

## 风湿免疫相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症发病机制的研究进展

吴道香 王旖旎

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 又称噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS), 是由多种潜在病变引起的淋巴细胞和巨噬细胞过度增殖活化, 产生细胞因子风暴所导致的严重甚至致命的炎症状态<sup>[1]</sup>。

HLH 根据病因可分为原发性 HLH 和获得性 HLH 两大类。原发性 HLH 大多伴有常染色体或性染色体隐性遗传, 发病年龄相对较早, 一般小于 2 岁。而获得性 HLH 可出现于任何年龄阶段, 多见于 8 岁以上, 可由感染、恶性肿瘤或自身免疫病等引发, 也有药物相关性和移植后 HLH 的报道。其中风湿免疫相关性 HLH 作为一种特殊类型, 在获得性 HLH 中占有重要地位, 也有人将其称为巨噬细胞活化综合征 (MAS)。王旖旎等<sup>[2]</sup>曾对多中心来源的 72 例 HLH 确诊患者的原发病因进行分析, 发现 5 例 (7.0%) 患者继发于风湿免疫病, 其中系统性红斑狼疮 (SLE) 3 例 (4.2%), 成人斯蒂尔病 2 例 (2.8%)。有文献报道, 风湿免疫相关性 HLH 在儿童最常继发于全身型幼年特发性关节炎 (SJIA)<sup>[3]</sup>, 成人中主要为 SLE、成人斯蒂尔病, 也有发生于其他风湿免疫病如类风湿关节炎、干燥综合征、系统性硬化病、结节性多动脉炎等<sup>[4]</sup>。风湿免疫相关性 HLH 免疫病理表现为 T 淋巴细胞和巨噬细胞的过度活化而不受控制<sup>[5-6]</sup>, 实验室检查可见骨髓和淋巴结中大量分化良好的巨噬细胞吞噬血细胞的现象<sup>[7]</sup>。

风湿免疫相关性 HLH 的确切发病机制尚未完全阐明, 主要发生在潜在原发疾病的早期或活动期<sup>[4]</sup>。无论感染与否, 风湿免疫病本身的免疫功能异常或免疫抑制剂的应用均有可能导致 HLH 发生, 但风湿免疫相关性 HLH 的诱因因疾病谱不同而不同, SLE、成人斯蒂尔病继发的 HLH 常与疾病本身活动有关, 而类风湿关节炎、结节性多动脉炎、混合性结缔组织病、系统性硬化病、干燥综合征继发的 HLH 等多与感染有关<sup>[8]</sup>。研究发现, 任何感染均可引起风湿免疫相关性 HLH, 包括病毒、细菌、真菌、甚至寄生虫, 其中以病毒感染最为常见, 其中 EB 病毒 (EBV) 和疱疹病毒被认为是最常见的

诱发因素。国外还有 SLE 合并微小病毒 B19 诱发 HLH 的报道。治疗药物如大剂量的金制剂、非甾体类药物、甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、肿瘤坏死因子抑制剂如依那西普<sup>[9]</sup>等也可诱发风湿免疫相关性 HLH 的发生。

