

程的因子包括转录因子 (Snail, Slug, ZEB1, ZEB2, Twist1, Twist2 等), miRNAs(miR-200 家族)及一些生长因子(PDGF-D)等。近期,对人正常包皮细胞,犬肾上皮细胞 (MDCK 细胞),HPV16 阳性的 SiHa 细胞及头颈部鳞状细胞癌细胞中的研究证实 HPV16-E6/E7 能够诱导 EMT 发生,然而 HPV18 阳性表达的宫颈腺癌 HeLa 细胞中无相关研究。

本次研究首次在人宫颈腺癌 HeLa 细胞中探讨 HPV18-E7 与 EMT 的关系。研究证实,宫颈腺癌中 HPV18-E7 能够诱导 EMT 发生并使细胞处于间质化状态从而促进肿瘤细胞发生侵袭转移。诱导 EMT 是 HPV18-E7 新发现的功能,此结果为 HPV18-E7 在宫颈腺癌中的作用添加了另一个标签:HPV18-E7 不仅在宫颈腺癌发生中起作用,其还在宫颈腺癌的发展即侵袭转移方面起重要作用,HPV18 持续感染可诱导宫颈腺癌细胞发生侵袭转移,影响其预后及治疗效果。

参考文献:

- [1] Zhao F H, Tiggelaar S M, Hu S Y, et al. A multi-center survey of age of sexual debut and sexual behavior in Chinese women: suggestions for optimal age of human papillomavirus vaccination in China[J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(4):384
- [2] 冯淑瑜,张彦娜,刘建刚. 宫颈癌淋巴结转移的高危因素及预后分析[J].癌症, 2005, 24(10):1261
- [3] Grigore A D, Jolly M K, Jia D, et al. Tumor budding: the Name is EMT. partial EMT[J]. J Clin Med, 2016, 5(5): pii: E51
- [4] Brivio S, Cadamuro M, Fabris L, et al. Epithelial-to-Mesenchymal transition and cancer invasiveness: what can we learn from cholangiocarcinoma[J]. J Clin Med, 2015, 4(12):2028
- [5] Li Y, Wang W, Wang W, et al. Correlation of TWIST2 up-regulation and epithelial-mesenchymal transition during tumorigenesis and progression of cervical carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(1): 112
- [6] Hellner K, Mar J, Fang F, et al. HPV16 E7 oncogene expression in normal human epithelial cells causes molecular changes indicative of epithelial to mesenchymal transition[J]. Virology, 2009, 391(1):57
- [7] Jung Y S, Kato I, Kim H R. A novel function of HPV16-E6/E7 in epithelial-mesenchymal transition[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 435(3):339
- [8] Micalizzi D S, Ford H L. Epithelial-mesenchymal transition in Cancer:parallels between normal development and tumor progression[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2010, 15(2):117
- [9] Hugo H, Ackland M L, Blick T, et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression[J]. J Cell Physiol, 2007, 213(2):374

(2016-04-30 收稿)

文章编号 1006-8147(2016)06-0491-03

个例报道

儿童嗜酸性胃肠炎伴血性腹水 1 例报道

王瑜,郑荣秀

(天津医科大学总医院儿科,天津 300052)

关键词 嗜酸性粒细胞;嗜酸性细胞性胃肠炎;腹水;儿童

中图分类号 R725.7

文献标志码 B

嗜酸性细胞性胃肠炎 (eosinophilic gastroenteritis, EGE) 是一种少见的胃肠道某些部位有弥漫性或局限性嗜酸性粒细胞(eosinophilic cell, EC)浸润为特征的消化系统疾病,儿童更为罕见,现报道 1 例儿童 EGE 合并血性腹水的病例,并结合文献回顾分析,探讨其临床表现、影像学特点、病理改变及治疗和转归,希望临床医师加深对该病的理解与认识。

1 临床资料

患儿,男,11 岁,主因“间断腹痛 1 个月,发热 10 d”入院。既往史:自 6~7 岁始反复发生皮肤大

片状荨麻疹,尤以夏季潮湿季节多见。1 年前行点刺试验示对霉菌、干草尘埃、肉类、蚌类、桃、鸡蛋、牛奶等过敏。半年前曾因腹痛、腹泻在当地医院就诊,发现外周血嗜酸性粒细胞增多(55%),予一般助消化药物(多酶片)治疗 1 周后症状缓解,后随访监测外周血常规,嗜酸性粒细胞比例逐渐下降,1 个月后降至正常。家族过敏史:患儿父亲既往有反复荨麻疹史。

