

全科大查房是北京协和医院内科多年的传统。集中内科各专业并邀请其他科室专家对疑难、危重病人共同讨论,是提高医疗水平的重要方式之一。本刊自2005年起将每期刊载《协和内科大查房》栏目,选登大查房中的重点疑难病例讨论,值得广大读者密切关注。

## 协和内科大查房(1)

文章编号: 1001-6325(2005)01-086-04

### 腹泻、软瘫、无尿

高瑞通, 王平

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 肾内科, 北京 100730)

#### 1 病历摘要

患者,女,48岁,反复腹泻2年,尿量减少9天,无尿5天。

##### 1.1 病史

患者于2002年7月无诱因出现腹泻,3~4次/日,300~450 mL/次,为黄色稀水样便,有不消化食物及油滴,无黏液脓血。自觉肠鸣音活跃,不伴发热、返酸、暖气、腹痛、恶心、呕吐、里急后重。未诊治,腹泻逐渐加重。2003年8月,因全身软瘫于当地县医院查血钾1.7 mmol/L,予补钾治疗(具体不详)后血钾正常,仍腹泻。以后反复出现软瘫发作,多次查血钾低,波动于2.0 mmol/L左右,间断补钾、营养支持治疗。2004年2月28日腹泻加重,7~12次/日,150~200 mL/次,乏力明显,当地医院查血钾1.9 mmol/L,血肌酐66 μmol/L,24 h尿量1 500~2 000 mL,予补液1 000~2 000 mL/日及补钾治疗,血钾升至4.0 mmol/L、钠134 mmol/L、氯111 mmol/L。腹部CT检查显示胰头钩突水平占位。其间未曾使用过明确肾毒性药物。3月1日禁食水后,腹泻量为5次/日,200 mL/次;3月2日渐出现尿量减少,予补液3 000~5 000 mL/d,同时静脉注射速尿20 mg/d后,尿量1 000 mL/d;3月4日因考虑血管活性肠肽瘤(VIP瘤)遂予皮下注射奥曲肽100 mg 1次/8 h,腹泻量渐减为100 mL/d,大便成形。但予奥曲肽3次后于当晚出现尿量急剧减少,3月6日后无尿,予静脉速尿180 mg/d无效,全身浮肿明显,不能平卧,伴夜间阵发性呼吸困难。查血肌酐640 μmol/L,尿素氮18.09 mmol/L,血气pH 7.261、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 7.2 mmol/L。3

月7日来我院急诊,测血压正常,查血白细胞 $11.6 \times 10^9 L^{-1}$ 、中性粒细胞87.1%、血红蛋白101 g/L,血肌酐9.0 mg/dL (796 μmol/L)、尿素氮64.1 mg/dL (22.9 mmol/L)、血钾3.9 mmol/L,血气pH 7.354、PaCO<sub>2</sub> 16.7 mmHg (1 mmHg = 133.322 Pa)、PaO<sub>2</sub> 85.5 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 9.1 mmol/L,大便白细胞0~2/HP、红细胞6~10/HP、潜血(+)。予右颈内静脉插管,急诊血透,并加强支持治疗,保持水电解质酸碱平衡,患者一直无尿,考虑急性肾功能衰竭(ARF),为进一步诊治收入病房。2年来体重下降15 kg。既往史、个人史及家族史无殊。

##### 1.2 入院查体

体温37.6,脉搏64次/分,呼吸20次/分,血压100/60 mmHg。神清,轻度贫血貌。上胸背部皮肤多发红色鳞屑状丘疹。全身浅表淋巴结未触及肿大。双侧瞳孔等大等圆,直径4 mm,对光反射欠灵敏。乳突及副鼻窦区无压痛。双肺散在哮鸣音,心界无扩大,心律齐,心音有力,各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹膨隆,软,中上腹轻压痛,移动性浊音(+)。双下肢明显可凹性水肿。肌力、肌张力正常,膝反射弱,左侧巴宾斯基征可疑阳性。

##### 1.3 入院诊断

急性肾功能衰竭; 腹泻、胰腺占位待查。

##### 1.4 诊治经过

入院当日(3月11日)患者腹泻量突增至7 400 mL,根据消化科会诊意见予易蒙停止泻,洛凯抑酸等治疗,腹泻量明显减少。予补液支持治疗同时,规律血透,保持水电解质酸碱平衡,尿量渐增多,3月31日达1 600 mL/d。临床高度怀疑急性肾小管坏死,

收稿日期:2004-10-06 修回日期:2004-11-03

并行肾穿刺活检,病理回报符合急性肾小管坏死。因多次于痰中找到真菌,故予以口服大扶康治疗。

3月15日患者突发言语含糊,左侧头部麻木,并渐出现双侧听力下降,伴头晕,视物旋转。根据神经内科及耳鼻喉科会诊建议加用维生素B<sub>1</sub>、维生素B<sub>12</sub>及新麻滴鼻剂滴鼻对症治疗。3月21日出现两次一过性意识障碍,一次出现于痰液堵塞之后,另一次出现于深吸气数次以后,持续数十秒后缓解,不伴二便失禁。患者自述憋气,鼻导管吸氧2 L/min,查血气 pH 7.4, PaCO<sub>2</sub> 38.4 mmHg, PaO<sub>2</sub> 68.1 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23.8 mmol/L。查血 D-二聚体(D-dimer) 0.5 g/L。肺 V/Q 显像示部分右肺下叶背段、前基底段,左肺上叶前段灌注减低,V/Q 不匹配,肺栓塞高度可疑。3月26日后予低分子肝素抗凝治疗。

### 1.5 辅助检查

1.5.1 肾脏相关检查:血常规:血白细胞(11.6~8.59) ×10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>,中性粒细胞 87.1%,血红蛋白 101~82 g/L,血小板(295~407) ×10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>。尿常规:比重 1.015,红细胞少~中量、蛋白 1.0~3.0 g/L。尿沉渣:红细胞 10~15/HP,形态正常细胞占 100%,白细胞 10~15/HP,上皮细胞满视野。血生化:白蛋白 40 g/L,钾 3.34 mmol/L,肌酐 9.42 mg/dL(833 μmol/L),尿素氮 26 mg/dL(9.3 mmol/L),钙 10.1 mg/dL(2.53 mmol/L)。肾活检病理结果为急性肾小管坏死。

1.5.2 胃肠道及内分泌相关检查:便常规、便培养、便苏丹染色均(-)。血促肾上腺皮质激素(ACTH) 32.4 ng/L。血胃泌素 25 ng/L。真胰岛素 2.9 mU/L。甲状旁腺素(PTH) 11.5 μg/L。甲状腺功能正常。甲状腺 B 超示左叶囊实性结节及实性小结节。腹部 CT、胰腺薄扫及肾上腺薄扫显示胰头钩突部占位病变,胆囊壁略厚,脾大。头颅 MRI 示双侧乳突炎、筛窦炎。生长抑素受体显像提示胰腺占位为生长抑素受体高表达之病变。下腔静脉彩超见下腔静脉前方 6.2 cm ×3.0 cm 中低回声实性肿物。

1.5.3 耳鼻喉科、神经内科检查:电测听提示混合性耳聋,声导抗为 B 型。鼻窦 CT、颞骨薄层 CT 示双侧乳突炎,中耳炎,左侧筛窦、上颌窦、右蝶窦炎。心电图及神经传导速度测定显示周围神经病变。

1.5.4 呼吸系统检查:痰真菌涂片、痰培养各 3 次,可见类酵母菌。胸相检查心肺膈未见明显异常。胸部 CT 见左肺上叶小结节影,双侧腋窝、纵隔见淋巴结影,双侧胸膜病变,余见诊治经过。

1.5.5 其他:血沉 57 mm/1h。CH50 57.8 U/mL,C3、

C4 正常。蛋白电泳检查<sub>1</sub> 6.9%,<sub>2</sub> 14.2%,余正常。免疫球蛋白、C 反应蛋白正常,ANA、抗 dsDNA、抗 ENA、ANCA 均(-)。甲胎蛋白、CA19-9、CEA、CA50、CA242 均正常;CA125 81.2 U/mL。超声心动检查显示升主动脉及主肺动脉轻度增宽,肺动脉收缩压 37 mmHg,左房轻度增大。双下肢深静脉、双肾静脉彩超均正常,颈内静脉插管附近未见血栓。

### 1.6 目前诊断

急性肾小管坏死; 胰腺内分泌肿瘤; 肺栓塞; Adie's 综合征? 双侧面瘫; 双侧感音神经性耳聋; 双侧乳突炎; 双侧中耳炎; 左侧筛窦、上颌窦、蝶窦炎。

## 2 讨论

### 2.1 李斌医师(放射科)

患者头颅 MRI 可见 T1 乳突气房内见中等强度信号,T2 见液性高信号改变,符合乳突炎、鼻窦炎。头颅 MRI 冠状位见垂体大小正常,鞍区骨质未见破坏,垂体柄未见移位,鞍隔对称,未见垂体瘤征象。颞骨薄层 CT 提示乳突气房、筛窦内软组织密度影为渗出。胰腺 CT 于胰腺钩突部位见一占位,与周围组织界限较清晰,从上向下生长,约 5.5 cm × 4 cm。肾上腺 CT 显示双侧肾上腺大小结构清晰,未见异常。胰腺占位诊断考虑:(1)胰头癌:该患者无进行性黄疸等表现,胰头癌不支持。(2)胰岛细胞类肿瘤:约为胰头占位的 50%,分为无功能及有功能两类,该患者可能为有功能肿瘤。胰岛细胞类肿瘤中胰岛细胞瘤多见,其次为恶性肿瘤。如患者经济条件允许,建议进一步行胰腺 MRI,MRI 检查胰腺内分泌肿瘤及其有无肝转移比 CT 更清楚,且对手术有帮助。(3)其他:如囊腺癌等,暂不考虑。

### 2.2 文煜冰医师(肾内科)

肾穿刺活检病理显示肾小球基本正常,肾小管上皮细胞可见肿胀、空泡变性,甚至出现气球样变。肾小管上皮细胞坏死、脱落、核崩解。肾小管基底膜断裂,管腔与间质相连,出现间质充血、水肿,炎细胞浸润。可见肾小管上皮细胞再生、修复。该患者病理特点符合急性肾小管坏死(ATN)。缺血型 ATN 特点:分布不均匀,呈节段性分布;肾小管基底膜断裂相对常见。中毒型 ATN 病理特点:分布均匀;在肾小管的不同部位病变可能不一样;肾小管基底膜断裂不常见,因而再生修复现象常见。该患者病理特点符合缺血性 ATN。

### 2.3 高瑞通医师(肾内科)

患者为中年女性,起病急、进展快。临床表现特点为(1)肾脏:ARF,肾活检提示ATN,支持治疗后尿量明显增加;(2)消化系统:反复水样泻2年(间断加重,最长达7 000 mL/d)、低钾血症,胃酸pH值2.0,下腔静脉前方胰腺部位占位性病变,核素示占位性病变部位生长抑素受体高表达;(3)呼吸:低氧血症,轻度肺动脉高压,V/Q显像示肺栓塞高度可疑;(4)神经系统:双侧面瘫、周围神经病变、双侧强直性瞳孔、腱反射弱、两次一过性晕厥;(5)耳鼻喉:双侧混合性耳聋,双中耳炎、乳突炎、鼻窦炎。

目前急性肾小管坏死诊断明确。病因与大量腹泻、补液不足,血容量不足所致肾缺血有关。奥曲肽的应用与ARF关系不明,文献未见奥曲肽降低肾血流致ARF的报道。患者肺栓塞明确存在,原因不明,可能与肿瘤高凝状态、中心静脉置管等有关,查阅文献有胰腺肿瘤合并肺栓塞以及奥曲肽治疗VIP瘤致肺栓塞的个例报道。面瘫、耳聋、中耳炎及乳突炎病因亦不清,可能与尿毒症毒素堆积、感染、营养不良等有关。下一步需明确腹泻、胰腺占位的病因,治疗方式及时机;肺栓塞的原因;面瘫、耳聋、中耳炎及乳突炎的原因、治疗方案。

### 2.4 费贵军医师(消化内科)

患者腹泻,大量水样便,反复低钾,有低钙样抽搐,禁食后腹泻量无减少,便培养阴性,予奥曲肽后腹泻量 $< 100$  mL/d,故考虑患者为分泌性腹泻。分泌性腹泻特点即为:量大、水样、 $> 1 000$  mL/d,禁食后不缓解(禁食48 h,腹泻量 $> 500$  mL/d)。分泌性腹泻病因可有(1)霍乱。此患者发病季节及20个月的病程均不支持霍乱,可能性不大。(2)内分泌性肿瘤。根据患者为分泌性腹泻,奥曲肽受体显像为生长抑素受体高表达之病变,CT示胰腺占位,诊断胰腺内分泌性肿瘤明确。其具体种类分析如下:VIP瘤,又称为水泻低钾无胃酸综合征,多见于中年女性,40%~50%腹泻量可呈波动性,病程可达3月~14年,瘤体多位于胰体尾部。此患者瘤体位于胰头部,且胃液pH为2.0,不符合。但文献报道,瘤体位于胰头部可占30%以上,部分患者可胃酸不少。胃泌素瘤,此患者无消化性溃疡史,血胃泌素正常,不支持胃泌素瘤。神经节瘤,患者肿瘤位于胰腺钩突部位,神经节瘤可能性小。

### 2.5 李梅医师(内分泌科)

分泌性腹泻可能主要与胰腺肿瘤细胞分泌的VIP有关,还可能与肿瘤同时分泌的PHM(氨基端含

组氨酸、羧基端含甲硫氨酸的多肽)、神经加压素、胰多肽、降钙素等激素有关。VIP瘤于1958年由Verner、Morrison首次报道,特点为:水样泻、严重低血钾、无/低胃酸、胰岛细胞瘤,又名胰霍乱或水泻、低血钾、无胃酸综合征(watery diarrhea hypokalemia achlorhydria syndrome, WDHA)。平均发病年龄50岁,男女大致几率相等,80%~90%肿瘤发生在胰腺,50%~70%为恶性。胰腺外肿瘤可以有神经节瘤、嗜铬细胞瘤等,10%为恶性。此患者VIP瘤高度可疑:中年起病,进行性发展。具有以下支持表现:(1)水样泻:最长达7 400 mL/d;(2)消瘦:体重下降15 kg;(3)低钾血症,代谢性酸中毒,血糖水平升高;(4)胰腺占位:彩超见下腔静脉前方6.2 cm $\times$ 3.0 cm实性占位,CT胰腺钩突部位占位,奥曲肽显像胰腺占位,为生长抑素受体高表达之病变。鉴别诊断方面,胰腺其它内分泌性肿瘤目前证据不足。(1)胃泌素瘤:患者胃泌素正常;(2)胰岛素瘤:无明显Whipple三联征,真胰岛素结果正常;(3)胰高糖素瘤:未见明显皮肤异常。肾上腺疾患所致低钾血症证据不足(无高血压、库欣综合征表现、ACTH正常、肾上腺CT未见异常),也难以解释患者全貌。患者MRI未见垂体征象,甲状旁腺超声未见甲状旁腺占位,患者亦无骨骼、高钙血症、肾脏相应症状,血钙、磷、PTH正常,家族史阴性。因此,MEN-型及MEN混合型目前证据均不足。治疗上建议:(1)药物用奥曲肽。胰腺内分泌肿瘤绝大多数具有生长抑素受体,可以有效抑制肿瘤分泌。用量从50~150  $\mu$ g开始,每日2~3次皮下注射。副作用可有恶心、呕吐、便秘、腹痛、胆石症等。(2)手术治疗为首选的有效治疗。(3)进行化疗。最常用链佐霉素、5-Fu和阿霉素。(4)介入治疗适用于晚期,尤其伴有肝转移的患者。(5)核素内放射治疗。下一步应争取行外周血、腹腔静脉分段取血的VIP水平测定,明确有无肝脏转移;加强支持治疗,纠正电解质紊乱;争取手术探查,明确诊断,切除胰腺占位。术后病理行VIP免疫组化染色,胃泌素、胰岛素、胰高糖素免疫组化染色,以鉴别诊断。如果无法手术治疗,必要时可考虑介入治疗或核素治疗。

### 2.6 倪俊医师(神经内科)

患者神经系统症状体征有:两次晕厥;双侧瞳孔散大,光反应迟钝至消失;双侧周围性面瘫;双侧听力下降;四肢无力,深浅感觉障碍,腱反射减低至消失,双侧腹股沟以下无汗;无明显中枢受累的证据。肌电图、神经传导速度检查示双侧周围性损害;双上

肢神经传导速度正常,但 F 波消失。头颅 MRI 示双侧乳突炎和筛窦炎,脑实质无异常,无水肿及中线移位。双眼毛果芸香碱试验(+)。神经系统病变定位诊断考虑为周围神经(包括感觉、运动和植物神经),以双下肢为主,受累神经包括胫神经和腓总神经,面神经,听神经,植物神经。复习文献可知引起广泛周围神经损害的原因可能为:(1)系统性自身免疫性疾病,如 SLE、干燥综合症、皮炎炎等。(2)营养代谢性疾病。(3)淀粉样变性、肿瘤相关。(4)原发的周围神经病(类似格林巴利综合征,累及感觉运动和植物神经)。结合本例长期的腹泻病史,考虑本例周围神经损害的原因可能为:(1)营养不良所致。(2)系统性疾病累及周围神经。(3)免疫介导机制。治疗上可给予营养神经治疗。

### 2.7 廖全医师(胰腺外科)

患者胰腺内分泌性肿瘤可能性大。应尽量手术切除,胰腺内分泌肿瘤即使是伴有肝转移等转移征象仍应手术切除。但该患者目前肾功能尚未恢复,应在内科积极治疗后再行切除。若患者有肝转移则应在手术后行放疗,建议患者在外科手术前行血管造影、胰腺增强 CT。

### 2.8 邢春丽医师(耳鼻喉科)

既往无中耳炎史,无梅尼埃综合征病史。在外院治疗时曾口服庆大霉素,用过利尿剂,其种类和用法不详。检查可见左耳盯聆栓塞、硬、不易取出。点盯聆水软化后,清理耳道,见双耳鼓膜内陷、无穿孔流脓、乳突区无压痛。纯音测听:左耳气导 90 dB,骨导 55 dB;右耳气导 100 dB,骨导 55 dB。声导抗:双耳 B 型曲线,镫骨肌反射未引出。咽鼓管功能不良。颞骨 CT:双耳中耳乳突炎,无胆脂瘤形成,面神经管未见明显破坏和扩大,双侧内听道对称。目前耳鼻喉科诊断为:以感音神经性聋为主的双耳重度混合性聋。鼓膜内陷、声导抗 B 型曲线、颞骨 CT 的中耳乳突炎可解释传导性聋;感音神经性聋的病因不清,可能原因:肾衰引起的内耳功能障碍;某些耳毒性药物蓄积所致;各种原因引起的周围神经病变在听神经(包括前庭神经和蜗神经)的局部表现。下一步检查可做耳声发射,明确感音神经性聋的部位是毛细胞还是听神经。患者全身状况好转时可做前庭功能检查。治疗上可用新麻液滴鼻,改善咽鼓管功能;扩血管,营养神经,改善内耳血液供应;禁用耳毒性药物如氨基糖甙类抗生素、袢利尿剂等。如必须用,尽量减慢给药速度,减小药量,避免这些药物的合并应用。治疗原发病和肾衰

后,听力可能会有一定的改善。

### 2.9 留永健医师(呼吸内科)

患者入院后出现持续低氧、Ⅱ型呼衰,其血气分析  $\text{PaCO}_2$  39.6 mmHg,表明患者通气无障碍。双肺 CT 未见肺实质病变。且患者出现呼衰时已规律透析,水负荷过多、心衰情况已纠正,UCG 未见明显异常,因而要考虑肺栓塞,肺 V/Q 显像确诊多发性肺栓塞。治疗上,因患者血压下降不超过 40%,肺 V/Q 显像上栓塞范围未超过 50%,UCG 无明显右心增大和肺动脉高压表现,表明患者为小栓塞,所以不考虑溶栓,可仅予抗凝治疗。患者发生肺栓塞诱因可能为:大量腹泻脱水、长期卧床循环淤滞,恶性肿瘤所致血液高凝状态及颈内静脉插管导致血栓形成。可进一步行易栓症检查,必要时需终生抗凝,若切除肿瘤后,抗凝半年后可停用。

### 2.10 刘晓红医师(消化内科)

从患者临床腹泻特点及奥曲肽受体显像等检查来看,诊断胰腺内分泌肿瘤明确。对于内分泌肿瘤应明确其定位,靶器官受损情况及其分泌激素种类。血胃泌素测定正常不能除外卓-艾氏综合征,因其有可能分泌的激素为不成熟激素,而无法通过测定人体正常胃泌素而检测出来。该患者还应考虑胆囊收缩素瘤(CCK 瘤),CCK 可因刺激胃泌素分泌而引起胃液高酸以及水泻等症状。此外内分泌肿瘤不一定单纯分泌一种激素,可分泌多种激素,且各种激素间可相互转换。治疗上等待患者肾功能恢复,若在恢复中再出现大量分泌性腹泻,仍需应用善宁等药物抑制肿瘤分泌以免肾功能再次恶化。

### 2.11 李明喜医师(肾内科)

患者诊断 ATN 明确。目前尿量已逐渐恢复,肾功能恢复前景较乐观,但从患者肾穿病理看肾小管上皮增生较少,表明患者目前还未恢复。患者神经系统体征同意各专科意见,从患者入院时血肌酐水平来看,尿毒症所致神经系统损害不能除外。治疗上予患者充分透析清除毒素,并予营养支持治疗。争取胰腺手术机会。

## 3 随诊

2004 年 5 月 14 日随诊,患者已脱离透析 1 月余,尿量已正常,血肌酐值恢复正常。随肾功能恢复,面瘫、耳聋明显好转。仍腹泻,300 ~ 1 500 mL/d。继续仅予补钾、抗凝治疗。

文章编号: 1001-6325(2005)02-0185-04

## 协和内科大查房(2)

# 口腔及外阴糜烂、纵隔肿物、呼吸衰竭

舒慧君<sup>1</sup>, 方卫纲<sup>2</sup>, 曾学军<sup>2</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 内科; 2. 普通内科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者女性, 18岁, 因“口腔、外阴糜烂1年, 伴咳嗽、憋气3个月”入院。

#### 1.1 病史

1年前患者无诱因出现口腔黏膜糜烂, 伴脱发, 无发热、关节肿痛、光过敏等伴随症状。1个月后出现外阴皮肤破溃。当地医院给予地塞米松口腔内局部封闭及强地松口服治疗, 症状无缓解。3个月前出现干咳, 伴活动后气短, 并逐渐加重, 夜间不能平卧, 无少尿、腹胀、浮肿。CT及MRI均提示后纵隔占位性病变。入院前10日于我院门诊查ANA(+): 1:160(细胞骨架型), 抗dsDNA:(+)48.99%(Farr氏法), (-)(IF法), 血沉65mm/h, 血、尿常规、肝肾功能、C反应蛋白、梅毒反应试验、HIV-Ab、免疫球蛋白定量、ANCA及抗ENA(-)。入院前2日憋气症状加重, 查指氧饱和度70%, 面罩吸氧后复查血气: PaO<sub>2</sub> 264mmHg(1mmHg=133.322Pa), PaCO<sub>2</sub> 61mmHg, 氧饱和度100%。超声心动图: 肺动脉高压(估测肺动脉收缩压59mmHg), EF 70%。外院胸部CT会诊: 后纵隔占位性病变, 约5cm×7cm, 对主气道、双侧支气管无明显压迫; 双肺纹理少。免疫科会诊, 考虑结缔组织病不排除。遂给予静脉滴注琥珀酸氢考300mg/d治疗。

患者发病以来, 体重下降约15kg。二便正常。既往史、个人史及家族史无特殊。

#### 1.2 入院查体

T 37.1, P 120次/分, R 26次/分, BP 90/60mmHg。端坐体位, 表情痛苦, 神清。右手中指近端指间关节屈侧可见暗红色皮疹伴脱屑。口唇明显紫绀, 下唇及口腔、咽部黏膜广泛糜烂, 表面有白色膜状

物(图1)。右下睑结膜可见红色皮损(图2)。三凹征(+), 双下肺呼吸音低, 未闻及明显干湿罗音。心脏、腹部查体未见明显异常。会阴皮肤破溃, 表面较多黄色脓性分泌物(图3), 伴触痛。双下肢不肿。



图1 口腔黏膜广泛糜烂



图2 右眼睑结膜病变



图3 外阴黏膜病变

收稿日期: 2005-01-12

### 1.3 诊治经过

应用激素治疗后,患者皮肤、黏膜糜烂及干咳、胸闷、憋气症状无明显改善,遂将激素逐渐减量。多学科会诊考虑:纵隔肿物明确,自身抗体阳性及皮肤黏膜病变可能为副肿瘤表现,但无法解释其Ⅱ型呼吸衰竭。请皮肤科会诊:考虑皮肤黏膜病变为副肿瘤性天疱疮(PNP)。遂查阅中外文献,拟定诊断为:纵隔肿瘤待查,淋巴系统增生性肿瘤可能性大;PNP;Ⅱ型呼吸衰竭,闭塞性细支气管炎(BO)可能性大。

经外阴皮肤活检及血天疱疮抗体检测,确定皮肤黏膜病变为副肿瘤性天疱疮。入院后患者呼吸困难进行性加重伴嗜睡,查血气 PaCO<sub>2</sub> 102 mmHg。考虑其呼吸系统病变与肿瘤分泌的自身抗体有关,给予 IVIG 20 g/日、琥珀酸氢考 300 mg/日及 BiPAP 辅助呼吸,上述症状稍缓解。建议患者接受手术治疗,但手术风险大,且术后呼吸困难症状可能得不到改善;或者行 CT 引导下肿物穿刺活检以明确肿瘤病理类型,之后给予化疗。但患者放弃治疗,自动出院。

### 1.4 实验室检查

血常规:WBC (5.17~7.75) ×10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>,中性粒细胞 42.8~48.6%,单核细胞 9.1~18.5%,血红蛋白 113~133 g/L,血小板 318~381 ×10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>。尿常规、便常规及潜血(-),血生化基本正常。血气提示Ⅱ型呼吸衰竭(PaCO<sub>2</sub> 63.2~102 mmHg)。血沉:30 mm/1h。ANA:(+)1 160 细胞浆型。抗 dsDNA:(+)48.99%(Farr 氏法),(-)(IF 法)。补体 C3、C4、CH50 均正常,血免疫电泳、抗 Scl-70、抗 Jo-1 及抗心磷脂抗体(-)。痰细菌培养、痰抗酸染色、痰涂片找真菌、痰找瘤细胞、口腔拭子培养、外阴拭子培养均(-)。胸部 CT:后纵隔占位性病变,与 1 月前 CT 相比,未见明显改变(图 4)。腹部 CT 平扫+增强:未见明显异常。血抗表皮细胞间质抗体(天疱疮抗体):(+)1 1280 (IIF 法,以大鼠膀胱黏膜/猴舌/大鼠食管为检测基质)。外阴皮肤活检病理:部分表皮中上层缺损,真皮乳头上可见单层基底层细胞,部分表皮尚存,其基底层上可见裂隙形成,可见棘层松解现象及棘层松解细胞,有少量角化不良细胞,真皮浅层血管扩张,周围密集淋巴细胞及浆细胞浸润。符合 PNP。皮肤活检组织间接免疫荧光:皮肤各层未见有 IgG、IgM、IgA 及 C3 沉积。

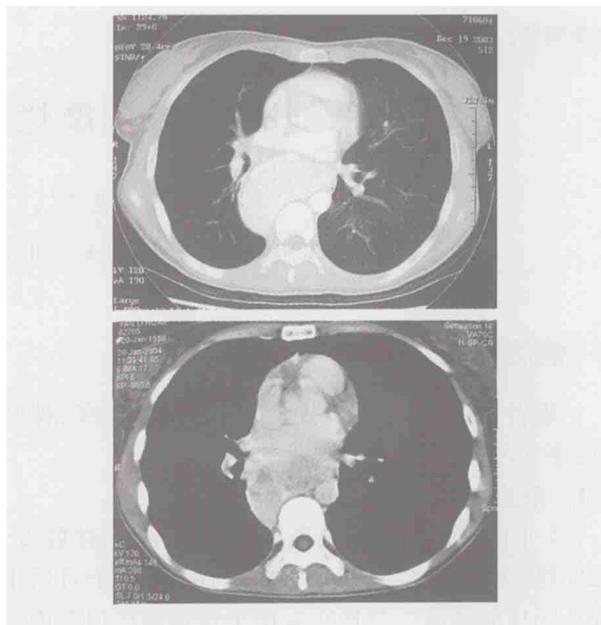


图 4 CT 示后纵隔肿物,边缘清晰,增强后可强化,其内可见低密度区;双侧支气管壁光滑,有移位,但无明显狭窄;双肺磨玻璃样改变

### 1.5 出院诊断

纵隔肿瘤——PNP

Ⅱ型呼吸衰竭——BO 可能性大

## 2 讨论

### 2.1 方卫纲医师(普通内科)

患者的病例特点可以概括为:青年女性;口腔、外阴糜烂 1 年,激素治疗无效;咳嗽、气短 3 个月,进行性加重,血气示Ⅱ型呼衰;影像学检查见纵隔占位性病变,对气道无明显压迫。入院时的诊断考虑纵隔肿瘤是主要问题,它可能来源于淋巴系统;皮肤、黏膜病变可能是副肿瘤综合征的表现;Ⅱ型呼衰可能是呼吸肌疲劳所致。鉴别诊断包括肺部感染、AIDS、肺癌、纵隔转移癌、自身免疫性疾病(SLE 或白塞病、系统性血管炎)等,基于患者的病史、体检和实验室检查均可排除。皮肤科会诊,考虑 PNP,并经抗体检测和皮肤活检证实。PNP 是一种和肿瘤相关的由自身抗体介导的黏膜大疱性疾病。PNP 的诊断标准:(1)主要标准:多形性皮肤黏膜的损害;内脏肿瘤;典型的血清免疫沉淀试验(IP)阳性;(2)次要标准:以大鼠膀胱为底物的间接免疫荧光试验(IIF)阳性;损害周围组织的直接免疫荧光试验

(DIF) 示 IgG 和 C3 沿表皮细胞间和基底膜带沉积;

至少一个受累部位组织活检示棘层松解改变;(3) 确诊标准:3 条主要标准或 2 条主要标准 + 至少 2 条次要标准。文献报道,非霍奇金氏淋巴瘤是最常见的合并 PNP 的肿瘤,其次分别为慢性淋巴细胞白血病、Castleman 病、胸腺瘤等。最新的研究提示,PNP 的致病机理与肿瘤产生的抗表皮蛋白抗体有关。呼吸系统受累在 PNP 中比较常见,文献报道其病理基础为闭塞性细支气管炎,本例虽无直接病理证据,但其临床表现、血气及胸部影像学检查结果均支持该诊断。住院期间的主要治疗为激素、IVIG 及无创通气,试图行手术治疗、纵隔占位穿刺明确肿瘤类型并化疗,但家属最终决定自动出院。

## 2.2 李斌医师(放射科)

食道钡餐可见食道前缘明显受压。外院胸部 CT:骨窗未见骨质侵蚀及破坏;纵隔窗见后纵隔肿物,边缘清晰,增强后可强化,其内可见低密度区;肺窗见双侧支气管壁光滑,有移位,但无明显狭窄。我院胸部 CT 显示肺窗见双肺磨玻璃样改变,有小的片影及结节影,局部透亮度减低,考虑为间质性炎性改变;纵隔窗见后纵隔肿物较前无明显变化。后纵隔常见肿物为神经源性肿瘤、淋巴瘤、纵隔结核、Castleman 病等。神经源性肿瘤多为哑铃形,淋巴瘤一般为不均匀强化,结核一般为环形强化。Castleman 病可见分支钙化,增强后明显均匀强化,可有裂隙样或线样低密度影,边缘光滑,密度均匀,一般肿物很大,但很少出血坏死。鉴于上述特点,我科首先考虑此纵隔肿物为 Castleman 病。

## 2.3 马东来医师(皮肤科)

PNP 是一种获得性大疱性疾病,由 Anhalt 等于 1990 年首先报道。北京协和医院至今已收治 5 例 PNP 患者。其临床特点为:(1) 多处较严重的黏膜损害:表现为难治性口腔炎(90%),疼痛性、糜烂性眼结合膜炎,外阴、支气管、食道及肠道黏膜损害等;(2) 皮损为多形性、瘙痒性:可表现为红斑、丘疹、水疱、大疱、糜烂、结痂、多形红斑样的靶形损害、扁平苔藓样皮损等。其组织病理特点是(1) 棘层松解:出现在基底细胞层上及棘细胞上层;(2) 基底细胞液化变性;(3) 表皮内散在坏死角质形成细胞;(4) 真皮浅层致密的淋巴细胞为主的炎性浸润。免疫荧光表现为(1) 直接免疫荧光:IgG 和 C3 沉积于棘细胞间和基底膜带;(2) 间接免疫荧光:血清中 IgG 沉积于棘细胞间及基底膜带。PNP 血清中的抗体可与多种上

皮结合,包括膀胱、呼吸道、小肠、大肠及甲状腺上皮等。其中,与膀胱上皮的结合最强,因为移行上皮内存在大量桥粒成分,因此,临床上以大鼠膀胱上皮为底物行 IIF 作为 PNP 的过筛试验。PNP 的抗原谱包括:desmoplakin I、BP Ag1、desmoplakin、envoplakin、periplakin、HD1/Plectin。PNP 的发病机理未明,可能的机理见图 5。

(良性或恶性)肿瘤

细胞因子失调

机体形成抗 Dsg3 IgG 自身抗体  
并在细胞膜上与 Dsg3 抗原结合

细胞膜破坏,棘层松解,暴露 Plakin 家族抗原

机体产生抗 Plakin IgG 自身抗体

上述抗体进入细胞,结合靶抗原  
(DP I&、ENV、PER、BP230 等)

炎症细胞浸润

进一步棘层松解角质形成细胞坏死

水疱形成

图 5 PNP 的发病机理

PNP 的诊断标准前面已提及,此处不再赘述。主要鉴别诊断:(1) 白塞氏病:主要表现为痤疮样损害、毛囊炎、结节性红斑、皮肤针刺同形反应、多发性游走性关节炎及血管炎,其溃疡一般 1~2 周后可自然消退;(2) 重症多形红斑:起病急,有高热、头痛、乏力,全身症状严重。PNP 的治疗:皮质激素及免疫抑制剂均疗效不佳;其基础病若为良性肿瘤,切除肿瘤后症状好转,若为恶性肿瘤,症状多进行性发展,有呼吸系统受累者预后不佳。

## 2.4 蔡柏蕾医师(呼吸内科)

该患者的病例特点:(1) 反复口腔、外阴黏膜溃烂;(2) 咳嗽伴进行性胸闷憋气,呼吸衰竭(PaCO<sub>2</sub> 升高,PaO<sub>2</sub> 降低);(3) 纵隔肿瘤;(4) 影像学表现为纵隔不规则软组织肿物、均匀无坏死、显著强化或中央有分支状钙化。综合上述临床特点,首先考虑局限型 Castleman 病。文献报道, Castleman 病常伴有 PNP 及 BO。BO 是一种小气道疾病,临床表现为快速进行性呼吸困难;查体肺部可闻及高调的吸气中期干鸣

音;胸片可见肺过度充气,但无浸润阴影;肺功能检查表现为阻塞性通气功能障碍,一氧化碳弥散功能正常;计算机三维重建技术发现 BO 患者呼吸道阻塞发生在直径 0.4~0.9 mm 的终末支气管,受累支气管腔高度狭窄(60%~90%),呈限制性损害,使气道和肺泡的通气严重受阻,周边无完整气道通路,肺泡弥漫膨胀,类似封口的充气气球,导致呼吸功能明显下降,最终呼吸衰竭;肺活检病理示直径 1~6 mm 的小支气管和细支气管的疤痕狭窄和闭塞,管腔内无肉芽组织,而且肺泡管和肺泡正常。BO 对激素治疗反应差,预后不良。文献报道,20%PNP 患者合并肺部损害,且呼吸系统受累者多预后不良,最终发展为呼吸衰竭。Takahashi 等对 1 例进行性喘憋、呼吸困难、死于呼吸衰竭的 PNP 患者尸检发现,其终末支气管壁有疤痕,支气管腔严重狭窄,符合 BO 的典型病理表现。PNP 合并 BO 的发生机制为肿瘤相关自身抗体沉积在特定区域的细支气管黏膜,产生不可逆病理改变。BO 一旦出现,切除肿瘤和药物治疗症状均不能缓解,患者多死于呼吸衰竭。因此,应该在出现呼吸系统症状前进行手术,根除肿瘤,否则预后不佳。

#### 2.5 赵永强医师(血液内科)

该患者 PNP 诊断明确,文献报道常见的肿瘤依次为慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、胸腺瘤、Castleman 病等。慢淋和胸腺瘤可除外。Castleman 病和淋巴瘤在临床上难以鉴别,只能通过病理来鉴别。遗憾的是没有得到病理证据。在没有病理的情况下,目前可采取分子诊断方法鉴别,如血或骨髓 T 细胞受体、B 细胞 Ig 重排等,骨髓阳性率高于外周血。

#### 2.6 单渊东医师(血液内科)

Castleman 病为病理学诊断,表现为血管及淋巴滤泡增生,有洋葱皮样改变,血管丰富,伸入滤泡中。Castleman 病大体上可分为局限型和多中心型,病理上可分为透明血管型和浆细胞型。局限型病理多为透明血管型,多中心型多为浆细胞型,二者临床表现差别很大。浆细胞型多表现为发热、骨髓中浆细胞

增多,与该患者不符。从该患者的临床表现看(疾病进展快,激素疗效差),恶性肿瘤可能性大。在无病理的情况下,在家属充分理解的情况下,化疗是可以考虑的。Castleman 病对化疗反应尚可。

#### 2.7 李永哲医师(检验科)

自身抗体可分为疾病标记性抗体、疾病相关性抗体、疾病特异性抗体及生理性自身抗体。标记性抗体一般敏感性低,如抗 Sm,阳性率仅 10%左右,再如抗增殖性核抗原抗体,阳性率 3%~5%。疾病特异性抗体敏感性高,如 SLE 中的抗 dsDNA 抗体,活动期阳性率 60%~80%,但也见于 SS、MCTD、AIH 等。疾病相关性抗体,如抗 SSA、SSB 抗体与原发干燥综合征相关性较密切,但也见于 SLE 等。生理性自身抗体,如正常老年人可出现低滴度 ANA。该患者血清中可检测到多种自身抗体,包括 ANA、抗 dsDNA、天疱疮抗体、类天疱疮抗体、抗 ssDNA 抗体、抗组蛋白抗体等,因此考虑肿瘤为 B 细胞来源可能性大,分泌多种自身抗体。同时,我们也检测到了抗天疱疮抗体两种特异性抗体,即抗桥粒芯糖蛋白-1(Dsg-1)抗体和抗桥粒芯糖蛋白-3(Dsg-3)抗体,这两种自身抗体属天疱疮特异性自身抗体。

#### 2.8 曾学军医师(普通内科)

该患者有口腔、外阴黏膜病变,有 ANA 阳性,的确应想到免疫病存在的可能性,但有以下不支持点:(1)皮肤黏膜病变顽固,激素疗效差;(2)ANA 虽阳性,但不是常见于 SLE 的均质型或核周型,而是细胞骨架型;(3)抗 dsDNA Farr 氏法强阳性,但 IF 法阴性,而 IF 法阳性对 SLE 更具诊断意义;(4)病情明显活动,但补体正常;(5)结缔组织病(CID)在 SLE 可以引起网状内皮系统增生,但表现为局限性异常增大淋巴结者罕见。因此,该患者不能诊断 CID。随着对自身抗体及自身免疫病的深入了解,不是所有抗体阳性的都是 CID。文献报道,抗 dsDNA 抗体亦可在肿瘤病人血中检出。因此,在临床工作中,应结合病人的具体情况分析自身抗体的临床意义和诊断价值。

## 吞咽困难、腹腔包块

陈伟光, 宣磊

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 消化科 100032)

### 1 病历摘要

#### 1.1 入院情况

患者, 男性, 27岁。吞咽困难进行性加重、体重下降3年。

患者于2001年2月无明显诱因进食发噎、吞咽困难, 间断呕吐, 症状逐渐加重; 无发热、腹痛、大便异常等。2001年4月中国医大附一院腹部B超发现“肝左叶5.73 cm × 5.43 cm占位, 胰头后方直径3.47 cm × 2.97 cm低回声区, 脾前缘后方1.75 cm × 1.7 cm圆形低回声区, 轻度肝外胆管扩张, 脾大”。辽宁肿瘤医院钡餐示“贲门狭窄, 小弯侧一肿物压迫贲门”, 腹MRI“贲门小弯肿块, 增强后有强化”。胃镜示“贲门癌”, 病理为“炎症”。2001年4月27日在肿瘤医院手术, 术中肉眼见胃部肿块, 侵及周围脏器, 固定不动, 胰尾及脾门淋巴结肿大, 结肠脾曲系膜有3 cm × 3 cm种植结节, 切除此结节送病理。术中考虑肿物为“胃癌晚期”, 无法切除而关腹。术后病理为“炎性假瘤”。病人仍吞咽困难, 进流食, 严重时饮水困难。2003年6月因症状加重在中国医大附院查胃镜“贲门狭窄, 胃镜不能通过”; 血Hb 54 g/L。2004年2月解放军总医院会诊手术病理切片, 考虑“腹腔病变形态符合炎性假瘤”。2月10日在北京肿瘤医院胃镜下行食道狭窄扩张术后胃镜仍不能通过, 腹B超示“上腹腔、腹膜后实性占位, 浸润食管、胃、胰腺、腹膜后血管, 肝内胆管扩张, 脾大, 门脉侧枝形成, 腹膜后多发肿大淋巴结, 中量腹水”。腹CT示“腹腔大肿物, 压迫胆管, 病变与胰腺和肝脏关系密切, 食管下段、贲门、胃壁明显增厚, 腹水,

脾明显增大”。上腹部肿物B超引导下穿刺针吸病理为: 纤维组织, 少量淋巴样细胞浸润。3月19日就诊我院, 查血CEA、CA199正常; 我院会诊外院手术病理切片: 病变符合硬化性肠系膜炎(炎性纤维性硬化), 不排除硬化性淋巴结。消化道造影: 食道下端梗阻性质待定。4月27日胃镜示距门齿37 cm处食道狭窄, 内镜无法通过, 扩张后内镜仍无法通过。活检病理为食管鳞状上皮粘膜慢性炎, 基底层增生伴纤维血管上延。放射科会诊外院CT片考虑“不排除腹腔弥漫性Castleman病的可能”。发病以来, 无发热、盗汗、腹痛、关节疼痛和皮疹, 大小便正常, 体重3年内下降25 kg。既往史、个人史、家族史无特殊。

#### 1.2 入院查体

血压为110/60 mmHg (1 mmHg = 133.322 Pa), 贫血貌, 皮肤巩膜轻度黄染, 双颌下各扪及一个1 cm × 1 cm淋巴结, 质中无压痛。心肺未见明显异常。腹平, 中上腹部触诊质韧, 似有包块, 位置固定, 边缘不清; 全腹无压痛、反跳痛, 肝肋下未及, 脾肋下3 cm, 质中无压痛; 移动性浊音(-), 双下肢无水肿。

#### 1.3 入院诊断

食道下段狭窄原因待查

腹腔肿物性质待定——硬化性肠系膜炎

Castleman病不排除

#### 1.4 诊治经过

患者有食欲, 少量多次进食牛奶、粥、饼干及面食等, 每次进餐约2 h左右, 偶有呕吐, 无发热和腹痛。予以支持治疗, 并输血小板400 mL。

#### 1.5 辅助检查

1.5.1 常规检查: 血常规: RBC (2.71 ~ 3.41) × 10<sup>12</sup>L<sup>-1</sup>, Hb 52 ~ 70 g/L, WBC (3.86 ~ 5.01) × 10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>, PLT (160 ~ 207) × 10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>, 网织红 2.02%。尿常规: BL 1+、PRO 微量、UBG 66 μmol/L、LEU 微量。

便常规 +、OB(-)。血沉40 mm/h。肝肾功能(5月26日):ALT 45 U/L、AST 45 U/L、TP 6.9 g/dl、ALB 3.0 g/dl、A/G 0.8、TBIL 2.31 mg/dl、DBIL 1.17 mg/dl、GGT 177 U/L、ALP 479 U/L、TBA 13.7 μmol/L、Cr 0.83 mg/dl、BUN 14.1 mg/dl,电解质正常。肝功能(5月31日):ALT 41 U/L、AST 41 U/L、TP 6.2 g/dl、ALB 2.8 g/dl、TBIL 1.70 mg/dl、DBIL 0.96 mg/dl、GGT 163 U/L、ALP 437 U/L、TBA 37.4 μmol/L。乙肝五项:HbsAb(+),余(-)。抗HIV、HCV(-)。血CRP、AFP正常。心电图正常。

1.5.2 血液系统:铁三项:血清铁18 μg/dl、总铁结合力392 μg/dl、转铁蛋白饱和度5%、铁蛋白4 ng/mL。叶酸:5.7 ng/mL、维生素B12:253 pg/mL。骨穿:增生活跃,粒系、红系各阶段比例和形态大致正常,部分红细胞中心淡染。淋巴细胞和单核细胞比例形态正常。

1.5.3 免疫系统:ANA、ds-DNA、ENA、ANCA均(-),免疫电泳正常。自身抗体:AMA 1:80,余(-)。血Ig:IgA 4.11 g/L、IgM、IgG正常。

1.5.4 影像学:胸片正常。胸腹增强CT示食道下段至肝门、胰腺上后方软组织密度病灶伴肝内胆管扩张,脾静脉迂曲扩张形成侧枝循环,脾大。

1.5.5 病理科会诊外院手术切片:镜下可见大量纤维组织增生、玻璃样变,之间有大量淋巴细胞浸润,有淋巴滤泡形成,符合硬化性肠系膜炎表现。

#### 1.6 目前诊断:

腹腔肿物性质待定——硬化性肠系膜炎  
Castleman病不除外

## 2 讨论

### 2.1 陈伟光医师(消化内科)

本病例特点:患者青年男性,慢性病程,主要表现为进行性加重的吞咽困难;主要体征为贫血貌、上腹部可疑包块、脾大。辅助检查:Hb 52 g/L,ESR 40 mm/h;胃镜示食道下段狭窄,活检病理为炎症;腹部B超:上腹腔、腹膜后实性占位,浸润食管、胃、胰腺、后腹膜血管、肝门等,脾大,腹水,多发淋巴结肿大;胸腹CT:食道下段至肝门、胰腺上后方软组织肿块伴肝内胆管扩张,脾静脉迂曲扩张形成侧枝循环,脾大。外院手术所见:胃肿物,固定、侵及周围脏器,胰尾脾门淋巴结肿大,肠系膜有“种植结节”。手术病理我院会诊为:硬化性肠系膜炎。依据病理

结果,硬化性肠系膜炎诊断明确。硬化性肠系膜炎又称为肠系膜脂膜炎、收缩性肠系膜炎、肠系膜脂肪肉芽肿、肠系膜Weber-Christian病、肠系膜脂肪营养不良症等,为少见病。病因不明,可能与外伤、缺血、感染、手术、自身免疫等有关。有部分病人伴发恶性肿瘤,多为淋巴瘤。病理主要为肠系膜脂肪组织的变性、坏死、炎症和纤维化。肠系膜弥漫性增厚或结节样增厚,质硬。硬化性肠系膜炎以纤维化为主,肠系膜脂膜炎以慢性炎症为主。可累及肠管、后腹膜、肾周、胰腺等。临床多见于中老年男性,主要表现为腹痛,可有低热、呕吐、消瘦、肠梗阻等,半数以上可扪及腹部包块。实验室检查无特异指标,可有WBC增高、ESR增快、CRP增高;钡餐可见肠管移位、外压;CT检查可见不均匀低密度肿块,可有钙化。术前诊断困难,诊断需手术取病理确诊。鉴别诊断:(1)腹膜后纤维化:本病人无腰背痛、下腹痛(而腹膜后纤维化70%~90%的患者有腰痛、下腹痛),无食欲下降;无输尿管梗阻、肾功能受损表现;CT未提示腹膜后肿块;手术未发现腹膜后肿块,且无病理依据;不支持腹膜后纤维化。但是硬化性肠系膜炎可以累及到腹膜后,导致腹膜后的纤维化。复习我院报道腹膜后纤维化7例病人中,腰背痛4例、消瘦4例、腹水4例、腹部包块3例、CT发现腹膜后肿块4例、肾盂积水5例(B超)。(2)系统性纤维化:系统性纤维化可同时伴有硬化性肠系膜炎、纵隔纤维化、硬化性胆管炎、腹膜后纤维化、纤维性甲状腺炎、纤维性眼眶假瘤。此患者除硬化性肠系膜炎诊断明确外,尚无其它疾病的证据,不支持。(3)炎性假瘤:虽外院病理诊断,但我院病理科已否认。(4)肠系膜纤维瘤:病理不支持。(5)免疫性疾病:免疫学方面检查仅AMA 1:80,无其他依据。(6)血液病:本病人腹腔肿块、多发腹腔淋巴结肿大、脾大,要考虑是否同时合并血液病,如Castleman病(巨大淋巴结增生)、淋巴瘤。Castleman病分局限型和多中心型。前者多见于青年,单一巨大淋巴结,一般无症状,可有压迫症状,病变为良性;后者为多部位淋巴结肿大,常有浅表淋巴结肿大,有全身症状,可出现恶变。我院放射科曾认为有Castleman病的可能,但目前无淋巴结活检病理来证实。若要除外需要取淋巴结活检。关于淋巴瘤,病史中无发热等症状、无淋巴结活检病理,诊断无依据。但文献报道硬化性肠系膜炎有部分病人(约30%)合并恶性肿瘤,多为淋巴瘤。此次查房问题:(1)硬化性肠系膜炎能否解释病情全貌;

(2) 重度贫血原因,是否完全能用进食差、营养不良解释,会不会隐藏有血液病的可能;(3) 腹腔肿物、淋巴结肿大、脾大原因,是否能除外 Castleman 病或淋巴瘤;(4) 是否存在免疫性疾病;(5) 处理上,能否手术,一方面解除梗阻改善病人进食情况,同时还能再取活检协助诊断。

## 2.2 李斌医师(放射科)

外院消化道造影:病人食道下段粘膜不光滑、贲门处有狭窄、仅有少量钡剂通过,有充盈缺损表现,考虑存在占位;并且胃腔变小。2001年4月腹CT可见胃小弯处有块状影,病变强化程度高,门脉当时能见到,形态不规则。患者先后做过多次CT,病灶逐渐增大,强化程度高,形态不规则,界限不清;病变侵犯肝门,肝内胆管扩张,门脉明显扩张迂曲,门脉主干逐渐看不到,形成很多侧枝,脾肾静脉分流(CT门脉重建),腹膜后未见明显肿大的淋巴结。至于 Castleman 病的局灶型,一般界限清楚、边缘锐利,有时边缘可见到小的分叶;但像本病人这种高强度程度、边缘不清的弥漫性表现不像 Castleman;并且病理不支持 Castleman 的诊断。本患者病变好像大棉被一样弥漫浸润,明显强化,而腹膜后纤维化只有在急性期才会强化明显,所以不支持腹膜后纤维化。硬化性肠系膜炎在影像学上看的不多,能提供的意见不多。我科比较统一的意见是病变可能来源于淋巴组织,考虑为来源于淋巴结或淋巴组织的慢性炎性病变,具体性质不清;而不是来源于胃、肝、胰腺,只是侵犯到这些器官。

## 2.3 段明辉医师(血液科)

本病人入院后证实贫血是明确存在的,因进食差,有铁摄入不足的原因;贫血为小细胞低色素贫血,血清铁指标和骨髓检查符合缺铁的表现。经几天的补铁治疗有效,网织红细胞比例升高,相信再经过一段时间的治疗,缺铁情况可以得到改善。鉴别诊断方面:Castleman 病为少见疾病、原因未明,以深部或浅表淋巴结肿大为特点,可出现全身症状或多系统损害,系淋巴结反应性增生性疾病,淋巴结肿大明显,故又名“巨大淋巴结增生”。Castleman 的病理分型有:(1) 透明血管型(占 80%~90%),可见散在增大的淋巴结滤泡结构,有数根小血管穿过,血管内皮肿胀,增厚;滤泡周围多层环形淋巴细胞排列,形成洋葱皮样结构。(2) 浆细胞型(占 10%~20%),可见淋巴结滤泡增生,但小血管穿入及滤泡周围淋巴细胞增生明显不及前者,一般无洋葱皮样结构;滤

泡间浆细胞增生成片,有少量淋巴细胞和免疫母细胞,可有 TCR 或 IgH 基因重排。本病的临床分类有局灶型和多中心型。局灶型以青年人多见,90%为透明血管型,表现为单个淋巴结无痛性增大,生长缓慢,多数无全身症状,为良性病程,手术效好;10%为浆细胞型,常伴全身症状。多中心型较少见,以老年多见,表现为多部位淋巴结肿大,全身症状有发热、乏力、贫血、消瘦等;有多系统受累表现,如肝脾肿大、肾病综合征、淀粉样变、重症肌无力、周围神经病变、颞动脉炎、SS、TTP 等;也可表现为 POEMS 综合征。Castleman 病的实验室检查可见到:轻中度正细胞正色素贫血,慢性病贫血,骨髓浆细胞增多,可达 2%~20%;肝肾功能受损、Ig 多克隆升高、甚至有 M 蛋白、ESR 增快,ANA、RF、Coombs 试验可以阳性;尿蛋白阳性,甚至表现为肾病综合征。Castleman 的临床表现不具有特异性,要强调的是诊断必须根据病理,并需排除其他疾病,如淋巴瘤、淋巴结反应性增生(感染)、浆细胞瘤、AIDS、风湿性疾病。Castleman 的治疗,局灶型的可以手术切除,多中心型患者如部位少者可以手术后化疗和放疗;病变广泛者则化疗+局部放疗;化疗用淋巴瘤方案,并可以用 ASCT。本例患者青年男性,慢性病程,以吞咽困难为主要表现,病情缓慢进展,全身症状不著;消瘦、贫血与营养不良有关。要注意的是病变非局限,已累及食道下端、胃、胰腺周围、腹膜后淋巴结、脾脏等,占位为浸润性病变。病理为炎症、纤维化,不具备 Castleman 表现。处理上应积极补充铁剂,可请外科给病人行造瘘术,改善进食情况,并可同时取病理。

## 2.4 迟天毅医师(基本外科)

患者病变弥漫、无界限,门脉被包裹在其中,手术无法完全切除,可作胃造瘘或空肠造瘘,并取淋巴结作活检协助诊断。病人经济条件不好,目前还尚能进食,只是进食时间长,可考虑经鼻放置空肠营养管。食道下段的狭窄可请胸外科协助解决。

内科总住院医师代述胸外科李单青医师意见:病人食道下段狭窄是外压性的,目前尚能进食,若解除梗阻,可行食道-空肠吻合术。前提是病变为良性,基本外科协助游离出足够的小肠。

## 2.5 崔全才医师(病理科)

诊断遵从刘彤华教授意见。外院手术病理蜡块质量差,我院多次切片、作免疫组化均不顺利。镜下可见病变主要为大量纤维组织增生、玻璃样变,之间有大量淋巴细胞和浆细胞浸润,有淋巴滤泡形成,符

硬化性肠系膜炎表现。特发性纤维化可以引起肠系膜纤维化。所以诊断考虑为硬化性肠系膜炎或称特发性纤维化在肠系膜的一个表现。如果患者条件允许则最好再行手术,治疗的同时可以取活检。

### 2.6 Lawrence 医师(美国加州大学)

病人存在严重的缺铁,缺铁和进食不良是密切相关的,可能存在胃肠道出血;缺铁可以使食道下段粘膜蹼样增生;特发性纤维化要注意和感染性疾病相鉴别,特别是存在结节和肿块。下一步治疗很难,要积极补充铁剂,甚至可以用静脉方式;另外同意外科医生意见,建议行造瘘术,可以改善营养。

### 2.7 沈悌医师(血液内科)

从我院会诊外院病理片分析,不符合淋巴瘤和

Castleman 病的特点。此例患者的占位无明显界限,表现为慢性纤维化。营养不良是因为肿物正好压迫食道造成进食困难。若病人同意,应再行剖腹探查取活检,一方面解决梗阻,一方面获取病理。目前治疗上不宜过于积极。

## 3 转归

患者拒绝手术。给予琥珀酸氢化考的松200 mg 静脉注射每日1次,环磷酰胺0.2 mg 静脉注射每周2次,共10天,自觉吞咽困难好转,后因继发霉菌性食道炎而停用。改用环磷酰胺0.4 mg 静脉注射每周一次,他莫西芬10 mg 每日2次,带药出院,门诊随诊。

## 人类基因组和遗传学研究的近期发展特点和趋势

方福德

(中国医学科学院 基础医学研究所,北京 100005)

2004 年年中和年末,分别在德国柏林和新加坡召开了国际人类基因组大会和亚太人类基因组与遗传学大会,这两次大会回顾和展示了近年来国际上有关人类基因组和遗传学研究的主要进展和发展趋势。这里谨作简要介绍。

### 一、医学基因组学成为主流

人类基因组计划完成之后,研究各种各样基因组的功能表现成为必然的发展趋势。研究基因组的功能表现主要依靠2个方面的动力:一是对基因组结构中尚未挖掘出来的遗传信息进行挖掘(如在基因组水平上进行基因启动子作图、调节元件作图和非编码 RNA 基因作图等)。二是对已知结构和/或序列进行生物学功能研究。这就是所谓功能基因组学研究。

将人类基因组研究与人类重大疾病紧密结合起来,解决医学实际问题,已经成为重中之重。会议90%以上的讨论都涉及重大疾病的发生发展和转归机制、防治、诊断新技术、药物筛选、信息发布、公共卫生及社会、伦理等问题。在这一领域,现已发展起来众多分支学科,如:“癌基因组学”、“药物基因组学”、“生理基因组学”、“病理基因组学”、“生殖基因组学”、“环境基因组学”、“毒物基因组学”、“营养基因组学”、“比较基因组学”、“表基因组学”、“干细胞基因组学”、“蛋白质组学”、“转录组学”、“代谢组学”、“临床基因组学”、“化学基因组学”、“调节基因组学”、“计算机功能基因组学”、“基因组动力学”等。

模式生物基因组研究对于人类功能基因组研究具有重要的比较与提示意义和价值,是比较基因组学研究必不可少的内容。

近几年来发展甚速的表基因组学研究,也已成为重要的议题。表基因组学是研究在基因组序列不改变的情况下其表达谱改变的机制的分支领域,重点在基因组表达调控。

医学基因组学还有一个重要任务,就是要收集和搞清全部的变异作用(基因组变异和染色体变异)及其与人类健康的密切的关系,特别在在疾病发生的关系。这是研究疾病发生发展的遗传基础。此外,也注重遗传因素与环境因素相互作用在疾病发生发展中所发挥的综合作用。在所涉及到的被研究的疾病谱上,已经由过去相对注重单基因病向多基因复杂性状疾病倾斜。例如:癌症、精神分裂症、心脑血管病和代谢性疾病(如糖尿病)、肾病、风湿性关节炎等备受重视。在疾病发生机制研究中,更加注重利用特殊人群宝贵的遗传资源,更加注重综合性研究,如将遗传变异、数量性状、基因型与表型的相互作用,单倍型分析、模式生物对照、动物模型研究、生化途径和信号通路的网络结构及调控等等信息加以整合分析,以更符合人体中发生的真实情况。在复杂性状疾病的防治研究中,更加注重应用化学遗传学和化学基因组学的思路和方法,去确定治疗靶和筛选有效药物,将治疗和筛选药物提高到“以机制为依据”的新高度,以使治疗更加有效和低毒副作用。

(下转封三)

## 头痛、发热、乏力、消瘦

严雪敏, 范洪伟, 曾学军

(北京协和医院 普通内科, 北京 100730)

中图分类号: R5 文献标识码: A

### 1 病历摘要

患者, 女, 68岁。间断右颞部痛伴发热、乏力、消瘦1月余。

#### 1.1 病史

患者2004年2月底受凉后出现右颞侧局限性、阵发性、搏动性痛, 伴同侧头皮触痛。当地医院行头颅CT、MRI等检查未见明显异常, 对症处理(具体不详)后症状缓解。后渐出现发热伴盗汗, 体温波动于 $37.8 \sim 39$ , 傍晚后明显, 自觉与右颞侧痛相关, 不伴明显畏寒、寒颤、咳嗽、咳痰、尿频、尿急及尿痛, 抗生素治疗无缓解。渐出现全身乏力(双下肢明显), 伴双膝关节痛(左侧为主), 翻身费力, 不能自行蹲下站起。3月20日外院常规检查无明显阳性发现, 中药、针灸、拔火罐治疗症状无改善, 右颞侧头痛范围扩大为全头部, 性质同前。半月前出现咀嚼费力, 右颞侧动脉条索状触硬, 触痛明显, 不伴视力、听力改变。外院予口服尼美舒利 $0.5\text{g}$ , 2次/日治疗后发热、头痛症状缓解, 但仍有肌无力。为进一步诊治来我院门诊, 查血常规: Hb  $100\text{g/L}$ , Plt  $471 \times 10^9/\text{L}$ ; 尿常规: WBC  $25/\mu\text{L}$  RBC  $25/\mu\text{L}$ 。血沉:  $103\text{mm}/1\text{h}$ 。ANA(-)、ANCA 1: 40、Ig正常。考虑“发热、头痛原因待查 巨细胞动脉炎可能性大”。为进一步诊治于2004年4月22日入院。病来患者双手活动正常, 体重下降 $5\text{kg}$ 。否认光过敏、蝶/盘状红斑、脱发、口腔溃疡、雷诺现象等。既往史、个人婚育史、家族史无殊。

#### 1.2 入院查体

体温 $37$ , 血压 $130/75\text{mmHg}$ , 一般弱, 轮椅入室, 蹒跚步态。双颞动脉条索状、触硬, 右侧明显, 无明显压痛(服非甾体类抗炎药治疗中)。颈部血管杂音(-)。心、肺查体无异常。腹软, 无压痛, 未及血管杂音。各关节无肿胀及活动障碍。双上肢肌力 $\text{I}$ 级, 肌张力正常。双下肢股四头肌肌力 $\text{III}$ 级。生理反射存在, 病理反射未引出。

#### 1.3 入院诊断

乏力、发热、消瘦、颞部头痛原因待查

巨细胞动脉炎(Giant Cell Arteritis, GCA)?

#### 1.4 辅助检查

血常规: WBC  $(8.39 \sim 10.31) \times 10^9/\text{L}^{-1}$ , N  $(75 \sim 80.4)\%$ , RBC  $(3.39 \sim 3.77) \times 10^{12}/\text{L}^{-1}$ , Hb  $(100 \sim 116)\text{g/L}$ , Plt  $(306 \sim 471) \times 10^9/\text{L}^{-1}$ ; 尿常规正常; 尿沉渣: RBC  $(2 \sim 4)/\text{HP}$ , WBC  $(2 \sim 4)/\text{HP}$ ; 便常规+潜血: 正常; 血白蛋白 $2.9 \sim 3.7\text{g/dl}$ , 余肝功能基本正常; 肾功能: 正常; PT+A: PT  $12.1\text{s}$ , PT%  $87.5\%$ , INR  $1.05$ , Fbg  $812\text{mg/dl}$ , APTT  $28.8\text{s}$ ; 抗ENA、ANA、抗dsDNA、ACL(-); ANCA 1: 40(弱阳性); RPR、HIV-Ab、乙肝五项、HCV-Ab(-); 腹、盆腔B超: 肝、胆、胰、脾、肾、子宫、双附件(-)。颈椎正侧位片: 颈椎生理曲度较直, C5~7椎体呈唇样骨质增生, 前纵韧带钙化, C5~6、6~7椎间隙变窄。考虑颈椎病。眼科会诊: 考虑家族遗传性玻璃膜疣可能性大, 与全身病变关联不大。

## 1.5 查房目的

1. 颞动脉炎 (GCA) 的表现不特异, 如何从患者不特异的症状中发现本病?
2. 在中国 GCA 是罕见病吗?
3. 如果出现视力损害, 怎么办?
4. 免疫抑制剂在治疗中的地位?

## 2 讨论

### 2.1 范洪伟医师 (普通内科)

患者为老年女性, 急性起病, 慢性病程; 表现为右颞部头痛, 头皮触痛, 发热, 以及逐渐出现四肢肌肉无力, 起床、翻身、下蹲困难。头痛逐渐加重, 并出现咀嚼费力。无视力改变。查体: 蹒跚步态, 颈部血管杂音 (-) 双侧颞动脉呈条索状, 右侧更明显, 无明显压痛, 心、肺、肝、脾 (-), 双上肢肌力 Ⅰ级, 双下肢肌力 Ⅱ级, 近端肌肉无压痛。实验室检查: 血沉 103 mm/1 h, CRP 5.93 mg/dl, ANA、抗 ENA、抗 dsDNA (-), ANCA 1:40。诊断: 颞动脉炎 (GCA) 合并风湿性多肌痛 (PMN)。

需要复习的是以下 3 方面的鉴别诊断: 1. 头痛为主要症状的鉴别; 2. 发热为主要症状的鉴别; 3. 视力损害为主要症状的鉴别。

提出下列问题: 1. GCA 的表现不特异, 如何从患者不特异的症状中发现本病? 2. 在中国 GCA 是罕见病吗? 3. GCA 与 ANCA 的关系? 4. 如果出现视力损害, 怎么办? 5. 免疫抑制剂在治疗中的地位?

本例拟用激素 40~60 mg/d 治疗 1~2 年, 随访血沉改变。

另推荐 Johns Hopkins 血管炎中心网站 <http://vasculitis.med.jhu.edu/index.html>, 供大家学习。

### 2.2 李斌医师 (放射科)

患者颈椎片支持颈椎病, MRA 无明显阳性发现, 与 GCA 无明显相关。

### 2.3 冷晓梅医师 (免疫科)

ACR 关于 GCA 的分类标准: 1. 年龄 > 50 岁; 2. 新发头痛; 3. 颞动脉异常改变, 排除动脉粥样硬化; 4. ESR > 50 mm/h; 5. 动脉活检异常: 动脉炎, 肉芽肿性, 多核巨细胞。符合上述条件 3 条以上可诊断 GCA。该分类标准敏感性达 93.5%, 特

异性 91.2%。

本患者 68 岁, 病史 1 月余; 新近出现的颞部头痛; 右颞动脉条索状改变, 触痛, 搏动减弱; WBC、Plt、CRP 等炎症指标升高; 血沉 103 mm/1 h。基本符合 GCA 分类标准, 可通过颞动脉活检进一步证实。另外确诊尚需除外以下疾病: 动脉粥样硬化 (尤其颈动脉); CTD: 肌炎、RA、SLE、大动脉炎; 感染: 感染性心内膜炎、结核; 肿瘤: NHL、MM; 甲状腺肌病等。

GCA 的疾病特点为: 系统性、异质性、临床谱广, 从主动脉弓发出的动脉分支均可受累。故如出现以下 10 种情况时应高度警惕 GCA! 1. 近出现头痛、头皮痛——颈外动脉受累? 2. 枕部痛——枕部动脉受累? 3. 耳道、耳廓、腮腺痛——耳后动脉受累? 4. 间歇性下颌运动障碍 (50%, 特异)——上颌动脉受累? 5. 舌痛, 舌坏疽——舌动脉受累? 6. 突发视力受损——眼动脉, 睫后动脉受累? 7. 神经系统: TIA、偏瘫、脑干病变——颈动脉、椎基底动脉受累? 8. 大动脉受累: 上下肢间歇性运动障碍, 锁骨下动脉窃血综合征——主动脉弓、胸主动脉、腹主动脉等受累? 9. 关节肌肉症状……相关血管受累? 10. 呼吸道: 累及少, 可有咳嗽、咽痛、声嘶等表现。

治疗上首选糖皮质激素, 须足量应用, 渐减量。是否应用 DMARDs 药物, 国内多用, 但国际上有文献提示不能明显提高治愈率。如 Narvaez 等回顾 GCA 10 年的治疗: 其中 PMR 治疗 23 个月, GCA 治疗 56 个月。发现复发的高危因素为“高龄、女性、血沉快、激素减量过快”等, 对难治性、减量复发、激素依赖的患者可加用免疫抑制剂 (常用 MTX)。2002 年, INSSV (国际系统性血管炎研究网络) 公布了一项 4 年、多中心、随机、对照、双盲临床实验研究结果: 98 例 GCA, 分 2 组 (强的松 + 安慰剂, 强的松 + MTX 组) 进行治疗。结果发现“联合用药不减少复发率, 不减少激素累计使用量”。故个人意见是一般患者激素治疗, 难治性、减量复发、激素依赖的患者可加用免疫抑制剂治疗。

### 2.4 卢强医师 (神经科)

病例特点略, 查体补充: 视野中心暗点, 尺侧 2 手指麻木。左侧腱反射略活跃。定位诊断: 右颞

局限性阵发性搏动性痛,伴同侧头皮触痛,右颞动脉条索状、触硬,定位于右颞动脉;四肢近端无力,咀嚼费力定位于肌肉;腱反射活跃左侧为著,左侧踝阵挛阳性不持续,左 Babinski 征 (+) 定位于右侧锥体束。定性诊断:巨细胞动脉炎。其诊断标准:(1)发病年龄 > 50 岁。(2)新近的头痛,新起或与过去不同类型的局限性头痛。(3)颌或舌或吞咽间歇性运动障碍或不适,在咀嚼、舌活动或吞咽时发生或加重,疲乏不适感。(4)颞动脉异常:颞动脉触痛、搏动减弱,与颈动脉硬化无关。(5)头皮触痛和结节。颞动脉区域头皮出现触痛或结节。(6)动脉活检异常:活检标本示动脉炎症,伴有大量单核细胞浸润和肉芽肿性炎症,通常含有多核巨细胞。3 项阳性即可诊断。本例患者基本符合上述标准,巨细胞动脉炎诊断成立。

风湿性多肌痛:与巨细胞动脉炎关系密切,常常并存,本例患者有肌痛、关节痛、运动障碍,有风湿性多肌痛的可能性。

与神经科相关的巨细胞动脉炎的临床表现有:(1)全身症状:倦怠、乏力、体重减轻等;(2)头痛、头皮触痛或头皮结节:是 GCA 最常见的症状,一般位于一侧或两侧颞部,头痛明显,呈搏动性、针刺痛、灼痛或钝痛,多为持续性,也可为间歇性,其他颅动脉分布区域也可出现,疼痛部位皮肤有压触痛,有时可触及头皮结节或结节样暴涨的颞浅动脉等;(3)间歇性运动障碍:大部分为颌部运动障碍,也可出现吞咽或语言停顿,或上肢间歇性运动障碍、下肢间歇性跛行。(4)眼部症状:视力改变,中心暗点?,黑朦,复视,眼睑下垂等。(5)肌肉疼痛?典型为对称性颈、肩胛带或骨盆带近端肌肉酸痛、僵硬不适、晨僵,但肌压痛和肌力减弱不明显,肌活检、肌电图均正常。(6)脑血管病:脑卒中或短暂性脑缺血发作。(7)周围神经病变:可引起单神经病,多发单神经病和多发性周围神经病,单神经病常见的为正中神经病变,尺神经少见。(8)精神症状等。

治疗上一般首选强的松 40~60 mg/d,至症状缓解,血沉降至正常时开始减量,总疗程一般不超过 1~2 年,不宜过早减量或停用。对于糖皮质激素使用有禁忌或疗效不佳时,可选用环磷酰胺或硫唑嘌呤等免疫抑制剂。非甾体抗炎药如吲哚美辛等

可改善发热、疼痛等症状。预后一般良好。

关于头痛的鉴别诊断可从以下几点进行思考:

(1)病因分类:偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛、与结构性疾患无关的杂类头痛、与头外伤有关的头痛、与血管病有关的头痛、与非血管性颅内疾患有关的头痛、与某些物质或某物质戒断有关的头痛、与非头部感染有关的头痛、与代谢性疾病有关的头痛、与头面部结构有关的头痛或面部疼痛、颅神经痛、神经干痛或者传入性痛、不能分类的疼痛等。均有其相应的临床特点及实验室检查支持。一般常见的偏头痛往往女性多见,发病年龄小,有反复发作史,与颞动脉炎引起头疼不同。

(2)其中与血管病有关的头痛包括:急性缺血性脑血管病、颅内血肿、蛛网膜下腔出血、未破裂的血管畸形、动脉瘤、动脉炎(巨细胞动脉炎,其他系统性血管炎,原发性颅内动脉炎)、颈动脉或椎动脉病、静脉血栓形成及高血压等。

(3)动脉炎引起的头痛:GCA 为广泛性动脉炎,中和大动脉均可受累。以颈动脉分支常见,如颞浅动脉、椎动脉、眼动脉和后睫动脉,其次为颈内、颈外动脉;约 10%~15% 大动脉如主动脉弓、近端及远端主动脉受累;而肺、肾、脾动脉较少累及。结节性多动脉炎主要侵犯中小动脉,如肾动脉(10%~80%)、腹腔动脉或肠系膜动脉(30%~50%),很少累及颞动脉。过敏性血管炎:此病主要累及皮肤小血管、小静脉或毛细血管,有明显的皮损如斑丘疹、丘疹、紫癜、淤斑、结节、溃疡等。Wegener 肉芽肿病:以上、下呼吸道坏死性肉芽肿、泛发性中小动脉炎及局灶坏死性肾小球肾炎(80%)为主要特征。主动脉弓动脉炎:主动脉弓动脉炎病变广泛,常引起动脉节段性狭窄、闭塞或缩窄前后的动脉扩张征等,侵犯主动脉的 GCA 少见。

## 2.5 陈有信医师(眼科)

眼科能见到不少与 GCA 相关的症状,但目前确诊率低,可能与漏诊有关。该病如侵及眼底,预后差。

GCA 患者 33%~50% 有眼部症状,包括视物模糊、眼痛、复视、一过性或突然视力障碍等。其中视力突然丧失常预示有失明的危险。40%~50% 的病人有一过性的黑朦或复视,其中 10%~60% 的

病人病变为永久性。50%的病人为单眼受累及，另外50%的病人为双眼受累及。

眼科检查往往发现视力损害的常见原因为AION (anterior ischemic optic neuropathy)，可有视盘水肿，小片出血；视野检查见下方、鼻下束状缺损、中心暗点等；其他表现包括后部缺血视神经病变、视网膜中央动脉阻塞，分支视网膜动脉阻塞、脉络膜缺血、复视、上睑下垂、眼球震颤、核间性眼肌麻痹以及瞳孔异常等。为视网膜分支动脉急性视神经炎、缺血性视乳头病变。

对于>50岁以上患者，突然视力下降伴头痛等症状，眼底检查及视野检查符合AION者，应高度怀疑GCA。推荐到内科进一步确诊。

就眼科而言，糖皮质激素治疗对防止病情发展、保存视力至关重要。推荐剂量：1~2 mg/ (kg·d) (120~140 mg/d)。持续治疗时间可达1~2年，以防止复发。对糖皮质激素抵抗的患者可用环孢霉素+硫唑嘌呤或环孢霉素+氨甲蝶呤治疗。特别强调的是：只要怀疑为GCA引起视力损坏的患者，应立即使用大剂量激素，而不必等待活检结果。活检可在治疗后两周内进行。治疗时需除外感染。

GCA眼科并发症处理要点：视力损害为急诊，不及时治疗发展到对侧眼的比例很高，而且在几小时或几天内视力损害常常到失明的地步且不可逆！不要等到第2只眼发生问题时才采取措施！老年人患AION、PION、一过性黑朦，间隙性复视、CRAO、睫网动脉阻塞必须想到GCA！老年人，如果见到球后视神经病变，不要轻易诊断为球后视神经炎，因为该病常发生于年轻人！该病的治疗时间十分重要，必须有经验的医师诊治，尤其是GCA诊治经验的医师。

## 2.6 周炜洵医师 (病理科)

GCA为节段性、非特异性肉芽肿性改变。高倍镜下观血管内弹力层不完整，有淋巴细胞、浆细胞浸润。可以累及大动脉（弹性动脉）。可从年龄、性别、好发部位、病变部位（内弹力层或外膜及中膜外侧炎症）等方面与Takayasu's动脉炎鉴别。

## 2.7 王玉医师 (普通内科)

代表普通内科总结我院9例确诊巨细胞动脉炎病例特点。一般资料：性别（3男6女）；平均年

龄64岁（51~75岁）。临床症状：发热8/9；头痛7/9；咀嚼困难3/9；视力下降5/9；颞动脉突出、迂曲2/9；血沉>50 mm/1 h 9/9；其中风湿性多肌痛5/9；大动脉受累3/9。治疗上：激素20~70 mg/d；往往合并使用免疫抑制剂（CTX/MTX）治疗，疗效较好。

我们曾剔除一例出院诊断为GCA的病例，女性，30岁，因“发热，咳嗽7个月，痰中带血4个月”入院，无GCA表现、无大动脉受累表现，ESR 27~48 mm/h。病理示：“右肺动脉完全闭塞，符合GCA”。但本次总结病例时认为，结合分类标准，该病例不符合GCA诊断，故总结时予以剔除，是否正确，病理上如何解释？

## 2.8 周炜洵医师 (病理科)

该例患者病理上表现与GCA同，但结合临床，确实可能不符合GCA分类标准。查文献后考虑是否可诊断为孤立性巨细胞性肺动脉炎？（中华结核和呼吸杂志，2004，27（2）：105-107）。

## 2.9 刘晓红医师 (消化内科)

如果患者已经有典型病史，眼底特异性改变，是否有必要行颞动脉活检？

## 2.10 曾学军医师 (普通内科)

国外文献提示，GCA累及单侧颞动脉者占70%~80%，累及双侧达90%，虽活检是有创检查，但对于年龄大，临床支持的GCA，不行颞动脉活检仍无法完全令人信服。理论上说确诊需病理。

## 2.11 范洪伟医师 (普通内科)

颞动脉为头皮浅血管，头部血运丰富，活检后影响不大。另外活检之颞浅动脉为病变动脉，往往已经闭塞无血运，活检后对相应部位供血影响更小。而对诊断意义大，故提倡活检。

## 2.12 陈嘉林医师 (普通内科)

曾有1例患者，临床十分吻合GCA，亦行颞动脉活检，但遗憾的是活检动脉仅6 mm，而GCA是节段性病变，故未有阳性发现，很遗憾。希望今后行颞动脉活检时取标本宜长。

## 2.13 曾小峰医师 (免疫科)

本次GCA讨论很有意思，该病临床应该不少见，理论上，GCA是血管炎中最常见的，但目前协和医院门诊、住院中诊断均少见，主要是欠重视，认识不够。目前我院GCA仅免疫科曾确诊1

例。对于部分关节肿痛病例，亦应引起重视。另外，教学医院诊断如缺乏病理，难以令人信服。有病理，可以对今后的医学有帮助。门诊看到高度怀疑患者，是否应该用药、如果自行停药、对预后、视力影响如何？目前都没有研究，值得探讨。

#### 2.14 张乃铮医师 (免疫科)

GCA 国际共识为一老年性疾病。北欧 (瑞典) 曾行流行病学调查 GCA 发病率 30/10 万, 80 岁以上人群发病率 300/10 万。个人从医 50 余年, 仅见确诊 2 例 GCA。第一例是上世纪 80 年代由朝阳医院转来我院行颞动脉活检证实的。国内医学杂志近期发表文章报道确诊 GCA 13 例, 年龄最低 28 岁, 平均年龄 48 岁, 本人心存疑惑, 果真如此, GCA 即非一老年性疾病了。国内 GCA 报告病例较少,

是种族间差异? 抑或警惕重视不够? 还是颞动脉活检少? 有待研究。国内应进行一项研究: 争取所有死亡病例行尸检时皆取一长段颞动脉进行检查, 积累大量资料后当可阐明中国 GCA 情况。

颞动脉活检是诊断本病的主要手段, 主张活检长度足够长, 病理切片长度也足够长。颞动脉活检, 一侧正常时, 甚至应行对侧活检, 但很难为患者接受。Kelly 风湿病学一书 (2002 年版) GCA 一章中示一图像, 一例颞动脉活检阴性, 但在该手术瘢痕旁, 同一血管另一处再行活检时, 结果为阳性, 可见颞动脉活检有其一定局限性。

但老年人不明原因的发热、血沉升高, 缺血性 PMN, 均应想到 GCA 可能, 尽量行颞动脉活检以明确。

#### 雷帕霉素类似物对结节性硬化症小鼠模型有效

美国波士顿布莱罕妇女医院的达波拉 (Sandra L. Dabora) 在 3 月《基因、染色体和癌症》杂志 (Genes Chromosomes Cancer, 2005;42:213 - 227) 上发表一项新研究表明, 一种雷帕霉素类似物和干扰素都能减轻结节性硬化症 (TSC) 小鼠模型的肾病严重性。

#### 急性呼吸窘迫综合征可能引起显著的认知问题

美国犹他大学医学院的霍普金斯 (Ramona O. Hopkins) 和同事在 2 月 15 日《美国呼吸和重症护理医学杂志》(Am J Respir Crit Care Med, 2005;171:340 - 347) 上报告, 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 可以引起长期疾病, 包括神经认知损害和生活质量降低。

#### NCI 创造正常人体器官组织基因表达数据库

据美国 BIOMCOMPARE 科技新闻网 (2005/3/7) 报道, 美国癌症研究所的研究人员建立了人体器官正常组织的基因表达数据库。科学家可以利用这个数据库作为参考, 因为它精确地定位了哪个基因在身体主要器官的正常状态下表达 (没有已知的疾病)。

这项研究结果发表于 2005 年 3 月的 Genome Research 中。目前可以至 <http://home.ccr.cancer.gov/oncology/oncogenomics> 中查阅正常组织中的 18,927 个基因表达数据。

#### 糖尿病是肝细胞癌的独立风险因素

休斯顿贝勒医学院的哈森 (Hashem El-Serag) 和同事在 4 月《肠》杂志 (Gut, 2005;54:533 - 539) 上报告, 糖尿病是肝细胞癌 (HCC) 的独立风险因素。

#### 经皮冷冻疗法减轻有症状晚期癌症病人的疼痛

美国罗德岛布朗医学院的杜普伊和同事在 3 月《美国 X 线学杂志》(Am J Roentgen, 2005;184:926 - 930) 上报告一项新研究表明, 经皮冷冻疗法可以减轻有症状的腹腔外转移病人的疼痛。冷冻疗法的疼痛小于射频消融术, 并且治疗仪能安置多达 8 个探针, 因此可能治疗更大的肿瘤。如果病人住院更早治疗更有效。

#### 前导式化疗对鼻咽癌病人生存有益

香港玛丽皇后医院的萧 (Jonathan S. T. Sham) 和同事在 2 月 20 日《临床肿瘤学杂志》(J Clin Oncol, 2005;23:1118 - 1124) 上发表的新研究结果表明, 鼻咽癌 (NPC) 病人在放疗外加用前导式化疗可以适当延长生存时间和减少复发可能。

刘晓荻 摘译

## 鼻衄、呕血、全血细胞减少

吕红, 李晓青, 胡益群

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 消化内科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者女, 15岁。间断鼻衄6年, 反复呕血、黑便4年, 再发4天。

#### 1.1 病史

患者于1998年5月(8岁)无诱因出现鼻衄伴皮肤紫癜, 磕碰后皮肤淤斑, 无呕血、黑便、头晕和心悸等。在北京儿童医院查血小板(PLT)  $40 \times 10^9/L$ , 白细胞(WBC)及血红蛋白(Hb)不详, 血小板抗体(+); B超提示脾大, 肝脏情况不详; 诊断“免疫性血小板减少性紫癜”, 给予强地松、维生素C、氨肽素及中药治疗效果不显。2000年无诱因再次鼻衄, 同时呕血约800~1000 mL, 暗红色, 内含血块, 伴有头晕乏力。再次就诊于儿童医院, 查“PLT  $8 \sim 32 \times 10^9/L$ , Hb 67~100 g/L, WBC  $1.5 \sim 4.6 \times 10^9/L$ , 网织红细胞(Ret) 1.2%~5%, 染色体正常, 血小板抗体阳性; 谷丙转氨酶(ALT) 84 U/L, 谷草转氨酶(AST) 78 U/L, 谷氨酰转肽酶(GGT) 91 U/L, 乙肝5项(-); B超示肝回声粗, 脾厚, 门脉内径0.9 cm; 上消化道造影示轻度食管、胃底静脉曲张; 腹部CT示脾大、脾静脉增粗迂曲, 肝不大, 肝裂增宽, 考虑肝硬化; 骨穿提示“MDS”。给予止血、输血等治疗后血止, 后予强地松60 mg/d(半年内规律减量至停用), 利血生、维生素C等。复查PLT仍为  $20 \times 10^9/L$ 。2000年11月无诱因再次呕血1000 mL, 外院按“上消化道出血, 门脉高压, 早期肝硬化, 脾亢”治疗, 血止。2001年在我院行骨穿, 考虑“免疫性血小板减少症”, 给予强地松30 mg/d等治疗后, 血象无明显改变。2002年11月, 患者无诱因再次呕血1500 mL, 对症治疗, 血止。2003年1月, 就诊于空军总医院, 考虑“脾亢, 门脉性肝硬化, 血小板减少性紫癜”, 准

备行脾切除。予大剂量地塞米松及丙种球蛋白(共50支)后, PLT由  $8 \sim 9 \times 10^9/L$  升至  $13 \times 10^9/L$ , 后改为强地松30 mg/d, 5~6天减量一次, 至停用, 血象无明显改变。2003年9月~12月, 患者反复呕血16次, 多次住院输血、止血治疗。Hb最低18 g/L, PLT最低  $5 \times 10^9/L$ , WBC最低  $0.7 \times 10^9/L$ 。曾查腹部B超示肝脏不均质改变, 门脉主干不宽, 脾静脉内径1.4 cm, 脾大; 乙肝, 丙肝病毒学指标(-), 肝功能正常, 上消化道造影示食管下段、胃底静脉曲张。2004年2月6日, 无诱因再次呕暗红色血800 mL, 伴柏油便1次, 量约150 mL, 同时胸闷, 心悸。我院急诊考虑“上消化道出血, 失血性休克, 肝硬化, 脾亢, 三系细胞减低”, 予红细胞悬液、单采血小板及止血等治疗后, 未再呕血。2月8日转黄色稀便, 查Hb 18~47 g/L, PLT  $8 \sim 14 \times 10^9/L$ , WBC  $0.7 \sim 1.7 \times 10^9/L$ , 凝血酶原时间(PT) 16.6 s, 凝血酶原活动度(PT%) 62.4%, 肝肾功能正常, 为进一步诊治收入病房。既往史: 出生后6~7月出现舌苔发黑, 后自行好转。3岁开始出现上下睑缘色素沉着, 时轻时重。6岁时曾有一次鲜血便, 量不多, 1天后自行停止。月经史  $10 \frac{5 \sim 6}{25 \sim 28}$  天, 经量正常, 近半年20天左右行经一次, 经量较前增多。个人史: 足月顺产。

#### 1.2 入院查体

脉搏72次/min, 血压105/55 mmHg (1 mmHg = 133.3 Pa), 发育正常, 营养中等。重度贫血貌。未及肿大浅表淋巴结, 双睑褐色色素沉着, 舌体可见白斑, 颈部可见网状色素沉着, 双下肢散在淤斑, 皮肤巩膜无黄染。双肺(-), 心界向左下扩大, 心率72次/min, 律齐, 心前区可闻及2~3/6级收缩期杂音。腹软无压痛, 腹壁无静脉曲张, 肝肋下未及, 剑下

4 cm,质偏硬,脾肋下3 cm,移动性浊音(+)。双下肢无可凹性水肿。

### 1.3 入院诊断

门脉高压症

食管胃底静脉曲张破裂出血

脾大

腹腔积液

全血细胞减少原因待查

脾功能亢进

血液病?

