[11] 阳晓，叶任高. 趋化因子与CAPD相关性腹膜炎[J]. 国外医学：泌尿系统分册，1999，19(1)：13－15.
[12] 董秀清，阳晓，叶任高，等. 川芎嗪抗腹膜间皮细胞损伤的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2001，2(8)：441－443.
[13] 阳晓，叶任高，杨琼琼，等. 川芎嗪对腹膜间皮细胞CD40表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2001，21(12)：916－919.
[14] Yang X，Ye R G，Kong Q Y，*et al*. The effect of peritoneal dialysis solution on CD40 expression in rat peritoneal mesothellial cells[J]. Perit Dia Int，2001，21(Supp 1)：S38.
[15] 鹿中华，王锦权. 川芎嗪对脓毒症致肝损伤保护作用的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志，2008，15(4)：252－253.
[16] 吴四海，楼跃，黄磊. 单核细胞趋化蛋白-1的作用机制研究进展[J]. 中华临床医师杂志：电子版，2012，6(10)：2773－2775.
[17] Witowski J. Korybalska K，Ksiazek K，*et al*. Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile towards peritoneal mesothelial cells[J]. Nephrol Dial Transplant，2004，19(4)：917－924.
[18] 刘杰，阚丹，刘立思. IKK/IκB/NF-κB信号通路阻断及临床应用[J]. 实用医学杂志，2008，24(23)：4147－4149.
[19] Perkins N D. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2007，8(1)：49－62.
[20] 郭汉城. NF-κB及其与肾脏疾病关系研究进展[J]. 国外医学：泌尿系统分册，1999，19(5)：197－200.

（**收稿**：2013-04-18；**修回**：2013-05-14）
（编辑　龙　亮）

短篇论著

文章编号：1000-5404(2013)15-1636-03

9例Castleman病临床观察及文献分析

符　刚，田小波，陈洁平，张　勇，陈　润　（400038 重庆，第三军医大学西南医院血液科）

［**摘要**］ **目的**　分析Castleman病(castleman disease，CD)的临床特点和治疗预后，提高对该病的认识和诊治水平。**方法**　回顾性分析我院2008－2012年收治的9例Castleman病患者的临床资料，并进行相关文献复习。**结果**　通过病理诊断确诊局灶型(localized CD，LCD)患者5例，多中心型(multicentric CD，MCD)患者4例。病理类型：透明血管型6例，浆细胞型3例。9例患者均出现淋巴结肿大，病程1～9个月。5例LCD患者中4例因无痛性包块就诊，1例CT示右肺可见一大小约3.5 cm×4.0 cm占位。经手术切除，效果较好，随访未复发。4例MCD患者全身症状明显，如盗汗、发热(低热)、消瘦、乏力、贫血，肝脾大，并有自身免疫性溶血性贫血，全身多处骨质破坏，月经紊乱等。MCD患者经联合化疗后病情稳定。**结论**　Castleman病主要依靠病理学确诊。LCD病变局限，病症较轻，手术治疗后长期生存。MCD病变广泛，常有多系统侵犯，需通过化疗控制其发展。

［**关键词**］ Castleman病；诊断；治疗
［**中图法分类号**］ R733.4　　［**文献标志码**］ A

Castleman病[1](castleman disease，CD)，又称血管滤泡性淋巴组织增生、巨大淋巴结增生症。是以无痛性巨大淋巴结肿大为突出临床特点的一种慢性淋巴组织增生性疾病，为原因不明的反应性淋巴结病之一。临床上根据患者淋巴结肿大和器官受累程度不同，分为局灶型(localized CD，LCD)和多中心型(全身型或系统型multicentric CD，MCD)[2]。其中多中心型病起病年龄较大，症状较重，预后差，早诊断、早治疗尤为重要。Castleman病临床较为少见，为进一步提高对其的认识，回顾分析我院2008－2012年收治的9例Castleman病患者临床资料并结合近年文献复习进行分析。

1　资料与方法

1.1　一般资料

2008－2012年我院收治9例Castleman病患者，包括男性3例，女性6例，年龄18～72岁，中位年龄39.6岁。患者入院后均有详细症状、体征记录，患者对诊治知情同意。9例患者均出现淋巴结肿大。病变部位：颈部6例、纵隔3例、腹腔内3例、腹股沟2例和右肺1例。肿块直径2.5～6.0 cm。病程1～9个月。5例LCD患者中4例因无痛性包块就诊，1例以咳嗽咳痰为首发症状，CT示右肺可见一大小约3.5 cm×4.0 cm占位。MCD型4例，均出现全身症状如盗汗、发热(低热)、消瘦、乏力、贫血，多处淋巴结肿大、肝脾大；其中1例出现自身免疫性溶血性贫血，并发生溶血危象，1例出现全身多处骨质破坏，

［**通信作者**］ 陈洁平，电话：(023)68765196，E-mail：chenjpxn@163.com
［**优先出版**］ http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130312.1339.004.html(2013-03-12)

