

肺泡灌洗液病毒检测对造血干细胞移植后肺炎患者临床诊治的意义

陈育红 罗雪宜 赵晓甦 江志红 陈瑶 陈欢 莫晓冬 韩伟 王峰蓉
王景枝 闫晨华 孙于谦 张圆圆 韩婷婷 唐菲菲 付海霞 张仲
王昱 许兰平 张晓辉 刘开彦 黄晓军

【摘要】 目的 探讨肺泡灌洗液(BALF)病毒检测在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后常规病原学检查阴性肺炎患者诊治中的意义。方法 回顾性分析2015年5月至2017年3月行allo-HSCT后出现肺部病变,并行支气管镜检查有完整BALF病原学检查结果的患者临床资料,比较单纯病毒检测阳性患者与所有病原学检查阴性患者的临床特点及转归。结果 71例患者因发生肺部病变行BALF病原学检查。临床诊断单纯病毒相关性肺部病变15例(检出率为21.13%),未发现任何病原学证据患者19例,两组肺部病变中位发生时间分别为移植后176(49~1376)d和移植后196(57~457)d($z = -0.191, P = 0.864$),两组患者在一般临床情况及表现上差异均无统计学意义。肺炎发病后100d肺炎的归因死亡率分别为13.3%(2/15)和26.3%(5/19)($\chi^2 = 0.864, P = 0.426$),应用大剂量糖皮质激素(等效剂量 ≥ 250 mg/d甲泼尼龙)治疗的患者与未用激素或应用常规剂量激素组患者的死亡率分别为60.0%(6/10)和4.2%(1/24)。病毒检出组2例死亡患者均为早期应用大剂量糖皮质激素,而11例未用激素或晚期应用患者均存活。结论 对于allo-HSCT后常规病原学检查均阴性的肺炎患者,应重视病毒感染的可能,BALF病毒检查可提高诊断率,并对治疗有指导意义。

【关键词】 造血干细胞移植; 支气管镜肺泡灌洗; 肺炎

基金项目:国家自然科学基金创新研究群体(81621001)

Clinical value of PCR for viral detection of bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis and treatment of pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Chen Yuhong, Luo Xueyi, Zhao Xiaosu, Jiang Zhihong, Chen Yao, Chen Huan, Mo Xiaodong, Han Wei, Wang Fengrong, Wang Jingzhi, Yan Chenhua, Sun Yuqian, Zhang Yuanyuan, Han Tingting, Tang Feifei, Fu Haixia, Zhang Shen, Wang Yu, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Liu Kaiyan, Huang Xiaojun. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Lab of HSCT, Beijing 100044, China
Corresponding author: Huang Xiaojun, Email: xjhm@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To analyze the clinical value of real-time PCR for virus detection in the diagnosis and treatment of patients after allo-HSCT who had no infection evidence of pneumonia using routine pathogen detection panel. **Methods** The clinical data of 71 episodes with acute lung injury from May 2015 to March 2017 after allo-HSCT in hematology department of Peking University People's Hospital (PKUPH) were retrospectively analyzed. PCR for virus detection and other routine pathogen detection tests were performed on bronchoalveolar lavage fluid (BALF) samples. **Results** Among 71 episodes with acute lung injury, a total of 15 patients were diagnosed as lower respiratory tract disease merely associated with virus (detection rate of 21.13%), 19 episodes were absent of lower respiratory tract infection. The median time from allo-HSCT to the occurrence of lung injury were 176 (49-1376) d and 196 (57-457) d respectively ($z = -0.191, P = 0.864$). There were no statistical differences for baseline characteristics and clinical features between two groups. The 100-day attributable mortalities were 13.3% (2/15) and 26.3% (5/19) ($\chi^2 = 0.864, P = 0.426$). Patients with low-dose steroids treatment had favorable

outcome than those with high-dose steroids treatment (the dose of methylprednisolone ≥ 250 mg/d as standard) [4.2% (1/24) vs 60.0% (6/10)]. In patients with detectable virus in BALF, 2 patients died with early high-dose steroids treatment, while 11 patients survived with no steroids treatment or late application.

