

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.24.011

中药动员方在自体造血干细胞移植中辅助动员外周血干细胞的疗效观察

崔思远^{1,2}, 吴晓龙¹, 沈明月¹, 崔兴², 王琰²,
王敬毅², 刘奎², 刘朝霞², 周延峰², 徐瑞荣^{2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东省济南市历下区文化西路 42 号, 250011; 2. 山东中医药大学附属医院)

摘要 目的 观察中药动员方辅助化疗 + 重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) 在自体造血干细胞移植 (auto-HSCT) 中动员外周血干细胞的疗效。方法 10 例接受 auto-HSCT 治疗的血液肿瘤患者在化疗 + rhG-CSF 动员外周血干细胞的基础上, 同时服用中药动员方, 每日 1 剂, 全程服用中药动员方直至采集结束。对患者动员及采集结果进行观察, 记录造血重建时间, 并观察不良反应。结果 10 例患者中有 7 例采集一次成功, 3 例采集两次成功; 所有患者第一次采集单个核细胞数平均为 $(6.92 \pm 3.32) \times 10^8/\text{kg}$, 第一次采集 $\text{CD}34^+$ 细胞数平均为 $(3.66 \pm 2.50) \times 10^6/\text{kg}$; 所有患者行 auto-HSCT 后粒系植入中位时间为 10 天, 血小板植入中位时间为 12.50 天; 动员与采集过程中均无严重不良反应及感染发生。结论 中药动员方辅助化疗 + rhG-CSF 在 auto-HSCT 中可增强动员外周血干细胞的效果, 提高一次采集成功率, 短时间内实现造血重建, 且安全性较好。

关键词 中药动员方; 造血干细胞移植; 血液病; 血液肿瘤

自体造血干细胞移植 (auto-HSCT) 是对患者进行化疗等预处理后回输自体造血干细胞以重建正常造血和免疫功能治疗血液肿瘤疾病的方法。auto-HSCT 能否顺利进行关键在于动员并采集足够数量的外周血干细胞。化疗 + 重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) 是目前动员外周血干细胞的常用方案, 但所需剂量较大, 动员时间较长, 费用较高, 多次采集才能成功。近年来研究发现, 多种中药单味药及有效成分可动员外周血干细胞^[1-7], 但中药复方动员外周血干细胞的临床研究未见报道。我们以补肾健脾、益气生血为治则, 在 auto-HSCT 中应用中药动员方辅助动员外周血干细胞, 并进行疗效观察, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

血液肿瘤相关疾病诊断标准参照相关疾病中国诊疗指南与专家共识^[8-14]。

1.2 一般资料

山东中医药大学附属医院血液病科自 2015 年

4 月至 2017 年 4 月期间共收治接受 auto-HSCT 治疗的血液肿瘤疾病患者 10 例, 其中男 6 例, 女 4 例; 年龄 11 ~ 67 岁, 中位年龄 38.5 岁; 急性髓细胞白血病 6 例 (M2 型共 3 例, M3、M5、M6 型各 1 例), 多发性骨髓瘤 2 例 (均为 IgG- κ 型), 急性淋巴细胞白血病 1 例 (B-ALL 型), 非霍奇金淋巴瘤 1 例 (MCL 型)。

1.3 动员方案

接受 auto-HSCT 治疗的患者均采用化疗 + rhG-CSF 动员外周血干细胞, 化疗方案参照相关疾病中国诊疗指南与专家共识^[8-14]。同时所有患者加服中药动员方, 药物组成: 熟地黄 30 g, 黄芪 30 g, 党参 30 g, 阿胶 30 g, 女贞子 30 g, 墨旱莲 30 g, 白术 15 g, 当归 15 g, 白芍 15 g, 防风 15 g, 茯苓 15 g, 陈皮 15 g, 肉桂 9 g, 川芎 9 g, 炙甘草 9 g。水煎服, 每日 1 剂, 早晚餐后 1h 各温服 200 ml。化疗 + rhG-CSF 动员与采集外周血干细胞期间全程服用, 采集结束后停药。

1.4 观察指标及方法

采用 COM. TEC 血细胞分离机 (德国 Fresenius 公司), 选择 Auto-MNC 采集程序单采, 处理

基金项目: 国家自然科学基金 (81473511)

