

造血干细胞移植后肝窦阻塞综合征研究进展

蔡璇 张晓辉

北京大学人民医院血液科、北京大学血液病研究所 100044

通信作者:张晓辉, Email: zhangxh100@sina.com

基金项目:国家重点研发计划(2017YFA0105503);国家自然科学基金(81730004);京津冀基础研究合作专项(H2018206423)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.12.020

Advances in the diagnosis and management of sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Cai Xuan, Zhang Xiaohui

Department of Hematology, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

Corresponding author: Zhang Xiaohui, Email: zhangxh100@sina.com

肝窦阻塞综合征(sinusoidal obstruction syndrome, SOS)既往称为肝小静脉闭塞病(veno-occlusive disease, VOD)是造血干细胞移植(HSCT)后的严重并发症,其临床主要表现是肝脏肿大、右上腹痛、黄疸和腹水等^[1]。轻度患者病程有自限性,重症患者多合并多脏器功能不全综合征(MODS)或多器官功能衰竭(MOF)^[2]。本文对成人HSCT后SOS/VOD的发病机制、危险因素、诊断标准和治疗进展等进行回顾。

一、流行病学

由于不同的患者群体、预处理方案、移植类型、危险因素以及诊断标准的差异等因素,HSCT后SOS/VOD的发生率为9.6%~17.3%^[4-6]。随着HSCT各项技术的改进和支持治疗的完善,SOS的发生率呈下降趋势,预后显著改善^[3-4]。近期研究报告表明,SOS/VOD患者移植后100 d生存率超过50%^[5-6]。

二、发病机制

目前SOS的发病机制尚未完全明确。研究表明,最早及最重要的病理改变是肝窦内皮细胞损伤、细胞间连接被破坏,红细胞等进入内皮细胞下Disse间隙,导致内皮细胞从基底膜脱落,造成血窦阻塞等^[7]。凝血-纤溶系统失衡可能导致微血管内血栓形成,进一步加重肝血管阻塞^[8]。

三、危险因素

SOS的危险因素主要包括移植相关因素、疾病相关因素和肝脏相关因素。移植相关危险因素包括清髓性预处理方案、二次或多次HSCT、非亲缘供者或HLA不相合供者以及应用钙调磷酸酶抑制剂等^[9]。研究表明,单倍型移植并未增加发病风险^[10]。高龄、合并代谢综合征、原发病复发或第二次及以上完全缓解(\geq CR2)患者是SOS发病的高危群体^[11]。移植前肝病史、肝毒性药物用药史、腹部或肝脏放疗史、病毒性肝炎及肝转氨酶是其发病的危险因素^[12]。

四、影像学及其他检查

超声、CT和磁共振(MRI)是常用的SOS相关影像学检查。超声检查可持续评估病情进展,早期超声检查可见肝脏弥漫性肿大、肝内斑片状低回声、胆囊壁增厚和腹水^[13-14],后期出现较高特异性的肝脏血流动力学异常(门脉高压、门静脉血流速度减慢或逆向血流)^[15-17]。SOS患者的肝脏弹性值(LSM)显著增加,有效治疗后LSM减低,因此LSM是预测发病和监测治疗反应的指标^[17-18]。肝脏组织病理学是诊断的金标准,但血小板减少和(或)凝血功能异常限制了肝脏活检的应用^[19]。

五、诊断及分级标准

成人SOS常用的临床诊断标准包括1987年Jones等制定的巴尔的摩标准^[20]、1993年MaDonald等基于西雅图标准修订的改良西雅图标准^[21]以及2015年欧洲骨髓移植学会(EBMT)制定的EBMT标准^[1]。

巴尔的摩标准:HSCT后21 d内出现高胆红素血症(血清胆红素 \geq 20 mg/L),在此基础上,具备以下3条中至少2条:肝大伴疼痛、体重增加 $>$ 5%、腹水。

改良西雅图标准:HSCT后20 d内出现以下3条中至少2条:血清胆红素 \geq 20 mg/L、肝大或右上腹痛、体重增加 $>$ 2%。

EBMT标准:(1)HSCT后21 d内起病的患者,保留巴尔的摩标准用于诊断;(2)HSCT后21 d后起病的患者,需满足以下任意1条:①21 d后起病且满足巴尔的摩标准的其他条件。②肝活检病理证据:早期表现为终末肝静脉内膜水肿、小叶中央淤血及肝细胞坏死,晚期可见肝小叶中心纤维化、终末肝静脉壁增厚和管腔狭窄或闭塞等^[22]。③血流动力学和(或)超声证据(门脉血流速度减慢或逆向血流、肝大和腹水);此外,患者需满足以下4条中至少2条:血清胆红素 \geq

