变及脂质浸润,有结缔组织及血管形成,后弹力膜向前膨出处与上皮层相隔一薄层纤维血管性结缔组织,上皮层与内皮细胞层尚保持完整[3]。

该病一般双眼先后发病,病情发展缓慢,病程可长达几十年,最常见的发病部位为上方角膜缘。病程可分为4期:浸润期、变性期、膨隆期、圆锥角膜期。一般早期患者无明显自觉症状,易忽略。早期治疗可用光学矫正散光,变性期的病变区角膜变薄,局部逐渐扩张、膨隆,甚至穿孔。为重建角膜组织结构的完整性,防止角膜病变的穿孔,提高患眼视力,一般需要进行板层角膜移植手术治疗。手术方式有病灶切除后直接缝合断端组织[4]、新月形[5]、指环状或部分指环状板层角膜移植[6]、表面角膜镜片术[7]等。其中板层角膜移植[6]是Terrien角膜边缘变性的有效方法。我们的手术体会是:手术中缝线牵引上直肌时要轻柔,剖切角膜植床时尽量避免穿孔,角膜移植片应厚一些,以加固变薄的角膜区域,缝合移植片以前,可行前房穿刺,放出少许房水,降低眼内压,使植片容易缝合,调整缝线,减少术后角膜散光。

研究表明,手术可明显减小角膜散光。刘莹报道手术后角膜散光度可减小4.0~9.0D,随诊观察12~20年,10年后移植片可有所变薄,但没有发生角膜扩张和散光加重[8]。脱水或冷冻条件下保存的供体角膜抗原性明显低于新鲜角膜材料,而角膜基质的结构保持正常,两者的手术效果无明显差别[9]。Terrien's角膜边缘变性行板层角膜移植术后随访过程中,移植区的板层角膜移植片可有逐渐变薄,本组患者中未观察到这一现象。可能与我们的样本量小和随访时间不够长有关。

本组的结果显示,彻底切除病灶组织联合板层角膜移植手术,避免角膜植床穿孔,选用较厚的带有角膜缘的角膜移植片,可有效恢复病变区角膜组织结构,改善角膜曲率,减少角膜散光,控制角膜边缘变性进展,预防角膜穿孔,提高患眼视力,远期疗效稳定,是治疗Terrien's角膜边缘变性的安全和有效的手术方法。

参考文献:

[1] 葛坚. 眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 193.
[2] Barouch F C, Colby K. Corneal and conjunctival degenerations[M]// Foster C S, Azar D T, Dohlman C. Smolin and Thoft's the Cornea: Scientific foundations and clinical practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 875-888.
[3] 李凤鸣. 中华眼科学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2005: 1245-1246.
[4] Caldwell D R, Insler M S, Boutros G, *et al*. Primary surgical repair of severe peripheral marginal ectasia in Terrien's marginal degeneration [J]. Am J Ophthalmol, 1984, 97(3): 332-336.
[5] Brown A C, Rao G N, Aquavella J V. Peripheral corneal grafts in Terrien's marginal degeneration[J]. Ophthalmic Surg, 1983, 14(11): 931-934.
[6] 梁凌毅, 刘祖国, 陈家祺, 等. 角膜移植治疗Terrien边缘角膜变性[J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(2): 116-121.
[7] 陈龙山, 陈家祺, 杨斌, 等. 表面角膜镜片术治疗Terrien's边缘角膜变性初步报告[J]. 眼科学报, 1997, 13(2): 79-81.
[8] 刘莹, 吕岚. Terrien角膜边缘变性的手术治疗[J]. 中国实用眼科杂志, 2005, 23(9): 985-986.
[9] 李贵仁, 乔洪涛, 张少斌, 等. 应用低温保存角膜行板层角膜移植术报告[J]. 实用眼科杂志, 1993, 11(7): 428-429.

