

- [J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(8): 3-6.
- [10] 刘静. 11 例重症联合免疫缺陷病临床及基因诊断[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [11] 孔祥东, 刘宁, 徐学聚, 等. IL2RG 基因新突变致 X-连锁重症联合免疫缺陷病二例及产前诊断研究[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(16): 1227-1231.
- [12] TANGYE S G, AL-HERZ W, BOUSFIHA A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee[J]. Clin Immunol, 2020, 40(1): 24-64.
- [13] NOTARANGELO L D. Primary immunodeficiencies[J]. Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2Suppl2): S182-194.
- [14] NOGUCHI M, YI H, ROSENBLATT H M, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans[J]. Cell, 1993, 73(1): 147-157.
- [15] PUCK J M, DESCHÊNES S M, PORTER J C, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain maps to Xq13.1 and is mutated in X-linked severe combined immunodeficiency, SCIDX1. [J]. Hum Mol Genet, 1993, 2(8): 1099-1104.
- [16] FUCHS S, RENSING-EHL A, ERLACHER M, et al. Patients with T<sup>+</sup>/low NK<sup>+</sup> IL-2 receptor  $\gamma$  chain deficiency have differentially-impaired cytokine signaling resulting in severe combined immunodeficiency. [J]. Eur J Immunol, 2014, 44(10): 3129-3140.
- [17] ALLENSPACH E J, RAWLINGS D J, PE-TROVIC A, et al. X-Linked severe combined immunodeficiency[M]. GeneReviews<sup>®</sup>. Seattle (WA): University of Washington, 2003: 112-123.
- [18] TSUKADA S, SAFFRAN D C, RAWLINGS D J, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia[J]. Cell, 1993, 72(2): 279-290.
- [19] SAWADA A, TAKIHARA Y, KIM J Y, et al. A congenital mutation of the novel gene LRRC8 causes agammaglobulinemia in humans [J]. Clin Invest, 2003, 112(11): 1707-1713.
- [20] 于玫, 邹映雪, 马翠安, 等. 血行播散性结核病并 LRRC8A 基因点突变 1 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(4): 309-311.
- [21] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 原发性免疫缺陷病免疫球蛋白 G 替代治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(12): 909-912.
- [22] 陈乡, 王慧君, 周文浩. 全外显子测序技术检测在原发性免疫缺陷病诊断中的应用[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2): 194-203.

(收稿日期: 2023-11-14 修回日期: 2024-01-18)

## • 案例分析 •

# 1 例上尿路上皮癌伴单侧肾切除患者治疗方案分析

张金霞<sup>1</sup>, 宋霞<sup>2△</sup>

(1. 青海省人民医院药学部静脉用药调配中心, 青海 西宁 810000; 2. 兰州大学第二医院临床药学部, 甘肃 兰州 730030)

**[摘要]** 目的 通过对上尿路上皮癌伴单侧肾切除患者术后肾功能的代偿变化及辅助化疗药物治疗过程进行分析, 为此类特殊肿瘤患者后续药物治疗特别是肾毒性比较大的药物选择及剂量调整提供参考依据。**方法** 结合 1 例上尿路上皮癌伴单侧肾切除患者在术后辅助化疗的病例, 依据循证学证据对化疗方案选择的合理性、药物剂量大小等进行分析, 关注药物不良反应。**结果** 患者化疗方案选择合理, 该患者肾小球滤过率为 60.15 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>), 为轻度肾功能受损, 查阅相关文献该患者后期的肾功能保持相对稳定状态, 目前该患者的给药方案和剂量无需调整, 但必须要加强肾功能的监测。**结论** 临床药师参与尿路上皮癌患者的临床治疗实践, 对患者的用药进行监护, 提高药物治疗的安全性和有效性。

**[关键词]** 尿路上皮癌; 辅助化疗; 肾功能变化; 不良反应; 药学监护

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.038

**文章编号:** 1009-5519(2024)07-1255-04

**中图法分类号:** R9

**文献标识码:** B

尿路上皮癌(UTUC)是第四大常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。发生于肾盂、输尿管的上尿路上皮癌是一种少

见的泌尿系肿瘤, 其发病率占整个泌尿系肿瘤的 5%~10%<sup>[2-3]</sup>。MARGULIS 等<sup>[4]</sup>报道 UTUC pT2

