文章编号:1000-5404(2013)01-0057-04

论著

结核性胸膜炎抗结核中发生类赫氏反应的危险因素

胡良安,傅 玉,罗永艾,黄习臣 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院呼吸内科)

[摘要] **目的** 研究结核性胸膜炎抗结核过程中发生类赫氏反应(paradoxical response,PR)的频率、临床特点及其危险因素。**方法** 采用病历资料的回顾性列队研究。**结果** 符合条件的527例结核性胸膜炎患者抗结核后80例发生PR(15%),发生PR的时间是抗结核后(54±38)d。发热(36%)和呼吸困难(30%)是PR的最常见症状。80例PR误诊为耐药结核26例(33%)、肺炎12例(15%)、肺癌7例(9%)。发生PR的危险因素是:年龄较年轻、低蛋白血症,以及胸液中白细胞总数较低、淋巴细胞比例较低和中性粒细胞比例较高($P<0.05$)。**结论** 在结核性胸膜炎患者抗结核中出现PR是常见的现象,且易误诊。年龄较轻、低蛋白血症、胸液中白细胞总数及其淋巴细胞比例降低和中性粒细胞比例升高是结核性胸膜炎发生PR的危险因素。

[关键词] 结核;胸膜炎;类赫氏反应;危险因素
[中图法分类号] R181.32; R442.9; R521.7 [文献标志码] A

Paradoxical response in patients with pleural tuberculosis: a retrospective cohort study

Hu Liang'an, Fu Yu, Luo Yong'ai, Huang Xichen (Department of Respiratory Diseases, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the incidence, clinical characteristics and risk factors of the development of paradoxical response (PR) in patients with pleural tuberculosis (TB). **Methods** A retrospective cohort study including 527 patients with diagnosed pleural TB and received anti-TB treatment was carried out. **Results** PR was present in 80 (15%) of 527 patients after (54±38) d following the initiation of treatment. Fever and dyspnoea were the most common symptoms associated with PR. Twenty-six (33%) patients were misdiagnosed as drug-resistant TB, 12 (15%) patients were misdiagnosed as pneumonia, and 7 (9%) patients were misdiagnosed of lung cancer. The risk factors for PR were younger age, low serum albumin level, and low white blood cell (WBC) count, low proportion of lymphocyte and high proportion of polymorphonuclear neutrophil (PMN) in pleural fluid (all $P<0.05$). **Conclusion** PR is common in pleural TB treatment and is frequently misdiagnosed. Younger age, hypoalbuminemia, low WBC count, low proportion of lymphocyte and high proportion of PMN in pleural fluid are associated with the development of PR.

[**Key words**] tuberculosis; pleural effusion; paradoxical response; risk factors

Supported by the Natural Science Foundation Project of Chongqing (CSTC2007BB5293). Corresponding author: Hu Liang'an, E-mail: cqhuliangan@yahoo.com.cn

类赫氏反应(paradoxical response,PR)是结核患者在抗结核中出现临床或/和X线表现的恶化,或者出现新的结核表现,这些表现不能用结核病正常发展过程来解释,因抗结核后结核病患者原有一些表现已有改善[1]。PR一直是结核病诊治上的一大难题,因在临床上PR易与抗结核失败、结核耐药或肺部感染相混淆。PR虽然更常见于HIV阳性结核患者[2],但这一现象可发生于HIV阴性结核患者,特别是包括结核性胸膜炎在内的肺外结核患者[1]。结核性胸膜炎估计占所有结核病的5%~30%,是最常见的肺外结核之一[3],但关于HIV阴性结核性胸膜炎患者发生PR的临床特征及危险因素的报道极其有限[4-5]。

我们采用回顾性研究,评价HIV阴性结核性胸膜炎患者在抗结核过程中出现类赫氏反应的发生率、临床表现及危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选标准:①胸液或胸膜活检组织中找到抗酸杆菌或/和

[基金项目] 重庆市自然科学基金(CSTC2007BB5293)
[通信作者] 胡良安,E-mail:cqhuliangan@yahoo.com.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121024.0806.003.html(2012-10-24)

