

· 短篇报道 ·

硼替佐米治疗多发性骨髓瘤引起的急性肝损害一例

管方舒, 郑高峰, 韩晓雁, 蔡真*

(浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心及骨髓瘤中心, 浙江 杭州 310003)

关键词: 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 急性肝损害**中图分类号:** R733.3 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1692(2018)03-0275-03

患者男性, 69 岁, 2014 年 4 月因腰痛 4 月余、发现球蛋白升高 2 周收住本院。患者入院前 4 个月余无明显诱因下出现左侧腰部酸痛, 无发热, 无头痛、头晕, 无泡沫尿, 因症状持续, 入院前 2 周至当地医院就诊, 查血常规: 白细胞 $6.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白 68 g/L, 血小板 $291 \times 10^9/L$; 血生化: 白蛋白 17.9 g/L, 球蛋白 84.7 g/L, 谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 16 U/L, 肌酐 $48 \mu\text{mol/L}$, 血 IgG 7 440 mg/dL, 考虑球蛋白升高待查, 为进一步诊治于 2014 年 4 月 28 日转入本院。入院查体: 体温 36.7°C , 呼吸 18 次/min, 脉搏 83 次/min, 血压 134/77 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。中度贫血貌, 浅表淋巴结未及肿大, 胸骨无压痛, 右肺呼吸音粗, 左下肺可闻及少量湿啰音, 心脏听诊无明显异常, 肝脾肋下未及, 双下肢无水肿, 神经系统未及阳性体征。血常规检查示, 白细胞 $7.4 \times 10^9/L$, 红细胞 $2.19 \times 10^9/L$, 血红蛋白 67 g/L, 血小板 $280 \times 10^9/L$; 血生化检查示, 白蛋白 18.9 g/L, 球蛋白 95.7 g/L, A/G 0.2, ALT 20 U/L, 谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST) 21 U/L, 胆碱酯酶 (cholinesterase, CHE) 2 848 U/L, 血肌酐 (serum creatinine, SCr) $151 \mu\text{mol/L}$, 矫正血清钙 3.06 mmol/L, 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 213 U/L; 血清免疫球蛋白 IgG 19 600 mg/dL, IgA 52.5 mg/dL, IgM 17.3 mg/dL; 血 κ 轻链 174 mg/dL, 血 λ 轻链 11 500 mg/dL; 尿 κ 轻链 $< 1.85 \text{ mg/dL}$, 尿 λ 轻链 113.0 mg/dL; 血 β_2 微球蛋白 (β_2 -macroglobulin, β_2 -MG) 4.8 mg/L; 血清蛋白电泳示, γ 带可见 M 蛋白; 尿蛋白电泳无殊; 血免疫固定电泳 IgG (+), IgA、IgM、 κ 均 (-); 尿免疫固

定电泳 IgG (+), IgA、IgM、 κ 均 (-); 肝炎系列检查示, HBsAg、Anti-HBs、Anti-HBc、HBeAg、Anti-HBe (-), HBV-DNA 低于检测限。肝胆脾胰后腹膜泌尿系心脏超声检查示: (1) 左肝偏高回声结节, 血管瘤可能, 胆囊炎; (2) 右肾囊肿, 前列腺结石; (3) 动脉硬化, 左室舒张功能减退, 三尖瓣轻度返流; (4) 后腹膜未见明显异常。心电图检查正常。肺部 CT 检查示, 两下肺感染; 扫描所见胸椎及肋骨骨质密度不均匀减低改变, 可符合多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 表现。骨髓细胞形态学检查示, 浆细胞系统增生明显活跃, 原幼浆细胞占 73.5%, 可见多核, 畸形核等异常浆细胞, 形态学考虑 MM; 骨髓活检示, 免疫分型提示异常浆细胞约占非红系细胞的 28.2%; 骨髓染色体检查示, 46, XY (20), 正常核型; 荧光原位杂交检测示, IgH 重排 (-), 1q21 扩增 (+), D13S319 缺失 (+), p53 缺失 (-), RB1 缺失 (-)。

