

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.04.010

自体造血干细胞移植相关肝损伤的临床研究

刘卫平,王小沛,郑文,宋玉琴,朱军

Clinical Study of Liver Injury Associated with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

LIU Weiping, WANG Xiaopei, ZHENG Wen, SONG Yuqin, ZHU Jun

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding Author: ZHU Jun, E-mail: zj@bjcancer.org

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics of liver injury associated with autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. **Methods** Clinical data of 109 lymphoma patients was collected and analyzed retrospectively, who were treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Results** Among these patients who received hematopoietic stem cell transplantation, the main abnormal parameters of liver function were the increased levels of aminotransferase and total bilirubin. Increased alanine aminotransferase accounted for 30.3%, increased aspartate aminotransferase 14.7%, increased total bilirubin 11.0%, and the rate of grade III-IV liver injury was only 1.8%. Compared with CBV conditioning regimen, BEAM regimen was more likely to lead to decreased total protein, abnormal albumin/globulin ratio, and increased total bilirubin and indirect bilirubin. Ten cases of HBsAg-positive lymphoma were treated with lamivudine prophylaxis and no hepatitis B virus reactivation occurred. **Conclusion** Severe liver injury associated with autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma is in low probability. Furthermore, hepatitis B virus reactivation could be prevented using lamivudine prophylaxis in lymphoma patients with hepatitis B virus infection.

Key words: Lymphoma; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Liver injury

摘要:目的 探讨自体造血干细胞移植相关肝损伤的临床特点。**方法** 回顾性分析 109 例接受自体造血干细胞移植的淋巴瘤患者的临床资料。**结果** 109 例淋巴瘤患者接受预处理方案化疗后,肝脏生化学的异常改变主要是氨基转移酶、总胆红素的升高,其中 30.3% 出现丙氨酸氨基转移酶升高,14.7% 出现天门冬氨酸氨基转移酶升高,11.0% 出现总胆红素升高,III~IV 度肝损伤的发生率仅为 1.8%。与 CBV 方案比较,BEAM 方案更可能导致总蛋白降低、白蛋白/球蛋白比值异常、总胆红素和间接胆红素升高。10 例 HBsAg 阳性的淋巴瘤患者给予拉米夫定预防治疗,均未发生乙型肝炎病毒再激活。**结论** 自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤相关重度肝损伤的发生率低,合并乙型肝炎病毒感染患者给予拉米夫定预防治疗可以有效防止乙型肝炎病毒再激活。

关键词: 淋巴瘤;自体造血干细胞移植;肝损伤

中图分类号: R733.4 **文献标识码:** A

0 引言

大剂量化疗联合自体外周血干细胞移植是晚期淋巴瘤的巩固治疗手段,也是复发难治淋巴瘤的挽救治疗方法,能够延长患者的生存期,提高患者的生活质量,为患者带来临床获益。但是大剂量化疗联合自体造血干细胞移植相关的肝损伤也越来越受到临床医生的重视。为了探讨大剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤相关肝损伤的特点,本研

究回顾性分析了 2000 年 1 月—2010 年 10 月北京肿瘤医院诊治的 109 例淋巴瘤患者的临床资料,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组 109 例均为经病理活检的淋巴瘤患者,男 70 例(64.2%),女 39 例(35.8%),中位年龄 31 岁(9~61 岁)。病理类型:霍奇金淋巴瘤 24 例(22%),非霍奇金淋巴瘤 85 例(78%)。按 Ann-Arbor 分期分为:Ⅰ期 2 例,Ⅱ期 12 例,Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 74 例。55 例(50.5%)存在盗汗、发热和体重减轻的症状。80 例(73.4%)存在结外侵犯,其中肝脏侵犯 12 例(11%),骨髓侵犯 12 例(11%)。HBsAg

收稿日期:2012-05-16;修回日期:2012-09-26

作者单位:100142 北京,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤内科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者:朱军, E-mail: zj@bjcancer.org

