·标准与讨论·

造血干细胞移植后肝窦隙阻塞综合征诊断与治疗中国专家共识(2022年版)

中华医学会血液学分会
通信作者:黄晓军,北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室,北京 100044,Email:xjhrm@medmail.com.cn;吴德沛,苏州大学附属第一医院血液科,江苏省血液研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,苏州 215006,Email:wudepei@suda.edu.cn
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.03.001

Chinese expert consensus on the diagnosis and management of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation (2022)

Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association
Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China; Wu Depei, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Suzhou 215006, China, Email: drwudepei@163.com

肝窦隙阻塞综合征(sinusoidal obstruction syndrome, SOS)也称肝静脉闭塞症(veno-occlusive disease, VOD),多发生于摄入某些毒性生物碱、高剂量放/化疗和器官移植的患者,是一种可危及生命的严重疾病。造血干细胞移植(HSCT)患者是SOS最主要的发病人群,SOS也是移植早期的重要合并症和死亡原因之一。本共识在参考该领域国外指南/共识的基础上,纳入国内的主要研究成果和临床经验,结合现时国情,为各移植单位SOS规范化诊疗提供指导性意见。

一、定义和流行病学

HSCT后SOS是指HSCT后早期发生的、预处理相关肝毒性导致的一类主要表现为黄疸、液体潴留、肝肿大等特征的临床综合征,重症患者病死率可高达80%[1-3]。

因患者特征、预处理方案、移植中心经验、诊断标准等差异,SOS发生率在不同研究中的差异较大。一项荟萃分析显示中位发生率为13.7%(0~62.3%)[4]。综合来看,自体HSCT(auto-HSCT)后发生率为3.1%~8.7%,异基因HSCT(allo-HSCT)为8.9%~14.0%[4-8]。儿童HSCT患者发生率略高于成人[9-12]。国内广西医科大学附属第一院报道allo-HSCT后SOS发生率为7.4%[13]。近年来发生率及严重程度总体有所下降,但某些药物(如CD33、CD22等单抗)的应用、增加强度预处理、二次移植等在一定程度上会增加患者发病风险。

二、发病机制

SOS的发病机制尚未明确,目前认为预处理方案相关肝毒性为首要病因。白消安(BU)、环磷酰胺(CTX)、全身放疗(TBI)等对窦隙内皮细胞(SEC)和肝细胞的毒性损伤是SOS发生的直接原因,肝小叶中心区域(肝腺泡3区)因缺乏谷胱甘肽(GSH)而更易发生损伤[14-16]。除预处理外,组织损伤产生的细胞因子、药物[钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)、造血生长因子、抗体药物等]、异源反应性T细胞、某些GSHS-转移酶相关基因突变、内源微生物代谢物的迁移及造血植入等也可导致或加重SEC损伤[17-24]。SEC损伤导致内皮细胞屏障破坏,窦壁完整性丧失,红细胞渗至狄氏(Disse)腔,引起内皮细胞分离,造成肝窦隙阻塞;此外,凝血-纤溶系统失衡可致微血栓形成,加重小叶中心静脉阻塞,最终形成窦后性门静脉高压。发展至重症者小叶中心坏死、纤维

化，肝功能衰竭。鉴于内皮损伤在发病机制中的中心地位，也有学者将SOS纳入HSCT相关内皮损伤综合征范畴[25-26]。

三、危险因素

SOS发病危险因素一般分为患者相关和移植相关两类。前者主要包括：年龄、体能状况、移植前肝病史/肝功能异常、疾病进展状态、地中海贫血、铁过载、腹部放疗史、应用吉妥珠单抗（Gemtuzumabozogamicin）或奥加伊妥珠单抗（Inotuzumabozogamicin）[27-29]。后者主要包括：allo-HSCT（相比auto-HSCT）、HLA不合/单倍型移植、二次移植、移植物非去T细胞、含BU或TBI预处理、氟达拉滨、CNI联合西罗莫司预防GVHD等。

