

- 底动脉环的解剖与变异[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 216-218.
- [7] Bouzeghrane F, Naggara O, Kallmes DF, et al. In vivo experimental intracranial aneurysm models; a systematic review [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31: 418-423.
- [8] Lee S, Kim IK, Ahn JS, et al. Deficiency of endothelium-specific transcription factor Sox17 induces intracranial aneurysm [J]. Circulation, 2015, 131: 995-1005.
- [9] 李广意, 邹柯杰, 赵娟, 等. 利用灌注技术观察昆明小鼠 Willis 环的形态结构[J]. 实验动物科学, 2014, 31: 21-22.
- [10] Sugiyama Y, Yagita Y, Oyama N, et al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances arteriogenesis and ameliorates cerebral damage in a mouse model of ischemic stroke[J]. Stroke, 2011, 42: 770-775.
- [11] Zhu YQ, Dai DY, Xing HX, et al. Concomitant aneurysm detection in an intracranial dolichoectasia mouse model using a MicroFil polymer perfusion technique[J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9: 783-786.

(收稿日期:2017-07-26)

(本文编辑:边 信)

## ·病例报告 Case report·

### 肝癌化疗栓塞后溶瘤综合征 1 例

赵丹, 梁斌, 王勇, 郑传胜

【关键词】 溶瘤综合征; 肝细胞癌; 化疗栓塞; 并发症

中图分类号:R735.7 文献标志码:D 文章编号:1008-794X(2018)-05-0461-03

**Tumor lysis syndrome after transcatheter arterial chemoembolization: report of one case** ZHAO Dan, LIANG Bin, WANG Yong, ZHENG Chuansheng. Department of Radiology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province 430022, China

Corresponding author: LIANG Bin, E-mail: bliang@mails.tjmu.edu.cn (J Intervent Radiol, 2018, 27: 461-463)

【Key words】 tumor lysis syndrome; hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; complication

#### 病历资料

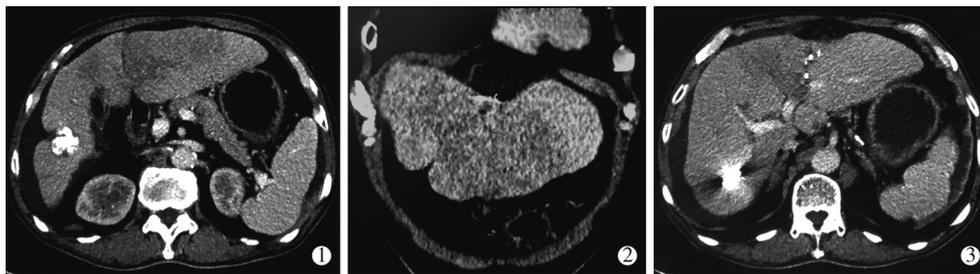
患者男, 78 岁。因“肝癌第 10 次 TACE 后 4 个月”入院。既往有丙型肝炎(丙肝)病史 10 余年, 曾因肝硬化伴脾功能亢进(脾亢)行脾动脉栓塞术。入院后肝脏 CT 检查提示: 肝左外及左内叶节段性弥漫性肝癌病灶 14.0 cm×5.8 cm×7.5 cm; 右肝散在结节灶卫星灶及碘油沉积影; 门脉左支癌栓, 左内支完全阻塞, 左外支部分阻塞, 门脉右支及门脉主干通畅; 癌灶占全肝比例 < 70% (图 1)。患者肝功能 Child-Pugh 分级 A 级, ECOG 体力状况评分 1 分, AFP > 80 000 μg/L。诊断为肝癌 TACE 术后复发, 有行再次 TACE 适应证, 无禁忌证。遂于 2017 年 6 月 13 日行介入治疗: 肝动脉造影显示肝左叶可见大片状肿瘤染色, 肝右叶另见结节状肿瘤染色, 间接

