

• 案例分析 •

颈部 Castleman 病 1 例及文献复习

牟晶莹^{1,2}, 吴春锋³, 金 彬^{1△}

(1. 延边大学附属医院口腔科, 吉林 延边 133000; 2. 白城医学高等专科学校, 吉林 白城 137000;
3. 解放军 32183 部队医院口腔科, 吉林 白城 137000)

[摘 要] Castleman 病(CD)是一种罕见疾病,而且很少累及头颈部。目前,CD 发病机制尚未完全明确,其治疗标准也尚未统一。为帮助口腔临床医生提高对 CD 的诊疗意识,该文结合文献探讨了 1 例 CD 的诊疗进展。口腔颌面外科医生在临床工作中,如遇颌面部淋巴源性肿物,应考虑 CD 可能性。

[关键词] Castleman 病; 腮腺区; 颈部; 透明血管型

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.13.037 **中图法分类号:**R782.05

文章编号:1009-5519(2023)13-2335-06 **文献标识码:**B

Castleman 病(CD)又被称为巨大淋巴结增生或血管滤泡性淋巴样增生,于 1954 年被首次报道^[1],并于 1956 年被详细定义并命名。2022 年,有文献报道,早在 1899 年 CD 被医学博士 LECOUNT 描述并发表于《实验医学杂志》^[2]。CD 是一种以无痛性淋巴结肿大特征的罕见交界性淋巴组织增生性病变,在临床上根据累及部位分为单中心型 CD(UCD)、多中心型 CD(MCD)^[3];根据病理特征可分为透明血管型 CD(HV-CD)、浆细胞型 CD(PC-CD)、混合型 CD^[4]。CD 是一种罕见疾病,而且很少累及腮腺,因此关于腮腺 CD 的研究较少见,其在临床中易误诊为 Warthin 瘤、多形性腺瘤等。

1 临床资料

患者,女,43 岁,以“左颈部肿物渐进性生长 5 年”为主诉入院。2011 年曾有子宫肌瘤手术史,已闭经。专科检查:左颈前弥漫性隆起,左颈侧可触及大小为 5.5 cm×4.0 cm 的质硬肿物,固定且无压痛,边界弥散,表面凹凸不平,不随吞咽动作上下移动,双侧颈部可触及明显肿大淋巴结。辅助检查:CT 及左颈部肿物细胞学检查提示左颈部占位病变、淋巴结炎。彩色多普勒超声(彩超)检查:左侧颈部实性占位伴内部钙化,肿物大小为 6.9 cm×5.4 cm×3.6 cm,边界清,形态欠规则,周围似见包膜;甲状腺多发实性结节,甲状腺右叶实性结节,纵横比大于 1;左侧颈部淋巴结肿大,右侧颈部淋巴结可见。全身麻醉下行右甲状腺大部切除活检术、右侧喉返神经探查术、左颈部肿物切除活检术。术中见气管、食管及颈部组织明显受压向右侧移位,双侧甲状腺明显肿大。右甲状腺下极背侧可见 5.0 cm×3.0 cm 大小质硬结节,其切面呈灰白

色、界限不清。左甲状腺外侧颈总动脉前胸锁乳突肌后可见 7.0 cm×5.0 cm×4.0 cm 大小质硬肿物(图 1),界限欠清,与周围肌肉组织粘连不清,质地较脆,极易出血。肿物切面呈息肉样,出血较多。术中快速病理检查:结节性甲状腺肿(图 2)、左颈部淋巴结钙化性质待查。术后病理检查:左颈部 CD(图 3)。6 年间电话回访,患者自述术区无异常症状,而且身体状况良好。

