

经动脉化疗栓塞联合靶向、免疫治疗原发性肝癌并低血糖昏迷1例

颜小明, 沈小娇, 孔德元, 韩慧英, 刘锦阳, 更藏尖措 (青海省第四人民医院 介入科, 青海 西宁 810000)

摘要: 原发性肝癌可导致低血糖昏迷, 多见于肝癌晚期, 近年相关报道较少, 易漏诊或误诊。现报告1例原发性肝癌患者反复多次并发低血糖昏迷, 经葡萄糖对症治疗效果欠佳, 经肝动脉化疗栓塞联合靶向、免疫治疗后低血糖得以好转, 但最终因肿瘤进展再次低血糖昏迷。

关键词: 原发性肝癌; 低血糖; 经动脉化疗栓塞; 靶向治疗; 免疫治疗

A case report of transcatheter arterial chemoembolization in combination with targeted immunotherapy for primary liver cancer complicated with hypoglycemic coma

Yan Xiaoming, Shen Xiaojiao, Kong Deyuan, Han Huiying, Liu Jinyang, Gengzang Jiancuo (Interventional Department, Qinghai Provincial Fourth People's Hospital, Qinghai Xining 810000, China)

Abstract: Primary liver cancer can lead to hypoglycemic coma, which is more common in late-stage of liver cancer. In recent years, few relevant reports have been reported, and it is easy to be missed or misdiagnosed. In this paper, a case with primary liver cancer who repeatedly developed hypoglycemic coma was reported. Symptomatic treatment with glucose was not effective. Hypoglycemia was improved after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with targeted immunotherapy. However, hypoglycemic coma eventually relapsed due to tumor progression.

Keywords: Primary liver cancer; Hypoglycemia; Transcatheter arterial chemoembolization; Targeted therapy; Immunotherapy

原发性肝癌可导致低血糖昏迷, 常发生在肝癌晚期, 预后差^[1]。其治疗除内分泌调节及直接葡萄糖治疗外, 关键在于控制肿瘤。现报告1例原发性肝癌患者反复多次并发低血糖昏迷, 使用葡萄糖对症治疗效果欠佳, 经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合靶向、免疫治疗后低血糖改善, 但最终因肿瘤进展而血糖再次失控。

1 病例资料

1.1 主诉 患者男性, 51岁, 因“腹痛、乏力、食欲不振、恶心、呕吐20 d, 昏迷2 h”于2023年3月14日入院。

1.2 现病史 患者于2020年发现慢性乙型肝炎, 未规律诊治。20 d前无明显诱因出现腹痛, 右上腹及剑

突下为主, 间断性钝痛, 牵扯至右肩及右侧背部疼痛, 疼痛与进食无明显关系。乏力明显, 活动后加重, 休息时不缓解。食欲不振, 饭量减为平时的1/2。恶心, 进食后恶心加重, 间断呕吐, 呕吐物为胃内容物。无发热、寒战、头痛、头晕、咳嗽、咳痰、胸闷、心悸、呕血、黑便等, 遂至青海省第四人民医院就诊, 腹部彩色超声提示: 原发性肝癌? 结节性肝硬化(较大结节与肝癌鉴别), 门静脉高压。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)血清学标志物检查示: 乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)、乙型肝炎病毒核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb)阳性, 乙型肝炎病毒表面抗体(hepatitis B virus surface antibody, HBsAb)、乙型肝炎病毒e抗体(hepatitis B virus e antibody, HBeAb)阴性。建议住院治疗,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.010

基金项目: 青海省卫健委指导性课题(2019-wjzdx-85)

通信作者: 更藏尖措 Email: 542434315@qq.com

患者拒绝，回家自服药物（具体不详）治疗，上述症状未见缓解。2 h前自觉心慌、出汗、乏力，继之出现胡言乱语、昏迷，2 h后自行恢复。急诊送来本科。自发病以来，精神差，睡眠及食欲差，大小便正常，体质量减轻约4 kg。

1.3 入院查体 生命体征平稳，神志清，精神差，皮肤、黏膜及巩膜未见黄染，肝掌阳性，浅表淋巴结未触及，心肺查体未见明显异常，腹稍膨隆，无腹壁静脉曲张，腹肌柔软，右上腹及剑突下压痛，无反跳痛，肝脏肋下4 cm，质硬，压痛阳性，边缘不规则，脾肋下未触及，无移动性浊音，双下肢无浮肿，神经系统查体无明显异常。