结核菌培养阳性;②胸膜组织病检系典型的干酪样坏死肉芽肿炎症;③胸液中腺苷脱氨酶(ADA)>40 U/L,并以淋巴细胞为主(>50%),且抗结核有效。

排除标准:①年龄<18岁;②X线胸片表现为同时有肺实质结核;③全身使用皮质激素强的松>20 mg/d,或相当剂量的其他皮质激素,或细胞毒性药物,或肿瘤坏死因子-α阻滞剂的患者;④HIV感染者、干细胞移植或实体器官移植患者。

定义:①类赫氏反应:结核患者抗结核2周后出现的X线表现恶化,伴有或不伴有临床表现的恶化,而患者原有表现随抗结核已有好转。②X线表现恶化是指胸腔积液增多或肺实质出现新病灶。③类赫氏反应发生时间是指抗结核开始到类赫氏反应发生的时间。

1.2 数据收集

PR及基本特征数据从数据登记库提取。收集结核性胸膜炎患者诊断时年龄、性别、体质指数(BMI)、合并症、实验数据、胸液检查特点、X线胸片特点。对发生PR的患者,评价PR发生的时间,PR的临床、实验检查、放射学特点及PR的治疗。

1.3 统计学分析

连续变量用$\bar{x} \pm s$表示,采用t检验。分类变量用例数(%)表示,采用t检验和Fisher检验,多元逻辑回归分析用于PR发生的危险因素分析,使用SPSS 16.0统计软件分析处理。

2 结果

在研究过程中,612例患者符合标准诊断为单纯结核性胸膜炎,但有52例失访,33例没有完成抗结核而被剥除,最后527例诊断为结核性胸膜炎的患者完成治疗入选研究。

患者基本特征见表1,男性251例、女性276例,年龄(44±20)岁。结核性胸膜炎的诊断:抗酸杆菌阳性诊断52例;组织病理学诊断45例;其余临床诊断;506例患者ADA升高。31例胸水中分离出结核菌,其中仅2例对1种以上一线抗结核药耐药,而且这些耐药菌不是在发生PR患者中发现的。抗结核时间(8.9±2.7)个月,随访时间(11.0±3.6)个月。

抗结核后80例(15%)患者发生PR,其表现为放射学影像表现恶化伴或不伴临床症状的恶化,见表2。其中男性39例,女性41例,年龄(37±17)岁,BMI(20.6±3.6)kg/m^2。PR的发生时间是抗结核后(54±38) d。发热和呼吸困难是PR的最常见症状,有17例出现胸痛,8例出现咳嗽,6例发生ARDS,然而近半数患者无症状。65例表现为原有胸液的恶化增多,21例伴有肺实质出现新病灶。43例发生PR的患者进行了进一步处理,包括27例胸腔抽液,25例全身使用糖皮质激素,6例使用呼吸机辅助通气,有37例没有进一步处理。80例PR患者误诊为耐药结核26例,误诊为肺炎12例和肺癌7例;误治最常见是使用抗生素44例和改变抗结核方案(二线抗结核)26例,以及开胸手术6例。

与没有发生PR的患者比较,发生PR的患者在性别、体质指数、合并症、血红蛋白、外周血白细胞和淋巴细胞计数方面无差异(表3)。然而,PR患者比没有发生PR的患者更年轻($P<0.05$);PR患者也有更低的基础血总蛋白($P<0.05$),作了年龄、性别、体质指数校正后,蛋白差异仍有显著性($P<0.05$)。PR组胸液中白细胞计数及淋巴细胞比例都低于没有发生PR组($P<0.05$),而多核细胞的比例高于没有发生PR组($P<0.05$)。

表1 527例结核性胸膜炎患者临床特征

特征	例数(%)或$\bar{x} \pm s$
年龄(岁)	44±20
性别(男/女)	251/276
体质指数(BMI)(kg/m^2)	22.3±4.2
合并症	
糖尿病	31(6%)
慢性肝病	34(7%)
慢性肾病	12(2%)
心脏病	15(3%)
慢性肺病	10(2%)
外周血实验室检查	
总蛋白(g/L)	57±17
血红蛋白(g/L)	110±46
LDH(IU/L)	376±156
结核性胸膜炎的诊断	
胸液中ADA升高	506(96%)
抗酸杆菌阳性	52(10%)
组织病检	45(9%)
胸水检查结果	
WBC(个/mm^3)	3 637±2319
淋巴细胞(%)	75±25
多核细胞(%)	25±17
ADA(IU/L)	80±26
LDH(IU/L)	834±532
葡萄糖(g/L)	88±50
蛋白(g/L)	50±22
抗结核时间(月)	8.9±2.7
随访时间(月)	11±3.6