### 1.4 诊治经过

入院后给予抑酸、止血、补液、输血及白蛋白等治疗,未再呕血。2月19日开始逐渐进食,同时给予心得安降低门脉压力。3月2日和3月5日间间断排黑便3次,总量约500 mL,无呕血,当时生命体征平稳,无头晕等不适,未予特殊处理,出血停止,大便转黄。

### 1.5 辅助检查

血常规:WBC  $0.39 \sim 1.7 \times 10^9 L^{-1}$ , Hb 18 ~ 69 g/L, PLT  $7 \sim 21 \times 10^9 L^{-1}$ 。Ret: 1.4% ~ 2.2%, 绝对计数  $23.4 \sim 31.1 \times 10^9 L^{-1}$ 。血涂片:中性杆状 2/50,中性分叶 25/50,淋巴细胞 18/50,单核细胞 5/50;未见幼稚细胞。尿常规:(-)。便常规:(-)。便潜血:(+)。血生化:总蛋白(TP) 54 ~ 72 g/L,白蛋白(ALB) 29 ~ 42 g/L,前白蛋白 102 mg/L;免疫球蛋白 IgG 11.8 g/L, IgA 4.89 g/L, IgM 0.98 g/L;蛋白电泳:ALB 56.7%,  $\alpha_1$  4%,  $\alpha_2$  9.5%,  $\beta$  10.4%,  $\gamma$  19.4%。PT+A:PT 16.6 ~ 13 s, PT% 62.4% ~ 77%, 活化部分凝血酶原时间(APTT) 33.8 ~ 26.1 s。血沉:25 ~ 42 mm/1h。C反应蛋白(CRP):8.89 mg/L。乙肝5项:HBsAb 阳性, HBcAb 阳性;爱滋病抗体、丙肝抗体:(-);IV型胶原:175 ng/mL (<140)。铜氧化酶吸光度:0.24(正常范围)。腹部B超:右肝斜径 10.7 cm,肝回声粗糙,欠均;胆囊壁水肿增厚,脾厚 5.9 cm,肋下 2.5 cm;腹水,最深处 3.0 cm。腹部CT+增强+血管重建:肝左叶明显增大,肝内外胆管无扩张,脾大,三维重建示脾静脉迂曲,未见明显扩张,脾门未见异常血管,脾动脉结构正常;自发性脾肾静脉分流不排除。门脉系统彩超:门脉 1.1 cm,最大流速 280 m/s,脾静脉 1.4 cm,脾动脉 0.5 cm,血流通畅,充盈好。下腔静脉,肝静脉彩超:下腔静脉血流通

畅,肝左静脉较肝中、肝右静脉增宽,考虑代偿性增宽。胃镜:食管静脉重度曲张,胃底静脉轻度曲张,贫血胃。血液学方面:血清铁:16.83  $\mu\text{mol/L}$ ,总铁结合力:49.23  $\mu\text{mol/L}$ ,转铁蛋白饱和度:34%。铁蛋白:71 ~ 82.5  $\mu\text{g/L}$ 。叶酸:8.9  $\mu\text{g/L}$ ;维生素 B12:812  $\mu\text{g/L}$ 。尿 Rou's 试验,血 Coomb's 试验,Ham 试验,糖水试验:(-)。骨穿:增生尚可,粒系各阶段比例正常,可见双核晚幼粒细胞,个别晚幼粒、杆状核粒细胞可见巨变,红系中幼红比例增高,可见花瓣核红细胞,红细胞大小不等,大红细胞易见,巨核细胞 3 个,血小板少见;考虑 MDS-RA。骨髓活检:骨髓中造血组织明显减少,脂肪组织比例明显增多,呈增生低下骨髓象,粒系细胞比例下降,红系细胞相对增多,巨核细胞可见,不排除 MDS,网织纤维(-)。骨髓显像:中央骨髓增生轻度低下,外周骨髓增生低下,稍扩张。免疫方面:ANA、抗 ds DNA 抗体、抗 ENA 抗体、自身抗体和抗心磷脂抗体(-)。狼疮抗凝物:33.5 ~ 82.7 s。血小板抗体 IgG:34 ng/10<sup>7</sup> PA (<128 ng/10<sup>7</sup> PA)。胸片:心影饱满;超声心动图:左室轻度增大。眼科会诊:K-F 环(-)。

### 1.6 目前诊断

门脉高压症

食管胃底静脉曲张

脾大

全血细胞减少原因待查

脾功能亢进

骨髓增生异常综合征?

## 2 讨论

### 2.1 李斌医师(放射科)

患者胸片提示左心缘饱满,心影不大。腹部 CT 平扫示脾明显增大,胃小弯处可见软组织影,肝左叶稍大,先天性肝裂增宽;增强后胃小弯处可见静脉迂曲,脾门处迂曲血管影,下腔静脉正常。血管重建可见脾静脉迂曲扩张,主干宽,胃冠状静脉迂曲。影像学印象门脉高压,食管胃底静脉曲张,脾大,脾静脉迂曲,肝左叶增大较明确,但诊断肝硬化证据不足,具体病因从影像学上难明确,还需结合临床。

### 2.2 吕红医师(消化科)

本病例特点:青少年女性,慢性病程,临床上主要表现为间断鼻衄、呕血、黑便,全血细胞进行性减

少。肝功基本正常,肝炎病毒指标(-);超声提示脾大,脾静脉粗,胃镜有食道胃底静脉曲张。骨髓提示病态造血,曾考虑特发性血小板减少性紫癜(ITP)给予激素及丙种球蛋白等治疗效果不明显,病情进行性加重,出血间期缩短,出血量增加。既往3岁开始出现上下睑缘色素沉着。查体:双睑褐色色素沉着,舌体散在白斑,颈部网状色素沉着,肝脾肿大。总体来看,本患者诊断不明确,治疗棘手。从诊断方面考虑患者存在门脉高压症和全血细胞减少两方面问题。门脉高压症病因包括肝前性、肝性和肝后性,而肝性又包括窦前性、窦性和窦后性因素。肝前性门脉高压症主要由门静脉血栓、脾静脉血栓、先天性门脉闭锁或狭窄、脾动静脉瘘等因素引起,目前影像学资料不支持,证据不足。肝后性因素如 Budd-Chiari 综合征、缩窄性心包炎、严重心力衰竭等,支持的证据不足。故本患者门脉高压的原因考虑肝性因素可能性大,其中窦前性如肝豆状核变性、血吸虫病、肝转移癌,窦性如酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化、病毒性肝炎,窦后性如局灶性结节增生、肝紫癜病等,基本可以排除。可以进一步考虑的疾病有:(1)先天性肝纤维化:这是一种少见的先天性遗传性疾病,10岁以下发病,无性别差异;临床上表现为肝脾肿大、门脉高压、上消化道出血,多伴有肾病变,肝功能正常;术中病理阳性率高,病理提示汇管区纤维组织增生,门静脉分支减少或消失,肝小叶结构正常,可有肝内胆管多发性扩张。本患者无肾病变,无肝内胆管扩张,诊断肝纤维化缺乏病理证据。(2)遗传性毛细血管扩张症:是常染色体显性遗传,表现为同一部位反复出血,鼻出血最常见,其次为牙龈和消化道出血,可伴有肝动-静脉瘘,肝静脉-门静脉瘘和肺动-静脉瘘。患者有肝左静脉增宽,考虑与肝右前叶缺如造成肝左叶代偿有关,若存在肝动-静脉瘘同时有肝动脉增宽,此例不支持。(3)特发性门脉高压:又称非肝硬化性门脉纤维化/肝门静脉硬化症,在西方国家本病占有所有门脉高压症的3%~5%,印度占20%,临床上表现为肝脾大、上消化道出血,但无肝硬化特征,20%可发生自发性脾肾分流,肝功能多正常,病理主要表现为门静脉扩张并伴不同程度硬化,肝略有结节感,多局限在被膜下。本患者不能除外。(4)肝内小静脉闭塞病(VOD):多与应用硫唑嘌呤、阿糖胞苷、乌拉坦、氮芥等化疗药物有关,临床

以肝大、腹水、黄疸为主;病理表现为肝小叶中央静脉和小叶下静脉狭窄或闭塞,小叶中央肝窦淤血,持续存在肝细胞坏死。本患者无上述化疗药物应用史,临床不支持。(5)先天性角化不良:是一种先天性中胚层和外胚层发育不良综合征,为性连锁隐性遗传,几乎均为男性,偶可累及女性,可有多脏器受累,包括皮肤、黏膜、眼、胃肠道和血液系统,临床三联征为皮肤色素沉着、甲萎缩和黏膜白斑,大约12%可继发肿瘤,尤其是鳞状细胞癌,治疗以对症处理为主。先天性角化不良在消化系统有10%的肝脏受累,可为肝肿大、血色病、纤维化和肝硬化,非肝硬化性门脉高压可在此病中发生,24%患者有脾肿大,曾有患者因门脉高压行门腔静脉分流术;其他可有吞咽困难,不明原因的腹泻、便血,大约12%合并消化道出血,8%因出血而死亡。本患者有皮肤色素沉着,舌黏膜白斑,有脾大,门脉高压,血液系统受累,应怀疑此病。(6)代谢性疾病:如脂类、糖类、氨基酸和微量元素代谢异常的证据不多。血液系统改变为全血细胞的减少,考虑为继发性因素,脾大,脾功能亢进不能完全解释,血液系统本身的疾病是MDS、再生障碍性贫血或其他疾病请血液科协助诊断。

进一步处理:(1)手术有很强的适应证,但本患者病情复杂,手术仅可以解决一些问题,如切脾可以部分解决全血细胞减少,分流术可以解决门脉高压,减少再出血的机会;术中可行肝活检,有助于原发病的诊断。但血小板过低,手术风险很大。(2)介入治疗,包括胃冠状静脉栓塞,脾部分栓塞等,但不能从根本上解决问题,脾栓塞风险很大,另外介入费用昂贵,家属有顾虑。(3)内科保守治疗,预后差。

此次查房问题:(1)血管因素是否可以完全排除,血管造影是否十分必要?(2)先天性角化不良能否诊断,预后如何?目前的顾虑有:(1)血小板 $7 \sim 8 \times 10^9 L^{-1}$ ,输注血小板存活时间短,术中出血难解决;(2)若MDS为继发性,术后骨髓造血是否有不同程度的恢复?(3)患者有自发的脾、肾静脉分流形成,再行分流或断流效果如何?

### 2.3 张薇医师(血液科)

本患者幼年起病,病程6年,主要临床表现为出血(鼻黏膜和消化道),体征为重度贫血貌,体格和智力发育正常,口腔有黏膜白斑,眼周及颈部有褐色色

素沉着,肝脾肿大,家族史无殊。血液学检查为全血细胞减少,贫血为大细胞性,网织红细胞绝对计数正常,但由于 HCT 很低,网织红细胞校正后仍偏低,所以红系增生并不好;血涂片正常;骨髓涂片多次提示增生活跃,粒系和红系呈现病态造血,巨核少见;骨髓活检提示造血组织减少,脂肪增多,巨核可见;骨髓显像中央骨髓增生轻度低下,外周低下,轻度扩张,铁蛋白正常,消化系统肝功能基本正常,脾大,脾静脉和门静脉增宽,有食管胃底静脉曲张。患者自幼起病首先考虑先天性疾病可能性大。血液系统分析(1)ITP:小儿 ITP 多急性起病,60%~80%激素治疗效果好,激素治疗无效的患者中有一半 IVIG 治疗亦有效。从本患者对激素和静脉丙种球蛋白的治疗反应以及骨髓的改变暂不支持 ITP。有些再障、MDS 早期可以只表现为血小板减少,日本 2002 年回顾性分析 146 例 MDS-RA 患者中 9%外周血 PLT 减少,8/11 血小板抗体阳性,故血小板抗体不能区分 ITP 和 MDS。(2)骨髓增殖性疾病,骨髓纤维化:慢性过程,多发生在成人,小儿亦可出现,临床上可有肝脾肿大、全血细胞减少、骨髓可有病态造血、骨髓干抽、网织纤维染色(+)。小儿骨髓纤维化起病急,常有发热,病情凶险。本患者骨髓多次提示增生活跃,网织纤维染色(-),故不支持骨髓纤维化。(3)血色病:原发血色病为常染色体隐性遗传,造成小肠对铁吸收增加,铁被单核巨噬系统吞噬,沉积在肝、脾、胰、心等脏器,发病年龄多大于 20 岁,肝肿大、肝硬化,门脉高压不常出现;90%有皮肤色素沉着,还可能有糖尿病、心肌病变;诊断标准为铁蛋白 > 500  $\mu\text{g/L}$ ,铁饱和度 > 80%。本患者铁蛋白和铁饱和度均正常,不支持诊断;但患者多次输血,输血量达 15 000 mL,在随访过程中要监测铁蛋白,若 > 200  $\mu\text{g/L}$ 可考虑去铁治疗。(4)脂质贮积病,高雪病,尼曼-匹克病:常染色体隐性遗传,主要是脂代谢酶缺乏所致脂质沉积,多有肝脾肿大,全血细胞减少,骨质疏松和神经系统症状,骨髓中有特征性的高雪细胞或泡沫细胞。本患者骨骼和智力发育正常,骨髓中未见上述细胞,故不支持诊断。(5)MDS:诊断标准为骨髓中至少有两系细胞病态造血;外周血一系、两系或全血细胞减少;除外其他疾病引起的病态造血,如骨髓增殖性疾病、夜间阵发性睡眠血红蛋白尿等。本患者有全血细胞减少,骨髓中粒、红两系病态造血,MDS

诊断成立,继发性可能性大。应注意除外再生障碍性贫血,虽然骨髓显像提示增生低下,但支持证据不多,主要从 MCV、病态造血程度、骨髓增生程度、细胞分类、染色体和干细胞培养等方面来区别。(6)先天性角化不良(DC):85%为 X 染色体隐性遗传,少数为常染色体显性或常染色体隐性遗传,主要表现为先天性中胚层和外胚层发育不良,皮肤三联征为皮肤网状色素沉着,甲基营养不良和黏膜白斑。因造血干/祖细胞为中胚层发育,故可能存在缺陷,DC 患者 50%合并再障,70%死于再障,骨髓衰竭。10%~20%在 10 岁后合并恶性肿瘤,多来源于上皮、消化道,亦有合并 MDS、AML、HD 的报道。DC 患者消化系统表现可为吞咽困难,腹泻,便血,肝肿大,肝硬变,门脉高压,脾肿大等。研究发现 DC 患者 VWF 因子水平异常增高,可能有血管内皮受损,出现类似慢性移植物抗宿主反应病症状。本患者 VWF 在正常高限,可能参与本病发病机制。进一步明确 DC 可行皮肤活检,细胞培养,基因检测等。

治疗方面:(1)首先解决危及生命的门脉高压,手术可行脾切除+断流/分流+肝楔形切除,目的为减压止血,协助诊断,改善血象。患者长期处在低血小板状态,无明显自发出血,代偿机制好,PLT 达到  $20 \times 10^9 \text{L}^{-1}$ 应该可以承担手术,术前可以输配型血小板,必要时给予活化 VII 因子,促进凝血,活化血小板功能。脾切除后血象能否恢复以及恢复的程度依赖于脾亢和 MDS 对血象影响的程度和比例。(2)MDS 治疗以支持为主,可给予细胞因子、环孢 A 等,移植可能性不大。(3)DC 治疗可采取基因治疗。

#### 2.4 杨宁医师(放射科)

根据患者临床及影像学资料,常见病因的门脉高压不象,考虑可能为罕见的门脉高压。病因可能为特发性门脉高压(IPH)(原因不明)、血吸虫性门脉高压(感染史)、血液病门脉高压(髓外造血)、先天性肝纤维化性门脉高压、遗传性毛细血管扩张症和 VOD 等。IPH 原因不明,临床上表现为脾肿大,贫血,门脉高压,而无肝硬化或肝外门脉或肝静脉阻塞的疾病,排除血吸虫病、血液病、门脉及肝静脉血栓形成以及先天性肝纤维化。IPH 在日本、印度、伊朗和美国发病率较高,但在中国报道的较少。病因不清,可能与化学物质,腹腔感染,免疫异常,饮食有关。病理改变为肝内中等大小门静脉分支的闭塞病

变和纤维化,导致肝进行性的形态学改变。临床上 有门脉高压的表现,肝功能正常或有轻度受损,晚期 可有白蛋白降低。一般情况好,反复出血的耐受性 明显高于肝硬化患者。诊断可以通过同位素显像、 门静脉造影、肝静脉造影,门静脉压与肝静脉压测 定,腹腔镜及肝活检以明确。治疗以手术为主,可行 脾切除及远端脾肾静脉吻合术,辅以内镜血管硬化、 口服降门脉压力药物、抑制肝纤维化以及介入治疗。 一般预后良好。本患者特发性门脉高压不能除外, 可考虑行经颈静脉穿刺肝活检、经颈静脉穿刺门静 脉造影以及同位素扫描帮助诊断,介入风险较大。 另外遗传性毛细血管扩张症患者若存在内脏较大分 流,CTA 应可以显现,但目前支持证据不多。

### 2.5 宋红梅医师(儿科)

本病例特点:15岁女孩,慢性病程,主要表现为 反复发作的鼻衄和消化道出血,双睑和牙龈色素沉 着,脾大,全血细胞减少,门脉高压,骨髓提示 MDS; 免疫指标提示抗血小板抗体(+),IgA 升高。典型的 常见的门脉高压原因不予考虑。患者原发病可能 为:(1)IPH:指门脉高压伴有脾肿大、脾功能亢进而 没有肝硬化和肝外门静脉阻塞的一组临床综合征。 发病原因不清,有肝源说、脾源说、免疫因素。有 IPH 和 SLE 共同存在的报道,但目前没有检索到 IPH 与 MDS 共同存在的报道。(2)先天性角化不良 (DC):门脉高压同时有皮肤色素沉着,可以考虑有 DC 存在。主要有皮肤色素沉着,黏膜白斑,血液系 统改变,多伴有甲发育不良、毛发稀疏、牙齿异常等 外胚层发育不良的特征,胃肠道异常可有肝硬化和 门脉高压,且以肝硬化为多见,门脉高压的原因也为 肝硬化。但本患者无外胚层发育不良证据,亦无肝 硬化,故不是典型的 DC。(3)慢性砷中毒:IPH 的原 因之一,可有皮肤黏膜损害、指甲毛发异常、口炎,也 可直接导致血液系统的异常。本患者无此方面病史 提示,但直接查血中砷浓度即可明确。(4)Wiskott- Aldrich 综合征:是 X 连锁隐性遗传,主要男性发病, 亦可有女性发病,且症状轻不典型。临床可表现为 血小板减少、湿疹、免疫力低下,但血小板减少也可 为唯一表现,激素和 IVIG 无效,5%发展为淋巴网状 系统肿瘤。本患者自幼即有血小板减少,激素 IVIG 治疗无效,目前合并 MDS 将来可能会发展为白血病 等,均有支持的地方。治疗方面可以输注血小板以

维持正常生命;可以行脾切除纠正血小板减少,但有 时可诱发致命性的免疫力低下;还可行骨髓移植。 本综合征与门脉高压是否有联系不清楚。(5)戈谢 病(溶酶体贮积病):慢性型戈谢病有肝脾进行性 肿大,脾大明显,有脾亢;门脉高压可以有但出现较 晚;有淋巴结肿大;可有骨关节受累,出现病理性骨 折。骨髓中有特征性的戈谢细胞。但本患者多次骨 髓活检均未发现戈谢细胞,不支持诊断。

### 2.6 李军医师(皮科)

根据患者临床表现皮科倾向于先天性角化不良 (DC)。DC 主要是性连锁隐性遗传,亦有常染色体 显性和常染色体隐性遗传。皮肤三联症为:甲营 养不良,表现为甲板缺失、萎缩、隆起,可形成沟状改 变;皮肤色素沉着,呈网状,多见于头面部、上胸部 和颈部,可有毛细血管扩张和萎缩;黏膜白斑,口 腔、眼睑、外阴可有白色角化增厚表现。同时可有多 汗、毛发稀疏、早老性白发等表现。亦可合并再障、 Fanconi 贫血、脾肿大、肝硬化、门脉高压和消化道肿 瘤(角化后继发)。本患者支持 DC 的证据:眼睑和 颈胸部皮肤细网状色素沉着,舌白色角化增厚,脾 大,早老白发,牙齿排列不齐。不支持点:患者无甲 损伤,一般 DC 患者多有甲损伤,且为最早出现的临 床表现;DC 几乎均为男性,目前仅有 1 例女性的报 道。故 DC 目前不能诊断,仅为高度怀疑。处理主 要为抑制角化过度,防止角化过度引起自发的癌变。 预后主要与合并内科系统疾病有关。

### 2.7 李小毅医师(基本外科)

诊断方面:(1)门脉高压基本可以明确,目前可 以排除肝前和肝后因素,主要原因在肝脏,且肝病变 常见原因可以除外;IPH 可以考虑,原因有门静脉硬 化和小门静脉血栓形成,IPH 为排除性诊断,术中肝 活检有助于诊断。(2)血液系统疾病,MDS 可能性 大。相对于诊断、治疗显得更迫切。首先解决出血 问题,从外科角度来讲,有很强的适应证,但手术风 险很大,且脾亢不是影响血象的唯一因素,切脾后血 象的恢复不一定很快,围手术期度过出血关后,感染 关是一个大问题。其次选择什么样的手术方式,一 般对于肝功能较好、年轻的患者,可以采用分流+断 流的联合手术,降低出血复发率,使远期效果达到最 好,但本患者可能不适合,因手术时间长,手术打击 大,患者恐难承受;单纯分流可能也不合适,因为患

者本身有自发的脾肾分流,再行手术时局部血管条件和解剖部位都可能会影响手术;另外再做分流效果如何,难以评价;断流术目前较成熟的是行脾切除+贲门周围血管切除+胃底食管下段切除,此术式风险大,且目前食管与胃吻合后随着年龄的增长,吻合口可能会不适合。因手术风险很大,手术方式还需进一步斟酌,故提出3个问题:(1)MDS和DC的预后如何?(2)CTA提示自发性脾肾分流,有何意义?(3)脾静脉比门静脉主干宽,有何意义?

### 2.8 黄席珍医师(呼吸科)

术前血小板输注需达到什么目标才能承担手术和减少手术风险;另外,如何进行成分输血方能使血小板达到手术标准,能维持多久?

### 2.9 李小毅医师(基本外科)

一般来讲肝硬化门脉高压、脾功能亢进,手术之前血小板3万左右即可,切脾后血小板可以迅速升高,术中术后不用准备血小板。但本患者可能需要准备血小板以渡过围手术期。

### 2.10 陈嘉林医师(血液科)

术前1~2天给予大剂量IVIG,大约100g,封闭外周血小板抗体,手术开始时给予1~2单位血小板,能够提高3~4万,应当可以完成手术。但需要注意血小板采集的质量,要输新鲜血小板,因血小板1天即可损失10%~20%,3天损失70%。可与血库及中心血站联系准备新鲜血小板。输血小板前进行血小板配型,减少破坏,输注的血小板在体内可以维持2~3天。另外,血小板输注后即查血小板计数可能不会升高,但血小板在体内可以再分布,2单位血小板应该足够止血。术后血小板恢复不一定很理想,且需要时间可能会很长,需要间断输配型血小板。术后要维持血色素80g/L左右,保证伤口愈合。

### 2.11 李小毅医师(基本外科)

维持术后血色素70~80g/L左右,血小板1~2万,可以帮助患者解决感染、出血、伤口愈合问题。另外,若患者无血液系统MDS存在,单纯肝性门脉高压应当适合做肝移植。

### 2.12 刘晓红医师(消化科)

患者有很强的手术指征,但鉴于患者的全身状态不佳,手术创伤越小越好,可行脾切除+分流术,食管静脉曲张可用硬化剂辅以治疗。

### 2.13 陈元方医师(消化科)

可否请遗传组从基因角度帮助诊断。

### 2.14 李小毅医师(基本外科)

患者全身状况的确不适合承担较大的手术,但传统的断流术复发率在30%左右,而彻底断流复发率约10%,且患者自发存在的脾肾分流对减轻门脉高压作用似乎不大。故手术方式的选择需要斟酌。

## 3 转归

患者术前给予IVIG、配型血小板、因子以及输血小板、血浆等支持,于2004年3月23日全麻下行剖腹探查、黏连松解、Phemister术及肝活检术。术中见肝质韧,表面色素沉着,脾大,系膜血管曲张。行脾切除,并切除食管下段及胃底,吻合食管断端及胃。术后病理:符合脾功能亢进;食管胃底黏膜下血管扩张、充血、出血。肝活检:少许肝组织,部分肝窦扩张及淤血,汇管区及被膜下少许淋巴细胞浸润;免疫组化示CD15<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup>, PC<sup>+</sup>和SMA<sup>+</sup>。术后患者血象有所恢复,出院时(2004年4月5日)WBC 4.01 × 10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, NEU% 62.5%, Hb 74 g/L, PLT 53 × 10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>。出院诊断:特发性门脉高压。建议血液科门诊随诊观察。

## 乏力、胸闷、气短、双下肢浮肿

刘震宇<sup>1</sup>, 陈 未<sup>1</sup>, 严晓伟<sup>1</sup>, 周秋根<sup>2</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 心内科; 2. 肾内科, 北京 100005)

### 1 病历摘要

患者女性, 54岁。因“乏力、胸闷、气短 18个月, 双下肢浮肿 6个月”入院。

#### 1.1 病史

患者于 18 个月前无诱因感乏力, 并出现活动后胸闷、气短, 无头晕、头痛、咳嗽、咳痰、胸痛症状, 予扩冠治疗, 效果不佳。4 个月后乏力、胸闷、气短症状加重, 曾晕厥 3 次, 伴呕吐, 为胃内容物, 约 3~5 分钟后苏醒, 无肢体抽搐及大小便失禁, 自觉与体位变化及用力有关。最后一次病程中出现咳粉红色泡沫痰。当地医院超声心动图示三尖瓣关闭不全(中度), 肺动脉收缩压 95 mmHg, 原发性肺动脉高压(重度)? 临床诊断原发性肺动脉高压, 肺源性心脏病。给予强心、利尿等对症治疗, 胸闷有所改善。之后曾外院胸片检查发现右心增大, 肺动脉段隆突。胸部 MRI 示右上纵隔囊性病变, 肺动脉增宽, 右房右室增大, 二尖瓣关闭不全, 双侧胸腔少量积液。心导管检查结果: 符合原发性肺动脉高压, 肺动脉主干压约 122/50 mmHg。血气:  $O_2$  CP 69.60 mmHg,  $CO_2$  CP 26.8 mmHg, 诊断为原发性肺动脉高压。当地给予卡托普利、硝普钠、硝苯地平、科素亚等治疗, 效果均不佳。患者活动耐量逐步下降, 动则胸闷气短。入院前半年出现双下肢可凹性水肿, 并逐渐加重, 同时出现夜间阵发性呼吸困难, 利尿治疗后症状可有缓解。随后腹部 B 超发现腹水, 经利尿治疗后好转, 为进一步诊治收入我院。

病程中患者无皮疹、结节、环形红斑, 无关节肿痛及光过敏、口腔溃疡。1 年前出现尿量减少, 长期服用利尿药。近期体重增加 5 kg。既往史: 发病前可进行较强的体力活动, 否认冠心病、高血压、糖尿

病、高脂血症、慢性肺部疾病史, 无慢性咳嗽、咳痰史, 无吸烟史。个人史: 从事化工分析工作, 有毒气(主要为氨气)接触史 20 余年, 粉尘接触史 1 年。

#### 1.2 入院查体

T 36.6, R 19 次/分, BP 105/80 mmHg。慢性病容, 双颊有紫黑色色素沉着, 口唇紫绀明显。颈静脉充盈, 肝颈静脉回流征(-)。甲状腺无肿大。心相对浊音界向左稍扩大, 心率 82 次/分, 律齐, 三尖瓣听诊区可闻及 1/6 级收缩期杂音,  $P_2 > A_2$ , 未闻及心包摩擦音。肺(-)、腹稍膨隆, 肝肋下 1 cm, 余(-)。双下肢有可凹性浮肿。

#### 1.3 入院诊断

肺动脉高压原因待查

右心房室大

中重度三尖瓣关闭不全

左室舒张功能减低

少量心包积液

#### 1.4 诊治经过

患者入院后完善相关检查。并给予补钾, 间断利尿, 克赛、华法林抗凝治疗, 并合用合心爽 15 mg Tid, 一平苏 1.25 mg Qd。

#### 1.5 实验室检查

1.5.1 血常规、尿常规、便常规均正常, 大便 OB(-)。24 h 尿蛋白量: 0.310 g。

1.5.2 ALT 正常, TBil 2.17~3.55 g/L, DBil 1.17~1.72 g/L, Alb 39 g/L, K、Na、Cl、Cr、BUN 正常, 血糖正常, UA 8.6~19.8 g/L。

1.5.3 免疫指标: ANA + dSDNA、抗 Jo-1 抗体、自身抗体、补体、免疫球蛋白、RF、ANCA、ESR、CRP、D-Dimer、AcL、ENA、LA(-)。

#### 1.5.4 影像学及其他检查:

胸 X 线片:肺门影重,纵隔增宽,心影大,肺动脉段突出。胸部高分辨 CT:肺动脉高压,右心房及右心室明显增大;心包少量积液,前纵隔及中上纵隔液体密度影,考虑为心包积液向上的延伸。CTPA 及 CTV:肺动脉高压,右心房及右心室明显增大;心包积液,少量腹水;肝淤血;胆囊结石。未见明显血栓征象。肺灌注通气显像:血流期肺动脉区异常,符合肺动脉高压表现;双肺多节段血流灌注减低,通气受损,通气-灌注基本匹配。肺功能:FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 均下降。心电图:完全性右束支传导阻滞,电轴右偏,右心肥大。心脏超声:右心房室明显增大,主肺动脉及左右肺动脉起始部增宽,中度三尖瓣关闭不全,重度肺动脉高压,重度肺动脉关闭不全(相对性),左室舒张功能减低,少量心包积液。腹部 B 超:胆囊结石,脾稍大,腹腔积液。双下肢深静脉 B 超:双下肢深静脉血流通畅,左侧大隐静脉重度返流。

#### 1.6 目前情况

BP 95/105/70~85 mmHg,胸闷、气短等症状有所改善,夜间能平卧,体重较入院时减少 3 kg。右肺散在湿罗音。心相对浊音界向左稍扩大,心率 82~92 bpm,律齐,三尖瓣听诊区可闻及 VI/6 级收缩期杂音, P<sub>2</sub> > A<sub>2</sub>,肺动脉听诊区连续性机器样隆隆杂音,未闻及心包摩擦音。右下肺、左中肺肩胛部可闻及吹风样杂音。腹软,无压痛、反跳痛及腹肌紧张,肝肋下 1 cm,脾未触及,双下肢轻度浮肿。肺动脉压从入院初期的 119 mmHg 下降到 85 mmHg。目前诊断同入院。

## 2 讨论

### 2.1 刘震宇医师(心内科)

该患者病例特点:中年女性,病史 1 年半,起病隐匿,无急性过程,后期进行性加重。从时间和病情程度上患者病程可分为 3 个阶段:开始表现为活动耐量下降,如活动后气短;4~5 个月后,出现与体位改变和用力有关的晕厥,共 3 次,未遗留任何神经系统的体征;最近半年来,出现体循环淤血的表现,如肝大、双下肢水肿。患者起病前可从事较强的体力

活动,无呼吸、循环系统疾病及免疫系统疾病病史,也无明确呼吸、循环系统疾病及自身免疫性疾病的临床表现。有明确的化学接触史。患者目前的体征、CT 检查、V/Q 显像、心电图及外院右心导管检查均支持肺动脉高压的诊断。肺动脉高压包括原发性和继发性,诊断原发性须除外继发性。根据肺动脉高压形成的部位可分为:(1)左心及肺静脉系统压力升高导致;(2)呼吸系统疾病导致肺实质性疾病,如 COPD、肺血管性疾病、胸廓运动障碍性疾病和中枢性疾病(引起低氧血症、高二氧化碳,从而触发肺动脉高压的形成);(3)肺栓塞包括血栓形成和非血栓因素,如虫卵等。另外门脉高压及 HIV 感染等均可引起肺动脉高压。总结我科 1990~2000 年肺动脉高压患者(共 44 例,平均年龄 44 岁,女性居多)的特点,发现引起肺动脉高压最常见的病因为结缔组织病和肺栓塞,其他疾病则较少见,原发性肺动脉高压占 18.4%。从我科一个中心的资料来看结缔组织病、肺栓塞是引起肺动脉高压的常见原因。该患者除右心系统增大外无其他心脏结构异常,支气管-肺无明确病变,胸廓、中枢系统方面的疾病也无证据,免疫方面的检查均无阳性发现。目前的疑点主要集中在有无肺栓塞。胸部 CT 中段以上水平的动脉显示均清楚,肺 V/Q 显像有些部位有缺损。曾请外院教授会诊认为原发性肺动脉高压的可能性大,但有些疑点需澄清:(1)心电图电轴 90 度左右,与患者重度肺动脉高压、右心增大不符,是否存在左心病变?(2)核素检查提示有些部位有缺损;(3)CT 右肺中叶一动脉有可疑病变。关于心电图的疑点,CT、彩超的结果可除外。实际上,肺动脉高压可以有原位血栓形成,患者核素检查中肺某些部位的缺损不能用肺血管解剖部位来解释,也不能解释引起如此高的肺动脉压力,因此要考虑原位血栓形成的可能。关于下一步检查,是否可考虑经食道超声?在肺动脉高压时左右心之间的压力相似,不一定能发现分流,但心房、心室水平的分流如房缺、室缺可除外,因为左心不大;唯一的可能是肺动脉导管未闭,这种分流多有主动脉扩张。中枢性疾病可引起低氧,该患者是否要监测血氧?本人曾遇一例患者,因干燥综合征引起肌炎、肌无力,导致低氧,引起肺动脉高压。另外,本患者无虫卵栓塞、门脉高压引起肺动脉高压的证据。综上所述,患者诊断为原发性肺动脉高压的可能性大,继发性因素首先要考虑肺栓塞。治疗

上,是否应用钙通道阻滞剂最好要有急性的药物实验资料,了解患者肺动脉是否对其有舒张反应,我们选用 ACEI 改善右心功能、利尿剂降低右心前负荷,同时应用抗凝治疗,有资料表明肺动脉高压的存在,不论其发生是否与肺栓塞有关,抗凝治疗可使 3 年生存率提高 1 倍,该患者经治疗后症状有改善,估测肺动脉压从 119 mmHg 降到目前的 85 mmHg。

## 2.2 李斌医师(放射科)

患者 2003 年初外院胸片示肺动脉段增粗,右肺动脉增粗,右心增大;本次入院后的胸像表现较前有进展,表现为右肺动脉增粗更明显,右肺门影重,心尖上翘(右心增大表现)。外院 CT 检查提示在上纵隔腔静脉、主动脉弓及食管之间有一低密度影,境界清,CT 值为 14 左右,考虑为含有液体的囊性病变。增强 CT 发现主肺动脉干明显增粗(正常条件下,其宽度应小于升主动脉),左肺动脉主干和右肺动脉主干也是明显增粗的,右心增大。MRI 检查示在 T1 加权像,CT 上的囊性病变是强 T1 信号,在 T2 像为增强的信号,为液体密度,考虑为囊性病变;并发现少量胸腔积液。右肺动脉主干增粗、右心增大同 CT 检查结果一致。我院复查 CT 示上纵隔的囊性病变无明显改变,可能为一独立病变,也可能为纵隔面的胸腔积液局限在该处。CTPA 同样发现肺动脉主干明显增粗,肺动脉中心部、右肺动脉主干、左肺动脉主干增粗,而肺段动脉突然变细,并非均匀变细,类似“大萝卜须”改变,符合肺动脉高压的影像改变。患者肝脏不均匀增强,是淤血的表现。胆囊结石,与本病无明确关系。综上所述,患者胸片、CT 及 MRI 检查结果均支持肺动脉高压的诊断,且无明确继发性因素的表现。CTA 发现肺段水平的血栓很敏感,该患者无肺段及其以上动脉血栓形成;由于 CT 分辨力的原因,肺段以下的血管则不能鉴别。该患者无肿瘤证据,不考虑;大动脉的影像表现也不支持血管炎。

## 2.3 陈黎波医师(核医学科)

该患者肺 V/Q 显像特点:肺动脉根部有球形核素滞留,是典型的肺动脉高压表现,后位相与前位相的结果一致。肺灌注显像发现放射灌注非常不均匀,右肺上叶尖段、前段和后段基本无放射摄取,右肺中叶内、外段也有局部的放射性减低区;左肺放射性摄取也不均匀,下叶的背段和基底段放射性减低。肺通气显像示放射性也减低,但较 Q 显像程度轻。

肺动脉高压是明确的,患者双肺多节段通气、灌注均受损,以灌注受损为主。肺栓塞低度可疑,因为时间长肺栓塞表现可不典型,因此不能除外时间长的肺栓塞。

## 2.4 留永建医师(呼吸内科)

不明原因的肺动脉高压要进行鉴别诊断。肺动脉压的形成与体循环血压形成机制相似,即由心输出量和循环阻力决定。从心输出量方面考虑,左向右分流可导致肺动脉高压;阻力增高引起肺动脉高压更多见,左心系统流入的阻力增加,如二尖瓣狭窄、左心功能不全和肺静脉阻塞病,大血管如肺动脉栓塞、长期缺氧(如 COPD、夜间呼吸-睡眠暂停综合征)导致的毛细血管和小动脉收缩均可造成肺动脉高压。该患者肺功能 FEV1、FVC、FEV1/FVC 均下降,但当时患者一般情况差,因此其结果可靠性不高。患者无咳喘等临床表现,不支持 COPD 长期缺氧导致的肺动脉高压;患者病史中有低氧存在,但低氧与肺动脉高压的关系尚不明确,是肺动脉高压导致 V/Q 受损、原位血栓形成而发生低氧?还是长期低氧导致肺动脉高压形成?夜间血氧值得监测,可了解血氧低的程度和时间,也可能帮助了解其与肺动脉高压的关系,从治疗的角度也可反映氧疗的益处。典型肺栓塞病例多有突发的呼吸困难加重,且不能完全恢复,急性期肺动脉压力是不高的,该患者第一次晕厥时肺动脉压已明显升高(达 80 mmHg 以上),如果肺动脉栓塞首次发作,不论栓子多大,肺动脉收缩压均在 50 mmHg 以下,因此该患者在晕厥前肺动脉压已有异常。长期、反复的肺栓塞导致肺动脉高压的比例占 1% 左右,很少见。该患者 V/Q 显像有异常,但 V/Q 基本匹配,另外原发性肺动脉高压患者也可形成原位血栓,出现亚段或亚段以下的灌注缺损,目前肺栓塞导致患者肺动脉高压的证据不足。另外,正如前面刘大夫提到的,不考虑结缔组织病、HIV 感染等导致的肺动脉高压。有报道认为减肥药连续使用 3 个月后出现肺动脉高压的危险比正常人高 30 倍,但患者体型很瘦,也没有减肥药使用史。从影像学结果来看,原发性肺动脉高压的可能性大,肺静脉阻塞性疾病可能性也存在,但作为第二个可能诊断。下一步检查:如果考虑血管炎或肺静脉阻塞性疾病可做肺活检,当然,该检查的前提是诊断结果可明确指导治疗,比如协助判断对激素治疗的反应。关于治疗:目前不同的文献均报道仅

20%的患者可从扩血管治疗中获得好处,并且往往要行急性药物实验评价(使肺动脉压下降25%以上)长期药物疗效。该患者经治疗后一般情况改善,目前的小剂量合心爽恐怕不能解释。要考虑是否与利尿治疗有关?另外,吸氧可改善收缩的肺动脉,抗凝可减少原位血栓形成,从而使血管床增多,均可改善预后。

### 2.5 冷晓梅医师(风湿免疫科)

该患者肺动脉高压的诊断明确。肺动脉高压发病率较低,发病隐匿,诊断时往往已发展为明显的肺动脉高压,并且体征、症状无特异性,诊断手段也比较少,对发病机制目前欠详细认识,病理改变又存在多样性,因此临床诊断有一定困难。结缔组织病伴发肺动脉高压的发病机制及启动因素包括:血管炎、原位血栓形成、血管栓塞、闭塞和狭窄。合并肺动脉高压的常见结缔组织病包括:系统性硬化、混合性结缔组织病,该病常见的表现为雷诺现象,雷诺现象与肺动脉高压的相关性很好,雷诺现象是观察肺动脉高压的一个窗口;未分化的结缔组织病;抗磷脂抗体综合征,其引起肺动脉高压较多见,与肺泡出血、肺栓塞和血栓形成有关;SLE,目前发现其合并肺动脉高压的机会也很高。合并肺动脉高压相对少见的结缔组织病包括:类风湿性关节炎,时间长(10年以上)可引起肺间质病变;系统性血管炎,累及肺血管可引起血栓形成;干燥综合征,多有肺间质病变;自身免疫性肝病,门脉高压可引起肺动脉高压,其机制不详。该患者无结缔组织病的临床表现如皮疹、关节肿痛,实验室检查抗体均阴性,当然血管炎时抗体可阴性,但有炎症指标如血沉、C-反应蛋白异常。因此该患者诊断结缔组织病的可能性不大。

### 2.6 Lawrence 医师(美国加州大学)

该患者符合原发性或特发性肺动脉高压的诊断,因为该患者不存在任何一个特异的、可进行治疗的引起肺动脉高压的因素。我们曾经报道1例HIV感染病例,其肺血管床的组织病理改变类似原发性肺动脉高压的组织病理。最近一期的新英格兰医学杂志报道,慢性肺栓塞引起肺动脉高压比先前认为的要高的多。肺动脉主干的大栓子栓塞可有肺动脉高压的表现,可用手术治疗。关于治疗,终身抗凝是目前唯一证实可延长寿命的方法;另外,氧疗也是很有益的。患者的晕厥值得关注,任何血管扩张剂的使用均可引起体循环压力下降,但肺动脉阻力

却不变,因此可能有害。

### 2.7 严晓伟医师(心内科)

实际上患者全天均明显血氧下降,夜间血氧监测有多大意义?患者核素检查示通气、血流均减少,血流减少可能有原位血栓形成,但通气减少可能有何原因?原位血栓形成与原发性肺动脉高压的关系目前研究进展如何,其在原发性肺动脉高压形成中发挥何等作用?

### 2.8 留永建医师(呼吸内科)

从COPD患者的家庭氧疗经验看,长期吸氧对缓解病情有利,如监测到患者血氧饱和度 $< 85\%$ ,应长期吸氧。原发性肺动脉高压可继发形成血栓,抗凝治疗证明对预后有益,其机制也是减少进一步的原位血栓形成,防止肺动脉高压恶化。

### 2.9 陈黎波医师(核医学科)

关于V/Q都受损的情况在临床上多见于肺炎、COPD。但时间较长的肺栓塞可造成肺实质有渗出,同样也可造成V/Q都受损,产生类似改变。

### 2.10 严晓伟医师(心内科)

我科曾有这样1例患者(男性),就诊时肺动脉高压已很明显(收缩压100 mmHg以上),并导致卵圆孔开放,右向左分流,顽固的低氧血症,而肺动脉造影、CT检查均无病因提示,V/Q显像提示低度可疑的肺栓塞,用抗凝治疗半年左右,肺动脉压力开始下降,目前随诊发现肺动脉压力在40 mmHg左右,并可以工作,当时的诊断也倾向于原发性肺动脉高压。此2例患者有些相似,因此认为血栓形成在肺动脉高压和低氧血症中的确发挥较重要作用,原位血栓形成不同于大块的血栓形成,其作用目前也不完全清楚。该患者抗凝治疗是否会有同样的效果,值得进一步观察。另外,我们的基础实验发现,用TNF、oxLDL刺激培养的脐静脉血管平滑肌细胞(脐静脉与肺动脉相似,均为静脉血),发现从蛋白到基因水平组织因子表达明显升高,而组织抑制因子表达却明显减少。目前炎症因子在肺动脉高压中的作用研究也较多,炎症因子在肺动脉高压发生中有一定作用。具有抗炎特性的药物如statin、ACEI类药物有稳定斑块作用,我们的基础实验也发现他汀类药物对炎症因子刺激的组织因子表达有抑制作用。因此他汀类药物是否对肺动脉高压有效是将来值得观察、研究的课题。

## 2.11 沈悌医师(血液科)

该患者经讨论,具体病因尚不能确定。对患者我们不能仅满足于诊断,得到诊断是为了治疗,并且要考虑诊断是否可完全解释病情全貌?该病例中还有很多疑点:患者胆红素高,为双相,淤血肝可解释,是否还有其他原因?患者纵隔有一占位,放射科认

为是囊性,为液体,为什么仅局限在该部位?原发性肺动脉高压能解释整个病情吗?在临床实践中,要提倡研究精神。另外,Lawrence 医师提到最新的新英格兰医学杂志,新英格兰医学杂志是临床杂志的权威,有许多专科的重要文献,给我们的启示是要不断、及时跟踪文献。

### 改变 T 细胞反应使小鼠的异种移植物长期存活

在一项新的动物研究中,研究人员操纵直接和间接的 T 细胞反应实现了小鼠体内猪胰岛移植物的长期生存。

据发表于 4 月《糖尿病》杂志(Diabetes, 2005, 54:1048 - 1055)上的报告,捐赠组织的短缺使得人们对异种移植的兴趣增长,但强烈的细胞免疫一直是此方法的主要障碍。在异种移植组织的排斥中有两种类型的 T 细胞反应:直接和间接通路的。在这项新研究中,伦敦国王大学的利奇尔(Robert I. Lechler)和同事分开抑制了这两条通路,实现了胰岛在小鼠体内的长期存活。

研究人员使用 CTLA4-Ig 融合蛋白阻断了每一通路:猪的这种蛋白阻断了直接通路,小鼠的这种蛋白抑制了间接通路。单独给予猪的这种蛋白时稍稍增加了异种移植物的生存,而小鼠的此蛋白几乎没有作用。但在先注射猪蛋白再注射鼠蛋白时,不需要其他类型的免疫抑制就实现了移植物的长期生存。

这一结果表明相似的方法用于人类可能实现猪胰腺移植物的长期存活,而不会影响受者的免疫能力,作者总结。

### BNP 水平帮助引导 CHF 患者卡维地洛治疗

“受体阻断剂治疗改善了 CHF 患者的症状、左心室射血分数和生存,但对神经激素的长期作用还没有广泛研究过”,美国明尼苏达梅欧医院的弗朗兹(Robert P. Frantz)和同事在 3 月《美国心脏杂志》(Am Heart J, 2005, 149:541 - 547)上解释。

他们的研究表明,卡维地洛治疗与充血性心力衰竭(CHF)患者脑钠素(BNP)水平的持续下降有关。提示“连续的 BNP 水平在卡维地洛对左心室功能的改善上可以提供一些线索”。

“BNP 水平和射血分数变化之间的关系表明,连续测量 BNP 可用来引导对卡维地洛治疗的 CHF 患者的监测,但它们的联系还没有强到不需测量射血分数”,弗朗兹说,“如果某位长期卡维地洛治疗的患者增高的 BNP 水平没有下降,则提示此患者射血分数没有改善,因此应仔细评估”。

### 扭转 DNA 的酶

据美国 BIOCOMPARE 科技新闻网(2005/4/20)报道,一对由荷兰的研究人员所引领的国际研究小组,解开 DNA 在分子层级如何自然释放扭矩。

德尔福特技术大学、巴黎 Ecole Normale Supérieure 和纽约 Sloan-Kettering 学院的研究人员将他们的研究结果发表于 2005 年 3 月 31 日的 Nature 中。

这期 Nature 的封面图片所示为正在发挥作用的 TopIB。酶拓朴异构酶 IB 可以释放施加于 DNA 股上的扭力。

在复制和转录过程中发生的各种变化导致 DNA 分子中扭曲张力的积累,而这种张力的释放要靠“拓朴异构酶”来完成。IB-型“拓朴异构酶”(TopIB)先是将一个 DNA 链切开,然后再重新连接起来,并将正、负“超螺旋”都去除掉。

现在,研究人员针对单独一个 TopIB 所做的直接监测表明,与其他“拓朴异构酶”不同的是,它并不去除固定数量的“超螺旋”,被去除的“超螺旋”的数量,取决于 DNA 中储存的扭矩,它们是通过一个旋转机制被去除的。这项机制与旋转的 DNA 和酶空腔之间的摩擦力有关。

将摩擦力作为一个因素引入 DNA 与“拓朴异构酶”之间的相互作用中,对于研究 DNA 与酶之间相互作用的普遍规律具有重要意义。

### 螺旋 CT 扫描结果阴性可有效排除肺栓塞诊断

美国南卡罗来纳医科大学的斯乔普夫在 4 月 27 日《美国医学会杂志》(JAMA, 2005, 293:2012 - 2017)上报告,螺旋 CT 结果阴性可以有效排除可疑患者的肺栓塞诊断。“螺旋 CT 阴性后停用抗凝药是安全的,通常也不必进行其它的影像学检查来排除肺栓塞”,最后的结论是 CT 是肺栓塞影像检查新的金标准。

## 发热、肝脾大、嗜酸细胞增多

沈敏<sup>1</sup>, 邹农<sup>2</sup>, 赵永强<sup>2</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 内科; 2. 血液科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者男性, 24岁。反复发热伴乏力1年余。

#### 1.1 病史

患者1年前“感冒”后出现发热, 体温最高40℃, 午后明显伴乏力。10余天后出现腹泻, 褐色水样便, 5~6次/日。予青霉素、氧氟沙星等治疗无效。2个月后出现皮肤巩膜黄染, 尿呈深茶色, 皮肤瘙痒。外院查血 WBC  $9.3 \sim 20.2 \times 10^9 L^{-1}$ , 嗜酸细胞  $0.286 \sim 9.9 \times 10^9 L^{-1}$ , Hb 82~92 g/L, PLT  $209 \sim 364 \times 10^9 L^{-1}$ , ALT 288 U/L, AST 232 U/L, TBIL 24.8 mg/L,

DBIL 18.5 mg/L, ALB 25 g/L, ESR 77 mm/h。腹部B超示肝脾大, 肝实质弥漫性损害, 脾肋下5 cm。给予茵栀黄、思美泰等治疗1月后肝功好转, 发热、腹泻消失。入院前8个月再次出现发热、腹泻, 症状同前。多次查血嗜酸细胞  $2.0 \sim 4.0 \times 10^9 L^{-1}$ , 便虫卵、血吸虫抗体、十二指肠引流液均(-), CEA、CA19-9、CA125均正常。胸腹CT: 少量胸腔、心包积液; 肝、脾、双肾、胰腺肿大, 少量腹水, 腹膜后淋巴结肿大。骨髓涂片: 增生活跃, 嗜酸性粒细胞比例明显升高, 占36%。颈部及腹股沟淋巴结、骨髓、肝穿刺及结肠黏膜活检均提示嗜酸细胞浸润。考虑“嗜酸性粒细胞增多症”, 先后给予强的松50 mg/日, 羟基脲、VP方案化疗及CsA、CTX、MTX、达那唑, 脾区放疗, 无明显疗效。病程中体重下降25 kg。

既往: 曾到云南、广东、河南的野外工作, 有食用生鱼片、生水史。

#### 1.2 入院查体

T 37.6℃, BP 140/90 mmHg, 皮肤、巩膜轻度黄染, 四肢及腹部皮肤色素沉着; 颈部、腋窝、腹股沟可

扪及多个淋巴结, 最大直径约1 cm, 质软, 活动可, 无触痛, 心肺(-), 肝肋下10 cm, 脾肋下12 cm, 质韧, 无触痛。全腹压痛, 中上腹较重, 无反跳痛及肌紧张。

#### 1.3 辅助检查

血常规: WBC  $5.3 \sim 12.93 \times 10^9 L^{-1}$ , 嗜酸细胞  $0.418 \sim 2.98 \times 10^9 L^{-1}$ , Hb 98~112 g/L, PLT  $228 \sim 700 \times 10^9 L^{-1}$ 。肝肾功能: ALB 20~27 g/L, 余大致正常。便常规3次(-)。便找虫卵2次(-)。血涂片: 中性杆状5%, 中性分叶61%, 淋巴22%, 单核4%, 嗜酸6%, 晚幼粒1%, 异淋1%, 找寄生虫(-)。血培养: 普罗沃菌阳性1次, 阴性2次。肥达-外斐试验、布氏杆菌凝集试验、CMV-PP65、乙肝五项和HIV-Ab(-)。HCV-Ab弱阳性; HCV-RNA(-)。TORCH: RV-IgG 1:20(+), HSV-IgG 1:64(+), HSV-IgM(+), 各1次CMV-IgG 1:64(+)。ESR 22~95 mm/h。PPD(-)。蛋白电泳: Alb 20.3%~32.8%,  $\gamma$  53.8%~68.8%。Ig定量: IgG 50.5~56.7 g/L(正常7~17), IgE 635.3 IU/mL(正常0~100)。免疫电泳: 无单克隆异常。T细胞亚群: B淋巴细胞、NK细胞计数显著减少, T细胞免疫功能正常, CD8+T细胞有异常激活。ANA+dsDNA、抗ENA(-)。自身抗体: SMA 1:160(+), 补体: CH<sub>50</sub> 9.8 U/mL(26~55), C<sub>3</sub> < 58.3 mg/L(60~150)。BCR/ABL基因(-)。

UCG: EF 62%, 少量心包积液。胸腹CT: 左下肺炎性改变, 左后胸膜局限性增厚, 双腋下及支气管前淋巴结增大; 肝脾增大, 腹水, 脾内低密度影, 密度欠均, 建议增强扫描。腹膜后淋巴结增大。左肾盂筋膜增厚。腹部增强CT: 肝脾肿大, 脾多发梗塞、坏死, 与半年前比较为新出现病灶; 腹膜后淋巴结肿

大,心包横膈组淋巴结肿大,与前无明显变化;少量腹水,左侧少量胸水;胆囊结石。骨髓涂片(2次):嗜酸性粒细胞占10%~17%,未见异常细胞及寄生虫。骨髓活检:骨髓组织中造血组织不均,与脂肪组织比例大致正常,粒、红系比例大致正常,嗜酸性粒细胞增多,可见巨核细胞。

#### 1.4 入院诊断

嗜酸性粒细胞增多综合征,血液系统肿瘤?特发性高嗜酸性粒细胞综合征?

#### 1.5 诊治经过

入院后继续予CsA 200 mg/日,强的松20 mg/日,及对症支持治疗,腹泻好转。入院40天后于全麻下行脾切除+肝活检+腹腔淋巴结活检术。术后出现胰瘘、腹腔感染,先后予舒普深+佳尔纳、美平抗感染。仍持续发热,体温37~39.3℃,伴乏力、出大汗。腹腔引流液黄色混浊,20~30 mL/天。查体:肝肋下5 cm,深触痛,全腹无压痛,余同入院。

## 2 讨论

### 2.1 李斌医师(放射科)

我院手术后胸片可见右侧肋膈角变钝,侧位片可见前纵隔肿大淋巴结。半年前外院胸部CT见胸腔积液,腋窝、上纵隔及前纵隔淋巴结肿大,腹部CT见肝脾大,胃小弯侧及肠系膜处疑有肿大的淋巴结,腹膜后淋巴结肿大,脾门淋巴结肿大。入院后腹部增强CT提示肝脾大,脾多发楔形梗死、坏死灶,腹腔及腹膜后淋巴结肿大,胆囊结石。总体印象为全身多部位、多系统淋巴结肿大,脾多发梗死、坏死,结合临床有发热、嗜酸粒细胞增多表现,考虑以下可能(1)淋巴瘤:影像学主要表现为多部位淋巴结肿大,且常出现淋巴结融合现象,增强后淋巴结周边有强化。(2)结核:常有感染中毒症状,淋巴结钙化较多见,中心呈干酪样坏死,由于肉芽肿性改变,增强后周边的环形强化比淋巴瘤强。(3)转移瘤:表现为多个孤立病灶,淋巴结多不融合。(4)其他:如感染可引起淋巴结反应性增生,影像学表现多无特异性。综合患者临床和影像学表现,淋巴瘤可能性大。

### 2.2 邹农医师(血液科)

病例特点:青年男性患者,病程已1年余,主要表现为不规则发热、乏力、大汗、消瘦,伴黄疸、腹泻等症状。查体可见多处浅表淋巴结肿大。肝脾明显肿大,轻度贫血,血白细胞总数正常或轻度升高,血

小板稍高,嗜酸性粒细胞计数持续显著升高,多次骨髓涂片和活检也提示嗜酸性粒细胞增多。多部位组织活检,包括颈部和腹股沟淋巴结、肝、结肠黏膜均提示嗜酸性粒细胞浸润,但病因未明。入我院后行脾切除、肝活检及脾门淋巴结活检术,病理科医师将报告病理结果。患者曾接受较长时间的糖皮质激素治疗,也曾用过VCR、CTX、MTX等细胞毒药物,外院曾予脾区放疗,效果均不佳。嗜酸性粒细胞增多的常见原因包括:感染性疾病,如寄生虫感染和某些病毒感染;药物、过敏、自身免疫病、皮肤病和肺疾病等,该患者支持点不多。嗜酸性粒细胞增多可继发于血液系统疾病,如慢性粒细胞白血病(CML)、真性红细胞增多症(真红)、霍奇金病(HD)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)。CML、真红等常有特异的血象和骨髓表现,该患者不支持。患者不规则发热、消瘦、全身多处淋巴结肿大、肝脾大,虽多次活检未明确诊断,仍需考虑恶性淋巴瘤,因此,我科建议切脾。如排除了各种继发因素,则可考虑特发性高嗜酸性粒细胞综合征(IHES)。IHES指嗜酸性粒细胞大于 $1.5 \times 10^9/L^{-1}$ ,且持续半年以上,伴多器官受累,并除外其他引起嗜酸性粒细胞增多的病因。如符合下列条件之一,即克隆性染色体异常、骨髓中幼稚细胞 $>5\%$ 且 $<19\%$ ,则可诊断嗜酸性粒细胞白血病。

### 2.3 周宝桐医师(感染科)

该患者嗜酸性粒细胞增多的原因可能为(1)寄生虫感染:是嗜酸性粒细胞增多最常见的原因。原虫感染,如疟疾可出现白细胞增多,但患者无流行病学史和相应的临床表现,血涂片、骨髓也未发现原虫。蠕虫、吸虫感染也可引起嗜酸性粒细胞增多,经多次查便虫卵、血清学指标以及结肠黏膜和肝活检,基本除外血吸虫感染;经十二指肠引流液检查及肝活检,基本除外肝吸虫感染;绦虫、囊虫感染也无证据。(2)某些病毒感染:患者相关检查中仅有HSV-IgM曾阳性,后转阴,无意义。HCV-Ab弱阳性,但HCV-RNA(-),故不能诊断丙型肝炎,即使是丙型肝炎,也不能解释病情全貌。建议复查HCV-Ab。(3)结核:可有嗜酸性粒细胞增多、发热、肝脾大、淋巴结肿大。但TB-Ab、PPD均阴性,且病程1年余,经大剂量激素和免疫抑制剂治疗,未出现结核播散,故基本除外。(4)药物:无服用特殊药物史,不考虑。(5)血液病,尤其是淋巴瘤可能性大,易解释病情全貌。

## 2.4 史群医师(风湿免疫科)

自身免疫病方面主要考虑以下疾病(1)变应性肉芽肿性血管炎(Churg-Strauss syndrome, CSS)可有嗜酸细胞增多。但有以下不支持点:①患者没有哮喘、过敏性鼻炎等病史;②CSS的呼吸道受累较突出,虽可累及消化道,但肝脾、淋巴结肿大少见;③CSS常出现P-ANCA(+),该患者ANCA(-);④CSS的病理除嗜酸细胞浸润,常有坏死性血管炎和肉芽肿改变,该患者多部位活检的病理结果与之不符。(2)系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征等也可继发嗜酸性粒细胞增多,但患者缺乏相应的临床表现,不支持。该患者以肿瘤,尤其是血液系统肿瘤的可能性大。

## 2.5 姚方医师(消化内科)

患者病初曾有腹泻,外院结肠镜提示左半结肠溃疡,激素治疗后复查结肠镜溃疡好转,但腹泻依旧,故腹泻与原因未明的系统性疾病伴嗜酸性粒细胞增多有关。其嗜酸性粒细胞增多的原因以血液系统恶性肿瘤可能性大,必要时可考虑胃镜或肠镜下再取活检。

## 2.6 郭丽娜医师(病理科)

患者的脾脏重约1500g,内含一大的囊腔,囊壁厚、光滑,囊内含坏死恶臭液体。镜下显示该囊壁有很多浆样细胞浸润,易见嗜酸细胞。脾内血管壁增厚,脾窦中大量浆样细胞沿血管壁浸润。肝汇管区严重浆样细胞浸润,被膜有增厚的血管,大量浆样细胞沿血管壁分布,肝索基本正常,有个别浆样细胞浸润。淋巴结同样可见大量浆样细胞浸润。脾、肝及淋巴结的免疫组化显示:CD43(++),CD3(++),NK-1(+),CD20和CD79(±),CD1、CD23和CD10(-),说明镜下所见浆样细胞实质上都是T淋巴细

胞,故诊断为脾、肝、淋巴结T细胞淋巴瘤,脾多发梗死及囊性变,合并感染及脓肿形成。该患者属浆细胞样T细胞淋巴瘤(plasmacytoid T-cell lymphoma),很少见,其比例<10%,特点为浆细胞样T淋巴细胞主要分布在血管周围。

## 2.7 赵永强医师(血液科)

患者病程已达1年余,辗转于多家医院,始终未能明确其嗜酸细胞增多的原因,最终经过切脾而明确诊断。外周血嗜酸性粒细胞绝对值大于 $0.4 \times 10^9 L^{-1}$ ,即称为嗜酸性粒细胞增多症,分轻度、中度和重度,其嗜酸性粒细胞绝对值分别为 $0.4 \sim 1.5 \times 10^9 L^{-1}$ 、 $1.5 \sim 5.0 \times 10^9 L^{-1}$ 和大于 $5.0 \times 10^9 L^{-1}$ 。该患者为中度升高。嗜酸性粒细胞增多症的原因有继发和原发之分。继发因素多为寄生虫感染(常为蠕虫感染,嗜酸性粒细胞呈中-重度升高)、过敏、结缔组织疾病、呼吸道疾病和消化道疾病等。继发于肿瘤者也并非少见,如继发于淋巴瘤(一般为轻度升高)、CML和其他实体瘤。该患者最后诊断为恶性淋巴瘤,但其嗜酸细胞呈中-重度升高,较少见。确无继发因素者应考虑特发性高嗜酸性粒细胞综合征/嗜酸性粒细胞白血病。无论是继发因素所产生的异常T细胞还是原发的克隆性增殖的恶性细胞,通过细胞因子IL-2、IL-4、IL-5和 $\gamma$ IFN等,促进嗜酸性粒细胞的分化、发育和成熟,引起嗜酸细胞增多。近期有文献报道称IL-5的作用尤为重要。本病例再次说明临床上继发性血液学异常远多于原发者,对于嗜酸细胞增多症应努力寻找继发因素。当临床上高度怀疑淋巴瘤时,不能凭一两次病理检查阴性而轻易放弃诊断。另外,应不断发扬北京协和医院多年来形成的临床科室和辅助科室、临床医师与病理医师沟通与交流的优良传统。

## 镥-89和化疗都可减轻转移性前列腺癌的骨痛

据瑞典卡罗林斯卡研究所的斯特朗(Peter Strang)和同事在4月《疼痛和症状管理》杂志(J Pain Symptom Manage 2005;29:352-357)上指出,镥-89治疗和姑息化疗都可导致转移性前列腺癌骨痛显著减轻。但他们发现,化疗的副作用使得镥成为更好的治疗选择。

## 发热、皮肤色素沉着、手足麻、视物模糊、肝脾大

朱卫国<sup>1</sup>, 王玉<sup>2</sup>, 曾学军<sup>2</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 内科; 2. 普通内科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者女, 41岁。因皮肤色素沉着4年, 发热3年, 浮肿1年入院。

#### 1.1 病史

2000年患者发现全身皮肤色素沉着, 略粗糙。2001年5月20日劳累后出现左侧腰背部及左腹部持续钝痛, 渐扩散至全腹, 伴发热, 无畏寒、寒战。当地医院查血常规、胸片、腹部CT未见异常, 予地塞米松及内酰胺类抗生素治疗后好转。此后间断发热, 午后为著, 最高体温38℃, 伴乏力、盗汗、消瘦, 查PPD(+), ESR正常; 胸片及胸部CT示左下肺囊肿样改变, 诊为“结核性胸膜炎”; 予利福平、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺四联抗结核治疗10个月, 症状无改善, 复查血沉、胸片、胸部CT无变化。2003年5月背痛再次发作, 性质同前。2003年11月颜面及双下肢渐起可凹性水肿, 伴腹胀、纳差, B超发现脾大、腹水, 间断给予利尿治疗, 症状有所缓解, 但停药后加重。2004年8月因胸痛行B超检查发现双侧胸水, 右侧为著, 抽右侧胸水600 mL后症状有所缓解, 胸水为黄色透明, 有少量间皮细胞, 未见癌细胞, 抗酸染色阴性。为进一步诊治收入我院。

病程中渐起四肢末端变凉、麻木, 毛发增多、变黑变硬, 颈背部毳毛增多, 毛孔变粗, 性欲下降, 双视力模糊, 轻度复视, 无头痛、恶心、呕吐。体重下降6 kg。

既往史: 年轻时咳嗽、咳痰、咯血3次, 胸片示胸膜粘连, 肋膈角变钝, 未治疗。26岁确诊为多囊卵巢综合征(PCOS), 予克罗米芬、强的松治疗。30岁

育1子后月经规律(30 d), 此次患病后延长至40~60 d。2004年5月胸部CT不除外“肺隔离症”。父亲死于肺结核。

#### 1.2 入院查体

T 37.3℃。全身皮肤色素沉着, 毳毛增多。颌下、右腋窝可及数枚0.5~0.8 cm淋巴结, 质中, 无压痛。颈强(+), 颜胸距3 cm。右下肺叩浊, 左下肺可及湿啰音; 心尖部可及II级SM; 腹膨隆, 肝肋下3 cm, 质硬, 压痛(+), 肝颈回流征(+), 脾肋下5 cm, 质软, 无压痛, 移动性浊音阳性; 双下肢可凹性水肿。肢端呈手套、袜套样感觉减退, 腱反射对称减低, 跟腱反射未引出。病理征(-)。

#### 1.3 入院诊断

发热、皮肤色素沉着、手足麻、视物模糊、肝脾大待查

多囊卵巢综合征

#### 1.4 辅助检查

1.4.1 常规: 血常规: 血小板 $530 \times 10^9 L^{-1}$ , 白细胞、血红蛋白正常。尿、便常规正常。肝肾功能、血糖、血脂正常, 其中白蛋白39 g/L。PT + APTT正常。乙肝五项: HbsAb、HbcAb(+). 血沉、C反应蛋白、补体正常。肺癌筛查、AFP、CA125、CA19-9、CEA正常。  
1.4.2 呼吸系统: 痰涂片: 可见革兰阳性球菌、杆菌, 革兰阴性球菌及痰找抗酸杆菌、瘤细胞(-)。PPD: 硬结25 mm(72 h)。血气分析正常。胸水: 黄色微混, 细胞总数 $410/mm^3$ , 白细胞 $120/mm^3$ , 单核78%, 多核22%, 黎氏反应(-), 比重1.015; 胸水白蛋白20 g/L, 乳酸脱氢酶52 u/L。腺苷脱氢酶18 u/mL。胸水找抗酸杆菌、找瘤细胞及细菌培养(-)。

1.4.3 消化系统:腹水:细胞总数 $1550/\text{mm}^3$ ,白细胞 $40/\text{mm}^3$ ,单核39,多核1,黎氏反应(-),比重1.010;白蛋白14 g/L,乳酸脱氢酶30 U/L,SAAG 2.5。腺苷脱氨酶10.5 U/mL。找抗酸杆菌、革兰染色、细菌培养、找瘤细胞(-)。腹部B超示肝回声稍粗,肝门区蜂窝样无回声,不排除门脉海绵样变,脾大,腹水。胃镜示胃底、胃体黏膜充血,未见静脉曲张。上消化道造影正常。

1.4.4 血液系统:免疫球蛋白:IgA 6.87 g/L,IgG、IgM、IgD、IgE正常。免疫电泳:IgA少量异常条带。蛋白电泳: $\gamma$  22.0%,可疑M蛋白。血轻链: $\kappa$ 正常 $\lambda$  753(298~665)mg/dl。24 h尿轻链定量正常。骨穿:巨核细胞全片 $1.5 \times 2 \text{ cm}^2/504$ ,血小板较多见。浆细胞比例2.5%,形态正常。骨髓活检(-)。腹壁皮下脂肪活检:刚果红(-)。

1.4.5 循环系统:EKG示肢导低电压。UCG示轻度肺动脉高压、少量心包积液,EF 72%。血管彩超示双颈动脉、双锁骨下动脉、上肢动脉未见明显异常,下腔静脉正常。肘静脉压:18 cm H<sub>2</sub>O,按压肝区后为19.5 cm H<sub>2</sub>O。

1.4.6 免疫方面:ANA、抗dsDNA、抗ENA、ANCA(-)。自身抗体:AMA 1:80,余(-)。

1.4.7 内分泌系统:葡萄糖耐量试验:糖耐量减低。甲状腺功能试验:TSH 8.9 U/mL(0.38~4.34),余正常。血皮质醇分泌生理节律消失,17羟孕酮、24 h游离皮质醇正常,促肾上腺皮质激素160 pg/mL(<46)。性激素:雌激素 $2.62 \times 10^8$  pmol/L,睾酮0.38 g/L,孕激素0.318 nmol/L,黄体生成素8.4 mIU/mL,促卵泡激素9 mIU/dl。24 h尿电解质(Na、K、Cl、Ca、P)正常。生长激素、催乳素正常。子宫、双附件B超正常。

1.4.8 神经系统:眼底中度视乳头水肿。腰穿压力265 mm H<sub>2</sub>O。脑脊液:细胞总数 $6/\text{mm}^3$ ,白细胞 $0/\text{mm}^3$ ,蛋白0.90 g/L,糖及氯化物正常;革兰染色、乳胶凝集试验、抗酸染色、细菌培养(-)。肌电图示四肢周围神经病变,感觉受累为主。

1.4.9 影像学:胸片示左下肺囊状及蜂窝状阴影。胸部CT示左下肺蜂窝状囊性病变,肺隔离症?支气管扩张症?合并感染,右侧胸水。腹部CT示脾大,腹水,腹膜后未见肿大淋巴结。肾上腺CT示左侧肾上腺内侧支及结合部略增粗。MRA示门静脉

海绵样变性,动脉期肝实质边缘弥漫强化,动静脉瘘?下腔静脉、肝静脉造影示正常。头颅+垂体MRI无特殊异常。

## 1.5 诊治经过

入院后予速尿、安体舒通等利尿剂,维生素及吗丁啉口服,颜面、下肢水肿、腹胀减轻,因颅压高、视物模糊、视乳头水肿予甘露醇250 mL Q8h脱水,视力模糊无改善。

## 2 讨论

### 2.1 王玉医师(普通内科)

中年女性,慢性病程,有多系统受累(1)呼吸系统:肺先天发育不良?肺隔离症?肺部感染和胸腔积液(2)消化系统:门静脉海绵样变、门脉高压、腹水、脾大、肝大,肝脏动静脉瘘?(3)循环系统:少量心包积液,肺动脉高压(4)血液系统:可疑M蛋白,免疫电泳示IgA $\lambda$ 单克隆,骨髓浆细胞轻度增多(5)内分泌系统:有月经规律改变,血ACTH升高,血F正常节律消失,有糖耐量低减、亚临床甲减和多囊卵巢综合征(6)皮肤:色素沉着、皮肤增厚和毳毛增多(7)神经系统:颅压高,脑脊液蛋白升高,视乳头水肿和多发性周围神经病变。具备POEMS综合征(polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes)几乎所有的表现。但仍有一些问题不好解释,患者既往腹部CT正常,目前门脉海绵样变考虑为继发性,它是否与POEMS有关?脾大为门脉高压所致,还是POEMS的表现?肺动脉高压是由于POEMS所致或是肺先天发育不良所致?查房目的主要有以下几点:POEMS综合征能否诊断?治疗方案?背痛如何解释?

