



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.001

· 综述与讲座 ·

常见抗肿瘤药物所致肝血管损害的 临床特点及诊治进展

曾涛 崇雨田 李新华

【摘要】 随着抗肿瘤药物治疗的进步,恶性肿瘤患者的生存率显著提高,药物所致的肝毒性问题亦日益突出。尽管临床对于抗肿瘤药物所致肝细胞及胆管损害的认识在不断提高,但是对肝血管损害的认识仍然不足,这已成为掣肘抗肿瘤药物治疗疗效的重要因素。临床忽视抗肿瘤药物所致肝血管损害的原因包括多个方面,一是抗肿瘤药物所致肝血管损害有多种损害机制且临床表现多样,缺乏特异性,因此容易漏诊;二是肝血管损害的诊断方法存在局限性,需结合肝脏专科病理及血管影像结果来综合判断,临床不易获取;三是肿瘤学领域的迅速发展,新型药物的临床使用越来越多,且很多药物所致的肝脏损害流行情况、临床表现及发生机制并不清楚,这也使得临床医师对抗肿瘤药物所致肝血管损害认识不足。为提高临床医师对抗肿瘤药物所致肝血管损害的认识,本文重点探讨抗肿瘤药物所致肝血管损害的临床表现、发生机制及诊治研究的最新进展。

【关键词】 肿瘤; 药物; 肝脏; 血管; 药物性肝损伤; 门脉高压

【中图分类号】 R575

【文献标识码】 A

药物性肝损伤(DILI)是指暴露于各种人工合成或天然物质,包括各种药物、毒物、保健品及其代谢产物、辅料等所引起的肝损伤。国外报道 DILI 发病率为 2.7~19.1/10 万人^[1],而我国 DILI 发病率可能高达 24.0/10 万人^[2]。随着肿瘤发病率逐年增加,临床抗肿瘤药物的广泛使用,DILI 发病率也逐渐升高。我国最新流行病学调查研究显示,由抗肿瘤药物或免疫调节药物所致的 DILI 占 6.08%^[3]。DILI 模式根据靶细胞受损类型可大致分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型、肝血管损伤型。肝血管损伤型相对少见,易被忽视,主要类型包括肝窦阻塞综合征(SOS)/肝小静脉闭塞症(VOD)、肝紫癜(PH)、巴德-基亚里综合征(BCS)、结节性再生性增生(NRH)、特发性非硬化性门静脉高压(INCPH)等^[4]。肝血管损害的临床表现差异大,可从完全无症状到肝功能衰竭,典型临床表现主要为门静脉高压症候群,如食管胃底静脉曲张、上消化道出血、腹腔积液、脾脏增大等。为提高临床医师对抗肿瘤药物所致肝血管损害的认识,本文主要介绍常见抗肿瘤药物所致肝血管损害的临床特点及诊治研究最新进展。

一、引起肝血管损害的常见抗肿瘤药物

常见的抗肿瘤药物包括传统化疗药物、靶向抗癌药物、免疫治疗药物等。目前的研究已发现多种传统化疗药物,如放线菌素 D、合成类固醇、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺等均可导致肝血管损害^[4]。常见导致肝血管损害的药物及毒物见表 1。

表 1 常见导致肝血管损害的药物及毒物*

肝血管 损害类型	常见药物及毒物
SOS/VOD	含双稠吡咯生物碱的中药如土三七、千里光、猪屎豆、天芥菜等;奥沙利铂、白消安、环磷酰胺、放线菌素 D、甲磺酸丁二醇二酯、氨基甲酸乙酯、氮烯唑胺、光神霉素、硫唑嘌呤/6-硫鸟嘌呤、卡莫司汀、阿糖胞苷、吉妥单抗(抗 CD33)、奥莫托珠单抗(抗 CD22)、吉西他滨、二氧化钍、达卡巴嗪、丝裂霉素、特比萘芬等
PH	环磷酰胺、奥沙利铂、合成类固醇、硫唑嘌呤/6-硫鸟嘌呤、他莫昔芬、甲氨蝶呤、砷剂、二氧化钍、避孕药、乙烯基氯、促雄性激素、硫酸铜、慢性酒精中毒、铁螯合剂等
NRH	奥沙利铂、去羟肌苷、司他夫定、地达诺新、硫唑嘌呤/6-硫鸟嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤、曲妥珠单抗、毒油综合征、维生素 A、白消安、柔红霉素、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、博来霉素、卡莫司汀、多柔比星、金和青霉素、曲妥珠单抗等
BCS	合成类固醇、避孕药、他莫昔芬、铂类、蒽环类药物等
INCPH	奥沙利铂、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、司他夫定、砷剂、铜、氯乙烯、长期服用甲氨蝶呤等