作者简介:刘卫平(1979-),男,硕士,主治医师,主要从事淋巴瘤造血系统肿瘤的诊治和治疗

阳性 10 例(9.2%),HBsAg 阴性 99 例(90.8%)。

1.2 治疗方法

所有患者均给予大剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗,其中 99 例预处理方案采用 CBV 方案:环磷酰胺(CTX)5 g/m²(分 3~4 天),卡莫司汀(BCNU)500 mg/m²(d1),依托泊苷(VP-16)1 000 mg/m²(分 3~4 天);10 例预处理方案采用 BEAM 方案:卡莫司汀(BCNU)300 mg/m²(d1),依托泊苷(VP-16)75 mg/m²每 12 h 一次(d1~4),阿糖胞苷(Ara-C)100 mg/m²每 12 h 一次(d1~4),马法兰 140 mg/m²(d4)。预处理方案化疗时给予异甘草酸镁等药物保护肝脏治疗。HBsAg 阳性者给予拉米夫定预防性抗乙型肝炎病毒(HBV)治疗。

1.3 检测方法

肝脏生化学指标采用日立 7600 全自动生化分析仪检测,检测项目包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总胆汁酸(TBA)、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、白蛋白/球蛋白比值(A/G)。HBV 血清学标志物(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb)采用全自动微粒化学发光免疫分析法定量检测,使用 ARCHITECT i2000 型全自动免疫分析仪及配套试剂(雅培公司,美国)。

1.4 统计学方法

应用 SPSS16.0 统计软件统计分析数据,使用 *t* 检验比较肝脏生化学指标的变化情况,以 $P < 0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预处理方案化疗前后肝脏生化学指标的变化情况

预处理方案化疗后 33 例(30.3%)出现 ALT 升高,其中 26 例在 1~2.5 倍正常上限(upper limit of normal,ULN),6 例在 2.5~5 倍 ULN,1 例在 5~20 倍 ULN。16 例(14.7%)出现 AST 升高,其中 15 例在 1~2.5 倍 ULN,1 例在 5~20 倍 ULN。17 例(15.6%)出现总蛋白降低。4 例(3.7%)出现白蛋白降低。20 例(18.3%)出现 A/G 降低。12 例(11.0%)出现 TBIL 升高,均在 1~1.5 倍 ULN。7 例(6.4%)出现 TBA 升高。22 例(20.2%)出现 LDH 升高。9 例(8.3%)出现 ALP 升高,均在 1~2.5 倍 ULN。25 例(22.9%)出现 GGT 升高,其中 21 例在 1~2.5 倍 ULN,3 例在 2.5~5 倍 ULN,1 例在 5~20 倍 ULN。预处理方案化疗前后肝脏生化学指标的变化情况见表 1。

2.2 不同预处理方案化疗后肝脏生化学指标的比较

99 例预处理方案采用 CBV 方案,10 例预处理

方案采用 BEAM 方案。与 CBV 方案比较,BEAM 方案更可能导致 TP 降低、A/G 比值异常、TBIL 和 IBIL 升高,具体见表 2。

表 1 预处理方案化疗前后肝脏生化学指标的变化情况($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The changes of liver biochemical factors before and after conditioning regimen chemotherapy ($\bar{x} \pm s$)

Biochemical factors	Before chemotherapy	After chemotherapy	<i>t</i>	<i>P</i>
ALT(u/L)	24.1 ± 17.1	37.5 ± 39.9	-3.233	0.002
AST(u/L)	24.5 ± 9.0	28.4 ± 25.9	-1.535	0.128
TP(g/L)	70.7 ± 6.5	65.7 ± 6.0	6.978	<0.001
ALB(g/L)	45.1 ± 4.0	41.4 ± 3.9	8.693	<0.001
TBIL(μ mmol/L)	11.3 ± 7.1	9.7 ± 5.5	2.412	0.018
DBIL(μ mmol/L)	3.3 ± 1.7	3.1 ± 1.6	1.69	0.094
IBIL(μ mmol/L)	7.9 ± 6.1	6.6 ± 4.5	2.349	0.021
TBA(μ mmol/L)	5.2 ± 9.2	4.6 ± 7.6	1.464	0.146
LDH(u/L)	214.7 ± 136.2	187.2 ± 90.4	1.965	0.052
ALP(u/L)	95.0 ± 67.3	101.9 ± 55.4	-1.291	0.200
GGT(u/L)	25.9 ± 22.4	47.8 ± 47.8	-5.537	<0.001
A/G	2.9 ± 8.3	1.7 ± 0.2	1.505	0.135

表 2 不同预处理方案化疗后肝脏生化学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The comparison of biochemical factors after chemotherapy between different conditioning regimens($\bar{x} \pm s$)

