L1035 – L1041.
[4] 焦燕, 邱倩, 杨再兴, 等. 淋巴细胞微粒刺激 AKT/Foxo1 阻滞气道上皮细胞周期的研究[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(24): 2498 – 2502.
[5] Dinarello C A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 519 – 550.
[6] Jordan J A, Guo R F, Yun E C, *et al*. Role of IL-18 in acute lung inflammation[J]. J Immunol, 2001, 167(12): 7060 – 7068.
[7] Sawada M, Kawayama T, Imaoka H, *et al*. IL-18 induces airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation *via* $CD4^+$ T cell and IL-13[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54623.
[8] Kang M J, Homer R J, Gallo A, *et al*. IL-18 is induced and IL-18 receptor alpha plays a critical role in the pathogenesis of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema and inflammation[J]. J Immunol, 2007, 178(3): 1948 – 1959.
[9] Cassel S L, Eisenbarth S C, Iyer S S, *et al*. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(26): 9035 – 9040.
[10] Duewell P, Kono H, Rayner K J, *et al*. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. Nature, 2010, 464(7293): 1357 – 1361.
[11] Velayutham T S, Kolli D, Ivanciuc T, *et al*. Critical role of TLR4 in human metapneumovirus mediated innate immune responses and disease pathogenesis[J]. PLoS One, 2013, 8(10), 78838: 78849.
[12] Burnier L, Fontana P, Kwak B R, *et al*. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine[J]. Thromb Haemost, 2009, 101(3): 439 – 451.
[13] Norling L V, Dalli J. Microparticles are novel effectors of immunity[J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13(4): 570 – 575.
[14] Wang J G, Williams J C, Davis B K, *et al*. Monocytic microparticles activate endothelial cells in an IL-1beta-dependent manner[J]. Blood, 2011, 118(8): 2366 – 2374.

(**收稿**:2013-12-18;**修回**:2014-01-21)
(编辑 王 红)

文章编号:1000-5404(2014)07-0681-01

个案与短篇

2 型糖尿病患者合并成人 Still 病 1 例

郝宏铮, 于世家 (110032 沈阳, 辽宁中医药大学附属医院内分泌科)

[**关键词**] Still 病; 2 型糖尿病
[**中图法分类号**] R589.2 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者, 女性, 73 岁, 以"口渴多饮 8 年, 加重伴发热、尿痛 1 周"为主诉入院。入院 1 周前因吹空调着凉后出现发热, 体温波动在 37.5 ~ 39.4 ℃, 伴有尿痛症状, 查体温 39.0 ℃, 尿常规: 白细胞 >40/HP, 血常规: WBC 17.5×10^9/L, GR 88.5%, 静滴喹诺酮类药物 3 d 症状未见明显好转入院治疗。入院时: 口渴多饮, 尿频量多, 乏力, 发热, 咽痛, 尿痛, 手足麻凉, 无恶心、呕吐等症状。既往史: 冠心病史 30 年。无家族遗传病史。入院时查: 体温 37.8 ℃, 脉搏 72 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 90/50 mmHg。患者神清语明, 形体肥胖, 气息平稳。全身皮肤黏膜无黄染及出血点, 面、颈、躯干及四肢散在红色斑丘疹, 以胸背部及双侧大腿为甚, 全身浅表淋巴结无肿大。咽红, 扁桃体无肿大。心肺未见明显异常。肝脾肋下未触及。辅助检查: 随机血糖: 血糖仪未测出数值。入院诊断: 2 型糖尿病、尿路感染。治疗予胰岛素泵控制血糖, 后据血糖情况改为基础甘精胰岛素配合三餐前门冬胰岛素的治疗方案。继续静滴乳酸左氧氟沙星 0.3 g, 每天 2 次, 静滴控制感染。入院后完善血生化检查: 糖化血红蛋白 10.4%, CRP 63 mg/L, 总蛋白 59.9 g/L, 白蛋白 31 g/L。肺 CT: 右肺间质性改变。彩超: 右肾囊肿, 肝内胆管结石, 轻度脂肪肝, 甲状腺多发结节。患者静滴 5 d 乳酸左氧氟沙星, 尿路刺激症状明显缓解, 但发热、斑疹情况无明显改善, 改用氨曲南 1.0 g, 每天 2 次静滴抗感染。多次外周血培养及尿培养均为阴性。进一步检查 ANA 谱示 ANA(+), 抗 SSA 抗体(±), ANCA 抗体阴性, 类风湿检测示 RF(–), ASO 正常, 血清铁蛋白 >1 500 ng/mL。多次复查血常规 WBC 在 16.6×10^9/L 以上。结合患者目前间断性发热, 热型为弛张热, 无热期一般状态尚可, 白细胞总数持续升高, 血清铁蛋白增高, 伴有全身皮疹, 足量应用抗生素效果不明显, 暂不考虑其它自身免疫性疾病或脓毒血症, 确诊为成人 Still 病, 予甲泼尼松片 32 mg, 每天 1 次口服抗炎, 配合甲氨蝶呤片 10 mg, 每周 1 次口服抑制免疫。用药当天体温缓解, 出院前 1 周体温最高为 38.4 ℃。出院 3 d 后退热, 随访 2 周无发热, 无咽痛及关节痛等症状。现甲泼尼松片已减至 20 mg, 每天 1 次口服。