注: * :为了尽可能全面加深临床对药物性肝血管损害的认识,表格中以抗肿瘤药物为主,同时包括常见的非抗肿瘤药物

基金项目:广东省科技计划重点项目(2019B020228001);中山大学临床医学研究 5010 计划培育项目(2018024)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染性疾病科

通讯作者:李新华,E-mail:ironman_nhdx@163.com

二、药物所致肝血管损害的主要机制

目前药物所致肝血管损害具体机制尚不完全清楚。肝窦内皮细胞(LSEC)是药物性血管损害的关键靶点。经口服或静脉给药的药物大多通过肝脏代谢,通过门静脉或肝动脉汇集于肝窦,且游离型药物尚可进入窦周隙(Disse 间隙),使 LSEC 两侧均暴露于高血药浓度中。LSEC 因药物或毒素而损伤和脱落,导致肝窦流出道和下游肝小静脉阻塞,这是 SOS/VOD 的早期变化,其中 LSEC 谷胱甘肽耗竭可能起重要作用^[5]。进一步研究发现,LSEC 更早的变化是通过上调金属基质蛋白(MMP)-9 和 MMP-2 的表达从而使一氧化氮(NO)表达减少,加重局部血流紊乱,MMP-9 可降解 Disse 间隙的细胞外基质,最终导致 LSEC 坏死脱落,阻塞肝窦,从而导致小叶中央缺血坏死;而 NO 能强烈抑制 MMP 的合成^[6]。此外,LSEC 受损,组织因子释放,可激活外源性凝血途径,同时纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平升高,导致血栓形成,进一步加重肝血管阻塞^[7]。

LSEC 损伤若未能及时修复,可引起肝脏非均质性灌注损害(LHP)。LHP 是指由于 LSEC 受损,导致肝脏灌注受损部位出现肝萎缩或细胞凋亡,而保留灌注的区域出现反应性增生,即 NRH。LHP 可进一步引起肝门静脉硬化、不完全分隔性肝硬化、NRH 和部分结节性转化。LSEC 另一种结局是损伤快速消退,包括肝窦腔隙阻塞碎屑的清除及肝窦内皮祖细胞(LSEPC)对 LSEC 完整性的修复。LSEPC 主要来源于骨髓,对 LSEC 的修复起关键作用,外源性毒物或药物可选择性抑制骨髓和循环中的 LSEPC,而在接受根除放疗或化疗处理时,骨髓 LSEPC 则受到全面的抑制,最终影响 LSEC 的修复^[5]。药物所致肝血管损害的机制尚有氧化应激、炎症损伤、肝纤维化、血小板功能改变、遗传易感性等,仍待进一步研究。

三、抗肿瘤药物所致肝血管损害的临床特点及诊疗进展

1. SOS/VOD: SOS 是一种肝血管疾病,其特征是肝小叶中央区明显的窦性充血和出血性坏死,而肝中、大静脉通畅,中央和小叶下肝静脉因内皮下水肿和纤维化而出现非血栓性闭塞。SOS 最初主要见于摄入富含双胍吡咯生物碱(PA)植物的人群和病牛等,因肝脏病理可见肝小叶中央静脉和小静脉闭塞,故又称 VOD。随着各种化疗药物问世,肿瘤化疗药物所致的 SOS 报道逐渐增多,尤其多见于以“白消安、环磷酰胺”为主的骨髓造血干细胞移植(HSCT)前进行的“预处理”或“诱导缓解”方案,因此 SOS/VOD 被认为是 HSCT 的一

种常见并发症^[8]。

(1)发病情况及临床特点:因 SOS/VOD 诊断标准存在差异,各地报道的发病率差异较大。近期一项基于西方国家多项研究的 Meta 分析结果显示 SOS/VOD 总发生率为 15%^[9];韩国 SOS/VOD 总发生率在成人中为 7.8%~8.9%,儿童中为 14.0%^[7];我国尚缺乏相关报道。

SOS/VOD 患者临床表现多无特异性,可完全没有症状,数天至数周内自发消退或发展至肝功能、多器官功能衰竭而死亡。特征性临床表现多与门脉高压相关,表现为因液体潴留导致体重增加、对利尿剂反应差、伴或不伴腹腔积液、压痛性肝肿大和黄疸^[10]。根据 McDonald 分级标准,SOS/VOD 大致可分为轻度、中度、重度^[4]:轻度多为自限性,无需特殊处理;中度指经利尿剂及镇痛药物治疗后可完全治愈;重度指需要治疗、患者死亡或治疗超过 100 天后仍未见好转。

