

trisomy 4 (q26 - qterminal) resulting from paternally inherited translocation (4:18) associated with multiple congenital anomalies and death [J]. *Genome Integr*, 2019, 10: 1.

- [10] 刘彦慧, 黎丽芬. 46, XY, der(9)t(4;9)(q31;p24)mat, 异常染色体核型一例 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(32): 2303.
- [11] 郭玲仟, 张学. 医学遗传学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 154 - 157.
- [12] Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(5): 749 - 764.

mosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies [J].

Am J Hum Genet, 2010, 86(5): 749 - 764.

[收稿日期 2020-02-02] [本文编辑 刘京虹 韦颖]

本文引用格式

湛燕, 冯宗辉, 张弦, 等. 2q37 缺失合并 4q 部分三体综合征一例及临床基因芯片分析 [J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(1): 90 - 93.

造影剂疑致降钙素原升高一例 并文献复习

· 病例报告 ·

王 焕, 陈可心, 周亚青, 白 龙

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学第二医院神经内科(王 焕), 心血管内科(陈可心, 周亚青, 白 龙)

作者简介: 王 焕(1992-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 脑血管病的诊治. E-mail: wanghuan6868@aliyun.com

通讯作者: 白 龙(1986-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 心血管病诊断及冠状动脉介入治疗. E-mail: bailong_234@126.com

[关键词] 降钙素原; 造影剂; 冠状动脉疾病

[中图分类号] R 541.4 [文章编号] 1674-3806(2021)01-0093-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.01.19

1 病例介绍

患者, 男, 67岁, 体重 75 kg, 主因间断剑突下不适伴气短 1 月余于 2019-10-02 第 1 次入住我院。患者无胸闷、胸痛, 无肩背部放射痛, 不伴大汗, 无头痛、头晕、恶心、呕吐, 症状多持续 1 min, 经休息后好转, 于当地医院行 24 h 动态心电图示 I、aVL、V₂ ~ V₅ 导联 ST 段抬高, II、III、aVF 导联 ST 段压低, 诊断为冠心病, 予以药物治疗, 效果欠佳, 上述症状仍间断发作, 为求进一步诊治收入我科。既往有高血压、脑梗死病史, 否认手术、外伤及输血史, 否认食物及药物过敏史, 否认肝炎、结核等传染病史, 吸烟 40 余年, 否认酗酒史。查体: 体温 36.4 °C, 脉搏 64 次/min, 呼吸 16 次/min, 血压 130/60 mmHg, 一般情况可, 心、肺、腹及神经系统查体均未见明显阳性体征。入院后完善相关化验检查: 生化全项(2019-10-04) 丙氨酸氨基转移酶 79.7 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 69.1 U/L, 总胆固醇 5.47 mmol/L, 甘油三酯 1.96 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 4.16 mmol/L。血尿便常规、甲状腺功能、凝血常规、糖化血红蛋白、D-二聚体等化验均未见明显异常。胸部 X 线(2019-10-04) 两肺纹

理增多, 动脉硬化, 右侧腋下钙化结节。心脏超声(2019-10-04) 示二、三尖瓣轻度关闭不全。入院后给予阿司匹林、替格瑞洛抗血小板聚集, 低分子肝素抗凝, 他汀类调脂固斑, 硝酸酯类降低心肌耗氧, 尼可地尔改善循环, 依那普利拉降压等治疗, 并于 2019-10-08 行冠状动脉造影术(造影剂为碘帕醇, 60 ml, 上海博莱科信谊)。造影示左前降支近段 90% ~ 95% 狭窄, 建议行经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI) 术, 患者及家属拒绝。回病房后约 2 h 后患者出现寒战、发热, 体温最高达 38.8 °C, 无咳嗽、咳痰及其他不适, 测血压 163/103 mmHg, 考虑可能是过敏反应, 予以甲泼尼龙抗过敏治疗, 并急查血常规、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(正常值 0 ~ 8 mg/L)、降钙素原(procalcitonin, PCT)(正常值 < 0.25 ng/ml) 等感染指标(见表 1)。予以退热治疗, 患者退热后未再出现上述症状。检查穿刺伤口无明显红肿、疼痛及分泌物, 间断复查血 PCT(见表 1), 血培养为阴性, 但仍不能排除患者存在败血症, 于 2019-10-11 加用哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染等治疗。但患者及家属要求出院, 于 2019-10-11 出

