

61 例继发性噬血细胞综合征临床治疗及预后分析

黄莉 姚红霞*

海南省人民医院血液科, 海南海口 570311

摘要 目的: 探讨继发性噬血细胞综合征(secondary hemophagocytic syndrome, secondary HPS) 的病因实验室检查结果及其与预后的相关性分析, 以提高对继发性噬血细胞综合征的认识, 了解影响预后的相关因素。方法: 回顾性分析海南省人民医院 61 例继发性噬血细胞综合征患者的病因、实验室检查结果及其与预后的关系。结果: 单因素分析结果表明, 不同预后的两组患者, TG、FIB、SF、ANC、ALB、TBIL、ALT、LDH 具有显著性差异。多因素分析显示, LDH 升高、病毒感染, 尤其是 EB 病毒感染、肿瘤以及不明病因的患者预后差。结论: 继发性 HPS 的病因及其临床特点多样化, 一旦确诊需尽快明确病因并根据 LDH 等指标判断预后, 对于伴 EB 病毒感染、肿瘤的患者以及 LDH 明显升高的患者更应该尽早采取针对性治疗, 争取短期内控制病情。

关键词 继发性噬血细胞综合征; 实验室检查; 临床治疗; 预后分析

中图分类号 R557.4

文献标识码 A

doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.02.051

Clinical Therapy and Prognostic Analysis of 61 Patients with Secondary Hemophagocytic Syndrome

HUANG Li, YAO Hong-Xia*

Department of Hematology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

* Corresponding Author: YAO Hong-Xia Senior Physician. E-mail: yaohongxia768@gmail.com

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between the etiology, laboratory findings and prognosis of secondary HPS, so as to enhance the understanding of the secondary HPS and the related factors affecting prognosis, reduce the misdiagnosis and to understand the factors that affect the prognosis. **Methods:** The etiology, laboratory findings and prognosis of 61 patients with secondary HPS were analyzed retrospectively. **Results:** Univariate analysis showed that TG, FIB, SF, ANC, ALB, TBIL, ALT, LDH were significantly different between the 2 groups of the patients with secondary HPS. Multivariate factor analysis showed that the LDH and the etiology affected the prognosis of the patients with secondary HPS. The prognosis of the patients with elevated LDH, viral infection, especially EB virus infection, tumor and unknown causes might be poor. **Conclusions:** The etiology and clinical characteristics of prognosis are diverse. The cause needs to be identified as soon as possible. The prognosis should be judged according to LDH and other indicators. Then, targeted therapy should be used to control the disease in the short time.

Key words secondary hemophagocytic syndrome; laboratory finding examination; prognosis analysis

J Exp Hematol 2016; (2): 580 - 583

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS) 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 由多种致病因素导致的淋巴和巨噬细胞过度激活导致细胞因子风暴形成, 并引起严重甚至致命的炎症状态^[1], 临床主要表现为发热, 肝脾和(或) 淋巴结肿大, 全血细胞减少, 凝血障碍, 骨髓、肝、脾、淋巴结组织中发现噬血现象等^[2-3]。常伴有多脏器功能受损, 本病分为原发性和继发性, 原发性多见于儿童, 伴有分子生物学异常。继发性 HLH 可由感染(细菌、真菌、结核或 EB 病毒)、自身免疫病或肿瘤等病因所致。本病病因及临床表现错综复杂, 容易误诊和漏诊, 病情凶险, 病死率极高, 临床相对少见。文章回顾性分

析了海南省人民医院近 10 年 61 例继发性噬血细胞综合征的临床特征以增进对该病的认识, 了解疾病预后相关因素。

材料和方法

一般资料

2004 年 11 月至 2015 年 01 月在海南省人民医院全院住院确诊的继发性 HLH 患者共 61 例, 其中男 35

* 通讯作者: 姚红霞, 主任医师. E-mail: yaohongxia768@gmail.com
2015 - 10 - 25 收稿; 2015 - 11 - 24 接受

例,女 26 例,年龄分布在 1 个月至 70 岁,在 61 例中经过治疗后好转者 26 例,年龄 11.26 ± 20.28 岁;治疗无效死亡者 35 例,年龄 14.42 ± 23.57 岁。

入选条件

诊断参照国际组织细胞协会 HLH-2004 方案诊断标准^[4-5]并结合本院实际可开展的项目,符合下列条件中的 5 项者:①发热超过 1 周,体温超过 38.5°C ;②脾大;③外周血两系或三系血细胞减少(血红蛋白 $< 90 \text{ g/L}$,血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞绝对值 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$);④血清甘油三酯 $\geq 3 \text{ mmol/L}$ 或纤维蛋白原 $< 1.5 \text{ g/L}$;⑤血清铁蛋白 $> 500 \mu\text{g/L}$;⑥骨髓、脾、脑脊液或淋巴结发现噬血细胞现象,未见恶性肿瘤细胞。

