

奥沙利铂所致肝窦阻塞综合征的多维度临床评估与转归分析[△]

洪华东*,包健安,马晶晶[#](苏州大学医学中心/苏州大学附属第四医院/苏州市独墅湖医院药学部,江苏苏州215000)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)19-2560-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.19.13



摘要 **目的** 提高临床对奥沙利铂所致肝窦阻塞综合征(HSOS)的识别与管理水平。**方法** 对PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、维普网、万方医学数据库进行系统检索,收集奥沙利铂所致HSOS病例,同时纳入苏州大学附属第四医院(简称“本院”)收治的典型病例,系统分析奥沙利铂所致HSOS的临床特征、实验室检查指标、影像学表现、治疗及预后等,并按化疗方案和患者性别进行亚组分析。**结果** 共收集到32例奥沙利铂所致HSOS病例(文献31例、本院1例)。其中,男、女各16例,中位年龄58.5岁,中位发病时间为168 d。最常见的实验室检查异常为碱性磷酸酶(ALP)/ γ -谷氨酰转移酶(GGT)升高(占报告病例的69.2%, 9/13),部分患者伴转氨酶升高及血小板减少。影像学表现包括脾肿大(37.5%, 12/32)、肝内低密度灶(28.1%, 9/32)及门脉高压征象(21.9%, 7/32)等。治疗以停用奥沙利铂为主,辅以对症支持治疗或肝切除术,患者总体好转率为84.0%(21/25)。亚组分析结果显示,在使用FOLFOX方案的患者中,有36.8%的患者在168 d内出现症状,显著低于使用其他方案的患者占比(83.3%)($P<0.0125$)。**结论** 奥沙利铂所致HSOS常表现为ALP/GGT升高与脾肿大,影像学上的低密度灶是鉴别诊断的重点,停药并对症支持治疗后多数患者病情改善。临床应重视早期识别该并发症,密切监测患者肝功能和影像学变化。

关键词 奥沙利铂;肝窦阻塞综合征;肝窦扩张;药物不良反应;药源性疾病

Multidimensional clinical assessment and outcome analysis of oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome

HONG Huadong, BAO Jian'an, MA Jingjing (Dept. of Pharmacy, Soochow University Medical Center/The Fourth Affiliated Hospital of Soochow University/Suzhou Dushu Lake Hospital, Jiangsu Suzhou 215000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To improve the clinical recognition and management of oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome (HSOS). **METHODS** A systematic search was conducted in PubMed, Web of Science, Embase, CNKI, VIP, and Wanfang Medical Database to collect cases of oxaliplatin-induced HSOS. Typical cases admitted to the Fourth Affiliated Hospital of Soochow University (hereinafter referred to as “our hospital”) were also included. The clinical characteristics, laboratory findings, imaging manifestations, treatment, and prognosis of oxaliplatin-induced HSOS were systematically analyzed, and subgroup analyses were performed according to chemotherapy regimen and patient sex. **RESULTS** A total of 32 cases of oxaliplatin-induced HSOS were collected (31 from the literature and 1 from our hospital). Among them, there were 16 males and 16 females, with a median age of 58.5 years and a median time to onset of 168 days. The most common laboratory abnormality was elevated alkaline phosphatase (ALP)/ γ -glutamyl transferase (GGT) (accounting for 69.2% of reported cases, 9/13), and some patients had elevated transaminases and thrombocytopenia. Imaging findings included splenomegaly (37.5%, 12/32), intrahepatic hypodense lesions (28.1%, 9/32), signs of portal hypertension (21.9%, 7/32), etc. Treatment mainly consisted of discontinuation of oxaliplatin, supplemented with symptomatic supportive treatment or liver resection. The overall improvement rate of patients was 84.0% (21/25). Subgroup analysis showed that among patients receiving the FOLFOX regimen, 36.8% developed symptoms within 168 days, which was significantly lower than the proportion of patients receiving other regimens (83.3%) ($P<0.0125$). **CONCLUSIONS** Oxaliplatin-induced HSOS often presents with elevated ALP/GGT and splenomegaly. Hypodense lesions on imaging are a key point in differential diagnosis. Most patients improve after discontinuation of oxaliplatin and symptomatic supportive treatment. Clinically, emphasis should be placed on early recognition of this complication and close monitoring of liver function and imaging changes.

