· 案例分析 ·　DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.046

1 例慢性粒细胞白血病治疗后出现 NK 细胞增多的报道*

孙　幸,王　红,吴　蔚,倪　军,施青青,沈连军,姜扬文,顾　健△
(江苏省苏北人民医院血液科/扬州市血液学研究所,扬州 225001)

关键词:慢性粒细胞白血病;　酪氨酸激酶抑制剂;　NK 细胞
中图法分类号:R733.72　　**文献标志码**:C　　**文章编号**:1672-9455(2019)01-0135-03

慢性粒细胞白血病(CML)是一种造血干细胞克隆性骨髓增殖性肿瘤,其发病机制主要为 9 号染色体和 22 号染色体易位形成 Ph,从而产生 BCR-ABL 融合基因。该融合基因编码产生的 BCR-ABL 融合蛋白具有高酪氨酸激酶活性[1]。针对 CML 分子发病机制的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)将 CML 的治疗带入了分子靶向治疗阶段,显著延长了患者的生存时间。目前临床常用的 TKI 类药物有伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼。关于 TKI 靶向治疗的不良反应主要有骨髓抑制、体液潴留、腹泻、头痛、呼吸困难、皮疹、乏力、恶心和出血等[2]。但少有报道出现 NK 细胞增高,最近本研究发现 1 例 CML 患者应用 TKI 治疗后出现 NK 细胞增多。报道如下。

1　病例资料

患者,男,26 岁,2012 年 5 月因体检发现白细胞升高,在苏州大学一附院经骨髓涂片、免疫分型、染色体、FISH、融合基因等相关检查,确诊为慢性粒细胞白血病慢性期,给予伊马替尼 400 mg,每天 1 次治疗后,反复查骨髓、融合基因提示达完全细胞遗传学反应 CCyR,未达主要分子生物学反应 MMR。2015 年 7 月改用达希纳 400 mg,每天 2 次治疗,2016 年 8 月 22 日融合基因提示 15 copy/10 000 abl copy,染色体提示 46,XY,N,达 CCyR,仍未达 MMR[20]。由于经济原因于 2016 年 10 月起口服依尼舒 150 mg,每天 1 次进行治疗,2017 年 2 月患者出现颈部淋巴结肿大,如蚕豆大小,伴有压痛,白细胞正常范围,淋巴细胞占 74.9%,融合基因提示 37 copy/173 555 abl copy,提示达 MMR,见表 1。后多次复查白细胞及淋巴细胞比例逐步升高,故于 2017 年 3 月 13 日行骨髓穿刺检查提示淋巴细胞比例偏高,以成熟淋巴细胞为主,见表 2。

表 1　分子生物学及细胞遗传学随访检测变化

检测时间	基因拷贝数	染色体	TKI
2012-05-18	10 158 copyies/10 000 abl	copies	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[20]
2012-08-03	4224copyies/10000abl	copies	伊马替尼 400 mg qd
2014-01-07	30 copyies/10 000 abl copies	46,XY,N[20]	
2015-01-22	18 copyies/10 000 abl copies	46,XY,N[20]	
2015-08-31	10 copyies/10 000 abl copies	46,XY,N[20]	尼洛替尼(达希纳)400 mg bid
2016-04-23	22 copyies/10 000 abl		
2016-08-22	15copyies/10000abl copies	46,XY,N[20]	
2017-02-15	37 copyies/173 555 abl copies	46,XY,N[20]	达沙替尼(依导舒)150 mg qd

表 2　患者治疗过程中血常规随访结果

检测日期	白细胞($\times10^9$/L)	淋巴细胞(%)	血小板($\times10^9$/L)	血红蛋白(g/L)	治疗药物
2013-07-03	3.40	52.5	144	128	格列卫
2014-04-26	4.50	57.4	162	135	
2014-07-02	3.60	51.0	148	134	
2015-01-21	2.84	48.9	128	135	
2015-07-01	3.60	57.2	142	134	达希纳
2016-04-29	4.73	62.4	151	138	
2017-02-11	9.12	74.9	102	136	
2017-03-29	8.06	55.5	41	135	依尼舒
2017-04-05	6.36	64.8	107	127	
2017-05-03	15.76	76.8	93	128	

