

肺癌急性肺动脉栓塞合并肺间质病变1例 报道并文献复习

王润兮, 王辉, 张英

Acute Pulmonary Artery Embolism Combined with Severe Interstitial Lung Lesions in Lung Cancer Patient: A Case Report and Literature Review

WANG Runxi, WANG Hui, ZHANG Ying

Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100000, China

Corresponding Author: ZHANG Ying, E-mail: zylzy501@163.com

Funding: The sub project of the National Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Team (No. ZYYCXTD-C-C202205); Science and Technology Innovation Project of the Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Key Collaborative Research Project (No. C12022C002-03)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

关键词: 肺癌; 急性肺动脉栓塞; 肺间质性病变; 个案报道; 文献回顾

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

根据国际癌症研究中心最新数据统计, 全球范围内, 2020年肺癌新发病例数为2 206 771例, 占有所有癌种新发病例数的11.4%; 肺癌死亡病例数为1 796 144例, 占有所有癌种死亡人数的18%^[1]。在肺癌的发展过程中会出现较多并发症, 其中急性肺栓塞和肺间质病变较为常见且预后欠佳^[2]。肺间质病变是一组累及肺间质、肺泡、支气管为主的肺弥漫性疾病, 是由不同种类疾病组成的临床病理实体的总称^[3], 临床表现为活动性呼吸困难、限制性通气障碍、低氧血症, 影像学表现为弥漫性浸润性表现^[4]; 而急性肺栓塞是各种原因引起的肺远端动脉闭塞导致肺实质缺血、出血和坏死的一种临床急性病症, 最终可引起急性右心室衰竭和心源性休克, 导致患者死亡^[5]。一般情况下急性肺栓塞和间质性病变在肺癌患者中往往单独出现, 二者同时出现尚未见有相关报道。本文就一例急性肺栓塞和间质性病变同时出现的肺癌病例进行报道。

1 临床资料

患者女, 68岁。因“胸痛4月余”于2023年3月13日收治于我院。患者曾于2023年2月在外院病理活检提示: 右肺上叶浸润性腺癌, 免疫组织化学结果: CK (+), TTF-1 (+), P40 (-)。PET-CT示: 右肺上叶前段纵隔旁高代谢结节, 右肺中下叶部分肺不张, 右锁骨区、纵隔2R、3A/P、4R/L、7区、右肺门、右腋窝、右侧纵隔淋巴结多发淋巴结转移。T12椎体破坏, 右侧胸腔积液。基因检测: EGFR19外显子非移码替换突变 (p.E746_S752delinsV, 丰度为32.98%)。诊断为肺恶性肿瘤 (cT4N3M1C, IV期)。既往有脑腔隙性梗塞病史2年, 平时未规律服用药物。于我院查体: 神清, 左肺呼吸音清, 叩诊呈清音; 右肺呼吸音减弱, 叩诊呈浊音。心脏查体未见明显异常; 腹平软, 肝脾肋下未触及, 双下肢未见水肿。

入院后依据患者基因检测结果, 于2023年3月16日开始进行靶向治疗 (奥希替尼片80 mg, 1次/日, 口服)。2023年3月20日患者出现喘憋明显, B型超声提示: 右侧胸腔可见游离液性暗区 (12.6 cm×17.5 cm), 考虑喘憋与胸腔积液有关, 予胸水引流, 3日积累引流胸腔积液约2 000 ml, 并于2023年3月23日进行胸腔注射卡铂400 mg以控制胸水, 胸水引流后患者喘憋症状有所缓解。

2023年3月24日患者突发严重喘憋, 不能平卧, 血压: 145/90 mmHg, 心率: 110次/分,

收稿日期: 2023-09-11; 修回日期: 2023-11-15

基金项目: 国家中医药传承创新团队子项目 (ZYYCX TD-C-C202205); 中国中医科学院科技创新工程重点协同攻关项目 (C12022C002-03)

作者单位: 100000 北京, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科

通信作者: 张英 (1973-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗恶性肿瘤工作, E-mail: zylzy501@163.com, ORCID: 0000-0002-9299-1889

