

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20240611013

生血宝合剂辅助治疗自体造血干细胞移植后骨髓抑制的临床观察

葛 健¹, 沈一格¹, 张佼佼¹, 张振贤², 唐 晔¹

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院(上海 200025); 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437)

【摘要】 目的 探讨生血宝合剂辅助治疗血液恶性肿瘤自体造血干细胞移植后骨髓抑制的疗效。方法 回顾性分析 102 例接受自体造血干细胞移植的血液恶性肿瘤患者的相关资料, 根据是否使用生血宝合剂分为观察组(52 例)、对照组(50 例), 对照组单纯采用细胞因子治疗, 观察组在此基础上加用生血宝合剂, 两组均持续治疗至造血干细胞植入。比较两组血液指标(白细胞计数、网织红细胞计数、血小板计数及血红蛋白、促红细胞生成素水平)的变化情况, 粒系和巨核系细胞植入时间, 以及不良反应的发生情况。结果 ①组间治疗后比较, 观察组网织红细胞计数及血红蛋白、促红细胞生成素水平高于对照组($P<0.05$)。②观察组患者粒系和巨核系植入时间短于对照组($P<0.05$); ③两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 与单纯采用细胞因子治疗比较, 加用生血宝合剂能更好地促进血液恶性肿瘤自体干细胞移植后的骨髓功能重建, 改善骨髓抑制现象。

【关键词】 血液恶性肿瘤; 淋巴瘤; 多发性骨髓瘤; 自体造血干细胞移植; 骨髓抑制; 生血宝合剂; 中西医结合疗法

Clinical observation of Shengxuebao Mixture as an adjunct therapy for bone marrow suppression after autologous hematopoietic stem cell transplantation

GE Jian¹, SHEN Yige¹, ZHANG Jiaojiao¹, ZHANG Zhenxian², TANG Wei¹

1. Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Shengxuebao Mixture in supporting the treatment of bone marrow suppression following autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in patients with hematologic malignancies. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 102 patients with hematologic malignancies who underwent AHSCT. Patients were divided into an observation group ($n=52$) and a control group ($n=50$) based on whether they received Shengxuebao Mixture. The control group received cytokine therapy alone, while the observation group received Shengxuebao Mixture in addition to cytokine therapy. Both groups continued treatment until hematopoietic stem cell engraftment. Hematologic parameters, including white blood cell count, reticulocyte count, platelet count, hemoglobin, and erythropoietin levels, were compared between the two groups, along with the engraftment times for granulocyte and megakaryocyte lineages and the incidence of adverse reactions. **Results** ① Post-treatment comparisons between groups revealed that the observation group had significantly higher reticulocyte count, hemoglobin, and erythropoietin levels than the control group ($P<0.05$). ② Granulocytic and megakaryocytic engraftment times were shorter in the observation group than in the control group ($P<0.05$). ③ There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared to cytokine therapy alone, adding Shengxuebao Mixture can better promote bone marrow function recovery after AHSCT in patients with hematologic malignancies, thus alleviating bone marrow suppression.

Keywords: hematologic malignancies; lymphoma; multiple myeloma; autologous hematopoietic stem cell transplantation; bone marrow suppression; Shengxuebao Mixture; integrated Chinese and Western medicine therapy

[基金项目] 上海市卫健委上海市重中之重研究中心建设项目(2022ZZ01015); 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中医优势专科建设专项[YW(2023-2024)-01-07]

[作者简介] 葛健, 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事中西医结合相关临床及教学工作

[通信作者] 张振贤, 教授, 主任医师; E-mail: zhenxianzhang@hotmail.com. 唐晔, 主任医师, E-mail: tw10481@rjh.com.cn

自体造血干细胞移植是指采集外周血干细胞转输给患者自身, 使机体重建造血系统和恢复免疫功能的一种治疗方法, 已成为多种血液恶性肿瘤治疗的标准方案^[1]。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南^[2]及《中

国多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植指南(2021 年版)》^[3]指出,多发性骨髓瘤患者经 4~6 个疗程诱导化疗后,若达到完全缓解或非常好的部分缓解,则进入自体造血干细胞移植巩固治疗阶段。卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑/环磷酰胺(BEAM)方案是多发性骨髓瘤的最佳预处理方案^[4],但高强度的放射治疗(以下简称“放疗”)、化学疗法(以下简称“化疗”)预处理在充分杀伤体内肿瘤细胞的同时,也会导致全血细胞减少,进而导致严重感染、贫血和出血等并发症^[5]。若患者长期处于严重骨髓抑制,造血重建时间明显延长,则会大大降低外周血干细胞移植的治疗效果。研究^[6]发现,移植后早期使用细胞因子类药物能有效降低化疗后骨髓抑制的持续时间,且不良反应在可耐受范围内。然而,单纯使用细胞因子类药物的效果有限,多数接受自体造血干细胞移植的血液恶性肿瘤患者仍然存在细胞植入缓慢的现象。

