

· 临床研究 ·

低剂量肝素联合前列腺素 E1 预防重型 β -地中海贫血患儿异基因造血干细胞移植后的肝静脉阻塞病

孙新, 郝文革, 刘莎, 夏婷, 廖灿

(广州市妇婴医院小儿造血干细胞移植中心, 广州市脐血库, 广东 广州 510180)

[摘要] 目的 研究低剂量肝素联合前列腺素 E1 (PGE1) 预防重型 β -地中海贫血患儿异基因造血干细胞移植后的肝静脉阻塞病 (hepatic veno-occlusive disease, HVOD) 的临床效果。方法 43 例重型 β -地中海贫血患儿接受异基因造血干细胞移植, 研究组给予肝素钠每日 100 IU/kg, 24 h 微量泵维持静脉注射, PGE1 每日 7.2 μ g/kg, 输液泵持续静脉输注 10 h 以上; 对照组给予 PGE1 每日 7.2 μ g/kg, 输液泵持续静脉输注 10 h 以上, 两组均用至移植后第 30 天, 以预防 HVOD。结果 研究组 6 例发生 HVOD (6/23, 26.1%), 其中 3 例轻度、3 例中度; 对照组 12 例发生 HVOD (12/20, 60.0%), 其中 3 例轻度、3 例中度、6 例重度。研究组 HVOD 的发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。经治疗后研究组 5 例治愈, 1 例死于其他并发症, 对照组 10 例治愈, 2 例死亡。两种预防方案在使用过程中均未出现明显的药物毒副反应。结论 该研究所采用的低剂量肝素钠 + PGE1 预防 HVOD 的方案比单独采用 PGE1 更有效。

[中国当代儿科杂志, 2007, 9(4): 343-346]

[关键词] 肝素; 前列腺素 E1; 肝静脉阻塞病; 异基因造血干细胞移植; 儿童

[中图分类号] R556.6+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)04-0343-04

Efficacy of low-dose heparin and prostaglandin E1 in the prevention of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with β -thalassemia major

SUN Xin, HAO Wen-Ge, LIU Sha, XIA Ting, LIAO Can. Center of Pediatric Stem Cell Transplantation, Guangzhou Maternal and Infant Hospital / Guangzhou Cord Blood Bank, Guangzhou 510180, China (Email: liusha@medmail.com.cn)

Abstract: Objective Hepatic veno-occlusive disease (HVOD) is one of the most serious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT). Endothelial injury, leading to deposition of coagulation factors in the terminal hepatic venules, is believed to be the key event in the pathogenesis of HVOD. This study was designed to explore the efficacy of low-dose heparin and prostaglandin E1 (PGE1) in the prevention of HVOD after allo-SCT in children with β -thalassemia major. **Methods** Forty-three children with β -thalassemia major received allo-SCT. For the prevention of HVOD, 23 of the 43 patients received low-dose heparin (100 IU/kg $\cdot$ d) and also received PGE1 (7.2 μ g/kg $\cdot$ d) by continuous intravenous infusion (study group) from the beginning of conditioning treatment to the 30th day after allo-SCT. Patients who received continuous infusions of PGE1 (7.2 μ g/kg $\cdot$ d) alone were used as the control group ($n=20$). **Results** HVOD occurred in 6 patients (26.1%) in the study group (3 mild, 3 moderate). Twelve patients in the control group had HVOD (60.0%) (3 mild, 3 moderate, 6 severe) ($P < 0.05$). In the study group, 5 cases of HVOD were treated successfully and one died from other complications. Of the 12 cases of HVOD in the control group, 10 patients were treated successfully and two patients died from HVOD. There were no obvious drug adverse effects in the two groups. **Conclusions** Low-dose heparin and PGE1 is more effective than PGE1 alone for the prevention of HVOD after allo-SCT.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(4): 343-346]

Key words: Heparin; Prostaglandin E1; Hepatic veno-occlusive disease; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Child

肝静脉阻塞病 (HVOD) 是异基因造血干细胞移植患者主要并发症之一, 也是继感染和移植物抗宿主病 (GVHD) 之后导致移植相关死亡的第三大原

因。异基因造血干细胞移植是目前根治重型 β -地中海贫血的唯一方法, 近些年国内相继开展了异基因同胞/非血缘骨髓、同胞/非血缘脐血、同胞外周血

[收稿日期] 2007-03-28; [修回日期] 2007-05-24

[作者简介] 孙新, 男, 硕士, 副主任医师。主攻方向: 小儿血液与造血干细胞移植。

干细胞移植治疗重型β-地中海贫血,取得一定的临床疗效。我们移植中心自1998年起开展了不同来源的造血干细胞源移植治疗重型β-地中海贫血,结果发现肝静脉阻塞病是其中一种主要的并发症,而采用肝素钠联合前列腺素(PGE1)预防HVD较单独使用PGE1预防HVD效果更好,现报道如下。