(**收稿**:2012-08-07;**修回**:2012-09-24)
(编辑 张 维)

文章编号:1000-5404(2012)22-2339-03

经验交流

16例噬血细胞综合征临床分析

周 旭,刘 瑜,余昌云,张二铁,陈舜贤,赵 瑾,王 劲 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所血液科)

[**关键词**] 噬血细胞综合征;诊断;治疗
[**中图法分类号**] R442.8 [**文献标志码**] B

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome,HPS)是体内杀伤性T细胞(CTLs)和NK细胞的杀伤功能明显降低或缺陷,免疫监控系统受损,巨噬细胞及淋巴细胞异常增生,从而导致组织器官浸润及系列细胞因子风暴的一组临床综合征[1]。目前亦归为组织细胞疾病。成人HPS多继发于病毒、寄生虫、原虫感染及恶性肿瘤、结缔组织病,以发热、肝脾肿大、全血细胞减少为主症[2],病情凶险,病死率高,早期诊断、及时治疗是关键。我科近5年收治HPS患者16例,报告如下。

[**通信作者**] 王 劲,E-mail:wangj5768@yahoo.com.cn

1 资料与方法

1.1 病例

我科2007年1月至2012年6月确诊HPS患者16例,其中男性11例,女性5例,最低年龄6岁,最高年龄56岁,中位年龄35.8岁,诊断根据2004年国际组织细胞协会诊断标准及2009年美国血液病学会修订诊断标准[3]。

1.2 临床表现及实验室检查

所有患者有高热,其中15例患者以发热首诊,1例为外周T细胞淋巴瘤(非特指型)诊断明确,化疗后病情复发加重伴发热复诊;所有患者病程中有典型的高甘油三酯、高铁蛋白,大部分患者均表现有高乳酸脱氢酶、肝脾肿大,全血细胞减少、低纤

维蛋白原及骨髓中组织细胞噬血现象(表1)。

表1 HPS患者临床表现及实验室检查结果

临床表现及实验室检查结果	例数	发生率(%)
发热	16	100.00
肝脾肿大	15	93.75
淋巴结肿大	12	75.00
全血细胞减少	14	87.5
高胆红素	10	62.50
高甘油三酯	16	100.00
乳酸脱氢酶增高	15	93.75
NK细胞活性减低	12	75.00
IL-6增高	13	81.25
铁蛋白增高	16	100.00
纤维蛋白原降低	14	87.50
转氨酶增高	15	93.75
骨髓噬血细胞	15	93.75

1.3 病因分析

本组16例患者中,原因不明患者5例,占31.25%。其中1例噬血细胞达20%。1例EB病毒DNA拷贝明显增高,经淋巴结活检、IgH及TCR重排检查排除淋巴瘤及恶性组织细胞病,诊断为EB病毒感染继发HPS占6.25%;1例骨髓象中发现明显利氏曼原虫,诊断为黑热病占6.25%;1例患者血培养及骨髓培养为马耳他布鲁氏菌生长占6.25%;8例为淋巴瘤相关性占50%,其中非特指型T细胞淋巴瘤2例,NK/T细胞淋巴瘤4例,弥漫大B细胞淋巴瘤2例。

1.4 治疗及转归

16例患者中死亡11例,存活5例。1例黑热病患者予两性霉素B及葡萄糖酸锑钠治疗后痊愈;1例患者发热1个月余入院,诊断HPS明确,但抗感染治疗3 d后体温恢复正常,后病原学培养结果明确为马耳他布鲁氏菌感染,其生活史中有饲养山羊史。8例淋巴瘤患者前期均予单纯的大剂量激素冲击治疗:地塞米松20~40 mg/d或甲泼尼龙500~1 000 mg/d,病理诊断明确后予CHOPE(长春新碱:1.4 mg/m^2,d1,环磷酰胺:750 mg/m^2,d1,吡柔比星:50 mg/m^2,d1,地塞米松:10~40 mg,d1~d5,足叶乙甙:100 mg,d1~d5)或hyper-CVAD(环磷酰胺:300mg/m^2,1次/12 h,d1~d3;吡柔比星:50 mg/m^2,d4;长春新碱:1.4 mg/m^2,d4,d11;地塞米松:20~40 mg/d,d1~d4,d11~d14)+MA(甲氨喋呤:1 g/m^2,d1,阿糖胞苷:1 g/m^2,1次/12 h,d2、d3)方案强化治疗,其中MA方案应用于hyper-CVAD方案后10 d;1例非特指型T细胞淋巴瘤患者并淋巴瘤细胞白血病,经强化治疗缓解后予同胞异基因造血干细胞移植术,术后15 d造血恢复,2个月后因中枢复发死亡;1例弥漫大B细胞淋巴瘤患者化疗缓解后行自体外周血造血干细胞移植,半年后复发,予R-CHOPE方案化疗2疗程后行2次自体外周血造血干细胞移植术,目前术后2年,持续完全缓解。1例6岁弥漫大B细胞淋巴瘤患者予CHOPE方案化疗6疗程后达完全缓解。1例EB病毒感染患者及5例病因不明患者均予HLH-2004方案治疗,病毒感染患者治疗2周后病情好转,体温恢复正常,骨髓复查噬血细胞消失,2个月后纤维蛋白原正常,半年后NK细胞活性、甘油三酯及铁蛋白基本正常,现治疗后8个月,血象恢复正常,目前予环孢素维持治疗中。具体见表2。

