

3 讨 论

25-(OH)D₃ 是合成 1,25-(OH)₂D₃ 的前体,是维生素 D 的主要循环形式,因其半衰期长,血中浓度比较稳定,能客观反映人体维生素 D 的营养状况,是表达机体维生素 D 水平的良好指标^[7]。研究证实,维生素 D 具有广泛的生物学效应和免疫学效应,保持充足的维生素 D 血循环水平,对所有人群尤其是孕产妇、婴幼儿的整体健康发展是非常重要的^[8]。

维生素 D 是一种重要的维生素,它存在于富含脂肪的鱼类和鱼卵、动物肝脏、蛋黄、黄油、奶酪、强化牛乳及坚果等天然食物中;接受阳光照射后,人体皮下储存的由胆固醇转化生成的 7-脱氢胆固醇,可转变为维生素 D₃,所以适当的日光浴可以满足人体对维生素 D 的需要。因此,社区儿童保健在关注儿童 25-(OH)D₃ 水平的同时,还应重点讨论分析儿童 25-(OH)D₃ 相对缺乏的原因,不能单纯补充维生素 D 制剂,更重要的是就富含维生素 D 食物的综合营养以及适当的户外活动(适当强度和时间的日光浴)对家长进行宣教和交流。

儿童是维生素 D 缺乏的易患人群,同时也是社区卫生服务的重点人群,所以儿童的维生素 D 营养状况,理应受到社区儿童健康管理人员及儿童家长的高度重视。儿童常规健康体检按 1、2、4、6、9、12、18、24、30、36 月龄在儿保门诊由全科医生和助理协同进行,3 岁后每年在幼儿园体检 1 次,有儿童保健专业人员干预的儿童健康管理的频次随年龄的增长而减少。本文结果显示,25-(OH)D₃ 水平差异有随年龄增长而降低的趋势,可能与随儿童年龄增长,代谢逐渐旺盛、生长发育快,摄入的维生素 D 未能适应其需求有关,其关联性与陈国徽^[9]报道相符。

社区儿童健康管理重在预防,对儿童维生素 D 水平评价同样是预防为先。从围生期开始预防维生素 D 缺乏,以婴幼儿为重点,直至青春期。预防措施包括适当的户外日光浴、摄入富含维生素 D、钙、磷等食物、必要情况下的维生素 D 制剂的补充。社区儿童健康管理工作除了儿童保健门诊提供健康管理、宣教外,有必要提升介入学校、幼儿园健康管理的力度,充分利用校、园的健康宣传资源,做好维生素 D 营养的卫

• 个案与短篇 •

生保健知识宣传,提高家长和保健老师对儿童维生素 D 营养水平的重要性的关注,尤其重视儿童随年龄增长对维生素 D 量的需求增加。

参考文献

[1] 赵亚茹,马学梅. 2008《婴幼儿及少年儿童维生素 D 缺乏和佝偻病的预防》解读分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2009,24(3):174-176.

[2] 向伟. 维生素 D 缺乏和维生素 D 缺乏性佝偻病防治进展[J]. 中华儿科杂志, 2008,46(3):195-197.

[3] 缪美华,邵雪君,朱宏,等. 学龄前儿童血清 25 羟维生素 D 调查分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(7): 520-523.

[4] 邵洁. 儿童维生素 D、钙营养与营养性维生素 D 缺乏性佝偻病判断与评价现状[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(3):161-165.

[5] 全国佝偻病防治科研协作组,中国优生科学协会小儿童营养专业委员会. 维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(7): 781-782.

[6] 杜春晖,郑敏亚. 舟山市 1~5 岁儿童血清 25-羟维生素 D₃ 水平及维生素 D 缺乏影响因素分析[J]. 中国现代医生, 2013,51(21):6-11.

[7] 汪纯,刘玉娟. 上海地区健康成人 25 羟维生素 D 水平及其与骨密度的关系[J]. 上海医学, 2011,34(3):166-170.

