

- 6 Lorek A, Takei Y, Cady EB, et al. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy[J]. *Pediatr Res*, 1994;36(6):699-706
- 7 LeBlanc MH, Huang M, Patel D, et al. Glucose given after hypoxic ischemia does not affect brain injury in piglets[J]. *Stroke*, 1994;25:1443-1448
- 8 Sheldon RA, Partridge JC, Ferrero DM. Postischemic hyperglycemia is not protective to the neonatal rat brain[J]. *Pediatr Res*, 1992;32(4):489-493
- 9 Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ. The effect of hyperglycemia on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat[J]. *J Cere Blood Flow Meta*, 1996;16:1026-1033
- 10 Kim YB, Gidday JM, Gonzales ER, et al. Effect of hypoglycemia on postischemic cortical blood flow, hypercapnic reactivity, and interstitial adenosine concentration[J]. *J Neurosurg*, 1994;81:877-884
- 11 McGowan JE, Haynes-Laing AG, Mishra OP, et al. The effect of acute hypoglycemia on the cerebral NMDA receptor in newborn piglets[J]. *Brain Res*, 1995;670:283-288
- 12 Bona E, Hagberg H, Loberg EM, et al. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short- and long-term outcome[J]. *Pediatr Res*, 1998;43(6):738-745
- 13 Stein I, Neeman M, Shweiki D, et al. Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia and hypoglycemia and coregulation with other ischemia-induced genes[J]. *Mol Cell Biol*, 1995;15(10):5363-5368
- 14 Wise-Faberowski L, Raizada MK, Summers C. Oxygen and glucose deprivation-induced neuronal apoptosis is attenuated by halothane and isoflurane[J]. *Anesth Analg*, 2001;93(5):1281-1287
- 15 Brusselmans K, Eono F, Maxwell P, et al. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) is involved in the apoptotic response to hypoglycemia but not to hypoxia[J]. *J Biol Chem*, 2001;276(42):39192-39196

(收稿:2002-10-09,修回:2002-11-18)

## 噬血细胞综合征的研究进展

李强 综述 本刊 审校

【关键词】噬血细胞综合征,家族性 噬血细胞综合征,继发性 EB病毒

【中图分类号】R725.5 【文献标识码】A 【文章编号】1003-515X(2003)01-0061-03

噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴瘤组织增生症(HLH),是一种反应性单核吞噬系统疾病,常见于小儿,临床酷似恶性组织细胞增生症,易误诊。本病分为原发性和继发性两种,两者临床经过及预后均不同。本文就近年来此病的研究进展综述如下。

### 一、分类及病因

1. 原发性(家族性)噬血细胞综合征(FHL): 1952年由Farquhar等首次报道。本病罕见,发病率约1/106,主要见于婴幼儿,90%均在2岁以下,其中约50%有阳性家族史,临床呈致死性经过,未经治疗者中位数生存期为2个月<sup>[1]</sup>。近年证实本病为常染色体隐性遗传,定位于10号染色体的Perforin[一种与T细胞、自然杀伤细胞(NK)杀灭靶细胞有关的细胞毒蛋白质]基因缺陷所致<sup>[2]</sup>。

2. 继发性(反应性)HPS: 第1例继发性HPS于1975年由Chandra等首次报道,1979年美国明尼苏达大学Ris-dall报道19例,从而确立本病。由于Ris-dall所报告的19例中有15例证实与病毒感染有关,故称为病毒相关性噬血细胞综合征(VAHS)。引起VAHS的常见病毒:巨细胞病毒、单纯疱疹病

毒、EB病毒、水痘-带状疱疹病毒、腺病毒、流感病毒、人类细小病毒B<sub>19</sub>等。以后发现除病毒外,其他感染如细菌,特别是肠道革兰阴性杆菌、流感嗜血杆菌、肺炎球菌、葡萄球菌、布氏杆菌及真菌等也可引起本病,因而又称为感染相关性噬血细胞综合征(IAHS)。继发性HPS还可继发于患血液系统或非血液系统恶性疾病的病人(MAHS),由于恶性疾病本身及化疗、放疗所致免疫抑制状态引起对感染易感性增高所致。自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮及先天性免疫缺陷患儿也可并发此病。一般说来,本病见于各个年龄段(从婴幼儿到成人),但小儿和成人的临床背景及基础疾患均不同,小儿多由病毒及细菌感染所致,而成人则多并发于恶性淋巴瘤及自身免疫性疾病,因而预后不相同。

