

噬血细胞综合征与自身免疫病

徐梦华 牛红青 白刚 李小峰

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),因骨髓、肝、淋巴结等器官内有大量噬血细胞(单核巨噬细胞中可见被吞噬的红细胞、粒细胞、血小板及淋巴细胞等)而得名。HLH 是一组由淋巴细胞和组织细胞过度增生、免疫应答失控,引起多器官高炎症反应而导致的临床综合征,本病较为少见,病情进展迅速,病死率高。临床主要表现为持续发热、肝脾肿大、肝功能异常、全血减少、凝血功能障碍、高甘油三酯血症、高细胞因子血症,甚至可伴有严重的神经系统症状^[1]。HLH 可分为原发性和继发性(获得性),原发性 HLH 主要包括家族性 HLH(FHLH)以及由原发性免疫缺陷综合征引起的 HLH,获得性 HLH 则主要继发于感染、肿瘤及风湿性疾病等。近年来,对 HLH 发病机制的研究多集中在 FHLH 及相关免疫缺陷病的基因突变方面,而大量临床资料表明,获得性 HLH 的发病率可能远高于 FHLH,继发因素中除了临床所熟知的 EB 病毒、巨细胞病毒感染,以及血液病肿瘤、实体瘤外,多种结缔组织病都可能并发 HLH,即巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)。本文着重对原发性 HLH 的发病机制及 MAS 与自身免疫病的关系及其诊疗进展进行综述。

1 原发性 HLH 的发病机制

原发性 HLH 是一种常染色体隐性或性染色体隐性遗传病,由于基因突变导致免疫清除功能障碍引起多系统炎症反应,又分为 FHLH 和原发性免疫缺陷综合征所致的 HLH^[2]。90%的原发性 HLH 在 2 岁以内发病,其中 FHLH 患者多在出生后 2 个月内发病。

1.1 家族性 HLH: 家族性 HLH 目前分为 5 型,大量研究证实,FHL-1 与 9 号染色体 9q21.3-22 位点的突变有关^[3]。FHL-2 是由位于 10q21-22 染色体上编码穿孔素的基因(PRF1)突变引起^[4]。PRF1 的突变引起穿孔素的表达、活性及稳定性下降,进而影响细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)和 NK 的细胞毒功能,当细胞毒细胞与靶细胞接触时,受损的穿孔素无法顺利在靶细胞膜上形成管道,导致无法杀灭靶细胞。FHL-3 则是由位于染色体 17q25 的 UNC13D 基因突变引起^[5],UNC13D 编码 Munc13-4 蛋白,Munc13-4 是蛋白家族 Munc 13 的一员,参与囊泡启动,介导细胞毒颗粒和细胞膜的融合,Munc 13-4 的缺陷使得细胞毒颗粒的正常分泌受阻,穿孔素和颗粒酶

不能释放,导致靶细胞无法被正常杀灭。FHL-4 被证实与染色体 6q24 上的 STX11 突变相关^[6],STX11 编码突触融合蛋白 syntaxin-11,与辅助蛋白结合后诱导 SNARE 介导的细胞毒颗粒和细胞膜融合。并且 Munc 13-4 对 syntaxin-11 的活化可能有重要作用。此外一些动物研究发现,这种蛋白质除了发挥细胞毒作用外,可能还具有免疫调节功能,在 T 细胞分化为效应 T 细胞过程中表达抑制性受体,导致这些效应 T 细胞丧失功能,最后引起抗原特异性的 CTL 细胞都被清除而出现 T 细胞耗竭现象^[7]。FHL-5 在 2009 年被 Zur-Stadt 等^[8]学者首次证实,其突变基因是位于 19p13 上的 STXBP2,编码 syntaxin 连接蛋白 2(Munc18-2),与 syntaxin-11、SNARE 相互作用,促进细胞毒颗粒与 CTL 细胞膜融合和脱颗粒。