Conclusions Virus infection should be considered in post-HSCT pneumonia patient with negative result using routine pathogen detection panel. Expanding virus detection panel by PCR in BALF could increase diagnostic precision and might be instructive to treatment.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Bronchoalveolar lavage; Pneumonia

Fund program: Innovative Research Groups of the National Natural Science Foundation of China (81621001)

感染是造血干细胞移植(HSCT)患者最重要的合并症及死亡原因,而肺部是最常累及的器官。病毒感染近年渐引起重视^[1-2],但常规病原学方法难以确诊。同时,非感染性因素导致的移植后肺损伤亦不少见,如何充分除外感染也急需解决。我们通过PCR方法检测移植后肺部病变患者肺泡灌洗液(BALF)病毒感染情况,将既往常规病原学检查阴性的患者进一步分为病毒检出和病原学阴性两类,希望总结出这两类患者在临床特点及治疗转归之间的差异,明确BALF病毒检测的临床意义。

病例与方法

1. 病例资料:2015年5月至2017年3月北京大学人民医院接受异基因HSCT(allo-HSCT)患者1233例,对其中71例移植后出现发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难等呼吸道症状,影像学检查提示肺部浸润性改变患者行支气管镜检查并将支气管BALF送检病原学筛查。所有患者均反复行血细菌、真菌培养,血1,3- β -D葡聚糖检测(G试验)、半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(GM试验),肺炎衣原体、支原体抗体、噬肺军团菌抗体、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等检查。BALF相关检查包括:细菌、真菌培养,病理涂片及染色,G试验、GM试验,PCR方法检测病毒及细菌。

2. 移植方案:具有移植适应证的患者均接受北京大学人民医院常规移植方案,回输经G-CSF动员的供者骨髓联合外周血干细胞。采用环孢素A(CsA)、霉酚酸酯(MMF)及短程甲氨蝶呤(MTX)方案预防移植物抗宿主病(GVHD),并常规予阿昔洛韦、复方磺胺甲恶唑及抗真菌药物预防病毒、卡氏肺孢菌及真菌感染^[3-4]。

3. GVHD诊断:急性GVHD诊断及分级参照文献[5]标准,定义Ⅲ~Ⅳ级急性GVHD为重度GVHD。慢性GVHD诊断及分级参考美国国立卫生研究院(NIH)标准^[6]。

4. BALF病原PCR检测:采用实时荧光PCR技术检测腺病毒、流感病毒(甲型、甲型H1N1、乙型)、副流感病毒、柯萨奇病毒A16型,肺炎支原体、嗜肺军团菌、呼吸道合胞病毒(A型、B型)、博卡病毒、偏肺病毒、冠状病毒(HCov-229E\HCov-HKU1\HCov-NL63\HCov-OC43)、人鼻病毒、呼吸道腺病毒、分枝杆菌、单纯疱疹病毒(I型、II型)、人疱疹病毒(HHV-6、HHV-8)、水痘-带状疱疹病毒、诺如病毒、肠道病毒(EV-RNA、EV71-RNA)、轮状病毒、多瘤病毒、JC病毒、细小病毒、CMV和EBV。

5. 治疗:肺部病变治疗:根据北京大学人民医院常规,由主管医师结合患者情况决定具体治疗措施,全部患者都接受了包括复方磺胺甲恶唑、经验性广谱抗生素(具有抗假单胞菌活性的 β 内酰胺类广谱抗生素)或联合覆盖耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)或大环内酯类或氨基糖苷类或喹诺酮类药物,同时在抗细菌基础上联合覆盖抗曲霉药物、抗病毒药物(更昔洛韦、膦甲酸钠、奥司他韦或利巴韦林)。部分患者在治疗过程中接受了糖皮质激素治疗。根据病情需要,给予重症患者机械通气等支持治疗。大剂量激素应用:针对肺部病变应用甲泼尼龙剂量超过250 mg/d。早期应用激素:肺炎起病1周内使用激素。