作者简介: 王润兮 (1998-), 女, 硕士在读, 主要从事中医临床肿瘤治疗, ORCID: 0000-0002-4873-3321

二氧化碳分压 (PCO_2): 33.7 mmHg, 氧分压 (PO_2): 59.5 mmHg, 吸入氧浓度 (FiO_2): 60%, 遂以“ I 型呼吸衰竭, 恶性胸腔积液”转入 ICU, 急查血象显示: 肌钙蛋白 367.35 ng/L (升高), 肌红蛋白 34.16 ug/L, 肌酸激酶同工酶 1.12 ug/L, N 端-B 型钠尿肽前体 142 pg/mL; 心脏超声显示: 右心增大、轻度主动脉瓣退变并反流、轻度二尖瓣反流、轻度三尖瓣反流、轻度肺动脉高压; 心电图诊断为窦性心动过速、异常 Q 波 III aVF、ST 段压低。胸片诊断为右肺占位伴右侧胸腔积液。予抗感染及解痉平喘治疗, 病情未见明显缓解, 2023 年 3 月 26 日肺动脉造影示: 左肺动脉主干及左肺各叶、段肺动脉血栓栓塞, 追问患者既往病史, 发现下肢血栓病史, 诊断为左肺动脉及分支栓塞。同时患者喘憋明显, 听诊发现左肺中下部可闻及湿啰音, 怀疑肺间质病变, CT 提示患者左胸出现间质性改变 (图 1)。当日即刻行肺动脉插管溶栓术, 术后患者无不适, 喘憋症状减轻。考虑患者身体虚弱, 对左肺间质病变暂时观察, 未予特殊处理。

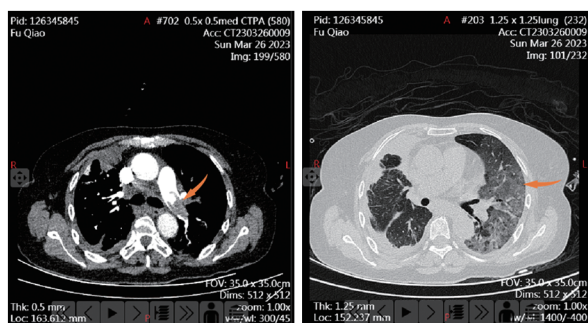


图1 患者肺梗塞 (左图箭头所示) 及左肺间质病变 (右图箭头所指)

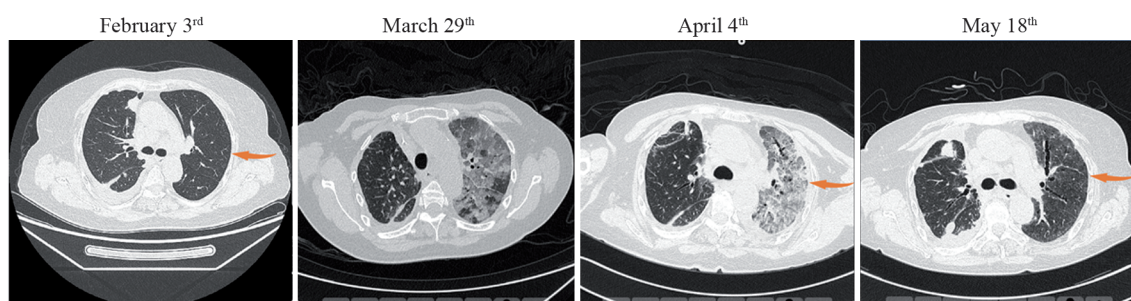
Figure 1 Patient with pulmonary infarction (arrow on the left) and left pulmonary interstitial lesion (arrow on the right)

