

艾日布林诱发毛细血管渗漏综合征1例

贾振亚^{1,2}, 胡夕春¹, 傅凤鸣³, 张 剑¹, 王碧芸¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
2. 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 安徽 合肥 230022 ;
3. 复旦大学附属肿瘤医院重症监护室, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[关键词] 艾日布林; 毛细血管渗漏综合征; 乳腺肿瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.02.015

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)02-0198-03

Eribulin induced capillary leak syndrome in a breast cancer patient JIA Zhenya^{1,2}, HU Xichun¹, FU Fengming³, ZHANG Jian¹, WANG Biyun¹ (1. Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China; 3. Department of Intensive Care Unit, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHANG Jian E-mail: syner2000@163.com

[Key words] Eribulin; Capillary leak syndrome; Breast carcinoma

1 病例资料

患者, 女性, 41岁, 因“左乳癌术后4年余, 发现双肺结节2年余”于2014年1月24日就诊复旦大学附属肿瘤医院。患者于2010年1月15日在外院行左乳癌根治术, 术后病理为左乳化生性癌(浸润性导管癌伴腺鳞癌成分), pT₃N₃M₀, III_c期, ER阴性, PR阴性, HER-2阴性。术后外院长春瑞滨(25 mg/m², 第1、8天, 静脉推注)+表柔比星(75 mg/m², 第1天, 静脉推注)4个周期治疗, 后序贯多西他赛(75 mg/m², 第1天, 静脉滴注)4个周期方案辅助化疗, 并行左侧胸壁+内乳区+锁骨上区放疗, 总剂量为50 Gy/25次。2011年12月5日行胸部CT检查, 发现双肺多发转移性肿瘤, 结合病史诊断为乳腺癌术后肺转移。随后于外院行多线化疗, 方案包括吉西他滨(1 000 mg/m², 第1、8天, 静脉滴注)+顺铂(75 mg/m², 第1天, 静脉

滴注)、卡培他滨(1 000 mg/m², 1日2次, 第1~14天, 口服, 21 d为1个周期)+顺铂(75 mg/m², 第1天, 静脉滴注)、5-氟尿嘧啶(500 mg/m², 第1天, 静脉推注)+表柔比星(90 mg/m², 第1天, 静脉推注)+环磷酰胺(500 mg/m², 第1天, 静脉推注)、多西他赛(75 mg/m², 第1天, 静脉滴注)+环磷酰胺(600 mg/m², 第1天, 静脉推注), 患者肺部病灶仍持续性进展。2014年1月6日在复旦大学附属肿瘤医院行胸部CT检查, 结果提示两肺多发结节, 左肺大片实变, 左肺门致密, 左侧胸腔积液。2014年2月8日于本院入组“对比艾日布林和长春瑞滨在既往接受过至少2种最多5种化疗方案, 其中包括蒽环类和紫杉烷类药物, 对于局部复发或转移性女性乳腺癌患者的随机、开放、两组平行、多中心临床试验”, 并随机至艾日布林组, 2014年2月12日行艾日布林治疗(1.4 mg/m², 第1、8天, 静脉推注); 用药后第2天15:00起突发意识不清, 呼之不应, 约1 min后神志转清, 心电监护显示: 窦性心律、106次/min、律齐, 查体: 左肺呼吸音消失, 右肺呼吸音清, 未及明显干湿性啰音,

腹平软, 肝脾肋下未及。17:30分突然出现烦躁、畏寒、出汗, 周身不适, 心电监护: 血压78/38 mmHg, 心率146次/min, 房颤律, 心电图: 快速心房纤颤并室内差异性传导, 轻度ST压低, T波改变, 中度电轴左偏, 予吸氧、补液扩容处理后, 血压上升至95/58 mmHg左右, 心率110次/min, 房颤律。20:05再次出现烦躁, 心电监护: 血压63/38 mmHg, 心率63次/min, 律不齐, 心电图: 窦性心律, 频发室上性早搏, 非特异性ST抬高, 血液生化检测结果显示: 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)为41.5 U/L, 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)为84.8 U/L, 白蛋白(albumin, ALB)为27.3 g/L, 血糖(glucose, GLU)为31.64 mmol/L, 血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)为4.59 mmol/L, 血肌酐(creatinine, CRE)为57 μ mol/L, 同时D-二聚体轻度增高, 予多巴胺升压、扩容、胰岛素降糖、补钾、补充白蛋白、护肝及预防性应用低分子肝素等治疗, 患者血压维持在正常范围。随后行Holter未见明显房颤证据, 心肌酶谱: cTNT正常, pro-BNP为91.05 pmol/L, 其余实验室检查提示CRP升高、两次测降钙素原阴性、血培养阴性, 复查D-二聚体轻度增高, 治疗上加用普罗帕酮抗心率失常。患者一直在密切监护下行对症支持治疗, 不适症状无明显缓解, 并于用药第4天起出现胸闷气喘, 呼吸困难, 并进行性加重, 吸氧状态下血氧饱和度为80%~100%, 同时腹痛腹胀明显, 排便排气减少, 生化: ALT为234.8 U/L, AST为324.0 U/L, ALB为28.4 g/L, GLU为8.15 mmol/L, UREA为7.91 mmol/L, CRE为42 μ mol/L。查体: 左肺呼吸音消失, 右下肺呼吸音消失, 右中上肺可及少量湿性啰音, 腹膨隆, 移动性浊音阳性, 双下肢轻度凹陷性水肿, 床旁B超诊断结果提示: 大量腹水和双侧胸腔积液, 行腹腔穿刺引流术, 引流腹水1 300 mL, 患者腹胀症状稍有缓解。于用药后第7天患者再次出现血压下降, 伴尿量减少, 予升压、利尿、严密控制补液量的条件下进行扩容, 患者一般状况仍