患者的 5 年总生存率为 74.7%、pT3 患者为 54%、N4 患者为 35.3% 和 pT4 患者仅为 12.2%，而且大约 10% 的 UTUC 患者在最初诊断时均合并有累及区域外淋巴结和其他远处转移的情况。目前，有研究表明，在过去几十年高级别 UTUC 患者的生存率无明显提高<sup>[5]</sup>，上尿路肿瘤的发病率在逐年升高，高级别 UTUC 患者单侧肾切除的可能性较大，单侧肾切除后常伴有肾功能下降过程，针对这些特殊的患者，化疗方案的选择、化疗剂量是否调整等均需特别关注，同时也给临床药师参与治疗提出了新的挑战。本文报道 1 例高级别尿路上皮癌伴单侧肾切除患者的辅助化疗方案，临床药师结合文献报道及循证医学数据库，对化疗方案选择和止吐方案及患者治疗过程中是否需要静脉血栓栓塞症(VTE)抗凝治疗等进行分析和讨论，并分析患者术后肾功能的变化情况，为此类特殊患者的临床治疗提供参考。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 患者，男，54 岁，身高 168 cm，体重 73 kg，体表面积 1.88 m<sup>2</sup>，主诉“确诊肾盂恶性肿瘤 1 个月余，拟行化疗”，患者于入院前 1 个月因肉眼血尿就诊于本院泌尿外科，行膀胱镜尿道镜检查：膀胱赘生物超声造影(肾脏)：右肾上极肾盂内高回声病灶，超声造影提示：肾盂 Ca<sup>2+</sup> 多考虑。最终诊断为：肾盂恶性肿瘤。于 2021 年 2 月 7 日在全身麻醉下机器人辅助腹腔镜下行右肾+输尿管+膀胱部分切除术，术程顺利，术后恢复良好。于 2021 年 3 月 9 日来本院，行胸部+泌尿系增强 CIU(下腹及盆腔 CT 平扫、增强、三维成像)：右肾、输尿管及膀胱部分切除术后，术区渗出，双侧腹股沟增大淋巴结。否认家族遗传史及食物药物过敏史，吸烟史 20 余年，每天 1 包，现已戒烟 3 个月余。

**1.2 治疗方式** 患者入院第 1 天，完善血常规、尿常规、常规止血实验等相关检查，排除化疗禁忌，于入院第 2 天行“GC”方案化疗，具体第 1~3 天顺铂 40 mg+第 1、8 天吉西他滨 2 g，化疗前 3 d，患者神清、精神可，出现一过性轻微的恶心，无呕吐、无其他特殊不适。入院第 4 天，患者自诉双下肢有肿胀感，局部跳跃性疼痛，消化道反应较轻，食欲及睡眠尚可。患者肾盂恶性肿瘤诊断明确，纵隔及腹股沟多发肿大淋巴结，考虑淋巴结转移，继续予以 GC 方案化疗，同时予以抑酸、止吐、水化等对症治疗。治疗变化：患者四肢有肿胀感，临床医师考虑与原发病有关，予以托拉塞米入壶治疗。药师分析患者四肢肿胀除与原发病有关外，为肿瘤活动期，下肢肿胀，有跳跃性疼痛，是静脉血栓栓塞症(VTE)形成高危因素，药师建议抗凝血治疗，医生接纳药师建议，予以利伐沙班 10 mg，口服，每天 1 次，抗凝治疗。入院第 8 天查房，患者双下肢肿胀感消退，食欲及睡眠尚可，大小便如常，患者目前化学治疗后未诉特殊不适，嘱其继续治疗，行吉