院。院外继续口服阿司匹林、替格瑞洛、氟伐他汀、依折麦布、盐酸曲美他嗪、泮托拉唑、复方丹参滴丸及抗感染等治疗。患者拟行 PCI 手术于 2019-10-28 再次入院。查体未见明显异常。入院后继续完善相关化验检查,结果显示血尿便常规、生化全项、凝血功能、D-二聚体、心肌酶、肌钙蛋白等均未见明显异常, PCT 0.02 ng/ml。胸部正位 X 线片示老年心肺改变。于 2019-10-29 行冠状动脉造影术及 PCI 术(造影剂为碘帕醇,180 ml,上海博莱科信谊),于左前降支及中间动脉分别植入药物支架 1 枚。术后安返病房,约 2 h 后患者诉发冷,继而出现寒战、高热,体温达 38.5 ℃,测血压 145/88 mmHg,无咳嗽、咳痰及其他不适,症状持续约 1 h,寒战发热时急查血常规、CRP、PCT、血培养等感染指标,并给予甲泼尼龙抗过敏、退热及抗感染治疗,体温下降后未再出现寒战、发热,间断复查血感染指标(见表 2),血培养(需氧菌及厌氧菌)阴性,患者两次住院 PCT 的变化见图 1。约 1 周后患者好转出院。

表 1 患者第 1 次入院时感染指标的变化

项 目	日期		
	10. 3	10. 9	10. 11
白细胞($\times 10^9/L$)	5. 24	11. 07	5. 65
中性粒细胞百分比(%)	59. 47	94. 48	64. 29
血沉(mm/h)	-	8. 00	9. 00
CRP(mg/L)	-	57. 50	14. 40
PCT(ng/ml)	-	15. 76	4. 91

注:“-”为未测

表 2 患者第 2 次入院时感染指标的变化

项 目	日期					
	10. 28	10. 29	10. 30	10. 31	11. 02	11. 04
白细胞($\times 10^9/L$)	5. 43	4. 20	-	7. 58	5. 19	5. 58
中性粒细胞百分比(%)	68. 01	98. 22	-	71. 05	55. 64	54. 83
血沉(mm/h)	6. 00	-	-	12. 00	9. 00	-
CRP(mg/L)	-	4. 98	-	-	-	-
PCT(ng/ml)	0. 02	0. 84	13. 65	10. 52	3. 31	0. 97

注:“-”为未测

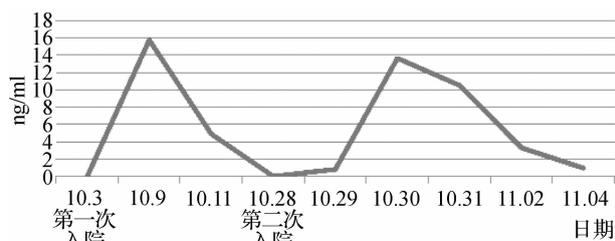


图 1 患者两次住院 PCT 的变化图

2 讨论

2.1 PCT 的生物学特点 PCT 是 1975 年由 Moya 等首次发现,在 1993 年被 Assicot 等发现其血清浓度与细菌感染的严重程度密切相关。PCT 是一种由 116 个氨基酸序列组成的活性无激素糖蛋白,是降钙素的前体,主要由甲状腺 C 细胞合成和分泌^[1],它是反映感染最灵敏和特异的指标,主要通过两种途径合成:(1)直接通过细菌内毒素和脂多糖诱导产生;(2)间接通过炎症介质,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)诱导产生^[2]。

2.2 PCT 在感染性疾病中的临床应用 PCT 在正常健康人体内一般 < 0.1 ng/ml,炎症刺激特别是细菌感染可使机体多种细胞和组织产生 PCT 并释放入血^[3]。一般在感染后 2~4 h PCT 水平开始升高,8~24 h 达峰值,其半衰期为 25~30 h^[4]。当 PCT 水平在 0.1~0.25 ng/ml 时,很可能表示无细菌感染;PCT ≥ 0.25 ng/ml 时很可能有细菌感染;当 PCT ≥ 0.5 ng/ml 时,表示肯定有细菌感染,建议应用抗生素。若 PCT ≥ 10 ng/ml,这时大部分是由于甲状腺以外的组织在脂多糖等各种脓毒症相关因子的作用下分泌出来的^[5],提示为严重脓毒症,死亡风险极高^[6]。PCT 在脓毒症方面的敏感度和特异度均高达 95% 以上^[7]。PCT 还可以指导抗生素的使用及反映患者的预后情况。如果抗生素治疗有效,PCT 会迅速下降,提示预后良好,若治疗无效,PCT 会维持原水平或升高,提示预后不良^[6,8]。

