

• 临床检验研究 •

造血干细胞移植后出血性膀胱炎的临床研究*

曾韞璟¹, 高力^{1#}, 陈幸华¹, 陈榜霞², 高蕾¹, 张诚¹, 王庆余¹, 彭贤贵¹, 孙爱华¹, 张曦^{1△}

(1. 第三军医大学新桥医院血液科/重庆市医学重点学科, 重庆 400037; 2. 重庆市红十字会 400047)

摘要:目的 探讨造血干细胞移植术后, 出血性膀胱炎发生的相关因素、治疗措施和预后。方法 回顾性分析该科 2001 年 6 月至 2010 年 9 月 385 例接受造血干细胞移植术治疗患者出血性膀胱炎的发生、治疗和预后情况。结果 385 例患者中有 19 例发生出血性膀胱炎, 发病率 4.9%, 中位发病时间 28 d(6~68 d), 中位病程 26 d(19~41 d)。其中因出血性膀胱炎死亡 1 例, 其余患者通过碱化、水化、留置尿管冲洗膀胱、抗 GVHD、抗病毒等治疗后痊愈。多因素分析提示, 清髓性预处理、巨细胞病毒感染是移植后出血性膀胱炎发生的相关因素。结论 出血性膀胱炎的发生与多因素相关, 给予巯乙磺酸钠、还原型谷胱甘肽及碱化、水化、冲洗膀胱等措施对出血性膀胱炎有良好的防治作用。

关键词:造血干细胞移植; 膀胱炎; 巨细胞病毒感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)11-1149-02

Study on hemorrhagic cystitis in patients after hematopoietic stem cell transplantation*

Zeng Yunjing¹, Gao Li^{1#}, Chen Xinghua¹, Chen Bangxia², Gao Lei¹,Zhang Cheng¹, Wang Qingyu¹, Pen Xiangui¹, Sun Aihua¹, Zhang Xi^{1△}

(1. Department of Hematology, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China;

2. Red Cross Society of Chongqing Branch, Chongqing 400047, China)

Abstract: Objective To explore the relative risk factors, therapeutic measures and prognostic estimation of hemorrhagic cystitis (HC) in patients after hematopoietic stem cell transplantation(HSCT). **Methods** Information of the morbidity, therapy and prognosis of HC in 385 cases of patients, who received HSCT in our department during Jun. 2001 to Sep. 2010 were retrospectively analyzed. **Results** Among the 385 patients, 4.9%(19/385) developed HC 6—68 days after HSCT and the course of disease were between 19—41 days. Except 1 patient died of HC, other 19 patients were cured by be treated with alkalinization of urine, intravenous infusion of solution containing glucose and electrolytes, urethral catheterization for rinsing bladder and anti-GVHD and anti-virus therapy. Myeloablative regimen and cytomegalovirus infection were the main risk factors of HC, indicated by multiplicity analysis.

Conclusion The morbidity of HC is associated with multiple factors and can be prevented and treated by mesna, glutathione, alkalinization of urine, intravenous infusion of solution containing glucose and electrolytes and rinsing bladder.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; cystitis; cytomegalovirus infections

出血性膀胱炎是造血干细胞移植术(HSCT)后常见的并发症之一, 虽然只有少数患者出现尿道梗阻、肾功能衰竭危及生命, 但出血性膀胱炎导致的尿道刺激症状, 增加了患者痛苦, 延长了住院的时间。目前引起出血性膀胱炎的病因尚不确切, 缺乏特异性的治疗措施。为探讨出血性膀胱炎的高危因素和防治措施, 作者对本院 385 例 HSCT 患者进行观察分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2001 年 6 月至 2010 年 9 月在本院接受造血干细胞移植的患者 385 例, 其中男 226 例, 女 159 例, 中位年龄 32 岁(2~63 岁)。自体 HSCT(Auto-HSCT)186 例; 异基因 HSCT(Allo-HSCT)199 例, 其中血缘关系 Allo-HSCT 161 例(HLA 全相合 76 例, HLA 5/6 位点相合 8 例, HLA 4/6 位点相合 6 例, HLA 3/6 位点相合 71 例), 非血缘外周血造血干细胞移植 32 例, 非血缘脐血造血干细胞移植 6 例。疾病分布: 血液系统恶性肿瘤 348 例(AML 88 例、ALL 58 例、ANLL 8 例、CML 63 例、CLL 2 例、MDS 9 例、NHL 98 例、MM 14 例、汉许克病 1 例、HD 17 例); 重型再生障碍性贫血(SAA)16 例, 地中

