DOI:10.16016/j.1000-5404.1987.01.032

急性肿瘤溶解综合征（三例报道及文献复习）

王庆余 汪坤镕 关华军 高全杰（第二附属医院 内科）

急性白血病和恶性淋巴瘤病人化疗后因肿瘤细胞溶解而发生的高尿酸血症、高钾血症、高磷血症、低钙血症和肾功能不全称为急性肿瘤溶解综合征（Acute tumour lysis syndrome, ATLS）。国外有较多报道[1-6]，但国内尚未见报道。近几年我科收治急性白血病和恶性淋巴瘤中有3例发生ATLS，兹报导如下，并结合文献加以讨论。

病例报导

例1 男性，40岁。因左颈部淋巴结进行性肿大3个月于1983年8月8日入院。一般情况较佳。左上肢有少许出血点。左颈部触及数个肿大淋巴结，最大2.5×1.5cm。胸骨无压痛。肝肋下4cm，脾肋下5cm。Hb10.7g，WBC20,000，原幼淋28%，BPC 5万。血电解质、肌酐、尿素氮及尿酸正常。胸片示双侧中纵隔明显增宽。骨髓象：有核细胞增生活跃，原幼淋62%，形态及细胞化学染色符合淋巴肉瘤细胞。颈淋巴结活检确诊为淋巴细胞分化良好型非何杰金氏淋巴瘤。即给予VP方案（长春新碱2mg静注，强的松40mg/日）化疗。第4天肝脾缩至不能触及，白细胞降至3,500。次日下午5时患者突然躁动，面色苍白，心跳停止，继而呼吸停止。经抢救后心跳恢复，心电图示典型高血钾表现：心室自身节律伴短阵室速、T波高尖，以后演变为室扑、室颤、心跳停止。经静注克分子浓度乳酸钠、10%葡萄糖酸钙等抢救无效死亡。当时查血钾8 mEq/L、血磷2.2mEq/L、血钙3.3mEq/L、血尿酸11mg/dl。本例系恶性淋巴瘤合并淋巴肉瘤细胞性白血病，化疗第5天发生ATLS，因高血钾突然致死。

例2 男性，23岁。因发热、全身关节痛7个月，头晕、面色苍白4个月于84年7月6日入院。重度贫血貌。浅表淋巴结不大。胸骨轻压痛。肝肋下2cm，脾肋下5cm。尿常规正常。Hb4.9g，WBC 3,600，未见幼稚细胞，BPC6.4万。血介电质、肌酐、尿素氮及尿酸正常。骨髓增生明显活跃，原幼淋巴细胞79%，PAS染色阳性、诊断急淋（L_1型）。逐以DOP（柔红霉素20mg静注1/日、长春新碱1mg静注 1/周，强的松20mg 2/日）方案化疗。第5天患者恶心、呕吐、厌食、全身发麻、骨关节痛、少尿（全日小于100ml）。肝由2cm缩至未及，脾由7cm缩至3.5cm。白细胞从7,000降至2,000。尿常规蛋白及红白细胞少许。血钾7.8mEq/L，二氧化碳结合力18.2mEq/L。钙3.2mEq/L，磷4.4mEq/L，尿酸12.7mg/dl，肌酐5.0mg/dl，尿素氮108mg/dl。心电图示低钙血症。经静滴50%葡萄糖加胰岛素；5%碳酸氢钠；静推速尿和10%葡萄糖酸钙；口服别嘌呤醇、大量饮水等处理，除肌酐、尿素氮未完全恢复正常外，3天后余电解质及血尿酸均恢复正常。本例系急淋白血病化疗后第5天发生ATLS，主要表现为高尿酸血症性急性肾功能衰竭，经及时抢救后血生化改变明显好转。

