

表 2 两组患者治疗前后相关指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HR(次/分)	LVEF(%)	6 分钟步行距离(m)	NO(mmL/L)	Hcy(μmol/L)	NT-proBNP(ng/ml)
IHD 组	治疗前	21	112.1 ± 10.5	38.4 ± 3.9	206.6 ± 38.2	86.1 ± 58.1	718.5 ± 91.2
	治疗后	21	104.5 ± 5.8 <sup>a</sup>	49.4 ± 3.5 <sup>a</sup>	285.6 ± 60.3 <sup>a</sup>	63.5 ± 15.8 <sup>a</sup>	418.7 ± 91.5 <sup>a</sup>
SLED 组	治疗前	21	112.8 ± 6.8	39.2 ± 4.9	201.5 ± 42.9	90.8 ± 26.4	728.2 ± 88.6
	治疗后	21	99.8 ± 7.5 <sup>ab</sup>	57.4 ± 2.5 <sup>ab</sup>	339.8 ± 31.4 <sup>ab</sup>	50.8 ± 17.5 <sup>ab</sup>	305.4 ± 95.6 <sup>ab</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 IHD 组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

本研究证实血液净化在 DCM-CHF 的治疗中有效。血液透析治疗可有效清除患者体内多余水分,减轻心脏前负荷,改善心功能<sup>[6]</sup>,同时清除体内儿茶酚胺类物质、血管紧张素 II、醛固酮等,降低血管通透性,增加药物及神经内分泌系统调节的敏感性<sup>[7]</sup>。

LVEF 是评价机体左心室舒张功能及收缩功能的主要指标,如下降则提示心脏收缩功能障碍、心功能下降<sup>[8]</sup>。本研究中,治疗后两组患者的 LVEF 均升高,提示患者心脏容量负荷降低,心脏功能改善;SLED 组改善更为明显,考虑与其改善左心室结构功能相关。由于左心室容量减少、心脏负荷减轻,患者的 6 分钟步行距离明显增加,提示患者运动耐力也得到改善。

有研究结果显示,DCM-CHF 患者血清 NO 水平升高,产生细胞毒性作用,损伤心肌细胞,而血清 Hcy 水平与左心室舒张末期内径、左心室后壁厚度等呈正相关<sup>[5]</sup>。多项研究证实血液透析能够清除血清 NO 和 Hcy<sup>[7,9]</sup>,本研究结果与其一致,考虑降低血清 NO 和 Hcy 水平是治疗 DCM-CHF 的可能机制之一,但本研究样本量小,有待以后进一步的临床研究证实。

本研究结果显示,SLED 治疗模式优于 IHD,且较少引起低血压或心律失常,考虑其原因包括:(1)IHD 在短时间内将体内大量液体清除会使血流动力学应激增加,血流状态异常;而 SLED 模式采用低血流量延长时间,缓慢清除水分,可避免血液循环不稳定,同时避免大量液体短时间内清除造成血液高凝等现象;(2)SLED 能避免过度快速超滤所致肾脏灌注不足,减轻肾脏损伤,同时能适当增加尿量<sup>[10]</sup>;(3)SLED 治疗时间长,可

充分清除血清 NO 及 Hcy。

综上所述,血液透析是治疗 DCM-CHF 的有效手段,其中 SLED 优于 IHD,在临床上更值得推广使用。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(5): 421-434.
- [2] 吴冠兴,邓裕朋,吴卓华,等. 扩张型心肌病合并心衰患者长期服用多重阻滞剂对心室重构及 QT 离散度的影响[J]. 河北医学,2014,20(8): 1259-1262.
- [3] 简航宇. 血液透析在扩张型心肌病合并心衰中的应用[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(8): 101-102.
- [4] 李长青,冯玉宝,苏平,等. 6min 步行试验对于心力衰竭的意义[J]. 心血管康复医学杂志,2018,8(11): 408-411.
- [5] 李治国,周霞,张浩,等. 胱抑素 C、同型半胱氨酸及 N 末端 B 型利钠肽原检测在老年慢性心力衰竭患者中的应用[J]. 中国老年学杂志,2014,34(11): 3137-3138.
- [6] 侯小平,缪京莉,伦立德,等. 血液超滤抢救高龄老年心肺肾功能衰竭[J]. 临床内科杂志,2008,25(1): 62-63.
- [7] 官慧明. 血液透析对扩张型心肌病合并顽固性心力衰竭的疗效观察[J]. 当代医学,2015,21(9): 59-60.
- [8] 徐超,毕伟红. 血清 Cys-C、NT-pro BNP 与维持性血液透析患者心血管事件关系分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(7): 958-960.
- [9] 黄炎驱,伍绮剑,林延明,等. 血液透析联合血液灌流对维持性透析患者同型半胱氨酸水平的影响[J]. 岭南急诊医学杂志,2018,23(4): 376-378.
- [10] 孟慧娣. 持续缓慢低效血液透析治疗老年 II 型肾综合征的临床效果分析[J]. 医学理论,2018,31(9): 1295-1297.