[8] 张萍萍,黎雅婷,李晓峰,等. 0~14 岁儿童 25 羟维生素 D 水平调查与分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(8): 856-859.

[9] 陈国徽. 丽水市区儿童保健门诊 0~6 岁儿童血清 25 羟维生素 D 水平调查[J]. 中国农村卫生事业管理, 2016, 36(2):231-233.

(收稿日期:2017-03-19 修回日期:2017-05-16)

特发性嗜酸性粒细胞增多综合征 1 例

高 媛,魏 瑜,程 江[△]

(新疆石河子大学第一附属医院检验科,新疆石河子 832000)

关键词:嗜酸性粒细胞; 特发性嗜酸性粒细胞增多综合征; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.060

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2017)20-2942-03

特发性嗜酸性粒细胞增多综合征(HESs)是以嗜酸性粒细胞增多为特点,累及多个器官包括心脏的一组疾病^[1-2]。

1 病 例

患者,女,82 岁,2016 年 4 月无明显诱因出现双眼视物模糊、视物变形,右眼明显,外院诊断为“老年性黄斑变性”,予以雷珠单抗玻璃体腔内注射治疗。近 2 周来自感视物模糊加重,

休息后无明显缓解。为进一步诊疗,患者于 2016 年 8 月 31 日来本院就诊,此次以“阵发性头晕 4 年加重伴恶心、呕吐 1 h”收住院。既往有慢性胃炎、视网膜黄斑变性、2 型糖尿病史 10 年、高血压病史 4 年,无药物、食物过敏史,家族中无类似疾病史。体格检查:体温 36.2℃,脉搏 76 次/分,呼吸频率 17 次/分,血压 180/120 mmHg。患者神志清楚,巩膜无黄染,颈软,

[△] 通信作者, E-mail:32095013@qq.com.

全身浅表淋巴结未及明显肿大,心、肺及腹部无异常,双下肢无水肿、关节肿痛、皮肤结节等。2016 年 9 月 1 日血细胞分析结果:白细胞计数 $13.1 \times 10^9/L$;嗜酸性粒细胞计数 $7.5 \times 10^9/L$,占 57.7%;中性粒细胞计数 $3.70 \times 10^9/L$,占 28.6%;血红蛋白 130 g/L;红细胞计数及血小板均正常。大便常规:正常,未检出虫卵,潜血阴性。尿液分析+尿沉渣均无异常。生化全套:空腹血糖 6.51 mmol/L,脂蛋白 a 383.6 mg/L,清蛋白 33.7 g/L,其余指标均正常。红细胞沉降率、心急肌钙蛋白 T 及肿瘤六项标志物水平均正常。心电图检查结果:窦性心律,下壁异常 Q 波,ST-T 改变。2016 年 9 月 2 日骨髓穿刺:骨髓有核细胞增生活跃,三系增生伴嗜酸性粒细胞增多骨髓象;粒系增生活跃,占 67.5%,各阶段细胞可见,形态无明显异常;嗜酸性粒细胞明显增多,占 22.5%,其中嗜酸性中幼粒细胞 2.5%,嗜酸性晚幼粒细胞 2.0%,嗜酸性杆状核粒细胞 5.0%,嗜酸性分叶核粒细胞 18.0%,形态无明显异常;其余细胞系基本正常。2016 年 9 月 7 日血细胞分析结果:白细胞计数 $11.7 \times 10^9/L$;嗜酸性粒细胞计数 $5.8 \times 10^9/L$,占 49.8%;中性粒细胞计数 $4.0 \times 10^9/L$,占 34.4%;血红蛋白 142 g/L;红细胞计数及血小板均正常。结合临床表现与外周血嗜酸性粒细胞直接计数(伊红-丙酮法)结果 $5.6 \times 10^9/L$,诊断为特发性嗜酸性粒细胞增多综合征。治疗方案:予以地塞米松 10 mg 静脉滴注,每天 1 次,3 d 后头晕症状明显改善,改为强的松 60 mg/d 口服,3 d 后减量至 40 mg/d 口服治疗 3 d,10 d 后复查血细胞分析嗜酸性粒细胞计数达正常范围,病情平稳患者出院。1 个月后随访症状无复发,心电图、血常规结果正常,目前强的松 10 mg 口服维持。

