

# 达沙替尼导致 1 例 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病可逆性肺动脉高压、胸腔积液、心包积液并文献复习

李 骥<sup>1,2</sup>, 赵慧慧<sup>1</sup>, 李砚如<sup>1</sup>, 朱 雨<sup>1</sup>, 卢瑞南<sup>1</sup>, 张晓燕<sup>1</sup>, 李建勇<sup>1</sup>, 钱思轩<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup> 南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup> 西藏自治区人民医院内三科, 西藏自治区 拉萨 850000)

**[摘要]** 目的:探讨达沙替尼治疗所致肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)及胸腔积液的临床特征、诊断、转归及治疗。方法:分析了 1 例 Ph 阳性急性 B 淋巴细胞白血病(Ph<sup>+</sup>-acute lymphoblastic leukemia, Ph<sup>+</sup> B-ALL)患者达沙替尼治疗所致肺动脉高压合并胸腔积液、心包积液的临床特点及诊疗经过,并进行了相关的文献复习。结果:1 例 Ph<sup>+</sup>-ALL 患者接受化疗联合达沙替尼(100 mg/d)治疗 15 个月后发现静止状态胸闷气喘, 血氧下降。胸部 CT 显示炎症和双侧胸腔积液;超声心动图显示右房右室增大, 重度三尖瓣关闭不全, 肺动脉收缩压 80 mmHg, 少量心包积液。考虑双侧胸腔积液及 PAH 与达沙替尼相关, 停用达沙替尼, 给予西地那非、利尿剂和肾上腺皮质激素治疗, 胸腔积液迅速减少, 2 个月内心包积液和胸腔积液消失, 4 个月后肺动脉收缩压降至 33 mmHg, 心脏内结构恢复正常。结论:PAH 是达沙替尼诱导的严重、致命但可以逆转的不良反应, 一旦出现 PAH 需立即且终身停药。所以达沙替尼治疗前和治疗期间需监测肺动脉压。

**[关键词]** 急性淋巴细胞白血病;达沙替尼;肺动脉高压;胸腔积液

**[中图分类号]** R733.71

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2016)06-764-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20160626

达沙替尼作为第 2 代酪氨酸酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的代表药物,是一种多靶点激酶抑制剂,能结合多种构象 BCR-ABL,同时抑制 Src 家族激酶,目前已批准用于慢性髓细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)和 Ph<sup>+</sup>急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)。随着 TKI 在临床上的应用日益增多,其相关并发症少见,但严重的血管不良反应引起临床医师的密切关注。一代 TKI 伊马替尼的长期应用已证实了其良好的血管安全性;二代或三代 TKI 发生血管方面的严重不良反应已有报道,如二代 TKI 达沙替尼所致的肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH),尼洛替尼所致外周血管闭塞综合征;三代 TKI 普纳替尼引起动脉或静脉血管闭塞。每一种 TKI 均会引起其各自独立的血管病变,而其机制尚未完全明确<sup>[1]</sup>。目前已有文献报道达沙替尼可以诱导 PAH,依据法国登记组的报道,其发生率仅为 0.45%<sup>[2]</sup>。至今报道的多为 CML 患者,仅 2 例 ALL 患者。现我们报道 1 例 Ph 阳性急性 B 淋巴细胞白血病(Ph<sup>+</sup>-acute lymphoblas-

