

# 移植物抗宿主病的口腔临床表现和治疗

王伟综述 姚华审校

(浙江大学医学院附属第一医院口腔医学中心 杭州 310003)

[摘要] 异基因造血干细胞移植是根治恶性血液病的最有效方法,而移植物抗宿主病(GVHD)是恶性血液病的主要并发症,也是患者移植术后死亡的主要原因。GVHD 的口腔表现在所有移植术后并发症中占重要地位,而且对疾病的控制和患者的预后有着举足轻重的影响。本文就 GVHD 的发病机制、口腔临床表现及其治疗等研究进展作一综述。

[关键词] 移植物抗宿主病; 口腔表现; 治疗; 恶性血液病

[中图分类号] R 781.5 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.01.031

**Clinical manifestation and treatment of graft versus host disease in oral cavity** Wang Wei, Yao Hua.  
(Dept. of Stomatology, The Affiliated First Hospital of Medical College, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

[Abstract] Allogenic hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) is the most effective treatment for malignant hematologic disease, while graft versus host disease(GVHD) is the main complication and leading cause of mortality in patients receiving HSCT. Oral cavity involvement occurs frequently in patients suffering from GVHD, and it may be the primary or even the only site of GVHD. It is essential for oral professionals to be familiar with various oral GVHD. This review discusses the pathogenesis, multifarious clinical manifestation, available evidence for diagnostic, and the progress of treatment in oral GVHD. The management of the oral GVHD seems to be important in the early diagnosis of GVHD.

[Key words] graft versus host disease; oral manifestation; treatment; malignant hematologic disease

随着造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗肿瘤性和非肿瘤性血液疾病成功率的提高,其应用越来越广泛。全世界每年有 5 万~6 万患者接受 HSCT,其中约 44% 的患者接受异体干细胞移植<sup>[1]</sup>; HSCT 还成了其他恶性肿瘤,如肾癌、严重自身免疫性疾病的辅助治疗方案<sup>[2]</sup>; 因此,未来接受 HSCT 治疗的患者会持续增加。

移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)是指 HSCT 之后供体 T 淋巴细胞识别宿主抗原并攻击宿主组织器官造成的一种临床综合征,是影响 HSCT 广泛应用并导致宿主发病和死亡的主要原因。传统上区分急性 GVHD(acute GVHD, aGVHD)和慢性 GVHD(chronic GVHD, cGVHD)

主要靠移植后的发病时间,然而,其最新的分类标准是根据其各自的临床特点和病理学特征而非病程。aGVHD 一般在移植术后 100 d 内发生,但是也可以超过 100 d 出现;cGVHD 一般在移植 100 d 后发生,其临床表现多种多样。据估计,40%~70% 接受 HSCT 的患者在移植术后缓慢地发展为 cGVHD,其症状会持续存在并需要长期多学科综合治疗。口腔是 GVHD 经常侵犯的部位,也是其首发部位,甚至是唯一的发病部位。了解 GVHD 口腔的临床表现,有助于 GVHD 的正确诊断和分级,制定治疗方案和疗效评估;有助于缓解口腔症状,提高患者的口腔功能和生存质量,降低其对系统性免疫抑制药物的需求。

## 1 移植物抗宿主病的发病机制

GVHD 发病主要在于宿主在接受 HSCT 之后,供体 T 细胞将宿主人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)识别为外源性物质,导致供体 T 细胞扩增和发生自身免疫反应<sup>[3]</sup>。宿主与供体 HLA 抗原错配等级是 GVHD 发展的最关键因素之一。

[收稿日期] 2010-08-27; [修回日期] 2011-07-18

[基金项目] 浙江省中医药科技计划基金资助项目(2010ZA058); 浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(2010KYA068); 教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(J20090100)

[作者简介] 王伟(1986—),男,浙江人,硕士

[通讯作者] 姚华, Tel: 0571-87236338

aGVHD 主要和供体宿主间 HLA 的错配程度相关，一般在移植术后 100 d 内发生。理想状态下，供体与受体的 HLA 配型应该是相匹配的；但是，由于次要组织相容性抗原的存在，所以即使 HLA 配型一致，仍然有 30%~40%的受体会发生系统性的 aGVHD<sup>[3]</sup>。移植术前，宿主需采用化学治疗等方法清除宿主免疫系统来保证移植术的成功率，但这样会造成宿主胃肠道的细胞损伤致上皮屏障通透性增加，使得微生物产物如脂多糖等可渗漏入血，最终导致宿主抗原呈递细胞激活，树突细胞呈递抗原，激活供体 T 细胞扩增并迁移到各种淋巴器官和目标组织中，导致发生 aGVHD<sup>[4]</sup>。

cGVHD 一般于移植 100 d 后出现，发病机制仍不清楚，可能与免疫耐受异常有关。其发生率与受体的年龄正相关。成人胸腺生成素的更新能力随其年龄增大而降低，胸腺功能下降造成中枢耐受的失败是导致 cGVHD 发生的主要原因；另外，调节 T 细胞的相对缺乏使其对自身免疫 T 细胞的清除能力不足，也会促进自身反应和 cGVHD 的持续存在<sup>[5]</sup>。

