

## 参考文献

- [1] LEFTWICH H K, ZAKI M N, WILKINS I, et al. Labor patterns in twin gestations [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(254):1-5.
- [2] CRISTINELLI S, FRESSON J, ANDRE M, et al. Management of Delayed-Interval delivery in multiple gestations [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2005, 20(4):285-290.
- [3] 曾桢, 孙笑, 孙伟杰, 等. 单绒毛膜双羊膜囊双胎妊娠第二个胎儿延迟分娩一例报道及文献复习 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(1):45-48.
- [4] 钟柳英, 宋天蓉, 何玉甜, 等. 8 例多胎妊娠延迟间隔分娩的母婴结局分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(8):587-590.
- [5] DASKALAKIS G, FOTINOPOULOS P, PERGIALIOTIS V, et al. Delayed interval delivery of the second twin in a Woman with altered markers of inflammation [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1):206-212.
- [6] FEYS S, JACQUEMYN Y. Delayed-interval delivery can save the second twin; evidence from a systematic review [J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2016, 8(4):223-231.
- [7] 中华医学会妇产科学会产科学组. 早产临床诊断与治疗指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(7):481-485.
- [8] ROMAN A S, FISHMAN S, FOX N, et al. Maternal and neonatal outcomes after Delayed-Interval delivery of multifetal pregnancies [J]. *Am J Perinatol*, 2011, 28(2):91-95.
- [9] DOGER E, CAKIROGLU Y, CEYLAN Y, et al. Obstetric and neonatal outcomes of delayed interval delivery in cerclage and non-cerclage cases; an analysis of 20 multiple pregnancies [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(7):1853-1861.
- [10] BENITO VIELBA M, DE BONROSTRO TORRALBA C, PALLARES ARNAL V, et al. Delayed-interval delivery in twin pregnancies; report of three cases and literature review [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(2):351-355.
- [11] JOSE GONZALEZ-VALENZUELA M, GARCIA-FORTEA P A, CAZORLA-GRANADOS O, et al. Effects of oxytocin used during delivery on development: A retrospective cohort study [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2014, 36(7):680-690.

(收稿日期:2019-01-01 修回日期:2019-04-26)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.046

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190422.1604.012.html>(2019-04-24)

## 硼替佐米致多发性骨髓瘤患者急性肺损伤 1 例并文献复习

郝丹, 孙志强<sup>△</sup>

(南方医科大学深圳医院血液科, 广东深圳 518000)

[中图分类号] R551.3 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2019)17-3058-03

蛋白酶体抑制剂硼替佐米是临床上广泛用于治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的一类新药,使得该疗效得到极大的提高,但由此带来的一些发生率低甚至罕见的不良反应,如急性肺损伤(acute lung injury, ALI),由于其具有潜在的高致命性,病情进展迅速,病死率高,在临床引起广泛关注。本文通过对 1 例初诊 MM 患者应用硼替佐米后迅速出现严重肺损伤的处理,同时进行相关文献复习,探讨其发生时间、糖皮质激素用量及后续诊疗策略,旨在引起临床医生对硼替佐米所致不良反应的关注和警惕。

## 1 临床资料

患者,男,50 岁,因“头晕、乏力进行性加重”于 2017 年 12 月 19 日就诊于当地医院。既往有吸烟史 30 余年,高血压病史 5 个月,无过敏史。血常规:白细胞(WBC)4.08×10<sup>9</sup>/L,血红蛋白(Hb)55 g/L,血小

板(PLT)93×10<sup>9</sup>/L;血生化:总蛋白 132.30 g/L,清蛋白 23.00 g/L,总胆红素 56.10 μmol/L,尿素 11.71 mmol/L,肌酐 265 μmol/L,钙 1.51 mmol/L。胸部数字化 X 线成像(DR):双肺纹理增粗。心脏彩超:心脏射血分数(EF)69%,主动脉瓣及肺动脉瓣口血流速度偏高,肺动脉压增高,左心室增大,左、右心房大小临界高值。CT 显示:肝、胆、脾、胰横断位平扫未见明显异常,右肺中叶、双肺下叶炎症。左肺上叶下舌段、下叶少许肺大疱。腰椎磁共振成像(MRI):多发腰骶椎改变,考虑 MM 并 L<sub>4</sub> 及 S<sub>1</sub> 椎体病理性骨折。2017-12-24 骨穿:骨髓有核细胞增生活跃,成熟红细胞呈缙钱状排列,骨髓瘤细胞占 62.20%。流式细胞分析:浆细胞约 16.40%,其免疫表型为 CD38(++)、CD138(+)部分,CD19(-),CD56(+),CD117(-),CD200(-),细胞内免疫球蛋白 Lambda 轻链限制性表达。血清免疫球蛋白及轻链定量:IgA 0.06 g/L,