2例因出现子宫附件区肿块,月经紊乱。

1.2 实验室检查

入院检查三大常规,肝、肾功能,免疫球蛋白测定,血沉,骨髓细胞学检查及淋巴结病理活检,相关影像学检查。

1.3 诊断

9例患者均经过病理活检确诊,病理切片按Frizzera[3]描述的病理特点进行病理分型,并根据《血液病诊断及疗效标准》[4]提出的CD诊断标准进行临床分型。

1.4 治疗方法

5例LCD患者通过病灶手术切除治疗。4例MCD患者中2例予以CHOP方案为主联合大剂量激素等治疗;1例合并溶血性贫血首次予以大剂量激素,后予以抗CD20单抗+COP方案4个疗程病情完全控制。

2 结果

9例患者均出现肝功能轻微异常。4例MCD型患者中3例出现贫血,包括1例严重贫血并且抗人球蛋白试验强阳性,间接胆红素升高;2例肾功能轻微异常;3例检测IgG升高。5例LCD型患者仅有肝功能异常,其他检查未见异常。9例患者均经淋巴结活检、组织病理学诊断:透明血管型6例(LCD型5例,MCD型1例),浆细胞型3例(均为MCD型)同时出现骨髓中浆细胞比例升高(4%~7.5%)。

患者随访13~38个月,5例LCD病例病灶通过手术切除治愈,未再复发;4例MCD病例中,1例MCD出现全身多处骨质破坏,因经费原因放弃治疗,其余3例经化疗(8~12个月)后,病情得到有效控制,随访未见病情进展。

3 讨论

Castleman病可发于任何年龄,病程长短不一,介于良恶性之间。本组5例LCD病症局限较轻,手术治疗即可取得较好效果,具有良性病特征。4例MCD病例全身症状明显,部分病例出现多系统损害,需要多次化疗才能有效控制,已具有恶性疾病倾向。

3.1 病因

Castleman病病因与发病机制尚不明了,目前认为可能与病毒感染有关,如人疱疹病毒-8型(HHV-8)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)[5]。Stebbing等[6]在MCD患者的淋巴结活检标本中检出HHV-8 DNA,其中HIV阳性MCD患者HHV-8检出阳性率为100%,而对照组淋巴细胞增生性疾病患者中检出率明显降低,两者有显著差异。研究认为至少有3条证据表明MCD的发病与HHV-8感染有关,MCD症状轻重与HHV-8病毒复制呈正相关,MCD患者体内HHV-8呈高度复制状态,抗病毒治疗可能会缓解MCD患者病情[7]。研究[8]证实细胞因子IL-6参与了CD的发病过程。实验发现CD患者血清及其受累淋巴结内IL-6水平增高,而且血清IL-6升高水平与患者全身症状的轻重有关,经过手术切除或化疗等治疗后,血清IL-6水平下降且全身症状好转[9]。研究[10]发现在HHV-8病毒感染或其他内外因素的作用下,IL-6水平明显升高,刺激B细胞增生并引起淋巴结内生发中心的血管化,导致CD的发生。在临床实践中也发现,用人重组抗IL-6[11]受体抗体治疗MCD,效果明显,治疗后受累淋巴组织的数量和体积均明显减少,说明IL-6在发病机制中的重要作用。本组9例患者,除1例放弃治疗外,其余8例患者均在手术前或化疗后检测输血前ICT,未见HIV感染,说明本组患者发病与HIV感染无明显关系。

3.2 临床表现

CD按淋巴结受累情况分为局灶型和多中心型。根据病理学特点分为透明血管型、浆细胞型,兼有二者特点为混合型。LCD青年人多见,90%病理上为透明血管型,约10%病理为浆细胞型。大部分无全身症状,多因无痛性淋巴结肿大就诊,好发部位为颈部,其次为纵隔、腋下、腹股沟等处,结外组织病变较少,淋巴结肿大明显时可出现局部压迫症状,肿块切除后可长期存活。MCD多见于中老年人,大部分为浆细胞型,患者有多部位淋巴结肿大,伴全身症状如长期低热或高热、乏力、消瘦、肝脾肿大、贫血等,常有多系统受累的表现,如肾病综合征、重症肌无力、干燥综合征、自身免疫性血细胞减少及血栓性血小板减少性紫癜等。本组5例LCD均为透明血管型(100%),4例LCD因无痛性包块就诊,肿大淋巴结位于颈部、纵隔、腹股沟;1例因咳嗽咳痰为首发症状,CT示右肺可见一大小约3.5 cm×4.0 cm占位,手术切除后随访28个月,未见复发。4例MCD病例中3例病理诊断为浆细胞型(75%),均出现全身症状且病情明显加重,如:盗汗、发热(低热)、肝脾大等。临床表现也复杂多变,可见肝肾功能损害,溶血危象,月经改变,并有1例出现全身多处骨质破坏同时出现骨髓浆细胞比例升高及IgG升高,已具有多发性骨髓瘤特点。

