

· 指南与规范 ·

DOI: 10.12449/JCH260607

《2026年欧洲血液和骨髓移植学会指南:去纤苷预防儿童高危肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病》摘译

马佳丽, 张 明

首都医科大学附属北京地坛医院消化内科, 北京 100015

通信作者: 张明, mg0923@163.com (ORCID: 0009-0009-7742-3128)

摘要: 儿童造血干细胞移植(HSCT)后肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病(SOS/VOD)的发生率高、病死率高,无黄疸型病例易漏诊,且去纤苷(DF)预防性用药的疗效存在争议,欧洲药品管理局不推荐预防性使用DF,但临床需求迫切。2026年欧洲血液和骨髓移植学会指南通过整合争议性研究证据,聚焦儿童高危人群特异性预防,建立加权累积评分系统量化风险,精准识别获益人群,为DF预防应用提供循证依据,降低儿童SOS/VOD发病率及相关病死率,改善预后。本文对该指南中的要点进行摘译。

关键词: 肝窦阻塞综合征; 肝小静脉闭塞病; 去纤苷; 儿童; 诊疗准则

An excerpt of defibrotide for prophylaxis of sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) in pediatric high-risk patients: Consensus guidelines from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2026 edition)

MA Jiali, ZHANG Ming

Department of Gastroenterology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: ZHANG Ming, mg0923@163.com (ORCID: 0009-0009-7742-3128)

Abstract: Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children has high incidence and mortality rates, and missed diagnosis of jaundice-free cases is common. In addition, there are still controversies over the efficacy of prophylactic defibrotide (DF) use, and the European Medicines Agency does not recommend the prophylactic use of DF, whereas clinical needs remain urgent. In 2026, by integrating controversial research evidence and focusing on specific prophylaxis for high-risk children, the European Society for Blood and Marrow Transplantation established a weighted cumulative scoring system to quantify risks and accurately identify the populations who may benefit from DF prophylaxis, in order to provide evidence-based support for the prophylactic use of DF, reduce the incidence and mortality rates of SOS/VOD in children, and improve the prognosis of patients. This article gives an excerpt of the key points in the consensus guidelines.

Key words: Sinusoidal Obstruction Syndrome; Veno-occlusive Disease; Defibrotide; Child; Practice Guideline

肝窦阻塞综合征(sinusoidal obstruction syndrome, SOS),既往称肝小静脉闭塞病(veno-occlusive disease, VOD),是造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的严重并发症之一。该病以肝小静脉及肝窦结构破坏为特征,可引发肝脏淤血、肝衰竭,

重症病例可进展为多器官功能衰竭(multi organ failure, MOF)。在儿童肿瘤治疗中,无论是标准化疗还是移植后环磷酰胺预防移植物抗宿主病,SOS/VOD的报道均呈增多趋势。近年来,随着基因治疗、基因编辑等新型移植技术的发展,相关病例报道也陆续出现。

儿童与成人 SOS/VOD 存在显著差异,儿童患者发病率更高,且以无黄疸型病例居多。这一现象引发了学界对于将高胆红素血症(>2 mg/dL)作为诊断标准的质疑,使儿童 SOS/VOD 在诊断与治疗方面面临特殊挑战(表 1)。

鉴于此,2026 年欧洲血液和骨髓移植学会(European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)特制定专注于去纤苷(defibrotide, DF)对儿童高危 SOS/VOD 预防作用的指南^[1],旨在明确 DF 预防性治疗的合理性。该指南建立了基于全部相关危险因素构建的加权累积评分系统,用于 SOS/VOD 风险预测,为儿童患者预防性使用 DF 的临床决策提供依据。本文对指南中的要点进行摘译,以期为读者提供参考。

1 发病机制

SOS/VOD 以肝窦结构损伤为发病起点,内皮细胞炎症调控失衡被触发后,激活黏附分子,启动凝血瀑布反应。血小板消耗增加是最早出现的临床表现。随着内皮损伤范围扩大、肝窦通透性升高,自我放大和级联反应进一步加重,纤维蛋白及细胞外基质在狄氏间隙沉积。血管收缩与纤维化会进一步损害肝脏血流灌注,最终造成肝细胞损伤,并继发 MOF。肝窦损伤会导致肝静脉血流受阻,进而引发门静脉高压;而肝细胞的持续性坏死,是 SOS/VOD 出现严重并发症的标志性特征,最终将进展为多器官功能不全。

2 危险因素

SOS/VOD 的危险因素包括可干预风险因素与不可干预风险因素两大类,前者包括基础肝病的治疗、预处理方案,后者主要为遗传易感性等。

3 临床表现与严重程度

SOS/VOD 常以肝肿大伴肝区疼痛为主要症状,多伴有黄疸、水钠潴留及腹水,且往往以难治性血小板减少症(transfusion-refractory thrombocytopenia, tRT)为预警信号。该病的病情严重程度跨度极大,轻者仅为肝功能异常,重者可表现为暴发性肝衰竭。

