

· 临床研究 ·

嗜酸性粒细胞增多症患者合并脑梗死的相关危险因素分析

陈 丽¹, 种 莉¹, 孙 宏², 唐 鹏¹, 刘 玥¹, 李晓青¹, 李 锐^{1*}

(¹陕西省人民医院神经内三科, 西安 710068; ²西安交通大学附属第二医院神经内科, 西安 710004)

【摘要】目的 探讨嗜酸性粒细胞增多症(HES)合并脑梗死的危险因素。**方法** 采用回顾性病例对照研究的方法, 调查了2005年3月至2015年3月期间陕西省人民医院、西安交通大学附属第二医院连续收治住院的HES患者的病历数据和随访资料, 分析患者的病程、实验室检查、影像学检查、治疗方法等临床资料, 根据是否发生脑梗死进行相关危险因素分析。**结果** 120例HES患者中有8例患者出现脑梗死, 发病率为6.7%, 其中男性6例, 女性2例。实验室生化指标中肌酸激酶同工酶及肌钙蛋白T在脑梗死患者中较未发生脑梗死的患者明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** HES患者脑梗死风险较高, 其脑梗死发病机制可能与HES所致心内膜和心肌损伤、坏死, 血栓形成, 栓子脱落发生栓塞有关。

【关键词】 嗜酸性粒细胞增多症; 脑梗死; 肌酸激酶同工酶; 肌钙蛋白T

【中图分类号】 R743.33

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.10.175

Relative risk factors of cerebral infarction in patients with hypereosinophilic syndrome

CHEN Li¹, CHONG Li¹, SUN Hong², TANG Peng¹, LIU Yue¹, LI Xiao-Qing¹, LI Rui^{1*}

(¹The Third Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China; ²Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relative risk factors of cerebral infarction in the patients with hypereosinophilic syndrome (HES). **Methods** A retrospective case-control study was carried out on all the consecutive in-patients diagnosed with eosinophilia in the Shaanxi Provincial People's Hospital and the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from March 2005 to March 2015. Their clinical data and follow-up information were collected. Disease course, laboratory results, radiological results, and treatment recordings were analyzed for their correlation with the occurrence of cerebral infarction. **Results** A total of 120 HES patients were enrolled in this study, and 8 of them (6 males and 2 females) suffered from acute cerebral infarction, with an incidence of 6.7%. Laboratory examination indicated that the serum levels of creatine kinase isoenzyme and troponin T were obviously higher in those with acute cerebral infarction than those without ($P < 0.05$). **Conclusion** HES patients are at high risk of cerebral infarction, which might be due to the impairment and necrosis of endocardium and myocardium, thrombogenesis, and embolism.

【Key words】 hypereosinophilic syndrome; cerebral infarction; creatine kinase isoenzyme; troponin T

This work was supported by the Project of Key Field Innovation Team of Shaanxi Province (2012KCT-17).

Corresponding author: LI Rui, E-mail: lrmail@yeah.net

嗜酸性粒细胞增多症(hypereosinophilic syndrome, HES)是一种临床少见疾病, 可累及多个系统如血管、皮肤、胃肠道、肺部、神经等的综合征^[1]。一些调查研究显示急性脑梗死往往可致永久性瘫痪, 他们的日常工作及社会活动明显减少^[2]。HES相关的脑卒中是HES严重的并发症之一, 脑卒

中是危害中老年患者的一类疾病, 2008年原卫生部公布的第三次全国死因调查, 脑梗死成为中国第一致死原因, 而且HES所造成的血栓形成可以导致脑梗死, 威胁生命及造成多个器官损害^[3]。然而迄今为止, HES并发脑梗死的发病率尚不清楚, 同时, HES与脑梗死发生的关系及HES相关脑梗死的临床

收稿日期: 2015-07-28; 修回日期: 2015-08-28

基金项目: 陕西省重点领域创新团队项目(2012KCT-17)

通信作者: 李 锐, E-mail: lrmail@yeah.net

特征、风险预测均无相关系统研究。本研究采用回顾性病例对照研究方法,通过分析过去10年住院HES患者的临床资料,对HES并发脑梗死临床特征和危险因素进行了分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性病例对照研究方法,通过检索获得陕西省人民医院、西安交通大学附属第二医院2005年3月至2015年3月期间诊断为HES的所有患者的病历资料。全部病例均符合HES诊断标准:

(1)嗜酸性粒细胞绝对数 $>1.5 \times 10^9/L$,持续 >6 个月,或因嗜酸性粒细胞增多症于6个月内死亡;

(2)有多系统或多器官受累的证据^[1]。HES排除标准(排除引起嗜酸性粒细胞增多的常见原因):