西他滨静脉滴注，密切观察病情变化。

## 2 讨论

**2.1 化疗方案的适应性评价** 患者术后病检结果显示：(一侧肾脏)癌肿大小 5.0 cm×2.0 cm×1.7 cm，癌侵及肾盂壁肌层达肾窦脂肪，侵犯周围肾实质，侵犯脉管，输尿管断端未见癌残留。免疫组化染色：癌细胞示 CK20(-)、P63(+)、CK7(+)、UroplakinIII(-)、P53(突变型、+30%)、AR(-)、PSA(-)、GATA3(弱+)、Ki-67 阳性细胞数 40%。根据第 8 版《肾盂和输尿管肿瘤的 TNM 分期(2017 版)》，该患者处于 T3N0M0 期。目前，《上尿路上皮癌诊疗指南 2020 版》对于非转移性上尿路上皮癌的危险分期，肿瘤长径>2 cm 时为高危分层，患者癌肿大小 5 cm×2 cm×1.7 cm，所以分层为高危分层，高危分层的患者，I 级推荐为根治性肾输尿管切除术，该患者已行“右肾+输尿管+膀胱部分切除术”。该指南指出对于术后辅助化疗，II~IV(PT2-4N+M0)期患者可以使用“吉西他滨+铂类”(IA 类证据)的方案。2020 年《美国国立综合癌症网络(NCCN)膀胱癌临床实践指南》(以下简称 NCCN 指南)，对于非转移性高级别尿路上皮癌建议行膀胱和区域淋巴结清扫术并考虑新辅助化疗，同时对于围手术期化疗，不管是术前新辅助还是术后辅助化疗，均推荐“吉西他滨+顺铂”方案。根据 2019 年《欧洲泌尿外科学会上尿路上皮癌诊疗指南》，对于术后辅助化疗目前有几种基于铂类的化疗方案<sup>[6]</sup>，但并不是所有的患者都可以接受辅助化疗，因为术后存在共病和肾功能受损情况，特别是术后肾功能下降可能会限制基于顺铂的辅助化疗的使用。目前，最大的研究发现 pT3 和 T4 的 UTUC 患者的总生存率是获益的。根据 Uptodate 循证医学数据库，对于肾盂和输尿管恶性肿瘤的围手术期治疗，术后辅助化疗建议给予吉西他滨联合铂类为基础的方案进行辅助化疗，同时指出一项随机 III 期试验(POUT)显示，这种方法可以改善肌层浸润患者的无病生存率(DFS)，并且观察性研究发现该方法能提高 DFS 和总生存率。对于身体状况较好且适合基于顺铂的化疗的高危患者，建议给予 4 个周期的“吉西他滨+顺铂”进行辅助化疗。根据以上证据，患者术后辅助治疗选择“吉西他滨+顺铂”治疗方案合理。

李欣等<sup>[7]</sup> 研究结果显示：单侧根治性肾切除术后估算的肾小球滤过率(eGFR)变化趋势分为术后快速下降、3 个月内逐步恢复、后期相对稳定 3 个阶段；术前估算的肾小球滤过率(eGFR)≥60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)的患者，手术后期 AKI 和 CKD 发生率均较低，且 AKI 发生后肾功能的恢复也较好。CAMPOS-SAÑUDO 等<sup>[8]</sup> 在根治性肾切除术对肾功能的影响及不良心血管事件影响因素中指出，患者肾切除术后肾小球滤过率显著下降(-21.2 mL/min)，在后续随访期间，大多数保持相对稳定，也就是说单侧肾切除后，

大多数患者能够保持相对稳定的肾功能。

**2.2 患者抗凝血治疗的必要性分析** 患者入院第 4 天,自诉双下肢有肿胀感,局部跳跃性疼痛。医生考虑与原发病有关,给予托拉塞米 10 mg 入壶治疗,药师考虑患者肿瘤活动期,下肢肿胀有跳跃性疼痛,是 VTE 形成高危因素,《CSCO 2020 年肿瘤患者静脉血栓防治指南》提出,内科出血风险评估外综合 VTE 风险与出血风险选择治疗措施,并且隔期动态评估。该患者内科 Khorana 量表评分为 4 分,属于极高危组,指南指出,内科住院患者对于中、高危(Khorana 评分  $\geq 2$  分)的患者,建议贯穿住院期间抗凝治疗+机械预防,评分越高,治疗强度越强。根据内科患者出血风险评估表,结合患者自身情况,该患者无出血高危因素,所以患者在整个治疗过程中需要进行预防性抗凝治疗。具体抗凝药物选择如下:如果持续活动性肿瘤患者(如患有转移性疾病或接受化疗的患者)可以使用 LMWH、直接口服抗凝药物或维生素 K 拮抗剂(VKAs)进行大于 6 个月的抗凝治疗<sup>[9]</sup>。因为该患者除了在住院期间预防抗凝治疗外还要在家继续治疗,考虑患者用药的方便性,药师建议利伐沙班每次 10 mg,口服,每天 1 次抗凝治疗。选用利伐沙班治疗的优点:指南中提到的文献《口服 Xa 因子抑制剂与低分子量肝素在伴有静脉血栓栓塞的癌症患者中的比较随机试验结果(SELECT-D)》中指出,累计 VTE 6 个月的复发率,接受低分子量肝素治疗患者的复发率为 11%,而接受利伐沙班治疗患者为 4%。同样累计 VTE 6 个月的死亡率,低分子量肝素组总生存率为 70%,利伐沙班组为 75%<sup>[10]</sup>。同时利伐沙班为新型口服抗凝药,可有效改善患者的内皮功能与凝血功能,降低患者疾病复发率,且安全性较高<sup>[11]</sup>。