(收稿日期:2019-03-28)

(本文编辑:张一冰)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.021

## • 病例报告 •

## 嗜酸性肉芽肿性多血管炎并发多发脑梗死一例

梁梅 李凤琴 曾志鹏 李咏 谢敏

[关键词] 嗜酸性肉芽肿性多血管炎; 哮喘; 脑梗死

患者,男,52 岁,因“反复咳嗽、咳痰、喘息 3 年,间断痰中带血半年,加重 1 个月”于 2018 年 10 月 26 日入住华中科技大学同

济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科。患者于 2015 年 8 月无明显诱因出现咳嗽、喘息,于当地医院诊断为哮喘,给予对症治疗后症状缓解,出院后长期规律吸入布地奈德福莫特罗和噻托溴铵,并间断口服孟鲁司特钠、多索茶碱片控制病情,但上述症状仍反复发作,且发作频率增加,急性加重时外院多次查嗜酸性粒细胞(EOS)计数升高(家属代诉,未见报告)。近半

作者单位:401120 重庆市渝北区人民医院呼吸内科(梁梅);湖北省中西医结合医院呼吸内科(李凤琴);华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科(曾志鹏),呼吸与危重症医学科(李咏、谢敏)

通讯作者:谢敏,E-mail:xie\_m@126.com

年来,患者因急性加重于院外平均每个月需加服 1~2 个周期的甲泼尼龙片,期间患者间断出现痰中带血,半年来体重下降约 5 kg。2018 年 5 月患者因急性加重于当地医院诊治,血常规提示 EOS 计数  $0.89 \times 10^9/L$  ( $0.05 \sim 0.50 \times 10^9/L$ , 括号内为正常参考值范围,以下相同),EOS 百分比 11.64% ( $0.50\% \sim 5.00\%$ )。胸部 CT 检查提示慢性支气管炎、肺气肿并双肺少许感染。电子支气管镜检查提示:支气管化脓性炎症改变。当地医院给予糖皮质激素抗炎、抗感染、舒张支气管等治疗后症状好转出院。于 2018 年 9 月 25 日患者症状再次加重,喘息、气促明显,痰量增加,痰粘稠偏黄,痰中带鲜血,自服甲泼尼龙片、孟鲁司特钠片及吸入布地奈德福莫特罗、噻托溴铵等效果欠佳,于 2018 年 10 月 19 日出现发热,入住当地医院,测体温最高达  $39.3^\circ\text{C}$ ,不伴寒颤,入院后立即查血常规提示 EOS 计数  $3.32 \times 10^9/L$ ,EOS 百分比 35.71%。血气分析: $\text{PaO}_2$  56.3 mmHg ( $80.0 \sim 100.0$  mmHg), $\text{PaCO}_2$  31.9 mmHg ( $35.0 \sim 45.0$  mmHg)。痰涂片:抗酸染色(-),偶见革兰阳性菌,未见真菌孢子。痰培养:酵母样真菌生长。革兰阴性杆菌脂多糖 104.6 pg/L,1-3- $\beta$ -D 葡聚糖正常。胸部 CT 检查见双肺弥漫性结节状、小斑片状密度增高影,沿支气管分布,提示双肺感染性病变(真菌?),见图 1A。入院后给予头孢噻利、莫西沙星、伏立康唑、糖皮质激素治疗,于 2018 年 10 月 21 日出现呼吸困难加重,心率增快,血压下降,并出现一过性皮疹,入住呼吸重症监护室(RICU),给予无创呼吸机辅助通气,并予以糖皮质激素治疗后症状稍缓解,2018 年 10 月 23 日复查血常规:EOS 计数  $7.13 \times 10^9/L$ ,EOS 百分比 43.2%。肾功能:尿素氮 8.01 mmol/L ( $3.20 \sim 7.10$  mmol/L),血肌酐 187  $\mu\text{mol/L}$  ( $53 \sim 106$   $\mu\text{mol/L}$ )。超敏 C 反应蛋白 48.66 mg/L ( $<10$  mg/L)。2018 年 10 月 25 日复查胸部 CT 提示双肺结节、斑片及渗出影较 2018 年 10 月 19 日明显增多(图 1B),改用美罗培南、利奈唑胺抗感染及丙种球蛋白治疗,2018 年 10 月 26 日查降钙素原(PCT)正常,嗜肺军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒、副流感病毒、Q 热立克次体 IgM 均阴性。患者于 2018 年 10 月 26 日清晨出现言语含混不清、书写障碍,当地医院立即完善头部 CT 检查,提示少许缺血灶。为求进一步诊治,于 2018 年 10 月 26 日下午转入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。入院后体格检查:神志清楚,呼吸稍急促,说话含混不清,书写障碍,无明显鼻塞、流涕,双中下肺可闻及细湿啰音,未闻及哮鸣音,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音,腹部体格检查未见异常,四肢肌力及肌张力基本正常。入院时血气分析: $\text{PaO}_2$  66 mmHg, $\text{PaCO}_2$  38.5 mmHg,动脉血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ )94%