表2 80例发生类赫氏反应患者的临床特征

特征	例数(%)
PR的发生率	80(15%)
PR的症状	
发热	29(36%)
呼吸困难	24(30%)
胸痛	17(21%)
咳嗽	8(10%)
ARDS	6(8%)
无症状	38(48%)
PR的X线表现	
胸液增多	65(81%)
肺出现新病灶	21(26%)
心包积液	5(6%)
CSN病变	4(5%)
PR的处理	
抽液	27(34%)
糖皮质激素	25(31%)
呼吸机	6(8%)
没处理	37(46%)
误诊情况	
耐药	26(33%)
肺炎	12(15%)
肺癌	7(9%)
误诊处理	
抗生素	44(55%)
改变抗结核方案	26(33%)
手术	6(8%)

表 3 发生及没发生 PR 患者特征的比较

组别	*n*	年龄（岁）	性别（男/女）	BMI（kg/m²）	合并症［例(%)］	外周血实验室检查					胸水检查					
						总蛋白（g/L）	血红蛋白（g/L）	LDH（IU/L）	WBC（个/mm³）	淋巴细胞（个/mm³）	WBC（个/mm³）	淋巴细胞（%）	多核细胞（%）	ADA（IU/L）	LDH（IU/L）	蛋白（g/L）
未发生 PR 患者	447	46 ±21	212/235	23.1 ±4.1	52(11.6%)	58 ±18	112 ±44	379 ±149	7 136 ±2 857	1 386 ±473	3 698 ±2 284	80 ±31	20 ±16	83 ±23	829 ±542	50 ±23
PR 患者	80	37 ±17[a]	39/41	20.6 ±3.6	7(8.8%)	49 ±15[a]	107 ±45	352 ±162	6 986 ±3 149	1 285 ±539	2 923 ±2 193[a]	68 ±22[a]	32 ±19[a]	74 ±24	843 ±486	48 ±17

a：$P<0.05$，与未发生 PR 患者比较

3 讨论

结核性胸膜炎是在胸膜腔中机体对结核菌抗原产生的迟发型超敏反应的结果[6]，因而胸液中常常查不到结核菌[2]，易把结核性胸膜炎发生的 PR 与其他情况（如结核菌耐药、抗结核药不良反应以及并发感染等）相混淆。然而对结核性胸膜炎的治疗总体是良好的，一般抗结核 2 周内发热停止，6 周内胸液吸收[7]，因此在本研究中，把抗结核后最初好转、而治疗 2 周后才出现加重的现象定义为 PR。

本研究发现结核性胸膜炎 PR 的发生率是 15%，与既往研究[4-5]相似，另外，结核性胸膜炎发生 PR 大多数在抗结核后 2 个月左右[4-5,8]，在本研究中，PR 的平均发生时间是抗结核后 54 d，与以前报道基本一致。

治疗结核性胸膜炎发生 PR 在呼吸系统出现的最常见的 X 线表现是同侧或对侧胸腔积液的恶化或进展[1]，本研究中发生 PR 的大多数患者表现为胸膜炎胸水的（恶化）增多，也有 21 例（26%）出现新的肺实质病灶，Choi 等[5]报道这些新的肺实质病灶表现为“良性”或“恶性”样结节或团块，它多数情况出现在胸膜炎同侧的肺外周；最常见的临床表现为发热和呼吸困难，也有少数（8%）表现为 ARDS 的严重病例。这些表现极易导致误诊误治，本研究中有 26 例（33%）误诊为耐药结核而改为二线抗结核药；44 例（55%）误诊为肺炎或其他感染而应用抗生素；最严重的是有 7 例误诊为肺癌，其中 6 例进行了不必要的开胸手术。误诊误治给患者在经济、身体及精神上造成极大的损害。

研究[9]证明在结核性胸膜炎治疗中使用糖皮质激素是获益的，因此对大量胸液或有严重症状的结核性胸膜炎患者建议辅助使用糖皮质激素[10]。我们的研究中，25（31%）例加用全身糖皮质激素治疗，其胸液好转时间比没加激素治疗的患者明显缩短（$P<0.05$），因此依临床症状而决定是否使用激素，对胸腔积液量多且生长速度快或临床症状严重的 PR 患者应使用糖皮质激素。

