

• 案例分析 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 21. 046

1 例 COVID-19 患者恢复期外周血发现变异淋巴细胞的病理价值*

邓斯予,李 泉[△],张 浩,张崇珍
重庆市长寿区人民医院医学检验科,重庆 401220

关键词:新型冠状病毒肺炎; 核酸检测; 变异淋巴细胞
中图分类号:R563. 1;R361+. 3 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2020)21-3227-03

目前,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)已在全球传播,该病毒人群普遍易感,各年龄层次均有发病。但是不同人群由于身体状况及免疫功能的个体差异,造成感染新型冠状病毒(SARA-CoV-2)后的 COVID-19 患者的临床表现及预后各不相同^[1-3]。本院收治了 1 例 COVID-19 患者,其恢复期在外周血发现有变异淋巴细胞。经过仔细观察对比研究,发现此类细胞可能与 CD8⁺T 细胞有关,在 COVID-19 患者的诊断及预后中有重要的病理价值。现报道如下。

1 临床资料

患者,男性,68 岁,4⁺ d 前因无明显诱因出现咳嗽伴发热、流涕、头昏,于当地卫生院就诊。测体温 38. 6 ℃,予以对症治疗后无缓解,加重伴气喘 1⁺ d 入院。体格检查:体温 38. 9 ℃,心率 105 次/分,呼吸 20 次/分,血压 150/85 mm Hg。神志清楚,咽部充血,扁桃体 1°肿大,未见脓点,步入病房。右下肺叩诊浊音,左肺呼吸音增粗,双肺未闻及干湿啰音,肠鸣音未见明显异常。流行病学史:患者长期在武汉汉口生活,

否认去过华南市场,否认近期有类似患者接触史,其妻有咽痛症状,于 2020 年 2 月 8 日确诊为 COVID-19 患者。2020 年 1 月 26 日重庆市长寿区葛兰镇医院胸部 CT:肺叶可见斑片状模糊影,双侧肺门增浓,考虑炎症改变。2020 年 1 月 31 日本院胸部 CT:双肺散在分布斑片模糊影,病灶较前明显增多。2020 年 2 月 5 日本院胸部 CT:双肺散在炎症,病灶较前明显增多,提示炎症加重。入院后每隔 1 天行 1 次鼻咽拭子或深部痰拭子,一共进行 6 次核酸检测均为阴性。2020 年 2 月 8 日行大便拭子第 2 次核酸检查阳性,结合其病历及临床症状,诊断为 COVID-19,转入重庆市公共卫生中心治疗。2020 年 2 月 20 日好转出院,出院后在长寿区疾控中心定点隔离酒店进行隔离观察。

2 实验室检查

2.1 COVID-19 血常规动态检测结果 白细胞计数在治疗前后无明显改变,但淋巴细胞绝对值及百分比在治愈出院后呈上升趋势。见表 1。

表 1 COVID-19 患者血常规动态检测结果

项目	1 月 28 日	1 月 30 日	2 月 1 日	2 月 4 日	2 月 8 日	3 月 2 日	3 月 7 日
白细胞计数($\times 10^9/L$)	4. 17	3. 94	4. 57	4. 32	5. 11	6. 74	8. 20
淋巴细胞绝对值($\times 10^9/L$)	0. 82	0. 77	0. 72	0. 64	0. 68	1. 48	1. 86
淋巴细胞百分比(%)	19. 60	19. 50	15. 80	14. 80	13. 30	22. 00	22. 70

2.2 COVID-19 淋巴细胞亚群及 NK 细胞动态检测结果 患者在 2020 年 1 月 28 日表现出 NK 细胞减低,但在 2020 年 2 月 26 日后患者 NK 细胞逐渐恢复正常,CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞也逐渐恢复正常。COVID-19 患者淋巴细胞流式细胞亚群动态变化见表 2。