2023 年 3 月 29 日患者再次出现喘憋加重, 血象变化不明显, 复查胸部 CT 提示左肺弥漫磨玻璃密度影, 范围较 3 月 26 日明显增大, 考虑合并严重肺间质改变, 排除感染因素, 综合患者情况, 考虑与靶向药物不良反应相关, 停用奥希替尼, 于 2023 年 3 月 31 日开始予甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg 静滴, 每日一次。2023 年 4 月 2 日复查胸片仍可见左肺大片实变及斑片影, 结合患者临床表现提示肺间质病变持续加重。于 2023 年 4 月 3 日至 2023 年 4 月 8 日改甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg 静滴, 每 8 小时一次。患者症状逐渐缓解, 2023 年 4 月 13 日复查胸部 CT 左肺间质性改变减轻, 后患者病情逐渐稳定, 改甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg 静滴, 每日一次。2023 年 4 月 24 日复查胸部 CT: 左肺弥漫病变好转, 改用醋酸泼尼松片 25 mg, 每日一次, 口服, 后续患者病情持续好转, 见图 2~4。

2 讨论

临床上肿瘤患者急性肺动脉栓塞合并肺间质病变很少同时出现, 该病例同时出现了急性肺动脉栓塞及间质性病变, 极为罕见。

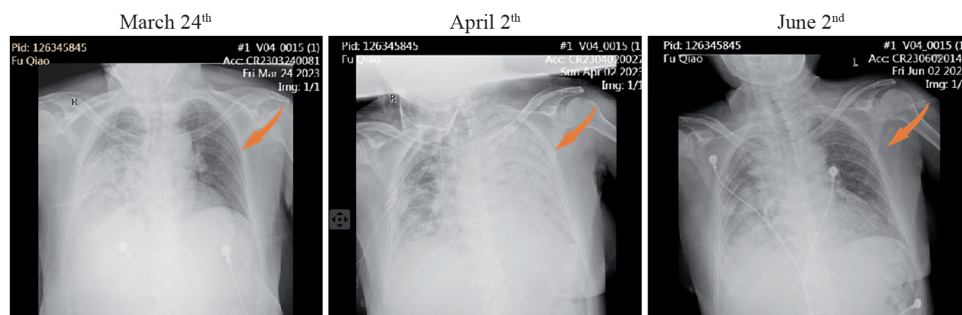
肿瘤患者经常出现高凝状态, 血栓是肿瘤患者常见、多发的并发症之一, 有报道提示和正常人群相比, 癌症患者的静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 发病风险增加了 9 倍, 其产生的机制大致有以下几点: 肿瘤细胞诱导凝血系统的异常激活, 包括血小板增多或 D-二聚体水平升高等, 产生血液高凝状态, 导致癌症相关血栓形成 (cancer-associated thrombosis, CAT) [6-7]; 此外, 肿瘤导致机体组织凝血活酶水平上升, 诱导 VEGF 的表达、微血管密度的增加, 也可诱导血栓的形成 [8]; 同时, 癌细胞分泌的纤溶酶原激活抑制剂抑制纤溶系统, 促使纤维蛋白的沉积, 导致



As shown by the arrow: On February 3rd, 2023, the left lung was normal without taking oxitinib. Pulmonary interstitial disease was diagnosed on March 29th, the disease worsened on April 4th, and the improvement was significant on May 18th.

图2 患者肺间质病变发展过程CT表现

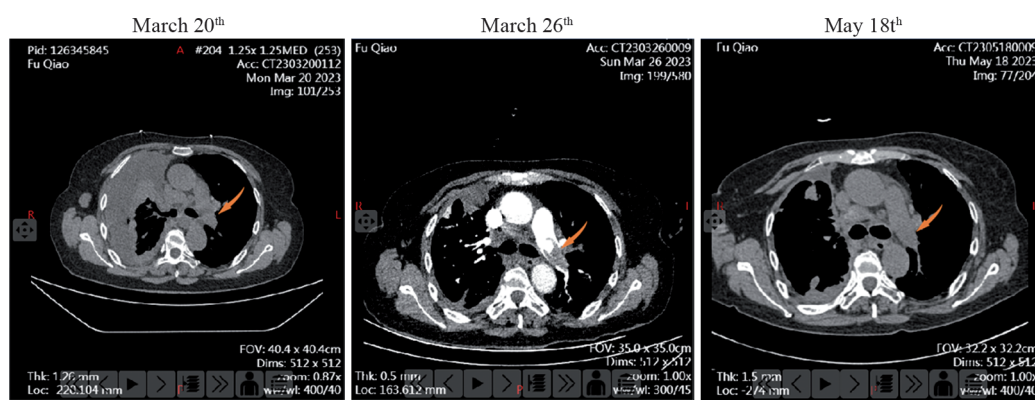
Figure 2 The development process of pulmonary interstitial lesions in patient with CT findings