流式细胞术结果提示成熟淋巴细胞占 66%,其中 NK 细胞约占 39%,表达 CD16、CD56、CD57、CD2、CD7、CD94、CD161、HLADR、CD8dim,不表达 CD3、CD5、CD4、CD26、CD28,见图 1。KIR 系列:CD158 系列(a、b、e、i)、CD94、CD161 均态分布,提示 NK 细胞比例升高,表达未见异常。综上所述,患者暂无加速、急变或第 2 肿瘤证据,故继续维持原方案治疗,2017 年 4 月 5 日患者颈部淋巴结较前肿大,外周血淋巴细胞约占64.8%,遂行左颈部淋巴结活检,病理结果提示淋巴结结构存在,可见淋巴滤泡,部分区见组织细

* **基金项目**:苏北医院院级课题资助项目(yzucms201630)。
△ **通信作者**,E-mail:maolujiu918@163.com。

胞增生，副皮质区稍有增生，考虑增生性改变，见图 2。仍无第 2 肿瘤或疾病进展证据，继续原方案治疗。目前患者门诊随访中。

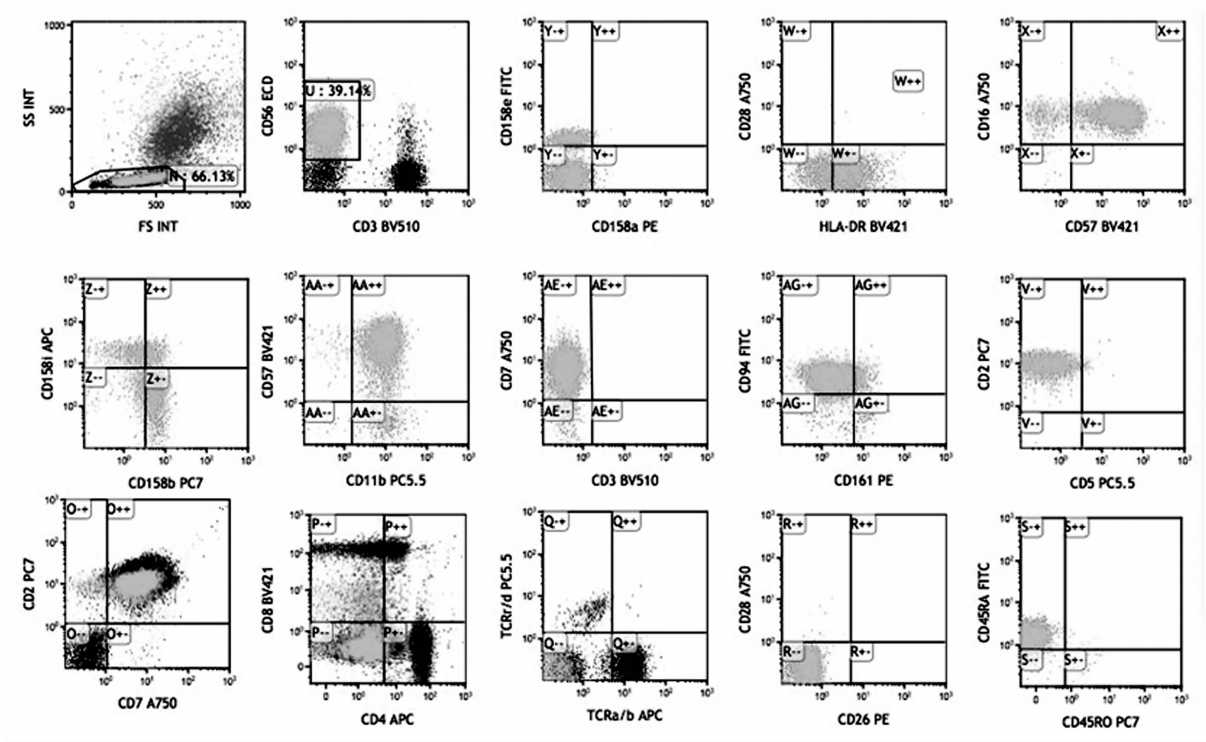

图 1　患者外周血流式细胞检测结果(重发图)