1.4 入院后化验检查 血常规：中性粒细胞百分比87.7%，淋巴细胞百分比6.1%，其余指标在正常范围内。肝功能：丙氨酸氨基转移酶49 U/L，天冬氨酸氨基转移酶78 U/L， γ -谷氨酰转移酶436 U/L，碱性磷酸酶207 U/L，总胆红素39.3 $\mu\text{mol/L}$ ，直接胆红素21.3 $\mu\text{mol/L}$ ，白蛋白37.8 g/L。凝血功能基本正常。血钾3.05 mmol/L，血钠、氯、钙、磷、镁正常。肾功能正常。心功能正常。血糖2.28 mmol/L。血氨100 $\mu\text{mol/L}$ 。HBV DNA 3.46×10^6 IU/ml。甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）> 60 500 $\mu\text{g/L}$ ，维生素K缺乏或拮抗剂II（protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVAK-II）> 30 000 mAU/ml。胰腺功能、甲状腺功能、皮质醇、促肾上腺皮质激素等均正常，甲状腺彩色超声、肾上腺磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）等未见异常，上腹部增强计算机体层扫描（computed tomography, CT）示肝实质弥漫性病变，考虑结节性肝硬化并部

分癌变，肝硬化，脾大，胆囊炎。腹部超声未见明显积液。胃镜示食管静脉轻度曲张，慢性非萎缩性胃炎。

1.5 诊治经过 诊断：低血糖昏迷、原发性肝癌（IIb弥漫型）、乙型肝炎肝硬化（代偿期）、食管静脉曲张不伴出血、慢性胃炎。患者分别于2023年3月、4月、5月、6月、7月、8月于本科室住院治疗。治疗方案：①针对乙型肝炎，予以恩替卡韦抗病毒及保肝治疗；②针对低血糖，予以葡萄糖静脉输液、口服葡萄糖等对症治疗；③针对肝癌，分别在2023年3月21日、2023年4月17日、2023年5月10日、2023年6月10日、2023年7月3日、2023年8月16日行TACE，并予以系统治疗即靶向治疗（2023年3月29日给予仑伐替尼胶囊8 mg，1次/d，口服，2023年7月5日更换为瑞戈非尼片80 mg，1次/d，口服，连服21 d后停7 d）+ 免疫治疗（2023年3月27日给予信迪利单抗注射液200 mg，1次/3周，静脉输注，2023年7月3日更换为替雷利珠单抗注射液200 mg，1次/3周，静脉输注）。

1.6 病情演变 患者在2023年3月至2023年8月多次出现低血糖，在恶心、呕吐、食欲不振、腹痛等胃肠道症状缓解后，正常进食后仍多次出现低血糖昏迷，其中4月、5月未出现低血糖昏迷，8月患者因严重低血糖昏迷入住重症监护室抢救治疗。血糖（所测均为晨起7:00左右的空腹静脉血糖）变化见图1。原发性肝癌经治疗后，4月、5月强化的肿瘤病灶减少，6月至8月肿瘤控制不理想，见图2；4月、5月AFP水平呈下降趋势，6月起又逐渐升高，见图3；PIVAK-II水平一直未下降（> 30 000 mAU/ml）。