1 病例和方法

1.1 病例

共计43例重型β-地中海贫血患儿在我院移植中心接受了异基因造血干细胞移植,研究组23例采用肝素钠联合PGE1预防HVD;对照组20例单独采用PGE1预防HVD,两组在性别分布、年龄、临床疾病分度、移植方式等方面均具有可比性,见表1。

1.2 预处理方案

两组均采用经典的预处理方案:高剂量输血+羟基脲每日30 mg/kg×34天+氟达拉滨每日20 mg/m²×5天+马利兰(Bu)16 mg/kg+环磷酰

胺(Cy)200 mg/kg+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)90 mg/kg方案。用肠道准备药物,移植患者均以全环境保护,脐血移植以环孢霉素A(CSA)加甲基泼尼松龙预防移植物抗宿主病(GVHD),骨髓移植以环孢霉素A+短程(甲氨喋呤)MTX预防移植物抗宿主病;予阿昔洛韦及静滴丙种球蛋白预防病毒感染;研究组脐血移植输入供者有核细胞(3.63~16.0)×10⁷/kg,CD34+细胞(0.11~1.03)×10⁶/kg,粒-巨噬细胞集落形成单位(0.17~1.18)×10⁵/kg,同胞脐血+骨髓移植与骨髓移植输入供者有核细胞(3.3~6.0)×10⁸/kg,CD34+细胞(7.6~9.8)×10⁶/kg,CFU-GM(2.15~2.87)×10⁵/kg;对照组脐血移植输入供者有核细胞(2.33~15.2)×10⁷/kg,CD34+细胞(0.12~1.10)×10⁶/kg,粒-巨噬细胞集落形成单位(0.19~2.05)×10⁵/kg,同胞脐血+骨髓移植与骨髓移植输入供者有核细胞(3.2~6.1)×10⁸/kg,CD34+细胞(7.5~9.7)×10⁶/kg,CFU-GM(2.35~2.67)×10⁵/kg。

表1 临床病例一般资料

分组	年龄 (岁)	性别 (男/女)	疾病分度 (Pesaro临床分度) ^[1]	供/受者间 HLA相合程度	移植方式	移植前肝损害 (AST和ALT轻-中度增高)	巨细胞病毒 (CMV)感染
对照组 (n=20)	4.8 (1.5~14)	14/6	I度8例,II度6例,III度6例	6/6相合13, 5/6相合5, 4/6相合2	同胞脐血移植13,父母单倍体骨髓移植2,同胞骨髓移植3,同胞脐血+骨髓移植2	5	CMV-IgM阳性4 CMV-PP65抗原阳性1
研究组 (n=23)	4.5 (1~13)	14/9	I度10例,II度5例,III度8例	6/6相合17, 5/6相合3, 4/6相合3	同胞脐血移植15,父母单倍体骨髓移植2,同胞骨髓移植1,同胞脐血+骨髓移植3,非血缘脐血移植1,非血缘骨髓移植1	6	CMV-IgM阳性6 CMV-PP65抗原阳性2

1.3 HVOD 预防

研究组采用从预处理开始即给予肝素钠每日100 IU/kg,24 h微量泵维持静脉注射,PGE1每日7.2 μg/kg,输液泵持续静脉输注10 h以上,直至移植后第30天的方案。对照组采用从预处理开始给予PGE1每日7.2 μg/kg,输液泵持续静脉输注10 h以上,直至移植后第30天的方案。

1.4 HVOD 诊断

HVOD临床诊断标准为①其他原因无法解释的胆红素增高(胆红素≥20 mg/L);②以下条件中符合二项:疼痛性肝脏肿大、腹水;体重增加≥5%。关于发病时间因有报告发病很迟的病例,故不作特别限定。依病情严重程度回顾性分类为轻度、中度和重度^[2,3]。

