

家族性噬血细胞淋巴组织细胞增生症诊断治疗的研究进展

顾敏儿

(浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310003)

摘要: 噬血细胞淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 也称噬血细胞综合征 (Haemophagocytic syndrome, HPS), 是以发热, 肝脾肿大, 血细胞减少, 甘油三酯升高, 纤维蛋白原减少等表现为主的一个临床综合征。高细胞因子血症和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞功能不全是 HLH 的典型生物学指标。HPS 包括家族性和继发性两大类。家族性噬血细胞综合征 (Familial haemophagocytic syndrome, FHPS), 系常染色体隐性遗传或 X 染色体连锁的遗传性疾病, 常在婴幼儿时期发病。和继发性噬血细胞综合征相比, FHPS 患儿一旦起病, 病情较重、预后较差且容易复发。FHPS 患儿因存在特定的基因缺陷使 T 细胞调节及细胞毒性功能降低, 由此引起一系列病理生理变化。虽然经初始/维持的免疫-化学治疗后病情可达到完全缓解, 但若不行进一步造血干细胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 治疗, 疾病仍将复发。造血干细胞移植是目前临床上治愈 FHPS 的唯一手段。

关键词: 家族性噬血细胞综合征; 基因缺陷; 造血干细胞移植; 移植相关死亡率

中图分类号: Q954.65+9 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2015.26.025

1 流行病学

FHPS 发病率约为活产婴儿的 1:50000~30000^[1]。FHPS 系常染色体隐性遗传或 X 染色体连锁的遗传性疾病, 虽为遗传性疾病, 但患儿多缺乏家族聚集性。患儿发病时间早, 1 岁以内发病的约占所有诊断病例的 70~80%, 这其中出生 6 个月以内发病的小婴儿占多数^[2], 患儿中男性比例稍占优势, 但男女比例无显著性差异^[2]。

2 发病机理

2.1 基因缺陷。迄今为止发现的和 FHPS 相关的各种常染色体缺陷基因在作用机制上密切相关。这些基因缺陷破坏诱导凋亡的免疫机制 (由在靶细胞上的细胞毒性细胞调节)。

2.2 细胞因子风暴。HLH 以人体内巨噬细胞、组织细胞和 CD8+T 细胞等过度活化造成的多系统的炎症反应为特征。同时各种类型的 HPS 患者都存在 NK 细胞的功能不全。HLH

患儿体内不断活化的组织细胞和 T 细胞产生大量的细胞因子, 形成“细胞因子风暴”, 从而导致严重的炎症反应, 引起淋巴结肿大、肝脾肿大、血细胞减少等临床表现, 最后将导致全身各器官进行性的功能障碍甚至导致死亡。

3 临床表现

家族性和继发性噬血细胞综合征在临床表现上有很多重叠。FHLH 的最典型临床症状包括持续高热和肝脾肿大, 抗感染治疗往往无效。神经系统症状如癫痫、共济失调等有可能成为首要的临床表现。神经系统症状较多变, 除上述常见症状外, 还包括神经兴奋性增加, 肌张力增高或减低, 颅神经麻痹, 假性脑膜炎, 颅高压和意识改变, 可能与噬血细胞活动, 组织细胞和/或淋巴细胞浸润中枢神经系统有关。小部分患儿还会出现肺部浸润和胸腔积液。血检可出现各系血细胞减少、高细胞因子血症、低纤维蛋白原血症、高血清铁蛋白血症、转氨酶升高等。大部分患者出现贫血和/或血小

其重要的意义^[3]。所谓亚低温治疗, 主要指的是将体温控制在 28°C-35°C 左右, 该疗法可以对神经元凋亡进行抑制, 使脑组织耗氧量降低, 对血脑屏障进行保护, 缓解脑水肿, 从而促进脑功能和结构的恢复。阿加曲班是一种凝血酶抑制剂, 可逆地与凝血酶活性位点结合。阿加曲班的抗血栓作用不需要辅助因子抗凝血酶 III, 通过可逆地与凝血酶活性位点结合, 抑制凝血酶催化或诱导的反应, 包括血浆纤维蛋白的形成, 凝血因子 V、VIII 和 X III 的活化, 蛋白酶 C 的活化, 及血小板聚集发挥其抗凝血作用^[4-5]。阿加曲班对凝血酶具有高度选择性^[6]。在治疗浓度方面, 阿加曲班对相关的丝氨酸蛋白酶 (胰蛋白酶, 因子 Xa, 血浆酶和激肽释放酶) 几乎没有影响。阿加曲班对游离的及与血凝块相联的凝血酶均具有抑制作用^[7]。由于脑缺血再灌注具有比较复杂的损伤机制, 再加上神经元细胞具有一定的特殊性, 所以任何单一的治疗方法都不能取得较好的治疗效果, 当前临床上有许多关于阿加曲班联合 TXA2 抑制剂或者抗凝剂治疗脑梗塞的相关研究, 均证明该药物具有较好的治疗效果, 能够缩小脑梗塞体积, 使脑水肿带减轻, 使患者的神经功能得到有效改善, 同时, 通过静脉给药的方法, 具有较好的血脑屏障通透性, 在一定程度上可以有效提高临床用药的有效性和安全性。在本次研究中, 观察组的 ESS 和 FMA 评分均优于对照组, 治疗效果显著, 说明阿加曲班联合丹参及亚低温治疗脑梗塞, 能够对

