

· 论著 ·

造血干细胞移植后急性坏死性胰腺炎一例报告和文献复习*

黄东亚¹ 李 强^{1,*} 郭 峰¹ 朱 晗² 蒋奎荣¹ 苗 毅¹

1.南京医科大学第一附属医院胰腺中心(江苏 南京 210029)

2.南京医科大学第一附属医院血液科(江苏 南京 210029)

【摘要】目的 探讨异基因造血干细胞移植术(HSCT)后发生急性胰腺炎(AP)的发病机制、危险因素、临床特点和治疗预后,以提高临床对此病的认识。方法 回顾性分析1例HSCT引起AP的患者的临床资料及文献复习,对本病的发病机制、危险因素、临床表现、诊断、防治策略以及预后进行分析。结果 本例患者,女性,16岁,因急性B淋巴细胞白血病行HSCT,术后33天出现腹痛、恶心和呕吐,伴有血清淀粉酶升高,腹部CT证实了AP的诊断。患者接受了补液、预防性抗感染、营养支持等治疗。患者在住院期间合并了胰腺坏死感染,经过抗感染和经皮置管引流(PCD)治疗后,最终成功出院。结论 AP是HSCT的罕见并发症,临床医师应该提高对这一潜在并发症的认识和重视,并探索更有效的预防和治疗策略。

【关键词】急性胰腺炎;造血干细胞移植;移植植物抗宿主病

【中图分类号】R657.5

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金(82173206)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.2.004

Acute Necrotizing Pancreatitis Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Case Report and Literature Review*

HUANG Dong-ya¹, LI Qiang^{1,*}, GUO Feng¹, ZHU Han², JIANG Kui-rong¹, MIAO Yi¹.

1.Department of Pancreas Center, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

2.Department of Hematology, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Abstract: Objective To explore the etiology, risk factors, clinical characteristics, and treatment of acute pancreatitis (AP) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) to improve the understanding of this condition in clinical practice. **Methods** A retrospective analysis of clinical data of a single patient who developed AP after HSCT was conducted. Relevant literature regarding the etiology, risk factors, clinical manifestations, diagnosis, management strategies, and prognosis of HSCT-induced AP was reviewed and analyzed. **Results** The present case involved a 16-year-old female patient who underwent HSCT for acute B-cell lymphoblastic leukemia. On postoperative day 33, she developed abdominal pain, nausea, and vomiting, accompanied by elevated serum amylase levels. Abdominal CT confirmed the diagnosis of AP. The patient received fluid resuscitation, prophylactic antibiotics, and nutritional support. During hospitalization, she also developed infected pancreatic necrosis, which was successfully managed with antibiotics and percutaneous drainage (PCD) treatment. The patient was eventually discharged with a favorable outcome. **Conclusion** AP is a rare complication of HSCT, and clinicians should be aware of this potential complication and explore more effective preventive and treatment strategies.

Keywords: Acute Pancreatitis; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Graft-Versus-Host Disease

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是指胰腺实质及胰周组织的急性炎症,其临床特点是突然出现腹痛、血清淀粉酶和/或脂肪酶活性升高^[1]。儿童或青少年AP的发生常与胆石症、腹部创伤、胰腺或胆管结构异常、感染、药物、代谢异常、遗传、自身免疫等因素有关^[2]。造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是多种血液系统疾病治疗的重要手段,术后常见的并发症包括移植植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)和感染等。然而,HSCT引起的AP是一种罕见但致命的并发症,相关研究很少。我们报告了一例16岁女性患者在接受HSCT后发生急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP),患者因胰腺坏死感染接受了抗感染和经皮穿刺置管引流(percutaneous catheter drainage, PCD),并最终成功出院。本文对该患者临床资料进行分析,介绍了HSCT后AP的临床特点、病因分析、治疗及随访情况,结合相关文献讨论,有助于更好地理解 and 防治这一罕见的并发症。

1 临床资料

患者,16岁女性,因“确诊急性B淋巴细胞白血病3月余”于2017年11月10日收住我院血液科。患者3月前于南京市儿童医院确诊急性B淋巴细胞白血病,先后在我院血液科予以“VCDLP”方案[长春新碱(V)、环磷酰胺(C)、柔红霉素(D)、左旋门冬酰胺酶(L)、泼尼松(P)]、“CAM”方案[环磷酰胺(C)、阿糖胞苷(A)、甲