tic leukemia, Ph<sup>+</sup> B-ALL) 患者达沙替尼治疗后引起 PAH,复习相关文献并探讨其发生的潜在机制、诊断处理和预防。

## 1 病例资料

患者,女,47 岁,2014 年 1 月因“反复胸痛 1 月余”入院。白细胞 12.01×10<sup>9</sup> 个/L,淋巴细胞 7.34×10<sup>9</sup> 个/L,血红蛋白 92 g/L,血小板 47×10<sup>9</sup> 个/L。骨髓细胞形态学提示原幼淋占 95.2%。荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)检测 BCR-ABL 融合基因(1R1G2F)为 42.3%,BCR-ABL(P190)融合基因实时定量检测结果为阳性,流式细胞仪检测为 CD20<sup>+</sup>B-ALL,诊断为 Ph<sup>+</sup>B-ALL。于 2014 年 1 月给予美罗华联合 VDCP(去甲氧柔红霉素、长春新碱、环磷酰胺和强的松)方案诱导治疗,同时口服达沙替尼(100 mg/d)。20 d 后复查骨髓达完全缓解(complete remission, CR),PCR 检测 BCR-ABL 拷贝数低于检测下限。此后患者定期予以 CAM(环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤),MA(米托恩醌、阿糖胞苷),COATD(环磷酰胺、长春地辛、阿糖胞苷、替尼泊苷、地塞米松),VDCD(长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、地塞米松)和大剂量 MTX 和 TA(替尼泊苷、阿糖胞苷)交替化疗,期间行预防性鞘内注射 7 次(地

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81270614, 81300379, 81570134)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: qiansx@medmail.com.cn

塞米松 5 mg+氨甲喋呤 15 mg+阿糖胞苷 50 mg)。2015 年 1 月患者开始口服氨甲喋呤 (7.5 mg 每周 1 次)、6-巯基嘌呤(25 mg/d)维持治疗。患者治疗期间反复肺部感染,肺部少量胸腔积液,多次痰细菌培养均提示鲍曼不动杆菌,经替加环素抗感染治疗后好转。2015 年 4 月(达沙替尼治疗 15 个月)患者因“胸闷气喘 2 d”再入院,无发热,静止状态下测血脉氧 78%,经吸氧后可升至 91%~93%。胸部 CT 提示两肺多发感染,较前有好转,心包积液,双侧胸腔积液,伴两下肺膨胀不全。心脏超声心动图显示右房右室增大,重度三尖瓣关闭不全,重度肺动脉高压(CW 法估测肺动脉收缩压约 80 mmHg),少量心包积液。人类免疫缺陷病毒(HIV)筛查阴性。胸水检查提示细胞数为 1 600 个/ $\mu\text{L}$ ,其中单核细胞占 90%,多核细胞 10%,李凡他试验阳性;胸水涂片见淋巴细胞、分叶核细胞及间皮细胞;胸水细菌、真菌培养均未见异常。胸部 CTA 为肺动脉

及分支内未见明确充盈缺损像。根据 2009 年 ESC/ERS 的肺动脉高压诊治指南,诊断为 PAH<sup>[3]</sup>。结合病史,患者肺部感染存在,胸腔积液为感染、达沙替尼或两者共同所致,心包积液、PAH 与达沙替尼相关。停用达沙替尼,给予替加环素抗感染治疗,托拉塞米利尿,短期肾上腺糖皮质激素和 5 型磷酸二酯酶抑制剂西地那非 100 mg/d,20 d 后患者自觉胃部不适停用西地那非。1 周后患者胸闷气喘明显好转,胸片显示双侧胸水较入院时明显吸收。患者停用达沙替尼 2 个月后,心脏超声心动图为右房右室轻度增大,中度三尖瓣关闭不全,CW 法估测肺动脉收缩压为 65 mmHg,心包积液完全吸收;胸部 CT 提示肺部感染好转,胸腔积液吸收。停用达沙替尼 4 个月后,心脏内结构恢复正常,CW 法估测肺动脉收缩压降至 33 mmHg。未再出现呼吸困难、低氧血症等症状。患者超声心动图参数变化如表 1 所示。