### 二、发病机制

HPS发病机制尚未完全明了。Perforin是细胞毒T淋巴细胞和NK细胞分泌的一种连接于效应器和靶细胞的蛋白,能插入靶细胞膜中导致其穿孔,并在效应T细胞(细胞毒T细胞)完成功能后激发其自身凋亡。FHL是由于Perforin基因缺陷,在受到感染等情况下,细胞毒T淋巴细胞增殖活化,凋亡受阻大量积聚并产生高细胞因子血症<sup>[3]</sup>。继发性HPS的发病机制目前认为可能系感染导致机体细胞免疫系统调节失控,Th1和Th2细胞失衡,Th1细胞高度活化及随之而来的大量细胞毒T细胞(CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T细胞)的诱导产生可能是其发病原因。两种HPS均有T细胞活化,并产生大量淋巴因子,

作者单位:610041 成都,四川大学华西第二医院儿科

作者简介:李强(1956年-),女,主任医师,教授,博士学位,硕士生导师。1995-1997年在北京协和医院血液科完成博士后工作,在国内外杂志发表文章30余篇。研究方向为小儿血液/肿瘤疾病。

后者刺激巨噬细胞的增殖和活化,随之释放大量的源自巨噬细胞的细胞因子与淋巴因子是引起 HPS 临床症状的基础。白细胞介素-1(IL-1)、干扰素-α(IFN-α)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)可引起高热、肝功能损害、高脂血症、凝血功能障碍及弥漫性血管内凝血(DIC);全身性巨噬细胞/组织细胞增殖、活化可出现噬血细胞现象,所产生的 M-CSF、TNF-α、IL-1、IL-6 等可加重高细胞因子血症;TNF-α、IFN-α 可抑制骨髓造血。DIC、血细胞被大量增殖、活化的巨噬细胞吞噬及骨髓造血功能受抑,导致全血细胞减少。总之,T 淋巴细胞和巨噬细胞活化所产生的高细胞因子血症是 HPS 多种临床表现的基础<sup>[4]</sup>。

### 三、临床表现

HPS 常见的症状有:寒战、出汗、嗜睡、食欲低下、胃肠道及呼吸道症状;体征有高热、皮疹、呼吸困难、肝脾肿大、淋巴结肿大、神经系统并发症如颅内压增高、惊厥等。肝脾肿大、皮疹、神经系统损害小儿较成人更多见,且肝脾肿大在 FHL 较 VAHS 更显著,但 FHL 皮疹少见。Su 等报道 15 例 HPS,年龄 5 个月~14 岁,平均年龄 3 岁 4 个月,男 2 例,女 13 例,临床表现为高热、皮疹、肺部浸润、肝脾肿大、黄疸、全血细胞减少、肝功能损害及凝血功能障碍等<sup>[4]</sup>。Imashuku 等<sup>[5]</sup>报道 82 例 HPS,各种临床症状的发生率为:持续高热(100%),两系以上的血细胞减少(95.9%),肝功能损害(95.8%),肝脾肿大(83.8%),凝血功能障碍(75.4%),黄疸(54.8%),淋巴结肿大(42.8%),中枢神经系统症状(32.3%)。在 VAHS 中,EB 病毒感染所致 EBV-AHS 因其发生率高、临床重症病例多,并可呈暴发性经过,死亡率极高,而日益引起重视。Chen<sup>[6]</sup>等报道 10 例小儿暴发性 HPS,临床酷似恶性组织细胞增生症,骨髓有变异淋巴细胞、成熟组织细胞浸润并有噬血细胞现象,呈进行性恶化,从出现发热到死亡时间平均 16 d,死因为 DIC 及多器官功能衰竭。在病因学研究中,该组 8 例作血清学检查和 Southern 杂交,其中 7 例证实为 EB 病毒感染。因此,作者认为 EBV-AHS 是一种不同于典型传染性单核细胞增多症的暴发性 EB 病毒感染,且主要发生于健康小儿。日本河敬世<sup>[7]</sup>报告 72 例 VAHS,在明确病因的 38 例中 28 例(74%)证实为 EB 病毒感染,多为重症病例,死亡率高达 31%,足见 EBV-AHS 在 VAHS 中的重要性。现认为,EBV-AHS 与一般 VAHS 不同,一般 VAHS 多为可逆过程,而 EBV-AHS 则多为致死性经过。

### 四、实验室检查

几乎所有 HPS 患儿均可见两系血细胞减少或全血细胞减少,VAHS 的全血细胞减少较 FHS 更明显。肝功能损害如胆红素升高、转氨酶及乳酸脱氢酶(LDH)升高、白蛋白降低则 FHL 和 VAHS 均可见;低纤维蛋白原血症多见于 FHL 患儿,但 DIC 主要见于 VAHS 患儿。血清铁蛋白(SF)常显著升高,是疾病活动性的一个重要指标。Imashuku<sup>[5]</sup>报道 82 例小儿 HPS 中,均有 SF 升高,其中 90% 的病例 SF > 1000 μg/L;与 SF 一样,LDH 升高也异常显著(100%),其中 LDH > 1000 IU/L 者占 89.7%。约 50%~80% FHL 患儿在疾病活动期有高甘油三酯血症及脂蛋白脂酶活性降低,是