识别危险因素或构建前瞻性风险评估模型有助于SOS的早期预测和预防[30]。

四、诊断、分级及鉴别诊断

典型SOS多发生于HSCT后21 d内，迟发型可发生于21 d后。可隐匿发病，也可急骤进展。主要临床表现包括右上腹压痛、黄疸、痛性肝肿大、腹水、体重增加、水肿等。实验室检查可见高胆红素血症、转氨酶升高、难以解释的血小板减少等。影像学（推荐多普勒超声）检查可发现肝肿大、腹水、胆囊壁水肿、肝/门静脉血流减慢或反向血流、门静脉增宽等[31-32]。轻症患者呈自限性，重症者可出现肾、肺、心脏等多器官功能衰竭（MOF），预后凶险。

肝组织活检病理是诊断金标准，但在移植早期实施出血风险大，不常规推荐。有经验的单位可选择经颈静脉肝活检或测量肝静脉压力梯度（HVPG）辅助诊断。近年以瞬时弹性成像技术（TE）进行肝硬度检测（LSM），预测和诊断的敏感性及特异性较高[33-35]。

目前尚无具有预测或诊断意义的生物学标志物。纤溶酶原激活物抑制物-1（PAI-1）等血凝标志物有一定的预测价值，内皮细胞损伤及炎症标志物尚在探索中[36-40]，不推荐常规检测。

SOS临床诊断多依据修订的西雅图（Seattle）标准[41]或巴尔的摩（Baltimore）标准[42]。2016年欧洲骨髓移植学会（EBMT）提出的SOS标准[3]具有较好的实用性，本共识推荐使用该标准，也可与前述2个标准并行使用。各诊断标准见表1。

儿童SOS的EBMT诊断标准[10]：无发生时间限定，至少满足2条下述表现：①难以解释的消耗性血小板减少和无效输注；②即使应用利尿剂，仍有难以解释的连续3 d体重增加或体重增加＞5%基线值；③高于基线值的肝脏肿大（建议影像学确认）；④高于基线值的腹水（建议影像学确认）；⑤连续3 d胆红素高于基线值，或72 h内胆红素≥2 mg/dl。值得注意的是，16%～20%的儿童SOS为迟发型，近30%无黄疸表现[43-44]。

本共识推荐采用美国血液学会SOS分级标准[45]（表2）及EBMT分级标准[3]（表3）进行严重程度分级。

SOS需要与以下疾病鉴别：肝脏急性GVHD、病毒性肝炎、药物性肝损伤、毛细血管渗漏综合征（CLS）、移植相关血栓性微血管病（TA-TMA）等，鉴别要点见表4。

表1　修订的西雅图、巴尔的摩和欧洲骨髓移植学会（EBMT）肝窦隙阻塞综合征（SOS）诊断标准

标准	描述
修订的西雅图标准	HSCT后20 d内出现至少2条下述表现：胆红素＞2 mg/dl，肝肿大伴右上腹痛，液体潴留致体重增加≥2%基线体重
巴尔的摩标准	HSCT后21 d内胆红素＞2 mg/dl，同时至少符合2条下述表现：痛性肝肿大，体重增加≥5%，腹水
EBMT标准	经典型SOS：HSCT后21 d内胆红素＞2 mg/dl，同时至少符合2条下述表现：痛性肝肿大，体重增加≥5%，腹水 迟发型SOS：HSCT后21 d后出现经典型SOS或病理学证实的SOS，或≥2条经典型标准且同时具备超声或血液动力学证据

注：HSCT：造血干细胞移植

表2　美国血液学会肝窦隙阻塞综合征（SOS）分级标准

分级	病情进展	胆红素（mg/dl）	转氨酶	体重增幅	血肌酐
轻度	慢，（＞6～7 d）	2～3	＜3倍正常值上限	2.0%	正常
中度	快，（4～5 d）	＞3～5	3～5倍正常值上限	2.1%～5.0%	＜2倍基线值
重度	迅速，（2～3 d）	＞5	＞5倍正常值上限	＞5.0%	≥2倍基线值