IgG 149.33 g/L, IgM 0.33 g/L, Kappa 轻链( $\kappa$ )0.57 g/L, Lambda 轻链( $\lambda$ ) 10.61 g/L。尿游离轻链定量: $\kappa$  20.62 mg/L,  $\lambda$  2 057 mg/L,  $\kappa/\lambda$ :0.01; 荧光原位杂交(FISH): IgH/成纤维细胞生长因子受体 3(FGFR3)融合基因(+); IgH 基因重排(+); CKS1B(1q21)基因(+); 未检测到 p53(17p13.1)基因缺失, 检测到 cep17, p53 基因数目异常; 乙型肝炎病毒检查: HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+). 确诊:

(1)MM(IgG- $\lambda$ 型, D-S 分期 III b 期, ISS 分期 III 期);

(2)乙型病毒性肝炎。综合分析评估后, 无治疗禁忌证, 按《中国 MM 诊治指南(2017 版)》推荐, 拟予 PAD 方案(硼替佐米 1.30 mg/m<sup>2</sup> 第 1、4、8、11 天, 多柔比星 40 mg 第 1 天, 地塞米松 40 mg 第 1-4 天、第 9-12 天)治疗。在 2017 年 12 月有 30 日第 1 次应用硼替佐米后患者出现咳嗽、胸闷、气喘, 痰中带血丝, 予地塞米松 40 mg 静脉滴注, 患者不适症状未缓解。因出现前述症状, 未用多柔比星。2017 年 12 月 31 日出现咳血性痰, 且血痰逐渐增多, 以鲜血为主, 胸闷、气喘、呼吸困难明显加重, 停地塞米松, 予以吸氧、止血、输血支持及亚胺培南西司他丁钠(1 g, 每 8 小时 1 次)经验性抗感染治疗等。血气分析显示: pH 7.34, 二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>) 26.40 mm Hg, 氧分压(PaO<sub>2</sub>) 52.00 mm Hg, 血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>) 84.00%; 2018 年 1 月 2 日胸部 CT: 双肺多发肺泡积血, 见图 1。痰培养: 肺炎克雷伯菌亚种。但对症治疗后效果仍欠佳, 急诊转本院。查体: 体温 36.9 °C, 脉搏 105 次/分, 呼吸 21 次/分, 血压 133/74 mm Hg, 浅表淋巴结未明显触及。全身皮肤黏膜无出血点及瘀斑等。双肺听诊闻及广泛湿啰音。心腹未见明显异常, 双下肢无水肿。C 反应蛋白(CRP) > 160 mg/L; 血常规: WBC 9.10 × 10<sup>9</sup>/L, 中性粒细胞绝对值(ANC) 8.30 × 10<sup>9</sup>/L, Hb 69 g/L, PLT 53 × 10<sup>9</sup>/L;  $\beta$ 2 微球蛋白( $\beta$ 2-MG) 15.47 mg/L。降钙素原(PCT) > 100 ng/mL; 血气分析: pH 7.417, PaCO<sub>2</sub> 27.80 mm Hg, PaO<sub>2</sub> 57.70 mm Hg, SaO<sub>2</sub> 70.10%; 予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg 静脉滴注, 并继续给予亚胺培南西司他丁钠抗感染治疗, 次日患者症状较前稍有缓解, 未再咳血痰, 偶有痰中带血丝。复查血气分析: pH 7.437, PaCO<sub>2</sub> 24.70 mm Hg, PaO<sub>2</sub> 67.20 mm Hg, SaO<sub>2</sub> 72.30%, 甲泼尼龙琥珀酸钠(80 mg)应用 7 d 后逐渐减量至停用, 连续痰培养未见阳性致病菌。病情逐渐趋于稳定, 复查胸部 CT 提示双肺渗出逐渐吸收(图 2)。目前已先后给予 RCD 方案(来那度胺+环磷酰胺+地塞米松)化疗两个周期, 耐受良好。

