

● 病例报告 ●

中西医结合治疗急性肿瘤溶解综合征 1 例报告

冀虹霞¹, 杨向东²

(1. 天津中医药大学, 天津, 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津, 300380)

[关键词] 急性肿瘤溶解综合征; 急性淋巴细胞白血病; 中西医结合疗法; 病例报告

[中图分类号] R273.06 [文献标识码] B DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.06.060

急性肿瘤溶解综合征 (Acute Tumor Lysis Syndrome, ATLS) 是指某些肿瘤主要是淋巴造血系统肿瘤患者在化疗及放疗过程中随着肿瘤细胞大量溶解而发生的一组复杂而严重的症候群^[1]。此症是肿瘤急症, 可引起机体严重的代谢紊乱, 极易危及患者生命。早期诊断、及时治疗对该病极为重要。现将天津中医药大学第一附属医院血液科收治的采用中西医结合治疗的 1 例 ATLS 介绍如下。

患者, 男, 38 岁, 因胸闷间作 2 个月余于 2017 年 1 月 14 日入院。无其他既往病史。查体: 无贫血貌, 全身皮肤无瘀斑瘀点, 双侧颈部及锁骨上多发肿大淋巴结, 质韧, 无触痛, 活动度可, 余浅表淋巴结未触及肿大, 咽部无充血, 扁桃体无肿大, 胸骨无压痛, 肝脾肋下未及。胸部 X 线片示: 右前上纵膈增宽, 右侧少量胸腔积液, 考虑胸腺瘤。颈动脉彩超示: 双侧颈部及锁骨上多发肿大淋巴结。上腹彩超示: 肝胆胰脾未见明显异常。EB 病毒阴性。入院心电图正常。骨穿(髂骨)示: 骨髓片原淋+幼淋 97%, 血常规: 白细胞 $52.86 \times 10^9/L$, 红细胞 $5.23 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 $156g/L$, 血小板 $82 \times 10^9/L$, 肾功能: 尿素氮 $41.72mmol/L$, 肌酐 $956.3\mu mol/L$, 尿酸 $497.7\mu mol/L$ 。肝功能检查无异常。入院初步考虑为急性淋巴细胞白血病。于 1 月 20 日行 VDCP 方案联合化疗(长春地辛 $4mg d1$ + 环磷酰胺 $1g d1$ + 吡柔比星 $50mg d1$ + 强的松 $50mg bid d1-8$), 并配合碱化、水化等。化疗第 1 天夜间患者出现恶心、呕吐、无尿, 精神差, 周身乏力, 查急症 7 项: 钾 $8.79mmol/L$, 尿素氮 $17.2mmol/L$, 肌酐 $270\mu mol/L$, 钙 $1.62mmol/L$, 磷 $6.46mmol/L$, 尿酸 $3020.8\mu mol/L$, 镁 $1.40mmol/L$, 血糖 $8.00mmol/L$ 。考虑“急性肾功能衰竭, 高钾血症, 高磷血症, 低钙血症”, 符合 ATLS, 立即静脉补液, 别嘌醇缓释胶囊 $300mg$ 降尿酸, 呋塞米 $20mg$ 利尿, 25% 葡萄糖及胰岛素 $10u$ 降血钾, 5% 碳酸氢钠 $250ML$ 碱化, 葡萄糖酸钙注射液补钙等, 对症治疗 1 周。1 月 28 日复查血常规: 白细胞 $9.2 \times 10^9/L$, 红细胞 $3.39 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 $94g/L$, 血小板 $384 \times 10^9/L$; 肾功能: 尿素氮 $10.42mmol/L$, 肌酐 $188.3\mu mol/L$, 尿酸 $366.3\mu mol/L$ 。患者胸