## 2 移植物抗宿主病的口腔临床表现

### 2.1 aGVHD 的口腔表现

aGVHD 的口腔表现包括黏膜红斑、溃疡以及伴疼痛剧烈的脱屑性损害。急性髓细胞性白血病患者接受 HSCT 后，近 26% 的患者出现口腔病损症状<sup>[6]</sup>。目前，还没有特征性的 aGVHD 口腔临床表现，这与诸多影响因素有关。如移植术前的化学治疗、放射性治疗和细胞因子疗法以及中性粒细胞减少症、单纯疱疹病毒感染等。HSCT 术前全身化学治疗和移植术后服用环磷酰胺可降低患者的排异反应，但其也会导致术后早期的口腔病损。一些传染性疾病也会加剧移植患者术后的口腔病损，如疱疹病毒在预防性抗感染治疗中仍可被激活致病<sup>[7]</sup>。总之，aGVHD 的口腔临床表现尚不具有代表性，诊断 aGVHD 必须基于组织活检，需排除其他原因引起的口腔红斑<sup>[8]</sup>。

### 2.2 cGVHD 的口腔表现

cGVHD 的典型口腔表现包括苔藓样变、溃疡、黏膜萎缩、腺体功能异常、开口受限和继发性肿瘤。口腔黏膜的病损跟口腔扁平苔藓的表现非常相似，唾液腺中淋巴浸润如舍格伦综合征，口腔纤维化和运动受限与硬皮病表现相差无几。

#### 2.2.1 口腔黏膜病损 口腔黏膜病损是 cGVHD 患

者最为常见的并发症之一，也是造成口腔疼痛的主要原因。口腔是第二容易受影响的区域，约 45% 的 HSCT 患者出现口腔黏膜病损并需接受治疗<sup>[9]</sup>。口腔黏膜病损主要表现为红斑、溃疡、黏膜萎缩和白色网纹等，溃疡范围较大时表面可覆盖假膜。口腔黏膜病损几乎涉及口腔任一部位，颊、唇黏膜以及舌是最容易受影响的部位。93% 的溃疡、72% 的红斑和 76% 的网状病变出现在这些区域<sup>[10]</sup>。

#### 2.2.2 唾液腺疾病和舍格伦样症状 cGVHD 舍格伦样表现主要是口干和腺体的淋巴浸润。在临床上，主要表现为唾液量减少、口腔干燥、味觉异常，发音和吞咽困难。由于唾液腺组织高度表达 HLA 并对淋巴细胞的通透性较大，cGVHD 患者唾液腺出现不同程度的淋巴浸润、腺泡萎缩、破坏和纤维化是造成唾液腺功能低下的主要原因。患者接受 HSCT 后 6 个月， $\beta_2$ -微球蛋白的明显升高可能导致淋巴细胞和浆细胞在唾液腺内增殖和浸润<sup>[11]</sup>。

唾液腺功能低下造成唾液量减少并带来更多的口腔症状，如猖獗龋，牙周和黏膜感染等。唾液中含有大量可促进牙体再矿化的离子以及 IgA、IgG 等，唾液量的减少加剧了猖獗龋发生<sup>[12]</sup>。

#### 2.2.3 口腔黏膜下纤维化 cGVHD 患者可能会出现口腔黏膜下纤维化而导致张口受限，但其机制不明。GVHD 患者的张口受限率较没有 GVHD 表现的 HSCT 患者有明显差异<sup>[13]</sup>。一般认为，口腔持续性感染和颊黏膜瘢痕形成到一定程度会造成张口受限，从而降低保持口腔卫生的能力，造成患者食物摄入减少，身体质量降低甚至死亡。

#### 2.2.4 口腔恶性肿瘤 cGVHD 罕见却又严重的并发症是恶性肿瘤，包括血液恶性肿瘤，淋巴增生障碍和实体瘤。研究显示，接受 HSCT 并存活 10 年的患者，继发性实体瘤的发病率是健康人群的 8.3 倍，达到 2.2%；存活 15 年的患者达 6.7%；大部分 HSCT 患者口腔的继发性肿瘤是鳞癌。GVHD 发生口腔恶性肿瘤主要与包括术前化放疗性治疗、术后免疫抑制和病毒感染等有关<sup>[14]</sup>。

## 3 移植物抗宿主病的治疗

给予伴随口腔病损的 GVHD 患者的治疗必须要考虑多种因素，包括肝和肺的 GVHD 情况等；因此，在制定治疗方案时必须考虑到患者的全身状况和个体差异，多学科系统合作。GVHD 口腔病