海贫血 4 例, 原发性血小板减少性紫癜 3 例, SLE 3 例, 神经内分泌瘤 2 例, 白塞病 2 例及巨球蛋白血症、红斑型天疱疮、Crohn 病、小柳-原田综合征、小细胞肺癌、原发性嗜酸性细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿各 1 例。ABO 血型相合 210 例, 次侧不合 90 例, 主、侧不合 57 例, 主、次侧均不合 28 例。

1.2 方法

1.2.1 预处理方案 亲缘间 HLA 全相合髓系白血病患者采用白消安(Bu)+环磷酰胺(Cy)方案: Bu 0.8 mg/(kg·6 h)×4 d; Cy 60 mg/(kg·d)×2 d。非血缘关系供者移植加用抗人 T 淋巴细胞球蛋白(ATG): 5 mg/(kg·d)×3 d; 或者减低剂量预处理氟达拉滨+Bu+阿糖胞苷(FBA)方案: Flu 30 mg/m²×4 d, Bu 0.8 mg/(kg·6 h)×4 d, FBA 1.5 g/m²×3 d。亲缘间单倍型相合患者采用洛莫司汀+阿糖胞苷+白消安+环磷酰胺+抗人 T 淋巴细胞球蛋白(CCNU+Ara-C+Bu+Cy+ATG)方案。急性淋巴细胞白血病采用全身放疗+环磷酰胺(TBI+Cy)方案: 环磷酰胺 60 mg/(kg·d)×2 d, 亲缘间单倍型相合加用 ATG 5 mg/(kg·d)×4 d, Ara-C 2.5 g/m²×3 d。

1.2.2 移植后抗宿主病(GVHD)预防 Allo-HSCT 患者均

采用环孢素+马替麦考酚酯(CsA+MMF)方案,HLA 全相合 CsA 2.5 mg/(kg·d),移植前 1 d 静脉滴注,根据药物浓度变化调整剂量,CsA 浓度维持在 200~400 ng/mL,MMF 0.5 g/12 h 口服,移植后第 1 天开始口服,至第 30 天停用。非血缘和半相合型移植环孢素从移植-7 d 开始,1.5 mg/kg,-1 d 增量为 2.5 mg/kg,并加用 ATG,剂量同前。

1.2.3 出血性膀胱炎的预防 使用 CTX 前 24 h 和结束后 72 h 给予水化、5%碳酸氢钠 125 mL/d,CTX 后立即予还原型谷胱甘肽 1.2 g 快速静脉滴注,间断应用利尿剂,使 24 h 尿量大于 2 000 mL; 硫乙磺酸钠(美司那)的应用:于 CTX 结束后 0、4、8、14 h 使用,总量为 CTX 的 80%。

1.2.4 出血性膀胱炎的分度 患者出现镜下或肉眼血尿,伴尿频、尿急、尿痛等尿路刺激征,排除细菌感染,即可诊断为出血性膀胱炎。根据血尿严重程度将出血性膀胱炎分为 4 级,镜下血尿为 I 级,肉眼血尿为 II 级,肉眼血尿伴有小凝血块为 III 级,伴有大量凝血块或尿道梗阻为 IV 级。I~II 级为轻度,III~IV 级为重度。根据出血性膀胱炎出现的时间,移植+28 d 内发生的为早期出血性膀胱炎,移植+28 d 后发生的为迟发出血性膀胱炎。

1.2.5 病毒感染的预防和监测 移植前供、受者进行 EB 病毒、TORCH、CMV 抗体和 CMV DNA 检测。应用阿昔洛韦 10 mg/(kg·d),从移植预处理开始至造血重建,之后改为 10 mg/kg,用 5 d 休息 2 d。如供、受者 CMV DNA 阳性,受者从预处理开始使用膦酸钠防治。移植后每周 1 次,60 d 后每 2

周 1 次,半年每个月 1 次,检测外周血巨细胞病毒 CMV DNA,当 CMV DNA 拷贝数大于或等于 10³ copy/mL 时给予更昔洛韦或膦酸钠治疗,直至 CMV 转阴。非血缘移植受者每周给予人血丙种球蛋白 0.4 g/kg 静脉滴注。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件对结果进行统计分析,多因素分析采用 logistic 回归。

2 结 果

2.1 出血性膀胱炎发病情况 385 例患者中 19 例发生出血性膀胱炎,发生率 4.9%,19 例出血性膀胱炎患者中 18 例为 Allo-HSCT,1 例为 Auto-HSCT 发生出血性膀胱炎 I 级。出血性膀胱炎在 Allo-HSCT 的发生率为 9.0%(18/199),其中 I 级 9 例,II 级 3 例,III 级 2 例,IV 级 4 例。重度出血性膀胱炎发生率 3.0%(6/199)。出血性膀胱炎中位发病时间为 HSCT 后 28 d(6~68 d),其中急性 10 例,迟发性 9 例;中位病程 23 d(4~57 d)。