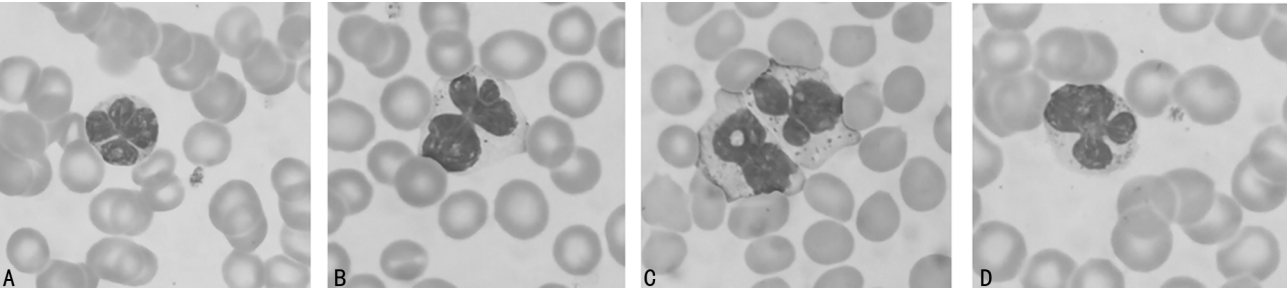
2.3 COVID-19 患者外周血变异淋巴细胞形态 外周血推片发现变异淋巴细胞,占 20%左右。其细胞胞体不规则,大小不一,细胞质呈透明淡蓝色,量多,部分细胞可见粗大紫褐色颗粒;核聚集成块状,部分细胞核染色质疏松但未见核仁,核似花瓣样、蝴蝶样不

规则样形态,见图 1。此类细胞 MPO、PAS 染色均为阴性。

表 2 COVID-19 患者淋巴细胞流式细胞亚群检测结果动态变化

细胞	1 月 28 日	1 月 30 日	2 月 26 日	3 月 7 日
CD4 ⁺ T 细胞(个/ μL)	240	202	489	392
CD8 ⁺ T 细胞(个/ μL)	195	151	385	351
B 细胞(个/ μL)	217	148	122	106
NK 细胞(%)	9	7	443	256

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM192)。
[△] 通信作者,E-mail:643353148@qq. com。



注:A、B、C、D 表示在不同的视野下的观察结果。

图 1 外周血变异淋巴细胞形态(油镜 10×100)

3 讨 论

淋巴细胞是免疫系统的核心细胞,来源于骨髓造血干细胞,在不同部位分化成为 T 细胞、B 细胞、NK 细胞,具备识别抗原和记忆抗原能力,从而发挥识别、清除异物和病毒,维持机体内部稳定的作用。有研究显示,COVID-19 患者外周血 NK 细胞计数、CD8⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞绝对计数均减少^[4-5]。该患者实验室检查结果也证实了这一观点,患者出现临床症状后淋巴细胞进行性下降。直到患者 2020 年 2 月 8 日核酸检测阳性被确诊为 COVID-19 时其淋巴细胞下降至最低点,这可能是病毒感染时淋巴细胞参与免疫杀伤作用被大量消耗所致。其恢复阶段淋巴细胞绝对值逐渐恢复正常水平。但患者治疗期间核酸检测多次为阴性,病程期间患者有间歇性腹泻,直到 12 d 后大便拭子检查核酸阳性才确诊。多次检测阴性是否因为该患者体内病毒被免疫细胞快速清除,导致出现鼻咽拭子病毒量低而造成? 由于患者确诊后要转至定点医院进行治疗,当时也没有对其外周血细胞形态进行分析,无法了解当时外周血细胞形态是否正常。

患者康复出院后回到长寿地区,在指定地点隔离观察。在其外周血发现有明显的变异淋巴细胞,占 20%左右。这类细胞到底属何细胞,笔者对其进行特殊染色和细胞形态识别及结合外周血淋巴细胞亚群结果分析,确定为淋巴细胞,其可能是 CD8⁺ T 细胞。CD8⁺ T 细胞来源于骨髓造血干细胞,在胸腺中经过基因 V(D)J 重排和阳选/阴选发育成熟,迁出胸腺后在血液和淋巴器官间循环^[6]。识别特定抗原的静息态 CD8⁺ T 细胞仅有 10~1 000 个,这保证了体内有限数量 CD8⁺ T 细胞能够通过其表面的 T 细胞抗原受体识别 MHC I 分子递呈的抗原肽而被活化,活化后的 CD8⁺ T 细胞会经历扩增、收缩和记忆形成 3 个阶段。扩增阶段产生大量的抗原特异性 CD8⁺ T 细胞,经过大于 13 次的分裂,最多可产生约 10 000 个子细胞,但其中的 90%~95% 都会在收缩阶段凋亡,防止机体产生自身免疫疾病。而剩余的 5%~10% 细胞则会进一步分化,形成记忆细胞长期存活,当再次感染时能够迅速响应清除病原^[7-8]。