病因检查

病原学检查 包括血培养、脑脊液培养、痰培养、多种病毒抗原或抗体等。

免疫学检查 抗核抗体、ENA 多肽抗体、类风湿因子抗体、ANCA、抗心磷脂抗体、血沉等。

肿瘤学检查 包括肿瘤标志物检查、影像学检查、骨髓细胞形态检查、组织活检等。

临床检测

入院后行血常规中性粒细胞数(ANC)、血清铁蛋白(SF)、纤维蛋白原(Fib)、甘油三酯(TG)、乳酸脱氢酶(LDH)、谷丙转氨酶(ALT)、白蛋白(Alb)、总胆红素(TBil)、免疫学、病毒学、细菌学、脑脊液检查、骨髓形态、流式细胞术检查、组织或骨髓免疫组织化学染色、影像学等检查以协助诊断和明确病因。

治疗方案(均参照 HLH-2004 方案)

根据病情主要选择方案如下:①依托泊苷 + 激素 + 环孢素;②糖皮质激素 + 抗生素;③淋巴瘤患者选择 EPOCH 方案(VP-16,环磷酰胺,吡柔比星,长春新碱,强的松)或 CHOP ± E(环磷酰胺,吡柔比星,长春新碱,强的松 ± VP-16);④感染相关治疗:EB 病毒或巨细胞病毒感染可加用更昔洛韦;败血症根据培养 + 药敏结果以及临床经验选择敏感抗生素;⑤其他对症支持:根据病情给予保肝、输注免疫球蛋白、悬浮红细胞、单采血小板、纤维蛋白原、冷沉淀或新鲜冰冻血浆等治疗。

统计学分析

本次研究采用 SPSS 19.0 包进行数据统计,采用 χ^2 检验分析 t 检验,多因素采用二分类 Logistic 回归分析 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

对预后影响的单因素分析

单因素分析结果表明,影响预后因素有: TG、Fib、SF、ANC、Alb、TBil、ALT、LDH、病因。年龄、性别对预后无显著影响(表 1,表 2)。

Table 1. Comparison of different prognostic index

Index	Improvement group	Death group*
Alb(g/L)	29.87 ± 7.02	26.72 ± 4.23
TBil($\mu\text{mol/L}$)	45.08 ± 75.40	100.25 ± 96.61
ALT(U/L)	142.80 ± 118.57	280.91 ± 241.18
SF($\mu\text{g/L}$)	565.00 ± 475.90	895.71 ± 602.17
Fib(g/L)	1.54 ± 1.11	1.03 ± 0.57
TG(mmol/L)	2.36 ± 1.83	3.09 ± 1.57
ANC($\times 10^9/\text{L}$)	3.20 ± 3.81	1.17 ± 1.26
LDH(U/L)	1133.60 ± 1728.29	2830.12 ± 2096.03

Alb: albumin; TBil: total bilirubin; ALT: alanine transaminase; SF: serum ferritin; Fib: fibrinogen; TG: triglyceride; ANC: absolute neutrophil count; LDH: lactate dehydrogenase. * $P < 0.05$, compared with improvement group.

影响预后的多因素二分类 Logistic 回归分析结果

为了控制有关因素的混杂影响效应,将上述对预后具有显著影响的因素纳入多因素 Logistic 回归分析模型,采用 Forward: LR,以选入 $P \leq 0.05$,剔除 $P \geq 0.10$ 的变量为检验水准。结果 LDH、病因进入多因素模型,其中 LDH 是影响预后好转的危险因素。在病因中,其他病毒感染对于 EB 病毒感染、肿瘤对于 EB 病毒感染、不明原因对于 EB 病毒感染也为影响预后好转的危险因素;相对于 EB 病毒感染,细菌感染、其他病原菌感染及自身免疫病为预后好转的保护因素(表 3)。

Table 2. Comparison of etiology factors and sex factor

Variable	Treatment efficacy	
	Death [*]	Improvement
Infecion		
Virus		
EB virus ^a	1	6
Other virus ^b	0	6
Bacteria ^c	3	2
Fungus	0	2
Other pathogens ^d		
Mycoplasma	0	2
Chlamydia	1	1
Tsutsugamushi	1	0
Autoimmune disease ^e		
RA	1	1
SLE	0	2
Tumor ^f		
Juvenile idiopathic arthritis	0	1
T cell lymphoma	6	0
B cell lymphoma	3	0
Hepatocellular carcinoma	2	0
Osteocarcinoma	1	0
Unknown reason ^g	6	3
Sex		
Male	21	14
Female ^{**}	14	12

a - g: The cause of the disease was divided into seven groups of a - g for multi vartrate analysis. * $P < 0.01$, $\chi^2 = 29.590$, compared with improvement group. ** $P > 0.05$,compared with male group.

