

2020, 37(9):675-678.

- [11] Abbasi F, Moosaie F, Khaloo P, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Retinol-Binding Protein-4 as Biomarkers for Diabetic Kidney Disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(2):222-232.
- [12] 石彩凤, 周阳, 杨俊伟. 糖尿病肾病早期诊断生物标志物的研究进展[J]. *中国医药*, 2021, 16(8):1254-1257.
- [13] 胡军红, 谢建红, 曾利球, 等. 尿 NGAL 与血清 Cys-C 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. *实验与检验医学*, 2017, 35(6):921-923.
- [14] 钟开义, 黎宝仁, 张祖文, 等. 尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 与老年 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(10):1226-1244.
- [15] Sueud T, Hadi NR, Abdulameer R, et al. Assessing urinary levels of IL-18, NGAL and albumin creatinine ratio in patients with diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1):564-568.
- [16] 熊政, 张阳扬, 李群星, 等. 中性粒细胞相关脂质运载蛋白、中性粒细胞相关脂质运载蛋白/基质金属蛋白酶-9 复合物在心血管疾病中的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(2):142-144.
- [17] 毛颖佳, 王晓红, 李连友, 等. 血清 NGAL、BNP 水平在多重耐药菌血流感染早期诊断中的价值分析[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(2):167-171.
- [18] Liu X, Zhao X, Duan X, et al. Knockout of NGAL aggravates tubuloint-

erstitial injury in a mouse model of diabetic nephropathy by enhancing oxidative stress and fibrosis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4):321.

- [19] Thakur V, Chattopadhyay M. Early Urinary Markers for Diabetic and Other Kidney Diseases[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(7):825-831.
- [20] 马续祥, 王道洋, 纵晓英, 等. 尿 KIM-1, NGAL 及  $\beta_2$ -MG 在糖尿病肾脏疾病早期诊断中价值研究[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(23):4004-4007.
- [21] 吴丹萍, 杨玲, 袁国跃. NGAL 与 2 型糖尿病及其血管并发症的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(1):26-28.
- [22] 章瑛之. 早期糖尿病肾病血清 NGAL、Cys C 和尿 NAG/Crea 水平变化及临床意义[J]. *医学检验与临床*, 2020, 31(3):62-64.
- [23] 王姗姗, 徐晓东, 楼雪勇. 早期糖尿病肾病的发生发展与尿 KIM-1、NGAL 相关性的随访研究[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(5):5-8.
- [24] Zhang D, Ye S, Pan T. The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Peer J*, 2019, 7:e7079.

(收稿日期:2022-03-24)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.023

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.023>

## · 病例报告 ·

## T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病合并系统性红斑狼疮、肺结节病一例

丁叶利 郝玉秋 杨俊玲

[关键词] 发热; 粒细胞减少; 系统性红斑狼疮; 肺结节病; T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] B

患者,女,52岁,因“进行性咳嗽、气短6个月伴间断发热1周”于2019年8月12日入院。6个月前患者无明显诱因出现进行性咳嗽、气短,未系统治疗。1周前无明显诱因出现间断发热,自测最高体温39.2℃,伴干咳,自觉咽部有痰、难以咳出,伴晨起头痛、气短、乏力,于当地医院就诊,诊断为肺炎,行抗感染治疗发热症状缓解,但咳嗽、气短、乏力仍然无好转,为求进一步治疗遂来我院。既往史:高血压疾病史20余年(未规律用药);癫痫病史13年,一直规律口服开浦兰(早0.25g,晚0.5g),病情控制尚可,2年未发作。否认特殊物品接触史、食物药物过敏史及特殊家族史。体格检查:T 37.4℃、P 75次/分、R 109次/分, Bp 122/83 mmHg,一般状态尚可,左侧肘部及右腰部各见1个大小约3cm×3cm的暗紫色结节,全身各浅表淋巴结未触及肿大;律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,肺呼吸音粗,可闻及散在细湿啰音,倾向于爆裂音。腹软,肝脾肋下未触及。实验室检查:血常规:WBC计数 $2.1 \times 10^9/L$ ( $4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$ ,括号内为正常参考值范围,以下相同),淋巴细胞百分比77.5%(20.0%~40.0%),单核细胞百分比16.3%(3.0%~8.0%),中性粒细胞百分比5.7%(50.0%~70.0%),中性粒细胞计数 $0.38 \times 10^9/L$