6. 重症感染定义:根据美国胸科学会2007年诊断标准^[7],病程中出现符合以下主要标准之一或次要标准之二符合重症感染诊断。主要标准:①需要机械通气;②48 h内胸片浸润50%以上;③感染性休克或需要使用升压药物超过4 h;④急性肾衰竭(4 h内尿量少于80 ml)或无慢性肾功能不全出现血肌酐 $> 176.8 \mu\text{mol/L}$ 。次要标准:①呼吸频率 ≥ 30 次/min;②氧合指数 < 300 mmHg;③ $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg;④双侧或多肺叶受累;⑤血压低于90/60 mmHg。

7. 统计学处理及随访:应用SPSS 22.0进行相应统计学分析。计量资料比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料采用Fisher精确检验,生存率采用

Kaplan-Meier法分析,并进行Log-rank检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。随访截至2017年4月30日,随访方式为病房/门诊随访,中位随访时间464(79~1 556)d。

结 果

一、患者一般资料及各组临床特征

1. 患者基本信息:71例患者因移植后肺炎行支气管镜检查并将BALF送检病原学检查,其中BALF培养检出真菌感染15例,细菌感染18例,细菌真菌混合感染4例;通过血及(或)BALF的GM试验进一步除外真菌相关检查阳性病例,剩余34例常规细菌及真菌病原学检查结果阴性,经BALF病毒PCR检查阳性临床诊断单纯病毒相关性肺炎(病毒检出组)15例,病原学阴性的移植后肺损伤(病原学阴性组)19例。针对此两组病例临床资料进行分析:两组在性别,年龄,原发病,肺部病变发生前是否发生过GVHD、CMV感染和EBV感染等方面差异均无统计学意义(表1)。

表1 肺泡灌洗液病毒检出组与病原学阴性组患者一般情况比较

肺部病变前临床特征	病毒检出组 (15例)	病原学 阴性组		χ^2 值/z值	P值
		阴性组 (19例)			
年龄[岁, M(范围)]	38(16~53)	33(13~64)		0.104	0.805
性别(例,男/女)	11/4	9/10			0.171
原发病类型[例(%)]				0.887	0.640
急性髓系白血病	5(33.3)	9(47.4)			
急性淋巴细胞白血病	5(33.3)	6(31.6)			
其他	5(33.3)	4(21.1)			
供者类型[例(%)]				1.720	0.423
同胞全合	11(73.3)	13(68.4)			
亲缘半合	3(33.3)	6(31.6)			
非血缘	1(6.7)	0			
aGVHD[例(%)]					0.076
0~II级	12(80.0)	19(100.0)			
III~IV级	3(20.0)	0			
cGVHD[例(%)]	1(6.7)	7(36.8)			0.053
CMV感染[例(%)]	11(73.3)	12(63.2)			0.715
EBV感染[例(%)]	2(13.3)	1(5.3)			0.571

注:aGVHD:急性移植物抗宿主病;cGVHD:慢性移植物抗宿主病

2. 临床特点:34例常规细菌及真菌病原学检查结果阴性患者肺炎的中位发生时间为移植后179(49~1 376)d,CRP中位数为52.50(1.02~230.00)

mg/L,PCT中位数为0.19(0~2.90) μ g/L,病毒检出组与病原学阴性组之间差异均无统计学意义。两组患者起病时WBC、ANC、淋巴细胞绝对计数(ALC)及BALF细胞计数差异亦无统计学意义。26例患者在肺炎起病前1周内仍应用免疫抑制剂,两组间患者比例差异无统计学意义(80.0%对73.7%, $P = 1.000$)。病毒检出组符合重症肺炎诊断8例,病原学阴性组10例($P = 1.000$)。起病时中位氧合指数为352.38(162.16~470.48)mmHg,3例伴弥漫性肺泡出血,均为病毒检出组;影像学改变上,均表现为弥漫性病变,病毒感染与病原学阴性患者在影像学表现上未见明显差异。具体情况见表2。

