

• 个案与短篇 •

全身播散性卡介苗病并机会性感染 1 例*

付笑迎, 马东礼[△]

(广东省深圳市儿童医院检验科 518038)

关键词:卡介苗; 播散性; 结核病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.01.062

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2017)01-0142-02

结核病是全世界由单一致病菌导致死亡最多的疾病,严重危害人类健康,我国是世界结核负担第二大国^[1]。卡介苗(BCG)是一种牛型结核杆菌减毒活疫苗,用于预防儿童结核病。婴儿在出生 24 h 内注射 BCG,能够提高其对结核分枝杆菌的抑制和抵抗能力,可以明显降低儿童发生结核病的概率^[2]。因此,我国自 1954 年开始对人群实施 BCG 接种,使机体建立特异性免疫功能,对预防或减少结核病的发生起到了至关重要的作用^[3]。BCG 接种后一般不会引起严重反应,极少数情况下,由于婴幼儿自身的免疫缺陷或低下状态,BCG 会进入血液,发生全身性播散,预后不佳,常可致死。该病的发生率为 0.65/1.56 万,病死率为 60%^[4]。现将收治的 1 例播散性 BCG 病合并多次机会性感染的病例报道如下。

1 临床资料

患儿,女,2015 年 5 月 15 日顺产出生,出生体质量 3 700 g,当日接种 BCG。2015 年 10 月 7 日以主诉为“左腋下脓肿切开引流术后 47 d,发热 1 d”入院。查体:BCG 接种处溃疡,左腋下伤口敷料可见少许渗出,呼吸急促,双肺呼吸音粗。超声提示左腋下淋巴结炎性增大,脾脏声像异常,肝脏弥漫性增大,腹腔淋巴结增大,腹腔积液。肺 HRCT 提示:双肺纹理增粗增多。血液学检测:血细胞常规,白细胞 16.22×10⁹/L、中性粒细胞比例 41%,淋巴细胞比例 55.3%,红细胞 1.36×10¹²/L,血红蛋白 28 g/L、血小板 52×10⁹/L、(两系减低)超敏 C-反应蛋白 135.9 mg/mL(正常值:0~10 mg/mL);降钙素原 93.19 ng/mL(正常值:0.0~0.5 ng/mL);血象进一步实验室检测提示:直接抗人球蛋白实验阳性(+++);骨髓细胞学检查提示:骨髓增生活跃,以红系增生为主,中性粒系成熟障碍,巨粒增生减低,血小板减少。综合考虑患儿患噬血细胞综合征。细菌学检测:引流物、肺泡灌洗液、胸腹水及骨髓的结核菌涂片检查均为阳性,血液的结核杆菌 DNA 检测阳性,引流物培养金黄色葡萄球菌及鲍曼不动杆菌阳性,血培养铜绿假单胞菌阳性,肺泡灌洗液培养近平滑假丝酵母菌阳性。综合分析结核杆菌在患儿体内呈播散性分布,且发生多重菌种感染,结合患儿的临床症状与实验室检查结果,基本可以确诊为播散性 BCG 病并脓毒血症。进一步的免疫学检测:结核杆菌抗体检测阳性;淋巴细胞亚群分析 CD4/CD8 比值(2.94)升高(正常值:1.4~2.0);补体 C3(0.28 g/L)及补体 C4(0.05 g/L)均低于正常值;结核免疫分析阳性管(植物血凝素 PHA)干扰素-γ(IFN-γ)值明显偏低,检测管(结核特异性抗原 ESAT-6 及 CFP-10)无反应。综上分析,提示患儿极有可能存在先天性免疫缺陷。患儿

住院期间,给予抗结核、抗感染、输注丙种球蛋白、血液净化、输注洗涤红细胞、血小板及各项对症治疗。住院 30 d 后,其监护人要求出院,劝阻未果,嘱其出院后继续治疗。

