

综合病例研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.12.016

大疱性类天疱疮并巨淀粉酶血症一例

张飞亚 穆曼娜 林颖 杨奕 朱冬林 江柏泉 张国超 穆攀伟

【摘要】 淀粉酶升高是诊断急性胰腺炎的重要血清学指标，但淀粉酶升高不应只考虑胰腺疾病。该文报道一例淀粉酶持续升高1年余的66岁男性患者，大疱性类天疱疮并糖尿病3年，8个月前因治疗大疱性类天疱疮时发现血清淀粉酶升高，波动于556~1106 U/L。血脂酶波动于62~73 U/L，尿淀粉酶波动于553~1162 U/L。计算肾淀粉酶清除率/肌酐清除率为0.8% (<1%)。该例无胃肠道症状，腹部彩色多普勒超声（彩超）和CT增强显示胰腺未见异常，甲状腺和唾液腺彩超未见异常，口腔科会诊排除唾液腺疾病，最后确诊为巨淀粉酶血症。随访8个月，患者一直无腹部不适，淀粉酶呈现下降趋势，但仍高于正常水平。该病例提示如果患者血淀粉酶持续升高，无动态变化特征，且不伴腹部不适和脂肪酶升高时，要警惕巨淀粉酶血症。

【关键词】 大疱性类天疱疮；巨淀粉酶血症；高淀粉酶血症；清除率；聚乙二醇

Bullous pemphigoid complicated with macroamylasemia: a case report Zhang Feiya[△], Mu Manna, Lin Ying, Yang Yi, Zhu Donglin, Jiang Baiquan, Zhang Guochao, Mu Panwei. [△]Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Mu Panwei, E-mail: mupanwei@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 High amylase level is a typical sign of acute pancreatitis. However, it can also be found in other diseases. In the article, a case of persistent elevation of amylase level for over 1 year was reported. A 66-year-old male patient suffered from bullous pemphigoid complicated with diabetes mellitus for 3 years. After bullous pemphigoid treatment 8 months ago, he presented with elevated amylase level ranging from 556 to 1106 U/L, serum lipase level between 62 U/L and 73 U/L and urine amylase level between 553 U/L and 1162 U/L, respectively. The renal amylase clearance rate /creatinine clearance ratio was 0.8% (<1%). The patient had no gastrointestinal discomforts. Abdominal color Doppler ultrasound (color ultrasound) and enhanced CT scan revealed that the pancreas was normal. Color ultrasound showed no abnormality in the thyroid and salivary gland. The possibility of salivary gland disease was excluded by stomatologist consultation. The patient was diagnosed with macroamylasemia. The patient reported no discomfort during the 8-month follow-up. The serum amylase level was gradually decreased but still higher than the normal range. This case suggested macroamylasemia should be considered when a patient present with persistent elevation of amylase level, without dynamic changes, gastrointestinal symptoms or elevated serum lipase level.

【Key words】 Macroamylasemia; Hyperamylasemia; Clearance rate; Polyethylene glycol

血淀粉酶升高一般首先考虑和胰腺疾病相关，需要警惕急性胰腺炎，以免延误治疗而威胁生命。但随着研究的深入，发现血淀粉酶升高在其他多种疾病中也可以出现。特别是巨淀粉酶血症，其血淀粉酶水平可以持续维持在高水平。现报道1例大疱性类天疱疮并巨淀粉酶血症的临床特征，同时复习探讨其诊断学特征，以期提高临床医师对淀粉酶升高的认识。

病例资料

一、主诉和现病史

患者男，66岁。因“消瘦3年，尿量增多、视物模糊1年”于2021年10月27日入住中山大学附属第三医院岭南医院内分泌科。患者3年前因长期消瘦在外院确诊“2型糖尿病”，给予0.5g二甲双胍（每日3次）治疗，血糖控制不佳。1年

作者单位：510630 广州，中山大学附属第三医院内分泌科（张飞亚，杨奕，张国超，穆攀伟），消化科（林颖），检验科（朱冬林，江柏泉）；510095 广州，广东省第二中医院黄埔医院内分泌科（张飞亚）；365000 三明，福建省三明市第一医院药剂科（穆曼娜）

