

中西医结合预防造血干细胞移植后肝静脉 闭塞病的临床观察

刘 嘉 张 曦 陈幸华 孔佩艳 王庆余 高 蕾
张 诚 张 颖 李云龙 曾温璟

摘要 **目的** 观察复方丹参注射液联合前列腺素 E₁、低分子肝素钙及低分子右旋糖酐对造血干细胞移植后肝静脉阻塞病 (hepatic veno-occlusive disease, HVOD) 的预防作用。**方法** 1998 年 5 月—2009 年 12 月在我院进行造血干细胞移植的患者 520 例,其中自体外周血干细胞移植 231 例,同胞间 HLA 全相合移植 125 例,非血缘关系 HLA 全相合/不全相合移植 49 例,HLA 半相合移植 115 例。采用复方丹参注射液 40 ~ 60 mL,低分子右旋糖酐 250 ~ 500 mL,前列腺素 E₁ 40 ~ 60 μg,均每天 1 次静脉滴注;低分子肝素钙 3 000 ~ 5 000 IU,每天 1 次皮下注射;观察对造血干细胞移植后肝静脉阻塞病的预防作用。**结果** 520 例患者,1 例发生 HVOD 并死亡,发生率为 0.19%,未发现明显药物不良反应,未出现凝血功能障碍。**结论** 采用复方丹参联合前列腺素 E₁、低分子肝素钙及低分子右旋糖酐的中西医结合方法可有效预防肝静脉阻塞病。

关键词 中西医结合;造血干细胞移植;肝静脉阻塞病;预防

Preventive Effect of Integrated Chinese and Western Medicine on Hepatic Veno-occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation LIU Jia, ZHANG Xi, CHEN Xing-hua, et al *Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing (400037)*

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of compound Danshen Injection combined with prostaglandin E₁, low molecular weight heparin calcium to dextran-40 preventing hepatic veno-occlusive disease (HVOD) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods** A total of 520 patients who received HSCT in the authors' hospital from May 1998 and December 2009 were subjected, among whom 231 patients received autologous peripheral blood stem cell transplantation, 125 received HLA-identical sibling HSCT, 49 received HLA-identical/mismatched unrelated HSCT and 115 received HLA-haplotype HSCT. All patients were treated by intravenous dripping of CSI 40-60 mL, dextran-40 250-500 mL, prostaglandin-E₁ 40-60 μg, and subcutaneous injection of low molecular weight heparin calcium 3 000-5 000 IU every day, the preventive effect on HVOD after HSCT was observed. **Results** HVOD occurred and caused death only in 1 case of the 520 patients observed, the incidence was 0.19%. Neither obvious adverse reaction nor coagulation disorder was found. **Conclusion** Compound Danshen Injection combined with prostaglandin E₁, low molecular weight heparin calcium and dextran-40 is a safe and effective protocol for the prevention of HVOD after HSCT.

KEYWORDS integrated Chinese and Western medicine; hematopoietic stem cell transplantation; hepatic veno-occlusive disease; prevention

肝静脉阻塞病 (hepatic veno-occlusive disease, HVOD) 是造血干细胞移植后严重的并发症,发生率在 5% ~ 60% 之间^[1]。本研究采用复方丹参注射液联合前列腺素 E₁、低分子肝素钙及低分子右旋糖酐治疗,观察其在造血干细胞移植中对肝静脉阻塞病的预防作用。

资料与方法

1 临床资料 1998 年 5 月—2009 年 12 月在我院进行造血干细胞移植的患者 520 例,男 292 例,女 228 例,年龄 3 ~ 63 岁,中位年龄 31.5 岁。急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 130 例,急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 123 例,急性混合细胞白血病 (acute mixed lineage leukemia, MAL) 12 例,慢性髓系白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 12 例。

作者单位:第三军医大学新桥医院血液科 (重庆 400037)

通讯作者:陈幸华, Tel: 023 - 68771309, E-mail: xhchen888@ yahoo.