* 通讯作者: xrr18@sina.com, (0531) 68616070

血液的全血流速为 50 ~ 70 ml/min, 以 ACD-A 液为抗凝剂, 处理血量为健康供者总血容量的 2 ~ 4 倍, 分离期间间断静脉推注 10% 葡萄糖酸钙溶液, 以预防枸橼酸钠中毒, 密切观察不良反应。应用 FACS-Calibur 流式细胞仪 (美国 BD 公司) 对标记好的样本进行计数, 计算每次单采获得单个核细胞和 CD34⁺ 细胞总数, 以 CD34⁺ 细胞数 $\geq 2.0 \times 10^6$ /kg 和/或单个核细胞数 $\geq 5.0 \times 10^8$ /kg 作为干细胞采集数量是否充足的标准, 以中性粒细胞绝对计数 $\geq 0.5 \times 10^9$ /L 和血小板计数 $\geq 20 \times 10^9$ /L 作为造血重建成功标准。

2 结果

2.1 动员与采集结果

10 例患者中有 7 例采集一次成功, 3 例采集两次成功。所有患者第一次采集单个核细胞数平均 $(6.92 \pm 3.32) \times 10^8$ /kg, 第一次采集 CD34⁺ 细胞数平均 $(3.66 \pm 2.50) \times 10^6$ /kg, 一次动员采集成功率为 70%。

2.2 造血重建时间

所有患者行 auto-HSCT 后中性粒细胞植入时间为 9 ~ 12 天, 中位时间为 10 天; 血小板植入时间为 11 ~ 15 天, 中位时间为 12.50 天。

2.3 动员及采集过程中的不良反应

动员过程中 2 例患者应用 rhG-CSF 后出现腰痛, 对症治疗后明显缓解, 余无明显不良反应。

采集过程中 1 例出现双侧肢体及口唇麻木; 1 例出现双侧上肢麻木挛缩。给予静脉推注 10% 葡萄糖酸钙, 不良反应很快消失, 均顺利完成采集过程, 随访未见不良后果。

3 讨论

造血干细胞移植是目前治疗血液肿瘤疾病最有效的方法之一, 分为骨髓移植、外周血干细胞移植和脐血移植等。外周血干细胞移植是目前最主要的 auto-HSCT 方法, 相比其他移植方法其采集外周血干细胞更加简便、安全, 能更好更快地促进造血重建。目前, 动员后采集的外周血干细胞已作为 HSC 来源常规应用于 auto-HSCT 中, 在治疗血液肿瘤疾病方面得到广泛应用。外周血干细胞来源于骨髓, 正常人外周血干细胞数量仅占骨髓细胞总数的 0.1% ~ 1%, CD34⁺ 细胞数仅占外周血单个核细胞总数的 0.01% ~ 0.1%, 因此欲获取足量外周血干细胞, 必须采用有效的动员方案, 如目前临床常用

的化疗 + rhG-CSF。但部分年龄偏大或骨髓储备功能差的患者动员效果常不理想, 导致采集外周血干细胞量常不足, 而动员采集次数与难度的增加也同时增加了患者的痛苦及治疗成本。因此在有限的动员采集次数下获取足量外周血干细胞是 auto-HSCT 成功的重要前提。

有研究^[5-14]应用化疗 + rhG-CSF 动员恶性血液病患者的外周血干细胞, 采集单个核细胞数为 $(6.34 \pm 2.70) \times 10^8$ /kg, CD34⁺ 细胞数为 $(4.40 \pm 2.45) \times 10^6$ /kg。朱海燕等^[17]应用化疗 + G-CSF + rhIL-11 动员 16 名非霍奇金淋巴瘤与急性髓细胞白血病患者的外周血干细胞, 采集单个核细胞中位数为 7.9×10^8 /kg, CD34⁺ 细胞中位数为 5.6×10^6 /kg, 患者造血重建时间中性粒细胞绝对计数 $\geq 0.5 \times 10^9$ /L 的中位时间为 10.5 天, 血小板计数 $\geq 11.5 \times 10^9$ /L 的中位时间为 12.50 天。闰国伟^[18]应用化疗联合细胞因子动员 40 名恶性血液病患者的外周血干细胞, 两种血细胞分离机采集单个核细胞数分别为 $(4.31 \pm 6.40) \times 10^8$ /kg 和 $(3.87 \pm 3.29) \times 10^8$ /kg。以上报道中采集外周血干细胞次数为 2 ~ 4 次。比较可知, 中药动员方辅助化疗 + rhG-CSF 与单用化疗 + rhG-CSF 相比, 采集的总细胞数无显著差异, 但应用中药动员方可显著提高一次动员采集成功率, 减少患者痛苦并降低治疗成本。一次采集成功后造血重建时间亦无显著差异, 同时在动员与采集过程中的不良反应发生率及化疗粒缺期的严重感染发生率均较低, 说明中药动员方辅助化疗 + rhG-CSF 是一种高效、经济、简便、安全的外周血干细胞动员方案。

