

• 综 述 •

儿童造血干细胞移植后心包积液研究进展*

赵娜娜 综述,冯晓勤[△] 审校

(南方医科大学南方医院儿科,广东 广州 510515)

[摘要] 心包积液是儿童造血干细胞移植(HSCT)后潜在的危及生命的一种并发症。儿童心包积液发生率为 4.4%~37.8%。心包积液的发生与移植相关血栓性微血管病、预处理药物、移植物抗宿主病、移植物类型、免疫抑制剂、感染等多种危险因素均有关。有关心包积液的治疗尚缺乏统一方案,主要为支持治疗、病因治疗和心包穿刺引流。该文就近年来 HSCT 后心包积液的危险因素及治疗研究进展进行了综述,为完善儿童 HSCT 后心包积液早期识别及诊疗规范提供建议。

[关键词] 造血干细胞移植; 心包积液; 儿童; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.04.027

中图法分类号:R542.1+2

文章编号:1009-5519(2024)04-0676-04

文献标识码:A

Advances in pericardial effusion after hematopoietic stem cell transplantation in children*ZHAO Nana, FENG Xiaoqin[△]

(Department of Pediatrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[Abstract] Pericardial effusion is a potentially life-threatening complication after hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) in children. The incidence of pericardial effusion in children was 4.4% to 37.8%. The occurrence of pericardial effusion is related to many risk factors such as transplant-related thrombomicroangiopathy, pretreatment drugs, graft-versus-host disease, graft type, immunosuppressant, infection and so on. The treatment of pericardial effusion lacks a unified protocol, mainly focus on supportive treatment, etiologic treatment and pericardial puncture. This paper reviewed the risk factors and treatment of pericardial effusion after HSCT in recent years, and provided suggestions for improving the early identification, diagnosis and treatment of pericardial effusion after HSCT in children.

[Key words] Hematopoietic stem cell transplantation; Pericardial effusion; Children; Review

造血干细胞移植(HSCT)是目前治疗多种儿童血液系统疾病、遗传性疾病、代谢性疾病的有效手段。心包积液是 HSCT 后较常见且潜在危及生命的并发症,可引起急性心包填塞,产生不良的预后。有研究发现,心包积液发生率为 4.4%~37.8%,发生的中位时间一般为移植后 70 d 左右,且异体 HSCT 发生心包积液的概率比自体 HSCT 高^[1-3]。由于心脏组织巨噬细胞表型的表达随年龄的增加而减少,因此,儿童比成人更容易发生心包积液^[4-5]。异体移植发生心包积液患者移植后 100 d,3、5 年生存率均比未发生心包积液者低,但目前尚无有关心包积液直接导致死亡的文献报道^[6-7]。目前,有关心包积液的文献报道相对较少见。现将 HSCT 后心包积液的危险因素及治疗进展综述如下。

1 发病机制

自 1987 年 HSCT 后心包积液首次被报道至今,

有关心包积液的发病机制尚未得到明确阐述。心包积液的发病机制可能是骨髓性化疗药物等各种因素导致细胞损伤和死亡,激活并释放损伤相关分子模式,促进白细胞介素-6 合成,其可通过诱导细胞形状变化和细胞内肌动蛋白纤维重排使内皮细胞通透性增加,引起机体产生无菌性免疫炎症反应,使心包腔内不同程度的组织液渗出^[5,8]。随着液体量不断增加,心包内压逐渐上升。当积液达到一定程度超过心包伸展能力时心室舒张期充盈受损,导致心输出量降低,进而引起一系列心功能不全的症状,如液体迅速增加,机体可产生急性心包填塞。

2 危险因素

心包积液的发生与移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)、预处理药物、移植物抗宿主病(GVHD)、移植物类型、免疫抑制剂、感染等有关,其主要与心包病变有关,与心脏毒性可能无关^[9]。

* 基金项目:南方医科大学南方医院 2021 年度临床研究专项项目(2021CR005)。

[△] 通信作者, E-mail:fxq126126@126.com。

2.1 移植相关的 TA-TMA 其发生与多因素导致的内皮细胞损伤有关,主要病理变化为多脏器血管内皮细胞损伤,死亡率高^[10]。TA-TMA 是发生心包积液的一个关键因素^[6]。可能机制:(1)TA-TMA 引起毛细血管内微血栓而发生缺血性内皮细胞损伤,补体调节蛋白基因缺陷或自身抗体产生使补体系统异常激活,介导内皮细胞再损伤,严重者可导致全身炎症性浆膜炎,心包积液是其中的一个表现。(2)TA-TMA 相关的大量蛋白尿引起的低蛋白血症及血浆胶体渗透压降低导致心包腔内液体漏出^[9,11-13]。有报道,TA-TMA 患者合并心包积液发生率可达 45%,远高于总体 HSCT 患者中心包积液发生率^[14]。心包积液常出现在 TA-TMA 早期,对尽早识别并处理 TA-TMA 具有重要意义。

