

- [J/OL]. *Medicine* (Baltimore), 2019, 98(26): e16053. DOI: 10.1097/MD.00000000000016053.
- [17] 李珊珊, 胡慈恒, 高可佳, 等. 动态动脉僵硬指数与老年急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(3): 273-276.
- [18] 吕志坤, 魏萌萌, 李国珍, 等. 头颈部CTA联合动态动脉硬化指数在急性分水岭脑梗死中的诊断及预后价值分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(11): 966-973, 1012.
- [19] ZHANG JL, DU BB, ZHANG DH, et al. OTUB1 alleviates NASH through inhibition of the TRAF6-ASK1 signaling pathways [J]. *Hepatology*, 2022, 75(5): 1218-1234.
- [20] 姜华. 血府逐瘀汤对Toll样受体4及下游信号转导通路主要元件的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(1): 167-169.
- [21] LI T, QIN JJ, YANG X, et al. The ubiquitin E3 ligase TRAF6 exacerbates ischemic stroke by ubiquitinating and activating Rac1 [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(50): 12123-12140.
- [22] 杨兰艳, 殷芳, 王建刚, 等. 肿瘤坏死因子受体相关因子6的表达对食管鳞状细胞癌预后的影响[J]. *安徽医药*, 2020, 24(6): 1195-1198.
- [23] 杜秀民, 陈卫. 脑梗死病人血清VCAM-1、TRAF6表达及临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(24): 4257-4260.
- [24] 王同, 王丰云, 宿东升, 等. 早期应用PCSK-9抑制剂对急性ST段抬高型心肌梗死罪犯血管自发再通患者的疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(11): 77-81.
- [25] 冯若男, 周华. PCSK9与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1095-1099.
- [26] 徐义君, 陶春花, 王兴仪, 等. 血浆前蛋白转化酶枯草溶菌素9水平与急性脑梗死分型及颈动脉粥样硬化斑块性质的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(11): 53-57.

(收稿日期: 2022-10-28, 修回日期: 2023-01-10)

引用本文: 张敏, 张宏圆, 王晓文, 等. 宫颈癌全子宫切除术后发生毛细血管渗漏综合征1例[J]. *安徽医药*, 2024, 28(7): 1368-1371. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.07.021.

◇ 临床医学 ◇



## 宫颈癌全子宫切除术后发生毛细血管渗漏综合征1例

张敏, 张宏圆, 王晓文, 陈曦, 王桂丽

作者单位: 潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊 261053

通信作者: 王桂丽, 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为不孕不育, Email: wangguili2015@163.com

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(202005010475)

**摘要** **目的** 探讨宫颈癌病人术后发生毛细血管渗漏综合征(capillary leakage syndrome, CLS)的病因、临床表现及处理措施, 为临床医师提供可靠经验, 提高此类疾病诊治水平。**方法** 分析1例2022年7月于潍坊医学院附属医院术前诊断为子宫颈原位癌而术后病理为浸润性宫颈癌的病人术后发生CLS的过程及诊疗经过, 结合相关文献报道, 总结宫颈癌病人术后发生CLS的机制及处理措施。**结果** 病人术中生命体征平稳, 手术结束恢复体位时出现血压下降, 给予去甲肾上腺素升压, 待血压升至100/60 mmHg返回病房后陆续出现胸闷、憋气及双下肢中度水肿, 行CT检查提示大量胸腹腔积液, 给予地塞米松、羟乙淀粉、血浆及人血白蛋白改善毛细血管通透性, 补充血容量, 限制性补液并间断性给予利尿剂等处理, 经过积极治疗后病人病情好转。**结论** 针对宫颈癌术后的病人, 医务人员需严密观察, 对胸闷、憋气、双下肢水肿等症状提高警惕, 首先排除是否出现CLS, 一旦确诊立即给予相应的处理。

**关键词** 毛细血管渗漏综合征; 血管内皮生长因子类; 宫颈癌术后; 病例讨论; 子宫切除术

### Capillary leakage syndrome after hysterectomy in a patient with cervical cancer: a case report

ZHANG Min, ZHANG Hongyuan, WANG Xiaowen, CHEN Xi, WANG Guili

Author Affiliation: Clinical Medicine School, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

