前列地尔对造血干细胞移植中肝静脉闭塞病的预防作用

——附 45 例报告

中山大学附属第一医院血液内科（510080）
郑 冬 张国材 谭恩勋 罗绍凯 李 娟 洪文德 彭爱华 童秀珍

［摘 要］ **目的：**评价前列地尔在造血干细胞移植中预防肝静脉闭塞病（hepatic veno-occlusive disease，HVOD）的作用。**方法：**将 80 例次造血干细胞移植的患者分成两组，其中研究组 45 例次用前列地尔（每次 20 μg 静脉滴注，每日 2 次，移植前 8 日至移植后 28 日使用）预防 HVOD，对照组 35 例次则未采用预防措施。比较两组 HVOD 的发生率。**结果：**研究组未发生 HVOD，对照组 4 例发生严重 HVOD，均导致死亡。两组 HVOD 发生率比较有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**前列地尔在造血干细胞移植中预防 HVOD 效果好，安全可靠。

［关键词］ 肝静脉闭塞病 造血干细胞移植 前列地尔 预防 发生率

A study of Alprostadil for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation.

Zheng Dong, Zhang Guocai, Tan Enxun, et al. Department of Hematology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510080, China

［**Abstract**］ **Objective:** To evaluate the effect of alprostadil for the prevention of hepatic veno-occlusive disease (HVOD) after hematopoietic stem cell transplantation. **Methods:** The clinic data of 45 cases who accepted administration of alprostadil (treat with 20 μg alprostadil, twice daily injection of vein) were analyzed and the incidence of HVOD was compared with 35 cases who didn't accept alprostadil in the same period. **Results:** No HVOD occurred in the patients who acceptd alprostadil, and 4 patients who didn't accept alprostadil died from severe HVOD. **Conclusion:** Alprostadil is a safe and effective drug for the prevention of HVOD after hematopoietic stem cell transplantation.

［**Key words**］ Hepatic veno-occlusive disease Hematopoietic stem cell transplantation Alprostadil Prevention Incidence

1 引 言

肝静脉闭塞病（hepatic veno-occlusive disease，HVOD）是造血干细胞移植中一种严重的并发症，通常在移植后 21 日内出现，文献报道其发生率波动很大（2% ~53%）[1,2]。由于目前对 HVOD 缺乏有效的治疗措施，严重的 HVOD 成为移植患者的主要死亡原因之一，其病死率高达 75%。因此，在造血干细胞移植中，如何预防 HVOD 的发生，成为国内外学者日益重视的问题。本研究通过观察前列地尔（alprostadil，前列腺素 E_1）在造血干细胞移植患者中的使用，研究其在造血干细胞移植中对 HVOD 的预防作用。

2 资料与方法

2.1 一般资料

1992 ~2002年8月我院收治的造血干细胞移植患者共68例，80例次。其中男46例，女22例；移植时年龄 14 ~58 岁，中位数 32 岁。异基因移植24例（骨髓移植13例，外周血干细胞移植11例），自体移植42例（骨髓移植15例，外周血干细胞移植27例），其中双次移植12例，同基因移植2例。

原发病：急性白血病 32 例，其中急性非淋巴细胞白血病 20 例，包括急性粒细胞白血病未分化型（M_1）3 例，急性粒细胞白血病部分分化型（M_2）8 例，急性早幼粒细胞白血病（M_3）2 例，急性粒-单核细胞白血病（M_4）3 例，急性单核细胞白血病（M_5）4 例；急性淋巴细胞白血病 12 例，包括 L_1（原始和幼淋巴细胞以小细胞为主）2 例，L_2（原始和幼淋巴细胞以大细胞为主）6 例，L_3（原始和幼淋巴细胞以大细胞为主，大小较一致，细胞内有明显空泡，胞浆嗜碱性）4 例，慢性粒细胞白血病 16 例，淋巴瘤 18 例（Ⅲ期 6 例，Ⅳ期 12 例），再生障碍性贫血 1 例，骨髓增生异常综合征 1 例。

80 例次按是否使用前列地尔分为两组。研究组 45 例次，使用前列地尔；对照组 35 例次，未采取任何预防措施。两组在年龄、性别、移植前治疗、预处理方案、既往的肝病史等方面差异无统计学意义，具有可比性。

2.2 方 法

两组所有患者移植前均用口服消化道不吸收抗生素肠道杀菌、酮康唑预防真菌感染、无环鸟苷预防病毒感染。进入无菌层流室前常规行锁骨下静脉穿刺。预处理方案采用：① BuCy 方案［白消安 4 mg/(kg·d)，连用4日，环磷酰胺60 mg/(kg·d)，连用 2 日］；② MAC 方案［马法兰 4 mg/(kg·d)，1日，阿糖胞苷1.5 ~2 g/m²，连用2日，环磷酰胺 60 mg/ (kg·d)，连用 2 日］、③全身射线照射7.5 ~8.5 Gy，环磷酰胺 60 mg/(kg·d)、

