

参考文献

- [1] Nguyen NT, Perez RV, Fleming N, et al. Effect of prolonged pneumoperitoneum on intraoperative urine output during laparoscopic gastric bypass[J]. J Am Coll Surg, 2002, 195(4):476-483.
- [2] Larsen JF, Svendsen FM, Pedersen V. Randomized clinical trial of the effect of pneumoperitoneum on cardiac function and haemodynamics during laparoscopic cholecystectomy[J]. Br J Surg, 2004, 91(7):848-854.
- [3] Celik H, Cremins A, Jones KA, et al. Massive subcutaneous emphysema in robotic sacrocolpopexy [J]. JSLS, 2013, 17(2):245-248.
- [4] Murdock CM, Wolff AJ, Van Geem T. Risk factors for hypercarbia, subcutaneous emphysema, pneumothorax, and pneumomediastinum during laparoscopy[J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(5):704-709.
- [5] Saggarr VR, Singhal A, Singh K, et al. Factors influencing development of subcutaneous Carbon dioxide emphysema in laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2008, 18(2):213-216.
- [6] Lee DW, Kim MJ, Lee YK, et al. Does intraabdominal pressure affect development of subcutaneous emphysema at gynecologic laparoscopy? [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2011, 18(6):761-765.
- [7] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1360-1379.
- [8] Ott DE. Subcutaneous emphysema—beyond the pneumoperitoneum[J]. JSLS, 2014, 18(1):1-7.
- [9] Gurusamy KS, Samraj K, Davidson BR. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2):CD006930.
- [10] Vijayaraghavan N, Sistla SC, Kundra P, et al. Comparison of standard-pressure and low-pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy: a double blinded randomized controlled study[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2014, 24(2):127-133.
- [11] 魏福生, 马龙先. 腹膜后腹腔镜手术二氧化碳气腹并发皮下气肿临床观察[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36(5):404-407.
- [12] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015(18):5-10.
- [13] Jeong IH, Choi WJ, Kim YH, et al. The use of chest band to prevent CO₂ subcutaneous emphysema expansion—Two case reports—[J]. Korean J Anesthesiol, 2010, 59(6):425-428.
- [14] 佟大为, 吴琳, 李岩. 腹腔镜术后二氧化碳排出综合征 1 例[J]. 腹腔镜外科杂志, 2002, 7(4):215.

(收稿日期:2016-07-16 修回日期:2016-09-14)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.05.049

利妥昔单抗治疗难治性肝脏移植抗宿主病 3 例

李 含

(广西壮族自治区人民医院血液内科, 南宁 530022)

[中图分类号] R593.9

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)05-0716-04

移植抗宿主病(GVHD)是异基因造血干细胞移植后的重要并发症和主要死因之一。其中,肝脏是主要累及的靶器官之一。肝脏GVHD的病理表现为肝小胆管阶段性破裂、胆管上皮细胞损伤、胆管萎缩、细胞变性,出现胆汁淤积^[1]。临床表现为黄疸、高胆红素血症,通常伴有碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶(GGT)的升高。一般认为,供者效应T淋巴细胞是导致GVHD的“元凶”,这些T淋巴细胞一方面通过细胞毒作用及释放炎症因子等攻击靶器官,另一方面促进B淋巴细胞活化和抗体的生成^[1-2]。因此,目前GVHD的预防和治疗手段主要在于抑制供者T淋巴细胞功能,包括糖皮质激素、环孢素A等。然而,约有40%的患者对这些一线治疗耐药,这些患者的长期存活率仅有5%~30%^[1]。近年来发现,B淋巴细胞在移植抗宿主病中有重要作用,并有学者将利妥昔单抗(CD20单抗)应用在GVHD的预防和治疗中,但目前我国尚少见利妥昔单抗治疗肝脏GVHD的相关报道。对3例异基因造血干细胞移植后发生肝脏GVHD并对一线治疗无效的患者给予利妥

