

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.018

· 经验交流与病例报道 ·

培门冬酶致 T 淋巴母细胞淋巴瘤患儿急性坏死性胰腺炎 1 例

史校东, 罗丹, 刘燕, 张亚芳, 沙莎 (首都医科大学附属北京儿童医院保定医院, 保定市儿童感染性疾病精准诊治重点实验室, 保定市儿童血液病与肿瘤精准诊治研究实验室, 河北保定 071000)

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2023)05-0065-02

培门冬酶 (pegaspargase, PEG-ASP) 是门冬酰胺酶 (ASP) 制剂的创新型药物, 克服了 ASP 的免疫原性和严重过敏反应的活性, 具有更长的半衰期, 可大大延长给药间隔。胰腺炎 (AP) 是 PEG-ASP 最常见的不良反应, 但由该药引发的儿童急性坏死性胰腺炎 (acute necrotizing pancreatitis, ANP) 既往仅有零星病例报道^[1]。本文报道 1 例 T 淋巴母细胞淋巴瘤患儿应用 PEG-ASP 化疗后出现 ANP 的病例。

1 病例资料

患儿, 男, 8 岁, 主因“双眼浮肿、憋喘 1 月”于 2020 年 9 月 25 日于我院血液科就诊。经查体、胸部超声、病理检查以及免疫组化检查, 患儿最终被诊断为 T 淋巴母细胞淋巴瘤 (T lymphoblastic lymphoma, T-LBL) III 期。2020 年 9 月 30 日常规检查显示腹部彩超正常, α -淀粉酶 94 U/L、脂肪酶 10 U/L, 均在正常范围。开始按 CCLG-ALL 2018 诱导缓解 VDLP 方案进行化疗。于 2020 年 10 月 11 日、2020 年 10 月 25 日予 2 次 2 000 U/m² PEG-ASP (江苏恒瑞医药股份有限公司, 生产批号 200617BJ) 肌肉注射, 根据患儿体表面积, 实际给予每次 2 800 U。10 月 28 日监测患儿血脂示总胆固醇 5.64 mmol/L, 高于正常, 10 月 31 日血脂示甘油三酯 2.21 mmol/L, 高于正常, 同日监测血 α -淀粉酶、脂肪酶升高。腹部彩超显示胰腺整体增厚, 胰头、胰体为著, 周围小网膜囊增厚水肿, 并见积液包绕。消化道彩超: 少、中量腹腔积液, 透声可, 肠管未见扩张。消化科会诊后, 诊断为急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 伴腹腔积液。嘱患儿禁食水, 置空肠喂养管, 予胰酶肠溶胶囊 (每次 0.15 g, tid, 口服) 降胰酶, 予注射用生长抑素 (每次 1.5 mg, 静脉滴注) 抑制胰酶分泌。同日 16:35, 患儿出现发憋、烦躁、心率快、腹痛剧烈, 不易忍受, 伴间断恶心。查体: 呼吸 36 次/分, 心率 190 次/分, 血压 72/44 mm Hg, 口周轻度发绀, 腹胀, 全腹压痛、有反跳痛、肌紧张, 肠鸣音减弱, 四肢末梢凉伴有皮肤花纹。根据《心源性休克诊断和治疗中国专家共识 (2018 版)》^[2], 患儿有四肢末梢凉伴有皮肤花纹、血压低、心率快等体征, 考虑患儿存在心源性休克。

患儿于 2020 年 10 月 31 日 17:32 转入我院 PICU 科, 消化道超声提示中-大量腹腔积液, 完善腹部彩超 (图 1), 根据《诸福棠实用儿科学 (第 8 版)》^[3]对 ANP 的描述, 结合 CT (图 2)、病理变化, 大量渗出液包含胰液流入腹腔而引起弥漫性腹膜炎, 有广泛脂肪坏死灶, 诊断为 ANP。予空肠喂养管管饲纽康特 1⁺ 每日 600 kcal, 液体量为 2 000 mL/m², 继续扩容、抗感染、改善循环等对症支持治疗后, 21:15 患儿出现

面色发绀, 呼吸不规则, 予气管插管辅助通气。2020 年 10 月 31 日 23:35 患儿行全麻下腹腔镜探查+胰腺冲洗引流+腹腔引流术, 于左、右上腹胰头及胰尾分别放置冲洗引流管。术中探查肝脏为黄白色。术后完善全腹部 CT 示肝影饱满, 密度减低, CT 值 -20 HU, 故诊断重度脂肪肝。予患儿腹腔持续冲洗, 患儿休克纠正。