(双腔鼻导管吸氧 3 L/min 时,不吸氧时正常参考值范围 95%~98%)。血常规:EOS 计数  $0.06 \times 10^9/L$ ,EOS 百分比 0.7%。氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)1249 pg/ml ( $<200$  pg/ml),高敏心肌肌钙蛋白 I 448.9 pg/ml ( $<35.0$  pg/ml),D-二聚体 20.09  $\mu\text{g/ml}$  ( $<0.50$   $\mu\text{g/ml}$ ),红细胞沉降率 23 mm/h ( $<15$  mm/h),超敏 C 反应蛋白 22.6 mg/L,肝肾功能、电解质、尿常规及大便常规均正常。血总 IgE 1383.00 IU/ml,烟曲霉菌 0.27 KUA/L,抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)核周型、ANCA 胞浆型、抗蛋白酶 3 抗体、抗髓过氧化物酶、抗核抗体和抗核抗体谱均阴性,IgG 稍偏高(16.4 g/L),IgM、IgA 正常,补体 C3、C4 正常。血吸虫、肺吸虫、肝吸虫、囊虫、囊毛虫、裂头蚴、包虫均阴性。常规心电图检查提示:窦性心律,左心房负荷过重,不完全性右束支传导阻滞。心脏、腹部、肾脏超声检查结果均正常。骨髓细胞学检查示:骨髓增生活跃,EOS 增多,其百分比为 18.50% ( $1.21\% \sim 4.75\%$ )。骨髓活检结果正常。白血病基因定性检测[43 种融合基因筛查,采用实时聚合酶链反应(PCR)荧光探针法]均为阴性。头颅 MRI 检查示:双侧额叶、右侧颞枕交界处、双侧额叶、右侧顶叶、右侧小脑多发点状、片状异常信号影,考虑急性/亚急性脑梗死,双侧额叶及左侧顶叶点状腔隙性梗塞灶;双侧上颌窦炎。头颅磁共振弥散加权成像(DWI)检查示:双侧额叶及枕叶、右侧顶叶、右侧颞枕交界处及右侧小脑半球急性/亚急性期脑梗死(图 2)。四肢血管超声及头颈部 CTA 均未发现血栓。因患者病情重故未行支气管镜检查,未取肺组织活检。初步诊断:1. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA,全身型,累及肺部、脑、鼻窦、肾脏、心脏、皮肤);I 型呼吸衰竭;肾功能不全;2. 双肺感染。入院后继续给予丙种球蛋白 10 g/d 静脉滴注,总疗程 5 天,甲强龙(40 mg 每日 1 次)静脉滴注抗炎,头孢哌酮舒巴坦钠(3 g 每 8 h 1 次)、莫西沙星(0.4 g 每日 1 次)、伏立康唑(0.2 g 每 12 小时 1 次)静脉滴注抗感染治疗,治疗后患者说