通信作者，穆攀伟，E-mail: mupanwei@mail.sysu.edu.cn

前开始出现尿量增多,视物模糊。8个月后因治疗大疱性类天疱疮曾在风湿科住院,检查显示血淀粉酶 586 U/L(参考值 0~125 U/L)。因无胃肠道不适,未给予针对性处理。此次因血糖控制不良入院。患者一直无腹痛、腹胀、恶心和呕吐,每日成形大便一次,性状无明显异常。患者既往有大疱性类天疱疮病史 3 年,给予糖皮质激素治疗,入院时服用甲泼尼龙 16 mg/d,个人史无特殊。

二、体格检查

身高 173 cm, 体质量 65 kg。面色潮红, 额头、眼睑和脸颊外侧可见皮疹, 全身多发色素沉着。心胸无异常, 腹平软, 全腹无压痛及反跳痛, 未见卡伦征和格雷·特纳征。

三、入院后实验室及辅助检查

血淀粉酶明显升高, 波动于 556~1106 U/L, 血脂肪酶(参考值 13~60 U/L)和尿淀粉酶(参考值 0~1200 U/L)则始终在正常范围。见图 1。血清肌酐和尿肌酐亦在正常范围。见表 1。腹部彩色多普勒超声(彩超)示胰脏未见明显异常。腹部 CT 示肝、胆、胰、脾未见异常, 胰腺显影良好, 大小形态正常, 实质平扫及 CT 增强扫描未见明显异常信号影。见图 2。

四、诊断及治疗

口腔科会诊检查, 未发现唾液腺异常, 可排

除唾液腺疾病。入院后给予门冬胰岛素治疗糖尿病, 根据皮肤科意见给予甲泼尼龙、依巴斯汀和硫代硫酸钠治疗天疱疮。根据消化内科会诊意见, 因患者无胃肠道不适, 未给予针对血淀粉酶升高的针对性处理。计算患者淀粉酶清除率/肌酐清除率为 0.8%, 综合所有资料考虑诊断为大疱性类天疱疮并巨淀粉酶血症。患者分别于出院后 4 个月和 8 个月两次入院, 血淀粉酶曾恢复正常, 后又升高, 但较前有下降, 尿淀粉酶则一直正常, 后续患者一直也无任何消化道不适。

讨 论

淀粉酶是水解淀粉和糖原的酶类总称, 由胰腺以活性状态排入消化道, 是体内最重要的水解碳水化合物的酶。它作用于 α -1,4 糖苷键, 而对分支上的 α -1,6 糖苷键则无作用, 其作用的最适 pH 为 6.9, 并通过肾小球滤过, 是唯一能在正常时于尿中出现的血浆酶。淀粉酶最早于 1833 年被发现并被分离^[1]。1916 年 Stocks 提出血尿淀粉酶对多种胰腺疾病有较高诊断价值。1929 年 Elman 等报道急性胰腺炎引起血淀粉酶升高。目前血淀粉酶升高已经成为诊断急性胰腺炎的重要血清学指标。但高淀粉酶血症则迄今没有统一的标准, 高于正常值上限, 高于正常值上限 3 倍和高于正常值上限 5 倍均有应用^[2,3]。随着对淀粉酶的深入研究, 目前一般认为急性高淀粉酶血症大多和胰腺疾病相关,

