

药肝所致肝窦阻塞综合征研究进展

卢俊竹 詹俊

【摘要】 由药物所致的肝窦阻塞综合征是药物性肝损伤的一种临床类型, 临床表现以肝区疼痛、肝肿大、黄疸以及腹腔积液为主要特征, 需与布加综合征、淤血性肝病等相鉴别。目前该病发病机制尚未完全阐明, 缺乏特效治疗手段, 去纤苷疗效相对较为肯定。在我国, 该病的报道不多, 主要因服用土三七等含吡咯烷生物碱的中草药引起, 极易被漏诊、误治。该文对肝窦阻塞综合征展开综述, 介绍其最新研究进展, 以期进一步提高临床上对该病的认识和诊治水平。

【关键词】 药物性肝损伤; 肝窦阻塞综合征; 吡咯烷生物碱; 去纤苷

Research progress on sinusoidal obstruction syndrome caused by drug-induced liver injury Lu Junzhu, Zhan Jun. Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510030, China

Corresponding author, Zhan Jun, E-mail: zjds663@163.com

【Abstract】 Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) caused by drugs is a clinical type of drug-induced liver injury. The clinical manifestations of SOS mainly include liver pain, hepatomegaly, jaundice and peritoneal effusion. It should be differentially diagnosed from Budd-Chiari syndrome and congestive hepatopathy. At present, the pathogenesis of SOS remains elusive and effective treatment is lacking. Usage of defibrotide has been proven to yield relatively positive outcomes. In China, few cases of SOS have been reported. A majority of patients with SOS are caused by intake of tusanqi and other Chinese herbal medicines containing pyrrolizidine alkaloids. It is highly likely to be misdiagnosed and missed the diagnosis. In this article, recent research progresses on SOS were summarized, aiming to enhance the understanding, clinical diagnosis and treatment of this disease.

【Key words】 Drug-induced liver injury; Sinusoidal obstruction syndrome; Pyrrolizidine alkaloids; Defibrotide

在药物性肝损伤(DILI)中, 根据受损靶细胞类型, 可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型以及肝血管损伤型等4种类型。其中, 肝血管损伤型DILI的临床类型包括肝窦阻塞综合征(SOS)、紫癜性肝病(PH)、布加综合征(BCS)等, 这是因为受损的靶细胞累及不同部位如肝窦、肝小静脉、肝静脉主干或门静脉等的内皮细胞所导致的^[1]。而SOS就是由于药物等原因导致肝窦内皮细胞受损并脱落, 造成肝窦流出道及下游的中央静脉等肝小静脉阻塞, 进而引起肝内窦性和(或)窦后性门静脉高压, 出现相应的临床综合征。既往由于诊断技术受限, 该病往往等到肝小静脉闭塞时才被确诊, 所以曾被称为肝小静脉闭塞病(HVOD)。而近年来对该病的研究表明, 其发病的根本机制是在肝

窦水平发生阻塞, 肝小静脉闭塞并非该病所必须, 因此美国胃肠肝病学家DeLeve等(2002年)建议将HVOD更名为SOS。目前我国大多数临床医师对药肝所致SOS的认识不足, 再加之临床用药参差不齐, 特别是对中草药的应用极不规范, 所以DILI所致SOS很容易被漏诊、误治。我国报道土三七等引起的SOS病例不多, 极可能大大低估了该病的发生率。鉴于此, 本文综述了近年来国内外对该病的研究进展以供临床参考。

一、病因

引起SOS的病因有很多, 根据目前的研究, 除了少部分是由于肝移植、放射治疗、铁负荷、免疫缺陷个体伴发肝静脉闭塞病、毛霉菌感染肝脏静脉等引起之外, 绝大多数还是由于服用土三七等含

有吡咯烷生物碱(PAs)的中草药或应用某些免疫抑制剂及化疗药物所引起的^[2]。在我国, SOS 主要由土三七中毒引起, 王晓晰等^[3]通过对大量相关文献进行系统评价, 结果发现土三七导致的 SOS 占近 90%; 而国外报道的 SOS 病因一般与造血干细胞移植(HSCT)前使用化学治疗药物如大量环磷酰胺等进行预处理有关^[4]。