入院查体:体温 36.7℃,心率 80 次/min,呼吸 15 次/min,血压 100/80 mmHg,体质量 38 kg;精神尚可,反应正常,体形较消瘦。皮肤弹性可,无水肿。全身表浅淋巴结未触及。两肺呼吸音正常。心音有力、

作者简介 王瑜(1986-),女,住院医师,硕士,研究方向:儿科;通信作者:郑荣秀,E-mail:rxzheng@hotmail.com。

律齐,未闻及心脏杂音。腹部稍隆起,触诊胀感、质韧,但全腹无触痛,未触及肿物,无肌紧张;移动性浊音阳性,肠鸣音 3~4 次/min;肝、脾均未触及。全身各关节无红、肿或触痛。男童外生殖器。神经系统查体无阳性发现。

辅助检查:血常规:白细胞 $30.63 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 20%、淋巴细胞比例 6%、嗜酸性粒细胞比例 74% ($22.67 \times 10^9/L$),红细胞 $5.03 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 152 g/L,血小板 $321 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片检查:粒系增生,以中幼以下阶段粒细胞为主,嗜酸性粒细胞增多(24%),以晚幼、杆状核为主,形态大致正常。血液生化检查:肝功能、肾功能检查显示低白蛋白血症(29 g/L)。血气分析及电解质均正常。风湿免疫全项检查:血清 IgE 370 IU/mL (正常 <165 IU/mL),余项无阳性发现。尿、便常规(包括多次找虫卵)检查:无异常。多种病原学检查(包括结核杆菌检测):阴性。B 超检查:腹部:腹腔内可见大量液性暗区,右髂窝深约 77 mm,肝、胆、胰、脾、肾未见异常;胸腔:双侧胸腔微量积液。胸部 X 线片检查:双肺纹理稍粗。腹部 CT 检查:食管壁、胃壁、小肠壁及膀胱壁均明显增厚,小肠壁黏膜下水肿明显。胃镜检查:胃窦及十二指肠球部及降段黏膜弥漫性水肿、发红,未见溃疡;胃组织病理检查发现嗜酸性粒细胞浸润(7 个/每高倍视野)(图 1)。腹水穿刺检查:腹腔积液外观呈洗肉水样,李凡他试验(3+),红细胞 $7\,000 \times 10^6/L$,有核细胞 $3\,600 \times 10^6/L$,涂片见嗜酸性粒细胞 96%,无恶性肿瘤细胞。未找到抗酸杆菌,腹水培养无菌落发育;腹水生化学:蛋白 47 g/L,葡萄糖 5.3 mmol/L,氯化物 105 mmol/L,腺苷脱氢酶 10.7 U/L,乳酸脱氢酶 297 U/L。

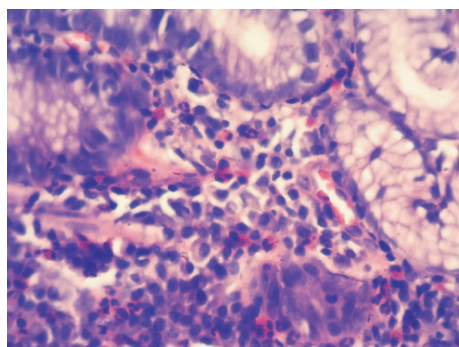


图1 胃组织病理检查示嗜酸性粒细胞浸润

诊断与治疗:根据上述病例特点,诊断为 EGE。初始予氢化可的松琥珀酸钠 100 mg,2 次/d[约 5 mg/(kg·d)]静脉点滴。自用药第 2 天起,患儿精神及食欲明显好转,体温稳定,腹泻消失并正常排便,尿量增

加,腹胀日渐减轻,用药 2 d 后复查白细胞总数正常 ($9.81 \times 10^9/L$),EC15%,氢化可的松减量至 75 mg,2 次/d。用药 1 周后 EC 百分比降至 3%,患儿体温正常,精神食欲好,体质量增长 2 kg,腹胀消失,移动性浊音消失。血清白蛋白升到 35 g/L,超声检查显示腹腔积液及胸腔积液均基本消失。腹部 CT 复查显示胃壁、肠壁及膀胱壁厚度均较前减低。遂带药出院,强的松 10 mg,3 次/d 口服,嘱门诊随诊,激素逐渐减量。门诊随访 3 年,随诊激素减量时,患儿外周血 EC 比例曾有所上升,最高达 25%,但未再出现明显的消化道症状。现仍服用甲基泼尼松龙(美卓尔) 4 mg/d,体格及青春期发育正常,外周血嗜酸性粒细胞维持在 10%以下。