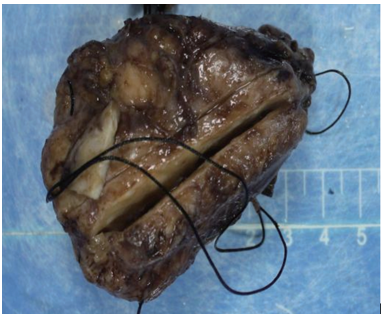
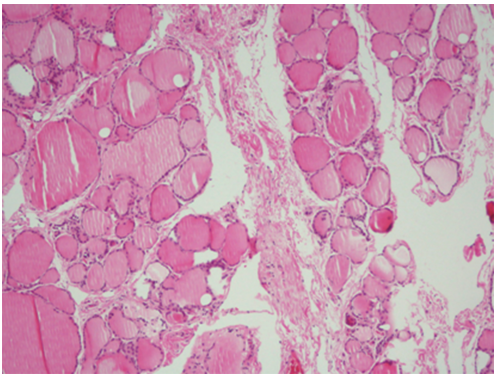


图 1 左颈部肿物



注:滤泡周围增殖的淋巴细胞呈洋葱皮状排列。

图 2 结节性甲状腺肿(10×10)

△ 通信作者, E-mail: jinbin198629@163.com。

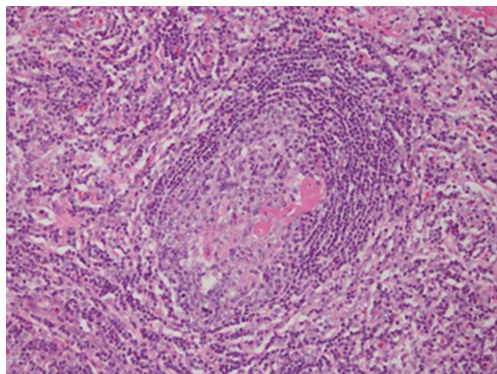


图 3 腮腺肿瘤术后病理检查(4×10)

2 讨论

2.1 CD 发病机制 CD 的发病机制尚未明确,目前公认为与细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、人类疱疹病毒 8 型(HHV-8)、卡波西肉瘤疱疹病毒(KSHV)/HHV-8 感染细胞产生的 IL-6 的病毒同源物等因素有关^[5]。关于 CD 病因的研究很重要,明确其发病机制可指导临床靶向用药、减少联合用药,继而减轻患者经济负担,改善患者临床预后,从而提高患者生活质量和生存率。

2.1.1 UCD 病因 目前认为滤泡树突状细胞的克隆性增殖可能与 UCD 密切相关^[6]。有研究通过基因测序发现,血小板衍生的生长因子受体 b(PDGFRB)基因在 UCD 中存在较高的突变率,UCD 的发病机制可能与间质细胞中 PDGFRB 突变相关^[7]。有研究报道,UCD 患者同时伴发肾癌,二者是否存在基因关联性,还有待进一步研究。

2.1.2 MCD 病因 有研究表明,MCD 的发病过程与以下 2 种病毒有重要相关性,分别为 HHV-8(也被称为 KSHV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)^[8]。MCD 按照病因分类(基于是否感染上述 2 种病毒)可分为 HIV-/HHV-8-MCD、HIV-/HHV-8+、HIV+/HHV-8+3 种亚型,HIV-/HHV-8-MCD 是特发性 MCD,又称为 iMCD。iMCD 是一种危及生命的亚型,临床症状也相对较重,涉及全身炎症症状、多克隆淋巴增殖和多器官系统功能障碍等,这些全身表现是通常由 IL-6 在内的细胞因子风暴所引起^[4]。iMCD 目前病因尚不明确。有研究发现,iMCD 不良预后可能与 RABPE1、DARS2、DNAH11、MTCL1 及 NCOA4 的改变相关,尤其是编码 L261F 的 NCOA4 基因突变,在 iMCD 的发病机制中可能扮演重要角色^[9]。近年来有研究提示,恶性肿瘤和 iMCD 的病因、发病机制之间可能存在一定关联^[7]。

2.1.3 TAFRO 综合征 TAFRO 综合征可以理解作为一种较为特殊的 iMCD,其临床表现为血小板减少、

水肿、发热、网织纤维化和器官肿大、淋巴结肿大及肾功能不全为特征的全身性炎症,是一种特有的、具有侵袭性病程的 MCD^[10]。目前,关于 TAFRO 综合征的研究认为,其可能与感染、免疫功能异常、细胞因子风暴等因素相关。

