

儿童异基因造血干细胞移植后罕见并发症及处理

王丹旗, 姜健, 杨静, 孙立荣, 卢愿*

青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛
Email: dqcr2013qd@163.com, *luyuan6769@aliyun.com

收稿日期: 2020年12月25日; 录用日期: 2021年1月19日; 发布日期: 2021年1月27日

摘要

目的: 探讨异基因造血干细胞移植(allo-genetic hematopoietic stem-cell transplantation, allo-HSCT)后植入功能不良(poor graft function, PGF)和抗利尿激素分泌不当综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)的发病机制及治疗措施。分析本例患儿发病的可能原因。方法: 报告1例重型再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)患儿allo-HSCT后临床特点及诊治经过。结果: 患儿在allo-HSCT回输干细胞后出现II级超急性移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)。+17天突发昏迷、惊厥, 完善检查示严重低钠血症, 尿钠增多, 血浆渗透压下降和尿渗透压升高, 诊断为SIADH, 经限液、补钠等支持治疗后好转。+15天血象未见明显回升, 升白、升血小板治疗效果不佳, 考虑原发性PGF。随访至移植后3月余仍需成分输血支持, 后每月输注间充质干细胞1次($1 \times 10^6/\text{kg}\cdot\text{次}$, 共3次)及血浆置换2次, 达AA基本治愈的标准。结论: Allo-HSCT后PGF和SIADH均为严重的、可能导致不良预后的、威胁生命的并发症, 其发病机制仍不明确, 已知与和移植相关的多种因素相关。为此分析此病例探讨其机制及治疗措施, 以改善患者的预后。

关键词

再生障碍性贫血, 异基因造血干细胞移植, 单倍体移植, 植入功能不良, 低钠血症, 抗利尿激素分泌不当综合征

Management of Rare Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children

Danqi Wang, Jian Jiang, Jing Yang, Lirong Sun, Yuan Lu*

Pediatrics Department of Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the pathogenesis and treatment of poor graft function and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, and analyze the possible causes of this case. **Methods:** The clinical characteristics, diagnosis and treatment of a case of severe aplastic anemia after allo-HSCT are reported. **Results:** Grade II hyperacute graft versus host disease occurred after allo-HSCT retransfusion of stem cells. 17 days after allo-HSCT after the onset of coma and convulsion, the improved examination showed severe hyponatremia, increased urinary sodium, decreased plasma osmotic pressure and increased urine osmotic pressure. The diagnosis was SIADH, which was improved after supported treatment such as fluid restriction and sodium supplementation. No significant recovery was observed in the blood images for 15 days after allo-HSCT, and the therapeutic effect of white and platelet rising was poor. Primary PGF was considered. The patients were followed up for more than 3 months after transplantation with the support of component blood transfusion. After that, the patients were injected with mesenchymal stem cells once a month (1×10^6 /kg-time, a total of 3 times) and plasmapheresis two times, reaching the standard of AA basic cure. **Conclusions:** Both PGF and SIADH after allo-HSCT are severe, potentially life-threatening complications with poor prognosis. Their pathogenesis is still unclear and is known to be associated with multiple factors associated with transplantation. Therefore, this case was analyzed to explore its mechanism and treatment measures to improve the prognosis of the patient.

Keywords

Aplastic Anemia, Allo-Genetic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation, Haploid Transplantation, Poor Graft Function, Hyponatremia, Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)目前被广泛应用于良、恶性血液病的治疗,并取得了令人满意的疗效。近年来在包括重症联合免疫缺陷综合征等免疫缺陷病、黏多糖累积症等遗传代谢病在内的其他先天疾病的应用也越来越广泛。再生障碍性贫血(AA)首选 HLA 相合同胞供者异基因造血干细胞移植,部分免疫抑制治疗无效的年轻患者也可尝试非血缘或单倍型 allo-HSCT [1]。植入功能不良(PGF)、抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)均为 allo-HSCT 后严重的并发症,常伴出血、感染,甚至危及生命,严重影响患者移植预后。现报道我中心诊治的 1 例急性再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA) allo-HSCT 后同时合并 PGF 及 SIADH,复习相关文献,并探讨本例患儿发病机制及治疗策略。

