

氧的方法,SpO₂值很快恢复至95%以上;手术过程中,几乎所有实验组患者HR值较术前不同程度下降,T₁与T₂时刻各实验组组内及D₂与D₁组在T₅~T₆时刻,D₄与D₁组在T₃~T₆时刻,D₂与D₄组在T₅~T₆时刻HR值存在统计学差异;而相关各时点MAP值比较不存在统计学差异。手术过程中D₂、D₄组分别有1例、2例患者术中于T₃~T₆时刻发生心率≤40次/分,给予阿托品0.5mg静脉注射后心率逐渐回升至50次以上。手术当中患者的体位由截石位转为俯卧位的过程中,实验组与对照组组间的血流动力学变化无明显差异,DEX的应用不会加重因体位变化而引起的血流动力学的改变。

寒战及恶心呕吐是围麻醉期常见并发症,特别是寒战反应于行经皮肾穿刺碎石术患者的发生率会更高^[4]。寒战虽然是机体的自然生理反应,但它对处于围麻醉期的患者而言却是一种应激反应,对患者生理、心理均可造成不良影响。发生寒战时,代谢率可增加4~5倍,导致耗氧量成倍增加及二氧化碳生成增多,增加心肺负荷;血浆儿茶酚胺浓度及心排出量增加,致血压升高、心率加快、心肌耗氧增加,不利于心肌保护^[5];不能自控的肌肉颤动带来的不适感会加重患者在围手术期的焦虑。另外,寒战会影响对患者血压、心电图、脉搏血氧饱和度的监测,严重的寒战甚至会影响手术操作。本研究中实验组患者较对照组寒战及恶心呕吐的发生率均有所下降,考虑围手术

期DEX的镇静、血管收缩、降低寒战发生的核心体温阈值等相关机制降低了寒战的发生^[6]。

总之,右旋美托咪定持续泵注用于椎管内麻醉下经皮肾穿刺碎石术能够提供良好的镇静、抗焦虑效应,维持血流动力学稳定,适度减慢心率,可减少围麻醉期寒战反应发生。合理用法推荐为麻醉前静脉泵注入DEX 1.0 μg/kg,10min输注完毕,而后以0.2 μg/(kg·h)持续静脉泵注至手术结束,术中应警惕呼吸抑制以及严重心动过缓的发生。

参考文献

- Olutoye OA, Glover CD, Diefenderfer JW, et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia and sedation in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy [J]. Anesth Analg, 2010, 111(2):490~495
- Yildiz M, Taylan A, Tuncer S, et al. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements [J]. Drugs R D, 2006, 7(1): 43~52
- 尚宇康,万军,李悦,等.预注右旋美托咪啶用于喉显微手术麻醉的临床研究[J].临床麻醉学杂志,2010,26(4):285~387
- 胡红丽,吕婷.灌注液温度对经皮肾穿刺气压弹道碎石术患者中体温影响的临床观察[J].创新医学杂志,2011,11(10):32~35
- 李彩虹,浦红茜,秦妍彦.硬膜外阻滞复合布托啡诺预防寒颤的临床观察[J].临床麻醉学杂志,2010,26(10):1098
- 李天佐.右旋美托咪定在麻醉中的应用[J].北京医学,2010,32(8):587~590

(收稿:2012-01-12)

(修回:2012-03-14)

妊娠合并血液系统肿瘤 20 例临床分析

金珍琳 梁彬

摘要 目的 探讨妊娠合并血液系统肿瘤的处理及预后。**方法** 回顾性分析妊娠合并血液系统肿瘤20例临床资料,其中急性白血病10例,慢性粒细胞白血病3例,恶性淋巴瘤1例,骨髓增生异常综合征6例。**结果** ①治疗多采用联合化疗;②妊娠结局:孕早期治疗性流产3例,手术1例,中期引产5例,早产7例,足月分娩4例;③随访情况:失访1例,存活13例,死亡6例,中位随访时间45.4个月(5个月~11年);11例新生儿,目前均存活,中位随访时间54.5个月(3个月~11年),2例因病住院治疗,其余均正常。**结论** 血液系统肿瘤对母儿均有不利影响,容易导致病理妊娠、早产儿、低体重出生儿、新生儿发育不良,甚至发生贫血,败血症等。只要及早诊断,并选择恰当的治疗方案,妊娠妇女的疗效通常比较满意。

关键词 妊娠 血液系统肿瘤 治疗

Clinical Analysis of 20 Patients of Pregnancy Combined with Hematological Malignancy. Jin Zhenlin, Liang Bin. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the treatment and prognosis of hematological malignancy associated with pregnancy. **Methods**