昔单抗治疗,观察利妥昔单抗治疗难治性肝脏GVHD的疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 2007—2015年本院血液科治疗的3例异基因造血干细胞移植后发生肝脏GVHD并使用利妥昔单抗治疗的患者,3例患者均为男性,移植前后肝炎病毒(HAV-Ab、HBV-Ag、HCV-Ab)及CMV、EBV均为阴性,患者一般资料见表1。肝脏GVHD的诊断参照NIH专家共识^[3-4],血清胆红素、碱性磷酸酶(ALP)高于正常上限值2倍,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT)高于正常上限值2倍,排除由于药物反应、感染、肿瘤及其他疾病导致的肝功能损害,即可临床诊断肝脏GVHD,肝脏组织病理有助于确诊。患者1为病理诊断(表现为肝细胞肿胀、气球样变,胆小管上皮变性坏死,汇管区可见淋巴细胞浸润),另2例均为临床诊断。3例患者先后经甲泼尼龙1~2 mg/kg及环孢素A、他克莫司、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、环磷酰胺等免疫抑制剂治疗无效,被判断为一线治疗无效的难治性肝脏GVHD。

表 1 患者一般资料

项目	患者 1	患者 2	患者 3
年龄(岁)	15	19	24
原发病	急性髓系白血病	急性髓系白血病	急性淋巴细胞白血病
预处理方案	TBI/Cy+FA	FB	TBI/Cy+VM-26
移植方式	同胞 HLA 全相合 PBSCT	同胞 HLA 全相合 PBSCT	同胞 HLA 全相合 PBSCT
GVHD 预防	CsA+MTX	CsA+MTX	CsA+MTX
肝脏 GVHD 发生时间	+287 d(第 2 次 DLI 后 3 d)	+110 d	+90 d
临床表现	黄疸、口腔黏膜糜烂	黄疸、肝性脑病、腹泻	黄疸
RTX 前 GVHD 治疗用药	CsA、FK506、CS、MMF、CTX	CsA、FK506、CS、MMF、CTX、MTX	CsA、FK506、CS、MMF、CTX

CsA:环孢素 A;FK506:他克莫司;CS:糖皮质激素;MMF:吗替麦考酚酯;CTX:环磷酰胺 MTX;甲氨蝶呤;PBSCT:外周血造血干细胞移植;DLI:供者淋巴细胞输注。

表 2 利妥昔单抗治疗效果

项目	患者 1		患者 2		患者 3	
	RTX 前	RTX 后	RTX 前	RTX 后	RTX 前	RTX 后
黄疸	重度	无	重度	无	重度	无
肝性脑病	无	无	昏迷	清醒	无	无
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	214	23	181	19	433	27
GGT(U/L)	557	1499	837	464	—	—
ALP(U/L)	164	208	754	755	—	—
ALT(U/L)	178	397	641	164	147	135
激素剂量(mg)	75	30	50	5	50	35

—:表示无数据。

1.2 治疗方案 利妥昔单抗(RTX)375 mg/m²,每周 1 次,共 4 周,治疗前已充分向患者告知并签署知情同意书。治疗期间糖皮质激素、环孢素 A 或他克莫司、吗替麦考酚酯使用继续同前。

1.3 效果评价 治疗效果判断标准为:完全缓解(临床症状、实验室指标恢复正常)、部分缓解(临床症状、实验室指标有所改善),其中血清总胆红素为主要实验室评判指标。经利妥昔单抗治疗前后临床症状、实验室指标、激素剂量等方面评价其治疗效果(表 2)。3 例患者 GVHD 发生至第 1 次 RTX 时间分别为 62、70、51 d;RTX 后胆红素开始下降时间分别为 26、3、9 d;第 1 次 RTX 后随访时间分别为 243、320、305 d;肝脏 GVHD 发生后总随访时间分别为 305、390、356 d。

2 讨论

一直以来,供者 T 淋巴细胞被认为是介导 GVHD 病理机制的主要效应细胞。然而,近年来人们在 GVHD 患者体内检测到大量自身抗体以及活性升高的 B 淋巴细胞^[5-9]。Iori 等^[10]发现外周造血干细胞中 B 淋巴细胞的含量会影响急性 GVHD 的发病率。有不少学者在临床应用中发现,预处理方案含有利妥昔单抗的患者急性 GVHD 发病率较低^[11-13],而 B 淋巴细胞肿瘤的患者在移植前 6 个月内曾使用过利妥昔单抗化疗的其急性 GVHD 发生率也明显下降^[14-16]。由此认为 B 淋巴细胞在移植抗宿主病中可能有重要作用。进一步的理论研究发现,B 淋巴细胞在移植抗宿主病中通过抗原递呈作用、抗体依赖的细胞毒作用(ADCC)以及 B 淋巴细胞活化因子(BAFF)发挥作用^[17]。在 GVHD 发病过程中,由于 CD4⁺T 淋巴细胞的刺激,记忆 B 淋巴细胞增殖并产生自身抗体,而活化

