

若能重新采集患者及家系成员血样,可以考虑使用分辨率较高的高效液相色谱法对异常血红蛋白含量进行检测。因此将血红蛋白电泳和基因诊断相结合,才有利于检出更多的异常血红蛋白突变型,基因检测结果能指导电泳结果进行正确解读。

#### 4 结 论

本研究首次报道了  $\alpha$  珠蛋白基因突变型 Hb Mile (HBA2:c. 82G>C, CD27:Glu>Gln), 丰富了我国和人类血红蛋白突变谱。通过对表型进行初步分析,该突变不产生明显临床症状,但是由于云南是地中海贫血和异常血红蛋白病高发区,异常血红蛋白突变有较大概率产生复合杂合子,因此其临床危害性和人群发生率有待于继续研究。

#### 参考文献

[1] SRIVORAKUN H, SINGHA K, FUCHAROEN G, et al. A Large Cohort of Hemoglobin Variants in Thailand: Molecular Epidemiological Study and Diagnostic Consideration[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e108365.

[2] LIN M, WANG Q, ZHENG L, et al. Prevalence and molecular characterization of abnormal hemoglobin in eastern Guangdong of southern China[J]. Clin Genet, 2012, 81(2): 165-171.

[3] 庞丹凤, 罗元标. 全自动毛细管血红蛋白电泳在地中海贫血

血筛查中的作用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(7): 36-37.

[4] 秦良道. 我国异常血红蛋白发生率、分布及遗传多态性[J]. 医学研究通讯, 2003, 32(12): 12-14.

[5] HE J, ZENG X, ZHANG Y, et al. Prevalence of hemoglobin E in Yunnan Province of Southwest China[J]. Hematology, 2016, 21(1): 54-59.

[6] 葛世军. 不稳定血红蛋白 Hb Rush 的血液学表型和基因型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 1(34): 15-20.

[7] GELL D A, FENG L, ZHOU S, et al. A cis-proline in  $\alpha$ -hemoglobin stabilizing protein directs the structural reorganization of  $\alpha$ -hemoglobin[J]. J Biol Chem, 2009, 284(43): 29462-29469.

[8] CHIHCHUAN L, HAINAN T, HWEIYUEN L, et al. Hemoglobin Shuangfeng (alpha 27 (B8) Glu substituting for Lys): a new unstable hemoglobin variant[J]. Hemoglobin, 1981, 5(7-8): 691-700.

[9] 李文瑞, 叶敏南, 彭琪, 等. 12 898 例全自动血红蛋白电泳检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(4): 438-439.

[10] 莫宗平, 张玲, 喻长顺, 等. 异常血红蛋白 81 例基因分析[J]. 广东医学, 2012, 33(3): 338-341.

(收稿日期: 2018-11-10 修回日期: 2018-12-30)

## 干细胞移植治疗产生高滴度抗核抗体 1 例报道及文献复习\*

张乃丹<sup>1,2</sup>, 谢其冰<sup>3</sup>, 武永康<sup>1△</sup>

(1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000; 3. 四川大学华西医院风湿免疫科, 四川成都 610041)

**关键词:** 抗体, 抗核; 干细胞移植; 移植物抗宿主病; 贫血, 再生障碍性; 病例报告

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 09. 036

**中图法分类号:** R446. 62; R556. 5

**文章编号:** 1673-4130(2019)09-1150-03

**文献标识码:** C

抗核抗体(ANA)是临床应用最多的自身免疫标志物,而间接免疫荧光技术被认为是筛查 ANA 有效、灵敏和综合性的方法。阳性荧光模型可提示参与反应的细胞核抗原定位,并有助于鉴别诊断。本研究随访了 1 例异基因造血干细胞移植治疗(allo-HSCT)再生障碍性贫血 1 年后产生 ANA 的患者,目前为移植术后 4 年 5 个月,患者 ANA 表现为高滴度核仁型,现

报道如下。

### 1 临床资料

患者,男,32 岁,已婚,汉族,乙型肝炎病毒携带者。4 年前患者门诊检查血常规:血小板计数  $7 \times 10^9 L^{-1}$ ,白细胞  $0.60 \times 10^9 L^{-1}$ 。入院后骨髓活检:造血细胞增生极低下,三系均低,细胞形态未见明显异常,网状纤维不增加。病理诊断:重型再生障碍性贫血。

\* 基金项目:四川省科技厅项目(2016JY0035);四川省卫健委项目(16PJ326)。

△ 通信作者, E-mail: vipwyk@163. com。

本文引用格式:张乃丹,谢其冰,武永康. 干细胞移植治疗产生高滴度抗核抗体 1 例报道及文献复习[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(09):

