

异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎辨治经验

展昭民 赵东陆 王志国

(哈尔滨市第一医院哈尔滨血液病肿瘤研究所, 黑龙江省哈尔滨市道里区地段街 149 号, 150040)

[关键词] 异基因造血干细胞移植; 出血性膀胱炎; 辨证施治

出血性膀胱炎是异基因造血干细胞移植后常见的并发症, 主要的发病因素与预处理方案、供受者之间的组织相容性抗原的相合程度、移植植物抗宿主病的发生及巨细胞病毒感染等因素有关。该病属于中医“血淋”、“癃闭”的范畴。其临床表现为尿色鲜红, 溲频短急, 涩滞不利, 疼痛难忍, 牵及小腹, 甚至血结成块, 阻塞尿道, 点滴难出, 小腹硬满, 攻撑胀痛。由于病程较长, 病势缠绵难愈, 往往导致患者痛苦不堪。该病病因和发病机理复杂, 西医除了临床对症治疗外, 尚缺乏确切有效的治疗方法。我们采用分期辨证施治的方法进行治疗, 收到了满意的疗效, 现介绍如下。

1 病机探讨

本病多由于异基因造血干细胞移植前所实施的预处理方案均为副反应强烈的化疗药物, 机体的造血和免疫系统严重受损, 加大剂量的免疫抑制剂和糖皮质激素的长期应用, 导致卫气不固、营血大伤。发病早期: 此期为急性期, 热毒挟湿邪乘虚侵入机体, 入心经而致心火炽盛。心为火脏, 主血脉而合小肠。热入营血, 下移小肠, 热迫膀胱, 血热伤络, 故血与小便混杂而下, 血淋乃作。《证治准绳·淋》曰: “心主血, 气通小肠, 热甚则搏于血脉, 血得热则流入胞中, 与溲俱下”。若热甚煎熬, 血结成瘀, 则溲血混杂, 结为血块, 色泽紫暗, 壅塞膀胱, 阻塞尿道, 而现小腹急满硬痛, 点滴难出。中期: 如果治疗得当, 病情进入缓解期, 表现为湿热毒邪减弱, 膀胱脉络损伤逐渐得以恢复, 出血量减少, 但仍呈现时轻时重, 反复发作之势。后期: 为恢复期, 此期湿热毒邪已清, 正气逐渐恢复, 久病致心、脾、肾损伤是本期的主要特点, 因此, 恢复正气, 防治复发是恢复期治疗的重点。

2 辨证施治

2.1 早期

发病急骤, 小腹拘急胀痛, 溲频短急, 尿色红赤, 或夹紫暗血块, 尿道灼热痛剧, 滞涩不利, 甚至点滴难出, 或伴发热, 舌质红、苔薄黄, 脉滑数。此为热毒瘀积血脉, 湿热下注膀胱, 脉络损伤所致。此期之病机虽与造

血干细胞移植过程中诸多因素所致的营卫不固、脾肾损伤有关, 但应遵守“急则治其标”的原则, 给予清热解毒化湿、散瘀止血通淋为主的治疗方法, 不可进补。否则可能会导致“气得补而愈胀, 血得补而愈涩, 热得补而愈盛”(《丹溪心法·淋》)。方以犀角地黄汤合小蓟饮子化裁加减, 药用: 水牛角、牡丹皮、生地黄、当归、滑石、连翘、栀子、竹叶、小蓟、蒲黄、白茅根、侧柏叶、地榆、茜草、生甘草等, 同时给予三七粉冲服。有发热者加金银花、蒲公英, 以加强清热解毒之效; 伴排尿灼热疼痛者加大黄, 以凉血化瘀止痛; 如发生血瘀成块, 阻塞尿道, 排尿不畅, 可选加木通、桑白皮、茯苓, 以行气利水; 如湿热征象明显, 尿道灼热, 舌苔黄甚者, 可加黄柏、龙胆草以增强燥湿清热之功。此期治疗不宜过分强调止血, 而应坚持以保持排尿通畅为主的原则。待毒热之邪减弱, 膀胱受损之脉络渐复, 出血自然会减少或消失。急性期一般会持续 1~2 周。

