

造血干细胞移植病人出血性膀胱炎的危险因素分析

吴祥元, 杨海虹, 林 曲, 李 芳, 董 敏

(中山大学附属第三医院骨髓移植中心, 广东 广州 510630)

摘 要:【目的】了解造血干细胞移植病人出血性膀胱炎发生的危险因素。【方法】对 29 例造血干细胞移植病人出血性膀胱炎的危险因素进行统计学分析。【结果】出血性膀胱炎的发生率 34% (10/29 例), 经 Logistic 回归分析发现出血性膀胱炎的危险因素是预处理方案 (OR 值 0.058 0), 马利兰/环磷酰胺预处理方案出血性膀胱炎发生率高。【结论】预处理方案对出血性膀胱炎的发生有重要影响。

关键词: 造血干细胞移植; 出血性膀胱炎; 危险因素; 统计学

中图分类号: R457.7

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2003)04-0408-03

The Clinical Analysis of Risk Factors of Hemorrhagic Cystitis After Hematopoietic Stem Cell Transplantation

WU Xiang-yuan, YANG Hai-hong, LIN Qu, LI Fang, DONG Min

(The Bone Marrow Transplantation Center, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】To analyse the risk factors of hemorrhagic cystitis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. 【Methods】The clinical risk factors of hemorrhagic cystitis in the 29 patients with hematopoietic stem cell transplantation were analyzed with logistic regression statistic of SPSS. 【Results】The incidence of hemorrhagic cystitis in 29 patients was 34%. The risk factors of hemorrhagic cystitis was regimens (the OR was 0.058 0) in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. The patients with busulphan/cycloshamide regimen have higher hemorrhagic cystitis incidence than those with other regimens. 【Conclusion】The regimens have an important effect on the incidence of hemorrhagic cystitis among hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; hemorrhagic cystitis; risk factor; statistics

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(4):408 ~ 410]

出血性膀胱炎是造血干细胞移植后一个重要的并发症。它不但给病人造成痛苦而且延长了住院时间并增加了移植费用, 重度出血性膀胱炎甚至会威胁到生命安全。现将我院骨髓移植中心自 1994 年至 2001 年 29 例造血干细胞移植病人出血性膀胱炎发生的危险因素进行分析。

1 材料和方法

1.1 病人资料

29 例造血干细胞移植病人, 男 18 例, 女 11 例。年龄 3.5 岁 ~ 52 岁, 其中 < 20 岁 8 例, ≥20 岁 21 例。18 例异基因移植, 4 例混合骨髓移植, 6 例自体移植, 1 例同基因移植。原发病为慢性粒细胞白血病 8 例, 急性白血病 13 例, 非霍奇金淋巴瘤 6 例, 睾丸癌 1 例, 地中海贫血 1 例。

1.2 预处理方案

异基因和混合骨髓移植时, 马利兰/环磷酰胺 (busulphan/cycloshamide, BU/CY) 预处理方案 10 例, 环磷酰胺/全身放疗预处理方案 8 例, 环磷酰

收稿日期: 2003-01-07

作者简介: 吴祥元 (1963-), 男, 江西九江人, 硕士, 副主任医师; 杨海虹, 广州医学院附属第一医院血液科。

胺/环己亚硝脒/全身放疗预处理方案4例,环磷酰胺/抗胸腺细胞球蛋白预处理方案1例。自体移植和同基因移植时,马法兰/环磷酰胺/足叶乙甙方案4例,环磷酰胺/阿糖胞苷/全身放疗方案2例。

1.3 异基因移植移植物抗宿主病(GVHD)的预防及治疗

给予经典环孢素/氨甲喋呤方法预防急性GVHD的发生,治疗给予激素。在本组病例中,18例异基因移植病人有14例出现GVHD,1例混合骨髓移植病人出现超急性GVHD。

1.4 出血性膀胱炎的诊断及分级

每日显微镜检查尿液,离心尿沉渣高倍镜视野中红细胞 ≥ 5 即为血尿。对血尿患者进行尿液细菌和真菌镜检和培养。有尿频、尿急和尿痛的刺激症状及存在肉眼或镜下血尿,可诊断为出血性膀胱炎。根据其严重程度分为4度:镜下血尿为I度,肉眼血尿为II度,肉眼血尿伴有血块为III度,在肉眼血尿和血块基础上并发尿道阻塞为IV度。I~II度为轻度,III~IV为重度。

1.5 出血性膀胱炎的预防

非BU/CY预处理方案者:自环磷酰胺预处理开始起给予水化疗法、碱化尿液、利尿等措施,上述措施需保证每日尿量成人200~250 mL/h,儿童50~100 mL/h,并且不出现水电解质酸碱紊乱及心衰等副作用,预防措施维持至预处理结束后的第3天。自环磷酰胺预处理开始起给予美斯纳,用量为环磷酰胺总量的60%~120%,分次给药,维持至预处理结束后的第3天。

BU/CY预处理方案者:上述出血性膀胱炎的预防措施,持续到预处理结束后(10 \pm 4)d、中位时间8d,预处理结束后第4天起美斯纳及补液体量开始减少。

1.6 统计学方法

异基因移植与其它移植出血性膀胱炎的发生率的比较用Fisher's确切概率法检验。出血性膀胱炎的危险因素分析应用SPSS8.0软件Logistic(Forward;LR)法。

