macokinetic drug interaction of levetiracetam with phenytoin in patients with epilepsy determined by new technique [J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 40 (6): 590-595.

· 临床研究 ·

自身免疫病相关噬血细胞综合征 33 例临床分析

厦门医学院附属第二医院血液风湿科（厦门 361021）　黄金梅　陈旭艳　董志高　范　薇　田丽红　王青青

【摘　要】　目的　探讨自身免疫病相关噬血细胞综合征（AAHS）的临床特点，以提高对本病的认识。方法　回顾性分析 33 例 AAHS 患者的临床表现、实验室资料、治疗方案及转归情况。结果　33 例 AAHS 中，原发病为成人斯蒂尔病（AOSD）19 例、系统性红斑狼疮（SLE）11 例、干燥综合征（SS）2 例、皮肌炎（DM）1 例；临床表现以不规则发热或者间断发热最多；实验室检查血细胞不同程度下降，转氨酶、TG、LDH、铁蛋白升高，sCD25 水平升高，纤维蛋白原、清蛋白下降，NK 细胞活性下降；采用单用激素或激素＋依托泊苷或激素＋小剂量依托泊苷＋环孢素（或者他克莫司）或激素＋环孢素（或者他克莫司）治疗后，生存率 73%。结论　AAHS 临床表现复杂多样，疾病本身进展快速，死亡率高，必须提高对该疾病的认识，早诊早治，以改善预后。

【关键词】噬血细胞综合征；自身免疫病；临床表现；治疗

【中图分类号】R593　【文献标识码】B　【文章编号】1002-2600(2020)02-0064-04

噬血细胞综合征（hemophagocytic syndrome，HPS），即噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（hemophagocytic lymphohistiocytosis，HLH），是由多种因素导致淋巴细胞和组织细胞异常活化增生分泌大量炎性细胞因子而引发的一组临床表现多样、严重损害脏器功能的综合征[1-2]。HPS 有继发性和原发性两种，由自身免疫病、恶性肿瘤或者感染等引起的为继发性 HPS，其中自身免疫病相关噬血细胞综合征（autoimmune disease-associated hemophagocytic syndrome，AAHS）在继发性 HPS 中居多。AAHS 病情凶险、进展非常迅速，若不及时诊断及治疗，病死率极高，需要高度警惕。本文对 AAHS 33 例患者的临床资料进行分析，以加强对本病的认识及提高诊疗水平。

1　资料与方法

1.1　研究对象：2017 年 1 月至 2019 年 7 月诊断为 AAHS 的患者 33 例，其中上海交通大学医学院附属仁济医院 31 例，厦门医学院附属第二医院 2 例。先明确诊断为自身免疫性疾病，再根据 HLH-2004 的诊断标准[3]进行 AAHS 的诊断。

1.2　分析方法：综合分析 33 例 AAHS 患者的一般资料、临床表现、实验室指标、治疗方案、转归情况，其中实验室指标包括炎症指标、血常规、生化、凝血、铁蛋白、细胞因子水平、NK 细胞活性、骨髓细胞学等。

2　结果

2.1　一般资料：33 例 AAHS 中，有 25 例女性患者，占 75.8%，8 例男性患者，占 24.2%，男/女＝1∶3.13，年龄 15～64 岁，中位年龄是 30 岁，平均（34.97±14.70）岁。

2.2　原发病：33 例 AAHS 中，19 例的原发病为成人斯蒂尔病（AOSD），11 例的原发病为系统性红斑狼疮（SLE），2 例为干燥综合征（SS），1 例为皮肌炎（DM）。

2.3　HPS 发病时期：33 例患者中，27 例患者在自身免疫病治疗过程中继发 HPS，6 例自身免疫病与 HPS 同时诊断。

2.4　临床表现：33 例患者的临床表现多样。以不规则发热或者间断发热最多，有 31 例（94%），持续时间为 1 周至数月，温峰在 38.5～41 ℃。其次依次是呼吸系统症状如咳嗽、咳痰、气促、咽痛、呼吸衰竭等 15 例（45.5%），循环系统症状如心律失常、胸闷、气促、乏力 13 例（39.4%），皮疹 10 例（30.3%），关节肿痛 9 例（27.3%），淋巴结增大 9 例（27.3%），脾肿大 8 例（24.2%），浆膜腔积液如胸腔积液或者心包积液 6 例（18.2%），消化系统症状如呕吐、腹痛、腹胀 6 例（18.2%），神经系统症状如头痛、肢体麻木、意识障碍等 5 例（15.2%），出血倾向如皮肤黏膜出血点、紫癜、鼻出血、牙龈出血、咯血、黑便等 4 例（12.1%），