进行性恶化, 血液生化检测结果显示: ALT为1 269.3 U/L, AST为1 940.8 U/L, ALB为29.5 g/L, GLU为11.05 mmol/L, UREA为20.64 mmol/L, CRE为137 μ mol/L, 心肌酶谱: pro-BNP为209.9 pmol/L, 肌红蛋白为1 122.0 ng/mL, 提示患者出现多器官功能衰竭, 最终抢救无效, 于当天19:23死亡。诊断考虑为艾日布林诱发的毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)。

2 讨 论

CLS是由于毛细血管内皮细胞损伤, 血管通透性增加而引起毛细血管性水肿, 大量血浆蛋白渗透到组织间隙, 从而出现全身严重水肿进行性加重、少尿、低蛋白血症、血液浓缩、低血容量休克和急性肾功能衰竭等临床表现的一组综合征^[1]。CLS是临床上非常危险又十分棘手的危重病, 成人的死亡率为50%。其病理生理机制尚不完全明确, 主要认为与炎症反应过度损伤内皮有关, 也有报道与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)具有一定的相关性^[2]。CLS的危害在于肺泡水肿、气体交换受限, 组织缺氧, 从而加重毛细血管损伤, 从局部的炎症反应改变到不能有效控制的全身炎症反应病变, 最终可能导致器官功能障碍, 甚至多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 大大增加了临床救治的难度。引起CLS的病因主要有脓毒血症、严重创伤、毒蛇咬伤、急性肺损伤、大面积烧伤、有机磷农药中毒、造血干细胞移植和各种药物毒性(如白细胞介素-11)等^[3-5]。艾日布林是一种非紫杉烷类微管抑制剂, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗已经接受过包括蒽环类及紫杉类药物在内的至少2种化疗方案治疗后的转移性乳腺癌患者, 其常见不良反应为中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少、乏力及神经病变等^[6], 目前尚无艾日布林引发CLS的报道。

诊断CLS的金标准为输入白蛋白后, 测定细胞外水(extracellular water, ECW)-菊粉分布容量

和生物电阻抗分析, 观察胶体渗透压的不同反应。此方法安全、无创, 但需要大量价格昂贵的仪器设备, 不易临床推广^[7]。目前诊断CLS主要根据病史、临床表现及实验室检查, 本例患者应用艾日布林治疗后出现低血压、低蛋白血症、低氧血症、多浆膜腔积液和下肢水肿, 最终心脏、肝脏、肾脏和肺等多器官功能衰竭, 支持CLS的诊断, 同时本例患者在发生CLS前无感染、创伤及应用其他可能引发CLS药物的病史, 故考虑其CLS由艾日布林引发。

CLS没有特异性的预防和治疗方法, 临床上主要的治疗手段包括: ① 处理原发病, 是控制CLS最根本的措施; ② 维持有效的循环血容量, 由于大量的液体渗漏到组织间隙, 有效循环血容量减少、组织灌注不足, 引发重要脏器功能障碍, 故液体治疗也是关键的措施, 但可能加重水肿, 需在严密监测血流动力学的条件下进行; ③ 维持足够的氧供, CLS患者常伴有严重的低氧血症, 同样会损害重要脏器的功能, 故出现低氧血症时需及时给予呼吸支持; ④ 改善毛细血管的通透性, 目前临床上多使用糖皮质激素, 起到抑制炎症反应、降低毛细血管通透性和减轻渗漏的作用。近年来有学者报道^[8]抗VEGF单克隆抗体贝伐珠单抗成功治疗异基因造血干细胞移植引发的CLS, 但该治疗方法缺乏进一步的体内外研究, 尚未广泛地应用于临床。本例患者经升压、扩容、吸氧和利尿等对症支持治疗后仍因多器官功能衰竭而死

亡, 提示我们在临床工作中要重视患者可疑的症状和体征, 及时诊断, 尽快去除病因, 在血流动力学的严密检测下进行液体治疗、氧气支持, 必要时应用糖皮质激素, 并寻求更加积极有效的治疗方法, 以期阻止病情恶化, 尽力挽救患者的生命。

[参 考 文 献]

- [1] 安友仲. 毛细血管渗漏综合征的实质是内皮细胞炎症损伤 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(45): 3182-3184.
- [2] LESTERHUIS W J, RENNINGS A J, LEENDERS W P, et al. Vascular endothelial growth factor in systemic capillary leak syndrome [J]. Am J Med, 2009, 122(6): 5-7.
- [3] MELTZER E, HEYMAN Z, BIN H, et al. Capillary leakage in travelers with dengue infection: implications for pathogenesis [J]. Am J Trop Med Hyg, 2012, 86(3): 536-539.
- [4] BAYTAN B, OZDEMIR O, GUNES A M, et al. Clofarabine-induced capillary leak syndrome in a child with refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2010, 32 (2): 144-146.
- [5] 林晓龙, 陈义松, 方芳. rhIL-11治疗吉西他滨化疗相关性低血小板血症致毛细血管渗漏综合征(CLS)1例 [J]. 复旦学报: 医学版, 2014, 41(2): 283-284.
- [6] LIN N U, BURSTEIN H J. EMBRACE, eribulin, and new realities of advanced breast cancer [J]. Lancet, 2011, 377(9769): 878-880.
- [7] MARX G, VANGEROW B, BURCZYK C, et al. Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2000, 26(9): 1252-1258.
- [8] YABE H, YABE M, KOIKE T, et al. Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab [J]. Blood, 2010, 115(13): 2723-2724.

(收稿日期: 2015-01-05 修回日期: 2015-05-18)