根据国际骨髓瘤工作组 (The International Myeloma Working Group, IMWG) 诊断标准^[1], 患者确诊为多发性骨髓瘤 (IgG、 λ 轻链), Durie-Salmon (D-S) 分期 III 期 A 组, 国际分期系统 (International Staging System, ISS) 分期 II 期, 修订的国际预后分期 (Revised-ISS, R-ISS) 分期 II 期。治疗上予美罗培南、卡泊芬净抗感染, 同时予硼替佐米 (商品名: 万珂) 为基础的联合化疗方案治疗原发病。于 2014 年 5 月 5 日开始 PD 方案化疗 (硼替佐米 1.75 mg d1, 地塞米松 20 mg d1-2) 考虑患者肿瘤负荷较高, 硼替佐米首次剂量减量为 1 mg/m^2 。化疗期间常规监测肝肾功能、血常规和电解质等。2014 年 5 月 6 日复查肝功能谷丙转氨酶 1 839 U/L, 谷草转氨酶 4 245 U/L, 胆碱酯酶 2 334 U/L, 凝血酶原时间 34.9 s。考虑急性肝功能损害, 予甘草酸二钠、还原性谷胱甘肽等护肝治疗。2014 年 5 月 7 日再次复查 ALT 1 844 U/L, AST 3 130 U/L (生化指标变化详见表 1 及图 1),

收稿日期: 2018-01-24

作者简介: 管方舒 (1992-), 女, 浙江温州人, 硕士生, 从事多发性骨髓瘤临床研究。

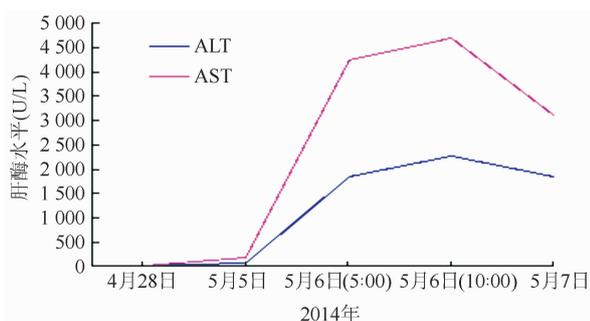
* 通信作者 E-mail: caiz@zju.edu.cn

患者因经济原因于2014年5月7日要求出院回当地医院治疗。后电话随访,患者出院后于2014年5月9日在当地医院死亡,肝功能亦进行性恶化。

表1 使用硼替佐米化疗前及化疗后患者生化指标的变化

生化指标	2014年 4月28日	2014年 5月5日	2014年 5月6日 (5:00)	2014年 5月6日 (10:00)	2014年 5月7日
ALT(U/L)	20	80	1 839	2 264	1 844
AST(U/L)	21	165	4 245	4 704	3 130
TBIL(μmol/L)	8	/	14	14	19
DBIL(μmol/L)	3	/	8	8	10
IBIL(μmol/L)	5	/	6	6	9
γ-GT(U/L)	39	/	66	79	105
ALP(U/L)	49	/	67	66	66
CHE(U/L)	2 848	/	2 334	2 217	2 368
SCr(μmol/L)	151	115	164	160	153
K ⁺ (mmol/L)	3.8	4.3	3.8	3.5	3.5

注 ALT:谷丙转氨酶(alanine transaminase);AST:谷草转氨酶(aspartate transaminase);TBIL:总胆红素(total bilirubin);DBIL:直接胆红素(direct bilirubin);IBIL:间接胆红素(indirect bilirubin);γ-GT:γ-谷氨酰转氨酶(γ-glutamyltransferase);ALP:碱性磷酸酶(alkaline phosphatase);CHE:胆碱酯酶(cholinesterase);SCr:血肌酐(serum creatinine)。



