

· 论 著 ·

# 肝素联合前列腺素及复方丹参预防造血干细胞移植术后肝静脉阻塞病的疗效\*

郝晶, 邓兰, 李玉华<sup>△</sup>

(南方医科大学珠江医院血液科, 广东广州 510282)

**摘要:**目的 探讨肝素联合前列腺素及复方丹参预防白血病患者造血干细胞移植术(HSCT)后肝静脉阻塞病(HVOD)的疗效。方法 回顾性分析 2005 年 1 月至 2012 年 12 月在该科接受 HSCT 的 72 例白血病患者 HVOD 的发生情况及高危因素。其中, 异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)45 例, 自体造血干细胞移植(Auto-HSCT)27 例。所有患者均采用肝素联合前列腺素及复方丹参预防 HVOD。结果 72 例白血病患者中, 2 例发生 HVOD, 发生率为 2.7%, 其中, 重型 1 例, 轻型 1 例。所有患者均未见明显不良反应。结论 肝素联合前列腺素及复方丹参预防白血病患者 HSCT 术后 HVOD 安全有效, 值得临床推广。

**关键词:**肝静脉闭塞性疾病; 造血干细胞移植; 前列腺素; 肝素; 丹参

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.13.002

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)13-1540-03

## Efficacy of prostaglandin, heparin and danshen in prevention of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation\*

Hao Jing, Deng Lan, Li Yuhua<sup>△</sup>

(Department of Hematology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510282, China)

**Abstract: Objective** To explore the efficacy of prostaglandin combined with heparin and Danshen for the prevention of hepatic veno-occlusive disease(HVOD) after hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) in patients with leukemia. **Methods** The clinical data which included incidence and risk factors of HVOD was analyzed in 72 patients with leukemia who received HSCT in our hospital from Jan, 2005 to Dec, 2012. Among them, 45 patients received Allo-HSCT and the others received Auto-HSCT. All patients were treated with prostaglandin combined with heparin and Danshen to prevent HVOD. **Results** HVOD occurred in 2 cases among 72 patients with leukemia and the incidence was 2.7%, which included one severe case and one mild case. No obvious side effect was observed. **Conclusion** Combined treatment with prostaglandin, heparin and Danshen is safe and effective for the prevention of HVOD after HSCT in patients with leukemia, which can be widely used in clinic.

**Key words:** hepatic veno-occlusive disease; hematopoietic stem cell transplantation; prostaglandin; heparin; Danshen

肝静脉闭塞病(hepatic veno-occlusive disease, HVOD)是造血干细胞移植术(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后早期的严重并发症之一,其临床特征为不明原因的体质量迅速增加、黄疸、右上腹痛、肝大、腹水<sup>[1]</sup>,发病率约 10%。高峰发病时间一般在 HSCT 后 1 个月之内。HVOD 严重程度差异很大,可以从轻微到致死性疾病,后者经常是多脏器功能衰竭的一部分,预后恶劣,多因进行性急性肝肾功能衰竭<sup>[2]</sup>、肝肾综合征和多器官衰竭而死亡。白血病是血液系统常见的恶性肿瘤,目前,HSCT 是治疗白血病的最佳途径之一,因此,有效预防 HVOD 对提高白血病患者 HSCT 后存活率至关重要。现回顾性分析本科 2005 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 72 例行 HSCT 的白血病患者资料,探讨采用肝素联合前列腺素及复方丹参预防 HVOD 的疗效,结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 72 例 2005~2012 年在本科接受 HSCT 的白血病患者,其中,男 50 例,女 22 例,中位年龄 30.5 岁,年龄 4~57 岁。原发基础疾病:急性髓细胞白血病 46 例(包括慢性髓细胞白血病转化的急性单核细胞白血病 1 例);急性淋巴细胞白血病 25 例;混合细胞白血病 1 例。移植类型:异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)45 例,包括人类白细胞抗原(HLA)配

型全相合 25 例,9/10 位点相合 6 例,5/6 位点相合 2 例,4/6 位点相合 12 例(非血缘 HSCT 14 例,血缘 HSCT 31 例);自体造血干细胞移植(Auto-HSCT)27 例。移植时状态:白血病完全缓解(CR)状态 61 例,未达到完全缓解状态 11 例。