2 讨论

成人 Still 病(adult onset still's disease, AOSD)是一种病因及发病机制不清的临床综合征, 临床以高热、一过性多形性皮疹、关节炎(痛)和白细胞升高为主要表现。好发于青壮年, 老年患者少见。本例患者为老年女性, 2 型糖尿病史 8 年, 持续发热后开始出现皮疹, 热型为弛张热, 多次查血常规白细胞计数增高, 无热期一般状态较好。合理应用抗生素无效, 结合其他生化检查, 明确诊断为成人 Still 病, 应用激素配合免疫抑制剂效果确切, 预后较好。现将我们的诊治体会总结如下。

糖尿病患者不明原因的发热不能仅局限于感染因素。2 型糖尿病患者细胞和体液免疫功能低下, 且受血糖因素的影响, 随着血糖升高而免疫功能降低, 随着血糖的恢复, 一些免疫学指标可以得到改善。同时感染、病情的严重程度、高血糖等因素

(下转 686 页)

[**通信作者**] 郝宏铮, E-mail: isaachhz@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140320.1737.001.html(2014-03-20)

Cells, 2007, 25(6): 1462 – 1468.
[4] Zeng Y, Wagner E J, Cullen B R. Both natural and designed micro RNAs can inhibit the expression of cognate mRNAs when expressed in human cells[J]. Mol Cell, 2002, 9(6): 1327 – 1333.
[5] Warthmann N, Ossowski S, Schwab R, *et al*. Artificial microRNAs for specific gene silencing in rice[J]. Methods Mol Biol,2013,956:131 – 149.
[6] Moxon S, Jing R, Szittya G, *et al*. Deep sequencing of tomato short RNAs identifies microRNAs targeting genes involved in fruit ripening [J]. Genome Res, 2008, 18(10): 1602 – 1609.
[7] Baek M N, Jung K H, Halder D, *et al*. Artificial microRNA-based neurokinin-1 receptor gene silencing reduces alcohol consumption in mice[J]. Neurosci Lett, 2010, 475(3): 124 – 128.
[8] Hu T, Chen P, Fu Q, *et al*. Comparative studies of various artificial microRNA expression vectors for RNAi in mammalian cells[J]. Mol Biotechnol, 2010, 46(1): 34 – 40.
[9] Huang X, Jia Z. Construction of HCC-targeting artificial miRNAs using natural miRNA precursors[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(1): 209 – 215.
[10] Xiao S, Wang Q, Gao J, *et al*. Inhibition of highly pathogenic PRRSV replication in MARC-145 cells by artificial microRNAs[J]. Virol J, 2011, 8: 491.
[11] Jackson W M, Nesti L J, Tuan R S. Concise review: clinical translation of wound healing therapies based on mesenchymal stem cells [J]. Stem Cells Transl Med, 2012, 1(1): 44 – 50.
[12] Cogoni C, Romano N, Macino G. Suppression of gene expression by homologous transgenes[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 1994, 65 (3): 205 – 209.
[13] Sharp P A, Zamore P D. Molecular biology. RNA interference[J]. Science, 2000, 287(5462): 2431 – 2433.
[14] Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(2): 99 – 110.
[15] Kawamata T, Tomari Y. Making RISC[J]. Trends Biochem Sci, 2010, 35(7): 368 – 376.
[16] Yao N, Yao D, Wang L, *et al*. Inhibition of autocrine IGF-Ⅱ on effect of human HepG2 cell proliferation and angiogenesis factor expression[J]. Tumour Biol, 2012, 33(5): 1767 – 1776.
[17] Ibrahim A F, Weirauch U, Thomas M, *et al*. MicroRNA replacement therapy for miR-145 and miR-33a is efficacious in a model of colon carcinoma[J]. Cancer Res, 2011, 71(15): 5214 – 5224.
[18] Shi Z M, Wang J, Yan Z, *et al*. MiR-128 inhibits tumor growth and angiogenesis by targeting p70S6K1[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e32709.
[19] Fellmann C, Lowe S W. Stable RNA interference rules for silencing [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(1): 10 – 18.
[20] Sibley C R, Seow Y, Wood M J. Novel RNA-based strategies for therapeutic gene silencing[J]. Mol Ther, 2010, 18(3): 466 – 476.
[21] Boudreau R L, Martins I, Davidson B L. Artificial microRNAs as siRNA shuttles: improved safety as compared to shRNAs *in vitro* and *in vivo*[J]. Mol Ther, 2009, 17(1): 169 – 175.
[22] Liu X, Fang H, Chen H, *et al*. An artificial miRNA against HPSE suppresses melanoma invasion properties, correlating with a down-regulation of chemokines and MAPK phosphorylation[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38659.