[△] 基金项目 苏州市科技发展指导性计划项目(No.SKYYXD2022014)

* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:

hdhong@ipe.ac.cn

[#] 通信作者 主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。

E-mail:jingjingmajj@suda.edu.cn

KEYWORDS oxaliplatin; hepatic sinusoidal obstruction syndrome; hepatic sinusoidal dilatation; adverse drug reaction; drug-induced disease

肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS),是一种以肝窦内皮细胞损伤、肝窦腔纤维性阻塞和门静脉压力增高为特征的血管性肝病^[1]。其典型病理生理改变包括肝窦扩张、充血,肝细胞板萎缩及窦周纤维化,临床可表现为肝肿大、腹水、黄疸及门脉高压相关并发症,严重者可进展为肝功能衰竭^[2-3]。HSOS 传统上被认为与造血干细胞移植前的大剂量化疗、某些植物生物碱(如吡咯里西啶生物碱)暴露以及部分免疫抑制剂的使用密切相关^[4-5]。

奥沙利铂作为第三代铂类衍生物,已成为结直肠癌等多种实体肿瘤辅助化疗及姑息治疗的核心药物之一^[6]。然而,越来越多的临床观察与研究提示,奥沙利铂可能引发一种特殊类型的肝血管损伤,其特征与经典 HSOS 高度相似^[7]。这种由奥沙利铂诱发的 HSOS,通常在多次化疗后隐匿起病,临床表现和影像学特征易与肝转移瘤等病变混淆,造成误诊或诊断延迟。一旦未能及时识别与干预,不仅可能损害肝功能,还会阻碍既定化疗进程,乃至影响患者的长期生存^[8]。尽管针对奥沙利铂所致 HSOS 的个案或病例系列已有报道,但现有资料对其临床全貌、实验室及影像学模式的系统性描绘仍然不足;此外,关于不同联合化疗方案[如 FOLFOX(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)对比 XELOX(卡培他滨+奥沙利铂)/SOX(替吉奥+奥沙利铂)]所致 HSOS 的特征差异,以及患者性别(既往报道性别与化疗相关肝损伤及药物代谢有关^[9])是否在其中扮演角色,尚无明确结论。为此,本研究汇总国内外文献及苏州大学附属第四医院(以下简称“本院”)确诊病例,重点分析上述变量与起病时间、肝酶模式及影像严重度的关联,以期临床早期甄别 HSOS 提供更具体的参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

系统检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、维普网、万方医学数据库中的文献,检索时间均从建库起至 2025 年 12 月。检索词包括“奥沙利铂”“oxaliplatin”“肝窦阻塞综合征”“hepatic sinusoidal obstruction syndrome”“HSOS”“化疗性肝损伤”“oxaliplatin-induced liver injury”等中英文关键词。鉴于 PubMed、Embase 等国际数据库对所有收录文献均以英文建立索引(标题及摘要),上述英文检索策略可全面捕获原文为非中英文(如日文、法文等)的文献记录,非中、英语种文献由专业

翻译人员辅助评估。纳入标准为:(1)使用含奥沙利铂的化疗方案;(2)经肝穿刺病理确诊,或典型影像学表现(如肝窦扩张、门脉高压征象)结合临床排除其他病因诊断为 HSOS;(3)个案报道或系列病例报告。排除标准为:(1)未报告年龄、性别、肿瘤类型、给药方案或结局指标,且无法从原文或联系作者获取补充信息;(2)重复发表的文章;(3)动物实验或综述类文献。最终共纳入 19 篇文献,合计 31 例病例,结合本院 1 例,总计 32 例进行统计分析。

1.2 统计学处理

应用 Excel 软件对收集的病例资料进行整理与分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以例数和百分比(%)表示。亚组分析按化疗方案[FOLFOX vs. 其他;以 FOLFOX 方案为参照组,因其病例数最多(20 例,占 62.5%),且为含奥沙利铂的代表性化疗方案;其他方案因样本有限,合并分析]和患者性别分层,比较起病时间、转归、主要实验室及影像学异常的发生率,组间比较采用 Fisher 精确检验,多重比较采用 Bonferroni 校正(共 4 次比较,校正后的检验水准 $\alpha' = 0.0125$)。原始 P 值仍予报告,但仅当 $P < 0.0125$ 时认为差异有统计学意义, $0.0125 \leq P < 0.05$ 则视为提示性趋势。