(2)诊断:目前关于 SOS 诊断标准的研究大多集中在 HSCT 相关 SOS/VOD。我国学者于 2017 年提出“南京标准”,其主要应用于吡咯生物碱相关的肝窦阻塞综合征(PA-HSOS)诊断^[11]。而对于 HSCT 后 SOS/VOD 的诊断尚缺乏特异性指标,多基于临床特征。目前主要根据修正的西雅图标准和巴尔的摩标准进行诊断^[8],这两种诊断系统确定了 SOS/VOD 诊断的临床特征,但敏感性和特异性还不明确。随着对 SOS/VOD 的认识及影像学的发展,既往的标准已不再适用,因此 2016 年欧洲血液与骨髓协会(EBMT)修订了 SOS/VOD 诊断标准,将 SOS/VOD 分为经典 SOS/VOD(HSCT 后 ≤21 天)和晚发 SOS/VOD(HSCT 后 >21 天)^[12],并基于疾病进展速度、胆红素水平、肝功能、肾功能和体重增加情况 5 个指标,将 SOS/VOD 分为轻度、中度、严重和极重度 4 个等级。韩国一项多中心回顾性研究结果显示,轻、中、重度 SOS/VOD 患者的 100 天死亡率分别为 8.3%、8.0% 和 2.7%,而极重度患者的 100 天死亡率为 36.7%^[13]。以上结果均提示,及时对患者进行医学干预,防止其进入极重度,对患者预后具有重大影响。详细诊断标准见表 2。

(3)防治措施

①识别危险因素:常见的危险因素包括既往肝病、既往 SOS/VOD 病史、目前正在进行实体瘤治疗(特别是结直肠癌肝转移)、术前血小板计数低、术前 γ -谷氨酰转肽酶及 ALT 水平异常、女性、化疗结束与肝切除之间的间隔时间短等^[4,14]。早期识别高危因素对 SOS/VOD 的预防有重要作用,及时停用 SOS/VOD 相关的非必要药物或降低 HSCT 前“骨髓根除”方案强度或选择 SOS/VOD 风险较低的方案可能减少 SOS/V

表 2 SOS/VOD 的诊断标准

SOS/VOD 传统诊断标准*	
修正的西雅图标准	HSCT 20 天内并出现 ≥2 项以下标准:①胆红素 > 34.2 μmol/L (2 mg/dl); ②肝脏肿大或右上腹疼痛; ③体重增加 (增加幅度 > HSCT 前体重 2%)
巴尔的摩标准	HSCT 后 21 天内胆红素 > 34.2 μmol/L (2 mg/dl) 并出现 ≥2 项以下标准:①痛性肝脏肿大; ②体重增加 (增加幅度 > HSCT 前体重 5%); ③腹腔积液
SOS/VOD EBMT 诊断标准*	
经典 SOS/VOD 标准 (HSCT ≤ 21 天)	胆红素 > 34.2 μmol/L (2 mg/dl) 并出现 ≥2 项以下标准:①痛性肝脏肿大; ②体重增加 > 5%; ③腹腔积液
晚发 SOS/VOD 标准 (HSCT > 21 天)	符合经典的 SOS/VOD 诊断标准或肝组织学证实 SOS/VOD 或具备 ≥2 项以下标准:①胆红素 > 34.2 μmol/L (2 mg/dl); ②痛性肝脏肿大; ③体重增加 > 5%; ④腹腔积液; ⑤有 SOS/VOD 相关血流动力学和 (或) 影像学证据

注: * 上述症状或体征需排除由其他疾病所致

VOD 的发生,但需同时平衡抗肿瘤治疗的疗效。

②疾病监测与支持治疗

a. 疾病监测: HSCT 后 SOS/VOD 的标准治疗策略侧重于支持性护理措施,包括充分的液体和钠平衡及避免使用肝毒性、肾毒性药物。临床监测贯穿整个 HSCT 过程,以便及时发现症状和体征的变化,如黄疸、肝脏肿大、体重增加、腹腔积液等^[10]。意大利骨髓移植小组为此制定了一套适用于疑似或已证实 SOS/VOD 患者的详细操作流程图和动态监测工具^[15]。

