

## · 临床研究 Clinical research ·

原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后继发溶血性尿毒综合征  
3 例并文献复习

王有枝, 李彦豪, 梅雀林, 刘秋松

**【摘要】 目的** 探讨原发性肝癌在肝动脉化疗栓塞(TACE)术后继发溶血性尿毒综合征(hemolytic-uremic syndrome, HUS)的临床表现特点。**方法** 回顾性分析 3 例原发性肝癌于术后继发的临床资料, 并复习相关文献。**结果** 3 例原发性肝癌行, 分别于术后第 1、4、6 天突发血红蛋白尿, 监测间接胆红素显著升高、血红蛋白显著下降, 2 例伴有急性肾功能损害。本组发病与介入治疗相关, 考虑为药物相关性 HUS。经治疗后 2 例病情好转, 1 例死亡。**结论** HUS 罕见但可能致命, 典型临床征象有助于早期识别该疾病, 及时采取适当治疗措施可改善预后。

**【关键词】** 肝细胞癌; 溶血性尿毒综合征; 经导管肝动脉化疗栓塞

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2016)-06-0543-03

**Secondary hemolytic uremic syndrome occurring after transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma: report of 3 cases with literature review** WANG You-zhi, LI Yan-hao, MEI Que-lin, LIU Qiu-song. Department of Interventional Radiology, Affiliated Donghua Hospital, Sun yat-sen University, Dongguan, Guangdong Province 523110, China

Corresponding author: LIU Qiu-song, E-mail: fourstar1@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical manifestations of secondary hemolytic uremic syndrome (HUS) that occurs after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of 3 patients with secondary HUS that occurred after TACE for primary HCC were retrospectively analyzed, and the relevant literature was reviewed. **Results** TACE was performed in 3 patients with primary HCC, and the patients developed sudden hemoglobin urine at one, 4 and 6 days after TACE respectively, besides, the indirect bilirubin level significantly increased and the hemoglobin level significantly dropped. Acute damage of renal function was observed in 2 patients. The occurrence of HUS in this group was related to the intervention, considering to be drug-related HUS. After treatment, the clinical condition was improved in 2 patients, and one patient died. **Conclusion** Clinically, HUS is very rare but it is potentially lethal. Typical clinical manifestations are helpful for making early identification of HUS, and promptly and appropriate treatment measures can improve the prognosis. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 543-545)

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; hemolytic uremic syndrome; transcatheter hepatic arterial chemoembolization

溶血性尿毒症综合征(hemolytic-uremic syndrome, HUS)是一种以微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)、血小板减少和急性肾衰竭三联症为主要典型临床特征的疾病, 其共同的病理特征为血栓性微血管病变

(thrombotic microangiopathies, TMA)<sup>[1]</sup>。具有典型三联征的患者为完全型 HUS, 反之为不完全型 HUS<sup>[2]</sup>。HUS 发病与细菌感染、药物、免疫缺陷、恶性肿瘤、遗传等诸多因素有关<sup>[3-4]</sup>。本文总结 3 例原发性肝癌行 TACE 治疗后继发 HUS, 并通过复习文献资料来讨论该病的诊断、鉴别诊断及治疗措施, 为介入医师正确识别该疾病提供借鉴。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.06.019

作者单位: 523110 广州 中山大学附属东华医院介入科(王有枝); 南方医科大学南方医院介入科(李彦豪、梅雀林、刘秋松)