### 1.2 方法

**1.2.1 预处理方案** 预处理均选用 FBC 方案:氟达拉滨 50 mg/d,移植前 4~9 d;白消安 4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,移植前 4、5 d;环磷酰胺 50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,移植前 2、3 d。供受者 HLA 不相合时白消安延用 1 d 并加用兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)3~5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,移植前 4 d 到移植当天。未达到完全缓解的患者预处理前给予阿糖胞苷(Ara-c)2~3 g/m<sup>2</sup>连续 3 d。

**1.2.2 HVOD 的预防** 移植前第 7 天开始使用肝素每天 0.4 mL+前列腺素 20 μg/d+复方丹参预防 HVOD,停药时间根据移植后病情而定,一般为移植后 30 d。该过程中密切监测患者凝血四项、肝功能及血常规。血小板低于每天 20×10<sup>9</sup> 时输注血小板预防出血,临床有明显出血倾向时及时调整肝素钠的用量。

**1.2.3 移植后抗宿主病(GVHD)的预防** GVHD 的预防均采用环孢素 A(CsA)加短疗程甲氨蝶呤(MTX)联合方案。GVHD 发生时,保证 CsA 的有效浓度,并选甲泼尼龙(MP)等

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81372249);教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目(201114433110012);广东省教育厅科技创新基金资助项目(2012KJJC0025)。作者简介:郝晶(1989-),医师,硕士,主要从事急慢性白血病耐药机制的研究。△ 通讯作者, Tel: (020)61643188; E-mail: li\_yuhua@yahoo.com.cn。

治疗,如无效考虑 CD25 单抗+MTX 等药物治疗。

**1.2.4 HVOD 诊断标准** 根据美国西雅图的诊断标准, HSCT 后 20 d 内至少符合以下 3 个条件中的 2 项者:(1)黄疸,总胆红素大于 34.2  $\mu\text{mol/L}$ ;(2)肝大或右上腹疼痛;(3)腹水和(或)不能解释的体质量增加。少数 HVOD 患者可发生于移植 20 d 后,符合上述症状和体质量增加(排除 GVHD、肝炎等)。HVOD 严重程度分为轻度、中度和重度。轻度 HVOD 多为自限性,无需治疗即可痊愈;中度 HVOD 治疗后方可痊愈;重度 HVOD 表现为移植后 100 d 内肝脏损伤,患者可发生多器官功能衰竭,表现为急性肝衰竭、多器官衰竭综合征等<sup>[3]</sup>。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,组内比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 HSCT 并发 HVOD 的发生情况** 72 例行 HSCT 的白血病患者中,2 例发生 HVOD,发生率 2.7%。例 1:男性,28 岁,急性髓系白血病(M5b)未缓解。移植前曾并发静脉炎、软组织感染、肺部真菌感染,给予美罗培南、替考拉宁、两性霉素等抗感染治疗后好转。采用 FABC(FBC+ATG)预处理方案后,行 HLA 9/10 位点相合 Allo-HSCT。患者于移植 3 d 总胆红素升高至 81.5  $\mu\text{mol/L}$ ,不排除溶血,给予氢化可的松、水化等对症治疗后,总胆红素降至 40  $\mu\text{mol/L}$ ,术后 6 d 总胆升至 164.2  $\mu\text{mol/L}$ ,并出现体质量大于基础 5%及腹围渐增加,诊断为重型 HVOD,经前列腺素、肝素联合血浆交换等治疗无效,于术后 20 d 死于肝性脑病、肾功能衰竭。例 2:男性,37 岁,急性淋巴细胞白血病 L2 型,行 HLA 全相合 HSCT。供者乙型肝炎病毒(HBV)感染,HBV-DNA 定量阳性(小于  $5 \times 10^2$ )。患者术后 10 d 出现腹部胀满、体质量增加、肝肋下 3 cm,诊断为 HVOD,给予氢化可的松、补充清蛋白等对症治疗后好转。

**2.2 HVOD 危险因素分析** 许多因素影响 HVOD 的发生,作者采用  $\chi^2$  检验分析结果显示,移植时患者的年龄、移植时患者是否处于缓解状态、移植类型、Allo-HSCT 是否为无关供者、供者或受者是否合并 HBV 感染以及 HLA 是否相合对 HVOD 的发生无明显影响,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。均不能作为白血病患者 HSCT 后发生 HVOD 的危险因素,见表 1。