b. 支持治疗: 支持治疗方面包括维持机体水钠平衡、营养支持、评估出血风险、治疗败血症及器官衰竭、心理社会支持。

③药物治疗

a. 去纤苷: 其为美国和欧盟唯一批准用于 HSCT 相关严重 SOS/VOD 的药物。目前已完成的一项前瞻性 III 期研究已证实去纤苷可降低 SOS/VOD 高危患儿的发生率^[16]; 成人患者中,尚缺乏前瞻性研究报道,但一些回顾性研究结果表明,接受去纤苷预防治疗的患者 SOS/VOD 发生率更低^[17-18]。近期一项 Meta 分析结果显示,无论患者是否合并器官功能衰竭,接受去纤苷治疗对儿童及成人患者均有明显的生存获益^[19]。

b. 抗凝治疗: 抗凝治疗是我国 PA-HSOS 的主要治疗方法。近期的一项多中心回顾性研究分析了 249 例 PA-HSOS 患者的临床数据,结果证实抗凝治疗可使轻度或中度 PA-HSOS 患者临床获益,但在重症或极重症患者中效果较差,考虑可能为肝功能恶化的不利影响抵消了抗凝治疗的积极作用^[20]。国内一些小样本报道也肯定了抗凝治疗在 PA-HSOS 中的作用,因此我国

的专家共识建议对于存在腹腔积液、黄疸等表现的急性期/亚急性期患者应尽早开始抗凝治疗,抗凝治疗并不会增加患者出血风险^[20-21]。然而,目前仍缺乏大样本的前瞻性随机对照试验证明其确切效果。国外有关抗凝治疗的研究多基于 HSCT 后的 SOS/VOD。一项大型 Meta 分析结果显示,使用普通肝素或低分子量肝素防治 SOS/VOD 并无获益,反而增加了患者出血风险^[22],因此对于 HSCT 后 SOS/VOD 多不建议予以肝素预防^[8,10]。

c. 熊去氧胆酸 (UDCA): UDCA 为亲水胆汁酸,可减轻肝脏毒性,目前其在 SOS/VOD 中的应用证据尚不充分。一些更早的前瞻性随机试验结果提示 UDCA 可降低 SOS/VOD 的发生率,而一些研究则认为没有影响;随后的一项 Meta 分析综合分析了既往临床随机研究结果,表明接受 UDCA 的患者 SOS/VOD 风险降低^[22]。基于此,EBMT 推荐,对于 SOS/VOD 高风险患者,可根据病情尝试 UDCA 治疗^[23]。

d. 类固醇类药物: 目前尚缺乏类固醇类药物的前瞻性随机对照试验,既往的一些研究结果提示高剂量甲泼尼龙对儿童重度 SOS/VOD 可能有效,国外的指南因此推荐可尝试将甲泼尼龙用于 VOD/SOS 的治疗^[24],但需注意感染相关并发症。

e. 其他药物: 既往用于治疗 HSCT 后 SOS/VOD 的药物包括前列腺素 E1、己酮可可碱、组织型纤溶酶原激活剂、N-乙酰半胱氨酸、抗凝血酶 III 等,目前研究认为上述药物多无明显获益^[8-9,25]。

2. 肝紫癜 (PH) 与肝窦扩张: PH 是一种相对罕见的肝脏良性病变,病理组织可见灶状扩张的肝窦,伴肝窦网状支架塌陷,肝窦内皮细胞缺失,代之以多个充满血液的囊腔,从直径小于 1 毫米到几厘米不等^[25],因肝脏大体呈紫蓝色或红色,故命名为 PH。目前研究认为其病因可能涉及 3 个方面^[26]: (1) 药物相关因素; (2) 自身免疫机制相关因素; (3) 感染相关因素。目前常见的抗肿瘤药物如类固醇类药物、他莫昔芬、甲氨蝶呤、硫嘌呤、硫唑嘌呤、砷剂等均可引起 PH。相比之下,肝窦扩张无特异性,所有引起肝脏血流改变的疾病均可见肝窦扩张,临床上几乎所有常规穿刺活检组织均可见轻微的肝窦扩张。

(1) 临床特点及诊断: PH 的临床起病隐匿,多无症状或表现为原发疾病的特征,大多在尸检或术中发现。肝脏肿大、腹腔积液、肝功能异常、黄疸为其常见的临床表现。部分患者可出现非特异性症状,如发热、纳差、腹胀、腹痛等。少数患者可出现门脉高压、肝肺综合征、肝破裂等严重情况,严重的腹痛多因肝脏破裂出血所致,可危及生命。

PH 的诊断通常较困难,极易漏诊、误诊。大多数

患者疾病发展至弥漫性病变或严重并发症时才被发现。诊断主要依靠影像学检查及肝脏组织病理检查。肝脏超声检查可见肝脏肿大、不均匀低回声、假性囊肿,CT 主要表现为多发不规则低密度病灶,增强 CT 扫描肝脏表现为不均一密度,在动脉期和静脉期分别表现为向心性强化及离心性强化。肝脏组织病理检查符合 PH 的病理表现是诊断的“金标准”。