2 结果

2.1 出血性膀胱炎的发生率

本组总的出血性膀胱炎发生率为34%(10/29例),重度出血性膀胱炎的发生率为7%(2/29例)。10例出血性膀胱炎中异基因移植病人9例(BU/CY方案7例,CY/TBI方案2例),混合移植病人1例。自体移植及同基因移植病人中没有发生。2例重度出血性膀胱炎病人都是异基因移植BU/CY预处理方案者。异基因移植病人中出血性膀胱炎的发生率(50%,9/18)高于其它类型移植(混合移植、自体移植、同基因移植)出血性膀胱炎的发生率(9%,1/11, $P < 0.05$)。

2.2 出血性膀胱炎的危险因素

出血性膀胱炎临床危险因素分析包括性别、年龄、原发疾病、移植类型、预处理方案、GVHD的发生。对上述各项因素逐项进行统计学检验,经Logistic回归(Forward;LR)分析,其中预处理方案OR值为0.0580(95%CI 0.0066~0.5082, $P = 0.0102$)。10例采用BU/CY方案预处理有7例发生出血性膀胱炎,而19例采用其它方案预处理仅3例发生出血性膀胱炎。Logistic回归分析结果说明,出血性膀胱炎的危险因素是预处理方案。其它各项因素统计分析无显著性意义。

3 讨论

本组造血干细胞移植病人出血性膀胱炎总的发生率较国内文献报道20%左右的发生率稍高^[1],可能同本组病人BU/CY方案使用较多有关,重度出血性膀胱炎的发生率和国内外文献报道的4%~6%的发生率相符^[1,2]。大多数移植病人可以耐受常规出血性膀胱炎的预防措施(水化疗法、碱化尿液、利尿和Mesna的应用),对非高危组病人预防效果好。虽然我们对出血性膀胱炎高危组(BU/CY方案组)加强了预防,但仍有很高的发生率,因此对于高危病人如何加强预防仍是一个有待解决的问题。

文献报道出血性膀胱炎的危险因素有预处理方案、感染因素、年龄、异基因移植和GVHD的发生等。预处理方案中大剂量的环磷酰胺可导致膀胱及尿道黏膜受损,这是因为环磷酰胺的代谢产物丙烯醛在尿路直接破坏上皮细胞。本组移植病人中与出血性膀胱炎的发生最相关的危险因素是预处理方案,其中BU/CY预处理方案组出血性膀胱炎的发生率

发生率要高于其他方案组,而且 2 例重度出血性膀胱炎都是 BU/CY 预处理方案移植病人。这和文献报道 BU/CY 预处理方案出血性膀胱炎的发生率明显高于环磷酰胺/全身放疗方案相符^[2]。马利兰和环磷酰胺联合应用时,体内谷胱甘肽(GSH)和 P450 明显减少,而使马利兰和环磷酰胺代谢减慢,体内药物积聚且肝肾毒性增加。这可能说明为什么 BU/CY 预处理方案出血性膀胱炎的发生率较高^[2]。Seber 等^[3]在对 1 908 例病人进行回顾分析发现,异基因移植组的出血性膀胱炎的发生率要明显高于自体移植组;出血性膀胱炎的发生和 GVHD 的发生密切相关,发生 GVHD 的病人出血性膀胱炎的发生率明显高于未发生 GVHD 的病人,并且 GVHD 的发生是重度出血性膀胱炎的危险因素;该分析还发现异基因移植病人以晚期出血性膀胱炎发生率增高为主,其主要危险因素为病毒感染;而早期出血性膀胱炎主要与预处理方案有关,因此认为异基因移植出血性膀胱炎发生增多是由于 GVHD 的发生和大量免疫抑制剂应用后病毒感染率增高。从我院移植病人中也可发现异基因移植

出血性膀胱炎的发生率(50%)明显高于其他类型移植(9%),并且异基因移植中出现出血性膀胱炎的病人都有 GVHD 的发生。但由于病例数较少,统计分析没有发现 GVHD 的发生和出血性膀胱炎的发生有明显的相关,但值得在移植工作中高度重视。

参考文献:

[1] 江 岷,陈 虎,王 波,等. 出血性膀胱炎的预防及其相关发生因素[J]. 中华血液学杂志,1998,19(2): 103.
 [2] Hassan M, Ljungman P, Ringden O, et al. The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity[J]. Bone Marrow Transplant, 2000,25(3):915.
 [3] Seber A, Shu X, Defor T, et al. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT[J]. Bone Marrow Transplant, 1999,23(2):35.

(编辑 黄小延)



(上接第 403 页 from page 403)

measurements[J]. N Engl J Med, 1982,306(16): 969.
 [3] Johansen K L. Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis[J]. The Adv Renal Replace, 1999, 6(2): 141.
 [4] Kopple J D. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients[J]. ASAIO J, 1997, 43(3):246.
 [5] Riella M C. Malnutrition in dialysis: Malnourishment or uremic inflammatory response?[J]. Kidney Int, 2000,57 (3): 1211.
 [6] 汪 涛,刘邦基,叶任高,等. 腹膜透析和血液透析生活质量的比较[J]. 中华内科杂志,1993,32(11):754.
 [7] 戴 冽,汤美安,宁芳芹,等. 类风湿关节炎患者的情感障碍[J]. 中山医科大学学报,1998,19(2):150.

[8] 余学清,沈清端,李惠群,等. 不同透析方法对透析病者血浆脂蛋白和载脂蛋白的影响[J]. 中山医科大学学报,1996,17(2):120.
 [9] Alloatti S, Manes M, Paternoster G, et al. Peritoneal dialysis compared with hemodialysis in the treatment of end-stage renal disease[J]. J Nephrol, 2000, 13(5): 331.
 [10] Deoreo P. Hemodialysis patient assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance[J]. Am J Kidney Dis, 1997,30(2): 204.

(编辑 刘清海)