目前已认识到免疫调节异常、免疫活性细胞积聚、炎症因子大量产生在获得性 HLH 发病机制中起核心作用。

### 一、相关基因改变引起 NK 细胞功能缺陷

NK 细胞杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞, 主要通过以下 2 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-TRAILR1 和 TRAIL-TRAILR2; (2) 穿孔素 (perforin) 和颗粒酶 B (granzyme B) 介导的细胞杀伤及细胞毒性作用。穿孔素和颗粒酶 B 主要存在于活化的细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 和 NK 细胞的胞质颗粒, 是活化的 CTL 和 NK 细胞发挥细胞毒性作用的主要效应分子。穿孔素又名孔形成蛋白 (pore forming protein), 颗粒酶 B 属丝氨酸蛋白酶家族成员, 穿孔素和颗粒酶 B 两者协同发挥杀伤靶细胞的细胞毒性作用。穿孔素释放后当  $Ca^{2+}$  存在时, 在靶细胞膜上聚合形成活性孔道, 在靶细胞膜内外形成明显的渗透压反差, 导致靶细胞胀裂而死; 颗粒酶 B 也可通过此穿孔素形成的孔道进入靶细胞, 诱导靶细胞凋亡。由此可见穿孔素和颗粒酶 B 的低表达可提示 NK 细胞和 CTL 数目减少或功能减低。研究发现, 风湿免疫相关性 HLH 患者中可见穿孔素表达水平降低, 也可见 NK 细胞数目明显减少而穿孔素有中等程度的表达; 或具有中等水平的 NK 细胞数目却表达极其低下的穿孔素。有研究发现, 活动期 SLE 患者 CTL 穿孔素 mRNA 表达水平显著低于正常人。Arlet 等<sup>[10]</sup>在 1 例成人斯蒂尔病患者中发现 NK 细胞活性和穿孔素表达明显降低。在活动性 SJIA 患者中, NK 细胞及 CTL 的 2 个亚群的穿孔素蛋白的表达较其他类型的幼年特发性关节炎 (JIA) 及健康者有明显降低。因此, NK 细胞活性降低及穿孔素的低表达可作为 SJIA 同其他临床类型的 JIA 相区别的指标<sup>[11]</sup>。但有患者在自体造血干细胞移植后穿孔素的表达完全恢复正常, 提示 SJIA 活动期患者体内大量的某种细胞因子或趋化因子可导致穿孔素表达的下降<sup>[12]</sup>。

进一步研究证实, 风湿免疫相关性 HLH 患者缺乏表达  $CD_{56}^{bright}$  NK 细胞<sup>[13]</sup>。根据免疫表型  $CD_{56}$  表达水平可将 NK 细胞分  $CD_{56}^{bright}$  和  $CD_{56}^{dim}$  2 种亚型,  $CD_{56}^{bright}$  NK 细胞可产生免疫调节因子尤其是  $IFN\gamma$ , 但细胞毒性作用很小。相反的,  $CD_{56}^{dim}$

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.03.022

基金项目:首都医学发展科研基金(2009-1032);北京市科技计划首都临床特色应用研究(D101100050010005)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院血液科

通信作者:王旖旎, Email: wangyini. cat@gmail.com

NK 细胞产生相对低水平的免疫调节因子,但却是潜在的可产生大量穿孔素的有细胞毒性作用的细胞。因此,CD<sub>56</sub><sup>bright</sup> NK 细胞的缺乏无法解释 NK 细胞毒活性降低,相反,CD<sub>56</sub><sup>bright</sup> NK 细胞可能在调节 CD<sub>56</sub><sup>dim</sup> 中发挥作用,在这种情况下,它们的缺失可能对细胞毒活性产生影响<sup>[12]</sup>。

也有学者认为,Munc13-4 基因的多态性可能提高了 SJIA 发生 HLH 的易感性。Munc13-4 是 Unc13D 基因编码蛋白,是参与囊泡启动的蛋白家族 Munc13 中的一员。研究认为,NK 细胞表面 CD<sub>107</sub> 减少提示 Munc13-4 基因突变<sup>[14]</sup>。Unc13D 突变影响蛋白质的稳定性使 Munc13-4 蛋白质发生改变。而这些突变产生蛋白质缺少 C2A 和(或)C2B 等结构域,使 Munc13-4 部分或全部生物功能缺失,虽不影响 NK 细胞和 CTL 内囊泡的极化和与细胞质膜对接,但会影响囊泡中溶细胞性颗粒分泌的启动,从而损伤了启动囊泡及随后的溶细胞性颗粒的释放,故其主要对细胞毒性颗粒的出胞产生作用<sup>[15]</sup>。

值得注意的是,风湿免疫相关性 HLH 是获得性 HLH 中的一种特殊类型,而家族性 HLH 已经陆续证实有 Prf、Unc13D、STX-11、STXBP2 等基因突变,因此在诊断风湿免疫相关性 HLH 时应该结合病史以及进行相关基因筛查以排除家族性 HLH。

