

感染相关性噬血细胞综合征最新研究进展

段帅克 陈音 徐学聚

近年来,随着对噬血细胞综合征研究的深入,对原发性噬血细胞综合征的发病机制有了较为全面的认识,但继发性噬血细胞综合征,尤其是感染相关性噬血细胞综合征的发病机制尚不明确。其发病机制可能与相关基因单核苷酸多态性及亚基因突变有关。感染相关噬血细胞综合征在临床中较其他类型噬血细胞综合征更为常见,且病情凶险,进展迅速,病死率高,早期诊断与鉴别诊断,及时及个体化治疗是成功治疗的关键。

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),是一组由活化的淋巴细胞和组织细胞过度增生但免疫无效、引起多器官高炎症反应的临床综合征^[1]。感染相关性噬血细胞综合征(infection-associated hemophagocytic syndrome, IAHS)是由感染因素引发的 HLH。IAHS 在临床中较其他类型 HLH 更为常见,日本一项全国性研究^[2]显示,90% 儿童 HLH 属于 IAHS。引起 IAHS 常见的病原包括 EB 病毒、单纯疱疹病毒、水痘病毒、真菌、细菌等,最近对利什曼原虫、恙虫病等自然源性疾病引发 HLH 的报道增多。其中以 EB 病毒最为多见,有文献^[3]报道,74% 的儿童 HLH 与 EB 病毒感染有关。由于目前广泛应用的 HLH-2004 诊断标准缺乏特异性,导致 IAHS 诊断在临床实际工作中存在较大困难,因此寻找快速、简便且灵敏度及特异性高的指标是 IAHS 早期诊断及治疗的关键。现对近年来 IAHS 研究进展作一综述,以期对 IAHS 的临床诊疗有所帮助。

1 感染相关性噬血细胞综合征的发病机制

感染相关性噬血细胞综合征的发病机制可能与家族性噬血细胞综合征(FHL)相关基因的单核苷酸多态性(SNPs)及亚基因突变(Hypomorphic mutations)有关。目前认为 HLH 发病机制是由于 NK 细胞和 CTL 介导的穿孔素依赖性细胞毒作用缺陷所导致的多系统炎症反应,高细胞因子血症是 HLH 最主要的病理特征^[4]。主要病理生理包括:①T 淋巴细胞和巨噬细胞的过度增殖和活化;②细胞因子风暴的形成^[4]。而在全身炎症反应综合征(SIRS)及脓毒症(Sepsis)、多器官功能障碍综合征(MODS)等严重感染性疾病的发病机制中同样存在高细胞因子血症及炎症因子风暴。而且在临床中,部分 IAHS 患者经过及时有针对性抗感染、免疫球蛋白应用、血浆置换及对症治疗后,并未完全行 HLH-2004 推荐的治疗方案,病情可得以控制。因此,推测 IAHS 和 SIRS、SEPSIS 可能有相似或共同的发病机制。近年来研究认为,IAHS 可能与 FHL 相关基因的单核苷酸多态性(SNPs)及亚基因突变(Hypomorphic mutations)有关。Castillo 等^[5]提出,穿孔素基因中核苷酸碱基的无义突变及移码突变可能导致穿孔素表达及 CTL 细胞毒作用的部分缺失,而非完全缺失,但此时穿孔素尚能满足机体需要,当遇到强烈的免疫及感染因素刺激时会诱发 HLH 的发生,其发生途径与 FHL 类似。Kejian 等^[6]在对成年

发病型家族性噬血细胞综合征相关基因检测分析时,发现 14% 的成年发病型 FHL 患者存在 PRF1, MUNC13-4 和 STXBP2 基因错义突变及剪切位点片段的变异。在成年发病型 FHL 患者体内,虽然 NK 及 T 细胞功能降低,但残留的部分功能可能很多年内防止 HLH 的发生。当遇到病毒感染及其他环境压力时,亚基因突变在 HLH 发病过程中起重要作用。

