复发性多软骨炎合并抗磷脂抗体综合征1例

钱 先

(江苏省中医院风湿免疫科,南京 210029)

【中国图书分类法分类号】R593.21 【文献标志码】B 【收稿日期】2010-01-14

复发性多软骨炎(Relapsing ploychondritis,RP)[1]是一种较少见的炎性破坏性,多系统性风湿性疾病。临床特点是软骨组织如外耳、鼻、关节、喉和气管等间歇发生病变,最终导致局部软骨营养不良、溶解和萎缩,严重时可累及非软骨组织如肾脏、心血管等内脏器官,病因和发病机制目前仍不清楚。抗磷脂抗体综合征(Anti-phospholipid antibody syndrome,APS)[2]是一种非炎症性自身免疫病,临床上以动脉、静脉血栓形成、习惯性流产和血小板减少等症状为表现,血清中存在抗磷脂抗体(Anti-phospholipid antibody,aPL)。上述症状可以单独或多个共同存在。RP可合并其它风湿性疾病,如:系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus,SLE)、类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis,RA)等,然合并APS少见[3]。现报告1例。

1 临床资料

患者女,28岁。主因双耳廓红肿疼痛,发热4 d,于2008年11月18入院。

入院前14 d,患者因"妊娠性高血压"在妊娠5个月后做引产手术。术后4 d出现双耳廓红肿疼痛,胸痛,腰骶部疼痛,伴发热,眩晕收住我院。既往史:自然流产2次;反复血小板减少3年,最低50×10^9个/L;5年前左下肢深静脉血栓形成,经抗凝治疗后好转,随后服用小剂量阿司匹林治疗2年。入院体格检查:体温38.5℃,神志清楚,双结膜充血,皮肤巩膜无黄染,双外耳廓肿胀呈牛肉样红色,触痛明显,局部温度升高,两耳垂正常未受累;双侧颈部可触及数枚黄豆大小之淋巴结;胸锁关节及肋软骨、骶髂关节的压痛明显。两肺呼吸音清,未闻及干湿性罗音,心率90次/min,各瓣膜听诊区未及病理性杂音,全腹部平软无压痛,血压176/104 mmHg。

辅助检查:入院时血常规:RBC 3.14×10^{12}个/L,Hb 98 g/L,WBC 9.8×10^9个/L,N 74.4%,L 22.2%,PLT 107×10^9个/L;肝功能:正常,白蛋白36 g/L,球蛋白32.2 g/L;抗心磷脂抗体IgG 75.9 RU/ml,抗心磷脂抗体IgA 19.6 RU/ml;血沉50 mm/h,C反应蛋白35 mg/L;抗核抗体谱阴性,抗核抗体定量和RF正常。尿常规示:尿蛋白(+),24 h尿蛋白定量约0.6 g;心电图正常;心脏彩超提示:轻度二尖瓣关闭不全;胸部CT提示:两下肺局限性纤维化,双侧腋下多个小淋巴结;肺功能提示:残气量及肺总量轻度减低,弥散功能轻度减低。骶髂关节磁共振正常;抗肝抗原谱正常;抗中性粒细胞胞浆抗体正常。

诊断为RP,APS。

予地塞米松10 mg,每日1次,静滴×5 d,耳廓红肿疼痛好转后,改为甲泼尼龙24 mg每日1次口服;达肝素钠(法安明)5 000 U每日1次,皮下注射×10 d;阿司匹林75 mg每日1次;卡托普利及吲达帕安降压。经治疗半月后患者双侧耳廓红肿疼痛消退,无肋骨及胸锁关节、骶髂关节疼痛,无腹痛,无恶心呕吐,无胸闷胸痛。查体:双侧颈部未扪及淋巴结;胸锁关节及肋软骨、骶髂关节无压痛;心肺腹无异常。血压136/84 mmHg。复查血沉30 mm/h,C反应蛋白15 mg/L,尿蛋白(-),患者病情好转出院。并继续服用甲泼尼龙20 mg每日1次,阿司匹林75 mg每日1次。随访1年,患者目前病情稳定,已停用甲泼尼龙及降压药,仅用阿司匹林75 mg每日1次。