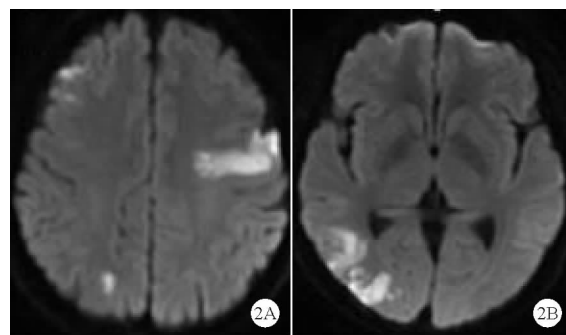


图 2 患者 2018 年 10 月 30 日头颅 DWI 检查提示多发脑梗死 (A:双侧额叶、右侧顶叶受累;B:颞叶受累)

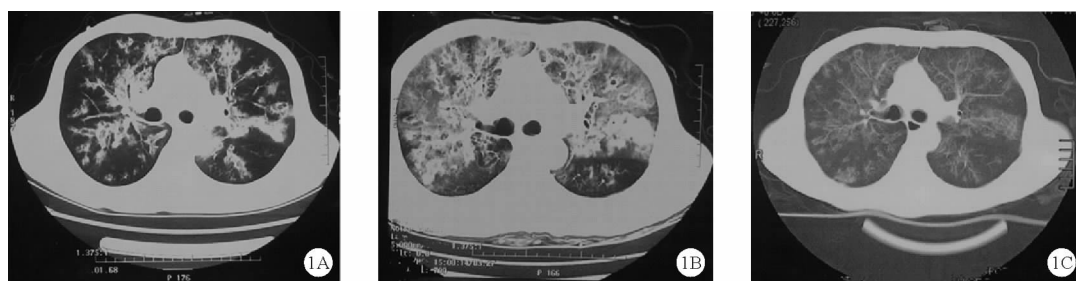


图 1 患者胸部 CT 检查结果(A:2018 年 10 月 19 日;B:2018 年 10 月 25 日;C:2018 年 11 月 2 日)

话逐渐清晰,写字逐渐整齐,咳嗽、咳痰、咯血明显好转。于 2018 年 11 月 2 日复查胸部 CT 提示:双肺病灶较 2018 年 10 月 25 日明显吸收(图 1C),拟感染控制后,进一步给予免疫抑制剂治疗,但患者及家属强烈要求回当地医院继续诊治,于 2019 年 11 月 9 日办理出院。出院 2 个月后电话随访 1 次,患者家属诉患者于当地医院治疗后症状好转出院,但于当地医院住院期间未使用免疫抑制剂治疗。

## 讨 论

EGPA 最早于 1951 年由 Churg 和 Strauss 发现并报道,故曾称为 Churg-Strauss 综合征或变应性肉芽肿性血管炎<sup>[1]</sup>,是一种少见的系统性坏死性小血管炎,与其他的小血管病变不同的是,EGPA 以严重的哮喘及血和组织中 EOS 浸润为特征。EGPA 属于抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性系统性血管炎,虽然文献报道只有不到 50% 的 EGPA 患者 ANCA 检测阳性<sup>[2-3]</sup>。EGPA 发病原因不明,目前认为遗传、环境因素均起重要作用,EOS 浸润及 ANCA 诱导的血管内皮损伤为其主要发病机制。EGPA 常为多器官受累,包括肺、心脏、神经系统、消化系统、肾脏、皮肤等,其组织和脏器损害的主要发病机制如下:(1)自身抗体介导损伤;(2)部分炎症介质导致的特异性及非特异性器官损害;(3)与抗磷脂抗体有关的高凝状态及血栓形成<sup>[4]</sup>。

目前,EGPA 的诊断仍采用 1990 年美国风湿病学会的标准<sup>[5]</sup>:(1)哮喘样症状(或喘息发作);(2)外周血 EOS 百分比 $\geq 10\%$ 或绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ;(3)单发或多发性单神经或多神经病变;(4)游走性或一过性肺浸润;(5)鼻窦病变;(6)病理检查提示血管炎伴血管外 EOS 浸润。凡具备上述 4 项及 4 项以上,排除其他血管炎和肉芽肿性疾病即可诊断 EGPA。该诊断标准的灵敏度为 85.0%,特异度达 99.7%。EGPA 最早且最容易侵犯呼吸道和肺脏,绝大多数患者以喘息样发作为首发症状,极易误诊为难治性哮喘。该患者有哮喘样症状和咯血,胸部 CT 检查提示肺部浸润,头颅 MRI 检查提示有鼻窦病变和中枢神经系统受累,外周血 EOS 百分比 $>10\%$ ,且不排除皮肤受损(出现一过性皮疹)、肾脏受损(出现血肌酐、血尿素氮升高)、心肌受损(高敏心肌肌钙蛋白 I 异常升高)可能。按照上述标准,该患者符合 EGPA 诊断,且使用糖皮质激素和丙种球蛋白等综合治疗后患者所有症状均逐渐好转。