注 ALT:谷丙转氨酶(alanine transaminase);AST:谷草转氨酶(aspartate transaminase)。

图1 使用硼替佐米化疗前及化疗后肝酶水平变化

讨论

硼替佐米的抗骨髓瘤机制为抑制NF-κB抑制蛋白(inhibitory protein κB,IκB)在泛素-蛋白酶体途径中的降解,阻止NF-κB释放,抑制NF-κB启动的基因转录,从而诱导肿瘤细胞的凋亡。而NF-κB能够诱导细胞保护基因在肝脏中的表达从而降低肝损害的发生^[2]。在临床前的药物研究中,硼替佐米所致的肝损害也是存在的,但被认为是一个不重要的靶器官损害。到目前为止硼替佐米引起肝损害的资料也是有限的,最早Rosinóñ等^[3]于2005年报道1例复发性MM患者接受硼替佐米治疗中发现严重肝损害,初步报道这种罕见的不良反应,并建议在怀疑

肝脏严重不良反应时应考虑中断硼替佐米的治疗。Kim等^[4]在2012年也报道1例初发的MM患者在接受硼替佐米治疗后发生严重的肝损害。在此病例中,发生肝损害后进行经皮肝穿刺活检,病理改变主要发生在肝小叶区,门静脉的损伤及纤维化改变少见,而后换用沙利度胺治疗,肝功能未出现明显异常,表明蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂不存在交叉肝脏毒性,同时该文献也强调肝活检在此类病变中有指导意义。Cornelis等^[5]报道的血透患者使用硼替佐米治疗骨髓瘤引起的致死性肝损害,是第1例报道的混合性胆汁淤积和实质性致死性肝炎病例,建议在使用硼替佐米前均应评估患者的肝功能,同时还建议对于老年的骨髓瘤患者使用硼替佐米进行治疗时,应适当减量,以免发生严重的不良反应。同时国内也有关于硼替佐米引起药物性肝损害的报道,其认为发生肝损害及损害的程度与硼替佐米的用药时间和累积剂量并无直接关系,与患者的病程、既往化疗药物也无明显关系,肝功能的改变表明硼替佐米不仅损害肝细胞,也损害肝胆管^[6]。硼替佐米引起肝损害可能与药物从肝脏代谢,肝脏负担增加、个体的敏感性差异以及肝脏的储备功能等有关。

本例患者使用硼替佐米化疗前肝功能正常,肝炎系列检查均阴性,肝脏超声检查正常,既往否认病毒性肝炎及脂肪肝等肝脏疾病史。患者在开始治疗前球蛋白水平较高,提示肿瘤负荷高,需警惕化疗引起的肿瘤溶解综合征,但患者无明显尿量减少、肾功能恶化和高钾血症等提示肿瘤溶解综合征的发生。此外,患者使用美罗培南和卡泊芬净抗感染治疗,但目前未有足够证据表明常规剂量的卡泊芬净造成明显的肝脏毒性^[7]。既往曾报道使用美罗培南后可出现肝酶升高,但其肝损害经过停药及护肝降酶治疗后均好转^[8],因此笔者认为美罗培南和卡泊芬净不是造成此次严重肝损害的主要因素。研究报道的硼替佐米引起的肝损害多在使用第2剂时方出现^[4],一般在3d后达到高峰。该病例在使用第1剂硼替佐米24h内即迅速出现重度肝损害,提示硼替佐米相关肝损害可以更早出现。遗憾的是,患者因经济原因自行出院,无法追踪后续的肝功能变化以及了解肝脏病理改变。

尽管硼替佐米引起的药物性肝损害罕见,但因其可发生严重的致死性肝损害,因此在使用该药时需注意监测肝功能的变化;通常硼替佐米引起的肝损害主要发生在肝细胞,较少累及胆管细胞。在发生肝功能指标异常时,排除其他原因引起的肝损害

林奇综合征临床病理筛查的相关进展

刘仙花¹, 余英豪², 叶显宗^{2*}

(1. 福建医科大学基础医学院, 福建 福州 350108; 2. 解放军福州总医院病理科, 福建 福州 350025)