### 2.2 陆菁菁医师(放射科)

患者的影像学表现:左肺血管变细,纹理减少,类似单侧透明肺表现,考虑为单侧肺发育不良。左下肺多发囊肿,壁增粗,考虑为先天发育不良继发感染。肝脾大、胸腹水、心包积液明确,且腹膜后门体静脉吻合支开放,这些均支持门脉高压。CT增强时肝边缘强化亦与此有关。CT、MRA均支持门静脉海绵样变性,内有血栓形成。下腔及肝静脉造影正常。

### 2.3 高金明医师(呼吸内科)

患者左下肺病变考虑为肺实质破坏,可以是反复细菌感染或先天性病变,如肺隔离症或先天性肺

囊肿,肺囊性纤维化或支扩均不除外。但肺部病变与全身疾病无关。

#### 2.4 谭先杰医师(妇产科)

多囊卵巢综合征(PCOS)是妇女从青少年到生育期最常见的一组高雄激素无排卵病症。其诊断标准:①临床有排卵异常和(或)雄激素增多的表现,如月经稀少或闭经、不育、多毛、肥胖;②卵巢形态学表现:多囊性改变(经B超或腹腔镜证实);③性激素水平异常,T增高,LH/FSH>2.5。3条中具备2条即可诊断,但须除外其他引起高雄激素水平的病因。根据病史,该患者年轻时PCOS成立,但此次就诊并非因PCOS。仅用PCOS也无法解释全身症状,尤其不好解释脏器肿大、胸腹水,通常PCOS出现胸腹水是在促排卵治疗中,因卵巢过度刺激所致,该患者最近并未接受相关治疗,患者PCOS目前不需治疗。

#### 2.5 李立波医师(神经内科)

本例神经系统主要表现四肢麻木。定位诊断为多发性周围神经病。定性诊断常见的周围神经病病因:①中毒:药物、化学物品、白喉毒素等;②营养缺乏:慢性酒精中毒、慢性胃肠道疾病等;③代谢性疾病:糖尿病、尿毒症、淀粉样变性等;④胶原血管性疾病:结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮、结节病等;⑤炎性病变:格林-巴利综合征、慢性炎症性脱髓鞘多发性神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy,CIDP)等;⑥感染性疾病:莱姆病等;⑦遗传性疾病:遗传性运动感觉神经病(HMSN)等;⑧肿瘤:淋巴瘤、肺癌、多发性骨髓瘤等;⑨其他:亚急性感觉神经元病、POEMS综合征等。结合该患者的全身表现,POEMS综合征可能性大。除四肢麻木外,患者尚有视物模糊,视乳头水肿表现。颅高压为POEMS综合征引起的可能性大,POEMS患者的颅压通常在180~400 mmH<sub>2</sub>O。视乳头水肿可因颅内高压所致,亦可由POEMS综合征直接引起,该患者的颅压并不太高,所以更倾向于后者。鉴别诊断主要包括:①CIDP四肢对称性感障碍,脑脊液蛋白细胞分离,但CIDP不能解释其他系统病变;②淀粉样变性:淀粉样蛋白沉积于神经周围或神经滋养血管,神经活检可证实;③结节性多动脉炎:周围神经病以缺血性神经炎为主要表现等。治疗方面:在治疗原发病的同时,可予大剂量维生素B<sub>1</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>以及辅酶A和ATP等。针对高颅压可给予脱水治疗。一

般在治疗3~6月后神经系统症状可部分改善。

#### 2.6 付勇医师(内分泌科)

内分泌方面表现:皮肤暴露处有普遍色素沉着,尤其乳晕处明显,但齿龈、伤痕处无色素沉着,不是典型的Addison病表现,同时无肾上腺功能减退症状。亚临床甲减存在,可用血F减低,对TSH的抑制减弱解释。间断发热、应激、储备不足时,ACTH、TSH可增高,血F节律消失与睡眠不佳有关。肾上腺方面需做ACTH兴奋试验,评价储备功能。该患者多个腺体受累,需与自身免疫性多内分泌腺病鉴别,后者有家族遗传史,分两型:I型为常染色体隐性遗传,主要表现为儿童发病,白色念珠菌感染可为首发,并依次出现甲旁减、肾上腺皮质功能低减、甲状腺功能低减等;II型主要为三联症(甲减/甲亢、肾上腺皮质功能低减、I型糖尿病),可合并白癜风、恶性贫血、肝炎等。该患者临床不支持自身免疫性多内分泌腺病。总之,作为POEMS综合征的内分泌表现是存在的,仅用内分泌疾病不易解释全貌。需完善以下检查:抗肾上腺抗体、甲状腺抗体、胰岛细胞抗体等。

#### 2.7 吴晰医师(消化内科)

门脉海绵样变的定义是由于长期存在的门脉血栓,使得门脉周边的侧支开放,在阻塞或再通的门脉主干内部或周围形成多发的小血管网。一般认为是血栓形成后机体的代偿改变,通常于血栓形成后5周~12月形成海绵样变性,可表现为肝前性门脉高压,如腹水、脾大等,但无肝大。门静脉血栓的病因有肝硬化(24%~32%)、肿瘤、感染、高凝状态等。原发门静脉血栓通常年龄较小,包括脐带感染、门脉畸形。通常,门静脉海绵样变多以并发症首发而就诊,包括消化道出血(90%)、脾大和脾亢、腹水(侧支循环形成以后腹水会越来越减少)等,但肝功能正常。影像学(超声)上在门脉位置见大量的血管团,肝下方海绵样占位等。本例门脉海绵样变,肝前性门脉高压症成立,继发可能大,腹水SAAG很高也支持门脉高压,其继发于海绵样变可能性大。腹痛原因不能除外胆胰病变、肠系膜血管病变,如再有发作应完善胆管酶、淀粉酶及肠系膜血管的检查。肝大的原因不除外与原发病有关,虽然肝脾进行性增大,但无消化道出血及脾亢,暂不需处理门脉高压。脾切除+肝活检术有利于明确诊断。腹胀可加用艾普米森

等药对症。

## 2.8 刘暴医师(血管外科)

POEMS 综合征可累及颈动脉、冠状动脉、下肢动脉、肺动脉等。POEMS 综合征累及血管的可能机理包括 VEGF 的高表达及血小板的增高。该患者门静脉海绵样变造成肝前性门脉高压是明确的,治疗主要在于脾切除+断流和/或分流手术,但目前并无手术指征。

## 2.9 朱铁楠医师(血液科)

Dispenzieri 等 2001 年提出 POEMS 综合征的最新诊断标准:①主要标准:多发性神经病,单克隆浆细胞增生。②次要标准:硬化性骨病;Castleman 病;脏器肿大(脾大、肝大、或淋巴结肿大);水肿(水肿、胸腔积液、或腹水);内分泌疾病(肾上腺,甲状腺,垂体,性腺,甲状旁腺,胰腺);皮肤改变(色素沉着过度,多毛症,多血症,血管瘤,白甲);视乳头水肿。符合两项主要标准及一项次要标准可诊断 POEMS 综合征。该患者符合上述诊断标准。颅高压,脑脊液蛋白高而白细胞不高,可疑的 M 蛋白,尤其 IgA(轻链单克隆)均是 POEMS 综合征的典型特征。个人认为脾大应用 POEMS 综合征所致的脏器肿大解释。此外,硬化性骨改变是一条重要的次要标准,该患者可以完善骨扫描证实。POEMS 综合征目前尚无统一治疗方案。对孤立性浆细胞瘤,放疗是最佳选择,尤其对神经病变有好处;短程激素疗法对 20% 的患者有效;如果病变广泛,应该考虑化疗或外周血干细胞移植。一般症状及皮肤症状的恢复要早于神经病变。静脉用丙种球蛋白及血浆置换在本病无效。在一般治疗方面有:饮食及生活方式:低盐(存在水肿或胸腹腔积液时);理疗;氧疗及 CPAP 支持(呼吸肌无力和肺动脉高压)。药物选择:激素,激素+马法兰,环磷酰胺,大剂量化疗+干细胞移植。

## 2.10 刘晓红医师(消化内科)

不排除 POEMS 综合征的诊断,但 POEMS 综合征肝脏受累多为浸润性病变,而该患者肝颈回流征阳性,肝区压痛,应注意除外充血性病变可能。门脉海绵样变性解释不了肝大,结合影像学表现,会不会存在动静脉瘘,从而导致门脉高压,引起继发性门脉海绵样变性、脾大。门静脉压增高可以导致肝后静脉压增高,从而解释肺动脉高压。

## 2.11 朱丽明医师(消化内科)

患者有开放性肺结核接触史,年轻时有咳嗽、咳痰病史多系统病变,抗痨治疗后体温曾有轻度减低,结核不能除外。中枢神经系统病变、门静脉海绵样变亦应注意除外有无结核病变。

## 2.12 沈悌医师(血液科)

该患者病程长,病史复杂,多系统、多脏器改变,POEMS 综合征标准是符合的,但诊断 POEMS 综合征之前应注意除外其他疾病,如结核。该患者发热 3 年,曾有抗痨治疗后体温稍降的病史,结核有待排除。此外,该患者有血管病变(门静脉、左下肺等),血小板高,下肢水肿,应该注意一下有无下肢静脉血栓的问题。由于脾进行性增大不排除血栓的问题,暂不用激素。

## 2.13 王玉医师(普通内科)

该患者有发热、盗汗、消瘦,PPD 强阳性,在诊断上考虑过结核的可能,但患者经过正规的四联抗结核治疗 10 个月无效,且目前无明确的结核灶,胸腹水为漏出液,脑脊液无结核性脑膜炎改变,因此目前结核依据太少。患者病情持续进展,视力进行性下降和肝脾进行性肿大,POEMS 综合征能否诊断?是否应该立即治疗?

## 2.14 黄席珍医师(呼吸内科)

左下肺病变不考虑结核,即使是结核,通常 10 个月抗结核治疗已足够,所以暂不需再次抗结核治疗。

## 2.15 盛瑞媛医师(感染科)

患者脑脊液白细胞数为 0,可除外结脑,但由于乏力、低热、PPD 强阳性等表现,其他部位结核不能除外。心包积液,肘静脉压 18 cmH<sub>2</sub>O,应注意除外缩窄性心包炎,而结核是缩窄性心包炎最常见的原因。建议复查 PPD、心脏超声、肘静脉压,进一步除外结核感染。

## 2.16 曾学军医师(普通内科)

患者的主要问题是进行性加重的视力下降及肝脾大。患者中年女性,治疗意义很大。所以能否诊断 POEMS 综合征和能否除外结核都很重要。如果 POEMS 综合征诊断明确就应该用激素治疗。

## 3 随诊

### 3.1 继续完善检查

复查 PPD 硬结 17 mm;复查肘静脉压为

14 cmH<sub>2</sub>O,血Ⅳ型胶原 221 ng/mL,抗肾上腺抗体(-);头颅X片、肋骨像(-),骨扫描(-)。复查超声心动未见缩窄性心包炎征象。

### 3.2 朱文玲医师(心内科)

如果存在缩窄性心包炎,就患者目前的肝脾大及胸腹水程度而言,肘静脉压通常应该>30 cmH<sub>2</sub>O,下腔静脉增宽常>2 cm,而该患者肘静脉压2次均<20 cmH<sub>2</sub>O,下腔静脉不宽,无体循环淤血的表现,结合超声心动的结果,目前不支持缩窄性心包炎的诊断。

### 3.3 武永吉医师(血液科)

POEMS综合征诊断成立,如明确除外肝脾大、腹水等并非动静脉瘘及门静脉海绵样变性等引起的血流动力学病变所致的改变,且骨扫描已除外孤立

性浆细胞病,可按照 POEMS 综合征治疗,方案为激素+马法兰。

### 3.4 杨宁医师(放射科)

门静脉海绵样变明确,无动静脉瘘,肝大可能与 POEMS 综合征有关。目前门静脉海绵样变不需处理。

## 4 转归

综合大查房及随诊意见,开始强的松60 mg qd + 马法兰2mg qd治疗(MP方案),1周后四肢麻、背痛、腹胀明显好转,肝脏明显缩小,肋下仅及边,剑下3 cm,触痛减轻,脾大小无变化。10天后出院。

2005年7月随诊,已行9个疗程MP方案治疗,体温一直正常,四肢麻木、腹胀、视物模糊消失,皮肤色沉着减轻。B超:腹水(-),肝脾肋下及边。

## 参考文献:

[1] Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome[J]. Blood, 2003, 101(7): 2496-506.

[2] Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of POEMS syndrome[J]. Curr Treat Options Oncol, 2004, 5(3): 249-257.

## 三重治疗对晚期局限性前列腺癌患者控制良好

美国弗吉尼亚大学的瑟奥多里斯库(Dan Theodorescu)和同事在6月《泌尿学》(Urology 2005; 65: 1146-1151)上指出:“本研究表明近距离放疗加雄激素剥夺和体外照射对高危前列腺癌患者极佳,为这种致命性癌症患者带来了希望”。

此方法“为通常早期复发的预后差患者提供了很好的肿瘤控制”。但是,长期随访对确定这些结果是否长期保持颇为重要。

## 噻嗪类利尿剂是2型糖尿病高血压的最佳治疗

ALLHAT 协作研究组的 Paul K. Whelton 医师及其同事在6月29日的《内科学档案》(Arch Intern Med 2005; 165: 1401-1409)中发表一项新研究表明,作为有2型糖尿病的高血压患者的一线治疗,ACE抑制剂和钙通道阻断剂并不优于噻嗪类利尿剂。研究人员还发现,治疗空腹血糖损害或血糖正常的高血压患者,上述3类药物没有差异。

研究人员总结,ALLHAT 试验结果提示应着重考虑噻嗪类利尿剂作为高血压和2型糖尿病或空腹血糖损害患者的一线治疗。这些药物不但有效,而且便宜。

## 沙格司亭可能有助于治疗活动性克隆病患者

据5月26日《新英格兰医学杂志》(N Engl J Med 2005; 352: 2193-2201)上发表的一项随机研究结果,沙格司亭(粒细胞巨噬细胞集落刺激因素(GM-CSF))可能帮助治疗活动性克隆病。尽管在主要终点上与安慰剂没有差异,但它降低了疾病严重性,并改善了生活质量。

“克隆病可能起源于肠内在免疫防御系统包括小肠表皮、固有膜吞噬细胞(嗜中性粒细胞和巨噬细胞)功能的缺陷”,麻省总医院的科兹尼克(Joshua R. Korzenik)和同事写道:“沙格司亭,一种造血生长因子,刺激了小肠内在免疫系统的细胞。初步研究表明对克隆病有作用”。

## 发热、关节痛、肌无力、皮疹待查

薛 静<sup>1</sup>, 曲 璇<sup>2</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 风湿免疫科; 2. 内科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者,女,51岁,因“间断发热、多关节疼痛、肌无力2年,皮疹1年”。入院

#### 1.1 病史

患者于2年前出现牙痛、右面部肿痛,之后全身酸痛、对称性多个大关节疼痛,累及双肩、肘、腕、膝、踝,有晨僵,间断出现发热,38℃左右,应用青霉素、中药1~2周热退。起病5个月后症状加重,双膝、双踝、双腕肿胀,并出现四肢无力,蹲起、提物费力,双腕伸侧出现直径约3cm结节,外院诊为类风湿性关节炎,服中药及布洛芬、消炎痛等。1个月后来我院就诊,查体双腕、踝、膝轻肿,左手PIP、MCP轻肿,不能下蹲、双手不能上抬。ESR 52 mm/h,CRP 4.94 mg/dl,ANA(+):1:80,抗ENA、RF、APF、AKA(-),肌酶谱正常,双手相“骨质增生”。考虑“类风湿性关节炎可能性大,骨性关节炎”,予甲氨喋呤15 mg qw,强地松10mg qd,雷公藤多甙20mg tid口服,症状减轻、双腕结节渐消。但仍间断于劳累后出现发热,Tmax 39℃,伴咽痛、关节痛、肌无力加重,关节肌肉症状时轻时重。曾复查血常规 WBC 10.47 G/L,GR 75.1%,HGB 114 g/L,PLT 344 G/L。自身抗体结果同前,抗Jo-1(-),心电图“可疑肌源性损害”,考虑多发性肌炎待除外,建议继续原治疗,随诊。但患者自行停用甲氨喋呤、雷公藤多甙,将强地松减至5mg qd,开始服中药。入院前1年再次发热,Tmax 38℃~40℃,腰部出现直径2cm红斑,高出皮面,无触痛。用青霉素、双黄连等无效,故又开始口服强地松5 mg/d同时静点地塞米松20 mg/d,1~2天减2 mg,1周后体温正常,半月后停用地塞米

松并将强地松加量至10 mg/d。同时服中药治疗1月后体温正常。但皮疹渐加重,范围扩大至腰背部、双下肢,红色、痒,大小不等,关节肿痛、肌无力无明显改善。在外院后背皮肤活检病理“表皮角化过度、上皮突轻度下延,真皮层淋巴细胞灶性反应”,考虑“皮肤型亚急性红斑狼疮”,予甲强龙40 mg/d静点20天,此后强地松15 mg tid及地塞米松1.5 mg bid,每20~30天减地塞米松0.75 mg至停用,以后每20天减强地松5 mg或2.5 mg,入院时为32.5 mg/d分3次服。同时予甲氨喋呤10 mg/周静推,共5次,10 mg/1~2周口服10次。病程中曾服异烟肼0.3 qd保护性抗痨。经上述治疗皮疹有所减轻但关节肌肉症状无明显改善,并出现四肢皮肤粗糙、变黑、脱屑,为进一步诊治收入我院。近半年反复口腔痛性溃疡,阴部溃疡,脱发,日照后面色发红,间断腹胀,无口干、雷诺现象。近1年体重下降7.5 kg。既往:膝、踝骨质增生,双扁桃体摘除术后。

#### 1.2 入院查体

生命体征平稳,Cushing貌,双腋下、乳头大片色素沉着,双上肢皮肤散在瘀点、瘀斑,腰背部、下肢散在大小不等暗红斑,边缘隆起、中间凹陷,压之褪色、无触痛。双下肢膝以下皮肤粗糙、色黑、脱屑,双手指端、双足底、足趾色红,各指、趾甲粗糙、萎缩。无皮下结节。未触及浅表淋巴结。左中下腹压痛,余心肺腹部查体未见明显异常。双腕、双膝关节肿胀压痛,双肘、双手关节压痛,余关节无压痛,各关节无红热,4字试验阴性。左腕远端、右下肢皮肤痛觉较对侧减弱,四肢肌肉压痛(+),四肢近端肌力V级,远端肌力IV级,双下肢非可凹性浮肿。双膝腱反射弱,双Babinski征(-)。

入院诊断:发热、关节痛、皮疹、肌无力原因待查

类风湿性关节炎?

皮炎?

亚急性皮肤性狼疮?

骨性关节炎

绝育术后

双扁桃体摘除术后

#### 1.4 诊治经过

患者入院后完善各项化验检查,专科查房考虑诊断不明,难以用 RA 或皮炎解释病情全貌,将激素继续规律减量,并加强免疫抑制剂治疗。故加用静脉 CTX 0.4/周、MTX 15 mg/周。皮肤科教授会诊:其外院皮肤活检病理片认为取材欠佳、不能诊断 SCLLE,建议待出现新发皮疹再取活检。内分泌科会诊考虑为亚临床型甲减。患者于住院期间发现右颈部红肿,查体皮肤软组织增厚、红热、轻压痛,口腔科会诊查右侧腮腺未见异常,B 超示“右颈部、右锁骨上窝多发淋巴结肿大”,但 CT 未见肿大淋巴结。外科会诊认为颈部淋巴结部位深、触摸不清且邻近大血管,不宜取活检。患者有发热, T<sub>max</sub> 39.4 °C,伴头痛,予西力欣、灭滴灵抗感染 6 天无效,将 NSAIDs 由万络改用普威后体温一度下降,但 2 天后再次高热伴咳嗽、黄脓痰,予铃兰欣静点后体温高峰降至 37.3 °C,头痛减轻。患者在应用激素的情况下,PPD(++) ,不除外结核,故停用铃兰欣,开始应用异烟肼、利福平、乙胺丁醇、阿米卡星抗结核治疗,并加用大扶康治疗,患者体温波动于 37.3 °C ~ 38.3 °C,未再出现新的皮疹,仍诉关节肌肉痛、肌无力,食欲不佳,恶心、呕吐,睡眠差,咳嗽、白痰、较易咳出。强地松已减至 20 mg qd。

#### 1.5 辅助检查

1.5.1 血常规:WBC 5.56 ~ 7.73 × 10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, NEUT 66.1% ~ 91.2%, EOS 0.5% ~ 1.5%, LYMP 6.6% ~ 19.3%, RBC 2.57 ~ 3.91 × 10<sup>12</sup> L<sup>-1</sup>, HGB 78 ~ 121 g/L<sup>-1</sup>, PLT 82 ~ 236 × 10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>。尿常规:蛋白 - ~ 1.0 g/L, 白细胞 -, 红细胞 -。24 h 尿蛋白定量 0.14 g。便常规(-), 便潜血(-), 便找寄生虫(-)。血生化:ALT 11 ~ 50 u/L, ALB 2.91 ~ 4.33 g/dl, AST 8 ~ 69 U/L, CK 9 ~ 22 U/L, LD 135 ~ 424 U/L, HBD 105 ~ 351 U/L, GGT 35 ~ 536 U/L, ALP 60 ~ 174 U/L, K 2.37 ~ 4.06 mmol/L, BUN 11.7 ~ 20.0 mg/dl, CRP 0.55 ~ 0.69 mg/dl。血沉 23 ~ 135 mm/h。CRP 0.734 ~ 33.6 mg/dl。铁蛋白

697.0 ng/dl( > 14.0 )。PT 11.1 s, INR 0.94, APTT 21.1 s, Fbg 327.4 mg/dl。

1.5.2 免疫方面:ANA(-), 抗-dsDNA(-), 抗 ENA(-), ANCA(-), RF(-), AKA, AKF(-), 自身抗体(-)。蛋白电泳:ALB 51.1%, γ 15.5%, α 14.7%, β 15.5%。IgG 9.78 g/L, IgA 2.16 g/L, IgM 1.18 g/L, IgE 1.27 IU/ml(0 ~ 100.0)。免疫电泳未见单克隆异常。补体:CH50 66.6 U/ml(26.0 ~ 55.0), C3 70.4 mg/dl, C4 23.9 mg/dl。

1.5.3 感染方面:乙肝五项:HBsAb(+), HbcAb(+), 余(-)。HCV-Ab(-), HIV-Ab(-), RPR(-)。EBV IgG/VCA(+ )1:40, IgA/VCA(-), IgA/EA(-), IgM/VCA(-)。抗结核抗体(-), PPD(+ )。布氏杆菌凝集试验 2 次(-)。肥达氏反应 2 次(-)。外斐氏反应 1 次(+ )1:160, 外斐氏反应 2 次(+ )1:80。淋巴细胞表型分析:B 细胞及 NK 细胞数量减少, T 细胞免疫功能低下, 并有细胞免疫异常激活存在。血培养 × 2(-)。痰培养 × 3:阴沟肠杆菌, 痰真菌培养(-), 痰找抗酸杆菌(-)。TORCH:RV-IgG(+ )1:40, CMV-IgG(+ )1:256, HSV-IgG(+ )1:512。腋下皮肤真菌镜检(+ )。

1.5.4 肿瘤方面:AFP 3.83 ng/mL, CA125 8.8 U/mL, CA 系列(-)。

1.5.5 内分泌检查:甲状腺功能:TSH 7.644 U/mL(0.38 ~ 1.09), 抗-TPO Ab 141.0 U/ml(0 ~ 60.0), 余(-)。

1.5.6 骨髓穿刺:增生活跃, M = 74%, E = 23%, M:E = 3.22:1。粒系各阶段比例及形态大致正常。红系各阶段比例及形态大致正常。红细胞形态正常。淋巴细胞及单核细胞比例形态正常。巨核细胞及血小板不少。未见异常细胞及寄生虫。

1.5.7 腰穿检查测压力为 210 cmH<sub>2</sub>O, CSF 常规:外观无色透明, 蛋白(-), 五管糖(+), 细胞总数、白细胞数均为 0。CSF 生化:蛋白 53.1 mg/dl, 糖 61 mg/dl, 氯化物 92 mmol/L。CSF 细菌、真菌培养(-), 墨汁染色(-), 乳胶凝集试验(-), 分枝杆菌(-), CSF 未见寡克隆区带。心电图:肌源性损害;

1.5.8 影像学检查:双手、双足 X-ray 符合早期 RA 表现;腹部 CT:脂肪肝, 右肾结石、左肾囊肿, 胸部 CT:右上肺上叶前段、左肺下舌段小斑片阴影, 左下肺索条影, 考虑陈旧性病变可能大。头颅 CT:未见明显异常。颈部 B 超:右颈部、右锁骨上窝多发淋

巴结肿大,甲状腺、右颌下腺未见异常。颈部、鼻窦 CT:右颈部软组织肿胀,鼻窦 CT 扫描未见异常,鼻咽腔右侧软组织增厚。超声心动:心脏结构及功能未见异常,EF 53.7%。肌活检病理:肌原性改变伴神经原性成分。全身骨扫描:第 10 胸椎异常所见,考虑为压缩性骨折可能性大,双肩关节、肘关节及膝关节病变,考虑为炎性病变。双下肢深静脉血管彩超未见异常。双颈动脉血管彩超未见异常。腹部 B 超:肝大,脂肪肝,脾大,副脾,左肾小囊肿。(肝剑下 6.8 cm,肋下 2.1 cm,脾厚 4.8 cm)。

## 1.6 目前诊断

发热、皮疹、肌痛、肌无力原因待查

CTD(RA? 肌炎?)

PMR?)

感染性疾病(TB?)

肺部感染

类固醇性糖尿病

骨性关节炎

绝育术后

双扁桃体摘除术后

## 2 讨论

### 2.1 何志新医师(皮肤科)

患者 1 年前开始出现皮疹,位于腰背部,为水肿型红斑,边缘隆起,中间凹陷,前几个月未用激素的情况下,皮疹有所加重。后皮肤活检考虑 SCLE,应用大剂量激素治疗后,皮疹逐渐消退。目前患者的皮疹为暗红色斑,消退后遗留毛细血管扩张,色素沉着,中央萎缩,无鳞屑,无水肿。病理切片取材欠佳。且皮疹发生的部位、形状无特异性。目前患者皮疹已消退,遗留色素沉着,无法判断,非单纯性皮肤病。结合临床,考虑以 CTD 的可能性大。SCLE 可有盘状水肿型损害,但此患者皮疹不似。另外患者应用激素治疗后又出现皮疹,不除外药物性因素,但该患者皮疹较局限,大片状,边缘隆起,中央凹陷,不似药疹的表现,且患者皮疹对激素治疗的疗效较好,更支持 CTD。患者临床方面表现为肌痛、肌无力,并有心电图的异常,肌炎不能除外,但是否能解释病情的全貌尚不能确定。

### 2.2 李斌医师(放射科)

该患者病情比较复杂。双手 X-ray 可见骨质疏松明显,骨皮质变薄,双腕关节、腕骨间关节、掌指关

节、近端指间关节间隙变窄。双足 X-ray 同样可见骨质疏松,其中第一跖趾关节较为明显,内侧骨密度下降,类似痛风的改变,非骨缺损改变。患者胸片提示右上肺水平裂上方有肺实变改变,经治疗阴影消失。胸部 CT 示右肺上叶左肺舌段有浸润影,左肺下叶胸膜增厚、黏连,胸膜下小结节,纵膈淋巴结不大,双肺局限性浸润灶,属陈旧性病变,无特异性,结核及其他慢性疾病不能除外。腹部 CT 示脂肪肝,右肾结石、左肾小囊肿,腹膜后淋巴结不大。头颅 CT 未见异常。鼻窦 CT:右咽隐窝消失,咽旁、咽后黏膜增厚,咽旁脂肪间隙软组织影与颈内动静脉界限不清,考虑为肿大的淋巴结,右颌下腺增大。患者为多系统、多器官受累,伴咽隐窝消失,右颈部咽旁脂肪间隙软组织为肿大的淋巴结融合。诊断方面考虑(1)鼻咽癌:但患者无相关症状,且该病关节、肌肉病变少。(2)淋巴瘤:患者多系统受累,颈部淋巴结肿大,与周围血管界限不清,高度怀疑淋巴瘤。其他如骨肉瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤、腮腺肿瘤等,不考虑。另外患者双手、足有骨质疏松、骨皮质变薄、关节间隙变窄等表现,考虑长期应用激素可引起骨质疏松,但不会引起关节间隙变窄,故类风湿关节炎可诊断。而淋巴增生性疾病合并 CTD 较常见,白塞病影像学无特异性改变,可表现为肺动脉瘤,该患者无此表现。CTD 疾病很少见单侧淋巴结增大。

### 2.3 薛静医师(风湿免疫科)

患者中年女性,病史 2 年,主要表现为反复发作关节、肌肉疼痛,周期性发热,右颈部淋巴结肿大,与发热相关。患者首发症状为关节痛,以小关节为主,晚期膝、踝关节也有受累。关节病变之后出现肌肉疼痛、无力,但肌酶不高。皮肤病变在病程 1 年之后出现,日晒后颜色红,中间凹陷,边缘隆起,伴脱屑,融合成片,臀部为大片状斑疹,双下肢黑棘皮样改变。查体有 Cushing 貌,一般情况较差,肝脾进行性肿大,肌压痛,肌力 III 级,多关节压痛。化验方面,血色素进行性下降,炎症指标(ESR、CRP)进行性升高,免疫学标记物基本正常,包括 CTD、血管炎、RA 等,补体正常。感染方面,PPD(++),外斐氏反应(+)。肌电图示肌原性损害,肌活检肌原性损害伴神经原性成分。腋下皮疹真菌(+)。患者对治疗的反应不好,应用激素及免疫抑制剂病情仍有波动。诊断方面首先考虑免疫系统疾病:关节病变:患者多关节受累,对称性手关节炎,有晨僵,X-ray 有骨质疏

松、骨皮质变薄、关节间隙变窄等表现,RA是成立的,但患者RF、AKA、APF均为阴性,并有手背、足背皮肤凹陷性水肿,蔓延至上肢、下肢的皮肤,考虑是否符合RA之特殊类型RS3PE(复发性血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿),该病是在20世纪80年代提出,以老年患者多见,与HLA-B7有一定的相关性,临床上为复发性对称性滑膜炎,急性起病,主要累及手足等小关节,手背足背凹陷性浮肿可蔓延至上肢、下肢,RF(-),ESR增快,小剂量激素及二线药物有效。与部分PMR临床谱相重叠,故需进一步鉴别,也可为肿瘤的风湿性表现之一。该患者多系统受累,符合上述表现,但对小剂量激素反应差,可能合并肿瘤。另外骨关节炎、骨质疏松是存在的。患者肌肉方面病变(1)炎性肌病:患者有肌痛、肌无力、肌电图为肌原性损害,肌活检为肌原性损害有神经原性成分,但患者远端肌肉也有受累,肌酶(CK)一直不高,肌电图虽为肌原性损害,非特异性改变,肌活检虽有肌原性损害,但无炎性细胞浸润,肌萎缩明显,有小角型纤维,肌炎不能成立。(2)风湿性多肌痛(PMR):患者为老年女性,有明显肌痛、发热,ESR增高,以上几点支持PMR,但对小剂量激素反应不好,所以不能除外感染、肿瘤,而巨细胞颞动脉炎无临床提示。(3)代谢性肌病:患者甲功基本正常,而低钾也是在住院过程中发生的,不能解释全部的病情。(4)药物性因素:患者长期服用激素,不除外类固醇性肌病,可表现为肌痛、近端肌无力,肌活检为Ⅱ型肌纤维萎缩为主,但患者在激素减量的过程中症状无好转,炎性指标增高。(5)纤维肌病综合征:患者入院伊始,ESR、CRP不高,尚考虑此病,随着病情的发展,目前ESR、CRP进行性升高,该病可除外。感染方面:患者肺部细菌感染、皮肤真菌感染是明确的,肺部真菌感染可疑。患者长期应用激素,结核亦不能除外。其他如布氏病、斑疹伤寒、寄生虫(旋毛虫)感染、莱姆病等,患者无流行病学、临床、辅助检查的支持,可除外。肿瘤高度怀疑,风湿病与肿瘤的关系十分密切,有以下4种(1)肿瘤直接侵犯骨、关节,如白血病、淋巴瘤。(2)肿瘤的风湿病样表现,往往是肿瘤的首发症状。(3)风湿病的肿瘤易感性,如肌炎、SS常合并肿瘤。(4)免疫抑制剂与肿瘤。治疗方面:激素继续规律减量,已应用CTX、MTX免疫抑制剂,三联抗结核治疗,抗真菌以及支持治疗。下一步是否再积极寻找肿瘤的证据

## 2.4 徐蔚海医师(神经科)

患者主要表现为肌痛、肌无力,曾两次做肌电图,第一次可疑肌原性损害,第二次为肌原性损害。肌电图的定位意义要高于其定性意义。该患者肌活检为慢性改变,肌原性损害为主有神经原性成分,但无炎性细胞浸润,故不支持肌炎、血管炎,未见到包涵体等。做肌活检前可行MRI检查,于病变处取活检。

## 2.5 吕玮医师(感染科)

患者不规则发热,并有肌肉、关节病变,考虑下列疾病(1)布氏病:患者生活在内蒙地区,有牛羊接触史,但患者无布氏病的典型临床表现,两次查布氏杆菌凝集试验均为(-)。可排除此病。(2)莱姆病:患者皮疹、肌痛不典型,不似此病。(3)患者3次查外斐氏反应均为(+),可能为斑疹伤寒或其他立克次体感染,如Q热、恙虫病等,但该患者病程较长,热型及皮疹均不似。(4)结核:患者长期应用激素,ESR、CRP等炎性指标增高,PPD为(++),胸片、CT提示肺内有陈旧性病变,目前不能除外结核,另外患者骨扫描胸10压缩性骨折,查体无特殊发现,不除外腰椎结核的可能,目前已应用抗结核治疗2周,虽然体温未降至正常,也不能否定结核的诊断,但结核不能解释患者整个病程,因其颈部淋巴结肿大,血色素进行性下降,可行淋巴结活检或穿刺取病理,进一步明确诊断。

## 2.6 周道斌医师(血液科)

该患者间断发热,并有淋巴结肿大,淋巴瘤高度可疑,而风湿性疾病伴有或继发于淋巴瘤的发病率较高,淋巴瘤也有免疫病的色彩。风湿性疾病可出现淋巴结反应性增生,但肿大的淋巴结质地较软,活动度好,该患者查体发现颈部皮肤厚,扪不到淋巴结,淋巴瘤的淋巴结质地较硬。患者临床上似淋巴瘤,影像学可见淋巴结肿大,但查体困难,可行活检以明确,或在CT引导下行淋巴结穿刺,但最好取完整的淋巴结活检,因为淋巴瘤可有淋巴结结构本身的破坏。淋巴瘤中T细胞可有颜色较艳的皮疹出现,也可取皮肤活检以明确病情。患者近期出现血色素进行性下降,若为慢性病或营养不良所致,发展过快。以肿瘤的可能性较大,肿瘤侵犯可引起骨髓造血异常,但多以三系均下降。另外尚需除外溶血。患者病程后期出现肝脾肿大,意味着病情出现变化,可复查腹部CT,观察腹膜后淋巴结有无肿大。若出现腹膜后淋巴结肿大,则

更支持淋巴瘤的诊断。结核为反应性增生,一般不会  
出现腹膜后淋巴结的肿大。

### 2.7 许文兵医师(呼吸内科)

患者间断发热,胸片有斑片状阴影,感染是存在的,但尚无证据支持肺部肿瘤。患者 X-ray、CT 示胸膜下结节影,小斑片影,并有纤维索条影、钙化,提示有陈旧性结核,但无纵膈淋巴结的肿大,无结核活动的证据,PPD 在结核感染方面意义不大,只要感染过结核的人群都可出现阳性反应,尚需结合其他临床症状。目前已抗结核治疗,应继续,若反复停药,可产生耐药,抗结核的同时注意监测肝功能情况。患

者近期出现咳嗽、咳痰,痰有拉丝,已抗霉菌治疗,体温下降,似乎是有效的,但霉菌的感染是阶段性的,不能解释病情的全貌。

### 2.8 曾小峰医师(风湿免疫科)

患者间断发热、皮疹、肌痛、关节痛,病情较为复杂,由 X-ray 看,早期 RA 是可以诊断的。由于无炎性细胞浸润,肌炎尚不能诊断。需高度警惕肿瘤,尤其是淋巴瘤及鼻咽癌。免疫系统疾病常合并肿瘤,国外有文献报道,与皮肌炎相关的肿瘤多为肺癌、腺癌、胃肠道肿瘤、前列腺癌、卵巢癌,而在我国报道最多的则是鼻咽癌,应积极寻找相关线索。

## 资 讯

### 疫苗有助于消灭肺结核

韩国的一个研究小组宣称,含有引起肺结核的细菌 DNA 疫苗与药物的联合使用可治愈小鼠结核病。这种疗法较目前单纯依靠药物的疗效更迅速、有效。这为肺结核的治疗带来了希望。

肺结核病是由结核分枝杆菌引起的,全球每年约二百万人死于此病,多于其他任何一种单一感染性疾病所引起的死亡。自 1985 年开始由于耐药菌株的出现和 HIV 感染而使病例上升,13% 的 AIDS 患者死于该种疾病。耐药菌株出现的部分原因是由于患者通常不能彻底完成整个疗程。通过联合应用抗生素可治愈肺结核,但疗程长达 12 个月之久。如果患者早期停止服药,肺结核就会复发。

英国国家医学研究院免疫学家 Douglas Lowrie 认为“目前的化疗方法达不到治疗的要求。”肺结核的治疗不仅需在相对短的时间内清除体内结核分枝杆菌,而且还需要预防其他任何来源的细菌的再次感染。

韩国浦项科技大学(Pohang University of Science and Technology)一个由 Youngchul Sung 领导的研究小组目前报道,他们发现了一种能够达到上述目的的治疗方法。他们的研究结果发表在 Gene Therapy 上。

Sung 领导的研究小组使用感染肺结核的小鼠,给予它们标准治疗药物,同时给予或不给予含有两个细菌基因的实验性 DNA 疫苗。单纯给药组小鼠中治疗停止后细菌数量上升,而联合治疗组的小鼠则未见复发。此外,联合治疗产生的免疫反应可明显降低结核杆菌的再次感染率。Lowrie 称,这是第一个显示联合应用疫苗和药物可加速细菌清除和预防再感染的研究。

尽管这项研究只限于小鼠中,但 Lowrie 称这种联合治疗“进入临床可能比人们想像的更快”。随着多重耐药菌株出现危险的增加,人们更加迫切需要更有前途的治疗方案进入临床。

#### 【择句释义】

Tuberculosis can be tackled with a cocktail of antibiotics, but up to 12 months of treatment are needed.

注释 通过联合应用抗生素可治愈肺结核,但疗程长达 12 个月之久。

tackle 解决,处理(问题),此处译为治愈

朱自强 摘译自 <http://www.nature.com/news/2005/050131/full/050131-12.html>  
章静波 审校

## 发热,咯血,腹泻,急性左心衰竭,急性呼吸衰竭

曹彬,周新福

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 呼吸内科,北京 100730)

### 1 病历摘要

患者,男,未婚,28岁。因发热2周,咳嗽、咯血1周入院。

#### 1.1 病史

患者发病前曾在东北出差3个月,回到北京4d后出现发热, T 38.5,多于午后、夜晚发热,伴咽痛,无咳嗽、咳痰、乏力、盗汗等症状,自服白加黑、扑热息痛等药物体温无恢复。1周后到校医院就诊,胸透未见异常,血白细胞(WBC)  $16.3 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞(GR) 77.9%,查体发现双侧扁桃体肿大,诊为“上呼吸道感染”,给予青霉素静脉滴注治疗3d,体温无恢复。复查血 WBC  $14.8 \times 10^9 L^{-1}$ ,GR 84%,换左旋氧氟沙星静脉滴注治疗2d,体温仍无改变,并逐渐出现咳嗽、咳白黏痰,痰中带血块。摄胸片示双上肺异常阴影,复查血 WBC  $25.3 \times 10^9 L^{-1}$ ,GR 90%,诊为“肺结核”,当日转至解放军309医院就诊,给予异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+链霉素抗结核治疗及红霉素、头孢唑啉抗感染治疗,但患者体温仍在38~39,咳嗽、咳痰症状无好转,仍以白黏痰为主,偶有痰中带血,但咳血较前减少。抗结核治疗5d后,胸部CT示双中上肺斑片状阴影,左下肺片状阴影,双侧少量胸腔积液;查人免疫缺陷病毒(HIV)抗体阴性,血沉(ESR) 42 mm/hr,谷丙转氨酶(ALT) 47 U/L,谷草转氨酶(AST) 40.8 U/L,总胆红素(TBL) 33.3  $\mu\text{mol/L}$ ,白蛋白(ALB) 23.8 g/L,遂停用利福平和吡嗪酰胺,加用乙胺丁醇。查血气:pH 7.517,  $\text{PO}_2$  47 mmHg,  $\text{PCO}_2$  29.5 mmHg,  $\text{SO}_2$  88%。同日12:30pm 咳粉红色泡沫样痰,伴腹泻10余次,为稀水便;3:00pm 突然出现呼吸困难,不能平卧,咳大量粉红色

泡沫痰,查体:血压 120/60 mmHg,心率 150~160 次/min,呼吸 35 次/min,口唇发绀,双肺大量水泡音,考虑为急性左心衰,给予强心、利尿、泰能抗感染及气管插管、呼吸机辅助呼吸治疗后,患者病情逐渐平稳。3d后复查血气:pH 7.467,  $\text{PO}_2$  64 mmHg,  $\text{PCO}_2$  38.5 mmHg,  $\text{SO}_2$  93%;血 WBC  $34.8 \times 10^9 L^{-1}$ , GR 93%。于次日拔除气管插管,为进一步诊治转入我院RCU。患者发病以来食欲下降,无盗汗,无口干、眼干、皮疹、关节痛、口腔溃疡、Raynaud现象,大便1次/d,无尿少、下肢水肿;否认结核、肝炎、外伤、手术及药物过敏史;按计划进行预防免疫接种曾接种过卡介苗。否认近期接触过结核患者。在北京从事网络工程工作,无毒物、放射性物质接触史;未到过疫区或牧区。有少量吸烟史。父母及哥哥均健康,家族中无同类病史者及其他家族遗传病史。

#### 1.2 入院查体

体温39.5,脉搏100次/分,呼吸34次/分,血压120/80 mmHg。神清,皮肤黏膜无黄染、出血点,浅表淋巴结无肿大。结膜轻度充血,巩膜无黄染。口唇轻度紫绀,咽充血,扁桃体不大。双肺呼吸音粗,未闻及干湿罗音。心率100次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软,无压痛、反跳痛及腹肌紧张,肝脾肋下未触及,肠鸣音正常,4次/分。无杵状指(趾),双足背轻度可凹性水肿。

#### 1.3 入院诊断

发热、咯血原因待查

肺部感染

肺结核?

急性呼吸衰竭

## 1.4 诊治经过

入院后继续给予泰能+天坤注射液静滴及抗炎治疗,同时给予静脉营养、白蛋白和丙种球蛋白10 g 静脉输注4 d;患者体温仍40℃,憋气明显,需储氧面罩吸氧10 L/min,血气分析示 $PO_2$  40~60 mmHg。胸部高分辨CT示双肺弥漫病变,不排除肺泡蛋白沉积症;左侧气胸,右侧胸水;双侧腋窝淋巴结肿大。床旁B超示双侧胸腔积液。遂行左、右侧胸腔穿刺引流置管,左侧共引出胸水约1600 mL,右侧共引出胸水1400 mL。先后换用克拉仙、阿米卡星治疗,患者体温波动于38~39℃,予鼻导管吸氧2~3 L/min,憋气症状缓解,血气正常,WBC逐渐下降,胸片、肝功能均逐渐好转。入院3周后转入呼吸科病房。停用天坤注射液,改用拜复乐400 mg qd、希舒美250 mg qd po,同时给予泰特、易善复保肝治疗。骨髓穿刺,结果示反应性粒系增生;骨髓涂片见胞内革兰阴性球菌,成对出现;骨髓需氧、厌氧培养(-)。患者体温呈下降趋势,波动于37.2~38.2℃之间。2月18日后患者体温正常,无明显不适症状。目前患者一般情况良好,偶有咳嗽、咳少量白痰。查体双肺呼吸音清,无干湿罗音。外周血白细胞降至 $11.9 \times 10^9 L^{-1}$ ,肝功也有明显好转,ALT 61 U/L。

## 1.5 辅助检查

血常规:WBC  $45.6 \times 10^9 L^{-1}$ ,HB  $10^9 g/L$ ,Plt  $136 \times 10^9 L^{-1}$ 。尿常规3次均正常。尿沉渣:RBC 2~4个/HPF,WBC 1~3个/HPF。24 h尿蛋白定量:0.860 g(尿量2 000 mL)。大便常规及潜血正常。ESR 46~125 mm/h。C反应蛋白97.2mg/L,HIV-抗体、结核抗体(-),CMV-IgG(+)1 16~1 64,HSV-IgG(+)1 256~1 512。肺炎衣原体抗体滴度1 16,肺炎支原体抗体、冷凝集试验(-)。多次痰、外周血、静脉导管血细菌培养(-),骨髓细菌培养(-)。肝功:ALT 237~398 U/L,胆红素正常,肾功能正常。骨髓涂片:反应性粒系增生;骨髓革兰染色:胞内革兰阴性球菌,成对出现;补体正常。T细胞亚群:各亚群比例正常,但绝对计数增高。军团菌抗体(间接免疫荧光抗体法):嗜肺军团菌8型滴度1 100,1 400。超声心动图示少量心包积液。

## 1.6 目前诊断

社区获得性肺炎

军团菌肺炎

## 2 讨论

### 2.1 李斌医师(放射科)

患者入院时床旁胸片可以看到右肺、左上肺大片致密影,密度不均匀,边界不清,两侧肋膈角钝。抽水后肋膈角变锐,肺内阴影无明显变化。1周后的胸片肺内阴影已有吸收,但还有较多的斑片影。3周后双肺实变影已明显吸收,同时看到双上肺增粗的肺纹理,还有一些纤维索条影。入院时胸CT纵隔窗看到纵膈淋巴结无肿大,右侧胸腔积液,肺内实变影,心影还是大一些。胸HRCT可见双肺大片实变影,双上肺纹理消失,全部实变影,内可见支气管充气征,似地图样改变,胸片曾报告不排除肺泡蛋白沉积症。3周后复查胸HRCT纵隔窗胸腔积液已消失,心影也较前缩小,肺窗可以看到纤维索条影、磨玻璃影,同时间质也有一些改变。综合患者的影像学改变,考虑为感染。病程中患者有急性左心衰,胸片、CT见中内带为主的病变,小部分在外带,可能为感染合并肺水肿。另外肺泡蛋白沉积症在斑片影中很少见到支气管充气征,同时很少有胸水,故此患者可除外肺泡蛋白沉积症。

### 2.2 曹彬医师(呼吸内科)

患者男性青年,发病前有出差、住宿条件差、到公共浴室洗澡史;急性起病,呼吸道症状轻,稽留热型,病情进展快,出现呼吸衰竭;查体双肺未闻及湿性罗音;外周血白细胞高、血沉快,进行性升高;胸水为渗出性。当时给人的印象是感染,是社区获得性肺炎,还是肺结核不能确定。患者应用青霉素静脉输注3 d,左氧氟沙星2 d,红霉素、头孢唑啉5 d、泰能6 d,但均无治疗效果,故可以除外一般感染。因为泰能具有相当强的杀菌作用,用泰能6 d还无效,可考虑为特殊感染。另外,患者肺外表现多,如:腹泻、肝酶升高、急性左心衰、蛋白尿、血尿、WBC升高、贫血等。当时应用泰能、天坤,患者体温无恢复,停用泰能,应用天坤加克拉霉素治疗后体温下降,而肝酶ALT升高达380 U/L,停用克拉霉素后体温波动并上升至39℃。我们始终坚信患者为特殊感染,停用静脉抗生素后,仍给予口服抗生素莫西沙星400 mg qd、阿奇霉素250 mg qd治疗,患者体温开始下降至37℃左右,呼吸衰竭也完全纠正,患者不吸

氧可以到处走动。另外,患者胸片、CT显示双肺阴影明显吸收,胸水消失,ALT下降。现在看来,患者ALT升高是疾病自身所致,坚决积极地治疗原发病后ALT下降;WBC降至 $1.1 \times 10^9 L^{-1}$ 左右。

### 2.3 周宝桐医师(感染科)

同意曹彬医师对患者病情的分析。对于此患者我们首先考虑为社区获得性肺炎。对于一般的社区获得性肺炎,所用的抗生素青霉素、红霉素、左氧氟沙星、头孢呋辛应该有效,但继续治疗病情无改善,而进展迅速,故还需要考虑特殊感染或耐药菌感染,而真菌感染没有依据。至于结核,当时病变以双上肺为主,故应该考虑,而从病情整体看可以除外。实验室检查CMV-IgG(+)16升至164,4倍升高,证实病毒感染存在。病毒感染可以引起这种肺部表现,也可以合并胸水,合并多系统损害,但是CMV一般在正常人,病程不会如此迁延,病情不会进展如此迅速。此患者病毒的IgM抗体、CMVpp65(-),说明病毒感染已过去,自身抗体可以抑制住病毒。病毒感染可能是疾病过程中的合并感染,不能解释疾病的全貌,至于是否有特殊感染如军团菌感染,从患者的临床表现、治疗转归和多系统损害受累的情况分析,确实非常支持军团菌感染,可惜我们没有拿到明确的病原学证据。当然,在骨髓涂片中发现过革兰阴性球菌,但军团菌是革兰阴性杆菌,而不是球菌。但从整体情况看,还象军团菌肺炎,其他感染不符合。肝功异常确实给治疗造成了很大影响,现在看来肝功的异常是疾病自身和病毒感染造成的,与药物的关系不大,而且后期用药对肝功的影响要比前期更大,而患者肝功能却逐渐好转,也证明是疾病本身造成的。以上是我个人的看法,不妥之处望各位老师指正。

### 2.4 赵永强医师(血液科)

此患者给我的印象是血液学改变为反应性,主要为反应性粒细胞增多症,贫血考虑是慢性病程所致。因为当时没有病原学证据,也考虑是否有免疫病,如成人Still病等。当然,现在来看,抗感染治疗效果良好,证明粒细胞增高是反应性的、贫血与感染有关。

### 2.5 陈太波医师(心内科)

患者的心脏问题不是特别突出,急性左心衰发作为是在发病初期,当时院外的很多情况不清楚,只能

根据描述来推测当时的情况。根据病历的描述,估计急性左心衰诊断成立,而且是严重的左心衰。因为一般的急性左心衰发作,由于交感神经兴奋,血压要升高,而此患者血压没有升高;另外,急性左心衰很少见到血氧明显下降,而此患者明显下降,可能与肺内感染有关,同时患者频繁腹泻加重了左心衰。这是一个青年男性患者,无基础心脏疾病,2次心动超声心结构和功能正常,考虑急性左心衰的病因是严重感染引起的中毒性心肌炎。军团菌引起心肌病变不如大肠杆菌、脑膜炎球菌常见,但还是可以累及心肌,在细菌性心肌炎中,它还是一个相对较多的病原体。现在患者心脏情况稳定,无需特殊处理。

### 2.6 曹彬医师(呼吸内科)

此患者我们开始就认为是感染,因此贯穿始终的是查找感染证据。虽然做了各种标本的培养均为(-),针对非典型感染也做了抗体检查,如支原体、衣原体抗体、军团菌抗体(试管凝集法)(-),结核方面检查、肥大-外斐(-),但我们还是找到了病原体。骨髓涂片发现胞内革兰阴性球菌,其中一个细胞内有6个球菌;胞内细菌种类较少,军团菌是其中一个。虽然典型的军团菌为革兰阴性杆菌,但此患者已用抗生素1个多月,细菌的形态可能会发生变化。找到胞内菌后,在治疗上我们就选用了针对胞内菌的莫西杀星和希舒美,这两种药物胞内浓度远远高于胞外浓度。其他的抗生素,包括所有的-内酰胺类都不能进入胞内杀菌,只有大环内酯类和氟喹诺酮类药物可以进入胞内杀菌。由于考虑到特殊感染,在患者入院时就留了血清,恢复期又取一份血清对比抗体浓度变化。抗体检测方法采用德国欧蒙实验室的IFA方法,此法在检测军团菌抗体方面,是一个标准的方法,较现在用的试管凝集法要佳。结果检测到Lp8抗体,急性期1100,恢复期1400,4倍升高,据此结果军团菌肺炎确诊,此患者为Lp8型军团菌感染。关于CMV问题,由于CMV-Ig有4倍增高,因此CMV感染成立,但CMV肺炎多见于新生儿和婴幼儿,在成年人见于免疫功能低下者、HIV感染或器官移植患者等。此患者为青年男性、无免疫功能低下等情况,且未进行抗病毒治疗,经莫西杀星和希舒美治疗后病情明显好转,因此考虑CMV感染不能解释疾病的全貌,是病程中并发的感染。

### 2.7 罗慰慈医师(呼吸内科)

治疗初期给患者用过红霉素、氧氟沙星,而且氧

氟沙星用的时间较长。这两种药物对军团菌是有效的,一般来说单纯军团菌肺炎,红霉素如应用正确,治疗1 d患者体温就应下降,病情好转。然而这个患者在院外用过这两种药物,并且不止1 d,但是病情无好转,因此要考虑合并其他感染。根据病毒方面的检查,CMV感染成立。目前患者还在治疗中,病情稳定,应注意复发。患者出院后应继续治疗,长期随访,监测肝肾功能。

## 2.8 刘正印医师(感染科)

首先提个问题,细菌培养用的什么培养基?军团菌培养要用BCYE培养基。我看过病历后,认为不能诊断为军团菌肺炎,应诊断为军团菌病合并CMV感染。但一个严重的军团菌病往往有精神神经症状,如嗜睡、精神异常等,此患者没有精神症状。患者是一个多系统损害,累及消化系统、肾、心、血液系统,当然最突出的表现是呼吸系统。患者WBC明显升高、ESR高达125 mm/h,CRP升高,因此感染是肯定的。但我认为CMV感染完全可以解释疾病的全貌,我们见过CMV感染合并其他感染的患者,本患者CMV-IgG 4倍升高,因此CMV感染是肯定的。CMV感染不治疗也可以恢复,只是时间问题,如有基础病,时间延长,有报道CMV感染半年以上的病例。但这个患者IPF法查到Lp8型抗体,且4倍升高,因此军团菌病确定,至于哪种感染在先,不好确定。患者一开始就用过红霉素、喹诺酮类药物,应该

对军团菌治疗效果好,但对他的效果不好,后来应用莫西沙星和希舒美后体温降至正常。军团菌临床治疗,大环内酯类至少6周以上,此病非常顽固,疗程要长。本例患者CMV、军团菌同时存在,但究竟谁在先,不好说,我个人意见是CMV感染在先,军团菌病第二。

## 2.9 许文兵医师(呼吸内科)

对患者的总体印象是一般情况差,白蛋白非常低,重度呼吸衰竭。是什么原因引起这么重的感染,多种抗生素治疗无效,曾考虑过特殊感染,考虑过免疫力低下,但以后查细胞免疫正常。患者究竟是什么感染确实使我们非常困惑,曾想到军团菌感染,但当时有误区,一是查军团菌抗体(-),二是他使用过罗红霉素、喹诺酮类药物,这在军团菌的治疗中应该很有效,但此例效果不佳,以前我们一直是这个感觉。我同意曹彬大夫的分析,患者合并CMV感染,可能影响对疗效的判断。

## 2.10 徐作军医师(呼吸内科)

呼吸科提出这个病例,有一定的临床意义。通过讨论,我们都有不少收获。此患者是社区获得性军团菌肺炎,是重症肺炎,合并CMV感染。另外这个病例的提出与呼吸科的工作很有关,因为军团菌也查了,如果不用IFA法检测抗体,此患者可能诊断不清,治愈了却不知道是什么病。因此我们应该感谢呼吸科为大家提供了这么好的病例。

## 神经退化性疾病的病因

据美国BIOCOMPARE科技新闻网(2005/8/30)报道,研究人员发现了一个基因序列的异常重复,可能会导致管理平衡和运动协调的神经元死亡。这项新的研究结果支持目前正在发展的理论,神经退化性疾病可能会造成异常的蛋白质复制,而且造成神经退化性疾病的突变不只一个。

小脑萎缩症第1型(SCA1)是一种罕见的神经退化性疾病,患者小脑的Purkinje细胞因为毒性蛋白质Ataxin-1的积累而造成这种疾病发生。已知小脑萎缩症第1型、杭丁顿氏症和其它相关疾病的起因,是由于突变造成一个特殊基因序列重复所致。

这些异常的基因重复,会导致含有许多谷胺酰胺重复延伸的蛋白质。研究人员认为除了谷胺酰胺之外,还有其它原因造成蛋白质的毒性。

这项的新研究结果发表于2005年8月26日的《细胞》(Cell)期刊中,为小脑Purkinje细胞的受到Ataxin-1攻击的机制,提供一个分子水平的解释。

研究结果将有助于了解许多因为异常的基因序列重复而造成的神经退化性疾病。这项发现也可以让研究人员更理解帕金森氏症和阿兹海默症的病理学。

## 胸闷、气短

李玲, 韩业晨, 严晓伟

(中国协和医科大学 中国医学科学院 北京协和医院 心内科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者,女,54岁。因“胸闷气短3年,加重9月”入院。

#### 1.1 病史

患者3年前出现活动时胸闷气短,上二楼即出现呼吸困难,伴口唇紫绀,休息后可缓解。反复因胸闷气短住院,症状逐渐加重。9月前患者因胆囊结石,阑尾炎及脾亢,外院行“胆囊+阑尾+脾脏切除术”。术中见肝脏中度硬化,呈结节状,体积轻度缩小;胆囊水肿,壁厚;脾中度大,淤血。病理为:脾淤血性肿大,慢性胆囊炎,慢性阑尾炎。术后患者症状进一步加重,几乎不能下床活动,直立数分钟即感头晕,呼吸困难,同时有腹胀,纳差。入院前外院查血,尿及大便常规正常,血生化:谷丙转氨酶(ALT)108 U/L,总胆红素(TBIL)32.5  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素(DBIL)15.2  $\mu\text{mol/L}$ ,血清钾(K)3.29 mmol/L。三碘甲状腺原氨酸(T3)1.12 pmol/L,甲状腺素(T4)5.44 pmol/L。超声心动图:肺动脉瓣少量返流。胸片:两肺纹理增厚,肺门结构欠清楚,二尖瓣型心,心胸比0.54。胸部螺旋CT:左下肺感染,间质病变。既往史:1984年患“黄疸型肝炎”,其后多次查肝炎病毒学指标阴性,ALT一直高于正常。1985年因甲状腺囊肿行甲状腺大部切除术,2001年诊断甲状腺功能减低,一直服用甲状腺素片。

#### 1.2 入院查体

BP 100/70 mmHg,慢性病容,口唇及肢端紫绀,杵状指,面部毛细血管扩张,有肝掌、蜘蛛痣。浅

表淋巴结未触及肿大,巩膜轻度黄染。双肺呼吸音清,心界不大,心率70次/分,律齐,无杂音。腹软,无压痛,肝肋下未及,移动性浊音阴性。双下肢不肿。

#### 1.3 辅助检查

血常规:WBC  $5.9 \times 10^9/\text{L}$ , N 30.6%, L 59.9%, RBC  $4.37 \times 10^{12}/\text{L}$ , Hb 117 g/L, PLT  $231 \times 10^9/\text{L}$ 。肝肾功:ALT 66U/L, ALB 2.6 g/dL, TBil 1.65 mg/dl, DBil 0.66 mg/dl, ALP 49 U/L, Cr 0.69 mg/dl, Ca 7.8 mg/dl。凝血酶原时间及活化部分凝血酶原时间(PT+A):PT 15.5 S, APTT 36.7 S, INR 1.29。蛋白电泳:ALB 42.3%, (12.1%, 41%, IgA 5.84 g/L, IgG 31.2 g/L, IgE 375.3 U/mL。甲状腺功能:T3 0.69 ng/mL, T4 5.37  $\mu\text{g/dl}$ , TSH 110.733  $\mu\text{U/mL}$ , FT3 0.73 pg/mL, FrT4 0.45 ng/dL。TGAAb > 4000 IU/mL(正常值 < 115), TPO-Ab 67.6 U/mL(正常值 < 34)。

型胶原420 ng/mL, ESR 30 mm/h。ANA + dsDNA:ANA1:640(散点型), 1160(核包膜型)。自身抗体:SMA 1160, AMA 1160, AMA-M2:203 RU/mL。RF 413 IU/mL, LA 24.6 S, ACL(-), ANCA(-), ENA(-), APF(-), AKA(-)。乙肝五项(-), HCV(-)。

肺功能:通气正常,弥散障碍。平卧位血气:PO<sub>2</sub>41.3 mmHg, PCO<sub>2</sub>30.6 mmHg, pH 7.504, SO<sub>2</sub>81.6%, A-aDO<sub>2</sub>71.5 mmHg。直立位血气:PO<sub>2</sub>34.4 mmHg, PCO<sub>2</sub>28.5 mmHg, pH 7.518, SO<sub>2</sub>73.8%, A-aDO<sub>2</sub>80.7 mmHg。吸纯氧平卧位血气:PO<sub>2</sub>459.8 mmHg, PCO<sub>2</sub>28.2 mmHg, pH 7.477, SO<sub>2</sub>99.8%, A-aDO<sub>2</sub>217.9 mmHg。吸纯氧直立位血气:

$PO_2$  392 mmHg,  $PCO_2$  29.3 mmHg, pH 7.484,  $SO_2$  99.9%,  $A-aDO_2$  284.4 mmHg.  $Q_s/Q_t = 19.59\%$ 。

胃镜:食管静脉曲张(中度)。超声心动图:心脏结构及功能未见异常, LVEF 70%。

胸片:双肺纹理增厚。胸部高分辨 CT:左肺下叶索条影,考虑陈旧病变。胸部 CTPA:肺动脉未见明显异常。腹部 CT:肝质地欠均匀,各叶比例失调,肝左叶明显增大,肝周少量腹水。肺通气灌注显像:双肺多发血流灌注减低,可除外肺栓塞。首次肺通过显像:提示右-左分流,分流率 19.3%,首次肺通过显像提示肺动脉高压。肺动脉造影:左右肺动脉造影及右心房造影未见异常,肺动脉测压 21/18 mmHg。

#### 1.4 诊治经过

入院后患者仍有胸闷气短,轻微活动及站立后症状加重,紫绀明显。给予吸氧 10 L/min 后,血氧饱和度维持在 98%~100%。内分泌科会诊:考虑甲减诊断明确,给予替代治疗即可。因肝酶升高,加用肝泰乐及甘利欣保肝治疗。住院期间患者病情无特殊变化。

## 2 讨论

### 2.1 陆菁菁医师(放射科)

下面介绍患者主要影像学检查结果。胸部 CT:左下肺纤维条索影,与胸膜黏连,间质改变轻微,范围局限,局部纤维条索影考虑为感染后改变。肺血管重建:心房略增大,肺动脉无明显增宽,无肺动脉高压证据,局部可见有造影剂填塞,可能为毛细血管扩张。上消化道造影:可见中度食管静脉曲张。胸片:轻度间质改变。腹部 CT:肝硬化,增强后可见静脉曲张。肺动脉造影:未见明显异常。肺通气灌注显像(V/Q):双肺多发血流灌注减低。首次肺通过显像:右向左分流,分流率 19.3%。

该患者具有典型的肝肺综合征胸部影像学表现:胸片见中下肺网格结节状阴影(“海绵状”)。胸部增强 CT 显示肺内毛细血管的扩张。Krowka 依肺肺动脉造影所见将肝肺综合征分为 2 型:Ⅰ型为弥漫肺毛细血管扩张,又分为弥漫性微细蜘蛛状血管异常(“极小型”)和弥漫海绵状乃至虫蛀状异常血管(“进展型”);Ⅱ型以局限性直接的动静脉短路为特征。治疗方面,文献报道可行选择性肺动脉栓塞

或经颈静脉肝内门体静脉分流(TIPS),部分患者可取得良好效果。

### 2.2 龙明清医师(核医学科)

首次肺通过试验利用 $^{99m}Tc$ -大颗粒聚合人血清白蛋白( $^{99m}Tc$ -macroaggregated albumin, MAA),静脉弹丸式注入示踪剂,正常情况下体循环不显影。如果存在右向左分流,体循环中可见示踪剂显影。分流率计算公式为:右到左分流率=(全身计数-双肺计数)/全身计数 $\times 100\%$ 。该患者首次肺通过显像中有双肾和头颅显影,经计算其右到左分流率为 19.3%,为轻到中度。结合临床,此患者肝肺综合征诊断明确。首次肺通过试验是诊断肝肺综合征一种成熟的方法,在我院开展也较早,临床上凡是有不明原因的低氧血症,而且有肝病患者都应考虑该检查。该方法灵敏度高,而且可以估测分流率,但不能与心内分流鉴别。检查比较安全,禁忌证为严重冠心病和脑动脉栓塞患者。此外该患者肺通气灌注显像显示患者双肺灌注不均匀,弥漫性灌注减低,通气功能也有一定损伤,故患者通气和灌注均有损伤。

### 2.3 李玲医师(心内科)

该患者为中年女性,慢性病程,主要症状为呼吸困难,活动耐量进行性下降。查体见口唇及肢端紫绀,背部可见蜘蛛痣,有肝掌和杵状指。既往 1984 年患黄疸型肝炎,此后多次复查 ALT 升高。9 月前行胆囊、阑尾及脾脏切除术,术中见肝硬化表现。辅助检查发现患者三个方面存在显著异常,呼吸系统、肝功能及免疫学指标异常。呼吸系统异常表现为:低氧血症,卧立位氧分压差和肺泡、动脉氧分压差增大,肺功能示弥散功能障碍,首次肺通过显像发现存在右-左分流。肝功能异常表现为:肝酶升高,胆红素升高,Ⅲ型胶原升高,胃镜检查发现食管静脉曲张(中度),腹部 CT 提示患者存在肝硬化。免疫学检查:AMA 1 160, M2 亚型阳性, SMA 1 160, ANA 1 640(散点型), 1 160(核包膜型),此外还有 球蛋白和 IgG 升高。肝病史、肝硬化+低氧血症+免疫学指标阳性是患者的主要诊断线索。

从低氧血症的发生机制上讲,可能的病因有:吸入气体氧分压降低(高原、有毒气体吸入);通气不足(呼吸暂停);局部通气/血流比例失调(气道阻塞,肺不张,肺实变,心源性或非心源性肺水肿等);动静脉分流等(静脉血通过旁路进入动脉循环,可发生在心内,如发绀型右向左分流先天性心脏病,也可发生在

肺内,如肺动静脉瘘)。该患者低氧血症发生原因可能为肺内分流。

结合患者病史及辅助检查,我们高度怀疑患者为肝肺综合征。肝肺综合征是由于肝功能障碍引起肺血管扩张、肺气体交换障碍,从而导致低氧血症以及一系列病理生理变化和临床表现,多见于肝硬化患者。发病机制是由于肝脏功能严重受损时,肠源性扩血管物质不能被灭活,肺内毛细血管床扩张,形成肺内右向左分流,导致低氧血症,立位时肺内分流增加,低氧血症加重。国外报道肝硬化患者肺内血管扩张发生率约40%,发展至低氧血症约15%。诊断肝肺综合征依据包括:存在急慢性肝脏疾病史,包括病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病、先天代谢性疾病,自身免疫性肝病等;没有原发心肺疾病;肺气体交换障碍,有或无低氧血症, $A-aPO_2$ 梯度大于15 mmHg;UCG和(或)V/Q显像、肺血管造影证实存在肺血管扩张和(或)肺内血管短路表现;直立位缺氧。根据以上标准,该患者肝肺综合征诊断可成立。

根据患者的免疫学指标考虑患者原发胆汁性肝硬化可能性较大。查房目的:(1)该患者是否需要行肝穿进一步明确诊断,肝穿对患者治疗是否有帮助;(2)指导下一步治疗。

#### 2.4 陈伟光医师(消化内科)

患者为中年女性,有慢性肝病史,门脉高压,型胶原升高,加上腹部手术所见及影像学改变,患者肝硬化诊断明确,无需肝穿。分析肝硬化原因:(1)自身免疫性肝炎(AIH):支持点有ANA 1:640(散点型)、SMA 1:160、IgG 31.2 g/L,球蛋白41%;(2)原发性胆汁性肝硬化(PBC):支持点有AMA 1:160、AMA-M2 203 RU/mL、IgM 4.64 g/L。但患者ALP、GGT均正常,可能由于是病变尚处于早期;(3)重叠综合征(AIH+PBC):我认为该患者重叠综合征可能性大。同意李玲医师的意见,肝肺综合征诊断明确。根据肺动脉造影结果,该患者分型上很可能属于I型,治疗上无十分有效的方法,吸氧有一定效果。药物治疗上有报道阿米托林双甲酰胺,可增加血管的收缩作用;奥曲肽可减少肺内血管分流;其它治疗包括大蒜素、皮质激素、消炎痛、环磷酰胺、亚甲蓝、雌激素拮抗剂等,但目前疗效都不肯定。肝移植目前也有争议,对于 $PaO_2 < 50$  mmHg,肺内分流 $> 30\%$ 者效果差,为相对禁忌。

#### 2.5 钟巍医师(呼吸内科)

该患者肺部影像学检查接近正常,UCG无肺动脉高压证据,V/Q显像不支持肺栓塞,肺通气功能正常,影像学未提示肺实质及间质性疾病,无胸膜、纵隔疾病。肝脏疾病肺部可表现为胸腔积液,肝肺综合征,门脉性肺动脉高压等。该患者符合肝肺综合征诊断标准。

回顾我院病例:1986年至今共10例肝肺综合征住院患者,7例有病例记载。最早1例确诊日期为1989年6月。男女比例为4:3,年龄16~75岁,平均50.6岁。其中就诊于呼吸科5例,消化科1例,免疫科1例。出现活动后气促、紫绀1~4年不等。均有慢性肝病史,病因包括慢性酒精性肝病基础上药物引起急性重症肝炎,肝炎后肝硬化,酒精性肝硬化,自身免疫性肝病等。体征:紫绀(100%),杵状指(84.6%),肺部听诊爆裂音(14.2%);干鸣音(14.2%),肝掌(84.6%),面部毛细血管扩张(84.6%),蜘蛛痣(70.4%)。辅助检查:直立位低氧血症(100%),肺功能弥散障碍(77.8%),限制性通气障碍(11.1%),弥散障碍+限制性通气障碍(11.1%),CT见双肺血管影增多(33.3%),双肺间质紊乱或网格状改变(66.7%),伴周边纤维化(16.7%)。动态肺灌注显像100%存在肺内分流,分流量22%~57%。有3例行肺血管造影,1例见双肺弥漫性毛细血管扩张,2例正常。