1. PAs

PAs 广泛存在于有花植物中, 在我国至少有 50 多种植物含有 PAs 成分, 主要包括菊科的菊三七、千里光、泽兰、狗舍草, 兰科的羊耳蒜, 豆科的野百合、猪屎豆, 还有紫草科的天芥菜和软硬紫草等^[5]。我国文献报道导致 SOS 的土三七指的就是菊三七, 中医认为该药有散淤止痛、解毒消肿、补气摄血等功能, 常用于跌打损伤、创伤出血等, 当其含有的 PAs 被人体过量吸收后可引起 DILI, 造成肝窦内皮细胞损害, 诱发 SOS。

2. 某些免疫抑制剂及化学治疗药物

Cutler 等(2008 年)报道了硫唑嘌呤、他克莫司(FK506)等免疫抑制剂可引起 SOS。其他文献则报道了奥沙利铂、硫鸟嘌呤、环磷酰胺等化学治疗药物可造成肝窦损伤, 诱发 SOS, 特别是 HSCT 前大剂量使用环磷酰胺进行化学治疗是导致 SOS 的直接原因^[6-8]。

二、发病机制

SOS 的具体发病机制现在尚未完全清楚, 但最新的研究认为药物导致 SOS 的发生主要是由于肝窦内皮细胞(SEC)的损伤, 具体表现在 SEC 的谷胱甘肽耗竭、一氧化氮减少、基质金属蛋白酶(MMP)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达增加等, 此外凝血因子的激活、氧化应激以及血管通透性改变均不同程度地参与了该病的发生发展。

引起 SOS 的药物中, 大多数都含有 PAs, 而后完全由肝细胞的细胞色素 P450 酶系统代谢。PAs 本身对人体的毒性很小, 但当其经肝细胞代谢之后, 氧化产生了毒性很强但不稳定的脱氢吡咯衍生物, 后者可进一步与肝脏内的谷胱甘肽形成弱毒性或水解成基本无毒物质。而肝小叶第Ⅲ区肝细胞的细胞色素 P450 含量丰富但谷胱甘肽含量较少, 特别是该区带 SEC 的谷胱甘肽含量更低, 所以 SEC 比肝细胞更容易中毒损伤; 一旦人体摄入过多含 PAs 药物, 就会造成该区带 SEC 的谷胱甘肽耗竭, 毒性物质形成增加, 从而引起该区带损伤, 这与 PAs 导致 SOS 的早期病理组织学改变是相符的。

DeLeve 等(2003 年)研究表明, 预防性输注谷胱甘肽可有效阻碍野百合碱(MCT)诱导大鼠 SOS 的发展。

其次, 在 DILI 所致 SOS 中, 一氧化氮的消耗和位于 Disse 间隙肝脏星状细胞(HSC)的活化在 SOS 发展中有着至关重要的作用。正常水平的一氧化氮可抑制 HSC 的收缩, 当 DILI 引起 SEC 损伤、一氧化氮减少之后, 将使静止的 HSC 活化为成肌纤维细胞, 一方面参与合成大量胶原纤维, 导致肝内微血管狭窄甚至闭塞; 另一方面收缩能力增强, 保护性减少肝窦血流以降低有毒物质水平, 但同时也进一步加重肝窦内血细胞的淤滞^[9]。DeLeve 等(2003 年)研究表明, 应用一氧化氮合成酶抑制剂可使 SOS 恶化而灌注肝选择性一氧化氮供体前药可延缓 SOS 病情。

而在 MCT 诱导大鼠 SOS 模型的研究中, 有学者发现, MCT 被 SEC 活化后可与 SEC 内的 F-肌动蛋白(F-actin)共价结合, 并引起 F-actin 的解聚, 导致 SEC 的团化并反馈性引起 SEC 的 MMP-9 和 MMP-2 表达增加, MMP 释放后会降解 Disse 间隙的细胞外基质, 使 SEC 脱落, 因此红细胞可通过增宽的内皮细胞间隙渗透到 Disse 间隙而加重内皮细胞的团化甚至完全解离^[10]。给予 MMP 抑制剂可防止 SOS 的发展。