As indicated by the arrow: On March 24th, 2023, the left lung was normal. On April 2nd, a significant interstitial lesion was seen in the left lung. On June 2nd, the interstitial lesion in the left lung was significantly relieved.

图3 患者肺间质病变发展过程X线表现

Figure 3 X-ray findings of development process of pulmonary interstitial lesions in the patient



As indicated by the arrow: Left pulmonary artery embolism occurred on March 26th, 2023 and disappeared after thrombolysis on May 18th.

图4 患者急性肺栓塞发展过程

Figure 4 Development process of acute pulmonary embolism in the patient

纤维蛋白血栓的形成^[9]。血栓形成后，易脱落随血流进入右心房、到右心室，栓塞于肺动脉即发生急性肺动脉栓塞，直接危及患者的生命。研究发现，大约3%的肺癌患者在明确诊断后2年内发生肺栓塞，其中肺癌Ⅳ期的癌症患者有更高的患病率^[10]。一项关于322例下肢深静脉血栓患者的研究中，肺栓塞的发生率为33.5%，证明有下肢深静脉血栓病史的患者更易发生急性肺栓塞^[11]。伴随下肢深静脉血栓形成的患者，与不伴随下肢深静脉血栓的患者相比，患有急性肺栓塞的死亡风险提高52%^[12]。

此外，临床中心功能异常也会诱发血栓形成。心功能下降，Ca²⁺通道活性降低，心肌收缩耦联受阻，导致血管舒张收缩不畅，血管顺应性下降，诱导血栓发生^[13]。同时，心衰患者也存在凝血功能异常激活、血小板异常活化（血液成分异常）和内皮功能障碍（血管壁异常）等问题，也会诱发血栓形成^[14]。

该例患者诊断病情时，心功能相关检验显示

该患者无明显心律失常及心衰表现，不足以证明肺栓塞形成与患者心功能状态存在关联。但患者为恶性肿瘤患者，虽患者并未提供既往下肢静脉血栓病史，但在询问既往病史和对病因的正确把握下及时诊断为急性肺栓塞并予以溶栓治疗。

肺间质病变（interstitial lung disease, ILD）是一组以肺泡单位的炎性反应和间质纤维化为基本病变的异质性非肿瘤和非感染性肺部疾病的总称，病程终末期可出现呼吸衰竭^[15]。研究发现，肺间质病变病因复杂，和感染、自身免疫性疾病、环境因素以及癌症患者的手术、放疗或是药物因素密切相关^[16]。肺癌患者合并肺间质病变常提示预后不良，有报道提示，合并肺间质病变的肺癌患者的5年生存率较不合并该并发症的肺癌患者的5年生存率低7%^[17]。通过文献复习，发现患者在出现肺癌合并肺间质病变时多采用激素治疗。近五年文献报道的肺癌合并肺间质病变治疗情况见表1。

结合本例患者情况，患者血象未提示感染，既往无自身免疫性病史，未曾进行手术及放疗。

因此，排除感染、自身免疫性疾病、环境因素、以及手术及放疗影响的可能性。综合考虑，该患者出现肺间质病变的主要原因可能为抗肿瘤药物奥希替尼的不良反应。奥希替尼是临床常用的EGFR突变体抑制剂，是一种口服的、不可逆结合的第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKIs），该药物对EGFR19外显子突变，尤其是T790m突变的肺腺癌患者，具有很好的临床疗效。但在取得疾病控制的同时，该药有导致急性肺间质病变的不良反应。既往一项多中心回顾性队列研究发现，纳入研究的452例肺癌患者中，服用奥希替尼治疗后有80例患者出现药物相关性肺炎^[18]。回顾既往文献，提示在临床上使用该药物时，要警惕肺间质病变发生的可能，近五年文献报道的奥希替尼导致间质病变情况见表2。