2 讨 论

本例患者双耳廓肿胀呈牛肉样红色,触痛明显,两耳垂正常未受累,有结膜炎、眩晕,伴有非侵蚀性多关节炎,胸锁关节、肋软骨、骶髂关节均有累及,符合Mc Adam等[4]和Michet等[5]的RP的诊断标准:①双耳复发性软骨炎;②非侵蚀性多软骨炎;③鼻软骨炎;④眼部炎症,包括结膜炎、角膜炎、巩膜炎、表层巩膜炎和(或)葡萄膜炎;⑤侵及喉和(或)气管软骨的呼吸道软骨炎;⑥表现为感应神经性听力损失、耳鸣和(或)眩晕的耳蜗和(或)前庭损害。符合以下任一项可诊断为RP:①满足上述6项中的3项或更多;②至少有上述1项阳性,另有组织学的证实(软骨活检);③有两处或更多处不同解剖部位软骨炎,对糖皮质激素和氨苯砜治疗有效。该患者满足上述诊断标准6项中的4项,故RP的诊断明确。

患者自然流产2次,曾有反复血小板减少,最低50×10^9个/L,有左下肢深静脉血栓形成,入院后查抗心磷脂抗体IgG,IgA阳性,故APS存在。

有研究者报道RP和aPL可能相关,Balsa-Criado等[6]报告了8例RP患者中1例出现狼疮抗凝物,Quere等[7]报告了2例有血管炎和血栓形成的RP患者狼疮抗凝物阳性。近期1项包括较多RP患者的研究中,5名患者被确诊为有APS,其中4名患者有其他并发疾病(3名有SLE,至少1名有骨髓增生不良)。研究的结论是:APS可以发生在RP患者中,但更多的是与并发疾病如SLE、系统性血管炎、RA等疾病有关[8]。没有确凿的证据表明RP本身与aPL相关。

RP并发APS国内外相关报道少见[9]。而本例患者RP和APS均诊断明确,根据目前的病情评估和随访1年的情况而言,无SLE、系统性血管炎等免疫性疾病的依据。随着病程的延长,是否会出现其它免疫性疾病,当加强随访,密切观察,临床医生应对该类疾病的诊断和治疗作进一步观察和探讨。

作者介绍:钱 先(1958-),女,教授,博士,
研究方向:风湿性疾病的中西医结合临床研究。

(下转第318页)

不影响其免疫原性，这些独特的优点使得 VLPs 成为 NoV 疫苗研究的热点和重点[9,10]。

HBGAs 不仅存在于红细胞表面，而且广泛分布在其他细胞和组织，在肠道上皮细胞上表现为 ABH 和 Lewis 抗原，对应在红细胞上表现为分泌型(A、B、O 血型)和非分泌型。近年来，大量分子流行病学研究以及利用 NoV 对志愿者进行攻击的实验表明，HBGA 是 NoV 的天然受体或协同因子，这可能是 NoV 在人体肠道中寄生和入侵的一个重要机制，这一新发现为深入研究 NoV 病原学和宿主特异性及药物开发提供了新视角。目前发现至少共有 8 种 NoV 和 HBGAs 作用的方式，并可归为 2 大类：A/B 结合型(分泌型结合型)、Lewis 结合型(非分泌型结合型)[11,12]。

本研究利用杆状病毒表达系统表达了我国 GⅡ-4型 GZ121-VLPs，并从国外引进阳性对照 rVA387(GⅡ-4 基因型)、一抗、二抗同时收集我国健康志愿者唾液进行 HBGAs 表型鉴定[8]，建立了 NoV 结合唾液 HBGAs 受体的实验方法。研究结果表明：GZ121-VLPs 和 rVA387 主要结合 A、B 和 H 抗原，与非分泌型抗原则不结合，结果与报道完全一致，两者的结合能力无明显差异，这也充分表明了我们利用杆状表达系统表达的 GZ121-VLP 具有结合受体的特异性。该受体结合实验方法稳定可靠、重复性良好，稍作改良后即可用于NoV 和 HBGAs 受体阻断实验研究，从而能够用于 NoV 的 HBGAs 受体阻断剂的药物筛选[13]。

参 考 文 献

[1] Cremon C, de Giorgio R, Barbara G. Norovirus gastroenteritis [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (6): 557, 557-558.