2 讨论

全身播散性 BCG 病,诊断标准:(1)除接种部位外,全身至少两处通过血或骨髓培养抑或病理证实有结核分枝杆菌感染;(2)存在与分枝杆菌感染相一致的全身综合片(长期发热、体质量减轻或不增、贫血或死亡)^[5]。该患儿接种部位长时间溃疡,引流物、肺泡灌洗液、胸腹水及骨髓的检查均提示抗酸杆菌阳性,同时患儿有长期发热,反复感染,贫血等结核感染的全身表现,诊断播散性 BCG 病明确。

机体针对结核分枝杆菌的防御主要依靠细胞免疫应答,研究表明,细胞免疫包括 CD4⁺ 和 CD8⁺ 等 T 细胞在结核防御保护效应中发挥着十分重要的作用^[6]。动物实验表明,去除 CD4⁺ 细胞的小鼠易于感染结核,而被动转输感染过 TB 小鼠的 CD4⁺ 细胞后又能重获保护性免疫力^[7]。因此,有遗传性或获得性 T 细胞免疫缺陷的个体对结核分枝杆菌具有易感性,播散性 BCG 病主要发生于患有免疫缺陷病,如重度联合免疫缺陷病(SCID)、慢性肉芽肿病(CGD)及白细胞介素-12(IL-12)/IFN-γ 通路缺陷及艾滋病(AIDS)^[4,8]。大多数患儿的共同特征是不能产生 IFN-γ 或对 IFN-γ 不发生反应。到目前为止对免疫学和遗传学的分析已经确定了控制 IL-12 依赖的高通量的 IFN 通路的 7 个不同基因的突变。本例患儿 CD4/CD8 比值增高,提示细胞免疫功能紊乱;补体 C3 及补体 C4 降低,提示免疫功能低下;结核免疫分析检测中患儿对多克隆刺激剂 PHA 反应低下,检测结果阴性,提示该患儿处于免疫应答低下状态,很大可能有先天性的免疫缺陷,这也是患儿接种 BCG 后发生结核分枝杆菌播散性感染的重要病因。

播散性 BCG 病极为罕见,且预后不良,治疗经验少,病死率高,因此预防更重要^[9]。加强遗传学产前咨询,对存在免疫缺陷的高危人群进行针对性产前筛查;筛查异常或有可疑免疫缺陷家族史的新生儿应避免接种 BCG;应用免疫抑制剂的新生儿亦禁止接种 BCG;对发育不良,出生体质量不足,皮疹,口腔和肛周真菌感染的新生儿应慎重接种 BCG,同时对于接种卡介苗后出现异常反应的患儿严密追踪监测。

参考文献

[1] Hatherill M, Scriba TJ, Udwadia ZF, et al. BCG and New Preventive Tuberculosis Vaccines: Implications for

* 基金项目:深圳病原体高通量基因测序技术工程实验室项目(深发改[2014]1712 号)。
[△] 通信作者, E-mail: madl1234@126.com。

Healthcare Workers[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62 (S3): S262-267.

[2] Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2014, 349: g4643.

[3] Chen ZR, Wei XH, Zhu ZY. BCG in China[J]. Chin Med J (Engl), 1982, 95 (6): 437-442.

[4] Bernatowska EA, Wolska-Kusnierz B, Pac M, et al. Disseminated bacillus Calmette-Guerin infection and immunodeficiency[J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13 (5): 799-801.

[5] Rezai MS, Khotaei G, Mamishi S, et al. Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection after BCG vaccination [J]. J Trop Pediatr, 2008, 54 (6): 413-416.

[6] Fletcher HA, Snowden MA, Landry B, et al. T-cell activation is an immune correlate of risk in BCG vaccinated infants[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11290.

[7] O'Shea KM, Hwang SA, Actor JK. Immune Activity of BCG Infected Mouse Macrophages Treated with a Novel Recombinant Mouse Lactoferrin[J]. Ann Clin Lab Sci, 2015, 45 (5): 487-494.

[8] 梁焯. 白介素-12 受体 $\beta 1$ 缺陷病研究现状[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32 (2): 117-120.

[9] 刘雪芹, 孙君轶. 严重联合免疫缺陷并发全身播散性卡介苗病一例[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45 (4): 314.