通信作者: 刘秋松 E-mail: fourstar1@163.com

## 1 病例摘要

3 例患者临床诊断为原发性肝癌, 其中 2 例为

肝癌合并破裂出血。术前、术后实验室检查指标详见表 1, 术前肝功能 Child-Pugh A/B 级, 无介入治疗禁忌。3 例均为首次介入治疗, 既往无输血史。

表 1 3 例患者术前、术后实验室检查比较

实验室检查	术前			术后		
	例 1	例 2	例 3	例 1	例 2	例 3
白细胞/( $\times 10^9/L$ )	3.63	5.6	13.85	15.66	21.56	25.9
血红蛋白/(g/L)	123	127	91	62	49	90
红细胞比容(HCT)	0.389	0.391	0.287	0.18	0.144	0.28
血小板/( $\times 10^9/L$ )	260	228	358	188	114	351
凝血酶原时间/s	12.9	12.6	12.5	25.3	15.2	12.8
D-二聚体/(mg/L)	-	-	-	16.3	5.24	-
丙氨酸转氨酶/(U/L)	13	100	19	83	1789	25
天冬氨酸转氨酶/(U/L)	40	85	27	568	3284	66
间接胆红素/( $\mu\text{mol/L}$ )	9.5	13.5	2.9	131.1	147.7	47.9
尿素氮/(mmol/L)	2.24	4.62	3.71	10.74	34.84	4.68
肌酐/(mmol/L)	42.2	90	74.6	128.4	347.8	69.4
乳酸脱氢酶/(U/L)	206	191	-	3535	4242	-
降钙素原/(ng/ml)	-	-	-	30.4	12.2	12.8
细菌血培养	-	-	-	阴性	阴性	阴性
G-6-PD	-	-	-	-	1449	2951
Coombs 试验	-	-	-	-	阴性	阴性
尿沉渣镜检	未见异常	未见异常	未见异常	尿蛋白 3+, 潜血 3+, 红细胞 44/ $\mu\text{l}$	尿蛋白 +, 潜血 3+, 红细胞 62/ $\mu\text{l}$	尿蛋白 3+, 红细胞 2 000 个/ml, 畸形红细胞 1 500 个/ml

注: -, 未检查; G-6-PD: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶; Coombs 试验: 抗人球蛋白试验

例 1, 男, 77 岁, 术前诊断为原发性肝癌并破裂出血。术中用药: 碘化油 10 ml、吡柔比星 30 mg 联合羟喜树碱 25 mg。术后第 1 天出现浓茶样尿合并呼吸衰竭。监测白细胞显著升高, 血红蛋白及红细胞比容(HCT)明显下降, 血小板减少; 乳酸脱氢酶(LDH)及降钙素原(PCT)显著升高; 丙氨酸转氨酶升高, 间接胆红素显著升高; 尿素氮、肌酐显著升高。需氧菌血培养阴性。患者发病过程未出现寒战、高热。诊断考虑为溶血性贫血、急性肾功能不全, 予以甲泼尼龙抗炎、稳定细胞膜、碱化尿液及输注同型浓缩红细胞、新鲜冰冻血浆等措施治疗, 但患者病情急剧恶化, 于术后第 2 天死亡。

例 2, 男, 52 岁, 术前诊断为原发性肝癌(巨块型)并肝内多发转移。术中用药: 碘化油 20 ml、吡柔比星 30 mg 联合顺铂 20 mg, 并予以 560  $\mu\text{m}$  PVA 栓塞肿瘤供血动脉。术后第 4 天出现神志不清、烦

躁不安、皮肤巩膜黄染、浓茶样尿。监测白细胞显著升高, 血红蛋白及 HCT 明显下降, 血小板减少; LDH、PCT 显著升高; 丙氨酸转氨酶升高, 间接胆红素显著升高; 尿素氮、肌酐显著升高。外周血镜检示红细胞大小不等, 易见靶形红细胞, 可见泪滴形、椭圆形红细胞。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)、抗人球蛋白试验(Coombs 试验)、酸溶血试验(Hams 试验)均为阴性。患者发病过程中未出现寒战、高热。诊断考虑为急性肝衰竭、溶血性贫血、急性肾功能不全, 予以甲泼尼龙抗炎、稳定细胞膜、碱化尿液及输注同型浓缩红细胞、新鲜冰冻血浆等措施治疗, 患者病情逐步好转, 5 周后肝肾功能指标恢复正常。