Clinical data of 20 patients in pregnancy with hematological malignancy, including 10 cases with acute leukemia (AL), 3 cases with chronic myeloid leukemia (CML), 1 case with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and 6 cases with myelodysplastic syndrome (MDS) were analyzed retrospectively. **Results** The most treatment method was applying combined chemotherapy. Pregnancy outcome was as the following: 3 patients were ended with therapeutic abortion and 1 patient was ended with operation in first trimester, 5 were induced abortion in second trimester, 7 premature delivery, 4 term delivery. During the follow-up, 1 patient was lost, 13 patient survived, 6 died. The median follow-up duration was 45.4 months (from 5 months to 11 years). Of 11 newborn, all were alive, and the median follow-up duration was 54.5 months (from 3 months to 11 years). Two cases were hospitalized because of disease, and others all developed normally. **Conclusion** Hematological malignancy has adverse effect both on mother and infant, which tends to increasing the risk of pathological pregnancy, leading to premature infant, low birth weight infant, newborn dysplasia, even anemia and septicemia. Pregnant women usually have favorable outcome through timely diagnosis and appropriate treatment.

Key words Pregnancy; Hematological malignancy; Treatment

妊娠合并血液系统肿瘤临床较少见。由于血液系统肿瘤是一组多样性的恶性肿瘤,疾病的进程和治疗多种多样,且涉及到对母儿预后的影响,临床处理较为复杂。本研究收集笔者医院近 10 年来妊娠合并血液系统肿瘤患者 20 例,进行回顾性临床分析,以提高对妊娠合并血液系统肿瘤的认识和临床处理水平。

资料与方法

1. 一般资料: 收集笔者医院 2001 年 2 月~2012 年 4 月期间妊娠合并血液系统肿瘤患者 20 例,发病年龄 20~41 岁,中位年龄 27.9 岁。急性髓细胞白血病(AML)6 例,其中,急性早幼粒细胞白血病(M₃)2 例,急性粒-单核细胞白血病(M₄)2 例,急性粒-单核细胞白血病伴嗜酸细胞增多(M_{4Eo})1 例,急性单核细胞白血病(M₅)1 例。急性淋巴细胞白血病(ALL)4 例,慢性粒细胞白血病(CML)3 例,非霍奇金淋巴瘤(NHL)(弥漫大 B 细胞型)1 例。骨髓增生异常综合征(MDS)6 例,其中诊断为难治性贫血(RA)3 例,难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS)1 例,难治性血细胞减少伴多系发育异常(RCMD)1 例,难治性贫血伴原始细胞增多-I(RAEB-I)1 例。孕早期(妊娠 1~3 个月)发病 4 例,孕中期(妊娠 4~6 个月)发病 7 例,孕晚期(妊娠 7~9 个月)发病 9 例。

2. 妊娠处理: 孕早期行药物引产或人工流产,1 例因宫外孕行手术治疗,孕中期行米非司酮药物引产或利凡诺尔羊膜腔内注射引产,孕晚期行剖宫产。终止妊娠前均纠正贫血、血小板升至 $50 \times 10^9/L$ 以上,输血浆纠正凝血功能障碍,并备好单采血小板、浓缩红细胞、血浆。

3. 化疗方案: 化疗多采用联合方案,1 例 M₃ 型采用全反式维甲酸(ATRA)联合去甲氧柔红霉素(IDA)方案化疗;另 1 例 M₃ 采用 ATRA 联合小剂量阿糖胞苷(Ara-c)化疗,产后予三氧化二砷(As₂O₃)化疗。M_{4Eo}、M₄ 及 M₅ 采用 DA(柔红霉素、阿糖胞苷)或 IA(去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷)方案化疗。M₄1 例拒绝化疗,仅采用羟基脲(HU)降细胞治疗后出院,后失访。NHL 患者采用 CHOP(表阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松)方案化疗。ALL 采用 VDCLP(长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶、泼尼松)方案化疗。CML 患

者采用羟基脲、伊马替尼(imatinib)或联合 HA(高三尖杉、阿糖胞苷)方案化疗。MDS 患者采用 CAG(阿糖胞苷、阿克拉霉素、粒细胞集落刺激因子)方案化疗或予促红素、维甲酸、雄激素、沙利度胺、输血等对症支持治疗。

