

紫杉醇药物涂层球囊治疗动静脉内瘘狭窄致过敏反应 1 例^{*}

蔡友德^① 彭忠勇^① 孙 萍^{**①} 苏朝江 姜 燕 徐 婷^② 刘俪婷^② 熊智倩^② 司马重阳 刘宗旸

(贵州医科大学附属肿瘤医院肾内科, 贵阳 550003)

文献标识: D 文章编号: 1009-6604(2022)06-0526-03

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2022.06.019

血液透析是肾衰竭最常见的治疗方式, 几乎 90% 的患者选择血液透析, 功能正常的血管通路是提供充分血液透析治疗的关键^[1]。维持血管通路通畅对血液透析患者来说是一个巨大的挑战, “天然”动静脉内瘘(arteriovenous fistula, AVF)目前被推荐为主要血管通路^[2,3]。新生内膜增生引起的内膜狭窄是血管通路功能障碍的最常见原因。传统球囊血管成形术对于内膜增生型狭窄即时效果差, 远期通畅率低^[4,5]。因此, 药物涂层球囊作为预防狭窄的优选方案应运而生, 目前最常用的涂层药物为紫杉醇与西罗莫司。紫杉醇药物涂层球囊可抑制血管壁内膜增生状态, 减少再狭窄风险^[6]。国内关于使用紫杉醇作为活性药物治疗外周血管狭窄发生过敏反应的报道甚少。2021 年 5 月我科发生 1 例终末期肾病使用紫杉醇药物涂层球囊治疗动静脉内瘘狭窄引起过敏反应, 报道如下, 旨在为临床用药提供警示作用。

1 临床资料

女, 25 岁, 因眼睑、双下肢浮肿 8 年, 左上肢 AVF 血流量下降 1 个月于 2021 年 5 月 19 日入院。患者 8 年前出现蛋白尿, 眼睑、双下肢水肿及尿量减少, 伴血压升高, 尿蛋白(+ + +), 诊断为原发性肾病综合征, 予保肾利尿治疗, 当时诊断治疗不祥。

3 年前右颈内静脉临时导管行血液透析, 同期行左上肢 AVF 成形术建立长期血液透析通路。1 个月前血液透析时出现血流量下降, 左上肢血管超声提示左上肢 AVF II、IV 型狭窄入住我科。既往无药物及食物过敏史。入院后查体: 轻度贫血貌, 左上肢 AVF 术后改变, 听诊杂音可, 未扪及搏动。血红蛋白 114 g/L。血生化: 尿素 12.97 mmol/L, 肌酐 849.2 μmol/L。甲状旁腺激素、血常规、凝血功能未见异常。尿素清除指数(KT/V) 1.24。超声显示靶血管狭窄段内径 2.9 mm, 自然血流量 404 ml/min, 局部狭窄率超过附近正常血管管径 50%, 诊断为左上肢 AVF 狭窄, 即行紫杉醇药物涂层球囊血管成形术。以头静脉为穿刺点逆向进针, 置入 45 cm 亲水导丝, 沿导丝置入 F₆ 血管鞘, 在超声定位下确定导丝通过狭窄段, 将 5 mm 球囊沿导丝置入静脉, B 超定位下见球囊中段位于狭窄部位时, 压力泵缓慢加压至 22 atm, 持续 2 min 后泄压, 再反复上述操作 2 次(1 min、30 s), 然后退出球囊及导丝, 超声下见狭窄病变纠正, 血流信号充盈。术后复查超声示狭窄处内径 5.5 mm、血流量 608 ml/min, 均较术前显著增加。术后 10 min 左右患者术区出现多形性红斑(图 1A), 伴瘙痒, 面色潮红, 脉搏 78 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 122/74 mm Hg。给予吸氧, 地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 静脉注射, 盐酸苯海拉明注射液

^{*} 基金项目: 中国民族医药学会科研项目(2021Z1051-451402)

^{**} 通讯作者, E-mail: Wuzunhan555@163.com

① (贵州医科大学附属金阳医院神经内科, 贵阳 550081)

② (贵州医科大学研究生院, 贵阳 550004)