#### 2.6 张卓莉医师(风湿免疫科)

综合病史,查体及辅助检查高度怀疑患者有自身免疫性肝病可能性。自身免疫性肝病从临床上可分为三大类,即自身免疫性肝炎,原发性胆汁性肝硬化和硬化性胆管炎。该患者从病史很难判断为何种自身免疫性肝病,但从其有多种自身抗体阳性可以分析具体肝硬化的原因。最突出的是线粒体抗体及M-2亚型阳性,其中线粒体抗体在原发性胆汁性肝硬化患者中阳性率可达90%~95%。当患者有症状及血清学证据支持的时候,很大程度上就能诊断原发性胆汁性肝硬化,所以该患者有原发性胆汁性肝硬化的基础。原发性胆汁性肝硬化还可以有多种自身抗体阳性,其中50%患者有抗核抗体阳性,抗核抗体可以根据其间接免疫荧光的不同范围分为不同核型,常见的为均质、核膜、核仁、斑点及着丝点型,但还有其他类型,其中对原发性胆汁性肝硬化特异的为核包膜型及散点型,核包膜型实质为核孔膜

蛋白 GP210 抗体阳性,目前处于科研阶段,临床并没有常规开展,据统计它在 PBC 病人中阳性率 25%;散点型主要提示核小体中 SP100 抗体阳性,在 PBC 患者中 20%~30% 阳性。该患者的抗核抗体为核包膜型+散点型,所以更加支持该患者为 PBC。此外患者还有平滑肌抗体阳性,是不是在 PBC 患者中就不能出现平滑肌抗体阳性呢?答案是否定的。据统计在线粒体抗体阳性的 PBC 患者中平滑肌抗体阳性率为 50%,线粒体抗体阴性的 PBC 患者中平滑肌抗体阳性率为 80%,所以平滑肌抗体阳性更多见于线粒体抗体阴性患者中。第二种常见的自身免疫性肝病为自身免疫性肝炎,它和原发性胆汁性肝硬化不同,主要是肝细胞损害为主,小胆管损害相对较轻。自身免疫性肝炎分三型,原型也就是 1 型,以抗核抗体及平滑肌抗体阳性为基本特征,此型同时合并其他自身免疫性疾病的机率高。该患者同时有抗核抗体及平滑肌抗体阳性,但是其抗核抗体为核包膜型+散点型,与其他常见的核型不同,病史中又没有更多提示,不能肯定其是否有自身免疫性肝炎,所以很可能是在原发性胆汁性肝硬化基础上合并有自身免疫性肝炎。第三种自身免疫性肝病为硬化性胆管炎,是肝内和肝外胆管同时受累出现的淤胆性肝炎,常见的抗体为 ANCA 相关性抗体,其他抗体出现较少,如果要完全除外需要进行胰胆管造影。因此该患者诊断为原发性胆汁性肝硬化,自身免疫性肝炎不排除,最后的诊断可能要靠病理证实。

自身免疫性肝病通常合并有其他自身免疫性疾病,原发性胆汁性肝硬化患者最常见合并干燥综合征。患者病史中有两年眼干,无相应口腔科及眼科证据,仅有抗核抗体高滴度阳性,没有诊断干燥综合征非常特异的抗 SSA、抗 SSB 抗体阳性,所以干燥综合征及其他结缔组织病不能诊断。原发性胆汁性肝硬化患者对激素及免疫抑制剂效果都不好,早期合并有球蛋白升高为治疗指征,尤其是 IgG 升高为主的患者,临床证明是有效的。该患者病史已经 20 年,而且处于肝功能失代偿期,最好的治疗方法可能就是肝移植。

### 2.7 严晓伟医师(心内科)

该患者从临床判断其肝硬化似未进展到终末期,给予积极的治疗是否可减少分流值得考虑。患者低氧血症的一个原因就是肺内毛细血管开放,所

以可以尝试使用一些非选择性的受体阻滞剂以收缩血管达到减少分流的作用。

### 2.8 张卓莉医师(风湿免疫科)

原发性胆汁性肝硬化患者对治疗反应不佳,如果合并有自身免疫性肝炎则治疗可能对病情有一定缓解作用。该患者可能因处于肝脏病变终末期所以肝酶改变并不突出,也可能目前小胆管病变不重而没有明显的胆红素升高。糖皮质激素和免疫抑制剂治疗相对有一定的副作用,所以目前治疗时机并不适合。原发性胆汁性肝硬化是一种器官特异性疾病,以肝脏损害为主,目前还没有全身其他器官受累的相关报道。

### 2.9 刘晓红医师(消化内科)

原发性胆汁性肝硬化患者早期可能仅表现为抗体阳性,最长可持续 20 年,从出现黄疸到肝硬化大约 5 年,从肝硬化到肝功能衰竭大约也是 5 年,从中可以看出一个病情发展逐渐加速的过程。该患者从 80 年代出现黄疸,肝功能病史不是特别清楚,其白蛋白低可能还有摄入不足的因素。患者既往手术所见明确为肝硬化,但形态学改变与临床不相符,这是有可能的。肝肺综合症的严重程度与肝硬化本身不平行也是可能的。在到达肝硬化期之前,熊去氧胆酸的治疗还是有效的,如果已经进展至肝硬化则办法就不多了,所以可以先试用熊去氧胆酸治疗。至于激素因其副作用大,目前暂不考虑。

### 2.10 盛瑞媛医师(感染科)

对于肝硬化的患者行肝穿活检,不管是盲穿还是 B 超引导下穿刺,都可能因取材不满意而对临床实际帮助不大。因有特异性抗体存在,所以该患者原发性胆汁性肝硬化诊断明确。考虑到其免疫球蛋白如 IgG 水平明显升高,小剂量的激素可能有一定效果。淤胆的表现并不很重,所以熊去氧胆酸并不是很必要的。

### 2.11 黄席珍医师(呼吸内科)

该患者为免疫性疾病所致肝硬化,肝硬化患者可以产生肺内的分流,导致严重的低氧血症并造成多器官功能损害。目前对于原发病没有更好的治疗,氧气吸入可能会使患者获益,从呼吸科的角度看最好使血氧分压大于 60 mmHg,可应用液化氧,每天吸氧大于 15 h,尤其是在夜间低通气量的时候,有可能会改善预后。

## 2.12 徐作军医师(呼吸内科)

患者肝硬化和肝肺综合征诊断明确,对于原发病可能有一些争议,倾向于自身免疫性肝病。衡量病情的严重程度应对其肺内分流进行测定,正常人会有大概5%左右的生理分流,其中支气管静脉及肺内小交通支中的一部分静脉血回到左心房,从而导致动脉血氧分压降低,也就是说可以通过动脉血氧分压下降的程度计算分流率。具体方法有5~6种,常用的就是用核医学方法测定首次通过时间;第二种临床可以通过吸纯氧来测定,吸入纯氧可以克服V/Q失调及弥散障碍对氧交换的影响,但由于氧分压过高使肺泡内充满氧气,而相应的氮气减少,所以当氧气被交换后会造造成一定程度的肺不张,使计算结果过高估计分流情况。该患者根据卧立位血氧测定的结果为轻度的分流,核医学检查的结果也证

实这一点。最精确的一种测量方法就是测量肺动脉内混合静脉血氧含量与动脉血氧含量之间的差别,患者虽然做了肺动脉造影但没有测血氧含量。目前该患者最主要问题是严重的低氧血症,正常人吸纯氧后氧分压会达到500 mmHg以上,而该患者吸纯氧后氧分压仅为459 mmHg,因此低氧除了肺内分流还有V/Q失调的因素存在。该患者长期低流量吸氧可以改善生活质量,减少因低氧所致的多器官损害。病变部位主要是毛细血管,而非小动脉或小静脉,所以受体阻滞剂效果不确定,但可以试用。临床上对于原发性胆汁性肝硬化合并肺动脉高压及低氧血症的患者使用糖皮质激素有一定的疗效,所幸该患者还没有出现肺动脉高压,如果对于原发病治疗能使病情不再进一步发展,对于预后是有好处的,所以我认为小剂量的激素可以使用。

## 资讯

### 脑部渗透性 ACE 抑制剂可延缓阿尔茨海默病(Alzheimer disease)

据纽约路透社健康部最新消息(2004. 10),一类称之为脑部渗透性血管收缩素转换酶(ACE)抑制剂的物质,譬如卡托普利(captopril)和培哚普利(perindopril)可以延缓阿尔茨海默病的进程。这是日本东北大学药学院 Takashi Ohrui 博士透漏给路透社健康部的。

动物模型的证据促使 Ohrui 博士及其同事比较了 162 例病人在脑部渗透性或非脑部渗透性 ACE 抑制剂或钙通道阻断剂给药前后的简易智能状态测验(MMSE)的得分。作者报道,经过一年的治疗,用脑部渗透性 ACE 抑制剂处理(卡托普利 37.5 mg/d 或培哚普利 2 mg/d)的治疗组 MMSE 得分的降低最少,平均降低 0.6 点。用非渗透性 ACE 抑制剂(依那普利 enalapril 5 mg/d 或咪达普利 imidapril 5 mg/d; 下降 4.6 点)以及用钙通道阻断剂(硝苯地平 nifedipine 20 mg/d 或尼伐地平 nilvadipine 4 mg/d; 下降 4.9 点)治疗的病人 MMSE 得分的降低相对较大。“这些结果显示,脑部渗透性 ACE 抑制剂甚至对伴有日常生活能力受限的病人具有临床意义,”Ohrui 指出,“如果不给他们用这些药物,他们的 MMSE 得分可能会快速降低。”

然而也有专家指出“用 ACE 抑制剂治疗阿尔茨海默病还需经过严格控制、随机和双盲的重复研究。”因此 Ohrui 计划用动物模型进行实验性研究来了解脑部渗透性 ACE 抑制剂对阿尔茨海默病的有效性及其机制。

赵永娟 编译自 Neurology, 2004;63:1145,1324 - 1325  
章静波 审校

## 腹泻、肝大、血脂增高

丁召路, 吴 晰, 孙 钢

(中国协和医科大学 中国医学科学院 北京协和医院 消化科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者,女,22岁。因“腹胀、腹泻3年”入院。

#### 1.1 病史

患者3年前无诱因出现腹胀,下腹部明显,自觉肠蠕动活跃,可闻及肠鸣音,饭后发现左下腹膨隆及腹部蠕动波,伴排气增多;同时有腹泻,呈黄色蛋花样稀便,量较大,3~7次/d,偶可见不消化食物及膜状物,无里急后重、黏液、脓血,排便后腹胀可部分缓解。间断出现返酸、嗝气,多于餐后1h内出现,尤以饱食或进食不易消化食物后明显。间断成形便1次/d或便秘。服用过多种中药,效果不佳。1年前在外院结肠镜检查正常;胃镜示胃下垂、浅表性胃炎;曾有一过性转氨酶升高(具体不详),考虑为药物性肝损伤,给予易善复口服,停用中药后转氨酶渐正常。半年前我院查便常规+潜血正常;肝功能正常:血ANCA、ASCA、抗ENA均阴性;肝脏超声示肝大,弥漫性回声增强;上消化道及口服小肠造影示低张力胃,胃蠕动及排空功能差,小肠绒毛增粗,为雪花样,小肠吸收不良。给予易善复、培菲康治疗,症状无改善,收入院。发病以来精神、心情不佳,平素性格内向,睡眠、食欲较差,喜清淡饮食,无发热、盗汗。既往史:自幼即容易腹泻,近1年发现躯干皮肤斑点状色素沉着。月经正常。

#### 1.2 入院查体

BP 110/60 mmHg,营养状况较差,体形消瘦,BMI 16.2,皮肤散在斑点状色素沉着及疣状隆起,躯干部明显。双侧颈部可触及数枚淋巴结,最大直径1 cm,质软,无压痛。额部嵴样皮肤隆起。心肺(-)。中上腹膨隆,未见肠型。肝肋下4 cm,质韧,边缘锐,表

面光滑,无压痛。脾未及。振水音(+),肠鸣音亢进,10~20次/min,有气过水声。

#### 1.3 入院诊断

腹胀、腹泻原因待查

#### 1.4 诊治经过

入院后饮食为流食,并给予静脉补液、空肠营养以及消化酶制剂、肠道益生菌和保肝治疗,大便减至0~2次/d,糊状,但仍有腹胀,吃油腻食物后腹泻加重,排黄稀便4~6次/d。同时予以降脂药物(益平、脉乐康)、镇静抗焦虑、胃电起搏等治疗,效果欠佳。住院期间发现全身浅表淋巴结肿大及咽部赘生物,行活检。

#### 1.5 辅助检查

血常规:WBC $7.41 \sim 10.2 \times 10^9 L^{-1}$ ,N 53.8%~65.8%;Hb $114 \sim 135 g/L$ ;PLT $198 \sim 310 \times 10^9 L^{-1}$ ;尿、便常规基本正常,多次大便苏丹染色及寄生虫检查阴性。肝肾功能:ALT $74 \sim 133 U/L$ ,AST $50 \sim 115 U/L$ ;AKP、GGT、BIL、TP、ALB及肾功正常。血脂:TC $316 \sim 626 mg/dl$ (40~150),CHO $128 \sim 216 mg/dl$ (110~220),HDL-C $25 \sim 37 mg/dl$ (36~70),LDL-C $76 \sim 113 mg/dl$ (80~140),APOA $187 \sim 150 mg/dl$ (100~160),APOB、Lp(a)正常。蛋白电泳、Ig、免疫电泳、CRP、ESR正常;PT+A正常;型胶原 $347 ng/mL$ ( $< 140 ng/mL$ );ANA、AMA、抗ENA、ASCA、抗麦胶蛋白抗体(AGA)、抗肌内膜抗体(EMA)和抗网硬蛋白抗体(ARA)阴性。甲状腺功能、空腹血糖、OGTT试验及HbA1C正常。血铜氧化酶吸光度正常;眼科检查未见K-F环。HIV、HCV、HEV、EBV抗体、CMV IgM(-)。骨穿大致正常。

胸片正常;腹平片示左中腹可见肠积气。超声心动图正常。腹部超声示肝大(肋下3.3 cm),脂肪

肝,脾大,厚4.4 cm,肋下2.2 cm,腹腔未见肿大淋巴结。CT腹部平扫+增强示脂肪肝,肝脾大,胰腺未见异常。胃镜及结肠镜未见明显异常。十二指肠黏膜活检病理:小肠黏膜慢性炎症。

胃电图示餐前胃电节律表现为胃动过缓,餐后胃电节律正常,PR>1。氢呼气试验提示不存在小肠细菌过度生长。尿D-木糖试验:1.06 g(>1.2 g/5 h);尿PABA:41%(>60%/6 h)。胃肠通过时间:12 h排出0%;24 h排出10%(未排出者75%在直肠乙状结肠以上,15%在直肠乙状结肠);48 h排出75%(未排出者在直肠乙状结肠)。5 h胃排空:0%。胃肠测压:测压管未进入小肠,空腹记录2 h期间出现MMC期1次,持续时间8 min,期持续时间53 min,期持续时间40 min。胃窦期收缩幅度范围46.1~224.8 mmHg,收缩时限范围3.0~7.0 s。餐后胃窦收缩活跃,持续时间55 min,收缩幅度范围68.3~159.3 mmHg,收缩时限范围2.2~7.0 s。

肝穿病理检查(中日友好医院王泰龄教授会诊):肝穿组织多段总长约1.2 cm。约75%肝细胞弥漫大泡性脂肪变,脂肪变肝细胞间夹杂轻度气球样变肝细胞,多数肝细胞内可见较小的Mallory小体,尤其近中央静脉处多见,并可见变形肝细胞坏死,局部较多中性粒细胞浸润,部分已有轻度纤维增生。肝窦细胞反应活跃。汇管区未见明显炎症。病理诊断:中~重度非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。咽部赘生物活检病理:鳞状上皮乳头状瘤。颈部淋巴结活检:有较大组织样细胞。免疫组化:CD68散在(+)。特染:PAS弱阳性,铁染色(-)。

## 1.6 目前诊断

腹胀,腹泻原因待查  
非酒精性脂肪性肝炎  
高甘油三酯血症  
胃轻瘫

## 2 讨论

### 2.1 陆菁菁医师(放射科)

半年前患者腹平片检查未见明显异常,全消化道造影可见明显胃下垂,胃大弯底部超过髂棘连线,考虑患者有严重的胃张力低下;同时可见小肠钡剂涂抹欠佳,呈雪花样,小肠分节段地显示和充盈,此种改变考虑小肠的分泌功能旺盛或小肠黏膜有轻度

的炎性水肿,导致涂抹欠佳,符合吸收不良的胃肠道改变。小肠淋巴瘤等器质性病变无确切证据。阑尾、盲肠及结肠显影尚可,无器质性病变证据。住院期间胸片未见明显异常,腹部CT平扫显示肝明显增大,肝密度明显减低,符合脂肪肝的改变;胰腺双肾显示可,未见明显腹水,肾皮质、髓质分辨良好;胰腺、血管显示良好;骨盆正侧位相骨质结构未见异常。根据影像学及临床资料考虑,患者有无可能为肠易激综合征(IBS)造成的长期腹泻、营养不良和血脂异常,最后导致脂肪肝。

### 2.2 吴晰医师(消化科)

总结病例特点:患者年轻女性,病程3年;以腹泻、腹胀为主诉。腹泻的特点是:量大,含未消化食物;与食物尤其高脂食物有关;腹胀、肠鸣突出。体检发现多处浅表淋巴结肿大且融合、质硬,肝脾肿大;腹部有肠梗阻征象(肠型、振水音、频繁气过水音)。结合辅助检查,我们发现患者主要存在以下三方面问题:(1)腹泻性质:患者存在突出的消化道动力异常,即胃排空减低,胃十二指肠消化期及消化间期动力紊乱。未发现胰腺及消化道器质性病变。(2)肝脏病变:肝细胞酶轻~中度升高,且ALT/AST>1;型胶原明显升高;肝脾大,呈典型脂肪肝影像。肝穿病理经中日友好医院王泰龄教授会诊诊断为中~重度非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。没有病毒、自身免疫病及其他代谢异常证据;(3)脂代谢异常,即:高甘油三酯(TG)血症,不伴有胆固醇升高,患者没有导致高脂血症的不良生活习惯及常见伴发疾病(如糖尿病)。以上3个主要临床问题都很突出,但彼此间如何联系,是否是某一原发病变所导致的不同系统表现?我们检索了MEDLINE没有获得提示,还是相对独立或彼此仅为促发因素?由于无法一元论解释,我们就以上3个临床征象分别进行讨论,依次筛选可能的病因。

根据发生机制的不同,腹泻可分为渗出性、分泌性、渗透性及动力性4种。渗出性腹泻见于各种炎症导致的腹泻;分泌性以胃泌素瘤、VIP瘤及霍乱为代表,排便量大,不受饮食影响。本患者不符合上述两种情况。渗透性腹泻由于肠腔内容物渗透压升高所致,控制饮食可以减少腹泻,常见于胰腺及小肠疾病;而动力性腹泻可见于甲亢及内脏神经肌肉病变的疾病。该患者考虑有渗透性及动力性因素共同参

与,动力性异常更为突出,病变部位主要在小肠。

该患者腹泻的病因分析:患者有肠梗阻样症状、体征,无机械性梗阻征象,结合胃肠动力学检查,可以诊断假性肠梗阻。假性肠梗阻为严重胃肠动力紊乱造成,可表现为动力低下或动力失调。临床上可以出现腹泻。胃肠动力调节受平滑肌、神经及胃肠激素三方面影响,其中以前二者多见。原发性假性肠梗阻包括家族性及非家族性,可由神经及肌肉病变所致;继发因素包括自身免疫性疾病(如硬皮病、皮炎、系统性红斑狼疮)、神经性疾病(肠神经节瘤病,副癌内脏神经病变)、内分泌病变(黏液性水肿)及药物等多种因素。其中以自身免疫病多见,硬皮病常累及食管平滑肌;SLE可累及脏器平滑肌,包括肠道及输尿管,往往有尿路刺激症状及双侧输尿管扩张,抗ds-DNA可以阴性,而抗ENA及抗SM抗体可以阳性。副癌内脏神经病变常见于小细胞肺癌,病变可早于肺部疾病相当长时间。该患者目前均未发现上述继发病变,是否可以诊断原发性非家族性假性肠梗阻,我们缺乏类似经验。鉴别诊断主要除外腹泻的常见病因:胰腺病变:尽管尿PABA降低,但无胰腺结构改变的证据,不能诊断慢性胰腺炎;麦胶蛋白敏感性肠病:系对麦胶蛋白高敏感性所致,属于小肠吸收不良综合征,内镜检查可见小肠黏膜萎缩,抗麦胶蛋白抗体、抗网硬蛋白抗体、抗肌内膜抗体对诊断具有很高的敏感性和特异性,该患者抗体检测均阴性;肠道细菌过度生长、小肠淋巴管扩张及肠道特殊病原菌感染均没有证据;慢性肝脏病变可以有腹泻等胃肠道表现,但独以突出的腹泻为表现的慢性肝病临床少见,应先除外其他病因。

患者有肝脾大,肝穿病理为典型的非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic steatohepatitis,NASH)。NASH临床表现无特异性,75%患者有肝大,25%患者有脾大。NASH的易患因素包括药物、毒物及代谢异常。药物导致的NASH与代谢因素不同,病程进展快,可快速进展到肝功能衰竭,该患者无相关病史,病程亦不符合。代谢异常包括高脂血症、糖尿病及肥胖,普遍认为与胰岛素抵抗有关。文献上关于NASH的研究大多为回顾性,代谢因素与NASH因果关系尚无定论,也可能二者互为因果。该患者有高甘油三酯血症,考虑与肝脏病变有关,但孰为始动因素,我们

倾向高脂血症为因,NASH为果。

关于高甘油三酯血症的原因,患者原发性可能性大。原发性高甘油三酯血症可分为I型、II型及III型,已请基础所的老师协助进行相关代谢酶的测定。

患者肝、脾、淋巴结大,并有脂质代谢紊乱,应除外类脂质沉积性疾病,如Gaucher病及Niemann-Pick病;但患者无神经系统及血象异常,不支持此类疾病。此外,患者尚有其他一些难以用上述疾病解释的表现,如头皮的异常增厚,是否为某种少见代谢性疾病的特殊表现需要进一步探讨。

### 2.3 陈保生教授(基础医学研究所)

脂类在体内运转主要靠脂蛋白运输,脂蛋白中除含甘油三酯(TG)、磷脂、胆固醇等脂质外,还含有载脂蛋白,载脂蛋白有A、B、C、E类等,其中ApoA1、ApoB100、ApoE与高TG血症及心血管疾病密切相关。脂蛋白在体内需进行代谢,从细胞外进入细胞内,在组织间转移,从大颗粒转变为小颗粒,该过程依赖体内细胞的受体参与,包括LDL、HDL、VLDL受体等,受体与脂蛋白结合可把脂类由细胞外转运到细胞内;另外,脂代谢过程中有各类酶参加,如脂蛋白脂酶(LPL)、磷脂酰胆碱胆固醇转酰酶(LCAT)等,主要参与TG和胆固醇的水解、转运。概括来说脂类代谢主要涉及脂蛋白、载脂蛋白、受体及酶类4个环节,脂类通过载脂蛋白与脂蛋白受体结合,通过酶类分解脂蛋白,转运到不同细胞和组织。该患者以TG增高为主,主要涉及脂蛋白CM及VLDL和载脂蛋白ApoC2,其主要功能为激活LPL;酶类中应考虑LPL和HL,而与脂蛋白受体的关系则并不密切。

### 2.4 毕楠博士(基础医学研究所)

血脂代谢包括内源性和外源性两条途径。(1)外源性途径:膳食中TG被小肠上皮细胞吸收,与胆固醇、载脂蛋白B48等一起组装为新生的乳糜微粒(CM),通过淋巴系统进入到血循环,在血循环中接触到HDL上的ApoE、B2、C3后组装成为成熟的CM并进入到各个组织中去。组织血管壁上结合有LPL,其功能为将CM上的TG分解为游离脂肪酸,在脂肪组织中游离脂肪酸可被进一步合成为TG作为能量储备,在肌肉组织中则进一步为肌肉活动提供能量。随着CM在全身血液循环中的运

转, TG逐步被 LPL 水解, CM 颗粒的直径逐渐变小, 密度逐渐增大, 变成乳糜微粒的残粒。到肝脏后, 残粒上的 ApoE 与肝脏上的受体结合, 导致肝细胞对残粒的摄取并在肝细胞内水解。(2) 内源性途径: 血液中的游离脂肪酸、碳水化合物经代谢生成葡萄糖, 葡萄糖被肝脏摄取, 在肝细胞内经一系列反应合成 TG, TG 与内源性胆固醇及肝细胞合成的 ApoB100 共同组装成 VLDL, VLDL 为内源性血脂代谢中最基本的脂蛋白颗粒, VLDL 在血循环被逐步水解代谢为 LDL。

高 TG 血症的成因有两个方面: 一方面为生成增加, 即膳食中摄取或肝脏合成增多; 另一方面为分解减少, 即 LPL 及 ApoC2 的变化导致 TG 分解减少。生成增多、分解减少即可导致血浆中 TG 水平变化。原发性高 TG 血症主要有 3 类疾病: 家族性原发性高 TG 血症, 目前分子学病因基础及机制不清; 家族性 LPL 缺陷。家族性 ApoC2 缺陷。家族性 LPL 缺陷为罕见的常染色体隐性遗传病, 国外文献中报道发病率 < 1/100 000。LPL 缺陷的纯合子患者禁食后体内血 TG 水平明显升高, 多大于 1 000 mg/dl, 而在杂合子患者体内仍有部分功能正常的 LPL, 血脂水平可变化不明显或轻度升高。临床表现主要为反复发作腹痛、胰腺炎及肝脾肿大, 临床症状的严重性与 TG 水平呈正比, 且血浆 TG 水平与膳食中摄入量密切相关, 本病诊断主要靠 LPL 活性测定, 而不仅仅只测定 LPL 的量。正常时血液中测不到 LPL 活性, 测定时应用肝素将血管壁上的 LPL 置换到血液中, 再加入外源性放射性同位素标记的 TG 共同孵育一段时间后, 测定剩余的 TG 放射性变化即可测得游离 LPL 活性, 该患者此项检查已联系北京大学医学部, 结果未归。家族性 ApoC2 缺陷病方面, 因 ApoC2 主要作用是激活 LPL 活性, 故本病临床表现与家族性 LPL 缺陷相似, 与后者不同的是家族性 ApoC2 缺陷病起病晚, 可在成年发病, 症状相对轻, 而家族性 LPL 缺陷病多在儿童期发病, 最重要鉴别点为家族性 ApoC2 缺陷患者血浆中 LPL 活性减低同时有 VLDL 升高。

临床上高 TG 血症较为多见, 多为继发性因素引起, 主要有年龄、营养状态如肥胖和饮酒, 内分泌改变如糖尿病、垂体及甲状腺功能低下、妊娠、肾病综合征, 自身免疫性疾病如 SLE、高尿酸血症、糖尿

累积病、脂质营养不良, 血液病如淋巴瘤和骨髓瘤、药物因素如利尿剂、受体阻断剂及糖皮质激素等。结合该患者血脂方面检查分析: 患者为年轻女性, 以腹胀、腹泻 3 年为主诉入院, 查体可见体型消瘦(以躯干及四肢近侧为重), 肝脏肿大。否认血脂异常家族史; 否认糖尿病、甲状腺功能减退等可能影响血脂的疾病史; 否认服用利尿剂、降压药及激素等可能影响血脂的药物。血脂资料表明患者在近 3 个月来多次空腹血浆 TG 水平均明显升高(275 ~ 629 mg/dl), 诊断为中度的高甘油三酯血症(hTG)。应进一步行血浆脂蛋白电泳或分离脂蛋白并测定其含量, 以确定其 hTG 为内源性(Type I)、外源性(Type II)、还是混合性(Type III)。患者同时存在非酒精性脂肪性肝炎, 肝细胞病变导致继发性脂紊乱最常见的是中度高 TG 血症, 追问病史患者在发现肝肿大之前未测量过 TG 水平, 因此无法确定其为原发性还是继发性肝病。下一步可进行血浆 LPL 活性的测定, 如果 LPL 活性明显下降则可诊断为原发性高 TG 血症。患者的腹胀, 腹泻症状, 淋巴结肿大和躯干色素沉着, 是用高 TG 血症无法解释的, 因此不排除由其他疾病如淋巴瘤, 骨髓瘤等继发而来, 应密切观察病情发展和寻找原发病的证据, 以明确诊断。治疗方面: 中度原发性高 TG 血症一般多无明显的临床症状, 治疗上可通过饮食控制 TG 水平, 必要时可加服贝特类或烟酸类的降脂药物。继发性以治疗原发病为主。

## 2.5 刘震宇医师(心内科)

患者肝穿病理符合 NASH, 是否为高 TG 血症导致肝脂质沉积而引起 NASH? 患者目前无导致高 TG 血症的继发因素, 应考虑除外原发因素所致, 包括内源性(VLDL) 增加及外源性(CM) 增加两种情况, 应进一步完善脂蛋白电泳予以区分。如为纯合子引起, TG 多 > 1 000 mg/dl, 临床表现明显。本患者有 HDL 减低, 为冠心病独立危险因素, 而高 TG 血症对冠心病发病的影响尚不肯定, 必要时可做基因组分析进一步筛查继发因素以指导治疗。另一方面, 患者发病年龄轻, 腹泻、消瘦明显, 但血浆白蛋白偏高, 结合高 TG 血症, 有无继发性肝合成异常的情况。高 TG 治疗方面: 生活方式的改善: 增加运动、控制饮食, 尤其在饮食结构上应以摄取中链及短链脂肪酸为主, 因为中链及短链脂肪酸可直接吸收入血。

药物治疗方面:主要有贝特类药物、烟酸和鱼油三大类。贝特类药物可减少 TG 合成,促进 TG 降解,该患者曾应用但因肝功恶化而停用;烟酸亦不适合;鱼油类可以考虑脉乐康,已有文献报道可改善 TG 水平,对肝功能影响小,剂量为 250~750 mg tid。如疗效欠佳可加强保肝治疗的同时试用贝特类药物。

## 2.6 朱铁楠医师(血液科)

患者全身浅表淋巴结肿大,有融合,伴肝脾大,淋巴结活检取材不满意,可见泡沫细胞,应除外溶酶体贮积症,包括 Gaucher 病及 Niemann-Pick 病,但结合患者发病年龄,临床表现以消化系统症状为主,除网状内皮系统外,无骨骼及神经系统损害,且骨穿检查正常,未发现泡沫样细胞,目前溶酶体贮积症诊断证据不充分。患者浅表淋巴结肿大范围广,有融合,质偏硬,不能除外淋巴瘤可能,可考虑重新淋巴结活检,但淋巴瘤难以解释高 TG 血症和脂肪肝;淋巴瘤引起腹泻多为病变累及肠道所致。

## 2.7 周旭东医师(病理科)

肝活检病理可见空泡性病变,为脂肪变区域。此患者脂肪变区域广泛,脂肪变细胞大约有 75%,为大泡性脂肪变。脂肪变区域之间夹杂较重的炎症反应,伴有肝细胞肿胀、坏死,可解释患者的转氨酶升高。炎症区域中有较多中性粒细胞及淋巴细胞浸润,周围肝窦受压,结构欠清。切片中并未发现典型的不规则绳状 Mallory 小体。Mallory 小体系角蛋白聚集产生,在酒精性肝病及非酒精性肝病均可出现,无特异性。脂肪性肝炎可造成肝细胞坏死,引起纤维组织增生,产生严重后果,与肝硬化有一定联系,而单纯脂肪肝引起肝硬化的概率低。汇管区胆管肝细胞尚可,周围伴有早期纤维化。肝活检提示较重的活动性炎症,但并未完全形成肝硬化。肝穿刺病理结果结合患者病史符合 NASH。

小肠黏膜活检:十二指肠黏膜绒毛上皮完好,小肠腺体少许炎症细胞,不符合吸收不良黏膜绒毛萎缩的表现。

咽部组织活检:为乳头状瘤,与本病无直接联系。

淋巴结活检:脂肪组织中见 0.3 cm 大小淋巴组织,无代表性,可见淋巴窦及滤泡。

患者高 TG 血症、NASH 及消化道改变三者间的联系难以用淋巴瘤解释。高 TG 血症与肝脏病变可

能互为因果,但就患者肝脏情况而言,高 TG 血症引起肝脏病变的可能性大。

## 2.8 毕楠博士(基础医学研究所)

LPL 主要在外源性血脂代谢途径中起作用,肝脏 HL 主要在内源性血脂代谢中起作用,其主要作用为水解肝脏产生的 VLDL。如果肝脏病变导致 HL 酶活性减低,也可引起血浆中 TG 升高,患者完全有可能是肝脏病变在前而引起中度高 TG 血症。

## 2.9 陈元方医师(消化科)

高 TG 血症有哪些遗传方面的标记物?

## 2.10 陈保生教授(基础医学研究所)

高 TG 血症明确的标记物尚没有,一方面可以测定 ApoC2 的量及其结构变化;另一方面可以测定 LPL 活性,如 LPL 缺乏为纯合子引起,TG 均在 1 000 mg/dl 以上,即使 LPL 本身的量足够,如果没有活性也可致病。LPL 异常可通过基因分型方法检出。ApoC2 及 LPL 为高 TG 血症最重要的影响因素,最近发现 ApoA5 异常可导致重度高 TG 血症,但临床无报道。

## 2.11 钱家鸣医师(消化科)

患者以消化道症状为主要临床表现,目前检查结果难以解释病情。高 TG 血症、脂肪肝诊断明确,病因方面更倾向于高 TG 血症导致肝继发性损伤,有无可能肝损伤又反过来加重高 TG 血症?腹泻难以用单一原因解释,可继续寻找病因除外淋巴瘤,但患者总体病程不支持淋巴瘤。目前可继续控制血脂、保肝治疗观察随诊。

## 3 随诊

由患者及其父母 LPL 活性测定回报结果(表 1)(北京大学医学部,同位素标记法)可见患者高甘油三脂血症与 LPL 活性减低有关,其父亲 LPL 活性亦有减低,结合患者父亲及叔叔有轻度高脂血症,母亲血脂正常,考虑存在家族性 LPL 缺陷。此病与常染色体隐性遗传病有关,LPL 缺陷的纯合子患者血浆甘油三脂水平明显升高,多 > 1 000 mg/dl,而杂合子患者因为体内仍有部分功能正常的 LPL,血脂水平可轻度或中度升高。本患者考虑属杂合子缺陷,进一步确诊需行 LPL 基因序列检测及家族父系、母系亲属 LPL 的进一步测定。目前患者仍在密切随诊中。

表1 患者及其父母LPL活性

	活性		
	总值	HL	LPL
患者	151.98	112.01	39.97
母亲	192.38	97.89	94.493
父亲	211.39	153.25	58.14
正常参考值(小样本人群测定)	180~350	90~200	90~150

(单位:mU/mL 肝素后血浆)

点评:这是一例非常少见,临床表现特殊的病例,这次临床讨论也是一次很好的基础与临床相结合的讨论。尽管通过讨论仍不能满意地解释患者所有的临床表现,但对于扩展临床医师的思路有很大的帮助。对这一病例的诊治,作者进行了大量的工作,做出了很大的努力。他们通过互联网查找相关资料,与基础医学研究所的专家合作,取得了北京大学医学部和中日友好医院的支持,对患者的家系做了初步的调查。这些都充分体现了协和医院对少见疑难病例锲而不舍、精益求精的传统。

#### 糖尿病与心性猝死的风险增加相关

法国 Paris-5 大学的 Xavier Jouven 博士及其同事于 10 月的《欧洲心脏杂志》(Eur Heart J, 2005; 26: 2142 - 2147) 上报告, 糖尿病是心性猝死的强风险因素, 风险随着糖尿病的严重程度增加。研究者提出, 心性猝死与糖尿病之间的相关性可能是由于包括心脏自律功能异常的微血管疾病、冠脉粥样硬化等大血管疾病或大血管和微血管疾病的结合。高血糖可能促发微血管疾病, 因而提高心性猝死的风险。

#### 强力降胆固醇治疗可减少心肌梗死后冠脉事件

挪威奥斯陆大学的 Terje R. Pedersen 博士及其同事在《美国医学会杂志》(JAMA, 2005; 294: 2437 - 2445, 2492 - 2494) 上报告。心肌梗死后患者接受强力降低 LDL 胆固醇治疗, 可显著减少冠脉病症。

#### 激光可帮助科学家研究复杂的蛋白质

据美国 BIOMCOMPARE 科技新闻网 (2005/11/16) 报道, Laurence Livermore 国家实验室的物理生物科学研究所及加州大学洛杉矶分校的科学家在 11 月 11 日的 Molecular Cell 中报告, 他们利用名为荧光共振能量迁移 (FERT) 的系统, 发现 RNA 聚合酶复制 DNA 成为 RNA 的程序竟然只发生于一个步骤中。

#### 多肉食、过咸、富含淀粉的饮食会影响慢性肺病

据美国 BIOMCOMPARE 科技新闻网 (2005/11/18) 报道, 发表于 11 月 15 日的《美国呼吸与危重病护理医学》(American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine) 期刊上一项新研究发现, 饮食中多肉且含有大量精制淀粉和盐类, 将会增加发生慢性呼吸性疾病的风险, 包括慢性阻塞性肺病 (COPD)。

#### 辅助生殖技术与不良妊娠结果的风险增高相关

美国 Stanford 医院的 Tracy Shevell 医生及其同事在 11 月的《产科学和妇科学》(Obstet Gynecol, 2005; 106: 1039 - 1045) 杂志上报告, 使用辅助生殖技术 (ART), 包括诱导排卵和体外受精 (IVF), 可增加不良妊娠结果的风险, 例如胎盘早剥和流产。但 ART 不增加胎儿染色体或结构性异常。作者总结说, 临床医生应该知道与不良结果相关的这些可能, 需要警惕产前护理中出现的其它征象或并发症。虽然要加强监视, 但是使用 ART 生产健康婴儿的几率仍然很高。

刘晓荻 译  
孙 瑛 编

文章编号: 1001-6325(2006)01-0106-07

协和大查房(13)

## 发 热

王颖轶<sup>1</sup>, 田 璞<sup>2</sup>

(中国协和医科大学 中国医学科学院 北京协和医院 1. 内科; 2. 感染科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者女, 73岁。因“发热2月余”入院。

#### 1.1 病历

患者无明显诱因出现畏寒、发热, 体温 $39.8^{\circ}\text{C}$ , 流黄脓涕, 偶咳, 痰不多, 发热时感头痛、头晕, 疲乏无力, 出汗较多, 无其他伴随症状。外院查“血、尿、便常规正常, 胸片示双肺纹理增多”。静点“青霉素”12 d, 患者体温逐渐下降至 $37.2^{\circ}\text{C}$ , 咳嗽、流涕症状略缓解。停药3 d后再次发热, 体温 $38\sim 39^{\circ}\text{C}$ , 口服“罗红霉素”后体温下降, 停药后再次发热, 最高体温达 $38.5^{\circ}\text{C}$ , 下午及晚上明显, 起病40 d后入当地医院。住院期间查血常规:  $\text{WBC } 5.3 \times 10^9\text{L}^{-1}$ , 中性 $69.3\%$ ,  $\text{Hb } 102\text{ g/L}$ ,  $\text{PLT } 8.6 \times 10^9\text{L}^{-1}$ ;  $\text{ASO } 400\text{ IU/mL}$ ; 血培养阴性; 痰培养见金黄色葡萄球菌; 腹部B超示脾稍大, 胆总管扩张; 胸片: 双肺纹理增多, 紊乱; 鼻窦CT: 右侧慢性上颌窦炎, 左侧上颌窦囊肿; 胸部CT: 左上肺叶舌段陈旧性病变。先后予胸腺肽、阿奇霉素、甲硝唑、青霉素治疗, 并予异烟肼、利福平抗结核1周, 无明显疗效, 为进一步诊治收入我院。发病以来患者精神尚可, 食欲稍差, 体重下降约20斤。病程中无光过敏、口腔溃疡、脱发、关节痛、雷诺现象及眼干燥, 有时感口干, 但进干食不需水送。既往: 患慢性鼻窦炎6年。发现痔疮6年, 近半年有反复出血。否认结核病史及接触史。曾行胆囊切除术及阑尾切除术。对先锋<sup>6</sup>号、先锋<sup>8</sup>号过敏。个人史、婚育史、家族史无特殊。

#### 1.2 入院查体

T  $36^{\circ}\text{C}$ , BP 105/70 mmHg, 体型消瘦, 精神较

差, 全身皮肤黏膜略苍白, 无黄染。左腹股沟区可触及1枚直径约1.0 cm大小的淋巴结, 质中, 活动, 无触痛。外耳道及鼻腔无异常分泌物, 乳突及副鼻窦区无压痛。咽部充血, 扁桃体未见肿大, 双肺呼吸音清, 双下肺可闻及少许湿啰音。心界不大, 心率90次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软, 无压痛、反跳痛及肌紧张, 肝脾肋下未及, Murphy征阴性, 肝区及双肾区无叩痛, 移动性浊音阴性。双下肢无水肿。

#### 1.3 入院诊断

发热原因待查

慢性鼻窦炎

痔疮

胆囊切除术后

阑尾切除术后

#### 1.4 诊治经过

患者入院后仍有发热, 体温高峰在 $38\sim 38.6^{\circ}\text{C}$ , 晚间明显, 可自行下降。考虑可能与鼻窦炎有关, 予安灭菌、灭滴灵、大扶康抗感染治疗, 体温无明显下降。改用可乐必妥抗炎治疗, 1 d后患者体温升高, 最高 $39.8^{\circ}\text{C}$ , 但鼻窦炎症状有所减轻, 考虑可能为药物热, 停用可乐必妥、灭滴灵、大扶康, 观察体温变化。停药后患者仍每日发热, 体温高峰仍然在 $40^{\circ}\text{C}$ 左右, 发热前有畏寒、寒战, 加用罗氏芬无明显疗效。患者入院后血小板进行性下降, 最低至 $22 \times 10^9\text{L}^{-1}$ , 间断输单采血小板1 U, 并予琥珀酸氢考 $200\text{ mg/日}$ , 患者体温恢复正常, 血小板维持在 $40\sim 60 \times 10^9\text{L}^{-1}$ 。专科查房意见: 考虑结核可能性大, 有诊断性抗结核治疗的指征; 肿瘤、自身免疫病不能除外。曾2次行腹穿, 腹水结果为漏出液, 不支持结

收稿日期: 2005-02-28

核性腹膜炎,暂未予抗结核治疗。患者住院期间查 ANA 阳性,散点型 1:1280~640,AMA 阳性 1:320,AMA-M2 166 RU/mL,ACA 1 640,口腔科、眼科检查支持口眼干燥,免疫科认为 CTD 已经明确,干燥综合征可能性最大,建议予强地松 40 mg Qd 及长春新碱 1 mg/周静注。同时予静脉补白蛋白、利尿治疗,患者浮肿消退,体温正常。患者入院后痔疮有活动性出血,予温水坐浴、痔疮宁栓、太宁置肛及云南白药、安络止血治疗,效果不佳。外科行肛镜检查见 6 点处内外混合痔,有渗血,考虑肛门出血可能来自痔疮,建议继续保守治疗。患者住院期间查胸部 CT:前上纵隔占位。胸外科会诊考虑胸腺瘤,不排除淋巴瘤,发热原因不明,建议行纵隔镜检查明确病变性质。肿瘤医院会诊建议做增强 CT 明确肿物性质,而增强 CT 显示其为良性胸腺瘤。

### 1.5 辅助检查

1.5.1 常规检查:血常规:WBC 正常,Hb 80~106 g/L,pH 7.22~129 $\times 10^9 L^{-1}$ ,网织红细胞:1.6%。尿常规:尿蛋白 0.3 g/L,RBC 1~3/HPF,余正常。便常规:WBC 6~8/HPF,RBC 大量/HPF(痔出血期间)。复查 2 次便常规潜血阳性。肝功能正常,PT+A:PT 12.2 s,FBG 623.6 mg/dl,APTT 34.9 s。ESR:82~20 mm/h;CRP:13.8~14 mg/L。蛋白电泳:Alb 43.7%, $\alpha_1$  4.1%, $\alpha_2$  10.9%, $\beta$  28.8%,A/G 0.78。Ig 定量:IgG 19.7 g/L,IgA 4.71 g/L,IgM 3.5 g/L。型胶原 > 500  $\mu$ g/L。血轻链:LAM 11 g/L,KAP 16.1 g/L。腹水:外观黄色透明;细胞总数 260/mm<sup>3</sup>,白细胞数 1/mm<sup>3</sup>,单核 1/mm<sup>3</sup>,多核 0/mm<sup>3</sup>,黎氏反应弱阳性;腹水生化 TP 20.9 g/L,ALB 8.4 g/L,LD 48 U/L,Cl 113.6 mmol/L,GLU 3 990 mg/L;ADA 7.5 U/mL;腹水革兰染色阴性;腹水结核菌涂片阴性;腹水培养阴性。DIC:FDP 5~10  $\mu$ g/L,D-dimer 0.55 mg/L,余正常。血小板相关 IgG:766 ng/10<sup>7</sup> PA。免疫电泳:阴性。

1.5.2 免疫指标:ANA:散点型 1:1280~640;AMA 1 320;AMA-M2 166 RU/mL;ACA 1 640;补体:C3 5 550 g/L,C4 595 g/L。抗 dsDNA、抗 ENA、ANCA、RF、ACL、狼疮抗凝物均阴性。口腔科检查:唾液分析:唾液流率 0, $\alpha_2$ 微球蛋白 < 0.1。眼科检查:Schirmer 试验:R 3 mm,L 4 mm。BUT:R 2 s,L 3 s。角膜染色:R 阴性,L 阴性。

1.5.3 感染指标:乙肝五项:HBcAb 阳性,余阴性。EBV-Ab:IgM 1 80,IgG 1 20。CMV-Ab:IgM 阴性,IgG 1 64。HSV-Ab:IgM 阴性,IgG 1 256。痰真菌培养:念珠菌属 2 次。热带念珠菌 1 次。HIV-Ab、HCV-Ab、TB-Ab 阴性、PPD 阴性、RPR、布氏杆菌凝集试验、肥达-外斐反应、血培养、粪便难辨芽胞杆菌、痰找结核分支杆菌均阴性。

1.5.4 肿瘤指标:AFP、CA 系列、CA125、肺癌筛查、痰找瘤细胞均阴性。

1.5.5 影像学:胸片:右侧第三前肋间可见一结节影,双下肺纹理增多。胸腹部 CT:左肺尖肺大泡,右肺尖淡片影,左肺上叶舌段片状钙化,甲状腺右叶钙化灶,前上纵隔肿物,前上纵隔肿物未见明显强化,考虑胸腺瘤;两侧胸腔积液,两肺下叶膨胀不全并条索影;肝右叶小囊肿,钙化灶,脾大;脾增强后楔形低密度影,考虑脾梗塞;腹水。腹部 B 超:肝回声欠均,胆总管轻度增宽,脾大,腹腔积液。盆腔 B 超:少量盆腔积液。UCG 正常。ECG 正常。

### 1.6 目前诊断

发热原因待查

干燥综合征?

结核?

前上纵隔肿物性质待查

慢性鼻窦炎

痔疮

胆囊切除术后

阑尾切除术后

## 2 讨论

### 2.1 李斌医师(放射科)

外院鼻窦 CT Kwart 氏位示右侧上颌窦浑浊,透光度低,尤其是下部密度较高,不同 CT 层面均示右侧上颌窦充满软组织密度影,左侧后壁、筛窦也可以看到黏膜增厚,考虑为双侧副鼻窦炎。外院 CT 示左侧是囊肿,但囊肿和黏膜增厚在影像学上不容易鉴别,我们一般统称炎性病变。我院治疗后的鼻窦 CT:双侧上颌窦下部黏膜轻度增厚,右侧软组织密度影完全消失,窦腔清楚,透亮度好,左侧上颌窦后壁局限增厚,炎性病变基本消除。7 月 7 日胸片:正常。8 月 25 日床旁胸片:右侧肋膈角消失,可看到肋膈角上缘略成弧形密度影,考虑右侧胸腔积液。8

月 29 日胸片:右侧肋膈角弧形密度影范围增大,同时左侧肋膈角变钝,考虑双侧胸腔积液。9 月 19 日胸片:双侧肋膈角锐利,胸腔积液完全吸收,胸片恢复正常。7 月 21 日胸部 CT(平扫):前纵隔有一个呈三角形的软组织密度影,与周围组织界限清楚,纵隔及肺门淋巴结不大,肺窗示左肺上叶舌段有一个钙化灶,周围有索条影,考虑陈旧性结核灶。9 月 9 日胸部 CT(平扫+增强):上纵隔病变较前无明显变化,界线清楚;同时有双侧胸腔积液和叶间积液,右侧肺下部部分膨胀不全;增强示上纵隔占位未强化,界线清楚,肺窗可看到左肺尖肺大泡,右上肺存在一些小的条索状影;左肺钙化灶无明显变化;所见部分腹部显示食道胃底静脉明显增多增粗,考虑存在食道胃底静脉曲张;肝内存在小囊肿;脾大,其外侧有一个三角形的低密度影,尖部指向脾门处,同时有脾静脉的迂曲,腹水。

总结,鼻窦 CT 表明患者上颌窦炎诊断明确,治疗效果好;上纵隔肿物以胸腺瘤可能性比较大,影像学方面很难鉴别良恶性,建议定期复查。肺部有一个陈旧性病变;发病过程有双侧胸腔积液,腹水,食道胃底静脉曲张,脾静脉迂曲,故存在门脉高压。从临床角度分析发热: 肿瘤:该患者明确存在上纵隔占位,但胸腺瘤不会引起高热; 感染:上颌窦炎引起高热很少见,胸腹腔也没有明确感染灶; 免疫疾病:除肿瘤、感染,引起发热的原因还可能是自身免疫病,本患者多种抗体阳性很可能是自身免疫病合并感染,现感染已得到很好控制。

## 2.2 林国乐医师(基本外科)

本患者与我科有密不可分的关系,主要体现在以下几个方面:

(1)痔疮:这也是第一次请基本外科会诊的理由。患者近半年有一个持续的下消化道出血症状,主要表现为自觉和不自觉的便血,不间断,每日 2~4 次,每次量较少 5~10mL,鲜血,同时有轻度贫血,查体肛门指诊存在外痔,指套染少许鲜血,未扪及明确肿物,初步诊断考虑痔疮出血。诊断依据:既往痔疮病史 6 年,近半年有反复出血; 临床表现:便血量少,没有明显排便习惯的改变,大便和鲜血是分开的,另外痔疮为常见病,考虑痔疮从逻辑上讲也是行得通的,鉴别诊断也没有证据是其他的病变。总值班建议做肛门镜检查,一周后肛门镜检查,膝胸位

见齿状线附近 6 点钟处内外混合痔,有渗血,考虑痔疮出血可能性大,建议保守治疗、全身支持治疗(补白蛋白、PLT 等)、止血治疗(云南白药、安络血)、坐浴、局部用药(痔疮宁栓、太宁栓剂)等。现在回顾性看,我们诊断方面有不全面之处,什么类型的痔疮,分期如何,我们不能只满足于痔疮的诊断,因为痔可以和恶性病变或严重的全身性疾病共存的,这方面我们有惨痛的教训,所以当时应该建议患者做结肠镜、钡灌肠和血管造影等进一步明确,同时治疗方面应该有更多的建议。痔疮分型和分期在这里就不赘述了,本例为 期混合痔,出血为主要表现,另外,痔疮病理生理和治疗已有了新进展,肛垫下移学说受到广泛的接受,痔是正常的肛管血管垫,肛垫对于肛门功能很重要,不应该轻易地切除。痔疮是一个常见病,没有症状的痔疮是不需要治疗的,治疗依分期而定,本患者当时没有给出一个分期,所以说治疗是不确切的。目前公认的治疗方案首选是非手术治疗,而 10~15 个人当中只有一个人需要手术。非手术治疗方法有爱脉郎、硬化剂注射、橡胶圈套扎、红外线凝固治疗,手术有 PPH 治疗。

(2)门脉高压症:为什么会想到门脉高压症呢?众所周知,门脉高压症和痔疮很有关系,门脉交通支存在一个直肠上、下静脉丛,如果门脉高压症存在,就会有痔疮的出血。患者临床也符合门脉高压的一些表现:脾大、胸腹水,当然腹水的原因还需要讨论,另外,患者还有血小板减少,是否存在脾亢?辅助检查示门脉增宽,有血栓形成,如果门脉是不通畅的话,那么门脉就会有高压的存在。另外门脉高压不一定有肝硬化,但是本患者有一些肝硬化迹象,查体有可疑肝掌, 型胶原很高,多次 B 超示肝密度不均匀,免疫科曾教授看过患者认为有免疫性疾病的因素存在。大家知道,免疫病本身就可以引起门脉高压症。该例患者是否有门脉高压症?建议行上消化道钡餐造影检查,电子食管镜和胃镜检查明确食管胃底静脉曲张的情况,同时门脉系统可以通过多普勒彩超检查或动脉造影中的静脉期显像来看,如门脉高压症诊断明确,不主张行预防性分流或断流术,积极诊治原发病有望减轻或逆转门脉高压症。

(3)脾梗塞:本患者的 CT 低密度灶就是一个脾梗塞,脾梗塞是由多种原因导致的脾动脉或其分支形成血栓,栓子来源常见心脏病血栓、肝动脉栓塞术

后。临床表现依范围而定,小范围的脾梗塞可有低热、白细胞增多而无疼痛等症状,广泛的脾梗塞可突然发生左上腹疼痛,向左肩放射,高热。伴纤维性脾周围炎,听诊可闻及脾区摩擦音。转归来讲,梗塞区可纤维化,整个脾纤维化则成为“自身脾切除”,不需要做手术,梗塞区坏死可形成假性囊肿,也可继发感染导致脾脓肿,需要手术。

脾梗塞 CT 表现:典型梗塞灶呈锥形、三角形、梭形,尖端指向脾门基底,近脾被膜的低密度阴影,增强后梗塞灶无强化,血管造影可以明确诊断。一般以保守治疗为主,如果能及时在血管造影下溶栓是最好的,本患者通过查体、病史和影像学诊断脾梗塞明确,但患者一般情况稳定,应积极治疗原发病,或许原发病解决,患者脾梗塞症状可能会得到缓解。

### 2.3 田瑛医师(感染科)

这是一个老年患者,病史 4 个月,最主要临床表现是发热,发热的患者,我科首先考虑感染性疾病。结合患者有脓涕症状、既往慢性鼻窦炎病史、外院鼻窦像和鼻窦 CT 考虑慢性鼻窦炎诊断明确,但慢性鼻窦炎很少高热,即使合并急性感染时可出现高热,但对抗生素的疗效很好,患者应用抗生素后体温也有过一度下降,但一直没有降到正常,收入我院后继续予抗感染治疗,而抗感染过程中又出现高热,故鼻窦炎很难解释全部病情,况且经过治疗鼻窦炎局部症状缓解了,后来的鼻窦 CT 也支持,因此后来为排除药物热而停用所有抗生素后出现的发热、血小板减低、脾梗塞、门脉高压就更难解释了。患者还做了很多感染方面检查,结果认为是普通的细菌感染、病毒感染或其他可以引起长期发热的特殊感染,如感染性心内膜炎和伤寒等都没有支持的证据,我们唯一无法排除的就是结核,老年女性、发热、抗生素治疗效果不佳、病程中体重下降较明显、CT 显示陈旧性肺结核、血沉增快和、球蛋白升高等都是支持结核的表现,但是患者没有发现明确的结核感染的部位、2 次腹腔穿刺都提示漏出液、PPD 阴性不支持结核,唯一的疑点是前上纵隔占位不能除外是结核感染所致。长期发热的患者除感染性疾病外,还要考虑自身免疫病问题:患者入院后查 ANA 散点型 1:640 阳性,ACA 1:640 的阳性,AMA-M2 阳性,自身免疫病是肯定的,而最大的可能是干燥综合征,患者有口干的症状,眼科和口腔科检查支持口眼干燥综合

征,自身抗体中有 ACA 的阳性,这个抗体虽常见于系统性硬化症,但是在干燥综合征中也是常见的,而且有一种 ACA 阳性而 SSA、SSB 阴性的干燥综合征。干燥综合征也可以解释患者的发热和血小板降低,但患者 SSA 和 SSB 阴性,而且因为血小板低、口腔科不同意做唇腺活检,所以目前干燥综合征无法明确诊断。另外,此患者自身抗体中 AMA-M2 阳性,它在原发性胆汁性肝硬化(下称 PBC)中特异性比较高,同时患者有 GGT 和 ALP 升高、低蛋白血症、型胶原升高、B 超提示肝弥漫性病变、门脉高压的表现如门脉增宽、食道胃底静脉曲张,考虑诊断 PBC 的可能性很大,但患者没有淤胆表现,而且由于患者血小板低不能做肝穿,因此也是没有一个能肯定诊断的依据。至于其他自身免疫病,患者有全身多系统受累的表现,高热、血小板降低,栓塞的表现,在免疫病中 SLE 可以更好地解释这些情况,但是患者确实没有狼疮的其他表现,所以也不能诊断。总之,我们认为自身免疫病是存在的,其中干燥综合征合并 PBC 可能性大,而且这两种疾病也经常并存。此外,老年患者,长期发热,我们还是要警惕肿瘤的可能性,前上纵隔的占位放射科考虑胸腺瘤可能性比较大,而前上纵隔占位中胸腺瘤也最常见。胸腺瘤可以没有临床症状,也可以有胸痛、咳嗽,周围组织的压迫症状,如呼吸吞咽困难,局部感染、声音嘶哑、膈肌麻痹、上腔静脉梗阻综合征等,有些胸腺瘤也可以有全身症状,比如发热,体重下降都可以出现。但胸腺瘤无法解释患者病情的全貌,像血小板下降和易栓倾向是无法用胸腺瘤来解释的。但胸腺瘤通常可以合并多种自身免疫病,其中包括重症肌无力、纯红再障以及比较少见的系统性红斑狼疮、多发性肌炎皮肌炎、类风湿关节炎等,文献中也曾有报道胸腺恶性肿瘤合并干燥综合征。因此我们觉得存在胸腺瘤合并自身免疫病的可能性大。另外,前上纵隔占位还应考虑淋巴瘤的可能性。患者有发热、纵隔占位、脾大、脾梗塞,都是支持淋巴瘤的依据。但是患者查体和影像学的检查没有发现浅表和深部淋巴结肿大,目前淋巴瘤的诊断依据不充分。

### 2.4 曾小峰医师(风湿免疫科)

PBC 究竟是干燥综合征的表现,还是独立的疾病,目前存在争议,本人主张一元论,干燥综合征就是自身免疫性上皮炎,而 PBC 就是胆管的疾病,而

在结缔组织病中最常见伴有 PBC 的是干燥综合征。本患者抗体滴度高、PLT 低、AMA-M2 阳性,结缔组织病诊断明确,同时很可能存在 PBC,而干燥综合征可以解释病情全貌,故干燥综合征可能性最大,干燥综合征可以有血小板减少,血小板减少的原因有以下几种可能:破坏增多:脾亢,同时血小板抗体也是高的;消耗增多:抗磷脂抗体综合征,在体内高凝而体外不凝,但 PT 和 APTT 均不延长、狼疮抗凝物和抗心磷脂抗体等都是阴性的,因为患者有小的栓塞,故不能除外。治疗方面之所以用 40 mg 激素,因为患者高龄不宜应用足量,同时患者应用长春新碱开始出现肢端麻木,这正是此药的副作用之一,所以我们可以应用其他免疫抑制剂,如 MTX、依木兰或者经济条件好用 IVIG,针对血小板减少治疗效果不错,这点可以根据临床定夺。我科做过统计,干燥综合征可以有高热,而且激素效果较好,本患者应用激素后发热症状缓解,恰恰证实了这一统计结果。至于纵隔肿瘤的性质可以建议外科取病理。

### 2.5 张炬医师(风湿免疫科)

同意曾小峰医师的诊断。患者主要表现为发热、口眼干,患者 40 岁的时候牙齿呈片状脱落,有血小板减少,眼科和口腔科检查支持干燥症,ANA 阳性,血小板抗体也很高,血中多克隆免疫球蛋白增高,所以这个患者考虑干燥综合征的可能性比较大。进一步检查应该进行唇腺活检,2002 年国际干燥综合征的诊断标准,除了口眼的临床症状以及检查以外,另外强调两点,一个是抗 SSA 和 SSB,另一个就是唇腺活检呈灶性淋巴细胞浸润。这个患者从反应上来看也支持自身免疫性疾病,加了激素之后体温就完全正常,血沉恢复正常,胸腔积液也明显好转。另外患者免疫指标检查还有 AMA-M2 的阳性。典型的 PBC 临床表现为胆汁淤积为主,AMA 尤其是 M2 亚型的高滴度的阳性,可以有高 IgM 血症,以及肝硬化的典型表现。从 CT 上看没有典型肝硬化的表现,但是这个患者确实有肝纤维化和失代偿的证据,

型胶原的升高和低蛋白血症,表现肝功能失代偿。关于 PBC,国外学者研究发现有一部分人肝硬化的组织病理表现不典型,但已有很典型的严重的门脉高压的表现。对这些不典型的患者由于门脉高压和消化道出血问题,往往预后比较差。PBC 还有一些比较特异的抗体,如 GP210 抗体相对于 AMA 特异性

要更高,也许对我们诊断 PBC 会有一些帮助,我们目前正在开展这项工作。干燥综合征的患者 40% 可以引起发热,其中 5%~10% 可以是高热,所以该患者以高热起病并不能排除干燥综合征的诊断。关于纵隔的病变是否胸腺瘤尚待明确,干燥综合征是以 B 细胞克隆异常为主的,而胸腺瘤是 T 淋巴细胞疾病,胸腺瘤可以合并自身免疫病,但是很少合并干燥综合征。所以这个患者前纵隔的病变到底是胸腺瘤还是其他淋巴系统的肿瘤,我觉得还需要进一步的明确。国内报道,干燥综合征可以合并淋巴瘤、多发性骨髓瘤和血管免疫母细胞性淋巴结病,与正常同年龄人群的对照要高很多倍,而且多是一些 B 淋巴细胞系统的肿瘤,所以我认为前纵隔的病变需要进一步明确检查。关于脾栓塞,干燥综合征可以引起血管炎导致栓塞,患者可以复查 ACL 和 2GP1,进一步排除抗磷脂综合征。前纵隔的病变,假如是淋巴瘤或者是其他肿瘤可以引起高凝,可以引起栓塞,待病情稳定后如果条件允许的话外科可以帮助明确胸腔的病变。关于治疗,虽然 PBC 不典型,但是可以加用熊去氧胆酸,副作用比较少。董怡教授认为,如果这个患者血小板持续低的话,可予甲强龙 500 mg,连续用 3 d,待血小板上升后做唇腺活检和外科检查。关于免疫抑制剂,患者现在年龄比较大,单纯针对 SS,个人不主张应用。

### 2.6 王晓巍医师(耳鼻喉科)

患者临床表现为反复发热伴黄脓涕,外院 CT 示鼻窦结构完整,鼻窦骨质连续,边缘锐利,双侧上颌窦软组织密度影,考虑为炎性病变,而上颌窦后外壁类圆形影很可能是黏膜下囊肿。患者 6 年来容易患感冒,双侧交替性或者同时的鼻塞,伴有发热、大量黄脓鼻涕、额部和顶部的隐痛,没有鼻涕中带血,发作比较频繁,每年 2~3 次,应用抗生素治疗可以很好控制,近一年来鼻塞和脓鼻涕的症状持续存在没有缓解。入院治疗后鼻部症状消失,本人会诊时患者鼻塞不是很严重,鼻通气略差,无鼻涕,头痛症状轻,专科检查示鼻外型无红肿畸形,无压痛,发现鼻黏膜慢性充血,但既无急性鼻窦炎卡他期黏膜充血水肿也无慢性肥厚性鼻窦炎鼻黏膜增生肥厚伴有黄脓涕的表现,双侧中鼻窦前端有两个息肉样物质,未予处理。我院重复鼻窦 CT,窦内比较干净,下甲黏膜也没有明显肥厚,鼻中隔没有偏曲。我科专业

组查房认为,慢性鼻窦炎症状主要集中在鼻部,包括鼻塞、头痛、嗅觉减退、鼻出血、大量鼻腔脓性分泌物等情况,即使是急性发作期应用抗生素治疗效果也比较好。所以慢性鼻窦炎很可能是合并发生在全身疾病中的,而不是患者发热的主要原因。治疗方面我科给患者用了鼻腔减充血剂、薄荷性的滴鼻液和黏膜促排药物后患者鼻部情况已经基本缓解,至于全身情况应听取其他专科的意见。

## 2.7 段云医师(血液科)

目前血液科需回答的问题主要有两方面: 是否为自身免疫性疾病引起的血象改变; 有无淋巴瘤的可能。本患者自发病以来即有轻度贫血,后来贫血发展到中度,但除了反复痔疮出血伴有血小板减少外,病程中没有其他自发出血的情况,包括皮肤黏膜,骨髓活检示其造血细胞增生活跃,骨髓涂片虽然取材不佳,但片中巨核细胞不少,并且从骨髓涂片的彩图看其血小板成堆可见,结合骨髓情况和外周血的情况需首先考虑为真性血小板减少,抑或血小板假性减少。采血用的抗凝剂 EDTA 可使个别人血小板发生非特异性聚集,使血小板的计数减少,建议做一个血涂片看是否有血小板大量成堆的聚集现象。另外,患者有许多自身免疫性疾病的征象,如多种自身抗体阳性,其中血小板抗体也是高的,所以应考虑免疫性疾病引起的血小板减少,脾增大,是否存在有脾储留,血小板破坏增加,目前也不能完全除外。若将贫血、血小板减少和血栓倾向结合起来,从血液科角度还有几个疾病要考虑: 对一个自身免疫性疾病的患者,如果存在上述三种情况,即应考虑有否抗磷脂抗体综合征,但本患者狼疮抗凝物和抗心磷脂抗体等均为阴性,故此诊断证据不足; 慢性 DIC: 常见高凝问题,多由肿瘤引起,腺癌尤甚,其主要表现不是出血,而是反复小血栓形成,消耗性血小板减少,并因此而引起微血管病性溶血,临床可表现为贫血、血小板减少; 结合本患者临床情况此诊断证据不足; TTP: 本病主要表现为血栓性血小板减少、微血管病性溶血、高热、肾功能损害和神经系统表现,本患者临床征象不支持 TTP,最简单的证明方法就是做一个外周血涂片观察有否破碎的红细胞,以明确是否存在微血管病性溶血。总结患者所有的临床表现,本人认为血小板减少以免疫性疾病引起的可能性大,贫血是由痔疮活动性出血所导致,但也

不排除慢性病贫血。关于淋巴瘤的问题,首先淋巴瘤临床表现复杂,典型者可表现为发热、淋巴结肿大等,不典型者,特别是结外发生者病情错综复杂,本患者怀疑淋巴瘤的依据是有一个前上纵隔的占位,增强 CT 提示占位来源于胸腺,但究竟其为胸腺瘤还是淋巴瘤,目前从影像学角度是不能确定的,因为 CT 只能反映结构的变化,不能反映组织的细胞来源,如果是胸腺瘤应来源于上皮,而淋巴瘤则源于淋巴组织克隆性的增殖,这只能依靠病理区分。已知胸腺瘤患者可伴有多种免疫异常,例如重症肌无力即是胸腺瘤产生了抗神经肌肉接头的自身抗体所致,部分纯红再障患者可合并胸腺瘤,切除胸腺瘤后病情可好转。是否胸腺瘤能引起如此严重的全身自身免疫方面的异常,虽然文献上有个案报道,但临床上并不多见。目前患者诊断的关键在于获取胸腺占位的病理,因为是否淋巴瘤只能通过病理来明确,而且自身免疫病与淋巴瘤之间关系密切,某些自身免疫病可以发展为淋巴瘤,淋巴瘤也可合并多种免疫异常,包括自身免疫性的溶血及血小板减少。治疗方面,目前血小板回升很难区别是归功于血小板的输注还是激素的使用,血小板若再减少仍然需要输注。另外,胸腺在儿童期可以存在,但随着年龄的增长,胸腺应逐渐萎缩,因此如此高龄的老年人胸腺的肿大肯定是不正常的,如果病情没有改观,建议行胸腺摘除术,一方面可以取得病理;另一方面也可以观察摘除后的疗效,即病情是否得到缓解。

## 2.8 黄蓉医师(呼吸内科)

本患者基础病是一个自身免疫病,究竟是干燥综合征还是 PBC 还未明确。患者呼吸系统主诉不多,其胸部影像学检查 3 个方面问题: 左舌叶病变: 间隔 20 余天的 2 次 CT 无明显变化,只有一些钙化存在,结合患为老年女性,考虑为陈旧性结核病灶,若患者有更早的影像学检查对比可以证实。患者在病情进展中出现了双侧胸腔积液伴有右下肺膨胀不全,右下肺的膨胀不全可能与胸腔积液及腹水量大有关,而胸腔积液考虑两方面原因: 早期肝硬化: 患者有门脉高压、腹水为漏出液,当时白蛋白最低 2.47 g/dl,白蛋白恢复正常的同时患者的双侧胸腔积液也明显吸收,虽然当时没有胸水方面的检查,但如果做胸水检查也很可能是漏出液; 免疫性疾病引起的胸膜炎: 虽然患者接受激素治疗后胸

腔积液明显吸收这点支持其性质为渗出液,但是否激素的作用不得而知。前上纵隔的占位:同意另外几位医师的意见,究竟是淋巴瘤还是胸腺瘤取决于病理结果。从临床角度看,无论干燥综合征或PBC,肺均是一个容易受累的脏器,表现多种多样,包括肺间质纤维化、肉芽肿、淋巴瘤、假性淋巴瘤等,目前患者除了一个可疑的浆膜炎无其他肺部表现,可随诊观察,定期复查影像学资料,若无明显增大或临床无恶性改变,待患者一般情况好转后取活检。至于治疗的问题,针对血小板较低,免疫科认为应该大剂量激素治疗,但考虑到患者肺部有陈旧性结核灶,激素治疗同时可加用保护性抗结核药物。

#### 2.9 李永哲医师(检验科)

本患者的抗线粒体抗体(AMA)是中等强度的阳性;抗着丝点抗体(ACA)是强阳性,即抗动粒体抗体阳性;M2抗体阳性,AMA高滴度提示PBC,敏感性90%~95%,也可见于系统性硬化及慢性肝脏炎症,

但多以低滴度为主;抗着丝点抗体以前认为是系统性硬皮病中常见的特异性抗体,特别是CREST综合征,敏感性较高,可达到80%~98%,也可以见于原发性雷诺病,达到1/4,认为是预后良好的一个抗体;此外,PBC也可出现抗着丝点抗体阳性,20%患者伴有抗线粒体M2抗体的阳性,ANA散点型或SSA阳性,同时多伴有肺动脉高压的表现,类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征也可以出现抗着丝点抗体阳性,但滴度略低,可以进一步从临床观察干燥综合征中低滴度阳性与PBC之间的关系,是否自身免疫性上皮炎是PBC早期的一个阶段。

#### 2.10 马小军医师(感染科)

73岁高龄患者,病情复杂,各个相关科室对本患者的情况做了详尽的分析,我们会继续完善相关检查,但有些检查存在相对的或者绝对的禁忌证,患者和家属对检查也有顾虑,我们会进一步进行沟通和动员。

## 间断咯血,肌酐升高

苏颖,林毅,周秋根

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 肾内科,北京 100730)

### 1 病例摘要

患者男,74岁。“间断咯血2年,发现肌酐升高9天”入院。

#### 1.1 病史

患者2年前无明显诱因间断出现咳血,呈暗红色,量少,有时痰中带血,数天后自行好转。2月前因频发心前区不适就诊于其他医院,冠脉造影示前降支、回旋支、右冠三支病变,术中出血较多。予冠心病二级预防。术后明显乏力,食欲减退,无尿量减少,未查肾功能。9d前患者检查发现Scr 334.8 μmol/L, BUN 21.20 mmol/L, ESR 140 mm/hr, CRP 794 mg/L。为进一步诊治来我院,查体:血压 140/70 mmHg,中度贫血,尿沉渣:红细胞、白细胞大量,24 h尿蛋白0.56 g, Scr 351.8 μmol/L, BUN 21.5 μmol/L, MPO-ANCA(+). 双肾大小皮质厚度无明显异常。7d前患者再次出现咳血,10 mL左右,为进一步诊治入院。患者6年前曾诊断为“不稳定心绞痛”;吸烟5~10支/日×30年,否认家族肾脏病史。

#### 1.2 入院

查体:血压 130/90 mmHg,贫血貌;双肺呼吸音清,未闻及明显干湿啰音;心界不大,心率72 min<sup>-1</sup>,律齐,未闻杂音;周围血管征(-);腹软,无压痛,肝脾未及;双下肢无水肿;左下肢腓肠肌较对侧明显萎缩,四肢肌力正常,生理反射存在,病理反射未引出。

#### 1.3 辅助检查

血常规:WBC 10.03 ×10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>, Hgb 84 g/L, Plt 295 ×10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>,尿常规:蛋白(-)~(+),红细胞中~大量,尿沉渣红细胞满视野,异常形态为主;24 h尿蛋白定量为0.69 g。血 Scr 310.3~349.2 μmol/L, BUN 19.1~32.4 μmol/L, K 4.9~5.68 mmol/L, Ccr

(肌酐清除率) 13 mL/min; hs-CRP > 100 mg/L; MPO-ANCA(髓过氧化物酶-抗中性粒细胞胞质抗体) 220 RU/mL, IIF-ANCA(间接免疫荧光-抗中性粒细胞胞质抗体) > 180。血气分析:代偿性代谢性酸中毒。肾血管超声:双肾动脉阻力增高,右肾动脉起始段血流稍紊乱。颈动脉彩超:双侧多发粥样斑块形成,左颈外动脉狭窄(70%)。HRCT(高分辨CT):双下肺胸膜下见细线网格状影,双肺间质性改变;纵隔淋巴结肿大。

#### 1.4 诊治经过

于10月29日起给予泼尼松65 mg Qd ×7 d(后因转心外科手术逐步减量到20 mg Qd),11月2日起予CTX(环磷酰胺)200 mg Qod(共2次)治疗,后因肝功能轻度异常停用。患者住院期间静息状态下频发心绞痛。心内科专业组查房意见:进行肾穿操作可能诱发ACS(急性冠脉综合征),建议先进行心脏冠脉搭桥术。患者于2004年11月15日行冠状动脉旁路移植术(SV-PDA, SV-OM3, LIMA-LAD)。手术经过顺利,术后血肌酐最高408.4 μmol/L,行短期CRRT支持,6d后恢复至术前水平。

#### 1.5 目前诊断

肾功能不全、咳血原因待查

系统性血管炎,显微镜下型多血管炎可能性大

造影剂肾病?

胆固醇结晶栓塞?

缺血性肾病?