1.2 原发性免疫缺陷相关性 HLH: 原发性免疫缺陷相关性 HLH 主要包括以下 4 种类型:先天性白细胞颗粒异常综合征(Chediak-Higashi syndrome, CHS)、格里塞利综合征 2(Griscellis syndrome-2, GS-2)、Hermansky-Pudlak II 综合征(HPS II),以及 X 性连锁淋巴组织增生综合征(X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP)。CHS 是一种罕见的常染色体隐性遗传病,其较为特异的特征为粒细胞及其他组织细胞中出现巨大的溶酶体颗粒。人 CHS 的致病基因为溶酶体运输调节因子基因(lysosomal trafficking regulator gene, LYST)定位于 1q42^[9],其编码 lyst 蛋白,主要调节溶酶体的聚合与解离,LYST 突变导致细胞毒颗粒不能正常释放。GS-2 是一种常染色体隐性遗传病,由于 RAB27A 基因突变,导致其编码的 Rab27a 蛋白直接与 Munc 13-4 相互作用,并与 Slp3/kinesin-1 形成复合物,影响细胞毒颗粒及黑色素颗粒的胞吐^[10]。HPS II 同样为一种罕见的常染色体隐性遗传病,由于 AP3B1 基因突变,其编码的适配器相关蛋白复合物 3(AP3) β 3A 亚基结构发生改变,影响溶酶体的合成、转运及运输,以及黑色素细胞、血小板、CTL 和 NK 细胞等细胞内囊泡的转运,导致色素沉着减少,血小板致密颗粒分泌缺乏,中性粒细胞减少和降低 CTL 及 NK 细胞的功能^[11]。XLP 主要是在病毒感染后(特别是 EB 病毒感染)引起严重的免疫调节异常,XLP 主要包括 2 种类型^[12],XLP-1 主要是由于信号转导淋巴活化分子(SLAM)相关蛋白 SAP 的编码基因 SH2D1A 突变引起,SAP 异常可引起 NK 细胞应答异常及 NKT 细胞缺陷;XLP2 型则是由于编码 X 性联凋亡抑制蛋白(XIAP)的 BIRC4 半合子基因突变,导致淋巴细胞很容易在凋亡刺激物如 CD95、TNF 刺激下发生凋亡。

2 HLH 与自身免疫病

当自身免疫病合并噬血细胞综合征时常被称为 MAS,又称为自身免疫病相关噬血细胞综合征(autoimmune disease-

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-7480.2016.03.014

基金项目:国家自然科学基金(81273289)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二医院风湿免疫科(徐梦华、牛红青、李小峰);山西省儿童医院影像中心(白刚)

通信作者:牛红青,Email:nhqjmail@163.com

associated hemophagocytic syndrome AAHS),它是一种特殊类型的噬血细胞综合征。自身免疫病患者本身免疫功能异常或免疫抑制剂的应用均可能导致MAS,目前有关MAS的具体发病机制尚不清楚,但是我们可以通过近年来建立的部分MAS动物模型寻找其可能的发病机制。目前大量研究普遍认为MAS的病理基础是多种原因引起的NK细胞活性下降或缺陷及细胞毒性T淋巴细胞的功能缺陷,导致其不能彻底清除感染的细胞,而持续的抗原刺激使淋巴细胞、单核细胞和吞噬细胞不受控制的过度活化,进而分泌大量炎症细胞因子,活化细胞毒性T细胞和巨噬细胞,使细胞毒性T细胞大量增殖活化,巨噬细胞吞噬功能增强,导致疾病的发生^[13]。多数自身免疫病多伴发热、脾大、血液系统受累等类似噬血细胞综合征的表现,而HLH-2004诊断标准的建立主要是基于纯合子家族遗传病引起噬血现象的发生,并不完全适用于MAS的诊断特别是早期诊断,因此给MAS的诊断带来一定难度。此外不同条件下MAS临床表现的差异性对最佳治疗策略的选择具有重要意义。因此我们对不同自身免疫病的相关机制及目前报道的相关临床病例进行了分析总结,以提高对AAHS的认识,为其临床诊断、治疗提供帮助。