损治疗包括系统和局部治疗。

### 3.1 口腔黏膜病损的系统性药物治疗

抗 GVHD 口腔病损系统性药物治疗主要为系统性免疫抑制治疗,多用于广泛的 cGVHD,缺点是增加了感染风险,降低了移植物抗肿瘤的作用。应用最为广泛的药物有环孢素和皮质激素,然而这两种药物会增加感染口腔假丝酵母菌和口腔疱疹的风险。环孢素是一种钙通道阻滞剂,可抑制 T 细胞增殖,防止 IL-2 及其受体和干扰素- $\gamma$  的转录。其他药物还包括他克莫司和西罗莫司,喷司他丁和麦考酚酸吗乙酯,主要抑制 T 和或 B 淋巴细胞增殖<sup>[15]</sup>;羟氯喹,具有抗炎作用的抗疟药<sup>[16]</sup>;氯苯吩嗪和沙利度安,具有抗炎作用并能降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  的活性。这些药都曾用于 GVHD 治疗,且取得了一定的疗效。

新出现的系统性疗法已对顽固性 GVHD 进行研究,包括阻断炎症递质的单抗,如抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  单抗、抗 IL-2 受体单抗<sup>[15]</sup>和抗 CD20 单抗,后者对顽固性 cGVHD 的有效率为 50%,对类固醇拮抗的 GVHD 患者有 70% 的临床反应率<sup>[17]</sup>。

体外光泳治疗为系统性非药物治疗 GVHD 方法,可诱导自身反应 T 淋巴细胞程序性死亡,使 CD4/CD8 的比率恢复正常并诱导调节 T 细胞的产生。试验证明这个方法对口腔 cGVHD 是有效的,但是治疗需较长时间和设备支持<sup>[15]</sup>。

### 3.2 口腔黏膜病损的局部治疗

GVHD 口腔病损局部治疗具有诸多优点:全身不良反应和药物交叉反应明显减少,可对特定区域进行加强治疗,保持移植细胞的作用;但有效性还需完善的临床试验支持<sup>[15]</sup>。

**3.2.1 皮质激素** 对伴有口腔黏膜感染的诸多 GVHD 患者,局部给予皮质激素是最有效的治疗措施,包括局部布地奈德和地塞米松冲洗。其他局部治疗药物有氟西奈德、氯氟美松、倍氯米松和氟羟泼尼松龙等<sup>[15,17]</sup>。

**3.2.2 环孢素和他克莫司** 早在 1994 年就有研究者尝试给予 GVHD 患者口腔局部使用环孢素。他克莫司主要用于皮肤病中的萎缩性皮炎和表皮 cGVHD,最近局部使用他克莫司的报道称其可有效减轻口腔症状<sup>[18-20]</sup>。

**3.2.3 局部光疗** 口腔局部应用补骨脂素长波紫外线疗法会使 DNA 交联并导致细胞程序性死亡,快速增殖的细胞,例如活化 T 细胞对补骨脂素长波紫外线疗法尤为敏感。Wolff 等<sup>[21]</sup>证明口内应用

补骨脂素长波紫外线治疗 cGVHD 口腔病损是有效的,且不良反应较小。

### 3.3 移植物抗宿主病唾液腺疾病的治疗

对于唾液分泌量降低的 GVHD 患者,治疗目标主要是提高其舒适度和降低患龋风险。增加患者舒适度的药物包括胆碱能受体激动剂毛果芸香碱,增加唾液分泌量的盐酸西维美林,人工唾液或者润湿口腔的包衣药物;无糖口香糖通过机械和味觉刺激可促进唾液分泌。Agha 等<sup>[22]</sup>发现,每天服用 4 次毛果芸香碱可以增加唾液流量并减少干燥症状,但其确切的疗效还不清楚。

### 3.4 移植物抗宿主病猖獗龋的治疗

GVHD 猖獗龋需要一个完整的序列治疗。首先需要对个体易龋性和龋的活动性进行评估;然后用含有氟释放能力的材料进行龋病治疗,如玻璃离子等;最后采取针对性地预防措施来减少龋病复发,包括局部使用氟化物涂剂(如含氟牙膏、质量分数 5% 的氟化钠等),抗菌漱口水,改变饮食习惯等<sup>[23]</sup>。增加 GVHD 患者唾液分泌量的措施可减少和预防猖獗龋发生。