神经细胞凋亡进行抑制, 使神经功能得到有效改善, 从而充分发挥脑保护作用。

综上所述, 临床上运用阿加曲班联合丹参及亚低温治疗脑梗塞, 不仅可以降低出现不良反应的几率, 在一定程度上还能改善患者的神经功能, 增强运动功能, 使患者的预后生活质量得到改善。

参考文献

- [1] 杨晶晶, 杨忠梅, 唐玲. 依达拉奉联合亚低温治疗脑梗死的 Meta 分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16 (11): 10-15.
- [2] 周业旺, 梁振业, 宁世郁. 亚低温联合依达拉奉在急性大面积脑梗死治疗中的应用 [J]. 广西医科大学学报, 2011, 28 (1): 138-139.
- [3] 常玉倩. 自由基清除剂与亚低温结合治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14 (16): 46-47.
- [4] 许俊唐. 阿加曲班临床应用的进展. 血栓与止血学 [J], 2007, 13(4): 180-183.
- [5] 宓士军, 孔小艳, 杜立青等. 阿加曲班对大鼠骨骼肌缺血再灌注损伤保护作用的实验研究. 中国医药 [J], 2010, 5(8): 745-747.
- [6] 杜玉生, 于佃敏. 奥扎格雷钠联合长春西汀治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2012, 9(23): 32-33.
- [7] Lyden P, Pereira B, Chen B, et al. Direct thrombin inhibitor arisan reduces stroke damage in 2 different models [J]. Stroke, 2014, 45(3): 896-899.

板减少症，而白细胞的变化往往多变。如果不经治疗，基本上所有的患者随着病情进展出现两系或三系血细胞减少，因此常常需要输血支持治疗。

组织病理学检查发现 HLH 患儿的肝、脾、肿大淋巴结、骨髓以及脑脊液中发现大量的淋巴细胞及成熟巨噬细胞聚集。大约 1/2-2/3 的患儿在骨髓或内皮网状系统（如脾、淋巴结等）中发现噬血现象，因此重复的骨髓穿刺检查是监测噬血活动最好的办法。脑脊液检查可发现蛋白水平和细胞数增高，大多数检测到的细胞为淋巴细胞，但也有部分患儿脑脊液中有明显的噬血细胞。高甘油三酯血症和低纤维蛋白原血症是 HLH 的诊断标准，淋巴细胞和组织细胞弥漫性浸润到肝脏可直接或间接地抑制脂蛋白的合成，此外大部分的患儿出现乳酸脱氢酶和血清铁蛋白升高。

高细胞因子血症是 HLH 的重要的生物学指标。在各类细胞因子中，活化的单核细胞和巨噬细胞产生的白介素 -6 (interleukin IL-6, IL-6)，T 淋巴细胞产生的 γ -干扰素和可溶性 CD8 抗原均明显升高。同时 FHLH 患儿急性期可发现可溶性白介素 -2 (Interleukin-2, IL-2) 受体 (sCD25) 明显升高。

大部分 FHLH 患儿可出现 NK 细胞活性降低，尽管如此，NK 细胞活性降低并不是 FHLH 的特异性指标。NK 细胞活性可在疾病缓解期恢复正常，但是仍有部分患儿即使疾病缓解仍合并有长期的 NK 活性不全。因此，NK 细胞活性降低或缺如也是 HLH 的诊断标准之一。

4 诊断

4.1 诊断标准。1994 年国际组织细胞协会首次公布了 HPS 的诊断治疗指南，推荐的诊断标准中包括：①发热，②脾肿大，③血两系或三系减少，④低纤维蛋白原血症或高甘油三酯血症，⑤骨髓、脾脏或淋巴结中检测到噬血现象，而无恶性疾病的证据。需满足上述 5 条标准才能确诊 HLH。而 FHLH 的诊断需要阳性家族史的协助。2004 年再次推出了修订后的 HLH 诊疗指南 (HLH-2004)，在原有的基础上增加了高血清铁蛋白血症，NK 细胞活性减低或缺失及血浆可溶性 CD25 受体 (sIL-2R) 升高诊断标准。为临床的早期诊断提供更加有力的帮助。但是家族性噬血细胞综合征和继发性噬血细胞综合征的鉴别仍是一个难题。因为两者均可有感染激发，临床症状相似，确诊 FHPS 需联合分子诊断或发病年龄及家族史等。