2.1 幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA)与噬血细胞综合征:MAS最常见于sJIA患者,也是sJIA患者的主要死亡原因。目前有关其发病机制不清,但研究发现MAS与原发HLH有着极其相似的组织细胞学异常。此外sJIA合并MAS患者与FHLH的发病机制相似,可能同样存在外泌体脱颗粒通路的功能障碍^[14],并且这种通路异常与FHLH致病基因的单核苷酸多态性相关,其中包括Munc 13-4和PRF1基因。此外sJIA并发MAS患者在FHLH相关致病基因Munc 13-4上存在着双等位基因突变^[15],表明MAS与FHLH之间有部分基因组的重叠,并且Munc 13-4基因的突变可影响中性粒细胞及血小板脱颗粒,因此部分含Munc 13-4双等位基因突变的FHLH患者可以出现与sJIA患者相似的表现。Vastert等^[14]研究发现穿孔素基因的杂合错义突变也是sJIA患者并发MAS的一个危险因素。而Ala91val基因是常见的导致穿孔素功能缺陷的突变基因,Ala91val突变率在sJIA并发MAS患者中高达20%,明显高于未并发MAS的sJIA患者(9.8%)。此外作为转录家族成员中的干扰素调节因子5(interferon regulatory factor 5, IRF5),在Toll样受体信号转导和促炎细胞因子基因活化中起重要作用。Yanagimachi等^[16]研究发现,IRF5基因单倍体型s729302A、rs2004640T和rs2280714T与sJIA并发MAS易感性显著相关。

在临床诊断方面,应用HLH-2004诊断标准指导sJIA相关性MAS的诊断具有一定特异性,但缺乏敏感性。众所周知,sJIA患者往往表现为显著的炎症反应,如:白细胞、血小板及血清纤维蛋白原升高,而sJIA并发MAS患者可能仅在MAS疾病后期出现血细胞减少及低纤维蛋白原血症,因此该标准不利于MAS的早期诊断。此外在HLH-2004诊断标准中储铁蛋白的低限值为500 μg/L^[17],而在sJIA患者疾病活动期储铁蛋白可明显高于这一低限值,当合并MAS特别在MAS急性

期储铁蛋白可大大升高,最高可达5 000 μg/L,因此套用此标准无法将MAS与爆发型sJIA相区分。近年来有部分学者旨在建立sJIA合并MAS的诊断指南,2005年Ravelli等^[18]发表了初步的sJIA合并MAS的诊断指南,其中包括实验室指标和临床表现两部分。之后意大利学者Davi等^[19]对该指南进行了临床分析,并与HLH-2004诊断标准进行了对比,发现该标准对MAS诊断的特异性及敏感性均较高,对sJIA合并MAS患者具有较强的识别能力,除此之外,Davi等^[19]研究发现将升高的储铁蛋白纳入该标准对sJIA合并MAS诊断的敏感性及特异性无明显影响,同时可以将sJIA合并MAS患者与全身感染性疾病相区分。但该“标准”缺乏部分重要的实验室指标,如NK细胞功能测定、可溶性CD25的检测等,且部分数据存在丢失或不真实的情况,同时该标准尚未经过长期的临床验证。2011年Davi等^[20]对505名小儿风湿病专家进行了问卷调查,总结出sJIA合并MAS患者中发生率较高的九大临床特征:包括血小板减少,储铁蛋白升高,骨髓中存在巨噬细胞噬血细胞现象,肝酶增高,白细胞计数减少,持续发热≥38℃,ESR下降,低纤维蛋白原血症和高甘油三酯血症。2014年3月在意大利的热那亚召开了确立MAS诊断标准的国际共识会议,会议上众多国际儿科学专家共同商讨出sJIA合并MAS的诊断新标准^[21]:必要条件:储铁蛋白>684 ng/ml;同时满足以下任意2项:①血小板≤181×10⁹/L;②AST 48 U/L;③TG>1 560 mg/L;④纤维蛋白原≤3 600 mg/L即可诊断MAS。然而该标准还需不断修改完善使其对众多与自身免疫病相关的MAS更具特异性,并且对治疗策略的选择具有指导意义。