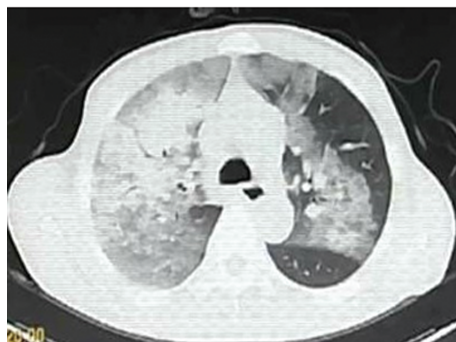


图 1 该患者 2018 年 1 月 2 日胸部 CT



图 2 治疗 1 个月复查胸部 CT

## 2 讨论

硼替佐米是目前 MM 一线治疗的主要药物之一, 为一种可逆性的 26S 蛋白酶体抑制剂<sup>[1-2]</sup>, 可以克服 MM 的不良预后。硼替佐米的常见不良反应有恶心、腹泻、食欲缺乏等胃肠道症状, 以及周围神经病变和血小板减少等<sup>[3]</sup>。ALI 是近年来受到关注的主要不良反应之一, 其具有潜在的高致命性, 往往进展迅速, 病死率高。

硼替佐米所致 ALI 主要表现为急性呼吸窘迫综合征及弥散性肺泡出血两种形式, 后者报道例数较少<sup>[4]</sup>。弥散性肺泡出血主要表现为咯血、贫血、弥散性肺部浸润影及急性呼吸衰竭<sup>[5]</sup>。本例患者用药后即出现咳嗽、胸闷及咳血痰, 影像学证实为广泛肺泡出血, 考虑硼替佐米所致 ALI。

硼替佐米所致 ALI 的发生率及严重性, 国内外均有少量报道。MIYAKOSHI 等<sup>[6]</sup>报道了 13 例患者应用硼替佐米后, 有 4 例出现严重的肺损伤, 其中 2 例死亡, 发生率为 30.7%, 病死率为 15.4%。2011 年 MUKAI H 等<sup>[7]</sup>回顾了 3 556 例使用硼替佐米治疗的患者资料, 相关肺损伤的发病率为 2.33%。2014 年 YOSHIZAWA 等<sup>[8]</sup>分析了 1 010 例病例资料, 在复发难治 MM 人群中, 硼替佐米诱导的 ALI 的发生率约为 4.5%, 病死率为 0.5%。2008 年国内报道了 2 例复发 MM 患者接受硼替佐米联合地塞米松治疗过程中出现严重肺损伤病例<sup>[9]</sup>。侯建等<sup>[3]</sup>报道该院 106 例 MM 患者中 5 例(4.7%)出现与硼替佐米相关的严重肺损伤, 予糖皮质激素等治疗均无效, 最终死

亡。关于硼替佐米致 MM 患者 ALI 的发生时间,目前报道不一致。有报道显示 ALI 多发生于反复应用硼替佐米后,首次应用后亦可发生<sup>[10-12]</sup>。程军等<sup>[13]</sup>总结国内外 33 例硼替佐米致肺损伤病例发现,肺损伤多发生在硼替佐米用药后 14 d 内,最长为用药后 161 d,且发病早的患者病死率相对较高。本例患者 ALI 发生于用药数小时后,较为少见。

是否有基础肺部疾病更易发生 ALI,程军等<sup>[13]</sup>在 33 例硼替佐米致肺损伤病例中,有 25 例患者无基础肺部疾病。本文患者为中年男性,既往仅有吸烟史,无明确的肺部基础疾病,用药前无发热及咳嗽、咳痰,因而支持药物所致 ALI 的诊断。药物所致 ALI 的处理,需及时停药并给予激素治疗,一般多采用大剂量激素<sup>[14]</sup>。本例患者予以甲强龙 80 mg 治疗后,肺出血及呼吸困难症状缓解相对迅速,治疗有效。该病例提示采用偏小剂量激素亦能取得良好疗效,避免大剂量激素可能所致的不良反应,可为日后进一步探讨及研究激素用量提供依据。