此外, VEGF 在 SOS 进展中亦有一定作用, 但具体机制尚不明确。有学者提出抗血管生成药物可以预防 SOS 的假说, 并对实验鼠给予索拉菲尼(一种多受体酪氨酸激酶抑制剂, 可抑制 VEGF 受体 2 和 3)后以 MCT 诱导 SOS 模型, 结果发现 Disse 间隙的细胞外基质明显受抑制, SEC 脱落减少^[11]。

综上所述, 目前认为, SOS 本质上是一种肝微循环障碍性疾病, 在此基础上肝实质细胞由于淤血、缺氧最终发生变性、坏死等继发性改变, 从而引起临床上的一系列变化。

三、临床表现及分期分级

SOS 的临床表现缺乏特异性, 容易漏诊、误诊, 发病者大多有服用含 PAs 中药史或应用某些免疫抑制剂及化疗药物史, 所以详细询问病史对避免漏诊该病有着至关重要的作用。典型的 SOS 以急性肝损害为主, 如顽固性腹水、疼痛性肝肿大、身目黄染、体质量增加等, 可伴有脾亢所致血小板减少及肝功能异常, 亦可出现发热、乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀、双下肢水肿等肝病症状或肾功能损伤, 严重者可发生肝衰竭, 最终导致 MODS,

病死率极高 (>80%)。

根据 DILI 所致 SOS 的病情发展, 在临床上可将其分为三期: ①急性期, 多在发病的 3 个月内, 以明显的肝损害为主要表现, 出现肝区疼痛、腹胀、黄疸等; ②亚急性期, 发病时间一般为 3~6 个月, 此期主要表现为肝肿大、腹腔积液, 时轻时重, 肝功能仍有不同程度损害; ③慢性期, 指发病超过 6 个月, 出现肝硬化、门静脉高压等表现, 肝

功能失代偿进一步加重, 如脾功能亢进、难治性腹水, 少数可发生食管胃底静脉曲张破裂出血、自发性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征等肝硬化并发症^[2]。

依据总胆红素、转氨酶、体质量和血肌酐升高的水平以及临床进展速度和转归对 DILI 所致 SOS 的严重程度进行评估, 可将其分为轻、中、重 3 级, 见表 1^[12]。

表 1 SOS 临床分级

项 目	轻	中	重
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	<5.0	5.0~8.0	>8.0
转氨酶 (ALT/AST)	<3 × ULN	3 × ULN ~ 8 × ULN	>8 × ULN
体质量超过基线	<2%	2%~5%	>5%
血肌酐	正常值	<2 × ULN	≥2 × ULN
临床进展速度	慢	中	快
转 归	未经治疗症状于 100 d 内好转	经特殊治疗症状于 100 d 内好转	经特殊治疗症状于 100 d 内无好转或死亡

注: ULN 为正常值上限

四、辅助检查

1. 实验室检查

结合病史, 生化指标异常是提示 DILI 所致 SOS 的重要线索, 还可用于评估病变严重程度、提示预后、评价疗效等。主要有肝功能指标异常和凝血功能下降, 其中总胆红素和 AST 水平的增加与不良的预后显著相关, 当 AST > 750 U/L 时提示患者预后较差^[1,6]。此外, 血清学和腹水糖类抗原 125 (CA125) 均可升高, 考虑与腹膜上皮受腹水刺激合成 CA125 增加并反流入血有关。而伴出血、营养不良者可出现贫血, 伴有感染者白细胞可升高, 发生脾亢者血小板可减少; 出现门脉高压性胃病时粪便潜血阳性等。Gao 等^[13]采用超高效液相色谱-质谱技术可检测到因服用土三七所致 SOS 患者血清中的吡咯-蛋白质加合物 (PPA), PPA 是诊断土三七所致 SOS 的重要生物标志物, 可用于识别患者是否摄入含 PAs 的物质, 并且其浓度与 PAs 所致 SOS 的严重程度和临床转归相关。另有研究提出血清 III 型前胶原氨基端前肽 (P-III-P)、纤溶酶原激活物抑制因子-1 (PAI-1) 升高亦与该病相关, 但都不具特征性且临床意义尚存争议, 因此继续寻找特异性的诊断指标具有重要意义, 也是该病未来的研究方向之一^[14-15]。