动脉粥样硬化症

冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉旁路移植术后

## 1.6 查房目的

肾功能损害的可能原因; 血管炎的治疗与冠心病及其围手术期处理之间的关系。

## 2 讨论

### 2.1 陆菁菁医师(放射科)

(1) 患者冠状动脉搭桥术(CABG)前胸片示心胸比增大, 双肺未见明显间质改变。术后床旁胸片示肺轻度淤血。胸部高分辨 CT 肺窗见双肺底少量坠积小血管影, 这可见于正常人, 无明确的肺间质改变。纵隔窗见主肺动脉增宽, 右房增大, 冠状动脉钙化。(2) 该患者的诊断涉及造影剂肾病, 在此作简要介绍: 一般造影剂用量在 3 mL/kg 以上易于诱发造影剂肾病, 与造影剂分子结构有关。目前临床上所用的含碘造影剂分离子型和非离子型两种, 大规模临床试验证实两者在造影剂肾病的发病率方面无显著差异。与发病相关的另一因素为造影剂的渗透压, 渗透压越高, 诱发造影剂肾病的可能性越大。一代造影剂称为“高渗造影剂”, 其渗透压为血浆渗透压的 10 倍以上; 二代造影剂称为“低渗造影剂”, 其渗透压为血浆渗透压的 2~3 倍; 三代造影剂称为“等渗造影剂”, 其渗透压与血浆渗透压相等。目前我院所使用的造影剂优维显和欧乃派克的渗透压为血浆渗透压的 2~3 倍, 每次造影的用量一般为 90~120 mL。在造影剂肾病的预防方面首先要严格掌握造影的指征, 第二要注意患者的基础疾病, 三是对于高危患者应在术前充分水化。

### 2.2 苏颖医师(肾内科)

该患者老年男性, 肾脏方面主要表现为肾功能损害, 伴轻度蛋白尿, 镜下血尿, 无高血压, 无少尿; 肾外表现为近 2 年有间断咳血史, 目前双下肢有网状青斑; 辅助检查示贫血, 血沉快, CRP、球蛋白、免疫球蛋白升高, MPO-ANCA(+), IIF-ANCA(+)>180。既往有冠状动脉粥样硬化性心脏病, 2004 年 8 月造影示严重的三支病变。目前“冠状动脉粥样硬化性心脏病”诊断明确, 主要问题为肾脏病变病因不明。患者为高龄男性, 有长期大量吸烟史, 并有全身动脉粥样硬化的表现, 因此肾小动脉硬化、肾小球硬化等缺血性肾病的病理改变在所难免。今年 8 月患者曾查肾功能, 血 Scr 约 97.2  $\mu\text{mol/L}$ , 故患者虽有缺血性肾病的基础, 但估计程度不严重, 肾功能仍然在

代偿范围内。冠脉造影之后 2 个月, 发现肾功能急剧恶化, Scr 最高达 349.2  $\mu\text{mol/L}$ , 这种急性损害的原因是什么? 可能的病因包括: 原发性小血管炎。患者为老年男性, 有贫血, 血沉快, CRP、球蛋白、免疫球蛋白升高, MPO-ANCA(+), 并且无其他可能引起 ANCA 升高的疾病证据, 因此, 原发性显微镜下型小血管炎诊断比较明确。根据患者的血肌酐水平判断, 肾病理应为新月体肾炎型, 临床上表现为急性肾小球肾炎(RPGN)。但入院后观察, 患者的肌酐水平稳定在 365.2  $\mu\text{mol/L}$  左右, 未呈现出进行性升高的趋势, 而且仅仅给予口服泼尼松 60 mg/d 1 周, CTX 0.2 g/次(2 次), 血肌酐水平即有明显下降。患者的临床表现和对治疗的反应不符合急性肾小球肾炎的典型表现, 因此, 虽然原发性小血管炎可以诊断, 但不能圆满解释患者肾功能的变化, 可能还合并其他因素。造影剂肾病。该病的定义为静脉使用造影剂后 24~72 h 内肌酐开始升高, 升高幅度 >44.2  $\mu\text{mol/L}$  或基础肌酐水平的 25%。该病已成为院内获得性急性肾衰的第三大原因。造影剂肾病在普通人群中的发生率约为 2%, 在某些高危因素并存的情况下, 发病率会大大提高, 其中最重要的危险因素是患者术前的基础肾功能状况, 肾功能越差, 发生造影剂肾病的概率越高, 其次为糖尿病; 其他还包括: 有效血容量不足、高龄、动脉硬化、高血压、大剂量或短期内重复造影、使用肾毒性药物等。临床上主要表现为轻、中度急性肾衰(Scr < 265.2  $\mu\text{mol/L}$ ), 80% 为非少尿型, Scr 常在 48 h 内升高, 4~5 d 达峰值, 2~3 周恢复。本例患者有造影剂使用史, 并有高龄、动脉硬化、失血等多种危险因素, 发生造影剂肾病的可能性很大, 但患者肾损害持续时间相对较长, 激素治疗后肾功能有明显改善, 难以完全用造影剂肾病解释。胆固醇结晶栓塞。由于主动脉或大的供血动脉粥样斑块破溃产生的富含胆固醇结晶的栓子造成的远端小动脉梗阻、栓塞, 常常累及多个器官系统。流行病学调查显示, 在常规肾活检患者中发病率为 0.8%~1.0%; 老年人肾活检中为 4.2%~5.5%; 心导管检查或血管造影术后为 0.06%~0.18%。尸检结果显示其发生率为: 伴有严重动脉粥样硬化者 12.3% (n=57), 主动脉手术 77% (n=22), 心导管检查术 27% (n=71)。发生胆固醇结晶栓塞的危险因素包括: 男性、年龄 > 60 岁、白人、

高血压、吸烟、糖尿病、缺血性心肌病、脑血管病、腹主动脉瘤、缺血性神经病、周围血管病等。胆固醇结晶栓塞可以自发产生,但多数因血管手术、血管造影、应用抗凝剂、使用溶栓药物等诱发,其中冠脉造影是最常见的诱因。受累血管主要是直径 150~200  $\mu\text{m}$  的中、小动脉,如肾的弓形动脉、小叶间动脉,病理上早期为肉芽肿样改变,晚期表现为纤维化;胆固醇结晶在常规染色中呈细针状双凸裂隙,平行排列;冷冻切片中呈双折光结晶,脂质染色阳性。临床特点:肾损害发生率约 50%,多表现为亚急性肾功能损害,28%~61%患者需透析治疗,30%可自行缓解,常伴有严重的高血压。对于高危人群存在诱发因素,有亚急性或急性肾功能损害伴外周血管栓塞症状,或消化道出血、神经系统受累表现,嗜酸性粒细胞增多,急性炎症指标增高,ANCA(-),可临床诊断为胆固醇结晶栓塞。确诊有赖于病理学检查,首选皮肤活检,方便、无创;肾活检为最肯定的检查手段;眼底检查对本病的确诊也有重要意义。目前尚缺乏有效的治疗手段,一些研究报告认为使用激素治疗短期内即可产生戏剧性效果,但另一些研究则不支持;其他治疗包括避免使用抗凝剂、严格掌握高危人群血管造影和外科操作指征等。本病 1 年死亡率 64%~87%,如给予积极的支持治疗,1 年存活率可达 79%。本例患者存在较多危险因素:老年、男性、吸烟史、动脉粥样硬化症、冠心病等,既往 2 月前有冠脉造影史,入院观察 2 周肾功能相对稳定,给予中小剂量激素治疗后,肾功能有好转,根据这些特点,需要考虑患者是否存在胆固醇结晶栓塞,但患者无其他器官系统栓塞的表现,又不太支持这一诊断,希望肾活检能够提供确诊依据,不过,肾穿刺很难取到较大的血管,阳性结果的概率并不高。综上,患者有缺血性肾病的基础,系统性小血管炎诊断基本明确,但其肾功能的急性恶化可能与胆固醇结晶栓塞、造影剂肾病关系更为密切。

### 2.3 苗齐医师(心外科)

介绍搭桥术后肾并发症的发生情况以及终末期肾病患者行冠状动脉搭桥手术的情况:搭桥术后肾功能不全的发生率为 7.7%,其中 1.4%需要透析。常规搭桥死亡率为 0.9%,术后肾功能不全不需要透析者的死亡率为 19%,需要透析者的死亡率为 63%。CABG 术后发生肾功能不全的诱因有:高

龄、吸烟史、既往有 CABG 手术史、1 型糖尿病、术前肾功能不正常( $\text{Scr} > 176.8 \mu\text{mol/L}$ )。其病理生理基础为:功能肾单位明显减少,肾血流分布异常;手术本身导致肾血管阻力增加,肾血流和肾小球滤过率减少。临床资料显示,年龄  $> 70$  岁、 $\text{Scr} > 229.8 \mu\text{mol/L}$  的患者搭桥术后需要透析的可能性很大,死亡率极高。终末期肾病患者发生冠心病以及行搭桥手术的情况:透析患者的心血管病发病率 41%,其死亡率较非透析患者高 22%。死亡原因包括:心肌梗死、其他心脏疾患。由心脏引起的死亡随年龄而增加,心血管疾病引起的死亡率占透析患者死亡率的 54%。透析患者的心脏疾患有以下特点:总人群的冠心病发病率下降,而透析患者心血管疾病的发生率和死亡率均增加。新加入透析的患者,1/3 有糖尿病,平均年龄  $> 60$  岁。合并的其他危险因素包括:高血压,左室肥厚,既往心肌梗死,脂代谢异常,贫血,血浆同型半胱氨酸水平增加。透析患者 CABG 的指征与常规患者没有区别,均以冠心病伴有左心功能不全、明显的左主干病变、三支病变和不稳定心绞痛为指征。透析患者常伴有高血压、糖尿病,这些将影响手术的近、远期存活率。结合围手术期容量管理困难、电解质紊乱等因素,慢性肾功能衰竭患者搭桥手术后出现并发症的危险明显增加。感染是透析患者心脏手术的主要并发症和主要死亡原因。

### 2.4 冷晓梅医师(风湿免疫科)

患者亚急性起病;有比较明确的多器官受累表现,如肾脏方面的蛋白尿,血尿、肾功能恶化,呼吸系统方面有咳血;患者有乏力纳差、白细胞增多、贫血等全身炎症反应的表现;MPO-ANCA 220 RU/mL,结合以上两点,该水平的 MPO-ANCA 是有意义的;患者的治疗反应,在使用泼尼松 65 mg qd  $\times 1$  周之后乏力纳差等自觉症状改善;综合以上 4 点,系统性血管炎的诊断成立。关于血管炎的分型方面,结合患者的症状,受累靶器官的血管大小,以及 p-ANCA 阳性,考虑为 ANCA 相关性血管炎中的显微镜下型多血管炎可能性大。血管炎所致肾小球病变在整个病情中应占主导地位,因为无论缺血性肾病和造影剂肾病都无法解释患者的多器官受累症状和全身的炎症反应,但在血管炎造成的肾损害基础上,可能并存缺血性肾病和造影剂肾病。因为该

患者高龄,有全身动脉粥样硬化(包括动脉硬化)的证据,肾功能恶化是在造影之后发生的,造影剂肾病和缺血性肾病对患者肾功能的恶化起到了推波助澜的作用。治疗方面,患者系统性血管炎诊断成立,目前病情活动应积极治疗。患者下肢取大隐静脉处以及前胸正中切口愈合不佳,足量激素和免疫抑制剂的治疗会进一步影响切口愈合,但权衡利弊,还是在密切监测伤口愈合的前提下使用足量激素治疗,同时定期检查炎症反应指标和肾功能来衡量治疗效果。至于环磷酰胺,由于患者目前肌酐水平逐渐下降,可以小剂量加用,视患者的治疗反应以及药物的不良反应而调整剂量。如考虑患者高龄,基础疾病较多,且经济条件允许,可以用 IVIg 的治疗,同样在治疗过程中应监测肝肾功能的变化。此外,在使用激素和免疫抑制剂的过程中应注意患者呼吸系统的症状体征,及时发现并避免肺间质病变的进展以及肺部感染。

#### 2.5 高金明医师(呼吸内科)

第一印象是系统性血管炎导致的肺部病变。但影像学资料不支持,CT 仅显示下肺一些坠积的小血管影,未见任何渗出性改变。咳血的原因有多种,出血部位可以为气道或肺实质,其来源包括体循环和肺循环,前者最常见的原因包括支气管炎、支气管扩张、肺炎、结核、肺部肿瘤等;而肺循环出血的常见病因包括坏死性血管炎、动静脉畸形、肺栓塞等;其他还包括全身感染、肿瘤肺转移、器官移植术后、ARDS、二尖瓣狭窄,出凝血功能异常等。在引起咳血的系统性病变中包括系统性血管炎,其中包括 ANCA 相关的三种血管炎、MPN、Wegener 肉芽肿和 Churg-Strause 综合征。Wegener 肉芽肿的临床表现是上、下呼吸道的坏死性肉芽肿性血管炎,伴肾的局灶节段性的肾小球肾炎伴新月体形成;其胸部影像学特点为双侧多发大片渗出伴空洞形成;而 MPA 的影像学表现是双侧多变的或淡或浓的片状渗出影,其诊断需排除引起类似影像学表现的其他疾患。Churg-Strause 综合征表现为重度哮喘,肺与肺外脏器中小动、静脉炎,外周血嗜酸细胞计数增高,其肺部影像学表现同样为浸润性阴影,可见斑点或结节状阴影。该患者胸部 CT 无类似的渗出性改变,追问病史,有长期大量吸烟史,咳血一般为咳嗽、咳痰,痰中带血丝,抗生素治疗有效,因此考虑该患者系统性

血管炎诊断成立,但不能全面解释肺部情况,其咳血最可能的原因是慢性支气管炎。

#### 2.6 张丽华医师(心内科)

该患者在术前心绞痛发作频繁,心电图示 I、II、III、aVF、V5、V6 导联 ST 段明显压低,外院冠脉造影示三支病变,且造影中出现了较大量的失血,导致血色素下降需输血治疗,在造影剂肾病的基础上附加了短时间的循环血容量不足,肯定参与了患者的肾功能损害。从患者全身动脉粥样硬化的情况来看,主要病变在冠脉。双颈动脉超声仅提示左侧 70% 狭窄。双肾超声示肾小动脉阻力增加,右肾动脉起始端血流紊乱,未见明显狭窄,血流速度未见明显增快,不考虑肾动脉主干的狭窄。而弥漫性肾小动脉硬化一般为长期高血压所致,有夜尿增多表现,而该患者无高血压病史,无夜尿增多的表现,无弥漫性肾小动脉硬化的证据,患者的肾损害还是考虑与血管炎、造影剂肾病以及短时间的循环血容量不足有关。

#### 2.7 严晓伟医师(心内科)

该患者目前需要讨论胆固醇结晶栓塞是否参与了肾功能的损害。在冠脉介入治疗中,胆固醇结晶或碎裂斑块所致的栓塞是临床上一个常见的问题。在目前的脑血管和冠状动脉成形术中都已对该问题予以重视,甚至有关术者在球囊远端加用远端保护装置,可以收集到球囊扩张术中造成的脱落斑块,胆固醇结晶及血栓等。在介入治疗中同样存在肾动脉发生胆固醇结晶的风险,但这种情况多发生在直接扩张肾动脉的操作中。该疾患的诊断主要依靠病理。临床疏漏该病的可能性不大,因为心内科介入治疗医师对患者术前的肾功能非常关注,对于有肾功能不全的患者,要在术前术后反复查肾功能,并在术前充分水化予以预防。根据我科刘震宇医师初步的研究结果,对肾功能不全的患者在冠脉造影术前充分水化和术后适当利尿可以有效地预防这些患者在术后肾功能的进一步恶化。对于该患者来说,同意免疫科的意见,血管炎诊断明确,本次造影以及术中的失血都在血管炎基础上加重了肾功能的损害,该患者仅接受了冠脉造影术而未行球囊扩张和支架置入术,由胆固醇结晶造成双肾弥漫性栓塞导致肾功能恶化的证据不充分。

#### 2.8 李明喜医师(肾内科)

首先同意该患者血管炎的诊断。该患者高龄、造

影剂用量大、术中大量失血、存在全身动脉粥样硬化等多种高危因素,且肾功能的恶化确实发生在冠脉造影术之后,故造影剂肾病的可能性大。该病的诊断相对困难,病理上表现为肾小管病变,间质损伤。目前尚缺乏无创的方法证实它的存在,尚无特异性治疗,应以预防为主。第二个问题就是患者缺血性肾病的诊断。一部分缺血性肾病是由于肾动脉狭窄所造成,而另一部分是由于肾小动脉狭窄所致,可能没有血压升高,但却表现为难以解释的血肌酐、尿素氮进行性升高。诊断上很困难,肾动脉造影和超声可能没有异常。该患者同样肾动脉超声未见异常,但从全身尤其是冠脉的粥样硬化情况来看,不排除肾小动脉斑块造成狭窄的可能,而是否存在胆固醇结晶脱落导致微血管栓塞的问题,还需肾病理检查。

### 2.9 苏颖医师(肾内科)

缺血性肾病中的一些患者可无高血压,其肾小动脉硬化与年龄、吸烟、饮酒等相关。肾动脉胆固醇结晶栓塞最常见的来源并非肾动脉粥样斑块,而是腹主动脉粥样斑块。腹主动脉为粥样斑块好发部位,肾动脉为其主要分支之一,血流量占心输出量的25%,自股动脉介入的导丝在循腹主动脉上行的过程中极易损伤内皮表面的斑块,导致胆固醇结晶脱落进入肾动脉造成栓塞。该患者系统性血管炎的诊断可以成立,但其肾功能的演变难以血管炎解释,估计血管炎在本次造影之前已经出现,造影之后2个月发现肾功能恶化,而入院后观察其血肌酐水平保持稳定,口服强的松60 mg qd一周即有效,这不符合血管炎所致急性肾小球肾病的临床特点。肾活检

也许不能找到造影剂损害和胆固醇结晶的证据,但可以确定是否有血管炎所致新月体肾炎。

### 2.10 唐福林医师(风湿免疫科)

该患者诊断为原发性系统性血管炎无疑,与ANCA相关,MPA可能最大。同意高金明医师的意见,其肺部病变,不能用血管炎解释。该患者的血管炎造成的肾损害可能已经长期隐匿存在,其肾功能保持在代偿范围内,血肌酐水平正常,但在本次造影剂使用、失血等因素下急性加重,其病程可以不似MPA所致的RPCN,活检是证实血管炎诊断是否成立的最有力手段。

### 2.11 苏颖医师(肾内科)

本例患者血管炎诊断明确,请问心内科医师,该患者严重的冠脉病变与血管炎之间有无关联?

### 2.12 张丽华医师(心内科)

没有关联,MPA与动脉粥样硬化截然不同,后者发生于中动脉,多见于血管分叉处,由于血流的剪切力造成内皮损伤,脂质沉积,而前者见于小血管,两者发病机制完全不同,虽然一些研究表明有炎症因子参与了动脉硬化的发病,但目前所有抑制炎症的治疗方法在冠状动脉粥样硬化治疗中无一成功。

### 2.13 沈悌医师(血液科)

该患者的病变可能无法用一元论解释,今天的讨论涉及血管炎,造影剂肾病,还有胆固醇结晶栓塞,准备非常充分,尤其是胆固醇结晶栓塞的问题在我院鲜有报道,应值得临床注意。该病例目前手术成功,治疗效果好,但对其血管炎和冠脉病变在今后的段时间内应密切随访。

### 吸大麻后的极度饥饿感的机制

据美国BIOCOMPARE科技新闻网(2005/12/27)报道,有许多报告证明大麻的有效成分tetrahydrocannabinol会刺激饥饿。当科学家追踪这个特性至脑部的大麻碱受体,他们对于这个神经系统回路的机制了解更进一步。

对于这个神经系统回路的了解有重要的实用意义,因为阻拦大麻碱受体CB1是治疗肥胖的一种可行办法。

目前已经有一种名为rimonabant(商标Acomplia™)的化合物正在进行临床测试。这项研究发表于2005年12月22日的《神经细胞》(Neuron)中,研究作者在这篇报告中指出CB1电路如何与抑制食欲的激素瘦素(leptin)信息相结合。

这项研究集中于下丘脑侧区(LH),也是所谓的摄食控制中心。研究证实,CB1受体因内源性大麻碱分子而活化,会导致这些神经元由“抑制去极化而导致的抑制(DSI)机制,而变得更容易受刺激。

他们发现leptin可抑制DSI机制。但是,leptin并未影响CB1受体。相反的,leptin会阻拦神经元上调钙离子进入神经元的孔状通道,而中断内源性大麻碱的作用。

研究人员表示,他们的研究结果与“内源性大麻碱和leptin信息一起调控与食欲相关的信息传递中的神经元刺激性”的假说是一致的。

## 全身多发皮疹、发热、嗜酸性粒细胞增高

韩冰, 谷士贤, 周道斌, 林洁

(北京协和医院 血液科)

### 1 病例摘要

患者男, 25岁。因“全身多发皮疹5年余, 症状加重伴间断发热半年”入院。

#### 1.1 病历

患者5年前无明显诱因出现双下肢多发皮疹, 以右下肢为著, 初为红色米粒大小, 渐增大并累及全身, 最大如拳头大, 无发热及浅表淋巴结肿大。2年前查血常规示嗜酸性粒细胞(EO)比例增高, 同时结节表面渐变红、破溃、有脓液渗出, 结节增大至10 cm × 10 cm。1年前外院查血常规: 白细胞(WBC)  $19.8 \times 10^9 L^{-1}$ , EO 64.3%, 血红蛋白(Hb) 128 g/L, 血小板(PLT)  $373 \times 10^9 L^{-1}$ ; 皮肤活检: 皮下组织内大量嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润。骨穿: 嗜酸性粒细胞占40%。临床诊断为“嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿”, 予地塞米松10 mg Qd、环磷酰胺200 mg Qod、羟基脲治疗2个月, 右腹股沟淋巴结明显缩小, EO最初降至12%, 后升至44.4%。继续服用泼尼松45 mg Qd, 病情不断反复, 仍有新发丘疹、结节、破溃, 后患者自行停药。半年前双小腿皮肤溃疡进行性增大, 最大20 cm × 10 cm, 呈火山口样, 疼痛剧烈, 下肢活动受限, 为进一步诊治收入院。入院查体: 体型消瘦, 重病容, 右腹股沟可及3 cm × 1 cm淋巴结, 质韧, 无压痛; 双肺(-); 心率110次/分; 肝肋下2 cm, 剑下2 cm, 质软, 无压痛, 脾肋下未及; 双手双足可凹性浮肿。皮肤情况: 前额、左上臂、双小腿伸侧可见多处巨大溃疡, 约10 cm × 20 cm、8 cm × 15 cm、3 cm × 5 cm大小, 边缘隆起, 暗红色; 溃疡深, 部分表面有厚痂, 溃疡底部为湿润、溢脓的肉芽面。面部、躯干、四肢多发暗红褐色、大小不一红斑、丘

疹、结节及斑块, 部分表面有糜烂、渗出、结痂; 躯干部可见瘢痕及色素沉着斑(图1~7)。实验室检查: 血常规: WBC( $35.91 \sim 69.52$ )  $\times 10^9 L^{-1}$ , EO 70.8% ~ 83.3%, Hgb 74 ~ 103 g/L, PLT( $600 \sim 990$ )  $\times 10^9 L^{-1}$ 。肝功能: ALB 1.9 ~ 3.0 g/dL。肾功能、血脂基本正常。尿常规(-), 便常规(-), 便找虫卵(-)。血沉: 29 mm/h。ANA、dsDNA、ANCA、抗ENA抗体(-)。IgE 590 IU/mL。皮肤分泌物培养: 铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、奇异变形杆菌和司徒斯普罗威登斯菌(+)。胸部CT: 心包少量积液, 双腋下多个小淋巴结。腹部CT: 脾大, 胰尾软组织影, 与肠道不能区分。骨髓: 增生明显活跃; M E = 4.73 1。粒系嗜酸性粒细胞比例占43%。骨髓活检: 嗜酸性粒细胞明显增多。外周血免疫分型: HLA(-), DR、CD11b、CD15、CD10和CD13(+). 血涂片NAP: 阳性率26%, 积分38分。外周血染色体: bcr/abl(-)。右前臂皮肤病理活检: 表皮坏死、结痂, 棘层细胞内见细胞间水肿, 海绵形成, 炎性细胞移入表皮, 皮窦延长, 真皮浅层水肿, 局部大量肉芽肿性细胞及嗜酸性粒细胞浸润。右小腿皮肤病理活检: 溃疡形成, 溃疡表面结痂, 真皮全层大量嗜酸性粒细胞浸润, 可见大量肉芽肿性炎性细胞。入院后患者开始出现低热, 根据皮肤分泌物培养+药敏结果给予环丙沙星0.4 Bid加阿米卡星0.4 Qd抗感染治疗, 并加强局部护理, 患者体温渐降至正常。10月20日起予羟基脲2.0 Bid, 阿斯匹林75 mg Qd治疗。

#### 1.2 入院诊断

嗜酸性粒细胞增多症。



图1 全身皮疹情况(入院时)



图5 左颈部(入院时)



图2 右下肢皮疹情况(入院时)



图6 双下肢(治疗后)



图3 右下肢皮疹(放大后)



图7 左下肢(治疗后)



图4 左前臂皮疹(入院时)

## 2 讨论

### 2.1 韩冰医师(血液科)

病例特点为:青年男性,病程5年,近半年加重;弥散全身的丘疹、巨大结节及溃疡,伴EO比例高。激素及免疫抑制剂曾有效,但不断反复;免疫指标(-),外周血bcr/abl阴性。骨髓:嗜酸细胞比例

43%;皮肤活检病理:真皮全层大量嗜酸细胞浸润,大量肉芽肿炎症细胞。根据嗜酸性粒细胞增多的标准:计数 $>7\%$ ,或绝对值 $>0.44 \times 10^9/L^{-1}$ ;分级:轻度 $<15\%$ ,绝对数 $<1.5 \times 10^9/L^{-1}$ ;中度 $15\% \sim 50\%$ ,绝对数 $(1.5 \sim 5.0) \times 10^9/L^{-1}$ ;重度 $50\% \sim 90\%$ ,绝对数 $>5.0 \times 10^9/L^{-1}$ ,常 $>10 \times 10^9/L^{-1}$ ,本例为重度增多。

鉴别诊断:高嗜酸性粒细胞增多综合征(HES)/慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL):20~50岁男性多见,是一组原因不明的以嗜酸性粒细胞持续性增高,伴一个或多个内脏浸润及功能障碍的综合征。表现不特异,可为发热、乏力、疲劳、体重减轻等。CEL是慢粒的一种变异,有人将其归入HES范围,主要表现同HES,Ph染色体可阳性。CEL 2/3患者白细胞 $>50 \times 10^9/L^{-1}$ ,嗜酸性粒细胞占 $60\% \sim 85\%$ 。BM原粒 $2\% \sim 20\%$ ,有多系统受累的表现。

其诊断标准为:外周血嗜酸性粒细胞  $> 1.5 \times 10^9 L^{-1}$ ,持续达6个月以上;没有明确的导致嗜酸性粒细胞增多的原因,如寄生虫感染、过敏等;有脏器受累的临床症状和体征,并能除外克隆性嗜酸性粒细胞增多性疾患;辅助指标有血清免疫球蛋白升高,肿瘤坏死因子、IL-5水平增高,血清IgE增高;糖皮质激素治疗有效。本例有嗜酸细胞重度增多;嗜酸细胞形态尚规则,骨髓中原粒  $< 5\%$ ;血小板数目增多,已达血小板增多症的标准;明显的皮肤浸润,但无明确的其他脏器受累的表现;IgE升高;尚未发现明确的导致嗜酸性粒细胞增多的原因。但尚需除外克隆性嗜酸性粒细胞增多性疾患。霍奇金淋巴瘤(HD)和皮肤淋巴瘤:皮肤淋巴瘤是以皮损为初发或突出表现的淋巴瘤,包括原发于皮肤者、原发于淋巴结及其他器官和以后发生于皮肤者。可表现为红色至紫红色结节或斑块,表面光滑,有时周围有红晕、破溃、坏死或溃疡,有时为苔藓样丘疹,好发于躯干、头面部及四肢,常为T细胞型,可伴嗜酸细胞增多。本例出现发热、体重下降,嗜酸细胞重度增多,皮疹主要表现为肉芽肿形成、坏死、破溃等,为恶性侵袭性肿瘤样行为;各种检查提示:淋巴结及脾肿大、心包积液,尤其胰尾软组织影与肠道不能区分。高度怀疑淋巴瘤,应再行皮肤及淋巴结活检。克隆性嗜酸性粒细胞增多症:指恶性克隆性疾病或骨髓增殖性疾病合并嗜酸性粒细胞增多。如慢性粒细胞白血病(CML)、急性髓细胞白血病-M4EO(AML-M4EO)、急性淋巴细胞白血病(ALL)。其他恶性肿瘤:少数癌,特别是能产生黏蛋白的上皮来源的癌,患者血液中可见嗜酸性粒细胞增多。皮肤病:银屑病、疱疹性皮炎、寻常天疱疮等,均可引起嗜酸性粒细胞增多,增多的程度与病变的严重程度有关,活检可助鉴别。结缔组织疾病:结节性多动脉炎、Churg-Strauss综合征(CSS)、类风湿性关节炎和嗜酸性粒细胞筋膜炎、嗜酸性淋巴肉芽肿等。患者免疫指标阴性,故暂不考虑。寄生虫病:肠外侵犯时,嗜酸细胞计数较肠道感染时高,但严重皮损少见。

变态反应性疾病:支气管哮喘、荨麻疹、血清病等,嗜酸性细胞轻、中度升高,但皮疹不支持。该患者目前为明确诊断需进一步寻找病理学方面的证据。

## 2.2 张涛医师(皮肤科)

本例以全身多发斑块、溃疡伴疼痛收入皮科。首先考虑坏疽性脓皮病,但其皮损面积较大,全身泛

发,溃疡较深,不能除外淋巴瘤。坏疽性脓皮病:临床表现为疼痛性溃疡,非病理性诊断,而是描述性诊断,常合并免疫科及胃肠道方面疾病,病理形态上无特殊性。患者行皮肤活检,病理表现为表皮坏死、结痂,棘层细胞内见细胞间水肿,海绵形成,炎性细胞移入表皮,说明有亲表皮现象,高度怀疑肿瘤性疾病。皮科主要行局部清洁、换药治疗,针对大面积疼痛性溃疡行皮肤活检及骨穿。患者血常规及骨穿均提示,嗜酸性粒细胞明显增多,一般瘙痒性皮肤病会有嗜酸性粒细胞增多,但不会  $> 70\%$ 。该患者溃疡面大,全身泛发,各个阶段皮疹均可见,有的愈合、结痂,有的新发,目前皮肤活检尚无异型淋巴细胞,故考虑淋巴瘤不能明确诊断,需今后随访,进一步行皮肤活检以明确诊断。

## 2.3 张卓莉医师(风湿免疫科)

本例嗜酸性粒细胞增高,需除外风湿免疫性疾病。Churg-Strauss综合征(CSS):该患者为青年男性,以皮损为主,嗜酸性粒细胞明显增高,皮肤活检有肉芽肿性细胞及嗜酸性粒细胞浸润,故考虑本病可能,但患者无过敏性鼻炎及支气管哮喘病史,无呼吸道症状,影像学上无肺内浸润,无周围神经病变,且ANCA阴性,故本病可能性小。结节性多动脉炎:为累及中小动脉的多系统性血管炎,多有周围神经病变,常有乙肝病毒感染的病史、内脏(心肌、胃肠道)梗死的表现,活检有中小动脉炎症,其皮肤改变可有皮下结节、紫癜、皮肤坏死、网状青斑等,该患者临床表现不支持。Wegener肉芽肿:一般表现为上、下呼吸道症状,C-ANCA阳性。本例临床表现不支持。系统性红斑狼疮:亦可有嗜酸性粒细胞增高,但该患者无多系统受累的表现,自身抗体阴性,故除外。嗜酸性粒细胞筋膜炎:男性多见,与运动相关,皮肤多为硬皮病样改变,皮肤活检可见嗜酸性粒细胞浸润筋膜层,该患者病史及皮肤表现均不支持。CSS的皮肤表现可为充血性斑丘疹,压之退色;亦可为紫癜样皮疹、皮下结节、皮肤小溃疡等,周边增生不明显,溃疡不深,溃疡底部坏死不重,总之,目前结缔组织病不能诊断,需首先考虑肿瘤性疾病。

## 2.4 周旭东医师(病理科)

皮肤科活检石蜡切片,我科病理诊断:真皮内见成片的异型淋巴细胞及成熟的嗜酸性粒细胞浸润,病变符合T细胞淋巴瘤。免疫组化:CD3(+),CD20(-),MPO嗜酸性粒细胞(+),CD30(-),granzymeB

(-)。10月29日行右上臂皮肤活检病理诊断:真皮内呈灶状分布的炎性细胞,见大量嗜酸性粒细胞及异型淋巴细胞,可见多核巨细胞。免疫组化:AE1/AE3(-),S-100灶性(+),血管CD34(+),CD3少量(+)。考虑T细胞淋巴瘤诊断明确,但分型尚不明确。需进一步除外Langerhan's组织细胞增多症,但Langerhan's组织细胞增多症所引起的嗜酸性粒细胞增多不会如此高。

### 2.5 沈悌医师(血液科)

引起嗜酸性粒细胞增多的疾病中,以过敏性疾病及寄生虫病最常见,但嗜酸性粒细胞呈一过性增多,且该患者无相关病史支持。其次,自身免疫性疾病及皮肤科疾病,较为少见,通过临床表现及病理活检可除外。最后,考虑血液科疾病HES,此为一类原因不明的嗜酸性粒细胞增多的疾病,需除外继发性疾病,如CML和淋巴瘤。WHO肿瘤最新分类中,HES与CEL归为一类,若原始粒细胞>20%,诊断为急性嗜酸性粒细胞白血病;原始粒细胞2%~20%,诊断为慢性嗜酸性粒细胞白血病。CEL很少见,需行细胞遗传学检查以明确诊断。该患者已行bcr/

abl为阴性,故除外CML。患者行皮肤病理活检,考虑皮肤T细胞淋巴瘤诊断明确,但尚需除外Langerhan's组织细胞增多症。皮肤T细胞淋巴瘤常见为蕈样霉菌病,侵及末梢血液称Sezary综合征,其临床病程迁延,分期期可累及内脏,皮肤浸润坏死明显。淋巴瘤的皮损为多步骤改变,早期可表现为非肿瘤性皮肤损害,渐表现为肿瘤的侵袭样行为;另外,其皮肤改变多样,不同部位皮肤可表现为浸润或反应性增生。该患者有脾大,淋巴结大均支持淋巴瘤的诊断,但因皮肤不易愈合故未再行淋巴结活检。病理明确诊断后可行全身化疗,化疗后需进一步随诊观察。另外,临床与病理的合作更有利于疾病的诊断,今后需加强临床病理合作。

### 3 转归

患者2004年10月30日行CHOP方案化疗(CTX 1.2 D1, EPI 110 mg D1, VCR 2 mg D1, Pred 40 mg D1~5),化疗后皮疹较前干燥,大部分均已结痂,无新发皮疹。患者因经济原因自动要求出院。

### 脑部味觉反应的机制

据美国BIOCOMPARE科技新闻网(2006/1/23)报道,一篇发表于2006年1月19日Neuron中的研究,脑部对于口中巧克力的甜味或strychnine的苦味之反应是由独立的神经构造所负责的。

### 糖和脂肪之间代谢的新发现

据美国BIOCOMPARE科技新闻网(2006/1/23)报道,得克萨斯大学医学院的科学家所引导的研究小组,以小鼠进行研究后发现,恒定的黑暗会使身体的热量来源从葡萄糖转变为脂肪,并导致小鼠的休眠状态。

这篇研究发表于1月19日的《自然》(Nature)期刊中。这项研究结果将有助于研究哺乳动物的冬眠,并且有助于找出治疗2型糖尿病的新目标。

之前的研究证实 $5'$ -AMP负责活化葡萄糖的使用和制造。研究人员在进行了一系列的实验后,发现 $5'$ -AMP是负责调控恒定的黑暗所造成之影响的分子,使小鼠从消耗葡萄糖产生能量、保存脂肪的状态,转为消耗脂肪而保留葡萄糖。 $5'$ -AMP是告诉身体于何时转换能量来源的信号。

由于脑部需要消耗葡萄糖以正常运作,所以在冬眠时期需要保存身体的葡萄糖供脑部使用,转而利用储存的脂肪。研究人员也表示, $5'$ -AMP将有可能作为肥胖疾病或2型糖尿病的疗法。

### 血糖控制可改善1型糖尿病患者的左心室功能

意大利Insubria大学的Anne M. Grandi博士及其同事在1月的《美国心脏病杂志》(Am J Cardiol, 2006;97:71-76)上报告,严格血糖控制可预防或逆转1型糖尿病患者的左心室舒张功能异常。作者称,通过严格血糖控制,左心室舒张功能异常可得到预防或逆转。

刘晓荻 刘伟 译  
孙瑛 编

## 多发皮赘、腹痛、腹泻

陈 苗<sup>1</sup>, 严雪敏<sup>2</sup>, 冯瑞娥<sup>3</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 内科; 2. 消化科; 3. 病理科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者男, 51岁。皮肤多发小丘疹和皮赘43年, 间断腹痛、腹泻3年。

#### 1.1 病史

患者7岁时无明显诱因出现颈部皮肤多发小丘疹, 直径约2~5 mm, 无红肿、疼痛, 不伴瘙痒。10岁时, 感冒后出现双侧扁桃体肿大, 局部放疗无效, 行扁桃体切除术; 术后病理诊断: 乳头状增生, 未发现恶性病变。术后扁桃体窝处淋巴组织增生, 乳头状瘤变; 并出现耳廓、外耳道、唇、口腔黏膜、双侧腋下、前臂多发小丘疹、皮赘, 嗓音改变。16岁行面颈部赘生物切除, 病理诊断: 乳头状瘤。喉镜发现鼻咽、喉咽多发息肉, 多次行喉镜下息肉摘除术, 但易复发, 后未继续治疗。近几年出现下腹部不适, 3年前出现中下腹阵发性绞痛, 不向其他部位放射, 与饮食无关; 近1年症状加重, 平卧位明显, 侧卧可缓解; 伴腹泻, 为黄色水样便, 内有粪渣, 不伴黏液、脓血及里急后重感, 每次量不多, 由2~3次/日渐至5~6次/日, 腹泻后腹痛可缓解。否认有发热、盗汗、恶心、呕吐、腹胀及黑便, 否认便中带油花及恶臭; 止泻固肠丸治疗有效, 大便1~2次/日, 成形。发病时患者精神、睡眠差, 食欲尚可, 小便正常。近3年自己可扪及下腹部有一质硬包块; 体重下降15 kg。既往史: 自述自幼无眉毛、睫毛及腋毛; 1961年患“黄疸性肝炎”, 2001年患甲肝; 确诊高血压约15年, 最高180/90 mmHg, 心痛定、硝苯地平缓释片治疗效果尚可; 1963年行双侧扁桃体切除术; 1988年因甲状腺结节行甲状腺部分切除术。否认家族性遗传病史及类似病史。

#### 1.2 入院查体

营养欠佳, 双耳廓、外耳道、上唇、双侧颈部、腋下、前臂多发大小不等小丘疹和皮赘(图1, 2), 口腔黏膜、咽部多发息肉, 直径约3~8 mm, 左前臂见一5×7 cm搏动性包块, 左后腰部可扪及皮下一鸽蛋大质软包块, 无压痛, 右侧腰部片状褐色色素沉着。左颌下可触及一蚕豆大淋巴结, 活动好、质软、无压痛,



图1 耳、颈部多发外毛根鞘瘤



图2 腋下多发小皮赘

余浅表淋巴结未扪及异常肿大。双手指甲无脱落,毛发稀少、谢顶,双侧眉毛、睫毛缺如。左颈部可及一约 3 × 5 cm 肿物,随吞咽活动,质软,无压痛,未及血管杂音及震颤。心肺(-),腹稍膨隆,压痛、反跳痛(-),右下腹可及一拳头大质中偏硬包块,表面尚光整,无搏动及压痛;Murphy 征(-),肝脾肋下未及。肛门指检:肛周多枚息肉,直径 3 ~ 5 mm,进指可及多枚小息肉,指套退出无血迹。

### 1.3 辅助检查

入院后查血、尿、便常规、肝肾功能、血脂均正常;便 OB + 苏丹 III(-);尿 D-木糖:1.5 g/5 h(尿量 260 mL);ANA、dsDNA(-):ESR 15 mm/h;CRP 3.64 mg/L;甲状腺功能:正常;CEA 4 ug/L, CA<sub>50</sub> 1 U/mL, CA<sub>199</sub> 15 U/mL, CA<sub>242</sub> 27 U/mL;ECG 正常;胸部平片:双肺纹理略重,右膈角胸膜病变,心影正常;腹部平片:多发小液体平面。颈部 B 超:甲状腺多发实性结节,左叶部分结节伴粗大钙化;双侧颈部淋巴结增大。甲状腺核素显像:结节性甲状腺肿,多发“冷结节”,术后甲状腺。腹部 B 超:右肝实性占位;胆囊结石、多发息肉,胆囊壁稍厚;左肾小囊肿。腹、盆腔 CT 增强扫描:腹腔内占位性病变,肝内可见多发低密度影、右膈下不规则肿物,考虑为腹腔内占位,恶性可能性大,肝内及膈下病变为转移;结合病史,肝内及膈下病变错构瘤亦不能除外;右肾下极可见低密度病灶;错构瘤?转移灶? 胆囊结石、胆管炎;肝、肾多发小囊肿。胃镜:食管、胃、十二指肠多发息肉(图 3)。病理诊断:(十二指肠)小肠黏膜显慢性炎症改变;(胃体)胃黏膜显慢性炎症改变;(食道)数小片鳞状上皮。结肠镜:大肠息肉病(图 4)。直肠息肉活检病理诊断:增生性息肉。小肠造影:胃、回肠多发息肉,空肠、盲肠及升结肠可疑息



图 3 胃多发息肉

肉;十二指肠降部小憩室。皮肤活检病理:皮赘;疣状肢端角化症。骨显像:颅骨、四肢长骨摄取增高。下腹部包块穿刺病理:(下腹)玻璃样变的纤维平滑肌组织中可见数团上皮样细胞,结合免疫组化不除外神经内分泌肿瘤或肝细胞癌。免疫组化:AE1/AE3(+),AFP(+),CgA(+),Syn(++),EMA(+),SMA(-),CEA(-),Ki-67(-)。



图 4 结肠多发息肉

### 1.4 诊治经过

予止泻、支持治疗。患者一般情况可,生命体征平稳,体温正常,无腹痛,大便 1 ~ 2 次/日,稀糊状。查体同入院。

## 2 讨论

### 2.1 严雪敏医师(消化内科)

患者中年男性,病程长;有两个明显特点:皮肤多发丘疹、皮赘;病程时间长,幼年发病,形态多样、多部位发生,预后佳,多次活检无恶性变;消化道多发息肉:全消化道均存在息肉,为炎性、增生性,未发现有错构瘤性及腺瘤性息肉;小肠吸收功能尚可,无低蛋白血症。其他特点:自幼无眉毛、睫毛及腋毛,但无指甲发育不良史;近 3 年才出现腹泻,但量不大,中药可控制;伴结节性甲状腺肿、脂肪瘤、血管瘤和腹部肿物。入院时首先考虑存在遗传病,病程偏良性。首先从消化道息肉及皮肤改变入手检查,该组病变常见的为:Gardner 综合征、Peutz-Jeghers 综合征、Cronkhite-Canada 综合征及 Cowden 综合征等。结合皮肤活检病理结果、皮肤科会诊,考虑诊断: Cowden 综合征。Cowden 综合征为多发错构瘤综合征,常染色体显性遗传,皮损由 2 ~ 8 mm 大小的丘疹或结节组成,分布于面部、口腔周围以及上肢伸侧,皮疹可为扁平、角化过度或疣状,亦可有脂肪瘤

及血管瘤,口腔黏膜可有丘疹性损害,黏膜呈现鹅卵石样外观;33%~45%的患者有胃肠道息肉;可有乳腺、甲状腺及女性生殖器官的良、恶性肿瘤。致病基因不清(HER-2/neu、ras 及 PS-2),与 PTEN 基因(10q23)突变似有一定相关性,多见于外显子 5、7、8。Cowden 综合征多伴侵袭性乳腺癌及内分泌肿瘤,胃肠道息肉存在潜在恶变可能,因此需密切随访患者及家属有否乳腺、胃肠道、甲状腺和甲状旁腺等内分泌器官的病变。该患者目前诊断: Cowden 综合征。查房目的: 患者肝多发低密度病变是肝多发转移还是 Cowden 综合征在肝脏表现? 患者腹部包块性质? 是否需要手术治疗?

## 2.2 冯瑞娥医师(病理科)

该患者共送检 3 次组织行病理检查。第 1 次胃镜下取食道、胃及小肠黏膜活检,病理结果:食管为增生的鳞状上皮;胃及小肠黏膜显慢性炎。第 2 次为结肠镜下活检,结果:结肠息肉;显微镜下息肉有蒂,表面被覆正常结肠黏膜上皮,间质有水肿,腺体排列紊乱,无腺瘤样不典型增生,基本为正常结肠黏膜,只是排列有些紊乱,可为错构瘤性病变(图 5)。结肠息肉性病变有多种,该患者病理表现主要是错构瘤性病变,可排除腺瘤性息肉病。与该患者可能有关的错构瘤性病变包括: Peutz-Jeghers 综合征,该病息肉病理具有特征性,除了正常的黏膜腺体,黏膜平滑肌中穿插着呈树枝状的腺体。从息肉病理上看支持 3 种病变:幼年性息肉病、Cowden 综合征、Cronkhite-Canada 综合征,上述病变不能仅靠结肠病变来鉴别,需结合临床症状、累及器官、病损部位或分子生物学染色体检查等方法。第 3 次为 B 超引导下腹部包块穿刺组织,组织很小,镜下仅见数个细胞团,这些细胞有一定异型性,但异型性很小,细胞基本匀称,胞质红染,几乎没有分裂象, Ki67 染色(表示细胞增殖指数的免疫组化检查)基本为阴性,即这几团细胞增殖活性非常低。总的看来,如果是肿瘤为良性或恶性度较低的高分化肿瘤。免疫组化:上皮性标记 AE1/AE3 和 EMA(+),肯定为上皮来源的肿瘤;神经内分泌肿瘤标记物 CgA(+), Syn(++),从病理上考虑为神经内分泌肿瘤;结合患者肝脏病变表现及瘤细胞胞质为颗粒状,细胞成片排列, AFP(+), 尽管血 AFP 不高,临床仍需排除肝癌可能。

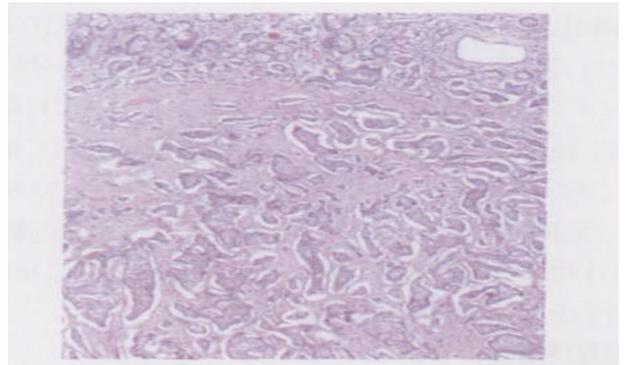


图 5 肠粘膜病理

## 2.3 林国乐医师(基本外科)

该患者基本外科相关疾病包括:胃肠道息肉病、右下腹部包块、肝多发占位性病变、甲状腺多发结节、左腰部皮下脂肪瘤和左前臂血管瘤。胃肠道息肉病可分为家族性和非家族性两大类,家族性中根据息肉类型可分为肿瘤性和错构瘤性;而家族性腺瘤性息肉病、Gardner 综合征、Turcot 综合征为肿瘤性,恶变倾向很大, Cowden 综合征、Peutz-Jeghers 综合征、幼年性息肉病为错构瘤性。非家族性如 Cronkhite-Canada 综合征、增生性息肉病、假息肉病及淋巴性息肉病,无其他器官表现。该患者胃肠道息肉病需与以下疾病鉴别: 家族性腺瘤性息肉病(FAP):该息肉大多局限在大肠,病理检查显示为肿瘤性息肉是其特点。 Gardner 综合征:是在家族性腺瘤性息肉病(FAP)的基础上合并有软组织和骨的肿瘤。 Turcot 综合征:息肉数目较少(20~30个, < 100个),且直径多数 > 1.5~3 cm,多伴有神经系统肿瘤。 幼年性息肉病:好发于 10 岁以下儿童,息肉大多位于直肠和乙状结肠,病理检查显示为错构瘤样变。 Peutz-Jeghers 综合征:口腔黏膜色素沉着是该病特点。这些病变与患者表现都不符合。

Cowden 综合征又称多发性错构瘤综合征,1963 年首次报道,临床上非常罕见,多有家族史,是一种常染色体显性遗传性疾病(与 PTEN/MMAC1 基因突变有关),特征性表现为多个脏器发生错构瘤,包括皮肤、黏膜、乳腺、甲状腺及女性生殖器官,并且常表现巨头、共济失调、小脑发育不全、神经节细胞瘤等神经系统症状。在有限的报道中,胃肠道息肉的类型、部位、形状、大小及数量均有差异。该患者无家族史,皮肤病理和息肉病理为非典型错构瘤表现,无

神经系统表现,诊断 Cowden 综合征尚需进一步证据。需考虑 Cronkhite-Canada 综合征 (CCS),即胃肠道息肉病-皮肤色素沉着-秃发-指(趾)甲萎缩综合征。CCS 病因不明,多认为是后天获得性、非遗传性疾病,高发于 31~86 岁,80% 患者年龄 >50 岁,男女为 1.29:1;特征:弥漫性胃肠道息肉;有外胚层病变;无家族史;成年发病;其主要临床表现为腹泻(约占 92%)、腹痛(约占 80%)和体重下降(占 100%)。本病外胚层病变最具特征的体征是指(趾)甲萎缩脱落、须发脱落和皮肤色素沉着,其发生率各约 91%、90% 和 87%。该患者惟一没有指(趾)甲萎缩脱落,但不能据此否认诊断 CCS。CCS 肿瘤发生率约为 17.5%,病变多呈多灶性。胃肠多发息肉目前尚无特殊疗法,治疗目的多是为了纠正患者的全身状况。肠内、肠外营养对缓解本病颇有效,可在短期内纠正患者的营养不良、电解质失衡和微量元素缺乏等。抗生素及类固醇对缓解部分患者症状有效。由于本病息肉累及范围广而不规律,单纯手术不能切尽息肉,故手术治疗仅限于有并发症者,如:长期腹泻、便血经治疗后症状不缓解者;发生消化道穿孔和肠套叠、肠梗阻者;怀疑息肉癌变者。综上所述,对该患者诊断意见为:更倾向于 Cronkhite-Canada 综合征;不排除 Cowden 综合征;可能两者都不是,而是其他未知疾病。治疗:1. 支持、对症治疗;2. 暂不手术治疗胃肠道息肉。右下腹包块穿刺活检病理未能明确诊断,有手术探查指征。肝多发占位性病变多发转移灶不排除,可行肝穿刺活检。患者结节性甲状腺肿、左腰部皮下脂肪瘤及左前臂血管瘤诊断基本明确,但均非目前主要矛盾,建议随访。

#### 2.4 陆星华教授(消化内科)

诊断可以存在争议,但目前首先应解决患者问题。患者腹部包块有不全性肠梗阻表现,是神经内分泌肿瘤或肝癌不明确,应该剖腹探查,既解除症状又明确诊断。再行肝穿刺活检意义不大,仍可能只得到相似结果,且不易为患者接受。

#### 2.5 潘国宗教授(消化内科)

该患者初步诊断胃肠息肉综合征,从口腔至全消化道包括上呼吸道均受累,皮肤表现突出,诊断不明确。患者关心息肉是否会恶变,有/无治疗方法。患者病程很长,缓慢发展,考虑为良性病程,但近几年发展较快,且扪及右下腹包块。患者 1 个多月前

在外院就诊时是否有右下腹包块不明,而现在包块如拳头大,进展较快,恶性可能性大,更增强了剖腹探查的指征。即使能明确诊断,患者胃肠道多发息肉也无有效治疗方法,只能注意解决并发症,如肠梗阻。患者诊断 Cowden 综合征有不典型之处,如 Cowden 综合征一般皮肤角化明显,胃肠道息肉不多,约 1/3 有家族史。当然该患者否认家族史不等于无家族史,应完善遗传学方面的检查,如有/无 PTEN/MMAC1 基因突变等。

#### 2.6 渠涛医师(皮肤科)

皮肤科查体见皮肤有多形性肿瘤,耳部周围、颈部增生性的顶端角化、周边光滑的圆形小丘疹,是典型多发性外毛根鞘瘤,即 Cowden 综合征的临床表现。上下唇均可见圆形小丘疹、灰白色,皮肤科称鹅卵石样改变,一般是纤维增生造成的黏膜表现;口唇内侧肉状改变为纤维瘤样改变;掌跖部位、足底可见多发灰黄色角化性丘疹,中间有脐窝,手部也是非常明显的角化性丘疹,在临床上容易与扁平疣、脂溢性角化和老年斑相混淆。但该患者幼年起病,不是脂溢性角化和老年斑,而扁平疣一般为病毒感染,有自限性,一般不会这么长时间。病理为角化过度,表皮乳头样增生,颗粒层、棘层增厚,结合临床,符合疣状肢端角化症。腋下皮赘为软纤维瘤。Cowden 综合征皮肤科表现为三联征:面部多发性结节(多发性外毛根鞘瘤)、口腔黏膜纤维瘤、肢体远端点状角化症;同时合并其他脏器的肿瘤。该患者有甲状腺多发实性结节(B 超)、胃肠道多发性息肉和十二指肠憩室(内窥镜和活检病理)、胆囊多发息肉(B 超)、肝多发转移灶、肠系膜占位(CT)、左臂血管瘤以及其他未知肿瘤。因此我科意见首先考虑 Cowden 综合征(多发性错构瘤综合症)。存在问题: Cowden 综合征系常染色体显性遗传,而患者家族史阴性,是否真阴性应做遗传学家系调查;文献中未见 Cowden 综合征与脱发、眉毛及睫毛脱落之间关系的报道,二者关系不清,是否是一个新发现? PTEN 抑癌基因突变可伴发各种良、恶性肿瘤,行基因扩增、测序检测可明确诊断,且是很有意义的探索。另外,有 2 种病变与 PTEN 突变有关,临床表现与 Cowden 病有重叠,包括 Lhermitte-Duclos (LD) 病(发育不良性小脑神经节细胞瘤)、Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR) 综合征(巨脑畸形、脂肪瘤病、血管瘤病和外阴雀斑样痣)。该患者表现与此不符,但建议行头颅

CT排除脑部病变。

### 2.7 裘佳晶医师(儿科)

我科考虑诊断为 Cowden 综合征。依据:皮肤黏膜特征性改变(乳头瘤性丘疹、肢端角化症、黏膜病变);消化道错构瘤;甲状腺结节。Cowden 综合征皮肤黏膜病变(发病率 90~100%)往往在 20 岁之前已经很典型,包括毛膜瘤、肢端角化病、乳头瘤样丘疹。甲状腺病变(50~67%)有结节、腺瘤、癌变(3~10%);乳腺病变有纤维腺瘤/纤维囊腺瘤(76%为女性患者)、腺癌(25~50%);消化道病变(40%)有错构瘤性息肉,也可有炎性息肉;巨颞(38%);泌尿生殖系统病变(44%女性患者)有子宫平滑肌瘤(多发,出现早)。该病为常染色体显性遗传病,种系突变:80%突变见于 PTEN 肿瘤抑制基因,10q23,2/3 突变在外显子 5、7、8,其中 40%在外显子 5。遗传病不一定都有家族史,可以是散发病例,一种情况是患者这一代发生基因突变,还有一种情况是双亲表达的程度、外显率不完全。患者双亲无典型表现,但不知有/无轻微的皮肤改变?有文献报道 Cowden 综合征只有 10~15%有双亲之一患病,所以无家族史也不能完全除外;其子女患病率 50%,所以患者女儿可以完全正常。Cowden 综合征三个胚层均可受累,可以解释患者无眉毛、腋毛。结合患者临床表现,从儿科角度需与家族性幼年性息肉综合征、Peutz-Jeghers 综合征、神经纤维瘤、Crnkite-Canada 综合征鉴别。

### 2.8 祝小莉医师(耳鼻喉科)

患者诊断非常罕见,纤维喉镜下见患者鼻咽部有较大新生物,下咽部舌根组织增生,看不见喉入

口、会厌及声带等,舌根增生的组织已阻塞喉入口。患者自 1973 年始行多次声带肿物切除,声带表面凹凸不平,虽目前尚无呼吸困难,但非常危险,喉入口基本已被堵塞,夜间休息时痰堵即可造成窒息,需行预防性气管切开+舌咽及鼻咽部肿物切除。

### 2.9 沈悌医师(血液内科)

该病例很罕见,属于息肉病,遗传性或突变均可见。目前主要问题是腹部包块,结合影像学显示其内已有钙化,应该病程相对较长,但症状与本病有/无关系,目前还不明确。病理科结合免疫组化结果考虑神经内分泌瘤,可以考虑;下腹包块病理免疫组化 AFP 阳性是否有特殊情况?最后的诊断不太清楚,还需外科、麻醉科、耳鼻喉科等多科协作,手术探查明确。

## 3 随诊

全科讨论后该患者转入外科,行气管切开、剖腹探查术。术中见盆腹腔内肿瘤广泛播散,肝多发实性转移结节,大网膜、腹膜、肠系膜、肠浆膜多个肿瘤结节,灰白色,系膜内结节最大直径 7~8 cm,质硬固定,浸润生长;阑尾增粗呈球形,直径约 3 cm,实性质硬,与周围组织重度粘连。行肠系膜肿块、回盲部及部分小肠切除,纵形打开肠管,小肠距回盲瓣 40 cm 处黏膜糜烂、质硬,皱襞消失。术后病理诊断:阑尾及回肠高分化神经内分泌癌,侵及回肠和阑尾全层达浆膜;肠系膜及大网膜广泛转移结节;免疫组化:CgA、NSE、Syn 和 AE1/AE3(+)

1 年后随诊,生活自理,无肿瘤复发表现。

### 母亲患抑郁症与后代出生时低体重相关

伦敦卫生和热带医学院的 Vikram Patel 和 Martin Prince 博士在 3 月的《英国精神病学杂志》(Br J Psychiatry, 2006;188:284-285) 上指出,在印度进行的一项研究显示,母亲患抑郁症,特别是在妊娠的后 3 个月,与后代出生时低体重相关。

### 减肥手术可以引起高血压患者的血压持续降低

美国匹兹堡大学的 John D. Fernstrom 博士及其同事发表于 3 月的《外科学档案》(Arch Surg, 2006;141:276-283) 上的一项报告称,减肥手术与血压的长期降低相关,未治疗的高血压患者尤其显著。

## 发热、血小板下降、气短

黄晓明<sup>1</sup>, 赵 华<sup>2</sup>, 陈嘉林<sup>1</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 普通内科; 2. 内科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者女, 14岁。因发热、血小板下降 3月余, 腹胀 2月余, 加重伴气短 1周入院。

#### 1.1 病史

患者 3个月前无明显诱因出现心悸、发热, 体温最高 38℃, 查血小板  $28 \times 10^9 L^{-1}$ , 诊断为“原发性血小板减少性紫癜”, 给予静脉应用地塞米松 5 mg/天  $\times 3$ 天, 血小板升至正常。患者仍有发热,  $T_{max}$  39℃, 于 5~7 pm达高峰, 查 ANA (1:80) 曾为阳性, 后转为阴性, 24 h尿蛋白 1.443 g, 抗心磷脂抗体 (ACL) 阳性; 入当地医院时 PLT  $70 \times 10^9 L^{-1}$ , 后逐渐降至  $24 \times 10^9 L^{-1}$ , 予泼尼松 60 mg/qd、环孢素 8粒/qd口服, 血小板升至正常。但出现间断腹部绞痛伴腹胀, 呈渐进性加重, 双下肢有可凹性水肿, 泼尼松逐渐减量至停用 (共用 7周左右), 环孢素逐渐减停 (共用 12周左右)。病程中多次行浅表淋巴结活检, 外院曾考虑“淋巴瘤”。近 1周患者腹胀加重, 伴气短, 为明确诊断转至我院。

患者自发病以来, 精神尚可, 近日睡眠欠佳, 有气短, 可以右侧卧位入睡, 大小便量少; 近 1周纳差。既往史: 易患口腔溃疡。家族史: 祖父及父亲曾患有肺结核。

#### 1.2 入院查体

颈部、腋下、腹股沟区扪及浅表淋巴结肿大。胸廓对称, 胸骨无压痛, 双侧肋弓部压痛 (+), 左肺叩诊清音, 右侧锁骨中线第五肋间隙叩诊浊音, 右下肺呼吸音减低。心率 120次/分, 律齐, 未闻及病理性杂音。腹软, 无肌紧张, 全腹部压痛, 季肋部及脐周

明显, 无反跳痛; 肝肋下 2 cm, 质硬, 表面光滑, 脾肋下未及, 肝脾区叩痛 (+); 移动性浊音 (+), 肠鸣音 9次/分, 未闻及气过水声。双下肢足部凹陷性水肿。

#### 1.3 诊治经过

入院后诊断: 发热、淋巴结肿大、多浆膜腔积液原因待查。外院多次淋巴结活检会诊: 淋巴结反应性增生改变。患者年轻女性, 既往有 IIP、蛋白尿病史, 现有发热、淋巴结肿大、多浆膜腔积液等多系统损害, 考虑免疫性疾病可能性大, 予以琥珀酸氢化考的松 300 mg/qd、抗感染、营养等对症支持治疗。

入院 2周时患者出现癫痫大发作, 急查头颅 CT 示硬脑膜下隙增宽; 腰穿压力 192 mm H<sub>2</sub>O, 蛋白 91.5 mg/L; 头颅 MRI 示广泛脑萎缩, 硬膜下腔积液, 予安定、德巴金控制症状。10 d后患者出现频繁眨眼、双眼右上凝视、嘴角及四肢抽动, 予安定控制症状。发作间歇视力障碍, 计算力差。复查腰穿示 ICP > 340 mm H<sub>2</sub>O, 蛋白 65.1 mg/L。予德巴金持续泵入, 间断使用安定、加强脱水治疗后视力缓慢恢复, 但间隔 2~4 h有类似发作; 眼科会诊示对光反射存, 双视乳头轻度水肿。此后癫痫持续发作, 症状难以控制, 低氧血症, 予气管插管呼吸支持, 并予吗啡、安定、德巴金治疗癫痫。患者自主呼吸渐恢复, 拔除气管插管。

考虑患者诊断不明确, 免疫病、淋巴瘤均不能除外, 将激素缓慢减量, 加用环磷酰胺 200 mg/周, 并逐渐加量至 800 mg/周。患者加用免疫抑制剂后一般情况明显好转, 体温基本正常, 淋巴结明显缩小, 多浆膜腔积液基本吸收。期间曾 2次行 MTX 10 mg鞘内注射。

2005年2月5日患者进食大量食物后突然出现腹部疼痛,呕吐大量胃内容物,并停止排便、排气,查立位腹平片示可见液气平面,考虑急性肠梗阻;予以胃肠减压、禁食水、抗感染、补液等对症支持治疗。患者腹痛、腹胀症状逐渐缓解,开始排便、排气,复查立位腹平片示液气平面已基本消失。2005年2月14日患者出现头痛、双眼视物模糊,急查头颅CT示多发低密度灶,较前为新出现病灶。考虑患者曾有ACL(+++),颅内病变不能排除血栓形成的可能,给予低分子肝素抗凝治疗。此后再次出现频繁癫痫大发作,持续2~3 min可缓解,发作间隔约10~20 min,予以安定、德巴金等持续泵入治疗,症状可基本控制。

#### 1.4 辅助检查

1.4.1 神经系统:头颅CT示硬膜下积液,脑实质无明显病变。头颅MRV、MRA示硬膜下积液,双侧额叶脑间隙增宽,右侧横窦、乙状窦显示欠清,双侧额窦、蝶窦、上颌窦炎。脑电图示未见明显异常癫痫放电,普遍不正常脑电图。2005年2月14日后复查头颅CT示颅内多发低密度灶。头颅MRI示双侧枕顶叶皮层病变性质待定(图1);头颅MRV示下矢状窦及右侧横窦、乙状窦纤细,显示不清。反复多次查脑脊液,压力波动于2.25~2.65 kPa,常规阴性,初蛋白稍高,后可降至正常;余未见明显异常。PET检查示颅内病变为低摄取病灶。

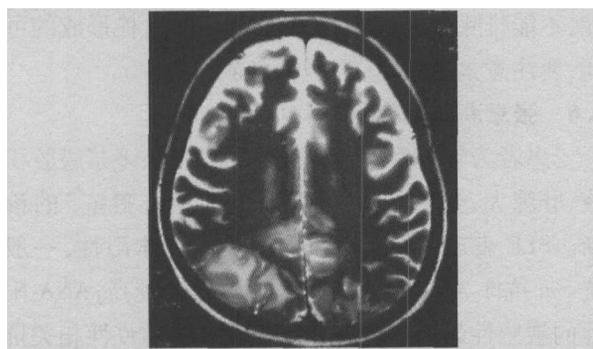


图1首次查头MRI

1.4.2 感染方面:HV抗体(-),TB-Ab(-);ESR 36 mm/h;CRP 12.7 mg/dL

1.4.3 免疫指标:多次查抗核抗体和抗双链DNA抗体(ANA+抗dsDNA)(-),抗ENA阴性,蛋白电泳、免疫球蛋白基本正常,抗血小板抗体 $550\text{ ng}/10^7\text{ L}$ ,抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)

(-),抗心磷脂抗体(+++),后多次复查转阴;狼疮抗凝物阴性,SMA 1:80;补体CH50 4.5 kU/L,C3 16.4 g/L,C4 <0.167 g/L。

1.4.4 其他:多次胸腹CT示胸腔、腹腔积液,肝脾肿大,后复查胸腹腔积液基本吸收,肝脾仍大。胸水涂片未见细菌;胸水常规:黎氏试验(+),细胞总数 $1150/\text{mm}^3$ ,白细胞数 $110/\text{mm}^3$ ,单核2%,多核98%;胸水生化:TP 31 g/L,ALB 1.3 g/L,LDH 211 U/L,GLU 0.14 g/L。腹水涂片未见细菌;腹水常规:黎氏试验(-),细胞总数 $280/\text{mm}^3$ ,白细胞数 $190/\text{mm}^3$ ,单核60%,多核40%;腹水生化:TP 2.7 g/L,ALB 11 g/L,LDH 95 U/L,GLU  $1.44 \times 10^3\text{ mg/L}$ 。

## 2 讨论

### 2.1 黄晓明医师(普通内科)

患者年轻女性,病程8个月。临床表现为多系统受累,血液系统:血小板下降,淋巴结肿大;泌尿系统:蛋白尿;消化系统:腹水,肝脾增大,肠梗阻;神经系统:癫痫,颅内高压,视力障碍;呼吸系统:双侧胸腔积液;心血管系统:心包积液;还有发热等。曾有ANA弱阳性,ACL强阳性,后多次复查为阴性。对激素及免疫抑制剂治疗反应好。诊断考虑:系统性红斑狼疮(SLE):青年女性,有血小板下降、蛋白尿、多浆膜腔积液、神经系统改变,符合ACR(1982年)SLE分类标准。但患者反复查各项免疫指标均为阴性。据ACR修订的SLE分类标准,ANA阳性在SLE患者中的特异性高达99%。此患者ANA阴性,诊断SLE有不支持点。淋巴瘤:无法解释患者病情的全貌。支持点有:发热,淋巴结增大,肝脾增大,激素治疗有效。不支持点有:多次淋巴结活检未见明显异常;病程8个月,未经特殊治疗,病情好转;颅内病变PET为低摄取病灶。目前主要问题为患者一般在一般状况好转的情况下,颅内新出现多发低密度灶,而脑脊液检查不支持颅内感染。可考虑:狼疮脑病NP-SLE;静脉窦血栓形成;淋巴瘤;药物(后循环脑病)所致。后循环脑病(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLE)是Hinchey等人1996年首先在新英格兰医学杂志上报道,共15例患者。其主要临床特点:急性或亚急性发病,表现为神经系统症状如头痛、意识障碍、视力改变、癫痫等,病变为可逆性(1周~17月)。CSF

多正常,可有轻度蛋白升高;影像学病变多在双侧枕顶叶,多对称,以白质病变为主,但灰质也可受累,影像学改变为可逆性,但如处理不及时可造成梗死或出血。多发生于: 高血压脑病; 尿毒症高血压;

妊娠子痫; 化疗药物及免疫抑制剂引起。常见可引起 RPLE 的药物有环孢素 A 及 FK506,其他少见的药物有 干扰素、顺铂、MG 促红素等,也有个例报告淋巴瘤 CHOP 方案化疗后导致 RPLE。此患者影像学特点与 RPLE 很类似,有环孢素 A 的用药史,但环孢素 A 已停药 5 月余,环孢素 A 引起的 RPLE 不好解释。近期有用 CTX 及鞘注 MTX 的病史,是否为 CTX 或 MTX 引起的 RPLE? 希望通过此次查房解决的问题: 患者是否能诊断 SLE? 颅内病变是否能用 SLE 解释? 淋巴瘤是否能排除?

结核是否能排除? 如何证实颅内病变性质? 行脑血管造影及脑活检的意义? 尿常规阴性,肾活检是否有助于诊断?

## 2.2 李斌医师(放射科)

影像学表现为: 多系统病变; 多浆膜腔积液(胸腔、腹腔、心包),后逐渐吸收; 肝脾大,多发淋巴结肿大,后淋巴结逐渐减小至基本正常; 神经系统多发病变,主要累及双侧枕顶叶脑白质,无明显肿瘤征象。

## 2.3 范洪伟医师(感染科)

结合患者目前的一般临床表现和对激素及免疫抑制剂的反应,结核病的诊断基本可以排除。患者起病之初表现为发热(以午后为主)、盗汗、多浆膜腔积液,首先考虑结核病的可能,患者神经系统的症状也可以为“结核性脑膜炎”的表现。但此患者有以下几点不符合结核的诊断: 本患者以血小板下降为首要表现,结核病多表现为血小板升高,而全血细胞下降多见于无反应性结核,无反应性结核的临床表现很难与恶性肿瘤区分; 结核一般较少引起蛋白尿; 中枢神经系统改变。结核引起神经系统病变主要为结核性脑膜炎和多发性脑脓肿,一般都有脑膜刺激征的表现,脑脊液呈炎性改变,但此患者没有此种表现; 患者在病程的进展过程中反复出现肠梗阻,结核性腹膜炎可以有类似表现。但患者在一般情况明显好转、多浆膜腔积液吸收的情况下再次出现急性肠梗阻,这一点与全身状况不符合。患者虽然目前没有诊断结核的依据,但患者在应用

大量激素、免疫抑制剂的情况下可以合并结核的感染。在以后的治疗过程中要时刻注意患者是否有继发结核感染的可能。

## 2.4 伍东升医师(消化科)

一般肠梗阻最常见的病因: 机械性肠梗阻; 动力性肠梗阻(如假性肠梗阻); 非动力性肠梗阻(如血管性肠梗阻)。假性肠梗阻可以是原发或继发,原发动力紊乱是因交感神经分布异常或肠管肌层异常引起。继发性多见于原发性全身硬化症、糖尿病、淀粉样变、电解质紊乱等。该患者在病程中反复出现肠梗阻,考虑为 动力性障碍导致肠管麻痹,如为动力性障碍,也可有泌尿系统的双侧输尿管麻痹扩张、膀胱的动力障碍等表现; 血管性因素,患者目前考虑免疫系统疾病可能性大,小的肠系膜血管病变(如血栓形成)也可出现上述表现。

## 2.5 王书杰医师(血液科)

患者病初表现为发热、淋巴结肿大、肝脾大,淋巴结活检曾考虑为淋巴瘤,但患者目前情况有以下几点不支持淋巴瘤的诊断: 患者起病时一般情况差,如考虑诊断淋巴瘤已出现多系统侵犯,单纯环磷酰胺、激素治疗使淋巴瘤达到症状缓解的几率较小;

患者反复多次淋巴结活检结果为淋巴滤泡增生; 颅内病变考虑与全身疾病相关,但颅内病变行 PET 为低代谢灶,考虑肿瘤占位可能性较小。故目前诊断淋巴瘤的可能性不大。患者曾查 ACL 强阳性,不能排除颅内病变; 反复肠梗阻有血栓形成的可能,要注意是否为“抗磷脂综合征”。

## 2.6 张卓莉医师(免疫科)

患者为年轻女性,临床表现为发热、多浆膜腔积液、肝脾大、蛋白尿,考虑“系统性红斑狼疮”的诊断。SLE 表现为多系统损害、多种抗体阳性,一般抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 阳性的特异性较高,ANA 阳性的敏感性最高。该患者反复查各种免疫性相关抗体均为阴性,主要明确是否存在 ANA 阴性的 SLE 问题。ANA 阴性的 SLE 目前国际上有不同的意见,可称为狼疮样疾病、隐匿性狼疮等。因不同国家的检测手段不同,SLE 患者 ANA 的阳性率不同。美国和中国 SLE 患者的 ANA 阳性率可达到 97%,欧洲一般为 90%左右。ANA 阴性的 SLE 发生率约 4%~13%,常见于: 抗 SSA 阳性; SLE 患者经治疗后 ANA 可以转阴; 临床表现为盘状红斑的患者;

抗磷脂抗体为阳性的患者。ANA阴性和ANA阳性的SLE在临床上的表现异同: 总体发病年龄基本无明显差异; 临床表现上ANA阴性的患者多表现为:a盘状皮损、血栓形成的发病率升高;b在病程的发展过程中网状青斑的发病率升高;c关节症状较少出现,肾病变和雷诺现象的发生率下降。目前随着检测水平的提高,ANA阴性SLE的发病率逐渐下降(10%~3%),其中1/3表现为ACL阳性,1/3经肾穿活检明确,1/3经长期随诊ANA转为阳性。该患者曾有蛋白尿,可行肾穿活检协助诊断。在1/3经随诊ANA转为阳性的患者多以IIP起病,后逐渐发展为SLE。临床上曾有以IIP起病,后在随诊期间逐渐出现桥本性甲状腺炎、溶血性贫血、胃肠道症状(肠梗阻)、泌尿系统疾病(蛋白尿),后复查ANA阳性,抗SSA阳性,最终诊断为SLE。患者神经系统症状(癫痫发作、枕顶叶病变、颅压高)可以用“狼疮脑(NPSLE)来解释,SLE的中枢神经系统受累较常见,发生率高达24%~51%,可发生于SLE的任何阶段,可不伴有SLE的全身活动。NPSLE的临床表现多种多样,可表现为:弥漫性:器质性脑病综合征、精神病、情感障碍;局灶性:癫痫、脑血管意外、视神经炎等;运动障碍:小舞蹈症、帕金森病、无菌性脑膜炎等。引起NPSLE的病因较多,此患者曾有ACL(+++),要注意是否有颅内血栓形成的可能。但临床上已出现NPSLE,但反复查各种抗体(-)的病例较少见,可请神经科的医师解释一下患者颅内病变的特点。

### 2.7 史丽丽医师(神经内科)

该患者的神经系统症状主要表现为: 癫痫发作; 视力呈一过性下降; 非特异头痛。结合腰穿结果、颅压增高、硬膜下积液等考虑神经系统病变与全身疾病相关。NPSLE的临床表现多样化,一般不典型,可表现为:白质脱髓鞘病变或颅内血管出血(大面积或片状)。患者虽然行MRV示下矢状窦、横窦纤细,未见明显血栓形成,但目前不能完全排除静脉窦血栓形成的可能,必要时可以行脑血管造影(DSA)明确。关于患者颅内病变是否为药物后引起的后循环脑病问题,据文献报道后循环脑病多见于应用环孢A后出现,与后循环血管对炎性刺激的代偿较差相关,原理基本同高血压脑病,主要为大脑白质损害(水肿)为主,但这不能解释患者全身疾病的

情况。结合患者神经系统影像学表现,不支持肿瘤的可能,而且PET结果为低代谢病灶,基本可排除颅内肿瘤性占位。脑活检对诊断没有重要意义,不予推荐。

### 2.8 唐福林医师(免疫科)

该患者临床表现为多系统损害,除未累及内分泌、骨骼肌系统,其余全身各系统均有累及,如果是SLE也是特殊类型的SLE。SLE累及多系统,一般情况下都会表现为ANA高滴度阳性、抗Sm抗体阳性。但此患者反复查ANA均为阴性,曾有ACL强阳性,后复查ACL阴性,要注意ANA假阴性的可能,同时多复查双扩散法抗SSA抗体。也有患者可以表现为ANA阳性,但抗SSA阴性。一般SLE患者经治疗后ANA可以转阴,但ACL一般不随病情缓解而转阴,要定期复查相关抗体。患者无典型的皮疹、关节痛、关节炎表现,而且ANA阴性,故临床上诊断SLE要慎重,要注意是否有结核的问题。同时危重SLE的ANA也可为阴性,因为血清中的抗体均已被免疫复合物中和,一般的检测手段无法检测到,此患者也不符合此种表现。应该长期追查与免疫相关的抗体。

### 2.9 曾学军医师(普通内科)

该患者一般情况差,病情危重。在治疗过程中多次行胸穿、腹穿及置管引流,曾出现脓胸、膈下血肿、肠梗阻、癫痫发作等。经治疗后一般情况明显好转,但再次出现神经系统病变。神经系统病变不能排除药物引起的后循环脑病,目前在下一步治疗上,是否应该继续使用免疫抑制剂?同时还需要行何种辅助检查进一步明确患者病情?

### 2.10 唐福林医师(免疫科)

患者神经系统病变可以用NPSLE来解释。因为其临床表现不典型,可以查抗神经原细胞抗体、抗神经节苷酯抗体、抗rRNP抗体明确。临床应用CTX的经验成熟,以前并未见过CTX引起颅内多发病变的病例,考虑应用CTX后引起的后循环脑病可能性不大。我认为在一般情况明显好转的情况下,仍可继续应用CTX治疗,但要从小剂量(200mg/周)开始慎重应用,并监测患者神经系统病变的变化,要向患者及家属讲明应用有一定的风险性。

### 2.11 陆菁菁医师(放射科)

该患者神经系统病变在影像学上主要表现为

枕、顶叶病变,考虑病变为脑组织水肿的可能性最大,影像学上很象 RPLE。患者在出现枕、顶叶病变前后分别行 MRV 检查,前后对比基本相同,这一点不支持静脉窦血栓形成的诊断。而 DSA 目前并不是诊断静脉血栓形成的金标准,故目前暂无行 DSA 的指征。

#### 2.12 戴玉华医师 (心内科)

患者目前如不能肯定诊断 SLE,还应该注意是否有结核的可能,是否结核颅内浸润一定都有脑脊液的变化?如果单纯的结核瘤可否脑脊液检查为正常的?