的 B 淋巴细胞亦可以促进 T 淋巴细胞活化和增殖^[18]。B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞互相作用促进 GVHD 的发生发展。在此理论上,人们尝试将利妥昔单抗应用在 GVHD 的预防和治疗中,期望通过去除 B 淋巴细胞,切断免疫循环链达到防治 GVHD 的目的。有研究发现,移植后预防性输注利妥昔单抗能有效减少 GVHD 的发生,降低病死率,提高总生存率^[19-21]。Arai 等^[22]将利妥昔单抗用于治疗移植后出现皮肤硬化的病人,有效率为 27%,14% 的患者得到完全缓解,并发现在这些患者体内活化的 B 淋巴细胞比率显著升高。一些前瞻性或回顾性研究显示,利妥昔单抗在 GVHD 治疗的有效率为 50%~83%,最高甚至可达 100%,其中对皮肤 GVHD 的治疗效果最好,有效率约 60%,但在肝脏、肺、眼睛等靶器官的治疗效果并不确切,在肝脏 GVHD 中的治疗有效率在 0~66.7%^[17,23-29]。Clavert 等^[30]对 18 例慢性 GVHD 患者使用利妥昔单抗,总有效率为 55%,3 例肝脏 GVHD 有 1 例患者有效,71% 的患者激素剂量得到明显减少。Solomon 等^[31]在初发广泛 cGVHD 患者中不使用激素,而仅给予利妥昔单抗联合免疫抑制剂治疗,有效率达 88%,77% 的患者可完全停用免疫抑制剂。

因肝脏急性和慢性 GVHD 在临床表现、实验室检查及组织病理活检上均极为相似,因此本文中并未将 3 例患者的肝脏 GVHD 进行急性或慢性的界定。本文中 3 例一线治疗耐药的肝脏 GVHD 的患者,使用利妥昔单抗治疗后均获得了部分缓解,血总胆红素含量均下降至正常上限值 2 倍以下,激素剂量分别减少 30%、60%、90%。治疗后随访 8~10 个月,3 例患者病情均保持稳定,未出现肝脏 GVHD 复发、进展或加重。3 例患者均未发现利妥昔单抗相关的药物不良反应。3 例患者用

药后起效时间差异较大,病情最严重的患者 2(合并肝性脑病)用药后起效最快,激素剂量减少最显著,而病情相对较轻的患者 1 起效最慢,转氨酶甚至有所上升,推测这可能是因为在 GVHD 发病早期,更多的是 T 淋巴细胞起作用。而随着疾病的发展,T 淋巴细胞刺激 B 淋巴细胞产生抗体后,B 淋巴细胞在 GVHD 中的致病作用逐渐显现并占有越来越多的比重,进一步加重病情。所以在 GVHD 后期、病情较重时使用利妥昔单抗,将 B 淋巴细胞去除后,有可能更明显的减轻病情,反之,在相对早期时采用利妥昔单抗,由于 B 淋巴细胞的作用权重尚较轻,效果相对来说可能不那么明显。但关于 GVHD 不同严重程度时各种淋巴细胞及相关免疫学指标的比例有无不同,目前国内外均少见相关研究,而本研究中,亦未在发病早期、加重时,利妥昔单抗治疗前后进行相关免疫学检测,因此暂无有力证据证明上述推测,这可能是今后研究工作的重点方向。

综上所述,利妥昔单抗有利于一线治疗耐药的肝脏 GVHD 的治疗,主要表现在降低血胆红素水平及减少激素用量,这将减少由于长期服用大剂量激素控制 GVHD 所带来的众多不良反应。尽管本研究病例数仅有 3 例,且由于各种原因只有 1 例行肝脏穿刺活检病理确诊 GVHD,当时并未对其中浸润汇管区的淋巴细胞进行免疫组化检查,否则这将成为证明 B 淋巴细胞是肝脏 GVHD 中重要效应细胞的有力证据,并为使用利妥昔单抗治疗提供依据。但从治疗效果上来看,笔者认为利妥昔单抗对一线治疗无效的肝脏 GVHD 疗效显著,这也从一定程度上印证了 B 淋巴细胞可能在肝脏 GVHD 的发生发展中发挥着重要的作用,在今后工作中,还需要更多的基础研究及前瞻性研究以证明。

