

(2):99-104.
 [23] LUO H N, YANG Q M, SHENG Y, et al. Role of pepsin and pepsinogen; Linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children[J]. Laryngoscope, 2013, 124(7):E294-E300.
 [24] KRISHNAN U, PAUL S, MESSINA I, et al. Correlation between laryngobronchoscopy and pepsin in the diagnosis of extra-oesophageal reflux[J]. J Laryngol Otol, 2015, 129(6):572-576.
 [25] WANG L, TAN J J, WU T, et al. Association between
 • 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.049

Laryngeal Pepsin Levels and the Presence of Vocal Fold Polyps[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 156(1): 144-151.
 [26] NA S Y, KWON O E, LEE Y C, et al. Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. Laryngoscope, 2016, 126(12):2770-2773.

(收稿日期:2018-03-12 修回日期:2018-06-11)

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症病因学及诊疗进展

范 佳 综述, 孙永东[△] 审校

(西南医科大学附属中医医院耳鼻喉科, 四川泸州 646000)

关键词:噬血细胞; 淋巴组织细胞; 病因; 诊断与治疗; 进展

中图分类号:R551.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)22-3475-03

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)是一种以 T 淋巴细胞及单核-巨噬细胞系统过度增生并伴随大量炎症因子的产生,引起多器官及系统严重炎症反应的临床综合征,临床上以持续发热、肝脏及脾脏肿大、全血细胞减少及出血等为特征,可引起全身严重感染、出血、急性肝衰竭等,该病起病急、病情重、致死率极高^[1-2]。尽管近年来人们在该病的病因学、诊断及治疗方面取得了较大的进步,但临床上对这种致命性疾病的重视程度仍然不够,在诊治标准上至今仍未有达成统一共识。

1 HLH 分类及病因学

目前 HLH 按照病因可分为原发性 HLH (pHLH)及继发性 HLH(sHLH)两种类型。病因学方面,恶性肿瘤占到 HLH 患者的 50%,其中又以血液系统恶性肿瘤为主,占到 93.7%^[3]。其中原发性 HLH(pHLH)患者占总数量的 25%,家族性 HLH (FHL)是原发性 HLH 主要的亚型。尽管这种类型主要在婴儿中存在,但通过基因筛查也发现青少年及成人发病的情况^[4]。在日本, FHL2 是最常见的,占到原发性 HLH 病例的一半^[5]。随着基因测序的升级与改良,未来几年病例将会增加。家族性 HLH 的 5 种亚型,简称 FHL1-5,基于潜在的遗传性疾病,属于常染色体隐性遗传,连锁分析已经确定了染色体 6、9、10、17 和 19 的基因与原发性 HLH 有关。主要突变基因包括 CKS2 和 GAS1、突穿孔素基因、Unc13D 基因、STX11 基因、STXBP2 等。这些基因的突变导致 T 淋巴细胞及 NK 细胞穿孔素依赖的颗粒酶出胞、转运、装载等过程出现异常从而导致疾病发生。

继发性 HLH(即获得性 HLH),在儿童和成人中

sHLH 占绝大多数。其发病原因与已知的遗传缺陷无关,与超炎症状态有关。由感染性、自体免疫或肿瘤条件触发。最常见的与继发性 HLH 相关的病因包括病毒感染(如 EBV),医源性免疫抑制,干细胞和骨髓移植等有关^[6-7]。它可以发生在各种感染,如病毒(HSV、CMV、HHV8、HBV、HAV、HCV、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、腺病毒、登革热病毒、肠病毒、细小病毒)、细菌(葡萄球菌、弯曲杆菌、立克菌,沙门氏菌、衣原体、结核杆菌)、真菌(隐球菌、念珠菌、曲霉菌、组织胞浆)、寄生虫(疟疾、弓形虫、线虫、巴贝西亚、利什曼原虫)感染,恶性肿瘤(淋巴瘤、霍奇金病、骨髓瘤)、巨噬细胞活化综合征(川崎病、SLE 等)^[8]。最近研究新发现,大的病因包括 Q 热地中海斑点热、埃博拉病毒、H1N1 病毒等^[9]。法国的 3 个三级护理中心进行了 6 年的多中心研究,162 例确诊为 HLH 的患者中,恶性血液系统疾病是主要原因^[10]。

2 诊断与鉴别诊断

2.1 诊断 参照 HLH 诊断标准(2004 版)^[11]。

2.1.1 家族性 HLH 分子生物学证据及家族史。

2.1.2 临床表现 下面的 8 项标准中有 5 项符合,即可诊断 HLH:(1)体温大于 38.5℃ 以上并且持续 7 d;(2)脾肿大(肋下大于 3 cm);(3)血细胞减少(累及外周血两系或三系),血红蛋白小于 90 g/L,血小板小于 100×10⁹/L,中性粒细胞小于 1×10⁹/L,且不是骨髓造血功能减低所致;(4)低纤维蛋白原血症或者是高三酰甘油血症,血清纤维蛋白原<1.5 g/L,三酰甘油大于 3 mmol/L;(5)自然杀伤细胞的活性降低或消失;(6)骨髓、脾脏或淋巴结当中找到了噬血细胞,同时不存在恶性疾病的表现;(7)血清 CD25>2 400

[△] 通信作者, E-mail: sunyongd@126.com.