2. 影像学检查

影像学对 SOS 的诊断有较大价值。B 超检查在

SOS 的早期阶段没有任何特征性, 但随着病情进展, 其主要彩色多普勒超声 (彩超) 表现有: ①肝脏肿大但肝尾叶增大不明显, 也无 BCS 所显示的蜘蛛网状代偿血管, 肝脏回声弥漫性增粗; ②肝静脉管壁增厚, 管腔变细 (内径 < 5 mm) 甚至闭塞, 血流减慢 (< 20 cm/s) 甚至未见血流信号, 但下腔静脉肝内段的形态及血流正常; ③病情严重时因肝细胞坏死水肿可表现为肝静脉周围低回声呈带状分布; ④此外, 还可见非特异性的胆囊壁增厚 (> 4 mm)、腹水及脾大, 但肝内胆管未见增粗。

SOS 的 CT 检查特点包括: ①CT 平扫可见肝肿大、密度减低及腹水; ②增强的动脉期示肝动脉增粗扭曲, 肝内网格状强化; ③门静脉期可见特征性的地图状改变 (肝脏密度不均匀, 斑片状强化区域与低密度低灌注区域相间)、肝静脉显示不清、肝内外无扩张的代偿静脉、下腔静脉正常; ④延迟期肝内仍有斑片样低密度区存在, 其中 CT 低密度区与活检肝实质坏死区一致^[1,5]。

MRI 对 SOS 的诊断价值基本同 CT, 可表现为肝实质片状信号增强, 与肝窦淤血相一致^[16]。鉴于 CT 及 MRI 对诊断 SOS 具有较高的敏感性及特异性, 且相对安全、无创, 可替代肝脏活组织检查。

数字减影血管造影 (DSA) 可显示肝内血管是否通畅, 因其对肝小静脉难显影但对肝静脉主干可清晰显影, 所以主要用于鉴别肝静脉闭塞型

BCS^[14]。

3. 特殊检查

胃镜可直接观察有无食管胃底静脉曲张, 确定有无门脉高压性胃病, 评估门静脉高压情况, 预防上消化道出血等并发症, 指导进一步的治疗。

腹腔穿刺: 对于首次出现腹水或腹水稳定但突然出现病情变化, 特别是伴有发热、腹痛的患者, 都应行诊断性腹腔穿刺术。一方面可与结核性、肿瘤性腹水相鉴别, 另一方面可以明确是否存在自发性腹膜炎, 为及时抗感染治疗提供依据。

肝静脉压力梯度(HVPG)检测: HVPG为肝静脉楔入压与肝静脉游离压的差值, 反映门静脉与腹腔内腔静脉之间的压力差, 正常值为3~5 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 是目前公认的评价门静脉高压症的金标准, 对于诊断SOS有一定价值, 多数DILI所致SOS患者HVPG显著增高^[17]。有研究表明, 经颈静脉测量HVPG > 10.0 mm Hg诊断SOS, 其特异度达91.5%, 阳性预测值为86%, 但灵敏度只有52.2%。同时, HVPG越高, 提示发生食管胃底静脉曲张破裂的概率越高。但因其为有创检查, 存在出血风险, 所以无法在临床广泛应用。

肝脏活组织检查: 经皮或经颈静脉的肝穿刺活检见典型组织学病变是诊断SOS的金标准, 其病理特征有: 早中期可见肝窦扩张淤血, 汇管区炎症细胞浸润, 肝小静脉壁增厚, 大量胶原沉积致肝小静脉变窄甚至闭塞, 肝细胞不同程度液化坏死, 含铁血黄素沉积; 到晚期可出现纤维化和相关的肝索萎缩, 淤血减少, 小叶实质破坏严重, 甚至硬化。但由于该操作具有侵袭性、技术难度高、风险大、禁忌证多、取材位置不合适容易出现假阴性结果等弊端, 在临床的应用受到一定限制, 加之现今CT及MRI技术的发展, 该检查已不再是确诊SOS的必要条件。