#### 2.13 范洪伟医师 (感染科)

患者颅内病变主要在枕、顶叶,为非功能区。必要时可行脑组织活检明确病变性质,病理基本可明确是否为结核。

#### 2.14 沈悌医师 (血液科)

该患者诊断 SLE 应慎重,目前没有诊断淋巴瘤的证据,但既往曾有淋巴结活检病理考虑淋巴瘤;虽然影像学上不支持颅内病变是淋巴瘤的表现,PET 示颅内病变为低代谢灶,但目前仍不能完全排除淋巴瘤的可能。继续观察淋巴结变化,必要时可再行活检明确。如免疫系统疾病不能解释患者的情况,要注意是否有淋巴瘤的进一步发展情况。目前患者病情稳定,可继续目前治疗,监测病情变化。可根据具体情况,进一步完善肾穿活检、DSA、脑组织活检等协助诊断和治疗。

### 3 病情转归

查房后患者出现血三系进行性下降。骨穿示粒系原粒及早幼粒阶段比例增高,各占 10%和 7.5%,考虑 MDS-RAEB。血涂片:早幼粒 3%,原始粒细胞 5%,晚幼粒细胞 19%,RBC 大小不等,部分 RBC 形态不规则。脑脊液未见幼稚细胞,脑脊液基因重排阴性。骨髓染色体核型 46,XX;考虑 MDS 原因:药物因素;淋巴瘤白血病转化。予以停用免疫抑制剂药物,输血、粒细胞刺激因子、丙种球蛋白等对症支持治疗。患者血象逐渐恢复正常,血涂片正常;骨穿粒系原始细胞比例增高,中性分叶核粒细胞比

例偏低,余各阶段比例及形态大致正常。考虑 MDS 为药物所致。患者无明显中枢神经系统症状,曾查 rNP 阳性,后复查阴性;抗核小体抗体阴性。在激素减量过程中逐渐出现尿中泡沫增多,查 24 h 尿蛋白 1.11 g,肾穿示轻微病变,免疫荧光阴性。激素重新加量后蛋白尿消失。复查头颅 MRI 示枕顶叶各异常信号较前明显减轻(图 2)。经血液、免疫、神经科多科专业组查房患者颅内病变考虑: RPLE,停用 CTX 后颅内病变明显吸收,病变发展较快,且影像学比较符合,不能除外 RPLE; 颅内特发性血管炎不排除。治疗上予以激素缓慢减量,并加用依木兰 50 mg/qd,雷公藤 20 mg/tid 治疗。患者病情稳定后出院。目前门诊随诊,一般情况良好,激素规律缓慢减量。

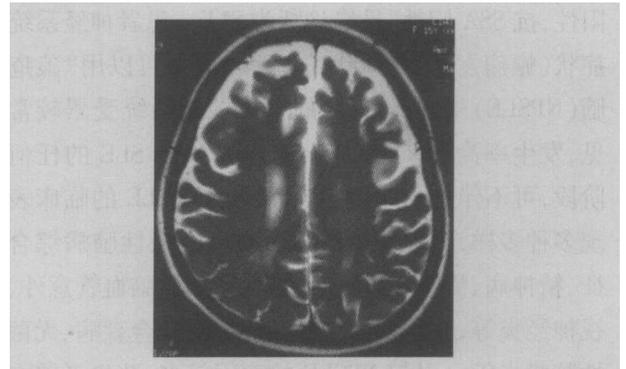


图 2 复查头 MRI

### 4 出院诊断

发热、淋巴结肿大、血小板减低、多浆膜腔积液、颅内多发低密度灶原因未明

系统性红斑狼疮可能性大

淋巴瘤不排除

后循环脑病不排除

Ⅱ型呼吸衰竭

急性肠梗阻

右侧脓胸

右膈下血肿

肺部感染 (MRSA、绿脓杆菌、念珠菌属)

口腔真菌感染

## 头痛、抽搐、发热

沈敏, 葛瑛, 刘晓清, 李太生, 盛瑞媛, 邓国华

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 内科; 2. 感染科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者女, 19岁, 因头痛、抽搐、发热 6天入院。

#### 1.1 病史

患者 6天前夜间无诱因出现头痛, 无发热、恶心呕吐。自服芬必得 1片后入睡。数小时后同学发现其四肢抽搐、双眼上翻、牙关紧闭、口吐白沫、呼之不应, 持续时间不详。无二便失禁。急送至当地医院时神志转清但较烦躁, 之后再次发作上述症状, 予甘露醇、安定、鲁米那, 15 min后抽搐停止, 嗜睡。继之呕吐少许胃内容物, 非喷射性。无肢体瘫痪。查血常规: WBC  $12.7 \times 10^9 L^{-1}$ , N 83%, Hb 116 g/L, PLT  $100 \times 10^9 L^{-1}$ 。头颅 CT示左额顶叶可见多发低密度灶。随后转至我院急诊,  $T_{max}$  39.1, 无畏寒、寒战。查血常规: WBC  $13.9 \times 10^9 L^{-1}$ , N 92.7%, Hb 及 PLT正常。肝、肾功能正常。CRP 45.4 mg/L, TB-Ab(-)。ANA(+) <sup>SN</sup> 1: 160, PPD(+++), CXR(-)。腰穿示 CSF无色透明, 压力 210 mm H<sub>2</sub>O, 常规: 黎氏试验(+), 细胞 79/μL, WBC 76/μL, 多核 58/μL, 单核 18/μL; 生化 GLU 58 mg/dl, PRO 85 mg/dl, Cl 116.9 mmol/L; 细菌培养、抗酸染色、墨汁染色、TORCH(-)。MR I示双侧额顶多发片状大小不等长 T1、长 T2信号, 增强后无强化, 建议除外结核。予罗氏芬、阿昔洛韦抗感染, 以及脱水降颅压治疗, 体温降至 37.5 左右, 未再抽搐, 仍有头顶胀痛、恶心, 对发病当时情况失去记忆。发病前 1周曾有轻微头痛 1次, 无恶心、呕吐、抽搐, 持续 4 h后自行好转。病程中体重变化不明显, 无盗汗。既往史: 1年前曾患肺结核, 正规抗结核治疗 6个月痊愈。个人史: 家中养狗。学习动物

医学, 解剖猪、羊、鸡等动物。

#### 1.2 入院查体

$T$  37.4, 生命体征平稳, 神清, 双瞳孔等大等圆, 光反射灵敏; 双侧扁桃体 I度大, 表面可见脓点, 颈胸距 2指, 右颌下可扪及 1枚 1 cm × 2 cm大小淋巴结, 表面光滑、活动, 无触痛; 胸骨左缘 2~3肋间可闻 ~ 级收缩期杂音, 肺、腹(-), 双下肢肌力 V级, 克氏征、布氏征(-), Babinski征左侧(±), 右侧(-), 腱反射活跃。

#### 1.3 入院诊断

急性脑膜脑炎

病毒性可能性大

结核性不排除

化脓性扁桃体炎

陈旧性肺结核

#### 1.4 治疗经过

继续脱水、降颅压、抗癫痫治疗, 入院 4 d后停用罗氏芬及阿昔洛韦。  $T_{max}$  37.5~38.8, 仍诉头痛, 曾晕厥 1次。入院后第 8天凌晨再次癫痫发作, 持续约半小时, 予安定后好转, 但出现视物模糊, 左侧同向偏盲, 头痛以右颞侧和顶部为主, 伴恶心、呕吐, 非喷射性,  $T_{max}$  39.9。入院后第 11天时行开颅脑组织活检术。次日加用两性霉素 B 及伊曲康唑, 体温逐渐恢复正常, 无头痛、恶心呕吐, 未再癫痫发作。

#### 1.5 辅助检查

1.5.1 血常规: WBC  $9.02 \times 10^9 L^{-1}$ , N 75.0%, L 19.4%, E 0.5%, Hgb 128 g/L, PLT  $141 \times 10^9 L^{-1}$ 。尿常规、便常规 +OB、便找虫卵(-)。

1.5.2 肝肾功能: ALT 14 U/L; ALB 44 g/L, TB L

0.36 mg/dL, Cr 0.74 mg/dL, K 3.96 mmol/L。

1.5.3 CSF检查:压力 210 mm H<sub>2</sub>O、外观无色透明, WBC 76/μL, 多核 58/μL, GLU 58 mg/dL, PRO 58 mg/dL, Cl 116.9 mmol/L, 细胞学(-), 细菌培养(-), 抗酸染色(-), TORCH(-), 墨汁染色(-), 乳胶凝集试验 1 512, OB(-), MBP 4.79 nmol/L, 囊虫抗体(-)。

1.5.4 感染相关检查: HM、HCV、RPR、乙肝五项、布氏杆菌凝集试验、EBV-Ab、CMVpp65(-)。TORCH: RV-IgG(+) 1 40, CMV-IgG(+) 1 128, HSV-IgG(+) 1 256, 余(-)。血囊虫抗体和包虫抗体(友谊医院检测)(-)。

1.5.5 免疫相关检查: ESR 7~54 mm/h, CRP 1.82 mg/dL, 蛋白电泳: Alb 52.8%, 1 3.8%, 2 11.9%, 9.8%, 21.7%。Ig定量: IgG 16.5 g/L, IgA 2.57 g/L, IgM 1.0 g/L, IgE 11.82 U/mL。ANA (+)<sup>SN</sup> 1 160 1 80; SMA、AMA(-)。抗 ENA、ANCA、RF、ACL、抗 rRNP(-)。补体: CH<sub>50</sub> 49.3 U/mL, C<sub>3</sub> 93.8 mg/dL, C<sub>4</sub> 13.8 mg/dL。血乳胶凝集试验(-)。HCY 13.65 μmol/L(5~15)。T细胞亚群: B、T和 NK细胞计数均显著减少, T细胞免疫功能明显减低(CD4 + T细胞计数 107/mm<sup>3</sup>, CD8 + T细胞计数 79/mm<sup>3</sup>), CD8 + T细胞存在异常激活。

1.5.6 影像及其他: EKG示 T波广泛低平、双向。UCG示 EF 61%, 心脏结构及功能未见异常。心肌酶正常。TCD未见异常, CXR(-)。BUS示胆囊结石, 脾大; 盆腔少量积液。胸腹 CT示左肺多发结节索条, 考虑感染性病灶; 脾大, 胆囊后壁异常密度影不排除结石。头颅 CT示右颞枕叶出现大片低密度影, 左额顶病灶略有缩小。头颅 MRI示颅内多发病变, 首先考虑感染性病变; 右枕叶活检术后复查头颅 MRI, 右颞枕叶病灶由弥漫变为局限结节病灶, 水肿较前明显减轻, 左枕叶病灶较前缩小, 出血基本吸收, 左顶叶病灶与前相仿, 出血已吸收; 符合感染性病变表现。眼科会诊: 视力: 左 0.5, 右 0.6; 视野: 左眼颞侧不全偏盲, 鼻侧缩小; 右眼鼻侧偏盲。脑活检组织: (组织匀浆后)六胺银染色找到较多毛霉菌样真菌丝; PAS染色找到毛霉菌样真菌丝; 革兰染色找到一对革兰阳性球菌; 抗酸染色、墨汁染色(-)。病理检

查: (脑组织)部分血管周围可见少许炎细胞套形成, 血管内见中性粒细胞, 皮层部分神经元有缺氧性改变, 多发小灶性出血及血管周水肿, 局灶可疑软化, 符合感染性病变, 未见病原体。特染: PAS、六胺银和 TB(-)。

## 1.6 目前诊断

中枢神经系统感染 (毛霉菌?)

胆囊结石

## 2 讨论

### 2.1 葛瑛医师 (感染科)

本例特点: 青年女性, 急性起病, 病程 1个月, 临床表现为发热、头痛、反复癫痫发作和视野缺损。入院查体: 意识清, 无皮疹, 副鼻窦区无压痛, 双扁桃体 度大, 可见脓点, 颈软, 胸骨左缘 ~ 肋间可及 2/6 SM, 病理征阴性。既往史及个人史: 1年前患肺结核, 正规抗结核治疗 6个月, 近半年实习动物解剖, 接触鸡、猪、狗等, 近期有同学患口蹄疫。影像学提示颅内多发占位病变, 病灶反复出现, 可吸收。CSF在癫痫发作后测压力及蛋白升高, WBC升高, 多核为主, 发作间期 CSF无异常, CSF细菌、真菌、结核、TORCH检测均阴性。脑活检组织细菌学检测: PAS及六胺银染色找到毛霉样真菌丝, 抗酸染色、墨汁染色(-)。病理结果: 符合感染性病变, 未见病原体, PAS及六胺银染色、抗酸染色(-)。

入院诊断考虑发热、颅内多发占位性病变待查。诊断考虑从感染性疾病、肿瘤和自身免疫病方面入手。

首先考虑感染性疾病。因患者起病急, 病程短, 伴发热, 影像学提示颅内多发低密度灶, 周围无明显强化, CSF提示 WBC升高以多核为主, 蛋白升高而氯化物降低, 符合感染性疾病表现。病原学检查如血培养、病毒指标、CSF涂片和普通培养等结果均阴性, 感染性疾病的病原考虑: (1) 病毒性脑炎: 由虫媒病毒、肠道病毒、呼吸道病毒、疱疹病毒等引起。患者急性起病, 病程短, 有意识障碍、发热, 颅内改变迅速, CSF变化轻微, 颅压不高, 血象不高, 未经特殊治疗病情一度趋于稳定, 病程偏良性经过, 脑组织病理表现为沿血管分布的淋巴细胞浸润, 病毒性脑炎可以出现类似表

现。另外,患者 T 细胞亚群检测提示细胞免疫功能异常, CD4 + T 细胞计数减少, CD8 + T 细胞存在异常激活, 似乎也可解释。单纯疱疹脑炎: 又名急性坏死性脑炎, 由单纯疱疹病毒引起, 占全部散发性坏死性脑炎的 20% ~ 75%。病理形态以出血、坏死为主, 坏死组织周围可见嗜酸性核内包涵体, 神经细胞坏死、脱失, 脑实质及脑膜血管周围炎性细胞浸润及袖套形成, 以颞叶、额叶受累为主。病毒多沿神经或经血液循环播散至脑, 临床变化较多, 可有急骤起病的重症出血、坏死性脑炎, 短期出现意识障碍、颅压增高, CT 示颞叶、额叶出现低密度灶, 类似脑脓肿表现。诊断依靠病毒分离, 较困难, 重症病例死亡率极高。东方马脑炎: 是由东方马脑炎病毒引起的经蚊体传播的自然疫源性疾病, 野鸟是贮存宿主, 人、马是传播媒介, 少数可经气溶胶传播, 散发于农村。临床可有高热、CNS 症状。病理表现为脑实质出血、坏死, 血管周围炎性细胞浸润及袖套形成, 大脑灰质、白质均可受累。CSF 多呈炎性改变, 压力中度升高, 蛋白增高, 糖和氯化物多正常, 临床症状相对凶险, 可迅速出现全身多脏器受累, 诊断依靠病毒分离, 较困难, 病死率高。流行性乙型脑炎: 由乙脑病毒引起, 经蚊叮咬传播, 人、家禽、猪均为传染源, 有严格季节性, 7、8、9 月为高峰期。急性起病, 病程短, 临床可有高热、抽搐、意识障碍、呼吸衰竭。病理表现为脑实质广泛受累, 脑组织多发粟粒大小软化灶, 血管周围炎性细胞浸润及袖套形成。诊断依靠血液或 CSF 病毒特异性抗体检测。本例患者发病非乙脑流行季节, 否认蚊虫叮咬史, CSF 变化虽与乙脑相符, 但乙脑一般不引起多发脓肿。(2) 结核性脑脓肿: 患者曾诊断为肺结核, 经过 6 个月正规 4 联抗结核治疗, 临床症状缓解, 胸部 CT 病灶有吸收。本次起病急, 病程较短, CSF 变化、脑膜刺激征阴性均不支持结核性脑膜炎。至于孤立结核瘤, 患者病情短期内迅速进展, 未经抗结核治疗病情恢复稳定, 头颅 CT 示病灶周围未见典型环状强化, 并且脑组织活检细菌学检查及病理检查均不支持。(3) 细菌性脑脓肿: 患者颅内病变主要表现为水肿、出血, 一般情况尚好, CSF 中 WBC < 100/μL, 糖和氯化物无明显异常, 蛋白升高不明显, 血象不高, 感染中毒症状较

轻; CSF 及脑组织活检培养未培养出明确病原菌。影像学改变等均不支持细菌性脑脓肿。(4) 感染性心内膜炎: 患者有发热、双侧扁桃体增大及脓点, 查体可闻及心脏杂音, 但 UCG 未见赘生物, 血培养阴性, 且其他证据不足。(5) CNS 寄生虫感染: 脑囊虫病、包虫病: 患者虽有近期猪、牛、羊、鸡、狗解剖史, 但病程较短, 起病较急, 影像学表现不典型, 相关囊虫、包虫抗体检测阴性, 可除外。脑旋毛虫病: 相对少见, 患者无进食生猪肉史, 脑部病变在灰质, CSF 压力、常规检查与此病不符。脑弓形虫: 可经哺乳动物及鸟类传播, 在大脑皮质浅层形成软化灶, 但患者弓形虫抗体检测阴性, 可除外。(6) 其他 CNS 感染: 阿米巴脑脓肿、莱姆病、脑梅毒、螺旋体脑病等缺少相应流行病学史。(7) 真菌: 隐球菌感染: 患者起病急, 颅压升高不明显, 否认鸽子接触史, CSF 墨汁染色阴性, 乳胶凝集试验阴性, 表现为颅内占位, 无脑膜受累, 不符合。奴卡菌感染: 多由星型奴卡菌引起, 脑内可形成多个脑脓肿, 多继发于肺部病变, 脓肿壁不易纤维化, 易造成播散, 革兰染色 (+), 抗酸染色 (+), 可除外。曲霉感染: 脑曲霉病多形成脓肿, 可经血源播散或沿耳、鼻途径感染, 常累及颞叶、枕叶、小脑, 头颅 CT 示在脓肿外周可见强化环; 病理见典型曲霉分隔菌丝呈菊花样, 呈 45 度角分支。毛霉菌病: 属接合菌亚门毛霉纲毛霉科, 其中毛霉属、根霉属、梨头霉属为临床常见致毛霉菌病的真菌。广泛存在于自然界空气、土壤、植物中, 人、动物均易感。主要经鼻腔、呼吸道吸入毛霉孢子传播, 也可经消化道进入体内, 主要受累脏器为鼻、脑、眼、肺、胃肠道、皮肤、心肌、骨髓等。一般生前诊断困难, 多数患者确诊依靠死后尸检病理, 死亡率极高。毛霉菌脑脓肿的病理表现: 易侵犯血管, 尤其动脉, 菌丝在血管内繁殖造成菌栓或血栓而发生动脉栓塞、组织缺血、梗死、凝固性坏死。毛霉菌在组织中呈菌丝态, 坏死组织中为宽大、较直、无隔或稀疏分隔状菌丝, 壁厚, 常呈直角分枝, 切面扁而不规则, 胞质着色浅。毛霉菌经鼻黏膜筛动脉 眼动脉 颈内动脉入脑造成脑梗塞、坏死、软化; 吸入空气或鼻腔中的真菌孢子入肺泡, 肺上叶后段好发, 常为小结节、小斑片影、空洞, 无特异

性。临床表现：面部疼痛、鼻腔血性分泌物、头痛、嗜睡、昏迷，进展迅速，7~10 d进展至极期，死亡率 80%~90%。毛霉菌病易患因素包括：糖尿病酮症酸中毒患者占毛霉菌脑脓肿的 80%，多经鼻脑途径感染，高糖、低 pH 值、坏死组织适合真菌生长；静脉吸毒者是造成孤立性毛霉菌脑脓肿的主要原因，可能与注射部位局部污染，经血液途径传播有关；其他易患因素包括器官移植、肝硬化、肿瘤、尿毒症、烧伤、头颅外伤、长期应用免疫抑制剂患者、大剂量应用铁铝制剂等。治疗：静脉注射两性霉素 B 为首选，剂量累计至 2~4 g，可合用伊曲康唑，部分患者存在两性霉素 B 耐药，少数文献报道普沙康唑 (posaconazole) 治疗有效，必要时手术切除病灶。总结我院 1983 年以后病例，毛霉菌脑脓肿仅 2 例，均有基础病（血液系统肿瘤、鼻咽癌），均有 CNS 以外器官受累，2 例均死亡。国内毛霉菌脑脓肿病例均为个例报道，多数为鼻脑型、播散性，有皮肤、肺、胃肠道受累，均存在糖尿病或免疫缺陷基础病，未见有孤立性毛霉菌脑脓肿报道。经 MEDLINE 检索：1960~2005 年孤立毛霉菌脑脓肿病例共 34 例，男女 = 3 2，平均年龄 (32 ± 11) 岁 (16~68 岁)。34 例患者中，22 例死亡 (64.7%)，12 例存活 (35.3%)。20 例接受两性霉素 B 治疗的患者中 12 例存活，8 例死亡，死亡率 40%；14 例未接受两性霉素 B 治疗的患者中 13 例死亡，占 92.9%，提示两性霉素 B 可以降低死亡率。与鼻脑型毛霉菌病不同，34 例患者中没有 1 例糖尿病患者。本例患者发生毛霉菌脑脓肿的原因分析：结核病史，抵抗力下降，同时合并真菌感染，T 细胞亚群提示 CD4 细胞计数明显减低；长期反复鼻出血，病原菌可能随鼻腔局部破口入血或经鼻窦血管入脑；近期接触潮湿环境、行动物解剖未进行防护，有可能经呼吸道、鼻腔吸入毛霉孢子造成感染；呼吸道及鼻窦获菌量有限，故临床症状轻微。

患者颅内多发占位，要除外肿瘤。CNS 常见肿瘤包括胶质瘤、脑膜瘤、神经鞘瘤、垂体腺瘤等，确诊依靠病理。但患者起病较急，一般颅内肿瘤多表现为缓慢进展的高颅压症状，如头痛、恶心、呕吐，视乳头水肿等，短期内不会立即吸收并迅速出现新的大面积病灶。患者行 CSF 及脑组织活检未

见肿瘤组织，核磁共振谱检测亦支持良性炎症改变。

关于免疫病 CNS 受累：SLE：患者是年轻女性，心脏听诊有杂音，有可能由于自身免疫病造成无菌性血栓形成脱落脑栓塞。但患者免疫指标均阴性，无 SLE 相关症状，可除外。白塞病：缺少口腔、外阴溃疡及眼部、皮肤典型表现，不支持此病。

综上考虑目前诊断：CNS 感染，毛霉菌脑脓肿？胆囊结石，陈旧性肺结核。提请查房目的：

诊断方面：毛霉菌脑脓肿是否为惟一诊断？还可以进行何种检查明确诊断？治疗方面：目前伊曲康唑已用 4 周，200 mg/d，两性霉素 B 25 mg/d，累计量已 556 mg。另有保肝、控制癫痫药物及治疗药物是否调整？

## 2.2 张燕医师 (放射科)

分析患者的影像学资料，1 年前胸片示左肺斑片影；CT 示双侧上下肺结节斑片影，纵隔淋巴结肿大。治疗后复查 CT 发现上肺野病变加重。此次住院胸部 CT 示双肺小结节、索条影，纵隔淋巴结未见肿大。结合患者病史，符合肺结核影像表现。腹部 CT 示胆囊结石，脾大。本次发病后于外院行头颅 CT 示左额叶、顶叶低密度病变。MRI 示 CT 所见低密度影及右顶枕交界处为长 T1、长 T2 信号，增强后无强化。第二次癫痫发作后行 MRI + MRS 示右枕叶新发长 T1、长 T2 病变；而前次病变范围缩小，信号与前不同 (短 T1, 长 T2)，提示有内出血；增强扫描后脑膜强化，病灶处无强化；右枕叶病变波谱显示明显乳酸峰，提示有缺血坏死，不支持肿瘤病变。复查 MRI 示术后改变；病变范围缩小，增强扫描后脑膜有强化，病变无强化。鼻窦 MRI 示筛窦有黏膜增厚，右乳突有高信号；提示右乳突炎。鼻窦 CT 示无异常发现。总结患者影像学表现，可除外鼻窦感染性病变，颅内病灶考虑为感染性病变：结核：一般为脑膜改变，结核球多出现在颅底，可单发或多发，增强扫描后有明显强化。患者颅内病灶部位及强化后特点不支持。病毒：起病急，大多数表现为脑水肿，少数如带状疱疹可有脑组织迅速软化、坏死。该患者从 MRI 上看脑水肿并不明显，出现软化灶太快，均不支持。脑囊虫：增强扫描后有特异性的环形强化，此患者不符。真菌：真菌性脑脓肿可表现为

如上所见颅内多发病灶,但这种影像学表现并无特异性。

### 2.3 关鸿志医师 (神经科)

从神经科角度看,定位分析:影像学表现为大脑皮层下,有癫痫发作,同向偏盲定位于对侧颞枕叶。定性分析:患者系青年女性,急性发热、头痛、癫痫发作,同意感染科意见,首先考虑感染性疾病。感染性疾病中首先想到病毒感染,该患者CSF检查及病程特点支持病毒感染,但影像学改变以灰质受累为主,且病灶过于多发,无嗜神经病毒的病理表现,均不支持。最初还考虑到应与患者既往肺结核病史联系。结脑最常表现为结核性脑膜炎,但此患者无明显脑膜刺激征,CSF清亮,压力不高,蛋白升高不明显,均不支持。还需考虑到结核瘤,结核瘤可单发也可多发,CSF改变较轻,增强扫描后有环形强化。复习本院病历,脑实质结核病历并不少见,病灶单发或多发,临床表现多样,CSF检查并不特异,最后是通过病理证实。脑膜、脑实质结核很少同时发生,是两类不同的发病机制。CNS毛霉菌感染:有两种侵入途径,第一从颅底直接浸润;第二全身血行播散。复习本院以往2例CNS毛霉菌感染病例,都发生在免疫力低下者(1例为肿瘤多次化疗患者,另1例为使用大剂量免疫抑制剂患者),其中1例为经鼻窦毛霉菌感染,另1例为血行播散,脑部病灶为液化脓肿形成。本次查房患者无免疫力低下基础病,分析影像学资料,在抗毛霉菌治疗前左侧顶叶和右侧额叶病灶已有消失,无法用毛霉菌感染解释;另外,分析患者脑组织涂片及PAS染色,未见明确菌丝,而可见有较多血管及细胞核。故目前我们对诊断CNS毛霉菌感染仍有疑虑。

### 2.4 钟定荣医师 (病理科)

分析患者病理特点:可见多发小灶性出血,以白质为主,沿血管分布,无肿瘤细胞,可除外肿瘤;血管周围炎性细胞套,可见中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞浸润;血管内较多中性粒细胞,血管周围水肿,有软化灶,神经元呈三角形,为缺氧改变,嗜伊红染色;切片可见杆状及垂直分叉样菌丝,由于六胺银可着色血管基底膜,因此可请细菌室医师除外血管着色所致。总之,血管内、外可见中性粒细胞,血管周围可见炎性细胞套,病灶

周围水肿,有缺氧改变,结合临床,倾向于炎症,但未见明确病原体。病理上未见病毒嗜神经改变,也未见疱疹病毒的核内包涵体改变,且病毒一般是淋巴细胞袖套形成,所以此病理表现并不提示典型的病毒感染。毛霉菌等真菌感染可出现病灶内白细胞聚集,此点较支持。但未见到毛霉菌病原体,也未见毛霉菌嗜血管生长引起的典型栓塞征象,此为不支持点。

### 2.5 王澎医师 (细菌室)

组织匀浆后六胺银染色找到较多毛霉样真菌丝;PAS染色找到毛霉菌样真菌丝;革兰染色找到一对革兰阳性球菌(意义不大)。抗酸染色、墨汁染色(-)。从涂片看,菌体染色均匀,一般纤维则表现为中空而两边着色,血管染色则因有细胞核而不均匀,在测量后,菌丝直径一般是6~10 $\mu\text{m}$ ,为直角分支,而纤维和血管无此特点。故从细菌室经验判断,脑组织GMS染色飘带样物质为毛霉样菌丝。但涂片仅作为临床提示,需除外念珠菌、曲霉菌着丝菌及体内无菌丝相真菌等。金标准需看真菌培养。迄今为止,患者真菌培养仍为阴性,原因可能有多方面,可能是培养条件不够适宜,也可能有些真菌体外无法培养。我们采取延长培养时间,给予不同培养温度,期望有阳性结果。从真菌感染角度,我们推荐予两性霉素B的治疗方案。

### 2.6 齐放医师 (耳鼻喉科)

此患者曾有一次MRI提示鼻窦及一侧乳突可疑高密度影,临床曾有类似患者虽无鼻窦炎表现,但在有上呼吸道感染情况下可出现鼻窦炎症。结合我院鼻窦CT,该患者可除外鼻窦感染。复习本院既往病历及文献结果,毛霉菌死亡率极高,此患者目前情况很好,与之相比实属奇迹。

### 2.7 李太生医师 (感染科)

本次查房病历极为少见。临床医师对CNS感染,除需考虑常见细菌、病毒、结核、新型隐球菌外,若诊断不明,还需要及时地积极联系脑外科行脑活检或脑穿刺。我们尤其强调在诊断不清时积极行脑活检,对明确诊断、及早正确治疗以及改善预后具有相当重要和关键的作用。近10年来,临床发现真菌性败血症增多,与抗生素滥用有关。此患者在无明显免疫力低下基础病的情况下出现很重的真菌感染,目前不好解释。分析T细胞亚群结果,

推测患者原来可能存在细胞免疫功能低下, 容易出现一些机会性感染。从 CD4 + T细胞计数和 CD8 + T细胞计数看, 也不太支持 CNS病毒感染。

### 2.8 邓国华医师 (感染科)

此例以脑脓肿为表现的毛霉菌感染在临床少见。本病例仍有许多值得进一步探讨的地方: 患者去年患肺结核, 1年后患 CNS毛霉菌感染, 是用一个病解释还是两个病解释尚需探讨。患者肺结核的患病过程、影像学改变及治疗反应, 似乎太快, 不太符合一般肺结核感染。毛霉菌感染中鼻脑型占 60%, 其次为肺毛霉菌, 其影像学表现多样, 可为

片状影、结节样影, 也可表现为正常。此患者抗结核治疗后, 仍有肺部改变, 是否与本次发病有联系? 毛霉菌感染为机会性感染, 很少发生在免疫功能正常的人群。患者住院期间查细胞免疫功能低下, 此状态何时开始? 尚不清楚。预后问题: 文献报道和本院病历都表明毛霉菌感染死亡率极高, 此患者目前情况相对较好。患者感染通过鼻脑途径不好解释, 考虑为血行播散。毛霉菌感染为血管侵袭性病变, 治疗终止后有复发可能, 故需密切随诊观察。

## 发热、皮疹、关节痛待查

庄俊玲, 罗金梅, 陈嘉林, 曾学军

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院, 普通内科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者女, 51岁, 因“发热、皮疹、关节痛 1月”入院

#### 1.1 病史

1个月前患者无明显诱因出现牙龈及左下颌肿痛, 伴发热(体温 38.4℃)、双膝关节酸痛, 下蹲后起立困难, 无畏寒、寒战。在海军总医院予“柴胡”后体温降至正常, 血常规正常, 尿 P<sub>10</sub>2+, Ery5+。CRP升高, ALT 48 U/L。免疫指标(-)。胸片示“右上肺陈旧结核”。UCG及盆腔 B超正常。腹部 B超示“脾大”。予“青霉素”、“甲硝唑”等输液治疗 5 d, 牙疼缓解。但患者无明显诱因手足出现少量充血性皮疹, 逐渐累及四肢、胸腹、背部, 无瘙痒。伴左膝及右踝关节肿痛。皮肤科考虑为“药疹”, 予抗过敏药治疗, 皮疹及关节痛减轻。每日午后发热, 体温多在 39℃以上(T<sub>max</sub> 41℃), 仍用消炎痛栓体温可暂时降至正常, 皮疹可暂时消退。血 WBC 明显升高, 最高 20.5 × 10<sup>9</sup>/L, NEUT% 升高为主, Hb 逐渐下降(117 ~ 87 g/L), PLT 正常。CRP 195 mg, ESR 112 mm/h, 血清铁蛋白明显升高。“狼疮系列”抗 ENA、ASO、RF(-)。3次“快速结核卡”(+)。痰找抗酸杆菌、血结核菌培养、PPD(-)。病毒学指标、血培养(-)。ALT 302 ~ 79 U/L, ALB 24 g/L。5天前复查胸片示“胸膜黏连”。“阿奇霉素”抗感染治疗无缓解, 为进一步诊治收入我院。起病后睡眠差。小便正常, 大便 1~2次/d, 黄色成形, 偶有不消化食物。体重减轻 3 kg。既往史: 1980年曾患“右肺浸润性肺结核”, “链霉素+异烟肼”治疗, 复查痊愈。1999年行“左卵巢畸胎瘤切除术”。发现血压高 3~4年, 最高达 150/80 mmHg, 未治疗。

“早搏”2年余, 服用“复方丹参”缓解, 偶有“房颤”, 予以“西地兰”等治疗后缓解。有输血史。对染发剂过敏。可疑青霉素过敏史。个人史无特殊。

#### 1.2 入院查体

T: 39.1 P: 120次/min R: 22次/min Bp: 160/80 mmHg。腹部、背部、四肢及双臀部可见多发充血性斑丘疹, 点状大小至融合成片。左颈部可及一肿大淋巴结, 直径 < 1 cm, 质软界清可活动, 无压痛。咽红, 双扁桃体无肿大。双肺清, 未闻干湿罗音。心界不大, 心率 120次/min, 律齐, 心尖区可闻及 II级 SM。肝脾未及。双肾区无叩痛。Murphy 征(-)。移浊(-)。四肢关节无明显畸形压痛。

#### 1.3 入院诊断

发热、皮疹、关节痛待查  
成人 Still病可能性大

#### 1.4 辅助检查

1.4.1 血常规: Hb 90 g/L, WBC 20.25 × 10<sup>9</sup>/L, N 88.2%, E 4.5%, L 4.5%, PLT 337 × 10<sup>9</sup>/L, RET 1.22%。

1.4.2 血涂片: 红细胞形态大致正常, 血小板数量形态未见异常。中性分叶 76% ~ 84%, 淋巴细胞 2% ~ 11%, 可见晚幼粒细胞 1%。

1.4.3 尿常规: 尿蛋白 0 - TRACE。尿沉渣未见明显异常。24 h尿蛋白 0.15 ~ 0.6 g

1.4.4 大便常规 +OB(-)。

1.4.5 肝肾功能: ALT 89 U/L, AST 96 U/L, GGT 81 U/L, ALP 177 U/L, LDH 933 U/L, ALB 26 g/L, Cr 0.83 mg/dL。

1.4.6 PT + A: PT 13.6 s, NR 1.15R, Fbg 493.8 mg/dl, APTT 40.2 s, TT 34.0 s

1.4.7 ESR 109 ~ 11 mm/h, CRP 17 ~ 6.90 mg/dl

1.4.8 心肌酶谱:AST 97 ~ 166 U/L, LD 1076 ~ 1422 U/L, HBD 602 ~ 776 U/L, CK正常。肌酸激酶同工酶 100% CKMM。

1.4.9 铁三项:SI 23 ug/dl, TBC 391 ug/dl, TS 6%, SF 1000 ng/mL。

1.4.10 M型胶原 260 ng/mL。

1.4.11 免疫相关检查:ANA、抗 dsDNA、抗 ENA、ANCA、RF、LA (-)。ACL (+) - (+ + +)。自身抗体:1次 SMA (+) 1 80, 1次阴性,余 (-)。蛋白电泳:ALB 38%,  $\alpha_1$ 球蛋白 8.4%,  $\alpha_2$ 球蛋白 16.2%, 球蛋白 25.3%。Ig定量正常。补体:CH50 60.5 U/mL, C3 165 mg/dl, C4正常。免疫电泳 (-)

1.4.12 感染学指标:HBV、抗 HVI、HCV、RPR (-)。PPD (-)。血 TB-Ab (-)。EBV: IgG/VCA 0.377 (升高)。CMVpp65 (-)。TORCH1 RV-IgG (+) 11 160, CMV-IgG (+) 11 256, HSV-IgG (+) 11 64。肥达 - 外斐 (-)。血培养 3次 (-)。1次找到 MRSE, 20.2 t报警,对环丙沙星、万古霉素、替考拉宁、克林敏感。

1.4.13 肿瘤指标:CA系列 (-)。血 CA125 65 1 U/L。

1.4.14 影像学检查:

盆腔 B超:宫颈囊肿。UCG:中度肺动脉高压 (56 ~ 39 mmHg)。ECG 频发房早;胸腹增强 CT (6 - 16):右肺尖陈旧性病变,双侧胸腔积液;肝脾增大;胸部 CT (7 - 8):右上肺结核灶,部分钙化。肝脾、腋窝淋巴结大。请结合临床。

1.4.15 骨扫描:无异常。

肌电图:肌源性损害 (活动期);肌活检:型肌纤维萎缩。

1.4.16 骨髓涂片:第 1次取材部分稀释,粒系中性分叶核粒细胞比重增高占 27%,红细胞轻度缙钱状排列。第 2次增生活跃,粒系中性各阶段比例及形态大致正常,嗜酸细胞常见。红系中晚幼阶段比例略高,余阶段正常。部分成熟红细胞中心淡染区扩大。余 (-)。骨髓铁染色:内铁 O型 95%, I型 5%;细胞外铁 +。骨髓活检 (2次):少许纤维、骨及骨髓组织,造血组织与脂肪组织比例大致正常,造血组织中粒 红系比例大致正常。

1.4.17 淋巴结印片:以成熟淋巴细胞为主,吞噬细

胞多见,可见疑似淋巴瘤细胞,该细胞胞体较大。染色质较粗,核膜厚,核仁较大,胞浆量稍多,灰兰色。建议病理活检,结合病理考虑。

淋巴结活检:淋巴结反应性增生,免疫组化:CD3、CD20、CD79、CD68、MPO均 (+)。

1.4.18 肝穿病理:(肝组织)少许肝组织,肝小叶结果基本存在,肝细胞脂肪变性,可见肝细胞碎片状及小灶状坏死,部分肝细胞轻度淤胆,切面可见二个汇管区,汇管区及肝窦内可见淋巴细胞、中性白细胞及较多嗜酸粒细胞浸润,建议结合临床除外药物性及自身免疫性肝损伤。特染:网织 (+)。

1.4.19 口腔科检查:唾液流量 0.06 mL/min, 2球蛋白 8.97 mg/L。

1.5 诊治经过

入院后予以 1/3消炎痛栓 q12 ~ q8h,患者体温逐渐下降至正常,皮疹较前消退,间断有低热,膝关节内侧轻压痛,自觉下蹲后起立困难。入院后血红蛋白进行性下降,最低 60 g/L,给予一次板球 2u 输注。因血白蛋白低,加用白蛋白 10 g  $\times$  13天,血白蛋白上升。入院 1周时曾突发左耳耳鸣,右耳听力下降,耳鼻喉科考虑突聋,给予凯时治疗 5 d和弥可保营养神经,效果不明显。由于肝功能损害进行性加重,改消炎痛栓为强的松龙 15 mg q 12 h,体温高峰逐渐上升至 39.2,为双峰热,后将强的松加量至 25 mg q 12 h,仍然高热。

1.6 目前诊断:

发热、皮疹、关节痛原因待查:

自身免疫病?

淋巴瘤?

陈旧性肺结核

阵发性房早

## 2 讨论

### 2.1 张彦医师 (放射科)

患者胸部 CT提示有小淋巴结,右上肺纤维条索影,双侧胸腔积液,肝脾增大。复查胸部 CT双侧胸腔积液消失,右上肺病变无变化。总而言之,患者影像学检查方面主要表现为右上肺陈旧性结核,胸腔积液,肝脾大。

### 2.2 庄俊玲 (普通内科)

中年女性,病程 2月,以牙龈炎起病,应用青霉

素+甲硝唑后体温短暂下降,后持续高热,皮疹、关节痛与发热伴随。NSAIDs可控制体温,皮疹关节痛好转。既往有右肺陈旧结核病史。入院后体温变化、Hb变化,并发现肌肉损害,轻度肺动脉高压,右耳突聋,应用NSAIDs和激素可控制体温,皮疹关节痛好转。考虑1.成人Still病:发热、皮疹、关节痛伴发,WBC<sup>↑</sup>,但需除外其他疾病,且肝损害,进行性贫血不好解释。2.结缔组织病:患者有多系统损害:皮肤、血液、肌肉、肝脏、心脏、耳,ANA,SMA及ACL阳性,但无特异性自身抗体。3.血液系统疾病:WBC<sup>↑</sup>,进行性贫血,肝脾大,颈部小淋巴结,LDH>1000U/L,淋巴瘤应当考虑,但缺乏病理证据。而慢性病贫血,考虑继发引起。4.结核是否能够除外?右上肺陈旧病变,左侧少量胸水。不支持处主要有高热,病情进展而无明确结核病灶;补白蛋白后胸水消失。应用激素治疗过程中是否要预防结核复发。5.药物因素在病程中所占比重:起病时应用青霉素+甲硝唑一度好转,后高热。海军总医院考虑“药疹”,肝穿刺病理提示“不除外药物性损害”,药物是否能解释全貌?病程已2月,药物影响是否如此持久?提出问题:1.诊断?2.缺乏肿瘤方面的病理证据,是否需要切除?如何治疗?3.是否保护性抗结核治疗?4.是否需要应用免疫抑制剂?

### 2.3 李军医师(免疫科)

患者为中年女性,2月病程,表现为多系统表现:发热、血液系统表现、肌肉、肝脏损伤、肝脾增大,皮疹(发热时出现,热退后减轻,目前只剩背部皮疹,局部变硬),实验室检查中炎症指标普遍增高,Hb减少,Alb减少,补体升高。有意义的抗体中主要是ACL(+),ANCA(-)。对于此患者,不支持成人Still病的主要有1.年龄过大,成人Still多小于30岁。2.病程过短,患者总病程才2月。另外,肺动脉高压不能用成人Still病解释,需继续随访进一步确定。诊断上需除外感染,但患者应用激素后体温高峰下降,症状减轻,且炎症指标较前下降,所以感染方面缺乏相关证据。是否能用自身免疫病解释整个病程呢?患者有下蹲费力,双上肢抬举费力,轻度的肌力减低,肌酶升高,肌电图提示肌源性改变(活动期),皮疹,支持皮肌炎的诊断。但也有下述不支持点1.患者者肌活检结果为Ⅱ型肌纤维萎缩,没有肌炎表现。2.皮疹表现不典型,典型的皮肌炎

的皮疹应为向阳疹、V区皮疹、披肩征、Gottron征。早期的肌炎病理可以只是肌萎缩,如取肌压痛地方阳性率可能相对增高。中年女性,年龄偏大,不典型皮疹,需高度警惕肿瘤,注意筛查妇科、乳腺肿瘤。另外,患者背部皮疹建议行皮肤活检以排除皮肤淋巴瘤可能。肌炎可能,查抗Jo-1抗体。治疗方面,激素治疗后体温高峰下降,但仍有发热,考虑到患者诊断免疫病肿瘤不能除外,建议加用MTX治疗。

### 2.4 卢朝晖医师(病理科)

两次骨髓活检均无特异性改变,无肿瘤和淋巴瘤的表现。肝穿病理主要表现为肝细胞的点状坏死,脂肪变性,有轻度瘀胆的表现,汇管区有中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸粒细胞浸润,无肝细胞水肿表现,总体来说,肝穿无病毒性肝炎表现,考虑为药物、自身免疫病、过敏引起的反应性肝炎,病理上不支持淋巴瘤的表现。淋巴结活检可见到生发中心中间致密,无明显增多增生细胞。可看到副皮质区T细胞增生结节,有上皮样的小血管增生。副皮质区的反应性增生。引起的原因很多,可有病毒。而结核主要表现为类上皮样的肉芽肿。而无反应性结核的表现不会有副皮质区的增生。以上表现均为非特异性的改变。

### 2.5 许文兵医师(呼吸科)

患者既往有结核病史,此次胸部CT表现为右上肺靠近胸膜处片状条索影,有胸膜增厚、钙化。左侧少量胸腔积液,治疗后胸腔积液消失。根据以上特点,患者结核诊断明确。但结核是否活动?少量的胸水为结核活动的表现,但患者白蛋白低,多系统损害,未经正规抗结核治疗胸水消失,结核活动不能肯定。激素应用过程中是否需抗结核呢?患者有肝功能损害,抗结核治疗影响有多大不能确定。目前需在应用激素的过程中密切监测肺部体征,如发现结核活动证据,及时治疗。患者有肺动脉高压,注意胸部CT中有否肺动脉增宽,如有则更支持自身免疫病。引起肺动脉高压的原因主要有心血管病变、先天性心脏病、结缔组织病、血管性疾病等。

### 2.6 韩冰医师(血液科)

患者的血液学改变突出。一、首先考虑淋巴瘤不能除外。中年女性,病程2月,高热、消耗状态、消瘦,一般情况逐渐恶化。贫血逐渐加重,炎症指标高(CRP、ESR、SF、D-dimer和补体等均升高),比较突

出的还有 LDH 异常升高。激素治疗后体温高峰下降,LDH 下降。淋巴瘤可有上述表现,但淋巴瘤的表现可有上述表现,但必须依靠病理确诊,如骨穿、肝穿、淋巴结等。但患者的骨穿、肝穿、淋巴结等病理均无特异性改变,淋巴结印片见到疑似淋巴瘤细胞,该细胞胞体较大。染色质较粗,核膜厚,核仁较大,胞浆量稍多,灰兰色。反应性淋巴结增生有以上表现,虽不能凭借印片诊断淋巴瘤,淋巴瘤仍不能除外,但既往的经验告诉我们,淋巴瘤诊断非常困难。诊治方面 1. 可再取淋巴结,浅表淋巴结增大不明显,活检不一定能成功。2. 可行 PCR - HH 重排。3. 如经济允许,可行 PET 协助诊断。4. 患者一般情况可,必要时可行脾切。治疗上因患者无激素应用的反指征,激素治疗后症状好转,可继续目前治疗,再治疗的过程中继续寻找病因。二、贫血原因患者为慢性病性贫血,小细胞低色素性贫血,有铁的吸收利用障碍。免疫病和肿瘤均可引起慢性病性贫血。慢性病性贫血很少引起 Hb 低于 8 ~ 9 g/dl,可复查相关营养性贫血的指标进一步明确有无合并其他贫血原因。最近研究表明,慢性病性贫血 EPO 减少,或对内源性 EPO 反应迟钝,所以治疗上除了输血,可给予 EPO。

### 2.7 卢朝晖医师 (病理科)

以前在淋巴瘤分类上,每一种淋巴瘤的瘤细胞都对应着正常的淋巴结的细胞。在上述描述的淋巴瘤细胞,如何区分是反应性增生生发中心的细胞还是异常的淋巴细胞呢?淋巴结生发中心的细胞有中心母细胞、中心细胞。其中中心母细胞胞体大,非常活跃,大多是弥漫大变细胞。如果淋巴结反应性增生非常严重时,行印片或穿刺时,如果穿刺到一个大的生发中心,可能都是弥漫大变细胞。从前从病理诊断淋巴瘤行淋巴结穿刺时,如果看到异型细胞,它的数量必须是多于正常细胞。淋巴瘤细胞与组织的关系就如 DNA 的四个碱基与基因,单个细胞细胞学上难以定论,淋巴结的结构可提供更多的线索。如正常的小淋巴细胞、慢性淋巴细胞白血病、弥漫大变细胞、大细胞间变等等,都难以从单个细胞上来决定是否淋巴瘤。反之,成熟淋巴细胞从形态上也很难说就不是淋巴瘤细胞。

### 2.8 韩冰医师 (血液科)

骨髓的形态学上的诊断更多的是依靠经验。有

时候形态学上与病理不一致,如慢性淋巴细胞白血病。淋巴结活检有的回报为淋巴瘤,但骨髓涂片是成熟淋巴细胞的中止。另外,并不是说可以凭印片可诊断淋巴瘤。而是说淋巴结印片的结果为我们提供一定的线索,我们不能放弃这个线索。

### 2.9 范宏伟医师 (感染科)

患者诊断结核是肯定的,但结核难以解释患者的全身情况。如有全身播散性的结核,可表现于肺、肝脏等,但肝穿病理证实无结核证据,双肺病变为陈旧性肺结核表现。所以患者诊断陈旧性肺结核明确。是否加用保护性抗结核治疗呢?国外建议激素应用过程中予异烟肼和丁胺卡那保护性抗结核治疗。但患者病情稳定,可暂不予保护性治疗。可定期监测胸片、体温变化,密切观察,定期随访。

### 2.10 刘晓红医师 (消化科)

患者的肝脏病理无特异性,与全身的炎症反应一致,是感染还是过敏原因不清。无论上述哪种因素,肝脏的反应性的表现不会马上随着药物的停止而好转。患者的 LDH 高,注意其来源,已查同工酶主要来源于肝脏。对于淋巴结印片和病理,以病理为重。患者的一般情况可。继续目前治疗,并密切观察。

### 2.11 李军医师 (免疫科)

患者有肺动脉高压,ACL(+),可用肌炎解释。患者胸部 CT 未出现双肺纤维化表现,可能存在小血管病变。但系统性小血管炎无证据,有无小血管炎在耳朵的表现不肯定。患者背部皮疹未随激素应用而消退,且局部发硬,可行皮肤活检协助诊治。关于肌活检,可有 10 ~ 15% 的肌炎病理无肌炎表现,可能与取材有关,可重复取材。还可行 MR 进一步明确。目前治疗上可按肌炎治疗,在保肝的基础上加用 MTX,并寻找其他证据。

### 2.12 周宝桐医师 (感染科)

患者目前活动结核、淋巴瘤均证据不多。患者的发热,白细胞高、以中性粒细胞增高为主,治疗过程中未用强有力的抗生素治疗,感染仍不能除外。结缔组织病中,女性,贫血,炎症指标高,需注意除外大动脉炎,建议行血管彩超协助诊治。

### 2.13 刘智医师 (神经内科)

患者为亚急性起病,以蹲起困难,上举困难,与发热有相关性,无上下楼梯的障碍。查体方面四肢无萎缩,四肢腱反射正常。肌电图提示肌源性损害

(活动期),有波幅增大,肌颤。肌活检无淋巴细胞浸润,刚果红染色(-),提示为早期的神经源性改变,以下神经原损伤为主。肌活检可与取材有关,上述表现为非特异性表现,自身免疫病、药物应用(包括激素)均可出现。

#### 2.14 沈悌医师(血液内科)

患者中年女性,发热,多系统病变:表现为轻度肺动脉高压;肝大,病理提示药物或免疫因素不能除外;少量尿蛋白,肾功能大致正常;神经系统方面,有听力下降、耳聋;血液系统方面,出现进行性贫血;有一些非特异性的抗体,目前用自身免疫病解释更好。自身免疫病和淋巴瘤关系很大。而淋巴瘤的诊断主要依靠病理诊断。患者已行肝穿、淋巴结活检等,取材好,数量不少,均无淋巴瘤证据,可暂排除肿瘤。患者淋巴结印片中有可疑淋巴瘤细胞,但淋巴瘤为实体瘤,必须要有组织学的改变。印片中还有较多的吞噬细胞、组织细胞,但很难分清良恶性,还有吞噬现象,可能为反应性改变。那么,有无早期的淋巴瘤呢?如患者为肿瘤性贫血,骨髓被肿瘤细胞浸润,影响骨髓增生,Hb、PLT、WBC的变化应平行。患者的Hb下降,WBC上升,考虑贫血为反应性的,更倾向于自身免疫病。患者为慢性病贫血,除了输血外,可给予EPO治疗,更重要的是原发病的治疗。患者症状以发热为主要表现,目前贫血症状可继续观察,不必积极处理。另外,患者为发热患者,应做体温曲线,反应用药情况、Hb变化等。

#### 2.15 曾学军医师(普内科)

根据患者发热、皮疹、关节痛症状,未发现肿瘤和感染的证据,目前可按照成人 Still 去治疗。患者炎症指标很高,如肌炎,症状应随病情的进展而加重,且病理提示型肌纤维萎缩,所以目前不考虑为原发性肌炎,而患者肌痛、肌酶升高、肌电图的表现均可认为一种肌病,为多系统损害,异常的炎症反应造成的机体的损伤。患者肝功能治疗后有下降趋势,肝穿病理不典型,可暂不抗结核治疗。患者的关节疼痛、皮疹均不典型,成人 Still 病不能作为最终诊断,需不断随访,治疗过程中需警惕感染(特别是结核)、肿瘤。需要注意的是,我院 150 例成人 Still 中,有一些向淋巴瘤发展。另外,患者存在肺动脉高压,其意义需进一步核实。

### 3 随诊

患者改应用琥珀酸氢考 300 mg Qd 后体温约在 10 天后降至正常,之后给予 CTX 2 次,出院前 WBC  $10.8 \times 10^9/L$ , Hb 93 g/L, PLT  $336 \times 10^9/L$ , 肝功能: ALT 26 U/L, ALB 3.7 g/dl, GGT 49 U/L, ALP 99 U/L, LDH 256 U/L。出院后继续各应用 CTX 1.0 iv drip, 1 次/周,激素逐渐减量。无发热,已上班。出院后 1 周 WBC  $12.29 \times 10^9/L$ , Hb 99 g/L, PLT  $314 \times 10^9/L$ , 肝肾功能正常。

## 反复左下肢瘀斑及双肺内结节

周 滨<sup>1</sup>, 方卫纲<sup>2</sup>, 曾学军<sup>2</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 内科; 2. 普内科, 北京 100730)

患者,女,39岁。因“反复左下肢瘀斑 5年,发现双肺内结节 3年”入院。

### 1 病历摘要

#### 1.1 病史

患者于 5年前开始反复出现左下肢瘀斑,3~5 d后可自行消退,查血小板正常,未诊治。3年前无明显诱因出现发热,体温 38.5℃,无畏寒、寒战、皮疹、关节肌肉疼痛等;偶有夜间憋醒,无咳嗽、咯血、胸痛等;伴左下肢麻木、温度觉较右侧明显迟钝、牙疼,外院予“青霉素、甲硝唑”治疗后牙疼缓解,但体温升至 39.5℃,伴左下腹钝痛。查血常规示“白细胞及中性粒细胞比例偏低”,骨穿示“粒细胞成熟障碍”,胸腹部 CT示“双肺多发结节影。脾大。双侧卵巢囊实性占位,左侧明显。行 B超引导下肺内结节穿刺,病理示“淋巴瘤样肉芽肿?淋巴瘤?肺部真菌感染?妇科检查、全消化道造影、肿瘤标志物和骨扫描均未发现异常。患者诊断不清,仍有发热和左下肢麻木,之后转入我院,当时体温 41℃,予可乐必妥静脉治疗 1周后体温降至正常。查感染、免疫等指标均为阴性,T细胞比例正常,肌电图正常。考虑左下肢麻木为“神经脱髓鞘病变”,予弥可保治疗后略有好转。行左颈部淋巴结活检,病理示“反应性增生”。行胸腔镜右下肺组织活检,病理示“淋巴瘤样肉芽肿,免疫组化:UCHL-1大量(+),CD3大量(+),CD20散在少量(+)。故予 CHOP 方案(CTX 800 mg d1,600 mg d8 + EPI 70 mg d1 + VP-16 100 mg d1-d5 + Pred 60 mg d1-d5)化疗,患者出现 4度骨髓抑制、严重肺部感染,予对症支持治疗后好转。复查 CT示“肺内结节增多增大”,换用化

疗方案(IFO 2 g d1-3 + DDP 40 mg d1-3 + VCR 2 mg d1,d8)后,憋气症状明显缓解。CT示“肺内结节较前明显减少”。又用 IFO 2 g d1-3 + DDP 40 mg d1-3 + VCR 1 mg d1,d8)化疗 3次。患者无发热,但仍有轻度憋气和左下肢感觉迟钝,多次复查 CT示“肺内结节明显减少”。2年前患者就诊于美国 NIH/NCI会诊我院病理切片和组织蜡块,考虑为“结节性淋巴细胞和组织细胞浸润,符合原因不明的反应性病变。”之后每 3个月复查一次 CT并停止化疗。半年前 CT示“肺内结节较前明显增多增大”。再次入我院化疗 2次(IFO 2 g d1-3 + DDP 40 mg d1-3 + VCR 1 g d1,d8)。我院病理科对 3年前肺活检组织蜡块行淋巴组织基因重排,结果示“TCR: 1-8/A(+), 10(-), 11(-), (-); IgH: VH(-), R3A(-), R2(-); IgK(-)”。最近两周患者晨起时双肩、双膝关节疼痛明显,伴乏力,活动后好转,傍晚再加重;无晨僵、关节肿胀及双手小关节受累;无发热、憋气;二便正常,体重增加 9 kg。既往史:“风湿热、咽炎、扁桃体炎、玫瑰糠疹”病史。1992年“EB病毒感染”。1998年发现“肝血管瘤”。曾因宫外孕行“右输卵管切除术”。“骶尾部脂肪瘤切除术”史。有输血史和可疑化纤衣料、香菇过敏史。月经婚育史:2002年 5月月经周期紊乱,血块较多,服用中药后好转。家族史:胃癌、心血管疾病。

#### 1.2 入院查体

生命体征平稳。双下肢皮肤散在瘀斑。右腹股沟可及一个蚕豆大小的淋巴结,质韧界清,活动可,无触压痛。右侧呼吸音低于左侧,未闻明显干湿罗音及爆裂音。心率 80 min<sup>-1</sup>,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。肝肋下未及,脾肋下及边,边锐质

软,无触压痛。下腹部轻压痛,无反跳痛、肌紧张。左下肢浅感觉低于右侧,左侧膝踝反射减弱。

### 1.3 入院诊断

肺内多发结节原因待查

7程化疗后

### 1.4 诊治经过

入院后完善相关检查:ESR 33 mm/h,CRP正常。蛋白电泳:ALB 53.8%,球蛋白 23.8%,A/G 1.16。ANA<sup>+</sup>S 1 160, SMA<sup>+</sup> 1 80,抗 ds-DNA、抗 ENA、ACL、LA、补体、ANCA、RF、Ig 免疫电泳、尿沉渣、24小时尿蛋白均(-)。T细胞亚群:CD4<sup>+</sup>T细胞比例正常,CD8<sup>+</sup>T细胞比例增加,CD8<sup>+</sup>T细胞存在明显异常激活。感染指标:CMV-PP65(-)。TORCH:RV-IgG(+),1 80,CMV-IgG(+),1 128,HSV-IgG(+),1 64。EBV-IgA/VCA 0.630(<0.29)。血常规:WBC 3.69~6.03×10<sup>9</sup>/L,N 48.3%~55.6%,Hb、PLT正常。外周血涂片:N 39%,L 44%。血清叶酸、VitB12水平正常。骨髓相:M E 1.82,大致正常骨髓相。肌电图:未见神经源或肌源性损害。血清抗Hu、Yo、Ri抗体(-)。肺功能:通气正常,弥散轻度下降。血气正常。全身PET示:双肺内多发代谢增高结节,考虑恶性病变可能。胸部CT示:双肺内多发结节,总体数目较3个月前略减少,但部分结节影体积较前增大,并可见部分新发结节影。右下肺后基底段斑片索条影较前略明显。腹部CT示:肝右叶血管瘤较前无明显变化。脾大,较前无明显变化。我院病理科刘彤华院士会诊:(肺)病灶处有大量淋巴样细胞及组织细胞浸润,瘤细胞浸润中小血管壁,使内皮增厚,可见灶性坏死。病变符合早期淋巴瘤样肉芽肿病(Ⅱ级)。原免疫组化:UCHL-1(++),CD20散在(+),CD68散在(+),EBER(-)。本次免疫组化:CD3(++),CD20散在大细胞(+),CD79散在(+),TTF-1(-),CD34血管(+)

## 2 讨论

### 2.1 张燕医师(放射科)

患者胸部CT的特点:可见双肺多发结节,并逐渐增多。化疗后,双肺结节明显减少或消失。但停止化疗后双肺结节又明显增多,并出现较大的新发结节。从患者的CT表现来看,符合淋巴瘤样肉芽肿的特点。

### 2.2 严洪珍医师(放射科)

从患者的胸部CT来看,我们最初首先考虑的是感染或免疫相关性疾病,而不是淋巴瘤样肉芽肿。这主要是结合患者的临床和影像学特点来考虑的。患者临床上有发热、病程较长、白细胞不低,影像学不是渗出的表现,不似急性感染,所以考虑为慢性感染。慢性感染的特点即为肉芽肿,肉芽肿在肺部的特点即为双肺多发结节,边界可以清楚,也可以模糊。主要鉴别的疾病是血管炎,如Wegener肉芽肿,但Wegener肉芽肿容易形成空洞,本患者不像。肉芽肿性疾病有良恶之分,其诊断还是依靠临床与影像学的观察。目前本人倾向恶性可能性大,因为化疗后结节可以缩小消失,而停止化疗后结节又增多变大,同时PET所见的高代谢表现也支持恶性可能。目前其组织病理究竟是淋巴瘤样肉芽肿的3期,还是已经是淋巴瘤,需要再次行开胸肺活检来证实。

### 2.3 朱朝晖医师(PET中心)

患者的PET表现主要有两个特点:1.病灶局限分布在双侧肺野,主要在中下肺野。在淋巴系统、骨髓、内脏等部位均未见相似的高代谢病灶。病程中提到的可疑妇科占位并未见相当的代谢增高表现。2.病灶较大,代谢非常活跃。标准摄取值1.2~12.5。既往并未见过类似病变。常见的恶性病变如肺转移癌,也可见双肺多发的小病灶,但在身体某部位可发现原发病灶,而一些常见的良性病变如肺内结核、真菌感染,主要表现为淋巴结或肺内的片状或三角形病灶。患者的PET表现既不像典型的恶性病变,也不像良性的炎性病变。结合病史,患者在化疗后结节可以消减,停止化疗后又有增加,考虑其病变为恶性的可能性较大。

### 2.4 方卫纲医师(普内科)

本例特点:患者为中青年女性,起病隐匿,慢性病程。临床表现主要为左下肢瘀斑、发热、感觉减退、胸闷。患者的影像学,包括胸部CT、PET等都主要表现为双肺多发结节影。我院3年前所作的组织病理学诊断还是比较明确的,认为是淋巴瘤样肉芽肿,但是外院的多个病理学家包括美国NH/NCI和北医的教授都有不同意见,认为是反应性病变可能性大。既往的治疗主要还是针对淋巴瘤样肉芽肿的化疗,第一个“CHOP”方案似乎无效,之后采用的异环磷酸胺化疗比较有效,双肺结节明显减少甚至几

乎消失,而停药后肺内结节再次出现,表现为此消彼长。患者的诊断主要根据病理学家的意见。临床上需要讨论的主要是下一步的治疗决策,有3种方案可供选择:1.以原方案继续治疗下去,因以往化疗方案的临床实践是有效的;2.由于目前诊断仍不明确,需要再次开胸肺活检明确组织病理学类型之后,再决定下一步治疗方案;3.不采取任何措施,以临床观察为主。以下对淋巴瘤样肉芽肿作一简要的文献回顾。淋巴瘤样肉芽肿在世界范围内报道不多,共有500~600例,多为个案报道,少数为临床分析,最多的病例系列为150例。发病年龄在30~50岁(2.5~85岁)。男性比较多见(男:女为1~6.5:1)。没有明显的种族和地区的倾向性。90%的患者在诊断时有一些临床症状,包括非特异症状、肺及肺外的症状。30%~70%患者有发热、体重减轻、盗汗等。大多数患者(不同队列分析的比例不同,最多者大于80%)都有肺的病变,临床表现主要还是非特异的,如干咳、气短。有的患者会有胸痛、咯血。急性呼吸窘迫少见。患者的平均 $P_{aO_2}$ 为67 mmHg(40~100 mmHg)。影像学的特点是80%患者有肺受累表现,主要是双肺的结节,大小不等(1~8 cm),主要分布在双肺,以下肺为主。有时呈假瘤表现,还可以形成空洞。结节可有消长的表现。40%患者可有胸水,25%患者可有肺门淋巴结的肿大。皮肤表现是主要的肺外表现(36%~53%),主要为皮肤的红斑、结节或溃疡。10%~35%患者可有神经系统的表现,包括中枢神经系统、感觉运动神经受累等,下丘脑及垂体的病变较少见。此外还可以有肾脏、关节、消化系统以及很多脏器的受累,而外周淋巴结肿大较为少见(5%~8%)。诊断主要依靠在外科开胸肺活检基础之上的组织病理学诊断。大体病理学表现主要是大小不等的结节,有时可见坏死和空洞形成。显微镜下的表现主要是多形细胞的浸润,包括淋巴细胞,淋巴样细胞,浆细胞样的细胞等,表现为血管趋向性特点,主要有血管中心性和血管破坏性两种类型。免疫组化的特点对诊断具有特异性,主要是 $CD4^+$ 的T细胞,以及不典型的大细胞(主要是B细胞),多有EB病毒的感染。鉴别诊断主要从双肺多发结节的鉴别出发,主要与感染及其他易形成肉芽肿的疾病相鉴别。本病的预后总体来说较差,中位生存期为4年,约38~88%的患者在4年内死亡。目前没有明确的治疗方案,主

要还是激素、环磷酰胺及联合化疗。有评价说联合化疗与更强的化疗相比较,在疗效上无明显差异。目前比较强调的是本病的病情是一个逐渐进展的过程,相当多患者最终死于淋巴瘤,所以应在病程中注意发现有无非霍奇金淋巴瘤的证据。本患者既往化疗有效,停止化疗后双肺病变有所增加。目前其肺内的病变是停留于3年前的状态,还是已经有所进展,需要再次行肺活检来证实,如果病理证实病变已经进展至淋巴瘤样肉芽肿的2级,甚至淋巴瘤,则需要加强治疗力度。

## 2.5 蔡柏蕾医师(呼吸科)

分析协和医院诊断的淋巴瘤样肉芽肿,情况如下:确诊病例共9例,女性多于男性(6:3),年龄多为中年(40~60岁多见)。临床表现主要是发热,与本例患者相似,但本例不同之处在于呼吸系统的症状较少,而其他患者多有明显的咳嗽、胸痛等症状。影像学表现主要是双肺多发浸润性结节样病灶(66.6%),另外33.3%患者表现为双肺大片状致密影。约66.6%患者有胸腔积液,1例患者有肺门淋巴结肿大。在明确诊断前均被误诊,如结核、转移癌、肺泡蛋白沉积症以及肺部真菌感染,其中以结核最多,因为患者多表现为发热、双肺多发结节状阴影。最后的确诊均是通过肺组织的病理(5例开胸,3例支气管镜检,1例尸检)。在此举一例说明。患者男性,41岁,2000年8月在我院住院。主要表现为咳嗽、咳痰。胸片示双肺广泛结节影。外院曾行支气管镜检查未见异常。胸腔镜肺活检病理诊断为炎性肉芽肿、肺结核。予以抗痨治疗,出现皮疹,考虑为过敏而停用抗痨,其时并未意识到皮疹可能即为淋巴瘤样肉芽肿的皮肤表现。复查CT示肺内结节增加,到我院就诊,查体及辅助检查无特殊发现,复查胸片及CT肺内病变较入院时有好转吸收。诊断的关键在于我院对外院病理的会诊,结论是淋巴瘤样肉芽肿 级(肺血管中心性淋巴细胞增生性疾病),免疫组化为 $CD4^+$ , $CD20^+$ , $CD^+$ , $SMA^-$ 。治疗予以CTX+VCR+Pred方案,21d为1个周期,共4个周期。该患者化疗前的CT表现可以看到双肺多发结节影,较本例患者为大,在治疗1个疗程以后,复查CT可见双肺结节明显缩小消退。由此说明本病对化疗是敏感的。淋巴瘤样肉芽肿是 Liebow 于

1972年首次提出的,迄今仅 30余年的历史。它是一种血管中心性淋巴增殖性疾病,病因和发病机制不明,常累及皮肤和肺。文献中提到皮肤受累较为常见。本例患者最初有皮肤表现,现在已不明显,若在肺活检之初先行皮肤活检也可能有助于诊断。本病可以发生于任何年龄,文献报道以男性多见,主要累及肺、皮肤、中枢神经系统和肝,其次累及肾、消化道、骨髓和眼等。呼吸系统受累主要表现为咳嗽、呼吸困难及偶尔咳痰、发热、乏力;1/4患者有中枢神经系统的损害,表现从轻微到非常严重甚至死亡;半数病例有皮肤受累,为片状红色斑疹或丘疹,通常为小片状且不融合。皮损最常发生在四肢,可为溃疡,也可为皮下结节。与 Wegener肉芽肿相反,其他器官受累的情况不常见,很少有鼻咽部及上呼吸道病变。肾脏受累罕见,可能会在活检上看到局灶硬化或增殖性病变,但没有肾小球硬化。肝脏受累也不常见,但是如果肝脏受累则提示预后可能较差。淋巴结和脾脏受累也很罕见,其受累不影响预后。辅助检查可发现白细胞增多、贫血;血沉正常或增快;类风湿因子阳性;免疫球蛋白 IgM 或 IgG 轻度增高等。影像学表现为累及双下肺或周边肺野的多发结节。另外,该病可有肺空洞、肺不张、肺叶阻塞、巨块样病变及气胸等表现。肺部病变的特点如月之盈缺,即一部分病变在消退而另一部分病变在进展。肺门和纵膈受累罕见。在具有这样影像表现的患者,我们应考虑到这种疾病的可能。在转移瘤、其他肉芽肿性病变或良性病变(如嗜酸性肉芽肿)也可以见到类似的多发结节,应注意鉴别。鉴别诊断上应注意与淋巴瘤鉴别,后者常伴有浅表、肺门、纵膈淋巴结及肝脾肿大,浸润细胞常为单克隆细胞,免疫过氧化酶检查为单克隆免疫球蛋白,而淋巴瘤样肉芽肿免疫过氧化酶染色为多克隆免疫球蛋白。如在本病发现有小灶性单克隆异形淋巴细胞浸润时,应警惕它发展为恶性淋巴瘤的可能。此外还需要与 Wegener肉芽肿、免疫母细胞淋巴结病、过敏性肉芽肿病、特异性或非特异性肺部感染、肺内转移性肿瘤以及过敏性肺炎等疾病相鉴别。淋巴瘤样肉芽肿的诊断需要组织病理学证据,因此活组织检查对诊断是必需的。病变皮肤的活检有助于诊断;必要时

可作支气管镜肺活检,但由于所取组织较少,诊断的正确性受到限制;与淋巴瘤难以鉴别时,应进行开胸肺活检。在本例患者,由于病理学家未能达成一致的病理学诊断,故给临床医生的治疗带来了很大的困难。现在经刘彤华院士会诊后,病理学诊断已经较为明确,结合患者的临床特点和对治疗的反应,诊断淋巴瘤样肉芽肿是肯定的,不必再行肺活检,患者也可避免再受一次痛苦。由于淋巴瘤样肉芽肿的病例数较少,所以治疗经验也较少。大部分病人呈良性过程,很多年或更长的时间不需要治疗。对有症状的患者可以用激素或抗肿瘤药物(主要是小剂量的细胞毒性药物)进行治疗。本病常对这些治疗措施有反应,但常复发,且易发展为难治性疾病或高分化淋巴瘤。在没有中枢神经系统受累的轻型患者中,治疗也可以产生延迟疗效。放疗可能对局部病变效果很好。目前激素、细胞毒性药物和放疗的最佳使用方案尚未确定。1982年 Fauci 报告用强的松 [1 mg/(kg·d), 2个月后减量,持续 2年余] 和环磷酰胺 [2 mg/(kg·d), 持续 37个月] 治疗, 5年缓解率为 46%。对局限性病灶可以采用放疗或手术治疗。经免疫抑制剂或其他细胞毒药物治疗的患者,中位生存时间为 17个月。淋巴瘤样肉芽肿的预后很差,半数以上患者在 5年内死于本病。大多数患者在发病后 2年内死亡,平均存活 11.3个月。总死亡率达 65%~90%,死亡主要由肺或中枢神经病变所导致,其中 50%死于呼吸衰竭。本病的临床过程差别很大,也有生存期很长及自发缓解的病例。15%~25%的患者发展为淋巴瘤。协和医院诊治的 9例患者中有 1例生存期已达 10年,目前还没有 1例发展成淋巴瘤。

## 2.6 沈悌医师(血液科)

通过病房对本患者临床诊治经过的总结,以及放射科大夫对多次 CT 影像学的总结及分析,目前我们对于患者的临床特点有了一个较全面的了解。其临床特点主要是双肺内的多发结节。诊断的关键说来简单,在于病理,但本患者情况的复杂之处在于病理学家对于其诊断无法达成一致的意见,所以希望通过与兄弟科室的合作,如放射科、PET中心,结合辅助检查能否为临床诊断提供更多的证据。与血液科相关的问题在于本患者是否有淋巴瘤。回顾

其病史,唯一可以支持淋巴瘤的证据是以高热为首发症状,在胸腔镜肺活检后也出现过发热。虽然淋巴瘤样肉芽肿也可有发热,但多数文献中均未将其作为主要的临床表现。相比之下,以高热为首发症状在淋巴瘤多见。此外再无淋巴瘤的支持证据:首先,患者肺内的结节表现为此起彼伏,这在淋巴瘤很少见。第二,病变始终局限在双肺,虽然有脾大,但是 PET并未见到脾有代谢增高的表现,而且脾也由最初的平脐变为目前的肋下及边;同时,在 3 年的随访时间中始终没有淋巴结等其他淋巴组织受累的表现,这在淋巴瘤也非常少见;而淋巴瘤样肉芽肿则正好具有肺受累为主、极少累及淋巴结的特点。第三,患者多次的病理会诊,虽然未能形成一致的结论,但均未发现有典型淋巴瘤的表现,而只是淋巴组织增生。由此考虑,患者是淋巴瘤样肉芽肿的可能性大。虽然 NIH/NC 的诊断与此不符,但临床医师更应该从临床出发,全面看待这一疾病。淋巴瘤样肉芽肿的病理学表现主要是以少数 B 细胞为中心,内含 EB 病毒 RNA,被大量反应性的 T 细胞所围绕。根据 B 细胞的数量及形态特点进行病理学分型。型的 B 细胞较少;当 B 细胞数目增多,形态出现改变时,即演变为型;如异型 B 细胞进一步增多,则进展为型,即弥漫大 B 型淋巴瘤。型的治疗主要是以免疫治疗为主,如干扰素;型可以加用生物制剂,如单克隆抗体;若已演变为淋巴瘤,则需要强化疗。刘彤华院士诊断的早期淋巴瘤样肉芽肿是化疗前的肺组织,现在是否已经进展不能确定,为明确诊断可再行开胸肺活检,但需征得患者本人同意。患者在就医过程中已经饱受折磨,同时目前她一般状况良好,是否一定要再行活检,或继续原方案或加强化疗,还需要听取各位老教授的意见。

### 2.7 李龙芸医师(呼吸科)

本患者未能坚持化疗,很可惜。80 年代我院遇到的第一例淋巴瘤样肉芽肿的患者,是一位年轻男性,主要表现为双下肢皮疹、发热、咳嗽,胸片显示双肺多发的结节。病情很危重,很快死亡。尸检发现双肺均是钱币大小的结节,同时累及脾、纵膈及肺门淋巴结。病理诊断为淋巴瘤样肉芽肿。第二例患者是一位老年女性,双肺多发大结节,约 3 - 5cm 大小,3 次经支气管镜肺活检仅发现多量淋巴细胞。后经患者同意做了开胸肺活检,病理证实为淋巴瘤样肉芽肿。当时淋巴瘤样肉芽肿的预后相当差,多

数患者均死亡。当时尝试性地对第二例患者予以小细胞肺癌的化疗方案,结果患者存活 10 余年至今。第三例患者即蔡大夫方才提到的患者,表现为双肺多发结节,在我院诊为淋巴瘤样肉芽肿,经过 CHOP 方案的治疗,至今已生存 5 年。结合文献报道及我院的治疗经验,对于淋巴瘤样肉芽肿而言,治疗还是有希望的。本患者初次就诊时并未考虑为淋巴瘤样肉芽肿,因其肺内结节较小,结合其左下腹的疼痛症状,考虑其是否为妇科肿瘤的肺转移。妇科会诊无明显发现。胸腔镜下肺活检证实为淋巴瘤样肉芽肿。首先予以 CHOP 方案,其实不能说该方案无效,主要是因为患者反应太大,不能坚持第二疗程。经讨论换用了异环磷酰胺的方案,效果非常好,患者体温正常,脾脏也明显缩小。后因美国病理学家诊断其不是淋巴瘤样肉芽肿病,而是淋巴细胞增生,患者拒绝继续化疗,只用干扰素等治疗。之后复查发现有新的较大结节出现,才又化疗 2 个疗程,之后又因家庭因素再次停止化疗。综合而言,本患者诊断淋巴瘤样肉芽肿应较明确,支持点为:患者有下肢青斑等皮肤改变,有双肺内多发结节,对化疗敏感,本院病理学家对本病的诊断极有经验。所以,第一,患者应该继续化疗。可以选择原有方案,因患者在停用化疗后半年以上复发,说明对该方案敏感。如果一个疗程有效,可以继续坚持化疗下去。第二,患者病程已有 5 年,而淋巴瘤样肉芽肿的中位生存期也就是 5 年,患者的病理类型是否已经发生转变不能确定,可以再行开胸或胸腔镜下肺活检,明确其是否已经转变为淋巴瘤。若已转变,则应积极予以淋巴瘤的相应化疗,若仍停留在早期,继续目前化疗也是有效的。