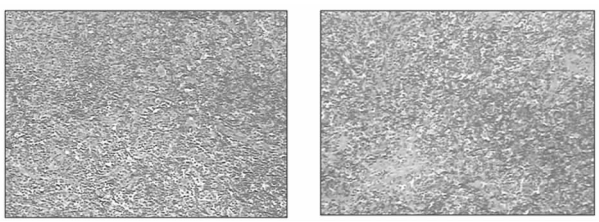

图 2　患者左颈部淋巴结病理活检

2　讨　论

NK 细胞作为固有免疫中重要的效应细胞，主要来源于骨髓淋巴样干细胞，约占体内淋巴细胞的 10%，主要分布于外周血和外周淋巴组织[3]。NK 细胞可以分为 CD56dim 和 CD56bright 2 个亚群。CD56dim NK 细胞约占其总数的 90%～95%，具有杀伤靶细胞的细胞毒活性及强大的抗肿瘤功能[4]。外周血 NK 细胞增多与多种血液系统疾病及非血液系统疾病均密切相关，如免疫性血小板减少性紫癜、骨髓增生异常综合征、非霍奇金淋巴瘤等[5-6]。

在诱发肿瘤模型小鼠实验中，发现缺乏 NK 细胞的小鼠肿瘤发生率显著增高，表明 NK 细胞对于肿瘤发生有预防作用，当小鼠 NK 细胞功能异常时，肿瘤发生更快且更易发生转移[7]。近年来发现，肿瘤患者通过提高 NK 细胞活性、增加 NK 细胞数量，从而增加其对肿瘤的免疫监视作用[8-10]。

有研究发现，CML 患者 NK 细胞活性降低，随病情进展，NK 细胞数量和功能进行性下降，而 CML 缓解期，NK 细胞数量和活性上升[9]。慢性粒细胞白血病在给予达沙替尼治疗后会导致 NK 细胞的增多，患者 NK 细胞的功能是正常或增强，NK 细胞增多者也取得了更好的细胞遗传学及分子生物学缓解。

该患者 NK 细胞增生，因为其原发病，且无明确的克隆性证据，所以暂不考虑 NK 细胞淋巴增殖性疾病，主要考虑慢性粒细胞白血病治疗后 NK 细胞增生，该增生可能是 NK 细胞抗肿瘤作用，可能提示患者对 TKI 有更好的反应性，但该患者 NK 细胞增高同时伴有淋巴结肿大，需要密切随访观察，警惕慢性粒细胞骨髓外复发可能。

综上所述，随着 TKI 治疗的出现，CML 的生存期大大延长，但不同患者对 TKI 的反应不同，可能存在复杂原因。本研究发现 NK 细胞可能在其中起重要作用，将针对此方面作进一步研究，寻找更客观直接的证据。

参考文献

[1] 胡敏，袁凯锋，李晓明，等. 伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼对慢性粒细胞白血病慢性期患者的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志，2016，32(6)：511-513.

[2] AGGARWAL N，SWERDLOW S H，TENEYCK S P，et al. Natural killer cell (NK) subsets and NK-like T-cell populations in acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes[J]. Cytometry Part B，2016，78(90B)：349-357.

[3] CAMPBELL K S，HASEGAWA J U N. Natural killer cell biology：an update and future directions[J]. J Allergy Clin Immunol，2013，132(3)：536-544.

