

# 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

宋朝阳 李玉华 袁坤元 袁秉毅 第一军医大学珠江医院血液科 广东 广州 510282 宛

**摘要**目的 观察低分子肝素和前列腺素 E<sub>1</sub> 脂微球联合应用对异基因外周血干细胞移植后肝静脉闭塞病的预防作用遥方法 对 21 例异基因外周血干细胞移植病人在移植第-7 天至第+30 天联合应用低分子肝素和前列腺素 E<sub>1</sub> 脂微球遥观察临床效果遥结果 21 例病人中只有 2 例在第+18 至+21 天发生肝静脉闭塞病遥低分子肝素和前列腺素 E<sub>1</sub> 脂微球联合应用未观察到明显的毒副作用遥结论 低分子肝素和前列腺素 E<sub>1</sub> 脂微球联合应用对预防异基因外周血干细胞移植后肝静脉闭塞病是安全和有效的遥

**关键词** 外周血干细胞移植 异基因 肝静脉闭塞病 低分子肝素 前列腺素 E<sub>1</sub> 脂微球

中图分类号 R733.7 文献标识码 B 文章编号 1000-2588(2003)05-0494-01

## Prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease by low-molecular-weight heparin and lipo-prostaglandin E<sub>1</sub> after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation

SONGChao-yang, LIYU-hua, GUOKun-yuan, WUBing-yi

Department of Hematology, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, China

**Abstract:** To study the effect of low-molecular-weight heparin and lipid microspheres containing prostaglandin E<sub>1</sub> (lipoPGE<sub>1</sub>) in preventing hepatic veno-occlusive disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, we observed 21 cases of allogeneic stem cell transplantation, in which the combined treatments were administered from day -7 to day +30. As a result, only 2 of these cases developed hepatic veno-occlusive disease, without obvious treatment-related adverse effects, suggesting the safety and effectiveness of the combined treatment using low-molecular-weight heparin and lipoPGE<sub>1</sub> in the prevention of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation.

**Key words:** peripheral blood stem cell transplantation, allogeneic; hepatic venoocclusive disease; low molecular weight heparin; lipoPGE<sub>1</sub>

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遥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遥3 年来遥我们将低分子肝素和前列腺素 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遥报道如下遥

### 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 例患者遥其中急性髓细胞性白血病 ML 例 例 慢性淋巴细胞性白血病 LL 例 慢性髓细胞性白血病 MCL 例 骨髓增生异常综合症 MDS-RAEB 例 例 1 例病人在移植前肝功能均正常 乙肝表面抗原阳性 4 例 抗 HIV 抗体均阴性遥

#### 1.2 预处理方案

预处理方案均采用 Bu+Cy 方案 马利兰 16mg/kg b.w. 口服第-7 天至-4 天 环磷酰胺 60mg/kg b.w. 静脉滴第-3 天至-2 天 以环孢素 A 氟达拉滨 羧甲基甲氨嘌呤预防急性移植植物抗宿主病 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 伊<sup>0</sup>/kg b.w. CD34+

细胞平均数为 5.12 伊<sup>0</sup>/kg b.w. 遥

#### 1.3 肝静脉闭塞病的预防

从第-7 天开始用低分子肝素 商品名碧派林 杭州九源基因有限公司 宛 000IU/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 商品名甄时 北京泰德制药公司生产 宛 0.5mg/d 静滴遥

#### 1.4 肝静脉闭塞病的诊断

根据 Baltimore 诊断标准 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 >2mg/dl 宛 2) 以下条件中符合 2 项 腹痛性肝脏肿大 腹水 砷重 >5% 遥

#### 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 例 0% 宛 在第+18 天 第+21 天出现巩膜黄染 砷质量增加 >5% 宛 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 遥加大剂量甲强龙 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 例 至第 40 天黄染消退 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遥

#### 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 宛在整个应用过程中监测部分激活的凝血活酶时间 淤 PTT 宛 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 抗过敏 用前列腺素 E<sub>1</sub> 脂微球

收稿日期 2002-11-18

作者简介 宋朝阳 1965- 宛 浙江绍兴人 宛 1986 年毕业于第一军医大学 主治医师 讲师 电话 20-61643181 宛 e-mail:xyk00@163.net