2.2 CD 临床表现与病理特征 CD 偶尔还会合并口腔病变,如副肿瘤性唇炎、干燥综合征和口腔扁平苔藓^[11-13]。有学者报道了 1 例 CD 和乳头状甲状腺癌(PTC)共存的口腔苔藓样变的病例^[14]。同时,移植抗宿主病、系统性红斑狼疮和恶性肿瘤等多种全身性疾病也可诱发口腔苔藓样变^[15]。然而,作为 CD 的早期表现的口腔苔藓样变并不常见。越来越多的研究显示,甲状腺疾病(桥本氏甲状腺炎、甲状腺功能亢进、甲状腺癌等)、扁平苔藓和口腔苔藓样病变之间可能存在联系^[16]。有研究报道了 5 例与 CD 有关的副肿瘤性天疱疮,结果显示,患者发病年龄为 7~22 岁,平均 11.8 岁,提示儿童副肿瘤性天疱疮常与 CD 有关^[17]。KAKUTANI 等^[18]报道了 1 例因牙关紧闭和厌食症的 CD 患者,CT 显示颈部和腋窝淋巴结肿大,IL-6 水平升高,怀疑为 MCD,患者服用泼尼松和 IL-6 抑制剂后,牙关紧闭迅速改善。与风湿性关节炎相似的是,CD 是一种与 IL-6 相关的淋巴增殖性疾病。

目前,CD 的诊断手段主要是病理检查,其中头颈部 CD 的确诊主要靠术中和术后病理检查。HV-CD 最常见,临床表现为淋巴结体积通常较大,包膜完整,但血供丰富;镜下表现主要包括淋巴滤泡增多,生发中心缩小,套细胞区增宽及滤泡间区血管增生,增生的套细胞可呈环状排列或典型“洋葱皮”样结构。而滤泡间浆细胞增多,血管成分较少,玻璃样变并不明显是 PC-CD 的病理特征。混合型 CD 最少见,兼有以上 2 种类型的病理特点。TAFRO 综合征的病理组织学特征与 HV-CD 相似。iMCD 也可根据临床症状的严重程度分为 POEMS-MCD、iMCD-TAFRO、iMCD-NOS 3 种亚型。CD 的临床病理表现及其分类相对复杂,CARBONE 等^[19]总结了 CD 的临床病理表现。(1)UCD:解剖位置为胸内(纵隔或肺)或胸腔外(颈、腋窝、腹膜后腔或骨盆),可能出现的临床症状通常是压迫邻近的解剖结构,很少出现器官巨大症,通常无系统功能障碍,其中浆细胞型的组织病理学特征为滤泡增生和滤泡成熟,且浆细胞增多(即临床相关的血液疾病);透明血管型的组织病理学特征为生发中心萎缩,呈透明样变化(无系统性临床症状)。(2)KSHV 相关 MCD(KSHV-MCD):解剖位置为多发淋巴结和组织,临床症状为发烧、盗汗、全身水肿、体重

减轻,通常无器官巨大症,伴肾功能不全、肝功能异常,其组织病理学特征为浆母细胞的不同模式特征,主要位于滤泡外套带。(3)POEMS-MCD:解剖位置为多发淋巴结和组织,临床症状为发烧、盗汗、全身水肿、体重减轻,伴肝肿大、脾肿大及神经病变、内分泌病、皮肤改变,其中浆细胞型的组织病理学特征为滤泡间成熟,浆细胞增多;透明血管型的组织病理学特征为囊内丰富的滤泡血管。(4)iMCD-TAFRO、iMCD-NOS:解剖位置为多发淋巴结和组织,临床症状为发烧、盗汗、全身水肿、体重减轻,伴肝肿大、脾肿大及肾功能不全、肝功能异常,其组织病理学特征同(3)。

2.3 辅助检查 由于腮腺区不提倡术前切取活检,因此术前辅助检查对于颌面部 CD 更为重要。有研究指出,CD 超声图像表现为椭圆形、边界清晰欠均匀的低回声病灶,肿物内血流信号丰富,有血管穿入病灶,超声造影可见高增强或等增强,增强方式呈周边向中心增强,而内部有强回声钙化灶提示可能为 HV-CD^[20]。CT 平扫表现为软组织密度,多数病灶密度均匀。CT 动态增强病灶多呈显著持续变化,多数病灶呈均匀强化(动脉期为显著强化,静脉期及延迟期呈持续强化),其强化程度、动态变化与邻近大动脉同步,呈“快进慢出”型,是 UCD 的特征性 CT 增强表现^[21]。

