



## 低分子肝素与前列腺素E<sub>1</sub>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

肝静脉闭塞病是异基因外周血干细胞移植后常见的并发症，也是导致移植后患者死亡的主要原因之一。以往的方法是采用小剂量肝素来预防肝静脉闭塞病的发生。近3年来，我们将低分子肝素和前列素E<sub>1</sub>脂微球联合应用，用于预防异基因外周血干细胞移植后肝静脉闭塞病，取得了较好效果，现报道如下。

### 1 临床资料

#### 1.1 一般资料

研究对象为1999年8月~2002年8月在本院进行异基因外周血干细胞移植治疗的21例患者。其中急性髓细胞性白血病(AML)5例，急性淋巴细胞性白血病(ALL)6例，慢性髓细胞性白血病(CML)8例，骨髓增生异常综合症(MDS-RAEB)2例。21例病人在移植前肝功能均正常，HBsAg阳性4例，CMV抗体均阴性。

#### 1.2 预处理方案

预处理方案均采用Bu+Cy方案，即马利兰16 mg/kg·b.w.，口服第-7天至-4天；环磷酰胺60 mg/d·kg·b.w.，静滴第-3天至-2天。以环孢素A、氟达拉滨、短程甲氨喋呤预防急性移植物抗宿主病；用丽科伟、阿昔洛韦及丙种球蛋白预防病毒感染。输入供者单个核细胞平均数为 $4.62 \times 10^8$ /kg·b.w.，CD34+细胞平均数为 $5.12 \times 10^6$ /kg·b.w.。

#### 1.3 肝静脉闭塞病的预防

从第-7天开始，用低分子肝素(商品名“吉派林”，杭州九源基因有限公司)5 000 IU/d，皮下注射，直至移植后第+30天。第-7天至第+30天用前列腺素E<sub>1</sub>脂微球(商品名“凯时”，北京泰德制药公司生产)20 μg/d静滴。

#### 1.4 肝静脉闭塞病的诊断

根据Baltimore诊断标准[1]，肝静脉闭塞病临床诊断条件为：(1)其他原因无法解释的胆红素增高(胆红素 $\geq 2$  mg/dl)；(2)以下条件中符合2项：疼痛性肝脏肿大、腹水、体重 $\geq 5\%$ 。

#### 1.5 肝静脉闭塞病的发生

21例接受亲缘异基因外周血干细胞移植的患者中，2例(10%)在第+18天、第+21天出现巩膜黄染、体质量增加 $>5\%$ ，并有肝大、腹水，胆红素、转氨酶、碱性磷酸酶升高，诊断为严重肝静脉闭塞病。加用大剂量甲强龙，同时予护肝等对症支持、控制钠盐摄入等治疗。1例在第30天脑出血死亡；1例至第40天黄染消退，B超示肝脏大小正常，胆红素、转氨酶、碱性磷酸酶正常，肝静脉闭塞病治愈。其余19例未发生肝静脉闭塞病。

#### 1.6 药物的毒副作用

低分子肝素和前列腺素E<sub>1</sub>脂微球联合应用对凝血功能并无影响，在整个应用过程中监测部分激活的凝血活酶时间(KPTT)，均未见明显延长，临床上出血症状无明显加重。1例出现全身皮疹、高热，抗炎、抗过敏、停用前列腺素E<sub>1</sub>脂微球后，上述症状缓解，未发现其他明显或不能耐受的并发症。

## 2 讨论

在异基因外周血干细胞移植时肝静脉闭塞病的发生率为20%~40%，死亡率为50%~70%，为外周血干细胞移植后前2个月的主要死因之一[2]。外周血干细胞移植预处理方案使用的联合化疗和放疗是引起肝静脉闭塞病的主要原因。移植前肝脏疾病、预处理的强度、并发症以及高毒副作用药物的使用提高了危险因素。另外移植类型、患者年龄也可能增加肝静脉闭塞病的发病机率[3]。

研究表明，肝静脉闭塞病的病理生理基础首先是放、化疗所致的血管内皮细胞损伤，进而造成凝血系统的激活，然后致肝静脉窦受阻，最终引起一系列临床表现[4]。预防肝静脉闭塞病以往多以肝素进行静脉点滴。但目前认为抗凝剂和抗血小板制剂是较为现实并确切有效的。前列腺素E<sub>1</sub>有抑制血小板凝集和保护血管内皮细胞的作用，是一种强的血管扩张剂[5]。传统的前列腺素E<sub>1</sub>制剂副作用大，新近开发的前列腺素E<sub>1</sub>脂微球具有高效性，使用剂量仅为原剂量的十分之一，且副作用较低，减少了前列腺素E<sub>1</sub>对血管的刺激和炎症反应。我们根据肝静脉闭塞病的发病机制，在应用低分子肝素的基础上加用前列腺素E<sub>1</sub>脂微球，21例病人中2例在第+18、+21天发生严重肝静脉闭塞病，其他病人未出现肝静脉闭塞病症状。在应用肝素维持过程中，经KPTT监测以及临床观察，低分子肝素联合前列腺素E<sub>1</sub>脂微球并未增加出血倾向。只有在血小板数低于10×10<sup>9</sup>/L或有出血表现时暂时停用肝素静滴。本组病人前列腺素E<sub>1</sub>脂微球剂量为国外报道常规剂型前列腺素E<sub>1</sub>用量的1/10<HZ[6]>。有1例病人出现过敏症状，经抗过敏、停用前列腺素E<sub>1</sub>脂微球后缓解。我们的临床结果表明，联合应用低分子肝素和前列腺素E<sub>1</sub>脂微球预防异基因外周血干细胞移植后的并发症肝静脉闭塞病是安全有效的。

### 参考文献:

- [1] Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation [J]. Transplantation, 1987, 44(6): 778-83.
- [2] Bearman SI. Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where are we going[J]? Bone Marrow Transplant, 2001, 27(11): 1113-20.
- [3] Reiss U, Cowan M, McMillan A, et al. Hepatic veno-occlusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2002, 24(9): 746-50.
- [4] Richardson P, Guinan E. Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation[J]. Acta Haematol, 2001, 106(1-2): 57-68.
- [5] Schlegel PG, Haber HP, Beck J, et al. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell recipients: successful treatment with continuous infusion of prostaglandin E<sub>1</sub> and low-dose heparin [J]. Ann Hematol, 1998, 76(1): 37-41.

### 参考文献:

- [1] Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation [J]. Transplantation, 1987, 44(6): 778-83.
- [2] Bearman SI. Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where are we going[J]? Bone Marrow Transplant, 2001, 27(11): 1113-20.
- [3] Reiss U, Cowan M, McMillan A, et al. Hepatic veno-occlusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2002, 24(9): 746-50.
- [4] Richardson P, Guinan E. Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation[J]. Acta Haematol, 2001, 106(1-2): 57-68.

[5] Schlegel PG, Haber HP, Beck J, et al. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell recipients: successful treatment with continuous infusion of prostaglandin E<sub>1</sub> and low-dose heparin [J]. Ann Hematol, 1998, 76(1): 37-41.

---

[回结果列表](#)