

- 桃体炎的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(4): 492 - 495.
- 3 刘华香, 岳峰, 吴涛. 降钙素原超敏 C 反应蛋白及白细胞检测在肺部细菌感染中的诊断价值[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(2): 137 - 139.
  - 4 罗建华, 肖汉龙, 王军. 复方甘草酸苷联合枸橼地氯雷他定治疗慢性荨麻疹[J]. 实验医药杂志, 2011, 28(8): 697.
  - 5 张晓慧, 李光韬, 张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(1): 74 - 79.
  - 6 赵军, 赵静, 刘爱霞, 等. 降钙素原和白介素-6 在感染性疾病病原体诊断中的联合检测价值[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2014, 28(5): 380 - 382.
  - 7 乔小宁, 曹红利. 康复新液治疗疱疹性口腔炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(5): 542 - 543.
  - 8 林小苑. 康复新液治疗小儿急性化脓性扁桃体炎疗效观察[J]. 中医临床研究, 2014, 24(6): 90 - 91.
  - 9 俞秀英. 康复新液雾化吸入佐治小儿急性化脓性扁桃体炎 60 例疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(3): 203.
  - 10 王永午. 现代儿科药物治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1998: 374.
  - 11 何解生. 碘甘油的临床新用途[J]. 中国药师, 2004, 7(9): 733 - 735.
- [收稿日期 2018-03-16][本文编辑 韦所芬 刘京虹]

## 临床论著

## 糖皮质激素对嗜酸性粒细胞阳性 AECOPD 患者临床疗效观察

林运团, 曾海丽, 江荣飞, 陈长城, 尧国胜

作者单位: 533199 广西, 凌云县人民医院重症医学科(林运团, 曾海丽, 江荣飞, 陈长城); 533000 广西, 百色市右江民族医学院附属医院重症医学科(尧国胜)

作者简介: 林运团(1978-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 慢性阻塞性肺疾病急危重症诊疗。E-mail: m19968011481@163.com

**[摘要]** **目的** 观察糖皮质激素对嗜酸性粒细胞阳性的慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的临床疗效。**方法** 将60例符合AECOPD诊断的患者, 根据外周血嗜酸性粒细胞百分比分成嗜酸性粒细胞阳性组( $\geq 2\%$ )33例, 嗜酸性粒细胞阴性组( $< 2\%$ )27例。两组在常规治疗基础上第1~5天给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg, 1次/d。于入院第1天及第7天测定C反应蛋白(CRP)及白细胞介素-8(IL-8), 并于入院后第7天评估临床疗效。**结果** 嗜酸性粒细胞阳性组CRP及IL-8水平下降较嗜酸性粒细胞阴性组更明显。嗜酸性粒细胞阳性组治愈21例, 好转10例, 无效2例; 嗜酸性粒细胞阴性组分别为12例、6例和9例。嗜酸性粒细胞阳性组临床疗效优于嗜酸性粒细胞阴性组( $P < 0.05$ )。**结论** 嗜酸性粒细胞阳性组对糖皮质激素反应效果较阴性组好, 在临床中可以考虑对嗜酸性粒细胞阳性AECOPD患者使用糖皮质激素。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 糖皮质激素; 嗜酸性粒细胞**[中图分类号]** R 563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)06-0665-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.06.23

**Clinical effect of glucocorticoids on eosinophilic positive patients with AECOPD** LIN Yun-tuan, ZENG Hai-li, JIANG Rong-fei, et al. Department of Critical Care Medicine, the People's Hospital of Lingyun County, Guangxi 533199, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical effect of glucocorticoids on eosinophilic positive patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). **Methods** Sixty AECOPD patients were divided into eosinophilic positive group( $n = 33$ ) and eosinophilic negative group( $n = 27$ ) according to the percentage of eosinophils in peripheral blood, and the two groups were given methylprednisolone 40 mg daily for 5 days. The levels of C-reactive protein(CRP) and interleukin-8(IL-8) were detected on the first day and the seventh day of admission.