值得注意的是,MCD 患者表现为多个或多个区域淋巴结病,但并不是每个增大的淋巴结都有 CD 改变。为了提高 MCD 病理检出率,临床医生在多个肿大的淋巴结中选择活检靶点是相当关键的。根据影像所反映的淋巴结大小和血供,然后进行正电子发射型计算机断层显像-CT 扫描,考虑到淋巴结的代谢活动,进行第 2 次淋巴结活检,最后的诊断是进行完整的淋巴活检^[22-23]。因此,应综合考虑肿大淋巴结的大小、血供和代谢活动,并进行完整的淋巴活检,从而提高 MCD 病理检出率^[24]。有研究用多参数流式细胞术分析了 11 例 KSHV-MCD 患者和 19 例 KSHV 炎症细胞因子综合征患者积液,结果显示,在 8 例 KSHV-MCD 患者积液中检测到一种具有高度一致性免疫表型的、独特的限制性浆细胞群(LRP),在 7 例 KSHV 炎症细胞因子综合征患者中也观察到相同人群,同时可检测到 LRP 患者与 KSHV-MCD 患者在 KSHV 病毒载量、血小板减少、低蛋白血症严重程度及肝脾肿大发生率方面具有相似性^[25]。提示采用流式细胞术检测 LRP 可作为诊断 KSHV-MCD 的一种方法,KSHV 炎症细胞因子综合征伴积液 LRP 可能是 KSHV-MCD 的一种液体形式。

2.4 CD 治疗和预后 有研究选取 428 例 HIV 和 HHV-8 阴性 CD 患者并进行了 15 年的随访,其中透明血管型 215 例,浆细胞型 165 例,结果显示,浆细胞亚型、肝脾肿大、血红蛋白水平小于或等于 80 g/L、清蛋白水平小于或等于 30 g/L 是影响 CD 预后的独立因素^[26]。

2.4.1 主要药物 目前,CD 尚无统一治疗方法,相关治疗药物及治疗方案主要包括:糖皮质激素(泼尼松、地塞米松)、细胞毒性药物(依托泊苷、长春碱、环磷酰胺、克拉屈滨、瘤可宁、阿霉素脂质体)、鼠嵌合性单克隆抗体(利妥昔单抗)、人-鼠嵌合单克隆 IgG1 抗体[西司妥昔单抗(IL-6 抗体)]、人源化 IL-6 受体单克隆抗体[妥西珠单抗(IL-6 受体抗体)]、抗 HHV 病毒药物(更昔洛韦、齐多夫定、缬更昔洛韦、西多福韦)、蛋白酶小体抑制剂(硼替佐米)、免疫调节剂(沙利度胺、那来度胺)、雷帕霉素抑制剂(西罗莫司),以及 CHOP 联合用药方案(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)、CVP 联合用药方案(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松)、R-CHOP 联合用药方案(利妥昔单抗+CHOP)、R-CVP 联合用药方案(利妥昔单抗+CVP)、BCD 方案(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)。

2.4.2 UCD 治疗 CD 的治疗和预后主要取决于累及淋巴结、器官及病理分型。绝大多数 UCD 患者可通过手术切除治愈,很少有复发的报道^[3]。手术治疗是治疗 UCD 的“金标准”,手术过程即完成了疾病的诊断和治疗^[27]。对于不能耐受手术患者,也有采用单纯放疗的报道;对于无法手术切除的 UCD 病例,可以用放疗、司妥昔单抗+糖皮质激素、TCP(沙利度胺、环磷酰胺、泼尼松)等方案进行药物治疗,待肿物缩小后再行手术治疗^[28-30]。有研究显示,UCD 患者预后好于 iMCD 患者,二者 5 年总生存率分别为 95% 和 74%^[26]。