注：上述标准符合≥2条即可确认相应严重程度

五、预防

1. 一般原则：避免SOS危险因素，包括祛铁治疗、避免肝炎活动期进行HSCT、预处理方案调整（减低强度、药代动力学指导BU用药、分次TBI等）、避免合用肝毒性药物、警惕某些药物应用（CD33/CD22单抗等）增加SOS风险；液体平衡管理（避免超负荷，同时维持有效血容、避免肾灌注不足）；HSCT后早期应监测体重、腹围等变化。

2. 预防药物：①熊去氧胆酸（UDCA）：随机对照临床试验（RCT）及荟萃分析显示UDCA可降低HSCT后SOS发生率[46-49]。部分研究未能观察到上述结果，但发现Ⅲ/Ⅳ度肝脏急性GVHD发生率明显下降，1年总生存（OS）率更优[50]。目前，UDCA在国内外已得到普遍应用[25,51-52]。推荐用法：UDCA 12～15 mg·kg^{-1}·d^{-1}，移植前开始服用，移植后100 d停药。②普通肝素或低分子量肝素：临床应用和试验研究较多，RCT及荟萃分析（包括儿童及成人）结论不一[7,53-57]，国内应用较多。前列腺素E1（PGE1）：相关RCT研究缺少一致性结论，国内应用较多。③中成药：复方丹参、复方川穹嗪等，国内部分移植中心有应用经验。④去纤苷（DF）：提取自猪肠黏膜的一种单链多聚脱氧核苷酸复合物，机制尚未完全阐明。初步发现具有保护内皮、恢复血栓-纤溶平衡、抗凝及调节血小板活性等作用，不显著增加出血风险。DF是目前国外唯一获批的SOS治疗药物，尚未批准用于预防，但多个预防的RCT研究结果令人鼓舞[9,58-59]。荟萃分析显示，DF预防组SOS发生率显著低于对照组（4.7%对13.7%）[60]。除降低SOS发生率外，DF还可降低SOS相关死亡率及急性GVHD发生率[9,61-62]。推荐用法：DF 6.25 mg/kg，每6 h 1次，每次维持2 h静脉给药，自预处理开始用药，移植后30 d停药。

本共识建议，SOS高危患者，如有条件可选用DF预防，常规预防可选用UDCA、普通或低分子肝素、前列腺素E1及中成药等，也可联合用药，建议各中心根据各自经验选用[63]。鼓励积极开展相关的临床试验研究。

六、治疗

进行严重程度分级有利于分层治疗。约70%的轻症患者经暂停CNI等可疑药物并给予利尿、液体平衡管理等支持治疗即可恢复。暂停CNI时应审慎评估GVHD风险，必要时予糖皮质激素、霉酚

表3 欧洲骨髓移植学会肝窦隙阻塞综合征分级标准

分级	首次症状出现时间（d）	胆红素（mg/dl）	胆红素变化	转氨酶	体重增加	血肌酐
轻度	＞7	2～＜3		≤2倍正常值上限	＜5%	＜1.2倍移植前基线值
中度	5～7	3～＜5		＞2～5倍正常值上限	5%～＜10%	1.2～＜1.5倍移植前基线值
重度	≤4	5～＜8	48 h内倍增	＞5～8倍正常值上限	5%～＜10%	1.5～＜2倍移植前基线值
极重度	任何时间	≥8		＞8倍正常值上限	≥10%	≥2倍移植前基线值或出现其他多器官功能衰竭表现