2 讨论

健康人嗜酸性粒细胞计数为 $(0.05 \sim 0.50) \times 10^9/L$,分类占白细胞的 0.4%~8.0%,超过比例称为嗜酸性粒细胞增多。HESs 表现为持续性嗜酸性粒细胞绝对计数(AEC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$,没有其他明显的导致嗜酸性粒细胞增多等寄生虫的原因或变态反应性疾病的证据。已知的嗜酸性粒细胞疾病病因是血小板源生长因子受体 α 相关的骨髓增殖性肿瘤(PDGFR α -MPNs)。M-HES 是遗传异常导致克隆性嗜酸性粒细胞或特发性 HESs,并具有以下特征中至少 4 点:发育异常的嗜酸性粒细胞;血清维生素 B₁₂ > 737.8 pmol/L(1 000 pg/mL);血清类胰蛋白酶 > 12 ng/mL;贫血和/或血小板减少;脾肿大;骨髓细胞数 $> 80\%$;骨髓纤维化;纺锤形肥大细胞 $> 25\%$;临床怀疑骨髓增殖性疾病。

1968 年 Hardy 和 Anderson 首次报道了 3 例嗜酸性粒细胞增多伴心肺病例^[3]。HESs 是一种全身性疾病,有各种各样的症状和体征,各系统均可累及,其中皮肤、心脏和神经系统最常受累。皮肤受累最常见类型包括:(1)血管神经性水肿、荨麻疹;(2)结节性红斑;(3)黏膜溃疡。HESs 心脏血管受累约占 40%,是 HESs 发病和致死的主要原因,嗜酸性粒细胞增多时可浸润心脏三层组织结构,传导系统及冠脉血管,引起心肌损伤(心内膜参与血栓形成、心内膜纤维性增厚)及冠脉痉挛、闭塞等,临床不易诊断,直到病理检查提示 HESs 特征的改变才会明确诊断^[4]。HESs 导致的呼吸系统(肺结核咳嗽和呼吸困难)、血液系统、消化系统损害也较常见^[5],累及胃肠道大多表

现为腹痛、腹泻等临床症状^[6]。

该患者发病早期主要表现为头晕,复查患者心电图示:高侧壁 T 波改变,符合心肌缺血改变,考虑心脏损害与 HESs 有关。超声心动图显示:心房、心室扩大,左室射血分数降低 EF $< 40\%$,左房肥大没有血栓。HESs 累及心脏左室收缩功能减低,多表现为心内血栓、限制性心肌病等。嗜酸性粒细胞浸润心脏组织,脱颗粒释放主要碱性蛋白和阳离子蛋白引起组织损伤,引发急性心包炎、心肌炎或心内膜炎(坏死期),最终发展为心肌病、传导阻滞及心力衰竭^[7]。

