

## · 病例报告 ·

## 菲牛蛭冻干粉治疗急性白血病合并肺栓塞 2 例

裴 强<sup>1</sup> 王娅婕<sup>1</sup> 李慧园<sup>1</sup> 陈振杰<sup>2</sup>

急性白血病是一种起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病,骨髓中白血病细胞的大量增殖抑制机体正常造血,患者临床表现多以贫血、出血为主。但疾病同时会对正常凝血纤溶系统产生影响,部分患者在诊断前或化疗过程中会发生血栓事件,严重影响了其治疗及预后<sup>[1]</sup>。目前针对该类患者无标准治疗方案,普遍采用低分子肝素或新型口服抗凝剂,但同时也显著增加患者出血的风险<sup>[2]</sup>。云南省第一人民医院血液科采用菲牛蛭冻干粉成功治疗 2 例急性白血病合并肺栓塞患者,现报告如下。本研究经云南省第一人民医院医学伦理委员会批准(No. KHLL2019-KY022)。

**病例 1** 男性,46 岁,2018 年 5 月 16 日因“咯血、胸痛 1 周余”入住云南省第一人民医院呼吸科。既往有高血压病史。入院查体:体温:37.0℃,脉搏:97 次/分,血压:118/70 mmHg,呼吸:20 次/分,SpO<sub>2</sub>:89%,一般情况欠佳,贫血貌,神清,唇色肢端发绀,颈静脉无怒张,双肺呼吸低,右肺可闻及湿啰音,未闻及干啰音;HR:97 次/分,律齐,腹平软,剑突下无压痛,肝脾未触及,双下肢无浮肿。舌淡夹瘀,苔白,舌下静脉迂曲,脉弦。入院后血常规:WBC:1.55×10<sup>9</sup>/L,N:0.85×10<sup>9</sup>/L,L:0.64×10<sup>9</sup>/L,HGB:118 g/L,PLT:9×10<sup>9</sup>/L。凝血四项:活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT):44.3 s,凝血酶原时间(prothrombin time,PT):15.1 s,纤维蛋白原(fibrinogen,FBG):12.27 g/L,D 二聚体(D-Dimer,D-D):14.3 μg/mL。肺 CT 血管造影(CT angiography,CTA)提示双肺动脉干及双肺各叶动脉、大部分段动脉、部分亚段动脉管腔内见多发充盈缺损影,考虑为大面积肺栓塞(图 1A)。急查下肢静脉血管超声未见明确深静脉血栓。完善骨髓检查示有核细胞增

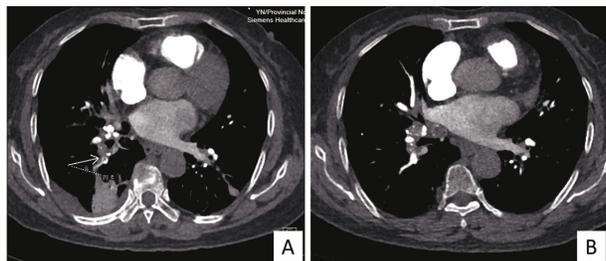
生活跃,异常淋巴细胞占 55.5%,考虑淋巴系肿瘤—成熟淋巴细胞白血病可能;骨髓活检支持淋巴细胞肿瘤。免疫分型示病变细胞群约占 45.6%,表达 CD19、CD58、CD34、HLA-DR,部分表达 CD45、CD22、CD123、CD38、cCD79a,少部分表达 CD10。白血病融合基因全套阴性,染色体检查为正常核型。诊断为急性 B 淋巴细胞白血病,BCR/ABL(-)。于 5 月 18 日下午转入血液科继续治疗。与患者家属沟通病情,鉴于患者 PLT 水平极低,且有活动性咯血,常规抗凝治疗出血风险较大,改用菲牛蛭冻干粉(0.3 g/支,云南海瑞迪生物药业有限公司,批号:C05-18081001)0.3 g 口服,每日 3 次。