2.2 中期

经过急性期的治疗, 患者体内的毒热之邪得到一定程度的遏制, 病情开始好转。临床表现为: 血尿量虽有减少, 但仍时轻时重, 排尿困难症状基本消失, 发热已除。往往伴有腰膝酸软, 五心烦热, 夜寐不佳, 潮热盗汗, 不欲饮食, 舌质红干、苔黄, 脉细数。此为毒热之邪久客体内, 心火亢盛, 肝肾之阴受损所致。治法除应继续给予清热凉血通淋以外, 可加强止血药物应用, 同时要兼顾滋补肝肾之阴。方用小蓟饮子合知柏地黄汤加减, 可选用小蓟、藕节、白茅根、生地黄、当归、栀子、竹叶、知母、黄柏、山茱萸、山药、茯苓、泽泻、牡丹皮、蒲黄炭。尿血量多者, 加棕榈炭、地榆炭以增强止血之效; 心烦失眠者, 加黄连、朱砂以清心安神; 食欲不佳者, 加砂仁以醒脾消食; 口舌干燥者, 加麦冬、生石膏以清热生津; 潮热盗汗甚者, 加地骨皮、紫草以增强清热凉血之功。此期为邪正交争的相持阶段, 病程较长, 且有反复发作的可能, 因此不可松懈大意。应嘱患者注意调养, 慎起居, 避邪风, 忌食辛辣, 使其不留余邪, 以防迁延、复发。此期大约持续 2 周左右。

2.3 后期

此期毒热之邪已为强弩之末, 正气开始恢复, 主要表现为: 排尿涩痛感基本消失, 偶有尿色黄赤; 腰

膝酸软, 头晕乏力, 五心烦热, 夜寐欠佳、自汗盗汗, 舌质淡红、少苔, 脉沉细数。此为心、肝、肾受损, 气阴两虚所致。治宜清热降火, 养阴益气。方用清心莲子饮合知柏地黄汤加减, 可选用石莲子、黄芩、麦冬、地骨皮、车前子、茯苓、西洋参、白茅根、知母、黄柏、山茱萸、山药、生地黄、砂仁、甘草。乏力、自汗症状明显者, 加黄芪、白术、防风, 以益气止汗; 心烦不寐甚者, 加百合、炒酸枣仁, 以清心生津安神; 仍有血尿者, 加小蓟、藕节、棕榈炭, 以加强止血之效; 本期虽以虚证为主, 但治疗应遵循滋阴清热为主要原则, 不宜大辛大热之品, 以防助热, 导至余火复燃, 病情复发。此期病程可持续 1 个月左右。