参考文献

- [1] 黄晓军. 血液病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:309-322.
- [2] 曹履先,陈虎. 骨髓移植学[M]. 北京:军事医学出版社,2008:129-136.
- [3] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2005,11(12):945-956.
- [4] Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response Criteria Working Group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2006,12(3):252-266.
- [5] Patriarca F, Skert C, Sperotto A, et al. The development of autoantibodies after allogeneic stem cell transplantation is related with chronic graft-vs-host disease and immune recovery[J]. Exp Hematol,2006,34(3):389-396.
- [6] Abrahamsen IW, Somme S, Heldal D, et al. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: the impact of stem cell source and graft-versus-host disease[J]. Haematologica,2005,90(1):86-93.
- [7] Fujii H, Cuvelier G, She K, et al. Biomarkers in newly diagnosed pediatric-extensive chronic graft-versus-host disease: a report from the Children's Oncology Group[J]. Blood,2008,111(6):3276-3285.
- [8] Svegliati S, Olivieri A, Campelli NA, et al. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease[J]. Blood,2007,110(1):237-241.
- [9] Kuzmina Z, Gounden V, Curtis L, et al. Clinical significance of autoantibodies in a large cohort of patients with chronic graft-versus-host disease defined by NIH criteria[J]. Am J Hematol,2015,90(2):114-119.
- [10] Iori AP, Torelli GF, De Propriis MS, et al. B-Cell concentration in the apheretic product predicts acute graft-versus-host disease and treatment-related mortality of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation[J]. Transplantation,2008,85(3):386-390.
- [11] Christopheit M, Schuettee V, Theurich S, et al. Rituximab reduces the incidence of acute graft-versus-host disease[J]. Blood,2009,113(13):3130-3131.
- [12] Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab[J]. Blood,2008,111(12):5530-5536.
- [13] Kebriaei P, Saliba RM, Ma C, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after rituximab-containing myeloablative preparative regimen for acute lymphoblastic leukemia[J]. Bone Marrow Transplant,2006,38(3):203-209.
- [14] Van Dorp S, Pietersma F, Woelfl MA, et al. Rituximab treatment before Reduced-Intensity conditioning transplantation associates with a decreased incidence of extensive chronic GVHD[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2009,15(6):671-678.
- [15] Ratanatharathorn V, Logan B, Wang D, et al. Prior rituximab correlates with less acute graft-versus-host disease and better survival in B-cell lymphoma patients who received allogeneic peripheral blood stem cell transplantation[J]. Br J Haematol,2009,145(6):816-824.
- [16] Crocchiolo R, Castagna L, El-Cheikh J, et al. Prior rituximab administration is associated with reduced rate of acute GVHD after in vivo T-cell depleted transplantation in lymphoma patients[J]. Exp Hematol,2011,39(9):892-896.
- [17] Alousi AM, Uberti J, Ratanatharathorn V. The role of B cell depleting therapy in graft versus host disease after allogeneic hematopoietic cell transplant[J]. Leuk Lymphoma,2010,51(3):376-389.
- [18] Shimabukuro-Vornhagen A, Hallek MJ, Storb RF, et al. The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease[J]. Blood,2009,114(24):4919-4927.
- [19] Shimoni A, Hardan I, Avigdor A, et al. Rituximab reduces relapse risk after allogeneic and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. Br J Haematol,2003,122(3):457-464.

