

[7] Ma J, Ren H, Lin L, et al. Genetic features of Chinese patients with Gitelman syndrome: sixteen novel SLC12A3 mutations identified in a new cohort[J]. Am J Nephrol, 2016,44(2):113–121.

[8] Schwartz WB, Relman AS. Effects of electrolyte disorders on renal structure and function[J]. N Engl J Med, 1967,276(8):452–458.

[9] Lin SH, Shiang JC, Huang CC, et al. Phenotype and genotype analysis in Chinese patients with Gitelman’s syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005,90(5):2500–2507.

[10] Wang F, Shi C, Cui Y, et al. Mutation profile and treatment of Gitelman syndrome in Chinese patients[J]. Clin Exp Nephrol, 2017,21(2):293–299.

[11] Bouwer ST, Coto E, Santos F, et al. The Gitelman syndrome mutation, IVS9+1G>T, is common across Europe[J]. Kidney Int, 2007, 72(7):898.

[12] Al Shibli A, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: spectrum of clinical manifestations caused by different mutations[J]. World J Methodol, 2015,5(2):55–61.

[13] Zhang C, Zhu Y, Huang F, et al. Novel missense mutations of WNK1 in patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies[J]. Clin Genet, 2013,83(6):545–552.

[14] Balavoine AS, Bataille P, Vanhille P, et al. Phenotype-genotype correlation and follow-up in adult patients with hypokalaemia of renal origin suggesting Gitelman syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 165(4):665–673.

[收稿日期 2022-05-08][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式
陈巧云,索丽霞,杨 玮. SLC12A3 基因新突变致 Gitelman 综合征一例并文献复习[J]. 中国临床新医学,2022,15(8):756–759.

成人重度 EB 病毒相关性噬血细胞综合征一例

· 病例报告 ·

马蓉霞, 李 静, 张文杰

作者单位: 730000 兰州, 甘肃省第二人民医院感染性疾病科
作者简介: 马蓉霞, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 肝病营养不良的诊治。E-mail: 1835261428@qq.com
通信作者: 张文杰, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肝病的基础与临床研究。E-mail: zhangwenjie718@163.com

[关键词] 噬血细胞综合征; 重度 EB 病毒感染; 诊疗
[中图分类号] R 55 [文章编号] 1674-3806(2022)08-0759-03
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.08.19

1 病例介绍

患者,女,22岁,因“反复发热1个月”于2021年8月11日到我院就诊。入院前1个月受凉后出现发热伴寒战,体温最高达40℃,无咳嗽、咳痰,无咽痛、流涕及全身肌肉酸痛,自行口服“布洛芬混悬液”等药物后,症状改善不明显。入院查体:体温38.5℃,心率104次/min,呼吸20次/min,血压104/68 mmHg。神志清,精神差,双侧巩膜轻度黄染,未见肝掌及蜘蛛痣。左侧颌下可触及一约绿豆大小肿大淋巴结,质软,边界清晰,无压痛,活动度可。心肺检查无异常。腹部饱满,无腹壁静脉曲张,腹壁软,全腹无压痛、反跳痛。肝右侧肋下触及4 cm,剑突下2 cm,质韧,无压痛。脾脏肿大,Ⅰ线14 cm,Ⅱ线16 cm,Ⅲ线2 cm,质韧,表面光滑,移动性浊音阴性。双下肢轻度水肿。腹部彩超:肝大、脾大、脾静脉增粗,胆囊切除术后。

浅表淋巴结彩超检查:双侧颈部(较大者22 mm×6.3 mm),颌下(16 mm×6.4 mm),左侧腹股沟淋巴结增大(15 mm×5.2 mm)。胸腹部CT:双肺纹理略增重,肝脾(肝右叶上下径235 mm,脾上下径260 mm)脏肿大,肝脏密度减低,门静脉增宽(17 mm),胆囊切除术后。血常规:白细胞计数 $1.02\times10^9/L$,中性粒细胞计数 $0.48\times10^9/L$,红细胞计数 $3.1\times10^{12}/L$,血红蛋白93 g/L,血小板计数 $8\times10^9/L$ 。生化全项:甘油三酯1.87 mmol/L,乳酸脱氢酶437 U/L。白细胞介素627.9 pg/ml。血沉、凝血七项、降钙素原测定、肝脏相关抗体、抗核抗体谱测定、 γ 干扰素释放试验、G试验、血清半乳甘露聚糖抗原检测、肥大试验、外斐试验均为阴性。骨髓穿刺活检:骨髓增生活跃,易见噬血细胞,未见幼稚细胞及异常淋巴细胞。黑热病rK39试纸条检测阴性。根据检查结果初步考虑噬血细胞