20 mg/L、肝大伴疼痛、体重增加 > 5% 和腹水。

明确诊断后,需要评估患者病情严重程度。2016年,EBMT对疾病严重程度制定了新的分级标准(表1),主要指标包括:起病至确诊时间、胆红素水平及动态变化、转氨酶、血清肌酐和体重增加程度,分级应满足至少2个指标。随着危险因素增多,病情加重的风险增加,因此EBMT建议当患者存在至少2个危险因素时,轻度SOS应升级为中度,中度升级为重度。分级标准还可用于尚未确诊的患者,特别是在HSCT后3周内,重度或极重度的疑似患者也需要及时干预。既往临床分级标准中,轻度患者病情可自发缓解,中度患者经积极治疗能好转,100 d内未缓解或死亡的为重度患者。由于是回顾性临床评估,该标准对预后评估尤其是指导治疗具有局限性^[2]。

SOS病情转归的评估:CR是指无不适症状,腹胀、右上腹痛缓解,肝肿大、腹水等征象消失,体重、腹围恢复至基线水平,血清总胆红素 < 20 mg/L 以及器官功能恢复正常(血清肌酐恢复至基线值1.5倍以下且不需透析,肾功能恢复正常,血氧饱和度 > 90% 且无需吸氧或呼吸机辅助通气,肺功能恢复正常,脑病症状完全消失,中枢神经系统功能恢复正常)^[23-24]。

六、预测标志物的研究进展

目前尚无公认的血清学预测标志物。近期研究表明,患者起病前数天至数周即可出现多种指标异常,动态监测相关指标有利于早期识别高危人群^[25]。SOS患者处于高凝状态,多项研究证实起病前可见纤溶酶原激活物抑制因子1(PAI-1)水平增高,有效的治疗可使其水平降低^[26]。蛋白C及抗凝血酶Ⅲ水平减低,组织纤溶酶原激活剂(t-PA)水平升高等其他凝血异常可作为预测病情的指标^[27-28]。基于肝窦内皮损伤这一主要病理基础,联合检测其相关标志物如肿瘤抑制因子-2、血管生成素-2、血管性血友病因子(VWF)、血栓调节蛋白(TM)、纤维胶凝蛋白、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)和细胞间黏附分子1(ICAM-1)等可能有助于预测SOS的发生^[27-28]。

七、治疗

SOS病情进展快、预后差,因此需要早期诊断、及时治疗,最大限度减轻肝损伤和继发多脏器功能障碍,主要受损器官包括肺、肾和中枢神经系统等^[29]。

1. 支持治疗:支持治疗是SOS最基础和最重要的治疗措

施,维持液体平衡尤其重要。①密切监测体重和出入量,严格限制水钠摄入,利尿减轻液体负荷,维持体重增幅在2%~5%以内;②输注白蛋白、血浆和红细胞等维持有效血容量,避免缺氧导致肝窦内皮损伤加剧,同时保留有效肾灌注,防止肝肾综合征的发生;③大量胸/腹水的患者应考虑行胸腔/腹腔穿刺引流,减轻患者不适并改善呼吸功能。个性化的综合治疗策略还包括避免或停用可导致血管内皮损伤和肝肾功能损害的(如钙调磷酸酶抑制剂)以及预防性抗感染治疗、营养支持和镇痛等^[30-31]。

绝大多数轻度患者经过对症治疗可治愈,中度患者支持治疗基础上需密切监测病情变化,症状未见改善或者持续进展的中度患者以及重度或极重度患者需及时开始去纤苷治疗^[26, 32-33]。

2. 去纤苷(Defibrotide):去纤苷是一种多聚脱氧核糖核苷酸,是目前公认治疗SOS的有效药物。凝血和纤溶失衡是发病的重要因素,去纤苷可抑制PAI-1和VWF的活性,促进内皮细胞t-PA和TM的表达,因此减低内皮细胞活化和增强纤溶活性^[34]。