5 月 22 日开始予患者 VDCP 方案化疗(长春新碱 2.0 mg,d1、8、15、22,柔红霉素 70 mg,d1-3;环磷酰胺 1.2 g,d1、15;泼尼松 60 mg,d1-14;后逐渐减量)辅以水化、碱化、止吐等支持治疗。5 月 28 日患者咯血及呼吸困难症状明显好转,复测凝血四项示 APTT:39.8 s,PT:15.3 s,FBG:10.92 g/L、D-D:4.3 μg/mL。化疗后骨髓抑制期予抗感染、输血、止血等对症处理,维持 PLT>10×10<sup>9</sup>/L,同时继续口服菲牛蛭冻干粉,期间无明显出血倾向。至 6 月 17 日,患者咯血及呼吸困难症状消失 1 周后,查患者舌淡夹瘀较前减轻,苔薄白,舌下静脉仍迂曲,脉滑细,遂将菲牛蛭冻干粉减量为 0.3 g 口服,每日 1 次。7 月 18 日患者复查骨穿示原始细胞占 1%,完全缓解骨髓象,再次予以 VDCP 方案化疗(具体同前),2018 年 9 月 3 日患者复查肺 CTA 示:肺动脉主干、左右肺动脉干及各叶、段、亚段肺动脉形态走行未见异常,管腔显影良好,未见确切充盈缺损病灶(图 1B),患者舌脉为:舌淡苔薄白,舌下静脉仍见迂曲,脉细,故停用菲牛蛭冻干粉。后患者依次于 2018 年 9 月、10 月、12 月及 2019 年 1 月行 CLEA 方案(依托泊苷 100 mg,d1-5;阿糖胞苷 100 mg,d1-5;环磷酰胺 1.7 g,d1;培门冬酶 3 750 U,d1,d15)、HD-MTX 方案(甲氨蝶呤 5 g,d1)、CLEA 方案(同前)、HD-MTX 方案(同前),行 4 疗程巩固化疗,患者病情持续完全缓解,腰穿鞘注无异常,均顺利完成化疗后出院。

作者单位:1.昆明理工大学附属医院 云南省第一人民医院血液科(昆明 650032);2.北京中医药大学东直门医院风湿肾病科(北京 100700)

通讯作者:陈振杰, Tel, 010-84013151, E-mail: chenchen-jiedzm@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200822. 020



注:A为2018年5月16日肺CTA结果;B为2018年9月3日肺CTA结果

图1 病例1前后两次肺CTA检查结果

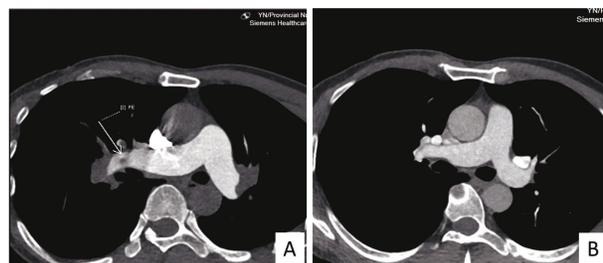
**病例2** 女性,55岁,2018年10月11日因“间断发热、牙龈出血1个月”就诊云南省第一人民医院血液科。既往无特殊慢性病史。入院查体:体温36.2℃,脉搏:90次/分,血压:98/60 mmHg,呼吸:18次/分;贫血貌,神清,牙龈可见少许渗血,浅表淋巴结不大,双肺呼吸清,未闻及干湿性啰音,HR 90次/分,律齐,腹平软,剑突下无压痛,肝脾肋下未触及,双下肢无浮肿,舌质红,苔黄,脉滑数。血常规示:WBC:0.81×10<sup>9</sup>/L,HGB:91 g/L,PLT:25×10<sup>9</sup>/L。凝血四项:APTT:45 s,PT:15.3 s,FBG:1.01 g/L,D-D:4.5 μg/mL。骨髓穿刺检查提示:形态异常早幼粒细胞占90%。骨髓免疫分型提示病变细胞群占83.6%,表达CD45、CD38、CD13、CD33、CD117、MPO,不表达HLA-DR。白血病融合基因PML-RARa阳性。预后基因FLT3-ITD(+).染色体:46,XX,t(15,17)[20]。胸部CT未见明显异常。诊断:急性早幼粒细胞白血病,高危组。