(1)过敏性疾病;(2)寄生虫病;(3)恶性肿瘤疾病等。脑梗死的诊断标准参考1994年全国第四届脑血管病学术会议标准^[4]。患者无精神疾病个人史和家族史。所有病例均排除可导致心肌损伤标志物升高的疾病如心肌梗死、心肌炎、急性肺栓塞、心力衰竭、终末期肾病等。所有患者均记录年龄、性别、实验室资料等。共入选符合条件的病例120例,

平均年龄52.8岁。其中男性91例,平均年龄55.1岁;女性29例,平均年龄45.7岁。其中脑梗死患者8例,男性6例,女性2例。

1.2 方法

通过住院病历检索系统,调查了自2005年3月至2015年3月间,诊断为HES、同时具备脑梗死诊断、且脑梗死发生于诊断HES 6个月以内的患者120例。其中并发脑梗死的患者为病例组(脑梗死组),对照组为上述医院收治的嗜酸性粒细胞增多但未并发脑梗死的患者。分析调查患者的外周血常规嗜酸性粒细胞的比值,相关生化指标(如肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白T等)、心脏超声检查结果。

1.3 统计学处理

采用SPSS16.0统计软件对所有数据进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

表1结果表明,脑梗死组的肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白T水平显著高于对照组($P < 0.01$)。脑梗死组发病年龄与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

两组比较,白细胞总数、嗜酸性粒细胞数、C-反应蛋白,IgE定量、肝肾功能指标、血浆D-二聚体差异均无统计学意义($P > 0.05$);心脏超声附壁血栓形成在脑梗死组所占比例与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between two groups

Item	Cerebral infarction group (n = 8)	Control group (n = 112)
Male[n(%)]	6 (75.00)	85 (75.89)
Male age(years, $\bar{x} \pm s$)	51.20 $\pm$ 6.02	55.40 $\pm$ 6.01
Female age(years, $\bar{x} \pm s$)	49.00 $\pm$ 7.07	45.00 $\pm$ 6.08
Plasma D-dimer(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.75 $\pm$ 0.46	0.63 $\pm$ 0.46
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	11.20 $\pm$ 1.06	10.90 $\pm$ 1.07
AEC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	5.81 $\pm$ 1.25	5.78 $\pm$ 1.21
Serum IgE(IU/ml, $\bar{x} \pm s$)	2010 $\pm$ 200	2011 $\pm$ 198
C-reactive protein(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	106.7 $\pm$ 20.1	107.5 $\pm$ 22.2
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	131.42 $\pm$ 81.80	130.25 $\pm$ 80.90
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	80.8 $\pm$ 40.85	81.6 $\pm$ 39.90
Creatine kinase isoenzyme ($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	16.65 $\pm$ 8.30**	4.08 $\pm$ 1.86
Troponin T($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)	2.05 $\pm$ 0.45**	0.22 $\pm$ 0.29
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.60 $\pm$ 2.27	8.70 $\pm$ 2.25
SCr($\mu mol/L$, $\bar{x} \pm s$)	119.00 $\pm$ 35.65	120.00 $\pm$ 34.77
Thrombosis[n(%)]	2 (25.00)	12 (10.71)

WBC: white blood cell; AEC: absolute eosinophil count; serum glutamic-oxaloacetic transaminase; AST: aspartate transaminase; ALT: alanine transaminase; BUN: blood urea nitrogen; SCr: serum creatinine. Compared with control group, ** $P < 0.01$

3 讨论

HES是一类临床发病较少的疾病,本次回顾性研究发现,120例HES患者中有8(男6,女2)例患者出现脑梗死(6.7%),其中6例患者既往体健,1例患者既往患有慢性胃炎,1例患者既往患有慢性支气管炎,此2例均为男性患者。8例患者中7例患者出现多个颅神经损害的症状及体征:1例出现构音障碍合并双侧肢体不同程度肌力减退,2例出现偏盲合并双侧肢体不同程度肌力减退,1例出现认知障碍及双侧肢体不同程度肌力减退,1例出现眩晕、呕吐合并双侧肢体不同程度肌力减退,2例出现一侧肌力减退、另一侧肢体感觉减退。另外1例患者仅出现一侧肢体肌力减退及伸舌偏斜。但所有的患者磁共振DWI均显示累及多个脑血管供血区所致的梗死病灶。

HES是临床少见疾病,特点是可以累及多个系统损伤,以血液系统、皮肤、心脏最常受累,也可累及神经系统,罕见累及器官为肝、肾、胰腺等^[5,6]。HES相关的组织损伤可能是嗜酸性粒细胞直接浸润和间接作用释放炎症因子所致^[7]。目前对于嗜酸性