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

泌尿系统症状如尿急、尿频、尿痛、少尿等 3 例（9.1%），肝肿大 2 例（6%）。4 种原发病临床表现的比较见表 1。

表 1　4 种原发病临床表现的比较［例（%）］

观察项目	SLE	AOSD	SS	DM
发热	10（90.9）	19（100）	1（50）	1（100）
呼吸系统症状	5（45.5）	9（47.4）	1（50）	0
循环系统症状	4（36.4）	9（47.4）	0	0
皮疹	3（27.3）	6（31.6）	0	1（100）
关节肿痛	2（18.2）	5（26.3）	1（50）	1（100）
淋巴结肿大	1（9.1）	8（42.1）	0	0
脾肿大	1（9.1）	7（36.8）	0	0
浆膜腔积液	4（36.4）	2（10.5）	0	0
消化系统症状	1（9.1）	5（26.3）	0	0
神经系统症状	2（18.2）	2（10.5）	1（50）	0
出血倾向	1（9.1）	3（15.8）	0	0
肝大	0	2（10.5）	0	0
泌尿系统症状	2（18.2）	1（5.3）	0	0

2.5　实验室检查：33 例患者铁蛋白（SF）升高 33 例（100%），NK 细胞活性下降 31 例（94%），纤维蛋白原（FIB）下降 30 例（91%），CRP 升高 30 例（91%），血沉升高 26 例（79%），PCT 升高 16 例（48%）。血常规中，WBC 下降 27 例（82%），Hb 下降 26 例（79%），PLT 下降 29 例（88%）。二系及以上血细胞减少 29 例（88%），其中三系均减少有 22 例（67%）。肝脏功能中，ALB 下降 33 例（100%），TG 升高 29 例（88%），ALT 升高 28 例（85%），AST 升高 32 例（97%），γ-GGT 升高 32 例（97%），LDH 升高 30 例（91%），ALP 升高 10 例（30%），总胆汁酸（TBA）升高 24 例（73%），总胆红素升高 13 例（39%），直接胆红素升高 20 例（61%）。肾脏功能中，UN 升高 10 例（30%），Cr 升高 5 例（15%）。此外，28 例（85%）骨髓中发现噬血现象，29 例（88%）出现 sCD25（白介素-2 受体水平）升高，28 例（85%）白介素-6 水平升高。

SLE 患者实验室检查可出现血象异常，肾功能损害，CRP 升高，血沉升高，补体下降，ANA 阳性，自身免疫抗体如抗 ds-DNA、抗 SM 抗体阳性等。AOSD 患者实验室检查可出现铁蛋白升高、肝功能异常。SS 患者实验室检查可出现 CRP 升高、血沉升高、ANA 阳性、抗 SSA 和/或抗 SSB 抗体阳性。DM 患者实验室检查可出现 CRP 升高、血沉升高、肌酶升高。

2.6　治疗及转归：1）单用激素治疗 9 例，其中好转 4 例，死亡 5 例；2）激素＋依托泊苷（VP-16）治疗 13 例，好转 10 例，死亡 3 例；3）激素＋环孢素（或者他克莫司）治疗 4 例，均好转；4）激素＋小剂量依托泊苷＋环孢素（或者他克莫司）治疗 7 例，其中 6 例好转，1 例死亡。同时予补充清蛋白、纤维蛋白原，抗感染（细菌、真菌及病毒），护肝等处理，其中有 22 例予丙种球蛋白治疗。治疗 8 周后，24 例 AAHS 患者明显好转，9 例病情进展，最后死亡，生存率 73%，死亡原因主要为感染、DIC 和 MODS。