结 果

1. 孕期处理及妊娠结局: 孕早期发病 4 例,2 例予行药物流产后化疗;1 例因宫外孕,行手术治疗后化疗;1 例 MDS(RARS)患者,人工流产后予对症支持治疗。孕中期发病 7 例,4 例予引产后化疗;1 例 M₄ 患者因起病时为高白,予 HU 降细胞后予引产,后患者拒绝化疗出院,失访;2 例 MDS 患者均予输血等对症支持治疗至孕晚期行剖宫产,1 例 MDS(RCMD)于产后化疗,1 例 MDS(RA)产后未化疗,予对症支持治疗;1 例新生儿为健康女婴,1 例为男婴,产后因“败血症、小于胎龄早产儿、极低出生体重儿、新生儿贫血等”送新生儿科住院治疗。孕晚期发病 9 例:9 例均行剖宫产,产后 7 例行化疗治疗,2 例 MDS(RA)患者予对症支持治疗。1 例 M₃ 患者妊娠期间并发妊娠高血压、严重的心力衰竭和弥散性血管内凝血(DIC),予 ATRA 诱导分化,小剂量 Ara-c 降细胞,并予输血等对症支持治疗后于孕 32 周行子宫下段剖宫产术+子宫次全切除术,术后转入 ICU 予气管插管接呼吸机辅助通气,病情稳定后予三氧化二砷化疗。1 例 NHL 患者于孕 29 周确诊,孕 30 周行剖宫产,新生儿出生后因“新生儿肺透明膜病,贫血,支气管肺发育不良”入住新生儿科,其余 8 例新生儿均为健康活婴。

2. 母儿随访情况: 20 例患者除 1 例拒绝化疗出院以外,对其余 19 例均进行电话随访。目前存活 13 例,死亡 6 例,中位随访时间 45.4 个月(5 个月~11 年)。其中急性白血病患者 10 例,1 例失访,存活 5 例,死亡 4 例。死亡的 4 例中,1 例为 M_{4Eo} 患者,引产后化疗完全缓解,3.5 年后复发,予挽救化疗效果欠佳,4 年后

死亡;3例为ALL患者,2例第1次化疗达部分缓解,1例达完全缓解,分别于诊断后2、2.5和3年后死亡。存活的5例目前均处于缓解期。CML患者3例,2例初始予HU治疗,其中1例加用HA方案化疗,获得完全血液学缓解,后均改用伊马替尼治疗,1例开始即予伊马替尼治疗,2例获得完全遗传学缓解,1例获得完全分子学缓解,目前3例均存活。NHL患者1例,诊断后即予行剖宫产终止妊娠,产后开始化疗,获部分缓解,患者因疾病进展较快,于1年后治疗无效死亡。MDS患者6例,存活5例,死亡1例。死亡1例为RAEB-I型,产后予化疗获得血液学改善,患者1年后转化为急性髓细胞白血病(M_{2a}),挽救化疗效果差,2年后死亡。1例为RCMD型,产后予化疗,疾病未缓

解,目前随访6个月,仍治疗中。1例RARS型流产后予促红素、维甲酸、雄激素、输血等对症支持治疗,获得血液学改善,4年后病情进展,原始细胞增多,目前予小剂量Ara-c化疗中,仍存活。其余3例目前病情稳定。共有11例新生儿,其中4例为足月新生儿,7例为早产儿,目前均存活,中位随访时间54.5个月(3个月~11年)。4例足月新生儿目前均正常。7例早产儿中,5例为适于胎龄早产儿,目前正常。其余2例早产儿住院治疗,其中1例早产儿产后因“败血症、小于胎龄早产儿、极低出生体重儿、新生儿贫血等”送新生儿科住院治疗,目前仍住院治疗中;1例新生儿出生后因“新生儿肺透明膜病、贫血、支气管肺发育不良”入住新生儿科。20例患者具体随访情况见表1。