2 结果

2.1 HVOD 的发生

研究组6例发生HVOD(6/23,26.1%),其中轻度3例、中度3例,对照组12例发生HVOD(12/20,60.0%),其中3例轻度、3例中度、6例重度;HVOD主要临床表现为体重增加>5%,B型超声波检查短时间内肝脏增大>2 cm伴肝区疼痛、腹水,血液生化示程度不等的胆红素、AST、ALT值增高;在采用肝素钠每日100 IU/kg,PGE1每日7.2 μg/kg的基础上,给予控制液体入量、加强护肝、白蛋白静脉滴注、利尿等综合治疗,研究组5例患儿的HVOD均得到治愈,1例因合并其他并发症而死亡,但死亡

前 HVOD 治疗是有效的;对照组治愈 10 例,死亡 2 例。分析发生 HVOD 的患儿发现 14 例患儿为临床分度 III 度,移植前血清铁蛋白水平 $> 5\,000\ \mu\text{g/L}$,发生时间早,基本出现时间为移植后 6~15 d。

研究组 HVOD 的发生率低于对照组,差异具有统计学意义;HVOD 的严重程度低于对照组。见表 2。

表 2 两种方法预防 HVOD 效果

预防方法	未发生 HVOD	发生 HVOD	合计	发生率(%)
PGE1	8	12	20	60.0 ^a
PGE1 + 肝素钠	17	6	23	26.1
合计	25	18	43	

$\chi^2 = 5.055, P < 0.05$

2.2 低剂量肝素联合 PGE1 和单独使用 PGE1 对凝血功能的影响

在应用低剂量肝素联合 PGE1 及单独应用 PGE1 的整个过程中检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血时间(TT)、纤维蛋白原(FIB),均未见明显异常,临床上出血症状未见明显加重。

3 讨论

肝静脉阻塞病(HVOD)是指肝内小静脉阻塞、肝细胞和肝血管损伤而引起的移植相关并发症,国外临床报道 HVOD 发生率为 4%~53%,是导致骨髓移植患者早期死亡的主要原因之一。HVOD 的发生率与预处理方案等危险因素有关,其易感因素主要有移植前肝功能异常(尤其是转氨酶);移植前感染使用过无环鸟苷、万古霉素、二性霉素;12 戈瑞(Gy)以上全身照射(TBI);Bu + Cy 预处理方案;CSA + MTX 的 GVHD 预防方案^[1~5]。本组患儿均为重型 β -地中海贫血患儿,部分存在着肝功能异常、采用了 Bu + Cy 的预处理方案等危险因素,因此 HVOD 的防治显得十分重要。

HVOD 的病理生理基础首先是放化疗导致的血管内皮损伤,随后触发凝血过程和肝静脉阻塞而致^[6~11]。目前临床预防 HVOD 主要的药物方法有①低剂量肝素:西雅图研究组对 28 例患者用 4 种不同肝素治疗,其中 15 例患者因预处理前血清谷丙转氨酶水平升高处于高危组,肝素从预处理开始用至移植后 14 d,20 例患者(70%)发生 HVOD,其中严重型或致死性患者 4 例(14%)。28 例患者中 21 例在移植后 14 d 停用肝素,其中 14 例患者因为出血、