五、诊断

目前尚没有针对DILI所致SOS的诊断标准, 但参考国际公认的对于诊断HSCT后SOS的Seattle和Baltimore两种标准, 可以得出提示性诊断DILI所致SOS的主要条件有: ①SOS发病前存在明确的用药史, 药物与肝损伤直接的因果关系可采用RUCAM量表进行综合评估; ②出现黄疸, 血清总胆红素 ≥ 2 mg/dl; ③肝区疼痛或肝肿大; ④腹水或由于水钠潴留导致体重增加。以上标准对诊断DILI所致SOS特异度较高, 但可能存在敏感度不足且缺乏影像学条件。所以, 在临床中发现患者服

用含PAs的中草药、接受过免疫抑制剂或化学治疗药物治疗后出现疼痛性肝肿大、黄疸、腹水或体质量增加, 生化检查发现总胆红素或AST升高、凝血功能下降, 特别是凝血酶原时间国际标准化比率(INR) ≥ 1.5 时, 应考虑到DILI所致SOS的可能性, 须及时行B超、CT或MRI等影像学检查以协助诊断, 在充分评估患者出血风险和病情允许的情况下, 必要时可行HVPG或肝脏活组织检查以明确诊断。

六、鉴别诊断

DILI所致SOS的诊断需要与其他病因引起的肝病如病毒性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、淤胆性肝病、淤血性肝病、遗传代谢性肝病等相鉴别; 与表现为黄疸的疾病相鉴别, 如胆道梗阻、溶血、脓毒血症等; 与表现为腹水、体质量增加等水钠潴留的疾病相鉴别, 如液体摄入过多、肾功能不全、充血性心力衰竭等; 与表现为腹水、脾亢等门脉高压的疾病相鉴别, 如门静脉血栓形成、各种原因导致的肝硬化以及BCS等。腹腔积液突出者还应与结核性腹膜炎及恶性腹水相鉴别。

在以上各疾病鉴别中, SOS最易与BCS、淤血性肝病(CH)混淆, 其鉴别要点如下:

1. BCS

BCS是由于各种原因导致三大肝静脉主干(肝左、中、右静脉)或下腔静脉肝段至汇入右心房处出现狭窄甚至闭塞导致血液回流不畅, 造成肝后性门脉高压或下腔静脉高压。其临床表现除了与SOS一样存在门静脉高压症状如肝脾肿大、腹胀、腹水等之外, 还可出现腹壁及下肢静脉曲张、双下肢水肿及色素沉着等下腔静脉高压症状且肝功能损害较SOS轻。通过影像学检查可发现肝静脉/下腔静脉狭窄、阻塞而确诊BCS, 而SOS则无大血管阻塞; 此外, 因BCS存在丰富侧支循环且肝尾叶可分流肝内静脉, 在影像学检查中可表现为“蜘蛛网”征、肝尾叶明显增大, 据此亦可与SOS鉴别。病理上BCS常伴有肝静脉血栓形成或腔静脉内膜样病变, 与SOS主要为肝窦病变不同。

2. CH

CH的临床表现与SOS类似, 但该类患者一般无服用含PAs中草药、免疫抑制剂或化学治疗药物等诱发SOS的病史, 而大多有着引起右心衰竭的基础疾病, 如缩窄性心包炎、三尖瓣关闭不全、肺心病、心肌病等, 所以详细询问病史有利于与SOS鉴别。此外, CH在体格检查时可见肝颈静脉

回流征亦具有鉴别意义^[14]。

七、预防和治疗

对于 DILI 所致 SOS 的预防, 主要是避免使用土三七或成分不明的中草药、免疫抑制剂以及环磷酰胺、奥沙利铂等化学治疗药物。治疗上目前仍缺乏特效手段, 但及时识别 SOS 并停用导致 SOS 药物是最为重要的治疗措施, 也是其他治疗的前提。