2.2 预处理因素 HSCT 前需进行大剂量放、化疗,其中化疗药物,如环磷酰胺及其代谢物可引起内皮细胞损伤和凋亡,导致心包积液的发生^[14-15]。环磷酰胺是氮芥类烷化抗肿瘤药物,其心脏毒性强弱取决于药物剂量,累积剂量越大越易诱导心脏毒性。环磷酰胺对心脏的毒性主要由其代谢产物 4-羟基环磷酰胺和丙烯酸损伤内皮细胞,毒性代谢物不断外渗至心包腔,诱导心肌细胞氧自由基过量产生和细胞凋亡,导致心包炎性渗出^[16-17]。部分单倍体移植患者由于使用后置环磷酰胺预防 GVHD,因此,大剂量环磷酰胺的累积可加大心脏发生不良反应的风险,增加心包积液发生率^[6]。全身照射作为骨髓性预处理方案的一部分,通过对患者全身均匀同剂量的照射,不仅可减少原发病复发的风险,而且更有利于供者干细胞嵌合植入,但同样增加了心包积液发生率。主要表现为全身辐射引起微血管损伤,损害心脏静脉和淋巴系统引流液体的功能,导致出血性或浆液性成分的心包积液,并伴富含纤维蛋白的渗出液^[18]。放疗引起的心包积液常为缓慢积累,由于心包可代偿性增大,患者往往无明显的临床表现,很少发生心包填塞。然而 VERSLUYS 等^[19]却认为,预处理因素并不是发生心包积液的危险因素,因化疗药物引起的心包积液通常出现在移植后较早期,而该研究结果显示,心包积液发生的中位时间为 78 d,提示预处理药物或照射可能并不是发生心包积液的直接诱因。由于移植后并发心包积液的病因复杂,对发生在较早期的心包积液预处理因素仍是不可忽视的一部分。

2.3 GVHD 急、慢性 GVHD 均可发生心包积液。心包是 GVHD 非常罕见的靶器官之一,供体 CD8⁺T 淋巴细胞浸润对心包 GVHD 的存在至关重要^[20]。有研究表明,Ⅲ~Ⅳ度急性 GVHD 易诱发心包积液^[21]。中、重度慢性 GVHD 与心包积液的发生密切相关,其发病机制较为复杂,主要分为组织损伤引起的早期炎症,胸腺损伤及 B、T 淋巴细胞免疫失调,以及组织纤维化 3 个阶段,心包积液主要发生在前 2 个阶段的免

疫炎症反应^[22-24]。部分大量心包积液患者并没有表现出明显的皮肤、肠道等排斥反应,但经加强免疫抑制剂使用后心包积液才得以吸收^[25-26],意味着心包积液与 GVHD 密切相关。

2.4 移植类型 一项多中心研究表明,异体 HSCT 心包积液比自体 HSCT 更常见,无关供体移植和人类白细胞抗原不匹配可能是心包积液发生的危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[27]。可能与异体移植比自体移植发生排斥反应更强有关。人类白细胞抗原不匹配、输注细胞数量增加均可加重心包等脏器的同种免疫排斥。

2.5 免疫抑制剂 钙调磷酸酶抑制剂和雷帕霉素靶蛋白抑制剂是用于预防及治疗 GVHD 的主要药物。钙调磷酸酶抑制剂(环孢素、他克莫司)产生的活性氧与内源性抗氧化防御系统之间的不平衡导致氧化应激积累,同时,抗氧化酶的减少诱导心包毒性,均可导致心包积液的聚集^[28]。雷帕霉素靶蛋白抑制剂(西罗莫司)对心脏的毒性损害机制是通过抑制淋巴内皮细胞的有效生长因子——血管内皮生长因子 C 的表达来抑制淋巴管基因生成,从而破坏淋巴系统,心包积液的淋巴回流受阻导致液体滞留,同时,他克莫司的促炎作用可加重浆膜炎导致心包积液进一步累积^[18,29]。部分患者需通过停用相关药物后心包积液得到缓解,以验证免疫抑制剂对心包积液的影响^[6]。

2.6 感染 据既往文献报道,肺部感染及供、受者血巨细胞病毒阳性均可增加心包积液发生率,但心包积液病原学微生物检测阴性,说明心包直接感染并不是发生心包积液的原因,可能与感染引起心包炎症反应有关^[6,15,19]。对于单倍体移植,细胞延迟植入可增加感染风险,进一步增加心包积液发生率。

