

# 感染相关噬血细胞综合症的诊治现状

赵鸿<sup>1</sup> 霍娜<sup>1</sup> 李俊<sup>1</sup>

[摘要] 继发性噬血细胞综合征中,32.8%~50.4%的诱因为感染。病毒,尤其是人类疱疹病毒,是最常见的病原类型。传统检测技术联合病原宏基因组检测有助于提高病原微生物的检出率,但需结合病情判定检出病原微生物和疾病间的因果关系。发热、外周血两系降低伴无其他原因的脾大、肝损伤,需警惕感染相关噬血细胞综合征。抗感染治疗是感染相关噬血细胞综合征的基础治疗。需根据病情和病原学特点制订“个体化”综合治疗方案。该文综述感染相关噬血细胞综合征的常见病原微生物种类、治疗及预后,以期提高临床救治率。

[关键词] 感染相关噬血细胞综合征;诊断;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.002

[中图分类号] R55 [文献标志码] A

## Diagnosis and treatment of infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

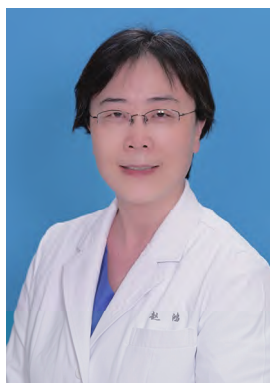
ZHAO Hong HUO Na LI Jun

(Department of the Infection Diseases, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China)

Corresponding author: ZHAO Hong, E-mail: zhaohong\_pufh@bjmu.edu.cn

**Abstract** Infection accounts for 32.8%-50.4% of secondary hemophagocytic syndrome. Viruses, especially human herpesvirus, are the most common pathogenic type. Traditional techniques combined metagenomic next-generation sequencing is helpful to find the pathogens, but it is necessary to determine the causal relationship between pathogens and infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (IAHLH). Awareness of IAHLH is crucial when patients with infection have unknown splenomegaly and/or liver dysfunction, fever and cytopenia. Anti-infection therapy is the basic treatment of IAHLH. "Tailored" therapy regime is based on the severity of the individual and the characteristics of the pathogen. It reviews the common pathogenic, therapy regime and prognosis of IAHLH, for the improvement of early diagnosis and survival rate.

**Key words** infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; diagnosis; treatment



**专家介绍:**赵鸿,北京大学第一医院感染疾病科教授,主任医师,研究生导师,研究室主任,肝病专业药理基地秘书,北京大学第一医院伦理委员会委员。担任中华医学会感染病学分会常务委员、副秘书长;北京医学会感染病学分会副主任委员、常务委员;中国初级卫生保健基金会感染病和肝病专业委员会副主任委员,中国医疗保健国际交流促进会临床微生物和感染分会常务委员,中国研究型医院学会感染病专业委员会常务委员,中国研究型医院学会肝病专业委员会常务委员,北京医师协会感染病专业委员会常务委员。主要从事肝病、不明原因发热等的临床诊治和基础研究。主持或参与多项国家自然科学基金、科技重大专项课题,发表百余篇论文。

噬血细胞综合征(噬血细胞性淋巴组织细胞增多症, hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是由多种病因导致的炎性因子风暴,常可危及生命,早期识别、及时治疗有助于降低病死率<sup>[1]</sup>。感染、肿瘤、自身免疫性疾病是 HLH 最常见的诱因。

在明确诱因的 2197 例 HLH 患者中,50.4%的诱因是感染<sup>[2]</sup>,多种病原微生物感染均可诱发 HLH。我国 601 例 HLH 患者的回顾性分析提示,197 例(32.8%)为感染相关噬血细胞综合征(infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, IAHLH)<sup>[3]</sup>。IAHLH 常因患者已有的脓毒症/脓毒症休克表现而被忽视,导致漏诊、延误诊断,进而

<sup>1</sup>北京大学第一医院感染疾病科(北京,100034)  
通信作者:赵鸿, E-mail: zhaohong\_pufh@bjmu.edu.cn

引用本文:赵鸿,霍娜,李俊.感染相关噬血细胞综合症的诊治现状[J].临床血液学杂志,2023,36(1):5-9. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.002.