相关资料表明,SARS 病毒感染可在自限性患者

体内产生有效的保护性杀伤性 T 淋巴细胞(CTL)应答并产生免疫记忆^[9]。而 SARS-CoV-2 与 2003 年发现的 SARS-CoV 同属于冠状病毒科 B-冠状病毒属^[10],是否可以推测某些 COVID-19 患者体内也存在针对 SARS-CoV-2 的 CTL? 该患者多次鼻咽拭子阴性,且其康复后一直未再转阳。是否也可以大胆猜想是这种变异淋巴细胞介导的细胞免疫在杀伤病毒? 由此推断,该变异淋巴细胞有可能就是 CTL。CTL 为抗原特异性细胞毒性杀伤细胞,主要参与细胞免疫,CD8⁺ T 细胞识别由 MHC I 分子递呈的抗原肽,由于大多数有核细胞都表达 MHC I 分子,因此,CD8⁺ T 细胞在清除被病毒、胞内菌、寄生虫等感染的细胞或突变的肿瘤细胞中发挥着重要作用。识别病原微生物等抗原后,CD8⁺ T 细胞活化并分化形成多种类型的效应和记忆细胞,不仅能及时清除被感染的细胞,也能形成长期保护^[11]。

综上所述,COVID-19 患者中,淋巴细胞参与了整个免疫反应,淋巴细胞计数及 T 淋巴细胞亚群计数的显著减低与患者病情具有明显相关性。而外周血变异淋巴细胞数量变化对该疾病的治疗和预后具有重要临床意义。

参考文献

[1] WANG C, HORBY P W, HAYDEN F G. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. Lancet, 2020, 10223(20): 470-473.
[2] LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. N Engl J Med, 2020, 382: 1199-1207.
[3] 朱雨晴, 朱振华. 中医药“以方类证”对新型冠状病毒肺炎中“免疫炎症风暴”的影响[J/OL]. 实用中医内科杂志: 1-4[2020-03-26]. <https://doi.org/10.13729/j.issn.1671-7813.Z20200180>.
[4] 李泉, 聂珂, 乔正荣, 等. 淋巴细胞亚群在新型冠状病毒肺炎患者外周血中的表达及临床意义[J/OL]. 国际检验医学杂志: 1-10[2020-03-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20200305.1440.002.html>.
[5] 胡家光, 蒋忠胜, 李旭, 等. 新型冠状病毒肺炎患者 16 例外周血 T 淋巴细胞亚群的变化及意义[J/OL]. 广东医学: 1-3[2020-03-27]. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.20200588>.

- [6] GASCOIGNE N R, RYBAKIN V, ACUTO O, et al. TCR signal strength and T cell development[J]. Annual Rev Cell Developmental Biol, 2016, 32: 327-348.
- [7] KHAN S H, BADOVINAC V P. Listeria monocytogenes: a model pathogen to study antigen-specific memory CD8⁺ T cell responses [J]. Semin Immunopathol, 2015, 37(3): 301-310.
- [8] HARTY J T, BADOVINAC V P. Shaping and reshaping CD8⁺ T-cell memory[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(2): 107-119.
- [9] 陈华标. SARS 冠状病毒特异性细胞毒 T 淋巴细胞免疫 • 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.21.047
- 应答的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2005.
- [10] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2[J]. Nature microbiology, 2020, 5(4): 536-544.
- [11] 刘畅, 王红艳. CD8⁺ T 细胞活化与分化的分子机制[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(4): 481-487.