2.7 其他 中性粒细胞延迟植入、恶性疾病、年龄、移植前 QT 延长等均可能与心包积液的发生有关^[1-2,7,14-15]。VERSLUYS 等^[19]通过分析 129 例儿童 HSCT 患者发生心包积液的危险因素认为,年龄越小发病风险越大。此外,心包积液的发生往往不是由单一因素诱发,大多数为多种危险因素同时存在,使心包积液的诊治变得复杂和被动。

3 治疗

对无症状、微量及少量心包积液患者可先进行观察,给予超声心动图动态检测,评估积液量和增长速度。当积液为中至大量或有血流动力学损害症状时应及时、积极处理。治疗心包积液应采用综合性治疗方案,包括支持治疗、病因治疗、心包穿刺引流和心包开窗术。

3.1 支持治疗 一旦超声检查提示中等及以上积液或出现血流动力学损害症状,在寻找病因的同时应积极对症治疗,包括利尿、补充白蛋白、人免疫球蛋白、控制感染、输注新鲜冰冻血浆、控制血压等。

3.2 病因治疗 心包积液发生的危险因素复杂,发

病初期能准确判断病因并积极去除是治疗成功的关键。病因治疗包括减/停钙调磷酸酶抑制剂或雷帕霉素靶蛋白抑制剂、控制感染,以及治疗 TA-TMA、GVHD 等。若怀疑发生 TA-TMA,上述疗效欠佳时可联合血浆置换、依库珠单抗等二线疗法。预防和治疗 GVHD 可用糖皮质激素/霉酚酸酯等免疫抑制剂。对于早发性心包积液,尤其是复发性心包积液,抗白介素-6 受体单克隆抗体托珠单抗可作为一种治疗选择^[5]。

3.3 心包穿刺术 心包穿刺是目前治疗心包积液及时、有效的手段,包括常规心包穿刺和超声引导心包穿刺置管。相比之下,目前,超声引导心包穿刺置管引流使用较为广泛,其缓解率可达 70%,置管的中位持续时间为 4.5 d,拔管后复发率低于 20%^[18,30]。穿刺置管不仅可快速缓解心包积液症状、防止心包粘连,而且可减少穿刺次数、降低穿刺并发症发生率^[31-32]。

3.4 心包开窗术 引流后心包积液复发和心包穿刺引流效果不佳者,心包开窗术可作为进一步治疗措施。胸腔镜心包开窗术是目前常用的外科手段,其创伤小,可迅速缓解心包填塞引起的心、肺功能衰竭症状,同时,可获得心包病理标本以明确病因^[33]。但手术并发症发生率较心包穿刺高。中至大量心包积液或出现心包填塞者应在进行心包穿刺引流或心包开窗引流的同时治疗病因。

4 小结与展望

心包积液是 HSCT 后较常见的并发症,其发生可能与 TA-TMA、预处理药物、GVHD、免疫抑制剂的使用等有关,且往往同时存在多因素综合作用。有症状或大量积液患儿主要通过支持治疗、针对病因治疗及心包穿刺引流。由于大部分心包积液患儿无症状,移植后未进行超声心动图的常规筛查,发现时往往已出现大量心包积液,因此,早期识别和积极治疗能有效阻止心包积液进一步发展为心包填塞。每例出现不明原因呼吸窘迫或呕吐的患儿均应警惕心包积液。目前,有关 HSCT 后并发心包积液的研究有限,且多为单一中心小型回顾性研究,未来可尝试进一步扩大样本量,并开展有针对性的前瞻性研究。

参考文献

[1] YANAGISAWA R, ISHII E, MOTOKI N, et al. Pretransplant-corrected QT dispersion as a predictor of pericardial effusion after pediatric hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transpl Int*, 2015, 28(5): 565-574.

[2] TINIANOW A, GAY J C, BEARL D W, et al. Pericardial effusion following hematopoietic stem cell transplantation in children: Incidence, risk factors, and outcomes [J]. *Pediatr Transplant*, 2020, 24(5): e13748.

[3] RHODES M, LAUTZ T, KAVANAUGH M A, et al. Pericardial effusion and cardiac tamponade in pediatric stem cell transplant recipients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(2): 139-144.

[4] PINTO A R, GODWIN J W, CHANDRAN A, et al. Age-related changes in tissue macrophages precede cardiac functional impairment [J]. *Aging*, 2014, 6(5): 399-413.

[5] HAMADA S, MIYAMOTO J, OSHIRO T, et al. Possible involvement of IL-6-producing tissue-resident macrophages in early-onset pericardial effusion pathogenesis after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(6): e26982.

[6] 杨春兰, 王晓东, 周小辉, 等. 重型地中海贫血患儿造血干细胞移植术后心包积液的临床特征及危险因素分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(4): 323-328.