约 70% EGPA 患者出现神经系统受累,主要表现为周围神经病变,可有多发性单神经炎或对称性感觉运动神经末梢病变等,较少累及中枢神经系统<sup>[6]</sup>。中枢神经系统受累主要有以下 4 种不同表现形式<sup>[7]</sup>:(1)缺血性病变;(2)颅内出血或蛛网膜下腔出血;(3)脑神经麻痹;(4)视力丧失。周佳鑫等<sup>[8]</sup>的研究结果显示,在 73 例 EGPA 患者中,中枢神经系统受累比例为 11%,其中 4 例脑梗死或脑缺血,2 例脑出血,1 例蛛网膜下腔出血,1 例颈髓受累,其中中枢神经系统受累患者的脑梗死或脑缺血影像学主要表现为多发、小缺血或梗死灶,分布部位多样,而本例患者头颅 MRI 检查提示大脑、小脑多发急性/亚急性脑梗死,与上述表现相符合。上述研究中中枢神经受累的比例差异

较大,考虑与样本量少、选取患者存在偏倚有关。EGPA 合并脑出血的患者与合并脑梗死的患者在临床表现上稍有不同,相对而言,脑梗死患者年龄偏大,心脏更易受累,与之相反,脑出血患者更易发生周围神经炎和肾脏损害,ANCA 阳性率更高,EOS 计数更高<sup>[7]</sup>。该患者 ANCA 阴性,暂未发现周围神经病变,故较符合上述规律,具体病因和发病机制需要进一步探讨。

EGPA 需要与特发性高嗜酸性粒细胞综合征 (IHES) 相鉴别,二者有许多相似之处,包括均为系统性疾病,均有组织器官 EOS 浸润和外周血 EOS 计数升高,但 IHES 缺乏哮喘样症状和中小血管炎并发症,且骨髓中 EOS 计数占有核细胞计数的百分比为 20.0% 以上,较 EGPA 比例更高,终末脏器组织学检查有 EOS 浸润或有 EOS 脱颗粒<sup>[9]</sup>。本例患者骨髓 EOS 百分比为 18.5%,未达到 20.0%,且相关基因检测为阴性,故不考虑 IHES。

EGPA 的预后取决于能否在疾病早期及时诊断和治疗。早期诊断和治疗可改善患者预后,提高其生存时间和生活质量。据统计,EGPA 的 5 年生存率为 68%~100%,10 年生存率约为 79.4%<sup>[10]</sup>,而心脏严重受累和中枢神经系统受累是 EGPA 患者死亡的主要原因之一<sup>[5]</sup>。本例患者多系统受累,需要积极治疗,否则预后欠佳。但因患者拒绝继续住院治疗,故后期失访。

## 参 考 文 献

- [1] Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa[J]. Am J Pathol, 1951, 27(2): 277-301.
- [2] Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome[J]. Ann Intern Med, 2005, 143(9): 632-638.
- [3] 常冬元, 陈昱. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎治疗和预后研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(2): 86-89.
- [4] Agmon-Levin N, Selmi C. The autoimmune side of heart and lung diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2013, 44(1): 1-5.
- [5] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)[J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(8): 1094-1100.
- [6] Titlić M, Kodzoman K, Loncar D. Neurologic manifestations of hypereosinophilic syndrome-review of the literature[J]. Acta Clin Croat, 2012, 51(1): 65-69.
- [7] André R, Cottin V, Saraux JL, et al. Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Report of 26 patients and review of the literature[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(9): 963-969.
- [8] 周佳鑫, 张上珠, 李菁, 等. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎并发中枢神经系统受累八例[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(3): 241-246.
- [9] Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(3): 607-612, e9.
- [10] Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort[J]. Medicine (Baltimore), 2011, 90(1): 19-27.

(收稿日期: 2019-03-08)

(本文编辑: 周三凤)