10月16日给予维A酸20 mg口服,每日2次,联合三氧化二砷10 mg/d双诱导治疗,同时间断补充血小板、血浆及纤维蛋白原。

10月30日患者夜间突发胸痛,伴呼吸困难,查体:患者神志清楚,急性痛苦貌,右肺呼吸音低,左肺呼吸音稍粗,未闻及明显干湿啰音,HR 100次/分,律齐,腹平软,剑突下无压痛,肝脾肋下未触及,双下肢无浮肿,舌质红绛,苔黄厚腻,脉滑数,急查血气分析示低氧血症,血常规:WBC:11.81×10<sup>9</sup>/L,HGB:72 g/L,PLT:18×10<sup>9</sup>/L;凝血四项:APTT:47.5 s,PT:17.3 s,FBG:1.62 g/L,D-D:28.2 μg/mL。肺CTA示:右肺下叶后基底段动脉管腔内充盈缺损,考虑为肺栓塞(图2A)。与患者家属沟通病情后,患者常规抗凝治疗出血风险较大,改用菲牛蛭冻干粉0.3 g口服,每日3次。次日完善下肢静脉血管超声未见明确深静脉血栓,化疗方案调整为三氧化二砷单药诱导。11月3日患者胸痛及呼吸困难症状减轻,复查凝血四项:

APTT:42.6 s,PT:14.3 s,FBG:1.46 g/L,D-D:6.4 μg/mL,继续予菲牛蛭冻干粉0.3 g口服,每日3次。

后患者出现分化综合征表现,WBC上升至25.03×10<sup>9</sup>/L,遂予柔红霉素60 mg/d×3 d降白细胞治疗,间断输注血制品预防重要脏器出血,维持PLT>20×10<sup>9</sup>/L,期间继续口服菲牛蛭冻干粉0.3 g,每日3次,未发生出血事件。11月14日患者复查骨穿示完全缓解骨髓象,PML-RARa融合基因转阴,查患者舌淡红,苔白,脉平。11月28日患者自觉无胸痛及呼吸困难,自行停用菲牛蛭冻干粉,后依次于2018年12月、2019年1月、2月行DA方案(柔红霉素70 mg,d1-3;阿糖胞苷200 mg,d1-5)、HA方案(高三尖杉酯碱3 mg,d1-5;阿糖胞苷200 mg,d1-5)、EA方案(依托泊苷100 mg,d1-5;阿糖胞苷200 mg,d1-5)3疗程化疗巩固,患者病情持续完全缓解,PML/RARa始终阴性,腰穿鞘注无异常,均顺利完成化疗后出院。期间于2019年1月返院复查肺CTA示:肺动脉主干、左右肺动脉干及各叶、段、亚段肺动脉形态走行未见异常,管腔显影良好,未见确切充盈缺损病灶(图2B),随访至今患者无再发肺部等脏器栓塞情况。



注:A为2018年10月30日肺CTA结果;B为2019年1月28日肺CTA结果

图2 病例2前后两次肺CTA检查结果

## 讨论

恶性血液系统疾病的患者在起病时往往存在有凝血功能的异常,多数以出血表现为主,但部分患者可表现为栓塞症状,如静脉血栓栓塞(venous thromboembolism,VTE)、肺栓塞(pulmonary embolism,PE)、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)等<sup>[3]</sup>。患有血液系统恶性肿瘤的患者发生VTE的可能性高达健康人群的26倍。其中除惰性淋巴瘤外,急慢性白血病、侵袭性淋巴瘤、多发性骨髓瘤患者血栓发生率均明显升高<sup>[4]</sup>。目前普遍认为白血病继发血栓栓塞性疾病的发病机制存在多因素共同参与。白血病细胞可以直接分泌一些成分促

血栓形成,如组织因子(tissue factor, TF)、肿瘤促凝物和细胞因子等,还可以通过释放细胞因子和生长因子激活血小板<sup>[5]</sup>,后者进而激活凝血系统而发生血栓。除了前述白血病细胞的促凝血活性外,化疗、高剂量类固醇、感染和中心静脉导管(central venous catheter, CVC)的植入也是导致急性白血病的血栓形成的重要原因。

针对本文所述 2 例患者,既往数据表明急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中血栓形成更多与治疗相关,诊断时的发病率仅为 1.4%,与患者起病是体内组织因子(tissue factor, TF)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、L 选择素(L-selectin)等细胞因子的血清水平升高有关<sup>[6]</sup>,但在治疗期间风险增加到 10%,绝大多数血栓事件发生与左旋酰胺酶冬酶(L-Asparaginase, L-ASP)相关。L-ASP 水解左旋门冬酰胺氨基酸治疗 ALL 的同时也抑制肝脏合成凝血及纤溶系统蛋白,停用左旋门冬酰胺酶后,体内凝血-促凝系统的恢复不同步,促凝血物质先于抗凝血物质恢复,导致出现高凝状态,易发生血栓事件。患者 1 以肺栓塞表现起病,在临床较为少见,考虑与其疾病本身存在的高凝状态有关。