The clinical efficacy was evaluated on the seventh day of admission. **Results** The levels of CRP and IL-8 in the eosinophilic positive group were decreased significantly compared with those in the eosinophilic negative group. In the eosinophilic positive group, 21 cases were cured, 10 cases improved, and 2 cases ineffective. In the eosinophilic negative group, 12 cases were cured, 6 cases improved, and 9 cases ineffective. The eosinophilic positive group had better clinical efficacy than the eosinophilic negative group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Glucocorticoids have a better clinical effect on the eosinophilic positive patients with AECOPD than the with eosinophilic negative patients with AECOPD.

[ **Key words** ] Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD); Glucocorticoids; Eosinophilic cells

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)主要病理生理特征表现为肺内的炎症细胞明显活化,炎症反应明显增强。因此,控制气道炎症是治疗 AECOPD 的关键。2017 年全球慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)倡议指南(GOLD 指南)推荐全身糖皮质激素用于 AECOPD<sup>[1]</sup>。但临床实践发现,糖皮质激素对慢阻肺的疗效不如支气管哮喘,部分慢阻肺患者还存在糖皮质激素抵抗现象,而嗜酸性粒细胞阳性的 AECOPD 患者却表现对糖皮质激素敏感。近年来,国外研究报道,血嗜酸性粒细胞可以作为慢阻肺急性加重炎症标志物,血嗜酸性粒细胞增高的慢阻肺患者对于糖皮质激素相对敏感<sup>[2]</sup>,而国内研究较少。笔者通过对 AECOPD 患者全身使用糖皮质激素,观察治疗后全身炎症介质水平变化及临床疗效,从而推测糖皮质激素对嗜酸性粒细胞阳性 AECOPD 患者较嗜酸性粒细胞阴性的 AECOPD 患者效果,为今后临床治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2017-06 ~ 2017-12 在我院内科住院的符合 2017 年 GOLD 指南<sup>[1]</sup>的 AECOPD 患者 60 例。纳入标准:年龄 45 ~ 85 岁;使用支气管扩张剂后,患者第一秒呼气容积(FEV1)/最大肺活量(FVC) < 0.7, 30% ≤ FEV1 预计值 ≤ 80%;每年吸烟 > 20 包。排除标准:近一个月内使用糖皮质激素治疗者;合并支气管哮喘、支气管扩张、肺癌等慢性肺疾病者;合并严重心、肝、肾功能不全者;对糖皮质激素过敏者。

1.2 方法 根据患者外周血嗜酸性粒细胞百分比分成两组,嗜酸性粒细胞百分比 ≥ 2% 为嗜酸性粒细

胞阳性组,共 33 例;嗜酸性粒细胞百分比 < 2% 为嗜酸性粒细胞阴性组,共 27 例。两组患者入院后第 1 ~ 5 天均给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(天津药业焦作有限公司,国药准字 H20030727)40 mg, 1 次/d 静脉注射治疗,其余治疗按照 AECOPD 治疗指南给予常规平喘、解痉、抗感染、吸氧等治疗。入院后第 1 天、第 7 天收集患者肘正中静脉外周血,离心后留取血清,应用酶联免疫吸附试验[人白细胞介素-8(IL-8) ELISA 试剂盒,武汉华美生物工程有限公司]测定外周血 IL-8(右江民族医学院附属医院完成)。本院检验室完成 C-反应蛋白(CRP)、血常规等测定。入院后第 7 天评估临床疗效。临床疗效评价分为 3 个等级(自拟):患者动脉血二氧化碳分压(PCO<sub>2</sub>)下降,无 CO<sub>2</sub> 潴留,不需要继续住院治疗为治愈;患者 CRP、IL-8 等炎症指标下降,CO<sub>2</sub> 潴留仍未完全纠正,尚未达到出院指征为好转;患者病情恶化,CO<sub>2</sub> 潴留加重,需要至重症监护病房治疗或需要机械通气治疗为无效。