例3 男性，16岁。因发热、咽痛、鼻衄5天于84年11月27日入院。重度贫血貌。无出血征。双腋下、腹股沟触及蚕豆大淋巴结3个。胸骨无压痛。肝肋下1.5cm，脾肋下5.0cm。Hb4.0g，WBC 2,500，未见幼稚细胞，BPC6.2万。尿蛋白少许。血电解质正常。骨髓象：有核细胞增生活跃，原幼淋巴细胞71.5%。诊断为急淋（L_1型）。即用VMCP（长春新碱1mg静注1/周，6巯基嘌呤50mg 3/日，环磷酰胺400mg静注1/周，强的松10mg3/日）方案治疗。次日患者精神更差，诉头昏、心慌、恶心厌食，解少量柏油样便。肝肋下未及，脾缩至肋下1.5cm。血钾6.9mEq/L，二氧化碳结合力20.1 mEq/L，钙3.8mEg/L，磷3.2mEq/L，尿酸10.4 mg/dl，肌酐3.2mg/dl，尿素氮106ml/dl。尿常规蛋白少许，尿量维持在1,000～2,000ml/日。经与例2相同处理后患者症状逐渐消失，第8天各项生化指标恢复正常。本例系急淋化疗后第二天发生ATLS，主要表现为高尿酸血症性急性肾功能衰竭，经治疗后血生化完全恢复正常，继续化疗后获

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.n

完全缓解。

讨　论

一、发病情况　国外虽有较多有关ATLS的报导[1-4]，但无明确统计资料。我科自1983年8月至今共收治急性白血病和恶性淋巴瘤85例，发生ATLS 3例，占3.5%。其发生率因疾病的类型而不同，淋巴瘤、急淋较高[1-4]。本文报导3例ATLS，其中2例为急淋，1例为淋巴肉瘤细胞性白血病，与文献相符。

二、临床表现及诊断标准　ATLS一般发生在化疗后1～7天[1-5]。这时由于肿瘤细胞很快溶解，细胞分解产物释放到循环中，产生高钾血症、高磷血症、低钙血症和高尿酸血症[1][3]。本组例1例2发生于化疗第5天，例3为第3天。化疗后是否产生ATLS及其严重程度取决于肿瘤细胞数及肿瘤对化疗的敏感程度。肿瘤细胞数难以估计，但化疗前后血中乳酸脱氢酶增高程度很有价值，如化疗前大于1,500IU/L或化疗后明显增高说明肿瘤细胞负荷大且对化疗敏感[1][2][4]，此时应警惕ATLS的发生。此外，化疗后白细胞急剧下降，肝脾淋巴结很快缩小也有价值。本组3例化疗后肝脾淋巴结缩小虽较明显，但化疗前骨髓增生并非极度活跃，化疗后白细胞下降速度并不太快，药物为常规剂量，同样发生ATLS，为此应引起注意。

ATLS最早出现的生化改变是高磷血症[1-5]。Cohen报导46例次Burkitt淋巴瘤化疗中14例发生高磷血症，血磷最高达22mg/dl[1]。高磷血症的两个后果是磷酸钙沉淀引起肾损害、肾结石和低钙血症。低钙血症时出现恶心、呕吐、低钙性手足搐搦及心电图改变[1-5]。此外，高磷血症可使尿中磷酸盐排出明显增多，由于尿中有三磷酸盐结晶使尿混浊[1]。高钾血症是大量肿瘤细胞溶解，细胞内钾离子释放入循环血的直接结果[1][6]，临床上除心电图改变外症状常被掩盖，病人可突然死亡[6]。肿瘤化疗后发生高尿酸血症的机会较多。其主要危险是引起高尿酸血症性急性肾功能衰竭，临床上出现恶心、呕吐、淡漠、少尿、蛋白尿、血尿，血中肌酐、尿素氮明显增高，严重时出现尿毒症死亡[10]。Cohen等提出ATLS的诊断标准为：氮质血症为血清肌酐≥1.6mg/dl；高尿酸血症为血尿酸≥8.0mg/dl；高磷血症为血磷≥1.8mEq/L；低钙血症为血钙≤4.0mEq/L；高钾血症为血钾≥5.5mEq/L[1]。本文3例均符合上述诊断标准。

三、血液生化改变及其发生机理

（一）高磷血症和低钙血症：化疗后肿瘤细胞溶解，使大量无机磷释放入血引起高磷血症[1-4]。血中磷钙乘积是一个常数，血磷增高时磷钙沉淀，必然引起低钙血症[1-5]。有人估计磷酸盐在体内的溶解度是58，超过这个数字就有磷酸钙在肾内沉淀形成肾结石的危险，后者可诱发或加重肾功能衰竭。Ettinger等报导1例急淋病人化疗后第4天出现一过性肾结石，经治疗后2周半消失，并提出伴有高磷血症和低钙血症的肾功能衰竭是急淋化疗的一个重要并发症[2]。