表 1 不同时间患者动态超声心动图参数动态变化

项目	2015-01-27(基线)	2015-04-27	2015-05-25	2015-06-29	2015-09-15
AOD(mm)	26	30	22	23	30
LAD(mm)	27	28	33	30	32
LVDd(mm)	39	44	42	41	50
LVDs(mm)	26	28	27	26	30
LVPW(mm)	10	8	9	8	10
IVS(mm)	11	8	9	8	10
RAD(mm)	NA	31	38	NA	NA
RVDd(mm)	NA	35	42	NA	NA
FS(%)	33.3	36.4	35.7	36.6	40.0
EF(%)	62.7	66.3	65.6	66.8	70.4
肺动脉收缩压(mmHg)	NA	80	80	65	33

AOD: 升主动脉内径;LAD: 左房内径;LVDd: 左室舒张内径;LVDs: 左室收缩内径;LVPW: 左室后壁厚度;IVS: 室间隔厚度;RAD: 右房内径;RVDd: 右室舒张内径;FS: 左心室缩短分数;EF: 射血分数;NA: 未提供。

## 2 讨论

PAH 病因分为原发和 HIV 感染、门脉高压、血红蛋白病、结缔组织病、先天性心脏病和药物等导致的继发性肺动脉高压<sup>[3]</sup>。达沙替尼比其他 TKI 药物更易出现肺部并发症尤其是胸腔积液,PAH 是达沙替尼特殊的潜在并发症,目前尚未有伊马替尼和尼洛替尼发生 PAH 的报道。

本例患者接受达沙替尼(100 mg/d)治疗 15 个月时出现胸闷气喘,超声心动图提示重度肺动脉高压。虽然本例患者未行右心导管检查,但鉴于心脏超声估测所得肺动脉压与右心导管检查所得肺动脉压之间良好的相关性<sup>[4]</sup>,故该患者 PAH 诊断成立。患者既往无心脏病史,左室射血分数正常,各房室腔大

小正常,各瓣膜回声及开放尚可,可排除心脏疾病引起的 PAH;患者胸部影像学检查可排除肺栓塞、慢性阻塞性肺病引起的 PAH;HIV 筛查阴性;肝炎病毒阴性,肝酶正常,无门脉高压表现,可排除继发于门脉高压的 PAH;患者亦未使用其他可能会导致 PAH 的药物。综上所述,考虑患者的 PAH 与使用达沙替尼相关。

自从 2008 年法国 PAH 登记组报告了 9 例达沙替尼诱导 PAH 后<sup>[2]</sup>,陆续有个案报道,至今已有 25 例(包括本例)报道达沙替尼诱发的 PAH<sup>[2,4-8]</sup>(表 2)。大多数患者确诊 PAH 时均已发生严重症状和显著的血流动力学改变。所有患者采用右心导管(14 例)直接测定平均肺动脉压或者心脏超声(11 例)估测肺动脉收缩压,18 例患者采用了统一方式动态评估肺动

脉压。

25 例患者(22 例 CML, 3 例 ALL)中男 12 例,女 13 例,中位年龄 47 岁(17~74 岁)(表 2)。从服用达沙替尼(中位剂量为 100 mg)至出现 PAH 的中位时间为 32.5 个月(10 d~69 个月)。21 例患者在服用达沙替尼 1 年之后发病,提示 PAH 多为达沙替尼的晚期不良反应。Kim 等<sup>[14]</sup>报道的 1 例 Ph<sup>+</sup>ALL 患者在服用达沙替尼之后 1 周出现 PAH,并在停药 1 周后迅速恢复正常,提示 PAH 仍可作为达沙替尼的罕见

早期不良反应。

法国 PAH 登记组首次报道 9 例 PAH,其中 8 例为女性患者,由此推测雌激素代谢异常与 PAH 发生相关,但随着病例数增多,目前已报道的 25 例 PAH 患者中女性 13 例,似乎不存在性别差异。而越来越多的证据表明受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)在 PAH 发病中起着重要作用,尤其是血小板衍生化生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)信号通路的活化<sup>[6]</sup>。TKI 药物均能抑制