不同剂量去纤苷治疗方案的安全性和有效性研究表明,25 mg·kg⁻¹·d⁻¹剂量组的有效率高于低剂量组(10 mg·kg⁻¹·d⁻¹),与高剂量组(40、60、80 mg·kg⁻¹·d⁻¹)相比无明显差异,而高剂量去纤苷的不良反较25 mg·kg⁻¹·d⁻¹剂量组更多见,因此推荐25 mg·kg⁻¹·d⁻¹为临床治疗剂量^[26]。早期开始去纤苷治疗可防止病情加重,而延迟治疗可使有效率和生存率明显降低^[35]。53%~60%的患者需治疗21 d后才能获得CR,CR患者的100 d生存率为90%~92.5%,而治疗无效患者的100 d生存率仅为15%~37.3%,且疗程延长并未增加不良反应发生率,因此目前认为疗程不应少于21 d,可持续用药至获得CR^[32]。

去纤苷的总体CR率为36%~76%,100 d生存率为32%~79%,其中未发生MODS/MOF患者的100 d生存率为64%~81%^[36]。重度或极重度患者仅予支持治疗时,100 d死亡率高达70%~85%;去纤苷治疗合并MODS/MOF患者的CR率为25%~55%,100 d生存率为28%~54%^[37-38]。HSCT后21 d内起病或HSCT后21 d后起病不影响去纤苷治疗SOS的疗效^[39]。去纤苷具有良好的耐受性,不良反应多为轻度出血和低血压^[5, 33, 40]。

表1 欧洲骨髓移植学会(EBMT)2016年制订的SOS分级标准

临床指标	轻度	中度	重度	极重度
起病至确诊时间(d)	> 7	5~7	≤4	-
胆红素(mg/L)	20~ < 30	30~ < 50	50~ < 80	≥80
胆红素水平动态变化	-	-	48 h内倍增	-
转氨酶(AST、ALT)(×ULN)	≤2	>2~5	>5~8	>8
体重增加	<5%	5%~ < 10%	5%~ < 10%	≥10%
血清肌酐(mg/L)	≤12	12~ < 15	15~ < 20	≥20或合并MOD/MOF
危险因素调整	-	轻度+ ≥2个危险因素	中度+ ≥2个危险因素	-

注:SOS:肝窦阻塞综合征;VOD:肝小静脉闭塞病;MOD:多脏器功能不全;MOF:多脏器功能衰竭;ULN:正常值上限;-:不适用

3. 糖皮质激素:糖皮质激素具有强效的非特异性抗炎作用。前瞻性研究表明0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹甲泼尼龙治疗SOS的有效率为63%,100 d生存率为58%^[41]。其他研究表明,甲泼尼龙(500 mg/m²每12 h 1次×3 d)的有效率为64.0%~66.7%,重症患者的有效率为40.0%^[42]。血糖升高和高血压是糖皮质激素的常见不良反应,巨细胞病毒感染、血流感染和真菌感染的发生率未见明显增加^[41]。其疗效尚需要大样本随机临床试验进一步验证。

4. 其他治疗:肝素和t-PA治疗有效率低,且增加出血风险,目前不推荐使用^[43]。经颈静脉肝内门体分流术能降低门脉压力,但不能改善预后,不建议作为常规治疗。对于重症及药物治疗无效的肝衰竭患者,可考虑试用肝移植等。

八、预防

由于目前治疗措施有限,而且重症患者预后差,因此需要采用预防治疗以减少SOS的发生。预防措施主要包括纠正危险因素和药物预防。

去纤苷作为治疗手段的有效性促进了其作为预防用药的研究。一项包含1230例患者的Meta分析结果显示,去纤苷预防组的SOS发病率为4.7%,显著低于对照组的13.7%,且重度患者明显减少^[44]。去纤苷预防治疗可降低高危患者的SOS发病率和SOS相关死亡率,且未见严重不良反应或重度出血^[45]。尽管缺乏前瞻随机试验,目前的研究在一定程度上证实了去纤苷预防成人SOS的安全性和有效性,有高危因素的患者建议使用去纤苷预防^[46]。其预防用药的剂量、疗程和时机需要进一步探索。

其他药物用于预防也有报道,临床病例报告熊去氧胆酸具有预防作用,但缺乏大规模研究数据支持^[47]。肝素、前列腺素E1预防用药并未降低SOS的发病率,而且增加了出血风险及不良反应发生率^[47-48]。

