

肝硬化等病史,而在使用乌拉地尔、依诺肝素等后的较短时间内出现了血小板显著减少( $95 \times 10^9/L$ )。由于其他药物均系入院后长期使用,考虑血小板减少发生的时间节点,只有乌拉地尔及依诺肝素最为可疑。在有关研究中,已证实血小板减少系肝素的常见不良反应<sup>[4-5]</sup>。因此,优先考虑可能性更大的依诺肝素,但停药后血小板仍进行性下降。有研究认为,迟发型肝素相关性血小板减少症可发生在肝素停用后的 5~15 d<sup>[6]</sup>,而在停用肝素 20 d 后,血小板仍呈下降趋势(最低降至  $34 \times 10^9/L$ )。

本例患者 PT、APTT、FIB、自身免疫抗体谱等均无异常,骨髓象显示巨核细胞功能及数量大致正常,外周血未见红细胞碎片,并且排除了脾大、出血及感染可能。随即同时停用乌拉地尔,在随后的 5 d 内连续两次复查血小板进行性升高(最高  $88 \times 10^9/L$ )。考虑到病情需要,以及乌拉地尔降压的有效性,继续予以乌拉地尔治疗,当日复查血小板又降至  $67 \times 10^9/L$ ,提示再激发试验阳性;而停用 1 周后又升至  $115 \times 10^9/L$ ,说明这种血小板减少是可逆的,并且与血小板生存周期 7~14 d 相一致<sup>[7]</sup>。此患者既往无血小板减少相关病史,用药前血小板计数正常( $154 \times 10^9/L$ ),并且可以排除急性造血功能停滞、弥散性血管内凝血,血栓性血小板减少性紫癜,脾大,感染,出血等,以上特点均提示该患者的血小板减少系乌拉地尔引起。

乌拉地尔系选择性  $\alpha$  受体阻滞剂的一种,其降压作用同时具有中枢和外周机制,其中主要的是外周机制<sup>[8]</sup>。临床报道盐酸乌拉地尔最常见的不良反应有头痛、头晕、烦躁、恶心、呕吐、乏力、出汗、心悸、心律不齐,以及上胸部压迫感或呼吸困难等症状,其机制多与血压下降过快有关<sup>[9]</sup>。本药说明书尚提示:极个别病例在口服本药时可出现血小板计数减少,但遗憾的是后续的血清免疫学研究未能证实二者的因果关系。经在 CNKI、Pubmed 等国内外权威数据库中检索,尚未发现乌拉地尔导致血小板减少的系统研究,更无揭示其作用机制者。目前认为,药源性血小板减少症,按发病机制大致可分为骨髓抑制性、免疫性及非免疫性<sup>[10-11]</sup>。其中免疫性血小板减少症一般是具有抗原性的特定药物进入机体后,机体可产生药物依赖性抗体,后者作用于血小板致其破坏。既往研究表明,乌拉地尔能抑制 5-HT、肾上腺素等诱发的血小板聚集,或具有血小板抑制作用<sup>[12-13]</sup>。可以推测,在某些敏感性患者中,乌拉地尔或与其他血小板抑制剂相似,通过上述免疫性(半抗原型、免疫复合物型及自身免疫型)机制而导致血小板减少,而非骨髓抑制。

本品自在我国上市后,其应用越加广泛,既往认为其安全性较好,故其不良反应未得以重视。而本报道发现其有致血小板重度减少的潜在风险,即便这种现象或是可逆的,也有可能

导致严重后果,故在使用中应注意加强监测,以对其做到早诊断、早治疗,杜绝不良事件的发生。

## 参考文献

- [1] De León AI, Chen YF. Acute aortic dissection: an update [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2012, 28(6): 299-305.
- [2] Johnson W, Nguyen ML, Patel R. Hypertension crisis in the emergency department [J]. Cardiol Clin, 2012, 30(4): 533-543.
- [3] 盐酸乌拉地尔注射液临床应用专家共识组. 盐酸乌拉地尔注射液临床应用专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(9): 960-966.
- [4] 雷迁, 陈雷. 肝素/血小板因子 4 抗体与肝素诱导的血小板减少症 [J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(2): 457-460.
- [5] 李剑, 沈梯. 肝素相关性血小板减少症 [J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(1): 20-22.
- [6] 姚尔固. 再谈肝素相关性血小板减少症 [J]. 河北医科大学学报, 2000, 21(3): 190-192.
- [7] 叶忠, 徐荣良, 郑兴, 等. 长疗程高剂量利奈唑胺致可逆性血小板减少 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(5): 394-395.
- [8] Ramage AG. The mechanism of the sympathoinhibitory action of urapidil: role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors [J]. Br J Pharmacol, 1991, 102(4): 998-1002.
- [9] 关德明, 陈力, 黄永麟. 乌拉地尔注射液治疗重度原发性高血压的疗效与安全性 [J]. 中国新药杂志, 2004, 13(1): 65-67.
- [10] 都丽萍, 梅丹. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治 [J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(6): 414-419.
- [11] 胡成琳. 对免疫性血小板减少症发病机制及治疗的研究进展 [J]. 重庆医学, 2012, 41(24): 2541-2544.
- [12] Storck J, Ochs JG, Kirsten R. Effects of urapidil on 5-hydroxytryptamine induced platelet aggregation and on 14C-5-hydroxytryptamine uptake in platelets [J]. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1990, 28(7): 303-308.
- [13] Storck J, Kirsten R. Urapidil inhibits 5-hydroxytryptamine induced platelet aggregation and 14C-5-hydroxytryptamine uptake in platelets [J]. Curr Med Res Opin, 1990, 12(2): 86-92.