在sJIA并发MAS患者的临床治疗上^[17],大量临床资料表明大剂量类固醇激素治疗有效,目前已成为MAS治疗的常规手段。此外环孢素A等免疫抑制剂也逐渐成为MAS患者的主要治疗药物,认为环孢素A可以通过抑制活化T细胞核因子家族中的转录因子而对淋巴细胞具有靶向性,可能与该转录因子对大部分细胞因子的活化具有重要作用相关。环磷酰胺及依托泊苷等化疗药也部分应用于临床,但不作为其首选。近年来随着多种生物制剂的出现,其逐渐替代了细胞毒药物而作为一线治疗药物治疗继发的HLH或MAS患者,如利妥昔单抗^[22](美罗华)对难治性sJIA患者有较高的缓解率,但目前尚无治疗sJIA并发MAS的报道。还有报道称部分sJIA合并MAS患者对激素及免疫抑制剂治疗效果差,IL-1阻滞剂可在短期内获得较好疗效。

2.2 成人Still病(adult-onset Still disease, ASOD)与噬血细胞综合征:ASOD是一种系统性炎症性疾病,主要临床表现为不明原因的弛张热,一过性皮疹及关节痛。一项涉及1 014例自身免疫性疾病患者的临床研究表明,ASOD患者中有7.7%的患者继发了噬血细胞综合征^[23]。认为当ASOD疾病活动性明显增强或继发感染时,可引起网状内皮系统单核吞噬系统极度活化,导致大量巨噬细胞被激活,出现“细胞因子风暴”,从而引起MAS的发生。另一项最新研究显示,ASOD相关性MAS患者骨髓及肝活检样本中H-铁蛋白的表达增加,并且这

种 H-铁蛋白表达的增加与疾病的严重程度密切相关^[24], 研究认为铁蛋白作为一种炎症介质可诱导促炎性分子的表达, 铁蛋白水平的异常升高促进了“细胞因子风暴”的发展。

在临床表现及实验室检查方面, AOSD 与 MAS 具有一些共同特征包括发热、淋巴结肿大、肝脾肿大、肝酶及储铁蛋白水平升高, 在这种情况下难以及时将二者鉴别容易造成 MAS 的漏诊。Bae 等^[25]对其医院 1996—2013 年 109 例 AOSD 患者进行了回顾性研究, 发现其中 21 例 AOSD 患者合并 MAS, 并且大部分 MAS 可以发生在 AOSD 疾病的早期, 甚至可以与 AOSD 同时发生, 进一步对这 21 例 MAS 患者的临床表现及部分重要的实验室指标进行统计学分析显示, AOSD 合并 MAS 的患者主要在脾脏肿大、淋巴结肿大、白细胞计数减少、贫血(血红蛋白 <100 g/L)、血小板下降等方面与未合并 MAS 的 AOSD 患者相比差异有统计学意义, 这与 2009 年我国学者邱茜等^[26]所做的 AOSD 病例回顾性研究得到的结果一致。并且在 Bae 等^[25]的研究中进一步发现血小板计数减少、贫血及肝脾肿大可以作为噬血细胞综合征诊断的重要预测因素。此外 MAS 患者的 ESR 降低也是与其他炎症性疾病区别的重要标志。同时 Kalyoncu 等^[27]研究发现, ASOD 相关噬血细胞综合征患者血清中维生素 B₁₂ 水平较未并发噬血细胞综合征的 ASOD 患者明显升高, 其敏感性为 10%, 特异性为 75%, 因此维生素 B₁₂ 可能成为 ASOD 继发噬血细胞综合征的重要诊断指标。综上所述当 AOSD 患者出现血细胞减少, 肝脾、淋巴结肿大, 及维生素 B₁₂ 升高伴 ESR 下降时, 需高度警惕是否合并 MAS 并行相关检查, 特别是骨髓组织学检查积极寻找噬血现象的组织学证据, 但多数自身免疫病合并 MAS 患者在 MAS 疾病的初期噬血现象往往不明显, 因此可能需要多次行骨髓检查。