闷症状好转, 恶心、呕吐未再出现, 小便量恢复正常, 浅表淋巴结明显缩小。1 月 30 日查血常规: 白细胞 $9.89 \times 10^9/L$, 红细胞 $3.59 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 $106g/L$, 血小板 $256 \times 10^9/L$ 。血片分类: 中性粒细胞(杆状核) 16%, 淋巴细胞 15%, 中性粒细胞(分叶核) 63%, 嗜酸粒细胞 1%, 单核细胞 5%, 未发现幼稚细胞。后密切监测血常规、肾功能维持尚可。2 月 5 日复查血常规: 白细胞 $10.09 \times 10^9/L$, 红细胞 $3.21 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 $92g/L$, 血小板 $184 \times 10^9/L$ 。骨穿形态示: 三系增生骨髓象。骨髓活检示: 骨髓增生大致正常, 粒红巨三系造血细胞增生, 未见原始细胞明显增多, 未见异常淋巴细胞明显增多, 未见转移瘤细胞, 未见纤维组织明显增生, 完全缓解。小组化: 有核红 PAS 阳性率 1%, 阳性指数 1, 余正常。细胞化学染色: 计数中、晚幼粒细胞, 其中髓系原始细胞占有核细胞的 1%。流式报告未见明显异常。染色体核型分析: 46, XY[20], 未见克隆性异常。2 月 15 日患者无明显诱因出现面瘫, 左侧额纹消失, 右眼睑正常, 左眼睑下垂, 查颅脑 MRI: 脑实质信号未见明显异常, 左侧乳突炎性改变。属中医学“中风”病范畴, 辨证为风痰阻络、气血亏虚证, 予中药复方牵正散加减。处方: 全蝎 $10g$, 麸炒僵蚕 $10g$, 浙贝母 $15g$, 木瓜 $15g$, 虎杖 $15g$, 当归 $20g$, 生黄芪 $20g$, 生地黄 $15g$, 茯苓 $15g$, 泽泻 $15g$, 蒲公英 $30g$, 苦地丁 $30g$, 桂枝 $6g$, 白芍 $15g$ 。

按: ATLS 是因肿瘤细胞溶解、快速破坏使细胞内的离子、核酸、蛋白质、其他代谢产物骤然释放到细胞外, 超出人体正常的自我平衡能力, 引起以高尿酸血症、高钾血症、高磷血症、低钙血症、急性肾功能衰竭为特点的症候群, 严重者可危及生命^[2]。ATLS 发生率为 1.1% ~ 6%^[3], 但病死率高达 36%, 一般发生在化疗后的 1 ~ 7d, 其发生与否及严重程度取决于肿瘤细胞数及肿瘤对治疗的敏感程度, 多见于血液系统恶性肿瘤, 尤其是急性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤。2004 年 Hochberg 等^[4]对 ATLS 诊断标准进行了修订, 即实验室 ATLS 是指治疗开始 3d 前或 7d 后以下因素大于 2 个异

常:(1)尿酸 $\geq 476\mu\text{mol/L}$ 或者增加25%;(2)血钾 $\geq 6\text{mmol/L}$ 或者增加25%;(3)血磷 $\geq 2.1\text{mmol/L}$ (儿童)或 $\geq 1.45\text{mmol/L}$ (成人)或者增加25%;(4)血钙 $\leq 1.75\text{mmol/L}$ 或者减少25%。

ATLS的西医治疗以充分水化、碱化、利尿、纠正电解质紊乱为主,高钾血症患者予10%葡萄糖酸钙10~20mL静脉注射或静脉滴注,或静脉滴注葡萄糖加普通胰岛素(4:1),高尿酸血症予别嘌醇100mg/ m^2 ,每天3次口服,并注意密切监测血压、血尿酸、肌酐、血钾、血磷、血钙和液体出入量,如无尿、少尿2d以上或急性肾功能不全患者可考虑行血液透析治疗。目前国外使用拉布立酶预防和治疗本病,其优点在于起效快、与利尿剂连用作用更强,而且该药不会引起黄嘌呤、次黄嘌呤聚集,避免了嘌呤性肾脏损坏的风险^[5]。伴发ATLS时,除立即停止进一步抗肿瘤治疗,大量利尿是控制尿酸的主要手段,因此,要进行足量的水化、碱化和利尿^[6]。中医对本病的治疗也有报道,鲁守斌等^[7]采用清热解毒、化瘀利水等中西医结合的方法治疗ATLS取得一定疗效。中药复方丹参注射液可改善血液循环,加速代谢产物排出^[8],其主要成分为活血化瘀药,可改善微循环,降低白细胞的黏滞性、聚集性,减轻组织缺血缺氧^[9]。对本病引起的高尿酸血症,中医治疗亦有效,李德和等^[10]以自拟方(三金汤和三妙散加减)治疗高尿酸血症引起的痛风,与单纯西药常规治疗组相比,可明显提高疗效,茶树根水煎剂的应用对降低血清高尿酸水平亦可能有一定效果^[11],清热解毒、利湿泄浊类中药亦可降低高尿酸水平^[12]。