## 二、NK 细胞和 CTL 细胞功能缺陷导致细胞免疫紊乱

风湿免疫相关性 HLH 患者中巨噬细胞不受控制的过度活化与机体 NK 细胞杀伤功能缺陷有关。Park 等<sup>[16]</sup>发现 SLE 患者的 NK 细胞缺陷与前体细胞减少有关,系统性红斑狼疮患者的造血干细胞增殖能力,以及从造血干细胞分化为 NK 细胞的比例及 NK 细胞的毒性作用均明显下降,这可能与风湿免疫病继发 HLH 有关。此外由于穿孔素和颗粒酶 B 的低表达导致 NK 细胞和 CTL 功能缺陷,使其不能彻底清除受感染的细胞,即不能及时去除抗原刺激物,持续的抗原刺激导致抗原趋化的 T 细胞增殖和活化,机体细胞免疫系统调节失控,活化的 T 淋巴细胞刺激巨噬细胞而分泌过量的细胞因子,使 Th1/Th2 细胞比例失衡,Th1 过度活化,分泌大量的细胞因子,如 IFN $\gamma$ 、IL-6、TNF $\alpha$ 、粒细胞-巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)、IL-18 等细胞因子,活化淋巴细胞、巨噬细胞,CTL 细胞大量增殖活化,巨噬细胞吞噬功能增强,导致 HLH 发生。研究发现,与其他类型 HLH 相比,风湿免疫相关性 HLH 的促炎性因子 IL-1 $\beta$  水平升高,IL-6、TNF $\alpha$  浓度也高于其他类型 HLH<sup>[17]</sup>。

对于风湿免疫相关性 HLH,除了上述细胞因子风暴引发疾病外,也可以由自身抗体或免疫复合物的 Fc 段与组织细胞受体相结合从而引起疾病的发生<sup>[18]</sup>。风湿免疫相关性 HLH 患者可通过自身抗体介导和循环免疫复合物在骨髓造血干细胞上沉积,造成其对吞噬细胞的易感性,通过免疫复合物的自身抗体或活化的补体与组织细胞受体相结合参与发病,可见于狼疮活动诱发 HLH。

## 三、单核巨噬细胞细胞膜抗原表达的异常

近年来,巨噬细胞表型标记已经成为 HLH 的另一个研

究焦点<sup>[19]</sup>。CD<sub>163</sub> 分子特异性表达于单核巨噬细胞和内皮细胞表面,作为清道夫受体清除循环血液中血红蛋白。研究发现,CD<sub>163</sub> 通过介导清除血红蛋白调节血红素氧合酶-1(HO-1)的表达和细胞因子的分泌发挥抗炎作用,而过度的炎症反应是风湿免疫相关性 HLH 发生发展的重要机制。因此,CD<sub>163</sub> 可能也参与了该疾病的发生发展,其表达水平的改变可能对病情变化有提示意义,进一步的机制尚待研究。

在炎症性疾病研究中,炎症组织或血液循环的单核细胞上发现有 CD<sub>163</sub> 的高表达。CD<sub>163</sub> 通过调节其下游分子 HO-1 的表达发挥抗炎作用。HO-1 是血红素降解的起始酶和限速酶,CD<sub>163</sub> 介导单核巨噬细胞识别、内吞血红蛋白;结合珠蛋白复合物后促发 HO-1 的表达及活性增强。Yachie 等<sup>[20]</sup>报道在急性炎症性疾病中,外周血单个核细胞 HO-1 mRNA 水平升高。国外有研究证明<sup>[21]</sup>,在成人斯蒂尔病并发 HLH 患者血清中 HO-1 水平升高,该水平的升高与疾病活动有关。在其他疾病如皮炎或多发性肌炎中,HO-1 也有轻微升高,但远不及成人斯蒂尔病并发 HLH 患者水平。此外,CD<sub>163</sub> 也可以直接通过激活细胞内信号转导,引起一些细胞因子的分泌,参与调控炎症反应。

综上所述,风湿免疫相关性 HLH 是获得性 HLH 的一种特殊类型,是风湿免疫病潜在的、严重的、甚至致命的并发症。由于风湿免疫相关性 HLH 发病机制复杂,尚未完全阐明,且临床表现缺乏特异性,病情进展迅速,病死率高,预后差,因此有必要深入了解其发病机制,为临床中特异性的诊断和治疗提供依据。

