

## · 病例报道 ·

## 肝窦阻塞综合征一例

陈建勇 余子琪 汪恬

患者男,43岁,因“反复呕血、黑便7年余再发1d”于2017年3月入院。患者2006年因乏力查血常规发现白细胞异常升高,骨髓细胞学示慢性粒细胞白血病慢性期(Ph<sup>1</sup>染色体阳性),后一直服用“羟基脲、干扰素”抑制骨髓增殖。因有骨髓移植意愿及合适供体,行白消安/环磷酰胺(BUCY)清髓预处理方案后于2010年5月行HLA全相合同胞供体异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),术后30d突然出现肝区疼痛,并解墨绿色大便,考虑移植抗宿主反应,予他克莫司(FK506)4mg qd,好转出院。出院6个月后又出现呕血、黑便、体重增加5kg,胃镜示食管、胃底静脉曲张(重度),胃窦溃疡(活动期),十二指肠降部毛细血管扩张症、门脉高压性胃病,CT示肝脏体积缩小、脾肿大、腹水。考虑为胃窦溃疡出血,对症处理后好转出院,出院后因经费问题停用他克莫司改服环孢素200mg/d。

2011年1月患者再次呕血入院,超声提示门静脉内径约13mm;增强CT见肝实质内多发小片状无强化稍低密度影(图1),脾大,食管下段、胃底静脉曲张增粗,腹腔积液;胃镜示食管、胃底静脉曲张(重度)。考虑肝小静脉闭塞病(hepatic veno-occlusive disease, HVOD),予华法林、低分子肝素钠、阿司匹林治疗,出院后嘱其长期口服华法林并监测凝血功能。allo-HSCT 1年后骨穿未见幼稚细胞,停用环孢素。因患者腹胀明显,行经颈静脉肝内门腔分流术(TIPS),术后超声提示血流通畅。2012年6月复查超声发现血流欠通畅,再通、溶栓均失败。此后呕血、黑便及腹胀症状反复出现,多次进行内镜下硬化剂、组织胶注射治疗(图2)。

此次患者查体:体温36.5℃,脉搏74次/min,呼吸20次/min,血压103/60mmHg(1mmHg=0.133kPa);精神欠佳,全身皮肤黏膜苍白,未见肝掌及蜘蛛痣,双侧颈静脉无怒张,心肺查体未见异常,腹膨隆,腹壁可见曲张静脉,肝肋下未及,脾左肋下5cm,质韧,表面光滑无压痛,未闻及血管杂音,全腹无压痛,移动性浊音(-),肠鸣音3次/min,双下肢无水肿。血常规示:白细胞 $7.8 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比86%,血红蛋白97g/L。大小便常规正常。肝功能示:白蛋白32.8g/L,球蛋白20.5g/L,总胆红素30.6 $\mu\text{mol/L}$ ,直

接胆红素12.1 $\mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素18.5 $\mu\text{mol/L}$ ,谷氨酰转氨酶113IU/L,碱性磷酸酶89IU/L,胆碱酯酶2238IU/L;凝血功能大致正常;乙、丙肝阴性;抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(抗-SLA/LP)弱阳性。肝脏CT血管造影(CTA)示:肝实质密度不均匀,静脉期肝后叶局部见小片状稍低密度影,门静脉内高密度支架影(图3),支架内呈低密度影,内未见充盈缺损,脾大,食管下段、胃底静脉曲张迂曲扩张。胃镜示:食管胃底静脉曲张(重度),门静脉高压性胃病(图4)。考虑HVOD。外科会诊建议行贲门周围血管离断术+脾肾分流术,患者同意手术,但术中见脾静脉主干附壁血栓形成,静脉壁菲薄质脆,遂行脾切除术+贲门周围血管离断术。术后患者切口愈合良好,症状好转出院。

