

## · 专题讨论 ·

## EB 病毒感染相关噬血细胞综合症的诊治研究进展

方建培 许吕宏

**【摘要】** 噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HS) 是一组病因及发病机制复杂, 组织病理表现以良性组织细胞增生活化, 伴随噬血细胞现象的一类综合征。HS 分为原发性和继发性两大类, 原发性是指家族遗传相关的免疫缺陷状态, 继发性指后天获得所致, 其中以 EB 病毒感染相关最为常见。EB 病毒感染相关 HS 的病情进展快, 病死率高, 现就该病的诊治进展作一概述。

**【关键词】** EB 病毒; 噬血细胞综合征; 诊断; 治疗

**Progress in diagnosis and treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome**

FANG Jian-pei, XU Lu-hong. Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Zhongshan University, Guangzhou 510120, China.

**【Abstract】** Hemophagocytic syndrome (HS) is a syndrome characterized with complicated etiology and mechanism, the pathological hallmark of this syndrome is unregulated proliferation and activation of histiocytes and phagocytosis. HS comprises the primary forms and secondary forms, the primary forms are related to the familial genetic defects, and the secondary forms are caused by acquired infections, especially the Epstein-Barr virus (EBV) infection. EBV-associated HS is a rapidly progressive disease with a high rate of mortality. In this paper, we aim to review the recent progress in diagnosis and treatment of EBV-associated HS.

**【Key words】** Epstein-Barr virus; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Diagnosis; Treatment

EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 相关性噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HS) 是指由 EBV 感染所诱发的 HS, 是最常见的继发性 HS。HS 也称噬血细胞淋巴瘤组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)。大多数急性起病, 其临床特点是持续高热, 伴肝、脾、淋巴结进行性肿大, 全血细胞减少, 严重的肝功能损害, 血管内凝血功能障碍等。病理特点是在骨髓、淋巴结涂片中找到吞噬了形态、结构完整的白细胞、有核红细胞/红细胞或血小板的“噬血细胞”。若不给予积极的干预, HS 病情进展快, 病死率高。现就该病的诊治进展作一概述。

### 1 EBV 相关 HLH 的免疫病理

目前认为 EBV 相关 HLH 的基本发病机制是机体在免疫缺陷的基础上, 受 EBV 等抗原的诱发后, 导致细胞因子的大量释放, 进而激活单核/巨噬细胞发生吞噬现象和多脏器损伤的结果<sup>[1-3]</sup>。

HLH 主要的免疫功能紊乱表现为: (1) T 细胞和单核/巨噬细胞广泛活化, 表现为大量的活化 T 细胞增生, 并释放大量的干扰素 (IFN)- $\gamma$ ; 而单核/巨噬细胞的活化表现为吞噬功能增强, 产生大量的促炎症因子如白细胞介素 (IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  及趋化因子等。 (2) 选择性

细胞杀伤功能减低或缺乏, 包括 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞功能减低或缺乏。机体主要由两种途径介导细胞杀伤及细胞毒性作用: ① 死亡受体介导的细胞杀伤及细胞毒性作用, 包括 Fas-FasL、TRAIL-TRAIL R1、R2; ② 穿孔素及颗粒酶介导的细胞杀伤及细胞毒性作用。HLH 中细胞杀伤及细胞毒性功能改变同穿孔素的活性、表达及转运异常有关。家族性噬血细胞综合征 (FHL) 患者常见穿孔素表达降低, 而 NK 细胞数目正常; 但 EBV 相关 HLH 患者的 NK 细胞杀伤功能低下与 NK 细胞数目减少有关, 而穿孔素表达正常。

EBV 感染诱发 HLH 的机制目前认为: 感染病原体不仅是一个触发扳机, 还可能参与靶细胞免疫逃逸, 诱发免疫细胞凋亡异常等复杂的病理过程<sup>[4-5]</sup>。感染可能导致机体细胞免疫调节系统失控, Th1 与 Th2 细胞比例失衡, Th1 细胞过度活化, 并分泌大量 IFN- $\gamma$ 、GM-CSF、IL-6 等细胞因子, 活化细胞毒 T 细胞 (CD8<sup>+</sup> 细胞) 和巨噬细胞。EBV 感染时, EBV 核心抗原 mRNA 的内核糖体进入位点发生单碱基突变, 并在翻译水平影响了 EBV 核心抗原基因的表达, 使 EBV 感染的细胞有增殖优势, 并导致这些细胞永生, 从而发展为 HLH。EBV 感染后其潜伏膜蛋白 1 可抑制 SAP (SLAM 相关蛋白) 的表达, 并上调 Th1 细胞因子, 在转录水平抑制了 SAP/SH2D1A (一种在 T 和 NK 细胞中表达的含有 SH2 结构域的小分子蛋白) 的表达,