3 病案举例

例 1: 张某, 男, 35 岁。2008 年 8 月初诊。患者于 4 个月前, 因患急性非淋巴细胞白血病, 进行了异基因外周血造血干细胞移植。供者为其胞妹, 植入过程顺利。术后 2 个月余, 曾出现急性移植抗宿主病, 经给予他克莫司、甲基强的松龙治疗后病情得到控制。1 周前患者突然出现尿频、尿急、尿痛, 尿色鲜红。实验室检查, 尿常规示: 尿蛋白 (PRO) (+), 红细胞 (RBC) 满视野; 尿培养: 无细菌生长; 肾功能无异常。血常规示: 白细胞 (WBC) $8.18 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 (N) 0.72, 淋巴细胞 (L) 0.27, 单核细胞 0.01, 血小板 (PLT) $119 \times 10^9/L$ 。凝血象: 无异常。诊断: 造血干细胞移植后出血性膀胱炎。给予阿昔洛韦、复方新诺明等治疗 1 周无效。患者体温 (T) 37.5°C , 心率 (P) 80 次/分, 呼吸 (R) 18 次/分, 血压 (BP) 110/60 mmHg。表情痛苦, 无明显贫血外观, 咽部充血, 扁桃体轻度肿大, 心肺无异常, 皮肤、黏膜无黄染及出血点, 下腹部轻度压痛, 肝脾未触及, 舌质红、苔薄黄, 脉滑数。中医诊断: 血淋。病机为热毒瘀积血脉, 湿热下注膀胱, 脉络损伤。治以清热解毒化湿, 散瘀止血通淋之法。方以犀角地黄汤合小蓟饮子化裁加减, 处方: 水牛角 50g, 牡丹皮 15g, 生地黄 15g, 当归 10g, 金银花 50g, 连翘 50g, 栀子 15g, 竹叶 15g, 小蓟 50g, 蒲黄 15g, 白茅根 25g, 侧柏叶 25g, 地榆 25g, 茜草 25g, 大黄 5g, 生甘草 15g。水煎服, 每日 1 剂, 分 2 次服。同时给予三七粉, 每次 5g 冲服, 日服 2 次。服药 7 剂后, 尿频、尿急、尿痛减轻, 体温正常, 尿色由鲜红转为浅红, 患者自觉口苦咽干。此为膀胱脉络损伤好转, 湿热未解之象。前方去金银花、连翘, 加黄柏 15g, 龙胆草 15g, 再服 7 剂。尿色转为淡黄, 尿频、尿急、尿痛消失, 尿常规检查: PRO (-), 红细胞 20~30 个/HP; 患者自觉腰膝酸软, 心烦失眠, 潮热咽干, 舌质红、苔薄黄; 此为脉络损伤渐复、余热未尽、心、肝、肾之阴受损。治以清心凉血、补益肝肾, 方用清心莲子饮合

知柏地黄汤加减。处方: 石莲子 15g, 黄芩 10g, 麦冬 30g, 地骨皮 10g, 茯苓 20g, 西洋参 10g, 白茅根 25g, 茜草 25g, 知母 10g, 黄柏 10g, 山茱萸 15g, 生地黄 20g, 砂仁 10g, 甘草 15g。此方连服 2 周后, 尿常规转为正常, 但患者仍夜寐欠佳, 前方去茜草、白茅根, 加百合 20g, 炒酸枣仁 25g; 又服药 1 个月, 诸症消失, 停药后, 尿常规检查连续 3 次无异常, 随访至 2009 年 6 月无复发。