1.3 统计学方法 应用 SPSS21.0 统计学软件进行数据处理,符合正态分布计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 符合标准的 AECOPD 患者 60 例,其中嗜酸性粒细胞阳性组 33 例,男 30 例,女 3 例;嗜酸性粒细胞阴性组 27 例,男 24 例,女 3 例。两组患者年龄、体重指数(BMI)、肺功能、白细胞(WBC)、中性粒细胞比值等基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 [ $n, (\bar{x} \pm s)$ ]

组别	例数	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	中性粒细胞百分比(%)	嗜酸性粒细胞百分比(%)	GOLD 分级		COPD 病程(年)
		男	女						Ⅲ级	Ⅳ级	
嗜酸性粒细胞阳性组	33	30	3	64.42 ± 10.30	20.26 ± 2.32	12.60 ± 1.78	81.33 ± 6.28	4.56 ± 1.47	19	14	16.91 ± 3.89
嗜酸性粒细胞阴性组	27	24	3	65.37 ± 11.01	20.22 ± 2.40	12.57 ± 1.85	82.74 ± 7.05	0.95 ± 0.68	15	12	16.78 ± 3.86
$t/\chi^2$	-	0.070	-	-0.340	-0.060	-0.090	-0.820	11.770	0.030	-	0.131
<i>P</i>	-	0.790	-	0.730	0.950	0.930	0.420	0.000	0.880	-	0.890

## 2.2 两组治疗前后血清 CRP、IL-8 水平变化比较

两组经过糖皮质激素治疗后 CRP 和 IL-8 水平均较治疗前下降,嗜酸性粒细胞阳性组下降较嗜酸性粒细胞阴性组更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后血清 CRP、IL-8 水平变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CRP(mg/L)		IL-8(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
嗜酸性粒细胞阳性组	33	45.79 ± 14.93	5.21 ± 1.90*	44.70 ± 15.20	8.30 ± 1.39*
嗜酸性粒细胞阴性组	27	42.59 ± 20.84	11.67 ± 4.40*	39.70 ± 14.57	11.81 ± 3.28*
<i>t</i>	-	-0.670	-0.710	1.290	-5.920
<i>P</i>	-	0.860	0.003	0.290	0.000

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.01$

**2.3 两组临床疗效比较** 治疗后,嗜酸性粒细胞阳性组对糖皮质激素的临床疗效优于嗜酸性粒细胞阴性组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组临床疗效比较( $n$ )

组别	治愈	好转	无效
嗜酸性粒细胞阳性组	21	10	2
嗜酸性粒细胞阴性组	12	6	9

注:采用秩和检验, $Z = 2.049, P = 0.041$

## 3 讨论

**3.1 慢阻肺急性发作时炎症细胞释放大量的炎症介质如 IL-8、白细胞介素-6(IL-6),这些炎症介质会导致循环中的炎症细胞发生聚集,从而放大炎症过程,形成瀑布级联效应,肺部炎症持续放大<sup>[3]</sup>。目前用以评估全身炎症反应的主要实验室指标包括 CRP、降钙素原、IL-8、IL-6 等。目前控制全身炎症反应的主要药物是糖皮质激素。糖皮质激素通过与细胞质内的糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)结合,导致受体结构改变,结合物进入靶细胞的细胞核并与 DNA 结合,改变转录速度,造成特定基因的诱导和阻遏,可直接抑制炎症基因的表达,也间接与可促进炎症基因表达的转录因子相互拮抗而发挥抗炎作用<sup>[4]</sup>。但目前认为糖皮质激素对于 AECOPD 的疗效并不如支气管哮喘,考虑 AECOPD 存在糖皮质激素抵抗现象<sup>[5]</sup>。另外全身糖皮质激素会增加机体罹患高血压、糖尿病、骨质疏松等风险<sup>[6]</sup>,加上 AECOPD 患者绝大多数是 60 岁以上的老年人,对于全身糖皮质激素的耐受性更差,因此医务工作者对于糖皮质激素的选择应用上应该更慎重。**