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673- 4912. 2010. 02. 003

作者单位: 510120 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院儿科

通信作者: 方建培, E-mail: jpfang2005@163. com

并活化下游的 ERK 分子和 IFN- $\gamma$ 。LMP 介导的 SAP/ERK/IFN- $\gamma$  信号通过 TNF 受体相关因子 TRAF2,5/NF- $\kappa$ B 途径,而 TRAF2,5/NF- $\kappa$ B 抑制子可促进 SAP 表达并下调 IFN- $\gamma$ 。所以 EBV 感染可引起 LMP1 介导的 SAP 表达抑制,并导致 T 细胞显著活化,Th1 细胞因子分泌增加而导致 HLH。

## 2 EBV 相关 HLH 的诊断

1991 年国际组织细胞学协会提出 HLH 的诊断指南,通过 10 余年的研究,2004 年 HLH 协作组修订了新的诊断指南<sup>[6]</sup>:(1) 家族性疾病/已知的基因缺陷。(2) 以下临床和实验室标准中,8 条中具备 5 条:① 发热;② 脾肿大;③ 血细胞减少( $\geq 2$  系),Hb  $< 90$  g/L,中性粒细胞  $< 1 \times 10^9$ /L;④ 高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症,禁食情况下甘油三酯  $\geq 3$  mmol/L,纤维蛋白原  $< 1.5$  g/L;⑤ 铁蛋白  $\geq 500$   $\mu$ g/L;⑥ sCD25  $\geq 2400$  U/ml;⑦ NK 活性减低或缺乏;⑧ 骨髓、脑脊液或淋巴结发现吞噬血细胞。支持证据:脑部症状伴有脑脊液细胞数增加和(或)蛋白增高,转氨酶及胆红素增高,LDH  $> 1000$  U/L。

按照国际组织细胞学协会的标准,达到以上两大点之一即可作出诊断。EBV 相关 HLH 者可能不存在家族性疾病/已知的基因缺陷,但第 2 大点中必须达到 5 条。最近国际组织细胞学协会提出新的诊断标准 HLH-2009<sup>[7]</sup>:(1) 分子生物学水平上诊断 HLH 或 X-连锁淋巴组织增殖综合征。(2) 至少符合以下 4 个表现中 3 个:发热、脾肿大、血细胞减少(至少 2 系减少)、肝炎。(3) 至少符合以下 4 个表现中的 1 个:噬血细胞、血清铁蛋白升高、sIL-2R 升高、NK 细胞功能缺乏或明显降低。(4) 其他支持 HLH 诊断:高甘油三酯、低纤维蛋白原、低钠血症。其中 sIL-2R 的正常水平与年龄相关,如在婴幼儿期 sIL-2R 水平最高,在青少年及成年人中 sIL-2R 水平较低。CD163 受体(即 IL-10)水平在单核/巨噬细胞中升高促进其吞噬血细胞作用,也支持 HLH 的诊断。

EBV 相关 HLH 的诊断同时还应具备 EBV 感染的证据。EBV-VCA-IgM 阳性提示近期感染;EBV-VCA-IgG 增高,EBV-EA-IgG 增高提示 EBV 再激活;而 EBV-DNA 拷贝数的明显增高或组织、外周血中检出 EBV-RNA 细胞(EBER-1 阳性细胞)则明确诊断。

但临床资料显示少数不典型病例不能完全符合上述标准,如主要为脑膜受累及新生儿期发病者,其发热可能不明显<sup>[8-9]</sup>;同样,血细胞减少、高甘油三酯血症及低纤维蛋白原血症的表现也取决

于内脏受累的严重性,有些患儿上述表现可能晚期才出现;患儿早期可以无脾大,甚至没有噬血细胞现象。故应不断复查骨髓,以便发现噬血细胞现象。有关骨髓中噬血细胞的诊断价值,一方面由于一次骨髓检查不一定能找到噬血细胞,故无噬血细胞但 8 条诊断标准中符合 5 条即可诊断;另一方面,如骨髓可见噬血细胞,但其他条件不符合,暂不作诊断但应密切观察<sup>[10]</sup>。也可考虑从其他器官获得标本,应用细针对脾脏抽吸活检常能找到噬血细胞;肝脏的组织学所见如类似慢性活动性肝炎亦支持 HLH 的诊断;脑脊液中如见单个核细胞增多亦支持 HLH<sup>[11]</sup>。