注：当符合不同分类下的2条标准时，应归类于比较严重的分类中

表4 肝窦隙阻塞综合征（SOS）的鉴别诊断

疾病	临床特征	辅助检查
肝脏急性GVHD	淤胆性肝损伤为主，伴或不伴肝酶增高，多伴有皮肤和（或）肠道急性GVHD，孤立的肝脏急性GVHD较少见。少见痛性肝肿大及钠水潴留	无SOS超声特征
病毒性肝炎	HBV再激活：HBV感染史，急性肝炎表现伴病毒载量显著增高，排除其他病因。其他病毒感染：HCV、HEV、HSV、CMV、EBV、ADV、HHV-6等。少见痛性肝肿大、钠水潴留	同上
药物性肝损伤	评估可疑药物与肝损伤的相关程度，药物应用与肝损伤的时间关系，停药后反应等。重点关注CNI、抗真菌药物和部分抗生素。无痛性肝肿大、钠水潴留	同上
毛细血管渗漏综合征	可为植入综合征表现，也可发生于感染及CNI、细胞因子应用后。浮肿、非心源性肺水肿、低蛋白血症、对利尿剂反应差。少见黄疸、肝肿大	可有腹水征
移植相关血栓性微血管病	难以解释的肾功能和（或）中枢神经系统异常，微血管病性溶血，破碎红细胞，高血压，血浆sC5b-9增高等。少见肝受累	部分患者有腹水征

注：GVHD：移植物抗宿主病；HBV：乙型肝炎病毒；HCV：丙型肝炎病毒；HEV：戊型肝炎病毒；HSV：单纯疱疹病毒；CMV：巨细胞病毒；EBV：EB病毒；ADV：腺病毒；HHV-6：人类疱疹病毒6型；CNI：钙调神经磷酸酶抑制剂；sC5b-9：可溶性补体膜攻击复合物

酸酯、CD25单抗等药物替代。重度及极重度患者应立即启动特异性治疗。轻、中度患者接受支持治疗，严密观察并根据病情变化及时调整治疗方案，以防病情恶化。

1. 支持治疗：每日监测患者体重、腹围、尿量、出入量等，评估病情及治疗反应。去除可疑诱因，严格管理水钠摄入，利尿，输注白蛋白、血浆或成分血，维持循环血量和肾灌注。胸/腹腔大量积液时，可适度抽液以减轻压迫。低氧状态时给予氧疗或机械通气。必要时镇痛治疗，合并肾功能衰竭时进行血液透析或滤过治疗。重症患者建议转重症监护病房（ICU）或进行多学科会诊（MDT）。

2. 特异性治疗：常用药物包括DF、重组人组织型纤溶酶原激活物（rh-tPA）、糖皮质激素等。

（1）DF：DF是欧美国家唯一批准的重度SOS治疗药物，疗效和安全性已被多个较高质量的临床研究证实。完全缓解（CR）率为25.5%～55.0%，100 d生存率为38.2%～58.9%（不伴MOF者达71.0%），儿童疗效优于成人，主要不良事件为出血（肺、消化道）[64-67]。一项纳入140例SOS患者的上市后Ⅳ期研究结果显示，DF治疗后100 d生存率为58%，其中重度病例生存率为79%，极重度病例为34%[68]。推荐用法：6.25 mg·kg^{-1}·h^{-1}（2 h静脉滴注），依据治疗反应用药2～3周。有出血风险患者，可根据经验酌情减量。获得CR或发生严重出血时，可停药观察。

（2）rh-tPA：属丝氨酸蛋白酶，与纤维蛋白结合后，诱导纤溶酶原转化为纤溶酶，降解纤维蛋白，发挥溶栓活性。较早期的国外指南将其列为不能获得DF时的可选择药物之一，后基于较高的严重出血风险（近30%）而不再推荐[25]。近年国内陈峰等以低剂量rh-tPA（10 mg/d）为主方案治疗16例HSCT后重度/极重度SOS，CR率及100 d生存率均达到75%，无严重出血相关死亡[69-70]。

（3）糖皮质激素：早期应用有一定疗效。甲泼尼龙（MP）0.5 mg/kg，每日2次，反应率为63%，100 d生存率为58%[71]。Myers等[72]应用MP治疗儿童SOS（500 mg/m^2，每日2次），反应率为66.7%。应用时应警惕增加感染风险。

（4）其他：对治疗无反应、进展的SOS患者，如有条件，可尝试经颈静脉肝内门体静脉分流术（TIPS）、肝移植等挽救治疗。

共识建议采取分层治疗策略，需特异性治疗的患者在支持治疗基础上可加用DF。目前DF尚未在国内上市，各中心可根据各自经验选择低剂量rh-tPA、糖皮质激素等治疗，鼓励开展相关的临床试验研究。