表2 16例HPS患者治疗及转归

病因	例数	治疗	转归
病毒感染	1	HLH-2004方案	治愈
细菌感染	1	抗感染治疗	治愈
黑热病	1	两性霉素B、锑剂	治愈
淋巴瘤	8	化疗、造血干细胞移植	2例持续缓解,6例死亡
病因不明	5	3例HLH-2004方案,2例未治	死亡

3 讨论

HPS分为家族性及继发性两大类,但国内以继发性为主。发生时由于免疫监控系统受损,IL-2、IFN-γ、TNF-α、sIL-2Ra分泌增加,增强了单核-巨噬系统活性并分泌IL-1、IL-6、IL-12,是导致器官浸润及细胞因子风暴形成、疾病恶性进展的主要病因机制。TNF、IFN-γ引起的骨髓受抑、巨噬细胞的吞噬作用是血细胞减少的主要原因;TNF抑制脂蛋白酶活性导致甘油三酯增高,组织细胞活化在浸润骨髓及肝脾淋巴结组织同时,也分泌铁蛋白和激活纤溶酶导致低纤维蛋白原血症;继发性HPS包括病毒相关性,细菌(以分枝杆菌素多见)、寄生虫及原虫相关性、恶性肿瘤相关性及淋巴瘤相关性,少数尚包括结缔组织病相关性等[4]。HPS的诊断均以2004国际组织细胞协会修订诊断标准为主,包括:发热、脾大、血细胞减少、高甘油三酯及铁蛋白血症、低纤维蛋白原血症、NK细胞活性降低,可溶性的IL-2受体(sCD25)增高;吞噬型组织细胞已不再作为主要诊断指标。本组16例患者均符合上述条件。在Takahashi等[5]报道的52例患者资料中,血液肿瘤占50%,病毒、细菌、自身免疫性疾病分别占13%、12%、6%,另有19%病因不明。本组病例中8例确诊淋巴瘤,原因不明5例中,3例临床高度怀疑淋巴瘤,但因浅表淋巴结取材困难或肝脾穿刺活检风险原因难以取材明确,其中1例骨髓细胞经流式细胞免疫分型发现2%可疑异常T淋巴细胞,但仍难以下结论,因此,淋巴瘤仍是继发HPS的主要病因;其他病例呈散在分布,感染患者一旦明确诊断,治疗效果好。

治疗方面,国际组织细胞协会拟定的HLH-2004治疗指南对HPS的治疗有重要指导意义,大剂量和足疗程的地塞米松+足叶乙甙对抑制细胞因子风暴和淋巴细胞活性以及杀灭异常增生的吞噬型组织细胞有用[6],但临床中应根据病因做相应的选择;对于诊断明确的淋巴瘤患者应按原发病方案化疗,治疗中将醋酸泼尼松改为大剂量的地塞米松或甲泼尼龙,能迅速缓解患者病情并控制体温;但治疗过程中仍有患者在激素减量或停用后体温再次增高,说明体内的高细胞因子及组织细胞活性未得控制,此时需尽早采取异基因造血干细胞移植术治疗措施才可望缓解病情[7],如仍以其他淋巴瘤治疗方案或HLH-2004方案治疗,疗效不会改善。本组病例中,治疗失败的淋巴瘤患者均为病情进行恶化难以控制且无条件实行造血干细胞移植术;1例弥漫大B患者亦是在原发病控制后先后两次自体移植术达到完全缓解。

预后方面,目前肿瘤/淋巴瘤相关性HPS由于在恶性疾病基础上并发内环境细胞因子水平的紊乱,组织细胞的异常激活、增殖、浸润,因此是不良的预后因素之一;另一方面,病因不明确的HPS,治疗效果及预后亦极差,而感染继发患者病因明

确后病情很快改善,因此早期诊断、早期治疗是抢救成功的关键。淋巴瘤相关性HPS经化疗或造血干细胞移植后5年生存率分别可达44%和53%~75%,而原因不明确患者目前多认为恶性肿瘤尤其是淋巴瘤相关的可能性大,此类患者预后极差,死亡率近100%[8]。

