

相关机制可能是由于高血糖状态及胰岛素抵抗使得胰腺腺泡细胞活性氧产生增多,从而引起细胞损伤<sup>[12]</sup>。另一方面,糖尿病患者对 AP 的易感性可能源于混杂因素,因为 AP 的危险因素如饮酒、胆石症、肥胖、高甘油三酯血症等也是糖尿病的并发症和危险因素<sup>[13]</sup>。

本研究还发现,AP 复发患者的平均住院时间比未复发患者更短,原因可能与复发患者在初次胰腺炎发作后通过药物控制、手术治疗及生活方式干预等,使再发时病情能得到有效控制有关。对于复发性患者来说,虽然复发时临床表现可能不严重,但要注意减少复发次数,防止其转变为慢性胰腺炎,甚至胰腺癌。本研究仍存在一定局限性,如样本量较小,未能进一步探讨胰腺炎相关并发症、BMI、病死率、复发次数、复发时间等相应指标的影响,在后续的研究中将纳入更多的指标,为防止胰腺炎复发及其相关治疗提供更多的依据。

### 参 考 文 献

- [1] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)[J]. 中华胰腺病杂志,2013,13(7):73-78.
- [2] Bertilsson S, Swärd P, Kalaitzakis E, et al. Factors That Affect Disease Progression After First Attack of Acute Pancreatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepato, 2015, 13(9):1662-1669. e3.

- [3] Van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis; recent advances through randomised trials[J]. Gut, 2017, 66(11):2024.
- [4] 焦晨阳,李梦颖,马晨,等. 急性复发性胰腺炎的相关危险因素分析[J]. 中华消化杂志,2017,37(4):249-253.
- [5] Gao YJ, Li YQ, Wang Q, et al. Analysis of the clinical features of recurrent acute pancreatitis in China[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(7):681-685.
- [6] Lévy P. Natural history of alcoholic chronic pancreatitis[J]. La Revue Du Praticien, 2002, 26(5 Suppl):B114-B123.
- [7] 徐海峰,李勇,颜骏,等. 急性胰腺炎病因与其严重程度的关系[J]. 中华医学杂志,2014,94(41):3220-3223.
- [8] Truninger K, Schmid PA, Hoffmann MM, et al. Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome[J]. Pancreas, 2006, 32(2):215-219.
- [9] Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, et al. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study[J]. Gut, 2012, 61(2):262-267.
- [10] Noel RA, Braun DK, Patterson RE, et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study[J]. Diabetes Care, 2009, 33(12):834-838.
- [11] Gonzalez-Perez A, Schlienger RG, Rodríguez LA. Acute Pancreatitis in Association With Type 2 Diabetes and Antidiabetic Drugs: A Population-Based Cohort Study[J]. Diabetes Care, 2010, 33(12):2580-2585.
- [12] Solanki NS, Barreto SG, Saccone GT. Acute pancreatitis due to diabetes: the role of hyperglycaemia and insulin resistance[J]. Pancreatol, 2012, 12(3):234-239.
- [13] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome[J]. Lancet, 2005, 365(9468):1415-1428.

(收稿日期:2019-07-09)