门脉造影左支未见显示; 介入治疗采用 2.7 F 微导管, 先置管至肝左动脉主干远端注入粒径 100~300 μm PVA 微球及适量粒径 300~500 μm 海绵明胶颗粒, 栓塞终点为肝左动脉前向血流明显减慢; 再置管于肝右叶肿瘤供血动脉内缓慢注入碘油 5 mL+表阿霉素 10 mg 混悬液, 追加适量 300~500 μm 海绵明胶颗粒, 栓塞终点为肿瘤供血动脉前向血流阻断(图 2)。术后 2 d 内患者除有肝区不适及厌食、恶心呕吐等消化系统症状外并无其他特殊不适; 至术后第 3 天患者病情迅速恶化, 患者无明显诱因下出现烦躁不安、神志不清等症状。查体: 呼之不应, 双侧瞳孔缩小, 对光反射迟钝, 全身皮肤黏膜及巩膜重度黄染, 移动性浊音阳性; 同时急查各项实验室指标提示患者肝肾功能较术前明显下降, 并出现电解质紊乱如高尿酸、高钾、高磷、低血钙等。至此, 此患者诊断为肝癌化疗栓塞术后溶瘤综合征(tumor lysis syndrome, TLS)。患者经治疗无效于术后第 3 天晚死亡。患者术前术后实验室检查结果见表 1。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.05.015

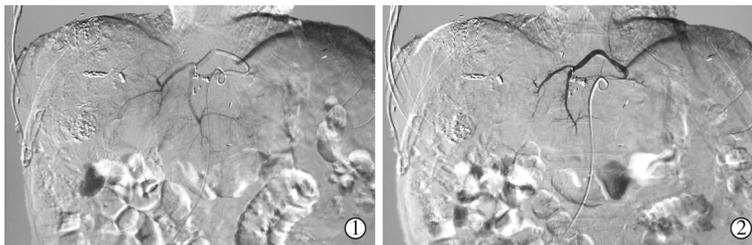
作者单位: 430022 武汉 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科

通信作者: 梁斌 E-mail: bliang@mails.tjmu.edu.cn



①肝脏增强 CT 门脉期;②冠状位增强 CT 显示肿瘤最大截面;③轴位增强 CT 显示门脉癌栓

图 1 术前肝癌 CT 图像



①肝左动脉造影显示肿瘤中度染色;②TACE 治疗后肿瘤染色消失

图 2 TACE 治疗图像

表 1 肝动脉化疗栓塞术前实验室检查指标

检验指标	参考范围	TACE	
		术前 1 d	术后 3 d
白蛋白比例(A : G)	1.5~2.5	0.9 ↓	0.8 ↓
白蛋白(ALB)	35~55 g/L	31 ↓	23.5 ↓
球蛋白(GLB)	20~30 g/L	33.3 ↑	27.8
碱性磷酸酶(ALP)	40~150 U/L	183 ↑	805 ↑
丙氨酸氨基转移酶(ALT)	5~40 U/L	28	3 015 ↑
天冬氨酸氨基转移酶(AST)	8~40 U/L	64 ↑	12 889 ↑
γ-谷氨酰转移酶(GGT)	11~50 U/L	364 ↑	163 ↑
总胆红素(T-Bil)	5.1~19.0 μmol/L	12.1	146.6 ↑
血氨	9~30 μmol/L	43 ↑	112 ↑
尿酸(UA)	208~428 μmol/L	388.3	818.3 ↑
尿素氮(BUN)	2.9~8.2 mmol/L	4.03	6.08
肌酐(CREA)	44.0~133.0 μmol/L	73.2	244.5 ↑
红细胞(RBC)	4.3~5.8×10 <sup>12</sup> /L	3.01 ↓	1.94 ↓
白细胞(WBC)	3.5~9.5×10 <sup>9</sup> /L	4.3	19.03 ↑
血小板 PLT)	125~350×10 <sup>9</sup> /L	187	156
钾 K <sup>+</sup>	3.5~5.2 mmol/L	3.06 ↓	9.06 ↑
钙 Ca <sup>+</sup>	2.03~2.54 mmol/L	2.27	1.71 ↓
钠 Na <sup>+</sup>	136~145 mmol/L	141	150.3 ↑
磷 P <sup>3-</sup>	0.96~1.62 mmol/L	0.88	3.99 ↑

讨论

TLS 是由于肿瘤细胞大量坏死崩解,肿瘤细胞内容物及其代谢产物快速释放而引起的一组症候群,该综合征可引起体内电解质及代谢严重紊乱,诊治不及时可继发肾脏、心脏等多脏器功能衰竭,从而导致患者死亡<sup>[1]</sup>。TLS 最常见于血液系统肿瘤,但也可见于增殖速度较快或对治疗敏感的其它实体肿瘤。肝癌并发 TLS 罕见,国外散在文献报道显示肝癌在接受索拉非尼、沙立度胺、射频消融和化疗栓塞治疗后可发生 TLS,通常出现于治疗后 3~5 d,肝癌患者 TLS 相关死亡率高达 56%<sup>[2]</sup>。