SOS/VOD 诊断困难,症状缺乏特异性,临床表现多样、诊断标准不统一,同时疾病进展具有不可预测性。上述难点推动了对该疾病的诊断优化、预防完善,以及新疗法的研发。其中,DF 已被证实可有效减轻内皮损伤,显著降低病死率,具有良好的应用前景。

4 诊断标准及其对发病率与严重程度的影响

诊断标准对 SOS/VOD 的发病率、患病率及病死率具有显著影响。西雅图标准纳入了血清胆红素升高、疼痛性肝肿大及体重增加等临床症状。巴尔的摩标准纳入明确的胆红素阈值(≥ 2 mg/dL),该客观指标因可重复验证,提升了诊断的特异度。

然而,将高胆红素血症列为诊断必要条件,导致 SOS/VOD 的发病率与患病率被严重低估。按西雅图标准,SOS/VOD 发生率至少为巴尔的摩标准的 2 倍,甚至可达 4 倍。大量无黄疸型 SOS/VOD 病例被漏诊,无论成人或儿童,出现高胆红素血症者更易表现为重症 SOS/VOD 与 MOF,但胆红素水平并非判断疾病严重程度的预测指标。

2018 年制定的儿童专用 SOS/VOD 诊断标准(pEBMT 标准)旨在构建高灵敏度诊断体系,无需等待高胆红素血症即可启动干预,降低患病率与病死率。该标准创新

表 1 儿童/成人 SOS/VOD 的区别^[2]
Table 1 Differences between adults and children^[2]

指标	儿童	成人
发病率	约 20%;高危患者中可达 60%	约 10%
危险因素	儿童人群额外危险因素;婴儿; 儿童/遗传性疾病(发病率高于平均水平)	已明确的危险因素
临床表现	迟发性 VOD 发生率 20%; 无黄疸型 VOD 发生率 30%; 高胆红素血症(若存在): •多为既往存在 •VOD 病程晚期出现 •重症 VOD 的典型表现	迟发性 VOD 少见; 无黄疸型 VOD 少见
腹水及肝肿大的规范评估	造血干细胞移植术前, 肝肿大与腹水的发生率较高	—
治疗	DF 用于合并多器官功能障碍/衰竭的重症肝静脉闭塞病患者,较成人疗效更优	

注:SOS,肝窦阻塞综合征;VOD,肝小静脉闭塞病;DF,去纤苷。

性地纳入tRT(1993年McDonald等提出的SOS/VOD早期征象,持续性tRT提示重症)作为核心指标,用于早期识别系统性肝窦炎症引发的血小板消耗;多项研究证实,相较于经典西雅图标准,pEBMT标准可作为儿童SOS/VOD早期预警的高敏感工具,满足临床早期诊断需求。

5 DF预防治疗的证据

DF的作用靶点主要为内皮细胞,因此有观点认为,由严重肝窦损伤引发的腹水、肝肿大、高胆红素血症等症状,可能属于干预时机已较晚的表现。

荟萃分析显示,DF预防用药可显著降低SOS/VOD发病风险,风险比为0.30(95%置信区间:0.12~0.71, $P=0.006$)。儿童预防试验表明,DF预防用药可将30天内SOS/VOD发病率从20%降至12%($P=0.05$),并降低相关并发症发生率($P=0.02$);但对照组患者接受DF治疗,影响了SOS/VOD相关死亡的评估结果。剂量探索试验未支持“更高剂量DF更获益”的假设,小剂量组的完全缓解率(46.7% vs 40.5%)和100天生存率(44.0% vs 37.8%)均优于大剂量组。Harmony试验因纳入低风险人群、诊断标准差异等设计缺陷,未证实DF预防用药的获益,30天无SOS/VOD生存率在DF组与最佳支持治疗组无显著差异(67% vs 73%, $P=0.85$),试验提前终止;基于此,欧洲药品管理局发布文件明确反对DF用于SOS/VOD预防。

6 DF预防用药的相关建议

DF预防用药可使部分极高风险SOS/VOD人群暴露风险降低,降低严重并发症的发生率及病死率。

7 EBMT关于DF预防SOS/VOD的指南

以下指南建议旨在协助儿科移植医师更好识别可从DF预防用药中获益的高危儿童患者。

7.1 SOS/VOD高风险疾病 (1)输血依赖型地中海贫血;(2)骨髓增生异常综合征/幼年型粒单核细胞白血病;(3)恶性婴儿型石骨症;(4)高危神经母细胞瘤;(5)先天性巨噬细胞活化综合征;(6)基础肝病(非铁相关)及既往SOS/VOD病史;(7)婴幼儿(0~2岁)。

7.2 诊断标准 pEBMT标准的核心诊断指标,即tRT,是诊断SOS/VOD最敏感且最早出现的指标,相较传统改良版西雅图标准,可将疾病诊断时间提前2~3天。对于因疾病表现不典型而导致诊断明显延迟的病例,建议采用加权累积风险评分系统明确诊断(表2)。

7.3 铁过载相关肝纤维化 肝脏铁过载可引发肝纤维

化,并最终进展为肝硬化。指南结合肝脏铁含量、肝脏硬度检测及肝脏活组织检查结果,对SOS/VOD的基础肝脏风险进行分级。若患者的Ishak/Metavir纤维化评分与基于肝脏铁含量或肝脏硬度检测得出的风险评分不匹配,以肝脏活组织检查结果为准。