2.2 出血性膀胱炎的危险因素分析 将供、受者一般情况(性别、年龄)、移植来源(外周血、骨髓、脐血)、移植方式(自体移植、亲缘间全相合、亲缘间半相合、非血缘关系全相合、非血缘关系半相合)、清髓性预处理、预处理含 CTX 及 ABO 血型相合情况和移植并发症情况(急性 GVHD、CMV 血症)等变量进行 logistic 回归分析,发现性别、年龄、移植来源、ABO 血型、移植方式与出血性膀胱炎的发生无相关性,而采用清髓性预处理、CMV 感染与出血性膀胱炎的发生有相关性,结果见表 1。

表 1 logistic 回归结果

步骤	Improvement			Model			方程分类能力(%)	变量(危险因素)
	χ^2	df	P	χ^2	df	P		
1	45.469	1	0.000	45.469	1	0.000	95.1	IN:巨细胞病毒感染
2	4.415	1	0.036	49.883	2	0.000	95.1	IN:清髓性预处理

2.3 治疗及临床转归 19 例出血性膀胱炎患者当出现尿频、尿急、尿痛等临床症状时,立即予水化、利尿、碱化尿液。尿道梗阻重症患者经尿管持续膀胱冲洗,随访 3~40 个月,15 例生存;死亡 4 例,1 例死于出血性膀胱炎,1 例死于消化道大出血,1 例死于严重感染,1 例死于疾病复发。

3 讨 论

出血性膀胱炎是 HSCT 后常见的并发症,其发病情况不同移植中心差距较大,10%~60%不等,特别在 HSCT 的前期发病率较高,发生时间一般在移植术后 16~95 d,67%的患者发生在移植术后第 1 个月^[1-3]。

研究认为,急性出血性膀胱炎常与 HSCT 前进行大剂量放化疗有关,其中 CTX 的代谢产物丙烯醛可与膀胱黏膜上皮结合引起黏膜损伤,促使其充血、水肿,进而黏膜出血、坏死,形成溃疡至膀胱充血,如患者同时加以放疗和白消安预处理则提高出血性膀胱炎的发病率。放射线可造成膀胱黏膜急性损伤,发生局部缺血、溃疡、出血,同时可造成超氧自由基的形成,损伤膀胱。水化、碱化、利尿和硫乙磺酸钠的应用可减少丙烯醛和膀胱上皮的接触,硫乙磺酸钠的巯基可以和丙烯醛结合形成无毒的化合物,从而排出体外。迟发性出血性膀胱炎与 GVHD、病毒感染有密切关系,常见的病毒如乳头状多瘤病毒(BK、JC 病毒、SV40 等)、ADV、HHV6 和 CMV 等^[4-8]。有研

究认为,出血性膀胱炎可能是 GVHD 的一种特殊表现。受者膀胱被认为是 GVHD 的靶器官,加上治疗 GVHD 的强烈免疫抑制可进一步诱发病毒抗原的活化,共同参与出血性膀胱炎的发病^[9-10]。

预防是降低出血性膀胱炎发病率最好的方法,除硫乙磺酸钠外,阿米斯丁和还原型谷胱甘肽同样能与丙烯醛结合,从而避免出血性膀胱炎的发生^[11]。预防病毒感染和免疫抑制剂的剂量调整是降低迟发出血性膀胱炎发病的重要环节,出血性膀胱炎出现血凝块时,留置导尿管进行持续膀胱冲洗是有效的治疗方法。本科 385 例移植患者中,出血性膀胱炎的发病率为 4.9%,较现有报道低,且统计分析提示,预处理是否含有 CTX 与出血性膀胱炎发生无关,仅与预处理强度有关,说明水化、碱化、利尿、硫乙磺酸钠、还原型谷胱甘肽的联合使用对 CTX 造成急性出血性膀胱炎有良好的预防作用。对于常规水化、碱化、膀胱冲洗治疗无效的重症患者可考虑行膀胱切除或介入治疗^[12]。本组 19 例患者治疗后,1 例死于出血性膀胱炎,1 例死于消化道大出血,1 例死于严重感染,1 例死于疾病复发;15 例患者仍然生存,取得了较好的治疗效果。

参考文献

[1] 宋闯迪,孙自敏,刘会兰,等.造血干细胞移植后(下转第 1153 页)