U/mL; (8) 血清铁蛋白 >500 mg/L。

实验室的特征性改变常出现在疾病的高峰期,但是若等到这个时候再启动治疗为时已晚。在明确 HLH 之前,如遗传基因检测、骨髓活组织检查或 NK 细胞化验以及其他的化验都可能有助于确诊,包括细胞毒性化验和流式细胞术、穿孔素、SAP 和 XIAP 蛋白水平的定量。穿孔素染色法的使用作为一个有家族史人群的筛选测验可能特别有用。CD8⁺ 和 CD56⁺ T 细胞和 NK 细胞中染色穿孔素的存在与细胞内穿孔素的缺失密切相关。在 HLH 的诊断中,铁蛋白的阈值水平是有争论的话题。该测试的灵敏度仅 84%。然而许多患者,包括风湿性疾病和血色素沉着症患者、接受慢性红细胞输血者,可显示铁蛋白水平大于 500 mg/L 而没有 HLH。sCD25 是一种敏感的生物标志物,反映了 T 细胞的活化程度,在诊断和随访中非常有用,在 HLH 之外几乎从未见过如此高的水平。在开始治疗前,积极地分析 sCD25 水平对 HLH 治疗反应的评估很有用的^[12]。几种炎性细胞因子被用作 HLH 诊断的生物标志物。在这些标记物中,由激活单核细胞/巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 及干扰素 γ (IFN- γ) 和可溶性 CD8 T 淋巴细胞产生的抗原在 HLH 患者中是升高的^[13]。但是在许多单位仍难以开展 sCD25、NK 细胞活性的检测,故早期诊断仍很困难。推荐有条件的单位可以开展流式细胞术来检测 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的穿孔素、CD107a、XIAP 及 SAP 等蛋白表达水平,辅助诊断 pHLH^[14]。

2.2 鉴别诊断 对 HLH 的鉴别诊断是一个很大的挑战,因为大多数 HLH 的临床特点是非特异性的,实验室检查也是如此。重症监护病房 (ICU),区分危重患者和脓毒症患者、HLH 所致的多器官功能衰竭可能是一个相当大的问题。其他的鉴别诊断包括朗格汉斯细胞组织增生,某些感染,新生儿血色素沉着病和代谢性疾病等。

3 治疗

目前,针对 pHLH 主要的治疗方案是异基因骨髓移植 (HSCT),但对于 sHLH,其治疗方案仍存在较多争议。治疗 HLH 的主要目的是控制过度活跃的免疫系统。目前治疗主要有两个方案,HLH-94 和 HLH-2004 治疗方案。HLH 的死亡率约为 95%,中位生存期为 1~2 个月,HLH-1994 方案推荐在 8 周的诱导治疗期主要应用地塞米松 (DEX) 和依托泊苷 (VP-16) 两种药物。随之进行的异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 更使得近 50% 的患者受益^[15]。HLH-2004 是基于 HLH-1994 重新修订,将环孢霉素 (CsA) 提前至诱导期与 VP-16 同时使用,主要是为了在诱导治疗期增强诱导方案抑制活化的免疫细胞增殖并阻止细胞因子风暴的能力^[16]。

3.1 干细胞移植和血浆置换 干细胞移植治疗主要

推荐用于家族性、反复复发或进展的难治性噬血细胞综合征患者^[17-18]。由于原发性 HLH 存在固有的免疫缺陷,因此,目前造血干细胞移植为家族性 HLH 患者、复发难治性 HLH 患者治疗提供了最有希望的治疗方法。对于停药后复发这样的难治者,则应重新进行诱导缓解及巩固治疗直至 HSCT。HLH-2004 协议建议对患者进行红细胞压积 (HCT) 检查。基因证实或有家族性疾病病史、非家族性疾病患者经过 8 周的初始治疗后,病情严重、持续或复发均可采用血浆置换治疗,表现出较好的效果。尽管干细胞移植是治疗 HLH 的重要手段,但是移植后各种并发症如移植物抗宿主病、肝静脉闭塞综合征、移植后严重的感染等,都可影响移植成功率。所以移植前的准确诊断与分型、治疗期间的抗感染、营养支持、改善肝脏血液循环等都相当重要,同时选择疾病缓解期移植是提高长期生存率和降低失败率的重要原因^[15]。

HU 等^[19]报道,采用美罗华、依托泊苷、甲基泼尼松龙、高剂量阿糖胞苷、顺铂治疗继发于淋巴瘤的噬血细胞综合征,也取得了较好的效果。DEMIRKOL 等^[20]公布了一个队列研究结果,采用血浆置换和甲基泼尼松龙联合治疗儿童继发性噬血细胞综合征能显著提高生存率,并且不会出现严重的免疫抑制。