2.4.3 MCD 治疗 目前,MCD 的治疗尚无统一的“金标准”。与 UCD 比较,MCD 预后相对较差。有研究指出,对于非重型 MCD 可采用利妥昔单抗、斯妥昔单抗+激素、TCP 方案等;对于重型 MCD 可采用斯妥昔单抗+大量激素冲击疗法或联合化疗、CHOP 方案等^[3,29-31]。一些联合用药方案还需要确切的临床研究,在保证药物治疗效果的同时,临床医生还需要平衡患者经济能力和药物价格的关系,以及患者个体临床禁忌、不良反应和药物间的相互作用等。有研究报道了 1 例 MCD 患者接受斯妥昔单抗维持治疗 15 年的成功案例,其剂量为 11 mg/kg,每 3 周 1 次。目前,斯妥昔单抗是唯一获美国食品药品监督管理局批准的治

疗 iMCD 的药物,可适用于患有 MCD 的所有患者^[32]。造血干细胞移植是复发和难治性 MCD 患者的一种选择^[33]。有研究表明,顽固性腹泻是影响 MCD 患者预后的关键因素^[24]。

有研究报道了 1 例 MCD 合并慢性肾衰竭及慢性肾衰竭的病例,结果显示,给予泼尼松 60 mg/d,随后静脉注射托珠单抗 8 mg/kg,随访 2 年未见肾功能异常。对于晚期肾病,托珠单抗可能是一种有效的治疗药物^[34]。有研究显示,年龄大于 60 岁、血红蛋白水平小于或等于 80 g/L 且肝、脾肿大是 iMCD 的独立危险因素,且单因素分析确定了 2 个有意义的危险因素:血红蛋白水平小于或等于 100 g/L、清蛋白水平小于或等于 30 g/L^[26]。对于 iMCD 患者,IL-6 阻滞剂可减轻临床症状和缓解淋巴瘤变^[35-36]。有研究显示,iMCD 中的肾病综合征可通过单用类固醇缓解^[37]。但国际上 iMCD 的相关指南指出,无论疾病严重程度如何,推荐采用 IL-6 抑制剂斯妥昔单抗或托珠单抗进行治疗。对于严重 iMCD,推荐采用 IL-6 抑制剂联合糖皮质激素进行治疗^[38]。但在 iMCD 治疗过程中,临床医生可能因患者感染、过敏等不良反应而不得不暂停或停止使用托珠单抗。有研究显示,长期服用托珠单抗的 iMCD 患者因骨科手术暂时停用 8 周后导致复发^[13]。KOJIMA 等^[39]研究显示,患者因感染而停用托珠单抗 6 周后导致肾病综合征。该研究推测托珠单抗应在 4 周内重新使用,而且强烈建议在 iMCD 治疗的诱导阶段引入托珠单抗。最近的一项研究显示,1 例 iMCD-TAFRO 男性患者进行了 2 次血液透析,在使用 IL-6 阻滞剂后退出透析^[40]。

综上所述,CD 是一种尚未完全明确发病机制且尚无统一治疗标准的疾病,而且该疾病的诊断需要依靠术中、术后病理诊断。在临床中,UCD 预后较好,MCD 具有临床表现多样性、缺乏特异性、预后差异较大等特点,除手术切除外,尚无统一的用药方法,且预后相对较差。因此,MCD 仍然是临床医生面临的巨大挑战。术后应嘱 CD 患者坚持复查,警惕复发。临床医生对于术前不能明确性质的肿物,在结合辅助检查的同时,建议检查全身其他部位有无累及,并且应与本科室及其相关科室医生会诊后再给出相对完善的治疗方案,避免误诊、漏诊。