## 3 EBV 相关 HLH 的治疗

### 3.1 HLH 化疗方案

随着对 HLH 发病机制的认识,目前普遍的观点是早期诊断、早期治疗是提高生存机会的关键;早期抑制其难于控制的淋巴细胞和巨噬细胞活化是治疗的理念。由于 HLH 的共性,HLH-94 治疗方案可应用于遗传性及继发性 HLH(包括 EBV 相关性 HLH)。该方案由化疗和免疫疗法组成,为依托泊苷(VP-16)、糖皮质激素、环孢素 A(CsA)联合应用,包括前 8 周的诱导缓解治疗,目的是使 HLH 患儿得到缓解;对于 EBV 相关性 HLH 的患儿,缓解后取决于同步进行的 EBV 清除治疗的疗效或(和)自身 IgG 抗体的产生水平。若自身免疫反应正常,病毒的 DNA 拷贝数降至正常,则不需要巩固治疗。若病毒仍与机体共存,则为防止疾病复发,应进行巩固治疗。若停止治疗后复发,可再进行从第 2 周开始的诱导缓解治疗,若累及中枢神经系统,则同样给予 4 次鞘内注射。但对于复发和不缓解者,应尽早进行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。

HLH-94 方案的理论基础是:VP-16 可抑制单核巨噬细胞系统,抑制病毒的复制。近年研究还发现,VP-16 可以促进凋亡,从而治疗 HLH 患者的细胞凋亡功能低下的问题,因此,VP-16 为主的化疗方案是合适的选择。CsA 是一种作用较强的免疫抑制剂,可抑制 T 细胞、巨噬细胞和 NK 细胞的活化,从而减少细胞因子的分泌,还可抑制激活的单核巨噬细胞系统,可作为一线用药。肾上腺糖皮质激素可以减轻炎性细胞因子的释放和抑制噬血细胞对血细胞的吞噬。HLH-94 方案中糖皮质激素选择地塞米松,该药透过血脑屏障的效果好,对中枢神经系统受累有预防和治疗作用。对于初发患儿、有中枢神经系统症状者及复发者均需行脑脊液检查以及头颅 MRI 检查,治疗过程中至少

每 4 周复查脑脊液。在诱导缓解治疗 2 周后,仍有中枢神经系统症状或脑脊液异常者,于第 3 ~ 6 周,每周 1 次地塞米松联合甲氨蝶呤鞘内注射治疗。最近北京儿童医院总结 92 例 HLH 患儿中,43 例(47%)累及中枢神经系统,经 8 周治疗后临床表现及脑脊液检查均明显好转,但头颅 CT/MRI 的改变较缓慢<sup>[12]</sup>。

虽然 HLH-94 方案使 HLH 的治疗效果有了很大的提高,但 HLH 仍然是高复发、高死亡的疾病,特别是 FHL 和 EBV 相关性 HLH。因此,国际组织细胞协会提出了 HLH-2004 治疗方案,该方案可以使 HLH 患儿得到早期诊断和治疗。HLH-2004 治疗方案与 HLH-94 相比主要是将免疫抑制治疗提前,在开始诱导缓解治疗时即开始使用 CsA,这样即可以加强诱导缓解治疗的强度,又可避免过度化疗带来的相关死亡。HLH-2004 方案适用于所有类型 HLH 患儿,目前已被全世界广泛采用。该方案也可用于其他病毒感染如流感病毒和 SARS 冠状病毒感染导致的致命性 HLH。

**3.2 抗 EBV 的治疗** 可使用以下药物清除 EBV:(1) 阻碍 EBV DNA 多聚酶的合成:阿昔洛韦、更昔洛韦。(2) 细胞因子:某些细胞因子如 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  具有抗病毒的作用。

**3.3 HSCT 治疗 HLH** HSCT 是治疗 HLH 的重要手段。HLH-2004 治疗方案<sup>[11]</sup>建议:FHL 于诱导缓解后尽快进行 HSCT;HLH 诱导缓解治疗 8 周后仍未达到缓解者,继续进行巩固治疗直至 HSCT;HLH 停药后复发者,应重新进行诱导缓解及巩固治疗直至 HSCT。

