

[8] Zha B, Zheng P, Liu J, et al. Coexistence of Graves' disease in a 14-year-old young girl with Gitelman syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015,83(6):995-997.

[9] Zhou H, Liang X, Qing Y, et al. Complicated Gitelman syndrome and autoimmune thyroid disease: a case report with a new homozygous mutation in the SLC12A3 gene and literature review[J]. BMC Endocr Disord, 2018,18(1):82.

[10] Imashuku S, Teramura-Ikeda T, Kudo N, et al. Concurrence of thyrotoxicosis and Gitelman's syndrome-associated hypokalemia-induced periodic paralysis[J]. Pediatr Rep, 2012,4(2):e18.

[11] Mizokami T, Hishinuma A, Kogai T, et al. Graves' disease and Gitelman syndrome[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2016,84(1):149-150.

[12] Baldane S, Ipekci SH, Celik S, et al. Hypokalemic paralysis due to thyrotoxicosis accompanied by Gitelman's syndrome[J]. Indian J Nephrol, 2015,25(2):103-105.

[13] Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int, 2017,91(1):24-33.

[收稿日期 2022-04-29] [本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

刘海波,李晓娜,张思敏. Gitelman 综合征合并 Graves 病一例[J]. 中国临床新医学,2023,16(1):83-85.

类风湿关节炎致全血细胞减少 并发慢性创面修复一例

· 病例报告 ·

王 哲, 张 志, 李孝建, 刘昌玲

作者单位: 510220 广州,暨南大学附属广州红十字会医院烧伤整形外科
作者简介: 王 哲,在读硕士研究生,研究方向:创面修复。E-mail: qingqingiv@163.com
通信作者: 张 志,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:创面修复。E-mail: zhangzhicc48@163.com

[关键词] 全血细胞减少; 类风湿关节炎; 慢性溃疡; 创面修复
[中图分类号] R 641 [文章编号] 1674-3806(2023)01-0085-03
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.18

1 病例介绍

患者,女,56岁,2020年9月19日收治于暨南大学附属广州红十字会医院烧伤整形外科,既往确诊“类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)”25年余,长期规律服用“黄藤片0.2g,3次/d”,病情控制不佳。2015年,患者双小腿胫前区中下段皮肤无明显诱因出现红肿、瘙痒,搔抓后皮肤破溃不能自愈,在当地医院予抗感染、创面换药等处理后创面暂时好转。该部位皮肤反复破溃,多次就诊于当地医院,予换药、抗感染等处理后创面可好转。2020年,患者双小腿皮肤再次破溃,经当地医院换药治疗后效果不佳,创面扩大并伴有红、肿、热、痛及异味,转诊至暨南大学附属广州红十字会医院。入院时体温36.3℃,呼吸27次/min,心率103次/min,血压85/55mmHg。贫血貌,结膜、口唇及手指甲床苍白,神志淡漠,精神萎靡,体型消瘦,身高162cm,体重40kg,四肢乏力(肌力Ⅱ级),车床入院,双侧近端指间关节天鹅颈畸

形,双足趾关节呈纽扣畸形。创面位于双小腿胫前区中下段,左侧约15cm×4cm,右侧约24cm×6cm,表面有大面积暗红色干痂覆盖,痂下有脓性分泌物(黄白色),异味明显。部分基底为苍白水肿肉芽组织,易渗血,创缘稍有红肿,皮温较周围升高,创周皮肤有不同程度的色素沉着。实验室检查:白细胞 0.89×10^9 个/L,红细胞 2.03×10^{12} 个/L,血小板 48×10^9 个/L,血红蛋白49g/L,平均血红蛋白量21.5pg,平均红细胞体积76.6fl。抗链球菌溶血素“O”试验868.0IU/ml,类风湿因子3520.0IU/ml,C反应蛋白243.7mg/L,白介素-697.35pg/ml,降钙素原3.1ng/ml,白蛋白12.1g/L,前白蛋白15mg/L。凝血酶原时间22.4s,国际标准化比值1.97,活化部分凝血活酶时间65.7s。创面微生物培养提示:(1)类香味菌属;(2)纹带棒状杆菌(药敏提示两者对大多数抗生素敏感)。入院诊断:(1)双小腿慢性溃疡伴感染;(2)高活动度RA;(3)全血细胞减少症;(4)低白蛋白血症;(5)重度营