关于在结核性胸膜炎治疗中 PR 发生的危险因素的资料很少，Jung 等[4]报道结核性胸膜炎患者胸液中淋巴细胞及中性粒细胞比例与 PR 的发生有关，然而目前 Jeon 等[11]在结核性胸膜炎患者多变量分析中发现胸液中嗜酸细胞比例与 PR 发生相关。我们研究发现更年轻、低蛋白血症是结核性胸膜炎发生 PR 的独立危险因素；另外胸液中白细胞总数和其中淋巴细胞比例降低，以及中性粒细胞比例升高也是 PR 发生的独立危险因素。

虽然 PR 发生的具体机制不清楚，但它归因于宿主的免疫反应，包括迟发型超敏反应、免疫抑制的降低，或者对结核菌抗原（如结核菌蛋白或其他细胞壁成分）的反应[1,12]。在活动性结核单个核细胞中，结核菌蛋白介导的 TGF-α 导致免疫抑制反应；当抗结核开始后，T 细胞反应逐渐恢复，细胞因子（如 IFN-r 和 TNF-α）正常化；随着活菌的逐渐减少以及死亡结核菌增多，导致单核/巨噬细胞活化，TNF-α 等炎症因子产生增多而发生 PR。Ⅰ型及Ⅱ型辅助细胞都参与这一系列反应。

为了充分理解这些结果，必须认识到本研究的局限性。第一受限于回顾研究的性质，选择性偏倚可能影响结果的意义，这通过校正多变量分析解决，然而无限性混杂偏倚可能仍存在。第二只有 29 例（6%）患者作微生物检查，以及大多数病例没有药敏资料，在中国，对一线抗结核药耐一种以上的发生率是 8.32%，泛耐药发生率是 0.68%[13]，所以我们研究患者中的一些 PR 现象可能与因耐药而抗结核无效有关。然而，在一线抗结核药物治疗期间发生 PR 的所有患者继续原方案抗结核而好转，所以药耐可能性是极小的。

总之，我们通过结核性胸膜炎患者抗结核过程中发生类赫氏反应的临床特征及危险因素的研究发现：①在结核性胸膜炎患者抗结核中出现 PR 是很常见的现象，但从临床或放射特征来诊断 PR 仍然是困难的，常易误诊误治；②在年龄较轻、有低蛋白血症、胸液中白细胞总数及其淋巴细胞比例降低和中性粒细胞比例升高的结核性胸膜炎患者抗结核过程中更易发生 PR，这在临床上有助于区别是 PR 发生，或是肺炎、或耐药而抗结核治疗失败，防止不必要的损害性治疗处理。因此，临床医生必须高度重视结核性胸膜炎患者抗结核过程中类赫氏反应的发生。

参考文献：

[1] Cheng V C, Ho P L, Lee R A, *et al*. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002, 21(11): 803 -

809.
[2] Breen R A, Smith C J, Bettinson H, *et al*. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection [J]. Thorax, 2004, 59(8): 704 – 707.
[3] Gopi A, Madhavan S M, Sharma S K, *et al*. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006[J]. Chest, 2007, 131(3): 880 – 889.
[4] Jung J W, Shin J W, Kim J Y, *et al*. Risk factors for development of paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pleural tuberculosis[J]. Tohoku J Exp Med, 2011, 223(3): 199 – 204.
[5] Choi Y W, Jeon S C, Seo H S, *et al*. Tuberculous pleural effusion: new pulmonary lesions during treatment[J]. Radiology, 2002, 224(2): 493 – 502.
[6] Light R W. Tuberculous pleural effusions[M]//Light R W. Pleural disease. 5th ed. Philadephia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 211 – 224.
[7] Light R W. Update on tuberculous pleural effusion[J]. Respirology, 2010, 15(3): 451 – 458.
[8] Gupta R C, Dixit R, Purohit S D, *et al*. Development of pleural effusion in patients during anti-tuberculous chemotherapy: analysis of twenty-nine cases with review of literature[J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2000, 42(3): 161 – 166.
[9] Lee C H, Wang W J, Lan R S, *et al*. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study[J]. Chest, 1988, 94(6): 1256 – 1259.
[10] Dooley D P, Carpenter J L, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature[J]. Clin Infect Dis, 1997, 25(4): 872 – 887.
[11] Jeon K, Choi W I, An J S, *et al*. Paradoxical response in HIV-negative patients with pleural tuberculosis: a retrospective multicentre study[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(6): 846 – 851.
[12] Afghani B, Lieberman J M. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review [J]. Clin Infect Dis, 1994, 19(6): 1092 – 1099.
[13] Zhao Y, Xu S, Wang L, *et al*. National survey of drug-resistant tuberculosis in China[J]. N Engl J Med, 2012, 366(23): 2161 – 2170.