(2)防治:PH 无特殊治疗方法,重点在于早诊断,特别是术前诊断,有助于避免非必要的手术或活检,防止严重的并发症,如肝功能衰竭、肝脏破裂等。一旦确诊,应停用引起 PH 的相关药物,并进行对症处理。

3. BCS:BCS 被定义为由各种原因所致的从肝小静脉到下腔静脉和右心房交界处的任何水平的开放性肝静脉流出阻塞^[27],可引起肝后性门静脉和下腔静脉高压,最终导致淤血性肝硬化。BCS 大多为原发性,继发性占比不足 1%^[28]。大静脉阻塞似乎没有特定的病因,为多因素、多种机制参与的复杂过程。其机制主要与患者凝血功能异常相关。国外研究结果提示,88% 的患者存在血栓形成前状态^[28]。而常见的抗肿瘤药物,如铂类、蒽环类药物、合成类固醇、他莫昔芬等均可影响机体凝血功能^[29],与深静脉栓塞有密切联系。

(1)发病情况及临床特征:不同地区报道 BCS 的发病率差异较大,国外报道 BCS 的发病率为 0.17 ~ 0.87/100 万人^[30-31]。我国发病率约为 0.88/100 万人,其中 70% 来自江苏、山东、河南和安徽 4 省^[32]。BCS 临床表现差异大,可完全无症状,也可发生暴发性肝衰竭。临床表现主要为门脉高压及下腔静脉高压症候群,如腹痛、肝脏肿大、腹腔积液、腹壁及下肢静脉曲张等。主要临床特征与静脉阻塞的部位、数量、起病方式、年龄、地理位置等相关。西方国家 BCS 患者通常为急性起病,而东方国家通常起病缓慢,约 15% 的患者完全无症状^[33]。暴发性肝衰竭多见于肝静脉 3 支同时阻塞。临床上,BCS 可简单分为无症状期(AP)和症状期(SP),SP 可进一步分为慢性 SP 和急性 SP,前者指伴有明显的门脉高压症状和肝功能保留,后者以肝功能衰竭为特征^[34]。根据肝静脉阻塞部位,可分为下腔静脉型、肝静脉型和混合型。我国以混合型为主(63%),下腔静脉型、肝静脉型分别占 6% 和 31%^[33]。

(2)诊断:由于 BCS 发病率低,部分起病隐匿,多以下肢静脉曲张、下肢水肿、皮肤溃疡等非特异性表现为主,临床医师对 BCS 往往诊断不足,大多数患者从症状出现到诊断为 BCS 的时间延迟了 6 个月^[35]。BCS 诊断主要依靠影像学检查,多普勒血管超声检查是主要筛查手段,联合计算机断层扫描静脉成像(CTV)、MRI 可提高其诊断的准确率,数字减影血管造影(DSA)是

诊断 BCS 的金标准。此外,血液学检查也是 BCS 综合检查的重要组成部分。国外研究结果显示,70% 患者可见凝血功能异常,包括Ⅳ因子和Ⅴ因子、抗凝脂抗体、蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶Ⅲ等水平异常,20% 患者可发现至少两种基础疾病^[36]。

(3)治疗:BCS 治疗可概括为两个方面:抗凝与肝静脉减压。

a. 抗凝:西方 BCS 患者往往存在血液高凝,因此欧洲肝脏研究协会建议 BCS 终身抗凝^[4],而我国患者多为介入、手术治疗的辅助方式。

b. 肝静脉减压:主要包括血管内介入治疗及外科手术。血管内介入治疗的目的主要是缓解静脉流出道阻塞,包括血管成形术、TIPS 和溶栓术。血管成形术可恢复 BCS 患者肝脏的生理血流量,是目前 BCS 首选治疗方法^[28]。TIPS 主要适用于肝静脉广泛闭塞、血管成形术后效果欠佳或反复再次闭塞及肝移植过渡性治疗。BCS 导管内溶栓相对少见,可用于支架内血栓形成或急性 BCS。

4. NRH:NRH 是肝脏血流灌注变化异常所致的一种较为罕见的肝脏良性增生性病变。NRH 病因尚不明确,与多种药物或毒物暴露及多种系统性疾病(如骨髓和淋巴增生性疾病)、自身免疫性疾病(如多发性肌炎、系统性红斑狼疮等)、感染性疾病(如 HIV 感染等)有关^[37]。在抗肿瘤药物所致的血管损害中,临床多见于奥沙利铂化疗的患者,其他药物如巯唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤、曲妥珠单抗、铂类等药物亦可引起 NRH。目前认为其机制为肝细胞对血管损伤的一种代偿性反应^[38]。一项国外的研究结果显示,NRH 的总体发生率为 0.26% ~ 0.72%^[39]。