营养不良。入院后创面予以清除痂壳及痂下脓液、坏死组织,每日用3%过氧化氢、0.5%碘伏及生理盐水局部冲洗并以磺胺嘧啶银霜剂覆盖后包扎。入院第3、6天各输注红细胞2 U,第3、5、8天各输注血小板1 U,创面修复欠佳并有出血倾向,实验室检查提示活化部分凝血活酶时间(60 s以上)仍然明显延长。调整治疗方案:(1)抗感染方案维持使用药敏试验敏感抗生素。创面使用持续负压封闭引流(负压值为 $-0.04 \sim -0.02$ MPa,递减式调整负压在保证引流的同时减少出血风险),同时予生理盐水500 ml/d冲洗。(2)患者高活动度RA提示自身免疫功能异常,其关节外的侵犯阻碍创面的修复,加用免疫抑制剂羟氯喹0.1 g,口服,3次/d。(3)长期疾病状态致患者全身情况差,胃肠道吸收功能低下,围术期予以稀释肠内营养液。(4)予重组人促红素注射液10 000 IU,隔日1次,并输注红细胞以纠正贫血。予重组人粒细胞刺激因子注射液150 $\mu\text{g/L}$,1次/d刺激白细胞生成。予重组人白介素-11注射剂1.5 mg,1次/d,并输注血小板以纠正低血小板血症。更改治疗方案后创面感染减轻,表面生成新鲜肉芽组织。入院第20天,出现带状疱疹病毒感染,予以抗病毒治疗,并继续免疫治疗,抗病毒治疗1周后带状疱疹病毒感染得到控制。入院第33天术前评估,共输注红细胞7 U,血小板4 U,重组人促红素注射液共10 000 IU $\times$ 15次,重组人白介素-11注射剂共1.5 mg $\times$ 22次,重组人粒细胞刺激因子注射液共150 $\mu\text{g/L}$ $\times$ 23次,全身情况明显改善:白细胞 6.41×10^9 个/L,红细胞 3.27×10^{12} 个/L,血小板 131×10^9 个/L,血红蛋白83 g/L,C反应蛋白62.2 mg/L,白介素-6 72.75 pg/ml,降钙素原0.9 ng/ml,白蛋白27.1 g/L,凝血酶原时间14.9 s,凝血酶原时间-国际标准化比值1.29,活化部分凝血活酶时间55.8 s。予以气管插管麻醉下行双小腿清创+刃厚皮片移植术+头部取皮术。术后予以术区隔日换药。继续使用细胞刺激药物纠正全血细胞减少,维持使用免疫治疗,入院第43天创面封闭。创面变化见图1~3。



①入院时创面右侧观;②入院时创面左侧观

图1 患者入院创面所见



③术前右小腿创面;④术前左小腿创面

图2 术前患者创面所见



⑤术后第4天创面;⑥入院第43天创面封闭,出院

图3 术后患者创面所见

2 讨论

2.1 RA 是免疫介导的慢性炎症性关节疾病。根据相关流行病学研究显示,RA 在世界范围内发病率为0.5%~1%,中国RA发病率为0.42%,总患病人数约60万人^[1-2]。RA长期活动会导致关节外损害,常见的关节外并发症包括心血管系统、血液系统、消化系统、内分泌系统损害。其中类风湿血管炎作为其最严重的并发症之一,常见的临床表现是皮肤损害,表现形式为紫癜、溃疡、坏疽等^[1-3]。有研究表明,T细胞代谢异常在RA发病中发挥重要作用,T细胞的活跃与全血细胞减少症(pancytopenia,PCP)的发生密切相关^[4-6]。Larouche等^[7]发现,T细胞在急性创面的修复中起着聚集巨噬细胞的重要调节作用。但在慢性创面中,巨噬细胞早已聚集,成为主要的免疫细胞,同时巨噬细胞在创面修复中起主要作用,所以T细胞的减少或活性降低并不影响慢性创面的修复率。本例以抑制T细胞的活性改善造血功能,缓解PCP,解决创面凝血、炎症和修复等修复进程中的阻碍,启动修复。纠正基础疾病才能改善创面情况,达到封闭创面的预期^[8]。

2.2 PCP 是一种病理综合征,指外周血象中不同类型的细胞系数量低于正常范围的病理状态。肝肾功能异常、风湿免疫系统疾病、感染、内分泌系统疾病以及药物损害等都可能引起PCP。而创面的修复是一

个复杂有序的过程,分为凝血、炎症、增殖和重塑 4 个阶段,其中任一阶段的停滞或缺失都会导致创面修复受阻形成慢性创面。在修复过程中,血细胞分泌的多种细胞因子(生长因子、趋化因子、炎症因子等)起着主导、调控的作用^[9-10]。