2. 病例资料

患儿男,3岁,因“鼻衄伴血象异常3天,发热伴咳嗽1天。”入院。门诊已予抗感染及成分输血

等支持治疗。入院时查体：神志清，精神尚可，重度贫血貌，皮肤黏膜苍白，未见出血点。咽红，呼吸平稳，双肺呼吸音略粗，双肺未闻及明显干湿啰音。心音有力，心律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软，无压痛、反跳痛，肠鸣音存在，肝、脾肋下未触及。双下肢无浮肿。神经系统查体未见异常。实验室检查：血常规 + CRP：白细胞计数 $6.71 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数 $2.04 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 57 g/L，血小板 $1 \times 10^9/L$ ，网织红细胞计数 $0.003 \times 10^{12}/L$ ，网织红细胞百分率 0.16%，C-反应蛋白 2.85 mg/L；尿隐血 2+，免疫球蛋白 IgE 133.40 IU/mL，抗 Ro-52 抗体阳性(+)，抗 SSA 抗体阳性(+)，生化检查未见明显异常。EB 病毒及巨细胞病毒 DNA 均小于 $5.00E+03$ 。胸部 CT 示右肺大片状高密度，符合炎性改变，颅脑 CT 示腺样体增生可能，上下腹、盆腔 CT 未见异常。骨髓细胞学检查示骨髓增生活跃，粒红比为 0.5:1，粒系、红系增生减低，淋巴细胞比例增高，约占 82%，网状细胞比例明显增高，非造血细胞团多见。未见巨核细胞，血小板少见。骨髓活检示骨髓细胞容积 30%，可见少量粒红系细胞，内见少量嗜酸性粒细胞，未见巨核细胞，可见部分淋巴细胞、浆细胞，比例增高。SCGE 检测示外周血淋巴细胞无明显 DNA 损伤，SCGE 检测结果为阴性；骨髓染色体核型分析未见分裂相；MDS 免疫分型及 PNH 检查未见明显异常；MMC 染色体畸变检测未见染色体断裂，MMC 检测结果为阴性；范可尼贫血基因突变检测示 BRIP1 基因 p.A144T 错义突变。诊断为急性再生障碍性贫血(acute aplastic anemia, AAA)。予抗感染、成分输血，及口服环孢素(6.5 mg/kg·d)、达那唑、参芪十一味颗粒、复方皂矾丸、赖氨肌醇维生素 B12 等治疗。而后 6 个月时间内患儿反复发热、反复输血：约 1 周输注一次红细胞及血小板，不能脱离输血，故符合造血干细胞移植指征。此患儿有一弟弟，为完全不合。同时中华骨髓库及脐血库中均未找到合适供者，故采用父供子(A+供 O+)半相合移植。

患儿于 2018-10-03 进行移植前预处理，预处理方案为 Bu + Cy/ATG 方案：Bu 0.8 mg/kg ivgtt q6h (-7~-6 天)；CTX 50 mg/kg ivgtt qd (-5~-2 天)；ATG 25 mg qd (-5~-4 天)，50 mg qd (-3~-2 天)；CTX 用药期间，大量水化、碱化(总液体量 2500 ml/m²/d)。辅以防急性移植抗宿主反应：环孢素(1.25 mg/kg/次，ivgtt，bid，-7 天起)+MTX (15 mg/m²，+1 天；10 mg/m²，+3，+5，+11 天)+MMF (0.25 g，po，bid，-7 天起)。

预处理后回输其父骨髓血 360 ml，其中单个核细胞 $0.96 \times 10^8/kg$ ，CD34+细胞计数 $0.27 \times 10^8/kg$ 。回输过程中，患儿出现血红蛋白尿，因为父供子(A+供 O+)主不合，考虑出现溶血反应，立即予应用甲强龙及水化、碱化后缓解，两次血红蛋白尿后尿量转清亮。第二天输注父外周血干细胞，共回输外周血 57 ml，其中单个核细胞计数 $43.9 \times 10^8/kg$ 。+10 天患儿出现发热，最高 39.5℃，水样便约 2~4 次/天，总量 < 200 ml/天，伴背部及四肢皮疹，考虑急性 II 级 GVHD，予甲强龙(1 mg/kg·d)、抗感染及对症支持处理。+15 天血常规示中性粒细胞 $0.06 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 69 g/L，血小板 $4 \times 10^9/L$ ，未见明显上升，考虑可能存在原发性植入功能不良(poor graft function, PGF)，加大甲强龙剂量至 2 mg/kg·d，同时予升白、升血小板及对症输血支持处理。同时送检外周血 STR 为 100%，呈完全嵌合状态。+17 天患儿突然出现抽搐发作，表现为：口吐白沫，意识不清，四肢抽动，呼之不应，查体：体温 37℃，心率加快(110~130 次/分)，血压升高(最高 140/90 mmHg)，双侧瞳孔对光反射迟钝，右侧球结膜出血，全身皮肤散在皮疹，四肢肌张力增高，右下肢巴氏征阴性。立即予吸氧、鲁米那止惊，甘露醇 20 g 降颅压。血常规结果回示血小板 $27 \times 10^9/L$ ，血钠 111.70 mmol/L，不排除脑出血可能，立即予巴曲亭、止血敏及维生素 K1、输注血小板处理，暂停环孢素，3 张含钠液 200 ml/d 持续泵入，后患儿出现心率加快(160~170 次/分)，呼吸 35~40 次/分，血压 120/70 mmHg，考虑心衰，予西地兰强心，呋塞米利尿，持续泵入硝普钠降压处理。期间患儿仍反复抽搐发作 2~3 次后停止，未再发作，且血钠最高约 118 mmol/L，行卧位醛固酮 472.50 pg/ml，血管紧张素 II 79.50 ng/ml，血渗透压 226.19 mOSM/L，尿渗透压 389 mOSM/L，24 小时尿钠 2.78 g/24h (120.71 mmol/24h)，血钾 4.03 mmol/L，血氯 88.9 mmol/L，尿素氮 2.42 mmol/L，肌酐 12.00 μmol/L，尿酸 13.00