Biochemical factors	CBV regimen	BEAM regimen	<i>t</i>	<i>P</i>
ALT(u/L)	36.7 ± 38.9	45.5 ± 50.4	-0.663	0.508
AST(u/L)	28.4 ± 26.7	28.9 ± 17.8	-0.063	0.950
TP(g/L)	66.2 ± 5.9	60.6 ± 4.2	2.932	0.004
ALB(g/L)	41.6 ± 4.0	40.0 ± 3.4	1.349	0.18
TBIL(μ mmol/L)	9.4 ± 5.4	13.1 ± 5.4	-2.114	0.037
DBIL(μ mmol/L)	3.0 ± 1.6	3.7 ± 1.4	-1.43	0.156
IBIL(μ mmol/L)	6.3 ± 4.4	9.4 ± 4.3	-2.076	0.040
TBA(μ mmol/L)	4.5 ± 7.9	5.5 ± 4.3	-0.384	0.702
LDH(u/L)	187.7 ± 94.0	181.7 ± 37.4	0.191	0.849
ALP(u/L)	104.3 ± 56.6	75.2 ± 8.1	1.252	0.214
GGT(u/L)	48.4 ± 49.1	46.3 ± 22.9	0.101	0.919
A/G	1.7 ± 0.3	1.9 ± 0.2	-2.453	0.016

2.3 HBsAg 阴性组与 HBsAg 阳性组化疗后肝脏生化学指标的比较

HBsAg 阴性组共 99 例患者,HBsAg 阳性组共 10 例患者。两组在预处理方案化疗后的 IBIL 分别为(6.9 ± 4.6) μ mol/L 和(3.7 ± 2.5) μ mol/L ($P = 0.033$),差异有微弱的统计学意义;其余各个肝脏生化学指标(ALT、AST、TP、ALB、TBIL、DBIL、TBA、LDH、ALP、GGT、A/G)之间的差异均无统计学意义, P 值分别为 0.921、0.703、0.901、0.756、0.110、0.579、0.613、0.831、0.565、0.302、0.716。

2.4 无肝脏侵犯组与有肝脏侵犯组化疗后肝脏生化学指标的比较

无肝脏侵犯组共 97 例患者,有肝脏侵犯组共

12 例患者。两组在预处理方案化疗后的各个肝脏生化学指标 (ALT、AST、TP、ALB、TBIL、DBIL、IBIL、TBA、LDH、ALP、GGT、A/G) 之间的差异均无统计学意义, P 值分别为 0.988、0.899、0.399、0.196、0.605、0.622、0.631、0.377、0.361、0.600、0.867、0.506。

3 讨论

大剂量化疗联合自体造血干细胞移植已广泛应用于对化疗敏感的恶性淋巴瘤的治疗,并取得显著的疗效,它不但是晚期和高度恶性淋巴瘤的巩固治疗方法,而且作为挽救治疗方案能显著延长复发难治淋巴瘤患者的生存期^[1]。但是大剂量化疗联合自体造血干细胞移植为患者带来临床获益的同时,也带来了一些不良反应。常见不良反应包括感染、消化道反应、出血性膀胱炎、出血、药物性肺损伤、药物性肝损伤、心血管系统损伤、神经系统损伤等。造血干细胞移植期间引起的肝损伤主要与预处理方案大剂量化疗有关^[2]。本研究中,预处理方案化疗后肝脏生化学的异常改变主要是氨基转移酶、总胆红素的升高,其中 30.3% 出现 ALT 升高,14.7% 出现 AST 升高,11.0% 出现 TBIL 升高。需要引起重视的是,与 CBV 方案比较,BEAM 方案更可能导致 TP 降低、A/G 比值异常、TBIL 和 IBIL 升高。因此,如果预处理方案选择 BEAM 方案,在应用保护肝脏药物的同时,更应该严密监测肝脏生化学指标的变化情况。