FHL 区别于 VAHS 的一个重要指标。HPS 患儿血清多种细胞因子浓度升高,IL-1、IL-2、IL-6、TNF-α、IFN-γ、M-CSF、sIL-2R 和 αCD<sub>8</sub> 均升高,以 sIL-2R、IFN-γ 水平升高尤其显著,并具有预后意义。HPS 最显著的病理特征是良性组织细胞增生,并伴噬血细胞现象,多见于淋巴结的淋巴窦和髓索、肝脏的肝窦、门静脉、脾脏的红髓和骨髓。

### 五、诊断

HPS 的诊断应包括临床和实验室指标及组织病理学两个方面。前者包括:1. 发热 > 7 d 以上,体温 > 38.5℃;2. 脾脏肿大;3. 外周血两系或三系血细胞减少(Hb < 90 g/L、血小板 < 100 × 10<sup>9</sup>/L、中性粒细胞 < 1 × 10<sup>9</sup>/L),且非骨髓造血功能减低所致;4. 高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症;5. 组织病理学改变:骨髓、脾脏、淋巴结内组织细胞增生并噬血细胞现象,无恶性肿瘤证据<sup>[7]</sup>。台湾学者<sup>[4,6]</sup>提出 HPS 诊断指标为:1. 高热持续 1 周以上;2. 无法解释的进行性外周血细胞减少,至少累及两系;3. 骨髓成熟组织细胞 > 3% 并噬血细胞现象和(或)肝脏、脾脏、淋巴结组织细胞增生并噬血细胞现象。

### 六、治疗和转归

FHL 患儿诊断后如不治疗,均在短期内死亡,存活 > 1 年者不到 10%。继发性 HPS 临床过程差异很大,从轻微病例到致死性病例均有发生,IAHS 死亡率为 20%~42%,MAHS 几乎为 100%。一般说来,无基础疾病者易恢复,而在有基础疾病导致的免疫缺陷患儿预后不良。在 VAHS 中,EBV-AHS 预后凶险,死亡率极高。1994 年国际组织细胞协会提出了旨在提高患儿生存率的 HLH-94 方案,该方案由化疗和免疫疗法组成(足叶乙甙 + 糖皮质激素 + 环孢霉素 A),加用氨甲喋呤(MTX)鞘内注射,颅脑放疗可使 FHL 患儿神经系统症状获得完全缓解。对于进展迅速的病例和复发患儿,该方案提出应在化疗及免疫疗法后行造血干细胞移植。Henter 等报道 113 例(来自 21 个国家)15 岁以下的小儿应用此方案的结果,3 年总生存率 55%(95% 可信区间:± 9%),FHL 为 51%(± 20%),其中 20 例存活患儿已终止治疗 1 年以上,且未做骨髓移植;接受骨髓移植的 65 例患儿 3 年生存率为 62%(± 12%)<sup>[8]</sup>。尚有较多文献报道用大剂量两种球蛋白联合糖皮质激素和环孢霉素 A 治疗继发性 HPS 有效。至于 VAHS 是否采用细胞毒化疗药物,目前还有争议,多数学者认为 EBV 导致的致命性 VAHS 是应用细胞毒化疗的指征。Kikuta 报道,VP16 早期应用可改变 EBV-AHS 的暴发性临床过程<sup>[9]</sup>。Imashuku 等<sup>[10]</sup>报告对 47 例 EBV-AHS 治疗的前瞻性研究结果,经 Kaplan-Meier 分析发现,在明确诊断后 4 周内予 VP16 治疗组患儿的 4 年生存率显著高于 4 周后予 VP16 及未用 VP-16 组,前者为 90.2% ± 6.9%,后者为 56.5% ± 12.6%,联合环孢霉素 A 效果更佳。因而作者认为,早期予 VP16 和环孢霉素 A 可作为 EBV-AHS 治疗的选择。日本河敬世<sup>[7]</sup>提出,EBV-AHS 治疗应包括:1. 紧急情况下用血浆置换疗法去除高细胞因子血症;2. 免疫抑制剂抑制异常活化的 T 淋巴细胞和巨噬细胞;3. 如并淋巴瘤则应用联

合化疗;4.造血干细胞移植。IAHS 的治疗还应包括基础疾病即感染的治疗,根据引起 IAHS 病因的不同分别选用抗病毒药物、抗生素、抗真菌药、抗结核药等。

参考文献

1 Henter JI, Samuelsson A, Ericson K, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, treatment and pathophysiological mechanisms[J]. Lakartidningen, 2000;97(12):1405~1408

2 Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Doist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Science, 1999;286(3):1957~1960

3 Henter JI. Biology and treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: importance of perforin in lymphocyte-mediated cytotoxicity and triggering of apoptosis[J]. Med Pediatr Oncol, 2002;38(5):305~309