2.3 PCT 在非感染性疾病中的应用 目前 PCT 对细菌感染的特异性已不如先前所想,一些非感染因素也会引起 PCT 水平升高:如输液反应、过敏反应,手术、创伤、器官移植、严重的心源性休克、恶性肿瘤或转移、血液系统疾病、自身免疫性疾病、非感染性全身炎症等^[9],但多数情况下上述反应的 PCT 只轻度升高^[10]。手术、严重创伤时,血清 PCT 水平可能会短暂假性升高,通常一个半衰期(25~30 h)恢复正常,可能是手术或创伤后白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-6、TNF- α 和植物血凝素等刺激 PCT 的产生^[2],若 PCT 持续升高则提示存在感染^[11]。也有一些药物过敏反应、成人 Still 病等可导致 PCT 明显升高^[12,13]。对于某些药物反应引起的 PCT 升高,常规的生物学检查,血培养等检查并不能找到感染证据^[14]。Ahuja 等^[12]曾报道过 1 例硫唑嘌呤引起的脓毒症样综合征,表现为发热、寒战、皮疹以及血清 CRP 和 PCT 明显升高,最终考虑为硫唑嘌呤超敏反应,但引起的

PCT明显升高的机制尚未阐述。Bonaci-Nikolic等^[13]报道了1例使用卡马西平后出现了皮疹及PCT明显升高。造影剂相关的不良反应在临床中并不罕见,且症状表现多样。本病例中患者两次冠脉造影均使用碘帕醇。碘帕醇的不良反应中,寒战、高热属于罕见的症状,其发生率 $<1/10\,000$ 。一项纳入58例非离子型碘造影剂不良反应报告分析中显示,有5例患者出现寒战高热,其中3例为碘帕醇引起^[15]。目前造影剂相关的PCT升高还未见相关报道,其机制尚不清楚。

2.4 对本病例中PCT升高的分析思考 对于本例患者,在两次心脏介入治疗术后出现明显PCT升高,根据术前检查化验及术后化验结果,基本可以排除隐性感染、自身免疫疾病、甲状腺异常、肿瘤、支架排异反应等因素,我们分析有以下几种可能:(1)手术感染。PCI术是通过体表血管进行穿刺,在数字减影的连续投照下,将导管送入心脏,进行确诊和治疗。由于是有创操作,感染仍是PCI术后常见的并发症之一,PCI术后可引起肺部感染、感染性心内膜炎、菌血症、败血症甚至脓毒血症等。可能与患者年龄、病情、免疫功能情况、导管室空气、物体表面的消毒情况及手术者的熟练程度等因素相关^[16]。有报道^[17]显示PCI术后感染发生率达2%左右。虽然本例患者第一次仅行冠状动脉造影术而未行PCI术,但仍进行了有创操作。患者在两次手术前均无感染迹象,但在两次术后2h内均出现寒战、高热且PCT升高,并在24h内达峰值,炎性指标升高,感染是不能除外的,可能与手术操作相关。但患者第一次冠状动脉造影术后在未使用抗生素的情况下PCT仍呈下降趋势,其他炎症指标在3d内均降为正常,且与该患者同一天在同一手术室相同的操作者行冠状动脉造影术或PCI术的患者均未出现该临床表现,寒战时查血培养为阴性,因此考虑非感染因素引起的PCT升高可能性更大。(2)造影剂过敏反应。在本例患者手术使用的药物中,只有碘帕醇是术前未使用的,且既往无药物过敏或不良反应史,因此考虑不能除外由碘帕醇相关的药物反应引起。碘帕醇是非离子型低渗造影剂,可通过T细胞介导迟发性超敏反应,因此猜测在过敏反应过程中,机体释放的大量细胞因子如TNF- α 、IL-6,可引起PCT明显升高,随着造影剂的排泄,PCT逐渐下降,但关于造影剂与PCT升高是否有直接的相关性,还有待进一步研究。(3)应激反应。患者进入手术室后,温度的改变、手术室的射线、手术创伤以及手术的恐惧心理

对于患者来说属于躯体性应激的应激原,引起患者体内的应激反应,大量产生多种神经内分泌激素和细胞因子,其中TNF- α 和IL-6是合成PCT所必需的。通过以上分析,我们更倾向于造影剂相关的药物反应引起的PCT升高,但不足之处在于未行皮肤试验、过敏原检测、嗜碱性粒细胞激活试验、特异性IgE抗体检测等化验来更进一步验证我们的结论。

在出院后的随访中,患者未再出现寒战、高热的症状。通过本病例,我们应该了解到对于寒战、高热且PCT明显升高的患者,我们一般首先考虑感染因素,但更要注意到非感染因素,特别是可能与药物相关时,应首先除外可能危及生命的过敏反应,应首先按过敏处理原则进行处理,再积极寻找体内的感染灶及非感染因素,以确定治疗方案,避免延误病情。