## 2.3 化疗相关药理学监护

**2.3.1 不良反应监护** 肾毒性时顺铂累积性和剂量限制性毒性,主要表现为肾小管损伤,急性肾小管损伤一般发生在用药后 10~15 d,该病例的难点之处在于患者肾功能不全,健侧肾要维持代偿性生理功能,需保护健侧肾的生理功能,因此用药后应监测患者尿量变化情况。

**2.3.1.1 骨髓抑制** 吉西他滨和顺铂都会引起患者骨髓抑制,主要表现为用药后发生粒细胞和白细胞下降,所以在每个用药周期前对全血和血小板计数进行监测,吉西他滨引起的骨髓抑制一般在用药后的 10~15 d 发生,而顺铂引起的骨髓抑制一般在用药后的 3~5 d 发生,用药后每隔 2~3 d 复查血常规。

**2.3.1.2 消化道反应** 顺铂为高致吐风险药物用药后引起的恶心、呕吐等消化道症状一般在给药后 1~6 h 发生,长达 72 h,48~72 h 达最大强度,该患者用药后出现轻微的消化道症状。

**2.3.1.3 泌尿道毒性** 吉西他滨用药后出现蛋白尿和血尿,少部分患者出现不明原因肾衰竭,所以使用

期间应监测肾功能、尿常规等,该患者单侧根治性肾切除,只有健侧肾维持代偿性生理功能,用药后更应监测患者肾功能变化情况。

## 2.3.2 用药监护

**2.3.2.1 给药时间** 吉西他滨静脉滴注时间为 30 min,滴注时间越长,分布体积越广,半衰期也越长,延长滴注时间和增加用药频率可明显增大药物血药浓度和不良反应,用药期间及用药后一段时间应避免阳光直射。

**2.3.2.2 给药顺序** 顺铂为高致吐风险药物,(致吐风险  $> 90\%$ ),止吐药需在每次抗肿瘤药物开始前使用,并覆盖整个风险期,所以止吐治疗需在顺铂和吉西他滨治疗前使用;顺铂和吉西他滨同一天输注时,应在静脉滴注吉西他滨 30 min 完毕并用 0.9% 的氯化钠注射液冲管后,再静脉滴注顺铂治疗。

综上所述,UTUC 的全身化疗包括辅助化疗及新辅助化疗,常用方案:甲氨蝶呤+长春新碱+阿霉素+顺铂(MVAC 方案)、吉西他滨+顺铂(GC 方案)、吉西他滨+卡铂(GCa)等,但目前临床上主要采用以顺铂为基础的化疗方案,考虑到顺铂的肾毒性较大,因此从患者化疗方案及治疗期间是否需要抗凝治疗入手,判断患者术后治疗方案的合理性。与此同时,患者根治性肾切除术后急性肾损伤(AKI)与远期慢性肾脏病(CKD)发病率均较高,需引起临床重视。该患者肾小球滤过率为  $60.15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,为轻度肾功能受损,该患者后期的肾功能保持长期稳定的状态,目前该患者的给药方案和剂量无需调整,但必须加强肾功能的监测。临床药师全程参与协助医生制定药物治疗方案,在整个用药过程中提供精细的药理学监护,确保疗效的同时关注药物不良反应,为患者安全、有效、合理的用药提供保障。

## 参考文献

- [1] ROUPRÊT M, BABJUK M, COMPÉRAT E, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update[J]. Eur Urol, 2015, 68(5): 868-879.
- [2] ROUPRÊT M, BABJUK M, COMPÉRAT E, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update[J]. Eur Urol, 2017, 73(1): 111-122.
- [3] ROUPRÊT M, TRAXER O, TLIGUI M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection[J]. Eur Urol, 2007, 51(3): 709-713.
- [4] MARGULIS V, SHARIAT S F, MATIN S F, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy:



a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration[J]. *Cancer*, 2009, 115(6): 1224-1233.