## 4 展望

GVHD 可影响到多组器官并产生一系列错综复杂的临床表现,使得患者的症状和体征具有多样性和可变性;因此,诊断 GVHD 口腔表现需要一个统一的标准;但是,现有 GVHD 的分级标准并不适合于 GVHD 口腔表现。尽管 Piboonniyom 等<sup>[24-25]</sup>提出了 GVHD 口腔表现的分类标准,但还不完善。大部分关于 GVHD 口腔病损临床治疗的研究存在样本量过小,未设随机对照,结果无统一评价标准等问题,故其确切疗效还需长期的实践给予验证。GVHD 仍会是一个长期困扰 HSCT 患者健康和生存的难题,GVHD 口腔病损的诊治是全身 GVHD 研究的重要内容。随着医学科技和人类认知的不断进步,加强对 GVHD 口腔表现这一领域的研究,将会为更多接受 HSCT 的患者带来福音。

## 5 参考文献

- [1] Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient[J]. Crit Care Clin, 2010, 26(1):133-150.
- [2] Ueno NT, Childs RW. What's past is prologue: Lessons learned and the need for further development of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for renal cell

- carcinoma[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(1) 31-33.
- [3] Hansen JA. Genomic and proteomic analysis of allogeneic hematopoietic cell transplant outcome. Seeking greater understanding the pathogenesis of GVHD and mortality [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(Suppl 1) : e1-e7.
- [4] Beilhack A, Schulz S, Baker J, et al. *In vivo* analyses of early events in acute graft-versus-host disease reveal sequential infiltration of T-cell subsets[J]. *Blood*, 2005, 106(3) :1113-1122.
- [5] Chen X, Vodanovic-Jankovic S, Johnson B, et al. Absence of regulatory T-cell control of TH1 and TH17 cells is responsible for the autoimmune-mediated pathology in chronic graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2007, 110(10) 3804-3813.
- [6] Neudorf S, Sanders J, Kobrinsky N, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myelocytic leukemia in first remission demonstrates a role for graft versus leukemia in the maintenance of disease-free survival[J]. *Blood*, 2004, 103(10) 3655-3661.
- [7] Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants[J]. *Blood*, 2002, 99(8) 3050-3056.
- [8] Saliba RM, de Lima M, Giralt S, et al. Hyperacute GVHD : Risk factors, outcomes, and clinical implications[J]. *Blood*, 2007, 109(7) 2751-2758.
- [9] Treister NS, Woo SB, O'Holleran EW, et al. Oral chronic graft-versus-host disease in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(9) :721-731.
- [10] Treister NS, Cook EF Jr, Antin J, et al. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(1) :110-115.
- [11] Imanguli MM, Atkinson JC, Harvey KE, et al. Changes in salivary proteome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(2) : 184-192.
- [12] Epstein JB, Raber-Drulacher JE, Wilkins A, et al. Advances in hematologic stem cell transplant : An update for oral health care providers[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009, 107(3) 301-312.
- [13] Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE. Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Br Dent J*, 2009, 207(9) 428-429.
- [14] Demarosi F, Lodi G, Carrassi A, et al. Oral malignancies following HSCT : Graft versus host disease and other risk factors[J]. *Oral Oncol*, 2005, 41(9) 865-877.
- [15] Imanguli MM, Pavletic SZ, Guadagnini JP, et al. Chronic graft versus host disease of oral mucosa : Review of available therapies[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006, 101(2) :175-185.
- [16] Gilman AL, Chan KW, Mogul A, et al. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2000, 6(3) 327-334.
- [17] Kim SS. Treatment options in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following hematopoietic stemcell transplantation[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(9) :1436-444.
- [18] Eckardt A, Starke O, Stadler M, et al. Severe oral chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation : Highly effective treatment with topical tacrolimus[J]. *Oral Oncol*, 2004, 40(8) 811-814.
- [19] Albert MH, Becker B, Schuster FR, et al. Oral graft vs. host disease in children—treatment with topical tacrolimus ointment[J]. *Pediatr Transplant*, 2007, 11(3) 306-311.
- [20] Mawardi H, Stevenson K, Gokani B, et al. Combined topical dexamethasone/tacrolimus therapy for management of oral chronic GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(6) :1062-1067.
- [21] Wolff D, Anders V, Corio R, et al. Oral PUVA and topical steroids for treatment of oral manifestations of chronic graft-vs.-host disease[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2004, 20(4) :184-190.
- [22] Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Ghavamzadeh L, et al. Effect of pilocarpine hydrochloride on unstimulated whole saliva flow rate and composition in patients with chronic graft-versus-host disease(cGVHD)[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(7) 431-434.
- [23] Guzmán-Armstrong S, Warren JJ. Management of high caries risk and high caries activity patients : Rampant caries control program(RCCP)[J]. *J Dent Educ*, 2007, 71(6) :767-775.
- [24] Piboonyiom SO, Treister N, Pitiphat W, et al. Scoring system for monitoring oral lichenoid lesions : A preliminary study[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2005, 99(6) 696-703.
- [25] Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease : National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease : . Response Criteria Working Group report[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(3) : 252-266.