( $1.80 \sim 6.30 \times 10^9/L$ ),RBC计数 $3.46 \times 10^{12}/L$ ( $4.30 \sim 5.80 \times 10^{12}/L$ ),血红蛋白105g/L(120~160g/L),未成熟网织红细胞比率0.079%(0.500%~1.500%),网织红细胞计数 $92 \times 10^8/L$ ( $24 \sim 84 \times 10^8/L$ );尿蛋白+,肝功能:ALT 214 U/L(0~40 U/L),尿酸399  $\mu\text{mol/L}$ ( $< 357 \mu\text{mol/L}$ ),AST 195 U/L(0~40 U/L),直接胆红素7.85  $\mu\text{mol/L}$ (0~6.80  $\mu\text{mol/L}$ ),间接胆红素18.25  $\mu\text{mol/L}$ (0~12.00  $\mu\text{mol/L}$ ),总胆红素26.1  $\mu\text{mol/L}$ (1.7~17.0  $\mu\text{mol/L}$ );肾小球滤过率56.6 ml/min(90.0~120.0 ml/min);降钙素原、真菌D-葡聚糖、结核杆菌斑点试验检查均为阴性;自身免疫检查:高敏C反应蛋白29.3 mg/L( $< 5.0 \text{ mg/L}$ ),补体C3 84.3 g/L(0~81.2 g/L),补体C4 15.2 g/L(90.0~360.0 g/L),抗核抗体(ANA):1:320,抗心磷脂抗体35 RU/ml(0~20 RU/ml);抗链球菌溶血素O(ASO)149 IU/ml(0~116 IU/ml),轻链、自身免疫性肝病检查结果未见异常。气管镜下未见明显异常。气管镜下肺组织病理检查结果(图1):可见上皮细胞肉芽肿改变,抗酸染色阴性。皮肤暗紫色结节病理检查结果(图2):表皮轻度增生,真皮中上部可见致密的上皮细胞肉芽肿改变,抗酸染色阴性;主要为“裸结节”,并见较多多核巨细胞;提示结节病。骨髓及外周血细胞学检查结果:血涂片:WBC总数下降,粒细胞占10%,成熟红细胞大小不一;计数100个WBC未见有核红细胞,淋巴细胞占86%,血小板散在、易见。骨髓涂片:骨髓增生减低,

作者单位:130000 长春,吉林大学第二医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:杨俊玲,E-mail:junling@jlu.edu.cn

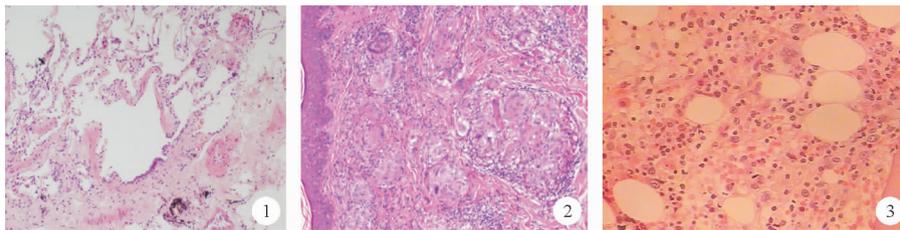


图 1 2019 年 8 月 15 日患者肺组织病理检查结果(免疫组化染色, ×50) 图 2 2019 年 8 月 21 日患者皮肤暗紫色结节病理检查结果(HE 染色, ×50) 图 3 2019 年 9 月 9 日患者骨髓病理检查结果(抗酸染色, ×50)

G = 37%、E = 48%、G/E = 0.78:1; 粒系增生活跃, 以中幼以下阶段为主, 形态无异常; 红系增生活跃, 以中晚红为主, 可见巨幼样变。骨髓病理(图 3): 骨髓增生活跃, 粒红比值降低, 粒系增生低下, 偏成熟阶段粒细胞减少, 红系增生, 以中晚幼红细胞增生为主; 淋巴细胞增生明显, 灶性或散在分布, 其体积小, 部分核型不规则, 染色质较粗, 少量可见核仁, 巨细胞可见; 可见单圆核巨核细胞。检验诊断: 淋巴增殖性疾病。骨髓病理免疫组化结果: CD20 个别+、CD2 少数+、CD3 少数+、CD5 少数+、CD7 少数+、CD4 部分+、CD8 部分+、CD56-、CD57 个别+、TIA1 少数+。流式细胞(大颗粒淋巴细胞)检测结果: CD3<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)细胞占淋巴细胞 16.38%; CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>自然杀伤细胞占淋巴细胞 1.59%。血液肿瘤免疫分型结果: 淋巴细胞约占占有核细胞 50.6%, 其中 CD3<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>细胞约占淋巴细胞 52.73%, 约占占有核细胞 25.36%, 表达 CD2、CD3、CD7、CD8、TCR $\alpha$ 、 $\beta$ , 部分表达 CD57、不表达 CD4, 考虑为表型异常的 T 淋巴细胞可能。最终诊断: 系统性红斑狼疮(SLE), 肺结节病, T-LGLL。予抗感染(莫西沙星 0.4 g/d)、糖皮质激素(米乐松 40 mg/d)、免疫制剂(甲氨蝶呤 15 mg/日)、升白细胞(芪胶升白胶囊)、保肝(还原性谷胱甘肽)、降黄疸(思美泰)、降血压(左旋氨氯地平)及对症治疗 3 周, 患者临床症状完全缓解, 复查血常规: WBC 计数正常, 淋巴细胞百分比 40.4%, 单核细胞百分比 14.1%, 中性粒细胞百分比 45.3%, 中性粒细胞计数正常, RBC 计数  $3.38 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 104 g/L, 临床症状完全消失, 遂于 2019 年 9 月 12 日出院。随访至 2021 年 1 月, 患者病情稳定。