图 1 腹部彩超检查

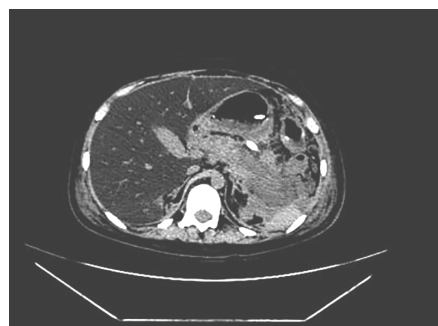


图 2 CT 检查

患儿病情平稳后转入消化科继续治疗, 期间多次查腹部及消化道彩超显示胰腺炎好转, 遂转入血液科拟继续化疗。2020 年 12 月 4 日患儿再次出现发热, 胸腹水培养结果为鲍曼不动杆菌复合菌及产酸克雷伯菌, 多重耐药。予注射用美罗培南、硫酸阿米卡星注射液、注射用替加环素联合抗感染治疗, 效果不理想。患儿胰腺手术后, 2020 年 12 月 26 日据患儿腹部彩超结果示胰尾出现破溃, 胰液漏出 > 10 mL/d, 导致积液包裹, 既往多次监测引流液中 α -淀粉酶、脂肪酶 > 3 倍正常值, 根据《胰腺术后外科常见并发症预防及治疗的专家共识 (2017)》^[4]考虑患者存在胰瘘。与家长沟通后, 家长决定放弃治疗, 最终死亡。2020 年 10 月 28 日至 2020 年 12 月 4 日具体生化检测结果见表 1。

2 讨论

PEG-ASP 于 1994 年首先在美国上市, 1996、2009 年分

别在欧洲和我国正式投入临床使用。2013 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南中提到, 针对治疗 T-LBL 的一线方案是 PEG-ASP 替代 L-ASP 为基础的联合化疗^[5]。PEG-ASP 为治疗 LBL 的重要化疗药物。PEG-ASP 导致胰腺炎 (AP) 时有发生, 但其导致 ANP 并不常见, 其作用机制尚不明确。

表 1 患儿生化检测结果

生化指标	日期							
	10.28	10.30	10.31	11.01	11.03	11.16	12.03	12.04
淀粉酶/(U/L)	106	139	696	2 316	216	26	25	14
脂肪酶/(U/L)	21	67	1 385	922	68	14	12	8
总胆红素/(μmol/L)	22.3	58.6	53.9	111.0	75.0	42.3	14.4	18.3
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	38.0	86.0	86.0	372.0	232.1	31.5	41.0	97.0
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	44.3	56.5	64.2	140.3	174.5	50.0	38.8	67.1
尿素/(mmol /L)	10.23	10.18	11.33	18.86	10.08	1.89	2.16	1.78
葡萄糖/(mmol /L)	4.02	3.19	8.76	11.57	6.84	5.71	6.09	6.85
甘油三酯/(mmol /L)	1.60	2.21	2.23	1.61	4.45	1.82	1.69	1.48
总胆固醇/(mmol /L)	5.64	5.31	5.25	3.31	5.60	4.30	4.36	2.10
白细胞(×10 ⁹ /L)	3.48	3.33	0.63	0.73	1.60	19.72	19.86	11.39
凝血酶时间/s	16.0	17.8	30.5	18.2	20.5	14.8	14.0	17.3
C 反应蛋白/(mg/L)	<0.50	1.43	9.91	62.12	15.00	22.60	2.94	181.00

有文献^[6]提到, 根据 PEG-ASP 的作用机制分析其导致 AP 的可能原因, 如下所述: 药物本身会大量消耗血液中的门冬酰胺, 某些代谢旺盛的器官 (如肝脏、胰腺等) 内的正常细胞也会受到影响, 进一步引发 AP。也有报道^[6-7]显示, 若患者在使用 PEG-ASP 治疗期间存在高脂肪、高蛋白饮食的行为, 更容易诱发 AP。因为高脂饮食会增高胰腺分泌的水平, 很容易诱发 AP。Raja R A 等^[8]研究显示, AP 的发生率和门冬酰胺酶制剂的剂型、剂量以及用药疗程均无显著相关。也有国外文献^[9-10]报道, 随着 PEG-ASP 联合化疗的强度增加或者累积剂量增加, 都会增加 AP 发生率。近几年, 国内研究报道, 应用 PEG-ASP 的患儿发生 AP, 而同期应用 L-ASP 的患儿并未发生 AP, 提示 PEG-ASP 可能更易导致 AP 的发生^[11]。

恶性肿瘤患儿化疗过程中多以卧床休息为主, 不喜动, 本患儿发病时体质量偏重, 辅助检查提示存在脂肪肝, 监测血脂略高于正常, 此情况为培门冬酶治疗过程中出现胰腺炎的高危因素, 因此在实际临床工作中, 面对此类患儿时, 需更加注意。在 PEG-ASP 化疗前 1 周必须预防性给予患者低脂低糖饮食。