表1 妊娠合并血液系统肿瘤化疗方案及治疗结局

序号	年龄 (岁)	肿瘤类型	发病时间	化疗方案	缓解情况	妊娠结局	随访情况		婴儿出生 情况
							母	儿	
1	27	M ₃	孕7+月	ATRA + As ₂ O ₃	完全缓解	剖宫产	化疗,11年,健在	男婴,11年,健在	适龄早产儿
2	30	M ₃	孕8月	ATRA + IDA	完全缓解	剖宫产	化疗,5年,健在	男婴,5年,健在	适龄早产儿
3	25	M _{4Eo}	孕6月	DA	完全缓解	引产	化疗,4年死亡		
4	29	M ₄	孕6+月	HU	未缓解	引产	失访		
5	21	M ₄	孕4月	IA	完全缓解	引产	化疗,1年,健在		
6	29	M ₅	孕6月	IA	完全缓解	引产	化疗,3.5年,健在		
7	24	ALL	孕1月	VDCLP	部分缓解	药物流产	化疗,3年死亡		
8	26	ALL	孕8+月	VDCLP	完全缓解	剖宫产	化疗,2年死亡	女婴,10年,健在	适龄早产儿
9	38	ALL	孕9+月	VDCLP	完全缓解	剖宫产	化疗,4年,健在	女婴,4年,健在	正常足月儿
10	28	ALL	孕4月	VDCLP	部分缓解	引产	化疗,2.5年死亡		
11	28	CML	孕1+月	HU + HA	完全缓解	药物流产	化疗,10年,健在		
12	30	CML	孕2月	HU	完全缓解	手术(宫外孕)	化疗,7年,健在		
13	23	CML	孕9+月	imatinib	完全缓解	剖宫产	化疗,3年,健在	女婴,3年,健在	正常足月儿
14	29	NHL	孕7+月	CHOP	部分缓解	剖宫产	化疗,1年死亡	男婴,1.5年,健在	早产儿(支气管 肺发育不良)
15	29	MDS(RAEB-I)	孕7+月	CAG	血液学改善	剖宫产	化疗,2年死亡	男婴,8年,健在	适龄早产儿
16	20	MDS(RARS)	孕2月	未化疗	血液学改善	人工流产	化疗,5年,健在		
17	41	MDS(RA)	孕7月	未化疗	稳定	剖宫产	支持治疗,4年,健在	男婴,4年,健在	正常足月儿
18	27	MDS(RA)	孕8+月	未化疗	稳定	剖宫产	支持治疗,3年,健在	女婴,3年,健在	正常足月儿
19	26	MDS(RCMD)	孕5月	CAG	未缓解	剖宫产	化疗,6个月,健在	男婴,3个月,健在	早产儿 (小于胎龄)
20	28	MDS(RA)	孕6月	未化疗	稳定	剖宫产	支持治疗,5个月,健在	女婴,3个月,健在	适龄早产儿

讨 论

妊娠发生肿瘤的概率为1%,是孕妇死亡的第二大病因,而且,随着妊娠的推迟有上升趋势,妊娠期肿瘤主要为实体瘤,血液系统肿瘤较少见^[1,2]。妊娠并发血液系统肿瘤主要有恶性淋巴瘤、急性白血病、慢性白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓瘤等,但发病率低,处理比较困难^[3]。虽然胎盘具有一定的防止血液系统肿瘤细胞进入胎儿体内的屏障作用,但以往临床研究仍证实,血液系统肿瘤对孕妇和胎儿均有不利影响:^①三系异常导致的血小板减少、贫血、白细胞过多及感染,使患者在孕期和围生期面临的颅内出血、

DIC、产后出血、脑栓塞、败血症的风险明显增加;^②合并病理妊娠的机会增多,如胎盘早剥、妊娠高血压综合征等;^③胎儿生长受限、胎死宫内、早产和自然流产的发生率增高。我们20例孕妇妊娠期间,共2例孕妇发生妊高征,1例发生胎盘早剥;出生的11名新生儿,7例为早产儿,其中4例因产妇病重需立即治疗,且考虑胎儿基本成熟,新生儿可存活予及早终止妊娠,其中2例早产儿需住院治疗。可见血液系统肿瘤对母儿均有不利影响。

目前多数学者认为妊娠对血液系统肿瘤没有明显影响,妊娠期患血液系统肿瘤的患者预后同非妊娠

妇女相同^[4~7]。越来越多的抗肿瘤药物用于治疗妊娠期肿瘤患者,药物对胎儿可能的影响多来源于回顾性分析。Dilek 等^[8]对 18 例血液系统肿瘤患者的 21 次妊娠进行分析,共有 8 例新生儿母亲在孕期接受了化疗,其中早产 1 例,低体重新生儿 4 例(其中 1 例伴拇指畸形),宫内死胎 1 例,共有 3 例出生时存活但最后死亡,笔者认为化疗对新生儿有不良影响。但有些学者持不同意见,Aviles 等^[9]对 84 例母亲妊娠期间接受了化疗的儿童进行了长期随访,包括生长发育、神经发育、性成熟、生育能力、学习能力等各个方面,最后认为化疗对子代没有影响。Cardonick 等^[10]也得出了类似的结论,认为母亲孕中晚期接受化疗的子代同正常人群没有区别。我们仅有 1 例 M₃ 患者孕期接受化疗,患者孕晚期(孕 7+ 月余)发病,予 ATRA 诱导分化,并予小剂量 Ara-c 化疗降细胞,于孕 32 周早产 1 例健康男婴。目前已随访 11 年,无明显异常。由于例数尚少,随访时间仍不够长,妊娠期间接受化疗对子代有无影响可能需要进一步的病例积累及长期随访才能得出结论。