粒细胞增多导致脑梗死的机制及危险因素尚不清楚,存在以下两种观点。一种是嗜酸性粒细胞释放的毒性物质直接损害血管,造成内皮损伤所致^[8]。这些毒性物质在局部组织聚集,释放毒性炎症介质(如嗜酸性粒细胞过氧化物酶和嗜酸性粒细胞释放的神经毒素),还可合成血小板激活因子、白三烯等血管活性物质,导致组织破坏使嗜酸性粒细胞聚集^[9]。但另一些研究观点更倾向于心内膜血栓形成,栓子脱落导致脑血栓。Wise等^[10]对1例66岁HES并发脑梗死患者进行化验检查及各项影像学研究,结果发现强有力的证据,即心脏超声发现附壁血栓形成,提示可能与心脏血栓形成、栓子脱落有关。本研究回顾性地分析了120例患者的生化指标及影像学指标,发现在8例并发脑梗死患者的血液生化指标中心肌损伤标志物(肌钙蛋白T)及肌酸激酶同工酶较未发生脑梗死的患者明显升高,提示可能为嗜酸性粒细胞所致心内膜损伤,血栓形成,栓塞所致。且患者的头颅磁共振显示双侧大脑半球,不同部位多发梗死,不同于脑血管病所致的脑梗死为局灶性,有相应血管狭窄的病例。嗜酸性粒细胞介导的心脏损伤经历了3个阶段:首先是无临床症状的急性坏死期;然后是中间阶段和最后阶段的血栓纤维化^[11]。若进一步发展,嗜酸性粒细胞损伤的心内膜、心肌或嗜酸性粒细胞碱性蛋白引发心肌坏死物质释放,使得心脏血栓成为复发性栓塞的一个潜在来源^[12],栓子脱落可导致多发的脑梗死,造成多个神经功能缺损。就嗜酸性粒细胞所致的脑梗死的治疗而言,抗凝剂、抗血小板与激素同时治疗可能会取得更好的疗效^[13]。外周血嗜酸性粒细胞水平可与临床症状的改善相关,嗜酸性粒细胞可分为轻度、中度及重度升高,轻度为351~1500个/ μl ,中度为1500~5000个/ μl ,重度>5000个/ μl ^[14]。随着对HES的研究进展,发现特异性抗白细胞介素-5(interleukin-5, IL-5)单抗可以阻碍嗜酸性粒细胞的成熟,持续、显著降低嗜酸性粒细胞水平,在使用激素后使用IL-5单抗,可使激素逐渐减量或停药,部分病例可作为替代治疗^[15,16]。

综上所述,对于具有多种全身表现、影像学提示双侧大脑半球多发梗死灶及多个神经损伤的临床病例,不能忽视HES所导致的脑梗死,其主要意义在于为临床治疗拓宽思路,更好地控制病情,降低死亡率和致残率。

【参考文献】

- [1] Chusid MJ, Dale DC, West BC, *et al.* The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature[J]. *Medicine(Baltimore)*, 1975, 54(1): 1-27.
- [2] Skolarus LE, Burke JF, Brown DL, *et al.* Understanding stroke survivorship: expanding the concept of poststroke disability[J]. *Stroke*, 2014, 45(1): 224-230.
- [3] Khwaja GA, Duggal A, Kulkarni A, *et al.* Hypereosinophilia—an unusual cause of multiple embolic strokes and multi-organ dysfunction[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(10): 2316-2318.
- [4] Standard for Academic Conference on Cerebrovascular Disease (1995)[J]. *Chin J Neurol*, 1996, 29(6): 376-381. [全国第四届脑血管病学术会议标准(1995)[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 376-381.]
- [5] Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, *et al.* Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(6): 1292-1302.
- [6] Valent P, Klion AD, Horny HP, *et al.* Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(3): 607-612.
- [7] Matsuo Y, Inokuma S. Idiopathic hypereosinophilic syndrome(idiopathic HES)[J]. *Arerugi*, 2011, 60(1): 1-8.
- [8] Chang WL, Lin HJ, Cheng HH. Hypereosinophilic syndrome with recurrent strokes: a case report[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2008, 17(3): 184-188.
- [9] Freeman HJ. Longstanding eosinophilic gastroenteritis of more than 20 years[J]. *Can J Gastroenterol*, 2009, 23(9): 632-634.
- [10] Wise FM, Olver JH. A 66-year-old man with multiple cerebral and infarcts due to idiopathic hypereosinophilic syndrome[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(10): 1442-1443.
- [11] Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome[J]. *Blood*, 1994, 83(10): 2759-2779.
- [12] Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2007, 27(3): 457-475.
- [13] Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(8): 677-688.
- [14] Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(1): 39-44.
- [15] Intermesoli T, Delaini F, Acerboni S, *et al.* A short low-dose imatinib trial allows rapid identification of responsive patients in hypereosinophilic syndromes[J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(5): 681-685.
- [16] Roufosse F, de Lavareille A, Schanden L, *et al.* Mepolizumab as a corticosteroid sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(4): 828-835.