HSCT 供者首选 HLA 全相合同胞,但应严格排除供者同样为 FHL 基因携带者,由于 FHL 基因携带者在发病之前常出现 NK 细胞数量和功能的异常,移植前需检测供体的 NK 细胞活性或数量。其次可选择 HLA 全相合非血缘相关性供者、HLA 不全相合的供者以及半相合供者。移植方式可选择骨髓移植、外周血造血干细胞移植和脐血移植。移植前的预处理方案应包括 VP-16、白消安和环磷酰胺,非血缘相关性移植预处理应加用抗胸腺细胞球蛋白。骨髓移植的单个核细胞数应  $> 3 \times 10^8$ /kg。对于半相合或 HLA 不全相合的非血缘相关性移植,可考虑将骨髓中 T 细胞去除,但也有报道供者 T 细胞及 NK 细胞有助于治疗 HLH。移植抗宿主病的预防主要应用 CsA 联合短疗程的甲氨蝶呤或酶酚酸酯。

2002 年国际组织细胞协会总结了 65 例 1994 年至 1998 年 HLH 患儿接受骨髓移植治疗的经验:

3 年总生存率为  $62\% \pm 12\%$ <sup>[13]</sup>。2005 年该协会总结 86 例 1995 年至 2000 年接受 HSCT 治疗的 HLH 病例,3 年总生存率为  $64\% \pm 10\%$ ,其中 HLA 全相合血缘相关供体移植者为  $71\% \pm 18\%$  ( $n=24$ ),HLA 全相合无关供体移植者为  $70\% \pm 16\%$  ( $n=24$ ),亲属半相合者为  $50\% \pm 24\%$  ( $n=16$ ),HLA 不相合非血缘相关者为  $54\% \pm 27\%$  ( $n=22$ )<sup>[14]</sup>。最近日本总结 57 例 HSCT 治疗 FHL(43 例)及 EBV 相关 HLH 病例(14 例),发现 FHL 与 EBV 相关 HLH 患者的 10 年总生存率分别为  $65.0\% \pm 7.9\%$  和  $85.7\% \pm 9.4\%$ 。脐血移植治疗患者的生存率均  $> 65\%$ ,有 4 例接受两次脐血 HSCT,其中 3 例获得有效植入并存活,提示脐血移植也作为治疗 HLH 的一种有效方法<sup>[15]</sup>。总之,HSCT 是根治 HLH 的方法之一,无一例 FHL 患者单用化疗联合免疫抑制治疗可以存活。因此,对于 FHL 及复发、难治性 HLH 患儿应尽早进行 HSCT 治疗。

**3.4 HLH 的替代治疗与改良治疗** 由于 HLH 患儿肝功能损害、外周血象下降、纤维蛋白原处于严重低下状态,随时可能并发大量出血(如消化道、皮肤、肺、脑)而死亡,故替代治疗和抗感染(包括抗细菌和病毒)治疗至关重要,特别是在前 8 周的诱导缓解治疗中,是避免死亡的最重要措施。此外,还应给予预防卡氏肺囊虫和真菌感染的治疗,每 4 周 1 次的静脉注射丙种球蛋白( $0.5 \text{ g/kg}$ ),可以快速提高患儿的抗感染能力及缓解炎性细胞因子造成的多脏器功能损害。

目前 HLH-2004 方案治疗 EBV 相关 HLH 的近、远期疗效未能令人满意,仍存在高复发率,复发者病死率高。国外有报道应用 HLH-2004 方案治疗 17 例 HLH 患者,5 例出现严重的中枢神经系统不良反应,4 例发生抽搐并出现明显头颅 MRI 异常表现,另 1 例死于颅内出血。高血压、肝肾功能损害、CsA 浓度升高超过治疗浓度范围等是发生中枢神经系统不良反应的原因<sup>[16]</sup>。有学者提出按 HLH-2004 方案治疗疗效不佳或有药物不良反应时应适当改良,如用替尼泊苷(VM26)  $150 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$ ,每周 1 次,代替 VP-16,应用酶酚酸酯口服替代 CsA,或酶酚酸酯加 CsA 代替 VP-16 等。EBV 感染相关时可加用更昔洛韦治疗<sup>[17]</sup>。对一些持续不缓解的病例,有报道以下治疗可作为补救措施:抗胸腺细胞球蛋白、直接针对 TNF- $\alpha$  的拮抗剂、抗 CD52 单抗、抗 CD20 单抗、氟达拉滨等。

总之,尽管近年来对 EBV 相关 HLH 的发病机制、诊断和治疗等都有了更多的认识,但是其许

多基因学基础及发病机制尚未完全阐明。EBV 相关 HLH 的基因多态性、易感性、免疫病理、触发因子等均值得深入研究。完善 EBV 相关 HLH 的发病机制的研究,寻找更有效的药物,以提高临床疗效是今后的研究方向。

参 考 文 献

[1] Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med*, 2006, 38(1): 20-31.

