·短篇论著·

硼替佐米联合化疗治疗噬血细胞性淋巴组织细胞增生症一例并文献复习

高卓 王旖旎 张嘉 曾祥宗 黄文秋 裴瑞君 王昭

【摘要】 **目的** 观察硼替佐米联合化疗治疗难治性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)的疗效。**方法** 应用硼替佐米联合化疗治疗难治性 HLH,并复习文献。**结果** 该例患者应用包含硼替佐米的化疗方案后,HLH 相关指标逐渐好转,达到部分缓解。**结论** 硼替佐米联合化疗对难治性 HLH 可能有一定的疗效。

【关键词】 噬血细胞综合征; 硼替佐米; 治疗

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),是一类由免疫系统紊乱所致的疾病,临床表现为高热,肝脾大和(或)淋巴结肿大,全血细胞减少,肝功能异常和凝血功能障碍。该病病情凶险,预后差,若不及时治疗死亡率很高。随着 HLH-94、HLH-04 方案[1]的相继出台,疗效较前有所提高,缓解率从 10 %提高到 50 %[2-3],但仍有相当一部分患者疗效欠佳。最近有报道抑制 NF-κB 信号转导途径有望成为治疗 HLH 的新靶点[4],还有研究表明硼替佐米可通过特异性抑制蛋白酶体 26s 亚基的活性,从而抑制 NF-κB 信号转导途径,达到治疗疾病的目的[5-6]。我们报道 1 例接受硼替佐米联合化疗治疗的成年 HLH 患者,并复习相关文献。

1 病例资料

患者,女性,56 岁,2013 年 10 月无诱因出现背部皮疹,伴瘙痒,后逐渐发展至四肢及躯干部,随后发热,体温波动于 37.5 ~ 40 ℃,无咳嗽、咳痰,无关节、肌肉疼痛等不适,查血常规:白细胞计数(WBC)3.57×10^9 / L,血红蛋白(Hb)73 g / L,血小板计数(Plt)43×10^9 / L;生化示肝肾功能正常;三酰甘油及纤维蛋白原正常;风湿免疫系列:未见明显异常;血清铁蛋白 683.3 ng / L。腹部 B 型超声示脾大;胸部 X 线片示双肺纹理增重紊乱,右侧胸腔积液,C-反应蛋白(CRP)12.2 mg / L,降钙素原(PCT)最高为 2.34 ng / ml,先后予左氧氟沙星、头孢哌酮舒巴坦、亚胺培南西司他汀、万古霉素等抗感染治疗,效果欠佳,皮疹逐渐消失,但仍间断发热,三系进行性下降,结合患者脾脏大、铁蛋白升高,不能除外 HLH,进一步完善 HLH 相关检查,NK 细胞活性降低(11.67 %),sCD25(升高)> 44 000 ng / L。免疫电泳分型为多克隆免疫球蛋白:IgG 5 260 mg / L,IgA 346 mg / L,IgM 252 mg / L,尿 λ 轻链 < 3.75 mg / L,尿 κ 轻链 < 6.18 mg / L。PET-CT 示:淋巴瘤或淋巴细胞白血病可能;骨髓细胞学:幼稚淋巴细胞占 0.03,淋巴细胞明显增多占 0.89,吞噬细胞可见,未见恶性病变;骨髓活组织检查免疫组织化学示:CD3 散在细胞 +,CD20 散在很少细胞 +,$CD61^-$,CD235 个别细胞 +,MPO 个别细胞 +,$CD56^-$,$CD30^-$,粒酶 B-;骨髓纤维化,造血组织极度减少。免疫分型:17.14 %细胞(占有核细胞)表达 CD5、CD2dim,部分表达 CD4dim,Ki-67(24 %)为异常表型 T 淋巴细胞。染色体:46,XX[19] / 46,XX,+18,-20[1]。腹股沟淋巴结活组织检查示:皮病性淋巴结炎伴淋巴组织增生。根据 HLH-04 方案[1]确诊为 HLH,于 2014 年 1 月 13 日予依托泊苷联合甲泼尼龙治疗,同时予丙种球蛋白冲击治疗 5 d,患者病情未见明显好转。遂于 2014 年 2 月 11 日转入我院。入院时查体:体温 37.5 ℃,呼吸 25 次 / min,脉搏 90 次 / min,血压 130 / 70 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),肝肋缘下未触及,脾肋缘下 2 cm,双下肢水肿,余无异常。辅助检查:血常规示 WBC 1.32×10^9 / L,红细胞计数(RBC)1.89×10^{12} / L,Hb 56 g / L,Plt 21×10^9 / L。生化检查示清蛋白(ALB)25.2 g / L,肝肾功能未见明显异常。铁蛋白:9 071 ng / ml,三酰甘油 2.14 mmol / L;胸部 CT 提示肺部感染,右侧胸腔积液,双侧腋窝肿大淋巴结影;脾大,最大径 5.5 cm。入院后多次行骨髓细胞学、骨髓活组织检查及淋巴结活组织检查均未找到淋巴瘤的确切证据。暂给予对症支持治疗及伏立康唑、美罗培南、去甲万古霉素、醋酸卡泊芬净、两性霉素 B+ 替加环素抗感染治疗,3 d 后患者体温升至 39 ℃,考虑 HLH病情未得到控制,加用脂质体多柔比星 40 mg 一次及地塞米松 10 mg (逐渐减量)、硼替佐米 3.5 mg 治疗。此后患者体温逐渐恢复正常,复查血常规:WBC 4.6×10^9 / L,RBC 2.63×10^{12} / L,Hb 80 g / L,Plt 41×10^9 / L,铁蛋白降至 2 881 μg / L,三酰甘油恢复正常,复查 B 型超声示脾脏缩小至最大径为 4.5 cm。患者病情逐渐平稳,好转出院。