参考文献

- [1] CASTLEMAN B, TOWNE V W. Case records of the massachusetts general hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Rich-
- [2] PAI S A, NARESH K N, BORGES A M. Report of a case with clinical and pathologic features of Castleman disease that predates Castleman's report by more than 50 years[J]. Arch Pathol Lab Med, 2022, 146(11): 1412-1415.
- [3] VAN RHEE F, OKSENHENDLER E, SRKA LOVIC G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease [J]. Blood Adv, 2020, 4(23): 6039-6050.
- [4] FAJGENBAUM D C, ULDRICK T S, BAGG A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease [J]. Blood, 2017, 129(12): 1646-1657.
- [5] WU D, LIM M S, JAFFE E S. Pathology of Castleman disease [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(1): 37-52.
- [6] FAJGENBAUM D C, SHILLING D. Castleman disease pathogenesis [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(1): 11-21.
- [7] LI Z, LAN X, LI C, et al. Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease [J]. Leukemia, 2019, 33(4): 1035-1038.
- [8] OGAWA Y, WATANABE D, HIROTA K, et al. Rapid multiorgan failure due to large B-cell lymphoma arising in human herpesvirus-8-associated multicentric Castleman's disease in a patient with human immunodeficiency virus infection [J]. Intern Med, 2014, 53(24): 2805-2809.
- [9] YOU L, LIN Q, ZHAO J, et al. Whole-exome sequencing identifies novel somatic alterations associated with outcomes in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. Br J Haematol, 2020, 188(5): e64-e67.
- [10] TAKAI K, NIKKUNI K, MOMOI A, et al. Thrombocytopenia with reticulin fibrosis accompanied by fever, anasarca and hepatosplenomegaly: A clinical report of five cases [J]. J Clin Exp Hematop, 2013, 53(1): 63-68.
- [11] PAN Y, CUI Z, WANG S, et al. Idiopathic mul-

ard C. Cabot [J]. N Engl J Med, 1954, 251(10): 396-400.

- ticentric Castleman disease with Sjogren's syndrome and secondary membranous nephropathy: A case report and review of the literature [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):528.
- [12] WANG M, LI F, WANG X, et al. Features and risk factors for paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome in 145 Chinese patients [J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100 (18): adv00312.
- [13] AKIYAMA M, YASUOKA H, TAKEUCHI T. Interleukin-6 in idiopathic multicentric Castleman's disease after long-term tocilizumab [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(12):2117-2119.
- [14] ZHOU J, ZHOU R, TAN P, et al. Oral lichenoid lesion simultaneously associated with Castleman's disease and papillary thyroid carcinoma: A rare case report [J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1):572.
- [15] LU R, ZHOU G. Oral lichenoid lesions: Is it a single disease or a group of diseases? [J]. *Oral Oncol*, 2021, 117:105188.
- [16] TANG Y, SHI L, JIANG B, et al. A cross-sectional study of oral lichen planus associated with thyroid diseases in East China [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:928.
- [17] BARRY K K, PLUMPTRE I, BAZEWICZ C G, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman disease: A multicenter case series [J]. *Pediatr Dermatol*, 2023, 40(1):90-95.
- [18] KAKUTANI T, YOSHIZAWA M. Multicentric Castleman disease with trismus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 62(6):e205-e206.
- [19] CARBONE A, BOROK M, DAMANIA B, et al. Castleman disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):84.
- [20] 苟加梅, 陈琴, 刘旭, 等. Castleman 病超声特征和临床分型与病理对照分析研究 [J/CD]. *中华消化病与影像杂志 (电子版)*, 2021, 11(5):196-199.
- [21] 许荣睿, 顾正章, 闫战涛, 等. Castleman 病的影像学特征及临床病理表现分析 [J]. *长江大学学报 (自然科学版)*, 2019, 16(9):97-101.
- [22] JIANG Y, HOU G, ZHU Z, et al. The value of multiparameter (18)F-FDG PET/CT imaging in differentiating retroperitoneal paragangliomas from unicentric Castleman disease [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):12887.
- [23] HAN E J, O J H, JUNG S E, et al. FDG PET/CT Findings of Castleman Disease Assessed by Histologic Subtypes and Compared with Laboratory Findings [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(12):2356.
- [24] TANG D, GUO Y, TANG Y, et al. Treatment and Outcome of Castleman Disease: A Retrospective Report of 31 Patients [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2022, 18:499-509.
- [25] YU L, SHI M, CAI Q, et al. A Novel Predictive Model for Idiopathic Multicentric Castleman Disease: The International Castleman Disease Consortium Study [J]. *Oncologist*, 2020, 25 (11):963-973.
- [26] HUA Y, LIANG C, YANG J, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with Castleman disease in a Chinese hospital: paraneoplastic pemphigus is an independent risk factor [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(2):1051-1059.
- [27] TALAT N, BELGAUMKAR A P, SCHULTE K M. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(4):677-684.
- [28] HERRADA J, CABANILLAS F, RICE L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128(8):657-662.
- [29] ZHANG L, ZHAO A L, DUAN M H, et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2019, 133 (16):1720-1728.
- [30] ZHANG M Y, JIA M N, CHEN J, et al. UCD with MCD-like inflammatory state: surgical excision is highly effective [J]. *Blood Adv*, 2021, 5 (1):122-128.
- [31] DONG Y, ZHANG L, NONG L, et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97 (9):1641-