## 讨论

SLE 是一种好发于育龄期女性的复杂自身免疫性疾病。该病初期累及造血系统并不少见, 主要表现为贫血、自身免疫性溶血、WBC 计数减少和(或)PLT 减少, 可能与免疫介导的造血系统破坏及感染、药物毒性或合并血液系统疾病有关<sup>[1-2]</sup>。本例患者有癫痫病史, 长期口服开浦兰(左乙拉西坦平), 该药可导致血液及淋巴系统不良反应, 表现为 WBC、中性粒细胞及 RBC、PLT 计数减少。本例患者在服用开浦兰期间检测血常规提示 RBC、WBC、PLT 减少, 可能认为与该药的不良反应有关<sup>[3]</sup>。结节病是一种病因不明的可累及多个组织和(或)器官的系统性肉芽肿性疾病, 约 90% 的患者有肺部累及, 其次是皮肤和眼部, 发病年龄在 20~60 岁, 女性略高于男性<sup>[4]</sup>。肺结节病的典型临床表现为纵隔及对称性双肺门淋巴肿大, 伴或不伴肺内阴影, 影像学检查及组织病理检查属于排他性诊断, 需排除其他原因引起的肉芽肿性疾病后方可确诊为结节病<sup>[5]</sup>。

肺结节病有一定的自发缓解率, 大部分结节病患者无需使用药物治疗<sup>[6-7]</sup>, 应结合患者的临床症状、影像学、肺功能受损情况及特定器官受累等情况进行谨慎分析, 对有症状且有影像学和(或)肺功能下降[用力肺活量(FVC)或弥散功能较基础值下降 >15%]患者应采取治疗措施, 治疗上主要为全身应用糖皮质激素/吸入糖皮质激素及免疫抑制剂治疗。SLE 发生机制主要是 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞功能失调, 导致 B 淋巴细胞继续活化产生多种自身抗体, 作用于 T 淋巴细胞, 特别是辅助性 T 淋巴细胞(Th)亚群 Th1/Th2、Th17、调节性 T 细胞(Treg), 分泌的细胞因子 IL-10、IL-12、IL-17 及转化生长因子(TGF)- $\beta$ , 参与免疫应答的调控。Pretorius 等<sup>[8]</sup>报道 IL-15 与自身免疫性疾病密切相关, IL-15 表达异常可诱发免疫性疾病。而肺结节病的病理特征为非干酪样坏死性上皮样细胞肉芽肿, 该肉芽肿的形成是由于 CD4<sup>+</sup>T 细胞及巨噬细胞浸润, 具体机制仍不明确, 肺组织暴露于尚未鉴定的抗原, 促使 CD4<sup>+</sup>T 细胞激活, 使得 Tregs、Th1 细胞因子、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、干扰素(IFN)- $\gamma$  和 IL-2 高表达, 这些均表明结节病的发生与 T 淋巴细胞免疫功能异常有关。

综上, T-LGLL 与自身免疫性疾病的发病机制目前尚未完全明确, 治疗上存在困难, 在临床上遇到顽固复发的粒细胞缺乏, 尤其是合并自身免疫性疾病的粒细胞缺乏, 应及时考虑到本病可能, 并及时安排血液及骨髓系统相关检查, 从而排除恶性肿瘤, 减少误诊及漏诊。

## 参考文献

- [1] Pretorius E, du Plooy J, Soma P, et al. An ultrastructural analysis of platelets, erythrocytes, white blood cells, and fibrin network in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(7):1005-1009.
- [2] 田秀娟, 何娟, 何鹏, 等. 系统性红斑狼疮合并妊娠患者结局分析[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(6):399-402.
- [3] 付娜. 左乙拉西坦治疗成人癫痫的效果及安全性分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(23):9-10.
- [4] Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(7):946-954.
- [5] 赵妍, 孙毅, 耿磊, 等. 高分辨率 CT 靶向多期增强扫描对孤立性肺结节良性恶性预测价值[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(11):1270-1272.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺病学组, 中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会. 中国肺结节病诊断和治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019(9):685-693.
- [7] 付晶, 梁宗安. 肺结节病的诊疗新进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2015, 12(1):161-164.
- [8] Pretorius E, du Plooy J, Soma P, et al. An ultrastructural analysis of platelets, erythrocytes, white blood cells, and fibrin network in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(7):1005-1009.

(收稿日期:2021-07-15)

(本文编辑:余晓曼)