万方数据

表阿霉素 50 mg/m²、阿糖胞苷 1.5～2 g/m²，均连用 2 日。研究组加用前列地尔（保达新），每次 20 μg 溶于 100 mL 生理氯化钠中静脉滴注，每日 2 次，持续使用移植前 8 日至移植后 28 日。使用过程中监测心率、血压、体重、血象、尿常规、肝功能、肾功能、凝血功能等。体格检查时注意有无巩膜、皮肤黄染，肝、脾肿大，腹水等情况。

2.3 肝静脉闭塞病的诊断标准

HVOD 的诊断均经临床、血象、骨髓细胞学和组织化学、病理活检确诊。考虑到移植病人早期肝活检的困难性，主要根据其临床表现：①高胆红素血症；②肝脏肿大；③右上腹疼痛；④不明原因的体重增加；⑤腹水；⑥血小板聚集增加。如能排除其他肝脏疾病，符合以上 2 条即可确立诊断[3]。

2.4 统计学方法

两组 HVOD 的发生率采用 χ^2 检验。

3 结 果

3.1 肝静脉闭塞病的发病情况

对照组 35 例次中，4 例（11%）发生严重 HVOD，分别出现在移植后 12、20、26、28 日，其临床表现主要为腹痛、肝大、黄疸、腹水，最后均死亡。分别为再生障碍性贫血、急性淋巴细胞白血病（L_2）、急性非淋巴细胞白血病（M_2）、淋巴瘤Ⅳ期患者各 1 例。其中前 2 例有慢性乙型肝炎病毒感染史；第 3 例接受双次自体骨髓移植，在第 2 次移植时出现 HVOD；第 4 例在移植前因脾肿大接受过脾区局部放射治疗。研究组全部病例无发生 HVOD。两组 HVOD 发生率比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。移植前患者的 B 超结果基本正常，移植后 4 例肝静脉闭塞病的患者 B 超显示肝脏肿大，中量至大量腹水。

3.2 不良反应

研究组 4 例患者在移植前外周静脉滴注时出现血管红肿、疼痛的静脉炎，采用了深静脉穿刺后，未再发生。1 例有面红、轻微头痛的现象，经对症处理缓解，均不需停药。

4 讨 论

HVOD 是一种以肝小静脉的阻塞以及肝小叶和肝窦周围细胞的损伤为病理特点的疾病，也是造血干细胞移植早期主要的并发症之一，病死率极高，值得人们重视。近来研究[1,3,4]发现，HVOD 的发生与以下危险因素有关：年龄、疾病种类、移植前的肝病史、放射及化学药物治疗的强度、人类白细胞抗原配型不全相合或无关供者的移植、双次移植、异基因移植中甲氨蝶呤和环孢素的使用、巨细胞病毒感染以及阿昔洛韦、万古霉素等抗病毒和细菌的药物。本研究 HVOD 的发生率低，可能与病例数较少，早期未行肝组织活检，可能漏诊部分轻型病例有关。因此未能进行危险因素的多变量分析，但对照组 4 例 HVOD 分别发生于移植前患慢性乙型病毒性肝炎、既往曾强放射及化学药物治疗以及双次移植的患者，也进一步证实了以上的高危因素的存在。在此类患者中，HVOD 的预防对降低移植相关性死亡尤其重要。

既往有学者[5]采用预防性的肝素输注抑制凝血机制，减少凝血物质在受累血管壁的沉积，避免血管的阻塞，但其疗效尚有争议。且肝素使用过程中要监测凝血功能，有出血的危险，不利推广。近来，Gluckman 等[3]用前列地尔预防 HVOD 的发生，取得了良好的效果。前列地尔的药理作用包括：通过刺激肾素的释放扩张血管，抑制血小板聚集，抑制过氧化阴离子代谢，激活纤溶系统，抑制血管平滑肌细胞增殖。因其仅具有轻微的抗血栓作用，使用时无须进行凝血功能监测，较肝素更为安全方便，有良好的应用前景。本研究中，前列地尔预防性使用的时间已经覆盖了 HVOD 的高发期，研究组无出现 HVOD，亦进一步证实了前列地尔能有效的预防 HVOD 的发生，特别是减少重型病例的发生。文献报道前列地尔有以下不良反应：疼痛、低血压、血管扩张、心动过缓、皮疹、恶心、腹痛等，本研究中发现除局部静脉的疼痛及血管扩张的表现外，未发现严重不良反应。因此我们认为，前列地尔能安全、有效地预防造血干细胞移植患者发生 HVOD，值得临床推广。

[参考文献]

[1] Shulan HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease —— liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant, 1992, 10 (3): 197-214.

[2] Baglin TP. Veno-occlusive disease of the liver complicating bone marrow transplantation (review). Bone Marrow Transplant, 1994, 13 (1): 1-4.

[3] Gluckman E, Jolivet J, Scrobohaci ML, et al. Use of prostaglandin E_1 for prevention of liver veno-occlusive disease in leukaemia patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol, 1990, 74 (3): 277-281.

[4] Richardson P, Guinan E. Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation. Acta Haematol, 2001, 106 (1-2): 57-68.

[5] Attal M, Huguet F, Rubie H, et al. Preventation of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. Blood, 1992, 79 (11): 2834-2840.

（收稿日期：2003－01－08）

万方数据