表 1 白血病患者 HSCT 后并发 HVOD 的危险因素

因素	n	HVOD[n(%)]	$\chi^2$	P
年龄(岁)				
≥10	64	2(3.1)	0.257	0.612
<10	8	0		
移植时状态				
缓解	60	1(1.6)	1.916	0.166
未缓解	10	1(10)		
移植类型				
Allo-HSCT	45	2(4.4)	1.234	0.267
Auto-HSCT	27	0		
HLA 相合程度(Allo-HSCT)				
全相合	27	1(3.7)	0.087	0.768
不全相合	18	1(5.5)		
供者类型(Allo-HSCT)				

续表 1 白血病患者 HSCT 后并发 HVOD 的危险因素

因素	n	HVOD[n(%)]	$\chi^2$	P
亲缘供者	31	1(3.2)	0.348	0.555
无关供者	14	1(7.1)		
供者或受者合并 HBV 感染				
是	18	1(5.5)	0.686	0.408
否	54	1(1.8)		

**3 讨 论**

HVOD 是以肝内小静脉阻塞、肝细胞和肝血管损伤为主要病理特征的造血干细胞移植相关并发症,发病率报道不一,现国外文献报道发病率为 10%~60%<sup>[4]</sup>,病死率为 50%~60%。数据差异的原因可能是 HVOD 诊断和严重度分型标准、患者群体、所用预处理和其他药物治疗方案不同所引起。HVOD 发病早、进展快,易导致多器官衰竭,病死率高,一旦诊断明确,治疗效果并不理想,所以,临床上 HVOD 的预防显得更为重要。

现报道认为促进 HVOD 的发病因素主要包括肝脏血管内皮细胞受损造成凝血的激活;移植后蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 III<sup>[4-6]</sup>等因子水平变化导致凝血机制改变;预处理、感染、缺氧引起毛细血管通透性增加;细胞抑制剂 CsA 及某些抗菌药物等损害肝细胞等。

研究证实,多种危险因素与 HVOD 的发病密切相关,包括移植前肝损害、预处理方案及药物毒性、移植类型、疾病恶性程度<sup>[7]</sup>、年龄等<sup>[8]</sup>。本研究对患者的年龄、移植时患者是否处于缓解状态、移植类型等危险因素进行分析,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),这可能与预处理方案的差异以及本研究的例数过少有一定关系。研究中例 2 虽肝功能正常,但供者为 HBV 携带者,提示移植前供、受者是否有 HBV 感染与 HVOD 的发生有明显的关系,这与以往观察研究结果一致<sup>[9]</sup>。由于本研究例数过少,危险因素的组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Coppell 等<sup>[10]</sup>对 73 个中心 1 652 例 HSCT 患者的 HVOD 发病危险因素进行分析,结果发现 Allo-HSCT 组(631 例)发生 HVOD 56 例(8.9%),Aato-HSCT 组(1 010 例)发生 HVOD 31 例(3.1%),两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明 Allo-HSCT 较 Auto-HSCT 更容易导致 HVOD 的发生。一般认为自体移植和去 T 细胞移植发生 HVOD 者较少也较轻,可能是无需环孢菌素激素类或甲氨蝶呤预防用药,因而降低了移植后肝功能异常的发生率。异基因造血干细胞移植的复发率相对自体移植低,但其预处理方案对移植后肝功能的影响,可能增加了 HVOD 的发生。HLA 不完全相合移植可能由于输入异体免疫活性 T 细胞引起各种细胞因子释放使得 HVOD 的发生率更高。

目前,HVOD 尚缺乏特异预防方案,多项研究表明,联合应用普通肝素和前列腺素预防非亲缘异基因骨髓移植中的 HVOD 是安全有效的<sup>[11-13]</sup>。本研究应用肝素钠联合前列腺素预防白血病患者 HSCT 后 HVOD 仅有 1 例发展为重度 HVOD,这可能与该患者为复发期移植、一般情况欠佳并运用多种广谱抗菌药物有关,该情况下适当减低预处理剂量,延长前列腺素、肝素、复方丹参的应用时间,加强支持治疗,可能有助于减少 HVOD 的发生或减轻 HVOD 的严重程度。而且在研究过程中并未发现不良反应,这与白庆威等<sup>[14]</sup>的研究结果一致,提示该方案有一定效果,但由于本研究例数较少,有待于进一步扩大样本量及进行临床对照研究。