本病患者治疗过程中突发面瘫,无明显脑梗死影像学征象,目前ATLS尚无后期出现面瘫类似报道,考虑可能与肿瘤细胞溶解相关,初期邪毒炽盛、风痰闭阻经络,影响气血运行,以致气血亏虚,失于濡养,发为本病。予中药方剂牵正散加减。方中全蝎,性平,味辛,归肝经,具有息风止痉、攻毒散结、通络止痛作用。研究表明全蝎可抑制细胞生长,诱导细胞凋亡,有效遏制和杀灭肿瘤细胞^[13],此外还可显著提高抑癌基因P53的表达水平,降低细胞凋亡抑制基因Bcl-2的表达水平^[14]。本方运用全蝎不仅能改善“中风”症状,针对急性白血病本病的治疗还能抑制恶性细胞增殖。僵蚕与全蝎配伍,增强其祛风涤痰之功。生黄芪、当归、生地益气扶正,使骨髓造血恢复;蒲公英、苦地丁清热解毒;浙贝母清热化痰;木瓜舒筋活络且利尿,还可促进免疫^[15];茯苓、泽泻渗湿利水;虎杖祛风利湿,还可抗肿瘤、改

善微循环、调节代谢^[16];桂枝、白芍调和营卫;诸药合用,外邪得祛,诸症自安。患者服用本方7剂后,面部下垂、眼睑下垂症状明显好转,诉近期小便量偏少,时咳嗽咳痰,寐欠安,故在原方基础上加陈皮10g、清半夏10g、半枝莲15g、半边莲15g、首乌藤15g、百合15g,继予治疗1周,咳嗽咳痰及小便量少情况明显改善,后病情好转出院。

本例患者入院血常规白细胞 $> 50 \times 10^9/\text{L}$,说明肿瘤负荷较重,预后不良,在化疗第1天出现恶心、呕吐、电解质紊乱,符合ATLS表现,后积极对症治疗,同时后期予中药联合治疗,取得了较好疗效。但ATLS极易复发,因此对本病早期发现、早期预防、及时治疗尤为重要,需引起临床重视。

参考文献

- [1] 张哉根. 何为急性肿瘤溶解综合征? [J]. 人民军医, 1989(1):78.
- [2] 秘营昌. 白血病合并肿瘤溶解综合征的诊治[J]. 中国实用内科杂志, 2011(12):912-914.
- [3] Fassas AB, Desikan KP, Sieleg D, et al. Tumor Lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma[J]. Haematol, 1999, 105(4):938-941.
- [4] Hochberg J, Cairo Ms. Tumor lysis syndrome: current perspective [J]. Haematologica, 2008, 93(1):9-13.
- [5] 曹俊杰. 地塞米松引起肿瘤细胞溶解综合征1例报道附文献复习[A]. 浙江省医学会血液病学分会. 2012年浙江省血液病学会年论文集[C]. 浙江省医学会血液病学分会, 2012:2.
- [6] Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al. Acute tumor lysis syndrome: a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma[J]. Am J Med, 1980, 68(4):486-491.
- [7] 鲁守斌, 化树英. 中西医结合治疗急性肿瘤溶解综合征[J]. 中国中医急症, 1997(2):62-63, 98.
- [8] 张霞, 刘雨银, 章正华, 等. 复方丹参注射液治疗急性髓系白血病伴急性肿瘤溶解综合征的疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2010(6):1204-1206.
- [9] 黄增峰, 黄学仄, 梅慧奇, 等. 联用参麦注射液和复方丹参注射液治疗休克的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002(2):89-91.
- [10] 李德和, 余涛. 三金三妙汤配合西药治疗痛风40例[J]. 陕西中医, 2007(4):428-429.
- [11] 余雄英, 周军, 唐科, 等. 茶树根提取物对高尿酸血症小鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012(3):193-194.
- [12] 孙守芳, 曲庚汝, 刘蔚, 等. 清热解毒、利湿泄浊方治疗高尿酸血症的临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012(1):91.
- [13] 姚芳, 杨文华. 中药全蝎治疗白血病研究进展[J]. 中国中医急症, 2008(5):679-680.
- [14] 汤毅, 杨文华, 史哲新, 等. 全蝎解毒液治疗急性早幼粒细胞白血病的机制初探[J]. 中草药, 2003(12):73-74, 93.
- [15] 张薇, 王文燕, 李生正. 中药木瓜的研究概况[J]. 陕西中医, 2000(9):424.
- [16] 樊慧婷, 丁世兰, 林洪生. 中药虎杖的药理研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013(15):2545-2548.

(收稿日期:2017-05-29)