**Abstract** **Objective** To provide reliable experience for clinicians and improve the level of diagnosis and treatment of this disease by discussing the etiology, clinical manifestations, and management measures of capillary leakage syndrome (CLS) in cervical cancer patients after surgery. **Methods** The process and treatment of postoperative CLS in a patient from the Affiliated Hospital of Weifang Medical University with the preoperative diagnosis of cervical carcinoma in situ and postoperative pathology of invasive cervical carcinoma in July 2022 were analyzed. The mechanism and management measures of postoperative CLS in patients with cervical carcinoma were summarized by combining the relevant literature reports. **Results** The vital signs of the patient were stable during the operation,

the blood pressure decreased when the position was restored at the end of the operation, and noradrenaline was given to boost blood pressure. After the blood pressure returned to 100/60 mmHg, chest tightness, shortness of breath, and edema of both lower limbs occurred one after another. CT examination revealed a large number of pleural and peritoneal effusions. Dexamethasone, hydroxyethyl starch, plasma, and human serum albumin were given to improve capillary permeability, supplement blood volume, restrict fluid replacement, and intermittent administration of diuretics. The patient's condition improved after active treatment. **Conclusion** For post-operative patients with cervical cancer, medical staff need to observe closely and be alert to symptoms such as chest tightness, breath-holding, and bilateral lower limb edema to first rule out the presence of CLS and give appropriate treatment as soon as it is confirmed.

**Keywords** Capillary leakage syndrome; Vascular endothelial growth factors; Post-operative cervical cancer; Case discussion; Hysterectomy

毛细血管渗漏综合征(CLS)是一种较为少见的疾病,由于该疾病的症状、体征具有非特异性,使其在临床上未得到充分认识。部分CLS的病人被误诊为培养阴性的脓毒血症,或者被归因于如低蛋白血症等的病理生理过程,导致其真实发病率尚不明确<sup>[1]</sup>。该疾病特点为毛细血管通透性增加,蛋白质及其他胶体由血管渗漏到组织间隙,以全身弥漫性水肿、低血容量、血液浓缩以及低蛋白血症为主要特征。脓毒血症、植入综合征、分化综合征、卵巢过度刺激综合征、噬血细胞综合征、病毒性出血热、自身免疫性疾病、蛇咬伤中毒以及蓖麻毒素中毒等均可导致该疾病的发生<sup>[2]</sup>。病情严重时可能出现多器官功能衰竭,对病人的生命健康造成极大的威胁。在现有的研究中,鲜少有人提出CLS的发病机制与癌症相关,而在一项国外研究中发现,CLS可以在癌症期间或使用相关治疗药物后发病,甚至可以作为癌症的首发表现<sup>[3]</sup>。目前国内关于癌症或相关化疗药物引发CLS的报道较少,对此类病人缺乏系统的管理。现就一宫颈癌病人术后发生CLS的病例进行分析,为临床医师处理术后突发CLS提供参考。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

## 1 临床资料

女,42岁,因“发现‘宫颈病变’7个月”于2022年7月6日入院。病人2021年12月于潍坊医学院附属医院查体行人乳头瘤病毒(HPV)分型检测示:16、18型阳性,液基薄层细胞检测示:宫颈低级别鳞状上皮内病变”,阴道镜检查示:宫颈阴道部病变:低级别鳞状上皮内病变;宫颈活检+宫颈管搔刮术(endocervical curettage, ECC)病理示“宫颈局部呈低级别上皮内病变(CIN I级),局灶可疑呈高级别上皮内病变;(宫颈管)高级别上皮内瘤变”。遂于2022年1月3日在潍坊医学院附属医院行宫颈环形电切+ECC,术后病理示:子宫颈原位腺癌,建议进一步手术治疗,未从。2022年7月6日为求手术治疗再次来我院,为排除病情进展可能,行经阴道子宫颈锥形切除术,术后病理同前。病人既往剖宫产2

次,手术均顺利;无基础疾病、无药物及食物过敏史、无手术禁忌证。遂2022年7月11日于全身麻醉下行腹腔镜筋膜外全子宫切除术,手术顺利,术中出血量约30 mL。手术结束由头低位恢复正常体位后突发血压降低,复苏困难,动脉血气分析提示代谢性酸中毒,给予去甲肾上腺素入液静滴同时静脉输注滤白悬浮红细胞1.5 U,后血压升至正常范围,且意识恢复。返回病房后给予补碱纠酸等对症处理,并密切监护病人生命体征。

