

肝移植术后新发急性早幼粒细胞白血病的 诊断和治疗

汪国营 邹勇 赖文兴 张剑 汪根树 李华 杨扬 陈规划

【摘要】 目的 探讨肝移植术后新发急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 的诊断和治疗方法。方法 2003年10月至2012年12月在中山大学附属第三医院肝移植中心定期随访的肝移植患者中发现1例APL患者,回顾性分析该例患者的临床表现、诊断、治疗和预后情况。检索Pubmed、万方医学数据库等国内外数据库,分析肝移植术后白血病患者,特别是APL患者的年龄、性别、原发病、免疫抑制方案、术后发病时间、白血病分类、染色体变异类型、治疗、预后及死因等特点。结果 本例患者于肝移植术后52个月门诊随访时发现外周血白细胞减少,无明显症状和体征,无感染与出血倾向,重组人粒细胞集落刺激因子治疗无效,经骨髓穿刺检查诊断为急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) M_3 型,即APL。经维A酸和复方黄黛片 (主要化学成分为二硫化二砷) 联合治疗,患者获得完全缓解。检索文献共报道肝移植术后白血病34例 (包括本例),其中22例诊断为AML (成人18例,儿童4例),术后发病时间中位数为26个月 (38 d至8年)。18例AML中,以APL最多见 (8/18, 44%) 且伴有异常染色体核型 $t(15; 17)$, 治疗采用维A酸、三氧化二砷及联合柔红霉素、阿糖胞苷等化学药物治疗 (化疗) 药物。22例AML死亡13例 (59%), 主要死于弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)、感染、肝衰竭和心力衰竭。APL和非APL患者中分别有2例 (2/8) 和11例死亡 (79%, 11/14), 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。APL患者中6例化疗后完全缓解,另2例死于DIC和败血症。结论 肝移植术后新发AML总体预后不佳,其中APL的预后好于非APL。早期诊断、早期治疗是提高肝移植术后APL疗效的关键措施。

【关键词】 肝移植; 急性早幼粒细胞白血病; 急性髓细胞白血病; 维A酸; 二硫化二砷; 预后

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2013) 04-0003-08

Diagnosis and treatment of de novo acute promyelocytic leukemia after liver transplantation

WANG Guo-ying*, ZOU Yong, LAI Wen-xing, ZHANG Jian, WANG Gen-shu, LI Hua, YANG Yang, CHEN Gui-hua. *Liver Transplantation Center of the Third Affiliated Hospital, Transplantation Research Institute, Sun Yat-sen University, Organ Transplantation Research Center of Guangdong Province, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: CHEN Gui-hua, Email: chgh1955@263.net

【Abstract】 Objective To investigate the diagnosis and treatment of de novo acute promyelocytic leukemia (APL) after liver transplantation. **Methods** One case developed APL among patients who were regularly followed up after liver transplantation in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from October 2003 to December 2012. Clinical data of the patient, including clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis, were retrospectively analyzed. A scientific literature search was undertaken in the

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2013.04.003

基金项目: 国家科技重大专项 (2012ZX10002017); 科技部 973 计划资助项目 (2009CB522404); 国家自然科学基金资助项目 (U0932006、81000190、81172036); 广东省自然科学基金 (S2012040007964); 中央高校基本科研业务费专项资金 (12ykpy43、12ykpy47)

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院肝移植中心 中山大学器官移植研究所 广东省器官移植研究中心 (汪国营、张剑、汪根树、李华、杨扬、陈规划); 血液内科 (邹勇、赖文兴)

通讯作者: 陈规划, Email: chgh1955@263.net

domestic and foreign medical databases, like Pubmed and Wanfang Medical Database. Clinical characteristics of patients with leukemia especially APL patients after liver transplantation were analyzed, such as age, gender, primary disease, the immunosuppression regimen, the postoperative elapsed time, the types of leukemia, the types of chromosome mutations, treatment, prognosis and the cause of death. **Results** At 52 months after liver transplantation, the patient was found a reduction in the number of peripheral white blood cells in the follow-up clinic, without any sign, symptom, infection or bleeding tendency. After the failure of treatment of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, the diagnosis of acute myeloid leukemia (AML) type M₃ (APL) was confirmed by bone marrow biopsy. After combined treatment of vitamin A acid and compound realgar natural indigo tablet (main chemical component was arsenic disulfide), the patient achieved complete remission. There were 34 reported cases of leukemia after liver transplantation in the literature including this case. Among them, there were 22 cases of AML including 18 adults and 4 children. The median of postoperative elapsed time was 26 months (range from 38 d to 8 years). The most common AML subtype was APL (8/18, 44%) and all accompanied with abnormal karyotype t(15; 17). Therapeutic regimen consisted of vitamin A acid, arsenic trioxide and chemotherapy drugs like daunorubicin or cytarabine. The overall mortality of AML patients was 59% (13/22) and the main causes of death included disseminated intravascular coagulation (DIC), infection, liver failure and heart failure. The deaths included 2 cases (2/8) of APL and 11 cases (79%, 11/14) of the other types of AML, where significant difference was observed ($P < 0.05$). Six APL patients achieved complete remission and the other two died of DIC and sepsis respectively. **Conclusions** The general prognosis of de novo AML after liver transplantation is not good but the prognosis of APL patients is better than that of the other types of AML. Early diagnosis and timely treatment is the key to improve the prognosis of APL after liver transplantation.