2 结果

2.1 本院收治病例的基本情况

患者男,58 岁,因结肠癌术后于 2025 年 5 月入住本院肿瘤科接受 XELOX 辅助化疗。患者于化疗第 84 天出现乏力、肝区隐痛、腹胀。CT 示肝内多发低密度灶(较大者约为 18 mm)、肝右叶动脉期结节样强化、肝脾肿大。实验室检查示:丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)71.5 U/L [$1.4 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN)]、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)197.5 U/L ($4.9 \times$ ULN)、 γ -谷氨酰转移酶(γ glutamyltransferase, GGT)100.3 U/L ($1.7 \times$ ULN)。肝穿刺病理检查示:肝窦明显扩张、充血,肝细胞板萎缩伴窦周纤维化,符合 HSOS 诊断标准^[1]。停用奥沙利铂,予水飞蓟素联合熊去氧胆酸保肝、利尿等对症支持治疗。停药 10 d 后,实验室检查示:ALT 31.4 U/L、AST 64.4 U/L、GGT 86.3 U/L。影像学检查示:病灶吸收,脾脏回缩,门脉高压改善。患者未再接受奥沙利铂化疗,病情稳定,继续接受后续肿瘤治疗与随访。

2.2 纳入研究的患者情况

32例患者中,男性16例(占50.0%),女性16例(占50.0%),中位年龄58.5岁(22~77岁),中位发病时间为168 d[63~240 d(31例有明确报告)]。原发肿瘤包括:结肠癌20例(占62.5%)、直肠癌5例(占15.6%)、胃癌3

例(占9.4%)、淋巴瘤3例(占9.4%)、盲肠癌1例(占3.1%)。化疗方案以FOLFOX为主(20例,占62.5%),其次为XELOX(6例,占18.8%),SOX和OX(奥沙利铂单药)各有3例(占9.4%)。32例患者的基本资料详见表1。