延误了 HLH 相关的支持治疗和(或)激素-依托泊苷治疗终至不良预后<sup>[4]</sup>。

本文重点综述 IAHLH 的常见病原微生物种类及其临床诊治现状, 希望提高本病的辨识度、改善患者预后。

### 1 IAHLH 常见病原微生物类型及诊断技术

各种病原微生物均可诱发 HLH。患者的基础疾病种类、当地/院内病原微生物种类, 有助于初步判断诱发 IAHLH 的病原微生物。

IAHLH 中最常见的病因是病毒<sup>[2,4-5]</sup>。1108 例明确 IAHLH 中、病毒所致者 762 例(68.8%)。其中尤以人类疱疹病毒、出血热病毒(登革热病毒、埃博拉病毒、汉坦病毒)、人类免疫缺陷病毒最为常见。762 例病毒相关 IAHLH 中 62.1% 为人类疱疹病毒所致<sup>[2]</sup>, 而 EBV、CMV 的检出率最高。免疫功能低下者中, 尤其需关注 CMV-HLH<sup>[6]</sup>。局部流行区, 登革热病毒<sup>[7]</sup>是 IAHLH 的重要病因。

细菌感染中, 结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、布鲁菌、立克次体等胞内菌是文献报道中较为常见的 IAHLH 病因。真菌和寄生虫相关的 HLH 发生率不高。曲霉、念珠菌、荚膜组织胞浆菌是 IAHLH 最常见的真菌病因。利什曼原虫、疟原虫是 IAHLH 最常见的寄生虫诱因<sup>[2-3]</sup>。

特定医疗环境如 ICU, 具有与社区不同的常见病原菌谱。云南的单中心资料提示: ICU 病房中 32 例 IAHLH 中, 18 例诱因为细菌(鲍曼不动杆菌 6 例、大肠杆菌 4 例); 14 例病毒感染中, 11 例为 EBV 所致<sup>[8]</sup>。

特定人群的 IAHLH, 具有独特的病原微生物构成。应用生物制剂后发生 HLH, 最常见诱因仍然是感染。24 例自身免疫性疾病和 6 例血液系统肿瘤患者应用生物制剂(19 例为抗 TNF- $\alpha$  制剂)出现 HLH, 20 例(67%)为感染诱导。其中 EBV/CMV 和结核杆菌诱发者分别为 7 例、5 例, 前者多见于炎症性肠病患者、后者多见于应用抗 TNF- $\alpha$  制剂的老年患者<sup>[9]</sup>。

传统检测技术, 如细菌培养、病毒核酸、病原特异性血清免疫学、涂片镜检等, 有助于病原微生物的鉴定, 但存在阳性率不尽人意、耗时长等缺陷。病原的宏基因组检测技术显示了强大的病原微生物检出能力<sup>[10]</sup>; 且应用抗生素<sup>[11]</sup>、激素<sup>[12]</sup>等, 仍表现出 60%~80% 的病原菌检出率, 明显高于传统平台 30% 左右的检出率。但病原微生物破壁不彻底、病原序列库欠完整等, 是造成假阴性的常见原因。对于病原宏基因组检测到的病原菌, 需结合病原菌的致病特点和临床情况、排除定植和污染等, 谨慎确定病原菌和疾病间的因果关系<sup>[13-14]</sup>。

### 2 IAHLH 与脓毒症的鉴别及诊断标准

存在病原微生物现症感染, 达到 HLH 的诊断标准、且排除自身免疫性疾病和(或)肿瘤等诱因, 可诊断为 IAHLH。

感染病原微生物后, 人体对感染的反应失调并损伤自身组织和器官、进而造成危及生命器官功能障碍, 在临床上被定义为脓毒症、严重脓毒症、脓毒症休克<sup>[15]</sup>。脓毒症的发病率存在明显的地区差异, 最高可达 3400~4300 例/10 万人。2017 年全球脓毒症相关的死亡总数为 1100 万人, 占当年死亡人数的 19.7%, 年龄标准化死亡率为 148.1/10 万人(95%CI 136.4~161.0)<sup>[16]</sup>。