【Key words】 Liver transplantation; Acute promyelocytic leukemia; Acute myeloid leukemia; Vitamin A acid; Arsenic disulfide; Prognosis

急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是肝移植术后的罕见并发症。在中山大学附属第三医院肝移植中心实施肝移植治疗并长期随访的患者中, 共发现 2 例 AML, 其中的 1 例 AML-M₂ 型已于先前另篇报道^[1]。另 1 例为 AML-M₃ 型, 即急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL), 也是本移植中心首次发现的 APL 病例。本研究通过研究该例患者的临床资料, 并检索国内外文献, 探讨肝移植术后 AML 患者, 特别是 APL 患者的免疫抑制方案、发病时间、分类、染色体变异类型、治疗、预后及死因等特点, 旨在引起移植科医师的重视, 及时采取措施以改善该病的预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2003 年 10 月至 2012 年 12 月在中山大学附属第三医院肝移植中心接受定期随访的肝移植术后患者中 1 例确诊为 APL。患者男, 年龄 63 岁。2008 年 9 月 24 日, 患者因乙型病毒性肝炎 (乙肝) 后肝硬化 (失代偿期)、慢性乙型病毒性肝炎 (慢乙

肝) 在全身麻醉下行同种异体原位肝移植术。患者既往无高血压、糖尿病、血液系统疾病等病史。术前实验室检查结果: 血常规示血红蛋白 99 g/L, 红细胞 $2.8 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $2.8 \times 10^9/L$, 中性粒细胞占 0.42, 血小板 $65 \times 10^9/L$; 血清总胆红素 (total bilirubin, TB) 200 $\mu\text{mol}/L$, 直接胆红素 (direct bilirubin, DB) 78 $\mu\text{mol}/L$; 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 54.9 s, 其余凝血指标均正常, 肾功能亦正常。Child-Pugh 分级 B 级, 终末期肝病模型 (MELD) 评分 24 分。术后病理检查示结节性肝硬化。术后应用他克莫司 (FK506) 和甲泼尼龙二联免疫抑制方案, 甲泼尼龙服用 3 个月后停用。住院期间患者先后被诊断出移植后新发糖尿病和肝右静脉血栓形成并下腔静脉狭窄, 给予相应治疗后出院, 嘱患者定期随访。患者按要求定期复诊, 多次复查血常规和肝功能均在正常范围, FK506 血药谷浓度波动在 4.8 ~ 12.3 ng/ml 之间。2009 年 12 月主治医师将 FK506 剂量改为每次 1.5 mg, 每日 2 次, 并一直维持此剂量至 2012 年 12 月。

1.2 文献检索

以“liver transplantation”和“leukemia”为主题词检索 Pubmed, 以“肝移植”和“白血病”为主题词检索万方医学数据库、中国知网 CNKI 系统数据库、维普数据库(中文科技期刊数据库)等数据库, 根据全文分析各文献报道肝移植术后发生白血病患者的年龄、性别、原发病、免疫抑制方案、术后发病时间、白血病 FAB (法国、美国、英国协作组, French-American-British Cooperative Group) 分类、染色体变异类型、治疗、预后及死因等资料。

1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计数资料比较采用 Fisher 精确概率法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 本例 APL 患者的诊断、治疗经过及预后