2 讨论

HLH 是由多种因素引起的淋巴细胞和组织细胞过度增殖、活化,产生大量炎症因子,从而引起的一种可危及生命的过度炎性反应[7]。根据病因不同,HLH 可分为两大类,一类为原发性或家族性,多见于两岁内小儿;另一类为获得性,由感染、风湿免疫性疾病、肿瘤等所致,多见于成年人[8]。本例患者 56 岁,无阳性家族史,淋巴结活组织检查及骨髓穿刺均未找到淋巴瘤的确切证据并且多次检查无自身免疫疾病及相关病原体感染证据,考虑为原因不明的 HLH。

对于该患者我们应用 HLH-94 方案进行治疗,其间体温高

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2015.06.010

基金项目:国家自然科学基金(81270653);北京市自然科学基金(7132087);北京市科技计划首都市民健康项目培育(Z131100006813041);北京市优秀人才资助项目;国家自然科学基金青年科学基金(81401627)

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:王昭,Email:bjyyxynk@163.com

万方数据

达 39 ℃，血象进行性降低，最低达 WBC 1.0×10^9/L，RBC 1.87×10^{12}/L，Hb 62 g/L，Plt 11×10^9/L，铁蛋白未见明显降低，可见该方案治疗效果欠佳，因此我们尝试应用硼替佐米进行治疗。

硼替佐米可通过特异性抑制蛋白酶体 26s 亚基的活性，进而明显减少 NF-κB 抑制因子（I-κB）的降解，从而有效抑制 NF-κB 的激活[5-6]。而 NF-κB 的激活在炎症的发生，先天或获得性免疫中起关键作用[9]，NF-κB 激活后又可促进肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 等细胞因子产生、释放增多，从而进一步激活 NF-κB，形成正反馈，导致大量细胞因子的释放，加剧炎症反应[10]。因此阻断 NF-κB 炎症转导通路可以用来治疗机体与此相关的炎症因子风暴，已有相关报道应用硼替佐米治疗急性移植物抗宿主病（aGVHD）引起的细胞因子风暴[11]及重症胰腺炎[12]的成功案例。而 HLH 的本质正是一种细胞因子风暴相关的过度炎症反应，Chuang 等[4]在体外用 EB 病毒感染 T 细胞激活 NF-κB 炎症转导通路相关细胞因子，结果显示抑制与 NF-κB 有关的炎症转导通路可能成为治疗 HLH 的靶点。