(本文编辑:张一冰)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.007

## · 病例报告 ·

### 青少年川崎病合并噬血细胞综合征一例

赵红梅 刘成伟

[关键词] 噬血细胞综合征; 川崎病; 青少年; 诊治

患者,女,15岁,因“头痛6天,发热3天”于2019年4月11日入院。患者6天前受凉后出现头痛,伴咳嗽,咳少量白粘痰,3天前出现发热,自测体温最高为39℃,无其他不适,于2019年4月8日在武汉科技大学附属亚洲心脏病医院门诊查血常规:WBC计数 $2.26 \times 10^9/L$ (括号内为正常参考值范围,以下相同, $3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$ ),PLT计数 $88.0 \times 10^9/L$ ( $125.0 \sim 350.0 \times 10^9/L$ ),患者自服退热药,效果不佳,遂于2019年4月11日于武汉科技大学附属亚洲心脏病医院门诊再次查血常规:WBC计数 $2.28 \times 10^9/L$ ,PLT计数 $62.0 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞(NEU)计数 $1.53 \times 10^9/L$ ( $1.80 \sim 6.30 \times 10^9/L$ )。为求进一步诊治,门诊以“发热待查”收入院。既往史:否认高血压病、心脏病、糖尿病等慢性病史;否认肝炎、结核等传染病史;有氢柳软膏过敏史;2018年有膝关节外伤史,否认手术史;家族史无特殊。入院体格检查:T 38.3℃,P 126次/分,R 24次/分,Bp 85/66 mmHg,神志清楚,精神差,贫血貌,杨梅舌,咽红,扁桃体无肿大,口唇无发绀,浅表淋巴结未及肿大。心肺听诊未及明显异常,腹平软,肝脾肋下未及,无压痛及反跳痛,移动性浊音阴性,肠鸣音正常,双下肢无水肿。四肢肌力及肌张力正常,病理征(-)。患者入院后查血常规:WBC计数 $2.00 \times 10^9/L$ ,PLT计数 $53.0 \times 10^9/L$ ,NEU计数 $1.48 \times 10^9/L$ ,Hb 113 g/L( $115 \sim 150$  g/L);甘油三酯(TG)2.45 mmol/L( $0.21 \sim 2.20$  mmol/L);AST 182.1 U/L( $13.0 \sim 35.0$  U/L),肌酸激酶同工酶(CK-MB)28.1 U/L( $0 \sim 24.0$  U/L),乳酸脱氢酶(LDH)1320 U/L( $120 \sim 250$  U/L),羟丁酸脱氢酶(HBDH)884 U/L( $72 \sim 185$  U/L);凝血酶原时间(PT)14.9 s( $10.0 \sim 14.0$  s),国际标准化比值(INR)1.29( $0.85 \sim 1.21$ ),凝血酶时间(TT)24.6 s( $14.0 \sim 21.0$  s),纤维蛋白原(FIB)1.18 U/L( $2.00 \sim 4.00$  U/L),D-二聚体(D-D)

膏过敏史;2018年有膝关节外伤史,否认手术史;家族史无特殊。入院体格检查:T 38.3℃,P 126次/分,R 24次/分,Bp 85/66 mmHg,神志清楚,精神差,贫血貌,杨梅舌,咽红,扁桃体无肿大,口唇无发绀,浅表淋巴结未及肿大。心肺听诊未及明显异常,腹平软,肝脾肋下未及,无压痛及反跳痛,移动性浊音阴性,肠鸣音正常,双下肢无水肿。四肢肌力及肌张力正常,病理征(-)。患者入院后查血常规:WBC计数 $2.00 \times 10^9/L$ ,PLT计数 $53.0 \times 10^9/L$ ,NEU计数 $1.48 \times 10^9/L$ ,Hb 113 g/L( $115 \sim 150$  g/L);甘油三酯(TG)2.45 mmol/L( $0.21 \sim 2.20$  mmol/L);AST 182.1 U/L( $13.0 \sim 35.0$  U/L),肌酸激酶同工酶(CK-MB)28.1 U/L( $0 \sim 24.0$  U/L),乳酸脱氢酶(LDH)1320 U/L( $120 \sim 250$  U/L),羟丁酸脱氢酶(HBDH)884 U/L( $72 \sim 185$  U/L);凝血酶原时间(PT)14.9 s( $10.0 \sim 14.0$  s),国际标准化比值(INR)1.29( $0.85 \sim 1.21$ ),凝血酶时间(TT)24.6 s( $14.0 \sim 21.0$  s),纤维蛋白原(FIB)1.18 U/L( $2.00 \sim 4.00$  U/L),D-二聚体(D-D)

作者单位:430000 武汉科技大学附属亚洲心脏病医院心血管内科(赵红梅、刘成伟);武汉科技大学医学院(赵红梅)