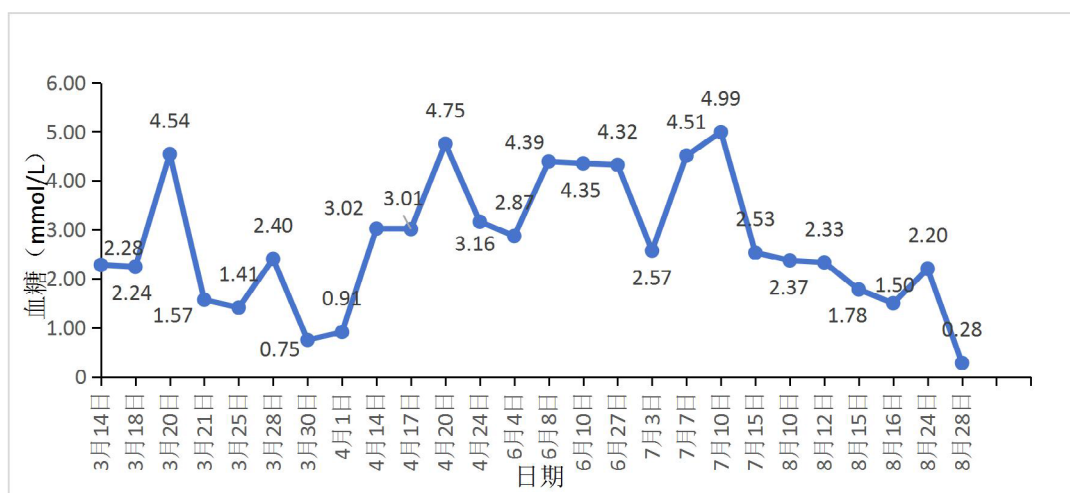


图1 患者2023年3月至8月血糖水平变化

注：患者血糖4月和5月控制较理想，未发生低血糖昏迷，3月、6月、7月血糖波动较大，多次发生低血糖昏迷，8月严重低血糖，入住重症监护室抢救。

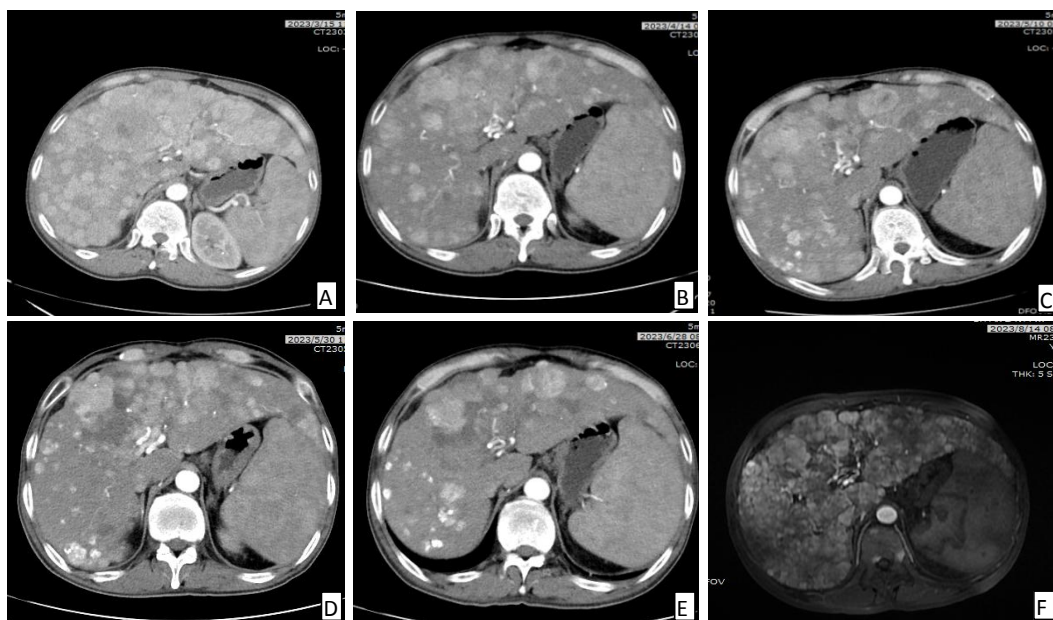


图2 患者2023年3月至8月肿瘤CT和MRI变化

注：肝脏增强CT提示患者3月入院时弥漫性肝癌（图A），4月（图B）、5月（图C）经TACE+靶向治疗+免疫治疗后肿瘤活性部分减少，6月后肿瘤再次进展（图D、图E），8月肝脏增强MRI显示肿瘤明显进展（图F）。



图3 患者2023年3月至7月AFP水平变化

注：2023年3月21日患者经TACE+系统治疗后，AFP开始下降，2023年4月17日第2次治疗后AFP降至最低，5月后AFP逐渐升高，治疗后虽短暂下降，仍波动在较高水平。

2 讨论

低血糖是胰岛素瘤常见并发症，也可并发于非胰岛细胞肿瘤如肝脏肿瘤患者^[2,3]，自1929年Nadler首次报道低血糖与原发肝癌相关以来，相继有报道证实原发性肝癌与低血糖相关。约23%非胰岛细胞肿瘤性低血糖为肝癌所致^[4]。文献报道原发性肝癌导致的低血糖发生率为4%~27%^[5,6]，也有报道其发生率可达28.9%^[7]。低血糖主要见于肝癌晚期，往往提示肝癌预后不佳^[1]。近年临床原发性肝癌伴高血糖患者多见，可能与糖尿病发病率升高有关，