在 ASOD 合并 MAS 的临床治疗方面, 对于类固醇激素敏感的患者可以大剂量激素单药治疗, 但文献报道不同人群的床治疗有效率目前尚不统一。对于存在激素抵抗的患者可以换用环孢素、环磷酰胺及他克莫司等免疫抑制剂治疗。当 MAS 患者血小板重度减少时可以静脉注射免疫球蛋白迅速改善凝血状态。此外有研究发现 ASOD 合并 MAS 患者血清中 TNF- α 水平明显升高^[28], 在部分 HLH 的动物模型中也同样表现出 TNF- α 水平升高。此外有部分临床医师将 TNF- α 拮抗剂, 如依那西普等生物制剂应用于临床治疗 ASOD 合并 MAS 的患者。但有部分临床病例显示应用 TNF- α 拮抗剂治疗 ASOD 患者时可以引起患者并发 MAS。目前 TNF- α 在 MAS 病程中的确切作用还不清楚, 但是根据目前的研究表明 TNF- α 在 MAS 病程中可以反映潜在的细胞活化程度, 但对 MAS 的疾病发展无决定性作用^[29]。

2.3 SLE 与噬血细胞综合征: SLE 是一种以多系统损害伴血清中多种自身抗体为特征的自身免疫病, 目前关于 SLE 并发 MAS 的文献报道相对较少, 截止到目前共搜索到 26 例 SLE 相关性 MAS 的病例报道^[30], 有报道称 SLE 并发 MAS 的发病率为 0.9%~4.6%。研究认为 SLE 并发 MAS 的病理机制可能包括自身抗体和(或)免疫复合物在骨髓造血细胞上沉积, 致

骨髓造血细胞对巨噬细胞敏感性增强, 从而引起无法控制的噬血现象。此外原始未控制的 T 细胞的活化引起细胞因子(如 IL-1、IL-6、INF- γ 、TNF)过度分泌, T 细胞分泌的细胞因子除参与上述过程外, 还增强了巨噬细胞活性^[31]。一项动物研究表明 SLE 合并 MAS 患者体内长期存在 Toll 样受体 9(TLR9) 功能的极度活跃^[32], 其可能参与 MAS 的发病过程。此外在 SLE 合并 MAS 患者体内检测到 IgM 型抗淋巴细胞抗体(IgM type antilymphocyte antibody, IgM-ALAB), 研究发现 IgM-ALAB 可引起 SLE 患者细胞免疫功能紊乱, 与 SLE 疾病的爆发相关, 其机制可能是通过补体介导的溶细胞作用和(或)调理素作用, 与细胞活化产物相互作用, 上调或下调交联细胞表面受体, 从而清除淋巴细胞, 因此 IgM-ALAB 可能在 SLE 合并 MAS 的发病机制中具有重要作用^[33]。

由于 MAS 主要临床特征具有非特异性包括: 高热、全血细胞减少、肝脾肿大、肝功能异常、神经系统症状、凝血异常、血清铁蛋白明显升高, 而 SLE 的系统和器官损伤与 MAS 的临床特征部分重叠(血细胞减少和中枢神经系统损伤), 容易造成漏诊或误诊, 因此在临床工作中应提高对 SLE 并发 MAS 的认识。姜敏等^[34]对 2002—2013 年国内外报道的 18 例 SLE 合并 MAS 病例进行了分析总结, 发现在 SLE 病程中诊断 MAS 时, 因 MAS 的临床症状往往延后或非特异, 因此需特别关注临床参数的细微改变。其中最特异和敏感的指标包括高铁蛋白、LDH 水平升高、高甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症, 其中铁蛋白对诊断 MAS 的敏感性及特异性均达到 100%。此外 SLE 患者并不常见高热伴血清酶(尤其是早期 LDH 和 AST 的快速升高)和铁蛋白水平明显升高^[35], 当 SLE 患者出现肝损, 同时伴弥散性血管内凝血时则应警惕是否合并 MAS。骨髓细胞学检查中发现噬血现象对 HLH 的诊断, 特别是自身免疫病合并 MAS 的早期诊断特异性很低, 因此对有些病例, 有必要多次行骨髓细胞学检查。骨髓细胞学检查结果阴性也不能除外 MAS 的诊断。目前对 SLE 合并 MAS 的主要治疗是大剂量类固醇激素单药或联合免疫抑制剂。此外 TNF- α 拮抗剂可能对难治性 MAS 患者有效^[34]。