2012年6月5日, 患者在我院门诊随访复查血常规示白细胞 $3.9 \times 10^9/L$, 中性粒细胞占 0.59。2012年12月4日再次复查时发现, 白细胞 $2.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞占 0.44, 提示白细胞总数持续下降, 遂将 FK506 的剂量减至每次 1 mg, 每日 2 次。其后患者在外院复查外周血白细胞为 $1.5 \times 10^9/L$, 并先后两次接受皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子 (recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF, 间隔 3 d, 剂量不详) 治疗, 白细胞恢复至 $3.5 \times 10^9/L$, 但 1 周后白细胞又降至 $1.4 \times 10^9/L$ 。2013年1月18日, 患者来我院复诊, 两次给予皮下注射 rhG-CSF 300 μg , 升白细胞效果不明显, 遂予住院进行详细的检查, 病程中患者无诉不适。入院后完善各项检查, 血常规示血红蛋白 106 g/L, 红细胞 $3.3 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $0.86 \times 10^9/L$, 中性粒细胞占 0.48, 血小板 $49 \times 10^9/L$; 肝功能、肾功能、凝血功能均正常; FK506 血药浓度为 2.9 ng/ml。骨髓穿刺结果示骨髓早幼粒细胞增生异常活跃, 比例为 0.645, 过氧化物酶 (peroxidase, POX) 免疫组织化学染色呈强阳性, 考虑为 APL 骨髓象 (见图 1A、图 1B)。2013年1月29日患者转入血液内科继续诊治, 1月30日再次进行骨髓穿刺, 并行染色体核型分析、荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测白血病融合基因以及免疫表型分析等

相关检查。骨髓象提示早幼粒细胞增生异常活跃, 占 0.65, 可见 Auer 小体 (图 1C), POX 染色呈强阳性 (图 1D), 融合基因结果示 PML/RAR α 融合基因阳性 (图 2), 最后确诊为 APL。

2013年1月29日开始给予患者口服维 A 酸 20 mg, 每日 2 次, 根据实验室检查结果调整药物剂量, 于 2013年2月8日加用复方黄黛片 (主要化学成份为二硫化二砷) 口服, 每次 3 片, 每日 3 次, 并逐日增加 3 片 (即每次增加 1 片)。2013年2月15日, 当口服复方黄黛片增至 10 片/次时, 患者感全身不适、胸闷、胸痛、轻度呼吸困难、胃纳差, 伴中度发热, 查丙氨酸转氨酶 (ALT) 73 U/L、天冬氨酸转氨酶 (AST) 82 U/L。考虑转氨酶的升高可能与药物不良反应有关, 给予吸氧、镇痛等治疗后患者症状缓解, 体温随之降至正常。考虑采用维 A 酸联合复方黄黛片诱导治疗有效, 白细胞有明显升高的趋势, 故将复方黄黛片减量, 改为每次 5 片, 每日 3 次, 维持治疗, 并给予护肝治疗。2013年2月16日再次行骨髓穿刺检查, 骨髓象提示已完全缓解 (图 1E), 患者于 2月18日出院。2013年2月20日血常规示血红蛋白 78 g/L, 红细胞 $2.5 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $5.1 \times 10^9/L$, 中性粒细胞占 0.83, 血小板 $123 \times 10^9/L$; ALT 50 U/L, AST 14 U/L。患者于 2013年3月8日和 5月14日先后两次骨髓穿刺, 均提示完全缓解骨髓象。截止至 2013年6月2日, 患者已随访 4 月余, 白细胞在 $1.9 \times 10^9/L \sim 5.2 \times 10^9/L$ 之间, 肝功能正常。诱导治疗过程中 FK506 所用剂量一直为每次 1 mg, 每日 2 次, 血药浓度维持在 2.5 ~ 3.5 ng/ml 之间。

2.2 肝移植术后新发急性髓细胞白血病的临床特点

检索国内外文献共报道 34 例肝移植术后新发白血病, 其中 AML 22 例 (包括本例), 急性淋巴细胞白血病 8 例, 慢性白血病 1 例, 3 例文献中未予分类。22 例 AML 的分类和核型等特点见表 1。所有文献均是个案报道, 单篇报道最多的是 3 例, 少数文献报道白血病发生率在 0.2% ~ 2.6% 之间。22 例 AML 患者中, 成人占 18 例, 儿童占 4 例。术后发病时间中位数 26 个月 (38 d 至 8 年)。除 AML-M₆ 型未见报道外, 其他各型 AML 均有报道。其中, 最多见的是 APL (8/18, 44%), 全部伴有异常染色体核型 t (15; 17), 治疗采用维 A 酸、三氧化二砷及联合柔红霉素、阿糖胞苷等化学药物

疗(化疗)药物。

22例 AML 死亡 13 例(59%), 主要死于弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、感染、肝衰竭和心力衰竭。AML 患者中, APL 患者和非 APL 患者分别有 2 例(2/8, 25%) 和 11 例死亡(11/14, 79%), 与非 APL 患者比较, APL 患者的预后较好($P < 0.05$), 其中 6 例化疗后完全缓解, 另 2 例分别死于 DIC 和败血症。