并发低血糖者较少见，易漏诊或误诊。

有研究指出部分患者低血糖在肝癌局灶症状出现前发生，成为首发症状^[8,9]，表现为典型的低血糖症发作，发作时血糖值均低于2.8 mmol/L^[10]。本例患者以低血糖昏迷为首发症状入院，易误诊为肝性脑病，需详细鉴别。前者以心慌、出虚汗、手脚乏力等低血糖症状为主，容易出现昏迷、休克甚至死亡，实验室检测血糖明显降低；而肝昏迷是由严重肝病引起的以代谢紊乱为基础的中枢神经系统功能紊乱，可出现一系列神经、精神症状，在昏迷前可

有性格、行为异常,扑击样震颤,意识错乱,理解力减退,逐渐发展为昏迷,实验室检测可见血氨升高。该患者入院时虽有血氨升高,但并无性格、行为异常,在未降血氨、仅静脉输注葡萄糖后患者苏醒,故可除外肝性脑病。除肝性脑病外,还需与其他引起低血糖的疾病鉴别,如药物性低血糖、甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减退、胰腺自身疾病等,患者未服用任何引起低血糖的药物,甲状腺、肾上腺形态及功能检查未见异常,胰腺形态正常,未发现肿瘤,胰腺功能正常,而肝脏CT提示肝实质弥漫性病变,考虑结节性肝硬化并部分癌变,AFP及PIVAK-II明显升高,故考虑原发性肝癌所致低血糖昏迷。

针对原发性肝癌所致的低血糖,治疗手段主要包括3方面:①直接针对肿瘤负荷的治疗,如癌灶根治切除、肝移植术、减瘤手术、肝癌消融术、TACE、靶向治疗、免疫治疗等;②通过内分泌调节维持血糖水平的稳定,如应用糖皮质激素或胰高血糖素^[11];③直接使用葡萄糖对症治疗。通过内分泌调节及直接葡萄糖治疗均不能根本性解决问题,针对肿瘤的治疗才是解决原发性肝癌低血糖的关键。有文献报道了1例肝脏上皮样血管内皮瘤引起严重低血糖综合征的患者,药物治疗无效,因肿瘤太大无法切除,行肝移植后得以根治^[12]。一般低血糖出现在肿瘤晚期,Ndububa等^[13]研究发现,肝癌合并低血糖与肿瘤负荷呈正相关,肿瘤体积越大、增殖程度越高者,越易出现低血糖症状。此时癌灶根治切除、肝癌消融术等受限,肝移植因肝源短缺、费用昂贵等也受限,TACE在大肝癌并下腔静脉血栓中可取得较好疗效^[14],被公认为最常用的肝癌局部治疗方法之一^[15,16]。对中晚期肝癌,仅TACE治疗疗效有限,TACE与靶向治疗和免疫治疗的联合是治疗趋势^[17-19]。

TACE治疗原发性肝癌可出现低血糖昏迷^[20],也可出现高血糖^[21]。那么,已存在低血糖的原发性肝癌患者经TACE治疗后血糖如何变化呢?Yu等^[22]报道了1例47岁的中低分化肝癌并发低血糖男性患者经TACE后低血糖恶化的病例,并系统回顾了由原发性肝癌引起的低血糖的管理,结果提示以减轻肿瘤负担为主的患者比采用调节生物功能治疗的患者缓解率更高(50.0%比27.3%),因此其认为以减轻肿瘤负担为目的的细胞减灭术、TACE和放射治疗具有较大潜力。Linch等^[23]研究对胰岛胰岛素瘤转移性低血糖患者行TACE治疗,第1次术后低血糖症状缓解率为100%,低血糖复发率为60%,首次低血

糖复发中位时间为2个月,中位无低血糖生存期为14.5个月,中位总生存期为16个月;1例患者术后血糖水平不稳定,于重症监护室静脉注射葡萄糖,其余患者未发生重大手术相关并发症。该研究提示TACE是一种安全、有效和可重复的治疗方法,可用于缓解难治性胰岛胰岛素瘤转移患者的症状性低血糖。Habibollahi等^[24]对1998年1月至2017年8月接受TACE和肝动脉放疗栓塞的7例恶性胰岛胰岛素瘤肝转移患者进行回顾性分析,共进行了30次化疗栓塞和3次放疗栓塞,技术成功率为97%(32/33次手术),初始临床成功率为100%,第1周期治疗后1个月内无复发病状性低血糖患者,总体临床成功率为85%,第1个周期后白天随机血糖水平从4.16 mmol/L升高至8.48 mmol/L,难治性低血糖复发的平均时间为21个月,未出现严重并发症。最终证实化疗栓塞或放射栓塞治疗恶性胰岛胰岛素瘤肝转移继发病状性低血糖是有效的。综上,TACE在一定程度上可有效治疗原发性肝癌所致低血糖。