4 Su IJ, Chen RL, Lin DT, et al. Epstein-Barr virus(EBV) infects T lymphocytes in childhood EBV-associated hemophagocytic syndrome in Taiwan[J]. Am J Pathol, 1994;144:1219~1225

5 Imashuku S, Hibi S, Todo S, et al. Hemophagocytic lymphohis-

toicytosis in infancy and childhood[J]. J Pediatr, 1997;130:352~357

6 Chen RL, Su IJ, Lin KH, et al. Fulminant childhood hemophagocytic syndrome mimicking histiocytic medullary reticulosis: an atypical form of Epstein-Barr virus infection[J]. Am J Clin Pathol, 1991;96:171~176

7 河敬世. EBウイルスと血球貪食症候群[J]. 医学のあゆみ, 2000;195(5):366~370

8 Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation[J]. Blood, 2002;100(7):2367~2373

9 Kikuta H. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome[J]. Leuk Lymph, 1995;16(5~6):425~429

10 Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Clin Oncol, 2001;19:2665~2673

(收稿:2002-08-20,修回:2002-11-16)

## 维生素 E 缺乏与神经系统损伤的研究进展

詹学 综述 王绍映 审校

【关键词】 维生素 E 缺乏 神经系统 损伤

【中图分类号】 R725.8 【文献标识码】 A

【文章编号】 1003-515X(2003)01-0063-03

维生素 E(VitE)是多种生育酚和生育三烯酚的总称。根据甲基在色原烷醇环上的数目和位置,又分 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 等。人体组织中, $\alpha$ -生育酚约占全部生育酚的 90%<sup>[1]</sup>。VitE 是主要的脂溶性解链性抗氧化物,其主要功能是:消除细胞膜脂质的过氧化反应,清除氧自由基,维持生物膜的完整性与稳定性<sup>[1,2]</sup>。1 个国际单位(IU)VitE $\approx$ 1 mg  $\alpha$ -生育酚。健康人 $\alpha$ -生育酚生理需要量约为 8~10 mg/d,摄入量约为 15~30 mg/d<sup>[3,4]</sup>。当血浆 VitE 浓度/血清胆固醇比值 $>0.8$  mg/g 时,通常提示体内不存在 VitE 缺乏<sup>[5]</sup>,这是目前评价是否存在 VitE 缺乏的较好指标。

**一、维生素 E 缺乏时神经系统的病理学特征** 正常情况下神经元轴浆等胞内物质被包裹入溶酶体,沿轴索上下流动,此过程依赖正常的细胞呼吸功能。当 VitE 缺乏时细胞呼吸链中复合物 I 和 IV 减少,导致轴浆流动明显降低,同时线粒体氧化过程异常,导致胞膜流体性能改变,最终造成神经末梢肿胀和细胞器积聚,轴索末端因细胞器的堆积致轴浆

流动阻塞,形成所谓逆向性死亡<sup>[2]</sup>。各种哺乳动物如大鼠、猴及人发生 VitE 缺乏后神经系统的病理表现均十分相似,一般中枢神经系统受影响较外周神经更严重,感觉神经轴索损害较运动神经更突出<sup>[1]</sup>。

在胚胎期和生长期,VitE 严重缺乏会引起神经系统发育畸形和损害<sup>[5,6]</sup>。长期严重缺乏则导致神经系统后遗症。其神经病变的主要临床早期表现<sup>[7,8]</sup>:神经反射、本体感觉和振动觉减弱;远端肌肉无力,夜盲症等。但认知能力尚正常。晚期表现有神经反射、本体感觉和振动觉消失;躯干和肢体运动失调(进而出现弥散性肌无力、构音障碍和吞咽困难);上视受限、眼震颤、分离性眼震颤、眼肌麻痹最后出现失明,及锥体束征阳性和痴呆等;严重时并心律失常。

**二、VitE 缺乏与临床疾病** 许多疾病均可能伴有 VitE 缺乏,它们的临床表现既有共性,又具其特征性。主要可分为两大类:1. 体内的 VitE 绝对含量不足;2. 活性氧簇(ROS)增多。

### (一) VitE 缺乏的疾病

1. 慢性胆汁淤积性肝病:该病患儿因胆汁流动减慢和脂微粒形成减少,导致 VitE 吸收障碍,2 岁时即可出现严重的 VitE 缺乏症状<sup>[8]</sup>。Sokol 等<sup>[9]</sup>报道: $<3$  岁 2 例治疗 18 个月后神经功能始终保持正常;已有神经功能障碍者分别为 $<3$

作者单位:400014 重庆医科大学儿童医院感染消化科  
 作者简介:詹学(1967年-),男,主治医师,讲师,学士学位,研究方向为小儿肝病。