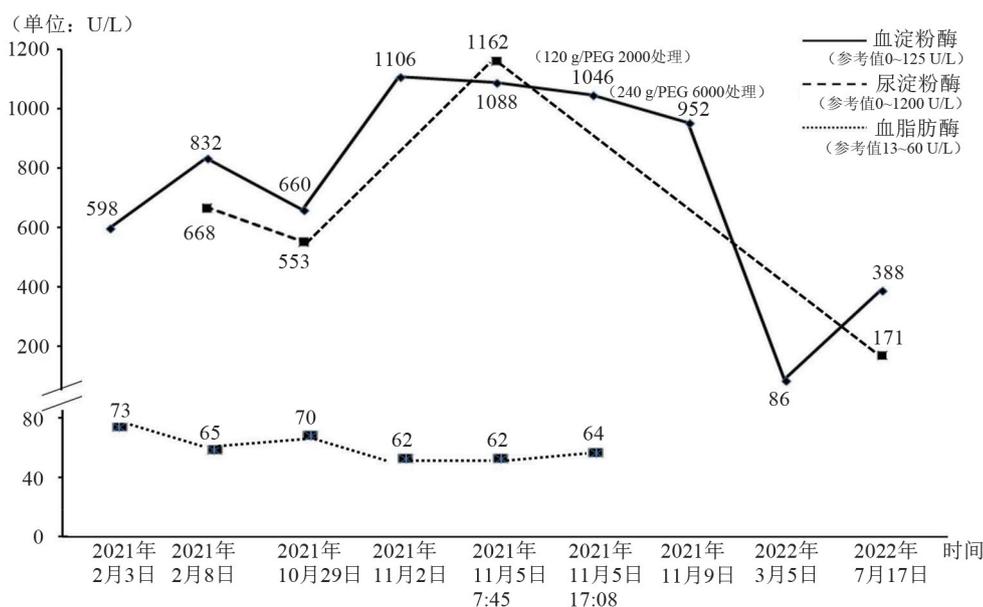


图 1 大疱性类天疱疮并巨淀粉酶血症患者血尿淀粉酶和血脂肪酶结果

表1 大疱性类天疱疮并巨淀粉酶血症患者肝肾功能和风湿相关检查结果

项 目	2021年 2月3日	2021年 2月8日	2021年 10月29日	2021年 11月2日	2021年 11月5日 7:45	2022年 3月5日	2022年 7月17日
血清肌酐 / ($\mu\text{mol/L}$)	135.00	138.00	—	87.00	87.00	72.00	78.00
尿肌酐 / ($\mu\text{mol/L}$)	—	—	5094.00	—	4948.00	—	—
AST / (U/L)	13.00	14.00	—	—	—	11.00	12.00
ALT / (U/L)	9.00	8.00	—	—	—	6.00	8.00
ESR / (mm/h)	82.00	—	62.00	—	—	51.00	74.00
抗“O” / (IU/mL)	60.10	—	—	—	—	229.00	—
类风湿因子 / (IU/mL)	<9.19	—	—	—	—	<10.60	—
CRP / (mg/L)	45.60	—	93.70	—	—	128.70	78.30
血清总补体 (U/mL)	66.00	—	99.00	—	—	60.00	—
补体 C3 / (g/L)	1.50	—	1.68	—	—	1.39	—
补体 C4 / (g/L)	0.34	—	0.44	—	—	0.36	—
IgG / (g/L)	21.09	—	15.31	—	—	37.44	—
IgA / (g/L)	5.76	—	4.54	—	—	3.55	—
IgM / (g/L)	1.63	—	1.19	—	—	1.08	—

注：血清肌酐参考值 $0 \sim 110 \mu\text{mol/L}$ ；尿肌酐无参考值；AST 参考值 $15 \sim 40 \text{ U/L}$ ；ALT 参考值 $3 \sim 35 \text{ U/L}$ ；ESR 参考值 $0 \sim 28 \text{ mm/h}$ ；抗“O”参考值 $0 \sim 200 \text{ IU/mL}$ ；类风湿因子参考值 $0 \sim 15 \text{ IU/mL}$ ；CRP 参考值 $0 \sim 6 \text{ mg/L}$ ；血清总补体参考值 $23 \sim 46 \text{ U/mL}$ ；补体 C3 参考值 $0.80 \sim 1.60 \text{ g/L}$ ；补体 C4 参考值 $0.10 \sim 0.40 \text{ g/L}$ ；IgG 参考值 $8.00 \sim 16.00 \text{ g/L}$ ；IgA 参考值 $0.70 \sim 3.30 \text{ g/L}$ ；IgM 参考值 $0.50 \sim 2.20 \text{ g/L}$ 。