文献报道中, 19 例有详细描述免疫抑制方案,

11 例采用 FK506 为初始免疫抑制方案, 其中 1 例联合使用硫唑嘌呤, 2 例联合使用吗替麦考酚酯(MMF); 7 例采用环孢素(CsA)为初始免疫抑制方案, 其中 2 例联合使用硫唑嘌呤, 1 例联合使用 MMF, 1 例随后转换为 FK506; 1 例采用肾上腺皮质激素(激素)联合 MMF 为初始免疫抑制方案, 后转换为 FK506 联合西罗莫司。使用 CsA 为初始免疫抑制方案患者的病死率(5/7, 71%) 相对高于使用 FK506 的患者(4/11, 36%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

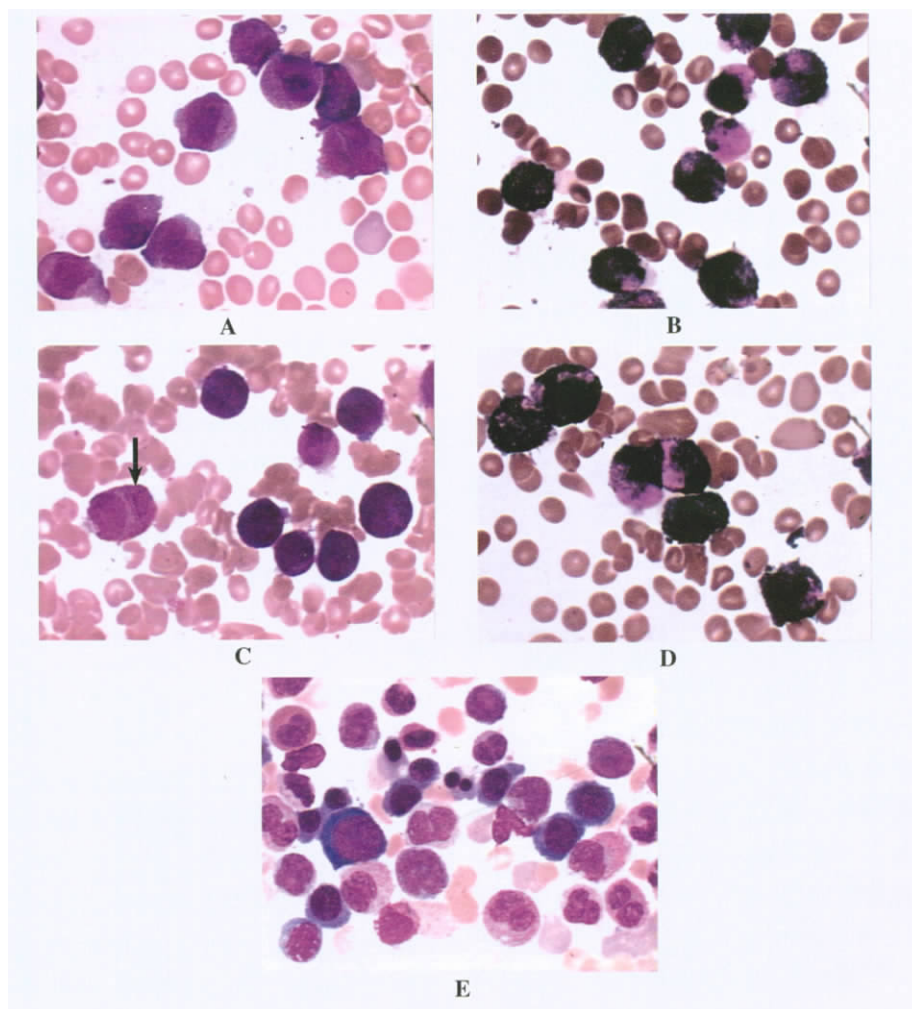


图 1 本例肝移植术后新发急性早幼粒细胞白血病患者骨髓涂片

Fig. 1 Analysis of the bone marrow aspirate smears from this patient with acute promyelocytic leukemia after liver transplantation