先后予抗感染、成分输血、口服环孢素、雄激素等治疗 2 个月,血常规检测无改善。患者与其胞弟人类白细胞抗原(HLA)配型全相合,在完善 allo-HSCT 前检查中检测 ANA 为阴性。乙型肝炎病毒(HBV)DNA 定量(HBV-DNA) < 1.00E+03 IU/mL。给予贺普丁口服预防 HBV 活跃,行肠道准备后给予环磷酰胺(3 g×4 d)联合抗胸腺细胞球蛋白(12.5 g×5 d)预处理化疗。1 周后行同胞供者外周血干细胞采集术 2 次,并分别于当天输注给患者(计数 CD34 阳性细胞总数 247.5×10<sup>6</sup> 个,即 4.28×10<sup>6</sup> 个/kg)。移植后给予地塞米松、环孢素联合甲氨蝶呤预防移植物抗宿主病(GVHD),同时给予促造血、成分输血等支持治疗。

骨髓抑制期患者出现广泛细菌和真菌感染,给予抗生素对症治疗症状逐渐改善,术后 30 d 于四川大学法医鉴定中心行异基因骨髓移植成活监测结果显示,外周血 DNA 样本 22 个 STR 位点分析显示已转为供者源造血,患者血象好转后出院。

患者出院后血液科门诊随访,移植术后 1 年检测 ANA 阳性,滴度 1 : 100。之后门诊多次长期复查 ANA,结果持续阳性,且滴度为 1 : 1 000,患者 ANA 移植前后核型、滴度及临床表现随时间变化情况见表 1。目前,患者为移植术后 4 年 5 个月,出现远端肢体皮肤增厚和色素沉着,肝脏酶学监测指标轻度异常等 GVHD 的临床表现。

表 1 患者 ANA 滴度移植前后随时间的变化及临床表现情况

项目	正常值	检测时间				
		移植前第 81 天	移植后第 360 天	移植后第 1 192 天	移植后第 1 496 天	移植后第 1 678 天
ANA(滴度)	阴性	阴性	1 : 100	1 : 1 000	1 : 1 000	1 : 1 000
荧光模型	无	无	核仁型 斑点型	核仁型 周边型	核仁型 细胞质型	核仁型 细胞质型
谷丙转氨酶(U/L)	<50	20	46	99	36	19
谷草转氨酶(U/L)	<40	17	38	49	48	28
碱性磷酸酶(U/L)	51~135	62	306	132	89	105
谷氨酰转肽酶(U/L)	<60	23	960	546	18	11
患者临床表现	无	无	无	皮肤损害	皮肤损害	皮肤损害

## 2 讨 论

本例患者的特点为 32 岁男性:(1)重型再生障碍性贫血;(2)同胞供者 HLA 全相合 allo-HSCT 术后;(3)移植前 ANA 阴性,移植 1 年后检测到 ANA,且持续表现为高滴度;(4)移植后出现慢性 GVHD 的临床表现;(5)HBV 携带者。

目前,大量临床资料已证实了 allo-HSCT 在血液系统难治性疾病中的重要性 and 有效性,然而通过随访观察本研究 ANA 阴性的移植患者术后 1 年开始产生核仁型 ANA,推测新移植的 T 淋巴细胞刺激诱导了移植受体产生新的同种异型抗体,与患者移植后出现肝功能和皮肤损害可能具有相关性。目前,国内文献罕有相似病例报道。而在国外文献中,AKAY 等<sup>[1]</sup>报道,对 18 例硬皮样 GVHD 患者和 15 例苔藓样对照组进行了评估。所有患者均接受了 HLA 全配型同胞供者异基因移植,在诊断出硬皮样 GVHD 后进行了自身抗体的筛选,其中 6 例患者 ANA 检测阳性,ANA 阳性与硬皮样 GVHD 的进展具有相关性,与本例患者相似。

的 allo-HSCT 术后可介导免疫失调并导致 GVHD<sup>[2-4]</sup>;在肝移植患者术后使用免疫抑制剂长期治疗的研究表明,抑制剂的免疫抑制活性决定了 T 淋巴细胞激活和增殖的损伤,从而使肝移植患者的细胞和体液免疫在长期使用药物后不平衡。同时,作为外源抗原的移植物可刺激和激活患者的免疫反应<sup>[5]</sup>。因此,患者自身的免疫平衡会因为外源器官和免疫抑制剂的使用而受到重新调节。已有文献报道,肝移植患者长期服用免疫抑制剂诱导了核仁型荧光模型的产生<sup>[6]</sup>。考虑到本例患者为 HBV 携带者,虽然移植前 HBV-DNA 和 ANA 均为阴性,但对本例患者 T 淋巴细胞出现免疫失调的原因是否与 HBV 有关,尚需更多相关研究资料证实。

核仁型荧光模型与系统性硬化症的相关性及在诊断和预后中的潜在作用已得到了大量研究证实<sup>[7-10]</sup>。本例患者血清 ANA 主要荧光模型为核仁型,因此,本例患者 allo-HSCT 术后出现硬皮样临床表现可能与移植后出现高滴度核仁型 ANA 有关。因此,由于 ANA 可在相关疾病临床表现前出现,异基因干细胞移植术后出现持续 ANA 时应考虑可能与患者

已有研究证实,供体 T 淋巴细胞在 HLA 全相合

的器官损害相关;并对患者采取相应的临床干预措施,以预防或缓解慢性 GVHD 的发生,达到延长患者生存时间和提高生活质量的目的。

参考文献

[1] AKAY B N, SANLI H, TOPCUOGLU P, et al. Nailfold capillary abnormalities are prevalent in scleroderma graft-versus-host disease and readily detected with dermatoscopy[J]. Br J Dermatol, 2010, 162(5):1076-1082.