术后第一天病人出现胸闷、憋气,腹胀等症状,查体:体温36.4℃,血压110/78 mmHg,脉率83次/分,呼吸频率20次/分,给氧状态下血氧饱和度92%~96%,双侧下肢轻度水肿,双肺呼吸音粗。生化常规示:白蛋白30 g/L,胸腹部CT示:胸腔及盆腹腔积液,床旁超声提示下肢静脉不充盈,无静脉血栓。考虑CLS不排除,给予羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液(HES 130/0.4)500 mL,1次/天,静脉滴注、人血白蛋白20 g,1次/天,静脉滴注、血浆600 mL维持有效循环血量,纠正低蛋白血症;地塞米松5 mg,1次/天,静脉注射改善毛细血管通透性;行胸腹腔穿刺引流减轻病人症状;严密监护下限制性补液,间断性给予呋塞米利尿,维持尿量约1 500 mL/d,避免大量液体外渗引起细胞水肿。

## 2 结果

经积极治疗后病人生命体征逐渐平稳,各项检验指标恢复正常,胸闷、喘憋等症状好转,双下肢水肿消退。术后病理经北医三院会诊示:HPV感染相关性浸润性腺癌, Silva B型生长方式,伴原位腺癌(AIS),癌组织浸润内1/3宫颈壁,并沿子宫下段蔓延(spread)至宫腔子宫内膜,未见明确脉管内癌栓及神经侵犯。根据病理结果,建议扩大手术范围,病人拒绝,遂行TP方案化疗。目前病人已常规化学治疗3个周期,化疗过程中及出院后均未出现特殊不良反应。

## 3 讨论

**3.1 病因及诱因** 虽然目前还没有完全研究,但药物、感染、手术、癌症等均可视为CLS发生的潜在因

素。所有引起CLS的疾病都具有相同的潜在病理生理异常,即毛细血管对蛋白质的通透性增加。血管内皮生长因子(VEGF)具有促进血管内皮细胞增殖,增加微血管通透性等作用,被认为是与血管通透性有关的众多递质中最重要的因子<sup>[4]</sup>。有相关实验和临床研究指出<sup>[5-6]</sup>,VEGF的过度表达与CLS的发生密切相关,在针对CLS致病因子的研究中发现体内VEGF处于较高水平。由于宫颈病变发生时伴有新生血管增殖,导致浸润性宫颈癌病人VEGF呈高表达状态,而HPV病毒感染在一定程度上也可刺激VEGF表达增强<sup>[7]</sup>。另外,手术、麻醉药物以及体位变化等刺激可以使人体产生应激反应,引起白细胞介素(IL)-6等炎症介质的释放,从而导致血管通透性增加以及组织损伤<sup>[8]</sup>。本例病人术前无感染征象,术后病理诊断为HPV感染相关性浸润性腺癌,存在VEGF高表达,推测可能是该病人发生CLS的主要原因。

**3.2 临床表现** 在临床工作中,对癌症病人发生CLS进行早期和可靠的诊断至关重要。毛细血管内外的胶体渗透压测定是临床上诊断CLS的传统方法,但由于其费用较高,在临床上推广困难,因此临床表现可作为诊断CLS的重要依据<sup>[9]</sup>。据国外研究报道,癌症病人发生CLS的临床表现与特发性系统性毛细血管渗漏综合征(SCLS)极为相似,即分为渗漏期和恢复期<sup>[3]</sup>。渗漏期由于血管内血浆蛋白等胶体液丢失导致液体渗漏到组织间隙,血管容量不足,全身血液浓缩,血压及中心静脉压降低,肾素、血管紧张素和醛固酮系统被相继激活,交感神经系统兴奋,抗利尿激素释放增加,引起的水钠潴留导致全身性水肿以及胸腹腔甚至心包积液。血管内胶体丢失导致低蛋白血症,血液浓缩伴黏度升高使深静脉血栓形成风险增加。恢复期由于大量液体回渗至血管内,引起血容量急剧增加,重者可致肺水肿甚至呼吸衰竭。除此之外,缺血性神经病变、骨筋膜室综合征、横纹肌溶解、肠水肿以及急性肾损伤(AKI)等也是其常见的严重并发症<sup>[10]</sup>。

**3.3 鉴别诊断** 目前癌症病人发生CLS的早期特征尚不明确,因此在与其它具有相似表现的原发疾病相鉴别时存在一定难度。CLS的临床表现常与脓毒血症引起的休克难以区分,对于疑似CLS的病人,通常需要经验性抗菌治疗并行血液细菌培养以及病毒相关检测<sup>[11]</sup>。而遗传性血管性水肿(C1酯酶抑制剂缺乏症)、获得性血管性水肿(C1抑制剂缺乏症)以及Gleich综合征可表现为皮肤、上呼吸道以及胃肠道的水肿,在诊断CLS时也应注意鉴别。除此