7 例患者因为血小板数极低而停药。结果表明 HVOD 的发病率不受肝素的应用时间及剂量影响^[12]。Attal 等^[13]认为肝素可以降低 HVOD 的发生,未用肝素组 HVOD 的发生率为 13.7%,而用肝素组 HVOD 发生率为 2.5%。②PGE1 是一种血管舒张药,它能抑制血小板聚集及激活血栓溶解,可以扩张血管,改善肝小静脉及血窦的血流,故有人应用 PGE1 预防 HVOD。Gluckman 等^[14]对 50 例异基因骨髓移植的患者从预处理开始至移植后 30 d 预防性应用 PGE1,所有的患者预处理方案均为 Cy + 10Gy TBI,成人应用 PGE1 剂量为 500 $\mu\text{g/d}$,儿童为 250 $\mu\text{g/d}$,结果与同期未用 PGE1 的患者进行比较,未用 PGE1 者轻度 HVOD 发生率为 25.5%,而用了 PGE1 的患者为 12.2%。PGE1 预防性应用可使移植前即患有肝炎的患者受益,对这类患者,预防性应用 PGE1 组, HVOD 发生率为 15.5%,而未用者为 62.5%。Bearman 等^[14]对 24 例具有一项或一项以上 HVOD 危险因素的患者进行研究,PGE1 应用剂量为每分钟 10 ng/kg,该剂量在文献报道的每分钟 5~200 ng/kg 的范围内,但患者常发生低血压、肢体疼痛、水肿、皮肤大水泡等严重的毒副作用,以至于最后一组患者需要降低 PGE1 剂量至每分钟 1.25 ng/kg,部分发生严重毒副作用未用完全疗程 PGE1 者严重 HVOD 发生率较高。PGE1 毒性大,要谨慎应用。Song^[16]和 Tsakiris^[17]两组临床研究进一步表明低分子肝素和 PGE1 的预防性使用可有效预防儿童接受异基因造血干细胞移植时的 HVOD 的发生。研究组患儿 HVOD 的发生率为 26.1%,而对照组 HVOD 发生率为 60.0%。尽管两组的发病率都在文献报道的发病率范围内,但比例均偏高,可能与存在以下高危因素有关:①18 例发生 HVOD 的患儿中有 14 例临床分度为 III 度,移植前血清铁蛋白水平 $> 5\,000\ \mu\text{g/L}$,由于铁沉积而肝脏纤维化明显,其中 11 例移植前肝功能不正常;②均采用含 Bu + Cy 标准剂量的预处理方案;③CSA 预防 GVHD;④移植前 CMV-IgM 抗体阳性 10 例(其中 CMV-PP65 抗原阳性 3 例)。提醒我们今后对于重型 β -地中海贫血患儿接受异基因造血干细胞移植时需要特别注意 HVOD 的危险因素存在,采取相应有效的措施。另外我们注意到患儿 HVOD 的发生时间早,基本出现时间为移植后 6~15 d。而无论采用肝素钠 + PGE1 和单独使用 PGE1 的过程中都无出现增加临床出血、KPTT 延长及其他明显副反应。进一步对两组间 HVOD 的发生率和严重度进行比较发现采用低剂量肝素联合 PGE1 时较单独使用 PGE1 能够降

低 HVOD 的发病率和减轻 HVOD 的严重程度,两者的联合使用具有更好的预防效果。更佳的预防 HVOD 的方法也有待于今后工作中的积极探索。

【参 考 文 献】

- [1] Lucarelli G, Galimberti M, Polehi P, Anselucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia[J]. *New Engl J Med*, 1990, 322(7): 417-421.
- [2] 曹履先, 王波, 刘惠兰. 骨髓移植早期的其他并发症[M]. // 曹履先. 临床骨髓移植. 北京: 军事医学科学出版社, 1999, 61-64.
- [3] 韩忠朝, 韩明哲. 造血干细胞理论与移植技术[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2000, 150-157.
- [4] Imran H, Tlejh IM, Zirakzadeh A, Rodriguez V, Khan SP. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta analysis[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(7): 677-686.
- [5] Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Callore E, Tridello G, 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.
- [6] McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(4): 255-267.
- [7] Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease—liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1992, 10(3): 197-214.
- [8] Carreras E, Granena A, Rozman C. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation[J]. *Blood Rev*, 1993, 7(1): 43-51.
- [9] Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms[J]. *Hepatology*, 1994, 19(5): 1171-1180.
- [10] Ho V, Momtaz P, Didas C, Wadleigh M, Richardson P. Post-transplant hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *Rev Clin Exp Hematol*, 2004, 8(1): E3.
- [11] Wadleigh M, Ho V, Momtaz P, Richardson P. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *Curr Opin Hematol*, 2003, 10(6): 451-462.
- [12] Bearman SI, Hinds MS, Wolford JL, Peterson FB, Nugent DL, Slichter SJ, et al. A pilot study of continuous infusion heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1990, 5(6): 407-411.
- [13] Attal M, Huguet F, Rubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial[J]. *Blood*, 1992, 79(11): 2834-2840.
- [14] Gluckman E, Jolivet I, Scrobohaci ML, Devergie A, Traineau R, Bourdeau-Esprou H, et al. Use of prostaglandin E1 for prevention of liver veno-occlusive disease in leukemia patients treated by allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Br J Haematol*, 1990, 74(3): 277-281.
- [15] Bearman SI, Shen DD, Hinds MS, Hill HA, McDonald GB. A phase I/II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation[J]. *Br J Haematol*, 1993, 84(4): 724-730.
- [16] Song JS, Seo JJ, Moon HN, Ghim T, Im HJ. 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.
- [17] Tsakiris DA. Prophylaxis and treatment of hepatic veno-occlusive disease after pediatric stem cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2006, 91(6): 795-800.

(本文编辑: 吉耕中)