表1 32例奥沙利铂所致HSOS患者的基本资料

序号	作者/来源	年龄/岁	性别	肿瘤类型	给药方案	发病时间/d	实验室检查指标	影像学和病理学表现	治疗	临床结局
1	Liu等 ^[10]	52	男	胃癌	SOX	70	ALP:1.6×ULN;GGT:1.2×ULN	肝实质呈非均匀分布,左、右叶呈中度低密度改变;可见多灶性肝窦扩张	未提及	未提及
2	Alexandrino等 ^[11]	59	男	结肠癌	XELOX	168	GGT:2.8×ULN	肝脏第8段见一直径约28 mm的低密度结节;其内可见不规则分布的窦状充血和不同强度的肝窦扩张,部分肝窦扩张剧烈,伴有出血、局灶性肝紫癜和窦周纤维化	肝切除	好转
3	Kobayashi等 ^[12]	54	女	胃癌	FOLFOX	180	ALP:2.8×ULN;GGT:1.4×ULN	脾脏肿大,右肝周围小叶存在破裂性低密度灶,肝表面可见蓝色网状细裂纹;肝细胞板破坏,引起弥漫性窦状纤维化和充血	停药	未提及
4	Sarathy等 ^[13]	49	男	直肠癌	FOLFOX	180	未提及	肝脏第6段低密度病灶明显增大	肝切除	好转
5	Uchino等 ^[14]	47	男	直肠癌	FOLFOX	84	未提及	肝脏有多个低密度区域。至少有4个直径10~20 mm的病变,均位于右叶;血管期呈轻度强化肿块,肝细胞期呈肿块缺陷	肝切除	好转
6	Kawai等 ^[15]	40	女	直肠癌	FOLFOX	180	ALP:0.4×ULN;GGT:0.3×ULN	肝脏有不明显的低密度肿块	肝切除	好转
7	Arakawa等 ^[16]	40	女	直肠癌	XELOX	112	ALP:0.4×ULN;GGT:0.3×ULN	影像学显示病变相对于周围肝实质呈低信号病灶;组织病理学显示肿瘤存在窦状扩张和严重充血	肝切除	好转
8	Arotçarena等 ^[17]	71	男	直肠癌	FOLFOX	156	ALP:2×ULN;GGT:7×ULN	结节性再生增生,伴有以小叶中央区为主的窦状扩张,小叶中心静脉部分或完全纤维闭塞	肝切除	死亡
9	Arotçarena等 ^[17]	54	女	结肠癌	FOLFOX	90	未提及	肝样本组织学检查显示肝窦显著扩张,伴少许肝紫癜样腔隙;肝细胞板萎缩主要位于小叶中央区,伴严重胆红素淤积	停药	死亡
10	Arotçarena等 ^[17]	68	男	结肠癌	FOLFOX	180	ALP:4×ULN;GGT:8.5×ULN	显著的小叶中带和中央带肝窦扩张,伴轻度窦周纤维化;中央静脉壁内膜有轻度水肿性浸润	停药	好转
11	Arotçarena等 ^[17]	72	男	结肠癌	FOLFOX	168	ALP:7.1×ULN;GGT:15×ULN	小叶中央区有肝窦扩张、肝细胞板萎缩和窦周纤维化,门静脉周围区有再生	停药	好转
12	Slade等 ^[18]	59	女	结肠癌	FOLFOX	168	PLT:89×10 ⁹ L ⁻¹	影像学显示肝淤血,并可见水母头。脾体积比辅助治疗前的基线体积增加了168%	停药	好转
13	Slade等 ^[18]	69	男	结肠癌	FOLFOX	210	PLT:128×10 ⁹ L ⁻¹	脾肿大和静脉曲张,门静脉高压	停药	未提及
14	Slade等 ^[18]	57	男	结肠癌	FOLFOX	210	PLT:5.3×10 ⁹ L ⁻¹	有脾肿大和其他门静脉高压的影像学证据,包括食管周围静脉曲张和腹水	停药	未提及
15	Slade等 ^[18]	39	女	盲肠癌	FOLFOX	168	PLT:10.3×10 ⁹ L ⁻¹	脾肿大和食管周围静脉曲张,门静脉变窄/硬化,门静脉纤维化	肝切除	好转
16	林建光等 ^[19]	46	女	结肠癌	XELOX	112	未提及	肝脏第8段转移病灶射频消融后改变;肝脏另可见2个低密度灶	肝切除	好转
17	Ünal等 ^[20]	47	男	结肠癌	FOLFOX	168	未提及	轴位肝胆期图像上的弥漫性网状低信号提示肝窦阻塞综合征并伴肝细胞功能障碍;另可见门静脉高压所致的脾肿大	停药	好转
18	Ünal等 ^[20]	65	女	结肠癌	FOLFOX	240	未提及	肝胆期影像中显示斑片状或弥散性网状低信号区域	停药	好转
19	Ünal等 ^[20]	65	男	结肠癌	FOLFOX	180	未提及	多发且界限清晰的肝结节,增强肝胆期图像上的周边强化提示局灶性结节性增生	未提及	未提及
20	Ünal等 ^[20]	67	女	结肠癌	FOLFOX	180	未提及	肝脏第2段有1个新的增强的界限清晰的结节状病变,同时可见明显的门静脉周围高信号	停药	好转
21	Ünal等 ^[20]	69	女	结肠癌	FOLFOX	180	未提及	脂肪肝变性显著,反相位图像上肝实质信号弥漫性丢失,并见门静脉周围肝细胞摄取功能相对增强	未提及	未提及
22	Choi等 ^[21]	22	女	结肠癌	XELOX	120	ALP:0.8×ULN	肝脏第1段有1个新的微小、结节性、低密度病变。轻度脾肿大(12.3 cm,化疗前11 cm);组织病理显示病变呈严重的窦状扩张伴充血	肝切除	好转
23	Tomonaga等 ^[22]	62	男	结肠癌	SOX	90	ALP:4.9×ULN	脾肿大,脾周围有少量积液	停药	好转
24	Bernichon等 ^[23]	63	男	淋巴瘤	OX	63	ALT:13×ULN;AST:20×ULN	组织切片显示背景肝组织伴轻度肝窦扩张和慢性肝炎	肝切除	好转
25	Bernichon等 ^[23]	59	男	淋巴瘤	OX	84	ALT:63×ULN;AST:144×ULN	胆汁淤积;肝活检显示肝实质改变	停药	好转
26	Bernichon等 ^[23]	68	女	淋巴瘤	OX	84	ALT:20×ULN;AST:6×ULN	组织切片显示窦状隙扩张及肝细胞萎缩	停药	死亡
27	Ishizaki等 ^[24]	60	男	结肠癌	FOLFOX	168	ALT:3.1×ULN;AST:2.8×ULN	肝脏活检标本显示存在胆管阻塞、门静脉高压以及窦周纤维化	肝切除	死亡
28	Fuentes-Lacouture等 ^[25]	55	女	结肠癌	FOLFOX	210	ALP:3.1×ULN;GGT:3.5×ULN	存在单纯性肝囊肿,同时伴有门静脉高压(脾肿大和轻度腹水)	肝切除	好转
29	Ganta等 ^[26]	46	女	结肠癌	FOLFOX	未提及	未提及	脾肿大,脾周围有少量积液	停药	好转
30	Seo等 ^[27]	58	女	结肠癌	XELOX	84	ALP:0.5×ULN	背景肝组织呈明显斑驳外观,充血区域与相对正常肝实质交替出现;静脉周围血管呈斑状扩张、充血,伴肝细胞板破裂;肝窦扩张、充血,伴肝细胞板萎缩和破坏	停药	好转
31	Ichimaru等 ^[28]	77	女	胃癌	SOX	240	PLT:(5~10)×10 ⁹ L ⁻¹	轻度脾肿大及门静脉系统分流增大	停药	未提及
32	本院病例	58	男	结肠癌	XELOX	84	ALT:1.2×ULN;AST:4.9×ULN;GGT:1.7×ULN	肝内多发低密度灶,较大者长径约为18 mm;肝右叶动脉期见结节样强化影,肝脾肿大;病理示肝窦明显扩张、充血,肝细胞板萎缩	停药	好转