二、病原学结果

15例单纯病毒相关性肺炎患者中,11例为单一病毒感染,最常见为呼吸道合胞病毒(3例),EBV、单纯疱疹病毒各2例,巨细胞病毒、博卡病毒、副流感病毒和肠道病毒各1例;感染两种及以上病毒有4例:分别为单纯疱疹病毒+CMV+EBV,副流感病毒+CMV+呼吸道合胞病毒,单纯疱疹病毒+肠道病毒,鼻病毒+肠道病毒。从病毒感染起病时间分析,以冬春两季常见,11~1月诊断7例病毒性肺炎,2~4月诊断4例,5~7月及8~10月各诊断2例。

三、治疗及转归

所有患者均接受了氧气吸入支持、经验性的广谱抗生素以及抗病毒药物的调整,病毒检出组与病原学阴性组在抗病毒药物及丙种球蛋白的应用上差异无统计学意义,具体见表3。共11例患者进入ICU治疗,5例患者接受了有创机械通气。27例患者在起病后针对肺部病变进行了糖皮质激素剂量上调,病毒检出及病原学阴性患者在激素使用比例、大剂量激素的使用及开始使用激素的时机上差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。随访截至2017年4月30日,共7例患者因肺炎导致的呼吸衰竭或后续继发感染而死亡,均发生在出现肺部病变后100d内。病毒检出与病原学阴性患者肺炎后100d的肺炎归因死亡率差异无统计学意义[13.3%(2/15)对26.3%(5/19), $\chi^2 = 0.864, P = 0.426$]。应用大剂量糖皮质激素患者死亡率高于未用或小剂量应用患者[60.0%(6/10)对4.2%(1/24)]。病毒检出组2例死亡患者均为早期应用大剂量糖皮质激素,而11例未用激素或晚期应用患者均存活;病原学阴性组患者中,7例应用大剂量激素,死亡4例,早期应用激素3例,死亡1例,晚期应用或未用激素16例,死亡4例(25.0%)。

表2 肺泡灌洗液病毒检出组与病原学阴性组患者肺炎临床特征及起病时实验室检查比较

临床特征及实验室检查	病毒检出组 (15例)	病原学阴性组 (19例)	χ^2 值/ z 值	P 值
肺炎距移植时间[d, M (范围)]	179(49~1 376)	196(57~457)	-0.191	0.864
起病前1周应用免疫抑制剂[例(%)]	12(80.0)	14(73.7)		1.000
血常规				
WBC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	5.20(1.20~28.90)	5.00(1.01~15.00)	-0.243	0.811
ANC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	2.38(0.80~7.25)	3.10(0.24~12.00)	-0.885	0.314
ALC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	1.00(0.20~26.70)	0.94(0.18~3.80)	-0.104	0.918
PLT[$\times 10^9/L$, M (范围)]	78(17~210)	74(8~234)	-0.330	0.758
C反应蛋白[mg/L, M (范围)]	35.16(2.06~130.00)	69.00(1.02~230.00)	-0.937	0.354
降钙素原[$\mu\text{g/L}$, M (范围)]	0.11(0~1.29)	0.20(0~2.90)	-0.201	0.845
肺部影像学改变[例(%)]				
实变	5(33.3)	3(15.8)		0.417
斑片	14(93.3)	15(78.9)		0.355
磨玻璃影	10(66.7)	10(52.6)		0.495
索条	9(60.0)	5(26.3)		0.080
结节	5(33.3)	7(36.8)		1.000
间质改变	1(6.7)	1(5.3)		1.000
胸腔积液	6(40.0)	5(26.3)		0.475
膨胀不全	5(33.3)	3(15.8)		0.417
肺气肿	1(6.7)	2(10.5)		1.000
肺泡灌洗液细胞计数[$\times 10^4$ 个, M (范围)]	30.5(8~91)	22(3~59)	1.390	0.283
重症肺炎[例(%)]	8(53.3)	10(52.6)		1.000
氧合指数[mmHg, M (范围)]	352.38(210.69~470.48)	336.67(162.16~469.05)	0.641	0.448
弥漫性肺泡内出血[例(%)]	3(20.0)	0		0.076