近年来,中医药在血液系统疾病中的应用逐渐增多,疗效值得肯定,中西医结合疗法对自体造血干细胞移植后造血植入影响的相关研究成为热点。生血宝合剂可用于肝肾不足、气血两虚所致的诸多病证,患者临床常见头晕目眩、乏力自汗、气短疲乏、面色淡白、腰膝酸软、口苦口干、耳鸣头晕、失眠多梦等症状,与骨髓抑制造成的红系、粒系和血小板减少有一定的相关性。研究^[7]表明,生血宝合剂能预防恶性肿瘤化疗后骨髓抑制。我们采用回顾性研究方法,进一步探究生血宝合剂对血液恶性肿瘤自体造血干细胞移植后骨髓抑制的疗效。现将有关结果总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 纳入标准 ①根据世界卫生组织(WHO)标准确认为血液恶性肿瘤(如淋巴瘤^[8]、多发性骨髓瘤^[9]),且接受自体造血干细胞移植的病例;②年龄>18 岁,性别不限;③有详细的病历资料。

1.1.2 排除标准 ①伴有严重的心、肺、肝、肾等重要器官功能不全的病例;②关键数据缺失、重复记录,或个体随访时间不足(无法满足研究对时间窗口的要求)的病例;③研究者认为存在不适合纳入的其他因素者。

1.2 资料来源 本研究收集的病例均为 2023 年 1 月至 2024 年 2 月上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科收治的接受自体造血干细胞移植治疗的血液恶性肿瘤患者,通过医院诊疗系统获得相关资料。根据是否使用生血宝合剂分为观察组(52 例)、对照组(50 例)。

1.3 治疗方法 两组患者均在自体造血干细胞回输后第 1 天起,给予聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子[石药集团百克(山东)生物制药有限公司;国药准字:

S20110014]100 μg/kg 皮下注射,1 次/周;重组人血小板生成素注射液(沈阳三生制药有限责任公司;国药准字:S20050048)皮下注射,1 mL/次,1 次/d。在此基础上,观察组于自体造血干细胞回输后第 1 天起加用生血宝合剂(清华德人西安幸福制药有限公司;国药准字:Z20050770)口服,15 mL/次,3 次/d。

上述治疗均持续至造血干细胞成功植入。造血干细胞成功植入标准:干细胞回输后,患者外周血中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 持续 3 d 以上,为中性粒细胞成功植入;脱离血小板输注后,外周血血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ 持续 7 d,标志血小板成功植入。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 一般资料 收集性别、年龄、疾病类型、移植前化疗线数、移植前疾病状态等一般资料。

1.4.2 血液指标 比较两组患者治疗前后血液指标的变化情况,包括白细胞计数、网织红细胞计数、血小板计数及血红蛋白、促红细胞生成素水平。

1.4.3 细胞植入时间 比较两组患者粒系和巨核系细胞植入时间。

1.4.4 不良反应 观察患者治疗期间骨痛、注射部位疼痛、过敏、乏力等常见不良反应的发生情况,计算两组不良反应发生率。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 两组患者性别、年龄、疾病类型、移植前化疗线数、移植前疾病状态等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组基线资料比较(例)

项目	观察组(n=52)	对照组(n=50)
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	44.0 \pm 22.0	45.5 \pm 21.0
性别(男/女)	27/25	28/22
疾病类型		
淋巴瘤	44	40
骨髓瘤	7	8
急性白血病	1	2
移植前化疗线数($\bar{x} \pm s$)/次	7.5 \pm 4.0	7.5 \pm 3.9
移植前疾病状态		
完全缓解	40	39
部分缓解	12	11

2.2 血液指标变化情况 组间治疗前比较,两组白细胞计数、网织红细胞计数、血小板计数及血红蛋白、促红细胞生成素水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。组间治疗后比较,观察组网织红细胞计数及血红蛋白、促红

细胞生成素水平高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血液指标变化情况比较($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)