19 例 AOSD 并噬血细胞综合征中 16 例治疗初期评估有效，3 例死亡，其中 12 例使用丙种球蛋白。具体包括：1）单用激素治疗 4 例，2 例好转，2 例死亡；2）激素＋依托泊苷治疗 6 例，5 例好转，1 例死亡；3）激素＋环孢素（或者他克莫司）治疗 4 例，均好转；4）激素＋小剂量依托泊苷＋环孢素（或者他克莫司）治疗 5 例，均好转。

11 例 SLE 并噬血细胞综合征中 5 例治疗初期评估有效，6 例死亡，其中 7 例使用丙种球蛋白。具体包括：1）单用激素治疗 4 例，1 例好转，3 例死亡；2）激素＋依托泊苷治疗 5 例，3 例好转，2 例死亡；3）激素＋小剂量依托泊苷＋环孢素（或者他克莫司）治疗 2 例，1 例好转，1 例死亡。

2 例干燥综合征并噬血细胞综合征患者中，1 例使用激素＋丙种球蛋白治疗，初评治疗有效；1 例使用激素＋小剂量依托泊苷＋丙种球蛋白治疗，初评治疗有效。

1 例皮肌炎并噬血细胞综合征，使用激素＋小剂量依托泊苷＋丙种球蛋白治疗，初评有效。

3　讨论

AAHS 的发病机制目前还不很清楚，机体的免疫系统失衡，自身抗体、免疫复合物异常激活巨噬细胞和 T 细胞，细胞因子大量释放导致噬血现象可能与之相关[4-5]。NK 细胞活性下降是 AAHS 发病的原因，而 sCD25 水平上升则是 AAHS 发病的直接结果。HPS 患者机体的巨噬细胞、白介素－1 被活化后，可以激活纤维蛋白原，促进纤维蛋白原分解，同时损害肝功能，使纤维蛋白原在肝脏中的合成减少，出现低纤维蛋白原血症，增加患者的出血风险，影响预后[6]。活化的巨噬细胞具有吞噬功能，因此，可在骨髓、脾等部位见到不同程度的噬血现象。HPS 缺乏特异性，病情复杂、进展迅速，如不及时治疗病死率高达 50%以上[7]。深入探讨 HPS 特点，对于尽早诊治非常重要。

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

临床上以继发性 HPS 多见，AAHS 在继发性 HPS 中占重要地位。本组 33 例 AAHS 中，原发病以 AOSD（19 例）和 SLE（11 例）为主，AOSD 的发病率高于 SLE，与其他的文献报道相符[8]，其余有 2 例干燥综合征、1 例皮肌炎。33 例 AAHS 患者中，临床上均有不同程度发热（94%）、肝功能异常（91%），出现呼吸、循环系统症状、皮疹、关节疼痛、胸腹腔积液、消化及泌尿系统症状、神经系统症状、出血表现等。有研究发现[9]，HPS 主要实验室检查异常为全血细胞减少。本组病例中二系及以上血细胞减少 29 例（88%），其中三系均减少有 22 例（67%）。主要异常指标还有 SF 升高（100%），清蛋白下降（100%），NK 细胞活性下降（94%），LDH 升高（91%），FIB 下降（91%），TG 升高（88%），sCD25 升高（88%）。AAHS 可见 SF 升高，有研究[10-11]发现可能与以下因素有关：1）组织细胞损伤，释放出铁蛋白，使血液循环中的铁蛋白升高；2）巨噬细胞大量活化，吞噬红细胞并将其溶解，释放出血红蛋白，血红蛋白进一步降解成 Fe^{2+}，参与铁蛋白的合成；3）铁蛋白的受体表达下降；4）铁蛋白结合态增多。TG 的水平和病情的严重程度、治疗效果相关，HPS 与 AOSD 均可出现铁蛋白升高、肝功能异常，但 AOSD 一般不出现 TG 升高，因此 TG 有利于区分 HPS 与 AOSD 病，而且该检查简单便宜，应作为 HPS 的常规检查。因为患者可在自身免疫性疾病出现时，或者数月甚至数年后发生 HPS，初诊 HPS 者出现上述的实验室检查特点及临床表现时，原发病应优先考虑自身免疫疾病可能，但需积极完善相关检查排除其他原发病；对于自身免疫病患者，在常规方案的治疗过程中病情无明显缓解，甚至出现急性加重时，同时伴有发热（经抗生素治疗 2 周无效）、二系及以上血细胞减少、肝功能损害、血清铁蛋白明显升高等，必须积极完善 HPS 相关检查以明确诊断，同时及时采取积极有效的治疗。