通讯作者:刘成伟,E-mail:whlcw60@126.com

11.15  $\mu\text{g/ml}$  ( $0 \sim 1.00 \mu\text{g/ml}$ ); 白蛋白 (Alb) 33.6 g/L ( $40.0 \sim 55.0 \text{ g/L}$ ); 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 30.3 mg/L ( $0 \sim 3.0 \text{ mg/L}$ ); 降钙素原 (PCT) 3.190 ng/ml ( $< 0.046 \text{ ng/ml}$ ); 风疹病毒及巨细胞病毒免疫球蛋白 G (IgG) 抗体阳性; 尿蛋白 ++; 肾功能、电解质、类风湿因子、抗链球菌溶血素 O、免疫球蛋白、红细胞沉降率、甲状腺功能、外周血细胞形态、大便常规、肺炎支原体、衣原体、EB 病毒、肝炎全套 (主要包括甲、乙、丙、丁、戊肝抗原及抗体)、血培养、抗核抗体二项、胸部 CT、心电图、心脏超声检查结果均未见明显异常。肝、胆、脾、胰及泌尿系统超声检查结果: 脾脏稍大; 左肾囊肿。初步诊断: 1. 急性支气管炎; 2. 白细胞减少; 3. 血小板减少。入院后予以头孢他定 2 g 每天 2 次静脉滴注及更昔洛韦 0.25 g 每 12 小时 1 次抗感染治疗, 患者仍持续高热, 于 2019 年 4 月 12 日加用地塞米松 (5 mg) 静脉注射后体温恢复正常, 并行骨髓穿刺检查。住院期间每天多次高热, 伴颈部散在红色皮疹, 高出皮面, 压之不褪色, 多次复查血常规提示血细胞进行性下降 (WBC 计数  $1.23 \times 10^9/\text{L}$ , PLT 计数  $50.0 \times 10^9/\text{L}$ , NEU 计数  $0.66 \times 10^9/\text{L}$ ), 肝功能急剧恶化 [ALT 373.6 U/L ( $7.0 \sim 40.0 \text{ U/L}$ ), AST 521.9 U/L], FIB 0.97 g/L, TG 未进食时最高达 2.54 mmol/L, 铁蛋白 38 515.20 ng/ml ( $10.0 \sim 291.0 \text{ ng/ml}$ ), 骨髓细胞学检查结果: 粒细胞、红细胞及巨噬细胞三系增生, 血小板少见, 可见少量噬血现象 (图 1); EB 病毒 DNA  $< 1\,000 \text{ copies/ml}$ ; T 淋巴细胞及自然杀伤 (NK) 细胞未见异常表型, B 淋巴细胞未见克隆性异常; 白细胞分化抗原 25 (CD25) 4 653.89 pg/ml ( $410.00 \sim 2\,623.00 \text{ pg/ml}$ ); NK 细胞活性减低。结合患者症状及辅助检查结果目前考虑为不完全川崎病 (KD) 合并噬血细胞综合征 (HPS)。随后予以重组人粒细胞集落刺激因子 75  $\mu\text{g}$  每天 1 次皮下注射, 丙种球蛋白 (IVIG) 20 g 及纤维蛋白原 1.5 g 每天 1 次静脉滴注 3 天, 硫普罗宁 0.2 g 每天 1 次静脉滴注护肝, 甲泼尼龙 40 mg 每天 2 次静脉滴注抗炎及输红细胞、冷沉淀 (补充纤维蛋白原) 等综合治疗, 患者于 2019 年 4 月 17 日复查肝功能、血常规, 结果未见明显异常, 病情稳定要求出院至上级医院行进一步治疗。其后电话随访 6 个月, 患者在此期间病情平稳, 未继续恶化, 家属商定待时机成熟再行骨髓移植治疗。

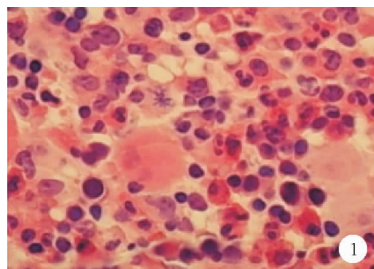


图 1 患者骨髓细胞学检查结果 [苏木素-伊红 (HE) 染色,  $\times 200$ ]

## 讨 论

KD 是一种病因不明, 累及全身血管的急性、自限性、出疹性疾病, 心血管系统损害较重, 与自身免疫系统的异常激活有关<sup>[1]</sup>, 分为完全性 KD 和不完全性 KD。根据不完全性 KD 诊断相关建议, 结合该患者的临床症状及实验室检查结果, 考虑该