脓毒症和 IAHLH 同样可以表现为发热、外周血 WBC 降低、炎性指标包括铁蛋白升高等, 容易造成二者的漏诊和混淆。二者均需给予积极的抗感染治疗, 但脓毒症采取以器官功能救治为主的综合治疗措施, 而 IAHLH 则可能需要激素单独或联合依托泊苷的治疗。因此, 早期识别 IAHLH 并给予恰当的治疗, 对于提高救治成功率至关重要。

尚无可用于鉴别脓毒症和 HLH、敏感性和特异性较好的单一指标和临床症状/体征。密切监测、及时和反复多次评估, 是现阶段早期识别 IAHLH 的唯一有效方法。成人脓症患者存在发热、两系减少并出血倾向、脾脏肿大三联症, 且病情快速进展者, 需警惕 IAHLH<sup>[1]</sup>。

脾脏肿大可见于 40%~70% 的 IAHLH 患者。组织细胞、淋巴细胞在脾脏的浸润, 是 HLH 患者发生脾脏肿大的原因。48 例非 EBV 相关的 IAHLH 患者中, 34 例(70.8%)存在脾脏肿大。其中寄生虫(利什曼原虫、疟疾、肺吸虫)感染的 13 例患者中 12 例均有脾脏肿大, 细菌(分枝杆菌、布鲁菌、支原体、李斯特菌)、病毒(疱疹病毒、汉坦病毒、戊肝病毒)感染者中脾脏肿大的发生率分别为 70.6%、56.3%<sup>[17]</sup>。国外 97 例感染、肿瘤、自身免疫性疾病、原发相关 HLH 患者中, 脾脏肿大的发生率分别为 41%(14/34)、71%(25/35)、30%(6/20)、75%(6/8)<sup>[18]</sup>。

### 3 IAHLH 的治疗

抗感染治疗是 IAHLH 的基础。是否采用激素单独或联合依托泊苷治疗, 需根据患者病情制定“个体化”的治疗方案。

多数资料提示: 利什曼原虫相关的 IAHLH 可仅给予两性霉素 B 治疗、不采用 HLH-94/HLH-2004 的相关治疗<sup>[1,19]</sup>。

符合 HLH 诊断标准、EBV DNA 阳性和(或)组织标本中 EBER 阳性、且除外 EBV 阳性的恶性疾病, 可诊断为 EBV-HLH。根据受染淋巴细胞类

型选择治疗方案: B 细胞受累者,可采用激素、利妥昔单抗治疗<sup>[20]</sup>;非 B 细胞受累者,需采用 HLH-94/HLH-2004 方案并加强支持治疗,且需及时评估疗效、调整治疗方案、及时给予造血干细胞移植治疗<sup>[21]</sup>。

依托泊苷是一种化疗药物,可特异性抑制小鼠 T 细胞增殖和细胞因子释放,在 HLH-94/HLH-2004 治疗方案中具有重要地位<sup>[1,19,22]</sup>。依托泊苷在 IAHLH 治疗中的应用,缺乏严格的随机对照研究,可能和 HLH 病情较重有关。已有的有限资料表明,依托泊苷在 IAHLH 治疗中的应用时机、疗效等存在较大差异。90 例继发性 HLH 美国成人患者中,42 例接受含依托泊苷治疗的患者病死率为 72%、而未应用的 48 例患者则为 67%。28 例细菌感染患者中,9 例应用依托泊苷的病死率为 89%,与 19 例未用者相似(84%),且 2 组患者的中位生存时间差异无统计学意义(0.50 个月 vs 1.14 个月, $P=0.2117$ )。24 例非 HIV 病毒感染者中,8 例应用依托泊苷者的病死率为 63%,与 16 例未用者相似(56%),且 2 组患者的中位生存时间差异无统计学意义(0.57 个月 vs 2.21 个月, $P=0.7093$ )。多因素分析提示,应用依托泊苷未提高生存率( $HR=1.067$ ,95% $CI$  0.633~1.799, $P=0.8084$ )<sup>[23]</sup>。