TLS 的诊断应根据病变特点、治疗经过、临床表现及实验室检查综合判断。TLS 诊断标准分为实验室指标型和临床

型两类:实验室指标型是指治疗开始后的 3 d 前或 7 d 后出现表 2 中的 2 项或更多的机体代谢异常,包括高尿酸、高钾、高磷及低钙血症(表 2);临床型定义为表现为实验室指标型,并且存在 1 项或以上靶器官损害,但要排除由于药物引起的损害(表 3)<sup>[3]</sup>。本例诊断 TLS 符合以上标准。

表 2 溶瘤综合征实验室诊断标准

检验指标	诊断标准
尿酸	≥476 μmol/L 或者升高 25%以上
钾 <sup>+</sup>	≥6 mmol/L 或者升高 25%以上
磷 <sup>3-</sup>	≥2.1 mmol/L(儿童)或者升高 25%以上
	≥1.45 mmol/L(成人)或者升高 25% 以上
钙 <sup>2+</sup>	≤1.75 mmol/L 或者降低 25%以上

表 3 溶瘤综合征临床型诊断标准

受累脏器	损伤程度
肾脏	肌酐: ≥1.5 倍正常值上限
心脏	心律失常或猝死
中枢神经系统	癫痫

TLS 特征性表现为高钾、高磷、低钙和高尿酸血症<sup>[3]</sup>。高尿酸血症最常出现,其来源于坏死肿瘤细胞内脱氧核糖核酸(DNA)的裂解,为嘌呤及嘧啶产物。嘌呤(腺嘌呤和鸟嘌呤)经分解代谢途径变成次黄嘌呤和黄嘌呤,最终经黄嘌呤氧化酶作用生成尿酸<sup>[1]</sup>。高尿酸血症会导致尿酸结晶沉积于肾脏集合管而引起肾病<sup>[4]</sup>。除此之外,高尿酸还可以引起炎症反应、肾脏血管收缩,影响肾脏自我调节功能及减少肾脏血流灌注<sup>[3]</sup>。钾离子大量释放入血会对机体产生严重毒性作用,高钾血症可产生肌无力、肌痉挛、感觉异常、机体瘫痪,甚至引起心律失常,最终导致心脏舒张期停搏<sup>[5]</sup>。另外,恶性肿瘤细胞内磷酸盐浓度很高(约为正常细胞内的 4 倍),肿瘤细胞大量死亡可导致细胞内磷酸盐快速释放,其在血液中与钙离子结合形成磷酸钙,低钙血症伴随出现;磷酸钙沉积在血管

和肾脏,导致尿路梗阻、少尿,进一步加重肾功能不全<sup>[1]</sup>。

TLS 危险因素分为肿瘤和患者两方面。体积大、增长迅速、已发生转移、对治疗敏感的肿瘤发生 TLS 风险大;合并肾功能不全、脱水、肾毒性物质接触、或存在代谢紊乱、尿酸和磷酸盐升高的患者发生 TLS 的风险亦较大。有必要在术前对患者发生 TLS 的高危因素进行评估,推荐在术前及术后数天起对高危患者的血钾、血钙、血磷、尿酸、血尿素氮、肌酐及心电图等进行监测。文献报道肝癌发生 TLS 的危险因素有肿瘤负荷大、快速增大或浸润、大面积肿瘤坏死<sup>[6]</sup>。本例肝癌 TACE 后出现 TLS 推测与肝癌病灶大(14 cm×5.8 cm×7.5 cm)、合并肝段门静脉癌栓阻塞、治疗中所采用的颗粒性栓塞剂偏小(100~300 μm 微球)、栓塞过度(巨块型肝癌推荐分次栓塞)及术后大量肿瘤细胞坏死等因素有关。