$\mu\text{mol/L}$, 血糖 10.28 mmol/L , 环孢素血药浓度 $58.90 \mu\text{g/L}$, 甲功正常。头颅 MRI 示双侧枕叶少许异常信号影, 不除外脱髓鞘改变。结合以上检查结果, 可以排除脑出血, 诊断为抗利尿激素分泌不当综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH), 立即予限液 80 ml/kg-d , 持续泵入硝普钠控压, 持续泵入 3~5 张含钠液, 及成分输血等治疗。+29 天血钠回升至 130.50 mmol/L , 每日口服 6 支浓钠 (10 ml: 1 g), 并逐渐减少静脉补钠量; 中性粒细胞达 $1.0 \times 10^9/\text{L}$ 以上, 达到粒细胞重建标准[2], 但血红蛋白波动于 $50\sim 70 \text{ g/L}$, 血小板波动于 $10 \times 10^9/\text{L}$ 左右, 输血后可上升, 考虑存在 PGF, 应用甲强龙、G-CSF、TPO 后稍好转, 输血间隔时间较移植前延长, 约 2 周输注一次红细胞, 约 1 周输注一次血小板, 但仍无法脱离输血。+32 天复查骨髓示骨髓增生低下, 行骨髓的嵌合率为 100%, 呈完全供者嵌合。+50 天停止静脉补充高张含钠液, 每日仍口服 6 支浓钠 (10 ml: 1 g), 动态监测血钠维持在 130 mmol/L 以上 (见图 1)。移植后血红蛋白及血小板变化趋势见图 2。

期间动态监测铁蛋白, +45 d 铁蛋白最高达 $5712 \mu\text{g/L}$, 予去铁胺治疗, +56 天下降至 $3624 \mu\text{g/L}$ 。移植后 3 月余, 输注间充质干细胞, 细胞计数 $1 \times 10^6/\text{kg}$ ·次, 每月输注一次, 共 3 次, 于间隔期行血浆置换, 同时服用艾曲波帕。目前贫血和出血症状消失, 白细胞达 $4 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白达 100 g/L , 血小板达 $100 \times 10^9/\text{L}$, 达到 AA 基本治愈的标准。