细胞因子抑制剂(如阿那白滞素<sup>[24]</sup>、托珠单抗<sup>[25]</sup>、依帕伐单抗<sup>[26]</sup>、芦可替尼<sup>[27]</sup>等)应用于 HLH 的疗效日渐突出<sup>[19]</sup>。抗感染治疗联合细胞因子抑制剂在 IAHLH 中的疗效值得探索和期待。

2022 年组织细胞学会和重症医学学会联合发布了 ICU 中 HLH 患者的诊疗指南<sup>[19]</sup>。继发性 HLH 患者按照病情轻重分为轻中重三度。对于仅有凝血/外周血象异常外、无器官功能障碍的轻症患者,可仅给予病因相关治疗,对疾病快速进展者考虑给予激素治疗。中等程度器官功能障碍者(脏器功能的 SOFA/pSOFA 评分 $\leq 2$ 分,凝血/外周血象异常不记分),除积极给予病因治疗外,强烈建议给予激素治疗。重度器官功能障碍者(至少某个器官障碍的 SOFA/pSOFA 评分 $\geq 3$ 分,凝血/外周血象异常不记分;或因器官功能障碍需行替代治疗,如正压通气、肾脏替代治疗、血管加压素、体外生命支持等),需给予病因和激素治疗,并根据基础疾病情况,给予依托泊苷单独或联合其他免疫调节剂治疗。临床实践中可参照此指导原则,根据病情程度和诱发病原微生物种类,制订“个体化”治疗方案。

#### 4 IAHLH 的预后

非 EBV 相关的 IAHLH,仅给予抗感染和支

持治疗,60%~70%的患者预后良好<sup>[4]</sup>。北京友谊医院王昭教授团队资料提示,48 例 IAHLH 患者的 5 年预期总生存率为 72.3%(95% $CI$  50.3%~69.8%),其中原发感染控制者更可高达 85.9%(95% $CI$  62.0%~78.2%)。多因素分析证实,原发感染未控制( $OR=19.9$ ,95% $CI$  2.9~134.5, $P=0.002$ )和总胆红素高于 2 倍正常上限( $OR=20.0$ ,95% $CI$  1.1~378.3, $P=0.046$ )是提示预后不佳的指标<sup>[17]</sup>。但 EBV-HLH 患者的中位生存时间仅 3.5 个月,1 年的死亡率为 78%<sup>[28]</sup>。

180 例登革热病毒相关 HLH 成人患者,病死率 22%。多因素分析提示,AST 峰值(转换为 log U/L)( $OR=2.8$ , $P=0.0019$ )、肌酐峰值(转换为 log  $\mu\text{L/L}$ )( $OR=7.3$ , $P=0.0065$ )、SOFA 评分( $OR=1.4$ , $P=0.0051$ )是提示死亡的独立危险因素<sup>[7]</sup>。另一项包括 122 例登革热病毒相关 HLH 的荟萃分析提示,最常见病毒基因型为 1 型(44.8%)和 4 型(34.5%);病死率为 14.6%(95% $CI$  9.2%~22.4%);发热、血小板降低、铁蛋白 $>500 \mu\text{g/L}$ 持续存在,需警惕 HLH<sup>[29]</sup>。鉴于并无特效的抗登革热病毒治疗药物,积极对症支持治疗的同时,对于高死亡风险的登革热病毒相关 HLH 患者,及时给予激素或激素联合依托泊苷治疗,有助于挽救患者生命。

免疫功能低下者,尤其器官移植受者需警惕 CMV-HLH。一项共 67 例 CMV-HLH 患者的荟萃分析提示,48 例(71.6%)为免疫功能低下者,其中 51.0%为炎症性肠病者;肺部是最常见受累器官(31 例为 CMV 肺炎);55 例治疗有效,其中 9 例仅应用抗病毒治疗<sup>[6]</sup>。