com. cn

mia, CML) 84 例, 非霍奇金淋巴瘤 (non Hodgkin's lymphoma, NHL) 107 例, 霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's disease, HD) 31 例, 急性再生障碍性贫血 (acute aplastic anemia, AAA) 6 例, 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 21 例, 重型 β 地中海贫血 (severe β -thalassemia) 6 例。

2 移植类型及预处理方案 自体外周血干细胞移植 231 例, 同胞间 HLA 全相合移植 125 例, 非血缘关系 HLA 全相合/不全相合移植 49 例, HLA 半相合移植 115 例。自体外周血干细胞移植中, ALL 采用环磷酰胺 [Cy, 60 mg/kg, 2 天] 加全身照射 (total-body irradiation, TBI) (8~9.5 Gy) 或者白消安 [Bu, 3.2 mg/kg, 4 天] 加 Cy [60 mg/kg, 2 天] 方案, AML 采用 FBA 方案 [氟达拉滨 30 mg/m², 5 天; Bu 3.2 mg/kg, 3 天; 阿糖胞苷 (Ara-C) 1.5 g/m², 5 天] 及 FBC 方案 [氟达拉滨 30 mg/m², 5 天; Bu 3.2 mg/kg, 3 天; Cy 50 mg/kg, 2 天], FAC 方案 [氟达拉滨 30 mg/m², 5 天; Ara-C 1.5 g/m², 5 天; Cy 50 mg/kg, 2 天]; CEAC 方案 (洛莫司汀 0.2 g/m², 1 天; 依托泊苷 100 mg/m², 4 天; Ara-C 100 mg/m², 每 12 h 1 次, 4 天; Cy 1.5 g/m², 4 天)。NHL 和 HD 采用 CEAC 方案, MM 采用 M200 (马法兰 100 mg/m², 2 天) 及 CEAC 方案; 同胞间 HLA 全相合移植采用 Cy + TBI、Bu + Cy 及 FBA 方案; 非血缘关系 HLA 全相合移植采用 Cy + TBI 及 Bu + Cy 方案; 非血缘关系不全相合、同胞间 HLA 半相合移植者采用 CABC [环己亚硝脲片 200 mg/kg; Ara-C 4 g/m², 2 天, Bu 3.2 mg/kg, 3 天; Cy 1.8 g/m², 2 天) 和 Cy + Ara-C + TBI (Ara-C 3 g/m², 每 12 h 1 次, 3 天; Cy 60 mg/kg, 2 天; TBI 8.5—9.5 Gy)。

3 HVOD 的预防 231 例自体外周血干细胞移植患者进入无菌层流室后行肘静脉穿刺置管, 289 例异基因造血干细胞移植患者行右侧颈内静脉穿刺置管。520 例均给予复方丹参注射液 (复方丹参, 组成: 丹参、降香, 四川升和制药有限公司生产, 批号: 20090917) 联合前列腺素 E₁ (北京泰德制药有限公司生产, 批号: 2160H)、低分子肝素钙 (海南通用同盟药业有限公司生产, 批号: 20090519) 及低分子右旋糖酐 (丽珠集团利民制药厂生产, 批号: 0912128) 预防 HVOD, 具体用法为: 复方丹参 40~60 mL 加入 5% 葡萄糖 250 mL 中, 低分子右旋糖酐 250~500 mL, 前列腺素 E₁ 40~60 μ g 加入 100 mL 生理盐水中, 均为每天 1 次静脉滴注; 低分子肝素钙 3 000~5 000 IU 每天 1 次皮下注射; 复方丹参和低分子右旋糖酐自移植前 7 天 (-7 天) 开始应用至患者血小板低于 $50 \times 10^9/L$ 时

停用, 前列腺素 E₁ 和低分子肝素钙自 -7 天开始应用至移植 +45 天。使用过程中监测患者生命体征、三大常规、肝肾功能及凝血功能等。体格检查时注意是否有皮肤黏膜黄染及出血, 肝、脾肿大, 腹水及腹围增加等情况。