### 2.8 赵岩医师(风湿免疫科)

淋巴瘤样肉芽肿是一种病理诊断,确诊必须靠病理。其病理学特点必须具备三联征:血管中心性淋巴细胞增生;透壁性坏死性血管炎;多型淋巴细胞增生。若有血管中心性淋巴细胞增生,而没有血管坏死,不能诊断为淋巴瘤样肉芽肿。这一类疾病在病理上总称为血管中心性免疫增生性疾病,分为 3 级,1 级又叫良性淋巴细胞血管炎,主要是成熟的淋巴细胞浸润。2 级即淋巴瘤样肉芽肿病,具有上述三联征。3 级即淋巴瘤,血管中心性淋巴瘤。1 级即使不予治疗预后也很好,而 2 级的预后主要取决于完全缓解的时期,这一时期越早越好。本患者的诊

断还是倾向于 1 级,即良性淋巴细胞血管炎,其是否会转化为 2 级并不是绝对的,因具体分级主要是病理学上的表现,并不存在必然的转化关系。当然淋巴瘤也可以有外周的反应灶,表现为成熟的淋巴细胞浸润,但本患者不像淋巴瘤。本患者可再行开胸肺活检明确病理,主要是明确预后及治疗,复发的淋巴瘤样肉芽肿与淋巴瘤的治疗一致,预后都相当差,而良性淋巴细胞血管炎则预后很好。

### 2.9 李龙芸医师 (呼吸科)

淋巴瘤样肉芽肿的 1 期是指有淋巴细胞浸润,可见大的淋巴细胞,而且 EBV 阳性。2 期也可见大的淋巴细胞,可见免疫母细胞,坏死性改变比 1 期明确,EBV 感染细胞增多,每高倍视野可见 5~20 个。3 期可见大量的淋巴细胞浸润,并且可见多态的畸型改变,类似霍奇金氏病,EBV 阳性细胞也增多。

### 2.10 徐作军医师 (呼吸科)

结合既往诊治淋巴瘤样肉芽肿病的经验,病理学对本病的诊断非常重要。本患者病程中有皮肤改变、发热、咳嗽,双肺可见多发大小不等的结节,以中下肺居多,最初考虑与 Wegener 肉芽肿及转移瘤相

鉴别,但最终病理证实为本病。现在患者停止化疗后双肺结节有新发,是否可选择靠近胸膜者行 CT 引导下穿刺活检。若病理证实病变确有进展,或双肺结节有所增大,则应继续化疗。

### 2.10 周前医师 (PET 中心)

PET 表现为高代谢灶的不一定是恶性。从患者 PET 表现看,代谢最高的病灶直径较大,是否可行 CT 或 B 超引导下穿刺再取活检,明确病理。

### 2.11 李龙芸医师 (呼吸科)

穿刺活检所取的肺组织较少,不能满足免疫组化、基因重排等检查,故仅穿刺活检对诊断意义不大,建议行胸腔镜或开胸肺活检明确诊断。

## 3 随诊

向患者说明大查房意见,建议其再行肺组织活检(胸腔镜或开胸),明确目前病理组织分型,继续化疗。患者表示目前暂不考虑再行活检或继续化疗,要求出院。

## 抗肥胖疫苗研制成功

据美国 B D COMPARE 科技新闻网 (2006/8/3) 报道, Scripps 研究所的科学家成功的在动物模式中研发出抗肥胖疫苗 (anti-obesity vaccine)。此研究将成熟的雄性大鼠施以具有活性的疫苗,仍能维持其饮食正常,但却能减缓体重增加、降低体脂肪,这些结果显示此疫苗能直接影响老鼠的能量代谢及使用。科学家指出这项发现也许可阻止减肥者常遇到的减肥溜溜球效应 (yo-yo dieting),即在减重与肥胖中无止境的循环。研究成果发表在 8 月 4 日的 PNAS 期刊。这份研究在全世界抗肥胖的战役中,具有突破性的进展。

抗肥胖疫苗的设计是直接对抗体内与能量调节有关的激素 -ghrelin。Janda 博士说:“策略就是避免 ghrelin 到达中枢神经系统,以降低其对食欲的冲击,同时减少脂肪的累积。”1999 年首先发现 ghrelin 激素,它由胃分泌出来,扮演着体内能量平衡的角色,但其确切的功能尚未十分清楚。目前,许多研究指出 ghrelin 能促进体重增加,造成体脂肪累积,减低体脂肪的分解以作为能量消耗的来源。当人们利用节食法减肥时,体内会产生高量的 ghrelin,使脂肪代谢减缓,并怂恿节食者吃东西,让体内的脂肪保留下来,这样的结果常导致减肥徒劳无功。

本研究利用免疫药物治疗法 (Immunopharmacotherapy) 的概念来对抗持续严重的全球性肥胖问题。研究人员研制了三种疫苗,分别为 Ghrl, Ghrl2 以及 Ghrl3,将此三种疫苗连同控制组疫苗施予雄性大鼠使其产生免疫反应,结果发现 Ghrl 及 Ghrl3 与 ghrelin 的结合效果最好,能使 ghrelin 停留在血液中不会抵达大脑及中枢神经系统。并发现施以 Ghrl 及 Ghrl3 的大鼠进食情况与其它组别没有显著差异,但其体重及体脂肪都下降了,显示这些大鼠体内增加了对能量的利用。这些现象正如同在 ghrelin 或 ghrelin 受体缺陷鼠中观察到的一样,他们较不易将吃入的食物囤积在体内,相对地会消耗更多的能量,显得更活泼好动,把吃进去的食物直接作为能量的来源。

刘晓荻 译  
孙 瑛 编

## 术后肺栓塞的诊断及防治

丛 林, 马志强, 于健春, 梁锦前

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 基本外科, 北京 100730)

### 1 病例摘要

#### 1.1 病例 1

女, 69岁。因“体检发现上腹部肿物 1周”入院。

患者无不适主诉, 体检时 B超检查发现上腹部肿物。既往史、家族史(-)。入院时查体未见异常。

入院后行超声内镜检查, 发现“胃体上部小弯侧可见 3 × 2 cm 及直径 0.7 cm 的病变, 呈低回声, 起源于肌层”。血常规、肺功能、PT+A 等均正常, 腹部 B超提示脂肪肝。完善常规检查后在全麻下行腹腔镜+胃镜探查、转开腹行近端胃部分切除术。术后第 2 天, 患者在下床活动时突然出现胸痛、气促、心悸。当时呼吸 34 次/min, 心率 130 min<sup>-1</sup>, 双肺呼吸音清, 血氧饱和度 86%。行急诊 CT 肺动脉造影(CTPA), 提示“双肺多发肺栓塞”。双下肢深静脉彩超检查“未见血栓形成”。将患者转入 ICU, 予肝素钠持续静脉泵入, 调整肝素泵入的速度, 将 APTT-R(激活的部分凝血酶原时间比值)控制在 2~3 的水平。术后 11 d 加用华法令 3 mg Qd。术后 14 d 停用肝素, 继续口服华法令, 将血 PT-NR(凝血酶原时间 国际标准化比值)的水平维持在 2~3。术后 25 d 病人出院, 病理诊断为“胃间质瘤”。术后 3 个月随访时, 病人诉剧烈活动时仍有气促的症状。

#### 1.2 病例 2

男, 73岁。因“腹胀伴恶心呕吐 1周”就诊。

胃镜检查发现“胃体下段、胃角部溃疡性病变, 大小分别为 1.5 × 1.0 cm, 1.5 × 2.0 cm; 幽门梗阻”。病理示:“中低分化腺癌, 部分印戒细胞癌”。既往: 高血压 30 年; 糖尿病 5 年; 4 年前曾患脑血

栓。查体: (-)。入院后查血常规、PT+A 基本正常, UCG: “轻度二尖瓣关闭不全, 轻度主动脉瓣关闭不全; 左房左室大; 升主动脉增宽; 轻度肺动脉高压; 房间隔膨出疝”。完善常规检查后行剖腹探查+姑息性胃空肠侧侧吻合+空肠穿刺造口术。术后第 13 天, 突发憋闷, 伴胸痛, 即予面罩吸氧 10 L/min, 血氧饱和度: 89%, BP: 150/70 mmHg, 心率: 120 min<sup>-1</sup>。考虑急性肺栓塞可能, 予速碧林 3075 U 皮下注射 × 2 次, 症状无缓解。15 min 内血氧降至 47%, 35 min 后呼吸心跳停止, 抢救无效死亡。

### 2 查房目的

总结我院外科住院病人术后肺栓塞的诊断及防治经验。

### 3 讨论

#### 3.1 丛林医师(普通外科)

统计我院 1985 年~2006 年的临床资料, 外科、ICU 出院死亡的病人手术后一个月内发生肺栓塞者 28 例, 占同期外科出院死亡病人(76251 例)的 0.037%。

该 28 例病人在外科各专科的分布情况如下:

外科专科	例数	百分比
基本外科	14 例	50.0%
泌尿外科	5 例	17.9%
胸外科	4 例	14.3%
骨科	3 例	10.7%
血管外科	1 例	3.6%
神经外科	1 例	3.6%

发病年龄:26~85岁,中位年龄:63.5岁。男11例,女17例,男、女之比为1:1.55。其中恶性肿瘤患者10例,占35.7%。

发病时间为手术后1~30天,中位发病时间为术后6.5d。

发病症状:92.9%的病人血氧饱和度低于90%;67.9%的病人表现为呼吸困难、心悸、胸痛、胸闷,伴咳嗽、咯血;25%表现为突发意识不清、呼吸心跳骤停/微弱;7.1%的患者无特殊不适,因发现下肢肿胀而行彩超检查发现深静脉血栓,进一步检查发现合并肺栓塞。

辅助检查:检测6例病人的血D-Dimer(D二聚体)水平,其中4例异常增高。2例患者检查血FDP(纤维蛋白降解产物)均高于参考值。13例病人行V/Q显像检查,其中12例结果为“通气与血流不匹配”,其诊断肺栓塞的敏感性为92%。5例病人行CTPA检查,4例提示“肺动脉充盈缺损”。行肺动脉造影1例,证实肺动脉存在“充盈缺损”。

治疗情况:57.1%的患者接受抗凝治疗;25.0%的患者接受溶栓+抗凝治疗;7.1%的病人接受溶栓治疗;接受肺动脉取栓+抗凝治疗者占3.6%。另外,有2例患者发生猝死,未接受上述治疗。

预后:75.0%的患者好转,出院。25.0%的病人在发病一周内死亡。以“突发意识不清、呼吸心跳骤停/微弱”的症状发病者,死亡比例为5/7。

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是因为各种栓子阻塞肺动脉系统而导致的临床综合征。根据导致栓塞的栓子来源,肺栓塞可分为血栓栓塞、脂肪栓塞、羊水栓塞和空气栓塞等,其中90%以上PE是肺血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE)。目前将PE与深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)统称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。而大部分PTE的栓子来源于盆腔或下肢的DVT。可见,预防手术后发生肺栓塞的重要环节是防治DVT。

不同干预措施降低发生DVT风险的比例不同。

1)服用阿司匹林:20%(与安慰剂相比无显著差异);

2)穿弹力袜:44%;

3)应用小剂量普通肝素(LDUH):68%;

4)低分子量肝素(LMWH):76%

文献报道,髋关节、膝关节置换术后,如果不进

行预防性抗凝治疗,病人发生DVT的比例40%~60%。基于这样的认识,目前,很多骨科医生进行髋关节、膝关节置换术后常规对病人进行抗凝治疗,结果肺栓塞的发生率显著下降。我院骨科关节置换术后肺栓塞发生率较低在很大程度上是得益于术后采取积极的抗凝治疗措施。

### 3.2 王书杰医师(血液内科)

中国尚无人群静脉血栓栓塞的确切发病率统计。在美国,VTE发生率>1/1000人口,其中约50%下肢近端深静脉血栓形成患者出现肺栓塞。PE诊断后3个月的死亡率约为15%~25%。大约75%VTE患者存在至少1个以上血栓形成的危险因素。常见的获得性危险因素有肥胖、吸烟、高血压、长时间飞机旅行、手术、创伤、卧床、肿瘤、口服避孕药、妊娠、中心静脉置管、激素替代治疗、充血性心力衰竭、抗磷脂综合征、骨髓增殖性疾病(如ET、PV)、切脾手术后等;而遗传性危险因素主要有APC抵抗症(FV Leiden突变)、凝血酶原G20210A突变、抗凝蛋白(PC、PS、AT-III)缺乏、纤溶酶原缺乏、异常纤维蛋白原血症等。

VTE通常起始于腓肠静脉,患者出现DVT症状时约80%已累及腘窝或更近端的静脉,近端DVT常进一步引起PE,约50%PE的栓子来自于近端DVT,其他的来源有髂静脉、右心房、上肢静脉等。若血栓形成仅局限于腓肠静脉,则极少引起PE。在有症状的PE患者中,70%存在DVT,但常无DVT症状;有症状的DVT和PE常提示有较大栓子存在。根据患者的年龄、手术时间、有无其他血栓危险因素存在等情况,不同外科手术患者发生VTE的危险程度分为低、中、高危。对于PE的预测,可采用Wells标准(Thromb Haemost, 2000, 83: 418.)。右心室功能不全是急性PE患者早期死亡的独立的、较强的预测因素,因此超声心动图检查可作为急性PE危险度分级的主要手段,根据其检查结果,可以将患者分为低、中、高危3组。低危组:右心室功能正常,死亡率<4%;中危组(次大PE):右心室功能不全、动脉压正常,死亡率介于5%~10%;高危组(巨大PE):右心室功能不全、心源性休克,死亡率大约30%。

确诊PE常需借助于CTPA、肺通气灌注扫描检查,有时还需要进行肺血管造影、下肢静脉超声检查。D-二聚体诊断VTE的敏感性达98%,阴性预测

值为 99%。

对 VTE 的处理一般采用抗凝治疗,溶栓治疗仅用于巨大肺栓塞伴有血流动力学改变的患者。美国 FDA 推荐 PE 的溶栓药物是 r-tPA。初始抗凝治疗可选择普通肝素或低分子量肝素 (LMWH),由于 LMWH 具有半衰期较长、无需监测 APTT 等优势,所以,有逐渐替代普通肝素的趋势。长期抗凝多应用华法令,与肝素或 LMWH 重叠用药 5 d 左右,待 PT-NR 达到 2.0~3.0 后,停用肝素或 LMWH。关于抗凝治疗时间,美国胸科医师学会 (ACCP) 推荐,初次发作、危险因素短暂存在或可逆的患者,抗凝 3 个月以上;初次发作、特发性患者,抗凝至少 6 个月;反复发作、特发性、危险因素难以消除的患者,抗凝至少 12 个月。

### 3.3 陈黎波医师 (核医学科)

肺灌注/通气 (V/Q) 显像是肺栓塞 (PE) 首选的无创影像学诊断方法。肺灌注显像时,静脉注射放射性蛋白颗粒直径大于肺毛细血管 (7~9  $\mu\text{m}$ ),其随血流进入右心系统,通过肺动脉向肺组织灌注,但不能通过肺毛细血管床,一过性暂时嵌顿在肺毛细血管前小动脉内,在肺内分布与肺动脉血流量分布成正比,因此,体外测定肺内放射性分布和进行肺显像可反映肺内各部血流灌注情况。肺通气显像所用的是放射性气体或放射性气溶胶 (如  $^{99\text{Tc}}\text{m-DTPA}$ 、 $^{99\text{Tc}}\text{m-GP}$  气溶胶),理想的颗粒大小其直径应  $<1.0 \mu\text{m}$ ,经呼吸道吸入并沉积在终末细支气管和肺泡内,在肺内的分布与肺局部通气量成正比,体外显像分析肺内放射性分布,可估计肺的局部通气功能。肺动脉栓塞病变致使局部肺血流分布受损,肺灌注显像时局部呈稀疏缺损征象,但局部缺少肺动脉血流灌注的肺组织仍有支气管动脉供血,组织仍然存活,其支气管、肺泡的通气功能仍保持正常或基本正常,通气显像则呈现正常图像,这种与灌注影像不匹配的特征是 PE 的典型征象。

V/Q 显像报告中常出现 PE、PE 高度可疑、中度可疑、低度可疑、除外 PE,分别对应 PE 发生的可能性为 100%、90% 左右、50%、10%、0%。对核素报告是 PE 或 PE 高度可疑的患者,建议临床积极处理;中度可疑患者应结合其他影像学检查,如 CTA、动脉造影;低度可疑患者可继续观察;除外 PE 的应考虑是其他疾病造成的相关症状。

目前,CTA 对 PE 的诊断价值越来越受到临床

的重视,但 CTA 对亚段及以下血管栓塞诊断的灵敏度不及 V/Q 显像。

### 3.4 张燕医师 (放射科)

螺旋 CT 应用于肺栓塞的诊断始于 1992 年,是肺栓塞诊断史上的飞跃,但当时应用的是单层螺旋 CT,扫描时间长,约 30 min,且扫描准直为 5 mm,因此只能评价中央肺动脉。1998 年出现 4 层螺旋 CT,此后 CT 技术迅速发展,16 层和 64 层螺旋 CT 先后于近几年问世,空间、时间分辨率明显提高,实现了各向同性成像,通过应用 16 层螺旋 CT 对一组正常人肺动脉解剖的观察,显示 1 mm 层厚、0.6 mm 间距重建图像对亚段肺动脉的显示率已达 93%,对 5 级肺动脉的显示率达 72%,因此为肺栓塞的诊断奠定了影像学基础。此外自 1998 年开始 CT 肺动脉造影和下肢静脉造影联合扫描技术 (combined multislice CT venography and pulmonary angiography, CTVPA) 应用于临床,在肺动脉扫描完成后约 170 s 进行下腔和下肢深静脉的扫描,无需额外注射对比剂,实现了同时评价肺动脉和下肢深静脉血栓形成,简化了诊断流程。由于所有图像均可在工作站上阅览,并可行多平面重建 (multiplanar reconstruction, MPR)、最大密度投影 (maximum intensity projection, MIP)、容积漫游技术 (volume rendering technique, VRT)、曲面重建 (curve planar reconstruction, CPR) 及血管内窥镜等方法重建,从二维、三维多个角度观察血管,从而更有利于病变的显示。

急性肺栓塞的主要诊断依据是血管腔内充盈缺损,包括部分型和完全型,完全阻塞的血管腔扩大。应用 MPR 等重建方法,可使轴位显示不清的血栓得到清晰显示,与血管外组织等结构或假象相鉴别,并可以更好地显示栓塞范围。间接征象包括基底位于胸膜、楔形片影、盘状肺不张,肺纹理减少等。“马赛克”灌注少见,发生率为 7%~12%,尽管肺实质和胸膜异常对 PE 的诊断价值有限,但在中心或段动脉显示不清的病例,这些征象有提示进一步检查的作用。慢性肺栓塞在 CTPA 上的直接征象为血管腔内的充盈缺损,偏心或与血管壁连续,可有钙化,血管内间接的表现是动脉壁不规则或呈结节状,血管狭窄或呈网状,远端叶或段动脉的突然截断、再通征象。明显狭窄或闭塞呈索条状的血管应与血管外

组织鉴别,关键是熟悉解剖,MRP有助于显示血管的走行,并结合肺窗显示其与支气管相伴行,则可确定。肺窗可见段、亚段肺动脉与相伴行的支气管比明显纤细,肺实质内可见到胸膜下楔形或结节状高密度影、胸膜下纤维素条影。“马赛克”灌注,可见于70%以上的慢性肺栓塞病人,62.5%的“马赛克”灌注区有血管纤细,对肺动脉高压的病人如发现肺段动脉管径不规则变化与“马赛克”灌注,则提示慢性血栓栓塞性肺动脉高压。CT还可显示肺动脉高压相关的表现,如中心肺动脉扩张,与非血栓栓塞性肺动脉高压通常为不对称扩张,右心房、右心室扩大等。

与X线肺动脉造影比较,CTPA诊断肺栓塞有很高的敏感度和特异度,对亚段肺栓塞诊断的敏感度两者均可达87%,而多层螺旋CT诊断肺栓塞的一致性高于X线肺动脉造影,前者为86%~98%,后者为66%。此外,与X线肺动脉造影比较CT还具有显示胸部其他病变的优势,且CT是无创检查,费用相对低、速度快。除非是用于介入治疗,否则肺栓塞的诊断方法首选CT,即使由于技术原因或病人不配合等原因造成的不确定诊断,也建议在重新调整扫描条件后重复CTPA检查,而不是X线肺动脉造影。

CTPA与肺灌注通气显像比较,后者拥有更高的敏感度,但其不能直接显示血栓,对慢性肺栓塞和肺内合并其他病变时诊断特异度较低,且不确定诊断率较高。CTPA可直接显示血栓,还能提供与症状相关的肺、纵隔、胸廓、胸部其他血管病变信息,避免了没有必要的进一步检查。

CT静脉造影实际上是间接CT下肢静脉造影,是通过肺动脉检查时注射的造影剂经循环后静脉系统显影,然后行CT扫描。急性DVT表现为管腔内边缘锐利的部分充盈缺损,或完全阻塞,周围环状高密度影,为强化的血管壁或血栓周围的造影剂,其他表现包括管腔扩张,静脉周围水肿,可见侧枝循环。慢性血栓表现为血栓边缘不规则,血管壁局限或弥漫性增厚,可见中心或边缘的钙化,管腔小于伴行的动脉,管腔内不均匀的强化提示再通,有时可见呈明显收缩的静脉,最终呈索条状。通过与超声比较,对于腓静脉-股静脉段DVT的诊断准确率高,敏感度

和特异度可达100%,通过与X线下肢静脉造影对照,CT诊断包括下腔静脉、下腔静脉内滤器和盆腔静脉血栓的敏感度高于超声,且观察者间诊断一致性很好。在临床怀疑PE的病例同时行CTPA和CTV的检查,显示约5%的病例只有DVT而无PE,从而增加了血栓栓塞性疾病的检出率。此外CTV还能发现除DVT外的腹部、盆腔脏器和下肢病变,为诊断提供更多信息。

尽管CTPA诊断肺栓塞和下肢深静脉血栓具有非常多的优势,但也存在自身的缺陷,如各种原因造成检查无法确定诊断及X射线安全问题,但随着CT技术的不断发展,很多问题都得到了更好的解决方案。

综上所述,目前的多层螺旋CT诊断肺栓塞及下肢深静脉血栓具有快速、简便及准确性高的特点,并且能发现非血栓的其他胸、腹部疾患,可成为肺栓塞病人的首选影像学诊断及随诊手段。

### 3.5 施举红医师(呼吸内科)

首先谈谈我院近年来外科手术及内科介入后肺栓塞发病情况,我院1996年1月—2004年5月共有肺栓塞303例,其中各种手术后肺栓塞50例,占肺栓塞总数的16.5%,年龄27~79岁(平均57岁),50例病人中死亡14例,死亡率28%。构成比为:妇科术后及腹部术后分别为16%,胸部手术及下肢血管手术分别为14%,心内科介入治疗占12%,泌尿外科术后10%,骨关节术后为8%,脑瘤术后为4%,其他为6%。与国外骨关节手术后肺栓塞发病率高有所不同,我院的资料中显示腹部手术及妇科手术后肺栓塞的发病率占首位,而骨科手术后肺栓塞的发病率占8%,甚至低于泌尿外科术后肺栓塞的发病率。在外科术后发生肺栓塞的疾病谱来看,不仅有大的手术如肝癌部分切除术,也有常见普通手术如胆结石胆囊切除术,还有小手术,如包皮环切术。可见并不是大手术、复杂的手术才需要预防肺栓塞的发生,对于外科手术病人,应按ACCP指南进行DVT及肺栓塞危险因素分层,并按指南推荐措施进行预防。

我院术后肺栓塞临床表现为:

1)术后制动一段时间后于下床或如厕时突然发病。

2)突然出现呼吸困难,胸痛或胸闷。可表现为突发晕厥,猝死。血气  $PO_2$  明显下降。

3)不只发生于大手术后、老年人,小手术、年轻患者也可发生。

4)临床症状发生于术后 1~14天,以术后 3~4天最常见,多数在刚下床活动时。

因此,术后病人出现上述临床表现时应考虑到发生肺栓塞的可能,及时进行抢救治疗。这是因为是否得到及时治疗对病人预后影响很大。本组 50例病人中 44例得到治疗,其中有 8例死亡。另外 6例未来得及治疗,或由于病情未给予溶栓或抗凝治疗,结果该 6例病人全部死亡。

术后肺栓塞发生机制可能是:

1)术后制动,下肢肌肉泵消失,血流缓慢,郁滞,引起下肢深静脉血栓,导致肺栓塞。

2)老年人既往有血栓形成的高危因素,如心脏病,恶性肿瘤等。

3)手术过程中损伤了血管内皮,启动凝血过程。

4)术后创伤修复使机体凝血功能增强。

因此,术后防止发生肺栓塞的重点在于预防,具体的措施有:

1)手术操作应轻柔,避免损伤血管内皮,避免激活内皮下胶原。

2)术后尽早主动或被动活动,避免血流郁滞。

3)对术后病人进行 DVT危险因素评估,对有血液高凝状态或高凝倾向的患者在围手术期予低分子肝素,进行预防性抗凝治疗。

### 3.6 石岩医师 (ICU)

目前认为肺栓塞 (PE)和深静脉血栓 (DVT)是同一种疾病,只是发生在不同部位而已,所以统称为静脉血栓栓塞症 (VTE)。DVT与 PE有非常密切的关系。Geerts等 2001年在 *Chest*发表文章提及普通外科术后 DVT (造影确诊)的发生率 29%, PE的发生率为 1.6%,致死性 PE为 0.9%,但由于大约 80%的 DVT患者并无临床症状,所以实际的发生率可能要高于该值。可见 VTE的预防尤其重要。

#### 1. VTE的预防

(1)一般措施。

(2)机械方法,包括弹力袜 (GCS)或间歇气囊

压迫装置 (ICP)。

(3)药物预防,包括小剂量肝素 (LDUH)、调节剂量肝素 (ADH)、低分子肝素 (LMWH)、华法令等。

一些研究通过计算分值对患者手术后发生 VTE的危险因素进行评分,并根据评分的情况决定采取不同的预防 VTE的方案。这些危险因素主要包括三部分内容:

临床相关危险因素 (只选择分值最高的一项)

1分	2分	3分	5分
小手术	大手术 (>45 min)	大手术伴	下肢关节置换
	腹腔镜 (>45 min)	-心梗	下肢骨折
	卧床 >72h	-心衰	中风
	下肢石膏固定	-严重感染	多发创伤
	中心静脉		急性脊髓损伤

附加危险因素:由临床因素和高凝状态两部分组成。

临床因素有:41~60岁 (1分)、>60岁 (2分)、有 DVT/PE病史 (3分)、既往行大手术 (1分)、怀孕或产后 1月内 (1分)、恶性肿瘤 (2分)、静脉曲张 (1分)、肥胖 (BMI>25) (1分)、服避孕药或激素替代疗法 (1分)。将分值进行累计。

高凝状态主要发生于遗传性及获得性凝血机制异常,主要通过病史、家族史中获知。包括:抗凝血酶缺乏、先天性异常纤维蛋白原血症、血栓调节因子异常、高同型半胱氨酸血症、抗心磷脂抗体综合征、纤溶酶原激活物抑制因子过量、凝血酶原 20210A基因变异 因子缺乏、因子 Leiden突变 (活性蛋白 C抵抗)、纤溶酶原缺乏、纤溶酶原不良血症、蛋白 S或 C缺乏等。满足一项计 3分,将分值进行累计。

将上述两项累计作为总危险因素,按分值给予相应的预防 VTE的措施。

低危 1分	中危 2分	高危 3~4分	超高危 5分
早期活动	GCS或 ICP或	GCS或 ICP或	GCS 和 ICP 和
不需特殊	LDUH /LMWH	LDUH /LMWH	LDUH /LMWH及口
预防措施			服抗凝剂

对于手术后病人这一特殊的群体,临床医生面

临的问题是在选择适宜人群预防 VTE 的同时,又不增加术后出血的风险。2004 年发布的“第 7 届 ACC 抗栓和溶栓治疗会议:循证指南 推荐的措施如下:

机械方法主要应用于高出血风险的患者或作为药物的辅助。使用机械性装置必须谨慎,确保正确和最佳的使用。

对于任何患者,反对单独使用阿司匹林来预防血栓。

选择药物应考虑对肾功能的损害,特别是对老年患者和有出血高风险的患者。

对于接受腰麻或镇痛患者,抗凝剂预防要特别小心。

该指南提出了预防普通外科手术 VTE 的具体建议:

接受小手术、年龄 <40 岁和无其他危险因素的低危普通外科患者,除早期和坚持活动外,不需特殊的预防。

对于中度危险的,即年龄在 40~60 岁,而且接受非大型手术,或者有其他危险因素的患者,以及对于年龄在 40 岁以下,接受大手术而且无其他危险因素的患者,推荐低剂量普通肝素 5000 U,每天 2 次,或低分子量肝素 3400 U,每天 1 次。

对于接受非大型手术而且年龄 >60 岁或者有其他危险因素,以及对于接受大型手术而且年龄 >40 岁或有其他危险因素的更高危险普外科患者,推荐低剂量普通肝素 5000 U,每日 3 次,或低分子量肝素 3400 U,每天 1 次。

对于有多种危险因素的高危普通外科手术患者,推荐药物(如低剂量普通肝素 5000 U,每天 3 次,或低分子量肝素 3400 U/d)和弹力袜或间歇气囊压迫装置联合应用。

对于出血高危的普通外科手术患者,推荐一开始即使用机械预防方法,至少直至出血危险降低。

对于某些高危的普通外科患者,包括接受较大肿瘤手术的患者,建议出院后低分子量肝素预防治疗。

## 2. VTE 的治疗

### (1) 急性期的治疗

溶栓:适应证是大面积和次大面积 VTE,排除慢性栓塞的患者,以及血液动力学不稳定的患者。时间窗:14 d 以内。目前认为溶栓治疗时短期给药优于长

期给药。具体的建议:UK(尿激酶)2万 U/kg,持续 2 h,或 rtPA 50~100 mg 持续 2 h。溶栓结束后应每 2 小时测定 PT 或 APTT,当其低于正常值的 2 倍时,则应开始进行规范的肝素治疗,同时注意动态观察,评估疗效。第 7 届 ACCP 特别指出,就全身和局部溶栓而言,由于缺乏更有说服力的研究,建议目前不要用导管局部溶栓。

抗凝治疗是 VTE 的基本治疗方法,当临床高度怀疑,在等待检查结果时,推荐进行抗凝治疗。可选择的药物有肝素、低分子肝素和华法令。因为抗血小板药物的作用不能满足此时抗凝的要求,因此不建议使用。疗程:至少 5 d,或直到临床情况平稳。对于大面积 PE 或髂股静脉血栓,建议用至 10 d 或更长。在治疗的第 1 天,建议联合应用华法令,当 NR 稳定并大于 2 以后,停用肝素。我院 ICU 一般在肝素治疗的第 3 天开始联用华法令,重叠 3~5 天,至 NR 达标。期间要注意,使用华法令的早期阶段,该药物可能有促凝作用。

在抗凝药物肝素和低分子肝素之间,目前越来越倾向于选用后者。主要原因有:

低分子肝素抗 Xa Ⅱa 活性比值高,从而减少出血事件;其血浆半衰期长,清除率稳定,生物利用度高,且无需常规监测 APTT,可皮下给药(而肝素皮下给药将降低生物利用度,所以建议应持续静脉注射),使用方便。

低分子肝素对血小板相关因子 4(PF4)的敏感性低,对血小板抑制作用小,从而可以降低肝素所致血小板减少症(HIT)的发生率。

但是,对肾衰患者(Ccr <25 mL/min)和肥胖的病人(>150 kg),建议使用普通肝素(UFH),而非低分子肝素。

### (2) VTE 的长期治疗

患者在急性期多在院内,所以治疗相对规范,而出院后很多患者并未接受系统的治疗。临床医生应该为 VTE 患者制定长期的治疗方案,并告知长期治疗的必要性,以减少复发率,降低致命性 PE 的发生率。具体的说,对于初次发作的 PE,如危险因素可逆,至少需服用华法令 3 个月;对于特发性的患者,至少需用药 6~12 个月;而抗磷脂抗体阳性或有 2 种以上的易栓倾向的病人,则应该终生抗凝。合并癌症者,要考虑无限期抗凝治疗,或至肿瘤消除。有过 2 次或 2 次以上 PE 发作者,应接受无限期抗凝治

疗。当然,在接受无限期抗凝治疗的患者,要定期进行风险效益评估,决定是否继续治疗。具体的治疗目标是维持 NR 达到 2.0~3.0 的水平,避免过强或不足。

### (3) 抗凝治疗相关的出血并发症

就华法令而言,影响因素主要有治疗强度、时间和基础疾病,当 NR 在 2.0~3.0 之间时,出血的风险较低。总体来说,LMWH 的出血风险低于 UFH。UFH 治疗 VTE 的过程中总的出血事件不足 3%,当 APTT-R 在 1.5~2.5 时,出血的风险较低。

另外,在应用肝素抗凝的过程中,应该注意其并发症 肝素诱发的血小板减少症 (HIT),它分为二型, 型发生于开始治疗的 4 d 内,是由于肝素直接引起血小板聚集而导致的,通常血小板不低于  $100 \sim 150 \times 10^9 / L$ ,不必停肝素能自行恢复。 型多在治疗的 5 d 以后出现,是由肝素依赖性的 IgG 抗体导致的,此时血小板常降至  $100 \times 10^9 / L$  以下,或较基础值减少 1/3 以上,临床表现为动脉或静脉血栓形成,同时有出血倾向,此时必须停用肝素。如果尚未使用华法令,切不可在此时加用,否则会导致严重的血栓栓塞,亦不建议输血小板,可考虑采用血浆置

换,抗血小板治疗,或者改用直接的凝血酶抑制剂抗凝。鉴于肝素的这一副作用,应该在应用一周左右时复查血小板。

总之,VTE 的预防治疗很重要。选择适宜的人群进行术后预防性治疗将降低 VTE 的发生率。治疗期间注意合理选择药物。应该加强对 VTE 长期序贯治疗的认识,以降低复发风险。

### 3.7 刘大为医师 ( ICU )

外科病人围手术期发生的肺栓塞是比较严重的并发症,其发生率有逐渐上升的趋势,这个问题越来越受到临床医生的重视。面对这种死亡率较高的疾病,我们确实应该有紧迫感。近年来,国内的外科医师也开始逐渐关注如何防治手术后病人出现 VTE 的问题,但是,如果把一些具体的预防措施落实到实际工作中,则可能对目前的工作常规产生一定的影响,甚至造成矛盾。比如很多外科医生习惯于手术后应用止血药物,而对术后抗凝治疗心存疑虑。因此,对外科医生来说,如何处理减少术后出血并发症与适时、适量应用抗凝药物之间辩证关系的问题,既是挑战,又是机遇。问题的答案需要在临床工作中进一步探索,并加以验证。

### adalimumab 显示长期抗银屑病作用

美国 Evanston 西北医疗保健中心的 Kenneth B. Gordon 博士及其同事在 10 月的《美国皮肤病学会杂志》(J Am Acad Dermatol, 2006; 55: 598 - 606) 上报告,一项随机化临床研究和开放标签扩展试验显示,人免疫球蛋白 G1 单克隆抗体 adalimumab 用于银屑病患者长期治疗有效。

### 妊娠前 3 个月孕妇服用二甲双胍对胎儿安全

加拿大多伦多儿童医院的 Gideon Koren 博士及其同事在 9 月的《生育与不孕》(Fertil Steril, 2006; 86: 658 - 663) 杂志上报告,妊娠前 3 个月的多囊性卵巢综合征 (PCOS) 女性服用二甲双胍,似乎不增加胎儿严重畸形的风险。研究者提醒说,建立二甲双胍对妊娠安全性的数据仍然有限。这项研究只考虑了胎儿的严重畸形。还需要进行评估自发性流产、死产、轻度异常、宫内生长迟缓和早产发生率的其它研究。

### 抑郁症患者的代谢综合征发生率较高

在 9 月的《临床精神病学杂志》(J Clin Psychiatry, 2006; 67: 1422 - 1427) 上,芬兰 Kuopio 大学医院的 Tuula H. Heiskanen 博士及其同事报告,在由于抑郁症接受治疗的患者中,随访期间有 1/3 的患者被诊断为代谢综合征。Heiskanen 博士总结说,这些发现提示,抑郁症的早期治疗对患者身体健康十分重要。另一方面,需要对有延长的抑郁症症状患者的相关身体健康风险进行评估。

刘晓荻 译  
孙 瑛 编

## 子宫肌瘤术后浮肿、下腔静脉占位

刘海元, 杨佳欣, 沈 铿, 潘凌亚, 郎景和

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 妇产科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者,女,24岁,学生,未婚, G<sub>0</sub> P<sub>0</sub>。因“子宫肌瘤二次术后复发 10个月,右下肢浮肿伴下腔静脉占位 10天”入院。

#### 1.1 病史

患者既往月经规律,12岁 4~5/30天,有中度痛经。2003年因月经量多,经期长,在外院发现子宫肌瘤,于2003年12月行开腹子宫肌瘤剥除术。术中见子宫孕4月大小,后壁肌瘤直径10cm,剥离时界限欠清,双附件外观正常。术后病理示(子宫)平滑肌瘤,富于细胞性(核分裂相 1~2个/10HPF)。2005年5月B超发现“肌瘤”复发,紧贴宫颈周边可见不规则中低回声区(76×81×35mm),多个结节融合而成,周边及内部见血流。遂再次行子宫后壁肿瘤剥出+右直肠窝肿块切除+双侧卵巢囊肿剥除术。术中见子宫后壁下段约6×6×5cm<sup>3</sup>大小实质肿块,血管极丰富,质脆,肿物沿血管走行分布,向直肠侧窝、闭孔方向延伸,右卵巢增大,约5×5×4cm<sup>3</sup>大小。术后病理:(子宫及右侧直肠窝瘤体)血管内未肯定恶性潜能的平滑肌瘤(核分裂相 4~5个/10HPF), (右侧)卵巢多房性黏液性囊腺瘤。术后3个月,患者出现尿频,尿急伴腹胀,B超显示宫颈前唇突起分叶状中低回声区及左侧卵巢低回声;4个月时复查B超示紧贴子宫右后壁峡部、宫颈后方不规则中低回声区增大,周边及内部条束状供血丰富。2005年9月外院考虑肿瘤复发行介入化疗:经左髂内动脉注入DDP 50mg+EPI 40mg,肿块无明显变化。2006年2月B超、MRI示盆腔软组织肿物;右侧髂静脉及下腔静脉栓子形成(延伸到右肾

以上水平);右肾积水。为进一步诊治收入我院。患者发病以来无发热、无腹痛、体重无变化,3个月来感尿频,腰骶部疼痛,1周来右下肢肿胀无力,大便次数略多。

#### 1.2 全身检查

BP: 120/80 mmHg,淋巴结(-);腹膨隆,包块平脐、质韧、活动差、边界尚清;下腹正中手术疤痕长约15cm;肝脾未及,移浊(-),双肾区无叩痛;双下肢可凹性水肿。

#### 1.3 妇科检查

外阴正常。肛查:盆腔巨大实性包块,无法分清子宫,上界平脐,右侧几乎达盆壁;直肠窝未及结节。

#### 1.4 辅助检查

1.4.1 会诊外院病理:(第一次手术):富于细胞性平滑肌瘤。(第二次手术):肿瘤突入血管腔内,部分肌瘤表面被覆血管内皮细胞,符合血管内平滑肌瘤病的特征。

1.4.2 影像学检查:MRI(外院):下腔静脉扩张,信号不均匀,不排除血栓形成;右肾盂轻度积水扩张;盆腔占位(图1)。CT血管重建:子宫体积增大,密度不均,压迫输尿管,伴右肾盂及输尿管扩张积水,子宫肌瘤性肿瘤可能;右侧髂静脉及下腔静脉内异常密度影,符合瘤栓(图2)。B超:子宫6.2×4.8×3.9cm,内膜厚0.4cm,肌层近宫颈处见10.6×9.9×8.4cm低回声,其内可见中强回声分隔,CDFI内见丰富血流;右卵巢3.6×2.5cm;左卵巢4.0×1.8cm;右附件区见无回声,大小约6.9×2.2cm,左附件区未见明显异常;右侧髂外静脉至下腔静脉肝段前方(约右肾水平)内充满低回声,CDFI未见明显血流,双侧肾静脉血流通畅;右肾10.1×6.1×

5.4 cm,肾盂扩张(1.9 cm),输尿管扩张(0.7 cm),左肾10.9 ×4.9 ×3.6 cm,肾盂输尿管无扩张,包膜下未见血肿。提示:子宫内肌层低回声;右附件区囊肿;右侧髂外静脉至下腔静脉栓塞;右肾积水。

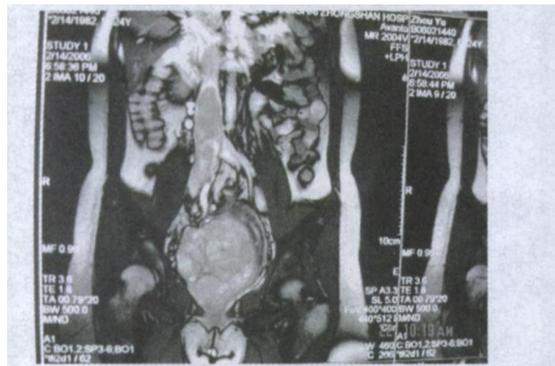


图1 MRI显示子宫及下腔静脉内肿瘤

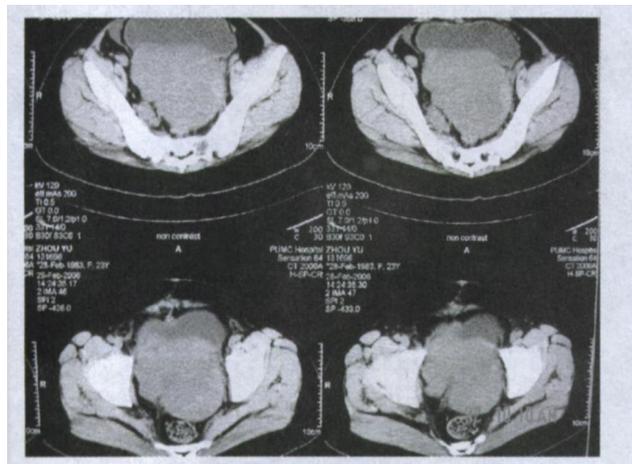


图2 盆腔内肿瘤及与膀胱的关系

1.4.3 术前评估:心脏彩超:各瓣膜均可见少量返流,肺动脉收缩压48 mmHg,提示:轻度肺动脉高压。心电图正常。胸部正侧位、动脉血气无明显异常。肝脏结构、功能正常。肾血流图:右肾大,血流灌注及功能差,肾盂扩张积水;左肾血流灌注及功能正常,肾盂及输尿管中上段轻度积水;GFR:108.4 mL/min,右肾20.2 mL/min,左肾88.2 mL/min;膀胱位置较高,示踪剂沿其周边分布,考虑为盆腔肿瘤压迫所致。血肌酐、尿素氮正常。肿瘤标记物:CA125、CA199、CEA、AFP、CEA均正常。血常规、凝血功能正常。

### 1.5 其他术前准备

因右输尿管受压梗阻致右肾积水,为保护右肾功能行CT引导下经皮肾造瘘。

### 1.6 入院诊断

子宫平滑肌瘤二次术后复发  
血管内平滑肌瘤病?  
右肾积水(经皮造瘘术后)  
肾功能减退  
右卵巢黏液性囊腺瘤剔除史  
阑尾切除史

## 2 讨论

### 2.1 沈铿医师(妇产科)

年轻女性,大学生,在外院做过两次肌瘤剔除、一次介入化疗,肿瘤对化疗不敏感。现在肿瘤复发,子宫如孕14周大小,右附件区肿物呈片状,与盆壁黏连紧密;右肾梗阻,CT、MR提示下腔静脉内有大瘤栓;结合病理,考虑是血管内平滑肌瘤病。以前虽有处理类似病例的经验,但本例患者太年轻,治疗上有许多顾虑,且病变涉及的科系众多,因此组织此次多学科会诊,寻求进一步治疗方案。

### 2.2 郭丽娜医师(病理科)

患者第一次手术的病理切片只有1张,镜下见肿瘤边界清楚,细胞密度高,可见短梭形细胞成束排列,胞浆粉染;可见厚壁血管,支持平滑肌分化;未见核分裂相,无出血坏死,异型性不明显,只能定为富于细胞性平滑肌瘤;第二次肌瘤剔除术共有7张切片,镜下见细胞密集,肿瘤突入血管腔内,部分肌瘤表面被覆血管内皮细胞,符合血管内平滑肌瘤病的特征。高倍镜下,细胞非常密集,呈梭形,偶见核分裂像;而且术中描述呈“Wam-like”,支持血管内平滑肌瘤病的诊断。需要注意的是,第二次组织细胞的形态较第一次有明显变“凶”(恶性倾向)的趋势,能否诊断为肉瘤,病理确诊上存在一定困难。通常认为,子宫内平滑肌瘤的核分裂相>5个,则倾向于肉瘤,但这一标准是否也适用于血管内平滑肌瘤这种特殊的肌瘤,国内外尚无统一意见。我们医院也缺少这方面的经验。本例7张切片中只有2张核分裂活跃,其余5张并不活跃,目前为止,病理上仍诊断血管内平滑肌瘤病,但不除外uncertain或low-grade(低度恶性)肉瘤。

### 2.3 杨宁医师(放射科)

从MRI上来看,子宫已经失常态,子宫及周围有大块肿瘤突起,血流十分丰富。宫旁病变完全到

达盆壁,压迫输尿管。从 CT上看,肿瘤与膀胱壁的界限不清楚,不排除有浸润的可能。CT血管重建提示:动脉期可见瘤体内有供血;静脉期可见下腔静脉内充盈缺损,该瘤栓直到肾动脉开口的上方,两侧肾静脉内没有瘤栓。下腔静脉周围有广泛的侧枝循环建立,因此并不能明确下腔静脉是否完全通畅。输尿管已经受压,下段看不清楚。从影像学上看符合血管内平滑肌瘤病。瘤栓与下腔静脉黏连与否及引起下腔静脉梗阻程度还需要静脉造影进一步评价,术前是否考虑放置下腔静脉内临时滤器防止围手术期瘤栓脱落。肿瘤本身血运非常丰富,是否考虑术前行子宫动脉的血管栓塞以减少术中出血。

#### 2.4 纪志刚医师 (泌尿外科)

本例病理上虽不能诊断为恶性肿瘤,但生物学行为上还是很象肉瘤表现。右侧直肠隐窝、闭孔都有肿瘤,涉及到双肾及膀胱。右侧已做经皮肾造瘘。左肾尚好,应积极保障其引流和维系功能,建议术前左输尿管内放置 DJ管,还可以起到术中指示的作用。另外为防止术中有切除部分膀胱的可能,术前应做静脉肾盂造影评估输尿管的形态长度。

#### 2.5 连利娟医师 (妇产科)

从病理上看,该病例不很恶,偏向于良性。根据国外文献和我们既往经验来看,手术虽有一定风险,但成功的希望是很大的。卵巢一般建议是不宜保留的,患者虽年轻,但鉴于该病有明确的激素依赖性和复发倾向,对于有卵巢外扩散的病例应该切除双侧附件。我考虑膀胱不一定是浸润,受压的可能性更大,膀胱切除的可能性不大。子宫动脉栓塞也没必要做,如果怕出血多,术中可按传统方法结扎髂内动脉。文献报道,术中切不净者可注射 GnRH-a;也可以先用 GnRH-a再手术。当然也有 GnRH-a无效的报道。

#### 2.6 潘凌亚医师 (妇产科)

近几年我组一共治疗过 4例血管内平滑肌瘤。国外报道有近 200例,我院有 7例,其中累及大血管的有 2例。文献报道年龄最小的 21岁,最大的 72岁。特点是沿着一侧血管分布。手术像“挖土豆”,总有切不净的感觉,只要有血管,就可能有瘤栓。肿瘤如果长到闭孔窝内,在闭孔神经以下,切除困难。目前估计本例切除干净的可能性不大,术后很可能需要用药。我们给残存肿瘤的患者服大剂量孕激素治疗,可以控制肿瘤不增大。另外,本病对化疗基本

不敏感。

#### 2.7 刘昌伟医师 (血管外科)

我们曾经参加过 1次类似疾病的手术。术中的特点是肿瘤有包膜,容易剥离;肿瘤完全位于血管内,质韧,胶皮样,不易拉断。有时瘤栓可能会与管壁有轻度黏连,但通常容易剥离。至于手术的细节问题,我们对下腔静脉的手术一般采取左侧 45度倾斜卧位,但如果妇科同时切子宫,只能取平卧位,可以取剑—耻联合切口,先切除子宫,把与子宫有关的全部血管切断。注意对血管的处理一定不能只是结扎,而要切断。髂总、髂内血管都要断开,即便将来复发,也不会沿血管上行而局限于盆腔内。取下腔瘤栓拟在管壁最粗的地方剖开血管,血管两端用止血带阻断血流,把瘤栓“抽”出来。同时要警惕血管并发症,术中要严密止血。术后还需抗凝治疗。术前可以在下腔静脉内放置临时滤器,防止瘤栓脱落引起肺栓塞,术后血液动力学稳定后拔除。

#### 2.8 严晓伟医师 (心内科)

病人的心脏基础很好,无心悸、胸闷的主诉。超声心动图显示肺动脉高压 (48 mmHg)。一般正常人很少会这么高。如果存在肺动脉高压,很可能有肺内播散形成肺内瘤栓,这可能会影响手术的决策。建议重复 UCG,明确是否有肺动脉高压。就目前来看,没有手术禁忌证。

#### 2.9 张恒医师 (心外科)

我科以前协助妇科处理过生长入右心房的平滑肌瘤瘤栓的经验,瘤栓的包膜完整,取出并不困难。但此例不排除恶性,可能有所区别。至于手术,如果有肺动脉瘤栓,心外科可以上台取瘤栓,必要时予体外循环等技术支持。

#### 2.10 白春梅医师 (肿瘤内科)

对于该病手术仍是首选的治疗手段。关于药物治疗,近几年治疗胃肠道平滑肌肉瘤有一种相对新的靶向药物,即“格列卫”,对于胃肠道来源的肉瘤,有效率达 60~70%。若考虑到恶性,术后可以查肿瘤有无 CD117、CD34表达,必要时可考虑应用。

#### 2.11 黄宇光医师 (麻醉科)

病人很年轻,已经 2次手术,病理上不除外低度恶性,多科合作的手术在所难免,麻醉方面应该说是有一定难度的。重要脏器的功能除肾脏外都是好的,而肾功异常由压迫引起,估计是可复的。由于瘤体的血运十分丰富,术中出血会比较多。麻醉上选

择全身麻醉,控制血压、血液稀释、自体血回输,必要时低温体外循环。

### 2.12 沈铿医师 (妇产科)

综合各科的意见:采取一期手术切除全子宫双附件及盆腔和下腔静脉内的肿瘤。手术需要妇科、血管外科、泌尿外科和麻醉科等科室共同协作完成。病人虽年轻,但已经历 2 次手术,复发快,且不除外低度恶性,故本次手术以治病为主要目的,不能再考虑保留生育功能。根据对新近文献的复习,本病具有雌激素依赖的特点,保留卵巢往往是复发的根源。因此,准备与血管外科同时上台,争取一期切除,手术范围是切除全子宫、双附件和静脉内的瘤栓。术前根据讨论意见,完善静脉肾盂造影和超声心动图,请杨宁教授再行血管造影评估瘤栓与血管壁是否黏连并放置临时滤器,请泌尿科行 MP、膀胱镜检查并放置左侧输尿管导管,提前备血 5000 mL。

## 3 治疗

### 3.1 完善检查

讨论后行血管造影提示:下腔静脉内肿瘤与血管壁之间有血流通过,无明显黏连;同时腔静脉内置入滤器(图 3)。超声心动图提示心脏功能正常,无肺动脉高压。MP:右侧输尿管梗阻,右肾盂积水。膀胱镜检查:膀胱壁光滑,双侧输尿管导管均无法置入。

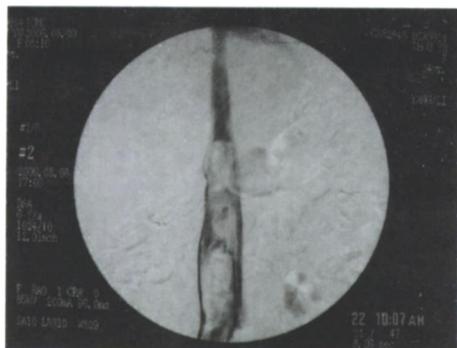


图 3 下腔静脉造影见肿瘤与血管之间有间隙存在

### 3.2 手术

经过充分的术前准备后,行开腹探查术。术中见子宫被肿瘤挤向盆腔左侧,自子宫右侧壁生长的肿瘤突向腹膜后静脉直达右侧盆壁,肿瘤在盆腔腹膜后血管内呈弥漫性浸润生长,没有明确界限,向前

侵入膀胱后壁,右侧输尿管也完全被肿瘤包裹(图 4)。瘤栓自盆腔静脉丛经髂内静脉向上生长直达下腔静脉中部,近肾脏下极(图 5)。常规行全子宫双附件切除后,打开后腹膜切除 8 × 8 × 5 cm 之肌瘤样质硬肿物,分离肿物过程中盆腔静脉丛广泛明显出血,血压一度降至 70/30 mmHg,术中急查血红蛋白 20 g/L。切除肿物后,行结扎双侧髂内静脉、缝合静脉、压迫等方法止血配合快速静脉输血和补液抗休克治疗,逐渐控制盆腔静脉丛的出血。切除肿物过程中,右侧输尿管下段横断,膀胱后壁部分被切除。自肿瘤上方阻断下腔静脉并纵形切开约 6 cm,取出静脉内肿瘤,肿瘤长约 13 cm,与血管壁之间无黏连,缝合下腔静脉。修补并缝合膀胱后壁,行右侧输尿管膀胱再植。术中出血估计 10000 mL,在稀释血液的基础上输血及血浆 6000 mL,病人术后生命体征平稳,如期恢复。

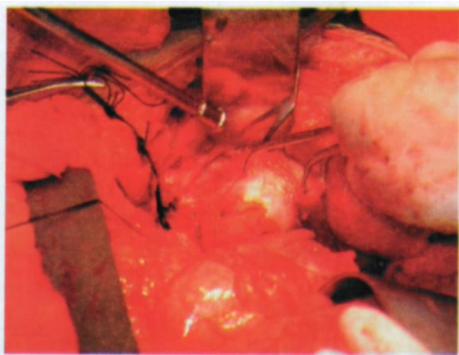


图 4 盆腔静脉内肿瘤



图 5 取出下腔静脉内肿瘤

### 3.3 术后病理

盆腔、下腔静脉及子宫壁生长活跃的血管内平滑肌瘤病,细胞密集,核分裂 1~2/10HPF;淋巴结未见肿瘤(右髂外 BV0/2);增殖期子宫内膜;慢性宫

颈及宫颈内膜炎;双宫旁血管未见特殊;右卵管与卵巢黏连,双卵巢及卵管未见肿瘤。免疫组化:CD34(血管+),CD117(-),Desmin(+),ER(-),PR(+),Ki-67(散在少数+)。图6为手术切除的标本。



图6 手术切除的标本

### 3.4 药物治疗

手术中切除大部分肿瘤及静脉内瘤栓,残余片状肿瘤紧贴右侧盆壁,约5 cm × 3 cm大小。术后予甲羟孕酮250 mg Bid治疗。

## 4 病例和文献复习

北京协和医院近13年共收治子宫血管内平滑肌瘤病8例,其余7例病人的临床资料如表1:患者平均年龄43岁,平均孕2.8次,产1.3次。7例患者中有4例以体检发现盆腔包块为主诉,1例绝经后妇女表现为绝经后出血,另2例分别表现为经期延长及经量增多。1例术后复发患者,肿瘤经过髂静脉和下腔静脉进入右心房,引起心悸和下肢浮肿。虽经过妇科检查和超声检查,术前仍无一例明确诊断,其中4例临床诊断为子宫肌瘤,1例可疑肉瘤,2例卵巢良性肿瘤。手术治疗:4例患者行全子宫双附件和肿物切除,2例行全子宫和肿物切除,1例行子宫和右附件切除,术中均明确诊断血管内平滑肌瘤病。随诊2~13年,1例复发,肿瘤沿下腔静脉达右心房和右心室,经过血管外科和心脏外科联合手术取出。

子宫血管内平滑肌瘤病临床少见,确切发病率不清。1896年首次报道该病,目前文献的病例多为

表1 子宫静脉内平滑肌瘤病患者的临床资料

序号	年龄	孕产	主诉	妇检	术前诊断	术中情况	手术方式	病理	随诊
1	36	3/1	体检发现肌瘤	子宫孕12周	多发肌瘤	子宫12周大小,右侧骨盆漏斗韧带9 × 5 × 5 cm肿物	TAH + RSO	右侧骨盆漏斗韧带 ML	2年后肿瘤复发,经髂静脉、下腔静脉长入右心房
2	38	3/1	体检发现盆腔包块	子宫左侧6 cm 实性固定包块	子宫浆膜下肌瘤	左侧阔韧带内10 × 10 cm实性包块	TAH + 左阔韧带包块切除	左阔韧带 ML	5年无复发
3	56	4/2	体检发现盆腔包块	子宫左侧4 cm 实性包块	左卵巢肿瘤	子宫左侧直径4 cm 肿物突向阔韧带	TAH = BSO + 左侧阔韧带肿物切除	左阔韧带 ML	6.5年无复发
4	58	2/1	绝经后出血伴盆腔包块	子宫孕10周	多发肌瘤	子宫后壁条索样肿物突入子宫静脉约5 × 0.5 cm大小,蚯蚓状	TAH + BSO	双侧宫旁 ML	8年无复发
5	31	3/2	体检发现盆腔包块	包块位于子宫下断与子宫边界不清,整体孕16周	子宫肉瘤,卵巢癌	肿瘤位于子宫下段突向右侧阔韧带,直径18 cm,双侧输卵管系膜和右卵巢静脉内瘤栓	TAH + BSO	子宫下段、双侧输卵管系膜及右卵巢 ML	13年无复发
6	40	3/1	经期延长6月	子宫右后方直径9 cm包块	右卵巢肿瘤	右侧阔韧带内肿物直径10 cm	TAH + 阔韧带内肿物切除	右阔韧带 ML	4.5年无复发
7	43	2/1	经量增多5年	子宫如孕10周	多发肌瘤	双侧肿瘤向宫旁生长	TAH + BSO	双侧子宫静脉内 ML	5年无复发

个案报道,总数不足 200例,生长至下腔静脉和心脏内的病例已经超过 50例。患者年龄 28~80岁,平均 45岁左右,90%以上为绝经前妇女。本例年龄 24岁,为目前为止报道最年轻的病例。部分患者有子宫肌瘤或者子宫切除术史。超过 30%患者病变超出子宫范围,10~30%累及心脏和大血管。病变生长的范围包括阔韧带、宫旁、输卵管系膜及卵巢静脉内。我院 8例患者中有 2例病变分别累及下腔静脉和右心房,与文献报道基本一致。

子宫血管内平滑肌瘤病的发病机制不清,目前主要有两种学说:一种认为其来源于子宫肌瘤向血管内伸展;另一种认为其来源于血管内平滑肌向管腔内生长。一些基础研究提示肿瘤来源于血管内平滑肌<sup>[1~3]</sup>。多数子宫血管内平滑肌瘤病的复发与保留卵巢有关,提示该病与雌激素有关。文献中有报道部分患者的雌激素水平升高,经过手术治疗后降为正常<sup>[4]</sup>。本例两次单纯肿瘤切除手术后复发,另一例保留卵巢术后 2年复发,而行双附件切除的患者尚无复发,说明该病对于雌激素可能有依赖性。

子宫血管内平滑肌瘤病的临床表现与子宫肌瘤相比并无特异性。主要表现为经期延长、经量增多和盆腔包块;绝经后患者可表现为绝经后出血。当肿瘤波及静脉及心脏时,可以表现为下肢浮肿、腹痛腹胀、晕厥及猝死。由于临床表现与子宫肌瘤相同,因此术前仅有少数合并下腔和心脏受累的病例经过 MRI CT和超声心动图等影像学检查得到诊断,多数病例诊断为子宫肌瘤,术前诊断准确率极低。虽有学者报道应用超声检查,提示子宫内观察到一种特殊的血管结构<sup>[1]</sup>,子宫增大,肌层中有多个结节状肿瘤且血供丰富<sup>[5]</sup>,但仍然不够特异。本例患者首次就诊表现为经量增多和经期延长,其余患者有 4例以盆腔包块为主诉,1例表现为绝经后出血,另 2例分别表现为经期延长及经量增多。术前经过超声检查,分别提示子宫肌瘤和卵巢肿瘤,术前诊断率为 0。

子宫血管内平滑肌瘤病的诊断靠术后病理检查。肿瘤呈蠕虫样或条索状生长,有时可见突入扩张的静脉内。镜下为良性的子宫平滑肌瘤,细胞表面被覆一层血管内皮细胞。免疫组化显示:波形蛋白、结蛋白和平滑肌肌动蛋白均为阳性,雌激素或孕激素受体可以为阳性。

子宫血管内平滑肌瘤病的治疗原则为手术彻底切除病变。手术范围以全子宫双附件及盆腔外肿瘤切除为主。以往复发病例多数保留了卵巢,这可能是复发的原因。所以对于病变局限于子宫者,应行全子宫双附件切除;而病变超出子宫范围如宫旁阔韧带、卵巢系膜、盆腔血管、下腔静脉甚至心前者,可在多科协作下完成盆腔外肿瘤切除。术前应该对盆腔外肿瘤给予充分的评估,尤其肿瘤与周围血管之间是否有黏连,因为这直接决定脉管内病变切除采用的手术方法。曾有报导肿瘤与血管之间黏连紧密,手术中强行牵拉肿瘤而引起血管撕裂的病例。本组病例中除 1例保留卵巢复发外,其余全部行全子宫双附件切除,随诊均无复发。对于复发的肿瘤仍然首选手术切除,彻底切除病灶才可以避免复发。本组 1例复发患者经过手术切除盆腔外肿瘤,随诊 3年无复发。对于该病的药物治疗,适用于术前缩小肿瘤体积及术后残存病灶的控制。目前药物治疗尚无统一的治疗方案。本组 1例患者,虽经多科协作手术,因肿瘤广泛浸润盆底静脉丛无法全部切除,术后根据免疫组化提示孕激素受体阳性,应用高效孕激素治疗。

由于子宫血管内平滑肌瘤病具有恶性的生物学行为,易于复发,因此建议长期随诊。定期进行妇科检查、盆腔超声、血管及心脏超声检查,必要时行 CT及 MR I检查,以及早发现病灶。

## 5 点评

子宫血管内平滑肌瘤病是一种少见的特殊类型的子宫平滑肌瘤,肌瘤向静脉和淋巴管内生长,因此也称为脉管内平滑肌瘤病。该病尽管组织病理上为良性病变,但是其临床行为类似恶性肿瘤,常通过脉管向子宫外生长,甚至长入右心房和右心室而引起猝死。北京协和医院妇产科于收治的这一患者为文献报道最年轻的子宫血管内平滑肌瘤病病例,术前经多科会诊及各科合作手术治疗,取得了良好的效果。本文对该病例的诊治过程做了详细报告,并结合文献对北京协和医院收治的其他 7例血管内平滑肌瘤病的临床资料进行了总结,具有很高的临床指导价值。

## 参考文献:

- [1] Merchant S, Malpica A, Deavers MT, *et al* Vessels within vessels in the myometrium [J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26 (2): 32 - 36
- [2] Quade BJ, Dal Cin P, Nesky DM, *et al* Intravenous leiomyomatosis: molecular and cytogenetic analysis of a case [J]. *Mod Pathol*, 2002, 15 (3): 351 - 356
- [3] Dal Cin P, Quade BJ, Nesky DM, *et al* Intravenous leiomyomatosis is characterized by a der(14)t(12;14)(q15;q24) [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003, 36 (2): 205 - 206
- [4] Kokawa K, Yamoto M, Yata C, *et al* Postmenopausal intravenous leiomyomatosis with high levels of estradiol and estrogen receptor [J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 100 (5pt2): 1124 - 1126
- [5] Merchant S, Malpica A, Deavers M T, *et al* Vessels within vessels in the myometrium [J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26 (2): 32 - 36

## 流行病学调查表明前列腺癌与过熟肉食中的致突变物有关

最近一项由美国、加拿大多个大学研究人员组成的调查研究表明,高温烹饪的肉食中含有杂环化合物胺,它包括有 2-氨基-1-甲基咪唑啉-6-苯基 [4,5-b]吡啶 (PhIP) 和多环芳香的碳氢化合物,如苯丙吡 (BaP)。在啮齿目动物的实验里,一次性高剂量 PhIP 摄入即可诱发前列腺癌,我们前瞻性研究也表明,肉食中的致突变物,尤其是 PhIP 与前列腺癌发病风险有关。我们的问卷包括 137 个问题并且将它们与 BaP、杂环族化合胺 (基) 和 PhIP 联系起来。在随诊中我们查明在 29361 男性中有 1338 前列腺患者,其中,868 个患者是在随诊一年中明确诊断的,520 个患者已属晚期 (III 期或 IV 期)。总体来说,红肉或白肉并不能直接与前列腺癌相关。每天摄入超过 10g 过熟肉者与不吃肉者相比,前列腺癌的危险增加 1.4 倍 (95% 置信区间: 1.05-1.92)。总之,我们发现过熟的肉可能与患前列腺癌的风险相关。我们的这个流行病学研究与动物实验一致,动物研究表明,PhIP 为前列腺致癌物。

王莎丽 编译自 *Cancer Res*, 2005, 65 (24)  
章静波 审校

## 【择句释义】

In conclusion, very well done meat was positively associated with prostate cancer risk  
总之,过熟的肉可能与患前列腺癌的风险相关。

文章编号: 1001-6325(2007)03-0353-05

协和大查房(23)

## 反复发热

黄晓明<sup>1</sup>, 杨 惊<sup>2</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 普通内科; 2. 急诊科, 北京 100730)

男性患者, 34岁。因“反复发热 4月余”收入院。

### 1 病历摘要

#### 1.1 病史

患者 4个月前劳累后出现发热, 自测体温最高 38.5, 伴畏寒、寒战、全身乏力、肌肉酸痛。发热多为连续数天, 下午为著, 体温降至正常数天后发热复现, 无明显规律。于当地医院(葡萄牙)住院治疗, 查血淋巴细胞增高, 血小板降低。起病半月后出现咳嗽, 咳痰, 痰为黄痰, 并有痰中带血, 予静脉用环丙沙星治疗。用药 2 d后出现咳嗽后突发憋气, 测  $\text{PaO}_2$  44.8 mmHg (1 mmHg = 133.3 Pa),  $\text{SaO}_2$  87%, 体温最高 39~40, 予气管插管机械通气、双侧胸腔引流等治疗(具体不详), 胸片提示双侧中、下肺野均出现弥漫性密度增高, 诊为“双侧间质性肺炎”。改用阿奇霉素治疗, 病情仍进行性恶化。起病 20 d时行支气管镜见黏膜水肿, 广泛炎症反应, 肺泡内出血。诊断成人呼吸窘迫综合征(ARDS), 肾功能不全, 改用泰能 500 mg/6 h, 波尼松龙 75 mg, 异烟肼 300 mg, 克赛 40 mg皮下注射。查血 WBC  $(3.1 \sim 10.1) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , Hb 80~108 g/L, Cr 0.92~2.29 mg/dL, HAV, HCV, HIV、疟原虫、腺病毒、埃可病毒、汉坦病毒、支原体、立克次体抗体均(-); 肥达外斐试验(-)、EBV、CMV(IgG+), HBsAb, HBeAb, HBcAb(+); 血、支气管分泌物培养(-), cANCA, pANCA, ANA, 抗 dsDNA, 抗 SM, 抗基底膜抗体均(-); CH50, C3, C4正常。经 1个月治疗患者清醒, 无发热, 憋气等症状消失, 但出院 3 d后再次出现发热, 无咳嗽、咳痰、咯血、憋气等伴随症状, 再

次住院 10 d, 具体治疗不详。之后口服波尼松龙 30 mg/d, 每 3天减量 5 mg, 现隔日一次 5 mg, 异烟肼 300 mg/d, 未再出现发热等。2个月前回国, 外院复查 CT“两肺上叶及右肺中叶感染”。CRP 16 mg/L; ESR 26 mm/hr; 抗结核抗体(-); ANA, 抗 dsDNA, 抗 ENA, 抗 Jo1, 抗 Scl, 抗着丝点抗体(-); 既往史: 1997年因“腰椎间盘突出”行手术。个人史: 长期在葡萄牙当厨师, 吸烟 10年, 1包/日, 已戒烟 1年。

#### 1.2 入院查体

血压 170/110 mmHg, 双侧眼睑、前额发红, 颈部及胸背部散在 3 mm大小红色丘疹, 高出皮面, 有脓点。无皮下结节。浅表淋巴结未及肿大。各关节无压痛、肿胀, 活动好。

#### 1.3 辅助检查

入院后完善相关检查: 血常规: WBC  $(7.46 \sim 9.1) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , N 65%~69.8%, Hb 120 g/L; 血 ALT 27 U/L, AST 30 U/L, GGT 17 U/L, ALP 50 U/L, TP 69 g/L, Alb 41 g/L, Cr 141  $\mu\text{mol/L}$ , CHO 3.5 mmol/L, TG 2.1 mmol/L, LDL 2.2 mmol/L; 尿常规正常; 便常规正常; PT+A(-); 血气分析  $\text{PaO}_2$  90.9 mmHg,  $\text{SaO}_2$  96.2%; ESR 14 mm/h; CRP 3.58 mg/L; 血 HBsAb, HBcAb(+), HIV、HCV 抗体(-); RPR(-); 抗结核抗体(-); PPD(-); 血 Ig 正常; 自身抗体(-); ANCA(-); 2次痰培养+药敏: 肺炎克雷伯杆菌, ESBL(-); 1次痰培养+药敏为 MRSA; 支气管镜灌洗液培养: MRSA  $1.2 \times 10^3 \text{ L}^{-1}$ , 奈瑟菌属  $10^3 \text{ L}^{-1}$ , 溶血链球菌 >100 个, 青霉菌。肺穿液、毛刷、灌洗液、4次痰找抗酸杆菌(-), 毛刷找真菌、灌洗液涂片找真菌(-)。影像学: B超: 脂肪肝、胆囊结石、脾大; 双肾动静脉彩

收稿日期: 2006-09-09

超正常; ECG正常; 肾血流图: 双肾血流灌注及功能稍差。肺穿刺病理: 肺组织局部肺泡间隔及小血管周有淋巴细胞浸润。支气管镜: 各级气道有充血, 镜下所见大致正常; 肺泡灌洗液病理: (肺泡灌洗液) 大量吞噬淋巴细胞, 未见瘤细胞。

#### 1.4 诊治经过

入院后停用泼尼松龙及异烟肼, 体温正常, 无咳嗽咳痰等。但 1 周后再次出现咳嗽、咳痰, 体温最高 37.9 ~ 38.0, 午后明显, 加用利复星治疗无效, 改用拜复乐后咳嗽、咳痰较前有所好转, 体温降至 37.1 ~ 37.5。耳鼻喉科会诊: 双上颌窦炎, 鼻腔、咽黏膜光滑, 活检阳性率低。眼科会诊: 眼底未见异常。入院 2 周后左大腿后侧出现痛性肿物, 查左大腿后侧腘窝上 10 cm 处可触及约 10 cm × 5 cm 大小皮下肿物, 表面发红, 有压痛, 边界不清, 左小腿内侧可触及一约 1 cm 大小结节, 质中, 有压痛。皮肤科会诊意见: 左股后侧 10 cm × 5 cm 大小肿物, 考虑脂膜炎? 硬红斑? 建议病理活检。经多科查房认为血管炎可能, 建议尽早正规皮质激素加免疫抑制剂治疗, 积极联系肾穿。已行肾穿活检, 并已加用静脉环磷酰胺 (CTX) 200 mg。

## 2 讨论

### 2.1 张燕医师 (放射科)

患者起病 11 d 后第一次胸片透光度两侧略有不一致, 起病半个月后双肺中下肺野出现大片肺实变, 22 d 时双肺实变较前明显增加, 1 个月时实变明显减轻, 之后全面好转。起病 1 个半月后胸部 CT 见左上肺纤维索条影、斑点影, 肺内可见多发结节, 右中叶左舌叶可见点状密度影, 下肺及纵膈未见明显异常。起病 3 个月后复查胸部 CT 见左上肺纤维索条影, 右上肺及中肺斑点影较前明显吸收, 右中叶出现了新发点片影及右下肺胸膜下小结节。入院时的 CT 见右中叶点片影边缘稍锐利, 形态与前基本一致。CT 新发病变可能为间质渗出、肉芽肿病变, 肺部感染或血管炎均可出现类似表现 (图 1)。

### 2.2 黄晓明医师 (普通内科)

总结病例特点: 患者青年男性, 急性起病。以发热、咳嗽、咯血、呼吸困难为主要表现, 曾有呼吸衰竭及肾功能不全, 使用足量皮质激素治疗有效。在皮质激素减量至停用过程中, 出现肺内新发病变, 发热, 皮肤结节, 影像学提示上颌窦炎。患者在葡萄牙

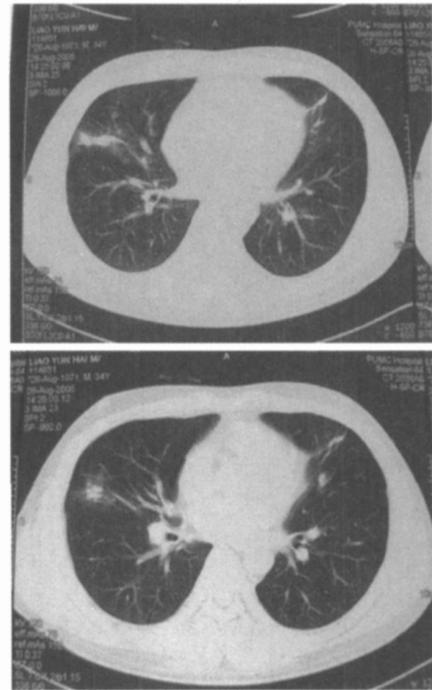


图 1 入院时胸部 CT

住院时出现呼吸衰竭, 当时有呼吸困难, 咯血, 血常规提示有血红蛋白降低, 胸片示肺内迅速进展的弥漫性浸润影, 曾行肺泡灌洗提示肺泡出血, 考虑当时弥漫性肺泡出血 (DAH) 诊断成立。DAH 的病因分为两大类: (1) 肺血管炎相关的疾病: 如抗磷脂抗体综合征 (APS)、白塞氏病、Goodpasture 综合征、过敏性紫癜 (HSP)、IgA 肾病、显微镜下多血管炎 (MPA)、系统性红斑狼疮 (SLE) 及韦格纳肉芽肿 (WG) 等; (2) 其他系统疾病导致: 如骨髓移植后、心脏淀粉样变、出凝血疾病、弥漫肺泡破坏、DIC、肺含铁血黄素沉积症、吸入损伤、淋巴管造影术、二尖瓣狭窄、坏死性肺炎、肺静脉阻塞疾病和肺血管肉瘤等。该患者目前诊断主要考虑: (1) 系统性血管炎: WG? MPA? (2) Goodpasture 综合征? (3) 感染: 非典型病原体? 具体分析如下: 首先考虑该患者 WG 的可能性大。经典 WG 三联征: 上呼吸道表现主要为鼻窦炎; 下呼吸道表现为多发肺内结节和空洞; 肾脏受累可表现为尿检查异常, 肾功能不全。病理以坏死性肉芽肿血管炎为特征, 多有 cANCA 阳性。DAH 在 WG 中少见: Travis 等曾报道 87 例行开胸肺活检的 WG 患者, 病理诊断 DAH 占 7% (Am J Surg Pathol, 1991, 15)。文献报道肺部表现为 DAH

的WG特点为:DAH多为首发症状;上呼吸道症状少见;早期出现急性肾功能衰竭;死亡率高,应用皮质激素及环磷酰胺(CTX)治疗死亡率仍可达66%。随着人们对WG的认识提高,早期发现使相关死亡率有所下降。结合该患者以DAH为首发,同时有肾功能不全表现,cANCA弱阳性,提示WG的可能性大,但目前尚无病理支持。患者新出现皮肤结节,可取病理帮助诊断。还需考虑显微镜下多血管炎(MPA):MPA发病年龄相对较大,多在50岁以上,可有肺肾综合征表现,肺部受累DAH多见,肾受累表现为尿检异常及肾功能衰竭,镜下血尿占80%以上;可有ANCA阳性。此患者年轻,尿检完全阴性,MPA的可能性不大。Goodpasture综合征:亦表现为肺肾综合征,肺出血可为咯血或DAH,肾受累可有尿检异常、肾功能损害,查抗GBM抗体阳性,肾脏病理:肾小球毛细血管壁有免疫复合物(IgG)线性沉积。该患者曾在发病时查抗GBM抗体为阴性。肾穿能帮助除外此病。感染:肺部感染尤其是非特异病原菌,如病毒可以DAH首发。目前研究表明病毒感染可为许多免疫性疾病的始动因素。此患者最初不排除感染,此后导致异常免疫激活。患者目前存在的问题:低热,CT示肺内多发渗出影,尚不能明确为原发病表现还是继发感染所致;皮肤出现新发红斑结节;仍有轻度肾功能不全。提交大查房希望能指导诊断:是否可诊断系统性血管炎,如果是,具体分型为何?治疗是否该用皮质激素,剂量如何?是否应用免疫抑制剂如CTX?