目前肝癌的系统治疗主要包括靶向治疗和免疫治疗,靶向治疗对原发性肝癌性低血糖的疗效如何?有研究报道了1例反复低血糖发作的肝癌患者,经靶向药物仑伐替尼治疗后血糖得到控制^[25]。另有1例老年肝癌并低血糖患者,给予泼尼松龙治疗后低血糖仍频繁发生,肿瘤无法行手术切除,予仑伐替尼抗肿瘤治疗后低血糖症状迅速改善,肿瘤缩小直至部分消失,病情持续好转,最终出院^[26]。提示靶向治疗能有效缓解原发性肝癌性低血糖。免疫治疗可导致血糖异常,主要表现为高血糖。何韬等^[27]报道了1例晚期肝癌患者在接受二线城市程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂治疗后出现血糖升高及高渗昏迷的病例。Wu等^[28]研究表明PD-1抑制剂治疗肿瘤时可出现高血糖、贫血、粒细胞减少等不良事件。

尽管TACE或免疫检查点抑制剂在治疗原发性肝癌时可能影响血糖水平,但原发性肝癌并低血糖的根本原因为肿瘤,故只有控制肿瘤才能有效解决低血糖。本例患者2023年3月入院后多次出现低血糖昏迷,多在空腹、夜间发作,口服和静脉输注葡萄糖治疗效果差,患者为弥漫性肝癌,无法外科切除,因经济条件欠佳无法行肝移植,经多次TACE+靶向治疗+免疫治疗等综合治疗,4月、5月AFP水平明显下降,此阶段患者晨起空腹血糖维持在3.02~4.78 mmol/L,未出现过低血糖昏迷,而6月后肿瘤逐步进展,空腹血糖水平下降,最低降至2.87 mmol/L,7月后肿瘤明显进展,故调整靶向治

疗及免疫治疗方案并继续TACE治疗,但肿瘤持续进展,空腹血糖水平持续下降,患者频繁出现低血糖昏迷,血糖一度低至0.28 mmol/L,经静脉葡萄糖输注后仍昏迷不醒,送往重症监护室抢救。

该病例提示控制肿瘤是治疗原发性肝癌并低血糖的关键,TACE联合靶向+免疫系统治疗可较好地维持原发性肝癌患者的血糖水平,尽管最终患者因肿瘤进展出现严重低血糖昏迷,但患者在治疗期间的2个月内血糖水平稳定,未出现低血糖昏迷,同时该病例也侧面反映出伴低血糖昏迷的原发性肝癌患者预后差,应引起临床重视,积极探索更有效的治疗方案。