**3.2 嗜酸性粒细胞性气道炎症普遍被认为是哮喘患者的典型特征,但越来越多的研究发现其也是部**

分慢阻肺患者一个亚型,其表现为慢阻肺急性加重时伴有痰或血嗜酸性粒细胞增多并对全身激素治疗的反应性好<sup>[7]</sup>。糖皮质激素对于慢阻肺的疗效并没有哮喘患者好,部分慢阻肺患者甚至存在糖皮质激素抵抗现象。嗜酸性粒细胞阳性 AECOPD 对糖皮质激素敏感性高的原因可能是糖皮质激素通过抑制嗜酸性粒细胞的趋化和活化达到抗炎作用。另外研究发现,嗜酸性粒细胞增高 AECOPD 患者急性发作的主要原因可能不是细菌感染,而是病毒感染引起<sup>[8]</sup>,这也可能是嗜酸性粒细胞阳性患者对激素敏感的原因所在。一般认为,嗜酸性粒细胞增高的 AECOPD 特点为气道内嗜酸性粒细胞明显增高,但因为气道黏膜及分泌物较难获取,学者普遍把血或痰嗜酸性粒细胞增高作为嗜酸性粒细胞增高 AECOPD 的主要标志。血嗜酸性粒细胞增高是持续性的,抑或是波动性的,目前研究尚未清楚。Singh 等<sup>[9]</sup>学者在了一项大样本随访 3 年的临床研究中发现,554 例(37.4%)的慢阻肺患者血嗜酸性粒细胞持续性 $\geq 2\%$ ,201 例(13.6%)的慢阻肺患者血嗜酸性粒细胞持续性 $< 2\%$ ,而 728 例(49%)的慢阻肺患者血嗜酸性粒细胞在 2% 上下波动。本文两组患者以嗜酸性粒细胞百分比定为 $\geq 2\%$ 为嗜酸性粒细胞阳性组,反之则为嗜酸性粒细胞阴性组。两组患者在同等治疗基础上同时给予 5 d 40 mg 甲强龙治疗后发现,嗜酸性粒细胞阳性组患者的炎症介质 CRP 和 IL-8 气道内下降更明显,治愈率及好转率高于嗜酸性粒细胞阴性组 AECOPD 患者,反映了嗜酸性粒细胞增高的 AECOPD 患者对糖皮质激素疗效更好,更适宜使用全身激素抗炎治疗。

综上所述,笔者认为,对于嗜酸性粒细胞阳性的 AECOPD 患者常规选择全身糖皮质激素治疗是有意义的。而对于嗜酸性粒细胞阴性的 AECOPD 患者可能存在糖皮质激素抵抗现象,因此在选择全身糖皮质激素治疗时需慎重。

## 参考文献

- 1 Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017). www.goldcopd.com.
- 2 Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(9): 731-741.
- 3 Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 16-27.

- 4 Leigh R, Mostafa MM, King EM, et al. An inhaled dose of budesonide induces genes involved in transcription and signaling in the human airways; enhancement of anti- and proinflammatory effector genes [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4(4): e00243.
  - 5 刘琛琛,高兴林. 吸烟引起慢性阻塞性肺疾病糖皮质激素抵抗的机制及应对策略[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(17): 1334 - 1337.
  - 6 Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids[J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 96(1): 23 - 43.
  - 7 Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care [J]. *Chest*, 2005, 128(4): 2099 - 2107.
  - 8 Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10(Suppl): S214 - S219.
  - 9 Singh D, Kolsum U, Brightling E, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6): 1697 - 1700.
- [收稿日期 2018 - 06 - 13][本文编辑 韦所苏 刘京虹]

# 梅毒致继发性膜性肾病一例

• 病例报告 •

高飞琼, 章佳炜, 徐 旻

作者单位: 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院血液科

作者简介: 高飞琼(1993 -), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 血液病学。E-mail: 21718220@zju.edu.cn