#### 5 IAHLH 诊疗小结

IAHLH 是感染诱发的 HLH。EBV-HLH 是发生率最高的 IAHLH,需根据受染细胞类型决定治疗方案,但总体预后不佳、病死率高。

非 EBV 中,病毒是 IAHLH 最常见的诱因,其中人类疱疹病毒的检出率最高。器官移植受者和接受免疫抑制剂治疗者中,IAHLH 最常见诱因是 CMV。地方性疾病流行区需关注流行病原菌相关的 HLH。ICU 中 IAHLH 的最常见诱因是细菌。传统病原学检测技术联合病原体宏基因组检测技术为临床确定感染病原体,提供了最佳组合。

利什曼原虫相关 HLH 的治疗可仅采用两性霉素 B。根据病原微生物种类给予恰当的抗感染药物,是所有 IAHLH 的基础治疗。IAHLH 治疗中是否采用 HLH-94/HLH-2004 方案药物,需根据病情轻重程度制订个体化方案。

IAHLH 的诊疗流程见图 1。

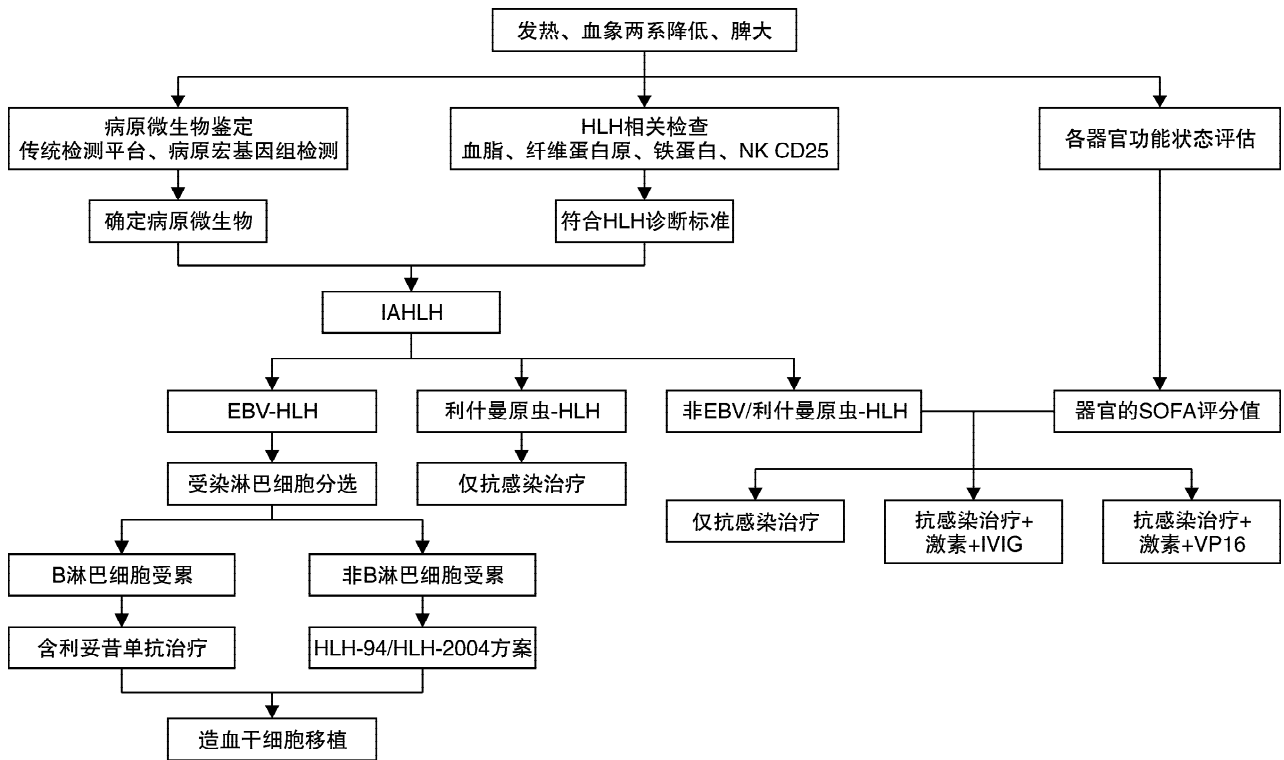


图 1 IAHHLH 的诊疗流程

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Blood, 2019, 133(23): 2465-2477.