注: 图 1A 与图 1B 为 2013 年 1 月 28 日的检查结果; 图 1C 和图 1D 为 2013 年 1 月 30 日的检查结果; 图 1E 为 2013 年 2 月 16 日的检查结果。图 1A、1C 和 1E 为 HE (苏木素-伊红) 染色, $\times 1000$; 图 1B 和 1D 为 POX 染色, $\times 1000$ 。图 1A 骨髓象示大量早幼粒细胞异常增生, 早幼粒细胞胞体大小不一, 核形不规则, 易见核凹陷、扭曲, 核质细颗粒状, 核仁明显 1~3 个, 细胞质较多, 充满细小粉红色颗粒, 可见双层细胞质, 未见 Auer 小体, 细胞质外缘易见不规则突起。图 1B 示骨髓细胞 POX 染色呈强阳性反应。图 1C 骨髓象表现同图 1A, 且可见 Auer 小体(箭头所指的细胞质内棒状小体)。图 1D 示骨髓细胞 POX 染色呈强阳性反应。图 1E 示骨髓象中粒、红两系增生活跃, 未见早幼粒细胞异常增生, 提示完全缓解

表 1 肝移植术后新发急性髓细胞白血病患者的临床特点

Table 1 Clinical characteristics of patients with de novo acute myeloid leukemia after liver transplantation

序号	研究作者	国家和地区	性别	年龄 (岁)	原发病	免疫抑制方案	术后发病时间 (月)	FAB 分类	核型	化疗方案	预后及死因
1	汪国营, 等 (本例)	中国	男	63	乙肝后肝硬化	FK506 + 激素	52	M ₃	t(15;17)	维 A 酸 + 复方黄黛片	随访 3 个月存活, 完全缓解
2	Liu M, et al ^[2]	中国	男	50	乙肝后肝硬化	FK506 + 激素	85	M ₃	t(15;17)	维 A 酸 + 三氧化二砷 + 柔红霉素	随访 22 个月存活, 完全缓解
3	Bodó I, et al ^[3]	美国	女	57	原发性胆汁性肝硬化	CsA + 激素	24	M ₃	t(15;17)	维 A 酸	治疗期间死于败血症
4	Cho YU, et al ^[4]	韩国	男	62	乙肝后肝硬化	FK506 + 激素	76	M ₃	t(15;17), inv(16)	维 A 酸 + 伊达比星	随访 15 个月存活, 完全缓解
5	Sato T, et al ^[5]	日本	女	12	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	FK506 + 硫唑嘌呤	21	M ₃	t(15;17)	维 A 酸 + 阿糖胞苷 + 柔红霉素 + 米托蒽醌	随访 14 个月存活, 完全缓解
6	Sato T, et al ^[5]	日本	女	4	先天性胆道闭锁	FK506	46	M ₃	t(15;17)	维 A 酸 + 阿糖胞苷 + 柔红霉素 + 米托蒽醌	随访 3 个月存活, 完全缓解。但在诱导化疗后出现全血细胞减少症, 骨髓细胞学检查诊断为噬血细胞综合征, 予泼尼松后治愈
7	Doti CA, et al ^[6]	美国	男	50	丙肝后肝硬化	FK506 + OKT3 + 激素	18	M ₃	t(15;17)	维 A 酸 + 柔红霉素 + 阿糖胞苷	诱导化疗期间死于 DIC
8	Camós M, et al ^[7]	西班牙	男	41	酒精性肝硬化	CsA + 激素	24	M ₃	t(15;17)	维 A 酸 + 化疗	随访 2 个月存活, 完全缓解
9	Camós M, et al ^[7]	西班牙	男	61	肝癌, 丙肝后肝硬化	CsA + 激素	1.3	M ₀	正常	伊达比星 + 阿糖胞苷 + 依托泊苷	2 个月后病情恶化死亡 (死因不详)
10	Camós M, et al ^[7]	西班牙	男	51	丙肝后肝硬化	CsA + 激素	42	M ₁	正常	伊达比星 + 阿糖胞苷 + 依托泊苷	6 个月后病情恶化死亡 (死因不详)
11	O'Boyle KP, et al ^[8]	美国	男	69	家族性血色病	CsA + MMF + 激素 CsA + 激素	24	M ₁	-5, -17	奥吉妥单抗 (麦罗塔)	诱导化疗期间死于肝衰竭
12	Jiang N, et al ^[1,9]	中国	男	45	肝癌, 乙肝后肝硬化	FK506 + 激素, 后转换为 FK506	38	M ₂	正常	阿糖胞苷 + 伊达比星	随访 4 个月存活, 完全缓解
13	Wozniak LJ, et al ^[10]	美国	女	7	肝小静脉闭塞症	FK506 + 激素	79	M ₄	NS	柔红霉素 + 阿糖胞苷 + 依托泊苷	诱导化疗期间死于心力衰竭
14	Doti CA, et al ^[6]	美国	男	36	隐源性肝硬化	FK506 + 激素	19	M ₄	正常	阿糖胞苷 + 柔红霉素	化疗后 29 d 出院, 完全缓解
15	Thalhammer-Scherrer R, et al ^[11]	奥地利	男	71	肝癌, 丙肝后肝硬化	CsA + ATG + 硫唑嘌呤 + 激素	78	M ₄	正常	羟基脲 + 阿糖胞苷	诱导化疗期间死于败血症
16	Mannelli F, et al ^[12]	中国	男	28	乙肝相关性急性肝衰竭	FK506 + MMF + 激素	4	M ₅	正常	伊达比星 + 阿糖胞苷 + 依托泊苷	完全缓解, 失访
17	Zhang GS, et al ^[13]	中国	男	46	乙肝后肝硬化	FK506 + 激素	5	M ₅	46XY/47XY 和 8 号染色体三体	高三尖杉酯碱 + 阿糖胞苷 + 柔红霉素	诊断后 9 个月出现化疗耐药, 死于严重感染
18	Cho YU, et al ^[4]	韩国	女	65	乙肝后肝硬化	FK506 + MMF + 激素	28	M ₇	正常	阿糖胞苷 + 柔红霉素 + 甲氨蝶呤 + 硫唑嘌呤	诱导化疗后完全缓解, 但维持治疗中复发, 骨髓细胞学检查提示 i(8)(q10), FLT3/ITD 突变, 诊断为 AML M ₀ 型, 85 d 后死于败血症