(1)临床特点与诊断:NRH 起病隐匿,早期往往无任何症状,中晚期多表现为 INCPH,常见症状为血小板减少、腹腔积液、食管静脉曲张、脾脏增大等。诊断 NRH 十分困难,实验室检查及肝脏影像学检查结果多无特异性,影像学结果可表现为小于 1 毫米到数厘米的弥漫性小结节或局灶性肿块^[40],常被误认为肝转移瘤。肝脏组织学检查是 NRH 诊断的基础,但由于 NRH 病变轻微,即使经验丰富的病理医生也易漏诊^[38]。因此,临床上对于存在门静脉高压但无肝纤维化的患者应高度怀疑 NRH。NRH 预后取决于是否合并门脉高压、相关的全身性疾病和增生性结节破裂的风险。

(2)治疗:药物性 NRH 治疗的关键是早期发现并及时停药,停药后 NRH 可消退或停止进展。NRH 目前无特异性的治疗方式,临床治疗主要是针对门静脉高压及其并发症。

5. INCPH:其为一组异质性疾病,其共同特点是存

在门静脉高压,但无肝硬化,是一种较罕见的肝血管疾病。由于病因及组织学上的异质性,INCPH 既往又称为特发性门静脉高压、非肝硬化门静脉纤维化、良性肝内门静脉高压症、阻塞性门静脉血管病等。由于既往命名混乱且具有一定局限性,如疾病早期患者往往不存在门脉高压,同时门静脉血栓形成是病程中常见的并发症,而在临床诊断过程中,通常排除了上述情况。另外,INCPH 还可与一些已知疾病(如脂肪肝、自身免疫性肝炎、病毒性肝炎等)共存,临床通常缺乏准确认识。因此,最近 De Gottardi 等^[41]提出了有关 INCPH 的新术语,即门窦血管疾病(PSVD)。PSVD 诊断强调组织学改变,涵盖了 INCPH、闭塞性门静脉病变和 NRH 等疾病,其是否能广泛应用于临床尚需进一步验证。

目前 INCPH 病因仍不明确,包括感染性、免疫紊乱、药物与毒物损害、血液高凝状态等,常见可引起 INCPH 的抗肿瘤药物包括奥沙利铂、甲氨蝶呤、巯唑嘌呤、砷剂等^[42]。在西方国家 NRH 是 INCPH 最常见的病理表现,除此之外,INCPH 涉及的病理变化还有闭塞性门静脉病变、肝窦扩张、中央静脉扩张等。由于既往命名不统一,尚缺乏可信的流行病学资料。

(1)临床特点及诊断:INCPH 前期可无任何门静脉高压表现,典型表现主要以门静脉高压所致的无症状性上消化道出血反复发作、门静脉血栓形成、脾脏增大、脾功能亢进、静脉曲张为主,少数可出现肝肺综合征。我国的一项单中心回顾性研究结果显示,INCPH 临床表现以脾脏增大(91.3%)、脾功能亢进(68.9%)多见,有静脉曲张及静脉曲张出血史的患者分别为 57.0% 和 22.2%,半数以上患者因脾功能亢进而出现血液系统异常(白细胞减少、贫血和血小板减少)^[43]。与肝硬化相比,其肝功能多正常,腹腔积液、黄疸等肝功能失代偿的表现很少见,远期预后也优于肝硬化。此外,INCPH 常合并门静脉血栓。

INCPH 尚无明确特异诊断方法,主要为排除性诊断,当无特殊临床阳性表现时,需行肝脏组织病理检查排除肝硬化可能。INCPH 诊断要点包括以下 4 项^[4]:(1)临床表现符合门静脉高压相关症候群,如上消化道出血、脾脏增大、贫血等;(2)门静脉与肝静脉通畅,肝功能通常正常;(3)排除肝硬化及 BCS、门静脉血栓等其他非肝硬化门静脉高压症;(4)INCPH 组织学表现。肝脏组织病理检查可协助 INCPH 诊断,2019 年国际肝脏病理学研究学组将 INCPH 病理学改变归纳为门静脉狭窄、门静脉疝、汇管区高度血管化、门脉周围血管异常 4 种类型^[44]。由于以上病理特征非 INCPH 特有,临床上需排除其他相关继发性因素,如肝外门静脉闭塞症(EHPVO)等。INCPH 肝静脉压力梯度(HVPG)