**讨论** HVOD又称肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS),国外报道的HSOS大多发生在HSCT预处理后,国内以服用土三七等含吡咯生物碱的草药居多<sup>[1-2]</sup>。目前已明确HSCT相关HSOS/HVOD的发病机制,主要为预处理方案所采用的放化疗等措施,造成了肝腺泡Ⅲ带的肝窦内皮细胞谷胱甘肽和一氧化氮合酶的消耗,基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子表达增加,细胞炎性因子和纤溶系统紊乱,导致红细胞、白细胞、细胞碎片脱离内皮层渗入disse间隙,阻碍血窦流动,进而小静脉管腔狭窄及血流阻力增加,引起窦后性门静脉高压。临床上主要表现为肝脏肿大、肝区疼痛、体重增加、黄疸、腹水等,严重者可出现多脏器衰竭。

目前诊断HSOS/HVOD的标准并不统一,通常依据的是Seattle(修订后)标准及Baltimore标准,这两个标准都主要是根据临床表现制定的,特异性较低。中华医学会最新发布了《吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见》<sup>[2]</sup>,但对于HSCT相关的HSOS/HVOD患者还缺少相关指南。欧洲骨髓移植协助组(EBMT)近期也发布了成人HSOS/HVOD危险因素、诊断标准及严重程度分级<sup>[3]</sup>,新标准考虑了疾病的动态变化特点,有利于早期预防性干预。

依据HSOS/HVOD的发病机制,积极防治肝窦内皮细胞损害、减少肝血窦内血栓形成是治疗的重点,因此临床上常应用或联合应用包括肝素、低分子肝素钠、华法林、丹参酮、熊去氧胆酸、甲强龙等在内的药物<sup>[4-5]</sup>,但缺乏相关的高质量临床证据。去纤苷是目前最有临床应用前景的药物,欧洲的一项多中心试验40例患者应用完全缓解率达55%<sup>[6]</sup>,大样本随机对照实验也证实了 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的治疗剂量去纤苷可以预防HSCT后HSOS/HVOD的发生率并降低死亡率,且不增加出血的风险<sup>[4,7]</sup>。遗憾的是,昂贵的药物价

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.10.019

基金项目:江西省卫计委课题(20171002);江西省科技厅重点研发计划一般项目(20171BBG70087)

作者单位:330006 南昌,江西省人民医院消化内科

通信作者:陈建勇,Email:cjyacy69@163.com

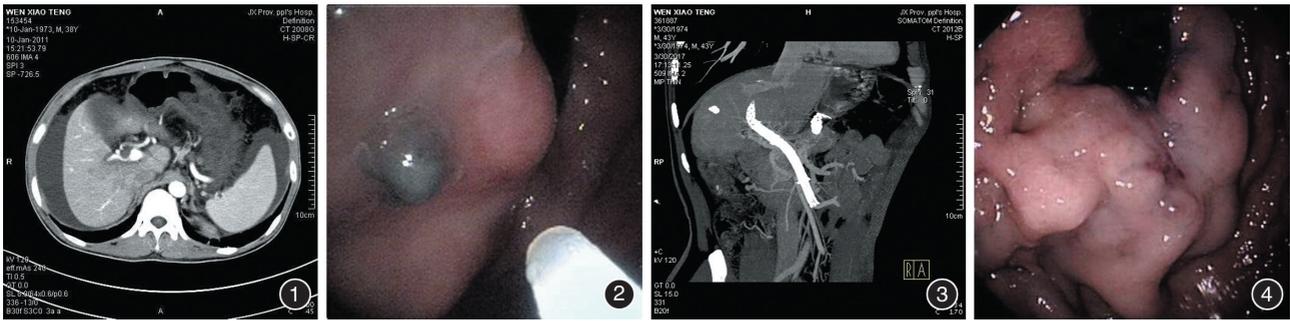


图 1 腹部增强 CT 见肝实质内多发小片状无强化稍低密度影 图 2 内镜下注射硬化剂与组织胶止血治疗 图 3 上腹部 CT 血管造影可见门静脉内高密度支架影 图 4 内镜下见胃体黏膜呈马赛克样改变,表面可见点状糜烂,可见散在黏膜下出血点