对于本例患者，在 HLH-94 方案治疗效果不佳的情况下，我们尝试应用包含硼替佐米的联合化疗方案，病情逐渐得到了控制，相关指标逐渐好转。因此我们认为硼替佐米联合化疗对难治性 HLH 可能有一定的疗效。如患者对 HLH-94 或 HLH-04 方案的反应欠佳，可以尝试包含硼替佐米的二线治疗方案。在以后的临床实践中，我们可通过检测该类患者治疗前后细胞因子的变化，更全面地评估抑制 NF-κB 途径治疗 HLH 的疗效。

参 考 文 献

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

[2] Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Eur J Pediatr, 1983, 140(3): 221-230.

[3] Trottestam H, Horne A, Arico M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol [J]. Blood, 2011, 118(17): 4577-4584.

[4] 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 [J]. Cancer Sci, 2007, 98(9): 1281-1287.

[5] 黄月华，潘崚. 硼替佐米的作用机制、临床应用及其疗效研究进展[J]. 实验诊断与治疗杂志，2008，22(4)：280-282.

[6] 黄细莲，钱申贤，高大泉，等. 硼替佐米联合化疗治疗复发难治外周 T 细胞淋巴瘤 3 例[J]. 临床血液学杂志，2011，24(1)：56-57.

[7] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(2): 95-109.

[8] 王晶石，王昭，吴林，等. 38 例噬血细胞综合征病因分析[J]. 中国实验血液学杂志，2010，18(5)：1316-1320.

[9] Inoue J, Gohda J, Akiyama T, et al. NF-kappaB activation in development and progression of cancer [J]. Cancer Sci, 2007, 98(3): 268-274.

[10] Meng SJ, Yu LJ. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia [J]. Int J Mol Sci, 2010, 11(4): 1509-1526.

[11] 陆跃武，耿华云，盖灿，等. 硼替佐米对骨髓移植清髓照射小鼠肝及小肠内 NF-κB 表达的影响 [J]. 安徽医药，2013，17(5)：747-749.

[12] Szabolcs A, Biczó G, Rakonczay Z, et al. Simultaneous proteosome inhibition and heat shock protein induction by bortezomib is beneficial in experimental pancreatitis [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 616(1-3): 270-274.

（收稿日期：2014-12-25）

（本文编辑：张俊伟　校对：陈磊）

改良 CALGB8811 方案治疗成年人难治性 T 淋巴母细胞淋巴瘤 12 例

马洪兵　张丽　潘崚

【摘要】 目的　观察改良的 CALGB8811 方案治疗难治性成年人 T 淋巴母细胞淋巴瘤的近期疗效及患者不良反应。**方法**　12 例成年人难治性 T 淋巴母细胞淋巴瘤患者均采用改良的 CALGB8811 方案进行治疗，每例至少进行 2 个周期的化疗，对其疗效进行评价。**结果**　获得完全缓解 3 例，部分缓解 4 例，稳定 2 例，进展 3 例，总有效率 58.3 %（7/12）。不良反应主要为骨髓抑制和消化道反应。**结论**　改良的 CALGB8811 方案是治疗成年人难治性 T 淋巴母细胞淋巴瘤的有效方案，不良反应可以耐受。

【关键词】 药物疗法，联合；　淋巴瘤，淋巴母细胞

T淋巴母细胞淋巴瘤起源于胸腺淋巴细胞，属于高度侵袭性淋巴瘤，进展快，死亡率高，其细胞形态、免疫表型、细胞遗传学及分子生物学特征与急性淋巴母细胞白血病相似，二者被认为是同一个疾病的不同发展阶段。在治疗上，一般采用急性淋巴细胞白血病的治疗方案。目前临床上常用的方案是 Hyper-CVAD/甲氨蝶呤（MTX）+阿糖胞苷（Ara-C），采用该方案治疗的完全缓解率达 91 %，3 年总体生存率为 70 %[1]。由于该方

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2015.06.011
作者单位：610041 成都，四川大学华西医院血液科
通信作者：马洪兵，Email: hongbingmahbm@163.com

万方数据