网络出版时间：2019-03-08 10:13:35
网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3886.R.20190308.1012.018.html

6 例利什曼原虫感染所致噬血细胞综合征的临床特点

王 非，黄敏君，田小军，李 威，李小丽，郑晓燕，邹 洋，王 磊

[摘要] **目的** 分析 6 例表现为噬血细胞综合征的内脏利什曼病患者临床特点，为提高临床医师的诊治水平提供依据。**方法** 收集我院于 2017 年 1 月—2018 年 11 月收治确诊的 6 例表现为噬血细胞综合征的内脏利什曼病患者的临床资料，并进行分析。**结果** 6 例患者均有明确的流行病学史，临床表现主要为发热、三系下降及肝脾肿大；免疫球蛋白、甘油三酯、血清铁蛋白、可溶性 CD25 表达水平的各项平均值均明显升高，血清白蛋白及 NK 细胞活性均明显下降；细胞因子 IL-1β、IL-6、IL-10、IL-18、IP-10、TNF-α 以及 IFN-γ 含量明显升高，但 IL-12p70 未见明显变化；利什曼原虫抗体均为阳性，骨髓细胞学涂片或培养均可查见利什曼原虫。**结论** 利什曼原虫感染所致的噬血细胞综合征表现复杂，采集流行病学史，明确血液细胞学、骨髓细胞学、免疫学及病原学检查对于明确诊断具有重要意义。

[关键词] 噬血细胞综合征；内脏利什曼病；细胞因子分泌；高球蛋白血症；葡萄糖酸锑钠
[中国图书资料分类号] R55 [文献标志码] A [文章编号] 1007-8134(2019)01-0045-04
DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.01.009

Clinical features of 6 patients with hemophagocytic syndrome due to *Leishmania* infection

WANG Fei, HUANG Min-jun, TIAN Xiao-jun, LI Wei, LI Xiao-li, ZHENG Xiao-yan, ZOU Yang, WANG Lei*
Beijing Institute of Tropical Medicine, Beijing Key Laboratory for Prevention and Treatment of Tropical Diseases, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, 100050, China
*Corresponding author, E-mail: wltongji@126.com

[Abstract] Objective To analyze the clinical features of 6 patients with hemophagocytic syndrome due to *Leishmania* infection and provide information for improving the diagnosis and treatment competence of clinical physician. **Methods** Clinical data of 6 patients with hemophagocytic syndrome due to *Leishmania* infection from January 2017 to November 2018 were collected and analyzed. **Results** All 6 patients with hemophagocytic syndrome due to *Leishmania* infection had clear epidemiological history, their main clinical manifestations included fever, pancytopenia and hepatosplenomegal. The average levels of immunoglobulin, triglyceride, serum ferritin, soluble CD25 increased obviously, seralbumin and NK cell activity decreased obviously. Cytokines including IL-1β、IL-6、IL-10、IL-18、IP-10、TNF-α and IFN-γ increased obviously. No significant elevation of IL-12p70 were found. Antibody for *Leishmania* was positive and detectable in bone marrow smears and medium culture in all patients. **Conclusions** Comprehensive analysis of clinical features and epidemiological history provides evidence for enhancing the clinical physician's cognition and management of hemophagocytic syndrome due to *Leishmania* infection.

[Key words] hemophagocytic syndrome; visceral leishmaniasis; cytokines secretion; hyperglobulinemia; sodium stibogluconate

噬血细胞综合征也称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH），是由感染、恶性肿瘤、自身免疫病等引起的一种淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖，分泌大量炎症细胞因子而导致的一组临床综合征[1]。文献表明，由利什曼原虫感染引起并表现为噬血细胞综合征的报道较为罕见，并且临床误诊和漏诊率较高[2]。因此，本研究对我院于 2017 年 1 月—2018 年 11 月收治确诊的 6 例表现为噬血细胞综合征的内脏利什曼病患者资料进行系统分析，全面探讨以噬血细胞综合征为表现的内脏利什曼病患者的临床特点，以期为临床医师提供诊治思路，提高救治率。

[基金项目] 国家自然科学基金（81702018）
[作者单位] 100050，首都医科大学附属北京友谊医院 北京热带医学研究所 热带病防治研究北京市重点实验室（王非、黄敏君、田小军、李威、李小丽、郑晓燕、邹洋、王磊）
[通信作者] 王磊，E-mail: wltongji@126.com

