经验交流

文章编号:1000-5404(2009)21-2158-02

异基因造血干细胞移植后肠道移植物抗宿主病临床分析

梁 雪,陈幸华,孔佩艳,张 曦,李云龙,李杰平,彭贤贵,王庆余 (第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后的主要并发症和死亡原因。肠道GVHD是急性GVHD的主要表现[1],其临床症状重,对全身状况影响大。我院行allo-HSCT患者中发生肠道GVHD 4例,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2例无关供者造血干细胞移植患者分别在移植后21、24 d出现腹泻、大便次数增多;2例同胞间HLA全相合造血干细胞移植患者分别在31、136 d出现墨绿色水样便,逐渐加重,甚至出现暗红色血便,腹泻量最多者达3 300 ml/d。具体见表1。

1.2 外周血干细胞的动员、采集

供者均采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)行造血干细胞动员,动员第4、5天用Baxter CS 3000血细胞分离机行外周血单个核细胞(MNC)采集。按受者体质量计数MNC>(4~8)×10^8/kg,$CD34^+$>(2~4)×10^6/kg。

1.3 预处理方案

例1、4的供受者为同胞间HLA全相合,其预处理方案分别为TBI+Cy及TBI+Cy+洛铂;例2、3为无关供者造血干细胞移植,其方案分别选用TBI+Cy+洛铂+ATG及CCNU+Bu+Cy+Ara-c+ATG。

1.4 GVHD的预防和诊断标准

采用环孢素A(CsA)联合短疗程甲氨喋呤(MTX)及骁悉(MMF)的预防方案。GVHD诊断标准:Fred Hutchinson标准进行分级及总分度[2],本组患者中例1为慢性移植物抗宿主病(cGVHD),例2~4分别为Ⅲ、Ⅳ、Ⅳ度急性移植物抗宿主病(aGVHD)。

1.5 巨细胞病毒(CMV)的监测及防治

干细胞回输前用磷甲酸钠,移植前1 d改为阿昔洛韦,同时每周输注丙种球蛋白0.4 g/kg预防病毒感染。移植后每周监测HCMV-DNA,一旦阳性即给予磷甲酸钠静脉滴注,并静脉输注丙种球蛋白;在用药过程中监测人巨细胞病毒(hCMV)-DNA及血常规。

1.6 肠镜检查

除第4例患者因临床症状过重未行肠镜外,其余3例均进行肠镜检查。

2 结果

2.1 基本临床表现

4例患者均是在发生皮疹后出现的腹泻并逐渐加重,其中例3伴有腹痛、绞痛。病例1、4伴有肝功能的损伤;在治疗过程中3例出现巨细胞病毒(CMV)病原学感染的证据(表1)。

表1 患者主要临床资料及表现

病例	性别	年龄(岁)	allo-HSCT后出现GVHD的时间(d)	皮疹	总胆红素(μmol/L)	腹泻量(ml)	CMV	结肠镜
1	男	35	136	全身	30.9	3 300	-	+
2	女	41	24	>50%(Ⅲ)	正常	1 600	-(治疗中+)	+
3	女	42	21	>25%(Ⅱ)	正常	2 000	-(治疗中+)	+
4	男	30	31	全身	39.2	1 800	-(治疗中+)	

2.2 治疗及预后

第1例患者在已经停用抗排异药物后发生了cGVHD,诊断明确后给予甲强龙2 mg/kg冲击治疗的同时加用骁悉、布比奈德及MTX;第2、3例患者在使用骁悉、环孢菌素预防GVHD的过程中发病。加用甲强龙2 mg/kg冲击治疗,疗效差。将环孢菌素换为FK506的同时加用CD25单抗、布比奈德。上述3例患者症状控制良好,现门诊随访。