Table 3. Analysis of prognostic factors in Logistic regression

Influence factors	Reference	P value	OR value	95% C. I. for EXP(B)	
				Lower limit	upper limit
LDH		0.006	0.999	0.998	1.000
Pathogeny 7		0.880			
Other virus	EB virus	0.998	5.886E11	0.000	.
Bacteria	EB virus	0.754	1.520	0.110	20.945
Other pathogens	EB virus	0.426	2.743	0.229	32.884
Autoimmune disease	EB virus	0.386	3.397	0.214	53.991
Tumor	EB virus	0.999	0.000	0.000	.
Unknown reason	EB virus	0.545	0.531	0.068	4.139
Sex		0.114	3.692		

讨 论

继发性 HPS 具有明显异质性 ,其发病机制目前尚未完全明了。不同类型的继发性 HLH ,其发病机制也不完全一致 ,这可能与机体本身存在相关基因的杂合突变有关 ,也可能与继发因素所致暂时性 NK 细胞数量减少有关 ,或者与不同免疫细胞亚群分泌的不同细胞因子所致的细胞因子风暴有一定关系^[6]。这些机制最终导致了严重的过度炎症反应 ,并引起相应的临床症状、体征及实验室指标变化。

本组回顾性地将实验室结果进行单因素分析。结果表明 ,不同预后的两组患者 TG、FIB、SF、ANC、ALB、TBIL、ALT、LDH 指标对比具有显著性差异 ,各项指标的明显异常考虑与疾病导致多脏器功能损伤有关 ,其中多因素分析显示 ,LDH 为影响预后的不良因素。

病因也是影响预后的危险因素之一。继发性 HPS 的病因种类繁多 ,以感染最为常见 ,王旖旎等^[7]报道的国内多中心研究中 ,72 例 HLH 中 36 例 (50%) 与感染有关。除了以往熟知的 EBV、CMV 等病毒感染外 ,有报道利什曼原虫、甲型流感、斑疹伤寒及其他人畜共患病等少见病原体也可诱发 HLH^[8] ,其中 EB 病毒感染预后最差;李硕等^[9]研究表明 ,EB 病毒感染相关 HLH 多在 3 个月内死亡 ,1 年生存率低于 20%。此外 ,多种自身免疫病也可能诱发 HLH。Atteritano 等^[10]研究中发现 ,多种自身免疫病均可导致 HLH ,常见病因为全身型幼年性特发性关节炎、系统性红斑狼疮、成人 Still 病等。不同种类的肿瘤也可能继发 HLH ,虽然发生率不高 ,但死亡率却极高 ,因此引发了多学科的重视。肿瘤中以淋巴瘤最多见 ,其中 T 细胞淋巴瘤发生率及死亡率均高于 B 细胞淋巴瘤^[11]。

本研究经多因素分析显示 ,病毒感染尤其是 EB 病毒感染、肿瘤均为影响预后的危险因素。61 例继发性 HPS 中感染者占 35 例 (57.4%) ,其中 EB 病毒占感染病例的 48.6% ,而生存率仅 35.3%。自身免疫病患者占 5 例 (8.2%) ,其中 1 例死亡 ,其余经治疗后均好转 ,但本组病例仍需进一步扩大样本量以提高统计准确率。伴肿瘤的 HPS 患者 12 例 ,死亡率高达 100% ,预后极差 ,因样本量偏少 ,不能分析各种肿瘤之间的生存差异 ,仍需继续扩大样本量研究。

继发性 HPS 的治疗方法因不同的病因及临床表现 ,呈现出多样化的特点 ,一旦确诊需尽快明确病

因并根据 LDH 等指标判断预后;预后良好者,患者经过对症治疗即可治愈;另外,相当比例患者需要 HPS-2004 方案治疗方可取得较好效果。而对于 EB 病毒感染、肿瘤的患者以及 LDH 明显升高的患者,更应该尽早采取针对性治疗,如抗病毒、抗肿瘤甚至造血干细胞移植才能挽救生命,争取短期内控制病情。

不同患者的治疗效果及预后差别很大^[12-13],因此对于继发性 HPS,能尽快通过病因以及 LDH 判断其预后及危险分层,并在积极控制高炎症因子的基础上,尽早针对原发病展开有效的分层治疗,对继发性 HPS 患者的治疗具有重大意义。

参 考 文 献

- 1 Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment and future perspectives. *Ann Med*, 2006; 38(1): 20-31.
- 2 Bode SF, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Res Ther*, 2012; 14(3): 213.
- 3 Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature. *Med Oncol*, 2013; 30(4): 740.
- 4 Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004; 50(2): 157-174.
- 5 Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007; 48(2): 124-131.
- 6 孙青,谢瑶,赵卫红,等. 继发性噬血细胞综合征发病机制研究进展. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2014; 19(3): 158-160.
- 7 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(12): 793-798.
- 8 Cascio A, Pernice LM, Barberi G, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012; 16(10): 1324-1337.
- 9 李硕,王晶石,王旖旎,等. 147 例噬血细胞综合征病因及预后分析. *临床血液学杂志*, 2014; 27(7): 559-569.
- 10 Atteritano M, David A, Bagnoto G, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012; 16(10): 1414-1424.
- 11 Ishii EI, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*, 2007; 86(1): 58-65.
- 12 Belyea B, Hinson A, Moran C, et al. Spontaneous resolution of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2010; 55(4): 754-756.
- 13 Naithani R, Asim M, Naqvi A, et al. Increased complications and morbidity in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*, 2013; 27(2): 248-254.