注:ANC:中性粒细胞绝对计数;ALC:淋巴细胞绝对计数;重症肺炎:病程中出现至少符合1条主要标准或2条次要标准[主要标准:①需要机械通气;②48 h内胸片浸润50%以上;③感染性休克或需要使用升压药物超过4 h;④急性肾衰竭(4 h内尿量少于80 ml)或无慢性肾功能不全血肌酐 $>176.8 \mu\text{mol/L}$ 。次要标准:①呼吸 ≥ 30 次/min;②氧合指数 <300 mmHg;③ $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg;④双侧或多肺叶受累;⑤血压低于90/60 mmHg]

表3 肺泡灌洗液病毒检出组与病原学阴性组患者治疗情况比较[例(%)]

治疗情况	病毒检出组 (15例)	病原学阴性组 (19例)	P 值
进入ICU治疗	4(26.7)	7(36.8)	0.715
有创机械通气	1(6.7)	4(21.1)	0.355
抗病毒治疗			
磷钾酸钠	11(73.3)	15(78.9)	1.000
更昔洛韦	7(46.7)	8(42.1)	1.000
阿昔洛韦	4(26.7)	5(26.3)	1.000
奥司他韦	9(60.0)	9(47.4)	0.510
利巴韦林	3(20.0)	3(15.8)	1.000
联用	12(80.0)	17(89.5)	0.643
应用静脉丙种球蛋白	7(46.7)	13(68.4)	0.296
治疗性激素增量	11(73.3)	16(84.2)	0.672
应用大剂量激素	3(20.0)	7(36.8)	0.451
早期应用激素	4(26.7)	3(15.8)	0.672

注:大剂量激素:针对肺部病变应用甲泼尼龙剂量超过250 mg/d;早期应用激素:肺炎起病1周内使用糖皮质激素

讨 论

急性肺部病变是移植后常见并发症,可由感染或非感染因素引起,有部分患者病因不明,治疗效果差^[8-10]。针对部分移植后病原不明、经验性抗感染措施无效、病死率极高的重症肺炎本所提出了“移植后晚发重症肺炎”这一概念^[10],希望借此加强医务工作者对此类疾病的重视及研究,但直至目前仍为一个临床诊断,对于其具体病因并不明确,病理机制仍无较好认识。可能的原因之一是存在未被检测到的病原微生物。Seo等^[11]应用PCR方法检测军团菌、衣原体、支原体及25种病毒,GM试验检测曲霉菌感染,回顾既往因未发现病原而诊断特发性肺炎综合征的患者BALF标本,超过半数可检出病原体,新检测到的病原体中,以HHV-6、轮状病毒、CMV最为多见,这些寻找到病原学证据的患者生存差于仍未发现病原体的患者。可见,既往未发现病原体的患者,有一部分存在感染,可能以病毒感染

为主,与复查病原学仍阴性的患者临床预后亦不相同,说明利用PCR等新的检查方法进一步明BALF病毒感染情况对临床工作有指导意义。

在本研究中,34例常规病原学阴性的患者中,15例经PCR得到了病毒证据,与Seo等^[11]的结果一致。但PCR作为一个敏感的检查方法,存在易污染,假阳性率高的问题,且有学者认为PCR检查BALF CMV-DNA阳性不能足以诊断CMV肺炎^[9,12]。另外,我们检测的病原体中,虽然大部分明确可引起肺部病变(如流感病毒、呼吸道合胞病毒等),也有一些病毒(如肠道病毒EV71)并未见引起肺部病变报道,上述因素可能会导致本研究高估病毒相关性肺炎的真正发生率。但在现有的诊疗水平下,应用PCR技术检测BALF病毒是一个可行的替代方法。除此之外,我们也希望通过两组患者的临床表现、实验室和影像学检查指标的分析进而到达临床区分两种疾病的目的。遗憾的是未发现两者的差异,除与病例数较少导致的可能性外,提示凭借临床特点和我们目前常用的实验室指标确实较难鉴别,但也有可能本文所谓的病原学阴性患者存在目前手段无法检出的病原体。