HESs 起病隐匿,对有重要脏器受累和功能障碍的 HESs 患者应尽早开始治疗,以糖皮质激素治疗作为一线方案。目前仍首选大剂量强的松 $[1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 治疗,缓慢减至可维持嗜酸性粒细胞计数或控制临床症状的最低剂量,以减少循环和组织中的嗜酸性粒细胞数量,减轻嗜酸性粒细胞释放的多种介质和细胞因子对脏器的损害。对激素不耐受或无反应者,可加用二线化疗药物羟基脲或长春新碱,效果不佳者,必要时可加用免疫抑制剂如硫唑嘌呤或干扰素 α 等,以免延误 HESs 的治疗。但由于需要长期治疗,这些治疗方法都因不良反应受到限制。目前,临床并没有特异性的标记物来预测疾病进展情况,对于激素抵抗,治疗 1~2 d 后 AEC 不下降,如果怀疑骨髓增殖性疾病,甲磺酸伊马替尼为最佳选择。2001 年 Schaller 等^[8]首次报道了甲磺酸伊马替尼治疗 HESs 病例,100 mg/d 治疗 4 d 后获得快速完全血液学缓解,35 d 后外周血嗜酸性粒细胞完全消失。近年来,有关 HESs 发病分子机制研究显示,HESs 存在 FIP1L1/PDGFR α 融合基因(4q12 中间缺失导致融合酪氨酸激酶激活),并伴有血清维生素 B₁₂ 和胰蛋白酶升高。8 篇文献报道中纳入超过 10 位 HESs 患者,其 FIP1L1/PDGFR α 融合基因的平均频率为 23% (范围 3%~56%)^[9],可通过 FISH 或 RT-PCR 检测外周血或骨髓明确。针对这一作用靶点,应用 PDGFR 特异性酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼(100~400 mg/d,4 周)口服治疗取得良好疗效^[7,9]。在多数病例中,异常核型存在表明基因重排如 4q12(PDGFR α)、5q31-33(PDGFR β)或 8p11-12(FGFR1),患者可表达 PDGFR α 、PDGFR β 、FGFR1 这 3 种融合基因变异体。Silva 等^[10]报道,对于 ETV6/PDGFR- β t(5;12) 基因易位,核型分析正常,没有 PDGFR α 突变的 HESs 患者,甲磺酸伊马替尼起始治疗剂量为 100 mg/d,增加到 200 mg/d,可以使得嗜酸性粒细胞数量正常化,并无药物不良反应。Weyand 等^[11]研究表明,FIP1L1/DGFR α 基因缺失的患者伊马替尼也取得较好的治疗效果。难治性患者异体造血干细胞移植也是一种治疗方法,抗白细胞介素 5(IL-5)单克隆抗体美伯利单抗的临床治疗效果也较好^[7]。

总之,HESs 是一种少见疾病,部分病因未明且临床表现不典型,容易误诊误治为其他疾病。本文回顾了相关文献报道,结合工作中遇到的 1 例患者诊断、治疗等资料进行了总结,以期帮助临床提高对该病的认识,避免误诊,争取早期明确诊断、早期治疗。

参考文献

- [1] Lefèvre G, Copin MC, Roumier C, et al. CD3-CD4⁺ lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: nodal

and extranodal histopathological and immunophenotypic features of a peripheral indolent clonal T-cell lymphoproliferative disorder [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (8): 1086-1095.

[2] Kim NK, Kim CY, Kim JH, et al. A Hypereosinophilic Syndrome with Cardiac Involvement from Thrombotic Stage to Fibrotic Stage [J]. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 23(2):100-102.

[3] Hardy AG. Complications of the indwelling urethral catheter [J]. *Paraplegia*, 1968, 6(1):5-10.

[4] 阳苑, 李宝兰. 特发性慢性嗜酸性粒细胞肺炎研究进展 [J]. *结核病与胸部肿瘤*, 2015, 9(1):117-120.

[5] 胡洋帆, 王玥, 马翠, 等. 儿童特发性嗜酸性粒细胞增多症 1 例 6 年诊治随访并文献复习 [J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(6):1026-1028.

[6] 周强, 刘楠馨, 刘作风, 等. 以反复腹泻为主要临床表现的 特发性嗜酸性粒细胞增多综合征一例 [J]. *华西医学*, 2015(8):1593-1594.

[7] Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes [J].

Blood, 2015, 126(9):1069-1077.

[8] Schaller JL, Burkland GA. Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilia with imatinib mesylate. [J]. *Med GeneMed*, 2001, 3(5):9.

[9] Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1 [ndash] PDGFRA: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias [J]. *Leukemia*, 2008, 22(11):1999-2010.