第4例患者因自行停用抗排异药物而发病,诊断为Ⅳ度aGVHD,在服用环孢菌素及晓悉的基础上加用甲强龙2 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$冲击治疗,疗效差。将环孢菌素换为FK506的同时甲强龙逐渐减量并先后加用布地奈德、CD25单抗、ATG及MTX等治疗。经上述治疗后未能有效控制症状,一般情况恶化,最终死于多器官功能衰竭。

3 讨论

肠道GVHD多发生于皮肤GVHD发生后数周,也可在没有皮肤、肝脏受累的情况下单独出现,常表现为厌食、恶心、呕吐、腹泻、腹部痉挛性疼痛、腹胀、麻痹性肠梗阻、肠道出血等。腹泻表现为大量分泌性腹泻,常为绿色黏液水样便,可混有脱落的肠道上皮细胞,口服止泄剂、抗感染治疗无效。肠镜下表现为黏膜及黏膜下不同程度水肿,黏膜脱落,主要位于回肠、盲肠及升结肠,甚至可累积整个消化道;活检表现为隐窝细胞坏死、脱落,肠黏膜上皮和固有层淋巴细胞浸润[3]。移植后患者出现腹痛、腹泻等消化道症状,尤其同时伴有皮疹、肝功损伤时应首先考虑aGVHD可能,应及早行结肠镜及活检以明确诊断。

基金项目:重庆市医学重点学科建设基金(2006C028);第三军医大学新桥医院"1520人才培养工程"基金(2008)
Supported by Key Discipline of Medical Science of Chongqing(2006C028) and the Special Foundation for the "1520 Project" of Xinqiao Hospital of Third Military Medical University(2008)

作者简介:梁 雪,女,河南省洛阳市人,博士,主治医师,主要从事造血微环境与恶性血液病方面的研究,现在解放军第150医院血液科。E-mail: liangxue77@yahoo.com.cn
通信作者:陈幸华,电话:(023)68755609,E-mail:xhchen888@yahoo.com.cn

收稿日期:2009-03-08;修回日期:2009-04-03

GVHD 的预防是一个整体概念，配型的选择、移植物的筛选、无菌环境的保护、免疫抑制剂的应用及体外清除 T 淋巴细胞等是目前预防 GVHD 的主要方法。供者 T 淋巴细胞是急性 GVHD 发生的基础，因此通过多种方法去除移植物中 T 淋巴细胞可以减少急性 GVHD 的发生率及发病程度[4]，但面临移植失败率及白血病复发率增高的危险。另外，联合骨髓间充质干细胞进行移植可以促进造血重建、降低 GVHD 发生率及严重程度，也是目前研究的热点之一[5]。

在肠道 GVHD 的治疗过程中强调以免疫抑制剂为主的综合治疗，较常用的有甲强龙、CsA、FK506、MTX、MMF、CD25 单抗、ATG 等。患者发生 GVHD 后免疫力极低，加上大剂量免疫抑制剂的应用，各种机会感染的几率增加，在治疗的过程中要积极预防感染，尤其是真菌及病毒，例 2、3、4 在治疗过程中均发生 CMV 感染。

在全身用药的同时，要重视胃肠道的局部用药。布地奈德是作用于局部的糖皮质激素，可减少因全身免疫抑制剂治疗而带来的感染等并发症。在 4 例发生肠道 GVHD 的患者中，除例 4 患者外的 3 例患者腹泻症状均得到控制，效果满意。对于腹泻严重者可加用收敛、吸附及黏膜保护剂如蒙脱石粉等对症处理；对于伴消化道出血者可加用生长抑素减少内脏血流量以达到减少肠液分泌和止血的作用。治疗过程中要维持水、电解质、酸碱平衡；及时予胃肠外营养，加用谷氨酰胺以促进黏膜修复。

关键词：异基因造血干细胞移植；肠道移植物抗宿主病；巨细胞病毒
中图法分类号：R392.8　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] Li B, New J Y, Tay Y K, *et al*. Delaying acute graft-versus-host disease in mouse bone marrow transplantation by treating donor cells with antibodies directed at L-selectin and alpha4-integrin prior to infusion [J]. Scand J Immunol, 2004, 59(5): 464 - 468.