摘要:林奇综合征是一种常染色体显性遗传病, 与之相关肿瘤常表现为错配修复蛋白表达缺失和高微卫星不稳定状态, 最常见于结直肠癌、女性生殖系统的子宫内膜样癌及透明细胞癌。林奇综合征筛查具有重要临床意义。目前主要筛查策略包括基于免疫组织化学染色观察错配修复蛋白表达情况以及基于毛细管电泳的微卫星不稳定状态检测。这 2 种方法相互补充, 而最终确诊还有赖于相关基因的胚系突变检测。本文拟从林奇综合征相关基因胚系突变在人群发生率、目前筛查方法的敏感度和特异度以及双等位错配修复缺陷等方面的进展进行简要综述, 以提高对林奇综合征筛查的综合认识。

关键词:结直肠肿瘤, 遗传性非息肉性/病理学; 结直肠肿瘤, 遗传性非息肉性/遗传学; DNA 错配修复; 微卫星不稳定性; 基因缺失; 免疫组织化学; 综述

中图分类号: R735.3; R730.23 文献标志码: A 文章编号: 1001-1692(2018)03-0277-06

林奇综合征(Lynch syndrome, LS), 又称为遗传性非息肉病性结直肠癌, 是一种常染色体显性遗传病^[1-2]。LS 患者罹患多种肿瘤的风险大为增加, 包括结直肠癌、女性生殖系统的子宫内膜样癌和透明细胞癌、胃癌以及乳腺癌等。其中与 LS 相关的结直肠癌约占所有结直肠癌病例的 2% ~ 6%, 而子宫内

膜癌病例中 LS 的检出率约为 6%^[3-4]。

近年来, 以程序性死亡受体 1/程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1/programmed death-1, PDL-1/PD-1), 抑制剂为代表的肿瘤免疫治疗成为肿瘤领域研究热点, 而这类药物的疗效与错配修复 (mismatch repair, MMR) 状态密切相关^[5-6]。这使得 MMR 状态及与之相关的微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI) 和 LS 筛查得到越来越多的关注。本文拟从微卫星和错配修复机制、LS 发现过程和相关基因胚系突变人群罹患率、LS 筛查策略和临床意义、双等位基因错配修复缺陷等方面对目前的相关进展进行简要综述。

收稿日期: 2017-08-01

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (81301787)

作者简介: 刘仙花 (1988-), 女, 福建龙岩人, 硕士生, 从事肿瘤病理学研究。

* 通信作者 E-mail: yexianzong@126.com

后, 需考虑为此药的不良反应, 并适时进行护肝治疗, 在肝损害较严重时, 可换用其他治疗骨髓瘤的一线药物如来那度胺或沙利度胺。在高危患者 (如年老体弱和合并病毒性肝炎等) 的使用上, 更应密切监测肝功能, 同时预防性护肝治疗对高危患者甚至普通患者使用硼替佐米引起的肝损害是否有临床意义仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2006, 20(9):1467-1473.
- [2] 李明, 缪泽鸿, 丁健, 等. 蛋白酶体及其抑制剂的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(5):565-569.
- [3] Rosiñol L, Montoto S, Cibeira MT, et al. Bortezomib-in-

duced severe hepatitis in multiple myeloma: a case report [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(4):464-465.

- [4] Kim Y, Kim KY, Su HL, et al. A case of drug-induced hepatitis due to bortezomib in multiple myeloma[J]. *Immune Netw*, 2012, 12(3):126-128.
- [5] Cornelis T, Beckers EAM, Driessen ALC, et al. Bortezomib-associated fatal liver failure in a haemodialysis patient with multiple myeloma[J]. *Clin Toxicol*, 2012, 50(5):444.
- [6] 胡影, 陈世伦, 钟玉萍, 等. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤发生药物性肝损害四例[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2010, 19(7):425-426.
- [7] 徐熠, 叶晓芬, 蔡映云, 等. 抗真菌药物相关性肝损伤的药学监护[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(19):3069-3074.
- [8] 计倩, 张忠元. 美罗培南致药物性肝损伤 2 例[J]. *医药导报*, 2016, 35(1):102-103.