续表

序号	研究作者	国家和地区	性别	年龄(岁)	原发病	免疫抑制方案	术后发病时间(月)	FAB分类	核型	化疗方案	预后及死因
19	Kourelis TV et al ^[14]	美国	男	58	肝癌, 肝硬化	MMF + 激素, 后转换为 FK506 + 西罗莫司	96	NS	NS	NS	诱导化疗, 诊断后1个月病情恶化死亡(死因不详)
20	Cruz E, et al ^[15]	美国	NS	NS	布-加综合征	NS	24	NS	NS	NS	诊断后3个月死亡(死因不详)
21	Srinivasan P et al ^[16]	英国	NS	NS	布-加综合征	NS	NS	NS	NS	NS	移植后72个月死亡(死因不详)
22	Ho CM, et al ^[17]	中国台湾	NS	儿童	NS	NS	NS	NS	NS	NS	随访期间死亡(死因不详)

注: NS 为论文未作说明; OKT3 为抗人 T 细胞 CD3 鼠单抗; ATG 为抗胸腺细胞球蛋白; 丙肝指丙型肝炎; 肝癌指原发性肝癌

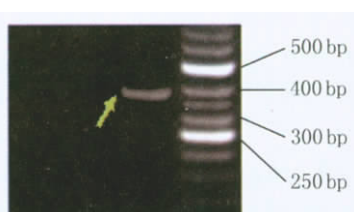


图2 本例肝移植术后新发急性早幼粒细胞白血病患者 PML/RAR α 融合基因电泳结果

Fig. 2 Polymerase chain reaction products of PML/RAR α fusion gene in this patient with acute promyelocytic leukemia after liver transplantation

注: 箭头所示为融合基因阳性条带, 长度为 393 bp, 右侧是 marker 条带

3 讨论

随着医学的发展, 肝移植已经显著提高终末期肝病患者的生存率和生存质量, 但长期的免疫抑制治疗也带来了许多并发症, 包括严重感染和新发恶性肿瘤。肝移植术后新发肿瘤包括皮肤癌、非霍奇金淋巴瘤、移植后淋巴组织增生性疾病、肾癌等。肝移植术后急性白血病是一种肝移植术后罕见的血液系统并发症。我们检索国内外文献, 截止至投稿日, 共报道 34 例肝移植术后白血病, 其中 22 例 AML, 以 APL (AML-M₃ 型) 最多见。由于已发表的文献均为个案报道, 大部分文献未提供发生率的具体数值, 仅少数文献提及肝移植术后白血病发生率在 0.2% ~ 2.6% 之间^[2, 6-7, 18]。我院长期随访的肝移植患者中共发现 2 例 AML, 但存在失访患者, 发生率亦难以准确统计。肝移植术后白血病的病因未明, 可能与长期服用免疫抑制剂有关, 也有白血病细胞源自供体的报道, 但相关的机制仍未清楚^[3, 18]。业已证明, 爱泼斯坦 - 巴尔病毒

(Epstein-Barr virus, EBV) 能感染 B 淋巴细胞和上皮细胞, 与多种淋巴细胞恶性肿瘤有关, 但与髓细胞恶性肿瘤无关^[19]。由于上述病例均为个案报道, 且发生率极低, 对相关的风险因素难以进行统计学分析。发生肝移植术后 AML 的患者, 其原发病即肝移植适应证与其他患者相似, 并无特殊性。