（二）高钾血症：白血病病人治疗中发生高钾血症很少见，但化疗后肿瘤细胞溶解，钾离子大量进入血循环，可使血钾明显增高，严重者可使病人突然死亡[6]。Cohen治疗的46例次Burkitt氏淋巴瘤4例发生高钾血症，其中2例需要透析治疗[1]。酸中毒可加重高钾血症，高钾血症与低钙血症同时存在易发生室性心律失常[3-6]。本文例1于化疗后第5天发生高钾血症、心室纤颤而死亡，应引起重视，而例3纠正高钾血症后继续化疗获得急淋完全缓解。

（三）高尿酸血症和肾功能衰竭：急性白血病和恶性淋巴瘤化疗后肿瘤细胞溶解，核酸、嘌呤的最终代谢产物尿酸大量进入血液，使尿酸浓度显著增高。尿酸主要从肾脏排泄，当超过肾脏的清除能力时，血尿酸浓

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.n

度增高[1][7][8]。ATLS时急性肾衰的原因是多方面的，其包括高尿酸血症性急性肾功能衰竭、高磷酸血症使磷酸钙在肾内沉积及黄嘌呤在肾内沉积等，其中主要是前者[1~6][8]。高尿酸血症性急性肾功能衰竭的发病机理为：（1）尿酸沉积于远端肾小管、集合管、肾盂和输尿管，产生肾外梗阻；（2）尿酸在肾盂弥漫性沉淀，引起肾内梗阻。由于尿酸的肾内外梗阻，使肾小管内压力增高和肾小球有效滤过压降低，最终造成肾功能衰竭[8]。

（四）治疗和预防[1~8]：急性白血病和淋巴瘤化疗中应警惕ATLS的发生，故化疗前常规测定血电解质、肌酐、尿素氮和尿酸，化疗开始后1～2天测定一次。鼓励患者大量饮水，每天进液量3,000ml，使尿量保持在每天1,500ml以上。必要时使用利尿剂，以促进尿酸等代谢产物的排泄。同时给低嘌呤饮食，可减少嘌呤代谢及尿酸生成。为阻止磷的吸收产生高磷血症，化疗时常规口服氢氧化铝凝胶。如病人化疗前无电解质紊乱，肾功能正常，则入院后24～48小时开始化疗。化疗前即开始口服别嘌呤醇500mg/m^2/日，第3天后减至200mg/m^2/日，直至血尿酸正常。如化疗前有肾功能不全及电解质紊乱，则除上述措施外应碱化尿液，使尿pH值保持在7.0以上，以防止尿酸在肾内沉淀，加重肾内外梗阻，产生高尿酸性肾病。可用5%碳酸氢钠静滴，同时应注意补钙，以防加重低钙血症。待尿酸正常后停用碱性药。当上述处理无效，而符合下列条件之一者作血液或腹膜透析治疗：（1）血钾≥6mEq/L；（2）血尿酸≥10mg/dl；（3）血肌酐≥10mg/dl；（4）血磷≥10mg/dl；（5）有症状的低钙血症；（6）不能输液过多者。本组例2、例3主要表现为高尿酸血症性急性肾功能衰竭，并符合透析治疗指征，但经常规处理后肾功能及血电解质均恢复正常，从而推测其肾衰的发生主要是高尿酸性肾病所致。由于常规处理后尿酸大量排出，肾内外梗阻解除，代谢改变恢复正常。

参考文献

1. Cohen LF, et al. Acute tumour lysis syndrome. Am J Med 1980; 68(4):486
2. Ettinger DS, et al. Hyperphosphatemia, Hypocalcemia and transient renal faiture. JAMA 1978;239:2472
3. Cadman EC, et al. Hyperphosphatemia and Hypocalcemia accompanying rapid cell lysis in a patient with Burkitt's lymphoma and Burkitt cell leukemia. Am J Med 1977; 62:283
4. Zusman J, et al. Hyperphosphatemia, Hyperphosphaturia and Hpocalcemia in Acute Lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1973;289:1335
5. McKee LC, et al. Hypocalcemia in leukemia. South Med J 1975;68:828
6. Arseneau JC, et al. Hyperkalcemia. A sequel to chemotherapy of Burkitt's lymphoma. Lancet 1973;1:10
7. Muggia FM, et al. Allopurinol in the treatment of neoplastic disease complicated by Hyperuricemia. Arch Intern Med 1967;120:12
8. Kjellstrand CM,et al. Hyperuricemic acute renal failure. Arch Inter Med 1974;133:349

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.n