[4] VARBANOVA V, NAUMOVA E, MIHAYLOVA A. Killer-cell immunoglobulin-like receptor genes and ligands and their role in hematologic malignancies[J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(4): 427-440.
[5] 张丹阳,田登梅,冯超,等.慢性髓系白血病患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞检测的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2017,24(1):22-25.
[6] FRESE-SCHAPER M, KEIL A, YAGITA H, et al. Influence of natural killer cells and perforin? mediated cytolysis on the development of chemically induced lung cancer in A/J mice[J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(6): 571-580.
[7] CANTONI C, HUERGO-ZAPICO L, PARODI M, et al. NK cells, tumor cell transition, and tumor progression in solid malignancies: new hints for NK-Based immunotherapy? [J/OL]. J Immunol, 2016, 67(12): 4684268.
[8] 李婷婷,彭慧,孙汭,等.记忆性 NK 细胞的最新研究进展[J].中国免疫学杂志,2016,32(4):449-459.
[9] 李国辉,陈任安,范玉贞,等.慢性 NK 细胞增殖性疾病 1 例并文献复习[J].临床血液学杂志,2016,29(2):240-243.
[10] 刘春香,张怡,芦慧颖.NK 细胞的高效扩增及其对体外肿瘤模型的杀伤效果研究[J].中国免疫学杂志,2017,33(8):1186-1190.

(收稿日期:2018-03-29　修回日期:2018-07-28)

· 案例分析 ·　DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.047

右膈下间位结肠误诊消化道穿孔 1 例报道

王洪波,王志刚,陈应果,李　科△
(重庆市中医院外二科　400000)

关键词:结肠异位;　右膈下间位结肠;　误诊;　消化道穿孔
中图法分类号:R574.4　　**文献标志码**:C　　**文章编号**:1672-9455(2019)01-0137-02

临床医师在工作中偶尔发现患者有内脏器官异位的情况,绝大多数患者脏器异位只是发育异常,对患者的生理机能并无影响,也不会对疾病的诊治造成困扰。临床必须对其有清醒的认识和足够的重视,否则可能因为脏器异位干扰患者疾病诊治甚至带来严重后果。2017 年 6 月 21 日本科收治 1 例结肠异位(右膈下间位结肠)患者,误诊为消化道穿孔拟行手术治疗,后经审慎分析最终避免了误诊误治,为临床提供相关参考。报道如下。

1　临床资料

患者,男,66 岁,2017 年 6 月,因"腹痛腹泻 1 d"于本院急诊科就诊。查体:生命体征平稳,心肺无特殊。腹部平坦,未见胃肠型蠕动波,未见腹壁静脉曲张。全腹软,脐周轻压痛,无反跳痛肌紧张,Murphy 征阴性,肝浊音界消失,肝脾肋下未触及,肝肾区无叩痛。肠鸣音稍活跃 5～7 次/分钟,无亢进,无气过水声,移动浊音阴性。拟诊"急性肠炎"。血常规、大小便常规未见明显异常。腹部 X 线光片检查提示:右膈下见游离气体,消化道是否穿孔(图 1)。放射科遂报危急值,外科会诊后以"消化道是否穿孔"收治入院。入院后积极完善相关检查,积极术前准备,拟急诊行腹腔镜探查手术治疗。上级医师查看患者并再次查体,查体情况同急诊科一致。考虑患者体征与消化道穿孔不符。遂于术前行腹部 CT 检查并与放射科医师沟通,CT 提示:结肠异位,右膈下间位结肠并肠腔积气,腹腔未见游离气体及积液(图 2)。再次查看腹部 X 线光片,所示右膈下游离气体,实为异位结肠肠腔内气体,非游离气体。修正诊断:急性肠炎。及时制止手术,予以对症处理后患者痊愈出院。

图 1　患者急诊 X 线光片(见右膈下气体)

图 2　患者复查 CT(见右膈下间位结肠)

△ 通信作者,E-mail:whb000177@sina.com。