

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.025

· 个案报告 ·

自体 CIK 细胞治疗晚期乳腺癌致毛细血管渗漏综合征一例

The treatment of advanced breast cancer by autologous cytokine-induced killer cells led to capillary leak syndrome: A case report

周留勇, 尤建良, 单珍珠, 张辰岑, 龚时夏 (无锡市中医医院 肿瘤科, 江苏 无锡, 214071)

毛细血管渗漏综合征 (capillary leak syndrome, CLS) 是以低血压、低蛋白血症和全身水肿为主要表现的临床综合征, CLS 患者通常病情危重, 严重时可导致心、肺及肾等多器官功能衰竭, 病死率较高^[1]。引起 CLS 的病因较多, 而自体细胞因子诱导的杀伤 (cytokine-induced killer, CIK) 细胞回输导致 CLS, 国内鲜有报道。为提高对该严重并发症的认识, 现将我科诊治的 1 例晚期乳腺癌患者经自体 CIK 细胞治疗后出现 CLS 的诊治过程报告如下。

1 病例资料

患者女性, 63 岁, 因“右乳腺癌术后 5 年余, 乏力半月”于 2014-06-17 入住我院。患者于 2008-10-17 在外院行“右乳腺癌改良根治术”, 术后病理: 右乳浸润性导管癌 III 级, 腋窝淋巴结 (2/13) 见癌转移, ER(++) , PR(++)。术后于 2008-10-29 起化疗 6 周期, 口服来曲唑片。患者于 2011-04-28 右侧胸壁出现结节, 行穿刺发现腺癌细胞, 予化疗 3 周期, 胸壁局部姑息性放疗 1 疗程, 改服依西美坦片。2012-07, 患者右侧胸壁结节增大, CT 提示病情进展, 停药依西美坦片, 再行右上胸壁姑息性放疗 1 疗程。2012-11, 查 CT 等提示病情再度进展, 入住我科。予托瑞米芬片口服, “培美曲塞 + 顺铂”化疗 14 周期, 联合自体 CIK 细胞治疗 8 疗程, 查 CT 等提示病情稳定, Karnofsky 评分 90 分。2014-06-05 查 CT 提示病情进展, 2014-06-17 住我科, 入院诊断: 右乳腺癌术后, 胸膜、胸壁、肺、肝、骨、淋巴结转移。与患者及家属充分沟通, 考虑之前自体 CIK 细胞联合化疗治疗有效, 于 2014-06-20 抽取患者外周血以培养 CIK 细胞, 2014-06-25 予“紫杉醇脂质体 + 吉西他滨”方案化疗。2014-07-09 15:30, 患者无乏力, 胃纳正常, 无恶心呕吐, 无咳嗽咯痰, 无胸闷气喘, 无发热。查体: T: 36.3℃; P: 82 次/min; R: 18 次/min; BP: 120/80 mmHg。神志清, 两肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心率 82 次/min, 律齐。右上肢轻度水肿, 余肢

体无水肿。行自体 CIK 细胞回输。

2014-07-10, 患者出现胸闷气喘, 四肢水肿明显, 无发热, 测血压 90/43 mmHg, 立即予吸氧, 生命体征监护, 示血压 90/50 mmHg, 心率 102 次/分, 血氧饱和度 98%。查血常规: 白细胞 $7.34 \times 10^9/L$, 血小板 $110.00 \times 10^9/L$; 白蛋白 29.6 g/L; 脑利钠肽前体 1 480 ng/L, 偏高; 心电图: 窦性心动过速, I 度房室阻滞, 低电压, 异常 q 波 (III); 胸片: 两肺多发转移, 卧位心影增大伴两侧胸腔积液考虑心衰可能大。结合患者的症状、体征、实验室检查结果, CLS 临床诊断成立, 并伴有心、肺等器官功能减退。即予地塞米松 5 mg 静推, 注射用复合辅酶静滴保护心肺肝肾等器官功能; 患者及家属拒绝使用羟乙基淀粉, 予钠钾镁钙葡萄糖注射液静滴扩容。不予补充白蛋白, 24 h 尿量 1 000 ml 左右, 不予利尿排积液。经治疗, 患者胸闷气喘好转, 四肢水肿减轻, 血压正常。2014-07-14, 患者胸闷气喘明显缓解, 右上肢肿胀明显减退, 余肢体无水肿, 24 h 尿量 3 800 ml, 余无不适主诉; 白蛋白 33.1 g/L, 脑利钠肽前体 689 ng/L (正常); 停地塞米松、钠钾镁钙葡萄糖注射液。2014-07-19, 患者无胸闷气喘, 右上肢轻度肿胀, 24 h 尿量 1 800 ml, 余无不适; 白蛋白 41.0 g/L, 脑利钠肽前体 96 ng/L, CLS 痊愈出院。

2 讨论

目前对于 CLS 的发病机制尚无定论, 比较公认的发病机制是细胞因子介导的血管内皮损伤学

[基金项目] 无锡市医院管理中心医学技术联合攻关项目资助 (No. YGZX1209)。Project supported by the Scientific and Medical Technology Project from Wuxi Administration Center of Hospitals (No. YGZX1209)

[作者简介] 周留勇 (1978-), 男, 江苏省如皋市人, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤的中西医结合治疗研究及生物治疗研究, E-mail: zhou-liuyong@163.com