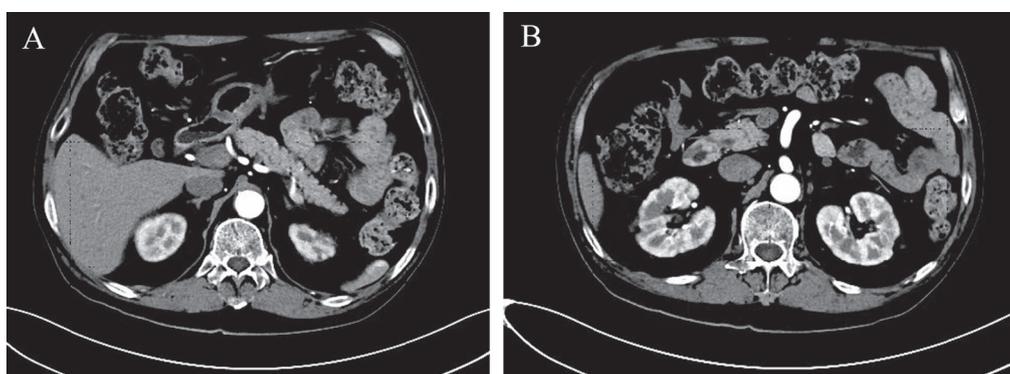


图2 大疱性类天疱疮并巨淀粉酶血症患者腹部 CT 图

慢性高淀粉酶血症则可见于罹患其他疾病的患者，甚至可见于正常人。1980年 Levitt 等报道 28 例慢性高淀粉酶血症患者，随访 3~31 个月，尚未能明确病因。1988 年 Warshaw 等报道 117 例慢性高淀粉酶血症患者，病程 3~48 周，大多数患者均无自觉症状，该调查发现慢性高淀粉酶血症不仅与胰腺疾病无关，且很可能不是由器质性疾病造成的。1994 年日本学者颖川一忠对 5042 名健康体检的正常人群进行为期 3 年的观察，发现高淀粉酶血症 159 名 (3.2%)，随访其中 126 名，86 名 (68.3%) 血淀粉酶持续升高。这些发现促使人们深入探讨慢性高淀粉酶血症的病因。

目前已经明确人体中淀粉酶有两种类型：主要来源于唾液腺的唾液淀粉酶 (S-amylase) 和来源于

胰腺的胰淀粉酶 (P-amylase)。它们分别占总淀粉酶的 60% 和 40%。P-amylase 的特异度高于 S-amylase，但两种同工酶还存在交叉^[4]。高淀粉酶血症可分为 4 种类型：①胰淀粉酶型，该型和急性胰腺炎密切相关；②唾液淀粉酶型，主要和唾液腺疾病及肿瘤相关；③巨淀粉酶型 (详见后文)；④混合型，见于肾功能不全、脑外伤、糖尿病酮症酸中毒、创伤性休克等急性应激状态。

1963 年 Wilding 首次报道在 1 例血淀粉酶升高患者的血清中发现异常大分子复合物。1966 年 Searcy 又报道 3 例类似疾病，并命名为“巨淀粉酶血症”。血中正常淀粉酶分子量约 6 万，由单核-巨噬细胞系统清除并从肾脏排出^[5]。当淀粉酶由于各种原因如自身发生异常结合或者和其他

物质结合形成一种大的免疫复合物,则为巨淀粉酶。巨淀粉酶分子量15万~200万,难以通过肾小球,因此很少从尿液中排出。巨淀粉酶血症的特点:血淀粉酶水平持续升高,尿淀粉酶正常或减少,胰腺和唾液腺无异常,肾功能正常,计算淀粉酶清除率/肌酐清除率[(血淀粉酶/尿淀粉酶)/(血肌酐/尿肌酐)]小于1%。该例患者血淀粉酶波动于598.00~1088.00 U/L(正常上限的4~8倍),血脂肪酶和尿淀粉酶正常,无胃肠道和口腔不适,口腔科会诊排除唾液腺疾患,影像学检查未提示胰腺和唾液腺有异常,肾功能正常,计算患者淀粉酶清除率/肌酐清除率为0.8%,因此可以确诊为巨淀粉酶血症。