中医学认为, 肾为先天之本, 《素问·金匱真言论》云 “夫精者, 身之本也”。肾精是构成和维持人体生命最基本的物质, 具有促进生殖发育、主骨生髓、化生气血等功能, 其中化生气血是肾精的主要功能之一。造血干细胞通过增殖和分化形成多种血细胞, 体现了肾精化生气血的功能。肾精与肾气相互化生, 互为体用。肾气是推动造血干细胞生成与释放的动力源泉, 造血干细胞被视为肾精的一部分, 其生成与释放依赖肾气的激发、推动和调控作用。脾胃为后天之本, 气血生化之源, 造血干细胞需要脾胃的滋养方能化生有源。《灵枢·决气》曰 “中焦受气取汁, 变化而赤, 是谓血”。中焦功能主要包括脾胃受纳腐熟水谷并化生精微物质, 再经过复杂的变化过程以化生气血。因此脾胃

在促进造血干细胞生成与释放以及造血重建方面亦发挥重要作用。本研究所用中药动员方来源于经典名方十全大补汤，其首载于宋代方书《太平惠民和剂局方》，功效温补气血，主治久病虚损，气血不足。现代研究表明，十全大补汤可有效改善肿瘤患者术后贫血或化疗后骨髓抑制^[19-20]，其有效成分有显著抑制肿瘤生长、调节免疫与促进骨髓造血等功能^[21-22]。以十全大补汤为基础加减化裁的中药动员方中，熟地黄养血滋阴，填精益髓；黄芪大补脾肺之气，以滋生血之源，兼以宜卫固表，共为君药。党参补中益气，生津养血；阿胶滋阴补血，兼以止血；肉桂温煦肾阳，鼓舞气血化生；当归补血活血；白芍养血敛阴；川芎活血行气；白术、茯苓益气健脾、利水渗湿；女贞子、墨旱莲滋补肝肾，皆为臣药。防风祛风解表；陈皮理气健脾；炙甘草调和诸药，共为佐使药。诸药合用，则先后天之本皆得补益，气血生化有源，共奏补肾健脾，益气生血之功。中药动员方在 auto-HSCT 中辅助化疗 + rhG-CSF 可增强动员外周血干细胞的效果，提高一次采集成功率，短时间内实现造血重建，同时在动员与采集过程中的不良反应发生率及化疗粒缺期的严重感染发生率均较低，临床取得良好效果，为中医药在现代医学临床实践中的应用提供了新思路。

参考文献

- [1] 胡晶, 吴宏. 当归多糖对小鼠外周血干细胞动员作用的研究 [J]. 中草药, 2006, 37(12): 1835-1838.
- [2] 赵俊. 人参多糖对小鼠外周血干细胞动员作用及其移植的实验研究 [J]. 重庆: 重庆医科大学, 2004: 2-4.
- [3] 翁玲, 刘学英, 刘彦, 等. 黄芪多糖对小鼠骨髓及外周血干细胞的增殖及动员作用 [J]. 基础医学与临床, 2003, 23(3): 306-309.
- [4] 刘顺根, 李邦华, 张琦. 川芎嗪对小鼠外周血干细胞动员作用的研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2009, 21(2): 65-68.
- [5] 刘顺根, 李邦华, 张琦. 丹参素对小鼠外周血干细胞动员作用的研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2009, 9(5): 1-3.
- [6] 白琳, 石桂英, 杨亚军, 等. 罗汉果和熟地增加小鼠造血干细胞的数量和功能 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(3): 50-54.
- [7] 潘万龙, 李淑萍, 唐恩洁, 等. 猪苓多糖对脐血造血干细胞体外扩增及干细胞移植后免疫重建的调节效应 [J]. 中国组织工程研究, 2008, 12(12): 2216-2220.
- [8] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 725, 745, 1006, 1087.
- [9] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病) 中国诊疗指南(2011 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(11): 804-807.
- [10] 中华医学会血液学分会. 急性髓系白血病(复发难治性) 中国诊疗指南(2011 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12): 887-888.
- [11] 中华医学会血液学分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5): 475-477.
- [12] 中国医师协会血液科医师分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1066-1070.
- [13] 中华医学会血液学分会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9): 789-792.
- [14] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国抗淋巴瘤联盟. 套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2016 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(9): 735-741.
- [15] 张诚, 陈幸华, 张曦, 等. 外周血干细胞动员采集 264 例临床分析 [J]. 重庆医学, 2007, 36(17): 1715-1717.
- [16] 张曦, 李忠俊, 陈幸华, 等. 血液病患者/健康供者外周血干细胞动员及采集效果分析 [J]. 中国输血杂志, 2010, 23(12): 1010-1013.
- [17] 朱海燕, 达万明, 高春记, 等. 重组人白介素 11 联合粒细胞集落刺激因子动员的自体外周血干细胞移植 [J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(2): 345-349.
- [18] 闰国伟. 外周血干细胞动员和采集的研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013: 1-7.
- [19] 张卜瑗, 仇娜. 十全大补汤减轻化疗骨髓抑制的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(18): 2157-2158.
- [20] 耿亮. 十全大补汤预防化疗致骨髓抑制临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(24): 133-134.
- [21] 石娅萍, 祝彼得, 黄茜, 等. 十全大补汤配方颗粒对骨髓抑制小鼠外周血及促红细胞生成素的影响 [J]. 检验医学与临床, 2009, 6(15): 1221-1223.
- [22] 杜春海, 戎瑞雪, 王梦, 等. 十全大补汤多糖成分抑瘤及免疫调节作用的初步研究 [J]. 河北中医药学报, 2014, 29(4): 3-6.