- [5] 李亮. 上尿路上皮癌根治性切除后辅助化疗的临床研究[D]. 济南: 济南大学, 2019.
- [6] AUDENET F, DAVID YATES R, CUSSENOT O, et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract(UUT-UCC)[J]. *Urologic Oncology*, 2013, 31(231): 456-468.
- [7] 李欣, 吴晓静, 张暮寅, 等. 肾癌患者单侧根治性肾切除术后肾功能的变化[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(1): 24-29.
- [8] CAMPOS-SAÑUDO J A, BALLESTERO-DIEGO R, ZUBILLAGA-GUERRERO S, et al. Impact of radical nephrectomy on kidney function and prognostic factors for adverse cardiovascular events[J]. *Actas Urol Esp(Engl Ed)*, 2020,

44(4): 239-244.

- [9] YOUNG A M, MARSHALL A, THIRLWALL J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial(SELECT-D)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2017-2023.
- [10] BRUNETTI D, GESUETE E, GENNARO L, et al. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 230: 214-221.
- [11] 莫岸辉. 利伐沙班治疗慢性下肢深静脉血栓形成的临床疗效及其对复发的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(24): 91-93.

(收稿日期: 2023-10-27 修回日期: 2024-01-13)

## • 案例分析 •

# 脑出血合并慢性肾脏病患者尼卡地平泵入引发急性蜂窝组织炎 1 例的护理

梅 畅, 刘 娟, 邢 凤<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

**[摘要]** 总结 1 例脑出血合并慢性肾脏病患者因尼卡地平泵入导致静脉炎引发蜂窝组织炎, 同时并发败血症的护理体会。护理难点: 血管通路的选择和血压监测方式的选择。护理体会: 多学科团队合作, 综合评估给药途径、血压测量方式、合理选择血管通路, 加强医护患沟通, 共同保障患者安全。

**[关键词]** 脑出血; 慢性肾脏病; 尼卡地平; 蜂窝组织炎; 护理

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.039

**文章编号:** 1009-5519(2024)07-1258-03

**中图法分类号:** R632.4

**文献标识码:** B

急性蜂窝组织炎是指皮下、筋膜下、肌间隙或深部疏松结缔组织的急性弥漫性化脓性感染。常见致病菌为溶血性链球菌, 其次为金黄色葡萄球菌<sup>[1]</sup>。急性蜂窝组织炎常因皮肤、黏膜损伤或皮下组织受感染引起, 通常分为表浅和深部。浅表蜂窝组织炎表现为局部红肿、热、痛, 红肿边缘界限不清; 深部感染者可有局部水肿和深部压痛, 常有寒战、发热等全身症状。

蜂窝组织炎最常发生于中老年人, 发病率约为每年 200/10 万例, 其处理原则包括局部治疗和全身治疗。早期蜂窝组织炎局部可用 50% 硫酸镁溶液湿敷或以金黄散<sup>[2]</sup>、鱼石脂膏外敷等, 若形成脓肿则切开引流, 同时应注意休息、加强营养。遵医嘱结合药敏试验等给予抗生素; 局部疼痛者给予镇痛药; 高热患者给予物理或者药物降温。若无严重并发症, 经积极、规范治疗后, 预后较好。对于机体免疫力低下者、

糖尿病患者等有再发的可能。口底、颌下、颈部的蜂窝组织炎可发生喉头水肿, 压迫气管引起呼吸困难, 甚至窒息。因此应加强气道的早期评估与护理, 尽早识别感染性休克的发生<sup>[3]</sup>, 及早医护联合干预, 改善患者预后。

尼卡地平是一种二氢吡啶钙通道阻滞剂, 在神经重症中, 也是血压管理的一线药物。对于脑出血患者, 尼卡地平不影响脑动脉血流速度、颅内压或脑灌注压<sup>[4]</sup>, 从而达到平稳降压的作用。王宝春等<sup>[5]</sup>研究结果显示, 尼卡地平注射液较甘露醇、脂肪乳等更快引发静脉炎, 所致静脉炎的程度更显著。临床上因尼卡地平泵入导致蜂窝组织炎的病例尚少见报道。

回顾性分析本科于 2021 年 5 月 28 日至 6 月 24 日收治的 1 例脑出血患者, 由于使用尼卡地平微量泵泵入后导致静脉炎的发生, 进而引发了局部蜂窝组织

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 814682064@qq.com.