TLS 高危患者应采取预防措施。乳酸脱氢酶作为肿瘤细胞增殖的非特异性标记物,可用于在术前评估患者 TLS 发生的可能性。有关专家共识将 TLS 分为高危、中危、低危 3 个级别,绝大部分血液系统肿瘤为中、高危;体积巨大或对化疗极其敏感的实体瘤为中危;体积巨大或对化疗极其敏感的所有实体肿瘤为低危。另外,合并肾功能不全、少尿、脱水或低血压的患者亦为高危。对此有必要采取相关预防措施,TLS 低危患者建议定期监测、水化,及视情况应用别嘌醇;而对于高危者,术前应尽量纠正脱水、液体潴留及电解质紊乱,并可通过水化保证足够的尿量,推荐使用拉布立酶替代别嘌醇<sup>[6]</sup>。

TLS 的治疗原则包括水化、纠正代谢紊乱、治疗急性肾衰竭<sup>[2]</sup>。积极补液是预防和治疗 TLS 的基础措施,对于无禁忌证(如充血性心力衰竭)的 TLS 高危患者,应于术前 24~48 h 进行经静脉水化。增多血容量能增加肾脏灌注及肾小球率过滤及尿量,同时也能最大程度减少尿酸,从而降低肾小管内尿液浓度,减少尿酸沉积的可能性,对于糖尿病患者水化的同时应该利尿<sup>[5,7-8]</sup>。以往主张使用碳酸氢盐碱化尿液促进尿酸排泄预防 TLS,但目前观点认为用碳酸氢盐碱化尿液由于缺乏足够的证据支持以及其潜在的并发症如代谢性碱中毒及磷酸钙沉积,现已不再作为推荐<sup>[6]</sup>。TLS 的另一治疗措施是降低血尿酸,别嘌醇和拉布立酶是降低尿酸的主要药物,但其作用机制及使用方法却有不同,别嘌醇是黄嘌呤氧化酶的抑制剂,需在治疗前数日使用,因为它只能阻断新的尿酸形成而不能消除体内已存在的尿酸。而拉布立酶是通过尿酸氧化酶将尿酸分解为尿囊素,后者的溶解度是前者的 5~10 倍,更易排出体外,该药为目前唯一可减少血尿酸的药物<sup>[6]</sup>。此外,需纠正电解质及酸碱平衡。高血钾极度危险,因其可致心律失常,应 4~6 h 测血钾一次并心电图检测;可通过输入葡萄糖及胰岛素促进钾离子进入细胞,而葡萄糖酸钙可减少心律失常发生的风险<sup>[9]</sup>。高磷酸血症的处理可采用磷酸盐结合剂如铝盐或者思维拉姆<sup>[6]</sup>。血磷酸盐水平的控制

可一定程度上减少低钙血症的发生,无症状的低钙血症无需处理,有症状则可静脉注射葡萄糖酸钙,但应考虑磷酸钙沉积导致尿路梗阻的可能性。值得注意的是,对于有持续或加重的梗阻性肾病导致急性肾衰竭或者有明显少尿及严重电解质紊乱者,应该考虑进行血液透析<sup>[6]</sup>。本病例由于缺乏 TLS 危险因素的评估,术前未采取相应的预防措施,包括水化、别嘌醇或拉布立酶的应用,术后短期内无明显临床表现未予以相关实验室检查,术后第 3 天并发 TLS,病情进展快,呈现多器官功能衰竭,以至于抢救失败。

总之,TLS 是一类由于瘤细胞的大量崩解释放细胞内物质和代谢产物而引起的肿瘤学急症,可并发于肝癌化疗栓塞术后。术前根据 TLS 危险因素对患者分层并采取相应预防措施很有必要,积极水化和降尿酸治疗是治疗 TLS 的主要方法。

#### [参考文献]

- [1] Kalf J, Shortt J, Farr J, et al. Laboratory tumor lysis syndrome complicating LBH589 therapy in a patient with acute myeloid leukaemia[J]. *Haematologica*, 2008, 93: e16-e17.
- [2] Zivin SP, Elias Y, Ray CE Jr. Tumor lysis syndrome and primary hepatic malignancy: case presentation and review of the literature[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2015, 32: 3-9.
- [3] Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification[J]. *Br J Haematol*, 2004, 127: 3-11.
- [4] Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome[J]. *Am J Med*, 2004, 116: 546-554.
- [5] Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1844-1854.
- [6] Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus[J]. *Br J Haematol*, 2010, 149: 578-586.
- [7] Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 2767-2778.
- [8] Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, et al. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95: 563-573.
- [9] Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, et al. Management of patients with acute hyperkalemia[J]. *CMAJ*, 2010, 182: 1631-1635.

(收稿日期:2017-07-18)

(本文编辑:俞瑞纲)