参考文献

- [1] Shaikh MM, Hermans LE, van Laar JM. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(2): 231-240.
- [2] Davies J. Procalcitonin[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(9): 675-679.
- [3] Gao L, Liu X, Zhang D, et al. Early diagnosis of bacterial infection in patients with septicopyemia by laboratory analysis of PCT, CRP and IL-6[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3479-3483.
- [4] 石婷婷, 李双庆, 梁利波. 降钙素原在感染中的应用及研究进展[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(4): 620-625.
- [5] 李向阳, 金玲湘主编. 感染性疾病的检验诊断[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 233-234.
- [6] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 944-951.
- [7] 刘慧, 白冰. 降钙素原在急性冠状动脉综合征中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(5): 562-566.
- [8] Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(7): e6783.
- [9] Farooq A, Colón-Franco JM. Procalcitonin and its limitations: why a biomarker's best isn't good enough[J]. *J Appl Lab Med*, 2019, 3(4): 716-719.
- [10] Yoon SY, Baek SH, Kim S, et al. Serum procalcitonin as a biomarker differentiating delayed-type drug hypersensitivity from systemic bacterial infection[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(4): 981-983.
- [11] 刘宠, 彭子元, 吴永华. 血清降钙素原检测在感染性疾病和非感染性疾病诊治中的临床应用进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(3): 106-109.
- [12] Ahuja T, Chung FR, Ruiz-Maya T. Drug hypersensitivity due to

azathioprine with elevated procalcitonin [J]. Case Rep Dermatol Med, 2018, 2018:2648325.

- [13] Bonaci-Nikolic B, Jeremic I, Nikolic M, et al. High procalcitonin in a patient with drug hypersensitivity syndrome [J]. Intern Med, 2009, 48(16):1471-1474.
- [14] Sfia M, Boeckler P, Lipsker D. High procalcitonin levels in patients with severe drug reactions [J]. Arch Dermatol, 2007, 143(12):1591.
- [15] 刘生友, 金芬, 覃为民, 等. 58例非离子型碘造影剂不良反应报告分析 [A]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(10):541-543.

[16] 朱习海, 魏立平, 金宁娟, 等. 降钙素原监测在心脏介入治疗中的应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(5):676-677.

[17] 张春德, 刘利军, 洪德瑞, 等. 冠脉介入术患者医院感染免疫指标分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(13):2966-2968.

[收稿日期 2020-05-20][本文编辑 刘京虹 韦颖]

本文引用格式

王焕, 陈可心, 周亚青, 等. 造影剂疑似致降钙素原升高一例并文献复习 [J]. 中国临床新医学, 2021, 14(1):93-96.

新进展综述

Gitelman 综合征的研究进展

翟振伟(综述), 路文盛(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81560044, 30860113); 广西医疗卫生适宜技术与开发项目(编号:S201422-01); 山西卫生健康委科研课题(编号:2019165)

作者单位: 044000 山西, 长治医学院附属运城同德医院内分泌科(翟振伟); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院内分泌科(路文盛)

作者简介: 翟振伟(1992-), 男, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 内分泌与遗传代谢性疾病的诊疗。E-mail:1334684753@qq.com

通讯作者: 路文盛(1968-), 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 内分泌骨代谢疾病的诊疗。E-mail:lwsxqz@163.com

[摘要] Gitelman 综合征(GS)是一种相对罕见的常染色体隐性遗传病, 主要表达钠钾泵蛋白 SLC12A3 基因突变后导致编码的蛋白改变而致病, 表现为低血钾、代谢碱中毒的症状, 其中低血镁和低尿钙最具诊断意义。除了 SLC12A3 基因的突变, 研究还发现 CLCNKB 基因突变、自身免疫性疾病等都可能引起 GS。SLC12A3 基因的突变位点及突变类型较多, GS 患者在遗传学、临床表现和生化指标等方面具有明显的个体化差异。文章从该病的流行病学、病因学、表现型的影响因素、诊断及治疗等方面进行综述, 以期提高对疾病的诊治水平。

[关键词] Gitelman 综合征; 流行病学; 病因学; 基因突变; 表现型

[中图分类号] R 781 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)01-0096-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.01.20

Research progress of Gitelman syndrome ZHAI Zhen-wei, LU Wen-sheng. Department of Endocrinology, Yuncheng Tongde Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Shanxi 044000, China

[Abstract] Gitelman syndrome(GS) is a relatively rare autosomal recessive inherited disease. It mainly expresses the sodium-potassium pump protein SLC12A3 gene mutation, resulting in the change of encoded protein and causing disease. GS is mainly manifested as symptoms of hypokalemia and metabolic alkalosis, in which hypomagnesaemia and hypocalciuria are the most valuable in diagnosis. In addition to SLC12A3 gene mutation, recent studies have found that CLCNKB gene mutation and autoimmune diseases may lead to GS. There are many mutation sites and types in SLC12A3 gene, which leads to obvious individual differences in genetics, clinical manifestations and biochemical indexes in GS patients. In this paper, we review the epidemiology, etiology, influencing factors of phenotype, diagnosis and treatment of GS, in order to improve the level of diagnosis and treatment of the disease.

[Key words] Gitelman syndrome(GS); Epidemiology; Etiology; Gene mutation; Phenotype