血液系统肿瘤是一组多样性的恶性肿瘤,疾病的进程和治疗多种多样。对于妊娠合并血液系统肿瘤的治疗,首要的目标是保护母亲的健康,同时最大限度地减少治疗相关的毒性对胎儿的影响。因此提供一个有效的治疗方案以治疗母亲同时能够使正常胎儿发育依赖于肿瘤的类型、特性(惰性或侵袭性)和妊娠阶段。对于在孕早期诊断为血液肿瘤,通常建议终止妊娠,从而能够接受足够的治疗^[11]。我们孕早期发病的 4 例患者,1 例为 ALL,2 例为 CML,1 例为 MDS。除 1 例因宫外孕行手术治疗外,其余 3 例均采用流产方式终止妊娠。3 例接受化疗或 HU 治疗,其中 2 例 CML 患者获得完全血液学缓解,1 例 ALL 患者获得部分缓解。MDS 患者予促红素、维甲酸、雄激素、输血等对症支持治疗,获得血液学改善。ALL 患者于 3 年后死亡,其余患者目前均存活。而对于孕中期发病的 7 例患者,依据肿瘤类型及恶性程度采用不同的治疗方式,对于恶性度高的 5 例急性白血病患者,均采取引产的方式终止妊娠,1 例因拒绝化疗出院后失访,其余 4 例均接受足剂量的化疗,其中 3 例获得完全缓解,1 例获得部分缓解,2 例分别于 2.5 年和 4 年后死亡,其余 2 例目前仍存活。而对于病情尚稳定的 2 例 MDS 患者,采用输血等支持治疗的方式直至妊娠结束。1 例于产后接受化疗未缓解,另 1 例目前仍予促进造血等对症支持治疗中。孕晚期发病

的 9 例患者,其中 4 例为急性白血病,1 例为 CML,1 例为 NHL,3 例为 MDS。1 例急性白血病患者(M₃)因孕期仅 7+ 月,予化疗后再行剖宫产术,其余 3 例急性白血病患者均立即予终止妊娠并予产后开始化疗,4 例均获得完全缓解。CML 患者因已孕足月,予行剖宫产术,术后开始伊马替尼治疗并最终获得完全分子学缓解。NHL 患者因病情进展快,肿瘤恶性度高,诊断后即予行剖宫产终止妊娠,产后开始化疗,获部分缓解,但患者于 1 年后因疾病进展,治疗无效死亡。3 例 MDS,诊断后均予输血等对症支持治疗,2 例至孕足月后行剖宫产,产后仍予以促进造血、输血等对症支持治疗,目前病情稳定;1 例于孕 32 周早产,产后予化疗,获血液学改善,2 年后因疾病进展死亡。

对于妊娠合并血液系统肿瘤,我们的经验提示血液系统肿瘤对母儿均有不利影响,容易导致病理妊娠,早产儿,低体重出生儿,新生儿发育不良,甚至发生贫血,败血症等。只要及早诊断,并选择恰当的治疗方案,妊娠妇女的疗效通常比较满意。

参考文献

- 1 Hurley TJ, McKinnell JV, Irani MS. Hematologic malignancies in pregnancy[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2005, 32(4): 595~614
- 2 Abadi U, Koren G, Lishner M. Leukemia and lymphoma in pregnancy [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2011, 25(2): 277~291
- 3 Rizack T, Mega A, Legare R, et al. Management of hematological malignancies during pregnancy[J]. Am J Hematol, 2009, 84(12): 830~841
- 4 Chelghou Y, Vey N, Raffoux E, et al. Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature [J]. Cancer, 2005, 104(1): 110~117
- 5 Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy[J]. Semin Oncol 2000, 27(6): 657~666
- 6 Wiechec M, Kempf Haber M, Zaluska A, et al. Non Hodgkin lymphoma during pregnancy[J]. Ginekol Pol, 2005, 76(2): 135~140
- 7 Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases[J]. Leuk Lymphoma, 2001, 41(5~6): 571~577
- 8 Dilek I, Topcu N, Demir C, et al. Hematological malignancy and pregnancy: a single-institution experience of 21 cases [J]. Clin Lab Haematol, 2006, 28(3): 170~176
- 9 Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero [J]. Clin Lymphoma, 2001, 2(3): 173~177
- 10 Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry[J]. Am J Clin Oncol, 2010, 33(3): 221~228
- 11 Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy [J]. Lancet, 2012, 379(9815): 580~587

(收稿:2012-05-09)

(修回:2012-06-11)