多年来硼替佐米致 ALI 发病机制尚不明确,多数学者认为核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)参与其中<sup>[15]</sup>。NF- $\kappa$ B 在骨髓瘤细胞的存活、增殖和耐药过程中发挥重要作用,硼替佐米停药会激活 NF- $\kappa$ B 系统,促使多种炎性因子表达增加,从而造成肺损伤<sup>[16-17]</sup>。但硼替佐米停药到激活炎性因子的时间不能确定,因此无法解释 ALI 发生时间跨度大的原因。对于硼替佐米致 ALI 有待更深入的机制研究。

总之,在应用硼替佐米治疗前应全面评估患者有无治疗禁忌证,尤其需注意有无肺部基础疾病,严密观察临床症状,如有无发热、胸闷、憋喘及呼吸困难等。及时的病原学检查也很有必要,在无法获得病原学支持下,同时考虑药物相关肺损伤时,应尽早给予糖皮质激素联合抗感染治疗,必要时予呼吸支持,争取迅速缓解症状,挽救患者生命。

## 参考文献

- ARGYRIOU A, ICONOMOU G, KALOFONS H P. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature[J]. *Blood*, 2008, 112(5):1593-1599.
- KUMAR S K, CALLANDER N S, ALSINA M, et al. Multiple myeloma, version 3, 2017. NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(2):230-269.
- 侯健,周帆,张永贞,等. 硼替佐米治疗复发、难治性多发性骨髓瘤[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(7):579-581.
- SUGITA Y, OHWADA C, NAGAO Y, et al. Early-onset severe diffuse alveolar hemorrhage after bortezomib administration suggestive of pulmonary involvement of myeloma cells[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2015, 55(3):163-168.
- PARK M S. Diffuse alveolar hemorrhage[J]. *Tuberc Respir Dis*, 2013, 74(4):151-162.
- MYAKOSHI S, KAMI M, YUJI K, et al. Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2006, 107(9):3492-3494.
- MUKAI H, OHYASHIKI K, KATO T, et al. Lung injury associated with bortezomib therapy in Japan[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2011, 52(12):1859-1869.
- YOSHIZAWA K, MUKAI H Y, MIYAZAWA M, et al. Bortezomib therapy-related lung disease in Japanese patients with multiple myeloma: incidence, mortality and clinical characterization[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(2):195-201.
- 王亚非,邱录贵,邹德慧,等. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤后严重肺损伤二例报告并文献复习[J]. *白血病. 淋巴瘤*, 2008, 17(2):101-102.
- 顿晓熠,袁振刚,傅卫军,等. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤致五例患者严重肺损伤[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(4):259-261.
- BOYER J E, BATRA R B, ASCENSAO J L, et al. Severe pulmonary complication after bortezomib treatment for multiple myeloma[J]. *Blood*, 2006, 108(3):1113.
- 闫涵,欧晋平,章巍,等. 硼替佐米致多发性骨髓瘤患者急性肺损伤 1 例[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(6):517-518.
- 程军,张冠军,韩一萱. 硼替佐米致肺损伤 33 例文献分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(1):53-56.
- 周红升,戴敏,孟凡义,等. 血液肿瘤患者急性药物性肺损伤的临床特征、诊断及治疗[J]. *白血病. 淋巴瘤*, 2013, 22(3):144-146.
- MIN C K, LEE S, KIM Y J, et al. Cutaneous leucoclastic vasculitis (LV) following bortezomib therapy in a myeloma patient: association with pro-inflammatory cytokines [J]. *Eur J Haematol*, 2006, 76(3):265-268.
- CHAUHAN D, HIDESHIMA T, ANDERSON K C. Proteasome inhibition in multiple myeloma: therapeutic implication[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45(1):465-476.
- ANKERMANN T, REISNER A, WIEMANN T, et al. Topical inhibition of nuclear factor-kappaB enhances reduction in lung edema by surfactant in a piglet model of airway lavage [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(6):1384-1391.