患者为不完全性 KD。而且相关研究表明, 在全部 KD 患者中约 15.0% ~ 36.2% 是不完全性 KD<sup>[2]</sup>。由于不完全性 KD 诊断标准并不统一, 因此易造成误诊和漏诊, 不完全性 KD 成为儿科领域亟待解决的难题。对于确诊为不完全性 KD 的患者, 建议立即给予大剂量 IVIG 静脉滴注, 剂量为 2 g/kg, 连续使用 3 天; 对于发热的患者, 必要时口服小剂量阿司匹林 (75 ~ 100 mg) 可降低冠状动脉疾病的发生率<sup>[3]</sup>。若对 IVIG 不敏感或无效的患者, 可考虑使用甲泼尼龙 5 ~ 10 g/kg 静脉滴注, 疗程 1 ~ 3 天<sup>[4]</sup>。该患者于治疗早期应用 IVIG 和糖皮质激素, 病情控制稳定, 由于无冠状动脉疾病发生, 因此未服用阿司匹林。

HPS 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH), 是一组免疫系统异常活化合并多脏器炎症反应的综合征, 分为原发性 HPS 和继发性 HPS。原发性 HPS 多与遗传相关, 而继发性 HPS 以疱疹病毒和 EB 病毒等感染最常见。HPS 多表现为发热、脾脏增大、血细胞减少 (至少粒细胞及巨噬细胞系减少)、高 TG 血症、低纤维蛋白原血症、骨髓噬血现象、血清铁蛋白增多、NK 细胞活性减低及 CD25 升高等。而该患者除了高 TG 血症不完全符合外, 其余各项指标分别能够与这些特点吻合。但并非所有患者在早期都会出现这些临床特点, 因此, 在一定程度上早期诊断较为困难。现阶段我们针对 HPS 治疗是基于 HLH-1994 及 HLH-2004 方案。HLH-1994 方案包括诱导治疗、维持治疗和造血干细胞移植。诱导治疗时间为 8 周, 多是应用地塞米松 (DEX) 和依托泊苷 (VP-16) 两种药物, 以期达到完全缓解, 再联合环孢素 A 进行持续治疗直至骨髓移植。而 HLH-2004 方案是将环孢素 A 提前至诱导期与 VP-16 同时使用<sup>[5]</sup>, 以便能够提高 HPS 的缓解率, 为骨髓移植奠定基础。有研究认为对于症状较轻的患者早期可以选择糖皮质激素或免疫球蛋白治疗, 也有研究证实大剂量甲基强的松龙在治疗 HPS 方面具有较高的安全性<sup>[6]</sup>。总之, 治疗 HPS 的关键在于积极控制高炎症因子所致的细胞因子风暴, 避免造成多系统损害。该患者病情得到控制, 与早期诊断及有效抗炎治疗密切相关。

综上, 对于青少年 KD 合并 HPS, 早期使用 IVIG 及糖皮质激素在一定程度上可为患者后期治疗争取机会, 但也要结合症状和原发疾病, 尽早明确诊断从而制定具体可行的治疗方案。

## 参 考 文 献

- [1] 乐园, 杨曦, 刘桂英. 儿童丙种球蛋白无反应型川崎病治疗进展 [J]. 中国医药, 2018, 13(8): 1276-1280.
- [2] Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan [J]. 2012, 171(4): 651-656.
- [3] 雷玉琳, 况建华. 不完全性川崎病的临床分析 [J]. 医药前沿, 2017, 7(11): 234-235.
- [4] 张伟, 李彦彦, 朱生东, 等. 不完全川崎病 46 例临床分析 [J]. 甘肃医药, 2017, 36(7): 579-581.
- [5] 李晓会, 赵晓东. 原发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的病因和发病机制研究进展 [J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(6): 50-56.
- [6] 何秋连, 曹红, 马春蓉, 等. EB 病毒感染相关噬血细胞综合征的诊治分析 [J]. 西部医学, 2017, 29(5): 689-693.

(收稿日期: 2019-05-29)

(本文编辑: 余晓曼)