格以及目前还未在我国上市两大因素限制了它的使用。TIPS 可以减轻门脉压力,但也可能因出现并发症而不能改善预后,肝移植是治疗 HSOS/HVOD 的最后手段,但是一般只能应用于良性疾病的 HSCT 后 HSOS/HVOD,且肝脏供体来源的短缺也是一大难题<sup>[5]</sup>。

回顾这名患者的病程,按 EBMT 诊断标准及严重程度分级,可以将其归为迟发型 HSOS/HVOD (轻度)。其使用的 BUCY 清髓预处理方案及 FK506 和环孢素治疗都是诱发 HSOS/HVOD 的危险因素。体外研究表明免疫抑制剂对内皮细胞有促炎和促血栓形成作用<sup>[8-9]</sup>,但抗凝治疗在 HSOS/HVOD 患者中要谨慎,在现有证据不明确的情况下,需要评估抗凝治疗带来的益处和出血风险。患者出现食管胃底静脉曲张破裂出血,硬化剂、组织胶注射治疗不但起到了很好的止血效果,也为尽早开始使用抗凝药物创造了有利条件。为降低门脉压减小出血风险,充分评估后行 TIPS,术后患者症状明显好转,但又因支架狭窄而再次出现门脉高压,在供肝来源缺乏和经济条件的限制下,行脾切除术可以有效解除脾功能亢进和缓解门脉高压,减少再次出血带来的风险并改善患者生活质量,但是脾切+断流术可能造成严重门静脉血栓、门静脉海绵样变性,最终加重门脉高压,其长期疗效有待商榷。

HSOS/HVOD 作为一种特殊类别的肝脏疾病,在临床上易被漏诊或误诊,重症患者预后不良,早期干预显得尤为关键。使用低强度移植前预处理;减少施行无关供体或 HLA 相合度低的 HSCT<sup>[4]</sup>;减少使用或替代使用可能致病的药物;进行严格的移植前评估等一系列减少危险因素的措施对于 HSOS/HVOD 的预防非常重要。早期患者应采取积极治疗措施如液体管理、减少肝毒性药物的使用和合理使用抗凝药物,争取减少急性期的肝脏损害程度,进入门静脉高压期的患者,应在评估风险的基础上,积极采取包括内镜下治疗特别是硬化剂、组织胶注射术、TIPS,甚至脾切除术、肝移植在内的各种手段,减轻门静脉高压导致出血的风险,提高患者生存率。

参考文献

[ 1 ] Vreuls CP, Driessen A, Olde DSW, et al. Sinusoidal obstruction syndrome (SOS): A light and electron microscopy study in

human liver[J]. *Micron*, 2016, 84:17-22. DOI: 10.1016/j.micron.2016.02.006.

[ 2 ] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见(2017年,南京)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(8): 533-542. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.08.001.

[ 3 ] Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(7): 906-912. DOI: 10.1038/bmt.2016.130.

[ 4 ] Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease)[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(4): 332-346. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.10.002.

[ 5 ] 刘玉兰. 肝窦阻塞综合征:临床诊治面临的问题与挑战[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(2): 73-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.02.001.

[ 6 ] Chopra R, Eaton JD, Grassi A, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study [J]. *Br J Haematol*, 2000, 111(4): 1122-1129.

[ 7 ] Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(7): 1005-1017. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.02.009.

[ 8 ] Carmona A, Diaz-Ricart M, Palomo M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(10): 1439-1445. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.07.001.

[ 9 ] Shin SH, Yahng SA, Yoon JH, et al. Hepatic veno-occlusive disease resulting in tacrolimus toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood Res*, 2013, 48(1): 55-57. DOI: 10.5045/br.2013.48.1.55.

(收稿日期:2018-01-05)

(本文编辑:钱程)