参考文献

- [1] ÜLGER Y, DELIK A. Paraneoplastic syndrome frequency and prognostic effect in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2022,34(7):769-773.
- [2] TANI N, HORI T, IIMORI N, et al. A case of hepatectomy for primary hepatic neuroendocrine tumor, preoperatively diagnosed with hepatocellular carcinoma[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*,2020,47(13):2050-2052.
- [3] 赵婧菲,石小倩,侯小丫,等.原发性肝癌伴癌综合征的临床类型及相关机制的研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*,2022,28(1):71-76.
- [4] TSAI C Y, CHOU S C, LIU H T, et al. Persistent hypoglycemia as an early, atypical presentation of hepatocellular carcinoma: a case report and systematic review of the literature[J]. *Oncol Lett*,2014,8(4):1810-1814.
- [5] REGINO CA, LÓPEZ-MONTOYA V, LÓPEZ-URBANO F, et al. Paraneoplastic hypoglycemia in hepatocarcinoma: case report and literature review[J]. *Cureus*,2020,12(12):e12013.
- [6] 刘化平,金健,缪娟,等.非胰岛细胞肿瘤性低血糖(NICTH)一例[J]. *实用糖尿病杂志*,2021,17(1):46.
- [7] 郑小静,严红虹,甘彬,等.肝细胞癌患者低血糖发生率和影响因素研究[J]. *护理学报*,2022,29(17):43-46.
- [8] WU L, WU J, ZHANG H. Hypoglycemia-induced convulsive status epilepticus as the initial presentation of primary hepatic carcinoma[J]. *Neurol Sci*,2012,33(6):1469-1471.
- [9] 程玉,谭诗云,黄世雪,等.以低血糖癫痫发作为首表现的原发性肝癌一例[J]. *中华全科医师杂志*,2020,19(6):547-548.
- [10] 邓国荣,陈博艺,李荣,等.原发性肝癌伴低血糖症患者的临床特点及其对预后的影响[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*,2013,5(2):122-125.
- [11] NORTH A S, THAKKAR R G, JAMES R A, et al. The palliative management of non-islet cell tumour hypoglycaemia with glucocorticoids and somatostatin analogues in an unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann R Coll Surg Engl*,2022,104(6):e180-e182.
- [12] BONDAR I A, CHESNOCHENKO L I, SHABELNIKOVA O Y, et al. Hypoglycemic syndrome in hepatic epithelioid hemangioendothelioma, successful treatment — liver transplantation from a living related donor[J]. *Probl Endokrinol (Mosk)*,2019,65(1):50-56.
- [13] NDUBUBA D A, OJO O S, ADETILOYE V A, et al. The incidence and characteristics of some paraneoplastic syndromes of hepatocellular carcinoma in Nigerian patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,1999,11(12):1401-1404.
- [14] 倚丹丹,李威,段雪飞,等. TACE治疗不可切除原发性肝癌合并下腔静脉癌栓1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2019,11(3):75-78.
- [15] LU J, ZHAO M, ARAI Y, et al. Clinical practice of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: consensus statement from an international expert panel of International Society of Multidisciplinary Interventional Oncology (ISMIO)[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*,2021,10(5):661-671.
- [16] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌全程管理中国专家共识(2023版)[J]. *中华消化外科杂志*,2023,22(7):824-842.
- [17] PENG Z, FAN W, ZHU B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH)[J]. *J Clin Oncol*,2023,41(1):117-127.
- [18] LLOVET J M, VOGEL A, MADOFF D C, et al. Randomized phase 3 LEAP-012 study: transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*,2022,45(4):405-412.
- [19] CHEN S, WU Z, SHI F, et al. Lenvatinib plus TACE with or without pembrolizumab for the treatment of initially unresectable hepatocellular carcinoma harbouring PD-L1 expression: a retrospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2022,148(8):2115-2125.
- [20] 马亦龙,康平,李志坤,等.原发性肝癌化疗栓塞术严重并发症分析[J]. *广西医科大学学报*,2009,26(2):309-310.
- [21] LONARDO A. Fasting hyperglycaemia following trans-catheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis[J]. *Ital J Gastroenterol Hepatol*,1998,30(2):236.
- [22] YU J, LIANG X, CHEN Y, et al. Hepatocellular carcinoma with worsened hypoglycemia after transarterial chemoembolization: a case report and systematic review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2020,13(12):3167-3173.
- [23] LINCH F, THOMPSON S, FLEMING C, et al. Hepatic artery embolization for palliation of symptomatic hypoglycemia in patients with hepatic insulinoma metastases[J]. *J Endocr Soc*,2021,5(12):bvab149.
- [24] HABIBOLLAHI P, BAI H X, SANAMPUDI S, et al. Effectiveness of liver-directed therapy for the management of intractable hypoglycemia in metastatic insulinoma[J]. *Pancreas*,2020,49(6):763-767.
- [25] GÓMEZ TORRES K M, MOLINA VILLALBA C, ESTÉVEZ ESCOBAR M, et al. Lenvatinib in severe hypoglycemia associated with hepatocellular carcinoma[J]. *Rev Esp Enferm Dig*,2021,113(11):799.
- [26] IZUTSU T, ITO H, FUKUDA I, et al. Erratum for early improvement of non-islet cell tumor hypoglycemia by chemotherapy using lenvatinib in a case with type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma producing big IGF-II[J]. *Intern Med*,2021,60(12):1985.
- [27] 何韬,张祥波,费云霞,等.抗PD-1治疗晚期肝恶性肿瘤诱发1型糖尿病1例[J]. *中华肝脏病杂志*,2020,28(6):518-520.
- [28] WU L, SU J, YANG J, et al. Use of programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitor therapy in HIV-infected patients with advanced cancer: a single-center study from China[J]. *Infect Agent Cancer*,2023,18(1):35.

收稿日期: 2023-10-26

颜小明,沈小娇,孔德元,等.经动脉化疗栓塞联合靶向、免疫治疗原发性肝癌并低血糖昏迷1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2024,16(4): 68-72.