九、结论和展望

尽管SOS的诊疗取得了良好进展,其仍然是影响HSCT预后的重要合并症之一,优化诊疗措施对提高患者的生存率十分重要。随着HSCT技术不断进步,患者和疾病特征发生了很大改变,需要全面评估SOS的危险因素,制定高危患者的判定标准,针对不同危险程度患者制定相应的预防策略。部分患者起病于HSCT后3周后至100 d,且可无黄疸表现,需要合理制定院外随访策略,以便及时明确诊断。识别潜在的特异的血清学标志物和影像学指标,有望提高诊断标准和分级标准的准确性。去纤苷预防用药的研究多为回顾性,证据级别有限,需要前瞻性临床试验进一步验证。

参考文献

- [1] Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(6): 781-789. DOI: 10.1038/bmt.2015.52.
- [2] 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.
- [3] Tsirigotis PD, Resnick IB, Avni B, et al. Incidence and risk factors for moderate- to-severe veno-occlusive disease of the liver after allogeneic stem cell transplantation using a reduced intensity conditioning regimen [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(11): 1389-1392. DOI: 10.1038/bmt.2014.168.
- [4] Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, et al. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(11): 1713-1720. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.06.006.
- [5] Kernan NA, Grupp S, Smith AR, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(6): 816-827. DOI: 10.1111/bjh.15267.
- [6] Yoon JH, Min GJ, Park SS, et al. Incidence and risk factors of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with prophylactic ursodiol and intravenous heparin or prostaglandin E1 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(7): 1603-1613. DOI: 10.1038/s41409-021-01215-y.
- [7] Richardson PG, Ho VT, Cutler C, et al. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: novel insights to pathogenesis, current status of treatment, and future directions [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(Suppl 1): S88-90. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.10.023.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 179-202. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
- [9] Cheuk DKL, Wang P, Lee TL, et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40(10): 935-944. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705835.
- [10] Cai X, Wu J, Gui RY, et al. Incidence, risk factors and outcomes of sinusoidal obstruction syndrome after haploidentical allogeneic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(7): 1733-1742. DOI: 10.1007/s00277-019-03698-8.
- [11] Maximova N, Ferrara G, Minute M, et al. Experience from a single paediatric transplant centre with identification of some protective and risk factors concerning the development of hepatic veno-occlusive disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplant [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(6): 766-772. DOI: 10.1007/s12185-014-1578-y.
- [12] Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, et al. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2003, 102(5): 1578-1582. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0255.
- [13] Ravaoli F, Colecchia A, Alemanni LV, et al. Role of imaging techniques in liver veno-occlusive disease diagnosis: recent advances and literature review [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(5): 463-484. DOI: 10.1080/17474124.2019.