除了上述自身免疫病容易合并噬血细胞综合征以外, DM、RA、SS 等 CTD 合并噬血细胞综合征的病例也有个别报道。2012 年 Atteritano 等^[35]共搜索到 421 例自身免疫病合并 MAS 的病例, 其中 RA 合并 MAS 13 例, DM 合并 MAS 7 例, SS 合并 MAS 3 例, SSc 合并 MAS 5 例, 结节性多动脉炎合并 MAS 6 例。临床工作中可能由于对 MAS 的认识不足或实验室诊断条件的限制, 造成其临床诊断率不高。且在收集到的病例中多数患者为儿童, 因此在临床表现及实验室指标方面还需将儿童与成人患者分别进行分析总结, 制定出适合不同患病人群的高度特异的 MAS 诊断标准。由于风湿性疾病相关噬血细胞综合征病情进展迅速、且凶险, 如果早期得不到控制预后极差。因此应提高对 MAS 的认识, 逐步制定出 MAS 较为特异、敏感的诊断标准, 利于早期诊断、积极治疗。在其免疫学机制方面还有待我们进一步深入研究, 帮助医护人员从其具体的发病机制上对 MAS 形成一个全面的认识, 制定更

特异更有效的治疗策略。

参考文献

- [1] Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Cancer Control*, 2014, 21(4): 301-312.
- [2] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 233-246. DOI: 10.1146/annurev-med-041610-134208.
- [3] Pachlöpnik Schmid J, Côte M, Ménager MM, et al. Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity[J]. *Immunol Rev*, 2010, 235(1): 10-23. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2010.00890.x.
- [4] Ueda I, Ishii E, Morimoto A, et al. Correlation between phenotypic heterogeneity and gene mutational characteristics in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL)[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46(4): 482-488. DOI: 10.1002/pbc.20511.
- [5] 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)[J]. *Cell*, 2003, 115(4): 461-473. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00855-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00855-9).
- [6] Sepulveda FE, Debeurme F, Ménasché G, et al. Distinct severity of HLH in both human and murine mutants with complete loss of cytotoxic effector PRF1, RAB27A and STX11[J]. *Blood*, 2013, 121(4): 595-603. DOI: 10.1182/blood-2012-07-440339.
- [7] Wherry EJ. T cell exhaustion[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(6): 492-499. DOI: 10.1038/ni.2035.
- [8] Zur-Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutation in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(4): 482-492. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.09.005.
- [9] Kaya Z, Ehl S, Albayrak M, et al. A novel single point mutation of the LYST gene in two siblings with different phenotypic features of Chediak Higashi syndrome[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(7): 1136-1139. DOI: 10.1002/pbc.22878.
- [10] Mamishi S, Modarressi MH, Pourakbari B, et al. Analysis of RAB27A gene in griscelli syndrome type 2: novel mutations including a deletion hotspot[J]. *J Clin Immunol*, 2008, 28(4): 384-389. DOI: 10.1007/s10875-008-9192-5.
- [11] Jones ML, Murden SL, Brooks C, et al. Disruption of AP3B1 by a chromosome 5 inversion: a new disease mechanism in Hermansky-Pudlak syndrome type 2[J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14: 42. DOI: 10.1186/1471-2350-14-42.
- [12] 骆泽斌, 汤永民. 原发性噬血细胞综合征的研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(4): 267-270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.04.008
- [13] Ravelli A, Davì S, Minoia F, et al. Macrophage activation syndrome[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(5): 927-941. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.06.010.
- [14] Vastert SJ, van Wijk R, D'Urbano LE, et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(3): 441-449. DOI: 10.1093/rheumatology/kep418.
- [15] Ren Q, Wimmer C, Chicka MC, et al. Munc13-4 is a limiting factor in the pathway required for platelet granule release and hemostasis[J]. *Blood*, 2010, 116(6): 869-877. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270934.
- [16] Yanagimachi M, Naruto T, Miyamae T, et al. Association of IRF5 polymorphisms with susceptibility to macrophage activation syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(4): 769-774. DOI: 10.3899/jrheum.100655.