4.2 基因分子诊断。目前已知的和 FHPS 相关的常染色体上基因缺陷基因包括 FHL 2 - Perforin (PRF1)，FHL 3 - MUNC 13-4，FHL4 - STX11，Griscelli's type 2 - Rab27A，Chediak Higashi s. - LYST1，Hermansky Pudlak s. type II - AP3B1 等，而和 X 连锁的染色体基因包括 XLP1 - SH2D1A (SAP)，XLP2 - BIRC4 (XIAP) 等。

5 治疗

FHPS 如未经治疗将危及生命，诊断后不治疗患儿的中位存活期小于 2 个月，1994 国际组织细胞协会首次发布了 HPS 的国际治疗方案 (HPS-94)，并在随后的 10 年时间里不断研究和累积经验，于 2004 年发布了最新的治疗方案 (HPS-2004)。

5.1 初始治疗及维持治疗。初始治疗是一个为期 8 周的疗程，联合 VP-16、糖皮质激素及环孢素 A 进行免疫 - 化学治疗。具体包括地塞米松 (dexamethasone, DXM)，(第 1-2 周 DXM 10mg/m², 3-4 周 DXM 5mg/m², 5-6 周 DXM 2.5mg/m², 7-8

周 DXM 1.25mg/m²)，依托泊甙 (VP-16) (150mg/m², 第 1-2 周，每周 2 次，后每周 1 次) 以及环孢素 A (cyclosporine A, CsA) (6 mg/kg/d 口服)。8 周初始治疗完成后继续维持治疗，即从第 9 周开始 DXM 10mg/m²，每周连服 3 天，VP-16 150mg/m²，隔周使用。同时给与支持治疗及适当广谱抗生索的治疗。初始治疗结束后需环孢素 A 及糖皮质激素长期维持治疗直到进行 HSCT。

5.2 复发治疗。FHLH 在行 HSCT 前易反复复发，尤其是在初始治疗后期当治疗强度降低时，疾病活动更加多见。此外，再次感染或注射疫苗后也可激发免疫反应，引起 HLH 的复发。在 HLH 复发的治疗中，建议联合抗细菌、抗病毒、抗真菌等支持治疗。疾病再次活动需重新加强化学 - 免疫治疗，从初始治疗第 2 周开始，继续疗程。维持治疗期间应适当调整剂量。如出现中枢神经系统症状活动，需协同鞘内注射。当疾病缓解后仍需尽早进行 HSCT。

初始 / 维持化学 - 免疫治疗的最大副作用即中性粒细胞减少，尤其是初始治疗期间。但是中性粒细胞减少在未经治疗的 HLH 患儿中亦多见，所以很难鉴定中性粒细胞减少是因为治疗引起还是疾病活动引起的。

5.3 骨髓移植。骨髓移植供体的选择有临床医生根据患儿病情及供体情况选择。可选择的供体基本有以及几种：血缘性匹配供者，非血缘性匹配供者，同胞半相合供者和非血缘性不完全匹配供者。此外，外周血或脐血也可进行干细胞移植，但是移植成功率尚待研究。

供者血缘性匹配和非血缘性匹配移植后长期无病生存率相当，稍高于同胞半相合及非血缘性不完全匹配的供体移植，但是较单纯化学 - 免疫治疗，都是理想的治疗方法。同时研究发现只要供体嵌合比率高于 10~20%，部分 FHPS 患者疾病完全缓解持续时间可长达 20 年。因此，HSCT 是 FHLH 维持长期无病生存甚至得到治愈的唯一方法。

展望：综上所述，FHLH 患儿需早期诊断及及时治疗。早期明确基因缺陷及细胞毒性 T 淋巴细胞活性降低可协助 FHLH 的诊断。HPS-94 和 HPS-2004 诊断治疗指南均推荐 FHPS 需尽早行 HSCT。HSCT 是 FHPS 患儿维持长期无病生存及治愈的唯一方法。HSCT 前需行初始 / 维持化学 - 免疫治疗，但是移植前患儿病情控制与否对 HSCT 后存活率无显著影响，因此，FHPS 一旦诊断，HSCT 需尽早进行，即使未找到完美匹配的供体。

参考文献

- [1] S.Imashuku, N.Hyakuna.and.T.Funabiki.et.al., Low.natural.killer.activity.and.central.nervous.system.disease.as.a.high-risk.prognostic.indicator.for.young.patients.with.hemophagocytic.lymphohistiocytosis.(HPS),2002.,94:3023 - 3031.
- [2] Clementi.R, Emmi.L, Maccario.R, et.al.Adult.onset.and.atypical.presentation.of.hemophagocytic.lymphohistiocytosis.in.siblings.carrying.PRF1.mutations.Blood.2002;100:2266-2267.