3.2 其他抢救性治疗方案 即使采用标准的治疗方案,包括地塞米松和依托泊苷、甲基泼尼松龙和抗胸腺球蛋白 (ATG),噬血细胞综合征患者中仍有 25%~50% 患者会治疗失败,这些患者可能需要其他抢救性治疗方案。对于难治性 HLH 患者的有效抢救治疗,已有部分个案报道抢救成功的治疗方案。3 例患者接受阿那白滞素治疗后再采用类固醇和依托泊苷治疗,分别在 5、6、24 个月随访疗效满意^[21]。有研究报道 22 例儿童及成年患者采用阿伦单抗靶向治疗,77% 的患者缓解等到了最后的干细胞移植治疗^[22]。WANG 等^[23]报道脂质体阿霉素联合依托泊苷和大剂量甲泼尼龙 (DEP) 方案,也取得了成功。从最初的治疗到接受 DEP 方案的平均时间为 3 周。34 例患者,排除了与淋巴瘤相关的 HLH,有 12 例完全反应 (35%),14 例患者获得部分反应 (41%)。其他尚有一些新治疗观点,如细胞因子靶向生物治疗等应用前景良好^[24]。

4 小结

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症是一种临床上较罕见的高致死性疾病,重在早诊断早治疗。HLH 主要由感染性、自体免疫或肿瘤条件触发,特别是 EB 病毒感染。继发性 HLH 的治疗主要是控制触发条件,HSCT 是 FHL 患者生存的必要条件,近年来逐渐受到重视,但是要特别注意移植前后患者的管理,其并发症的处理与患者移植时机把控及移植最佳状态的选择都将极大影响移植成功率。HLH 有些表现可能在婴幼儿甚至在胎儿时期就已表现出来,所以联合应用产前基因检测和造血干细胞移植成功矫正家族

性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症^[25-26]。

参考文献

[1] CHANDRAKASAN S, FILIPOVICH A H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *J Pediatr*, 2013, 163 (5): 1253-1259.

[2] LIN S, LI Y, LONG J, et al. Acute liver failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A case report and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(47): e5431.

[3] WANG H, XIONG L, TANG W, et al. A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59977-59985.

[4] MORIMOTO A, NAKAZAWA Y, ISHII E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(9): 817-825.

[5] NAGAI K, YAMAMOTO K, FUJIWARA H, et al. Subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan based on genetic and functional analyses of cytotoxic T lymphocytes [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14173.

[6] MARSH R A. Epstein-barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Front Immunol*, 2017(8): 1902.

[7] LI F, YANG Y, JIN F, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015(10): 20.

[8] 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.

[9] VAN DER VEN A J, NETEA M G, VAN DER MEER J W, et al. Ebola virus disease has features of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2015(2): 4.

[10] RIVIERE S, GALICIER L, COPPO P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients [J]. *Am J Med*, 2014, 127(11): 1118-1125.

[11] HENTER J I, HORNE A, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48 (2): 124-131.

[12] FILIPOVICH A H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009(1): 127-131.

[13] XU X J, TANG Y M, SONG H, et al. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children [J]. *J Pediatr*, 2012, 160(6): 984-990.

[14] 王冬娇, 仇红霞. 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症发病机制及诊疗进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 261-264.

[15] TROTTESTAM H, HORNE A, ARICO M, et al. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol [J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4577-4584.

[16] 王旖旎, 王昭. 噬血细胞综合征治疗理念的热点问题和研究新进展 [J]. *临床内科杂志*, 2017, 34(5): 293-296.

[17] SEO J J. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies [J]. *Blood Res*, 2015, 50(3): 131-139.

[18] JORDAN MB, ALLEN CE, WEITZMAN S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2011, 118(15): 4041-4052.

[19] HU S, BANSAL P, LYNCH D, et al. Rituximab, etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, and cisplatin in the treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis with classical Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2016, 10(1): 365.

[20] DEMIRKOL D, YILDIZDAS D, BAYRAKCI B, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment [J]. *Crit Care*, 2012, 16(2): R52.

[21] MIETTUNEN PM, NARENDHAN A, JAYANTHAN A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(2): 417-419.

[22] MARSH R A, ALLEN C E, MCCLAIN K L, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1): 101-109.

[23] WANG Y, HUANG W, HU L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(19): 2186-2192.

[24] WANG Y, WANG Z. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Curr Opin Hematol*, 2017, 24(1): 54-58.

[25] IWATANI S, UEMURA K, MIZOBUCHI M, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting as hydrops fetalis [J]. *AJP Rep*, 2015, 5(1): e22-24.

[26] MICHNIACKI T F, MULCAHY LEVY J M, QUINONES R R, et al. Successful correction of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis using prenatal genetic testing and preemptive hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(2): 223-224.

(收稿日期: 2018-03-03 修回日期: 2018-05-17)