多无异常或轻度升高,对有门脉高压临床症状但 HVPG < 10 mmHg 的慢性肝病患者,需常规排除 PSVD^[45]。

(2)治疗:目前对于 INCPH 的治疗尚处于探索阶段,对于门静脉高压,可遵循肝硬化门脉高压指南管理策略;对已发生食管胃底静脉曲张膜破裂出血的患者,应积极抢救、纠正休克、予以液体复苏等,同时予以药物止血,包括生长抑素、特利加压素等,并及时行内镜下止血或行 TIPS 治疗。非选择性 β 受体阻滞剂(卡维地洛等)和胃镜套扎治疗可应用于食管胃底静脉曲张二级预防。对仅有内镜下轻微食管胃底静脉曲张患者,一般不主张积极处理,仅需密切随访即可。

综上所述,抗肿瘤药物在临床治疗中导致的相关肝血管损害并不少见,早发现、早处理是临床诊治抗肿瘤药物所致肝血管损害的关键。由于其临床表现较为隐匿、诊断较困难而易耽误病情,因此需要我们在临床工作中加深认识、提高警惕。随着新型和靶向抗肿瘤治疗药物的出现,监测相关肝毒性对于及早诊治肝血管损害和提高肿瘤治疗疗效的重要性日益突出。抗肿瘤药物所致肝血管损害的具体发病机制及特异诊断方法仍有待进一步研究,但提高我们的临床认识水平,尽早识别不同抗肿瘤药物所致肝血管损害的临床表现,对于早诊、早治具有至关重要的价值。

参 考 文 献

- [1] Björnsson ES. Epidemiology, Predisposing Factors, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury[J]. Clin Liver Dis, 2020, 24(1): 1-10.
- [2] Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2): 258-282.
- [3] Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241. e2211.
- [4] 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.
- [5] Valla DC, Cazals-Hatem D. Sinusoidal obstruction syndrome[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40(4): 378-385.
- [6] Huang Z, Chen M, Wei M, et al. Liver Inflammatory Injury Initiated by DAMPs-TLR4-MyD88/TRIF-NF κ B Signaling Pathway Is Involved in Monocrotaline-Induced HSOS[J]. Toxicol Sci, 2019, 172(2): 385-397.
- [7] Yoon JH, Choi CW, Won JH. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease after hematopoietic cell transplantation: historical and current considerations in Korea[J]. Korean J Intern Med, 2021, 36(6): 1261-1280.
- [8] de Ledinghen V, Villate A, Robin M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020, 44(4): 480-485.
- [9] Xia Y, Qin H, Yang J. Hepatic veno-occlusive disease development in the hematopoietic stem cell transplantation patients: incidence and associated risk factors, a meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(6): 872-884.
- [10] 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.
- [11] Zhuge Y, Liu Y, Xie W, et al. Expert consensus on the clinical management of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(4): 634-642.
- [12] 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.
- [13] Yoon JH, Yoo KH, Sung KW, et al. Validation of treatment outcomes ac-