(收稿日期: 2015-11-08 修回日期: 2016-02-24)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.052

## 尿道原发印戒细胞癌 1 例并文献复习

秦杰, 车翔宇<sup>△</sup>

(大连医科大学附属第一医院泌尿外科, 辽宁大连 116011)

[中图分类号] R737.15

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)18-2591-02

尿道癌常见病理类型为尿路上皮癌,而印戒细胞癌常见于胃肠道消化系统肿瘤,在泌尿系统肿瘤中极为罕见。且症状和体征及生长形态与尿路上皮肿瘤无明显差异。现将本院收治的尿道原发印戒细胞癌 1 例并文献复习,报道如下。

### 1 临床资料

患者,男,70 岁,2014 年 10 月 22 日因“间断全程无痛血尿 5 d”为主诉入院,无排尿困难,无腰腹疼痛,无发热,无恶心呕吐,无呕血黑便及食欲缺乏,体质量无明显减轻。既往有尿路

感染病史,无家族恶性肿瘤遗传史。查体:腹部无压痛,未触及包块,双肾区无叩痛,双输尿管走行区未触及深压痛,阴茎未见明显异常,肛诊:前列腺Ⅱ度大,质韧,表面光滑,未触及结节,中央沟略变浅,边界清晰,直肠内未触及肿物及出血。全腹 CT 及泌尿系造影提示胃窦部稍增厚,右肾错构瘤(D=3.25 cm),双肾肾盂形态正常,双侧输尿管未见扩张积水及破坏,膀胱壁未见异常肿物及增厚。头及胸部 CT 均未提示占位性病变。尿常规:尿潜血(3+),RBC 满视野/HP,WBC 0~1/HP;便潜血(-)。癌胚抗原(CEA)114.10 μg/L,糖类抗原 CA199 30.17 U/mL,糖类抗原 CA125、甲胎蛋白(AFP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、鳞状细胞癌抗原(SCC)均正常,总前列腺特异抗原(TPSA)1.72 μg/L,游离前列腺特异抗原(FPSA)0.24 ng/mL,TPSA/FPSA 为 0.14。胃镜及结肠镜均未见异常。为明确诊断,行尿道镜及膀胱镜检查,见前尿道未见异常,后尿道距膀胱颈 2 cm 处可见菜花样肿物,于 1 点处生长,表面有坏死,形状不规则,大小约 2 cm×1 cm,膀胱内未见异常肿物,双输尿管口喷尿佳,未见喷血。病理结果:印戒细胞癌,光镜下见纤维组织内异常增生细胞巢状浸润生长,细胞质内含黏液,呈印戒样。免疫组化:CK20(+),CK7(+),PSA(-),PSAP(-)。诊断为尿道原发印戒细胞癌,2014 年 11 月 10 日在全身麻醉下行根治性膀胱切除尿道切除术及回肠代膀胱术,术后病理为浸润性尿道印戒细胞癌(见图 1),未行化疗,随访至 2015 年 6 月,未出现复发及转移等征象。

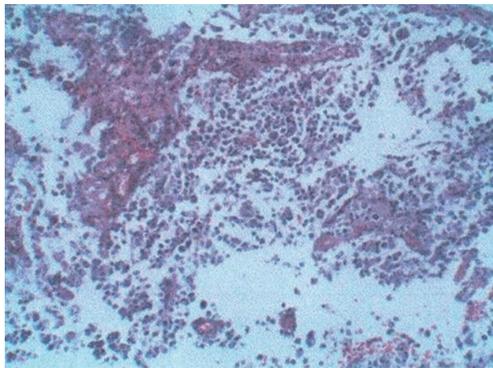


图 1 尿道印戒细胞癌(HE 染色×10)

## 2 讨论

**2.1 尿道原发印戒细胞癌的发生** 本病发病率低,国内外文献均为病例报告,不足 10 例,因此对本病的发生尚不清楚,有文献报道尿道原发印戒细胞癌与膀胱原发印戒细胞癌相似,可能来源于移行细胞的全能干细胞,在慢性炎症等因素的作用下布氏巢囊性退化性变,化生为腺性细胞,生成黏液,胞内黏液集聚压迫细胞核形成印戒细胞<sup>[1]</sup>。本例患者既往有尿路感染病史,可能是诱发尿道移行上皮恶变的因素。