氨蝶呤(M)]、大剂量甲氨蝶呤(MTX)+培门冬酶方案、“DVLP”方案[柔红霉素(D)+长春新碱(V)+左旋门冬酰胺酶(L)+泼尼松(P)]、MTX+长春地辛(VDS)+阿糖胞苷+依托泊苷(VP-16)方案、大剂量MTX+左旋门冬酰胺酶(L-ASP)方案化疗。患者病情反复,2017年11月10日再次入我院血液科,拟行异基因HSCT。

2017年11月18日行移植前马利兰/环磷酰胺(Bu/Cy)+兔抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预处理方案预处理,并予以加强GVHD预防方案。2017-11-28日患者回输异基因造血干细胞,供者为骨髓库无关全相合供者,血型O+男性。其后予米卡芬净、比阿培南、万古霉素抗感染,环孢素、骁悉、MTX控制GVHD,以及升白细胞、升血小板、保肝利胆护胃等治疗。患者于2017年12月21日出现上腹痛,伴有恶心呕吐,腹部平扫CT示:胰腺肿大伴周围渗出、左侧肾周筋膜增厚,考虑AP可能(图1A)。查血清淀粉酶1007.4IU/L。患者AP诊断明确,予禁食、补液、护胃、预防性抗感染、抑酸等治疗。2018年3月2日复查腹部增强CT提示胰腺周围大量包裹性积液(图1B)。结合患者近一周间断发热,体温最高39℃,考虑胰腺坏死合并感染可能性大,遂于2018年3月5日行CT引导下胰周积液穿刺置管引流术,置入12F猪尾导管1根(图2A),引流出深棕色脓性液体。2018年3月7日复查胸腹部CT示胰腺炎治疗后复查,胰周积液穿刺引流术后改变,包裹性积液量较前2018年3月2日相仿。左侧胸腔积液合并周围肺组织膨胀不全,较前稍增多。遂转我科进一步治疗。入科后患者腹腔穿刺置管引流液培养

【第一作者】黄东亚,男,博士,主要研究方向:急性胰腺炎基础与临床研究,外科重症。Email: jssyhd@163.com

【通讯作者】李 强,男,博士,主要研究方向:急性胰腺炎基础与临床研究,外科重症。Email: liqiang020202@163.com

结果提示多重耐药的肺炎克雷伯菌,予联合抗感染、更换引流管并间断冲洗、营养支持、免疫球蛋白提高免疫力等治疗。经治疗后,患者体温逐渐恢复正常。2018年5月18日复查CT提示胰尾周围包裹性积液明显减少(图2B),而2018年6月11日查CT提示胰周积液进一步减少。考虑患者体温血象正常,普通饮食中,营养状

况明显改善,腹腔引流管每日引流量稳定在30~50mL,于2018年6月28日予以带管出院。出院1月后门诊随访患者一般情况良好,复查CT后予拔除腹腔引流管(图3A)。出院3月后门诊随访患者状况良好,复查CT提示胰周积液基本吸收(图3B)。患者定期于血液科门诊随访。