表 2 文献报道达沙替尼诱导 PAH 的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	疾病	既往治疗	达沙替尼剂量(mg/d)	PAH 出现时间(月)	胸腔积液	PAH(伴或不伴胸腔积液)治疗	评价方法	基线肺动脉压(mmHg)	评价间隔时间(月)	最低恢复值(mmHg)
1 <sup>[4]</sup>	女	74	CML	IFN、HU、IM	100	33	双侧	钙离子通道阻断剂	右心导管	47	15	30
2 <sup>[4]</sup>	女	51	CML	IFN、HU、IM、6MP	100	30	双侧	无	右心导管	59	18	28
3 <sup>[4]</sup>	女	64	CML	IM	140	28	无	无	右心导管	30	12	NA
4 <sup>[4]</sup>	女	28	CML	IFN、Ara-C、IM	100	45	无	无	右心导管	NA	NA	NA
5 <sup>[4]</sup>	女	59	CML	IFN、HU、IM	70	45	双侧	无	右心导管	49	15	心超正常
6 <sup>[4]</sup>	女	29	CML	IFN、HU、IM、VCR、6MP、MTX、Ara-C	100	36	双侧	内皮受体拮抗剂	右心导管	49	6	50
7 <sup>[4]</sup>	女	17	Ph <sup>+</sup> ALL	VCR、ADR、MTX、Ara-C	100	8	双侧	无	右心导管	38	5	25
8 <sup>[4]</sup>	女	39	CML	IFN、HU、IM	100	34	双侧	内皮受体拮抗剂	右心导管	37	NA	NA
9 <sup>[4]</sup>	男	68	CML	HU、IM	80	48	无	无	右心导管	45	NA	NA
10 <sup>[5]</sup>	女	53	CML	IM	70	20	无	利尿,西地那非	心超	65~70	4	正常
11 <sup>[6]</sup>	女	23	CML	IFN、HU、IM	140	33	少量	利尿,抗凝,前列腺地尔	心超	114	9	28
12 <sup>[8]</sup>	男	33	CML	HU、IM	100	63	NA	西地那非	心超	105	4	45
13 <sup>[10]</sup>	男	41	CML	HU、IM	100	26	双侧大量	利尿,糖皮质激素	心超	70	2	31
14 <sup>[11]</sup>	男	48	CML	IFN、allo-HSCT、免疫抑制剂	140	20	双侧 3 级	利尿	右心导管	66	10	40
15 <sup>[12]</sup>	男	70	CML	HU、IFN、IM	140	32	双侧大量	西地那非	心超	73	10	17
16 <sup>[13]</sup>	男	47	CML	IFN、IM	100	39	双侧 3 级	伐地那非,西地那非	右心导管	82	6	39
17 <sup>[14]</sup>	女	61	CML	IM	70	27	无	西地那非	心超	76	4	21
18 <sup>[15]</sup>	男	57	CML	IM	70	37	NA	西地那非	右心导管	55	NA	NA
19 <sup>[15]</sup>	男	24	Ph <sup>+</sup> ALL	VDCLP+IM	140	0.33	双侧	无	心超	67	1 周	正常
20 <sup>[17]</sup>	男	50	CML	IM	100	48	右侧	西地那非	右心导管	82/60	10	36/34
21 <sup>[18]</sup>	女	46	CML	IM	NA	0.33	无	无	心超	60	NA	NA
22 <sup>[19]</sup>	男	43	CML	IM	140	69	2 级	西地那非,钙通道阻滞剂,利尿剂	心超	92	2	57
23 <sup>[19]</sup>	男	52	CML	IFN、IM	140	26	右侧	西地那非	心超	71	25	44
24 <sup>[20]</sup>	男	60	CML	HU	100	5	NA	无	右心导管	50~55	NA	NA
25	女	47	Ph <sup>+</sup> ALL	VDCLP	100	15	双侧	西地那非,利尿剂	心超	80	5	33