- [20] Arai S, Sahaf B, Narasimhan B, et al. Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B-cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence[J]. *Blood*, 2012, 119(25):6145-6154.
- [21] Cutler C, Kim HT, Bindra B, et al. Rituximab prophylaxis prevents corticosteroid-requiring chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: results of a phase 2 trial[J]. *Blood*, 2013, 122(8):1510-1517.
- [22] Arai S, Pidala J, Pusic I, et al. A randomized phase II crossover study of imatinib or rituximab for cutaneous sclerosis after hematopoietic cell transplantation[J]. *Clin Can Res*, 2016, 22(2):319-327.
- [23] Kim SJ, Lee JW, Jung CW, et al. Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: results from a prospective, multicenter, phase II study[J]. *Haematologica*, 2010, 95(11):1935-1942.
- [24] Von Bonin M, Oelschlaegel U, Radke J, et al. Treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease with low-dose rituximab[J]. *Transplantation*, 2008, 86(6):875-879.
- [25] Teshima T, Nagafuji K, Hengan H, et al. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease[J]. *Int J Hematol*, 2009, 90(2):253-260.
- [26] Cutler C, Miklos D, Kim HT, et al. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2006, 108(2):756-762.
- [27] Mohty M, Marchetti N, El-Cheikh J, et al. Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41(10):909-911.
- [28] Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Borjas-Almaguer OD, et al. Effectiveness of subcutaneous low-dose alemtuzumab and rituximab combination therapy for steroid-resistant chronic graft-versus-host disease [J]. *Haematologica*, 2012, 97(5):717-722.
- [29] Canninga-Van Dijk MR, Van Der Straaten HM, Fijnheer RA, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2004, 104(8):2603-2606.
- [30] Clavert A, Chevallier P, Guillaume T, et al. Safety and efficacy of rituximab in steroid-refractory chronic GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(5):734-736.
- [31] Solomon SR, Sizemore CA, Ridgeway MA, et al. Corticosteroid-Free primary treatment of chronic extensive Graft-versus-Host disease incorporating rituximab[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(9):1576-1582.

(收稿日期:2016-07-31 修回日期:2016-09-29)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.05.050

他克莫司有效治疗儿童激素耐药型 C1q 肾病 1 例报道*

邵鸿家, 葛伟[△], 许瑞英

(山东大学齐鲁医院小儿内科, 济南 250012)

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)05-0719-02

C1q 肾病(C1qN)定义为患者系膜区以 C1q 为主的免疫复合物沉积,并且无系统性红斑狼疮(SLE)的证据。C1qN 可能不是一个单一的诊断,而是一些疾病谱的组合^[1]。大多数的 C1qN 患儿多表现为激素依赖型或者是激素耐药型肾病综合征,以及对免疫抑制剂治疗反应不佳。

他克莫司(TAC)又称 FK506,它是一种新型的钙调磷酸酶抑制剂,具有强大的免疫抑制作用,可应用于器官移植领域。现在它已经用于越来越多的其他领域,如结缔组织病、自身免疫性疾病和难治性慢性肾脏疾病。但是他克莫司治疗难治性慢性肾脏疾病在儿童尚无太多的临床经验。在本文中,笔者将报道他克莫司有效治疗 1 例激素耐药型 C1qN 的患儿。

1 临床资料

患儿,男,6 岁 3 个月,体质量 25 kg,2 周前因眼睑和下肢轻度水肿入院,实验室检查显示大量蛋白尿(尿常规:尿蛋白 3+、24 h 尿蛋白定量 3.12 g),同样具有明显的低蛋白血症(清蛋白 19.5 g/L)和高脂血症(CHO 8.13 mmol/L、TG 1.92

mmol/L、HDL-C 2.08 mmol/L、LDL-C 4.97 mmol/L)。患儿肾功能正常(BUN 3.58 mmol/L、SCr 32 μmol/L),诊为肾病综合征,给予口服泼尼松 15 mg 3 次/d,患儿表现为对泼尼松治疗反应差,尿蛋白在 4 周后仍为 2+。遂给予泼尼松减量 30 mg 1 次/d,同时加用霉酚酸酯 0.25 g 2 次/天。蛋白尿在 1 月后仍未转阴,尿蛋白 1+。随后给予患儿泼尼松 20 mg 1 次/天、霉酚酸酯 0.25 g 2 次/天、来氟米特 10 mg 1 次/天联合治疗。但是患儿对这种联合治疗的反应仍然不佳,联合治疗 1 个月患儿尿蛋白仍为 1+。患儿表现为明显的激素耐药性及对免疫抑制剂治疗反应差。为了寻求进一步治疗的方法,患儿进行了经皮肾活检。免疫荧光显示 C1q(+++)呈颗粒状分布于系膜基质,同时 IgA、IgG、C3、IgM 阴性。肾活检显示轻度肾小球系膜细胞增生,无局灶性节段性肾小球硬化。随后给予患儿泼尼松 10 mg 1 次/天和来氟米特 10 mg 2 次/天,停用霉酚酸酯、来氟米特。患儿用他克莫司治疗疗效显著,但有明显肾脏损伤的不良反应。他克莫司的剂量通过监测他克莫司血

* 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(ZR2013HQ059)。

作者简介:邵鸿家(1986—),住院医师,硕士,主要从事儿童血液与肿瘤的研究。

[△] 通信作者, E-mail: jngw1982@126.com。