由此可见,CD的临床和病理分型密切相关,LCD型的病理改变以透明血管型多见,临床症状较轻;而MCD的病理改变常为浆细胞型,病变广泛,具有恶性变倾向,部分病例已表现出造血系统恶性肿瘤特点,文献[12]报道部分MCD可发展为淋巴瘤,预后较差。

3.3 诊断

CD诊断主要依靠淋巴结和骨髓病理检查。需要注意的是:①本病临床表现复杂多样,全身症状和实验室检查具有淋巴浆细胞疾病共有特征,容易误诊。②早期诊断必须结合病理组织学进行综合判断,个别病例需反复多部位送检。③将病理和临床表现结合起来的准确的临床病理诊断,对治疗最具指导意义。本病需与慢性淋巴结炎、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等疾病相鉴别。

3.4 治疗及预后

CD应根据临床和病理分型选择治疗方法。LCD应手术切除,绝大多数患者可长期存活,复发者少,浆细胞型的全身症状在病变淋巴结切除后可迅速消失。本组5例LCD局灶型病例均通过病灶手术切除治疗,随访至今未见再发。MCD,如病变侵及少数部位,亦可手术切除,术后加用化疗或放疗。病变广泛者迄今无特效治疗方法,单用糖皮质激素治疗可使部分患者病情缓解,但易反复。多采用联合化疗,通常选用治疗淋巴瘤的联合方案:CVP(环磷酰胺+长春新碱+强的松)或CHOP(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松)方案。多数患者可达完全缓解,但停药后也会出现复发,抗CD20单抗治疗本病可获得较好临床缓解[13]。此外还可采用抗人重组抗IL-6受体、α-干扰素、反应停、维A酸、更昔洛韦、造血干细胞移植等。高免疫球蛋白血症时可行血浆置换。本组4例MCD中,1例胸腹部CT显示右侧附件区有肿块,多处胸腰椎、双侧髂骨骨质破坏,因经费原因放弃治疗;2例予以CHOP方案为主联合大剂量激素等治疗;1例73岁男性患者颈部、腹股沟、纵隔、腹膜后多发淋巴结肿大,合并溶血性贫血,首次予以大剂量激素,病情好转,1个月后症状反复并加重,我们通过病理检查发现患者病变细胞较强表达CD20,后予抗CD20单抗+CVP方案4个疗程病情完全控制。说明CD20单抗对治疗难治性MCD有效。本组治疗3例MCD,随访23~38个月,目前状况良好,病情控制,未见复发。

Castleman病属于淋巴系统肿瘤性疾病,但不能完全归类于恶性肿瘤,看起来似乎是良性肿瘤,但部分患者预后欠佳。综合我们的治疗体会,LCD一般预后较好,而MCD相对预后不良,特别是浆细胞型,病人可能有某些病毒感染病史,导致机体免疫功能低下,骨髓浆细胞增生,容易合并严重感染等。对于年龄较轻MCD患者,如常规化疗不能控制有效病情,可以考虑行自体造血干细胞移植;而年龄较大患者,采用相对缓和治疗方案可获长期存活。少数MCD病例在数月至数年内可能转化为恶性淋巴瘤而治疗效果差。

参考文献:

[1] Castleman B, Iverson L, Menendex V P. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thmoma[J]. Cancer, 1956, 9(4): 822-830.

[2] 刘芳, 李红华, 金斗, 等. 4例Castleman病临床观察及文献分析[J]. 中国临床医学, 2007, 14(2): 270-272.

[3] Frizzera G. Castleman's disease and related disorders[J]. Semin Diagn Pathol, 1988, 5(4): 346-364.

[4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 228-229.

[5] Laurent C, Meggetto F, Brousset P. Human herpesvirus 8 infections in patients with immunodeficiencies[J]. Hum Pathol, 2008, 39(7): 983-993.

[6] Stebbing J, Adams C, Sanitt A, *et al*. Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentric Castleman disease[J]. Blood, 2011, 118(2): 271-275.

[7] 郑昌成, 吴竞生. Castleman病的病因研究与治疗现状[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(4): 319-323.

[8] Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside[J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2006, 2(11): 619-626.

[9] 侯军, 王健民, 冯曹波, 等. Castleman病6例临床病理分析及文献复习[J]. 白血病: 淋巴瘤, 2005, 14(1): 10-13.

[10] Li C F, Ye H, Liu H, *et al*. Fatal HHV-8-associated hemophagocytic syndrome in an HIV-negative immunocompetent patient with plasmablastic variant of multicentric Castleman disease (plasmablastic microlymphoma)[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(1): 123-127.

[11] Yuzuriha A, Saitoh T, Koiso H, *et al*. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia associated with multicentric Castleman disease by anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) therapy[J]. Acta Haematol, 2011, 126(3): 147-150.

[12] 钱军, 秦叔逵, 龚新雷. Castleman病转化为恶性淋巴瘤1例[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(6): 479.

[13] Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, *et al*. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab[J]. Eur J Haematol, 2006, 76(2): 119-123.

(**收稿**:2012-12-27;**修回**:2013-02-20)

(编辑 王 红)