IAHS 可能与 SIRS、脓毒症有相似的发病机制,或者 IAHS 原本就不是一个独立疾病,而是 SIRS 或 Sepsis 等炎症反应的特殊表现或终末阶段。穿孔素基因单核苷酸多态性(SNPs)及亚基因突变导致机体对 HLH 易感性,在感染等诱发因素下 IAHS 沿着与 FHL 相似的途径发生。此外,Kogawa 等^[7]在对 FHL 患儿进行基因研究时发现,同期检测的 4 例 EB 病毒感染的继发性 HLH 患儿没有存在相应的基因突变,但其 NK 细胞所占比例明显下降,且 NK 细胞活性的降低主要是由于 NK 细胞的数量减少造成的。认为继发性 HLH 可能存在 NK 细胞数量减低,受感染细胞和免疫效应细胞数量的不平衡导致其杀伤活性降低,最终也表现为无法控制的过度炎症反应。而 NK 细胞减少可能与基因单核苷酸多态性有关。IAHS 病因复杂,对其发病机制的充分了解还需对 HLH 的分子生物学进一步研究及临床医师经验的积累与总结。

2 感染相关性噬血细胞综合征的诊断

目前广泛应用的是国际组织细胞协会制定的 HLH-2004 诊断标准^[8],HLH 的诊断标准(表 1)主要有两个,即受累基因的突变检查和临床表现及生物学指标的积分诊断(满足 8 条标准中的 5 条)^[9]。而 IAHS 的诊断除了满足 8 条标准的 5 条外,还应有病原学证据。但由于诊断标准缺乏特异性,全身炎症反应综合征、脓毒症等严重感染性疾病亦可满足 HLH 诊断标准,导致 HLH 临床诊断较为困难,部分 HLH 患者在发病初期并不满足诊断标准,导致延误治疗,而严重感染等非 HLH 患者亦可满足 HLH 的诊断标准,这些患者将面临免疫抑制治疗及化疗风险。IL-2 受体及 NK 细胞活性检测虽敏感性及特异性高,但目前我国大多数医院不能检测,且检测需要较长时间,有报道^[10-11]在脓毒症等严重感染性疾病中亦可出现 IL-2 受体增高及 NK 细胞活性下降。因此寻找快速、简便且灵敏度及特异性高的指标是 HLH 早期诊断及治疗的关键。血清铁蛋白(SF)检测快速简便,因此血清铁蛋白升高(>500 μg/L)成为 HLH 诊断标准之一,但在炎症反应、感染或肿瘤时,因铁代谢紊乱亦可导致 SF 升高。Carl 等^[12]对 330 例入院血清铁蛋白 >500 μg/L 的患儿病因学分类,其中确诊为 HLH 10 例,入院血清铁蛋白中位浓度为 5992 μg/L(757 ~ 63,919 μg/L),最大血清铁蛋白中位浓度为 15,830 μg/L(994 ~ 189,721 μg/L),均明显高于休克等非 HLH 疾病,且铁蛋白变化速度比非 HLH 疾病快。当最大铁蛋白浓度 >10 000 μg/L,对 HLH 诊断敏感性为 90%,特异性为 96%。而在 <1500 μg/L,其特异性不足 60%。极高血清铁蛋白浓度可作为鉴别 HLH 及其他感染性疾病的指标。此外有文献报道,血清糖化铁蛋白百分比的降低在 HLH

疾病诊断中的灵敏度及特异性均高于总血清铁蛋白。但由于样本量少,有待大样本试验已进一步明确^[13]。徐晓军等^[14]通过对 HLH 患儿、感染患儿及健康患儿血清 Th1/Th2 细胞因子检测,发现 INF-r 和 IL-10 明显增高,伴 IL-6 轻度增高对于 HLH 的诊断及其与脓毒症的鉴别具有重要意义。HLH 细胞因子诊断标准:IFN-1 > 100 g/L, IL-10 > 60 ng/L, 且 IFN-r 水平高于 IL-6 水平。该标准对于 HLH 诊断的敏感度和特异度分别达到 88.0% 和 98.7%。同时后续研究^[15-16]发现,对于疾病控制后再次出现发热的患者,细胞因子谱的检测有利于鉴别是疾病复燃还是合并感染。细胞因子谱的测定有望成为 HLH 诊断和鉴别诊断的较为理想的生物学指标。因此对于发热、肝脾肿大,血清铁蛋白极度升高的患者,特别是经抗感染治疗效果欠佳者,应高度怀疑 HLH。若有条件,尽量行细胞因子谱检测,排除其他感染性疾病,为制定个体化治疗方案提供指导。