[7] CHEN X, ZOU Q, YIN J, et al. Pericardial effusion post transplantation predicts inferior overall survival following allo-hematopoietic stem cell transplant [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(2): 303-306.

[8] BRENNAN T V, RENDELL V R, YANG Y P. Innate immune activation by tissue injury and cell death in the setting of hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 101.

[9] LERNER D, DANDOY C, HIRSCH R, et al. Pericardial effusion in pediatric SCT recipients with thrombotic microangiopathy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(6): 862-863.

[10] 刘晓, 张晓辉. 造血干细胞移植相关血栓性微血管病的发病机制及诊治研究现状 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2019, 42(6): 461-468.

[11] JODELE S, LICHT C, GOEBEL J, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Blood*, 2013, 122(12): 2003-2007.

[12] KHOSLA J, YE H A C, SPITZER T R, et al. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: Current paradigm and novel therapies [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(2): 129-137.

[13] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组. 造血干细胞移植相关血栓性微血管病诊断和治疗中国专家共识(2021 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(3): 177-184.

- [14] NEIER M, JIN Z, KLEINMAN C, et al. Pericardial effusion post-SCT in pediatric recipients with signs and/or symptoms of cardiac disease[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(4):529-538.
- [15] ALDOSS O, GRUENSTEIN D H, BASS J L, et al. Pericardial effusion after pediatric hematopoietic cell transplant[J]. *Pediatr Transplant*, 2013, 17(3):294-299.
- [16] KURAUCHI K, NISHIKAWA T, MIYAHARA E, et al. Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity[J]. *BMC Res Notes*, 2017, 10(1):406.
- [17] DULÉRY R, MOHTY R, LABOPIN M, et al. Early cardiac toxicity associated with post-transplant cyclophosphamide in allogeneic stem cell transplantation[J]. *JACC Cardio Oncol*, 2021, 3(2):250-259.
- [18] SZPAKOWSKI N, DESAI M Y. Radiation-associated pericardial disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(9):97.
- [19] VERSLUYS A B, GROTENHUIS H B, BOELENS M J J, et al. Predictors and outcome of pericardial effusion after hematopoietic stem cell transplantation in children[J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(2):236-244.
- [20] LEV A, AMARIGLIO N, SPIRER Z, et al. Specific self-antigen-driven immune response in pericardial effusion as an isolated GVHD manifestation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(6):1084-1087.
- [21] KUBO H, IMATAKI O, FUKUMOTO T, et al. Risk factors for and the prognostic impact of pericardial effusion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(11):949.
- [22] KARAKULSKA-PRYSTUPIUK E, BASAK G, DWILEWICZ-TROJACZEK J, et al. Pericarditis in patients with chronic Graft-vs-Host disease[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(7):2218-2222.
- [23] ZEISER R, BLAZAR B R. Pathophysiology of chronic Graft-versus-Host disease and therapeutic targets [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26):2565-2579.
- [24] MARTINEZ-CIBRIAN N, ZEISER R, PEREZ-SIMON J A. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions [J]. *Blood Rev*, 2021, 48:100792.
- [25] NASSER K, JOSHI K, STAROBINSKA E. Pericardial effusion as a complication of chronic graft versus host disease [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 11(1):e227507.
- [26] NORKIN M, RATANATHARATHORN V, AYASH L, et al. Large pericardial effusion as a complication in adults undergoing SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(10):1353-1356.
- [27] COX K, PUNN R, WEISKOPF E, et al. Pericardial effusion following hematopoietic cell transplantation in children and young adults is associated with increased risk of mortality[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(7):1165-1169.
- [28] WAN M Q, HUANG L, LIU J P, et al. Cyclosporine a induces cardiac developmental toxicity in zebrafish by Up-Regulation of Wnt signaling and oxidative stress [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:747991.
- [29] HUBER S, BRUNS C J, SCHMID G, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis [J]. *Kidney Int*, 2007, 71(8):771-777.
- [30] PFEIFFER T M, ROTZ S J, RYAN T D, et al. Pericardial effusion requiring surgical intervention after stem cell transplantation: A case series[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(4):630-633.
- [31] 张云山, 法凯, 任贺, 等. 超声引导下心包穿刺置管引流术治疗心包积液的疗效分析[J]. *武警医学*, 2020, 31(2):110-113.
- [32] 王辉. 超声引导下穿刺置管治疗心包积液的临床应用优势分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(14):188-189.
- [33] 郭司远. 胸腔镜下心包开窗术对小儿心包积液的诊治价值[D]. 重庆:重庆医科大学, 2019.

(收稿日期:2023-05-30 修回日期:2023-12-01)