AAHS 是风湿性疾病的一种严重并发症，一旦确诊应及时予以治疗。对于 AAHS，不是一线推荐 HLH-1994 方案，而是首选激素治疗。有文献[12]提到予 30 mg/（kg·d）甲泼尼龙 3 d 后改为甲泼尼龙 2～3 mg/（kg·d）继续 2～4 d。临床上激素最大量一般是甲泼尼龙 1 g（3～5 d），但对于年龄较大或予激素和环孢素（或他克莫司）等治疗后仍持续活动者，应考虑 HLH-2004 方案。其他治疗方案还有丙种球蛋白、阿那白滞素、托珠单抗等药物[13-14]。VP-16 可抑制拓扑异构酶Ⅱ的作用，使双链 DNA 断裂，从而诱导抗原提呈细胞、T 淋巴细胞的凋亡而发挥作用。Johnson 等[15]通过 HPS 小鼠模型试验证明，VP-16 作用的靶点主要是 T 细胞，具有选择性，它可以清除活化的致病性 T 细胞，对初始 T 细胞、抗原提呈细胞、记忆性 T 细胞、单核巨噬细胞均无影响。这也说明 VP-16 在治疗 HPS 中既有细胞毒性药物的特性，又发挥着免疫调节剂的作用。丙种球蛋白有潜在的抗炎效应，可减弱巨噬细胞活化、降低细胞因子活性，从而减轻细胞因子风暴[16]。环孢素（或者他克莫司）具有高度免疫抑制作用，能明显地抑制 T 细胞而发挥作用。目前对于 AAHS 尚无统一的治疗方案，本组患者按照以下方案进行选择：单用激素、激素＋依托泊苷、激素＋小剂量依托泊苷＋环孢素（或者他克莫司）、激素＋环孢素（或者他克莫司），生存率 73%，取得了较好的治疗效果，而且 AOSD 并 HPS 患者的疗效较 SLE 并 HPS 的好。激素＋环孢素（或者他克莫司）可控制高细胞因子，在治疗 AAHS 中有显著疗效[17]。本组病例中 4 例使用激素＋环孢素（或者他克莫司）治疗均好转；激素＋小剂量依托泊苷＋环孢素（或者他克莫司）治疗 7 例，其中 6 例好转，疗效显著，但这些都需大量病例数据进一步证实。

总之，尽管与恶性肿瘤相关 HPS 相比，AAHS 预后较好，但是 HPS 若不及时治疗，病死率仍然高。因此，在今后的临床工作中，需提高对 AAHS 的认识，早诊早治，避免延误病情，有效提高生存率。

参考文献

[1] Halliday M, Ross J, Southgate M. Cytomegalovius－Induced hemophagocytic lymphohistiocytosis in an extreme preterm infant recognition and therapy leading to recovery [J]. Advances in Neonatal Care, 2017, 17 (2): 91-95.

[2] Behrens E M, Koretzky G A. Cytokine storm syndrome: Looking toward the precision medicine era [J]. Arthritis&Rheumatology, 2017, 69 (6): 1135-1143.

[3] Henter J I, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48 (2): 124-131.

[4] Warley F, Bonella B M, Odstrcil-Bobillo M S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Experience in 27 patients [J]. RevistaMedica DE Chile, 2017, 145 (3): 344-350.

[5] 许书添，董建华，李世军. 系统性红斑狼疮合并噬血细胞综合征 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志，2019，28 (3)：293-297.

[6] Li P Z, Wang Y, Huang L S, et al. Clinical significance of se-

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

rum ferritin and fibrinogen in evaluation of treatment response in hemophagocytic syndrome [J]. Journal of Medical Research, 2016, 45 (3): 58-60.