总之,不明原因长期发热患者需要通过相关检查明确是否为HPS,本组16例病例显示,恶性淋巴瘤是HPS的最主要病因;早期诊断,及时的大剂量激素冲击以及病因治疗是HPS治疗的关键;疗效不佳的患者虽然预后差,但仍应尽早进行造血干细胞移植术。

参考文献:

[1] Filipovich A H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2006, 6(6): 410-415.
[2] Emmenegger U, Schaer D J, Larroche C, *et al*. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead[J]. Swiss Med Wkly, 2005, 135(21/22): 299-314.
[3] Henter J I, Horne A, Arico M, *et al*. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
[4] 王晓琳, 王昭. 获得性噬血细胞综合征研究进展[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(14): 1004-1006.
[5] Takahashi N, Chubachi A, Kume M, *et al*. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases[J]. Int J Hematol, 2001, 74(2): 209-213.
[6] Henter J I, Samuelsson-Horne A, Arico M, *et al*. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation[J]. Blood, 2002, 100(7): 2367-2373.
[7] Ohga S, Kudo K, Ishii E, *et al*. Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54(2): 299-306.
[8] Filipovich A H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009, 127-131.

(**收稿**:2012-06-25;**修回**:2012-07-31)
(编辑 王 红)

文章编号:1000-5404(2012)22-2341-02

经验交流

运动处方在哮喘儿童情绪障碍中的效果分析

李 红[1],张 际[2],蒋永慧[1],黄 英[1],袁小平[1],刘玉琳[1],王 涛[1] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院:哮喘中心[1],院办公室[2])

[**关键词**] 哮喘;儿童;焦虑;抑郁;运动处方
[**中图法分类号**] R562.25 [**文献标志码**] B

支气管哮喘是儿童常见慢性疾病,其反复发作的特点使患儿易出现明显焦虑和抑郁情绪[1]。近年来,多方面研究显示,体育锻炼能有效促进人的心理健康,缓解成人焦虑抑郁情绪、强迫行为、改善人际关系。基于此,本研究针对哮喘儿童情绪和门诊治疗特点,制定了一套方便、简单、经济易于掌握和接受的运动处方。初步探讨运动处方对哮喘儿童焦虑抑郁情绪的干预效果。

1 对象与方法

1.1 对象

2011年8-11月对重庆医科大学附属儿童医院哮喘中心408例确诊为支气管哮喘的8~16岁城市患儿使用儿童焦虑性情绪障碍筛查表(SCARED)、儿童抑郁障碍自评量表(DSRSC)进行前期被试筛选,其中男性281例,女性127例,年龄(10.09±2.12)岁。符合以下标准者视为适合参加本研究:①SCARED评分≥23分和(或)DSRSC评分≥15分;②长期居住重庆主城区,非哮喘急性发作期且长期接受GINA方案推荐的药物治疗;③无严重躯体疾病;④确诊哮喘后自行限制体育锻炼者;⑤未服用抗精神类药物;⑥患儿及家长有基本阅读和书写能力、未参加其他研究且同意配合,签订知情同意书。最终确定103例研究对象,其中焦虑患儿40例,抑郁患儿24例,焦虑抑郁共患患儿39例。用随机数字表法将焦虑、抑郁及共患患儿分别进行随机分组。试验组52例,男性26例,女性26例,年龄(10.63±2.33)岁。对照组51例,男性29例,女性22例,年龄(10.45±2.36)岁。两组间年龄、性别、焦虑及抑郁评分均无差异($P>0.05$)。试验过程中7例患儿退出研究,其中试验组6例,对照组1例。试验组进行常规门诊治疗、护理和运动处方治疗,对照组仅进行常规门诊治疗、护理。

1.2 评定工具

1.2.1 儿童焦虑性情绪障碍筛查表[2] 本量表用于筛查8~16岁儿童焦虑情绪障碍,重测信度0.567~0.608,分半信度0.88,Crobach α系数0.43~0.89,总分≥23分提示焦虑障碍筛查阳性。

1.2.2 儿童抑郁障碍自评量表[3] 本量表用于筛查7~16岁儿童抑郁障碍,分半信度0.72,Crobach α系数0.73,总分≥15分提示抑郁障碍筛查阳性。

1.2.3 对患儿家长的半结构式访谈 为证实哮喘儿童情绪

[**基金项目**] 重庆市医学科研计划项目(2010-2-191)
[**通信作者**] 张 际,E-mail: zhangji023@yahoo.com.cn