[2] Ross W A, Couriel D. Colonic graft-versus-host disease [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2005, 21(1): 64 - 69.

[3] Cruz-Correa M, Poonawala A, Abraham S C, *et al*. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease [J]. Endoscopy, 2002, 34(10): 808 - 813.

[4] Mielke S, Rezvani K, Savani B N, *et al*. Reconstitution of FOXP3 + regulatory T cells (Tregs) after CD25-depleted allotransplantation in elderly patients and association with acute graft-versus-host disease [J]. Blood, 2007, 110(5): 1689 - 1697.

[5] Wang X Y, Lan Y, He W Y, *et al*. Identification of mesenchymal stem cells in aorta-gonad-mesonephros and yolk sac of human embryos [J]. Blood, 2008, 111(4): 2436 - 2443.

（编辑　吴培红）

文章编号：1000-5404(2009)21-2159-02

经验交流

复方玄驹胶囊对不育症亚临床精索静脉曲张患者精液异常的疗效

陈　健，王为服，岑　松，刘元晓，钟　江　（海南省人民医院泌尿外科，海口 570311）

精索静脉曲张（varicocele，VC）占男性不育人群 15% ~ 20%。目前，WHO 已把 VC 列为男性不育症病因的首位。随着诊断技术的提高及彩色多普勒的广泛应用，亚临床精索静脉（subclinical varicocele，SCV）的检出率由 12% 提高至 18%[1]，但对其治疗尚有争议。自 2006 年 1 月至 2008 年 9 月，我院采用复方玄驹胶囊治疗不育症 SVC 患者 62 例，观察其改善不育症 SVC 患者精液质量的疗效，现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择

1.1.1　入选标准　①夫妻同居 1 年以上，性生活正常，有意怀孕而未孕，女方的生殖功能检查正常。②患者无腰骶部不适和阴囊坠胀痛，体检阴囊内未触及扩张的静脉丛，睾丸附睾无异常。但患者站立位、平静呼吸或作 Valsalva 试验时，高分辨彩色多普勒血流显像（CDFI）检查发现精索内静脉有血液反流，或其内径平均增加 0.24 cm 确诊为 SCV。③采用计算机辅助精子分析系统（CASA 北京伟力公司 WLJY9000 型）进行精子分析，按 WHO 规定的标准进行检测。其精液量正常，但精子密度 $<20\times10^6\,ml^{-1}$，a + b < 50% 或 a < 25%，精子活动率 < 60%。④受试者治疗前 1 个月未服用改善精液质量的中西药物，或虽用过，但同意进行 1 个月的洗脱。

1.1.2　排除标准　①有先天性全身疾病、泌尿生殖系感染、遗传因素、免疫因素及内分泌等因素所致的精子质量低下患者。②伴有其他系统慢性或严重疾病者。③患者依从性差，不能坚持服药或拒绝复查者。

本组按上述标准入选病例 62 例。

1.2　治疗方法

本组病例采用复方玄驹胶囊（中国施强药业有限公司，批准文号 Z20060462）治疗，1.26 g/次，3 次/d。12 周为 1 疗程共 1 疗程。服药期间嘱患者戒烟酒，注意饮食调整，忌食辛辣食物，保持心情舒畅，注意劳逸结合。

1.3　观察指标

服药前和服药 6、12 周后行精子分析检查。要求禁欲 3 ~ 5 d，手淫法留取精液于干燥消毒的量杯内，置 37°C 恒温水浴箱待液化后一式 2 份，1 份进行精子分析检查，观察治疗前后精液精

作者简介：陈　健，男，海南省琼海市人，硕士研究生，副主任医师，主要从事泌尿外科、男科方面的研究。E-mail：hnhkxly@yahoo.com
通信作者：王为服，E-mail：weifuwang9999@yahoo.com.cn
收稿日期：2009-02-27；**修回日期**：2009-07-21