表1 近5年肺癌合并肺间质病变文献总结

Table 1 Summary of literature on lung cancer combined with pulmonary interstitial lesions in the past 5 years

No.	Age/ Gender	Treatment plan	Hormone usage	Final result	Is there a recurrence of pulmonary interstitial disease
1	61/Male	Carboplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab	Yes	Death	
2	40/Female	Platinum +Pemetrexed+Crizotinib	Yes	Improve	No
3	57/Male	Cisplatin+Pemetrexed+Alectinib	Yes	Improve	No
4	77/Male	Durvalumab	No	Improve	No
5	64/Male	Opdivo	Yes	Death	
6	65/Male	Opdivo	Yes	Death	
7	67/Male	Opdivo	Yes	Death	
8	69/Male	Surgery	Yes	Death	
9	62/Male	Surgery+Pembrolizumab	Yes	Improve	No
10	60/Male	Crizotinib+Oxitinib	Yes	Improve	No
11	45/Female	Seratinib	Yes	Improve	No
12	71/Male	Apatinib	Yes	Improve	No
13	73/Male	Pembrolizumab	Yes	Improve	No
14	53/Female	Seratinib	Yes	Improve	No
15	69/Male	Capmatinib	Yes	Improve	No
16	53/Female	Seratinib	Yes	Improve	No
17	59/Female	Crizotinib	Yes	Improve	No
18	54/Male	Alectinib	Yes	Improve	No
19	81/Male	Opdivo	Yes		

表2 近5年奥希替尼导致肺间质病变文献总结

Table 2 Summary of literature on interstitial lung lesions caused by oxitinib in the past 5 years

No.	Age/ Gender	Mutation	The interval between taking ositinib and the occurrence of pulmonary interstitial lesions	Hormone usage	The time of discontinuance	Is there a recurrence of pulmonary interstitial disease
1	84/Female	L858R	5 months	No	2 weeks	No
2	75/Female	T790M	6 months	Yes	6 weeks	No
3	78/Female	L858R	4.5 months	Yes	4 weeks	No
4	78/Male	T790M	1 month	Yes		Yes
5	62/Male	T790M	2.7 months	Yes	2 weeks	No
6	64/Female	L858R, T790M	3 months	Yes	4 weeks	No
7	64/Male	Exon 19 deletion	2 months	Yes	24 weeks	No
8	66/Male	L858R	3 months	Yes	5 weeks	No
9	66/Male	E746_A750	2 months	Yes	8 weeks	Yes
10	68/Female	E746_S752	0.5 months	Yes		No

此外，虽本例患者出现肺动脉栓塞以及肺间质病变都有其发生的理论依据，但两者几乎同时出现，我们猜测急性大面积肺栓塞造成缺氧环境，低氧条件有利于活性氧（ROS）和氧化应激的增加，从而形成低氧肺损伤，诱导间质性肺炎的发生^[19]。但目前对此认识的研究较少，后续可以就此进一步探讨。