例 2: 贾某, 男, 49 岁。2007 年 1 月 7 日初诊。患者于 1 个半月前, 因患骨髓增生异常综合征转急性非淋巴细胞白血病, 进行了异基因外周血造血干细胞移植。供者为其胞妹, 植入过程顺利, 移植后 32 天转出层流病房。术后 36 天, 患者突然出现发热, 尿频、尿急、尿痛、尿色暗红。尿常规示: PRO (++++), RBC 满视野, WBC (++++). 尿培养: 无细菌生长; 肾功能无异常; 血常规: WBC $8.2 \times 10^9/L$, 分类: N 0.76, L 0.22, 单核细胞 0.02, Hb 110g/L, PLT $170 \times 10^9/L$, 凝血象: 无异常。诊断: 造血干细胞移植后出血性膀胱炎。给予阿昔洛韦、抗生素、立止血等治疗 1 周后无效, 患者病情加重, 出现尿中夹杂血块, 小腹拘急胀痛, 排尿困难, 点滴难出。彩色 B 超检查: 膀胱壁毛糙、增厚, 伴腔内实性强回声 (考虑为炎性声像伴凝血块形成)。给予导尿、膀胱冲洗、碱性药物静脉滴入等方法治疗后无好转。就诊时体检: T 38.9°C , P 108 次/分, R 18 次/分, BP 120/75 mmHg。表情痛苦, 无明显贫血外观, 咽部无充血, 扁桃体不肿大, 心肺无异常, 皮肤、黏膜无黄染及出血点, 下腹部明显压痛, 肝脾未触及, 舌质红、苔黄燥, 脉滑数。中医诊断: 血淋。病机为湿热下注膀胱, 热毒瘀积血脉膀胱脉络损伤所致。治以清热解毒, 活血散瘀, 通淋止痛。方以犀角地黄汤合小蓟饮子化裁加减, 处方: 水牛角 50g, 牡丹皮 15g, 当归 10g, 金银花 50g, 连翘 50g, 栀子 15g, 竹叶 15g, 小蓟 50g, 藕节 20g, 蒲黄 15g, 白茅根 25g, 茜草 25g, 侧柏叶 25g, 地榆 25g, 滑石 20g, 生甘草 15g。水煎服, 每日 1 剂, 分 2 次服。同时给予三七粉, 每次 5g 冲服, 每日服 2 次。服药 7 剂后, 二诊: T 37.2°C , 尿频、尿急、尿痛无明显减轻, 仍有排尿困难症状。请泌尿外科会诊, 采用膀胱镜取出膀胱中凝血块, 肉眼血尿仍为暗红, 患者烦躁不安, 痛苦难耐。为防止再度出现血块堵塞膀胱, 治法应以化瘀为主, 止血为辅, 前方去藕节、侧柏叶、地榆, 加泽兰 15g, 大黄 5g, 王不留行 5g, 增强破瘀散结之功, 以防血块瘀阻, 余药同前。7 日后三诊: 患者尿频、尿急、尿痛减轻, 体温恢复正常, 未再发生尿路梗阻症状, 尿色由暗红转为鲜红, 此为瘀血渐去, 膀胱脉络损伤未复之象, 治法应转为止血为主, 化瘀为辅。处方: 小蓟 50g, 藕节 25g,

(下转第 990 页)

健。西医学认为,本病的病因可能与下列因素有关,如滤泡期卵泡刺激素分泌不足,黄体生成素分泌的脉冲频率改变,优势卵泡的颗粒细胞分泌的抑制素不足,血清泌乳素过高或过低,人工流产放环后、运用促排卵药、子宫内膜异位症等均可引起本症^[8]。

目前本病的中医药治疗主要有辨证分型论治、基本方加减、中药周期疗法等,多采用补肾为主、理肝补脾、调补气血为辅的治疗原则。西医治疗主要有促进卵泡发育和黄体功能刺激疗法及黄体功能替代疗法。本研究从子宫内膜容受性的角度出发,探讨补肾中药对本病的治疗作用。LIF 在黄体期子宫内膜高表达,参与胚胎着床,是子宫内膜容受性的标志物之一。有研究^[9]证实,黄体功能不健患者子宫内膜 LIF 表达降低,而补肾中药能使实验动物子宫增重,子宫内膜增厚明显,腺体增多,分泌现象有趋于明显的倾向,能够促进子宫内膜胰岛素样生长因子-Ⅱ(IGF-Ⅱ)基因的表达^[10]。此外,补肾中药还能促进子宫内膜表面胞饮突的表达,使子宫内膜微环境得到改善,可以提高子宫内膜容受性^[11]。还可促进卵细胞发育,提高卵细胞质量,具有促卵泡成熟的作用,并且能够增强下丘脑-垂体-卵巢轴的功能,改善生殖内分泌激素环境^[12]。

二至天葵颗粒具有滋肾养肝、调适阴阳之功,从卵泡期服药可以起到滋补肝肾之阴,以助精血化生,使血海渐充,阴阳转化,阳得以旺,体现了补肾阴者阴中求阳,并通过调整已紊乱的肾-天葵-冲任-子宫轴的功能,达到调经种子的目的。本研究发现,二至天葵颗粒可提高黄体功能不健患者黄体中期血清 P 水平及子宫内膜 LIF 表达,从而提高子宫内膜容受性。说明二至天葵颗粒可发挥整体调节之优势,并可调节潜在的自稳调节系统。子宫内膜容受性受自分泌、旁分泌及多种细胞因子的综合调节^[13],本方对其干预的机制,尚需