ALP:碱性磷酸酶;PLT:血小板计数。

2.3 纳入患者的实验室检查结果

32例患者中,22例(占68.8%)报告了至少1项实验室检查指标,可作为可评估病例。在报告了ALP/GGT水平的13例患者中,9例(占69.2%,9/13)水平升高,GGT最高达15×ULN,ALP最高达7.1×ULN,提示为以胆汁淤积为特征的肝损伤模式;另4例患者的ALP/GGT水平低于ULN。仅5例患者明确报告了ALT/AST水平,且均为升高。其中,3例淋巴瘤患者接受OX方案后的转氨酶水平极度升高(ALT最高达63×ULN,AST最高达144×ULN),提示其可能存在更显著的肝细胞损伤。血小板减少(PLT<100×10⁹ L⁻¹)的患者有4例,在明确报告PLT的5例患者中占80.0%,与影像学所见的脾肿大及门脉高压表现相符,符合脾功能亢进的血液学改变。此外,10例(31.2%)患者未报告任何具体实验室检查指标。上述结果提示,单凭实验室检查指标对HSOS的诊断敏感性有限,需结合影像学与病理学表现综合评估。

2.4 纳入患者的影像学 and 病理学表现

在影像学检查中,脾肿大检出率最高(12例,占37.5%),肝内多发低密度灶次之(9例,占28.1%),然后是门脉高压征象(如门静脉扩张)(7例,占21.9%),腹水最少见(2例,占6.3%)。对应的病理学改变中,肝窦扩张与充血居于首位(12例,占37.5%),窦周纤维化(5例,占15.6%)和肝细胞板萎缩(4例,占12.5%)也占一定比例,中央静脉纤维性闭塞较为罕见(1例,占3.1%)。

2.5 治疗与转归

本研究将转归结局定义为:(1)好转:满足以下任意2项——①临床症状(乏力、腹胀、肝区疼痛等)缓解或消失;②肝功能指标(ALT、AST、GGT、ALP等)较峰值下降≥50%或恢复正常;③影像学显示肝内低密度灶缩小/消失、脾脏回缩、门脉高压征象改善。(2)死亡:全因死亡。