之外,急性呼吸窘迫综合征、重症急性胰腺炎以及急性肺损伤等原发病也可导致该疾病的发生<sup>[12]</sup>。该病人术后出现血压下降、双下肢凹陷性水肿、胸腹腔积液以及低蛋白血症等症状,无感染征象,血培养阴性,除宫颈癌外无其他原发性疾病,符合CLS的诊断。

### 3.4 处理措施

**3.4.1 维持有效循环血量** 液体管理是治疗CLS的最关键因素,液体的补充应遵循早期、适量的原则,并根据中心静脉压情况调整补液的量及速度<sup>[13]</sup>。在轻度毛细血管渗漏的病例中,晶体液可起到稳定血压并改善AKI的作用,但可导致组织间隙水肿进行性加剧,因此在使用晶体液补液过程中应严格控制输注量,以免因输注量过大引起液体外渗。对于晶体液和血管升压药物无效的休克病人,胶体液如高分子量淀粉在容量复苏中可发挥重要作用。羟乙基淀粉(HES)是一类带有羟乙基基团的支链淀粉,可起到减少毛细血管通透性、抑制内皮细胞对血浆白蛋白胞吞的作用,故目前临床上将其作为CLS治疗的首选液体<sup>[14]</sup>。而对于使用白蛋白(ALB)扩容的治疗方案存在争议,有学者认为ALB的分子质量偏小,也可渗漏到组织间隙,使组织间隙胶体渗透浓度增高,导致更多的水分积聚在组织间,维持血容量的效果欠佳,因此在扩容时不建议使用ALB<sup>[15]</sup>;也有研究表明ALB具有保护血管内皮细胞、改善脏器血流灌注、维持血流动力学稳定作用,可作为血浆替代品,与HES二者联合使用能有效改善病人肾脏功能,促进临床症状的缓解<sup>[16]</sup>。该病人使用ALB与HES 130/0.4联合的扩容方案,治疗效果较好。

**3.4.2 改善毛细血管通透性** 小剂量糖皮质激素对改善毛细血管通透性有一定作用,经糖皮质激素治疗后的病人血清中VEGF水平明显低于对照组<sup>[17]</sup>。该病人使用剂量为5 mg,1次/天,肌肉注射,未出现由于大剂量使用糖皮质激素引起的高血糖及免疫抑制等不良反应。据报道, $\beta_2$ 受体激动剂、茶碱以及血必净等某些中药制剂<sup>[18]</sup>在一些病例中也被用于改善症状以及预防SCLS的复发,且效果较好。

**3.4.3 及时使用利尿剂** 随着毛细血管通透性恢复正常,积聚在组织间隙的液体被动员回血管内,在复苏期间接受大量静脉输液的病人发生肺水肿以及急性呼吸窘迫综合征的风险大大增加。因此一旦血压稳定一段时间,应开始利尿治疗,以防止肺水肿的发展。该病人生命体征稳定后立即给予呋塞米,严格控制补液量及尿量,未出现肺水肿。

**3.5 药物不良反应** 有学者认为,使用HES 130/

0.4可降低凝血因子Ⅲ水平,对凝血功能有一定影响<sup>[19]</sup>,且存在导致急性肾功能衰竭的风险,因此需定期复查凝血及肾功能;由于呋塞米与地塞米松均可引起钾离子丢失,因此需每日复查电解质,防止低钾血症的发生;某些抗肿瘤治疗药物如白细胞介素(IL)-2、单克隆抗体(CD22)和吉西他滨等也可引起CLS的发生,其中IL-2治疗期间发生CLS的研究报告数量最多,且呈剂量相关性<sup>[20-21]</sup>。本例病人后续治疗时未使用可致CLS的相关药物。

**3.6 预后情况** 关于癌症病人发生CLS的预后情况,有研究发现血液系统恶性肿瘤病人发生CLS后可致病死率增加,而其他系统恶性肿瘤差异无统计学意义<sup>[3]</sup>,但由于目前相关临床报道较少,其复发率及病死率有待进一步统计。该病人常规随访4个月,一般状况好,未出现特殊不适。

#### 4 总结

本例HPV阳性宫颈癌病人,术后出现低血压、双下肢水肿、低蛋白血症以及胸腹腔积液,考虑CLS,给予地塞米松、HES 130/0.4及ALB联合补液等治疗后病人临床症状缓解,生命体征恢复平稳。提示医务人员对癌症尤其是宫颈癌病人术后需严密观察,提高对低血压、胸闷、喘憋、水肿以及体质量增加等临床表现的警惕性,及时完善辅助检查,一旦诊断为CLS,需立即治疗,且SCLS的治疗方式对其同样有效。在治疗过程中需密切关注病人症状、体征以及检验指标的变化,必要时对症处理;后续补充化学治疗时也要制定合理的用药方案,注意避免因药物不良反应而引起的CLS。