1647.

- [32] NISHIMURA Y, NISHIKORI A, SAWADA H, et al. Idiopathic multicentric Castleman disease with positive antiphospholipid antibody: atypical and undiagnosed autoimmune disease? [J]. J Clin Exp Hematop, 2022, 62(2): 99-105.
- [33] FAJGENBAUM D C. Novel insights and therapeutic approaches in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 318-325.
- [34] SUGAWARA E, SATO T, AMASAKI Y, et al. Successful treatment with tocilizumab for refractory anemia and slowly progressive renal glomerulosclerosis in multicentric Castleman disease: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(8): e28941.
- [35] ARENAS D J, FLOESS K, KOBRIN D, et al. Increased mTOR activation in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. Blood, 2020, 135(19): 1673-1684.
- [36] OSTROWSKA B, SZYMCZYK A, OLSZEWSKA-SZOPA M, et al. Efficacy of siltuximab in the treatment of idiopathic multicentric castleman disease, the first Polish, real-world experience with long-term observation [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(12): 3031-3034.
- [37] SUGIMOTO T, ITO J, TAKEDA N, et al. A case of Castleman's disease complicated with nephrotic syndrome due to glomerulopathy mimicking membranoproliferative glomerulonephritis [J]. Am J Med Sci, 2008, 335(6): 495-498.
- [38] VAN RHEE F, VOORHEES P, DISPENZIERI A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease [J]. Blood, 2018, 132(20): 2115-2124.
- [39] KOJIMA D, YAMAGUCHI S, HASHIGUCHI A, et al. Case report: Importance of early and continuous tocilizumab therapy in nephrotic syndrome associated with idiopathic multicentric Castleman disease: A case series [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 1037032.
- [40] MONTAZERIPOURAGHA A, CAMPBELL C M, RUSSELL J, et al. Thrombocytopenia, anasarca, and severe inflammation [J]. Am J Hematol, 2022, 97(10): 1374-1380.

(收稿日期: 2022-12-23 修回日期: 2023-03-24)

(上接第 2321 页)

- [9] 刘启帆, 任昱桑, 李茵, 等. 综合医院护士导管相关性血流感染认知调查和相关因素分析 [J]. 天津护理, 2019, 27(1): 1-6.
- [10] 岳丽青, 卢敬梅, 柴小桢, 等. 基于目标管理理论的干预策略在预防患者中心血管导管相关血流感染中的应用 [J]. 中国护理管理, 2021, 21(4): 488-492.
- [11] 田丽珍. 导管相关性血流感染的预防研究进展 [J]. 当代护士(上旬刊), 2017, 24(3): 11-13.
- [12] 张琳, 陈祖琨, 郭艺, 等. 基于“Miller 金字塔”原理对高护生中医护理核心能力的培养研究 [J]. 现代医院, 2020, 20(4): 523-526.
- [13] 金红艳, 崔香淑. 情景模拟教学法在临床护理教学中应用效果的 meta 分析 [J]. 卫生职业教育, 2018, 36(15): 74-77.
- [14] 张淑清, 许柳琴, 高莹, 等. 柯氏评估模型在评价护生临床教育阶段性效果中的应用 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(18): 137-139.
- [15] 岳丽青, 卢敬梅, 柴小桢, 等. 基于目标管理理论的干预策略在预防患者中心血管导管相关血流感染中的应用 [J]. 中国护理管理, 2021, 21(4): 488-492.

(收稿日期: 2022-09-14 修回日期: 2023-02-20)