4 HVOD 的诊断标准 HVOD 的诊断需排除其他疾病, 美国西雅图诊断标准^[2] 为造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 后 20 天内至少符合以下 3 个条件中的 2 项者: (1) 胆红素 > 34 μ mol/L; (2) 肝大或左上腹疼痛; (3) 腹水和 (或) 不能解释的体重增加。少数 HVOD 患者可发生于移植 20 天后, 符合上述条件者, 可诊断本病。

结 果

1 不同造血干细胞移植类型造血重建 (表 1) 520 例造血干细胞移植患者中 5 例植入失败, 515 例 (99%) 移植后造血功能重建。

表 1 不同造血干细胞移植类型造血重建时间 (天)

移植类型	中性粒细胞 >0.5 $\times 10^9/L$ 时间	血小板升至 >20 $\times 10^9/L$ 时间
自体外周血干细胞移植	+8.5 (+5 ~ +19)	+13.3 (+9 ~ +26)
同胞间 HLA 全相合造血干细胞移植	+13.5 (+8 ~ +26)	+19.0 (+12 ~ +39)
非血缘关系 HLA 全相合/1 个位点不相合外周血干细胞移植	+13.2 (+9 ~ +22)	+17.5 (+14 ~ +27)
同胞间 HLA 半相合/单倍型相合造血干细胞移植	+14.3 (+8 ~ +23)	+19.8 (+16 ~ +34)

2 HVOD 的发病情况 520 例移植患者中, 临床确诊 HVOD 1 例, 发生率为 0.19%。此例为 59 岁的女性急性髓系白血病 M1 型, 病史 3 个月余, 行同胞间 HLA 全相合造血干细胞移植。HVOD 出现在 +7 天, 其临床表现主要为黄疸 (总胆红素最高为 183.7 μ mol/L)、不明原因体重增加 (>5%), 合并严重的肺部感染、脑水肿及继发性癫痫, 于移植 +76 天死亡。

3 不良反应 复方丹参注射液联合前列腺素 E₁、低分子肝素钙及低分子右旋糖酐使用过程中, 每周定期检测凝血功能 [活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)], 16 例 (3.1%) 在血小板 > $50 \times 10^9/L$ 时出现不同程度的 PT 和 APTT 延长, 其中 5 例出现皮肤、黏膜瘀斑, 2 例出现鼻腔渗血; 经下调低分子肝素钙用量、停用低分子右旋糖酐后, PT、APTT 可恢复正常, 鼻腔渗血停止。表明此 4 种药物联合应用, 对凝血功能影响较小。

讨 论

HVOD 是移植后早期出现的并发症之一, 据文献

报道普遍发生率为 10%, 有的病例观察甚至达到 20%~30%, 病死率在 50%~70%。主要发病原因是肝血管和窦状隙内皮的细胞毒损伤并在局部呈现高凝状态^[3]。25%~30% 的 HVOD 为重型, 预后极差, 多因进行性急性肝衰竭、肝肾综合征和多器官衰竭而死亡, 由于一般治疗常无效, 故本病的重点在于预防。

根据 HVOD 的发病机制, 其预防主要应针对防止血管内皮细胞受损和凝血系统激活。目前多采用前列腺素 E₁、低分子肝素钙、低分子右旋糖酐的方法来预防 HVOD, 两药或者三药联合使用的情况比较多^[4,5]。前列腺素 E₁ 具有扩张末梢血管、稳定细胞膜、抑制血小板凝集等作用, 维持肝脏血流, 保护内皮细胞, 防止血栓的形成; 低分子肝素钙对体内外血栓、动静脉血栓的形成有抑制作用, 能刺激内皮细胞释放组织因子凝血途径抑制物和纤溶酶原活化物, 不被血小板第 4 因子中和, 对血小板功能亦无明显影响; 低分子右旋糖酐具有提高血浆胶体渗透压、扩充血容量、稀释血液、降低血液黏滞度的作用。张龚莉等^[6]报道了采用复方丹参注射液预防 HVOD。我们采用了中西医结合的方法预防 HVOD, 在上述 3 种西药的基础上加入了复方丹参液, 其作用机理主要是活血化瘀, 改善肝脏微循环的血液供应; 扩张毛细血管, 降低全血黏度, 使血流加快, 从而达到增加组织灌流, 减轻门静脉压力, 抗脂质过氧化, 诱发内源性前列腺素的合成和释放, 清除自由基作用^[7], 而血管扩张、局部血流增加正是预防 HVOD 中肝小静脉血栓形成的关键。