#### 参考文献

- [1] SIDDALL E, KHATRI M, RADHAKRISHNAN J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management [J]. *Kidney International*, 2017, 92(1): 37-46.
- [2] EO TS, CHUN KJ, HONG SJ, et al. Clinical presentation, management, and prognostic factors of idiopathic systemic capillary leak syndrome: a systematic review [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018, 6(2): 609-618.
- [3] SHIN JI, LEE KH, LEE IR, et al. Systemic capillary leak syndrome (Clarkson syndrome) in cancer patients: a systematic review [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2018, 7(11): 418.
- [4] RAJAN R, KAPOOR N, ASHA HS, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome: an often missed diagnosis [J]. *Trop Doct*, 2021, 51(2): 246-248.
- [5] REZK A, IBRAHIM H. Vascular endothelial growth factor: could be the future predictor of sepsis-induced capillary leak syndrome in critically ill children [J/OL]. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2018, 111(suppl\_1): 171. DOI: 10.1093/QJMED/HCY200.171.
- [6] MO L, XU G, WU C, et al. Key regulatory effect of activated HIF-1alpha/VEGFA signaling pathway in systemic capillary leak syndrome confirmed by bioinformatics analysis [J]. *J Comput Biol*, 2020, 27(6): 914-922.
- [7] YUAN Y, MIN SJ, XU DQ, et al. Expressions of VEGF and miR-21 in tumor tissues of cervical cancer patients with HPV infection and their relationships with prognosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19): 6274-6279.
- [8] CRIPPA J, MARI GM, MIRANDA A, et al. Surgical stress response and enhanced recovery after laparoscopic surgery—a systematic review [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2018, 113(4): 455-463.
- [9] 刘朝忠, 钟声健. 毛细血管渗漏综合征患者的临床诊治研究进展 [J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(54): 197-198. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2018.54.168.
- [10] MAGRO CM, MO JH, PECKER MS. Idiopathic systemic capillary leak syndrome, a unique complement and interferon mediated endotheliopathy syndrome: the role of the normal skin biopsy in establishing the diagnosis and elucidating pathogenetic mechanisms [J]. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2022, 61: 152028. DOI: org/10.1016/j.anndiagpath.2022.152028.
- [11] EBDRUP L, DRUEY KM, DRUEY K, et al. Severe capillary leak syndrome with cardiac arrest triggered by influenza virus infection [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr2018226108. DOI: 10.1136/bcr-2018-226108.
- [12] BICHON A, BOURENNE J, GAINNIER M, et al. Capillary leak syndrome: state of the art in 2021 [J]. *La Revue de Médecine Interne*, 2021, 42(11): 789-796.
- [13] BALOCH NUA, BIKAK M, REHMAN A, et al. Recognition and management of idiopathic systemic capillary leak syndrome: an evidence-based review [J]. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2018, 16(5): 331-340.
- [14] 王蕾, 黄双佳, 符一岚, 等. 重组人白介素-11致1例毛细血管渗漏综合征的分析 [J]. *药学与临床研究*, 2021, 29(2): 143-145.
- [15] BOZZINI MA, MILANI GP, BIANCHETTI MG, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson syndrome) in childhood: systematic literature review [J]. *European Journal of Pediatrics*, 2018, 177(8): 1149-1154.
- [16] 夏玲琳, 武娇娇, 周锦妍, 等. 人血白蛋白联合羟乙基淀粉治疗新生儿毛细血管渗漏综合征的临床效果 [J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(7): 132-134.
- [17] 杜海鹏, 王富耐, 张春荣, 等. 小剂量糖皮质激素治疗毛细血管渗漏综合征的疗效观察 [J]. *大连医科大学学报*, 2016, 38(6): 587-590.
- [18] 张立彦, 张利鹏, 王雪芳, 等. 血必净注射液在毛细血管渗漏综合征治疗中的临床研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(7): 919-920.
- [19] DOSHI P. EMA recommendation on hydroxyethyl starch solutions obscured controversy [J]. *BMJ*, 2018, 360: k1287.
- [20] JEONG GH, LEE KH, LEE IR, et al. Incidence of capillary leak syndrome as an adverse effect of drugs in cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 143.
- [21] IZZEDINE H, MATHIAN A, AMOURA Z, et al. Anticancer drug-induced capillary leak syndrome [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(5): 945-953.

(收稿日期:2022-11-30,修回日期:2022-12-19)