- [17] Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment[J]. *Genes Immun*, 2012, 13(4): 289-298. DOI: 10.1038/gene.2012.3.
- [18] Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *J Pediatr*, 2005, 146(5): 598-604. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>.
- [19] Davi S, Minoia F, Pistorio A, et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(10): 2871-2880. DOI: 10.1002/art.38769.
- [20] Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(4): 764-768. DOI: 10.3899/jrheum.100996.
- [21] Cron RQ, Davi S, Minoia F, et al. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(9): 1043-1053. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1058159.
- [22] Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(9): 1163-1172. DOI: 10.1007/s10067-011-1720-7.
- [23] Parodi A, Davi S, Pringè AB, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(11): 3388-3399. DOI: 10.1002/art.24883.
- [24] Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, et al. Increased level of H-ferritin and its imbalance with L-ferritin, in bone marrow and liver of patients with adult onset Still's disease, developing macrophage activation syndrome, correlate with the severity of the disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 4(5): 429-437. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.01.004.
- [25] Bae CB, Jung JY, Kim HA, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease clinical features, predictive factors and prognosis in 21 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 4(4): e451. DOI: 10.1097/MD.0000000000000451.

- [26] 邱茜, 梁柳琴, 杨岫岩. 成人斯蒂尔病与巨噬细胞活化综合征关联性的临床分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(4): 248-250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2009.04.010.
- [27] Kalyoncu U, Buyukasik Y, Akdogan A, et al. Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome[J]. Joint Bone Spine, 2010, 77 (2): 131-134. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.09.010.
- [28] Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(11): 1149-1159. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.032.
- [29] Schuler G, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies[J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 145-159. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012806.
- [30] Bakshi J, Hassan S, D'Cruz D, et al. Rituximab therapy in refractory macrophage activation syndrome eesecondary to systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2013, 22(14): 1544-1546. DOI: 10.1177/0961203313504634.
- [31] 姜敏, 张志泉, 余慧. 系统性红斑狼疮并发巨噬细胞活化综合征临床报道并文献复习[J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(4): 441-443. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2014.04.030.
- [32] Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 7(11): 1686-1691. DOI: 10.1093/rheumatology/ken342.
- [33] Shimizu M, Yokoyama T, Tokuhisa Y, et al. Distinct cytokine profile in juvenile systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome[J]. Clin Immunol, 2013, 146(2): 73-76. DOI: 10.1016/j.clim.2012.11.004.
- [34] Guido G, Dario D, Stifano G, et al. Macrophage activation syndrome as onset of systemic lupus erythematosus: a case report and a review of the literature[J]. Case Rep Med, 2015, 2015: 2940041. DOI: 10.1155/2015/294041.
- [35] Atteritano M, David A, Bagnato G, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients: a systematic review[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(10): 1414-1424.