(收稿日期: 2016-08-01 修回日期: 2016-10-16)

• 个案与短篇 •

血清 miR-141 在 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病情预测中的应用*

冯 娟, 姚春红, 叶 坤, 邓建平[△]
(湖北省黄石市爱康医院检验科 435000)

关键词: 乙型肝炎; HBeAg; 血清 miR-141; HBV-DNA
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.01.063 文献标识码: C 文章编号: 1673-4130(2017)01-0143-02

我国约有 1.2 亿乙型肝炎病毒(HBV)携带者,近年来,由于抗病毒药物的广泛应用,HBeAg 阴性乙型肝炎(CHB)患者的比例有所上升。HBeAg 阴性 CHB 患者尚无有效的治疗前预测病毒学应答的因素,动态监测 HBV-DNA 水平能反映 HBV 的复制活性,但耗时较长、对病情的监测不够灵敏。探寻更灵敏的检测指标具有重要的临床意义。miRNA 的表达具有时空特异性及组织特异性且能稳定存在于血清中,其检测方法简便、结果准确可靠。据研究报道,miRNA 在 CHB 宿主与病毒相互作用中起重要作用,miRNA 在肿瘤及病毒感染性疾病中成为疗效评估潜在分子标记物^[1-2]。本研究以 miR-141 为切入点,探索 HBeAg 阴性 CHB 患者病情预测的新指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2013—2015 年在本院经组织活检确诊的 CHB 患者中筛选 HBeAg 阴性 35 例[男:女=20:15,平均年龄(42.6±5.3)岁],均符合 2010 年 CHB 防治指南的诊断标准。并排除其他病毒性肝炎、酒精及药物等因素引起的肝炎、自身免疫性肝病、合并其他基础性疾病等患者。健康体检者 35 例[男:女=22:13,平均年龄(36.2±3.8)岁]作为对照组。本研究经患者知情同意及医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 Thermo 公司 MK3 酶标仪,广州达瑞 DR6609/F 及配套的 HBsAg 定量试剂。达安 DA7600 核酸扩增仪及配套乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒。厦门英科新创乙肝两对半检测试剂盒。Qiagen 公司 miRNeasy Mini Kit。康为 UltraSYBR 二步法荧光定量 PCR 试剂盒。广州锐博合成的 Bulge-LoopTM hsa-miR-141-5p 及 U6 引物。

1.3 方法 定期收集 HBeAg 阴性 CHB 患者抗病毒治疗过

程中的空腹血清样本。提取血清样本中的 miRNA、并检测,2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法进行相对定量分析。时间分辨法进行 HBsAg 定量分析。实时荧光定量法检测血清中 HBV-DNA。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行统计学分析。数据符合正态分布,组间比较进行 *t* 检验;血清 miR-141 相对表达量与 HBsAg、HBV-DNA 载量之间的相关性采用 Pearson 相关分析。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 HBeAg 阴性 CHB 患者与健康对照组血清中 miR-141 相对表达量比较 采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法对 miR-141 进行相对定量分析,结果显示 HBeAg 阴性 CHB 组 miR-141 相对表达量为(1.07±0.16),健康对照组为(0.21±0.06),HBeAg 阴性 CHB 组血清中 miR-141 表达水平显著高于健康对照组且差异具有统计学意义(*P*<0.05),见图 1。

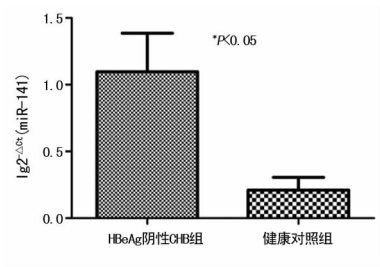


图 1 HBeAg 阴性 CHB 患者与健康对照组血清中 miR-141 相对表达量比较

* 基金项目:湖北省黄石市卫生和计划生育委员会科技计划项目(2014A069-20)。

[△] 通信作者, E-mail: DJP6226255@163.com。