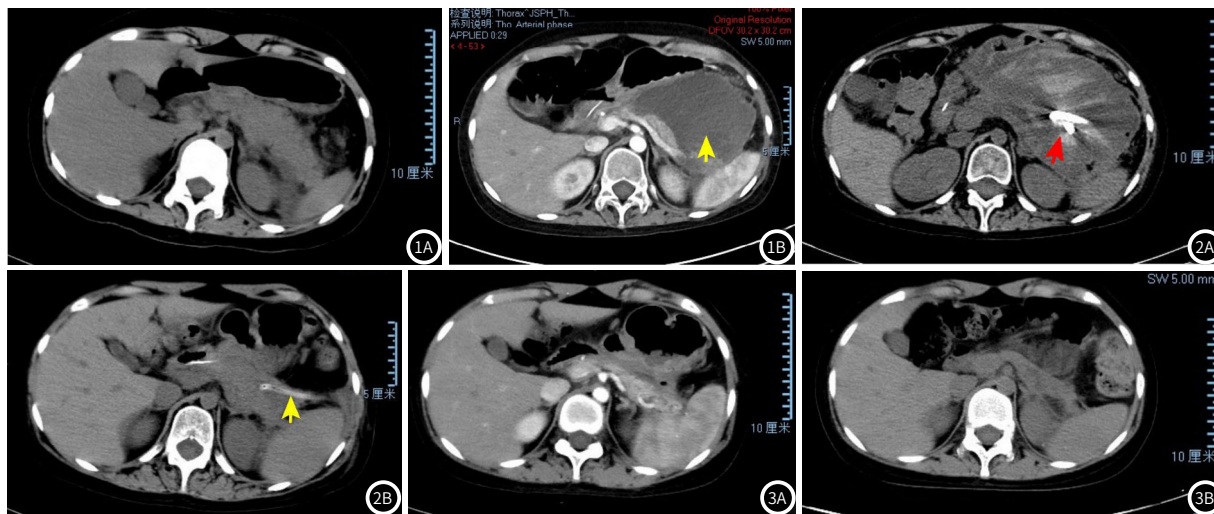


图1 腹部CT 1A 胰腺肿大伴周围明显渗出,左侧肾周筋膜增厚;1B 胰周大量包裹性坏死(黄色箭头所示)。图2 腹部CT 2A 胰腺周围大量包裹性坏死,红色箭头所示的白色高密度区域为置入的猪尾导管末端;2B 穿刺置管引流后胰周坏死物明显减少,黄色箭头所示为更换的腹腔引流管。图3 3A 出院1月后门诊复查腹部CT提示胰周积液明显减少,予拔除腹腔引流管;3B 出院三月后门诊复查CT提示胰腺周围积液基本消失。

2 讨论

HSCT是治疗儿童血液恶性肿瘤的重要手段^[3]。近年来,随着移植技术的不断改进和临床经验的积累,HSCT的应用范围不断扩大。尽管该领域已经取得了较大进展,但接受HSCT患者仍面临多种移植并发症的困扰,包括出血/血栓、感染、GVHD、肾损伤以及其他多种长期并发症等^[4-5],很多接受HSCT的患者无法实现理想的生活质量和长期生存。

AP是HSCT的一种罕见并发症,其临床表现范围从自限性病程到多器官功能障碍不等。HSCT后发生AP的时间差异较大。Sajiki等^[6]研究报告中位发病时间为80天,最短为29天,最长为2426天。其他研究也表明,AP可在HSCT后当天发生,提示AP是HSCT后的短期和长期并发症^[7]。HSCT患者AP的发生率差异明显。研究显示,儿童接受HSCT后AP的发生率为1-5.3%^[8-9],明显高于成人的0.61~0.76%^[10-11]。

成人中发生AP的发生率低于儿童,提示年龄较小可能是HSCT后AP的危险因素。然而,目前难以准确统计儿童AP的发生率。由于电离辐射对儿童的潜在影响,医生常不愿进行CT检查。因此,部分儿童可能仅为药物引起的血胰酶升高,或由其他腹部疾病如肠炎引起的胰酶升高,从而被误诊为AP。另外,HSCT后AP也可能被漏诊。Ko等^[12]报告,在184名接受HSCT后死亡并进行尸检的儿科患者中,51名(28%)的病理结果为AP,其中22例为重度,4例为中度,25例为轻度。临床AP的发生率低于病理性AP的发现,表明轻至中度AP可能被忽视或误诊,因为其症状如腹痛、恶心和呕吐与肠道GVHD或预处理方案毒性副作用相似。对于某些患者,可以通过上腹部急性疼痛推测AP的存在,但在一些患者,尤其是幼儿中,难以准确描述腹痛的部位和性质。Kawakami等^[13]研究也显示,部分HSCT后AP患者症状不明显,导致漏诊。及时准确识别HSCT后AP具有一定挑战性。

AP的误诊和漏诊可能是导致上述发病率差异较大的原因之一,但不同报告发病率的差异更可能与HSCT预处理方案、既往化疗、合并症和GVHD发生的差异有关。在未来,仍需要进行更大规模的前瞻性研究,以探索HSCT患者AP的发生率。本例患者在HSCT后33天表现出典型的上腹痛和血胰酶升高,最终通过腹部CT确诊为AP。