**2.2 尿道原发印戒细胞癌的临床特点** 本病主要表现为血尿及排尿困难,泌尿系统查体无阳性表现,CEA 可升高,CT 及 MRI 可提示尿道肿物,但发现率低,并且与尿道移行细胞癌相比,无明显特异性,因此确诊需要进行尿道膀胱镜检查及活检,经病理确诊。本病的病理细胞学特征为:大量分散的圆形或卵圆形癌细胞,边界清楚,内见黏蛋白空泡,细胞核偏于一侧,呈典型的印戒样<sup>[2]</sup>。免疫组织化学显示,CK(AE1/3)、CK7、CK20、P53 均为阳性,EMA、CK5/6、CK14、PSA 均为阴性<sup>[3]</sup>。因印戒细胞癌多发生于胃肠道,所以尚需除外胃肠道印戒细胞癌转移至尿道。本例患者有血尿症状,CEA 升高,经尿道膀胱镜下活检,病理证实为印戒细胞癌,无消化道症状,胃肠镜检查均提示正常,可诊断为尿道原发印戒细胞癌。

**2.3 尿道原发印戒细胞癌的治疗** 由于发病率低,本病尚无

标准的治疗方法,文献报道多推荐手术治疗,根据病变大小、部位及浸润深度,选择尿道部分切除术或根治性膀胱切除尿道切除术。Suzuki 等<sup>[4]</sup>对 1 例尿道原发印戒细胞癌患者行根治性膀胱切除尿道切除并尿流改道术,术后存活了 17 个月。石群立等<sup>[5]</sup>报道对 1 例局限于尿道外口的原发印戒细胞癌行单纯肿瘤切除术,术后复发再次行单纯肿瘤切除术,术后发生转移死亡。有肌层浸润者可考虑术后辅助化疗,化疗方案借鉴膀胱原发印戒细胞癌的方案,选择铂类为主的联合化疗。印戒细胞癌对化疗有耐药性,对铂类不敏感者可考虑使用 5-氟尿嘧啶(5-Fu)为基础的联合化疗方案。Hamakawa 等<sup>[6]</sup>报道 1 例膀胱原发印戒细胞癌患者行根治性手术后应用顺铂+S-1 方案化疗,获得了 90 个月生存期。

**2.4 尿道原发印戒细胞癌的预后** 印戒细胞癌呈浸润性生长并有早期转移倾向,文献报道尿道原发印戒细胞癌生存期为 6~18 个月<sup>[4]</sup>,膀胱原发印戒细胞癌的 3 年生存率为 33.2%<sup>[7]</sup>,可见其恶性程度高,预后差。影响预后的独立因素是年龄及肿瘤分期,早期发现并手术彻底切除可改善预后<sup>[8]</sup>。目前尚无理想的随访指标,Akamatsu 等<sup>[9]</sup>推荐 CEA 可作为随访指标,监测病情变化,但仍需大样本的观察。

总之,尿道原发印戒细胞癌发病率低,恶性程度高,易早期转移,预后差。临床表现及相关影像学检查无特异性,确诊应行尿道膀胱镜下活检及病理检查,治疗采用手术为主的综合治疗方法。

## 参考文献

- [1] Ozeki Z, Kobayashi S, Machida T, et al. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder accompanied by signet-ring cell carcinoma: a case report[J]. Hinyokika Kyo, 2003,49(7):411-413.
- [2] Guan H, Tatsas AD, Ali SZ. Signet ring cell carcinoma in urine cytology: cytomorphologic findings and differential diagnosis[J]. Acta Cytol, 2012,56(2):177-182.
- [3] Terada T. Primary pure signet-ring cell adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of three cases with an immunohistochemical study[J]. Med Oncol, 2012,29(4):2866-2869.
- [4] Suzuki K, Morita T, Tokue A. Primary signet ring cell carcinoma of female urethra[J]. Int J Urol, 2001,8(9):509-512.
- [5] 石群立,孙咏梅,严小娟. 泌尿道原发性印戒细胞癌[J]. 中华泌尿外科杂志, 1999,20(4):32-34.
- [6] Hamakawa T, Kojima Y, Naiki T, et al. Long-term survival of a patient with invasive signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder managed by combined s-1 and Cisplatin adjuvant chemotherapy[J]. Case Rep Urol, 2013,2013(2013):915874.
- [7] Wang J, Wang FW, Kessinger A. The impact of signet-ring cell carcinoma histology on bladder cancer outcome[J]. World J Urol, 2012,30(6):777-783.
- [8] Wang J, Wang FW. Clinical characteristics and outcomes of patients with primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder[J]. Urol Int, 2011,86(4):453-460.
- [9] Akamatsu S, Takahashi A, Ito M, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder[J]. Urology, 2010,75(3):615-618.