20 mg 肌肉注射。约 30 min 后患者瘙痒症状消失, 红斑进行性消退(图 1B)。术后行过敏原检测紫杉醇制剂(M5) 88.00 IU/ml(我院参考值 < 0.35 IU/ml)。参照过敏诊断^[7]: ①根据患者病史和临床表现, 应用紫杉醇球囊期间出现过敏反应症状, 经抗过敏治

疗后症状缓解; ②结合体外试验生物学检测, 诊断为紫杉醇药物涂层球囊过敏所致急性超敏反应。术后规律血液透析、控制血压、纠正贫血治疗。随访 1 个月未再出现上述过敏反应。



图 1 A. 紫杉醇药物涂层球囊血管成形术后 10 min 患者术区出现多形性红斑, 伴瘙痒; B. 抗过敏治疗 30 min 后患者瘙痒症状消失, 红斑进行性消退

2 讨论

2.1 紫杉醇药物涂层球囊致过敏反应的判定及脱敏治疗

紫杉醇常见的不良反应之一是超敏反应, 使紫杉醇临床应用受到限制。最新研究表明^[8-10]紫杉醇可作为药物涂层球囊的负载药物, 可有效抑制平滑肌细胞的增殖和表型改变, 广泛用于外周动脉疾病的血管内治疗形式, 既能通过释放紫杉醇药物发挥抗增殖抗炎特性, 从而抑制新生内膜增生和再狭窄, 也可以避免血管内放置异物减少靶血管的负荷效应。紫杉醇作为脂溶性抗增殖药物在药物涂层球囊扩张时可迅速被血管组织摄取, 持续释放抑制内皮细胞增生, 药物短时间高浓度暴露即可阻断早期增生启动因子, 发挥抗内膜增生作用^[11]。球囊材料长期与人体接触其生物学安全性至关重要。随着紫杉醇药物涂层球囊的大量应用, 球囊扩张后的过敏反应也不容忽视。不同的紫杉醇制剂需要不同的预处理方法, 目前紫杉醇脂质体超敏反应预处理指导意见仍建议使用地塞米松 5 ~ 10 mg 静脉注射, 苯海拉明 50 mg 肌肉注射, 西米替丁 300 mg 静脉注

射^[12]。从本例患者的表现可以看出, 紫杉醇药物涂层球囊引起的过敏反应既可以是靶血管局部, 也可以是全身性的。该患者尿素清除指数 > 1.2, 表明血液透析具有较好充分性, 排除尿毒症所致瘙痒。术前服用药物为常用抗高血压药, 术中未使用其他药物, 因此, 可排除口服药物所致过敏, 且过敏现象发生时间与紫杉醇药涂层球囊药物释放的时间吻合, 过敏部位与手术区域一致, 初步可判定为紫杉醇药涂层球囊过敏所致。及时予以抗过敏治疗后患者过敏症状逐渐消失, 进一步确诊为药物球囊所致的不良事件。

2.2 紫杉醇药物涂层球囊致过敏反应的文献回顾

过敏反应是机体与抗原物质在特定的条件下发生相互作用, 导致异常的、过高的免疫应答, 肥大细胞和嗜碱性粒细胞来源的介质突然释放到循环中, 使机体生理功能紊乱。紫杉醇所致的过敏反应多为 I 型变态反应, 全身注射紫杉醇后过敏的发生率为 1% ~ 3%, 主要变现为皮肤潮红、血流动力学改变、支气管痉挛性呼吸困难、肌肉骨骼疼痛、感觉异常和胃肠道症状等^[13], 但紫杉醇药物涂层球囊引起的过敏反应报道较少。国外有 3 例紫杉醇球囊引

起的急性超敏反应:1 例采用紫杉醇洗脱球囊预处理股动脉狭窄,突然出现皮肤瘙痒、胸痛,期间观察到心肌酶、肌钙蛋白持续性升高,心电图缺血性改变,并证实紫杉醇过敏,最终被诊断为库尼斯综合征^[14];1 例采用紫杉醇药物涂层球囊行腘动脉球囊扩张成形术,不久出现大腿红斑,伴有躁动和心动过速^[15];1 例采用紫杉醇药物球囊行股动脉球囊扩张成形术,出现延迟性过敏反应,表现为下肢血管性皮炎^[16],后 2 例均有下肢血管支架植入史。综上所述,虽然紫杉醇药物涂层球囊相关的不良反应少见,但使用紫杉醇药物涂层球囊进行相关治疗出现过敏反应可将紫杉醇药物涂层球囊过敏作为考虑的一方面,以防误诊误治,延误病情。