通讯作者: 徐 旻(1972 -), 男, 医学博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 血液病学。E-mail: yxu@zju.edu.cn

[关键词] 继发性膜性肾病; 梅毒; 抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体; 抗 I 型血小板反应蛋白 7A 域抗体

[中图分类号] R 759.1; R 692 [文章编号] 1674 - 3806(2019)06 - 0668 - 03

doi: 10.3969/j.issn.1674 - 3806.2019.06.24

## 1 病例介绍

患者, 女, 36 岁, 因“尿痛半月, 颜面部水肿 3 d”于 2018-12-20 入住浙江大学医学院附属第二医院肾内科。患者于半月前无明显诱因下出现尿痛, 伴尿道口瘙痒和泡沫尿, 无尿急、血尿、尿频、尿量改变, 未就诊。3 d 前患者出现颜面部水肿, 就诊于当地医院, 检验提示血白蛋白 20.10 g/L, 尿蛋白(++++), 尿白细胞(-), 未治疗。自发病以来, 患者神志清, 精神可, 小便时稍感尿痛, 大便正常, 体重未见明显变化。患者既往体健。入院查体: 体温 37.1 °C, 脉搏 93 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 121/66 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。颜面部中度水肿; 心肺、腹、肛门、外生殖器及神经系统检查无异常。辅助检查: 胸部高分辨 CT(2018-12-21) 示右肺上叶及两肺下叶小结节, 考虑为增殖灶; 右肺中叶少许纤维灶。B 超(2018-12-20) 示双肾大小正常, 双侧输尿管、膀胱未见明显异常。2018-12-21 检验尿常规: 尿蛋白(+++), 尿白细胞 135 个/ $\mu$ l; 尿肾功能: 尿微量白蛋白 3 043.48 mg/(g · Cr), 尿免疫球蛋白 G(IgG) 159.24 mg/(g · Cr), 尿转铁蛋白 227.72 mg/(g · Cr), 尿  $\alpha_1$  微球蛋白 25.87 mg/(g · Cr), 尿 NAG 酶 26.69 U/(g · Cr)。24 h 尿蛋白定量

2 508.00 mg。肝功能: 白蛋白 15.70 g/L, 谷丙转氨酶 53 U/L, 谷草转氨酶 58 U/L, 肌酐 57  $\mu$ mol/L。艾滋病 + 丙肝 + 梅毒 + 乙肝表面抗原: 梅毒抗体弱阳性。梅毒检测(2018-12-24): 快速血浆反应素试验(RPR) 1:32(+), 梅毒螺旋体抗体(TPPA) 阳性。抗心磷脂抗体: IgG(++), 免疫球蛋白 M(IgM)(++), 免疫球蛋白 A(IgA)(+); 抗核抗体、抗中心粒细胞胞浆抗体、抗肾小球基底膜抗体、血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R) 抗体、结核感染 T 淋巴细胞斑点实验(T-SPOT) 均为阴性。2018-12-25 行左肾穿刺术, 光镜下可见肾小球系膜细胞和基质轻度增生, 基底膜略增厚(见图 1); 免疫荧光可见多种免疫复合物沉积(见图 2): IgG(+++), IgA(++), IgM(++), 补体 C3(+++), 补体 C1q(+++), IgG1(+++), IgG2(+), IgG3(+/-), IgG4(+/-), PLA2R(-), I 型血小板反应蛋白 7A 域(-); 超微结构示(见图 3) 肾小球基底膜轻度不规则增厚, 足突弥漫融合, 上皮下少量电子致密物沉积, 个别系膜区可见少量电子致密物沉积。病理示 I 期膜性肾病, 因免疫荧光提示多种免疫复合物沉积建议除外继发性膜性肾病。诊断: 梅毒相关性膜性肾脏病。治疗: 予患者托拉塞米利尿消肿, 肾炎舒护肾, 分别于 2018-12-25、