

- [5] Xu B, Li S, Kang B, et al. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1):83.
- [6] 童凯, 罗红兰. 恩格列净调节 AMP 依赖蛋白激酶/蛋白激酶 B/环磷酸苷效应元件结合蛋白信号通路对肺动脉高压大鼠肺血管重构的影响[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(5):338-342.
- [7] Mima A. Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors in patients with non-diabetic chronic kidney disease[J]. Adv Ther, 2021, 38(5):2201-2212.
- [8] 林勇, 阮丹丹, 王寅, 等. 恩格列净与利格列汀治疗 2 型糖尿病的临床效果及对患者肾功能的影响对比[J]. 中国医药, 2023, 18(4):531-535.
- [9] Li G, Qi W, Li X, et al. Recent advances in c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(3):607-627.
- [10] Yung JHM, Giacca A. Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in obesity and type 2 diabetes[J]. Cells, 2020, 9(3):706.
- [11] Abe K, Miyakoshi N, Kasukawa Y, et al. Effects of teriparatide and low-intensity aerobic exercise on osteopenia in type 2 diabetes mellitus rats[J]. J Bone Miner Metab, 2022, 40(2):229-239.
- [12] Geng T, Zhu K, Lu Q, et al. Healthy lifestyle behaviors, mediating biomarkers, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: A cohort study[J]. PLoS Med, 2023, 20(1):e1004135.
- [13] Sasako T, Yamauchi T, Ueki K. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab J, 2023, 47(2):185-197.
- [14] Zhao Y, Du Y, Gao Y, et al. ATF3 regulates osteogenic function by mediating osteoblast ferroptosis in type 2 diabetic osteoporosis[J]. Dis Markers, 2022, 2022:9872243.
- [15] Akagawa M, Miyakoshi N, Kasukawa Y, et al. Effects of activated vitamin D, alfacalcidol, and low-intensity aerobic exercise on osteopenia and muscle atrophy in type 2 diabetes mellitus model rats[J]. PLoS One, 2018, 13(10):e0204857.
- [16] Liu H, Sridhar VS, Boulet J, et al. Cardiorenal protection with SGLT2 inhibitors in patients with diabetes mellitus: from biomarkers to clinical outcomes in heart failure and diabetic kidney disease[J]. Metabolism, 2022, 126:154918.
- [17] Korbut AI, Taskaeva IS, Bgatova NP, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin and DPP4 inhibitor linagliptin reactivate glomerular autophagy in db/db mice, a model of type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8):2987.
- [18] Dong B, Lv R, Wang J, et al. The extraglycemic effect of SGLT-2is on mineral and bone metabolism and bone fracture[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:918350.
- [19] 王少容, 梁声强, 林淳峰. 基于血清 β -CTx、P I NP 及 OC 的列线图模型对绝经后骨质疏松预测价值的研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(5):53-59.
- [20] Wang G, Zhao Z, Ren B, et al. Exenatide exerts a neuroprotective effect against diabetic cognitive impairment in rats by inhibiting apoptosis: Role of the JNK/cJUN signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2022, 25(4):111.
- [21] Jiao Y, Zhang YH, Wang CY, et al. MicroRNA-7a-5p ameliorates diabetic peripheral neuropathy by regulating VDAC1/JNK/c-JUN pathway[J]. Diabet Med, 2023, 40(1):e14890.
- [22] Lee KM, Lee CY, Zhang G, et al. Methylglyoxal activates osteoclasts through JNK pathway leading to osteoporosis[J]. Chem Biol Interact, 2019, 308:147-154.

(收稿日期:2023-07-21)
(本文编辑:高婷)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.015
<http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.015>

• 病例报告 •

食物中毒合并噬血细胞综合征一例

李紫玲 许淑云 施静

【关键词】噬血细胞综合征；食物中毒；皂苷；植物血凝素
【中图分类号】R552 【文献标识码】B

患者,女,58岁,因“发热9天”于2021年9月21日入院。患者2021年9月12日午餐食用未熟扁豆后出现高热,最高达39℃,伴乏力,无头痛、咳嗽、胸痛、皮疹、关节痛、盗汗等不适。随后出现寒战、恶心、呕吐2次,为胃内容物且无咖啡色物质,腹泻2次,为稀便且无血性物质。共餐人员亦有腹泻,但无发热、呕吐等。9月14日外院血常规示WBC计数 $2.02 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $1.55 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.34 \times 10^9/L$,Hb 113 g/L,PLT计数 $74 \times 10^9/L$,C反应蛋白(CRP)63.25 mg/L,ALT 197.7 U/L,AST 183.6 U/L;腹部CT:肝内多发囊肿,脾脏增大。外院予抗感染(阿奇霉素、头孢呋辛、环丙沙星)、护肝等治疗后,患者恶心呕吐、腹泻等症状消失,但体温仍高于39℃。为求进一步诊治遂来我院,急诊科以“食物中毒”收入ICU。既往肝囊肿史数年。已绝经,家族史无特殊。体格检查:T 40.1℃,