在本病例中, 患儿按 CCLG-ALL 2018 诱导缓解 VDLP 方案化疗。化疗一段时间后, 发生了 PEG-ASP 诱导的 ANP。在治疗过程中总结的经验如下^[12]: (1) 使用 PEG-ASP 过程中出现消化道症状时应首先考虑 AP。应该及早进行血尿淀粉酶检查、腹部 B 超和 CT 检查, 在 48 h 内明确诊断。AP 确诊需具备以下 3 条中任意 2 条: ①急性、持续性中上腹痛; ②血淀粉酶或脂肪酶 > 3 倍正常值; ③急性胰腺炎的典型影像学改变。(2) 监护: ①AP 患者入院后注意生命体征; ②ANP 患者每 15~30 min 评估一次生命体征; ③记录 24 h 出入量, 适度根据病情调整输液速度和液体成分; ④禁食、胃肠减压。(3) 对重要脏器功能支持: 呼吸功能支持、连续性血液净化和肠功能维护及液体复苏。(4) 减少胰液分泌: ①禁食; ②抑制胃酸; ③给予生长抑素及其类似物。(5) 镇痛: 严重腹痛时, 可使用哌替啶, 每次 50~100 mg。(6) 急诊内镜: 对化脓性胆管炎等应该尽早治疗, 迅速降低胰管压力、控制感染。(7) 预防和控制感染。①预防感染: 减少胃肠刺激; 口服甲硝唑或喹诺酮类抗生素; 尽早恢复肠

内营养, 促进肠黏膜屏障修复。②控制感染: 选择针对革兰阴性菌和厌氧菌的、脂溶性强、能透过血胰屏障的抗生素。(8) 营养支持, ①轻症 AP: 短期禁食, 静脉补液; ②重症急性胰腺炎 (SAP) 或 ANP: 肠蠕动未恢复前应给予肠外营养; 病情缓解时, 尽早恢复肠内营养, 开始低蛋白、无脂饮食, 逐渐过渡到正常。根据《重症急性胰腺炎外科干预时机选择》^[13], 当发生 SAP 时, 多数专家建议发病 3~4 周后进行外科手术为佳, 尽量减少手术创伤和术后并发症。但是随着微创技术和影像医学的进步, 手术的概念也发生了明显的变化, 涉及的领域也更广泛, 微创外科的介入给 SAP 的治疗开辟了新途径, 但 SAP 容易出现不良的预后。

总之, 在临床工作中, 医师要重视 PEG-ASP 引起的 ANP 相关不良反应, 提高认知及警惕性, 密切监护用药期间患者的病情变化, 掌握突发情况的处理措施及后续治疗, 积极参与治疗。

参考文献:

- [1] 高珊, 万朝敏. 培门冬酶引起的儿童急性胰腺炎 1 例分析 [C]. 第十届全国儿童消化系统疾病学术会议, 福建泉州, 2014, 16(4): 289-292.
- [2] 中华医学会心血管病学分会心血管急重症学组. 心源性休克诊断和治疗中国专家共识 (2018) [J]. 中华心血管病杂志, 2019(4): 265-277.
- [3] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 1509-1512.
- [4] 楼文晖, 刘颖斌, 梁廷波, 等. 胰腺术后外科常见并发症诊治及预防的专家共识 (2017) [J]. 协和医学杂志, 2017, 8(21): 139-146.
- [5] 马军, 沈志祥, 朱军, 等. 培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤中国专家共识 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(24): 1149-1158.
- [6] 范平平, 崔昊, 王文君. 培门冬酶注射液致儿童胰腺炎 3 例 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(6): 376-378.
- [7] 李太霞, 祖慧娟, 孙桂霞, 等. 培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病并发急性胰腺炎 1 例护理体会 [J]. 大家健康 (学术版), 2011, 5(6): 43-45.
- [8] RAJA R A, SCHMIEGELOW K, ALBERTSEN B K, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol [J]. British journal of haematology, 2014, 165(1): 126-133.
- [9] MORIMOTO A, IMAMURA T R, NAKABAYASHI Y, et al. Successful management of severe L-asparaginase-associated pancreatitis by continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic [J]. Cancer, 2010, 113(6): 1362-1369.
- [10] SILVERMAN L B, SUPKO J G, STEVENSON K E, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2010, 115(7): 1351-1353.
- [11] 占诗贵, 张丽娜, 黄正刚, 等. 左旋门冬酰胺酶和培门冬酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的不良反应研究 [J]. 中国药物评价, 2020, 37(1): 50-54.
- [12] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 443-445.
- [13] 廖泉, 赵玉沛. 重症急性胰腺炎外科干预时机选择 [J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(7): 584-586.

(编辑: 曾敏莉)

(收稿日期: 2021-10-21 修回日期: 2022-03-05)