[2] MOLINA B, GONZALEZ VICENT M, HERRERO B, et al. Kinetics and risk factors of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children with leukemia: A long-term follow-up single center study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(1):100-106.

[3] GROEGER M, GAGELMANN N, WOLSCHKE C, et al. Long-Term results of prophylactic donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma after allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(7):1399-1405.

[4] 梁利杰,周健,张夔莉,等. 异基因造血干细胞移植治疗合并粒细胞肉瘤的髓系白血病九例分析[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(3):216-219.

[5] KUWANA M, OKAZAKI Y, IKEDA Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response

via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(2):322-329.

[6] WU Y, CAI B, TANG J, et al. Tacrolimus May induce the production of nucleolar anti-nuclear antibody in liver transplant patients[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2011, 20(3):267-270.

[7] KRZYSZCZAK M E, LI Y, ROSS S J, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies[J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(10):1333-1339.

[8] CERIBELLI A, SATOH M, CHAN E K. A new immunoprecipitation-real time quantitative PCR assay for anti-Th/To and anti-U3RNP antibody detection in systemic sclerosis[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(3):R128.

[9] 闫洪敏,王志东,朱玲,等. 多种来源造血干细胞移植治理重型再生障碍性贫血[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(10):1884-1888

[10] 吴楠,陈嘉楠,黄振倩,等. 异基因外周血造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(18):76-77

(收稿日期:2018-06-20 修回日期:2018-09-28)

(上接第 1147 页)

病依然严重威胁人类的健康。在目前全自动粪便分析仪等自动化仪器在临床工作中被普遍使用,在提高工作效率的同时,也提高了检验结果的精密度和准确度,但与之相反的是,随着自动化程度的提高,检验人员的寄生虫形态学的辨识能力却呈现下降的趋势。临床实习作为人体寄生虫学习中的重要的一环,让学生在实习期间掌握寄生虫的形态学也显得尤为重要。带习教师应不断总结经验,结合自身的优势和临床的需要,开展一套行之有效的寄生虫实习带教的方法,不断提高医疗教学水平,为培养能适应现代化社会的实用型医学检验专业人才而努力<sup>[13]</sup>。

参考文献

[1] 诸欣平. 人体寄生虫学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013.

[2] 唐小牛,赵金红,湛孝东,等. 医学寄生虫标本库建设的探讨[J]. 基础医学教育, 2015, 17(6):503-505.

[3] 孙慧,彭飞,刘年猛. 医学检验专业寄生虫学标本考试结果分析及探讨[J]. 基础医学教育, 2018, 20(3):194-196.

[4] 杜宇,苏建荣,于保荣,等. 人体寄生虫检验课程教学方法改革的探索[J]. 中国病原生物学杂志, 2014, 9(12):2-3.

[5] 黄冬悦,周文杰,邹盛杰,等. 通过参加美国病理学家学会能力验证活动提高实验室寄生虫检验水平[J]. 临床检验

杂志, 2017, 9(35):700-703.

[6] MARK W L, WILLIAM D N. Giardia and cryptosporidium in raw and finished water[J]. JAWWA, 1995, 87(9):54-61.

[7] 黄玉霞,邓三鹰,黄倩,等. 大便镜检中形态相似和少见寄生虫的形态特征及鉴别[J]. 四川医学, 2013, 34(5):730-732.

[8] 农子军,李云萍,江丽萍,等. 医学检验专业临床寄生虫学考试模式改革探讨[J]. 基础医学教育, 2012, 14(6):403-405.

[9] 刘耀宝,曹俊,周华云,等. 江苏省境外输入性疟疾疫情分析及防控策略探讨[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2013, 25(1):44-47.

[10] 于振华,王福勇,魏冬冬,等. 138 例输入性恶性疟治疗效果观察[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2014, 26(6):669-671.

[11] 朱蓉,许静. 我国境外输入性血吸虫病的疫情现状与防控思考[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2014, 26(2):111-114.

[12] 刘明远,刘全,方维焕,等. 我国的食源性寄生虫病及其相关研究进展[J]. 中国兽医学报, 2014, 34(7):1205-1224.

[13] 王建成. 关于《临床寄生虫学与检验》教学的几点思考[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(10):1441-1442.

(收稿日期:2018-11-08 修回日期:2018-12-26)