CML:慢性髓细胞白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;HU:羟基脲;IM:伊马替尼;6MP:巯嘌呤;Ara-C:阿糖胞苷;VCR:长春新碱;MTX:甲氨蝶呤;ADR:阿霉素;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;VDC(L)P:长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、门冬酰胺酶、泼尼松;NA:未提供。

PDGF受体通路,临床上伊马替尼能改善PAH而达沙替尼却诱发PAH发生<sup>[14]</sup>,推测这主要为达沙替尼还同时抑制Src激酶所致。而早期Schermuly等<sup>[19]</sup>在动物模型中发现伊马替尼或达沙替尼均可以逆转已建立的PAH,如何解释这与临床结果的矛盾? Valent等<sup>[20]</sup>认为之所以达沙替尼临床上可以诱导患者发生肺血管收缩和血管重构,是因为正常健康者和PAH患者间存在肺部血管床结构和功能性的差异,尤其影响内皮来源血管活性因子的功能。

胸腔积液是达沙替尼所致的最常见非血液学不良反应。文献报道发生率为14%~60%<sup>[1]</sup>,90%胸腔积液发生在达沙替尼治疗的1年内,79%的胸腔积液为双侧胸腔积液<sup>[21]</sup>。我们发现在提供胸腔积液和心包积液相关资料的22例患者中,16例患者出现胸腔积液(72.7%),其中14例患者(87.5%)在达沙替尼治疗后1年出现胸腔积液,胸腔积液与PAH同时确诊。本例患者在双侧肺部感染影像学较前好转的情况下出现双侧胸腔积液和心包积液,经短程激素治疗后胸腔积液迅速减少可排除感染所致胸腔积液,与本例患者相似的是,大部分患者胸腔积液和心包积液经停达沙替尼、短期对症治疗即可消失,而此时PAH仍然存在,提示胸腔积液并非PAH所致右心衰导致,可能是达沙替尼的直接不良反应<sup>[6]</sup>。PAH患者伴发的胸腔积液与达沙替尼直接导致胸腔积液发生机制可能相似<sup>[17]</sup>,但确切机制仍不清楚。

对于达沙替尼所致PAH的治疗,除停药之外,可以采取针对PAH的特异性治疗,如口服5型磷酸二酯酶抑制剂西地那非或者内皮素受体阻滞剂波生坦<sup>[22]</sup>。多数PAH患者在停用达沙替尼后出现了临床或者血流动力学好转,但仍有少数患者肺动脉压并未恢复到正常水平,提示有可能存在不同程度的肺血管重构。

文献报道的25例PAH患者一经确诊均中断达沙替尼治疗,大多无需特殊的PAH治疗即症状好转。其中15例患者给予西地那非、内皮素受体拮抗剂或钙通道阻滞剂等(表2)。22例患者最终肺动脉压获得不同程度下降甚至恢复正常,临床症状缓解,心脏结构恢复正常。另3例患者最终死于PAH或PAH相关并发症。Hong等<sup>[17]</sup>报道的1例CML患者,停用达沙替尼改服尼洛替尼,肺动脉压由92 mmHg降至55 mmHg,但18个月之后出现病情进展,并检测到E292V突变,再次达沙替尼治疗并发生肺动脉压再次升高。

PAH为达沙替尼的严重不良反应,虽然停药后

多数能临床改善,甚至完全恢复至正常肺动脉压,但部分患者有持续数月的血液动力学损害和临床症状。所以即使PAH是达沙替尼的少见并发症,随着临床达沙替尼的广泛应用,其发病率也会增加,所以在达沙替尼治疗前及期间应常规进行心肺功能的评估,避免严重的血管不良反应。如出现PAH需立即并终身停用达沙替尼,结合实际情况给予针对PAH的特异性治疗。