组别	时点	白细胞计数	血红蛋白(g/L)	血小板计数	网织红细胞计数	促红细胞生成素(U/L)
观察组 (n=52)	治疗前	6.31±2.14	93.85±14.90	116.60±27.67	46.8±14.6	10.9±6.3
	治疗后	6.70±2.44	100.6±17.67 [#]	105.21±22.50	57.4±12.7 [#]	14.2±6.8 [#]
对照组 (n=50)	治疗前	6.41±2.20	93.16±15.03	117.96±30.00	48.3±15.5	10.6±6.0
	治疗后	5.99±2.37	84.50±19.75	103.22±27.59	51.6±13.3	11.0±6.4

注:与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 细胞植入时间比较 观察组患者粒系和巨核系植入时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组细胞植入时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

组别	n	粒系植入时间	巨核系植入时间
观察组	52	10.38±1.68 [*]	15.59±4.10 [*]
对照组	50	11.00±1.31	17.42±4.51

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.4 不良反应发生情况 观察组、对照组不良反应发生率分别为 28.8%、36.0%,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组骨痛、注射部位疼痛、过敏、乏力发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	骨痛	注射部位疼痛	过敏	乏力	合计
观察组	52	4(7.7)	4(7.7)	2(3.8)	5(9.6)	15(28.8)
对照组	50	4(8.0)	5(10.0)	2(4.0)	7(14.0)	18(36.0)

3 讨论

自体造血干细胞移植后发生严重骨髓抑制会引起多种并发症,是导致血液恶性肿瘤患者死亡的重要原因。骨髓抑制会导致血细胞生成受阻,患者容易发生贫血、出血和感染等并发症,尤其是高龄和肾功能不全的多发性骨髓瘤患者。尽管如此,自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤的整体治疗策略中依然为 1 类推荐,且高龄和肾功能不全并非自体造血干细胞移植的禁忌证,《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)》^[9]已将多发性骨髓瘤患者接受自体造血干细胞移植的年龄上限从 65 岁提高至 70 岁。目前,临床通常采用粒细胞集落刺激因子和血小板生成素治疗移植后出现的骨髓抑制,加速骨髓功能的重建,但大部分接受移植的恶性肿瘤患者仍然存在细胞植入缓慢的现象,骨髓抑制的问题依然突出。这种情况会使临床患者长时间处于贫血、出血和感染风险中,严重影响移植效果。中医药在改善机体整体功能、增强免疫力和促进血液生成方面具有独特的优势,中西医结合治疗成为解决这一问题的新途径。

目前,临床主要通过观察患者外周血中性粒细胞

及血小板的恢复情况来判断干细胞植入是否成功,然而单纯依靠中性粒细胞和血小板的恢复情况来评价干细胞植入是否成功、患者的造血功能是否得到重建,或许并不全面。网织红细胞是红细胞生成的重要指标,其增生受到诸多因素的影响,与促红细胞生成素关系密切^[9]。当机体发生感染时,中性粒细胞和血小板的生成更容易受到影响,网织红细胞和促红细胞生成素水平则较为稳定,因此可以在早期提供更加稳定的造血重建信息^[10]。基于上述考虑,本研究将网织红细胞计数、促红细胞生成素水平、中性粒细胞计数、血小板计数的重建均纳入观察,结合血红蛋白水平,综合评价干细胞植入效果,以更全面地了解移植后骨髓造血功能的恢复情况。

中医学认为,血之化生在于脾肾。肾主骨而生髓,为先天之本,髓生精,精与血相互滋生,精足则血旺。脾依赖肾精的温煦,纳受水谷而化生气血,为后天之本。本研究观察组所用的生血宝合剂由何首乌、女贞子、桑椹、墨旱莲、白芍、黄芪、狗脊等药物组成,能有效提高白血病化疗患者外周血白细胞计数和血红蛋白水平,恢复造血及免疫功能,改善患者的生活质量^[11]。方中黄芪与何首乌配伍,补气健脾,益气养血;黄芪与女贞子配伍,补气养阴,滋补肝肾,强骨生髓;桑椹保肝养肾,且富含铁元素,有利于机体合成血红蛋白;墨旱莲滋补肝肾,与女贞子同用,能增加其补肝肾的作用;白芍敛阴养血,柔肝止痛;狗脊祛风湿,补肝肾,强腰膝。^[12]