（执笔：陈峰、韩悦、张晓辉）

参与共识制定和讨论的专家（以专家所在单位的首字母排序，同一单位专家按照姓氏首字母排序）：安徽省立医院（孙自敏）；安徽医科大学第四附属医院（杨明珍）；北京大学人民医院、北京大学血液病研究所（黄晓军、刘开彦、王昱、许兰平、张晓辉）；北京协和医院（周道斌）；重庆医科大学附属第一医院（刘林）；福建医科大学附属协和医院（胡建达、杨婷）；广西医科大学第一附属医院（赖永榕）；海军军医大学附属长海医院（杨建民）；河南省肿瘤医院（符粤文、宋永平）；华中科技大学同济医学院附属同济医院（张义成）；华中科技大学同济医学院附属协和医院（夏凌辉）；解放军总医院第五医学中心（胡亮钉、刘代红）；空军军医大学西京医院（高广勋）；陆军军医大学第二附属医院（张曦）；南方医科大学南方医院（刘启发）；山东大学齐鲁医院（侯明）；上海交通大学医学院附属瑞金医院（胡炯）；上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心（陈静）；上海市第一人民医院（宋献民）；四川大学华西医院（刘霆）；苏州大学附属第一医院（陈峰、韩悦、唐晓文、王荧、王兆钺、吴德沛）；西安交通大学第一附属医院（张梅）；新疆医科大学第一附属医院（江明）；徐州医科大学附属医院（徐开林）；浙江大学医学院附属第一医院（黄河、罗依）；郑州大学第一附属医院（万鼎铭）；中国医科大学附属盛京医院（刘卓刚）；中国医学科学院血液病医院（韩明哲、姜尔烈）；中南大学湘雅医院（徐雅靖）

参考文献

[1] Tewari P, Wallis W, Kebriaei P. Manifestations and management of veno- occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome in the era of contemporary therapies[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2017, 15(2): 130-139.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(2): 157-168. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. Blood, 1998, 92(10): 3599-3604.

[8] Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(2): 157-168. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.

[9] Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusivedisease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an openlabel, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9823): 1301-1309. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61938-7.

[10] Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(2): 138-145. DOI: 10.1038/bmt.2017.161.

[11] Barker CC, Butzner JD, Anderson RA, et al. Incidence, survivaland risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatrichematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 32(1): 79-87. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704069.

[12] Cesaro S, Pillon M, Talenti E, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic venoocclusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Haematologica, 2005, 90(10): 1396-1404.

[13] 覃春捷, 刘练金, 章忠明, 等. 造血干细胞移植后肝静脉闭塞病的临床分析[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(7): 483-486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.07.003.

[14] Hassan M, Ljungman P, Ringdén O, et al. The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide andits 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy-and therapy-related toxicity[J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(9): 915-924. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702377.

[15] Zeng L, Jia L, Xu S, et al. Vascular endotheliumchanges after conditioning in hematopoietic stem cell transplantation:role of cyclophosphamide and busulfan[J]. Transplant Proc, 2010, 42(7): 2720-2724. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.04.024.

[16] Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the shortterm complications of hematopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(12): 1495-1502. DOI: 10.1038/bmt.2011.65.

[17] Palomo M, Diaz-Ricart M, Carbo C, et al. The release of soluble factors contributing to endothelialactivation and damage after hematopoietic stem cell transplantation isnot limited to the allogeneic setting and involves several pathogenicmechanisms[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(5): 537-546. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.01.013.

[18] Eissner G, Multhoff G, Holler E. Influence of bacterial endotoxin on theallogenicity of human endothelial cells[J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 21(12): 1286-1288. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701264.

[19] Fuste B, Escolar G, Marin P, et al. G-CSF increases the expression of VCAM-1 on stromal cells promoting theadhesion of $CD34^+$ hematopoietic cells: studies under flow conditions[J]. Exp Hematol, 2004, 32(8): 765-772. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.05.023.