2 讨论

EGE 是一种较罕见的消化道疾病,其特点为消化道壁有嗜酸性粒细胞浸润及由于受累的部位及深度的不同而表现各种各样的胃肠道症状。自从 1937 年 Kaijser^[1]首次报道 EGE,迄今全世界大约有 300 多例病例报告。各种族、各年龄段(从新生儿到成人)人群均有发病,20~60 岁为高发年龄,以男性发病为多,男女比例为 3:2^[2]。EGE 国内报道不多,大多为成人病例,儿童少有报道,国内儿童病例报道有 6 例^[3-6]。EGE 临床表现多种多样,缺乏特异性,早期诊断困难,极易被误诊,可能被误诊为消化道溃疡、胃肠炎,变态反应性疾病,寄生虫病,嗜酸性肉芽肿等,甚至是嗜酸性粒细胞白血病^[7],病程持久可能导致儿童生长发育迟缓,也可导致胃肠梗阻、穿孔或不必要的手术等^[8-9]。因此应提高对本病的诊治水平,避免误诊。

2.1 发病机制 由于外周血嗜酸性粒细胞增多、胃肠道有大量嗜酸性粒细胞浸润以及类固醇激素治疗反应良好,因此推测过敏反应可能在该病的发病中起着一定的作用^[10-11]。多数 EGE 患者有过敏史,如食物过敏、哮喘、鼻炎、药物过敏及湿疹。本例患儿有明确的皮肤荨麻疹病史,其血清 IgE 水平也异常升高,均提示其体内存在着高过敏性。白介素-3、白介素-5 以及粒-巨噬细胞集落刺激因子可能在 EGE 的发病机制中起着作用,它们可募集、激活嗜酸性粒细胞^[12]。对胃肠道壁的伤害主要由嗜酸性粒细胞浸润及脱颗粒引起^[13]。

2.2 临床表现 全长消化道均可受累,但多数病例累及胃及近端小肠,最常见的症状为腹痛、腹泻及呕吐。根据病变累及的深度分为黏膜病变型、肌层病变型及浆膜病变型。黏膜型最为常见,可表现为蛋白丢失性肠病、出血或吸收不良。肌层受累可表

现为肠壁增厚及肠梗阻,也可表现为梗阻性盲肠肿块或肠套叠。浆膜型最少见,通常表现有腹水,内有大量嗜酸性粒细胞^[14-15]。患者可呈现多型病变的症状,如本例患儿既有蛋白丢失性肠病(黏膜型)又表现有大量血性腹水(浆膜型)。

2.3 诊断 诊断 EGE 需要 4 个标准:(1)消化道症状。(2)胃肠道嗜酸性粒细胞浸润。(3)除外寄生虫疾病。(4)无其他全身受累的表现。外周血嗜酸性粒细胞增多并非必备条件,但 20%~80% 的病例存在外周血嗜酸性粒细胞增多^[11],少数患者可在正常范围^[11,11,13],而且需与其他引起外周血嗜酸性粒细胞增多的疾病相鉴别,如寄生虫感染、嗜酸性粒细胞增多性白血病、肺嗜酸细胞浸润症。胃肠道消化及吸收蛋白障碍导致免疫球蛋白整体水平下降,但血清 IgE 可能升高,结合其他表现则强烈支持 EGE 的诊断。皮肤点刺试验有助于识别特异性吸入性及/或食入性过敏原。

累及肌层的 EGE,如果胃窦及幽门受累可发生胃窦远端狭窄及胃扩张。小肠也可扩张,伴有黏膜皱褶的增厚^[16]。CT 检查可显示远端胃皱褶及近端小肠壁呈现结节状或不规则性增厚。超声检查发现腹水可提示患者浆膜受累,腹腔穿刺液为无菌性,嗜酸性粒细胞计数升高。病变广泛者可发生狭窄、溃疡或息肉样改变。有时弥漫性严重病变还会造成绒毛完全缺失,胃肠壁多层受累、黏膜下水肿以及纤维化^[17]。内镜所见常缺乏特异性,胃、十二指肠活检的组织病理学检查可证实诊断。显微镜检查固有层嗜酸性粒细胞计数升高(每高倍视野>50个),肌层及浆膜层也有大量嗜酸性粒细胞。