例 3, 男, 24 岁, 术前诊断为原发性肝癌并破裂出血。术中用药: 碘化油 10 ml 联合吡柔比星 10 mg, 并予以 560  $\mu\text{m}$  PVA 微粒栓塞肿瘤供血动脉。术后第 6 天出现浓茶样尿伴发热(39.5℃)。监测白细胞显著升高, PCT 显著升高; 丙氨酸转氨酶升高, 间接胆红素显著升高。G-6-PD、Coombs 试验阴性。需氧菌、厌氧菌的血培养检查均为阴性。诊断考虑为溶血性贫血, 予以抗炎、稳定细胞膜、碱化尿液等治疗, 病情逐步好转, 2 周后血常规、肝肾功能指标恢复正常。

## 2 讨论

### 2.1 HUS 病因及发病机制

HUS 是一种罕见的, 以微血管病性溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰竭为临床特点的综合征。HUS 可分为典型 HUS 与非典型 HUS (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS), 典型 HUS 主要为大肠埃希菌(O157:H7)感染所致<sup>[5]</sup>。而 aHUS 与药物(如奎宁、氯格雷、环孢素、抗肿瘤药物等)、自身免疫性疾病、遗传疾病、恶性肿瘤、造血干细胞移植等因素有关, 其发病机制为补体旁路途径过度激活, 内皮系统损伤、微血栓形成导致微循环缺血、组织器官损伤, 并形成恶性循环, 从而加重组织损伤和血栓形成<sup>[3-4, 6-12]</sup>。

### 2.2 药物相关性 HUS 诊断与鉴别诊断

药物相关性 HUS 的诊断困难, 通常为排除法诊断: ①在药物应用过程中或结束后出现 Coombs 试验阴性的溶血性贫血、血小板减少、血细胞容积 $\leq 25\%$ ; ②缺乏弥漫性血管内凝血(DIC)的证据; ③出现急性肾功能不全或肾衰竭; ④外周血涂片显示 MAHA 的特征; ⑤骨髓活检红系及巨细胞正常或增生<sup>[9, 13-14]</sup>。

鉴别诊断: ①血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), 两者的临床征象极为

相似,但 TTP 还伴有神经系统症状和发热。尽管 TTP 与 HUS 发病机制不尽相同,但共同病理表现为 TMA,故无其他原因可解释的 MAHA、血小板减少、伴或不伴程度不一的神经系统症状及肾功能损害,可统称为 TTP-HUS<sup>[14-16]</sup>。②癌症相关性 HUS,多发生于晚期肿瘤,与化疗药物使用无关,易出现 DIC,肺及肾损伤不常见。但也不排除癌症相关性与化疗药物相关性 HUS 并存,尤其在晚期肿瘤患者<sup>[6,13]</sup>。③自身免疫溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)为一组 B 淋巴细胞功能异常亢进,产生抗自身红细胞抗体、红细胞破坏增加而引起的贫血,Coombs 试验阳性。

3 例患者均于 TACE 术后出现病情急骤恶化,但发病过程无明显感染征象,AIHA 相关指标阴性,可排除感染相关性 HUS 及 AIHA 可能。因与肝癌 TACE 治疗相关,考虑为药物相关性 HUS。文献报道与 HUS 相关的化疗药物有丝裂霉素、博来霉素、5-氟尿嘧啶、卡铂、顺铂、奥沙利铂、紫杉醇及吉西他滨等<sup>[6,13,17-18]</sup>。本文 3 例的可能发病机制:碘油化疗乳剂及化疗栓塞后肿瘤组织坏死,刺激机体释放多种炎症因子,过度激活补体系统产生免疫复合物,导致血管内皮损伤、微血栓形成,最终进展为 HUS<sup>[3,7,9,13]</sup>。本文 3 例所用碘油化疗药乳剂为多种药物混合使用,难以具体区分。经文献检索,目前国内尚无 TACE 术后继发 HUS 的相关报道,因此临床上应警惕该类可能致命的并发症。