[2] Bhattacharyya M, Ghosh MK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-recent concept. *J Assoc Physicians India*, 2008, 56: 453-457.

[3] Janka G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok. *Klin Padiatr*, 2009, 221(5): 278-285.

[4] Imashuku S. Systemic type Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases in children and young adults: challenges for pediatric hemato-oncologists and infectious disease specialists. *Pediatr Hematol Oncol*, 2007, 24(8): 563-568.

[5] Chuang HC, Lay JD, Hsieh WC, et al. Pathogenesis and mechanism of disease progression from hemophagocytic lymphohistiocytosis to Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma: nuclear factor-kappa B pathway as a potential therapeutic target. *Cancer Sci*, 2007, 98(9): 1281-1287.

[6] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.

[7] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2009; 127-131.

[8] Tanoshima R, Takahashi H, Hikosaki T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in very young infants. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(1): 137-139.

[9] Katsuragi S, Ohga S, Horiuchi H, et al. Neonatal onset hemophagocytic lymphohistiocytosis in a premature infant. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(2): 244-245.

[10] 陈琴, 刘勇, 曾文, 等. 噬血细胞综合症的骨髓像特征分析. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2007, 12(1): 28-30.

[11] 汤永民. 加强儿童噬血细胞综合症的早期诊断与干预研究. *临床儿科杂志*, 2009, 27(8): 705-708.

[12] Yang S, Zhang L, Jia C, et al. Frequency and development of CNS involvement in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(3): 408-415.

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

[14] Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*, 2005, 129(5): 622-630.

[15] Ohga S, Kudo K, Ishii E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(2): 299-306.

[16] Thompson PA, Allen CE, Horton T, et al. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(5): 621-625.

[17] 薛红漫, 岑丹阳, 夏霖, 等. 噬血细胞综合征-04 方案治疗小儿 EB 病毒相关性噬血细胞综合征. *中华妇幼临床医学杂志*, 2009, 5(3): 56-59.

(收稿日期: 2010-02-09)  
(本文编辑: 李巍)

• 《PEDIATRIC CRITICAL CARE MEDICINE》主论文直通车 •

血管活性药-正性肌力药评分对外循环术后患儿发病率  
和病死率的预测价值/Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al.  
Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(2): 234-238.

关键词 先天性; 心脏外科; 重症监护; 心脏病学; 预后  
摘 要

目的 血管活性药评分已被作为评价心脏外科术后病情严重程度  
的指标, 尽管尚无足够的证据证明其有效性。本研究旨在探讨使用血管活性药或正性肌力药与心脏外科术后  
患儿临床预后的关系。

设计 病例回顾性研究。

场所 承担学术任务的三级医学中心儿童心胸外科 ICU  
(CICU)。

对象 2007 年 8 月至 2008 年 6 月间 174 例 0~6 个月经体  
外循环心脏外科手术后收入 CICU 的患儿。43% 为新生  
儿, 37% 患儿具有功能性单心室。

干预 无。

测量指标和主要结果 记录收入 CICU 患儿最初 48 h 内每  
小时各种血管活性药的用量, 并计算血管活性药-正性肌力  
药评分(VIS)。最初 48 h 内最大 VIS 值对较差的临床预后  
(死亡、心跳骤停、机械性循环支持、肾脏替代治疗、神经系  
统损伤) 有较好的预测价值。按照诊断进行对照后发现,  
最大 VIS 值高与预后差显著相关, 校正 OR 为 8.1 (95%  
CI: 4-19.2, P < 0.001)。VIS 值高与 CICU 住院时间、机  
械通气时间和实现液体负平衡时间延长均相关。

结论 经体外循环心脏外科手术后收入 CICU 的先天性心  
脏病患儿在最初 48 h 内的血管活性药用量对小婴儿组患  
儿的最终预后和病死率有预测价值。在此期间最大 VIS 值  
可反映支持力度。将它作为独立因子预测心脏外科术后患  
儿预后的实用价值仍需在大样本进一步研究。

(首都医科大学附属北京儿童医院)  
(杨明译 樊寻梅校)