[10] Morais SP, Costa AC, Lurdes GM, et al. Hypereosinophilic syndrome due to ETV6/PDGFR-beta gene translocation-a diagnostic and therapeutic challenge [J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2015, 47(1):15-19.

[11] Weyand AC, Yanik GA, Bailey NG, et al. Imatinib treatment in PDGFRA-negative childhood hypereosinophilic syndrome [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63 (1): 164-167.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-05-01)

• 个案与短篇 •

血清 GPC3、GS 和 Hsp70 检测在乙肝相关肝癌诊断中的应用价值

雷旭艳, 李炜焯, 黄少珍, 薛雄燕, 唐 隽[△]

(广东省佛山市第一人民医院鼻咽喉科, 广东佛山 528000)

关键词:血清磷脂酰肌醇聚糖 3; 热休克蛋白 70; 谷氨酰胺合成酶; 乙肝相关肝癌; 诊断

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 20. 061

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2017)20-2944-02

为了探讨血清磷脂酰肌醇聚糖 3(GPC3)、热休克蛋白 70 (Hsp70)、谷氨酰胺合成酶(GS)检测在乙型肝炎(以下简称“乙肝”)相关肝癌诊断中的应用价值,本研究于 2015 年 1 月至 2016 年 1 月对在本院接受诊断与治疗的乙肝相关肝癌患者、乙肝肝硬化患者、慢性乙肝患者及健康者采用 ELISA 法进行血清 GPC3、GS 和 Hsp70 检测,比较不同组别之间血清 GPC3、GS、Hsp70 水平差异,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在本院接受诊断与治疗的乙肝相关肝癌患者 50 例(乙肝相关肝癌组)、乙肝肝硬化患者 32 例(乙肝肝硬化组)、慢性乙肝患者 25 例(慢性乙肝组)、健康者 42 例(健康对照组)。乙肝相关肝癌组中男 36 例,女 14 例,其诊断均符合 2011 年中国卫生部医政司发布的《原发性肝细胞癌诊疗规范 2011 版》中相关诊断标准,年龄 34~67 岁,平均(52.13±11.24)岁,排除怀孕及哺乳期患者,排除存在 HIV 感染及其他类型肝炎病毒感染患者。乙肝肝硬化组中男 24 例,女 8 例,年龄 43~69 岁,平均年龄(53.46±5.29)岁。慢性乙肝组中男 23 例,女 2 例,年龄 33~67 岁,平均(51.35±7.44)岁。健康对照组中男 30 例,女 12 例,年龄 23~66 岁,平均(47.44±10.82)岁。上述 4 组间性别和年龄

比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 本次研究所有受检者均于清晨取空腹全血 3~5 mL, 3 000 r/min 离心 5 min,取血清保存在 -80 °C 冰箱待测^[1-2]。血清 Hsp70 检测采用 RayBio 生产的人 Hsp70 ELISA 试剂盒,血清 GPC3 检测采用 BlueGene 生产的人 GPC3 ELISA 试剂盒,血清 GS 检测采用 BlueGene 生产的人 GS ELISA 试剂盒。按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 本次研究采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 GPC3、GS、Hsp70 水平比较 由表 1 可知,乙肝相关肝癌组的 GPC3 水平均较其他 3 组存在明显差异(*t* 值分别为 4.59、4.01、3.45, $P<0.05$),而其他 3 组间比较则差异无统计学意义($P>0.05$)。乙肝相关肝癌组的 GS 水平均较其他 3 组存在明显差异(*t* 值分别为 3.92、3.29、2.97, $P<0.05$),而其他 3 组间比较则差异无统计学意义($P>0.05$)。乙肝相关肝癌组的 Hsp70 水平均较其他 3 组差异具有统计学意义(*t* 值分别为 21.23、23.38、31.46, $P<0.05$),而其他 3 组间比较则差异无统计学意义($P>0.05$)。

(下转封 3)

[△] 通信作者, E-mail: tjun@fsyyy.com.