1 对象与方法

1.1 对象 收集首都医科大学附属北京友谊医院 2017 年 1 月—2018 年 11 月确诊的内脏利什曼病患者 6 例。

1.2 仪器与试剂 利什曼原虫 rk39 抗体试剂盒购于美国 CorteZ 公司，三恩氏培养基（NNN 培养基）购于赛业（广州）生物科技有限公司。

1.3 资料收集 收集患者的人口学资料（性别、年龄、籍贯等），入院期间实验室检测指标（血常规、白蛋白、球蛋白、血清铁蛋白、甘油三酯、纤维蛋白原、血清细胞因子等）及患者的发热时长、流行病学史（白蛉叮咬史）、NK 细胞活性、可溶性 CD25 表达水平、腹部 B 超、骨髓细胞学利杜体结果，利什曼原虫 rk39 抗体检测结果以及使用 NNN 培养基进行骨髓培养的结果等临床资料。

1.4 诊断标准

1.4.1 内脏利什曼病诊断 根据流行病学史、临床表现以及免疫学检测和病原学检查结果予以诊

断，其中免疫学检测使用 rk39 免疫胶体金法进行检测；病原学检查取骨髓、脾或淋巴结等穿刺液涂片镜检出利什曼原虫的无鞭毛体（利杜体），或穿刺物培养出利什曼原虫的前鞭毛体 [3]。

1.4.2　噬血细胞综合征诊断　根据 HLH-2004 方案 [4]，诊断标准为符合以下标准中的 1 条则诊断成立：（1）分子生物学符合噬血细胞综合征。（2）符合以下 8 条中的 5 条：①发热；②脾肿大；③全血细胞减少累及≥ 2 个细胞系，HGB ＜ 90 g/L，婴儿（＜ 4 周）HGB ＜ 100 g/L，血小板＜ 100×10^9/L，中性粒细胞＜ 1.0 $\times10^9$/L；④高甘油三酯血症和（或）低纤维蛋白原血症，甘油三酯 ≥ 3.0 mmol/L（或≥ 265 mg/L），纤维蛋白原≤ 1.5 g/L；⑤骨髓、脾或淋巴结活检吞噬血细胞现象，无恶性疾病证据；⑥ NK 细胞活性减低或缺乏；⑦血清铁蛋白≥ 500 μg/L；⑧可溶性 CD25（或者可溶性 IL-2 受体）≥ 2400 U/ml。

1.5　统计学处理　用 Excel 2017 建立数据库，将患者临床症状、实验室检查、治疗和转归等数据和资料录入，并用描述性统计学方法进行描述。

2　结　　果

2.1　一般资料　6 例患者，男、女各 3 例，年龄 23 ～ 49 岁，平均为 30.3 岁。患者分布在我国中部省份，其中山西 3 例，甘肃 2 例，陕西 1 例。6 例患者家中或居住周围有养犬史，其中 4 例患者均有明确白蛉叮咬史。

2.2　临床表现　6 例患者起始症状为持续性发热，体温均在 38.5 ℃以上，最高可达 41.5 ℃，平均为 39.6 ℃。6 例患者均有脾脏增厚（正常值男性≤ 4.0 cm，女性≤ 3.8 cm），厚度 4.2 ～ 7.3 cm 不等，平均厚度为 5.5 cm；肝脏增大 2 例，右肝斜径（正常值≤ 14.00 cm）分别为 17.10 cm 和 15.20 cm，平均值为 16.15 cm；4 例患者伴有颈部、腋下及腹股沟等多发淋巴结肿大。见表 1。

2.3　血液细胞学及骨髓细胞学检查　与正常参考值相比较，6 例患者白细胞 [（3.5 ～ 9.5）$\times10^9$/L]、血红蛋白（135 ～ 155 g/L）、血小板 [（125 ～ 350）$\times10^9$/L]、血清白蛋白（40 ～ 55 g/L）及 NK 细胞活性（≥ 15.11%）的各项平均值均呈明显下降趋势。纤维蛋白原（1.7 ～ 4.0 g/L）平均值处于正常范围。免疫球蛋白（20 ～ 40 g/L）、甘油三酯（0.57 ～ 1.70 mmol/L）、血清铁蛋白（11 ～ 306 ng/ml）及可溶性 CD25（＜ 6400 pg/ml）表达水平的各项平均值均明显升高。6 例患者骨髓细胞学检查均可见吞噬细胞。所有患者肿瘤指标、自身免疫病以及 EB 病毒感染检测均呈阴性。具体指标见表 2。