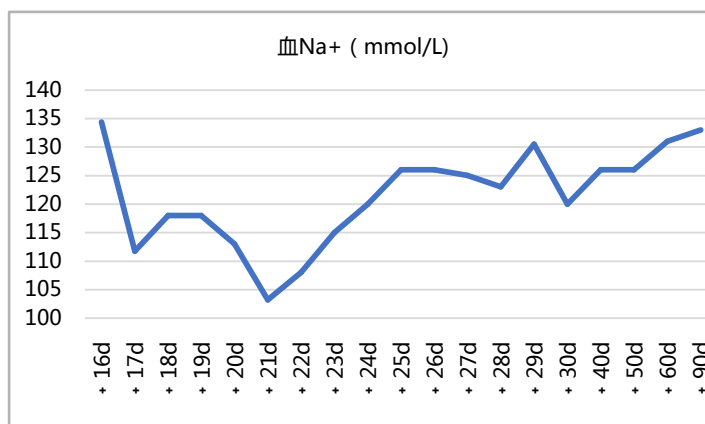


Figure 1. Changes in blood sodium levels after transplantation

图 1. 移植后血钠水平变化

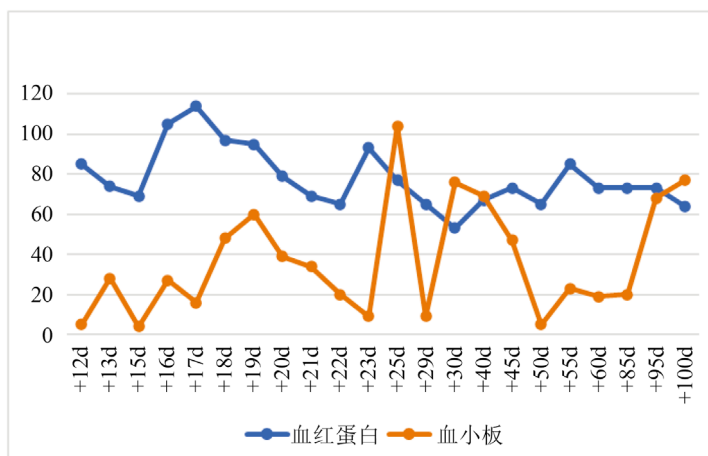


Figure 2. Changes of hemoglobin and platelet after transplantation

图 2. 移植后血红蛋白及血小板变化

3. 讨论

3.1. 植入功能不良

Allo-HSCT 是治疗良、恶性血液病的有效方法, 目前被广泛应用于临床, 但是也存在一些长期的问题。移植失败是 allo-HSCT 威胁生命的并发症, 包括移植排斥和 PGF, 两者可以通过检查嵌合率来鉴别[3]。移植排斥是混合嵌合或全受者嵌合[4]。Allo-HSCT 后部分患者造血虽已转变为供者来源, 但造血恢复延迟或恢复不完全, 即为移植物植入功能不良(PGF) [5], 即在完全供者型嵌合状态下, 供者细胞未能在受者体内重建适宜的造血、免疫功能。根据最新的文献, PGF 是指移植后至少存在两系细胞减少, 包括持续的血小板 $\leq 20 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $\leq 70 \text{ g/L}$, 和/或中性粒细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/L$, 骨髓检查示骨髓增生低下, 呈完全嵌合状态, 不伴有严重的 GVHD 或疾病复发[6]。PGF 分为原发性和继发性。原发性 PGF 是指患者直到超过 allo-HSCT 后 28 天, 血常规一直未达到造血重建标准; 继发性 PGF 是指移植后已获得造血重建的患者再次出现两系或三系血细胞减少, 骨髓增生减低、骨髓呈供者完全嵌合状态[5]。

近十年来, 随着单倍体移植(Haplo-HSCT)临床应用的增加, PGF 成为 allo-HSCT 术后高发病率和死亡的一个严重的障碍[3]。之前的研究显示, 恶性血液病移植后 PGF 的发生率在 5%~27%之间[6]。重型再生障碍性贫血患者 allo-HSCT 后 PGF 的发病率则为 14.4% [1]。由于感染和出血, PGF 死亡率很高, 尤其是原发性 PGF [4]。Zhao [4]等进行的一项 830 例 allo-HSCT 后血液病的患者的病例对照研究显示, 与 GGF 组相比, 原发性 PGF 患者的 1 年生存率明显较低(25.0% VS 90.6%)。但是目前 PGF 的发病机制尚不明确。更好的了解 PGF 的发病机制可以指导临床有效的治疗, 并且提高 allo-HSCT 患者的预后。

Zhao [4]等的研究显示, $CD34+$ 细胞剂量 $< 5 \times 10^6/kg$ 、血清铁蛋白(SF) $> 2000 \text{ ng/ml}$ 以及巨脾是原发性 PGF 的 3 个独立危险因素。此前有研究显示, $CD34+$ 细胞剂量 $> 3.25 \times 10^6/kg$ 与中性粒细胞数提高有关[7], 但多变量分析没有发现一个明确的截断值与造血恢复有关。当 $CD34+$ 细胞剂量 $< 8 \times 10^6/kg$, 造血恢复明显延迟[3]。铁蛋白是评估铁过载的一个重要的指标。铁过载会增加细胞内活性氧(ROS)的含量, ROS 水平增高会促进 DNA 的损伤和细胞凋亡, 导致 $CD34+$ 细胞的衰竭[4]。巨脾的患者移植成活率较低可能有两方面的原因, 一是关注的 $CD34+$ 细胞可能被脾脏隔离, 导致归巢时间延迟和骨髓细胞减少, 二是新生成的细胞被脾脏破坏[4]。因此, $CD34+$ 细胞剂量较低, SF 水平较高, 以及巨脾的移植受者, 移植后应密切监测移植后 PGF 的发展。