治疗措施包括:(1)停药+对症支持治疗(13例)——停用奥沙利铂,同时接受保肝(如水飞蓟素、熊去氧胆酸、谷胱甘肽等)、利尿及营养支持等综合治疗。其中,11例(占84.6%,11/13)患者好转,2例(占15.4%,2/13)患者死亡。(2)停药+肝切除术(12例)——因肝内病灶疑似转移而行肝切除,术后病理证实为HSOS。其中,10例(占83.3%,10/12)患者术后好转,2例(占16.7%,2/12)患者死亡。未报告干预细节或结局不明确的患者有7例(占21.9%,7/32)。

总体而言,在报告结局的25例患者中,21例(占84.0%,21/25)病情好转。

2.6 亚组分析

在168 d内出现症状的男性患者占比为68.8%(11/16),高于女性的53.3%(8/15),但差异无统计学意义($P=0.480$)。在使用FOLFOX方案的患者中,有36.8%(7/19,有1份文献未报告发生HSOS的时间)在168 d内出现症状,显著低于使用其他方案的患者占比(83.3%,10/12),差异有统计学意义($P=0.011$,经Bonferroni校正后 $P<0.0125$);相对于使用FOLFOX方案的患者,ALT/AST升高在使用其他方案患者中更为常见(其他方案36.4% vs. FOLFOX方案9.0%, $P=0.311$);低密度灶在使用其他方案患者中发生率更高(其他方案41.7% vs. FOLFOX方案20.0%, $P=0.215$),但差异均无统计学意义。此外,ALP/GGT升高和脾肿大在性别、化疗方案亚组间比较,差异也均无统计学意义($P>0.0125$)。结果详见表2。

表2 化疗方案与患者性别对奥沙利铂所致HSOS的影响

临床特征	性别		<i>P</i>	化疗方案		<i>P</i>
	男性 [<i>n</i> / <i>N</i> (%)]	女性 [<i>n</i> / <i>N</i> (%)]		FOLFOX方案 [<i>n</i> / <i>N</i> (%)]	其他方案 [<i>n</i> / <i>N</i> (%)]	
出现症状≤168 d	11/16(68.8)	8/15(53.3)	0.480	7/19(36.8)	10/12(83.3)	0.011
症状转归(好转)	10/12(83.3)	11/13(84.6)	1.000	13/16(81.3)	8/10(80.0)	1.000
ALP/GGT升高	7/12(58.3)	2/10(20.0)	0.122	6/11(54.5)	3/11(27.3)	0.197
ALT/AST升高	4/12(33.3)	1/10(10.0)	0.339	1/11(9.0)	4/11(36.4)	0.311
低密度灶	5/16(31.3)	4/16(25.0)	0.722	4/20(20.0)	5/12(41.7)	0.215
脾肿大	5/16(31.3)	7/16(43.8)	0.735	8/20(40.0)	4/12(33.3)	0.716

注:各指标的分母(*N*)为有明确报告该指标的病例数,由于部分文献未完整报告所有临床信息,不同指标的可评估病例数存在差异。

3 讨论

奥沙利铂虽显著改善了结直肠癌患者的预后,但其诱导的HSOS正日益受到关注。该损伤起病隐匿,却可能直接限制后续抗肿瘤治疗^[28]。本研究通过对32例奥沙利铂相关HSOS病例的系统分析,进一步揭示了该并发症的临床特征及其与治疗方案、性别等因素的潜在关联。

该并发症在实验室检查方面,以ALP/GGT升高最为突出,在可评估病例中占比达69.2%,这与胆汁淤积性肝损伤的病理生理机制相吻合,通常反映肝窦压力增高或细小胆管排泄受阻^[29]。需要指出的是,本研究中非FOLFOX化疗患者的ALT/AST异常率(36.4%)虽高于FOLFOX组(9.0%),但受限于样本量及多重混杂因素干扰,组间差异并无统计学意义($P=0.311$),故该趋势尚属初步观察结论,有待扩大样本加以核实。另外,PLT下降作为脾功能亢进继发于门脉高压的间接表现,与本组影像学提示的脾肿大检出率(37.5%)形成呼应,进一步佐证了门脉高压在HSOS发病过程中的核心作用^[30]。