表 1 HLH 诊断标准 (HLH-2004)^[18]

满足以下 1 或 2 两条任 1 条的可诊断为 HLH
1. 发现 HLH 相关的分子遗传学异常
2. 满足下列诊断标准 8 条中的 5 条:
① 发热
② 脾肿大
③ 血细胞减少(两系或三系) Hb < 90 g/L (新生儿 < 100 g/L), ANA < 1.0 × 10 ⁹ PLT < 100 × 10 ⁹
④ 高三酰甘油血症和(或)低纤维蛋白原血症:三酰甘油(空腹) ≥ 3.0 mmol/L, 纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L
⑤ 骨髓穿刺/活检或脾、淋巴结、皮肤穿刺/活检发现噬血细胞, 但无恶性病证据
⑥ NK 细胞活性降低或完全缺失
⑦ 血清铁蛋白增高(≥ 500 μg/L)
⑧ 可溶性 CD25 (IL-2 受体)增高(≥ 2400 U/ml)

3 IAHS 的治疗

由于 IAHS 病因复杂,疾病轻重差别较大,现逐渐认识到,对 IAHS 的治疗不应拘泥于 HLH-2004 推荐的治疗方案,应根据病情选择个体化治疗方案。部分病例可不需行完整的 HLH-2004 方案即可达到治愈。而且早期化疗药物的应用可能增加机会性感染,增加病死率。最新 HLH 诊疗建议^[11]认为,对于继发感染的 HLH 应重点根据病因治疗原发病,在治疗基础疾病的基础上酌情使用 HLH-2004 方案。对于病情稳定、临床症状轻,积极抗感染及对症治疗的同时,可先加用糖皮质激素,如不能控制者可加用 CSA 及 VP16。但有研究^[17]表明,EBV 相关 HLH,早期应用 VP16 有利于改善预后。HSCT 是目前唯一能根治该病的方法,对于诱导治疗未缓解及复发病例,特别是 EBV 相关性 HLH,应行异基因造血干细胞移植^[11]。在化疗期间支持治疗亦很重要,血浆置换成为 HLH 支持治疗重要措施,研究^[18]证实,血浆置换可有效控制病情,提高生存率。此外近年来,抗胸腺球蛋白(ATG)、CD20 抗体、CD25 抗体、CD52 抗体等开始逐渐应用,治疗效果还有待进一步验证,尚未被作为常规药物应用。

总之,感染相关性噬血细胞综合症的发病机制尚不明确,且临床表现复杂,部分病例进展迅速,病死率高。随着人们对 HLH 基因水平认识的不断加深及临床的不断发现经验积累,IAHS 的诊断将更加快速、简便,从而为早期治疗及治疗方案的选择提供指导。

参考文献

- [1] 汤永民,徐晓军. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志,2012,50(1): 821-826.
- [2] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan[J]. Int J Hematol 2007, 86(1): 58-65.
- [3] Janka G, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection-and malignancy-associated hemophagocytic syndromes; secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Hematol Oncol Clin North Am. 1998, 12(2): 435-444.
- [4] 徐晓军,汤永民. 嗜血细胞综合征诊治研究进展[J]. 中华儿科杂志,2011,49(7):712-716.
- [5] Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation[J]. Pediatr Crit Care Med. 2009, 10(3):387-392.
- [6] Kejian Z, Michael B. Jordan, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4 and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH[J]. Blood, 2011, 118(22): 5794-5798.
- [7] Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, et al. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members[J]. Blood, 2002, 99(1): 61-66.
- [8] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- [9] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- [10] Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(3): 965-971.
- [11] Takala A, Jousela I, Jansson SE, et al. Markers of systemic inflammation predicting organ failure in community-acquired septic shock[J]. Clin Sci (Lond). 1999, 97(5): 529-538.
- [12] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(6): 1227-1235.
- [13] 王旖旎,王昭. 糖化铁蛋白在诊断继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症中意义的探讨[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(6): 1379-1382.
- [14] 徐晓军, 汤永民. Th1/Th2 细胞因子谱在儿童噬血细胞综合征诊断中的意义[J]. 中华儿科杂志, 2011, 61(9): 685-690.
- [15] Tang Y, Liao C, Xu X, et al. Evaluation of Th1/31h2 cytokines as a rapid diagnostic tool for severe; rifection; n paediatric haematology/oncology patients by the use of eytonlelri(4 bead array technology[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(11): 1666-1673.
- [16] Tang Y, Liao C, Xu X, et al. Th1/Th2 cytokine profiles in G + /G- bacteremia in pediatric hematology/oncology patients [J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 58(1): 50-54.
- [17] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2011, 118(15): 4041-4052.
- [18] Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis[J]. Cytokine, 2005, 21(4): 169-175.