(收稿日期: 2020-02-26 修回日期: 2020-07-01)

注射果糖二磷酸钠致高磷血症 1 例

卢海景, 粘少硕, 王佳稳

福建省泉州市正骨医院检验科, 福建泉州 362000

关键词: 果糖二磷酸钠; 高磷血症; 无机磷

中图法分类号: R595.3

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2020)21-3229-03

注射用果糖二磷酸钠适用于低磷血症, 临床也常用于心肌缺血辅助治疗用药。高磷血症是指血清的无机磷浓度高于 1.45 mmol/L^[1], 临床表现为恶心、呕吐、憋气、手足抖动、少尿或无尿等症状, 是临床中非常少见的可危及生命的电解质紊乱, 严重高磷血症可导致严重低钙血症及急性肾衰竭^[2]。本院 2019 年诊断和治疗了 1 例在输注果糖二磷酸钠后引起高磷血症的病例, 现将相关资料报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者, 女, 75 岁, 2019 年 6 月 13 日以“摔倒致腰背部疼痛, 活动受限 7 d”为主诉入院治疗。患者诉 7 d 前不慎摔倒, 臀部着地, 具体受伤机制不详, 当即觉腰背部疼痛、活动受限, 伤时神清, 无头晕、头痛、腹痛, 无二便失禁, 无活动性出血, 无双下肢麻木无力, 无心悸、冒冷汗、晕厥, 无胸闷、呼吸困难, 伤后于本院就诊, 急诊医生予查体及拍片后考虑“T₁₂ 椎体压缩性骨折; L₃ 椎体陈旧性压缩性骨折”, 建议患者住院治疗, 患者拒绝。患者回家后未绝对卧床, 7 d 内症状未减轻, 于 2019 年 6 月 13 日再次就诊, 以“T₁₂ 椎体压缩性骨折; L₃ 椎体陈旧性压缩性骨折”收住入院。既往“高血压病”10 余年, 血压最高 160/90 mm Hg, 平时规律口服“缬沙坦, 每日 1 次”控制血压, 未规律监测血压。“胃病”病史 10 余年(具体不详), 平时未口服药物治疗, 近期无胸闷、心悸等不适。2 年前因“双眼白内障”行手术治疗(具体不详), 术后恢复好。否认“糖尿病”病史, 否认“病毒性肝炎、肺结核”等传染病史, 否认其他外伤史, 手术史如前所述。否认输血史, 否认药物和食物过敏史, 预防接种史不

详。入院中医诊断: T₁₂ 压缩性骨折, 肝肾不足、血瘀气滞。入院西医诊断: T₁₂ 压缩性骨折; L₃ 陈旧性压缩性骨折; 老年性骨质疏松症; 高血压病。

1.2 病程资料 患者于 2019 年 6 月 13 日 14:00 出现胸闷、心悸, 予硝酸甘油含服、吸氧等对症处理后患者症状稍减轻, 行心电图示: 异位心律, 快速型房颤 125 次/分。心脏彩超示: 主动脉瓣老年性退变伴轻度反流; 左房大、二尖瓣重度反流; 三尖瓣重度反流; 肺动脉高压(重度)。请急诊内科会诊, 会诊意见: (1) 高血压 2 级(极高危); (2) 主动脉瓣老年性退变伴反流(轻度); (3) 二尖瓣反流(重度); (4) 三尖瓣反流(重度); (5) 肺动脉高压(重度); (6) 心房颤动; (7) 心功能不全(Ⅲ~Ⅳ级); (8) 双侧基底节区多发腔隙性脑梗死; (9) 脑萎缩; (10) 白内障术后; (11) 双肺慢性炎症。后转入重症监护病房进行治疗, 病历注明“果糖二磷酸钠、极化液”营养心肌。

1.3 用药过程 2019 年 6 月 13 日 21:06 开具医嘱注射用果糖二磷酸钠(10 g+100 mL 灭菌注) 10 g, 静脉滴注, 每日 1 次。6 月 14 日 03:50 开始静脉滴注果糖二磷酸钠, 05:40 滴完, 06:40 抽血送检, 07:17 标本检测, 07:34 初步结果, 08:24 复查后确认结果出具报告, 血清无机磷 4.83 mmol/L。及时上报临床医生, 患者无相应临床症状, 排除其他可能引起血清无机磷升高的因素, 考虑果糖二磷酸钠引起的高磷血症, 医生于 6 月 14 日 09:39 停用果糖二磷酸钠。6 月 15、16、17 日连续 3 d 抽血复查血清无机磷分别为 1.13、0.84、0.85 mmol/L, 均恢复正常。相关指标检查结果见表 1。