Observation on the Curative Effect of *Zhongyao Dongyuan Formula* in Assisting Peripheral Blood Stem Cells Mobilization in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

CUI Siyuan^{1,2}, WU Xiaolong¹, SHEN Mingyue¹, CUI Xing², WANG Yan², WANG Jingyi², LIU Kui², LIU Zhaoxia², ZHOU Yanfeng², XU Ruirong²

(1. The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong 250011; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the curative effect of *Zhongyao Dongyuan Formula* (中药动员方) in assisting chemotherapy plus recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) in mobilization of peripheral blood stem cells in autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). **Methods** Ten patients with hematological tumor having received auto-HSCT were given *Zhongyao Dongyuan Formula*, one dose daily, in addition to chemotherapy plus rhG-CSF for peripheral blood stem cells mobilization. *Zhongyao Dongyuan Formula* was taken during the whole course until the stem cell collection was complete. Results of the patient's mobilization and collection were observed. Time for hematopoietic reconstitution was recorded, and adverse reactions were observed. **Results** In 10 cases, stem cells of 7 cases were collected successfully at first collection, and those of another 3 cases were collected successfully at the second collection. The number of mononuclear cells collected at the first collection from each of patients was $(6.92 \pm 3.32) \times 10^8/\text{kg}$, and the number of CD34⁺ cells collected at the first collection was $(3.66 \pm 2.50) \times 10^6/\text{kg}$. The median time of granulocyte implantation was 10 days and that of platelet implantation was 12.50 days in all patients after auto-HSCT. There was no serious adverse reactions and infection during mobilization and collection process. **Conclusion** In auto-HSCT, *Zhongyao Dongyuan Formula* assisting chemotherapy plus rhG-CSF could reinforce the effect of peripheral blood stem cells mobilization, increase success rate of first collection, and achieve hematopoietic reconstruction in a short period of time, with good safety.

Keywords *Zhongyao Dongyuan Formula*; hematopoietic stem cell transplantation; hematologic diseases; hematologic neoplasms

(收稿日期: 2017-06-20; 修回日期: 2017-07-21)

编辑: 叶 晨

(上接第 2090 页)

SHI Xuemin's Experience of Regulating Mentality and Bladder Needling Method in Treating Urinary Dysfunction

LI Guiping^{1,2}

(1. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193; 2. Postdoctoral Management Office, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Urinary dysfunction is complex syndromes caused by various factors, and it belongs to the categories of "strangury", "uroschesis" and "enuresis" in Chinese medicine. Traditionally, it is treated from kidney and bladder. Professor SHI Xuemin not only pays attention to the function of "kidney governing water and controlling excretion-retention", but emphasizes the function of kidney governing bones and generating marrow, while the spinal cord up-communicating with the brain which is the fu-viscera of mental activity. Prof. SHI holds that filled brain maintains normal mind functions. Brain-mentality disorder leads to bladder disorder of excretion-retention and urinary dysfunction. Prof. SHI proposes that the new pathogenesis of urinary dysfunction is "brain-mentality disorder and bladder incontinence". The disease location is brain, kidney and bladder. Prof. SHI establishes "regulating mentality and bladder" needling method and based on this, he standardizes the measurement of manual operation, which provides new insight and new method for acupuncture treating urinary dysfunction.

Keywords urinary dysfunction; regulating mentality and bladder needling method; brain-mentality disorder; experience of famous doctor; SHI Xuemin

(收稿日期: 2017-01-02; 修回日期: 2017-10-06)

编辑: 侯建春