(收稿日期:2014-11-30)

(本文编辑:李纳纳)

作者: 段帅克, 陈音, 徐学聚
作者单位: 450052, 郑州大学第一附属医院儿科
刊名: 中国实用医刊
英文刊名: Chinese Journal of Practical Medicine
年, 卷(期): 2015, 42(8)

参考文献(18条)

1. 汤永民 [“噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议”解读](#)[期刊论文]-[中华儿科杂志](#) 2012(11)
2. Ishii E;Ohga S;Imashuku S [Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan](#) 2007(1)
3. Janka G;Imashuku S;Elinder G [Infection-and malignancy-associated hemophagocytic syndromes:secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis](#) 1998(2)
4. 徐晓军, 汤永民 [噬血细胞综合征诊治研究进展](#)[期刊论文]-[中华儿科杂志](#) 2011(9)
5. Castillo L;Carcillo J [Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation](#) 2009(3)
6. Kejian Z;Michael B;Jordan [Hypomorphic mutations inPRF1,MUNC13-4 and STXBP2 are associated with adult-onset familialHLH](#) 2011(22)
7. Kogawa K;Lee SM;Villanueva J [Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members](#) 2002(1)
8. Henter JI;Horme A;Arico M [HLH-2004:diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis](#) 2007(2)
9. Henter JI;Horne A;Arico M [HLH-2004:Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis](#) 2007(2)
10. Bleesing J;Prada A;Siegel DM [The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis](#) 2007(3)
11. Takala A;Jousela I;Jansson SE [Markers of systemic inflammation predicting organ failure in community-acquired septic shock](#) 1999(5)
12. Allen CE;Yu X;Kozinetz CA [Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis](#) 2008(6)
13. 王旖旎, 王昭, 王晶石, 冯翠翠, 田莉萍, 吴林 [糖化铁蛋白在诊断继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症中意义的探讨](#)[期刊论文]-[中国实验血液学杂志](#) 2008(6)
14. 徐晓军, 汤永民, 赵宁, 宋华, 杨世隆, 石淑文, 徐卫群, 潘斌华, 张玲燕, 茅君卿, 沈和萍, 顾敏儿, 夏静 [Th1/Th2细胞因子谱在儿童噬血细胞综合征诊断中的意义](#)[期刊论文]-[中华儿科杂志](#) 2011(9)
15. Tang Y;Liao C;Xu X [Evaluation of Th1/3l2 cytokines as a rapid diagnostic tool for severe infection in paediatric haematology/oncology patients by the use of cytometric bead array technology](#) 2011(11)
16. Tang Y;Liao C;Xu X [Th1/Th2 cytokine profiles in Gram positive bacteremia in pediatric hematology/oncology patients](#) 2012(1)
17. Jordan MB;Allen CE;Weitzman S [How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis](#) 2011(15)
18. Oda S;Hirasawa H;Shiga H [Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome \(SIRS\)/sepsis](#) 2005(4)

引用本文格式: 段帅克, 陈音, 徐学聚 [感染相关性噬血细胞综合征最新研究进展](#)[期刊论文]-[中国实用医刊](#) 2015(8)