P 102次/分,R 20次/分,Bp 162/88 mmHg。实验室检查:血清铁蛋白(SF)8 017.5 $\mu g/L$ (15.0~150.0 $\mu g/L$);纤维蛋白原1.88 g/L(2.00~4.00 g/L);细胞因子检测:IL-6 119.5 pg/ml(<7.0 pg/ml),IL-2R >7 500 U/ml(223~710 U/ml),IL-1 β 17.0 pg/ml(<5.0 pg/ml),肿瘤坏死因子(TNF)- α 84.2 pg/ml(<8.1 pg/ml);女性肿瘤标志物:糖类抗原(CA)125 342.8 U/ml(≤ 35.0 U/ml),余未见明显异常;风湿免疫全套、狼疮抗凝物测定、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗肾小球基底膜抗体、自身免疫性肝炎全套均无异常;直接抗人球蛋白试验阴性;血清肥达试验阴性;血真菌(1,3)- β -D 葡聚糖、曲霉菌半乳甘露聚糖、念珠菌甘露糖均阴性;血甲肝、戊肝IgM均阴性;血呼吸道合胞病毒、腺病毒、柯萨奇病毒B组、巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒IgM均阴性;EB病毒衣壳抗原IgM抗体定量<10.0 U/ml;血浆EB病毒、巨细胞病毒核酸阴性;弓形虫IgG、IgM抗体均阴性;结核感染T细胞斑点试验无反应性;多次血、痰、尿及骨髓培养均阴性;全身正电子发射型计算机断层显像(PET)/CT断层显像结果提示肝脏多发囊肿、脾脏稍大;骨髓组织学检查结果:髓过氧化物酶髓系阳性、CD34血管阳性、CD15粒系多为阳

基金项目:华中科技大学第二临床学院教学研究项目(202029)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:施静,E-mail: megerite@126.com

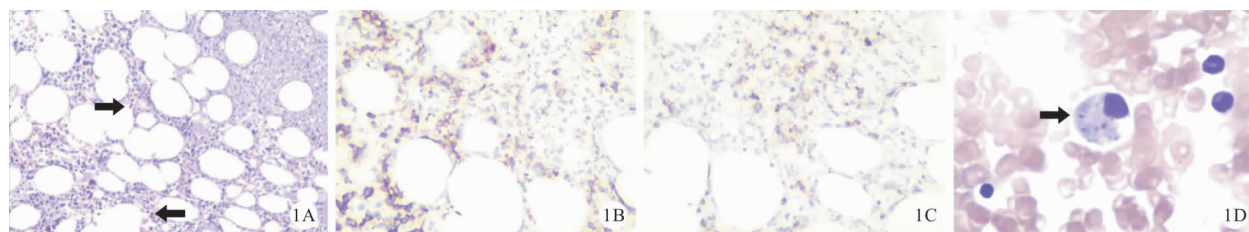


图1 2021年9月23日患者骨髓组织学检查结果(A:巨核细胞易见,如箭头所示,HE染色,×10;B:淋巴系CD3阳性,免疫组化染色,×400;C:CD15粒系多为阳性,免疫组化染色,×400;D:吞噬样组织细胞,如箭头所示,吉姆萨染色,×1000)

性、淋巴系CD3阳性,见图1A~图1C。骨髓细胞学检查:骨髓增生活跃,粒系统比例82.0%,红系统比例10.5%,全片可见组织细胞吞噬粒细胞及PLT等,见图1D。骨髓流式免疫分型:NK细胞比例不高,未见明显异常表达。患者拒绝行基因检测。诊断:噬血细胞综合征。予免疫球蛋白(10g每日1次)、甲泼尼龙琥珀酸钠(40mg每日1次)静脉滴注,辅以抗感染、护胃、护肝等对症支持治疗后,患者退热,复查WBC计数、中性粒细胞计数、PLT计数、纤维蛋白原结果均正常,ALT 121 U/L,AST 87 U/L,CRP 49.7 mg/L,IL-2R 4413 U/ml,SF 1191 μg/L。患者一般情况良好,遂出院。

讨论

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),是由各种原因引起淋巴细胞及单核巨噬细胞系统失控性激活、增生,炎性细胞因子分泌增多,导致过度炎症反应的临床综合征^[1-2]。根据发病机制分为原发性和继发性两类。原发性HLH是一种染色体隐性遗传病,多于婴幼儿或幼年时期发病,涉及PRF1、UNC13D、STXBP2、STX11等HLH相关基因^[3]。成人HLH患者多为继发性HLH,涉及因素包括感染、肿瘤、自身免疫性疾病、妊娠、药物、器官移植等^[4-5]。感染是继发性HLH最主要的病因,包括病毒、细菌、真菌及原虫感染。血液系统肿瘤和少数实体肿瘤亦可导致继发性HLH,其中以T细胞和NK细胞淋巴瘤最为常见。与之相关的自身免疫性疾病有全身性青少年特发性关节炎、系统性红斑狼疮和成人斯蒂尔病等。但是国内外也有成人原发性HLH的病例报道,亦有成人原发性HLH合并EB病毒感染的病例报道^[6]。