急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是一类特殊的急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)类型,约占所有 AML 病例的 10%,其临床特点表现为出血与血栓并存。维 A 酸与三氧化二砷联合化疗可使 90% 以上的患者获得完全缓解,然而由于并发血栓及出血的风险较高,目前的早期死亡率仍较高。具有 bcr3 同种型分子特点的 APL,表达 CD2、CD15 及 FLT3-ITD,是发生血栓事件的高危因素。研究表明,在前维 A 酸时代,动静脉血栓形成的发生率为 2%,而在接受维 A 酸及蒽环类药物治疗的患者中上升为 10%~15%<sup>[7]</sup>。既往研究认为维 A 酸可以通过减少 TF 和肿瘤促凝因子的表达,降低白血病细胞的促凝、纤维蛋白溶解和蛋白水解活性<sup>[8]</sup>。但亦有研究认为维 A 酸诱导的早幼粒细胞改变了促凝血和纤维蛋白溶解之间平衡,反而有利于血栓形成的发展,特别是在维 A 酸综合征和高白细胞增多症患者中,三氧化二砷也可通过诱发内皮功能障碍和血小板凋亡来促进凝血活性<sup>[9]</sup>。病例 2 发病时 FLT3-ITD 阳性,应用维 A 酸联合三氧化二砷双诱导治疗,均为血栓事件的高危因素,发生肺栓塞时患者外周血象出现分化综合征趋势,也与之前的报道相符合。

按照常规治疗原则,在第一次 VTE 发作后,患者通常需要接受抗凝治疗至少 6~12 个月,首选应用治疗剂量的低分子肝素,10~14 天后过渡到华法林口服。然而,对于急性白血病患者,由于疾病本身或化疗相关的血小板减少,患者在接受治疗性抗凝时所承受的出血风险显著增加<sup>[10]</sup>,通常临床做法是当患者  $PLT < 30 \times 10^9/L$  时,暂停抗凝剂治疗,输注血小板维持  $PLT > 30 \times 10^9/L$  以上再加用抗凝。临床中能否及时输注血小板直接影响到患者抗凝治疗的连续性,同时多次预防性输注血小板亦会增加后期血小板输注无效的风险。基于上述原因,云南省第一人民医院血液科尝试在传统医学中寻求既高效抗凝又无明显出血弊端、安全便捷的治疗策略。

水蛭是我国传统医学中的特种药用水生动物,其炮制后入药使用已经有上千年历史,《神农本草经》记载,其具有“逐恶血,瘀血,破血瘕……利水道”的功效,目前多用于治疗血瘀证。研究表明,VTE、PE 的病理基础即是血液循环和微循环障碍、血液高黏滞状态、血小板活化和黏附聚集、血栓形成等<sup>[11]</sup>,这在中医学上可理解为“血瘀”,“血瘀”贯穿于血栓的发生、发展和结局。故以水蛭中药饮片用于肺栓塞的治疗具有充分的理论与实践基础。

现代研究表明,水蛭的生物活性物质主要包括氨基酸、多肽、脂肪酸酯、生物碱、苷类化合物、甾体等。其中水蛭素被认为是目前最强的天然凝血酶抑制剂,通过非共价键的形式与凝血酶形成不可逆的复合物,不仅能够抑制游离的凝血酶,也可抑制血栓中的凝血酶<sup>[12]</sup>。除此之外,水蛭还可通过作用于纤维蛋白原、纤溶酶原、尿激酶型纤溶酶原激活剂及凝血因子 X 发挥抗凝作用<sup>[13]</sup>。但与西方提纯成分的水蛭素不同,中医药中应用的水蛭多为整体干燥后再入药。借助先进的低温冻干工艺制成的水蛭冻干粉,除充分保存抗凝血酶活性外,还保留有其他水蛭活性成分。李慧园等<sup>[14]</sup>关于水蛭治疗血瘀型化疗性静脉炎的临床研究结果显示水蛭(菲牛蛭冻干粉)对血瘀型化疗性静脉炎的患者有较好的临床疗效,可有效缓解患者临床症状,改善 D-D、FBG 水平,而不影响 APTT、PT 时间,无明显出血等不良反应。张冬等<sup>[15]</sup>数据分析也显示含水蛭制剂可降低深静脉血栓形成的发生率,临床应用相对安全。