## 参考文献:

- [1] Rybicka M, Krysiak R, Okopień B. Venous-occlusive disease of the liver[J]. *Wiad Lek*, 2009, 62(1): 42-51.
- [2] Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosinol L, et al. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(11): 1713-1720.
- [3] Helal I, Byzun A, Rerolle JP, et al. Acute renal failure following allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, outcome and risk factors[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011, 22(3): 437-443.
- [4] Jevtic D, Zecevic Z, Veljkovic D, et al. Venous-occlusive disease in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation: relevance of activated coagulation and fibrinolysis markers and natural anticoagulants[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(3): 227-234.
- [5] Iguchi A, Kobayashi R, Kaneda M, et al. Plasma protein C is a useful clinical marker for hepatic veno-occlusive disease (VOD) in stem cell transplantation[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(3): 437-443.
- [6] Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(2): 157-168.
- [7] Song JS, Seo JJ, Moon HN, et al. Prophylactic low-dose heparin or prostaglandin E1 may prevent severe veno-occlusive disease of the liver after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korean children[J]. *J Korean Med Sci*, 2006, 21(5): 897-903.
- [8] Cesaro S, Pillon M, Talenti E, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2005, 90(10): 1396-1404.
- [9] 冯四洲, 韩明哲, 张莉, 等. 供、受者感染乙型肝炎病毒对造血干细胞移植的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2000, 21(8): 21-23.
- [10] Coppell JA, Brown SA, Perry DJ. Venous-occlusive disease: cytokines, genetics, and haemostasis[J]. *Blood Rev*, 2003, 17(2): 63-70.
- [11] Kalayoglu-Besisik S, Yenerel MN, Caliskan Y, et al. Time-related changes in the incidence, severity, and clinical outcome of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation patients during the past 10 years[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(5): 2285-2289.
- [12] Tsakiris DA. Prophylaxis and treatment of hepatic veno-occlusive disease after pediatric stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2006, 91(6): 726B.
- [13] Inukai T, Sugita K, Goi K, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease by a combination of heparin and prostaglandin E1 in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2004, 45(4): 297-303.
- [14] 白庆威, 陈协群, 张永清, 等. 异基因造血干细胞移植治疗白血病 76 例临床观察[J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(20): 1616-1618.
- (收稿日期: 2013-12-12 修回日期: 2014-03-07)
- (上接第 1539 页)
- [6] Grover A, Izzo AA. BAT3 regulates Mycobacterium tuberculosis protein ESAT-6-mediated apoptosis of macrophages[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40836.
- [7] Hemmati M, Seghatolislam A, Rasti M, et al. Expression and purification of recombinant mycobacterium tuberculosis (TB) antigens, ESAT-6, CFP-10 and ESAT-6/CFP-10 and their diagnosis potential for detection of TB patients[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2011, 13(8): 556-563.
- [8] Lee JW, Wang P, Kattah MG, et al. Differential regulation of chemokines by IL-17 in colonic epithelial cells[J]. *J Immunol*, 2008, 181(9): 6536-6545.
- [9] Li J, Mo HY, Xiong G, et al. Tumor microenvironment macrophage inhibitory factor directs the accumulation of interleukin-17-producing tumor-infiltrating lymphocytes and predicts favorable survival in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(42): 35484-35495.
- [10] Li Q, Li J, Tian J, et al. IL-17 and IFN- $\gamma$  production in peripheral blood following BCG vaccination and Mycobacterium tuberculosis infection in human[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(14): 2029-2036.
- [11] Lockhart E, Green AM, Flynn JL. IL-17 production is dominated by  $\gamma$ delta T cells rather than CD4 T cells during Mycobacterium tuberculosis infection[J]. *J Immunol*, 2006, 177(7): 4662-4669.
- [12] Pitt JM, Stavropoulos E, Redford PS, et al. Blockade of IL-10 signaling during bacillus Calmette-Guérin vaccination enhances and sustains Th1, Th17, and innate lymphoid IFN- $\gamma$  and IL-17 responses and increases protection to Mycobacterium tuberculosis infection [J]. *J Immunol*, 2012, 189(8): 4079-4087.
- [13] Veenstra H, Crous I, Brahmabhatt S, et al. Changes in the kinetics of intracellular IFN- $\gamma$  production in TB patients during treatment[J]. *Clin Immunol*, 2007, 124(3): 336-344.
- [14] Byun EH, Kim WS, Kim JS, et al. Mycobacterium paratuberculosis CobT activates dendritic cells via engagement of Toll-like receptor 4 resulting in Th1 cell expansion[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(46): 38609-38624.
- [15] Lan L, Tao J, Chen A, et al. Electroacupuncture exerts anti-inflammatory effects in cerebral ischemia-reperfusion injured rats via suppression of the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(1): 75-80.
- (收稿日期: 2013-12-28 修回日期: 2014-03-25)