- cording to revised severity criteria from European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(8):1361-1368.
- [14] Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases; correlation with post-hepatectomy outcome[J]. Ann Surg, 2010, 251(3):454-460.
 - [15] Botti S, Orlando L, Gargiulo G, et al. Veno-occlusive disease nurse management; development of a dynamic monitoring tool by the GITMO nursing group[J]. Ecancermedicallscience, 2016, 10:661.
 - [16] Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation; an open-label, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9823):1301-1309.
 - [17] Dignan F, Gujral D, Ethell M, et al. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation; minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(1):79-82.
 - [18] Park M, Park HJ, Eom HS, et al. Safety and effects of prophylactic defibrotide for sinusoidal obstruction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Transplant, 2013, 18:36-42.
 - [19] 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.
 - [20] Peng C, Zhang X, Zhang F, et al. Clinical efficacy and safety of anticoagulation therapy for Pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome; a retrospective multicenter cohort study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(9):1168-1178.
 - [21] Wang Y, Qiao D, Li Y, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease caused by Gynura segetum; a retrospective study[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1):156.
 - [22] Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients; a position statement from an international expert group[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(3):485-495.
 - [23] 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.
 - [24] Al Jefri AH, Abujazar H, Al-Ahmari A, et al. Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic stem cell transplantation; Middle East/North Africa regional consensus on prevention, diagnosis and management[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(4):588-591.
 - [25] Richardson PG, Triplett BM, Ho VT, et al. Defibrotide sodium for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(2):113-124.
 - [26] Pan W, Hong HJ, Chen YL, et al. Surgical treatment of a patient with peliosis hepatis; a case report [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(16):2578-2582.
 - [27] Liu L, Qi XS, Zhao Y, et al. Budd-Chiari syndrome: current perspectives and controversies[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(15):3273-3281.
 - [28] Sharma A, Keshava SN, Eapen A, et al. An Update on the Management of Budd-Chiari Syndrome[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(6):1780-1790.
 - [29] Grover SP, Hisada YM, Kasthuri RS, et al. Cancer Therapy-Associated Thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(4):1291-1305.
 - [30] Li Y, De Stefano V, Li H, et al. Epidemiology of Budd-Chiari syndrome; A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(4):468-474.
 - [31] Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, et al. The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(9):931-937.
 - [32] Qi X, Han G, Guo X, et al. Review article; the aetiology of primary Budd-Chiari syndrome-differences between the West and China[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(11-12):1152-1167.
 - [33] Shukla A, Shreshtha A, Mukund A, et al. Budd-Chiari syndrome; consensus guidance of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) [J]. Hepatol Int, 2021, 15(3):531-567.
 - [34] Mancuso A. Controversies in the Management of Budd-Chiari Syndrome [A]. In: Budd-Chiari Syndrome (Qi Xingshun, ed). Singapore: Springer Singapore, 2020:245-252.
 - [35] Sharma A, Goel A, Moses V, et al. Anticoagulating Budd-Chiari syndrome patients presenting with variceal bleed: A retrospective study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(8):1397-1403.
 - [36] Grus T, Lambert L, Grusová G, et al. Budd-Chiari Syndrome[J]. Prague Med Rep, 2017, 118(2-3):69-80.
 - [37] Barge S, Grandó V, Nault JC, et al. Prevalence and clinical significance of nodular regenerative hyperplasia in liver biopsies [J]. Liver Int, 2016, 36(7):1059-1066.
 - [38] Bakshi N, Gulati N, Rastogi A, et al. Nodular regenerative hyperplasia-An under-recognized vascular disorder of liver[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(4):152833.
 - [39] Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia; evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(11):1400-1409.
 - [40] Caturelli E, Ghittoni G, Ranalli TV, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver; coral atoll-like lesions on ultrasound are characteristic in predisposed patients [J]. Br J Radiol, 2011, 84(1003):e129-134.
 - [41] De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease; proposal and description of a novel entity[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5):399-411.
 - [42] Kneid M, Liu X, Ballentine S, et al. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Porto-Sinusoidal Vascular Disease; Review of Current Data[J]. Gastroenterology Res, 2021, 14(2):49-65.
 - [43] Sun Y, Lan X, Shao C, et al. Clinical features of idiopathic portal hypertension in China; A retrospective study of 338 patients and literature review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(8):1417-1423.
 - [44] Guido M, Alves VAF, Balabaud C, et al. Histology of portal vascular changes associated with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension; nomenclature and definition[J]. Histopathology, 2019, 74(2):219-226.
 - [45] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension[J]. J Hepatol, 2022, 76(4):959-974.

(收稿时间:2022-06-12)

(本文编辑:余晓曼)

• 读者 • 作者 • 编者 •

2022 年 7 期《临床内科杂志》综述与讲座——“抗肿瘤药物所致肝功能损伤的诊治进展”栏目导读

随着抗肿瘤药物治疗的进步,恶性肿瘤患者的生存率显著提高,抗肿瘤药物所致肝损伤的问题亦日益突出。本期“综述与讲座”栏目邀请中山大学附属第三医院李新华教授为“抗肿瘤药物所致肝功能损伤的诊治进展”专栏组稿,邀请该领域的知名专家撰稿。中山大学附属第三医院李新华教授与崇雨田教授撰写的《常见抗肿瘤药物所致肝血管损害的临床特点及诊治进展》主要介绍了常见抗肿瘤药物所致肝血管损害的临床特点及诊治研究最新进展,有助于提高临床医师对抗肿瘤药物所致肝血管损害的认识。深圳市第三人民医院蔡庆贤教授撰写的《常见抗肿瘤药物所致乙型肝炎病毒再激活的诊疗进展》主要介绍了抗肿瘤药物所致乙型肝炎病毒再激活(HBVr)的现状分析、发病机制、危险因素和临床表现,并探讨抗肿瘤治疗中 HBVr 的管理策略。中山大学附属第一医院廖冰教授的《抗肿瘤药物所致肝损伤的临床病理诊断》从药物性肝损伤的临床分型、病理形态模式及抗肿瘤药物所致肝损伤的病理特征示例进行阐述,以期作为药物性肝损伤诊断提供依据。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。

您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部