糖皮质激素作为目前公认的有效抗炎药物,可用于重症肺炎的辅助治疗^[13],广谱抗生素联合静脉糖皮质激素也是移植后特发性肺炎综合征的标准治疗方案,但其剂量及效果并不明确^[2]。而在病毒性肺炎中,尤其是免疫缺陷人群的病毒感染,在缺乏有效抗病毒治疗选择的情况下,糖皮质激素的确切地位,包括应用指征、剂量和时机等问题都没有达到很好的共识。在病毒性肺炎治疗的回顾分析中,前期应用糖皮质激素是死亡的独立危险因素^[1,4-16]。而相反地,部分研究认为适量应用糖皮质激素在流感病毒肺炎中起到了保护作用,可以降低疾病进展及机械通气的概率^[17],日本的指南也认为病毒性肺炎是应用糖皮质激素的指征之一^[13,18]。而我们的研究提示,在病毒检出组中,大剂量激素或者早期进行激素剂量上调的患者死亡率较高,除可能与患者本身病情进展有关外,糖皮质激素在其中的作用值得探讨,提醒我们应当更加谨慎,剂量不宜过大,时机尽量后推,给予机体尽可能清除病毒的时间。但因为病例数有限未能行统计学分析。此外,无论病原学上是否有阳性发现,应用大剂量激素患者同样死亡率较高,除了与患者本身病情较重有关,也可能提示部分患者仍存在潜在病原,因此对激素治疗反应较差。本研究仅仅是一个

起点,尚有很多不完善的地方,目的是为了提醒同道加强对移植后肺部病毒感染的认识,尽快推广支气管镜肺泡灌洗液病毒学筛查。相信随着临床资料的积累,对这一问题的认识会更加清晰全面。

参考文献

- [1] Waghmare A, Englund JA, Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2016, 127 (22): 2682-2692. DOI: 10.1182/blood-2016-01-634873.
- [2] Panoskaltzis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(9):1262-1279. DOI: 10.1164/rccm.2007-413ST.
- [3] Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation [J]. *Blood*, 2006, 107 (8):3065-3073. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2146.
- [4] Wang Y, Liu DH, Liu KY, et al. Long-term follow-up of haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center [J]. *Cancer*, 2013, 119 (5):978-985. DOI: 10.1002/cncr.27761.
- [5] Przepiorcka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6):825-828.
- [6] Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(4):375-396. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.02.003.
- [7] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (Suppl 2): S27-S72.
- [8] 刘代红, 黄晓军, 郭乃榄, 等. 异基因造血干细胞移植后肺炎的病因分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2005, 37(2):130-133. DOI: 10.3321/j.issn:1671-167X.2005.02.004.
- [9] Mo XD, Zhang XH, Xu LP, et al. Late-onset severe pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prognostic factors and treatments [J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(4):492-503. DOI: 10.1111/tid.12553.
- [10] 刘代红, 陈素珊, 孙于谦, 等. 异基因造血干细胞移植后晚发重症肺炎的临床特点[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(10):819-823. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.10.006.

- [11] Seo S, Renaud C, Kuypers JM, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies [J]. Blood, 2015, 125 (24):3789-3797. DOI: 10.1182/blood-2014-12-617035.
- [12] Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(8):1094-1097. DOI: 10.1086/339329.
- [13] 潘珏, 何礼贤. 糖皮质激素作为重症肺炎的辅助治疗: 现状和展望 [J]. 临床药物治疗杂志, 2012, 10(3):1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2012.03.001.
- [14] Waghmare A, Campbell AP, Xie H, et al. Respiratory syncytial virus lower respiratory disease in hematopoietic cell transplant recipients: viral RNA detection in blood, antiviral treatment, and clinical outcomes [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(12):1731-1741. DOI: 10.1093/cid/cit639.
- [15] Seo S, Xie H, Campbell AP, et al. Parainfluenza virus lower respiratory tract disease after hematopoietic cell transplant: viral detection in the lung predicts outcome [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(10):1357-1368. DOI: 10.1093/cid/ciu134.
- [16] Renaud C, Xie H, Seo S, et al. Mortality rates of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in hematopoietic cell transplantation recipients [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19 (8): 1220-1226. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.05.005.
- [17] Choi SM, Boudreaux AA, Xie H, et al. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients [J]. Blood, 2011, 117(19):5050-5056. DOI: 10.1182/blood-2010-11-319186.
- [18] Miyashita N, Matsushima T, Oka M, et al. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations [J]. Intern Med, 2006, 45(7):419. DOI:10.2169/internalmedicine.45.1691