鉴于以上临床经验及文献数据,云南省第一人民医院血液科针对抗凝风险较大的急性白血病合并血栓患者,率先采用口服水蛭中药饮片替代传统抗凝治疗。在水蛭家族中,以吸血为生的菲牛蛭其抗凝血酶活性是非吸血水蛭的 30 倍左右,因此笔者选用菲牛蛭冻干

粉作为治疗药物。前述 2 例患者在发生肺栓塞的急性期内均给予大剂量菲牛蛭冻干粉口服,症状在 1 周左右明显缓解,提示治疗有效,与以往低分子肝素治疗后仍需监测 APTT 或抗 X 因子活性不同,此 2 例患者治疗前后监测 APTT、PT 时间均无明显变化,患者在骨髓抑制期输注血制品原则与无抗凝患者相同,即维持 FBG>1.5 g/L,PLT>10~20×10<sup>9</sup>/L。1 例患者长期维持口服小剂量菲牛蛭冻干粉 0.3 g,每日 1 次;1 例患者未行维持治疗,两例均于首次治疗 3 个月后复查肺部 CTA,局部栓塞完全消失,且在治疗期间;2 例患者均未出现明显出血或再发栓塞症状,提示菲牛蛭冻干粉具有高效的抗凝作用及良好的安全性。

该治疗方式在国内为首次报道,但由于样本例数较少,且随访时间短,而急性白血病患者 VTE 复发率很高,且大多数发生在诊断后的前两年,单纯水蛭中药饮片能否真正替代常规抗凝治疗还有待于更多样本的观察。本病例报告为解决抗凝-出血等临床棘手问题提供一定思路,下一步将进一步扩大样本量及 VTE 类型,总结经验服务临床。

利益冲突:无。

#### 参 考 文 献

- [1] Yildiz A, Albayrak M, Pala C, et al. The incidence and risk factors of thrombosis and the need for thromboprophylaxis in lymphoma and leukemia patients: A 9-year single-center experience[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019; 1830528748.
- [2] Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2019, 173: 158-163.
- [3] Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies[J]. Blood Rev, 2019, 33: 24-32.
- [4] Gade IL, Braekkan S, Naess IA, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in hematological cancers: The Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort[J]. Thromb Res, 2017, 158: 157-160.
- [5] Yan M, Jurasz P. The role of platelets in the tumor microenvironment: from solid tumors to leukemia[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863: 392-400.
- [6] Rank CU, Toft N, Tuckuviene R, et al. Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years[J]. Blood, 2018, 131(22): 2475-2484.
- [7] Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, et al. Thrombotic events in acute promyelocytic leukemia[J]. Thromb Res, 2015, 135:588-593.
- [8] Del PM, Del PD, Venditti A. Thrombosis in adult patients with acute leukemia[J]. Curr Opin Oncol, 2017, 29(6): 448-454.
- [9] Breccia M, Lo Coco F. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia[J]. Thromb Res, 2014, 133(Suppl 2):S112-S116.
- [10] Luong N V, Kroll M H, Vu K. Recurrence of venous thromboembolism among adults acute leukemia patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center: Incidence and risk factors[J]. Thromb Res, 2017, 156: 14-19.
- [11] 杜丽娟,林建华,杨惠琴,等. 静脉血栓栓塞症血液高凝状态与中医血瘀证关系探讨及其防治策略[J]. 新疆中医药, 2018, 36(4): 71-73.
- [12] 梁裕芬. 医用水蛭的生物学特性及药用价值概述[J]. 生物学教学, 2017, 42(10): 2-4.
- [13] 欧阳罗丹,胡小松,牛明,等. 基于网络药理学的水蛭活血化瘀的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(9): 1901-1906.
- [14] 李慧园. 水蛭治疗血瘀型化疗性静脉炎的临床研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.
- [15] 张冬,何杏仪. 含水蛭制剂对下肢深静脉血栓形成预防作用及安全性的 Meta 分析[J]. 山东医药, 2017, 57(9): 71-73.

(收稿: 2019-04-02 在线: 2020-09-28)

责任编辑: 赵芳芳