2.4 治疗及预后 儿童不经治疗可致患儿贫血、营养不良等。部分 EGE 患儿有明确的过敏源,应祛除过敏源、抑制变态反应和稳定肥大细胞,达到缓解症状,治疗包括饮食及药物治疗。糖皮质激素对本病有良好疗效,多数病例在用药后 1~2 周内症状即缓解,以腹水为主要表现的浆膜型患者在激素治疗后 7~10 d 腹水可完全消失,外周血 EC 也可迅速下降至正常。一般应用泼尼松 1 mg/(kg·d),也可用相当剂量的地塞米松。但激素有副作用,如高血糖、易感染、生长发育迟缓。激素治疗无效或产生严重副反应者,可改用色甘酸二钠治疗^[15]。复方甘草酸苷

为激素样药物,可起到抗过敏作用,但尚无小儿临床应用的报道。孟鲁司特是白三烯受体拮抗剂,可抑制胃肠道平滑肌白三烯受体并减少 EC 的激活、聚集、再生^[13]。EGE 预后良好,但可复发,为自限性疾病。

参考文献:

- [1] Kaijser R. Allergic disease of the gut from the point of view of the surgeon[J]. Arch Klin Chir, 1937, 188:36
- [2] Khan S, Orenstein S R. Eosinophilic gastroenteritis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2008, 37 (2): 333
- [3] 黄婷婷,丘小汕,梅开勇. 儿童嗜酸性粒细胞性胃肠炎合并血性腹水 1 例[J].中国实用儿科杂志,2003,18(8):511
- [4] 张冬丽,袁宝强,程华,等. 儿童嗜酸性粒细胞性胃肠炎合并血性腹水 1 例报道并文献复习[J].徐州医学院学报,2009,29(2):119
- [5] 林广裕,洪楚浩.小儿嗜酸细胞增多性胃炎 1 例[J].中华儿科杂志,1999,37(11):660
- [6] Whittington P F, Whittington G L. Eosinophilic gastroenteropathy in childhood[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1988, 7(3): 379
- [7] 王果,王皓.嗜酸性粒细胞胃肠炎的临床表现及误诊分析[J].中国医师杂志,2003,6: 9
- [8] Sun H L, Lue K H. Eosinophilic gastroenteritis in children—report of one case[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2001, 19(3): 221
- [9] Siahianidou T, Mandyla H, Dimitriadis D, et al. Eosinophilic gastroenteritis complicated with perforation and intussusception in a neonate[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001, 32(3): 335
- [10] 胡立明,王志斌,李军祥.以腹水为主要表现的嗜酸性粒细胞胃肠炎 1 例分析[J].中国误诊学杂志,2007,7(18):4425
- [11] 陈士葆.嗜酸性胃肠炎[M].上海:上海科学技术出版社,2001: 878-878
- [12] Leinbach G E, Rubin C E. Eosinophilic gastroenteritis: a simple reaction to food allergens[J]. Gastroenterology, 1970, 59(6): 874
- [13] 李在玲. 小儿嗜酸性粒细胞性胃肠炎的临床研究进展[J].国外医学:儿科学分册,2004,31(3):159
- [14] Talley N S, Shorter R G, Phillips S F, et al. Eosinophilic gastroenteritis, A clinicopathological study of patients with disease of the mucouse layer, and subserosal tissues[J]. Gute, 1990, 31:54
- [15] Van Den Ouden D. Diagnosis and management of eosinophilic cystitis: a pooled analysis of 135 cases [J]. Eur Urol, 2000, 37(4): 386
- [16] 黄韶辉,葛均华,章宏.嗜酸性粒细胞胃肠炎的 CT 及内镜诊断价值[J].浙江医学,2008,30(12):1400
- [17] 李晓云.嗜酸性粒细胞胃肠炎 13 例临床病理分析[J].中国中西医结合消化杂志,2008,16(4):263
- [18] van den Ouden D. Diagnosis and management of eosinophilic cystitis: a pooled analysis of 135 cases[J].Eur Urol, 2000, 37(4):386

(2016-05-22 收稿)