本研究结果显示,经治疗,观察组患者网织红细胞计数及血红蛋白、促红细胞生成素水平高于对照组($P<0.05$),粒系和巨核系植入时间短于对照组($P<0.05$)。治疗期间两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究结果提示,与单纯采用细胞因子治疗比较,加用生血宝合剂能更好地促进血液恶性肿瘤自体干细胞移植后的骨髓功能重建,改善骨髓抑制现象。本研究为中西医结合治疗自体造血干细胞移植后的骨髓抑制提供了新证据,这种治疗模式有助于提升自体造血干细胞移植后的造血恢复能力,有效缩短中性粒细胞恢复时间,从而减少移植过程中由于中性

粒细胞缺乏导致的感染,是一种有益尝试,值得进一步关注和深入研究。

参考文献:

- [1] 陈佳,吴德沛.异基因造血干细胞移植治疗慢性淋巴细胞白血病的研究进展[J].中华器官移植杂志,2012,33(7):444-446.
- [2] KUMAR S K, CALLANDER N S, ADEKOLA K, et al. Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(12): 1281-1301.
- [3] 中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植指南(2021年版)[J].中华血液学杂志,2021,42(5):353-357.
- [4] SINGER S, SHARMA N, DEAN R, et al. BEAM or BUCYVP16-conditioning regimen for autologous stem-cell transplantation in non-Hodgkin's lymphomas[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(10): 1553-1561.
- [5] 陈颖莹,黄文荣,赵小利,等.自体外周血造血干细胞移植的造血重建分析[J].中国实验血液学杂志,2017,25(5):1518-1523.
- [6] 陈莉,张川莉,陈凤姣,等.聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子在外周血造血干细胞移植中的应用观察[J].标记免疫分析与临床,2021,28(9):1590-1594.
- [7] 张利东,杨宋娟,吴涛.生血宝合剂联合 PEG-rhG-CSF 对恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的预防效果[J].中国实用医药,2022,17(5):158-160.
- [8] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会.造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识(2018版)[J].中华肿瘤杂志,2018,40(12):927-934.
- [9] 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(2022年修订)[J].中华内科杂志,2022,61(5):480-487.
- [10] 李念夷,王小钦,林果为.网织红细胞参数的临床价值[J].诊断学理论与实践,2014,13(3):345-348.
- [11] 于洁,李金红.生血宝合剂对白血病化疗后骨髓抑制及生活质量的改善作用[J].中国当代医药,2020,27(31):103-105.
- [12] 李世雄,赵思宇,李源.中药复方配伍理论下生血宝复方化学成分溶出规律研究[J].中草药,2022,53(14):4298-4306.

编辑:严林

收稿日期:2024-06-11

·信息窗·

“创新中药与经典名方专栏”征稿启事

21世纪是生命科学的世纪,也是我国中医药事业与产业蓬勃发展的时代。《中国科技期刊发展蓝皮书(2020)》指出,2020年我国科技期刊发表论文的总被引频次居第一位的学科为“中医学与中药学”(429.7万次)。目前在世界范围内,中药学、经典名方的相关研究方兴未艾,体现出极大的价值与意义。一大批相关学者在继承传统中药学、方剂学理论的基础上,利用现代交叉学科的理念、技术和手段,在中药及经典名方创新研究方面取得了令人瞩目的成绩。

为响应习近平总书记对新时期我国中医药事业发展“传承精华、守正创新”的殷切希望,助力中药学科的高质量发展,及时报道有关中药学、经典名方的最新科研动态和进展,《上海中医药杂志》拟近期征稿“创新中药与经典名方专栏”相关学术论文。具体如下:

1. 选题范围

- ① 中药学、中药产业、经典名方关键科学问题的创新理论述评、研究进展;
- ② 单味常用、热点或名贵中药的药理作用、化学成分、生物活性研究及方剂中用量的研究进展;
- ③ 单味常用、热点或名贵中药材的质量标志物(Q-Marker)预测分析及药理进展;
- ④ 经典名方的药理及临床应用研究进展。

2. 撰稿要求:来稿须按照我刊官网投稿须知的相关内容规范撰写。①正文:包含中、英文摘要与关键词,全文字数以5000~10000字为宜,但不局限;②参考文献及图表规范:请至我刊官网相应页面下载并参考。

3. 联系方式:本征稿函长期有效,欢迎相关领域专家踊跃投稿!专题征稿稿件我刊将优先审稿,择优录用后优先刊发、广泛宣传。官网投稿链接:shzyzz.shzyzz.com,投稿时请备注“创新中药与经典名方专栏”投稿。

《上海中医药杂志》编辑部