#### [参考文献]

- [1] Paydas S. Dasatinib, large granular lymphocytosis, and pleural effusion: useful or adverse effect? [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 89(2): 242-247
- [2] Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib [J]. Circulation, 2012, 125(17): 2128-2137
- [3] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2009, 30(20): 2493-2537
- [4] Wang HC, Lee CS, Liu TC. Reversible dasatinib-related pulmonary arterial hypertension diagnosed by noninvasive echocardiography [J]. J Med Sci, 2015, 31(3): 165-166
- [5] Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, et al. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia [J]. Leuk Res, 2012, 36(1): e4-e6
- [6] 刘兵城, 王 迎, 秘营昌, 等. 达沙替尼治疗慢性髓细胞白血病导致可逆性肺动脉高压一例并文献复习 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(7): 581-586
- [7] Montani D, Seferian A, Savale L, et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak [J]. Eur Respir Rev, 2013, 22(129): 244-250
- [8] Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia [J]. Leuk Res, 2009, 33(6): 861-864
- [9] Mattei D, Feola M, Orzan F, et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient [J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 43(12): 967-968
- [10] Hennigs JK, Keller G, Baumann HJ, et al. Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension? [J]. BMC Pulm Med,

- 2011, 11:30
- [11] Dumitrescu D, Seck C, Ten FH, et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(1):218-220
- [12] Sano M, Saotome M, Urushida T, et al. Pulmonary arterial hypertension caused by treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia-critical alert[J]. *Intern Med*, 2012, 51(17):2337-2340
- [13] Groeneveldt JA, Gans SJ, Bogaard HJ, et al. Dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension unresponsive to PDE-5 inhibition[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(3):869-870
- [14] Kim JC, Shin SH, Yi HG, et al. Rapid-onset pulmonary arterial hypertension in a patient with acute lymphoblastic leukemia treated with dasatinib[J]. *Herz*, 2013, 38(8):931-933
- [15] Buchelli RH, Alvarez Alvarez CM, Rodriguez Reguero JJ, et al. Reversible pre-capillary pulmonary hypertension due to dasatinib[J]. *Respir Care*, 2014, 59(5):e77-e80
- [16] Yun S, Anwer F, Vincelette ND. dasatinib-induced pulmonary hypertension in chronic myelogenous leukaemia [J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 15:2014
- [17] Hong JH, Lee SE, Choi SY, et al. Reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib for chronic myeloid leukemia[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4):937-942
- [18] Alsidawi S, Ghose A. A case of multiple myeloma with metachronous chronic myeloid leukemia treated successfully with bortezomi, dexamethasone, and dasatinib [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2014, 2014:962526
- [19] Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2015, 115(10):2811-2821
- [20] Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthaner GH, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL 1 kinase inhibitors[J]. *Blood*, 2005, 125(6):901-906
- [21] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25):3908-3914
- [22] Tacoy G, Cengel A, Ozkurt ZN, et al. dasatinib-induced pulmonary hypertension in acute lymphoblastic leukemia: case report[J]. *Turk kardiyol Dem Ars*, 2015, 43(1):78-81

[收稿日期] 2015-10-11

(上接第 752 页)

- [4] Jensen GL, Bistrain B, Roubenoff R, et al. Malnutrition syndromes; a conundrum *vs.* continuum [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33(6):710-716
- [5] Winkler MF, Gerrior SA, Pomp A, et al. Use of retinol-binding protein and prealbumin as indicators of the response to nutrition therapy [J]. *J Am Diet Assoc*, 1989, 89(5):684-687
- [6] Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature [J]. *Nutrition*, 2004, 20(10):843-848
- [7] 李强, 陈建敏, 徐泽宽, 等. 肠内与肠外营养支持在胰十二指肠切除术后应用的前瞻性研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(10):1391-1395
- [8] Chu CH, Lam HC, Lee JK, et al. Elevated serum retinol-binding protein 4 concentrations are associated with chronic kidney disease but not with the higher carotid intima-media thickness in type 2 diabetic subjects [J]. *Endocr J*, 2011, 58(10):841-847
- [9] Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2011, 21(1):4-8

[收稿日期] 2015-10-16