在治疗及转归方面,停用奥沙利铂并给予综合性支持治疗后,患者整体好转率达到84.6%,与停药+肝切除术组(83.3%)大致持平,进一步说明及早识别并停用奥沙利铂是改善患者结局的关键环节。全部病例中共有4例死亡,均见于疾病已处晚期的肿瘤患者,且其同时合并门脉高压及肝功能失代偿,HSOS与死亡之间的直接因果关联较难明确区分,可能为多因素叠加所致的不良结局。就临床实践而言,加强对HSOS的早期甄别、及时停用奥沙利铂,并辅以全面的支持治疗,目前仍为改善预后的合理选择,但其确切效益仍有待设计严密的前瞻性研究加以验证^[2,4]。

亚组分析提示,使用非FOLFOX方案患者的起病时间可能早于使用FOLFOX方案患者,但因未能获取累积剂量、给药频次等关键混杂信息,该发现尚不能确立因果关系,仍需更大样本加以验证。同样,性别亚组间在起病时间及肝酶异常模式上的差异也仅呈现趋势,未有统计学意义。虽有研究提示性激素可能影响药物代谢或血管内皮反应性^[31],但本研究所获证据尚不充分,仅可为后续研究提供假设线索。

本研究还存在一定的局限性:首先,病例总数有限(32例),亚组分析统计效能不足;其次,本研究依赖已发表文献,存在发表偏倚及信息缺失;最后,原始研究在诊断标准、评估时间点及治疗方案上存在异质性。未来亟须开展大样本、前瞻性、多中心研究,系统采集累积剂量、肝功能基线、合并用药等潜在危险因素,并借助标准化评估体系,从而为奥沙利铂相关HSOS的风险预测、监测优化及治疗策略制定提供更高等级的循证医学证据。

综上所述,奥沙利铂所致HSOS以ALP/GGT升高与脾肿大为核心特征,影像学上的低密度灶是鉴别诊断的重点。尽管使用非FOLFOX方案的患者比使用FOLFOX方案的患者可能起病更早,但该结论受限于未控制的混杂因素,尚待进一步验证。当前实践表明,及时停用奥沙利铂并给予对症支持治疗仍是改善预后的有效手段。临床对HSOS应保持高度警觉,严密监测患者肝功能与影像学动态,以实现早诊早治。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Valla D C, Cazals-Hatem D. Sinusoidal obstruction syndrome[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40(4): 378-385.

[2] Nalbantoglu I, Tan B R Jr, Linehan D C, et al. Histological features and severity of oxaliplatin-induced liver injury and clinical associations[J]. J Digest Diseases, 2014, 15(10):553-560.

[3] Cha D I, Song K D, Ha S Y, et al. Long-term follow-up of oxaliplatin-induced liver damage in patients with colorectal cancer[J]. Br J Radiol, 2021, 94(1123):20210352.

[4] Overman M J, Maru D M, Charnsangavej C, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15):2549-2555.

[5] 付雪林, 邓军, 黄小宁, 等. 奥沙利铂致肝窦阻塞综合征患者脾脏体积和肝纤维化指数变化分析[J]. 肝脏, 2021, 26(5):550-553.

[6] Honda S, Tsujimoto M, Minegaki T, et al. A case of idiosyncratic liver injury after oxaliplatin-induced thrombocytopenia[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(2):373-375.

[7] Victor N O, George B J. Oxaliplatin-induced hepatocellular injury and ototoxicity: a review of the literature and report of unusual side effects of a commonly used chemotherapeutic agent[J]. J Oncol Pharm Pract, 2012, 18(3):355-359.

[8] Shimagaki T, Sugimachi K, Mano Y, et al. Simple systemic index associated with oxaliplatin-induced liver damage can be a novel biomarker to predict prognosis after resection of colorectal liver metastasis[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2022, 6(6):813-822.

[9] Suzuki A, Björnsson E S. Exploring the influence of sex on idiosyncratic DILI: impact on risk assessment[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2026, 22(5):303-312.

[10] Liu F, Cao X, Ye J, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in a patient with gastric cancer: a case report[J]. Mol Clin Oncol, 2018, 8(3):453-456.

[11] Alexandrino H, Oliveira D, Cipriano M A, et al. Oxaliplatin toxicity presenting as a liver nodule: a case report[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1):247.