### 2.3 刘正印医师(感染科)

该患者病程中有感染因素存在,但解释不了病程全貌。发病后前半个月的发热可能为病毒感染所致,但之后出现的病程变化难以用感染解释。由于在葡萄牙时资料不全目前难以明确当时诊断。军团菌或病毒均可能引起多器官受累,但该患者6月份后仅隔日使用波尼松5mg即未再发热,用感染难以解释。

### 2.4 许文兵医师(呼吸内科)

患者在葡萄牙时呼吸衰竭的病史不清,同意黄晓明大夫的分析,当时胸片可见双侧大片肺实变,有血红蛋白下降,考虑当时肺泡出血可以诊断。感染如军团菌感染和血管炎均可能导致肺泡出血。军团菌感染可能有多脏器损害,可以有呼衰,但未用过相

应的治疗仅用激素治疗有效不支持感染。其后多次CT所示点片影,为反复的、游走的、相同性质的病变。肺炎如病毒感染或血管炎均可出现类似病变。肺穿病理显示血管周围淋巴细胞浸润亦提示有血管炎可能。结合肺泡出血、肾功能受损、皮肤病变考虑还是血管炎可能性大。我院肺泡灌洗得到大量淋巴细胞,可惜仅为小灌洗,没有得到含铁血黄素细胞等支持肺泡出血的阳性结果,必要时可复查支气管镜,再行灌洗明确之。

### 2.5 曾小峰医师(风湿免疫科)

该患者病程较短,有咯血、肾功能受损、皮下肿物等。咯血的病因我们所知常见的有结核、肿瘤、支气管扩张等,其实还应有血管炎。结合患者其他全身表现,符合血管炎S(皮肤)K(肾)L(肺)E(耳鼻喉)N(神经)受累的特点,考虑诊断系统性血管炎成立,但分型尚不确定,可能为韦格纳肉芽肿,MPA不能除外。27%的系统性血管炎均难以分类,但并不表示不需治疗。血管炎治疗需早期、足量,如为韦格纳肉芽肿用皮质激素和免疫抑制剂治疗需18个月,应用时间过短则容易复发。

### 2.6 文煜冰医师(肾内科)

肾穿病理:免疫荧光见IgA<sup>++</sup>为系膜区颗粒样沉积,IgG C3<sup>+</sup>,光镜见肾小球病变较轻,为轻度系膜增生。间质可见灶性或片状的肾小管间质损害,肾小管轻度萎缩、间质水肿与轻度纤维化,有些部位可见肾小管上皮细胞变性,小管壁可见较多炎症细胞浸润,以浆细胞为主,可见淋巴细胞、单核细胞及少量嗜酸性细胞浸润。血管断面少见,在可见的血管断面上可见小叶间动脉管壁增厚,小叶间静脉管壁周围炎症细胞浸润。总之,该患者肾穿病理特点为小球病变轻而间质病变重。诊断为“IgA肾病~级,肾小管间质性肾炎”。间质性肾炎常见的病因有药物、干燥综合征、感染及小血管炎。而在病理片中可见浆细胞浸润的以干燥综合征多见。

### 2.7 于阳医师(肾内科)

从该患者肾穿病理看,小球病变非主要,而以急性间质性肾炎为主要表现。小管内可见较多炎症细胞浸润,但慢性表现少,结合病史,不支持药物、感染性、慢性间质性肾炎。考虑该患者间质性肾炎病因以免疫因素可能性最大。在免疫性疾病中以干燥综合征合并间质性肾炎最多见,但该患者临床上无支

持证据。其次血管炎亦可合并有间质性肾炎,多见于韦格纳肉芽肿、Churg-Struss血管炎。该患者尚无血管炎特异性抗体,可能为早期血管炎。不论患者诊断是否为血管炎,间质淋巴细胞浸润且已有肌酐的上升为皮质激素治疗的指征,可用中等量至足量皮质激素治疗,观察肌酐变化。另外,该患者小球可见 IgA 沉积,诊为 IgA 肾病, IgA 肾病为免疫病理诊断名称,亚洲人种中发病率较高,临床表现多种多样,诊断需依靠肾脏免疫病理检查。有些系统性疾病如过敏性紫癜、肝硬化等也可能出现肾小球系膜区的 IgA 沉积,但血管炎出现 IgA 沉积者少,故考虑将 IgA 肾病作为附加诊断。

### 2.8 张奉春医师(风湿免疫科)

患者起病时以高热、肺部表现为主,现为低热、肺部结节、肾功能损害及皮肤病变,目前一般情况好,可等皮下肿物活检后再行治疗,不需急于分类。

### 2.9 李太生医师(感染科)

患者支气管灌洗液中曾培养出多种细菌及真菌,其中有青霉菌。青霉菌在长江以南特别是海南广东等地区为较多见的呼吸道寄生菌,结合该患者为温州人,不排除青霉菌亦为寄生菌,可再行肺泡灌洗液明确之。另外该患者反复住院,呼吸道中可能有多种细菌寄生,亦有可能为口腔中细菌污染,支气管灌洗液中细菌培养的阳性仅为治疗方案提供参考,针对培养阳性该患者暂不需治疗。感染也有可能引起类似该患者的表现,也有可能为感染诱发的血管炎,目前患者病变性质尚不明,感染性不能除外,同意张奉春教授观点,可等待皮下肿物活检结果,暂不开始皮质激素及免疫抑制剂治疗。

### 2.10 李雪梅医师(肾内科)

该患者肾脏病理间质性改变明显,同意于阳副教授意见,结合病人病史考虑,血管炎诊断可能性大,但不能完全肯定。不论该患者诊断是否为血管炎,该患者急性间质性肾炎的病理表现,大量淋巴细胞浸润而慢性表现较少,患者尚年轻而已有肾功能的损害,应积极治疗,疗效可能较好。

### 2.11 曾小峰医师(风湿免疫科)

不同意张奉春教授观点,该患者应积极治疗,方案应为波尼松 + CTX 治疗。但皮肤活检很重要,有利于诊断分型。但皮肤活检病理并非治疗所必需,

肾脏病理、新发肺部结节、皮下肿物均支持血管炎活动,应积极治疗。

### 2.12 曾学军医师(普通内科)

目前认为病毒感染可促发免疫反应,有可能为血管炎的病因之一。该患者起病时可能确为病毒感染,诱发了免疫反应,表现为肺部出血、ARDS急性发作。当时在葡萄牙及时进行了激素治疗,抑制了感染所诱发的炎症反应,后皮质激素减量后患者出现了发热、肺部结节、皮下肿物等表现,显示为慢性病程。不论是否为血管炎,该患者的多器官受累表现均提示存在有免疫反应,是否有必要尽快开始治疗,阻断其免疫反应的进程,避免病情的进一步恶化及进展。

### 2.13 陈嘉林医师(普通内科)

该患者的皮下肿物质地较硬,且有浸润性表现,是否如皮肤科所说为结节红斑还需明确,淋巴系统增殖疾病也可能出现类似皮肤表现,需行皮下肿物活检以除外之。

### 2.14 曾小峰医师(风湿免疫科)

血管炎治疗的时机难以把握,有些病人不治疗可能很长时间也不进展,也可能短期内出现难以逆转的病情恶化。既然肾脏病理支持需行治疗,则应及早治疗,以免短期内出现病情变化。

### 2.15 沈梯医师(血液科)

据目前的资料来看,诊断依据尚不充分,难以对该患者诊断下结论,但并不表示不需开始治疗。另外同意前观点,淋巴肉芽肿亦可出现类似皮肤表现,应对皮肤活检标本行免疫分型。可以预见皮肤活检标本亦可能出现类似肾穿病理的大量淋巴细胞浸润的表现,如浸润细胞为 T 细胞为主,则支持自身免疫疾病。

## 3 转归

大查房后加用波尼松 60 mg/d,并用 CTX 600 mg 行皮下肿物活检术。皮肤活检病理:(皮肤)皮肤组织,真皮浅层血管周围见少许淋巴细胞浸润;(皮下)皮下脂肪组织中见上皮样细胞肉芽肿结节伴多核巨细胞反应,小血管内皮细胞肿胀。特染:抗酸(-),六胺银(-),AB/PAS(-);未见活动性血管炎表现。遂停用 CTX 观察,患者肌酐呈明显上升趋势,故再次静脉用 CTX 800 mg,复查肌酐明显下降

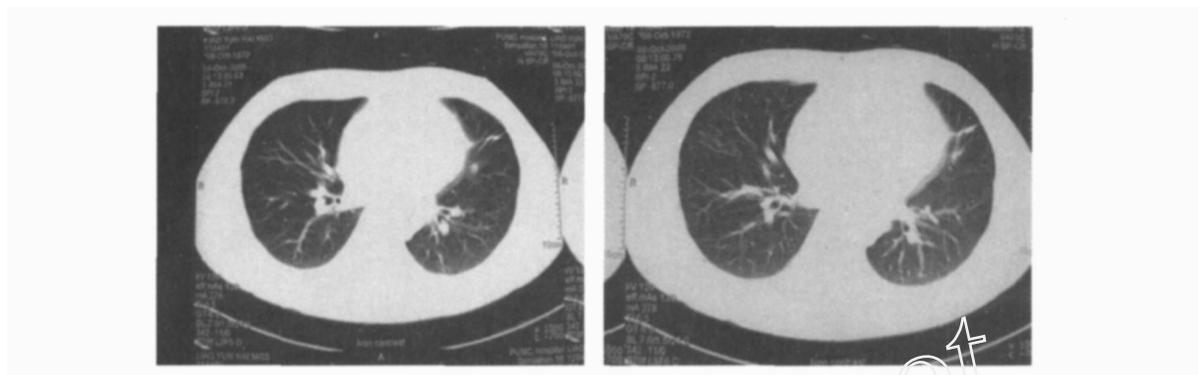


图 2 皮质激素与 CTX 治疗后胸部 CT

(由  $159.12 \mu\text{mol/L}$  下降至  $114.92 \mu\text{mol/L}$ )。治疗 20 d 后复查胸部 CT: 斑片影较前明显吸收 (图 2)。诊断仍考虑血管炎可能性大。出院后皮质激素规律

减量, 静脉用 CTX 每月 1 g。出院 2 个月随访, 一般情况良好, 无不适主诉。波尼松减至  $20 \text{ mg/d}$ , CTX 总量  $5.4 \text{ g}$ , 胸片正常, 血肌酐  $88.4 \mu\text{mol/L}$ 。

## 芳香化酶抑制剂与肺癌治疗

肺癌是人类最常见的肿瘤, 无论对成年女性或男性均为一种高致命的疾病, 人们迫切需要寻求最新的治疗方法。以往的研究显示肺癌的生长与雌激素和雌激素受体有关。芳香化酶是一种雌激素合成酶, 它的活性和肿瘤表达促进类固醇的生长刺激通路 (growth-stimulatory pathway)。我们应用 RT-PCR 和 Western 免疫印迹发现在人非小细胞肺癌 (NSCLC) 中有芳香化酶转录本和蛋白质的表达。在肿瘤专科医院的肿瘤标本中 86% 呈芳香化酶阳性。另外, 在肺癌标本检测中 ELISA 更能确定芳香化酶的生物学活性。此外和正常细胞相比, 肺癌细胞芳香化酶活性明显要高。新烟草碱 (anastrozole) 是一种芳香化酶的抑制剂, 它可以抑制肿瘤中芳香化酶活性, 体外处理证明新烟草碱可以导致肿瘤细胞的生长的明显抑制。体内试验也表明, 将 A549 肺肿瘤异种移植的小鼠进行卵巢切除, 经过新烟草碱治疗 21 天可明显抑制肿瘤的体内增长。这些结果显示芳香化酶存在于肺肿瘤细胞中, 并具有生物活性。经过特异的芳香化酶抑制剂处理可以抑制肿瘤的生长, 这一新的治疗途径可能会给倍遭肺癌折磨的患者带来福音。

王莎丽 编译自 Cancer Res, 2005, 65 (24)  
章静波 审校

### 【择句释义】

Treatment of tumor cells in vitro with anastrozole led to significant suppression of tumor cell growth  
新烟草碱体外处理可以导致肿瘤细胞的生长的明显抑制。

## 发热、全血细胞减少、骨痛

庄俊玲, 赖晋智, 曾学军, 陈嘉林

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 普通内科 北京 100730)

患者,女,25岁,因“乏力、发热 1月半,多发骨痛 3天,加重 1天”入院。

### 1 病历摘要

#### 1.1 病史

患者 1个半月前无明显诱因出现双下肢疼痛伴明显乏力,疼痛为肌肉痛,并逐渐影响到日常活动。后无诱因出现每日发热,体温高峰以午后和夜间明显,最高达 38℃,次日晨可降至正常。无咳嗽、咳痰,无腹痛、腹泻,无畏寒、盗汗。之后双下肢肌痛自行缓解。外院考虑“上呼吸道感染”,予以青霉素、头孢菌素等抗感染治疗后发热无明显改善,渐出现背部疼痛。就诊于河北某医院,仍考虑“呼吸道感染”,予以抗感染、营养支持治疗,患者体温高峰可降至 37.5℃,血常规:RBC 由  $3.7 \times 10^{12}/L$  降至  $2.01 \times 10^{12}/L$ ; Hb 由 117 g/L 降至 59 g/L; PLT 由  $231 \times 10^9/L$  降至  $93 \times 10^9/L$ 。后就诊于我院门诊,查 ESR 103 mm/h, CRP 6.22 mg/dl, 补体  $CH_{50}$  62.6 u/mL,  $C_3$  214 mg/dl, LDH 960 u/L。3 d前患者突发左肩、右额头、胸骨中下段及左锁骨疼痛,伴有恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物。今晨疼痛症状明显加重,伴有一过性言语不利,为进一步诊治入院。患者发病以来精神差,体重下降约 10 kg。既往史:发现牛皮癣 3年。个人史、月经婚育史、家族史:无殊。

#### 1.2 入院查体

T: 37.0℃, P: 90次/分, R: 21次/分, BP: 130/60 mmHg。重度贫血貌,皮肤、结膜苍白明显,皮肤可见散在色素沉着,右侧额部可及一包块,约  $3 \times 4$  cm,质硬,压痛明显;左锁骨、胸骨中下段压痛明显。心、肺、腹(-)。颈颈距 3指; Kemig征(-);

病理征(-)。

#### 1.3 辅助检查

1.3.1 常规检查:血常规: Hb 31 g/L, RBC  $1.18 \times 10^{12}/L$ , WBC  $3.04 \times 10^9/L$ , PLT  $28 \times 10^9/L$ 。尿常规、便常规 +OB:基本正常。肝肾功能: GGT 91 u/L, ALP 894 ~ 1314 u/L, AST 122 ~ 133 u/L, LDH 784 ~ 1514 u/L。一次呕吐物 OB(+). 脑脊液:压力  $>330$  mmH<sub>2</sub>O, 总细胞  $35/mm^3$ 、白细胞  $1/mm^3$ 、蛋白 105.2 mg/dl, 找幼稚细胞、细胞学、细菌培养、真菌培养、抗酸染色、墨汁染色、乳胶凝集试验均(-)。

1.3.2 血液系统:血涂片:红细胞大小不等,部分形态不规则;可见晚幼粒(8%)、中幼粒(2%)、早幼粒(1%)细胞。多次骨穿(髂前、髂后、胸骨)均为干抽,活检滚片有核细胞少。骨髓活检:提示造血组织极少,可见大量纤维组织。

1.3.3 免疫指标:补体:  $CH_{50}$  59.2 U/mL,  $C_3$ 、 $C_4$ 正常; IgG 6.48 g/L, IgM 0.506 g/L; ESR 40 mm/h; ANA、dDNA、抗 ENA、ANCA、ACL、自身抗体均(-)。

1.3.4 感染指标: TORCH: CMV-IgM(+); 乙肝五项、抗 HIV、EB-Ab、CMVpp65、血培养均(-)。

1.3.5 肿瘤指标: CA125 42.6 U/mL, AFP, CA19-9, CEA正常。

1.3.6 影像学:胸片正常;头颅 CT:可见左顶叶硬膜下低密度影。腹部 B超:肝门淋巴结肿大、少量腹水。胸腹 CT:肝脾增大;左下胸膜增厚粘连。头颅增强 MRI左顶叶硬膜下积液,脑膜异常强化。骨扫描:全身多发异常,考虑为恶性病变。骨髓显像:中央骨髓增生极差,外周骨髓扩张,可见灶状灶。

## 1.4 诊治经过

患者入院后有低热,体温最高 38,无明显规律,诉头部胀痛,右额部、左锁骨、胸骨下端疼痛明显。查头颅 CT可见左顶叶硬膜下低密度影,脑外科会诊考虑陈旧血肿,密切观察头痛情况。神经内科会诊不排除病毒性、隐球菌性脑膜炎、血液系统肿瘤、免疫病等累及 CNS,建议行腰穿。持续予以输血(输血前均使用地塞米松 5 mg)、脱水降颅压(甘露醇 250 mL静脉滴注 Q 4 h + 布瑞得 250 mL静脉滴注 Q 12 h)、止痛对症(凯扶兰、奇曼丁)治疗。后加用琥珀酸氢考 200 mg静脉滴注 Qd,之后患者症状减轻,右前额包块消失,血 WBC 恢复正常,PLT  $>5$  万/mm<sup>3</sup>。家属要求返当地医院治疗,故提前出院。

出院时患者仍有低热,一般情况较前好转,诉左下肢及额部疼痛。查体:BP 130/75 mmHg,颈软,颈颈距 3 指,胸骨中下段压痛(+),双肺、心、腹(-)。血常规:Hb 52 g/L,PLT  $21 \times 10^9$ /L。

## 2 讨论

### 2.1 庄俊玲医师(血液科)

患者入院时最突出的表现是全身多发骨痛,血三系进行性下降和颅内高压。病情危重,虽然我们在入院当天急行了头颅 CT、骨穿和腰穿等检查,但骨髓多部位干抽,骨髓病理不可能很快有结果,只能给予输血、脱水降颅压等对症治疗。入院时考虑诊断 血液系统恶性肿瘤:胸骨中下段压痛明显尤其提示急性白血病可能性大,颅内压升高可以用白血病中枢侵犯来解释,头部包块当时还怀疑过有无绿色瘤。多部位骨髓干抽可能为白血病细胞极度增生所致。但不符合之处为外周血未见原始和幼稚细胞。骨痛贫血也是多发性骨髓瘤(MM)的常见临床表现,但我院统计 218 例 MM 患者没有 30 岁以下发病者,且 MM 不能解释病情进展如此之快和颅内病变。急性骨髓纤维化(acute myelofibrosis, AMF):骨髓多次干抽当然需要除外骨髓纤维化(MF),但由于为年轻患者,病情进展迅速,临床无肝脾肿大,不符合一般 MF 的特点。因此应当考虑 AMF,此型临床少见,呈恶性进程,常有发热、骨痛、进行性贫血、骨髓穿刺干抽等特点,生存期不超过 1 年。有人提出 AMF 与急性巨核细胞白血病(即 AML-M7),以及

骨髓异常增生综合征伴 MF 是同一种疾病;但也有报道认为 AMF 是一种独立疾病,化疗有一定疗效。但对于此患者用此病不能解释颅高压和颅内病变。

恶性肿瘤转移:多发骨痛,颅内高压,LDH 升高应当考虑肿瘤多发转移。但患者缺乏其他系统表现,原发部位没有提示。且骨髓转移表现为骨髓干抽者少见。

### 2.2 邹农医师(血液科)

患者青年女性,急性起病,病程进行性加重,就诊时痛苦面容,骨痛为突出表现,尤以左锁骨、胸骨中下段明显,伴随全血细胞下降,血涂片中有晚幼粒细胞,多次骨髓穿刺(包括胸骨)均为干抽,骨髓活检纤维组织增生,提示骨髓纤维化明确。临床上考虑骨髓纤维化的病因可分为原发和继发,原发方面具有以下特点:(1)常见中老年,病程长,以年为单位,进展慢。(2)均有巨脾,常以压迫症状就诊。(3)逐渐出现的贫血,有出血倾向,外周血中可见幼稚细胞、泪滴样红细胞。(4)多有骨髓干抽,骨髓活检纤维组织增生。除了原发之外,部分属于继发的因素。包括:(1)骨髓增殖性疾病,如慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、非霍奇金淋巴瘤等均可合并骨髓纤维化,有明确病因。(2)骨髓转移癌,尤其是腺癌。(3)感染相关性疾病,如播散性结核及一些少见的病因如中毒、射线等。结合此患者病史及检查结果,可除外原发性骨髓纤维化,因此诊断思路应着重在继发性因素,尤其是转移癌和播散性结核方面。

### 2.3 陈建华医师(神经科)

患者持续发热,查体颈硬、颈颈距 3 指,入院后行腰穿多次脑脊液压力均明显升高,不能除外脑膜刺激征。结合头颅核磁脑膜异常强化、增厚的结果应考虑以下疾病:感染性脑膜炎,非感染性脑膜炎如嗜酸性肉芽肿、韦氏肉芽肿,脑膜转移癌,脑膜淋巴瘤和脑梗塞等,但后两者见于病变晚期。此外,患者在病程中出现了一过性的言语不利,有无血管因素参与?是否能以短暂性脑缺血解释?可进一步行头颅 MRA 明确。再者,患者头颅 CT 于左侧顶叶可见低密度灶,考虑硬膜下积液可能性大,原因最常见于外伤,但此患者并无明确外伤史。除此之外,还有一些机制不清的病因如蛛网膜破裂亦可导致。

#### 2.4 常晓燕医师 (病理科)

骨髓中造血组织极少,充满大量纤维组织,其间有恶性大细胞(图1),但不好判断其来源。有幸的是骨髓活检取材很好,切片见一处肿瘤细胞呈腺管样结构(图2)。正是这一处腺管样结构,加之免疫组化 AE1/AE3(+),才有助于判断肿瘤可能来源于胃肠道。最后报告:骨髓转移性低分化性腺癌。

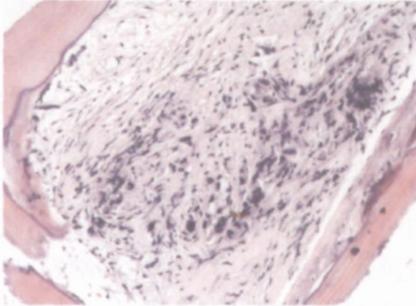


图1 骨髓活检低倍镜

Fig 1 Large malignant cells in bone marrow with little hemopoietic tissue and hyperplastic fibrous tissue

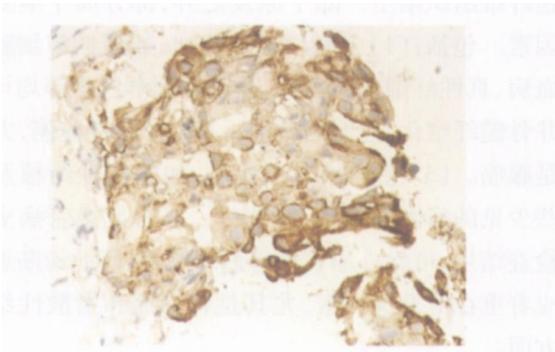


图2 骨髓活检组织免疫组化

Fig 2 Immunohistochemistry of bone marrow  
AE1/AE3(+)

#### 2.5 庄俊玲医师 (血液科)

最终还是依靠病理得出了确切结论。后行胃镜提示:胃底体交界处占位,因血小板低,占位处有新鲜血痂,故未行活检。外科会诊认为:目前失去手术机会,若有梗阻出现,再考虑行姑息性手术。肿瘤化疗科会诊:目前全身状况差,KPS低,不适合化疗。放疗科会诊认为:放疗价值不大,为改善颅压增高症状,可姑息行全脑放疗,但放疗过程可致脑水肿加重。向家属充分交代病情,家属放弃,转至当地医院姑息治疗。出院诊断:低分化腺癌广泛转移(多发

骨、骨髓、颅内),胃原发可能性大;继发性骨髓纤维化。

对近期国内报道骨髓转移癌的177例患者进行荟萃分析显示,男女比例为1.95:1,平均发病年龄为46.7岁(4~81岁)。83.1%的患者发生贫血,55.9%的患者有血小板下降。外周血出现幼稚细胞者占40.1%。45.2%的患者未明确原发灶,原发病因中以肺癌、胃癌、前列腺癌和乳腺癌依次排列,其他胃肠道肿瘤、肾癌、神经母细胞瘤、鼻咽癌等也可出现。

#### 2.6 葛昌文医师 (血液科)

骨髓是实体肿瘤的转移高发部位,其中以肺癌、胃癌、前列腺癌等最为常见。骨髓转移癌在临床表现上最常见为贫血,一般为轻到中度贫血;骨痛,常见胸骨疼痛,严重时可累及全身,一般随疾病的进展加重;发热,常为不明原因低到中度发热,抗生素治疗无效。以上症状呈进行性加重。此外,还可有出血、乏力等。实验室检查在血象上常表现为贫血,多为正细胞正色素性,少数为小细胞低色素性,而白细胞、血小板一般正常,少数可有全血细胞减少。外周血分类可见少量幼稚细胞。骨髓象可见增生明显活跃,可有骨髓的破坏及纤维化,常有骨髓干抽或稀释样改变。此种情况建议多次、多部位的骨髓穿刺,于低倍镜下仔细观察。骨髓转移癌细胞于细胞学上有下列3项特点:(1)大小不一,成团分布。(2)细胞胞浆相互融合成块。(3)胞浆受色不均。若能找到癌细胞可明确诊断。

#### 2.7 白春梅医师 (肿瘤化疗科)

晚期肿瘤患者临床表现可各式各样,结合此患者胃镜表现、骨髓病理诊断,考虑来自胃癌可能性大。晚期胃癌临床表现:持续性消瘦、腹痛,其他可有吞咽困难和黑便,结合此患者上述表现均不典型。体征上可有脐周淋巴结、锁骨上淋巴结肿大,行肛诊直肠隐窝有结节肿块。其他还可能有溶血性贫血、膜性肾病和高凝状态等表现。辅助检查上最主要的为胃镜,若取得病理可明确诊断,而如皮革胃无法取病理时还需配合上消化道造影。此外,在肿瘤标志物上目前无特异指标。早期胃癌的治疗方面:常采用胃切除术,若上1/3胃癌行全胃切除术,下2/3胃癌可行胃大部切除术。术后5年生存率可达85~90%,复发的危险因素主要是病灶较广泛和淋巴结

受累。而对于早期胃癌的高治愈率还与综合治疗有关,即胃切除术后的辅助治疗,包括:(1)放疗:主要是减少局部的复发,但对于总体生存率并不增加。

(2)全身化疗:许多临床研究均表明对术后生存延长有改善。(3)术前先辅助化疗。对于晚期胃癌的治疗方面,不能治愈率达50%,即使局部切除病灶,复发率仍较高。据研究报道,采取姑息手术平均生存期8个月,行胃空肠吻合术平均生存期3个月,而不行手术生存期为2.48个月。此患者属于胃癌极晚期,无法再行手术,故平均生存期仅为2.48个月。关于非手术姑息疗法:(1)放疗:目的为控制症状,如控制疼痛、减少出血、解除梗阻。(2)内镜激光治疗。(3)化疗:平均生存期较不化疗者增加3~9个月,故联合化疗是目前胃癌晚期患者首选的治疗手段。而在化疗前的一般状况评价,若白天时间有50%以上活动,不需卧床者则可选择联合化疗方

案。对于此患者因一般状况太差,亦无法符合化疗前评价。

## 2.8 沈悌医师(血液科)

此例患者在几个方面给了我们启示,首先骨穿时骨髓干抽一般见于三种情况:(1)增生低下,如再生障碍性贫血;(2)增生极度活跃,如少数白血病;(3)骨髓纤维化。此患者考虑骨髓纤维化(MF)可能性最大,但其临床表现不符合常见的MF,因此第二点提示我们应当考虑继发性MF可能。结合病情进展迅速、MR示脑膜异常强化,ECT示多发骨异常浓聚,恶性病变应首先考虑。患者最终明确为骨髓转移癌,但即便是转移癌,表现为继发骨髓纤维化者也并不多见,为诊断增加了难度。而且此时骨髓细胞学往往不能获得足够证据,因此骨髓病理最为关键。

### 新的骨髓增生综合征被确定

英国剑桥医学研究所的 Anthony R. Green博士及其同事在2月1日的《新英格兰医学杂志》(N Engl J Med, 2007; 356: 459 - 468)上报告,他们确定了一种骨髓增生综合征,通过 Janus 激酶 (JAK) 2 基因突变定义, JAK2 突变被指定为 V617F, 经常见于特发性血小板增多症、真性红细胞增多症和特发性骨髓纤维化。缺乏 V617F 突变患者的这些疾病的分子基础还不清楚。

相关骨髓增生障碍的特征包括单独的红细胞增多、有特征的骨髓形态学和血清促红细胞生成素水平降低。还有,红细胞系统集落可在血液样本上生长,不需要外源性促红细胞生成素。与 V617F 阳性的真性红细胞增多症纯合突变集落相反,这种疾病集落的特征是杂合突变。

作者指出,骨髓增生障碍个体患者的诊断可以是困难的。“我们的结果强调这些疾病分子分类的重要性。”

### 褪黑素可改善 ADHD 患儿睡眠,但对行为无效果

荷兰研 Gelderse Vallei 医院的 Marcel G. Smits 博士及其同事在2月的《美国儿童和青少年精神病学杂志》(J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46: 233 - 241)上报告,对有开始时失眠 (sleep-onset insomnia) 的未治疗的注意缺陷多动障碍 (ADHD) 患儿,褪黑素可帮助他们较早入睡和保持睡眠时间较长。然而,它对患儿行为障碍、认知功能或生活质量无影响。

Smits 博士及其研究组评论说,只有当失眠主诉持续和严重,对患儿造成负担时才应开始褪黑素治疗。

### 及早治疗朊病毒疾病可能有救

据美国 B D COMPARE 科技新闻网 (2007/2/6) 报道,在一项小鼠研究中,研究人员表示,如果及早发现,或许可以治愈朊病毒疾病。研究作者认为降低患者病人脑内朊蛋白表现量,将是一种有效的早期治疗方法。同时,此项研究还提出了一项检验朊病毒疾病治疗效果的新方法:检测朊病毒感染的小鼠的认知能力。

在这项新的研究中,作者模仿人类的朊病毒疾病,构建了发生认知和行为损伤的小鼠模型。患病的小鼠在早期就表现出辨认新物体、挖掘的障碍。同时,在脑细胞中的一些信号路径也发生了损伤。清除小鼠脑中的朊蛋白后,研究人员发现患病小鼠的上述症状都逐渐消失了,并且恢复了正常。

朊病毒感染小鼠的研究显示,神经元的功能和存活是相当重要的,研究人员据此提出了一个治疗方案,就是直接针对神经元中的朊蛋白。他们希望这种方法也适用于治疗人类的朊病毒感染。

本研究作者为 Giovanna Mallucci,该研究成果发表于2007年2月1日的《神经细胞》(Neuron)中。

## 库欣综合征、点状色素沉着

陈志科<sup>1</sup>, 李伟<sup>1</sup>, 王鸥<sup>1</sup>, 伍学焱<sup>1</sup>, 邢小平<sup>1</sup>, 夏维波<sup>1</sup>, 陆召麟<sup>1</sup>, 王文泽<sup>2</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 内分泌科; 2. 病理科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者女, 17岁。因脸变圆变红、生长迟缓 3 年余入院。

#### 1.1 病史

患者于 2003 年无明显诱因逐渐出现脸变圆变红, 无明显肤色加深, 腹部肥胖, 四肢相对变细。皮肤逐渐变薄, 皮肤碰撞后易起瘀斑, 无明显紫纹, 四肢毳毛增多, 唇上长胡须, 全身乏力, 双下肢肿, 无软瘫发作。3 年前开始身高不长(自幼身高比同龄人矮), 14 岁月经初潮, 之后未再来月经。双膝关节及腰背部疼痛, 2 年前行 B 超发现“肾结石”, 无肉眼血尿、尿中排石, 无骨折、身高变矮。无头痛、恶心、呕吐, 无视力下降、视野变窄, 无口渴、多饮、多尿。2006 年 5 月就诊于当地医院, 检查“BP: 160/120 mmHg; 空腹血糖 4.74 mmol/L; 血皮质醇节律消失; 小剂量地塞米松抑制试验不被抑制; 大剂量地塞

米松抑制试验不被抑制”; 肾上腺 CT 示“右侧肾上腺外侧支稍饱满”; 垂体 CT 示“垂体饱满”; 诊断为“库欣综合征”。为进一步诊治前来我院。患者自幼即有颜面部皮肤点状黑色色素沉着。起病以后, 精神、睡眠、食欲可, 夜尿 2 次, 尿中泡沫不多, 大便 1 次/日, 成形, 体重增加(具体不详)。既往史、个人史无特殊。家族史: 母亲、1 个双胞胎哥哥、2 个表哥及表舅有类似的点状黑色色素沉着(图 1)。

#### 1.2 入院查体

BP: 140/100 mmHg, Ht 130 cm (小于第 3 百分位), Wt 37.5 kg (小于第 3 百分位), BMI 22.2 kg/m<sup>2</sup>。向心性肥胖, 满月脸(+), 水牛背(+), 锁骨上脂肪垫(+), 多血质貌, 发际低, 左下腹可见细小紫纹, 全身散在瘀点及瘀斑。上唇有小胡须, 四肢毳毛重。颜面及双手点状黑色色素沉着(图 2), 颈后部及左下腹部可见咖啡斑, 齿龈、掌纹、乳晕无明显色素沉着。甲状腺不大。心肺(-)。

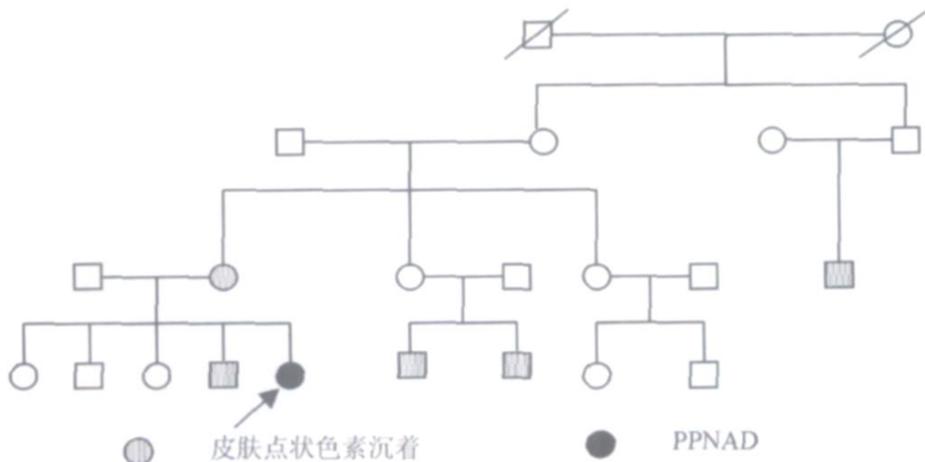


图 1 患者家系图



图 2 颜面部点状色素沉着

双下肢轻度凹陷性水肿。

### 1.3 辅助检查

血常规: WBC  $10.21 \times 10^9/L$ , N 80.8%, Hb 145 g/L, PLT  $326 \times 10^9/L$ ; 便常规 +OB (-); 尿常规 (-); 血生化: ALT 42 ~ 39 U/L, ALP 209 ~ 149 U/L, K 4.25 mmol/L, Cr  $57 \mu\text{mol/L}$ , GLU 4.2 mmol/L, TG 1.68 mmol/L, CHO 6.42 mmol/L, LDL-C 3.43 mmol/L, HDL-C 2.67 mmol/L; 24 h 尿蛋白 0.09 g; 甲功: 血 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH 正常; 血 PRL 0.7 nmol/L; 性激素: 血 E<sub>2</sub> 17.79 pmol/L, FSH 4.7 U/L, LH 0.4 U/L, T 2.3 nmol/L; 血 GH 空腹值  $<0.35 \mu\text{g/L}$ ; 血糖: 空腹血糖 185.2 ng/L; 血胃泌素  $59 \mu\text{g/L}$ ; 3 h OGTT: FBG 4.1 mmol/L, 2 h PBG 8.8 mmol/L, 空腹胰岛素 9.82 mU/L, 糖负荷 2 小时胰岛素  $>300 \text{ mU/L}$ , 提示 IGT、高胰岛素血症; 血皮质醇节律: 1032.24 nmol/L (8 am), 771.14 nmol/L (4 pm), 639.36 nmol/L (0 am); ACTH  $<2.2 \text{ pmol/L}$  (2次); 联合大小剂量地塞米松抑制试验: 对照日 24 h UFC 453.6  $\mu\text{g/d}$ , 450.84  $\mu\text{g/d}$ , 小剂量服药后 24 h UFC 352.92  $\mu\text{g/d}$ , 大剂量服药后 24 h UFC 414.72  $\mu\text{g/d}$ ; ECG: 窦性心动过速, 左室肥厚; UCG: 未见异常; 腹部 B 超: 左肾结石, 右肾可疑结石; X线: 胸腰椎骨质疏松, 双侧股骨骨质疏松; 骨密度: T-score  $\leq -5.4$  (L2-4); 骨龄相: 骨龄约 16 岁; 胸部 CT: 右肺下叶背侧胸膜下斑片影; 妇科 B 超: 子宫小; 乳腺 B 超: 未见异常; 甲状腺 B 超: 未见异常; 垂体 MRI 垂体饱满 (图 3); 肾上腺 CT: 双肾上腺未见明确异常 (图 4), 双肾结石, 胰头密度欠均。



图 3 垂体 MRI 提示垂体饱满

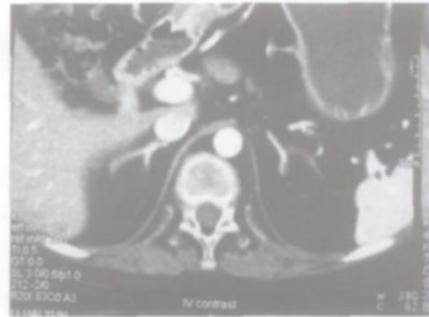


图 4 肾上腺 CT 未见明确异常

### 1.4 诊治经过

入院后予心痛定 10 mg q 8 h 控制血压在 120/80 mmHg 左右。考虑诊断库欣综合征明确, 原发性色素性结节样肾上腺病 (primary pigmented nodular adrenal disease, PPNAD) 可能性大, 结合患者家族中数人有皮肤色素沉着, 不排除 Carney 综合征 (Carney complex, CNC) 可能, 先行手术切除一侧肾上腺明确是否为 PPNAD。2006 年 9 月 18 日行腹腔镜下右肾上腺切除术, 病理报告: 符合肾上腺皮质增生并可见皮质色素性结节 (图 5); 免疫组化: CgA (+), -inhibin (+)。

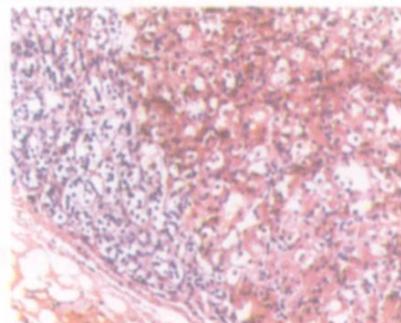


图 5 肾上腺病理见皮质增生并可见皮质色素性结节

## 1.5 目前诊断

### Camey综合征

原发性色素性结节样肾上腺病 (PPNAD)  
 皮肤点状色素沉着  
 高血压  
 糖耐量减低  
 骨质疏松  
 双肾结石

## 2 讨论

### 2.1 王鸥医师 (内分泌科)

患者青少年女性,隐匿起病,慢性病程。近3年出现脸变圆、变红,腹部肥胖,皮肤变薄,瘀斑,毳毛增多,无肤色加深;身高停止增长3年,继发闭经;2006年5月发现血压高。家族史:母亲、1个双胞胎哥哥、2个表哥及表舅有类似的点状黑色色素沉着。入院查体:BP 140/100 mmHg, BMI 22.2 kg/m<sup>2</sup>。身材矮小。查体典型向心性肥胖,满月脸,水牛背,锁骨上脂肪垫,多血质貌,发际低,可见细小紫纹,散在瘀点及瘀斑。上唇有小胡须,四肢毳毛重。颜面及双手黑色色素沉着,颈后部及左下腹部可见咖啡斑。齿龈、掌纹、乳晕无明显色素沉着。心肺(-)。双下肢轻度凹陷性水肿。辅助检查:血皮质醇增高,节律消失;小剂量地塞米松抑制试验不被抑制提示皮质醇增多症;血ACTH < 10 ng/mL,大剂量地塞米松抑制试验不被抑制提示非ACTH依赖性。影像学检查:MR示垂体饱满;CT示双侧肾上腺未见明确异常。病房结合其皮肤色素沉着表现及家族史,考虑Camey complex, PPNAD可能大。Camey complex为常染色体显性遗传,1985年由J. Aidan Camey首先报告,主要表现为黏液瘤、点状色素沉着、内分泌腺体功能亢进(PPNAD最为特异且最常受累)。分子遗传学研究提示40%~60%患者有cAMP依赖性蛋白激酶A调节亚单位(PRKAR1A)基因突变(位于17q22-24);另一个相关的位点是2p16。Camey complex临床表现包括皮肤:痣;内分泌肿瘤:包括PPNAD、肢端肥大(GH瘤)、甲状腺腺瘤或癌、睾丸肿瘤、卵巢囊肿;心脏黏液瘤:可多发,为主要死因;其他肿瘤:包括黑色素性神经鞘瘤、乳腺导管腺瘤、乳腺黏液瘤、骨软骨黏液瘤。NIH(1998年)Camey complex诊断标准为:典型分布的点状色素

沉着、黏液瘤、心脏黏液瘤、乳腺黏液瘤病变性、PPNAD或Liddle试验反常反应、生长激素瘤、睾丸大细胞钙化性Sertoli细胞肿瘤(LCCSCT)或超声显示典型钙化、甲状腺癌或年轻患者B超多发低回声结节、黑色素性神经鞘瘤、蓝痣、乳腺导管腺瘤(多发)、骨软骨黏液瘤;补充标准:一级亲属受累、PRKAR1A基因突变。有以上两种疾病表现,或一种疾病表现+1条补充标准诊断CNC。并发症方面:糖代谢:IGT,高胰岛素血症;骨质疏松:X-ray:胸腰椎骨质疏松,双侧股骨骨质疏松;骨密度:T-score-5.1(L2-4);腹部B超:左肾结石,右肾可疑结石;脂代谢:CHO增高;电解质正常;其他内分泌激素:甲功、PRL正常;E2下降,T增高;GH不高。患者入院后予心痛定控制血压,血压控制在120/80 mmHg左右;予固邦抗骨质疏松治疗;腹腔镜下右肾上腺切除术;病理回报符合肾上腺皮质增生并可见皮质色素性结节。目前诊断Camey综合征、库欣综合征、原发性色素性结节样肾上腺病、高血压、糖耐量减低、骨质疏松、双肾结石、皮肤点状色素沉着。查房目的主要是下一步治疗,该患者已进行了一侧肾上腺切除,是否需要进行另一侧肾上腺切除?全部切除还是大部切除?另外该病例为少见病例,有待进一步的研究,包括分子遗传学等方面的研究。

### 2.2 戴为信医师 (内分泌科)

同意Camey综合征、PPNAD的诊断。有几个问题,一是该患者骨质疏松明显、双肾结石,有无甲旁亢?二是库欣综合征的手术治疗一般术后出现肾上腺皮质功能低减则不易复发,若不出现肾上腺皮质功能低减则易复发,该患者术后未出现肾上腺皮质功能低减,因此建议切除对侧肾上腺,是全切还是次全切则再决定。该病有基因突变,患者家族中有多人有色素沉着,能否行家系研究?

### 2.3 王鸥医师 (内分泌科)

查过PTH不高,没有甲旁亢。

### 2.4 徐维锋医师 (泌尿外科)

患者术前诊断库欣综合征明确,血ACTH < 10 ng/L,大剂量地塞米松抑制试验不被抑制提示肾上腺来源的,但其影像学肾上腺并未见到明显腺瘤或结节,术前诊断困难,临床上贵科术前诊断考虑PPNAD,经手术切除病理已证实。该患者术后还是

有肾上腺皮质功能低减的表现,主要表现为乏力、纳差、腹胀、心率快,予补充过一次琥珀酸氢考 50 mg,之后有所好转。

### 2.5 冯凯医师 (内分泌科)

2001年曾经诊治过一例 Camey综合征患者,有库欣综合征、甲状腺腺肿瘤、心脏多发黏液瘤、乳腺腺瘤等表现,当时患者库欣综合征不是特别典型,病理报告为肾上腺结节样增生,患者有一个姐姐也与其有类似表现,但未检查。该患者因为心脏黏液瘤在阜外医院手术,后来随诊都在阜外医院。关于今天查房的患者,同意 Camey综合征的诊断,该病例及其家系很宝贵,值得进一步行基因及遗传学的研究。

### 2.6 夏维波医师 (内分泌科)

患者库欣综合征明确,实验室检查支持非ACTH依赖性,经手术病理证实为PPNAD。患者库欣综合征以生长发育迟缓起病,但库欣综合征引起的各种代谢紊乱明显,包括高血压、糖耐量减低、骨质疏松,已行一侧肾上腺切除术,若术后各种代谢紊乱仍明显,应考虑再次手术,切除对侧肾上腺,全切或次全切。

### 2.7 伍学焱医师 (内分泌科)

该患者来过一次月经,之后出现闭经,为继发闭

经,与库欣综合征相关。患者生长迟缓可能不止3年,可能自幼即生长迟缓,只是青春期后生长迟缓显得更明显。

### 2.8 连小兰医师 (内分泌科)

患者来自农村,经济条件差,且家在江苏,今后随诊困难,目前并发症多,可术后2周查血皮质醇及尿游离皮质醇,若水平仍高可考虑切除对侧肾上腺,全切或次全切。

## 3 随诊

患者肾上腺切除术后脸红好转,颜面部与双下肢有脱屑,乏力症状、食欲好转,体重较术前下降1.5 kg,未服用降压药血压下降至约110/70 mmHg,电解质正常,手术切口愈合良好。2006年10月8日复查血皮质醇:295 nmol/L (8 am), 281.52 nmol/L (4 pm), 267.4 nmol/L (0 am); 24 h尿游离皮质醇28.8 μg。患者及家属要求暂不行对侧肾上腺切除术,予以出院,定期随诊。患者及其家系的分子遗传学的研究正在进行中。

## 北京大学医学部生理与病理生理系 第4期《代谢性心血管疾病理论与实验技术高级研修班》 第一轮通知

北京大学医学部生理与病理生理系将举办第4期《心脑血管疾病生理与病理生理学研讨班——代谢性心血管疾病理论与实验技术高级研修班》,为期7~10天。研修班由北京大学医学部生理与病理生理系主任、长江学者管又飞教授主持,首席科学家唐朝枢、长江学者王宪等多位专家教授主讲。学习结束发给中文结业证书,授予国家级继续教育学分10分。

研修班主题是代谢性心血管疾病的理论与实验技术,以动物实验示教和操作为主,配合前沿理论讲解。内容包括小血管环灌流与心脏灌流、血管内皮细胞培养、球囊拉伤动脉粥样硬化模型、血管钙化检测技术、心肌急性损伤、心肌肥厚与重塑模型、大鼠心功能测定、小动物有创或无创血压测定技术、24小时清醒小鼠植入子血压监测、小动物超声活体成像技术、代谢疾病及重大心血管疾病研究常用转基因与基因敲除动物的表型、鉴定及应用,另将介绍转基因动物和基因敲除、基因敲低技术理论和应用。

时间初步定于2007年7月初至7月中旬期间,培训费约1500元/人

联系人:北京市海淀区学院路38号,北京大学医学部生理学与病理生理学系 孙长伟 收 邮编:100083

联系人:孙长伟 (suncw@bjnu.edu.cn, 010-82801746)或张振民 (physiology@bjnu.edu.cn, 010-82801455)

备注:为促进西部地区学术发展,西部省份学员学费可申请减半或减免

## 长期腹痛、间断便血、肝脾大、腹泻

沈建中<sup>1</sup>, 朱峰<sup>1</sup>, 孙钢<sup>1</sup>, 周旭东<sup>2</sup>, 肖雨<sup>2</sup>

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 1. 内科; 2. 病理科, 北京 100730)

### 1 病历摘要

患者,男,39岁,间断腹痛,便血31年,腹胀、腹泻、乏力4年。

患者5岁时脸色苍白、发黄,未重视。8岁起间断左下腹痛,不剧烈,间断解柏油样成型便或暗红色血便,无发热。多次在当地县医院检查发现:肝、脾增大,重度贫血,全消化道造影未见异常,骨髓穿刺涂片诊断为:营养不良性大细胞性贫血。予输血、注射维生素B<sub>12</sub>、口服叶酸治疗,贫血短暂好转后再次加重。既往史:7岁时患肺结核,治疗半年痊愈。家族史:父母体健,有1妹妹有类似病史,儿时即有贫血,肝脾大,但较轻,1弟体健。

分析:

患者自幼起病,主要表现为慢性腹痛、便血。结合年龄和病史分析,常见的病因有:肠道寄生虫感染、肠结核、炎症性肠病、肠道血管瘤、肠道憩室、肠道息肉等。钩虫、伤寒等肠道感染可引起腹痛和贫血,需做病原学检查排除这种可能。幼时有肺结核病史,应考虑肠结核的可能,但肠结核多伴有结核中毒症状,较少引起大量便血,所以诊断肠结核需要更多的证据。肠道息肉可引起腹痛、便血,需进一步做内镜检查。肠道血管畸形、憩室和炎症性肠病有待进一步检查明确。肝脾肿大可能与髓外造血代偿性增生有关。骨髓穿刺涂片检查报告营养不良性大细胞性贫血,从治疗反应结合患者的左下腹痛和便血症状分析不是单纯的维生素B<sub>12</sub>、叶酸摄入不足,而是可能存在肠道疾病所致的吸收障碍。

### 2 住院病历

#### 2.1 第一次住院

14岁(1979年)时在我院第1次住院,住院期间

间断排棕褐色大便,便前有明显腹部绞痛,多次查粪潜血阳性。血常规:血红蛋白(Hb)73~111 g/L,白细胞(WBC)7.2~9.8 ×10<sup>9</sup>/L,血小板(PLT)218~265 ×10<sup>9</sup>/L;肝功正常。腹部B超:肝肋下5.0 cm,脾肋下1.5 cm。2次全消化道造影发现第6组小肠可疑憩室。结肠镜检查:脾曲有1个2 mm息肉,病理诊断为肠息肉。胃镜检查(-)。推进式小肠镜检查:插至十二指肠降部,发现3~4处点状出血斑。骨穿:骨髓增生明显活跃(反应性)。眼科检查未见K-F环。转北京儿童医院行剖腹探查术,发现回盲部粗细不均,局部切除小肠70 cm,我院病理科会诊病理切片:符合克罗恩病(Crohn's disease)。服泼尼松10 mg 1/日,2月后腹痛便血基本缓解,停服激素。分析:

此次住院做了比较全面的检查,最后剖腹探查病理诊断克罗恩病。但全消化道造影和结肠镜检查未发现其余肠道存在病变。对激素的治疗反应进一步验证了克罗恩病的诊断。至此病人的临床表现基本可以用克罗恩病解释,肝脾增大可能与长期严重贫血,代偿性增生解释。

出院后腹痛消失,大便黄色成形,能正常生活,30岁时结婚生子体健。7年前排暗红色血便1次,在当地医院多次复查B超提示肝、脾大,Hb 50~60 g/L,PLT最低50 ×10<sup>9</sup>/L,WBC偏低。3年来腹胀,腹泻5~20次/d,稀糊样便,伴乏力、头晕、尿量减少,双下肢水肿,B超:门脉高压,大量腹水。多次大量输白蛋白后腹胀可减轻,服多种中药,上述症状无缓解。1年多前再次排暗红色血便,当时查血常规:Hb 60 g/L,考虑克罗恩病复发(未做肠镜及造影),服泼尼松5 mg每日2次×2个月,便血停止,但腹胀加重,腹泻10次/日,无血便。2003年再次来我院门诊,查血常规:Hb 23 g/L,WBC 2.7 ×10<sup>9</sup>/L,Pt

$47 \times 10^9 L^{-1}$ 。肝肾功:丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 23 U/L (正常 < 40 U/L), 血清白蛋白 (ALB) 24.5 g/L (35 ~ 55 g/L), 总胆红素 (TBIL) 0.93 mg/dL (0.1 ~ 1.0 mg/dL)。肌酐 (Cr) 1.75 mg/dL (< 1.5 mg/dL)。彩超:下腔静脉及肝静脉未见异常。以“肝硬化病因待查”第二次收住我院。

分析:

患者第一次出院后腹痛消失,仍有间断便血,多次当地医院检查发现肝脾大、重度贫血。此次住院的主要原因是便血、腹水及双下肢水肿、肝脾大、血三系减低,突出的表现是重度贫血, Hb 23 g/L。贫血的原因可能为多因素,包括慢性失血、克罗恩病所致的造血原料吸收障碍,及肝硬化、脾亢所致。

## 2.2 第二次住院

2.2.1 体格检查:步入病房,发育不良,体型瘦小,营养差。神志清楚,回答问题流利,面色灰暗,声音尖细,无胡须。贫血貌,巩膜无黄染,全身皮肤粗糙,双下肢色素沉着,未见肝掌、蜘蛛痣,浅表淋巴结未扪及。双肺呼吸清,心界不大, HR:80/min,律齐,心尖部 II 级收缩期吹风样杂音。腹软、膨隆,未见腹壁静脉曲张,无压痛,肝触诊不满意,脾右肋缘下平脐,质韧,无触痛,移动性浊音(+)。肛诊(-)。

分析:

查体的初步印象是患者存在明显的生长发育不良,原因与自幼肠道疾病所致的消化吸收障碍、消化道失血有关。甲状腺功能减低可引起生长发育迟缓,但应伴有智力障碍,本例病人智力无异常,不支持甲状腺功能减低。大量的腹水和巨脾提示存在门脉高压症,慢性肠病可引起肝损害,但在克罗恩病基本稳定的情况下出现不好解释,患者年轻,要考虑遗传代谢性肝病,需进一步检查明确。

2.2.2 辅助检查:Hb 16~35 g/L, WBC (1.57~3.9)  $\times 10^9 L^{-1}$ , PLT (23~49)  $\times 10^9 L^{-1}$ , 为小细胞低色素贫血。2次查外周血网织红细胞分别为 2.63% 和 3.81% (0.5% ~ 1.5%)。尿常规正常。粪常规(-),粪潜血 5次中 3次阳性。多次肝肾功检查:ALT、AST均正常,总胆红素 0.93~2.32 mg/dL (0.1~1.0 mg/dL),直接胆红素 0.57~1.38 mg/dL (0~0.20 mg/dL),总蛋白 (TP) 4.4~4.72 g/dL (6.0~8.0g/dL),白蛋白 (ALB) 2.2~2.7 g/dL (3.5~5.5 g/dL),A/G 正常,Cr 1.75~1.38 mg/dL (< 1.5 mg/dL)。血沉 (ESR):24 mm/第 1 小时末 (< 15)。蛋白电泳:<sub>1</sub> 6.4% (1.4% ~ 1.5%),<sub>2</sub> 10.5%

(7.3% ~ 12.15%), Alb 53.2% (54.0% ~ 65.7%), 18.2% (10.6% ~ 23.5%)。型胶原:320  $\mu g/L$  (正常 < 140  $\mu g/L$ )。甲状腺功能 T3 < 0.4 mg/L (0.66 ~ 1.92 mg/L), FT<sub>3</sub> 1.8 pmol/L (1.8 ~ 4.1 pmol/L), T<sub>4</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH 正常。溶血全套正常。铁三项:血清铁 20  $\mu g/dL$  (80 ~ 180  $\mu g/dL$ ),总铁结合力 187  $\mu g/dL$  (200 ~ 400  $\mu g/dL$ ),铁饱和度 11.0% (30%  $\pm$  5%)。血清叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 正常。血清铜氧化酶吸光度:0.02 (正常 > 0.12)。血清铜:12.5  $\mu mol/L$  (11.0 ~ 22.0  $\mu mol/L$ )。腹水检查:浅黄液体,WBC 78/uL,黎氏反应(+),比重 1.010;总蛋白 0.8 g/dL,LDH 47 U/L,ALB 29 g/L (白蛋白梯度 5 g/L),腹水找结核菌(-)、细菌培养(-)。血清自身抗体(-)。感染学指标:乙肝五项:HbcAb 和 HBeAb(+),余阴性;HIV-Ab、HCV-Ab、TB-Ab(-)、血细菌培养(-)。肿瘤学指标:AFP(-)、CA125 102.49 U/mL (< 35 U/mL),CA199、CA242、CA50、CEA 均(-)。胸片:双上肺血管影增粗,心影双侧轻大,心胸比 0.53 (< 0.50)。腹平片:中腹见多个短小气液平。小肠造影:回肠可见多发狭窄,狭窄近端肠管扩张,符合克罗恩病表现。腹部 BUS:肝大、实质回声不均、胆囊壁增厚、胆囊多发结石、门脉扩张 1.7 cm [(1.17  $\pm$  0.13) cm],脾大,双肾略缩小、实质回声增强,大量腹水,右肾囊肿。门脉彩超:门脉主干、肠系膜上静脉、脾静脉内径增宽。腹部 CT(平扫+增强):肝硬化,脾大、脾内强化的囊性不均低密度灶,腹水,门静脉扩张,胆囊结石,胆囊慢性炎症,双肾多发囊肿。胃镜:十二指肠球部多发息肉状隆起,慢性浅表性胃炎,Hp(-),贫血胃黏膜改变,病理:十二指肠黏膜慢性炎。结肠镜:全结肠及回肠末段 10 cm 未见明显异常,病理:(回肠末端)小肠黏膜水肿及慢性炎。骨穿:增生尚可,M:E=1.39:1,全片巨核细胞 1 个,血小板少见。UCG、ECG 正常。眼科检查:第一次 K-F 环(+);第二次 K-F 环(-)。

分析:

考虑病情复杂,内科组织了外科、儿科、神经科、眼科和放射科等多科参加的大查房,综合意见如下:

(1) 患者慢性病程,主要表现为腹痛、腹泻、便血、贫血、腹水和营养不良,结合既往手术病理结果和此次入院后的胃肠造影结果,克罗恩病诊断明确。

(2) 虽然患者临床表现有腹水、脾大、血三系减低和营养不良,血 ALB 低,腹部 CT 提示肝硬化和门脉高压,但无 A/G 比倒置,球蛋白不高,无食道胃底静脉曲张。故可能存在慢性肝病但并非肝硬化。

至于慢性肝病的原因,可能为克罗恩病或肝豆状核变性(wilson disease, WD)。

(3)WD 诊断不肯定:WD 尚无以便血为首发症状的报道;WD 一般 20 岁时多有神经系统受累表现,患者已 39 岁仍无神经系统受累,不支持 WD;患者的克隆氏病及小肠切除手术可影响蛋白及微量元素的吸收,血中蛋白及铜减低同样可造成铜蓝蛋白低,故血清铜氧化酶吸光度减低不足以证明 WD 的存在。眼 K-F 环检查结果与医生经验有关,可进一步复查。

(4)脾的病变:脾中强化的囊性不均低密度考虑淋巴管囊肿不除外,脾梗塞可能性大(特别脾边缘指压样病变改变),淋巴瘤、转移瘤可能性不大。淋巴管瘤病有类似脾多发囊肿表现,需手术后病理进一步明确诊断。

(5)下一步诊治:进行家系 DNA 分析、其他微量元素检查和尿铜及肝铜检查进一步除外 WD;手术切脾(解决脾亢和诊断问题)、探查小肠病变(明确克罗恩病诊断和解决便血问题)、切除胆囊(解决胆囊结石问题)、术中肝脏活检(明确诊断问题)。

2.2.3 手术检查:2003 年 10 月 30 日在全麻下行剖腹探察术,术中见腹腔大量腹水(约 3 000 mL),脾明显肿大,下极可达脐,脾脏可见多个突出表面的大小约 1~5 cm 的囊肿,行脾切除。肝脏颜色正常,质地稍硬,在左肝外叶取一块 1.5 cm 大小的肝脏送病理检查。探察小肠,自屈氏韧带至 190 cm 处小肠正常,之后开始小肠出现多个阶段性狭窄,二个狭窄带相距 7~9 cm,狭窄带间肠管扩张,直径可达 7~8 cm。有些狭窄带几乎将肠腔闭死。回肠末端约 20 cm 回肠正常,结肠未见异常。将病变小肠切除,残留小肠约 1.2 m。探察胆囊壁有慢性炎症表现,胆囊多发结石,切除胆囊。手术过程顺利。术后 2 周出现发热,最高 39,伴有咳嗽、咯痰,予抗感染治疗后 1 周体温降至 37.5 左右。11 月 29 日出院,出院时血常规:WBC  $15.1 \times 10^9 L^{-1}$ , Hb 50 g/L, PLt  $214 \times 10^9 L^{-1}$ 。

2.2.4 术后病理:(肝活检)小叶结构欠清,肝细胞轻度肿胀,排列拥挤,呈小结节状,以汇管区周围较明显,汇管区血管扩张,可见少量淋巴细胞浸润,未见坏死及纤维化,病变符合肝结节性再生性增生。铜染色(-)。脾脏内可见大量扩张之血管,部分血管腔内有机化血栓,局部血管内皮增生,可见灶性髓外造血,符合脾紫癜。小肠黏膜显急性及慢性炎,局部黏膜坏死伴小溃疡形成,黏膜下血管充血、水肿,局部纤维组织增生,不除外克罗恩病。胆囊呈慢性胆

囊炎,胆囊结石。

### 3 诊断

依据手术和术后病理结果,最终诊断:

(1)克罗恩病:诊断依据同术前。术后病理显示为小肠多发病变,病变表面有溃疡形成,且有肠腔狭窄和狭窄近端的扩张。镜下病理虽未见克隆氏病的特征性改变:肠壁全层炎和非干酪坏死性肉芽肿,但仍可确定是克隆氏病。既往对该病的治疗不正规,加之该病易复发的特性,导致患者长期迁延不愈的病程。

(2)肝脏病变:肝脏病理活检为肝结节性再生性增生,无纤维化。故不存在肝硬化。任何慢性消耗性疾病或免疫性疾病(包括克罗恩病)均会出现这种非特异性肝脏改变。肝小叶结构发生改变,肝细胞肿胀,可能导致门脉血回流不畅,压力升高,门脉增宽,所以可能存在轻度门脉高压,但不是引起脾大、腹水的主要原因。腹水的原因更倾向于明显的低蛋白血症。肝脏病变的原因结合病理结果可能是克罗恩病的肠外表现或患者长期慢性消耗所致或两者并存。

(3)WD 的问题:诊治过程中曾怀疑 WD,并且眼科检查曾发现角膜 K-F 环,血清铜氧化酶吸光度减低进一步诱导对此病的诊断,但 WD 难以解释病程全貌,再次请眼科会诊否认了角膜 K-F 环。克隆氏病及小肠切除手术可影响蛋白及微量元素的吸收,血中蛋白及铜减低同样可造成铜蓝蛋白低,故血清铜氧化酶吸光度减低也不足以证明 WD 的存在。术后病理肝脏标本铜染色(-),进一步否定了 WD。借此可以看出,角膜 K-F 环的识别存在眼科医生的经验问题,不要因此误导 WD 的诊断。

(4)脾脏病变:病理检查排除了脾脏淋巴瘤,脾大可能是因自幼长期重度贫血,导致髓外造血代偿性增大。另外,病理结果虽未发现脾亢,但脾紫癜同样可以造成类似脾亢的全血细胞减少现象。

(5)贫血:原因为综合性。慢性消耗性疾病、营养状况差、缺铁;长期反复便血;脾脏病变,均可导致贫血。

(6)胆囊结石:可能是克隆氏病的肠外表现。

### 4 随访

出院后 3 个月电话随访,体力较入院前改善,腹胀和双下肢水肿减轻(间断服用利尿剂),食欲好转,体重增加 5 公斤。

## 反复腹胀、恶心、呕吐

舒慧君, 李 剑, 吕 红, 刘晓红

(中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院 消化内科, 北京 100005)

### 1 病历摘要 (1)

患者男性, 55岁。因腹胀、恶心2月余, 症状加重伴呕吐1个月入院。

患者入院前2个月无明显诱因出现腹泻, 稀糊状便2~4次, 总量约400~500 mL/d, 在当地医院诊为“急性肠炎”, 给予抗生素和止泻药治疗, 腹泻停止, 但随后出现大便次数减少, 1次/5~6 d, 伴腹胀、恶心, 且症状进行性加重。1个月前开始反复呕吐, 多于进食后出现, 呕吐物为胃内容物, 含胆汁, 无粪臭, 伴腹胀, 无明显腹痛, 同时大便次数进一步减少至1~2次/10 d, 为少量稀水样便, 有排气。在当地医院检查, 腹部B超(BUS)示胆汁淤积; 腹部CT未见明显异常; 全消化道造影示各肠管均可见造影剂, 通过时间大致正常, 未见明显液气平面。给予禁食、补液等治疗后, 症状有所缓解, 但恢复进食后上述症状再次发作。遂来我院门诊, 查血 ALT 36 U/L, TP 6.5 g/dl, ALB 3.7 g/dl, TBil 2.71 mg/dl, DBil 1.24 mg/dl; 大便潜血(OB)(-); 立位腹平片示左上腹可见小气液平面; 腹部BUS示肝内多发中强回声, 考虑血管瘤, 胆汁淤积; 腹部CT示肝右叶血管瘤, 余未见明显异常; 胃镜示慢性浅表性胃炎伴胃窦充血; 胃电图正常; 全消化道造影(泛影葡胺)未见明显异常(上午9:00服用泛影葡胺后下午9:00开始排出)。为进一步诊治入院。发病以来体重下降明显。既往: 慢性乙肝10余年, 未治疗。

入院查体: 消瘦, 皮肤、巩膜轻度黄染, 浅表淋巴结无肿大, 心、肺(-), 舟状腹, 腹软, 肝脾肋下未及, 无包块, 无压痛、反跳痛及肌紧张,

莫菲征(-), 移动性浊音(-), 肠鸣音正常。

分析:

患者为中年男性, 急性病程, 主要表现为腹胀、恶心、呕吐, 排便减少, 呕吐物含胆汁, 进食后症状加重, 禁食后症状缓解, 从临床表现, 考虑诊断为高位单纯性肠梗阻。造成梗阻病因: 小肠肿瘤: 因患者为中年, 伴消瘦, 症状进行性加重, 但外院全消化道造影及腹部CT正常, 不支持; 下一步需行小肠气钡造影及小肠镜检查以明确诊断;

炎症性病变: 如肠结核、克罗恩病等, 但患者无低热、盗汗、关节痛等症状, 无结核病史, 临床不支持; 慢性假性肠梗阻: 一种有肠梗阻症状和体征但无机械性梗阻证据的综合征。原发性假性肠梗阻一般认为是肠神经丛和/或平滑肌变性的结果, 30%左右的患者有家族史。梗阻可影响全消化道, 亦可影响某一孤立部位, 如十二指肠、小肠, 呈急性发作与缓解交替的病程。X线检查表现为受累部位肠管显著扩张、运行迟缓。但该病一般见于儿童或青春期起病, 本例不符, 但要想到继发性假性肠梗阻。继发性假性肠梗阻可继发于结缔组织病、淀粉样变性、原发性肌病、内分泌病(糖尿病、嗜铬细胞瘤等)、药物等, 该患者应在行鉴别; 肠道外压性病变: 如肠系膜上动脉压迫综合征、肠外肿瘤或腹部肿块压迫、腹内炎症黏连等, 但该患者外院全消化道造影及腹部CT均未见明显异常, 不支持。

### 2 病历摘要 (2)

入院后辅助检查血常规正常; 肝肾功能: ALP 65 U/L, TBIL 4.72 mg/dl, DBIL 2.66 mg/dl, GGT 108 U/L, AST 69 U/L, K 2.8 mmol/L, Na

132.5 mmol/L, CL 73.7 mmol/L; 糖蛋白 (CA) 系列、前列腺特异抗原 (PSA) 及肺癌筛选均未见明显异常。腹平片示胃扩张, 未见明显液气平面; 腹部 BUS 示肠系膜上动脉内径 0.63 cm, 收缩期峰值流速 (PSV) 35.7 cm/s (稍慢), 血流通畅, 充盈好, 肠系膜上动脉与腹主动脉间夹角为 36 度; 胆囊 9.4 cm × 4.6 cm, 内充满点状中强回声, 肝脏回声稍强。小肠造影示钡剂大量储留于胃部, 十二指肠降部明显扩张, 水平部未见造影剂显影, 远端小肠有少许造影剂通过, 未见明显梗阻 (图 1), 初步诊断肠系膜上动脉综合征。腹部增强 CT 可见腹主动脉前肿块影, 示肝右叶血管瘤, 余未见明显异常 (图 2)。

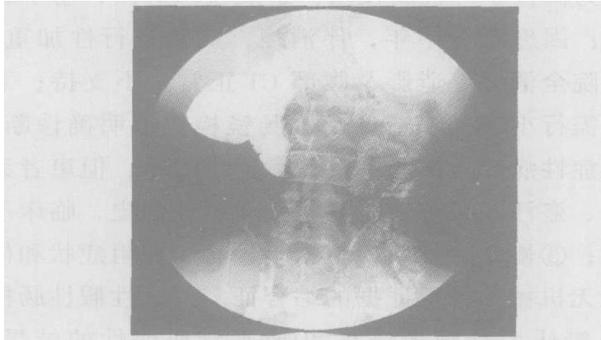


图 1 小肠造影

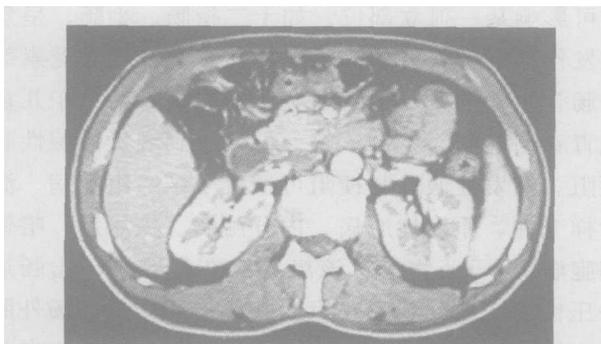


图 2 腹部增强 CT 结果

#### 分析:

肠系膜上动脉综合征 (superior mesenteric artery syndrome, SMAS) 是由肠系膜上动脉压迫十二指肠引起十二指肠完全或不完全梗阻的一种疾病。文献报道, 此症常见于瘦长体型的中、青年女性。临床上表现为无诱因反复发作的呕吐、呃逆、腹痛等肠梗阻症状, 多在饭后出现, 呕吐物中含有胆汁, 症状可因体位改变而减轻, 如侧卧、俯卧、

胸膝位时症状可减轻。长期发作可导致消瘦和营养不良。

其发病的解剖学基础主要有: 肠系膜上动脉与腹主动脉之间的夹角减至  $6^{\circ} \sim 15^{\circ}$  (正常为  $25^{\circ} \sim 60^{\circ}$ ); 肠系膜上动脉到腹主动脉之间的平均距离缩短至 2~8 mm (正常为 10~28 mm); 肠系膜上动脉根部到十二指肠中点的距离缩短  $< 10$  cm; 十二指肠悬韧带过短, 固定位置过高, 十二指肠上动脉起始部位过低。

该病的主要诊断方法是上消化道造影检查, 诊断标准为: 十二指肠壶腹部和降部扩张, 可伴有胃扩张; 十二指肠水平部黏膜皱褶的陡然垂直或斜行压迹呈“笔杆样”或“刀切样”改变; 胃、十二指肠排空延迟 4~6 h; 改变体位 (俯卧位或胸膝卧位) 钡剂可通过; X 线透视见梗阻近端逆蠕动所致的钡剂反流, 形成钟摆样运动。亦有研究显示, 彩色多普勒超声诊断 SMAS 有较高的准确性, 表现为肠系膜上动脉与腹主动脉之间夹角变小, 饮水后十二指肠上动脉近端十二指肠扩张明显, 左侧卧位时十二指肠潴留消失。

治疗方面, 多数 SMAS 经保守治疗可获得缓解, 但部分患者常因反复发作而需要手术治疗。

本例患者临床表现及上消化道造影结果均符合 SMAS 诊断, 但还有以下疑点: 患者中年起病; 症状进行性加重; 彩色多普勒超声提示肠系膜上动脉与腹主动脉间夹角正常。

由于存在上述疑点, 本应该行双气囊小肠镜检查, 但患者为 HBV 感染者, 故请外科会诊并转科行剖腹探查术, 术中见十二指肠水平部及肠系膜根部肿瘤大小约 6 cm × 5.5 cm, 侵犯包绕肠系膜上动脉、静脉, 无法根治, 遂行十二指肠空肠 Roux-Y 吻合术。病理诊断: 高分化腺癌。

至此, 明确诊断为十二指肠高分化腺癌。临床引起十二指肠梗阻的原因很多, 包括肿瘤、结核、克罗恩病等, 但这些疾病在上消化道造影时多表现为肠腔狭窄, 很少出现 SMAS 的“刀切症”, 本例的特殊之处就在于肿瘤造成肠腔狭窄的部位刚好在肠系膜上动脉下方, 从而造成肠系膜上动脉综合征的假象。

最后反思一下, 6 cm 大的肿物为何在腹部增强 CT 上没有提示呢? 请我院放射科金征宇教授会诊, 对照上消化道造影结果及手术中所见仔细阅

片,在十二指肠水平部层面、主动脉前方确实可看到肿块影(图2),但肿块没有增强,且和肠管很难鉴别。以往我院曾有1例类似的CT漏诊病例,

对此要求放射科医师在出报告时应结合患者病史及其他影像学检查结果,积极改进检查方法,以提高该部位肿瘤的检出率。

#### 迅速治疗可以使精神分裂症患者有较好的结果

美国北卡罗来纳大学的Diana O. Perkins博士及其同事在10月的《美国精神病学杂志》(Am J Psychiatry, 2005; 162: 1785 - 1804)上报告,精神病发病和治疗之间的间隔时间越长,治疗效果越差。

Perkins博士说,初始精神病的症状减轻不仅可迅速缓解痛苦和减轻患者及其家人的负担,而且还可以通过限制疾病进展,改善长期预后,保留患者对抗精神病药治疗的能力。她还说,干预计划可能会促进患者从精神分裂症首次发病康复的可能。

#### Certolizumab 有希望用于克罗恩病患者的治疗

德国Christian-Albrechts大学的Stefan Schreiber博士及其同事在9月的《胃肠病学》(Gastroenterology, 2005; 129: 807 - 818, 1114 - 1116)杂志上指出,有几种抗TNF药对克罗恩病患者显示有临床功效,目前只有Certolizumab得到批准用于治疗。Certolizumab具有价格较低和皮下注射的优点。根据一项II期研究的结果,Certolizumab pegol可能对活动性克罗恩病患者有效。

#### 青少年类风湿性关节炎逆转录病毒超抗原增加

美国Tufts大学医学院的Brigitte T. Huber博士及其同事在9月的《风湿病学杂志》(J Rheumatol, 2005; 32: 1821 - 1831)上报告,青少年类风湿性关节炎(RA)患者的人内源性逆转录病毒HERV-K18超抗原表达增加。这一发现为这种慢性疾病的病因学提供了新的观点。不同微生物感染可引起HERV-K18超抗原上调特别有意义。研究人员未找到HERV-K18超抗原水平异常增高与已知的修饰因子,包括循环干扰素水平和EB病毒感染之间的关系。

研究人员总结,虽然未发现有单个因素似乎可引起该超抗原的增加,但是通过刺激自身反应的T细胞,该超抗原可能与青少年RA疾病恶化相关。

#### 哮喘患儿的出生季节与尘螨致敏作用之间相关

韩国研究人员Young Yull Koh医生及其同事在10月的《过敏》(Allergy, 2005; 60: 1327 - 1330)杂志上报告,哮喘患儿出生月份与房尘螨的致敏作用之间似乎存在相关性。

#### 小儿科学家建议婴儿睡在婴儿床上

据美国BIOCOMPARE科技新闻网(2005/10/13)报道,美国儿科学会指南经过修改,针对婴儿猝死症(SIDS)提出新的建议,为了避免婴儿猝死症,应该让婴儿单独睡在自己的床上,而不是和父母同睡。另外,婴儿应该睡在稳固的小儿床床垫上,不应该有过于松软的寝具如枕头、橡皮奶嘴或棉被。而冬天时因为父母在小孩身上加太多毛毯,也容易造成猝死。此外,在怀孕期间抽烟也会增加婴儿猝死的风险。

这项新的建议报告发表于10月10日《小儿科》(Pediatrics)中。

刘晓荻 译  
孙 瑛 编