异甘草酸镁是单一的 18- α 异构体甘草酸,作用于激素受体,具有肾上腺皮质激素样作用,呈现明显的抗炎和免疫调节效应。异甘草酸镁可用于治疗病毒性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝等疾病,对药物性肝损伤也有很好的疗效^[3-5]。本研究中 109 例接受大剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗的患者,接受大剂量化疗时给予异甘草酸镁等药物保护肝脏治疗,结果 III ~ IV 度肝损伤的发生率仅为 1.8% (1 例 ALT 在 5 ~ 20 倍 ULN, 1 例 AST 在 5 ~ 20 倍 ULN),其余肝脏生化学指标的异常均为轻 ~ 中度,提示自体造血干细胞移植期间,尤其是预处理方案大剂量化疗前后给予有效的保护肝脏药物治疗,重度肝损伤的发生率较低,但是临床医师在诊疗过程中仍应给予足够的重视。

合并 HBV 感染的淋巴瘤患者接受化疗和免疫抑制剂治疗时,可能会出现 HBV 再激活,引起相关的肝损伤^[6-7]。化疗和免疫抑制剂治疗期间,机体的免疫功能受到抑制,肝细胞中 HBV 大量复制,病毒负荷增加;而在化疗间隙或化疗结束后,机体的免疫功能恢复,将会清除感染 HBV 的肝细胞,从而导致严重的肝功能损害甚至爆发肝衰竭而死亡。2010 年《NCCN 非霍奇金淋巴瘤临床实践指南》建议所有 HBsAg 阳性的患者在抗肿瘤治疗的同时进行经

验性抗病毒治疗。Huang 等^[8]进行的一项研究纳入 32 例 HBsAg 阳性的非霍奇金淋巴瘤患者,所有患者均接受大剂量化疗联合自体造血干细胞移植,其中 20 例接受拉米夫定预防性治疗,并持续用药至移植后 6 月;另外 12 例未接受拉米夫定预防性治疗。结果两组 HBV 再激活相关肝炎的发生率分别为 10% 和 50% ($P = 0.030$),重型肝炎发生率分别为 0 和 25% ($P = 0.009$),病死率分别为 0 和 25% ($P = 0.236$),预防性使用拉米夫定未发生相关严重不良反应。本研究中 10 例 HBsAg 阳性淋巴瘤患者在化疗前均预防性给予拉米夫定治疗,无一例出现 HBV 再激活,提示大剂量化疗前针对 HBV 预防性给予抗病毒治疗可以有效防止 HBV 再激活,减少相关肝损伤的发生率。

综上所述,大剂量化疗肝损伤是造血干细胞移植的重要并发症之一,因此,需要注意给予保护肝脏药物治疗;合并 HBV 感染的淋巴瘤患者,需要在移植前给予抗 HBV 药物预防病毒再激活以及相关的肝损伤。

参考文献:

- [1] Beckers MM, Verdonck LF, Cornelissen JJ, *et al.* Autologous stem cell transplantation in haematological disorders, 1980-2002[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2010, 154: A2025.
- [2] Chen Y. Expert panel consensus statement on prevention and standardized treatment of drug-induced liver injury in patients with blood diseases[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2012, 33(3): 252-6. [陈瑜. 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3): 252-6.]
- [3] Cheng Y, Zhang J, Shang J, *et al.* Prevention of free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity in HepG2 cells by magnesium isoglycyrrhizinate in vitro[J]. *Pharmacology*, 2009, 84(3): 183-90.
- [4] Mao YM, Zeng MD, Chen Y, *et al.* Magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of chronic liver diseases: A randomized, double-blind, multi-doses, active drug controlled, multi-center study[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2009, 17(11): 847-51. [茅益民, 曾民德, 陈勇, 等. 异甘草酸镁治疗 ALT 升高的慢性肝病的多中心、随机、双盲、多剂量、阳性药物平行对照临床研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(11): 847-51.]
- [5] Li ZH, Hao L, Kong PY, *et al.* Clinical effects of isoglycyrrhizinate on hepatic dysfunction induced by chemotherapeutic drugs[J]. *Shi Yong Lin Chuang Yi Yao Za Zhi*, 2011, 15(1): 88-9. [李志宏, 郝磊, 孔佩艳, 等. 异甘草酸镁治疗化疗药物性肝损害的临床疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(1): 88-9.]
- [6] Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, *et al.* Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(1): 9-16.
- [7] Niitsu N, Hagiwara Y, Tanaka K, *et al.* Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(34): 5097-100.
- [8] Huang H, Cai Q, Lin T, *et al.* Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with advanced or relapsed non-Hodgkin's lymphoma single institution experience[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(15): 2399-406.