HSCT后AP的发生机制尚不清楚。近期病例报告显示,移植过程中一些因素可能与AP发生相关,包括使用已知引起胰腺炎的药物,如皮质类固醇、L-天冬酰胺酶^[14]、环孢素^[15]以及阿糖胞苷^[16]等。放射治疗会导致胆泥增多以及胆管树异常,从而导致AP^[17]。此外,HSCT后AP可能与GVHD有关^[6,8]。然而,GVHD患者中的胰腺受累可能由多种因素引起,很难区分GVHD本身还是GVHD治疗增加了发生AP的风险。例如,常用于治疗严重GVHD的大剂量皮质类固醇和其他免疫抑制药物可能导致AP的发生^[18]。此外,胰腺也可能被移植的免疫细胞视为“外来物”并进行攻击,从而引发炎症和组织损伤。

由于HSCT患者常出现严重的免疫抑制,易受感染,如巨细胞病毒、水痘带状疱疹病毒以及腺病毒的急性呼吸道感染,可能会在免疫功能低下的个体中引起AP^[19-22]。Wang等^[10]研究指出,胆结石是成人HSCT患者发生AP的危险因素。大多数HSCT患者可观察到胆泥淤积,这可能与肠外营养使用有关^[23-24]。相比之下,Sajiki等的研究中,只有一例儿童在HSCT后六年发生了由胆结石引发的AP^[9]。这种差异可能是因为儿童罹患胆结石的患病率较低,因此需要更多的研究探讨儿童HSCT患者胆结石与AP的关联。

在Thavamani等^[8]的研究中,与儿童相比,成人HSCT后AP患者既存胆结石的患病率较高(17.5%vs0.8%)。成人HSCT患者AP发生的危险因素还包括其他因素,如饮酒、高甘油三酯血症、肥胖以及同时使用其他可能引起AP的药物。但有趣的是,HSCT后发生AP在儿童中更为常见。Wang等^[10]研究发现,年龄较小是HSCT后AP的独立危险因素。该研究建立了一个风险评估模型,用于预测AP的发生,有助于及时诊断和管理高风险患者。本例患者在移植手术期有多种引起AP的危险因素,其中包括年龄小和药物使用(如皮质醇、环磷酰胺、阿糖胞苷、培门冬酶以及左旋门冬酰胺酶等)。

HSCT后AP存在复发的风险。Sajiki研究中观察到所有13例儿童患者中有4例(31%)发生了AP复发^[9]。Takeyama等^[25]研究报告,在一个成年日本队列中,20.3%的患者出现了AP复发,酒精性胰腺炎、胆源性胰腺炎、特发性胰腺炎和其他病因的胰腺炎患者中,AP的复发率分别为32.4%、7.4%、17.9%和10.7%。Sajiki研究中AP复发率高于Takeyama等报告的成年队列,且所

有4名复发患者在第二次复发时均患有慢性GVHD, 3人接受了GVHD治疗。这提示慢性GVHD可能与AP的发展相关, 类似于急性GVHD对AP的影响。

接受HSCT的患者发生AP可能与不良临床结局和医疗支出增加相关。Thavamani等^[11]研究发现, HSCT后合并AP的患者住院期间死亡风险是无AP患者的四倍, 且病情严重程度、器官损伤发生率和脓毒症发生率明显增加, 干预措施(如机械通气)的需求也较高。此外, 发生AP患者的住院时间和费用显著高于无AP患者。最近一项美国研究表明, 接受HSCT的儿童若发生AP, 会出现不良后果, 包括院内死亡率增加、终末器官损伤、住院时间延长和住院费用增加^[8]。值得注意的是, 不同人群中接受HSCT后发生AP的死亡率差异较大。HSCT后AP的儿童死亡率显著高于成人患者。Thavamani等^[11]和Werlin等^[26]报告的儿童人群死亡率分别为14.9%和42.9%, 明显高于成人HSCT后AP患者的7.5%^[10]。这些研究中的死亡率远高于Thavamani等在同一研究期间报告的儿童AP患者整体死亡率0.15%^[27], 也高于一般人群AP的死亡率1%~6%^[28]。