肝移植术后新发 AML 患者的临床表现个体差异很大, 包括出血倾向、贫血、发热、感染以及白血病浸润表现等。我们从文献复习结果中发现, AML 的众多亚型中以 APL 最常见, APL 表现为白细胞减少时, 常常被误认为是 FK506 等免疫抑制剂的不良反应。因此, 值得移植科医师重视的是, 对于肝移植术后出现白细胞减少的患者, 给予 rhG-CSF 治疗无效时, 应警惕是否新发 AML 可能^[6]。及时行骨髓穿刺细胞学检查明确诊断并予以治疗可获得良好疗效。如病情进展, 则容易发生致死性的 DIC 或严重感染。本例患者依从性好, 坚持定期来我院随访门诊复查, 主诊医师发现其白细胞减少并予以 rhG-CSF 治疗无效后, 及时行骨髓穿刺、FISH 检测和免疫表型分析, 从而及时确诊并治疗, 患者病情得到完全缓解。

迄今为止, 肝移植术后 AML 的治疗无指南可循。一旦确诊, 患者需立即接受标准的化疗。化疗过程中一般不停止免疫抑制治疗, 但建议降低免疫抑制剂用量, 维持血药浓度在低水平^[2], 但也有停用免疫抑制剂的报道^[5]。在强化化疗及真菌感染时, 建议停用免疫抑制剂。肝移植术后 AML 的化疗疗效不佳, 主要死于诱导化疗失败和继发感染, 但 APL 预后相对较好。本研究统计国内外文献报道结果发现, 22 例 AML 患者死亡 13 例

(59%)，主要死于 DIC、感染、肝衰竭和心力衰竭。统计学分析表明，APL 预后较其他类型为好，APL 与非 APL 的病死率分别为 25% 和 79%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在分析结果中，我们也发现使用 CsA 为初始免疫抑制方案患者的病死率 (71%) 高于使用 FK506 的患者 (36%)，但差异无统计学意义，具体的原因还有待进一步研究。

维 A 酸治疗 APL 为我国学者首创，是我国在开发治疗血液系统恶性肿瘤药物领域中，唯一得到世界公认的药物。维 A 酸治疗 APL 不仅可取得很高的完全缓解率，而且不会诱发 DIC，不会引起骨髓抑制，还具有费用低廉、使用方便等优点，是目前公认的诱导治疗 APL 的首选药物，对肝移植术后 APL 同样有效。维 A 酸综合征 (retinoic acid syndrome, RAS) 是维 A 酸诱导治疗 APL 时发生的最严重并发症，多见于单用维 A 酸诱导过程中。本研究复习的病例中，所有 APL 均给予以维 A 酸为基础的联合化疗方案，其中 6 例获得完全缓解，另 2 例分别死于 DIC 和败血症^[3,6]。以三氧化二砷为代表的砷剂已经成为治愈 APL 的有效药物之一。复方黄黛片的主要中药成分含有青黛、雄黄、太子参、丹参等，其主要化学成份是二硫化二砷，与三氧化二砷的作用机制相似。三氧化二砷至今没有口服制剂，而复方黄黛片可口服，患者使用方便，具有良好的耐受性。本例患者因诊断治疗及时，病情尚轻，在维 A 酸联合复方黄黛片治疗 2 周后即获得完全缓解，仅出现一过性肝功能损害，经处理后治愈。

综上所述，肝移植术后新发 AML 是肝移植术后的罕见并发症，至今病因未明，其总体预后不佳。肝移植术后新发 AML 以 APL 多见，预后较非 APL 为好。对于新发 APL，早期诊断、早期治疗是提高疗效的关键措施，治疗过程中需要有效防治感染和 DIC 等降低病死率。

参考文献:

- [1] Jiang N, Li H, Wang GS, et al. Acute leukemia, a rare but fatal complication after liver transplantation [J]. *Leuk Res*, 2009, 33 (10): 1349-1351.
- [2] Liu M, Liu J, Liu L, et al. A case report of acute myeloid leukemia after liver transplantation [J]. *Acta Haematol*, 2013, 129 (4): 225-228.
- [3] Bodó I, Peters M, Radich JP, et al. Donor-derived acute promyelocytic leukemia in a liver-transplant recipient [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (11): 807-813.
- [4] Cho YU, Chi HS, Park CJ, et al. Two cases of post-liver transplant acute myeloid leukemia in Korean adults: review of bibliographies and comparison with post-renal transplant acute myeloid leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2008, 87 (6): 513-514.
- [5] Sato T, Kobayashi R, Iguchi A, et al. Acute promyelocytic leukemia after living donor partial orthotopic liver transplantation in two Japanese girls [J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46 (7): 1057-1060.
- [6] Doti CA, Gondolesi GE, Sheiner PA, et al. Leukemia after liver transplant [J]. *Transplantation*, 2001, 72 (10): 1643-1646.
- [7] Camós M, Esteve J, Rimola A, et al. Increased incidence of acute myeloid leukemia after liver transplantation? description of three new cases and review of the literature [J]. *Transplantation*, 2004, 77 (2): 311-313.
- [8] O'Boyle KP, Murigeppa A, Jain D, et al. Probable venoocclusive disease after treatment with gemtuzumab ozogamicin in a patient with acute myeloid leukemia and a history of liver transplantation for familial hemochromatosis [J]. *Med Oncol*, 2003, 20 (4): 379-384.
- [9] Jiang N, Zhang T, Wang GS, et al. Acute leukemia after liver transplantation: a new AML-M₂ case report and review of the literature [J]. *Chin J Pract Surg*, 2010, 30 (11): 946-948.
姜楠, 张彤, 汪根树, 等. 肝移植术后急性白血病 1 例报告并文献复习 [J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30 (11): 946-948.
- [10] Wozniak LJ, Yang HM, Lassman CR, et al. Extramedullary acute myelocytic leukemia following liver transplantation for VOD with immunodeficiency [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53 (3): 346-349.
- [11] Thalhammer-Scherrer R, Wieselthaler G, Knoebl P, et al. Post-transplant acute myeloid leukemia (PT-AML) [J]. *Leukemia*, 1999, 13 (3): 321-326.
- [12] Mannelli F, De Simone P, Gianfaldoni G, et al. Atypical acute leukemia early after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41 (9): 3945-3946.
- [13] Zhang GS, Dai CW, Peng HL, et al. Myelodysplastic syndrome with transformation to acute monocytic leukemia with FLT3-ITD mutation following orthotopic liver transplantation [J]. *Leuk Res*, 2006, 30 (7): 908-910.
- [14] Kourelis TV, Boruchov A, Hull D, et al. Acute myeloid

- leukemia following solid organ transplantation: case report and comprehensive review [J]. *Conn Med*, 2012, 76 (3): 151-154.
- [15] Cruz E, Ascher NL, Roberts JP, et al. High incidence of recurrence and hematologic events following liver transplantation for Budd-Chiari syndrome [J]. *Clin Transplant*, 2005, 19 (4): 501-506.
- [16] Srinivasan P, Rela M, Prachalias A, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome [J]. *Transplantation*, 2002, 73 (6): 973-977.
- [17] Ho CM, Ho MC, Chau WY, et al. Isolated increase in serum alkaline phosphatase after liver transplantation: risk factors and outcomes analysis [J]. *Int J Surg*, 2013, 11 (1): 92-95.
- [18] Saigal S, Norris S, Muiesan P, et al. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2002, 8 (5): 482-487.
- [19] Kanegane H, Nomura K, Miyawaki T, et al. Biological aspects of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes in chronic active EBV infection and associated malignancies [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 44 (3): 239-249.

(收稿日期: 2013-06-10)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)

(上接第195页 from page 195)

- [6] Razak F, Anand SS, Shannon H, et al. Defining obesity cut points in a multiethnic population [J]. *Circulation*, 2007, 115 (16): 2111-2118.
- [7] Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, et al. Body mass index is the most useful predictive factor for the onset of nonalcoholic fatty liver disease: a community-based retrospective longitudinal cohort study [J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48 (3): 413-422.
- [8] Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity [J]. *Hepatology*, 2004, 40 (6): 1387-1395.
- [9] The Chinese National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease for the Chinese Liver Disease. Guidelines for management of nonalcoholic fatty liver disease: an updated and revised edition [J]. *Chin J Hepatol*, 2010, 18 (3): 163-166.
中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.
- 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010年修订版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18 (3): 163-166.
- [10] Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study [J]. *Hepatology*, 2009, 50 (4): 1072-1078.
- [11] Xia MF, Gao X. Progress in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2010, 26 (7): 623-626.
夏明锋, 高鑫. 无创性诊断非酒精性脂肪肝的方法学进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26 (7): 623-626.
- [12] Koneru B, Dikdan G. Hepatic steatosis and liver transplantation current clinical and experimental perspectives [J]. *Transplantation*, 2002, 73 (3): 325-330.

(收稿日期: 2013-05-13)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)