综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)。进一步完善检查:铁蛋白 2 000 ng/ml。自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性 1.5% (活性降低), sCD25 19 150 U/ml。EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV) 抗体检测:EBV 壳抗原 IgG 阳性, EBV 核抗原 IgG 阳性, 早期抗原 IgG 阳性; Q-mNGS 检出 EBV (相对丰度 66.67%); EBV 核酸(血浆): 2.25×10^3 copies/ml。此外, 完善患者及其父母噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 相关基因检测, 穿孔素基因有 21 个变异位点。根据美国医学遗传学与基因组学学会发布指南, 这些均为良性变异位点, 未见致病性突变, 最终诊断为 EBV 相关性 HLH (EBV-HLH)。治疗初期使用血液净化技术清除患者体内的炎性介质, 诱导化疗方案参照《噬血细胞综合征诊断指南(2004)》^[1]: (1) 给予依托泊苷(VP-16) 治疗: 第 1~2 周 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (0.16 g), 2 次/周。在第 3 次化疗后, 出现严重的骨髓抑制, 白细胞计数降至 $0.11 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞计数 $0.02 \times 10^9/\text{L}$, 血小板计数 $6.0 \times 10^9/\text{L}$ 。暂缓化疗, 待 14 d 后白细胞计数恢复至 $8.3 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞计数 $6.78 \times 10^9/\text{L}$, 血小板计数 $97 \times 10^9/\text{L}$, 给予第 4 次化疗, 将剂量改为 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ (0.12 g); 第 3~8 周 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ (0.12 g)。1 次/周(期间多次出现骨髓抑制, 间隔 14~21 d 后外周血象均能恢复)。(2) 地塞米松治疗: 第 1~2 周 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (16 mg), 第 3~4 周 $5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (8 mg), 第 5~6 周 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (4 mg), 第 7 周 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (2 mg), 第 8 周减量至停药。(3) 环孢素治疗: 初始 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (175 mg/次, 2 次/d), 期间肌酐由 $46.1 \mu\text{mol}/\text{L}$ 升至 $116 \mu\text{mol}/\text{L}$ 、尿素氮由 $5.03 \text{ mmol}/\text{L}$ 升至 $22.29 \text{ mmol}/\text{L}$, 调整剂量逐渐减为 $100 \text{ mg}/\text{次}$, 2 次/d 至停药。在诱导化疗结束后 14 d, 复查血常规: 白细胞计数 $5.02 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞计数 $3.35 \times 10^9/\text{L}$, 红细胞计数 $2.00 \times 10^{12}/\text{L}$, 血小板计数 $126 \times 10^9/\text{L}$ 。EBV 定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR) (血浆) $<1 000$ copies/ml, sCD25 700 U/ml, NK 细胞活性 3.8%。复查腹部 CT: 肝脏体积稍增大, 脾脏肿大(上下径 100 mm), 肝脏密度减低, 门静脉增宽(16 mm), 胆囊切除术后。根据 Marsh 等^[2]制定的 HLH 治疗指南中提出的疗效评价方法判断, 该患者为部分应答, 且在诱导化疗减量过程中无复发表现, 目前在维持治疗、随访中。

2 讨论

2.1 HPS 又称为 HLH, 是一种免疫介导的危及生命的疾病。临床上以发热、肝脾或(和)淋巴肿大和全

血细胞减少为主要特征^[1,3]。HLH 分为原发性和继发性两大类, 后者包括感染相关 HLH 和肿瘤相关 HLH 等。与感染相关 HLH 的病原包括病毒、细菌、真菌、立克次体、支原体、寄生虫等, 其中以 EBV 感染相关的 HLH 占首位^[4]。由于合并 EBV 感染的 HLH 临床表现较为复杂, 临床医师较易误诊。对于 EBV-HLH 的诊断需要同时满足两个条件, 一是符合 HLH 的诊断标准, 二是需要有 EBV 感染的证据^[5]。本例患者有以下临床表现: (1) 发热: 体温 $>38.5^\circ\text{C}$, 持续 $>7 \text{ d}$; (2) 肝脾肿大; (3) 三系细胞减低(非骨髓造血功能障碍); (4) 骨髓象提示有噬血现象; (5) 铁蛋白显著升高; (6) NK 细胞活性降低; (7) sCD25 升高。以上均符合 HLH 诊断标准; 且 Q-mNGS 检出 EBV, EBV-DNA 载量增高, 支持 EBV 感染诊断, 基因检测未发现致病基因。研究将 EBV-HLH 严重程度分为轻度、中度、重度, 本例患者 sCD25 $\geq 1 000 \mu\text{g}/\text{L}$, 且三系细胞显著减低, 最终诊断为重度 EBV-HLH^[6]。