此外,还可以用超速离心法、琼脂糖电泳层析法、凝胶过滤法、ELISA、聚乙二醇(PEG)法和高效液相色谱(HPLC)法来直接检测巨淀粉酶以协助诊断。其中PEG法最被推荐,建议采用PEG 6000,浓度用240 g/L优于120 g/L;并认为如果血清中 $\geq 73\%$ 的淀粉酶被沉淀,可认为存在巨淀粉酶,而被沉淀的淀粉酶 $< 52\%$ 时则不存在巨淀粉酶。但有报道显示PEG法检测虽然没有假阳性,但阳性率只有80%,建议应该联用淀粉酶同工酶检测。也有研究发现HPLC可能更为可靠。本例患者无论是使用240 g/L的PEG 6000还是120 g/L的PEG 2000,其血淀粉酶下降程度均 $< 52\%$ 。由此可见对于巨淀粉酶的直接检测还需进一步探讨。

巨淀粉酶血症的发病机制尚未明确,可能和以下因素有关:①抗原驱动,因为某种原因引起自体抗原发生改变或原来位于体内隐蔽位置的自体抗原释放,导致和自身抗体发生交叉反应;②免疫耐受失调,自身免疫疾病伴发的巨淀粉酶血症可能是这种原因,因为在SLE和类风湿性关节炎等自身免疫性疾病中巨淀粉酶血症的比例较大,同时巨淀粉酶血症患者也经常出现免疫性改变,如T淋巴细胞的比例增加和Ig浓度增加等;③血液循环中因为某种原因产生抗淀粉酶抗体;④遗传和环境因素,一些巨淀粉酶血症患者的近亲也存在同样疾患,母体中参与组成巨淀粉酶的IgG会转移给子代,导致先天性巨淀粉酶血症,而有些巨淀粉酶血症患者则完全正常,无任何疾病,近

亲也没有类似疾患,可能是环境中存在某种未确定的因素^[6]。

巨淀粉酶血症是一种良性病变,可以持续数天乃至数年,一般不需要治疗,但由于它常伴发于一些疾病,如肿瘤和自身免疫性疾病(SLE、类风湿性关节炎等),因此需要关注上述疾病^[6]。如本例患者的巨淀粉酶血症可能就和其患大疱性类天疱疮有一定关系。但是否如此还需要更长时间的随访观察。现有的资料显示巨淀粉酶血症并不罕见,在急慢性高淀粉酶血症的病例中,1.6%~20.0%最后诊断为巨淀粉酶血症。该病主要在成人中发病,儿童仅有少数病例报道,成人患者中男女发病率无明显差异,且无明显年龄分布特征。由于其淀粉酶升高的实验室表现有时会引起临床误判,临床医师有必要提高对该病的认识。当被检查者出现血淀粉酶升高,但没有腹部症状,且血脂肪酶和尿淀粉酶没有相应改变时,应警惕巨淀粉酶血症的可能,以免造成医疗资源的浪费和给患者带来不必要的压力。

致谢:本文的CT图像由中山大学附属第三医院放射科的康庄主任和邹艳教授提供,特此致谢!

参 考 文 献

- [1] Lentze M J. The history of maltose-active disaccharidases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(Suppl 3): S4-S6.
- [2] 汪鹏,张薇,刘枫,等.导丝引导胆管选择性插管对ERCP术后胰腺炎影响的系统评价. *中华消化内镜杂志*, 2009, 26(6): 290-294.
- [3] 崔巍,王旭,刘成栋,等.非梗阻型MAGP腹腔镜胆囊切除手术时机及糖类抗原19-9变化意义. *新医学*, 2020, 51(6): 428-432.
- [4] Azzopardi E, Lloyd C, Teixeira S R, et al. Clinical applications of amylase: novel perspectives. *Surgery*, 2016, 160(1): 26-37.
- [5] Gardini A C, Mariotti M, Lucchesi A, et al. Paraneoplastic lipase and amylase production in a patient with small-cell lung cancer: case report. *BMC Cancer*, 2016, 16: 118.
- [6] 李建英,张玲洁.巨淀粉酶血症一例. *中华胰腺病杂志*, 2017, 17(2): 103.

(收稿日期:2022-05-15)

(本文编辑:杨江瑜)