(收稿日期:2017-08-29)

(本文编辑:刘爽)

·病例报告·

遗传性球形红细胞增多症 ANK1 基因新突变一例

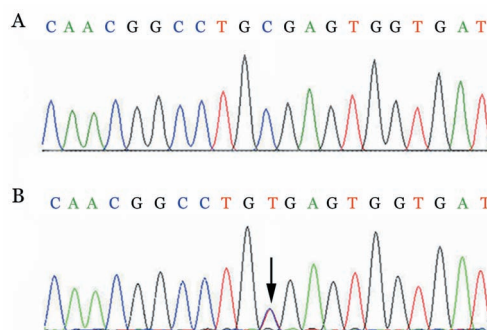
高依丹 李鸽 鲍艳婷 宋亦然 张彬彬 蒋艳明 高岭 王洁 陈公英

Identification of a novel ANK1 gene mutation in hereditary spherocytosis

Gao Yidan, Li Ge, Bao Yanting, Song Yiran, Zhang Binbin, Jiang Yanming, Gao Ling, Wang Jie, Chen Gongying
Corresponding author: Chen Gongying, Department of Hepatology, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China. Email: liuxingli0329@163.com

患者,男,51岁,因“反复乏力、尿黄10年余”入院。既往有高血压、胆囊结石病史(曾行胆囊切除术),婴儿期曾患“高胆红素血症”。家族中无类似病例。查体:巩膜轻度黄染;心肺无异常;肝肋缘下可及,脾脏肋缘下1 cm可触及,质韧,边缘钝。辅助检查:总胆红素96.2 μmol/L(正常参考值1.7~25.6 μmol/L),间接胆红素79.7 μmol/L(正常参考值0.1~21.0 μmol/L);WBC 6.14×10⁹/L, RBC 3.39×10¹²/L, HGB 99 g/L,平均红细胞体积83.8 fl, PLT 145×10⁹/L,网织红细胞9.41%;蔗糖溶血试验、酸溶血试验阴性;抗人球蛋白试验阴性;红细胞渗透脆性试验:开始溶血75.2 mmol/L(正常对照

75.2 mmol/L),完全溶血54.7 mmol/L(正常对照54.7 mmol/L),抗碱血红蛋白测定、血红蛋白A₂测定、微量血红蛋白电泳、血红蛋白H包涵体检测、变性珠蛋白小体测定、异丙醇试验均正常;高铁血红蛋白还原试验正常;葡萄糖6-磷酸脱氢酶荧光斑点实验正常;葡萄糖6-磷酸脱氢酶活性3 050 U/L。骨髓穿刺活检示球形红细胞占0.200,血涂片球形红细胞占0.45。腹部B超:肝肿大,肝实质回声改变,脾肿大。临床诊断:遗传性球形红细胞增多症。高通量测序发现 ANK1 (MN_000037. 3) exon26:c.2803C>T 为可疑致病突变, Sanger测序结果(图1)与高通量测序结果一致。



A:野生型;B:患者 ANK1 基因c.2803C>T杂合突变(箭头所示为突变位点)

图1 遗传性球形红细胞增多症患者 ANK1 基因 Sanger 测序结果

(收稿日期:2017-04-06)

(本文编辑:徐茂强)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.007

作者单位:310015 杭州师范大学附属医院肝病科

通信作者:陈公英,Email:liuxingli0329@163.com