HSCT后AP是一种严重的并发症, 但其确切的发病机制尚不清楚。胆结石可能是HSCT后AP的独立危险因素, 对稳定的患者, 胆囊切除术有助于预防胆源性胰腺炎的发展, 降低并发症发生率和死亡率。某些药物可能会增加HSCT围手术期发生AP的风险, 包括抑制移植后免疫反应的一些药物。医生应慎重选择和监控药物的应用。应及早识别和处理GVHD, 因为这些并发症可能会增加AP的风险。控制过多的脂肪和糖的摄入, 可能有助于降低这种风险。医生应密切关注HSCT患者的临床症状, 如典型的上腹痛、恶心和呕吐等。如果出现这些症状, 可能需要进一步检查以确定是否为AP。然而, 由于部分患者年龄较小, 无法准确表达临床症状, 因此, 对于HSCT患者, 建议在围手术期常规检测血清淀粉酶/脂肪酶, 并在必要时进行超声、CT或MRI等影像学检查, 帮助早期发现AP。

当HSCT患者合并AP时, 如果怀疑可能与某种药物有关, 应立即停用该药物, 并寻找替代的治疗方案。识别和处理GVHD也是防止HSCT后AP的一个重要方法。其他治疗措施包括充分的补液、镇痛和营养支持。对于重症患者, 可能需要在重症医学科进行治疗。一般情况下不需要对AP预防性抗感染。然而, 对于存在免疫缺陷或接受了HSCT的AP患者, 情况可能有所不同。由于HSCT后的患者免疫功能受损, 更容易发生感染。对于这些患者, 是否需要预防性抗感染仍存在争议。对于已明确感染的患者, 需要根据病原学结果和药敏试验进行抗感染治疗, 必要时按“step-up”策略进行外科干预。本例患者胰周坏死体积较大, 且合并了多重耐药的肺炎克雷伯菌感染, 最终通过抗生素联合应用以及PCD成功治愈。

目前关于HSCT后AP存在以下亟待解决的问题: (1)HSCT引起AP的确切原因和发病机制仍不清楚, 需要进一步的研究; (2)HSCT后AP的发病率差异巨大, 既往的报告可能存在漏诊或误诊, 因此需要更准确的诊断方法来确定发病率; (3)如何预防HSCT引起的AP是一个重要问题, 未来需要制定更有效的预防策略, 以降低AP的发生风险; (4)HSCT引起的AP是否需要预防性抗感染仍存在争议; (5)目前有关HSCT引起AP的报告多为小样本的回顾性研究, 缺乏大规模、前瞻性、多中心的研究。

综上所述, HSCT后AP是一种较为罕见的并发症, 但其与死亡率显著增加有关。目前对于HSCT引起AP的病理生理机制尚不清楚, 可能与多种因素密切相关, 包括患者个体差异、预处理方案和GVHD等。未来的研究需要进一步探索HSCT引起AP的具体机制, 并建立准确的风险评估模型来预测AP的发生。这有助于对高风险患者早期诊断, 并及时制定相应的管理策略。此外, 还需要寻找更准确的诊断方法和防治方案, 以提高患者的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] Mederos M A, Reber H A, Girgis M D. Acute pancreatitis: a review[J]. JAMA, 2021, 325 (4): 382-390.
- [2] Husain S Z, Srinath A I. What's unique about acute pancreatitis in children: risk factors, diagnosis and management[J]. Nat Rev Gastroenterol