### 2.3 HUS 相关治疗

HUS 治疗方法:①血浆置换疗法对化疗相关性 HUS 效果不佳,有效率仅 20%~30%<sup>[6,11,13]</sup>。②C5 单抗 Eculizumab 是重组人抗补体 C5 单克隆抗体,与补体 C5 结合后阻断补体激活终末复合物的形成而阻碍 TMA 的进展,早期应用疗效较好<sup>[5,19]</sup>。③皮质类固醇激素、免疫抑制剂、抗血小板及抗凝药物等药物治疗,一般与血浆置换疗法配合应用<sup>[17,20]</sup>。③支持疗法:溶血严重可输注洗涤红细胞,而输注血小板可导致病情恶化,故仅适用于威胁生命的出血;肾衰竭者可行血液透析<sup>[3,13]</sup>。

### 【参考文献】

- [1] Warwicker P. Thrombotic microangiopathies and the kidney[J]. *Medicine*, 2015, 43: 529-532.
- [2] 张毓文. 溶血尿毒综合征的诊治进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2004, 19: 6-11.
- [3] 易著文, 张 辉. 溶血尿毒综合征发病机制及诊治进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26: 1385-1387.
- [4] Salvadori M, Berton E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations[J]. *World J Nephrol*, 2013, 2: 56-76.
- [5] Pape L, Hartmann H, Bange FC, et al. Eculizumab in typical hemolytic uremic syndrome (HUS) with neurological involvement[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e1000.
- [6] El-Ghazal R, Podoltsev N, Marks P, et al. Mitomycin-C-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: cumulative toxicity of an old drug in a new era[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2011, 10: 142-145.
- [7] Malina M, Roumenina LT, Seeman T, et al. Genetics of hemolytic uremic syndromes[J]. *Presse Med*, 2012, 41: e105-e114.
- [8] 孟银苹, 付 蓉. 补体活化与血栓性微血管病血栓形成关系的研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35: 767-770.
- [9] Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma Registry and the Blood Center of Wisconsin[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90: 406-410.
- [10] Rafiq A, Tariq H, Abbas N, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: a case report and literature review[J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 109-114.
- [11] Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: state of the art[J]. *Mol Immunol*, 2015, 67: 31-42.
- [12] Noris M, Remuzzi G. Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: Core Curriculum 2015[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66: 359-375.
- [13] 符 君, 李小平, 王建六. 复发性卵巢癌化疗相关性溶血性尿毒综合征 1 例(附文献复习)[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2008, 21: 409-411.
- [14] Mannucci PM. Thrombotic microangiopathies: the past as prologue[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24: 484-485.
- [15] Iams W, Beckermann KE, Neff AT, et al. Thrombotic microangiopathy during docetaxel, trastuzumab, and carboplatin chemotherapy for early-stage HER2+ breast cancer: a case report[J]. *Med Oncol*, 2013, 30: 568.
- [16] Killian M, Bruel Tronchon N, Maillard N, et al. A diagnosis of haemolytic-uraemic syndrome blurred by alcohol abuse[J]. *BMJ Case Rep*, 2014, pii: bcr 2014205940.
- [17] Racca P, Spadi R, Fora G, et al. Hemolytic uremic syndrome induced by infusion of oxaliplatin: a case report[J]. *Tumori*, 2011, 97: 31e-33e.
- [18] Malkhasyan K, Halene S, Lacy J. Oxaliplatin-related acute disseminated intravascular coagulation syndrome in a patient with metastatic colon cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14: e9-e12.
- [19] Dinh A, Anathasayanan A, Rubin LM. Safe and effective use of eculizumab in the treatment of severe Shiga toxin Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72: 117-120.
- [20] 管 娜, 刘晓宇, 姚 勇, 等. 抗 H 因子自身抗体相关性溶血尿毒综合征临床特点、治疗及随访[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52: 223-226.

(收稿日期:2015-10-07)

(本文编辑:俞瑞刚)