表达状况。在 6 个样本中有 5 例为阳性表达。该作者认为 MMP-2 在喉癌及下咽癌中的这种表达差异与这两种肿瘤侵袭性不同有一定关系。Sarioglu 等<sup>[10]</sup>则将研究重点放在喉癌及喉部的癌前病变中 MMP-2 的不同表达上。他们对 23 例不典型增生、7 例原位癌及 20 例喉癌样本中 MMP-2 的表达进行了研究。发现各组样本的表达存在显著性差异。随着病变程度的加重,阳性率明显提高。而 Krecicki 等<sup>[11]</sup>收集 50 例喉癌病人的标本,研究发现 MMP-2 与颈淋巴结转移仅存在临界性相关性( $P=0.07$ )。而且 MMP-2 与喉癌的临床病理学参数(诸如肿瘤分期、分化程度等)无明显相关性。

本组病例中我们发现 MMP-2 在下咽癌组织及癌旁正常粘膜组织中的表达存在显著性差异。这与 Sarioglu 等<sup>[10]</sup>的研究结果存在相似性。而在发生淋巴结转移及未发生转移病例组中表达的差异,则与肖宽林等<sup>[12]</sup>在 MMP-2 与喉癌相关性的研究中所得出的结果相近。后者通过免疫组织化学的方法研究 43 例喉鳞状细胞癌中 MMP-2 的表达,发现有淋巴结转移组和无淋巴结转移组中 MMP-2 表达阳性率分别为 88.3% 及 56%。二者有显著性差异。且 MMP-2 阳性组的生存率明显低于阴性组。

综上所述,我们认为 MMP-2 参与了下咽癌组织基底膜的破坏,促使肿瘤发生转移,并进而影响到患者的最终生存率。

参考文献

咱暂陈华江,王杰军. 基质金属蛋白酶及其抑制物与肿瘤转移的关系. 咱暂国外医学肿瘤学分册(Foreign Med Sci Section of Oncology), 2001,28(1):23-6.

咱暂Repassy G,Forster-Horvath C,Juhasz A, et al. Expression of invasion markers CD44v6/v3, NM23 and MMP2 in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. 咱暂 Pathol Oncol Res, 1998,4(1):14-21.

咱暂成 军. 肿瘤相关基因. 咱暂北京医科大学出版社,1999.220-6.

咱暂 Sarioglu S, Ozer E, Kirimca F, et al. Matrix metalloproteinase-2 expression in laryngeal preneoplastic and neoplastic lesions. 咱暂 Pathol Res Pract, 2001,197(7):483-6.

咱暂 Krecicki T,Zalesska-Krecicka M,Jelen M, et al. Expression of type IV collagen and matrix metalloproteinase-2 (type IV collagenase) in relation to nodal status in laryngeal cancer. 咱暂 Clin Otolaryngol, 2001, 26(6):469-72.

咱暂肖宽林,何刚迅,陈学明. 基质金属蛋白酶-2 与喉癌的相关性研究. 咱暂上海第二医科大学学报, 2000,20(5):418-20.

Xiao KL, He GX, Chen XM. The relationship between the expression of Metalloprotein-2 and laryngeal squamous cell carcinoma. 咱暂 J Shanghai Sec Med Coll, 2000,20(5):418-20.

上接 494 页

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。此外,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率。

研究表明,肝静脉闭塞病的病理生理基础首先是放疗、化疗所致的血管内皮细胞损伤,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。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。传统的 E<sub>1</sub> 制剂副作用大。新近开发的 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。1 例病人中 2 例在第 +18 至 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<sup>9</sup>/L 或有出血表现时暂时停用肝素。静脉点滴组病人前列腺素 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。仅有 1 例病人出现过过敏症状,经抗过敏治疗,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

咱暂 Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. 咱暂 Transplantation, 1987,44(6):778-83.

咱暂 Bearman SI. Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where are we going. 咱暂 Bone Marrow Transplant, 2001, 27(11):1113-20.

咱暂 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. 咱暂 Pediatr Hematol Oncol, 2002,24(9):746-50.

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

咱暂 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. 咱暂 Ann Hematol, 1998,76(1):37-41.