- Hepatol, 2017, 14 (6): 366-372.
- [3] Saha A, Blazar B R. Antibody based conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1031334.
- [4] Hingorani S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation[J]. N Engl J Med, 2016, 374 (23): 2256-2267.
- [5] Majhail N S. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2017, 10 (4): 220-227.
- [6] Sajiki D, Yamashita D, Maemura R, et al. Acute pancreatitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children[J]. Int J Hematol, 2021, 114 (4): 494-501.
- [7] Bateman C M, Kesson A M, Shaw P J. Pancreatitis and adenoviral infection in children after blood and marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 38 (12): 807-811.
- [8] Thavamani A, Umaphathi K K, Dalal J, et al. Acute pancreatitis is associated with increased risk of in-hospital mortality and health care utilization among pediatric patients with hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Pediatr, 2022, 246: 110-115.
- [9] Sajiki D, Yamashita D, Maemura R, et al. Acute pancreatitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children[J]. Int J Hematol, 2021, 114 (4): 494-501.
- [10] Wang X L, Han W, Zhao P, et al. Incidence, risk factors, outcomes, and risk score model of acute pancreatitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26 (6): 1171-1178.
- [11] Chaudhry H, Dhaliwal A, Bains K, et al. Hospitalization outcomes of acute pancreatitis in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Gastroenterology Res, 2022, 15 (6): 334-342.
- [12] Ko C W, Gooley T, Schoch H G, et al. Acute pancreatitis in marrow transplant patients: prevalence at autopsy and risk factor analysis[J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 20 (12): 1081-1086.
- [13] Kawakami T, Mitsui T, Sendo D, et al. Acute pancreatitis following hematopoietic stem cell transplantation: prevalence and cause of pancreatic amylaseemia[J]. Rinsho Ketsueki, 2002, 43 (3): 176-182.
- [14] Chen C B, Chang H H, Chou S W, et al. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia correlates with L-asparaginase dose intensity[J]. Pediatr Res, 2022, 92 (2): 459-465.
- [15] Al-Najada E, Alobaidat A, Rabab'Ah M M, et al. Post kidney transplant cyclosporine-induced acute pancreatitis[J]. Cureus, 2022, 14 (4): e24519.
- [16] Siemers R F, Friedenberg W R, Norfleet R G. High-dose cytosine arabinoside-associated pancreatitis[J]. Cancer, 1985, 56 (8): 1940-1942.
- [17] Maximova N, Gregori M, Simeone R, et al. Total body irradiation and iron chelation treatment are associated with pancreatic injury following pediatric hematopoietic stem cell transplantation[J]. Oncotarget, 2018, 9 (28): 19543-19554.
- [18] Meczker A, Hanak L, Parniczky A, et al. Analysis of 1060 cases of drug-induced acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2020, 159 (5): 1958-1961.
- [19] Simons-Linares C R, Imam Z, Chahal P. Viral-attributed acute pancreatitis: a systematic review[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66 (7): 2162-2172.
- [20] Rawla P, Bandaru S S, Vellipuram A R. Review of infectious etiology of acute pancreatitis[J]. Gastroenterology Research, 2017, 10 (3): 153-158.
- [21] Tomonari A, Takahashi S, Takasugi K, et al. Pancreatic hyperamylasemia and hyperlipasemia in association with cytomegalovirus infection following unrelated cord blood transplantation for acute myelogenous leukemia[J]. Int J Hematol, 2006, 84 (5): 438-440.
- [22] Schiller G J, Nimer S D, Gajewski J L, et al. Abdominal presentation of varicella-zoster infection in recipients of allogeneic bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 1991, 7 (6): 489-491.
- [23] Teeffey S A, Hollister M S, Lee S P, et al. Gallbladder sludge formation after bone marrow transplant: sonographic observations[J]. Abdom Imaging, 1994, 19 (1): 57-60.
- [24] Ko C W, Murakami C, Sekijima J H, et al. Chemical composition of gallbladder sludge in patients after marrow transplantation[J]. Am J Gastroenterol, 1996, 91 (6): 1207-1210.
- [25] Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7 (11 Suppl): S15-S17.
- [26] Werlin S L, Casper J, Antonson D, et al. Pancreatitis associated with bone marrow transplantation in children[J]. Bone Marrow Transplant, 1992, 10 (1): 65-69.
- [27] Thavamani A, Umaphathi K K, Roy A, et al. The increasing prevalence and adverse impact of morbid obesity in paediatric acute pancreatitis[J]. Pediatr Obes, 2020, 15 (8): e12643.
- [28] Gapp J, Hall A G, Walters R W, et al. Trends and outcomes of hospitalizations related to acute pancreatitis: epidemiology from 2001 to 2014 in the United States[J]. Pancreas, 2019, 48 (4): 548-554.

(收稿日期: 2024-11-25)

(校对编辑: 韩敏求)