本研究中,20 例患者在复发后予输注冻存的供者外周血单个核细胞,每次输注细胞量按 $1 \times 10^5/\text{kg}$ 、 $2 \times 10^5/\text{kg}$ 、 $4 \times 10^5/\text{kg}$ 逐级增加,每次输注间隔 4 周,其中 12 例接受了 1 次 DMNCI,5 例接受了 2 次 DMNCI,3 例接受了 3 次 DMNCI,中位输注时间为 $+90 \text{ d}(+52 \sim +179) \text{ d}$;其中 12 例患者再次达到血液学及分子生物学完全缓解(其中 4 例接受了 2 次 GPB-SCI 后达到完全缓解,7 例接受了 1 次 GPBSCI 后达到完全缓解,1 例接受了 3 次 GPBSCI 后达到完全缓解),8 例患者未缓解,完全缓解率为 60%;12 例再次获得血液学及分子生物学缓解的患者,无复发、存活 10 例,2 例分别于移植 $+412$ 、 $+440 \text{ d}$ 再次复发,移植 $+446$ 、 $+507 \text{ d}$ 死亡。本研究结果表明,GPB-SCI 可能具有 GVL 作用,输注相关 GVHD 较易控制,值得临床进一步推广。

参考文献

[1] 陈运贤,孟凡义,钟雪云,等.现代造血干细胞移植[M].广州:广东科技出版社,2005:290.

[2] Komori T,Sugiyama H,Ogawa H,et al. Treatment of a patient in a relapse after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia with the systemic administration of allogeneic lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2[J]. Eur J Haematol,1989,43(5):184-185.

[3] Neudorf S,Nourani A,Kempert P,et al. Chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapsed juvenile myelomonocytic leukemia

(JMML)[J]. Bone Marrow Transplant,2004,33(10):1069.

[4] 薛梅,王恒湘,段连宁,等.同一供者外周血单个核细胞输注治疗单倍相合骨髓移植后白血病复发[J].中国实验血液学杂志,2007,15(4):819-822.

[5] Sohn SK, Jung JT, Kim DH, et al. Prophylactic growth factor-primed donor lymphocyte infusion using reserved at the time of transplantation after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with high-risk hematologic malignancies[J]. Cancer,2002,94:18-24.

[6] 刘代红,黄晓军,陈欢,等.异基因造血干细胞移植后供者外周血造血干细胞输注预防高危白血病复发[J].中华血液学杂志,2006,27(1):6-9.

[7] Chen SH, Li X, Huang XJ. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on T-lymphocyte function and the mechanism of this effect[J]. Int J Hematol,2004,79(2):178-184.

[8] Huang XJ, Chang YJ, Zhao XY. In vivo induction of T-cell hyporesponsiveness and alteration of immunological cell of bone marrow grafts using granulocyte colony-stimulating factor[J]. Haematological,2004,89(12):1517-1524.

[9] Abecasis MM,Guimaraes A,Machado A,et al. PBPC as an alternative cell therapy for post-transplant relapse in CML[J]. Bone Marrow Transplant,1998,22(6):613-614.

(收稿日期:2011-03-07)

(上接第 1150 页)

发生出血性膀胱炎危险因素的分析[J].临床内科学杂志,2009,26(2):132-134.

[2] 张纯,夏凌辉,何静,等.造血干细胞移植后出血性膀胱炎的病因与治疗[J].华中科技大学学报:医学版,2006,35(1):87-89.

[3] 郭超,章卫平,王健民,等.外周血干细胞移植中出血性膀胱炎的病因与防治[J].第二军医大学学报,2002,23(9):949-951.

[4] Bielora B, Shulman LM, Reehavi G, et al. CMV reactivation induced BK virus-associated late onset hemorrhagic cystitis after peripheral blood stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant,2001,28(6):613-614.

[5] de Padua Silva L, Patah PA, Saliba RM, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type[J]. Haematologica,2010,95(7):1183-1190.

[6] Comar M, Agaro PD, Andolina M, et al. Hemorrhagic cystitis in children undergoing bone marrow transplantation: a putative role for simian virus 40[J]. Transplantation,2004,78(4):544-548.

[7] Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow

transplantation[J]. Clin Infect Dis,2001,32(9):1325-1330.

[8] Wang LR, Dong LJ, Zhang MJ, et al. The impact of human herpesvirus 6B reactivation on early complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2006,12(10):1031-1037.

[9] Lee GW, Lee JH, Choi SJ, et al. Hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. J Korean Med Sci,2003,18(2):191-195.

[10] Leung AY, Mak R, Lie AK, et al. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant,2002,29(6):509-513.

[11] Batista CK, Mota JM, Souza ML, et al. Amifostine and glutathione prevent ifosfamide and acrolein-induced hemorrhagic cystitis[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2007,59(1):71-77.

[12] 唐晓文,刘一之,朱晓黎,等.选择性双侧髂内动脉栓塞治疗异基因造血干细胞移植术后重度出血性膀胱炎[J].中华器官移植杂志,2006,27(6):26-28.

(收稿日期:2011-03-07)