(收稿日期:2015-08-26)

(本文编辑:牛红青)

白细胞介素-22 在原发性干燥综合征中的研究进展

殷文 戴玉洁 胡绍先

pSS 是以涎腺和泪腺受损为主要临床表现, 以外分泌腺体高度淋巴细胞浸润为主要病理特点的一种慢性系统性自身免疫病。pSS 患者血清学检查可发现多种自身抗体如 ANA、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、RF 和抗核糖核蛋白(RNP)抗体等。IL-22 是 IL-10 家族的新成员, 它具有双重效应, 这主要取决于受累器官的组织类型和局部细胞因子环境尤其是 IL-17^[1]。IL-22 在一些慢性炎症性疾病中主要起保护作用, 如炎症肠病、胰腺炎、乙型肝炎和丙型肝炎等^[2]。研究发现 IL-22 还参与一些自身免疫病的发病, 如银屑病、RA、SLE 和多发性硬化等^[3-4], 但在 pSS 方面的研究甚少。近年来研究发现, IL-22 在 pSS 患者外周血和涎腺中表达异常, 其表达水平与疾病活动度相关, 且可能参与 pSS 继发淋巴瘤的发病, 但具体机制不清。本综述主要针对 IL-22 在 pSS 的研究进行探讨。

1 IL-22 的来源

IL-22 的来源可分为两大类: 固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)和 T 细胞。早期研究认为 IL-22 是 I 型辅助性 T 细胞(Th1)相关性的一种细胞因子, 即 Th1 在 IL-12 作

用下可产生 IL-22; 后来发现产生 IL-17 的 Th17 细胞也能产生 IL-22, 但 Th17 细胞产生 IL-17 或 IL-22 所需要的环境不完全相同: 两者的表达均需要转录因子维甲酸相关孤独受体(retinoid-related orphan receptor γ T, ROR γ T)、芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)和 B 细胞转录激活因子(B cell activating transcription factor, BATF)的存在, IL-17 的产生尚需要 TGF- β 、IL-6 和 IL-23; 然而, IL-6 的单独存在就能诱导 IL-22 的产生, 高浓度 TGF- β 则抑制 IL-22 的表达^[5]。近年来发现一种能分泌 IL-22 的 CD4⁺T 细胞亚群, 被命名为 Th22^[6]。除上述 CD4⁺辅助性 T 细胞外, CD8⁺T 细胞、NKT 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞也可产生少量 IL-22^[7]。ILCs 分类中, 产生 IL-22 的细胞主要是 NK 细胞、淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer cell, LTi)和 NK22 细胞 3 种^[8-10]。pSS 患者涎腺组织中, 产生 IL-22 的主要是 Th17 细胞、NK22 细胞和涎腺导管上皮细胞^[11]。

2 IL-22 的分子结构和生物学特性

IL-22 是 IL-10 家族的一员, 与 IL-10 在结构上有 23% 的同源性。人和鼠的 IL-22 在结构上有 79% 的相同氨基酸序列。编码人 IL-22 的基因定位于染色体 12q15, 是一段长度约为 6 kb 的单拷贝基因, 在 IFN- γ 编码基因上游 90 kb 处。该基因有 5 个外显子, 翻译后的 IL-22 蛋白是由 179 个氨基酸构成, 前 33 个氨基酸被认为起到信号肽作用, 成熟 IL-22 蛋白分子序列起始于第 34 个氨基酸, 因此最终发挥生物作用的 IL-22 是

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2016.03.015

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科

通信作者: 胡绍先, Email: sxianhu@139.com

噬血细胞综合征与自身免疫病

作者: [徐梦华](#), [牛红青](#), [白刚](#), [李小峰](#)

作者单位: [徐梦华, 牛红青, 李小峰\(山西医科大学第二医院风湿免疫科, 太原, 030001\)](#), [白刚\(山西省儿童医院影像中心\)](#)

刊名: [中华风湿病学杂志](#) 

英文刊名:

年, 卷(期): 2016, 20(3)

引用本文格式: [徐梦华](#). [牛红青](#). [白刚](#). [李小峰](#) 噬血细胞综合征与自身免疫病[期刊论文]-[中华风湿病学杂志](#) 2016(3)