余治疗后缓解。血热阴虚型16例次。其中Ⅰ度6例次,Ⅱ度8例次,Ⅲ度1例次,Ⅳ度1例次。出现黄疸7例,腹泻8例,血尿5例。1例Ⅳ度患者因严重腹泻、消化道出血死亡,1例Ⅱ度患者死于并发症(高血压脑病、呼吸衰竭),1例Ⅰ度患者死于并发症(间质性肺炎)。其余治疗后缓解。

cGVHD:35例次。湿热型9例次均有肝功能损害,肾功能损害2例。阴虚型26例次,其中肝功能损害14例,肾功能损害5例。

23例aGVHD和cGVHD均有者证型分布:持续湿热型3例,始终阴虚型4例,由湿热转阴虚者14例,从阴虚转湿热者2例(均有严重黄疸)。

## 3 讨论

aGVHD:湿热型明显多于血热阴虚型(超过2/

3),病情偏轻者较多(Ⅰ度超过半数,Ⅱ度超过1/3),半数有肝损害黄疸,超过1/3有肠道损伤腹泻。证候舌象显示患者是以脏腑气机失调为主所致湿热郁滞。血热阴虚型中病情偏重者较多(Ⅱ度及以上占大半),半数有黄疸和腹泻,易并发出血性膀胱炎(5/16),且血尿严重,口腔溃疡严重,危重患者比例大,死亡病例达3/16。中医证候舌象亦显示病损程度较湿热型深重,病在血分、阴精亏耗、脏腑衰竭。

cGVHD:湿热型比例减少(约占1/4),且多兼阴虚、血瘀征象。均有肝损害黄疸,与湿热瘀阻病机相符。部分病例给予清热祛湿、养阴化瘀中药获较好疗效。阴虚型比例明显增多(接近3/4),口腔溃疡严重,乏津症状明显,半数以上有肝损害(14/26),易见肾损害(5/26)。显示阴津亏损,虚火上炎。部分病例试投滋阴凉血清热中药后症状缓解、舌象趋向常态。

初步观察本组病例另一辨证特点即随着病情的加重、病程的延长,阴虚类证型呈增多趋势,与中医理论之谓“阴虚难调”、“久病伤阴”相符。提示我们在下一步研治本病中应重视滋阴护津<sup>[2]</sup>。

本病是近年随着干细胞移植的开展凸显出的新的临床难题,目前虽可用多种免疫抑制类药物(包括大剂量皮质激素)治疗,但对重度aGVHD尚无满意的疗法Ⅲ~Ⅳ度aGVHD死亡率高达(69±5)%和(97±3)%<sup>[1]</sup>,且易并发严重感染,常用药物中多有肾毒性、神经毒性,长期应用激素易继发高血压、糖尿病,cGVHD病情持久顽固,使患者生存质量明显降低,因此本病成为中医的一个新课题,应通过观察、辨证逐步认识分析其病变特点及实质,并进一步探索中医治疗方法,争取为这一难治病症增加一条有效无毒的治疗途径。

## 参考文献

- 1 张之南,杨天楹,郝玉书.血液病学.北京:人民卫生出版社,2003;2029~2037.
- 2 李海燕,冯四洲,钱林生,等.14例恶性血液病造血干细胞移植前后舌象观察.中医杂志,2000,41(7):122.

(上接第578页)

痛不适,腰部酸困,小便色黄,有时胃脘不适,头晕,带下色黄,舌红,苔少微黄,脉细。诊为淋证(慢性尿路感染)。辨证为肾阴亏虚,湿热内蕴,兼脾气不足。治当滋肾养阴,升清降浊,清化湿热。处方:荷叶6g,淡豆豉10g,半夏10g,枳实10g,制没药6g,通草6g,土茯苓30g,篇蓄20g,山药15g,生地黄15g,益智仁15g,白果10g,桑寄生20g,生甘草6g,4剂,水煎服。8月8日二诊时,小便次数减少,日行15~16次,小腹胀痛减轻,

腰部酸困感已不明显,小便黄色变浅,偶有头晕,胃脘不适,食纳一般,月经延期,以往经行腹痛,舌红亦有所减轻,苔少,脉细。上方减白果,山药增至20g,加当归15g,继服。8月11日三诊时,小便日行7~8次,头晕、胃脘不适感消失,仍有小腹胀感。继用上方,去生地黄,加香附10g,黄精15g。8月中旬行经未感到腹痛,月经色量正常。后减香附,因有少量黄带而加椿皮15g。服至8月22日,小便日行6~7次,无其它不适感,尿检查正常。