根据HLH-2004诊断标准^[7],本例患者符合8条诊断指标中的6条,包括体温>38.5℃、持续时间>7天、脾脏增大、纤维蛋白原<1.5 g/L、骨髓中发现噬血细胞、SF>500 μg/L、可溶性IL-2受体(sCD25)升高,故HLH诊断明确。本例患者为老年女性,无家族史,病程中未找到明确感染因素,逐步排除EB病毒、细菌、真菌、寄生虫感染等,完善系列检查未发现肿瘤依据,其CA125等异常可能与全身炎症反应有关^[8]。筛查自身免疫性疾病相关检查均为阴性。在排除感染、肿瘤、风湿系统疾病等常见继发性因素及其他少见继发性因素后,考虑该例HLH与未熟扁豆导致的食物中毒有关。由于患者拒绝行HLH相关缺陷基因检测,尚不能排除本例患者存在食物中毒合并原发性HLH的可能。

鲜扁豆等豆科蔬菜中含有皂苷和植物血凝素等抗营养因子,大量摄入可致食物中毒^[9]。皂苷具有能破坏RBC的溶血素,对消化道黏膜有强烈的刺激性,可引起恶心呕吐、腹痛腹泻

等。植物血凝素可凝聚和溶解RBC,还能激活淋巴细胞,刺激机体产生CD25、TNF-α、IL-6等,诱导炎症及免疫反应^[10-11]。莱豆毒素要高温加热一定时间后才能分解,因此食用前应保证熟透后方可安全食用。本例HLH的发生可能与这些毒素引起的免疫细胞活化和细胞因子释放有关。

治疗HLH时应早期控制诱发因素并积极对症支持治疗,包括经验性应用广谱抗生素、改善凝血功能等。HLH-2004标准的8周诱导治疗方案包括地塞米松、依托泊苷和环孢霉素,随后视病情进行造血干细胞移植、维持治疗或终止治疗^[7]。此外,部分患者应用糖皮质激素和免疫球蛋白治疗即可获益,而无需加用细胞毒药物^[4]。

HLH病情凶险,可迅速进展为多器官衰竭,早期识别疑似病例、正确诊断并及时治疗极为重要^[12]。本例患者是在食用未熟扁豆后诱发的HLH,经糖皮质激素、丙种球蛋白及对症支持治疗后,患者症状及检验指标明显好转。本病例的诊疗过程不仅为医护人员早期识别、诊断和治疗此类HLH患者提供有限的经验,也强调加工食用豆科蔬菜的过程不容小觑。

参考文献

- [1] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13(1): 27-49.
- [2] 张佳慧, 崔娜. 噬血细胞综合征与脓毒症的鉴别要点[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(2): 84-86.
- [3] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 2020, 135(16): 1332-1343.
- [4] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1503-1516.
- [5] 黄娇娇, 黄佩, 施晓琦, 等. II型Griscelli综合征继发性噬血细胞综合征1例并文献复习[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(4): 434-435.
- [6] 黄磊, 郭淑利, 肖蓬莉, 等. 成人原发性噬血细胞综合征合并EB病毒感染1例[J]. 内科, 2021, 16(1): 128-132.
- [7] Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- [8] Ulutaş F, Pars E, Çobankara V, et al. Levels of carbohydrate antigen 125 in patients with adult onset still disease: A case report [J]. Cureus, 2020, 12(10): e11194.
- [9] Sharan S, Zanghelini G, Zotzel J, et al. Fava bean (Vicia faba L) for food applications: From seed to ingredient processing and its effect on functional properties, antinutritional factors, flavor, and color [J]. Compr Rev Food Sci Food Saf, 2021, 20(1): 401-428.
- [10] He SD, Simpson B, Sun HJ, et al. Phaseolus vulgaris lectins: A systematic review of characteristics and health implications [J]. Crit Rev Food Sci, 2015, 58(1): 70-83.
- [11] Batista J, Ralph MT, Vaz RV, et al. Plant lectins ConBr and CFL modulate expression toll-like receptors, pro-inflammatory cytokines and reduce the bacterial burden in macrophages infected with salmonella enterica serovar typhimurium [J]. Phytomedicine, 2017, 25: 52-60.
- [12] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. Blood, 2019, 33(23): 2465-2477.

(收稿日期:2023-05-12)

(本文编辑:余晓曼)