紫杉醇药物涂层球囊是广泛用于外周动脉疾病的血管内治疗,通过减少内膜增生和再狭窄来改善血管通畅。本例紫杉醇药物涂层球囊所致过敏反应,致敏原因是药物还是聚合物涂层目前尚无定论,还需要进一步研究证实。

参考文献

1 Basile C, Davenport A, Mitra S, et al. Frontiers in hemodialysis: Innovations and technological advances. *Artif Organs*,2021,45(2): 175 – 182.

2 Eroglu E, Kocyigit I, Saraymen B, et al. The association of endothelial progenitor cell markers with arteriovenous fistula maturation in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*,2016,48(6): 891 – 899.

3 Oh DJ, Lee JH, Kwon YE, et al. Relationship between arteriovenous fistula stenosis and circulating levels of neutrophil granule proteins in chronic hemodialysis patients. *Ann Vasc Surg*, 2021,S0890 – 5096(21)00536 – 7.

4 Lučev J, Breznik S, Dinevski D, et al. Endovascular treatment of haemodialysis arteriovenous fistula with drug-coated balloon angioplasty: a single-centre study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018,41(6):882 – 889.

5 Yildiz I. The efficacy of percutaneous transluminal angioplasty for the endovascular management of arteriovenous fistula dysfunction: a

retrospective analysis in patients with end-stage renal disease. *Int Angiol*,2020,39(4):341 – 348.

6 Abdul Salim S, Tran H, Thongprayoon C, et al. Comparison of drug-coated balloon angioplasty versus conventional angioplasty for arteriovenous fistula stenosis: Systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access*,2020,21(3):357 – 365.

7 Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*,2020,13(2): 100080.

8 Yazar O, Provoost A, Broughton A, et al. Paclitaxel drug-coated balloon angioplasty for the treatment of failing arteriovenous fistulas: a single-center experience. *Acta Chir Belg*,2020,120(2):85 – 91.

9 Katsanos K, Karnabatidis D, Kitrou P, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. plain balloon dilation for the treatment of failing dialysis access: 6-month interim results from a prospective randomized controlled trial. *J Endovasc Ther*,2012,19(2):263 – 272.

10 Hawkins BM, Meier IC. Drug-coated balloon, limb ischemia, and the elephant in the room. *JACC Cardiovasc Interv*,2020,13(19): 2300 – 2302.

11 Chang GH, Azar DA, Lyle C, et al. Intrinsic coating morphology modulates acute drug transfer in drug-coated balloon therapy. *Sci Rep*,2019,9(1):6839.

12 Picard M. Management of hypersensitivity reactions to taxanes. *Immunol Allergy Clin North Am*,2017,37(4):679 – 693.

13 Yamamoto T, Natio M, Hara S, et al. The effect of aprepitant and dexamethasone combination on paclitaxel-induced hypersensitivity reaction. *Eur J Gynaecol Oncol*,2016,37(6):833 – 836.

14 Narroway HG, Katib N, Gomes ML, et al. Kounis syndrome after angioplasty of the superficial femoral artery with paclitaxel-coated balloon. *Ann Vasc Surg*,2020,69:450. e17 – 450. e22.

15 Lake E, Twigg M, Farquharson F. Acute hypersensitivity reaction to femoral drug-coated balloons. *Vasa*,2017,46(3):223 – 225.

16 Thomas SD, McDonald RR, Varcoe RL. Vasculitis resulting from a superficial femoral artery angioplasty with a paclitaxel-eluting balloon. *J Vasc Surg*,2014,59(2):520 – 523.

(收稿日期:2021 – 12 – 09)

(修回日期:2022 – 04 – 08)

(责任编辑:李贺琼)