Xiao [8]等进行了一项 124 名 allo-HSCT 后的患者的回顾性研究, 单变量分析结果显示, 年龄、供受者血型及巨细胞病毒(CMV)感染(30 天内)是 PGF 的潜在危险因素, 而多变量分析结果表明, 这三者是重大的危险因素。此研究将 124 名患儿按年龄 < 20 岁、20~30 岁、30~40 岁、 > 40 岁分为亚组, 结果显示, 随着年龄的增长, PGF 的风险增加了 2.747 倍。

供受者 ABO 血型分析结果表明, ABO 血型主侧不合比主次均不合发生 PGF 的危险程度更高。有文献表明, 血型不匹配的受体更可能发生免疫介导的溶血和延迟的红细胞移植[9] [10]。CMV 是一种人类疱疹病毒, 大多数情况下呈潜伏感染状态, 但是 HSCT 之后的患者免疫功能下降, 更容易受 CMV 感染, 导致多器官 CMV 病发生[8]。CMV 可感染骨髓直接抑制造血, 也可感染骨髓基质细胞间接抑制造血[11]。

此外, 有文献显示, 骨髓造血微环境在 PGF 的发生中起着重要的作用, 骨髓微环境中免疫异常、内皮细胞损伤、间充质干细胞(MSCs)损伤以及 ROS 增多引起的干细胞损伤均与 PGF 的发生相关[5]。最近的研究显示, 与 GGF 组相比, PGF 的患者 MSCs 更少且功能失调, 造血支持能力显著下降[12]。

本例患儿发生 PGF 的原因可能为: ① 血清铁蛋白高: 因移植前反复输血, 移植前测血清铁蛋白最高 2314 ng/ml ($> 2000 \text{ ng/ml}$), ROS 水平增加, 导致 $CD34+$ 细胞衰竭; ② 供受者血型不合: 移植类型为父供子, HLA 半相合, A+供 O+, 为单倍体移植、ABO 血型主侧不合, 易发生 GVHD 和延迟植入; ③

骨髓微环境异常, 造血支持能力下降。

CD34+细胞输注是治疗 PGF 的常用方法。Mainardi [7]等采用 CD34+细胞输注治疗 50 例儿童 PGF 患者, 8 周内 78.8%患者一系或两系细胞恢复, 36.5%患者获得完全的血液学反应。I~III 度 aGVHD 发生率为 6%且能被完全治愈, 无IV度 GVHD 发生。可见输注分选的 CD34+细胞是治疗儿童 PGF 安全、有效的方法[5]。Mohty R [13]等对 10 名 allo-HSCT 后合并 PGF 的患者进行 CD34+细胞“Boost”治疗的研究, 输注的 CD34+细胞中位数为 $4.77 \times 10^6/\text{kg}$, 结果 7 名患者获得了造血重建, 3 名患者出现了持续性的贫血和/或血小板减少, 并最终死于感染。研究分析, 混合供体嵌合和细胞减少的患者处于移植物衰竭状态, 不能从“Boost”治疗中获益, 而应采用第二次 allo-HSCT 治疗。

一项研究显示, 20 名 PGF (包括 7 名原发性 PGF)患者, 以 $1 \times 10^6/\text{kg}$ MSC 为单次剂量, 间隔 28 天输注一次, 输注 1~3 次, 17 名患者获得了造血恢复(其中包括 5 名原发性 PGF), 17 名患者部分恢复造血和完全恢复造血的中位时间分别为 24 天和 42 天[4]。国内的一项研究[14], 10 例 allo-HSCT 后发生 PGF 的患者, 以 $1 \times 10^6/\text{kg}$ MSC 为单次剂量, 3 名患者接受 1 次、7 名患者接受 2 次 MSC 治疗, 所有患者均实现了造血恢复, 5 名患者在 MSC 治疗后出现了 EB 病毒的再激活。由此可见, 输注 MSC 是治疗 PGF 的有效方法, 但是 MSC 是否会增加 EBV 感染及 EBV 相关性 PTLD (post-transplant lymphoproliferative disease, 移植后淋巴细胞增殖性疾病)的发生有待于进一步研究[5]。此外, 其他文献表明, 二次 allo-HSCT、铁螯合治疗、ROS 清除剂 N-乙酰-L-半胱氨酸等[3] [5] [15]能有效的预防或者治疗 PGF。