深入研究。

参考文献

- [1]余皎莹,何贵翔. 黄体功能不全的中医药治疗研究进展[J]. 吉林中医药, 2008, 28(1): 75-77.
- [2]袁耀萼,盛丹箐. 妇产科学新理论与新技术[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2000: 172.
- [3]丰有吉. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 358-365.
- [4]葛秦生. 实用女性生殖内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 287-288.
- [5]张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 323-324.
- [6]郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 386-388.
- [7]Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, et al. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 176(2): 360-368.
- [8]张晓金,归绥琪. 黄体功能不健的调控机理[J]. 国外医学妇幼保健分册, 2003, 14(5): 289-291.
- [9]张炜,周剑萍,孙翠翔. 不孕症患者子宫内膜白血病抑制因子 mRNA 表达的研究[J]. 上海医学, 2002, 25(8): 468-471.
- [10]秦洁,徐向荣,周馥贞,等. 补肾平肝疗法对黄体中期子宫内膜胰岛素样生长因子-Ⅱ表达的影响[J]. 浙江中医杂志, 2003, 10(6): 264.
- [11]黄冬梅,黄光英,陆付耳. 补肾益气和血方中药对胚泡着床障碍小鼠子宫内膜表面胞饮突表达的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(4): 230-233.
- [12]陆华,刘敏如,李春梅. 养精汤促卵泡发育的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(4): 217.
- [13]莫玉俏,李柳铭. 子宫内膜容受性相关影响因素的研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(20): 3052-3055.

(收稿日期: 2009-03-26; 修回日期: 2009-06-29)

[编辑: 崔京艳]

(上接第 982 页)

牡丹皮 15g, 当归 10g, 栀子 15g, 竹叶 15g, 蒲黄 15g, 白茅根 25g, 茜草 25g, 侧柏叶 25g, 地榆 25g, 生甘草 15g。水煎服, 每日 1 剂, 分 2 次服, 三七粉, 每次 5g 冲服, 每日服 2 次。服药 2 周后, 四诊: 患者排尿通畅, 尿色偶有淡红, 舌苔由黄燥转为薄黄。效不更方, 原方再服 2 周。五诊: 尿频、尿急、尿痛症状消失, 尿色淡黄, 尿常规: 无异常。患者觉腰膝酸软, 手足心热, 乏力易汗, 食欲欠佳, 舌质红、少苔, 脉细数。此时患者已进入缓解期, 肝肾阴虚是为主证。治宜滋补肝肾为主, 清热通淋为辅。方用知柏地黄汤合小蓟饮子加减。处方: 知母 10g, 黄柏 10g, 山茱萸 15g, 山药 20g, 茯苓 20g, 泽泻 15g, 牡丹

皮 10g, 小蓟 25g, 白茅根 25g, 生地黄 20g, 砂仁 10g, 麦冬 20g。水煎服, 每日 1 剂, 分 2 次服。服药 2 周后, 六诊: 血淋诸症均已消失, 唯觉乏力多汗, 五心烦热、夜寐欠佳, 偶有下肢水肿。此为久病致气阴两虚。治宜养阴益气, 清心安神。方用清心莲子饮合知柏地黄汤加减, 处方: 石莲子 15g, 黄芩 10g, 麦冬 25g, 地骨皮 15g, 西洋参 15g, 白茅根 20g, 知母 10g, 黄柏 5g, 山茱萸 15g, 山药 25g, 生地黄 15g, 砂仁 10g, 黄芪 20g, 甘草 15g。此方连服 4 周后, 诸症消失。经各种相关检查, 均无异常所见。随访至 2009 年 6 月无复发。

(收稿日期: 2009-06-04)

[编辑: 洪涛]