表 1　6 例表现为噬血细胞综合征的内脏利什曼病患者的临床表现

Table 1　Clinical manifestation of 6 patients with hemophagocytic syndrome due to *Leishmania* infection

病例	年龄（岁）	居住地	症状 - 诊断时间（月）	最高体温（℃）	右肝斜径（cm）	脾厚（cm）
1	29	山西阳泉	2.0	39.1	-	4.2
2	28	山西阳泉	2.0	39.5	-	5.2
3	27	山西左云	1.0	40.0	15.20	6.1
4	26	甘肃宕昌	0.8	41.5	17.10	4.9
5	23	甘肃宕昌	4.0	38.7	-	5.2
6	49	陕西延安	10.0	38.7	-	7.3

2.4　免疫学检查　6 例患者中有 4 例患者检测外周血血清中的细胞因子，结果发现 IL-1β、IL-6、IL-10、IL-18、IP-10、TNF-α 以及 IFN-γ 均明显升高，但 IL-12p70 表达未见明显变化。具体数值见表 3。

2.5　病原学检查　6 例患者使用利什曼原虫 rk39 胶体金法检测均为阳性；骨髓细胞学检查后 4 例找到利什曼原虫无鞭毛体；其余 2 例患者使用 NNN 培养基进行利什曼原虫培养，1 周后取培养上清进行涂片，经吉姆萨染色检查可见利什曼原虫前鞭毛体。患者骨髓吞噬细胞、利什曼原虫无鞭毛体及培养结果见图 1。

2.6　临床治疗及转归　6 例患者起初均诊断为噬血细胞综合征，接受多疗程的甲泼尼龙、环孢素 A 及依托泊苷治疗，临床表现和实验室检查结果均未见明显好转。所有患者从症状出现起始至明确诊断为内脏利什曼病时间为 24 d ～ 10 月，平均时间为 3.3 月。所有患者诊断为内脏利什曼病后给予葡萄糖酸锑钠杀虫治疗，剂量为 600 mg，疗程为 6 d，肌肉注射，同时给予输注白蛋白，利尿、营养支持等药物对症治疗，感染严重患者须要间隔 1 个月重复治疗 1 次。患者临床治愈标准为临床症状消失，肿大的肝脾缩小，外周血白细胞、血红蛋白以及血小板明显上升或接近正常，骨髓细胞学未见利杜体，甘油三酯、血清铁蛋白、可溶性 CD25 表达水平下降至正常，血清白蛋白及 NK 细胞活性恢复至正常范围 [3]。本组患者出院后进行随访观察，至今短者 6 个月、长者 12 个月，临床症状无复发，均符合临床治愈标准。

3　讨　　论

内脏利什曼病又称为黑热病，是由亲内脏的利什曼原虫寄生于人体巨噬细胞内所致，由双翅目昆虫白蛉叮咬人体传播。由于内脏利什曼病主要表现的长期不规则发热、三系下降、肝脾肿大等症状和体征并非具有临床特异性，且很多医师对该病的认识不全面，故临床易被误诊为血液系

表 2　6 例患者血液学及骨髓细胞学检测指标结果

Table 2　Results of hematology and bone marrow cytology in 6 patients

病例	白细胞 ($\times10^9$/L)	血红蛋白 (g/L)	血小板 ($\times10^9$/L)	血清白蛋白 (g/L)	免疫球蛋白 (g/L)	血清铁蛋白 (ng/ml)	甘油三酯 (mmol/L)	可溶性 CD25 (pg/ml)	纤维蛋白原 (g/L)	NK 细胞活性 (%)	吞噬细胞比例 (%)
1	2.0	99.0	55.0	31.0	55	19 091.0	6.84	26 763.0	0.44	14.16	0.5
2	0.8	77.0	94.0	35.0	62	1782.0	2.35	41 346.0	1.82	11.81	2.0
3	4.0	59.0	35.0	32.0	57	1379.0	2.02	20 323.0	1.79	11.50	0.5
4	2.0	107.0	87.0	31.5	61	4313.0	2.20	14 113.0	3.84	13.90	1.0
5	1.0	70.0	44.0	30.0	68	721.3	4.05	12 012.0	4.03	11.78	0.5
6	10.0	84.0	82.0	32.0	57	3278.0	2.28	13 042.0	3.77	12.50	0.5
平均值	1.4	82.6	66.2	31.9	60	5094.0	3.29	21 266.5	2.62	12.60	0.8

