

- 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, 177.
 - [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 β_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 0.25 g, 晚 0.5 g), 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 3 cm × 3 cm 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% ($20.0\% \sim 40.0\%$), 单核细胞百分比 16.3% ($3.0\% \sim 8.0\%$), 中性粒细胞百分比 5.7% ($50.0\% \sim 70.0\%$), 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 105 g/L ($120 \sim 160$ g/L), 未成熟网织红细胞比率 0.079% ($0.500\% \sim 1.500\%$), 网织红细胞计数 $92 \times 10^8/L$ ($24 \sim 84 \times 10^8/L$); 尿蛋白 +; 肝肾功能: ALT 214 U/L ($0 \sim 40$ U/L), 尿酸 $399 \mu\text{mol/L}$ ($< 357 \mu\text{mol/L}$), AST 195 U/L ($0 \sim 40$ U/L), 直接胆红素 $7.85 \mu\text{mol/L}$ ($0 \sim 6.80 \mu\text{mol/L}$), 间接胆红素 $18.25 \mu\text{mol/L}$ ($0 \sim 12.00 \mu\text{mol/L}$), 总胆红素 $26.1 \mu\text{mol/L}$ ($1.7 \sim 17.0 \mu\text{mol/L}$); 肾小球滤过率 56.6 ml/min ($90.0 \sim 120.0 \text{ ml/min}$); 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 ($0 \sim 81.2 \text{ g/L}$), 补体 C4 15.2 g/L ($90.0 \sim 360.0 \text{ g/L}$), 抗核抗体 (ANA): 1:320, 抗心磷脂抗体 35 RU/ml ($0 \sim 20 \text{ RU/ml}$); 抗链球菌溶血素 O (ASO) 149 IU/ml ($0 \sim 116 \text{ IU/ml}$), 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

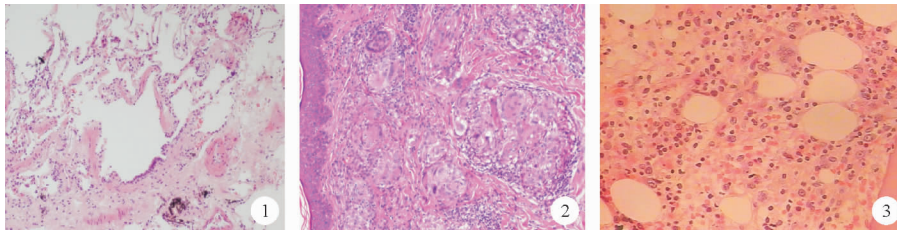


图 1 2019 年 8 月 15 日患者肺组织病理检查结果(免疫组化染色, ×50) 图 2 2019 年 8 月 21 日患者皮肤暗紫色结节病理检查结果(HE 染色, ×50) 图 3 2019 年 9 月 9 日患者骨髓病理检查结果(抗酸染色, ×50)

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⁺CD57⁺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⁻CD56⁺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⁺CD5⁻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、TCRα、β,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^[1-2]。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^[3]。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^[4]。肺结节病的典型临床表现为纵隔及对称性双肺门淋巴结肿大,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^[5]。

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^[6-7],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(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⁺、CD8⁺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)-β₁ 参与免疫应答的调控。Pretorius 等^[8]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⁺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⁺T 细胞激活,使得 Tregs、Th1 细胞因子、肿瘤坏死因子(TNF)-α、干扰素(IFN)-γ 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疾病学组,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)