3.2. 低钠血症和抗利尿激素分泌不当综合征

低钠血症(hyponatremia) [2]是指血浆钠浓度低于 136 mmol/L, 是常见的电解质紊乱。根据血浆渗透压与低钠血症的关系, 低钠血症分为高渗性、低渗性和等渗性低钠血症。其中低渗性低钠血症根据容量状态分为 3 组: 低容量性、高容量性、正常容量性低钠血症。SIADH 指体内抗利尿激素(AVP 或 ADH)分泌异常增多或其活性作用超常, 并不受血容量和血浆渗透压制约, 出现以细胞内水滞留、稀释性低钠血症、尿排钠增多为特征的临床综合征, 是临床上最常见的一种等容量性低渗性低钠血症, 约占低钠血症的 60%。Allo-HSCT 后严重的低钠血症和 SIADH, 是罕见但威胁生命的并发症[16]。

SIADH 的诊断主要依靠临床表现和实验室检查, 需要除外其他引起低钠血症的原因, 如高血糖、酒精或甘油三酯引起的假性低钠状态等。一旦怀疑 SIADH, 就应尽快检查血糖、血脂、皮质醇、甲功、肝肾功及血浆渗透压、尿渗透压、尿钠、尿钾等[17]。以下实验室检查对诊断有价值[2] [17]: ① 低钠血症、血浆渗透压 ≤ 270 mOsm/L; ② 尿钠增加(常 > 30 mmol/d)。尿渗透压 > 100 mOsm/L; ③ 低尿酸血症。

本例患儿移植后第 17 天出现惊厥时血钠 111.70 mmol/L (最低 103.20 mmol/L), 血浆渗透压 226.19 mOsm/L, 尿渗透压 389 mOsm/L, 24 小时尿钠 2.78 g/24h (120.71 mmol/24h), 血尿酸 13.00 $\mu\text{mol/L}$, 余生化指标均未见明显异常。颅脑影像学检查排除颅内病变, 血凝检查未见凝血异常。外周血涂片未见破碎红细胞等。故考虑 SIADH 诊断。

国内已有不少 allo-HSCT 后 SIADH 个案报道[16] [18] [19] [20] [21], 但儿童病例相对较少。Kobayashi 等报告了 HSCT 后 SIADH 的发病率以及相关因素的研究, 140 例 HSCT 治疗后的患儿的研究示 40%患儿出现了低钠血症, 中位时间为移植后 19 d (0~74 d), 其中 SIADH 占 11.4% [19] [20]。

根据 allo-HSCT 后 SIADH 发生的时间, 可分为早期(< 100 d)和晚期(> 100 d)。SIADH 的病因很多, 但 allo-HSCT 后 SIADH 的发病机制目前尚未明确。有文献报道[16], 早期 SIADH 的危险因素包括替代供者、HLA 错配, 移植类型如脐血干细胞移植, 预处理方案包括白消安和大剂量环磷酰胺(CTX), 甲氨蝶呤(MTX)预防 GVHD 等。还包括抗肿瘤药物, 如长春新碱、异环磷酰胺、他克莫司、塞替派和伊马替尼。GVHD 可刺激 ADH 的释放, SIADH 在 allo-HSCT 后急性 GVHD 的发展, 特别是非亲缘供者或 HLA 错

配的移植情况下,提示免疫机制和 GVHD 触发的炎症反应可能是 SIADH 的潜在原因。此外,很多研究报告显示 allo-HSCT 后水痘-带状疱疹(VZV)的全身性感染会引起 SIADH [16] [18] [20]。1993 年 Dakos 等报道 1 例慢粒 allo-HSCT 后 5 个月出现皮肤带状疱疹前出现了 SIADH [18]。Rau 等发现了剧烈腹痛、SIADH 和广泛 VZV 感染的三联征,出现在移植后皮肤症状出现之前[22]。

本例患儿发病的原因可能为多因素的:① 患儿进行了 HLA 半相合移植,并发超急性 GVHD,炎症因子水平增高,ADH 释放增加,诱发 SIADH;② 预处理时白消安、大剂量 CTX 及免疫抑制剂等药物因素。

急性(即 48 小时内发病)和重度低钠血症(血钠 ≤ 120 mmol/L)的患者通常有症状,需要密切监护,因为合并神经系统疾病的风险很高,在这种情况下,需要尽快干预纠正[23]。