1. 对症支持

对于所有 DILI 所致 SOS 患者来说, 特别是急性期时, 在停用肝肾毒性药物的基础上, 予积极对症支持处理可预防肝衰竭的发生, 有利于患者病情的好转。具体包括护肝治疗, 但应避免同时使用多种保肝抗炎药物, 因为护肝药物也有可能引起肝细胞损伤; 维持水电解质及酸碱平衡, 限制水钠摄入, 必要时可适当使用利尿剂, 避免水钠潴留, 但亦应维持有效的肾血流; 适当氧疗、输血、补充白蛋白等营养支持; 及时处理食管胃底静脉曲张、自发性腹膜炎等并发症。

2. 抗凝抗栓

由于 SOS 本质上是肝微循环障碍性疾病, 所以抗凝抗栓、活血化淤以改善微循环处理可阻碍 SOS 的进一步发展, 避免进一步的缺血性肝损伤。其中, 疗效最为肯定的是去纤苷, 已有研究表明去纤苷在体内外具有保护内皮细胞、抗血栓、促纤溶、抗缺血、抗炎等特性; 欧美临床试验亦证实去纤苷用于治疗 SOS 不仅完全缓解率及生存率高, 其致出血的风险也比肝素、组织纤溶酶原激活物 (t-PA) 小^[18-19]。此外, 在部分 SOS 患者中使用 t-PA 进行溶栓治疗, 但其效果相对差、出血风险高、生存率低, 目前已不推荐使用^[4,20]。而在我国, 目前治疗 SOS 中使用最多的抗凝药主要是低分子肝素, 但尚无可靠数据证实其疗效, 有文献报道其有效率可达 64%, 联合前列地尔有效率更高, 同时应注意出血风险^[21]。至于糖皮质激素是否对 SOS 有效目前仍存在争议, 大剂量甲泼尼龙冲击可能有效, 李文宇^[15]通过实验表明在治疗土三七所致 SOS 中, 泼尼松可通过下调血管内皮因子的表达而改善肝脏微循环, 发挥疗效。其他诸如丹参、川芎、熊去氧胆酸、抗凝血酶、铁螯合剂等药物用于 SOS 的防治也有个别报道, 但疗效尚不明确^[22-23]。

3. 手术

对于药物治疗效果不佳或存在顽固性腹水及门静脉高压的 SOS 患者, 经颈静脉肝内门体分流术 (TIPS) 可能是一种有效的手段, 但是不一定能改

善患者预后, 急性期行 TIPS 术可能诱发肝性脑病等而使病情恶化。肝移植是治疗 DILI 所致 SOS 重度肝衰竭患者的有效手段, 但由于患者身体状况不佳及肝源不足等限制, 很难在临床上进行开展^[24]。

八、预后

有报道称, DILI 所致 SOS 的总体病死率为 20%~50%, 其预后主要与病变的程度、是否有并发症以及治疗是否及时有效相关。轻度 SOS 患者及时停药, 即使不予特殊治疗, 大多数也可自愈; 中度患者经积极保肝、限制水钠、利尿、营养等对症支持处理后, 多数病情亦可好转; 但重度 SOS 患者常并发 MODS, 病死率 90% 以上。