[7] Lin M, Park S, Hayden A, et al. Clinical utility of soluble interleukin－2 receptor in hemophagocytic syndromes: A systematic scoping review [J]. Annals of Hematology, 2017, 96 (8): 1241-1251.

[8] 闫丽娟，王晶石，王昭. 自身免疫病相关噬血细胞综合征 22 例临床分析 [J]. 内科理论与实践，2013，8 (3)：182-186.

[9] Bouet P E, El Hachem H, Monceau E, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis [J]. Fertility & Sterility, 2016, 105 (1): 106-110.

[10] Yu H X, Li Y, Cai D M, et al. Clinical analysis of 19 adult patients with hemophagocytic syndrome [J]. J Clin Hematol, 2016, 29 (5): 398-400.

[11] 李佩章，王英，庞乃奇，等. 噬血细胞综合征临床特征及预后因素分析 [J]. 现代肿瘤医学，2018，26 (4)：597-599.

[12] 高云梅. 噬血细胞综合征的诊疗进展 [J]. 世界最新医学信息文摘，2018，18 (52)：18-19.

[13] Crayne C B, Albeituni S, Nichols K E, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome [J]. Front Immunol, 2019, 10: 119.

[14] Halyabar O, Chang M H, Schoettler M L, et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2019, 17 (1): 7.

[15] Johnson T S, Terrell C E, Millen S H, et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Immunol, 2014, 192 (1): 84-91.

[16] Andersson J, Skansén-Saphir U, Sparrelid E, et al. Intravenous immune globulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/macrophages [J]. Clin Exp Immunol, 1996, 104 (Suppl 1): 10-20.

[17] Stéphan J L, Koné-Paut I, Galambrun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients [J]. Rheumatology (Oxford), 2001, 40 (11): 1285-1292.

·临床研究·

多排螺旋 CT 诊断急腹症 125 例

福建省立医院放射科（福州 350001） 蔡仕平 陈 玲 殷 磊 马明平

【摘 要】 目的 探讨多排螺旋 CT 对急腹症的诊断优势及病因诊断效果。方法 回顾性分析经我院确诊的 125 例急腹症患者的临床资料。所有患者均行多排螺旋 CT 检查。怀疑血管性病变行 CT 血管造影（CTA）检查。结果 125 例患者中螺旋 CT 诊断阳性 117 例，阴性 8 例，阳性诊断率为 93.6%；病因包括腹部外伤 19 例、胃肠道穿孔破裂病变 29 例，肠梗阻 24 例，炎症性病变 36 例，血管性病变 12 例，异位妊娠 3 例，卵巢黄体囊肿破裂 2 例。结论 多排螺旋 CT 具有扫描范围广、简单、易行，能够较为全面地反映急腹症的病情，同时能观察有无并发症、有无血管性病变及肠管坏死等，可以对急腹症病因做出及时、准确的诊断，为患者的及时有效的治疗提供有利条件，值得临床推广使用。

【关键词】多排螺旋 CT；急腹症；诊断

【中图分类号】R814.42 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2020)02-0067-04

急腹症是以急性腹痛为主要表现的一类临床疾病，起病急，发展迅速，病情重，易诱发休克或大出血，严重威胁患者生命安全[1]。因此，及时正确的诊断对治疗起着至关重要的作用。既往急腹症的诊断主要依靠 B 超、腹部平片，但存在着较大的漏诊及误诊的风险。随着多排螺旋 CT（MSCT）技术的不断进步，其被应用到急腹症患者病因的诊断中。为探讨 MSCT 诊断急腹症的情况，现对我院经手术、病理及临床随诊确诊的 125 例急腹症患者的临床资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料：收集 2014 年 8 月至 2019 年 9 月我院诊治的 125 例急腹症患者的完整资料，包括患者临床病史、实验室检查、患者手术记录、病理及随访结果资料。125 例急腹症患者中，男 81 例，女 44 例；年龄 6～89 岁，平均年龄（51±3.33）岁。所有患者因急性腹痛入院，部分患者还存在呕吐、腹胀、发热等症状。

1.2 检查方法：使用西门子 Sensation 64 排螺旋 CT 和 GE Hispeed 128 排螺旋机 CT 对急腹症患者

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net