[2] Patel M M, Widdowson M A, Glass R I, et al. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis[J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(8): 1224-1231.

[3] Dai Y C, Xia M, Zhan H C, et al. Surveillance and risk factors of norovirus gastroenteritis among children in a southern city of China in the fall-winter seasons of 2003-2006[J]. J Paediatr Child Health, 2009, 46 (1-2): 45-50.

[4] Jiang X, Wang M, Graham D Y, et al. Expression, self-assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein[J] J Virol, 1992, 66(11): 6527-6532.

[5] 张绪富，戴迎春，周迎春，等. GⅡ-4 型诺如病毒 ORF2 基因克隆及序列分析[J].中国公共卫生杂志，2010，26(2)：194-196.

[6] Jiang X, Wilton N, Zhong W M, Farkas T, et al. Diagnosis of human caliciviruses by use of enzyme immunoassays[J]. J Infect Dis, 2000, 181 (2s): 349-359.

[7] Huang P, Farkas T, Zhong W, et al. Norovirus and histo-blood group antigens: demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns [J]. J Virol, 2005, 79(11): 6714-6722.

[8] 张绪富，戴迎春，夏仁飞，等. GⅡ-4 型诺如病毒体外结合唾液 HBGAs 受体的检测与分析[J].中国人兽共患病学报，2009，25(6)：560-562.

[9] Harrington P R, Yount B, Johnston R E, et al. Systemic, mucosal, and heterotypic immune induction in mice inoculated with Venezuelan equine encephalitis replicons expressing Norwalk virus-like particles [J]. J Virol, 2002, 76(2): 730-742.

[10] Herbst-Kralovetz M, Mason H S, Chen Q. Norwalk virus-like particles as vaccines[J]. Expert Rev Vaccines, 2010, 9(3): 299-307.

[11] Tan M, Jiang X. Norovirus and its histo-blood group antigen receptors: an answer to a historical puzzle[J]. Trends Microbiol, 2005, 13(6): 285-293.

[12] Tan M, Jiang X. Norovirus-host interaction: implications for disease control and prevention[J]. Expert Rev Mol Med, 2007, 9(19): 1-22.

[13] 张绪富，戴迎春，周迎春. 抗诺如病毒性胃肠炎药物靶点研究新进展[J].中国药理学通报，2009，25(3)：421-423.

(责任编辑：关蕴良)

(上接封二)

参 考 文 献

[1] 张乃峥.临床风湿病学[M].第 1 版.上海：上海科学技术出版社，1999.300-305.

[2] 张乃峥.临床风湿病学[M].第 1 版.上海：上海科学技术出版社，1999.213-218.

[3] Zeuner M, Straub R H, Schlosser U, et al. Anti-phospholipid-antibodies in patients with relapsing[J]. Lupus, 1998, 7(1): 12-14.

[4] McAdam L P, O'Hanlan M A, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature [J]. Rheumatology cox ford, 2007, 46(11): 1738-1739.

[5] Michet C J, McKenna C H, Luthra H S, et al. Relapsing polychondritis survival and predictive role of early disease manifestation[J]. Ann Intern Med, 1986, 104(1): 74-78.

[6] Balsa-Criado A, Gonzalez-Hemandez T, Cuesta M V, et al. Lupus anticoagulant in relapsing polychondritis[J]. J Rheumatol, 1990, 17(10): 1426-1427.

[7] Quere I, Biron C, Dubois A. Lupus anticoagulant and thrombosis in relapsing polychondritis[J]. J Rheumatol, 1996, 23(5): 946-947.

[9] 许可见，刘跃华，蒋 明.复发性多软骨炎的诊断和治疗[J].中国医学科学院学报，2007，2：171-173.

(责任编辑：关蕴良)