表 3　4 例患者血清细胞因子分泌水平检测结果（pg/ml）

Table 3　Levels of cytokine secretion in 4 patients(pg/ml)

组别	IL-1β	IL-6	IL-10	IL-12p70	IL-18	IP-10	TNF-α	IFN-γ
参考区间	⩽ 206	⩽ 8.00	⩽ 2.0	⩽ 6.0	⩽ 50.0	⩽ 102	⩽ 8.0	⩽ 7.0
平均值	2657	110.16	50.5	3.1	626.9	788	52.5	185.2

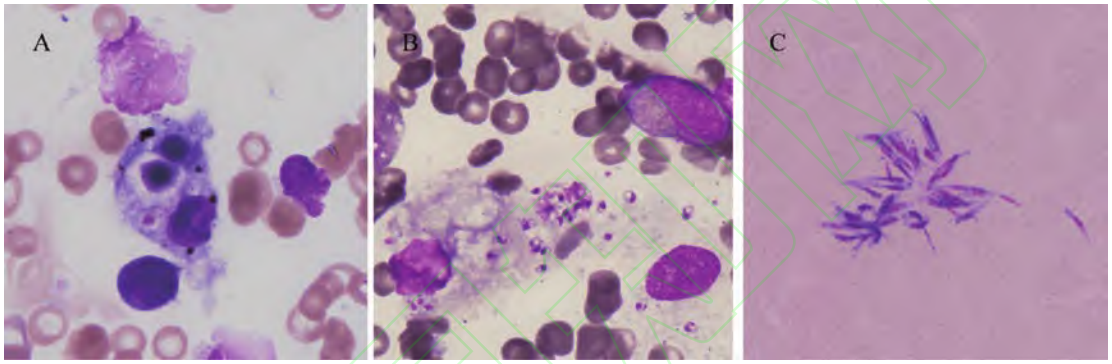

图 1　患者骨髓中的吞噬细胞、无鞭毛体及培养基中的前鞭毛体

A. 患者骨髓片吞噬细胞；B. 利什曼原虫无鞭毛体；C. 培养的前鞭毛体（吉姆萨染色，100×）

Figure 1　Phagocytes and *Leishmania* amastigotes in bone marrow smears and promastigotes in culture medium

统疾病。

噬血细胞综合征是由淋巴细胞和组织细胞非恶性增生、过度激活导致细胞因子风暴形成的一种免疫功能紊乱性疾病。临床对不明原因持续 1 周以上的发热，肝脾淋巴结肿大，肝功能异常并伴全血细胞减少者应考虑本病的可能 [5]。在感染性因素诱发的噬血细胞综合征中，EB 病毒感染最为常见，但疟原虫、巴贝西虫以及利什曼原虫等原虫以及布鲁杆菌感染也可引起该病，目前临床均为散发个案报道，成组总结性报道十分罕见 [2, 6]。因此，本研究报告 6 例表现为噬血细胞综合征的内脏利什曼病患者，对该病的临床特点进行分析和总结，以期提高临床医师对该病的认知及诊治水平。

本组患者均以发热、三系下降伴有脾肿大为特点，部分患者因伴有肝脏肿大就诊于当地医院血液内科，骨髓中均可见吞噬细胞，进一步检查见甘油三酯、血清铁蛋白、可溶性 CD25 表达水平升高、血清白蛋白及 NK 细胞活性明显下降，按照 HLH-2004 方案的诊断标准临床较易初步诊断为噬血细胞综合征。本组患者检查未见肿瘤、自身免疫病以及 EB 病毒感染等诱发噬血细胞综合征的常见因素，但所有患者均来自利什曼病的散发地域，家中或居住周围有养犬史，其中有 4 例患者有明确白蛉叮咬史，表明利什曼原虫感染可能是诱发本组患者出现噬血细胞综合征的重要因素。有文献表明，儿童内脏利什曼病患者若未经及时诊治有 41% 的患者会出现噬血细胞综合征的表现 [7]。另外欧洲的一项研究表明，成人噬血细胞综合征患者中约有 0.77% 患者的诱发因素是利什曼原虫的感染 [8]，因此这也说明应当将利什曼原虫感染作为噬血细胞综合征诱发因素进行临床筛查，特别是对于来自内脏利什曼病散发区域的患者具有十分必要的意义。