2.3 本例溃疡形成原因的鉴别:(1)患者创面感染严重,但创面微生物为非强毒力致病菌,且感染控制后仍愈合不良提示感染非主要病因;(2)检验结果支持高活动度 RA 诊断。自身免疫因素为溃疡的主要病因。对全血细胞减少原因的鉴别:(1)患者有长期 RA 疾病史;(2)现有检验结果不支持再生障碍性贫血。全血细胞减少系 RA 导致。骨髓穿刺细胞学检查有助于 PCP 的诊断,但患者处于疾病高活动期,存在创面修复障碍,而骨髓穿刺作为有创操作,极有可能造成新的难愈创面及感染。目前临床证据支持当前诊断,评估操作的风险远大于诊断的益处,所以在本例治疗过程中未予骨髓穿刺细胞学检查。

2.4 结合本病例存在高活动度 RA、PCP、严重营养不良、全身情况差,皮肤反复破溃合并感染、创面愈合困难等特点,笔者认为:(1)患者全血细胞减少,创面的修复进程无法启动,病情稳定时予以重组人促红素注射液纠正贫血,重组人白介素-11 注射剂纠正低血小板血症,重组人粒细胞刺激因子注射液刺激白细胞生成;病情变化较快时直接输注红细胞及血小板来纠正红细胞、血小板的缺乏,以此改善创面微环境。早期全程应用免疫抑制剂控制 RA 病情并缓解免疫异常对造血功能的损害同样重要。值得一提的是,针对本例慢性创面,T 细胞抑制剂的使用首先可以达到稳定 RA、改善 PCP 的作用。其次慢性创面中 T 细胞并不起主导作用,所以并不担心抑制 T 细胞而影响创面中免疫细胞的主要组成以及局部炎症因子、趋化因子的表达。(2)患者营养严重不良,且对于营养液耐受较差,创面修复无足够的营养底物支持。肠内营养根据患者耐受情况予稀释的能全力,促进胃肠动力予莫沙必利片,调节肠道菌群予双歧杆菌三联活菌等治疗,改善患者全身营养状况。(3)手术是有效的治疗方

式^[11],在全身营养情况好转、感染控制、创面修复进程启动后,进行植皮手术封闭创面。

综上所述,高活动度 RA 致 PCP 患者并发性创面时,创面修复虽然困难,但通过积极有效的围手术期管理及手术治疗能达到封闭创面的预期,从而改善患者的预后。

参考文献

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016,388(10055):2023-2038.
- [2] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2018,57(4):242-251.
- [3] Batko B, Urbański K, Świerkot J, et al. Comorbidity burden and clinical characteristics of patients with difficult-to-control rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2019,38(9):2473-2481.
- [4] 杨宝琦,马 丹,武泽文,等. T 细胞代谢在类风湿关节炎发病机制中的作用研究进展[J]. 中华风湿病学杂志,2021,25(10):691-695.
- [5] 于 虹. 免疫相关性全血细胞减少症患者滤泡辅助性 T 细胞数量及功能研究[D]. 天津:天津医科大学,2011.
- [6] 任 悦,付 蓉,王化泉,等. 免疫相关性血细胞减少症患者 CD4⁺ T 淋巴细胞中 CD70 表达水平及其启动子甲基化水平研究[J]. 中华血液学杂志,2015,36(8):666-669.
- [7] Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, et al. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets[J]. Adv Wound Care(New Rochelle), 2018,7(7):209-231.
- [8] Fujimoto M, Asai J, Asano Y, et al. Wound, pressure ulcer and burn guidelines - 4: guidelines for the management of connective tissue disease/vasculitis-associated skin ulcers[J]. J Dermatol, 2020,47(10):1071-1109.
- [9] Qing C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound[J]. Chin J Traumatol, 2017,20(4):189-193.
- [10] Prudovsky I. Cellular mechanisms of FGF-stimulated tissue repair[J]. Cells, 2021,10(7):1830.
- [11] Serra R, Rizzuto A, Rossi A, et al. Skin grafting for the treatment of chronic leg ulcers—a systematic review in evidence-based medicine[J]. Int Wound J, 2017,14(1):149-157.

[收稿日期 2022-06-11][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

王 哲,张 志,李孝建,等. 类风湿关节炎致全血细胞减少并发性创面修复一例[J]. 中国临床新医学,2023,16(1):85-87.