参 考 文 献

- [1] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南. 中国病毒病杂志, 2015, 5 (5): 321-341.
- [2] 厉海妮, 张民. 肝窦阻塞综合征的研究进展. 临床肝胆病杂志, 2016, 32 (7): 1429-1432.
- [3] 王晓娟, 祁兴顺, 郭晓钟. 土三七导致肝窦阻塞综合征-系统评价中国文献. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 (7): 1022.
- [4] Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, Veys P, Potter MN. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 2013, 163 (4): 444-457.
- [5] 张骏飞, 刘波, 陈从新. 含吡咯烷生物碱的中草药致肝窦阻塞综合征研究进展. 实用肝脏病杂志, 2014, 17 (4): 445-448.
- [6] 茅君卿, 赵芬英, 宋华, 杨世隆, 沈笛颖, 汤永民. 疏乌嘌呤致肝窦阻塞综合征 2 例报告. 中国当代儿科杂志, 2013, 15 (9): 788-790.
- [7] Rubbia-Brandt L, Tauzin S, Brezault C, Delucinge-Vivier C, Descombes P, Dousset B, Majno PE, Mentha G, Terris B. Gene expression profiling provides insights into pathways of oxaliplatin-related sinusoidal obstruction syndrome in humans. *Mol Cancer Ther*, 2010, 10 (4): 687-696.
- [8] Vreuls CP, Olde Damink SW, Koek GH, Winstanley A, Wisse E, Cloots RH, Broek MA, Dejong CH, Bosman FT, Driessen A. Glutathione S-transferase M1-null genotype as risk factor for SOS in oxaliplatin-treated patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2013, 108 (3): 676-680.
- [9] 赵俊芳, 赵永福. 肝窦阻塞综合征机制的研究进展. 河南外科学杂志, 2013, 19 (4): 81-82.
- [10] Nakamura K, Hatano E, Narita M, Miyagawa-Hayashino A, Koyama Y, Nagata H, Iwaisako K, Taura K, Uemoto S. Sorafenib attenuates monocrotaline-induced sinusoidal obstruction syndrome in rats through suppression of JNK and MMP-9. *J Hepatol*, 2012, 57 (5): 1037-1043.
- [11] 刘飞飞. 肝窦阻塞综合征临床诊断及治疗. 山东: 山东大学医学院, 2015.

- [12] Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood*, 2014, 123 (26): 4023-4026.
- [13] Gao H, Li N, Wang JY, Zhang SC, Lin G. Definitive diagnosis of hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by pyrrolizidine alkaloids. *J Dig Dis*, 2012, 13 (1): 33-39.
- [14] 叶天和, 梁惠民, 叶进, 郑传胜, 熊斌, 潘峰, 夏向文, 袁锋, 陶然. 土三七致肝窦阻塞综合征. *中华介入放射学电子杂志*, 2014, 2 (4): 53-57.
- [15] 李文宇. 强的松在土三七诱导的大鼠肝窦阻塞综合征中的治疗作用及机制探讨. 湖南: 中南大学湘雅二医院, 2014.
- [16] Dumont Ch, Lambert M, Van Beers BE. MR imaging findings in a patient with hepatic veno-occlusive disease. *Acta Gastroenterol Belg*, 2014 67 (2): 236-238.
- [17] 张春清, 王强修. 消化系统疾病介入治疗学. 北京: 人民军医出版社, 2011, 123-130.
- [18] Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Boelens JJ, Damaj G, Iacobelli M, Niederwieser D, Olavarria E, Suarez F, Ruutu T, Verdonck L, Hume R, Nejadnik B, Lai C, Finetto G, Richardson P. Difenitride for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: final results from the international compassionate-use program. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (10): 1874-1882.
- [19] Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Mineishi S, Cutler C, Antin JH, Stavitski N, Niederwieser D, Holler E, Carreras E, Soiffer R. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol*, 2012, 3 (4): 253-265.
- [20] Yoon JH, Min WS, Kim HJ, Shin SH, Yahng SA, Lee SE, Cho BS, Eom KS, Kim YJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Park CW. Experiences of t-PA use in moderate-to-severe hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic SCT: is it still reasonable to use t-PA? *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 (12): 1562-1568.
- [21] 朱晚林. 肝小静脉闭塞病的临床研究. 浙江: 浙江大学, 2012.
- [22] 杨丽, 霍继荣, 朱洪怡, 陈哲. 丹参对土三七诱导小鼠肝小静脉闭塞病预防治疗效果的观察. *肝脏*, 2013, 18 (2): 105-107.
- [23] 龙利民. 熊去氧胆酸在土三七诱导的小鼠肝窦阻塞综合征中的防治作用及机制探讨. 湖南: 中南大学湘雅二医院, 2014.
- [24] 刘思纯, 马博. 药物性肝损害的诊断和治疗现状. *新医学*, 2007, 38 (9): 564-566.

(收稿日期: 2017-04-06)

(本文编辑: 杨江瑜)