本研究采用复方丹参注射液联合前列腺素 E₁、低分子肝素钙及低分子右旋糖酐预防 520 例造血干细胞移植后 HVOD, 仅 1 例发生 HVOD, 发生率低于付利等^[4,5,8]的报道, 表明 4 药联合预防 HVOD 具有较好的预防效果, 且使用安全, 药物的调整方便, 值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] Store J, Gale RP, Goldstein L, et al. Analysing early liver dysfunction after bone marrow transplantation[J]. Transpl Immunol, 1993, 1(3): 163-171.
- [2] Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation[J]. Blood, 1995, 85(11): 3005-3020.
- [3] 阮长耿, 吴德沛. 现代血液病诊断治疗学[M]. 合肥:

安徽科学技术出版社, 2007: 466-467.

Ruan CG, Wu PD, editors. Current diagnosis and treatment of blood diseases [M]. Hefei: Anhui Science and Technology Publishing House, 2007: 466-467.

- [4] 付利, 章卫平, 王健民, 等. 前列腺素 E₁ 脂质微球联合低分子右旋糖酐对造血干细胞移植后肝静脉闭塞病的预防作用分析[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(7): 889-891.

Fu L, Zhang WP, Wang JM, et al. Prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease after HSC transplantation with lipo-prostaglandin E₁ plus dextran 40[J]. Med J Chin PLA, 2008, 33(7): 889-891.

- [5] 白庆咸, 陈协群, 张永清, 等. 前列腺素 E 脂质微球联合小剂量肝素及丹参预防 60 例异基因造血干细胞移植后肝静脉闭塞病[J]. 临床血液学杂志, 2008, 21(1): 29-34.

Bai QX, Chen XQ, Zhang YQ, et al. Efficacy of VOD prophylaxis with lipo-prostaglandin E₁, low-dose unfractionated heparin and danshen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 60 patients with hematologic malignancy[J]. J Clin Hematol, 2008, 21(1): 29-34.

- [6] 张龚莉, 宋永平, 魏旭东, 等. 复方丹参注射液预防肝静脉闭塞症 58 例报告[J]. 白血病·淋巴瘤, 2003, 12(3): 146-147.

Zhang GL, Song YP, Wei XD, et al. Effect of compound Danshen Injection in the prevention of hepatic veno-occlusive in 58 cases [J]. J Leukemia Lymphoma, 2003, 12(3): 146-147.

- [7] 李金青, 杨洪军. 谈复方丹参注射液的临床应用[J]. 中国实用医药, 2008, 3(35): 222-223.

Li JQ, Yang HJ. Discuss on the clinical application of Danshen Injection[J]. China Prac Med, 2008, 3(35): 222-223.

- [8] 宋朝阳, 李玉华, 郭坤元, 等. 低分子肝素与前列腺素 E₁ 脂微球联合应用预防异基因外周血干细胞移植后肝静脉闭塞病[N]. 第一军医大学学报, 2003, 23(5): 494, 497.

Song CY, Li YH, Guo KY, et al. Prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease by low-molecular-weight heparin and lipo-prostaglandin E₁ after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation[N]. J First Milit Med Univ, 2003, 23(5): 494, 497.

(收稿: 2010-05-28 修回: 2010-07-20)