目前的治疗措施液体限制、补钠及药物治疗。液体限制是治疗 SIADH 的基石,限制入液量 500~1200 ml/d [16] [17] [18] [23],推荐 800~1000 ml/d。补钠治疗,建议补充高渗盐溶液(3% NaCl 溶液) [17] [18] [23]。为避免血钠的进一步下降,所给液体的渗透压必须高于尿的渗透压[23]。有文献[17]建议首先静滴 150 ml 3%盐溶液,静滴 15 分钟,若无明显临床改善,20 分钟后可重复一次。关键是控制补钠的速度,血钠的过快升高会导致严重的神经损害,很多病例显示,血钠每天增加 >12 mmol/L 会导致脑桥髓鞘溶解症[17] [18] [23],有遗留神经系统后遗症的风险。多个报道及研究表明[17] [18] [23],安全的补钠速度为第一个 6 小时上升不超过 6 mmol/L,24 小时上升不超过 10 mmol/L,48 小时上升不超过 18 mmol/L。老年人、16 岁以下的儿童、营养不良、酗酒、中枢神经系统疾病、低氧血症,以及术后,都是发生脱髓鞘的危险因素,安全的补钠原则是 24 小时上升不超过 8 mmol/L,48 小时不超过 14 mmol/L [17]。在高渗液补充期间,必须密切监测患者,至少间隔 4 小时检查一次血钠,间隔 2 小时则更佳。当患者的症状消失,和/或达到了一个安全的血钠水平(≥ 120 mmol/L),和/或整个纠正量达到了 18 mmol/L,就要停止高渗盐溶液的灌注[23]。如果患者因为各种原因不能严格限液,或 24~48 小时后患者对限液反应不佳,则需考虑二线药物治疗[24] [25]:① ADH 受体拮抗剂:作用机制为通过与肾脏集合管上 V2 受体竞争性结合,抑制肾小管对水的重吸收,达到排水利尿的作用。目前主要有考尼伐坦和托伐普坦两种类型。② 利尿剂:袢利尿剂可抑制肾小管袢升支对钠的重吸收,阻碍肾髓质高渗状态的形成,进而阻止肾小管内水的重吸收,起到抑制 ADH 并促进排水的作用。应用呋塞米可快速纠正 SIADH 引起的低钠血症。③ 尿素:尿素为溶质性利尿剂。通过促进多余水分排泄以及减少尿钠排除起到升高血钠水平的目的。遗憾的是,以上治疗措施的提出多数是以成人 SIADH 为研究背景的,而儿童 SIADH 还需要进一步探索。

本例患儿经有效限液、补钠及支持治疗后,血钠维持在 130 mmol/L 左右,临床及影像学检查均未发现明显的神经系统后遗症。截止至发稿日,患儿三系细胞及血钠水平稳定,未再出现神经系统症状。

4. 结论

总而言之,PGF 和 SIADH 均为 allo-HSCT 后严重的、可能导致不良预后的、威胁生命的并发症,其发病机制仍不明确,已知与和移植相关的多种因素相关。临床医生应提高对二者的认识。尽管已有多种预防及治疗措施应用于临床,但是还需要进一步探索其发生、发展及有效的预防、治疗措施,改善患者的预后。

参考文献

- [1] 师辰燕, Mamal, A., 刘增慧, 吴晓雄, 夏凌辉, 聂大年, 赖永榕, 等. 重型再生障碍性贫血行异基因造血干细胞移植后植入功能不良的危险因素分析[J]. 中华血液学杂志, 38(9): 761-766. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.006>
- [2] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学[M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 2.