## 参 考 文 献

- [1] Szyper-Kravitz M. The hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome: final common pathway of a cytokine storm. *Isr Med Assoc J*, 2009, 11:633-634.
- [2] 王旖旎, 王昭, 吴林, 等. 多中心 72 例噬血细胞综合征诊疗分析. *中华血液学杂志*, 2009, 30: 793-798.
- [3] Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22:561-566.
- [4] Janka G, zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005, 2005:82-88.
- [5] Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 2002, 14:548-552.
- [6] Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr Suppl*, 2006, 95:38-41.
- [7] Zhang K, Biroschak J, Glass DN, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-4 polymorphisms. *Arthritis Rheum*, 2008, 58:2892-2896.
- [8] Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum*, 2003, 49:633-639.
- [9] Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2003, 30:401-403.
- [10] Arlet JB, Le TH, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65:1596-1601.
- [11] Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome:

- a potentially fatal complication of rheumatic disorders. Arch Dis Child, 2001,85:421-426.
- [12] Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? Arthritis Rheum, 2004,50:689-698.
- [13] Villanueva J, Lee S, Giannini EH, et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. Arthritis Res Ther, 2005,7:R30-37.
- [14] Marcenaro S, Gallo F, Martini S, et al. Analysis of natural killer-cell function in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): defective CD107a surface expression heralds Munc13-4 defect and discriminates between genetic subtypes of the disease. Blood, 2006,108:2316-2323.
- [15] Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). Cell, 2003,115:461-473.
- [16] Park YW, Kee SJ, Cho YN, et al. Impaired differentiation and cytotoxicity of natural killer cells in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 2009,60:1753-1763.
- [17] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr, 2007,166:95-109.
- [18] Kwon CM, Jung YW, Yun DY, et al. A case of acute pericarditis with hemophagocytic syndrome, cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int, 2008,28:271-273.
- [19] Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. Curr Opin Rheumatol, 2010,22:561-566.
- [20] Yachie A, Toma T, Mizuno K, et al. Heme oxygenase-1 production by peripheral blood monocytes during acute inflammatory illnesses of children. Exp Biol Med (Maywood), 2003,228:550-556.
- [21] Kirino Y, Takeno M, Iwasaki M, et al. Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia. Arthritis Res Ther, 2005,7:R616-624.

(收稿日期:2011-05-07)

(本文编辑:沈锡宾)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊已启用稿件远程管理系统

为顺应当今期刊网络化、数字化的发展趋势,更好地为广大作者、读者提供高质量的服务,中华医学会杂志社开发了稿件远程管理系统。该系统根据中华医学会系列杂志稿件处理流程、编辑加工规范、审稿制度、管理规范等业务需求设计,采用先进的数据库及网络技术,具有强大的数据处理和分析能力。稿件远程管理系统将协助作者、编辑、审稿专家、编委、定稿会专家、总编等相关人员多位一体地进行稿件业务处理,解决编辑部对稿件网络化流程管理的需要,并实现各类查询功能。2009年5月,本刊正式启用稿件远程管理系统。

该系统包括作者在线投稿、在线查稿、专家在线审稿、编委在线定稿、总编办公、远程编辑等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建成为一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿、方便作者及时了解稿件进程、缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:(1)第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效。(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件时信息不完整。如果遗忘密码,可以从系统自动获取,系统将自动把您的账号信息发送到您注册时填写的邮箱中。向中华医学会系列杂志中不同杂志投稿时无须重复注册,进入系统后即可实现中华医学会系列杂志间的切换。本刊的审稿专家使用同一个用户名作为审稿人进行稿件审理和作为作者进行投稿。(3)作者投稿请直接登录中华医学会业务中心下信息管理平台的稿件远程管理系统,点击“作者在线投稿”。投稿成功后,系统自动发送回执邮件。作者可随时点击“在线查稿”,获知该稿件的审稿情况、处理进展、审稿意见、终审结论等;有关稿件处理的相关结果编辑部不再另行纸质通知。

该系统正式启用后,编辑部要求作者网络在线投稿。如有任何问题请与编辑部联系,联系电话:010-85158385 或 85158280。Email:robin@cma.org.cn 或 ejim@cma.org.cn。

稿件远程管理系统新用户注册投稿流程:

登录中华医学会主页(<http://www.cma.org.cn>)点击“业务中心”→点击“注册”→填写个人信息并提交→查看注册邮箱,点击验证链接地址,完成注册→重回“业务中心”,点击“申请成为杂志作者”→点击“申请成为新杂志的作者”→查找“中华内科杂志”,选中前面的小方框,点击“添加”成为中华内科杂志的作者→点击“进入系统”→点击“期刊管理系统”展开功能菜单,进行在线投稿、查稿。