（**收稿**:2012-07-08;**修回**:2012-09-27）
（编辑　邓强庭）

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2013)01-0060-01

系统性红斑狼疮合并伤寒1例

刘会芳,张　憬,赵景宏　（400037 重庆,第三军医大学新桥医院肾内科）

[**关键词**]　系统性红斑狼疮;伤寒;发热;狼疮性脑病
[**中图法分类号**]　R516.3; R593.24　[**文献标志码**]　B

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)一种全身性自身免疫病。由于免疫功能紊乱及长期免疫抑制剂的应用,易继发感染,出现发热、腹泻等症状,严重时常危及生命[1]。伤寒是由伤寒杆菌引起,以持续发热、相对缓脉、神情淡漠、脾大、玫瑰疹和血白细胞减少等为特征的急性消化道传染病[2],在临床症状不典型且合并有其他疾病时很难鉴别。SLE合并伤寒极其少见,易误诊,现将我科收治的1例SLE合并伤寒报告如下。

1　临床资料

患者,男性,26岁,因"反复水肿、颜面红斑9年,发热、头痛3 h"于2012年7月17日入院。患者9年前受凉后发热,体温最高40 ℃,常规抗感染治疗无明显好转,且出现全身水肿、颜面蝶形红斑、畏光、口腔多发溃疡,尿常规示蛋白尿,入我科住院治疗。经肾活检、查抗核抗体谱等,诊断:①慢性肾功能衰竭(氮质血症期);②系统性红斑狼疮,狼疮性肾炎。予以激素、环磷酰胺及保肾排毒等治疗,病情稳定后出院。院外长期服用激素、环磷酰胺等。

3 h前因受凉出现头痛、发热,自查体温37.8 ℃,伴咳嗽,无腹痛、腹泻、恶心、呕吐等症状,服用塞来昔布头痛缓解,但仍感发热,遂入院。查体:体温37.5 ℃,慢性病容,腹两侧及双腿多发紫色斑纹。心、肺、腹无阳性体征,双下肢无水肿。实验室检查:白细胞计数 15.5×10^9/L, 中性粒细胞百分率84.9%,补体 C_3 0.63 (参考值0.9~2.1)。尿蛋白+++,24 h尿蛋白定量1.6 g。血沉、抗核抗体谱正常、PPD试验阴性。胸部CT未见异常。结合既往病史,诊断:系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎。但发热原因尚不明确,予以激素、降尿蛋白、改善循环、物理降温等治疗[3],并行痰、血培养,结果均无异常。患者有受凉病史,考虑发热为病毒性感冒引起,但不排除狼疮活动所致,在物理降温的基础上予以利巴韦林抗病毒治疗。治疗过程中患者仍间断出现发热,体温最高39 ℃,伴头痛,无腹痛、腹泻、皮疹等。头颅CT示:脑室系统扩张,余未见异常。再行多次血培养,结果均阴性。考虑发热系狼疮活动、头痛因狼疮性脑病所致,故予以激素冲击治疗。3 d后复查血常规示血象高、补体 C_3 0.77,且患者再次出现发热,体温39 ℃,伴严重头痛,尿蛋白无明显增加、补体 C_3 无明显减低。故除外狼疮活动,予以小剂量激素治疗,行血培养。8月9日血培养结果示:伤寒沙门氏菌,对美罗培南、环丙沙星等敏感,查肥达反应示阴性,美罗培南抗感染治疗。患者发热、头痛症状逐渐缓解,抗感染治疗有效,诊断系统性红斑狼疮合并伤寒。待患者未诉发热,血常规恢复正常,一般情况可,于8月23日出院。

2　讨论

该患者青年男性,诊断系统性红斑狼疮成立。狼疮患者发

（下转81页）

[**通信作者**]　赵景宏,电话:(023)68774321,E-mail:zhaojh73@yahoo.com.cn
[**优先出版**]　http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121211.1307.001.html(2012-12-11)