(**收稿**:2013-12-30;**修回**:2014-01-17)
(编辑 龙 亮)

(上接681页)

可进一步损害机体的免疫功能,而免疫功能的低下又易导致感染或感染不易控制。由此可见,感染性发热为糖尿病患者主要的发热原因。本例患者入院时有明确的排尿疼痛症状,查尿常规:镜下白细胞40以上/HP,血常规示:WBC 17.5×10^9/L,GR 88.5%,静滴喹诺酮类药物有效,尿路感染不难诊断。抗生素升级后尿路刺激症状很快消失,中段尿细菌培养未检出致病菌,多次血培养结果均为阴性,患者其它症状仍无明显改善,考虑可能存在非感染因素,结合进一步相关检查作出诊断。

早期明确诊断是治疗本病的关键。成人Still病临床表现复杂多样,症状不典型,缺乏特异诊断指标和统一的诊断标准,需反复检查排除感染性疾病、肿瘤及其他结缔组织疾病,此过程易导致过度检查和卫生资源的浪费。近30年来,不同的诊断标准相继提出,但临床上仍无法避免误诊和漏诊的发生,经过临床验证,仍以1992年日本Yamaguchi标准[1]作为主要诊断指标,具有较高的特异度和敏感度。2002年Fautrel等[2]提出一种新的诊断标准,无需进行排除诊断,敏感性达80.6%,特异性达98.5%。临床上诊断不明原因发热的患者时,Yamaguchi诊断标准可作为成人Still病的筛选标准,在满足Yamaguchi标准的基础上,如果血清铁蛋白在1 250 μg/L以上,则诊断特异性高达99.2%。

糖尿病合并成人Still患者应用糖皮质激素时需密切注意血糖变化。糖皮质激素是目前治疗AOSD的主要药物,约80%的患者需应用糖皮质激素治疗,据报道激素治疗有效率可达76%~95%[3]。糖皮质激素可使肝脏和周围组织对胰岛素敏感性下降,肝糖输出增多,减少肌肉和脂肪组织对葡萄糖的摄取,使糖尿病患者的胰岛素用量显著增加。本例患者入院前应用预混胰岛素控制血糖,入院时查随机指尖血糖HI,糖化血红蛋白10.4%,开始接受胰岛素泵治疗,很快血糖控制达标。应用大剂量糖皮质激素治疗后,午餐后及晚餐后血糖显著升高。这与清晨1次口服中效激素制剂有关。甲基泼尼松龙用药4~8 h作用最强,故午餐血糖升高,晚餐后最明显,夜间和清晨自然下降(因较大剂量激素治疗10~14 d,患者内源性皮质醇分泌被完全抑制,早晨4:00~10:00时,身体内、外源性皮质醇浓度均很低)[4],提示我们应注意患者夜间低血糖的问题。在下泵后我们采用晚睡前皮下注射甘精胰岛素配合三餐前皮注门冬胰岛素的治疗方案,灵活控制血糖,同时有效避免了低血糖的风险。

参考文献:

[1] Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, *et al*. Preliminary criteria for classification of adult onset Still's disease[J]. J Rheumatol, 1992, 19 (3): 424 – 430.
[2] Fautrel B, Zing E, Golmard J L, *et al*. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease[J]. Medicine (Baltimore), 2002, 81(3): 194 – 200.
[3] Ishaq M, Nazir L, Riaz A, *et al*. 'The eyes see what the mind knows.' Adult-onset Still's disease[J]. Int J Rheum Dis, 2012, 15 (5): e96 – e100.
[4] 傅淑霞, 张春霞, 闫喆, 等. 肾脏病患者糖皮质激素致高血糖的特点及瑞格列奈的疗效[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(12): 925 – 929.

(**收稿**:2013-12-24;**修回**:2014-02-18)
(编辑 邓强庭)