[20] Mercanoglu F, Turkmen A, Kocaman O, et al. Endothelial dysfunction in renal transplant patientsis closely related to serum cyclosporine levels[J]. Transplant Proc, 2004, 36(5): 1357-1360. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.05.073.

[21] Zoja C, Furci L, Ghilardi F, et al. Cyclosporininduced endothelial cell injury[J]. Lab Invest, 1986, 55(4): 455-462.

[22] Biedermann BC, Sahner S, Gregor M, et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss ofmicrovessels in chronic graft versus host disease[J]. Lancet, 2002, 359(9323): 2078-2083. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08907-9.

[23] Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV, et al. Glutathione S-transferase M1 polymorphism: a risk factor forhepatic venoocclusive disease in bone marrow transplantation[J]. Blood, 2004, 104(5): 1574-1577. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3778.

[24] Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, et al. Diagnosis and treatment of VOD/SOS after allogeneichematopoietic stem celltransplantation[J]. Front Immunol, 2020, 11: 489. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00489.

[25] Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al. The EBMT Handbook[M]. Cham: Springer, 2019.

[26] Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the shortterm complications of hematopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(12): 1495-1502. DOI: 10.1038/bmt.2011.65.

[27] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study[J]. Lancet Haematol, 2017, 4(8): e387-e398. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30103-5.

[28] Kantarjian HM, Vandendries E, Advani AS. Inotuzuma bozogamicinfor acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2016, 375(21): 2100-2101. DOI: 10.1056/NEJMc1612040.

[29] Kebriaei P, Cutler C, de Lima M, et al. Management of important adverse events associated with inotuzuma bozogamicin: expert panel review[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(4): 449-456. DOI: 10.1038/s41409-017-0019-y.

[30] Strouse C, Zhang Y, Zhang MJ, et al. Risk score for the development of veno-occlusive disease afterallogeneic hematopoietic

cell transplant［J］. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24（10）: 2072-2080. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.013.

［31］ 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.

［32］ Nishida M, Kahata K, Hayase E, et al. Novel ultrasonographic scoring system of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation［J］. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24（9）: 1896- 1900. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.05.025.

［33］ 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.

［34］ 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.

［35］ Reddivalla N, Robinson AL, Reid KJ, et al. Using liver elastography to diagnose sinusoidal obstruction syndrome in pediatric patients undergoing hematopoetic stem cell transplant［J］. Bone Marrow Transplant, 2020, 55（3）: 523- 530. DOI: 10.1038/s41409-017-0064-6.

［36］ 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.

［37］ Je-Hwan Lee, Kyoo-Hyung Lee, Jung-Hee Lee, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent diagnostic marker aswell as severity predictor of hepatic veno-occlusive disease afterallogeneic bone marrow transplantation in adults conditioned withbusulphan and cyclophosphamide［J］. Br J Haematol, 2002, 118（4）: 1087-1094. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03748.x.

［38］ Pihusch M, Wegner H, Goehring P, et al. Diagnosis of hepatic veno- occlusive disease by plasminogen activator inhibitor- 1 plasma antigen levels: a prospective analysis in 350 allogeneic hematopoietic stem cell recipients［J］. Transplantation, 2005, 80（10）: 1376-1382. DOI: 10.1097/01.tp.0000183288.67746.44.

［39］ Sartori MT, Cesaro S, Peruzzo M, et al. Contribution of fibrinolytic tests to the differential diagnosisof veno-occlusive disease complicating pediatric hematopoieticstem cell transplantation［J］. Pediatr Blood Cancer, 2012, 58（5）: 791-797. DOI: 10.1002/pbc.23213.

［40］ Mega A, Gastl G, Cesaro S. New insights into sinusoidal obstruction syndrome［J］. Intern Med J, 2017, 47（10）: 1173- 1183. DOI: 10.1111/imj.13550.

［41］ 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.

［42］ Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation［J］. Transplantation, 1987, 44（6）: 778- 783. DOI: 10.1097/00007890-198712000-00011.

［43］ 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.

［44］ Myers KC, Dandoy C, EI-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.