通过本例患者治疗过程，对临床有以下启示。第一，在治疗肿瘤患者过程中，应对患者进行全面信息采集，以明确除肿瘤外是否有需要注意的其他细节。第二，出现问题及时诊治，在此例患者的治疗中，患者急性肺栓塞合并肺间质性病变出现后，紧急情况下进行溶栓治疗，但未及时处理肺部间质性改变，3天后影像学提示患者间质性病变逐渐加重，才开始使用激素治疗，说明对于患者出现的病变需要及时处理，否则迁延日久，预后不良。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Lung cancer. [2020-12-01]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
- [2] Romaszko AM, Doboszyńska A. Multiple primary lung cancer: A literature review[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(5): 725-730.
- [3] 范晓丽, 罗英男, 闫永建. 血清SP-A、SP-D和KL-6在间质性肺疾病中的检测及其意义[J]. *预防医学论坛*, 2018, 24(1): 78-81. [Fan XL, Luo YN, Yan YJ. Detection and significance of serum SP-A, SP-D, and KL-6 in interstitial lung disease[J]. *Yu Fang Yi Xue Lun Tan*, 2018, 24 (1): 78-81.]
- [4] 张希瑞. 72例间质性肺病相关肺动脉高压患者临床特点分析[J]. *中国校医*, 2023, 37(5): 373-376. [Zhang XR. Clinical characteristics analysis of 72 patients with interstitial lung disease associated pulmonary hypertension[J]. *Zhongguo Xiao Yi*, 2023, 37(5): 373-376.]
- [5] Kaptein FHJ, Kroft LJM, Hammerschlag G, *et al.* Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism[J]. *Thromb Res*, 2021, 202: 162-169.
- [6] Zhang Y, Liu N, Liu C, *et al.* High Fibrinogen and Platelets Correlate with Poor Survival in Gastric Cancer Patients[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(4): 457-462.
- [7] Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, *et al.* Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study[J]. *Blood*, 2021, 137(14): 1959-1969.
- [8] Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, *et al.* Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(10): 2870-2875.
- [9] Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis[J]. *J Cardiol*, 2018, 72(2): 89-93.
- [10] Chew HK, Davies AM, Wun T, *et al.* The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(4): 601-608.
- [11] Li F, Wang X, Huang W, *et al.* Risk factors associated with the occurrence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis of the lower limb[J]. *Phlebology*, 2014, 29(7): 442-446.
- [12] Dubois-Silva Á, Barbagelata-López C, Piñeiro-Parga P, *et al.* Deep vein thrombosis symptoms and 30-day mortality in acute pulmonary embolism[J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 108: 43-51.
- [13] 周蕾, 高占强. 心力衰竭合并心房颤动患者凝血指标、生化指标与静脉血栓发生情况分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(18): 50-53. [Zhou L, Gao ZQ. Analysis on coagulation indexes, biochemical indexes and occurrence of venous thrombosis in patients with heart failure and atrial fibrillation[J]. *Shi Yong Lin Chuang Yi Yao Za Zhi*, 2020, 24(18): 50-53.]
- [14] 胡有森, 程兆云, 张桥, 等. 窦性心律心衰患者的血栓栓塞风险及抗凝治疗研究进展[J]. *医药论坛杂志*, 2022, 43(14): 109-112. [Hu YS, Cheng ZY, Zhang Q, *et al.* Thromboembolism risk and research progress of anticoagulation therapy in patients with sinus rhythm and heart failure[J]. *Yi Yao Lun Tan Za Zhi*, 2022, 43(14): 109-112.]
- [15] 王蓓蓓, 王玉光. 间质性肺疾病的中西医研究进展[J]. *北京中医药*, 2017, 36(5): 472-476. [Wang BB, Wang YG. Progress in Traditional Chinese and Western Medicine Research on Interstitial Pulmonary Disease[J]. *Beijing Zhong Yi Yao*, 2017, 36(5): 472-476.]
- [16] Ichihara E, Miyahara N, Maeda Y, *et al.* Managing Lung Cancer with Comorbid Interstitial Pneumonia[J]. *Intern Med*, 2020, 59(2): 163-167.
- [17] Alomaish H, Ung Y, Wang S, *et al.* Survival analysis in lung cancer patients with interstitial lung disease[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0255375.
- [18] Sato Y, Sumikawa H, Shibaki R, *et al.* Drug-Related Pneumonitis Induced by Osimertinib as First-Line Treatment for Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Setting[J]. *Chest*, 2022, 162(5): 1188-1198.
- [19] McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, *et al.* Hypoxia, oxidative stress and inflammation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 125: 15-24.

[编辑校对: 刘红武]

作者贡献:

王润兮: 论文撰写

王 辉: 论文指导

张 英: 论文修改、经费支持