2.2 本例患者在 2011 年曾出现发热伴肝脾肿大, 骨髓穿刺术未见噬血现象。肝脏穿刺活检: 肝小叶结构尚存, 小叶内多灶性淋巴细胞(以细胞毒性 T 淋巴细胞为主, 包括 CD3^+ 、 CD8^+ 、 CD4^-), 单核细胞聚集, 并可见点灶状坏死, 局部可见少量髓外造血现象, 免疫组化和特色染色未提示特殊病因学证据, 小叶内和汇管区较多细胞毒性 T 淋巴细胞浸润, 表面存在细胞免疫介导的免疫性损害。腹部 CT 提示: 肝脾大、门静脉增宽、胆囊结石。抗 EBV 壳抗原抗体 IgG 阳性; EBV-DNA (血浆) <500 copies/ml, EBV-DNA (淋巴细胞) 2.63×10^3 copies/ml, T 淋巴细胞亚群检查发现 $\text{CD3}^+/\text{CD4}^+$ 比值(73.9%) 明显增高, NK 细胞活性较低, 考虑患者当时存在 EBV 感染。此次发病与 EBV 既往感染再激活有关, 与以往报道相似^[7], NK 细胞活性下降及 $\text{CD3}^+/\text{CD4}^+$ 比值升高, 可能是 EBV 通过减低免疫提呈过程, 扰乱细胞因子的免疫反应, 减弱 NK 细胞的杀伤作用, 破坏细胞毒性 T 淋巴细胞的杀伤作用, EBV 对免疫系统的调节最终促使 HLH 或淋巴瘤异常增殖性疾病的发生。由此可认为, 对于存在 EBV 感染, 出现反复发热、肝脾肿大、NK 细胞活性降低者, 应密切随访, 警惕 EBV-HLH 的发生。目前并没有明确、统一的用于治疗 EBV-HLH 的方案。Song 等^[8]报道应用以糖皮质激素和 VP-16 为基础的化疗方案治疗 47 例 EBV-HLH 患者, 其 4 年生存率为 $(78.13 \pm 6.17)\%$, 并认为由于 VP-16 对单核巨噬细胞的选择性强且对 EBV 核抗原的合成具有抑制作用, 所以此方案在合并 EBV 感染的 HLH 治疗中起重要作用。

安琪等^[9]采用 HLH-2004 方案(环孢素联合 VP-16、糖皮质激素)治疗 HLH 患者 40 例,结果总体生存率仅 67.5%,病死率高达 32.5%,总体疗效欠佳,可能与患者具体病情及个体差异有关。Liu 等^[10]应用纳武单抗(nivolumab)治疗 7 例复发难治性 EBV-HLH 患者,5 例患者获得完全临床缓解(平均 16 个月的随访),提示其可能为复发难治性 EBV-HLH 的治疗提供新方法。本例患者的治疗采用了 HLH-2004 方案(环孢素联合 VP-16、糖皮质激素),这也是目前国内应用较多的方案。经治疗后,患者预后较好。

参考文献

[1] 胡群,张小玲. 噬血细胞综合征诊断指南(2004)[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(3):235-236.

[2] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013,60(1):101-109.

[3] 徐晓军,汤永民. 噬血细胞综合征诊治研究进展[J]. 中华儿科杂志,2011,49(9):712-716.

[4] 王昭,王晶石. 成人噬血细胞综合征诊断与治疗进展[J]. 临床血液学杂志,2022,35(1):1-5.

[5] 中华医学会儿科学分会感染学组,全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. *中华儿科杂志*,2016,54(8):563-568.

[6] Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan[J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(2):159-166.

[7] Murakami M, Hashida Y, Imajoh M, et al. PCR array analysis of gene expression profiles in chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. *Microbes Infect*, 2014,16(7):581-586.

[8] Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2019,186(5):717-723.

[9] 安琪,玄承敏,金明卫,等. HLH-2004 方案治疗儿童噬血细胞综合征 40 例临床分析[J]. *临床儿科杂志*,2019,37(5):336-340.

[10] Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2020,135(11):826-833.

[收稿日期 2022-03-26][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

马蓉霞,李静,张文杰. 成人重度 EB 病毒相关性噬血细胞综合征一例[J]. *中国临床新医学*,2022,15(8):759-761.

护理研讨

小组式正念减压干预在维持性血液透析患者中的应用效果探讨

马倩

作者单位: 450004 河南,郑州市第一人民医院血液净化科
作者简介: 马倩,大学本科,主管护师,研究方向:肾病、血液净化护理。E-mail:maq_1981@163.com

[摘要] **目的** 探讨小组式正念减压干预在维持性血液透析(MHD)患者中的应用效果。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2020 年 1 月于郑州市第一人民医院接受 MHD 治疗患者 74 例,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 37 例。在 MHD 治疗期间,对照组实施透析常规护理方案,包括药物指导、病情监测等内容。观察组在对照组透析常规护理基础上实施小组式正念减压干预方案。比较两组干预前与干预 8 周后医院焦虑和抑郁量表(HADS)评分、社会影响量表(SIS)评分和 KDQ 量表评分。**结果** 干预后,两组 HADS 评分均较干预前显著下降($P<0.05$),且观察组的评分较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 SIS 的社会排斥、经济歧视、内在羞耻和社会隔离评分均较干预前显著下降($P<0.05$),且观察组的评分较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 KDQ 量表中躯体症状、疲劳、抑郁、社交关系和挫折评分均较干预前显著上升($P<0.05$),且观察组的评分较对照组更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 小组式正念减压干预有助于减轻 MHD 患者负性情绪及病耻感,改善患者生活质量,具有临床推广价值。

[关键词] 正念减压; 维持性血液透析; 负性情绪; 病耻感; 生活质量

[中图分类号] R 473 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2022)08-0761-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.08.20