[2] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1503-1516.

[3] 裴瑞君, 王昭, 王旖旎, 等. 全国多中心噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 601 例病因分析[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1018-1022.

[4] Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(12): 814-822.

[5] Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, et al. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome [J]. Rev Med Virol, 2010, 20(2): 93-105.

[6] Chevalier K, Schmidt J, Coppo P, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with cytomegalovirus infection: five cases and a systematic review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2022; ciac649.

[7] Kan FK, Tan CC, Von Bahr Greenwood T, et al. Dengue Infection Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Experiences From 180 Patients With Severe Dengue[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(11): 2247-2255.

[8] 许汪斌, 钱冉, 代冬梅, 等. 成人感染相关性噬血细胞综合征 32 例临床分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(7): 797-802.

[9] Brito-Zerón P, Bosch X, Pérez-de-Lis M, et al. Infection is the major trigger of hemophagocytic syndrome in adult patients treated with biological therapies[J]. Semin Arthritis Rheum, 2016, 45(4): 391-399.

[10] Muller WJ, Chaudhury S. Utility of Metagenomic Next-generation Sequencing of Plasma for Infectious Pathogens[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(10): 2775.

[11] Miao Q, Ma Y, Wang Q, et al. Microbiological Diagnostic Performance of Metagenomic Next-generation Sequencing When Applied to Clinical Practice[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl\_2): S231-S240.

[12] Wang S, Ai J, Cui P, et al. Diagnostic value and clinical application of next-generation sequencing for infections in immunosuppressed patients with corticosteroid therapy[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(5): 227.

[13] Miller S, Chiu C. The Role of Metagenomics and Next-Generation Sequencing in Infectious Disease Diagnosis[J]. Clin Chem, 2021, 68(1): 115-124.

[14] Casto AM, Fredricks DN, Hill JA. Diagnosis of infectious diseases in immunocompromised hosts using metagenomic next generation sequencing-based diagnostics[J]. Blood Rev, 2022, 53: 100906.

[15] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49(11): e1063-e1143.

- [16] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017; analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [17] 尤亚红, 王晶石, 王昭. 非 EB 病毒病原体所致感染相关噬血细胞综合症的临床特征及预后[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(2): 128-133.
- [18] Croden J, Bilston L, Taparua M, et al. Practice patterns and outcomes of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults; a 2-decade provincial retrospective review [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(10): 2297-2306.
- [19] Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5): 860-872.
- [20] Meng GQ, Wang JS, Wang YN, et al. Rituximab-containing immuno-chemotherapy regimens are effective for the elimination of EBV for EBV-HLH with only and mainly B lymphocytes of EBV infection [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107606.
- [21] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会, 血液学组噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(20): 1492-1499.
- [22] Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5): 1508-1517.
- [23] Naymagon L, Tremblay D, Mascarenhas J. The Efficacy of Etoposide-Based Therapy in Adult Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Acta Haematol*, 2021, 144(5): 560-568.
- [24] Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(6): e358-e367.
- [25] Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, et al. IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 166.
- [26] Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1811-1822.
- [27] Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(12): e630-e637.
- [28] Lai W, Wang Y, Wang J, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults and adolescents—a life-threatening disease: analysis of 133 cases from a single center [J]. *Hematology*, 2018, 23(10): 810-816.
- [29] Giang H, Banno K, Minh L, et al. Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and meta-analysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors [J]. *Rev Med Virol*, 2018, 28(6): e2005.

(收稿日期: 2022-12-05)