- [3] Yuan, K. (2019) Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation—An Old Complication with New Insights. *Seminars in Hematology*, **56**, 215-220. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.08.004>
- [4] Zhao, Y.M., Gao, F., Shi, J.M., Luo, Y., Tan, Y.M., Lai, X.Y., *et al.* (2019) Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Primary Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, 1898-1907. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.036>
- [5] 韩明哲. 异基因造血干细胞移植后植入功能不良研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(9): 660-664. <http://dx.chinadoi.cn/10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.003>
- [6] Sun, Y.Q., He, G.L., Chang, Y.J., Xu, L.-P., Zhang, X.-H., Han, W., *et al.* (2015) The Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Primary Poor Graft Function after Unmanipulated Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Annals of Hematology*, **94**, 1699-705. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2440-x>
- [7] Mainardi, C., Ebinger, M., Enkel, S., Feuchtinger, T., Teltschik, H.-M., Eyrich, M., *et al.* (2018) CD34⁺ Selected Stem Cell Boosts Can Improve Poor Graft Function after Paediatric Allogeneic Stem Cell Transplantation. *British Journal of Haematology*, **180**, 90-99. <https://doi.org/10.1111/bjh.15012>
- [8] Xiao, Y., Song, J.Y., Jiang, Z.J., Li, Y.H., Gao, Y., Xu, W.N., *et al.* (2014) Risk-Factor Analysis of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *International Journal of Medical Sciences*, **11**, 652-657. <https://doi.org/10.7150/ijms.6337>
- [9] Rowley, S.D., Liang, P.S. and Ulz, L. (2000) Transplantation of ABO-Incompatible Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Components. *Bone Marrow Transplant*, **26**, 749-757. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702572>
- [10] Benjamin, R.J., Connors, J.M., McGurk, S., Hallowell Churchill, W. and Antin, J.H (1998) Prolonged Erythroid Aplasia after Major ABO-Mismatched Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, **4**, 151-156. <https://doi.org/10.1053/bbmt.1998.v4.pm9923413>
- [11] Torok-Storb, B., Boeckh, M., Hoy, C., Leisenring, W., Myerson, D. and Gooley, T. (1997) Association of Specific Cytomegalovirus Genotypes with Death from Myelosuppression after Marrow Transplantation. *Blood*, **90**, 2097-102.
- [12] Song, Y., Zhao, H.Y., Lyu, Z.S., Cao, X.-N., Shi, M.-M., Wen, Q., *et al.* (2018) Dysfunctional Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Patients with Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 1981-1989. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.06.021>
- [13] Mohty, R., Brissot, E., Battipaglia, G., Ruggeri, A., Sestili, S., Mediavilla, C., *et al.* (2019) CD34⁺-Selected Stem Cell “Boost” for Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Current Research in Translational Medicine*, **67**, 112-114. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2018.12.003>
- [14] 刘晓丹, 范志平, 彭延文, 黄芬, 江千里, 张贤, 等. 第三方骨髓间充质干细胞治疗异基因造血干细胞移植后植入功能不良[J]. 中华血液学杂志, 2011, 33(2): 98-102. <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.02.007>
- [15] Olivieri, J., Mancini, G., Goteri, G., Scortechini, I., Giantomassi, F., Chiarucci, M. (2016) Reversal of Poor Graft Function with Iron-Chelating Therapy after Allogeneic Transplantation for Severe Aplastic Anemia. *Leukemia & Lymphoma*, **57**, 965-968. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1085530>
- [16] Wei, J., Xiao, Y., Yu, X., Zhou, J. and Zhang, Y. (2010) Early Onset of Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) after Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation: Case Report and Review of the Literature. *Journal of International Medical Research*, **38**, 705-710. <https://doi.org/10.1177/147323001003800235>
- [17] Paul, G., John, A., Pierre-Marc, B., Cohen, M., Cranston, I., Murray, R.D., *et al.* (2015) The Diagnosis and Management of Inpatient Hyponatraemia and SIADH. *European Journal of Clinical Investigation*, **45**, 888-894. <https://doi.org/10.1111/eci.12465>
- [18] 江倩, 刘开彦, 黄晓军, 卢纹凯. 异基因造血干细胞移植后的抗利尿激素分泌失调综合征一例报告——附文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2006(2): 78-81.
- [19] 邹德慧, 王东浩, 王迎, 赵耀中, 薛华, 李妍, 等. 非亲缘异基因造血干细胞移植后的血管升压素分泌失调综合征[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(10): 853-854. <http://dx.chinadoi.cn/10.3760/j.issn:0578-1426.2006.10.023>
- [20] 张翔, 肖毅, 张义成, 耿哲, 周剑峰, 余学锋, 等. 异基因造血干细胞移植后抗利尿激素分泌失调综合征诊治体会[J]. 内科急危重症杂志, 2009, 15(3): 161-163. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.1007-1024.2009.03.018>
- [21] 肖毅, 张义成, 隗佳, 孙汉英, 刘文励, 周剑峰. 异基因造血干细胞移植后的抗利尿激素分泌失调综合征[C]//中国病理生理学会实验血液学专业委员会. 第12届全国实验血液学会议论文摘要. 中国病理生理学会实验血液学专业委员会: 中国病理生理学会, 2009: 1.
- [22] Rau, R., Fitzhugh, C.D., Baird, K., Cortez, K.J., Li, L., Fischer, S.H., *et al.* (2008) Triad of Severe Abdominal Pain, Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, and Disseminated Varicella-Zoster Virus Infection Preceding Cutaneous Manifestations After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Utility of PCR for Early Recognition and Therapy.

The Pediatric Infectious Disease Journal, **27**, 265-268. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815cb239>

- [23] Peri, A., Pirozzi, N., Parenti, G., Festuccia, F. and Menè, P. (2010) Hyponatremia and the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone (SIADH). *Journal of Endocrinological Investigation*, **33**, 671-682. <https://doi.org/10.1007/BF03346668>
- [24] 李银英, 邱磊, 王淑亮. 抗利尿激素分泌失调综合征临床研究现状[J]. 继续医学教育, 2017, 31(6): 74-76.
- [25] 邵珠林, 徐向进. 结合指南看抗利尿激素分泌异常综合征的最新诊疗进展[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(4): 247-249.