7.4 SOS/VOD高风险治疗干预

7.4.1 白消安 白消安作为HSCT预处理方案中常用的烷化剂,其与肝窦内皮损伤的关联已明确,而肝窦内皮损伤可进一步诱发SOS/VOD。

7.4.2 二次造血干细胞移植 二次造血干细胞移植是SOS/VOD发病的高危因素。风险评估时,必须对二次乃至三次移植的决策进行审慎考量。

7.4.3 奥佐米星偶联单克隆抗体 奥佐米星偶联单克隆抗体(如吉妥珠单抗、伊珠单抗)是造血干细胞移植前使用的药物,是明确的SOS/VOD高危因素。

7.4.4 全身照射 全身照射是SOS/VOD诱发因素。两项DF预防试验均将全身照射列为高危因素,该指标同时被纳入现行临床指南。

7.4.5 输血依赖型地中海贫血的基因治疗/基因编辑 基因治疗/基因编辑均需采用白消安进行预处理。美国食品药品监督管理局在两种疗法的药品说明书中均推荐进行SOS/VOD预防用药。其中,基因添加疗法(Lyfgenia™)的说明书明确建议使用熊去氧胆酸或DF。上述两种根治性基因治疗方法均被纳入风险评分体系。

7.5 加权累积风险评分系统 各项分值累加即得到患者的个体总风险评分(表2)。

评分体系设定3个风险等级,累积评分 ≥ 4 分提示SOS/VOD发病风险显著升高,移植后预测发病率 $\geq 15\%$,强烈推荐使用DF进行预防;累积评分为3分提示移植后SOS/VOD预测发病率 $>10\%$,建议使用DF预防;累积评分 ≤ 2 分则无需进行预防用药。

8 结论

SOS/VOD是造血干细胞移植后一类严重的并发症,在儿童中发病率更高。本指南专家组认为,基础疾病、临床状态及治疗方案等风险因素相累积,使部分儿童患者群暴露于极高的SOS/VOD发病风险中。因此,鉴于DF的安全性与疗效均已得到证实,采用DF预防性治疗,是降低SOS/VOD发病率的合理策略,更有助于减轻疾病对患者并发症发生率及病程严重程度所造成的不良影响。

表 2 SOS/VOD 风险评分表
Table 2 SOS/VOD scoring system

高危疾病状态	评分	患者评分
输血依赖型地中海贫血	1	☐
骨髓增生异常综合征/幼年型粒单核细胞白血病	1	☐
恶性婴儿型石骨症	1	☐
高危神经母细胞瘤	1	☐
噬血细胞性淋巴组织细胞增生症	1	☐
肝脏疾病	1	☐
既往静脉闭塞病/肝窦阻塞综合征病史	2	☐
年龄<2 岁	2	☐
诊断标准		
儿童版欧洲骨髓移植协会标准	0	☐
西雅图标准或成人版欧洲骨髓移植协会标准(移植后>21 天)	1	☐
强制性高胆红素血症(>2 mg/dL)(巴尔的摩标准及其他同类标准)	2	☐
铁过载相关肝纤维化		
轻度:肝脏铁含量>70 ~ <99 μmol/g 干重,或肝脏硬度值≥3 ~ 7 kPa,或 Ishak 评分:0 ~ 2 分/ Metavir 评分:F0 ~ F1 级	0	☐
中度:肝脏铁含量 99 ~ 200 μmol/g 干重,或肝脏硬度值≥7.6 ~ 10 kPa,或 Ishak 评分:3 分/ Metavir 评分:>F2 级	1	☐
重度:肝脏铁含量≥200 μmol/g 干重,或肝脏硬度值≥10 kPa,或 Ishak 评分:4 ~ 6 分/ Metavir 评分:F3 ~ F4 级	2	☐
治疗干预措施		
含白消安的清髓性预处理方案	1	☐
含白消安联合第二种烷化剂的清髓性预处理方案	2	☐
既往接受过清髓性预处理的造血干细胞移植	1	☐
造血干细胞移植前使用奥佐米星偶联单克隆抗体	2	☐
全身照射	1	☐
以白消安为预处理方案的输血依赖型地中海贫血基因编辑/基因治疗	2	☐
累积评分		
DF 预防用药推荐策略		
		累积评分<3 分,不推荐使用
		累积评分=3 分,建议使用
		累积评分≥4 分,推荐使用

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 马佳丽负责翻译、整理文献;张明负责翻译、审校及最终定稿。

参考文献:

引证本文: MA JL, ZHANG M. An excerpt of defibrotide for prophylaxis of sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) in pediatric high-risk patients: Consensus guidelines from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2026 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(6): 1275-1278.

马佳丽, 张明. 《2026 年欧洲血液和骨髓移植学会指南: 去纤苷预防儿童高危肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(6): 1275-1278.

society for blood and marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(2): 138-145. DOI: 10.1038/bmt.

收稿日期: 2026-02-27;录用日期: 2026-03-27

本文编辑: 王亚南