- 1588111.
- [14] Chan SS, Colecchia A, Duarte RF, et al. Imaging in hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26 (10): 1770-1779. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.06.016.
- [15] Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, et al. Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Radiology*, 2011, 258(3): 660-671. DOI: 10.1148/radiol.10100025.
- [16] Zhou H, Wang YXJ, Lou HY, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by herbal medicine: CT and MRI features [J]. *Korean J Radiol*, 2014, 15 (2): 218-225. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.2.218.
- [17] Colecchia A, Marasco G, Ravaioli F, et al. Usefulness of liver stiffness measurement in predicting hepatic veno-occlusive disease development in patients who undergo HSCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (3): 494-497. DOI: 10.1038/bmt.2016.320.
- [18] Colecchia A, Ravaioli F, Sessa M, et al. Liver stiffness measurement allows early diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome in adult patients who undergo hematopoietic stem cell transplantation: results from a monocentric prospective study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(5): 995-1003. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.01.019.
- [19] Kis B, Pamarthi V, Fan CM, et al. Safety and utility of transjugular liver biopsy in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24(1): 85-89. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.09.011.
- [20] Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venooocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation [J]. *Transplantation*, 1987, 44 (6): 778-783. DOI: 10.1097/00007890-198712000-00011.
- [21] McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients [J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(4): 255-267. DOI: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.
- [22] Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease [J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62 (6): 481-492. DOI: 10.1136/jcp.2008.058248.
- [23] 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.
- [24] Gloude NJ, Jodele S, Teusink-Cross A, et al. Combination of high-dose methylprednisolone and defibrotide for veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (1): 91-95. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.09.007.
- [25] Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk factors for development of and progression of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(7): 1271-1280. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.018.
- [26] 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.
- [27] Cutler C, Kim HT, Ayanian S, et al. Prediction of Veno-occlusive Disease Using Biomarkers of Endothelial Injury [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16 (8): 1180-1185. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.02.016.
- [28] Akil A, Zhang Q, Mumaw CL, et al. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (10): 1739-1745. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.004.
- [29] Cairo MS, Cooke KR, Lazarus HM, et al. Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(6): 822-836. DOI: 10.1111/bjh.16557.
- [30] 吴德沛. 我如何治疗造血干细胞移植后重度肝窦隙阻塞综合征 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, (8):640-642.
- [31] Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, et al. Diagnosis and treatment of VOD/SOS after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 489. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00489.
- [32] Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure [J]. *Blood*, 2016, 127(13): 1656-1665. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676924.
- [33] Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: final results from the International Compassionate-Use Program [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(10): 1874-1882. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.07.001.
- [34] Richardson PG, Corbacioglu S, Ho VT, et al. Drug safety evaluation of defibrotide [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(1): 123-136. DOI: 10.1517/14740338.2012.749855.
- [35] Richardson PG, Smith AR, Grupp SA, et al. Defibrotide (DF) in the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD) in stem cell transplant (SCT) and non-SCT patients (Pts): early intervention improves outcome - updated results of a treatment IND expanded access protocol [J]. *Blood*, 2011, 118 (21): 487. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.487.487>.
- [36] Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O, et al. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (12): 1951-1962. DOI: 10.1038/s41409-019-0474-8.
- [37] Richardson PG, Smith A, Arai S, et al. Defibrotide (DF) in the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) with multi-organ failure (MOF): results of a treatment IND expanded access protocol [J]. *Blood*, 2010, 116(21): 906. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.906.906>.
- [38] Strouse C, Richardson P, Prentice G, et al. Defibrotide for treatment of severe veno-occlusive disease in pediatrics and adults: an exploratory analysis using data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (7): 1306-1312. DOI: 10.1016/j.

bbmt.2016.04.011.

[39] Mehra V, Tetlow S, Choy A, et al. Early and late-onset veno-occlusive disease/sinusoidal syndrome post allogeneic stem cell transplantation - a real-world UK experience [J]. Am J Transplant, 2021, 21(2): 864-869. DOI: 10.1111/ajt.16345.

[40] Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, et al. Defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: interim results from a Treatment IND Study [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(6): 997-1004. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.03.008.

[41] Beihany A Al, Omar H Al, Sahovic E, et al. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone [J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41(3): 287-291. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705896.

[42] Myers KC, Dandoy C, El-Bietar J, et al. Veno-occlusive disease of the liver in the absence of elevation in bilirubin in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(2): 379-381. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.026.

[43] Yoon JH, Min WS, Kim HJ, et al. Experiences of t-PA use in moderate-to-severe hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic SCT: is it still reasonable to use t-PA? [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(12): 1562-1568. DOI: 10.1038/bmt.2013.101.

[44] Zhang L, Wang Y, Huang H, et al. Defibrotide for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review [J]. Clin Transplant, 2012, 26(4): 511-519. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2012.01604.x.

[45] Soyer N, Gunduz M, Tekgunduz E, et al. Incidence and risk factors for hepatic sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective multicenter study of Turkish hematology research and education group (ThREG) [J]. Transfus Apher Sci, 2020, 59(4): 102827. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102827.

[46] Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation [J]. Br J Haematol, 2013, 163(4): 444-457. DOI: 10.1111/bjh.12558.

[47] Bearman SI, Shen DD, Hinds MS, et al. A phase I/II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation [J]. Br J Haematol, 1993, 84(4): 724-730. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb03152.x.

[48] Gluckman E, Jolivet I, Scrobhaci ML, et al. Use of prostaglandin E1 for prevention of liver veno-occlusive disease in leukemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. [J]. Br J Haematol, 1990, 74(3): 277-281. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1990.tb02583.x.

(收稿日期:2021-06-04)
(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

2021年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg 细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL 细胞	噻唑蓝实验 MTT 实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK 细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T 细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转移酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC 曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D 葡聚糖检测 G 试验	