[12] Kobayashi S, Okudaira S, Kobayashi K, et al. Peripheral hepatic sinusoidal obstruction syndrome due to oxaliplatin-based chemotherapy[J]. Clin Case Rep, 2019, 7(2):394-396.

[13] Sarathy V, Kothandath Shankar R K, Mufti S S, et al. FOLFOX and capecitabine-induced hepatic granuloma mimicking metastasis in a rectal cancer patient[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(3):e232628.

- [14] Uchino K, Fujisawa M, Watanabe T, et al. Oxaliplatin-induced liver injury mimicking metastatic tumor on images: a case report[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(10): 1034-1038.
- [15] Kawai T, Yamazaki S, Iwama A, et al. Focal sinusoidal obstruction syndrome caused by oxaliplatin-induced chemotherapy: a case report[J]. *Hepat Mon*, 2016, 16(9): e37572.
- [16] Arakawa Y, Shimada M, Utsunomya T, et al. Oxaliplatin-related sinusoidal obstruction syndrome mimicking metastatic liver tumors[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(6): 685-689.
- [17] Arotçarena R, Calès V, Berthelémy P, et al. Severe sinusoidal lesions: a serious and overlooked complication of oxaliplatin-containing chemotherapy [J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2006, 30(11): 1313-1316.
- [18] Slade J H, Alattar M L, Fogelman D R, et al. Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2009, 8(4): 225-230.
- [19] 林建光, 陈平, 许天文. 奥沙利铂化疗导致类瘤样肝损伤1例[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(19): 1023-1024.
- [20] Ünal E, Karaosmanoğlu A D, Özmen M N, et al. Hepatobiliary phase liver MR imaging findings after oxaliplatin-based chemotherapy in cancer patients[J]. *Abdom Radiol*, 2018, 43(9): 2321-2328.
- [21] Choi J H, Won Y W, Kim H S, et al. Oxaliplatin-induced sinusoidal obstruction syndrome mimicking metastatic colon cancer in the liver[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(4): 2861-2864.
- [22] Tomonaga K, Kurumiya Y, Sekiguchi H, et al. A case of metastatic liver cancer where resection was questioned due to oxaliplatin-induced sinusoidal occlusion syndrome [J]. *J Cancer Chemother*, 2018, 45(6): 989-992.
- [23] Bernichon E, Daguenet E, Molla C, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease complication in lymphoma patients treated with oxaliplatin-based regimen: a case series report[J]. *Curr Res Transl Med*, 2018, 66(4): 107-110.
- [24] Ishizaki T, Abe T, Koyanagi Y, et al. A case of liver failure due to hepatic toxicity from mFOLFOX-6 following resection of liver metastases from colorectal cancer[J]. *J Cancer Chemother*, 2007, 34(6): 945-948.
- [25] Fuentes-Lacouture M C, Barrera-Garavito E C, Gomez A, et al. Non-cirrhotic portal hypertension in a patient with colonic carcinoma treated with oxaliplatin[J]. *J Med Cases*, 2021, 12(3): 99-101.
- [26] Ganta N, Prasad A, Aknouk M, et al. A case report of nodular regenerative hyperplasia and non-cirrhotic portal hypertension post oxaliplatin chemotherapy[J]. *Cureus*, 2022, 14(9): e28740.
- [27] Seo A N, Kim H. Sinusoidal obstruction syndrome after oxaliplatin-based chemotherapy[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2014, 20(1): 81.
- [28] Ichimaru T, Sakamoto T, Amagai T. Oxaliplatin-induced portal hypertension manifesting as portosystemic shunt: a case report and review of sinusoidal obstruction syndrome in gastric cancer[J]. *DEN Open*, 2025, 5: e70109.
- [29] Szczepaniak P, Mikolajczyk T P, Jozefczuk E, et al. Menopausal status associated with docetaxel-induced vascular dysfunction in breast cancer patients[J]. *JACC*, 2026, 87(6): 685-700.
- [30] Zhu C, Ren X H, Liu D, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *Toxicology*, 2021, 460: 152882.
- [31] Valdivielso J M, Jacobs-Cachá C, Soler M J. Sex hormones and their influence on chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(1): 1-9.

(收稿日期:2026-05-11 修回日期:2026-08-31)
(本文责编:胡晓霖)