[通信作者] 周留勇 (Zhou Liuyong, corresponding author), E-mail: zhou-liuyong@163.com

说^[2-3]。引起 CLS 的常见原因有感染、严重创伤、体外循环术后、呼吸窘迫综合征、烧伤及某些药物的不良反应等^[4]。

目前诊断 CLS 的金标准是输入白蛋白后测定细胞外液中菊粉分布容量和进行生物电阻抗分析, 观察胶体渗透浓度及其改变。此法虽然安全无创, 但价格昂贵, 不易推广应用。临床上, 主要依靠存在的诱发因素、临床表现及相关实验室检查结果诊断 CLS。CLS 可分为毛细血管渗漏期和恢复期。CLS 的治疗主要包括^[5]: (1) 积极治疗原发病, 以祛除诱因, 是控制 CLS 的最根本措施, (2) 改善毛细血管通透性, (3) 补液治疗, 可选用少量晶体液, 少用甚至不用白蛋白; 适当加用胶体液, 如新型羟乙基淀粉等。在渗漏期, 不应使用利尿剂; 在恢复期, 限制补液量, 甚至适当使用利尿药物。(4) 保证组织供氧。(5) 可采用连续肾脏替代治疗。(6) 可辅助使用细胞因子等制剂。

CIK 细胞是将人的外周血单个核细胞在体外用多种细胞因子共同培养一段时间后获得的 T 淋巴细胞, 兼具有 T 淋巴细胞强大的抗肿瘤活性和 NK 细胞的非 MHC 限制性杀瘤优点。CIK 细胞治疗常见的不良反应是发热, 少见的不良反应有胸闷和恶心, 停止治疗后可自行消失^[6]。

该例患者行自体 CIK 细胞治疗, 回输后出现胸闷气喘、四肢水肿明显、血压下降、低蛋白血症、脑利钠肽前体升高、胸腔积液等, 临床诊断 CLS; 经及时发现, 积极治疗, 患者 CLS 痊愈出院。

我院与深圳市博泰生物医学科技发展有限公司合作, 开展肿瘤的体细胞免疫治疗, 该公司是专业致力于生物医疗科学技术研究与应用, 特别是肿瘤的生物治疗技术研发与应用的高新技术企业。公司在吸收、引进国际尖端生物医学技术的同时, 拥有自主知识产权和自主研发的高科技产品; 在全国医疗系统内规模化开展技术合作与应用。我院生物中心实验室通过省级验收, 实验室符合 GMP 的要求, 参与 CIK 细胞培养、质量控制的人员均经过 GMP 培训和健康检查, 符合 GMP 上岗要求。细胞制备过程中使用的试剂符合 SDA 的安全标准, 培养过程中严格无菌操作, 在第 1、5 天及收集前 30 h 进行细菌、真菌、支原体和内毒素检测; 在细胞收集前用流式细胞仪检测 CIK 细胞表型。CIK 细胞制剂有严格的质量控制, 必须达到以下要求: 细胞存活率大于 95%; 流式细胞仪检测 CIK 细胞表型: CD3⁺ CD8⁺ 和 CD3⁺ CD56⁺ 总数不低于 80%; 不含外源因子: 细菌、真

菌、支原体和内毒素; 不含其他添加成分, 如细胞因子、牛血清蛋白、抗体、抗生素、固相颗粒等。我科至今开展自体 CIK 细胞治疗肿瘤患者 147 例, 仅此 1 例发生严重不良反应, 且该例患者既往曾行自体 CIK 细胞治疗 8 疗程, 未出现任何不良反应。

该患者为右乳腺癌术后广泛转移, 在疾病的治疗过程中应用了多种药物。经反复核对, 这些药物既往均曾反复多次使用, 此次事件后也多次反复使用, 均未发生任何不良反应; 并且 CIK 细胞输注前 5 h 内、输注结束至发生不良反应之间均未使用任何药物。同时, 该患者经治疗后症状很快缓解, 实验室指标也恢复正常, 复查 B 超、胸片、CT 等提示肿瘤病灶稳定, 所以不能用病情加重来解释。

综上所述, 该例患者出现 CLS, 应与自体 CIK 细胞治疗相关。自体 CIK 细胞治疗导致 CLS, 可能是通过诱发细胞因子释放、激活中性粒细胞等损伤血管内皮细胞所造成^[5]。晚期癌症患者进行自体 CIK 细胞治疗是否会导致 CLS 的发生概率增加, 尚需进一步的研究。众多研究提示, CIK 细胞治疗癌症安全有效, 但 CIK 细胞的回输仍有可能导致 CLS, 若及时发现并给予积极治疗, 可导致多器官功能衰竭, 甚至引起死亡, 因此, 临床 CIK 细胞治疗过程中应高度警惕并发毛细血管渗漏综合征。

[关键词] CIK 细胞; 毛细血管渗漏综合征; 癌症; 乳腺癌
[中图分类号] R737.9; R730.54; R543.7
[文献标志码] A
[文章编号] 1007-385X(2015)04-0545-02

[参考文献]

[1] 张瑜, 杨宁蓉, 李小卫, 等. 注射用重组人白介素-11 致毛细血管渗漏综合征 1 例 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(10): 957-958.
[2] 蒋志伟, 曹莉华, 汪涛. 毛细血管渗漏综合征研究进展 [J]. 西南国防医药, 2013, 23(3): 344-346.
[3] 符西波, 谭毅. 毛细血管渗漏综合征临床研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2012, 5(7): 669-672.
[4] Nagao Y, Harada H, Yamanaka H, et al. Possible mediators for systemic capillary leak syndrome [J]. Am J Med, 2011, 124(1): 7-9.
[5] 封志纯. 毛细血管渗漏综合征 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2012, 8(2): 116-120.
[6] 夏建川. 肿瘤生物治疗基础与临床应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2011; 318-321.

[收稿日期] 2015-02-26 [修回日期] 2015-06-10
[本文编辑] 黄静怡