有研究表明，免疫球蛋白增高是区别于是否是利什曼原虫感染引起噬血细胞综合征的一个特征性表现 [8]。对于其他包括肿瘤、自身免疫病及除利什曼原虫感染外的因素引起的噬血细胞综合征研究表明较少出现免疫球蛋白的增高 [8]。本研究中 6 名患者血清白蛋白降低，且免疫球蛋白均明显升高，检查结果与文献报道一致 [8]。可能的原因

在于利什曼原虫感染后，机体 NK 细胞、细胞毒性 T 细胞过度活化，引起大量巨噬细胞吞噬利什曼原虫无鞭毛体。由于寄生虫感染表现为 Th1/Th2 混合免疫应答，在这一过程中大量 B 细胞分化发育为浆细胞，产生大量免疫球蛋白。此外，在噬血细胞综合征患者中，活化的巨噬细胞在 IFN-γ 的刺激下可分泌 IL-1、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18 及 TNF-α 等细胞因子，形成高细胞因子血症，形成细胞因子风暴，引起过度活化的巨噬细胞功能失控，在骨髓及其他器官中致其吞噬红细胞、白细胞、血小板及细胞碎片等噬血现象 [9]。这一特点在本组部分患者检测的细胞因子结果中得到印证，但与其他因素引起的噬血细胞综合征有所不同的是本组患者 IL-12 的表达水平未见升高，其功能可能由具有协同作用的 IL-18 替代 [10]，形成的原因尚未见文献报道，但这一特点可能也是鉴别是否由于利什曼原虫感染引起噬血细胞综合征的指标之一。

在骨髓、脾或淋巴结等穿刺物涂片上查见利什曼原虫无鞭毛体，或将穿刺物注入 NNN 培养基内培养出利什曼原虫前鞭毛体仍然是确诊内脏利什曼病的金标准 [11]。本组患者中有 4 例患者在骨髓中可见利杜体，2 例患者经培养可见前鞭毛体，提示本组患者确因利什曼原虫感染引起噬血细胞综合征。由于 rK39 胶体金法筛查利什曼原虫感染具有较高的特异度和灵敏度，且操作简便、快速，本组患者检查均呈阳性反应，提示本方法可以作为有流行病学史的噬血细胞综合征患者诱发因素的筛查方法之一 [12]。

值得注意的是，由于本组病例数较少，使用表现为噬血细胞综合征的内脏利什曼病患者的临床指标进行统计学分析可能会产生偏倚，因此须要收集更多患者信息进行进一步的评估。综上所述，利用多种方法了解利什曼原虫感染引起噬血细胞综合征的特点，注重分析不同因素造成噬血细胞综合征的差异性，可进一步丰富临床医师的诊治经验。

【参考文献】

[1] Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions［J］. Curr Opin Immunol, 2017, 49:20–26.

[2] 噬血细胞综合征中国专家联盟，中华医学会儿科学分会血液学组 . 噬血细胞综合征诊治中国专家共识［J］. 中华医学杂志，2018，98(2):91–95.

[3] 《中华传染病杂志》编辑委员会 . 中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识［J］. 中华传染病杂志，2017，35(9):513–518.

[4] 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.

[5] Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy［J］. Expert Rev Clin Immunol, 2010, 6(1):137–154.

[6] 童晶晶，赵伟，胡瑾华，等 . 布鲁氏菌病并发噬血细胞综合征的临床特征分析［J］. 传染病信息，2013，26(1):32–34.

[7] Blazquez–Gamero D, Dominguez–Pinilla N, Chicharro C, *et al*. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with visceral leishmaniasis［J］. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(6):667–669.

[8] Bode SF, Bogdan C, Beutel K, *et al*. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area［J］. J Pediatr, 2014, 165(1):147–153.

[9] 高云梅 . 噬血细胞综合征的诊疗进展［J］. 世界最新医学信息文摘，2018，18(52):18–19.

[10] Ibarra–Meneses AV, Ghosh P, Hossain F, *et al*. IFN–γ, IL–2, IP–10, and MIG as biomarkers of exposure to *Leishmania* spp., and of cure in human visceral leishmaniasis［J］. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7:200.

[11] 汪俊云，高春花 . 《黑热病诊断标准》解读［J］. 中国血吸虫病防治杂志，2017，29(5):541–543.

[12] 王利，秦恩强，邱波，等 . 北京输入性黑热病 1 例报道［J］. 传染病信息，2012，25(1):44–45.

（2019–01–03 收稿　2019–01–18 修回）
（本文编辑　揣征然）