［45］ Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome［J］. Blood, 2014, 123（26）: 4023-4026. DOI: 10.1182/blood-2014-03-551630.

［46］ Dalle JH, Giralt SA. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment［J］. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22（3）: 400-409. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.024.

［47］ Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial［J］. Ann Intern Med, 1998, 128（12 Pt 1）: 975-981. DOI: 10.7326/0003-4819-128-12_part_1-199806150-00002.

［48］ Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno- occlusive disease after stem cell transplantation［J］. Am J Hematol, 2000, 64（1）: 32-38.

［49］ Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation［J］. Blood, 2002, 100（6）: 1977- 1983. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0159.

［50］ Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, et al. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholicacidfor the prevention of hepatic veno- occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation［J］. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13（2）: 206-217. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.09.012.

［51］ 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.

［52］ Bonifazi F, Sica S, Angeletti A, et al. Veno-occlusive diseasein HSCT patients: consensus-based recommendations for risk assessment, diagnosis and management by the GIMTO group［J］. Transplantation, 2021, 105（4）: 686- 694. DOI: 10.1097/TP.0000000000003569.

［53］ Marsa-Vila L, Gorin NC, Laporte JP, et al. Prophylactic heparin

does not prevent liver veno-occlusive disease following autologous bone marrow transplantation[J]. Eur J Haematol, 1991, 47(5): 346-354. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1991.tb01859.x.

[54] Bearman SI, Hinds MS, Wolford JL, et al. A pilot study of continuous infusion heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 1990, 5(6): 407-411.

[55] Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, et al. Use ofprophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive diseasein patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematicreview and meta- analysis [J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 37 (7): 677- 686. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705297.

[56] Simon M, Hahn T, Ford LA, et al. Retrospective multivariate analysis of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: possible beneficial use of low molecular weight heparin[J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 27(6): 627-633. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702854.

[57] Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of hepatic veno-occlusivedisease (VOD/SOS) after hematopoietic stem cell transplantation: aprospective phase II study[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 31(12): 1143-1149. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704087.

[58] Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G, et al. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated witha high incidence of VOD/SOS, which could be prevented with defibrotide[J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 38(8): 547-553. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705485.

[59] Qureshi A, Marshall L, Lancaster D. Defibrotide in the prevention and treatment of veno-occlusive disease in autologous and allogeneic stem cell transplantation in children[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(4): 831-832. DOI: 10.1002/pbc.21425.

[60] Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, et al. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2004, 10(5): 347-354. DOI: 10.1016/j.bbmt.2004.01.002.

[61] Zhang L, Wang Y, Huang H. 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.

[62] 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.

[63] 陈洁, 朱康尔, 张涛, 等. 小剂量肝素预防异基因造血干细胞移植后肝静脉阻塞症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(2): 140-142. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.02.015.

[64] 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.

[65] RichardsonPG, MurakamiC, JinZ, et al. Muliti-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome[J]. Blood, 2002, 100(13): 4337-4343. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1216.

[66] Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Defibrotide for the treatment of severe 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.

[67] Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: finalresults from the international compassionate-use program[J]. Biol Blood-Marrow Transplant, 2016, 22(10): 1874-1882.

[68] Mohty M, Labopin M, Lebon D, et al. Efficacy and safety of defibrotide in the treatment of hepatic veno-occlusivedisease/sinusoidal obstruction syndrome following hematopoietic stem celltransplantation: interim results from the defifrance study[J]. Bone MarrowTransplant, 2019, 54(Suppl): 231-232.

[69] 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, 37(8): 640-642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.002.

[70] Feng Chen, Yanmin Zhang, DepeiWu, et al. "Defibrotide-Free" regimen as an alternative management of late-onset severe sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation shows impressive responses[J]. Blood, 2017, 130 (Suppl 1): 5472.

[71] AI Beihany A, AI Omar H, 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.

[72] Myers KC, Lawrence J, Marsh RA, et al. High-dose methylprednisolone for veno-occlusive disease of liver in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19 (3): 500-503. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.11.011.

(收稿日期:2022-01-17)

(本文编辑:徐茂强)