

噬血细胞综合征及其检测结果研究进展

马慧,沈永明,杨毅,彭林
天津市儿童医院检验科,天津 300074

摘要:噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)也称为噬血细胞综合征(HPS),是一种异质性综合征,可以导致严重的对生命有威胁的过度炎性反应。从病原学来看,HLH 可以分为原发和继发两种类型。前者可以由基因和免疫缺陷引起,后者可以由感染、自身免疫性疾病或者恶性肿瘤等许多因素诱发。其最常见的临床症状为持续性高热、脾大、外周血细胞减少,一些严重患者会同时伴随中枢神经系统的累及。HLH 预后很差,如果不给予合理的治疗通常会导致死亡。本文通过对 HLH 的分类、病因、临床表现、诊断以及实验室检测结果进行全面综述,以期对该病的诊断治疗提供帮助。

关键词:噬血细胞综合征;病因;检测结果;研究进展

中图分类号:R593.2;R591.2 文献标识码:A 文章编号:1003-5052(2017)09-019-04 DOI:10.16286/j.1003-5052.2017.09.008

Progress in hemophagocytic syndrome and laboratory research

MA Hui, SHEN Yong-ming, YANG Yi, PENG Lin

Clinical Laboratory, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

Abstract: Hemophagocytic lymphohistiocytosis(HLH), also known as hemophagocytic syndrome(HPS), is a heterogenic syndrome, which can lead to an acute, life-threatening, excessive inflammatory reaction. Depending on the etiology, HLH can be divided into primary and secondary forms. Among the first forms, the former can be caused by genes and immunodeficiency. The latter can be triggered by infections, autoimmune diseases, or malignancies. The most common symptoms of HLH are unremitting fever, splenomegaly, and peripheral blood cytopenia, some severely ill patients present with central nervous system involvement. Prognosis in HLH is very serious which often leads to death without appropriate treatment. In this paper, the classification, etiology, clinical manifestation, diagnosis and laboratory results of HLH were given a comprehensive review, in order to help the diagnosis and treatment of the disease.

Key words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; The etiology; Laboratory results; Research progress

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)也称为噬血细胞综合征(HPS)是一种由过度、长期、无效的免疫反应引起的严重的、危及生命的炎性反应。根据其病因,分为遗传性和获得性两种类型。在儿童和成人均可发病。HLH 预后差,病情紧急,需要尽早治疗。本文就其分类、病因、临床表现、诊断以及实验室检测结果综述如下。

1 HLH 分类及病因

原发性 HLH 通常是通过常染色体隐性和 X-连锁的形式遗传,可以分为家族性(FHLH)和免疫缺陷相关性 HPS 两种类型^[1]。男性稍多于女性^[2]。该病 70%

~80%的病例初次发作都在 1 岁以下^[3]。尽管如此,HLH 初次发作可以发生在患者生命中任何一个时间段^[3]。有些病例初次发作在青少年期甚至成年期都有报道^[2]。基因 PRF1 (FHLH-2),UNC13D (FHLH-3),STX11 (FHLH-4) 和 STXBP2 (FHLH-5) 突变引起 FHLH 的不同亚型^[4]。除基因突变导致的 FHLH 外,原发性免疫缺陷也可以发生 HPS,像与白化病相关的非常罕见的免疫缺陷综合征(即 Griscelli 综合征 2, Che' diak-Higashi 综合征和 Hermansky-Pudlak 综合征 II 型,它们分别由 RAB27A、LYST 和 AP3B1 中的基因突变引起)和与染色体 X(XLP1 和 XLP2,分别由 SH2D1A 和 BIRC4 的基因突变引起)相关的淋巴增生综合征^[4]。

继发性 HLH 通常也被称作获得性噬血细胞综

作者简介:马慧,硕士研究生,主管技师,主要从事临床检验诊断学研究

通讯作者:彭林, E-mail: lpengfch@yahoo.com

合征(secondary HLH, sHLH)。细菌、病毒、结核、真菌、原虫感染等都可以是其诱发因素,其中 EBV 感染是 sHLH 的主要触发因素^[9]。此外,像与肿瘤相关的急性淋巴细胞白血病、生殖细胞肿瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及与免疫系统相关的幼年性类风湿关节炎、SLE 等也都可以引起 sHLH^[1]。

2 HLH 的临床表现

众所周知,HLH 临床症状是 CD8⁺过度活化 T 淋巴细胞和巨噬细胞的结果。在 HLH 中观察到的所有临床表现都是由高细胞因子血症和细胞毒性 T 细胞(CTLs)与抗原呈递细胞(APCs)如巨噬细胞/组织细胞的多克隆增殖导致的结果^[6]。其最常见的临床特征为持续发热 ≥ 7 d,肝脾肿大,全血细胞减少,淋巴结对病并且在大多数患者中会出现皮疹。

3 HLH 的诊断

目前普遍认可和接受的是 2004 年 HLH 诊断标准^[7],在以下 8 个诊断标准中至少有 5 条必须符合:(1)发热,热峰 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$;(2)脾肿大;(3)两系或两系以上血细胞减少(血红蛋白 < 90 g/L,且在年龄 < 4 周的婴儿中 < 100 g/L;血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$;中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$),且非骨髓造血功能减低所致;(4)高铁蛋白血症(≥ 500 $\mu\text{g}/\text{L}$)和乳酸脱氢酶增高;(5)高甘油三酯血症(空腹甘油三酯水平 > 3.0 mmol/L,即 ≥ 265 mg/dl)和(或)低纤维蛋白原血症(< 1.5 g/L);(6)肝脏、骨髓、脾脏或淋巴结中可以看到噬血细胞并且无任何肿瘤证据;(7)可溶性白细胞介素-2 受体即 sCD25 增高($\geq 2 400$ U/ml);(8)NK 细胞活性降低或缺失。最近美国血液学会在 HLH-2004 诊断标准的基础上进行了部分更新和修改,制定了 HLH-2009 方案。

4 HLH 的实验室检测结果分析

4.1 全血细胞计数 在诊断中,大多数病例均有双系血细胞减少。嗜中性粒细胞是截止点之下最后下降的细胞系^[9],可以被认为是疾病严重的红色预警特征。在某些患者中,血细胞减少可能不是在一开始就出现,但可能会随着疾病的进展而出现。在这样的患者中,白细胞和血小板计数减少可能是 HLH 的诊断指标,但不是绝对的,尤其是继发性 HLH 患者^[8]。

4.2 骨髓检测 对于所有 HLH 患者,骨髓穿刺的强制执行不仅是为了寻找噬血细胞而且也是为了排除作为 HLH 诱发因素的白血病。然而,骨髓中的噬血细胞既不是很敏感也不是特定的。骨髓抽吸液中的噬血细胞可能在疾病的早期阶段并没有表现出来,因此噬血细胞的缺失并不能排除 HLH 的诊断^[9]。

4.3 铁蛋白 血清铁蛋白检测快速简便,因此血清

铁蛋白升高(≥ 500 g/L)成为 HLH 诊断标准之一,但在炎症反应、感染或肿瘤时,因铁代谢紊乱亦可导致铁蛋白升高。以前曾报道过铁蛋白在筛查 HLH 疑似病例中是很有用和方便的。HLH-94 研究中一个 34 例病患团体中 500 $\mu\text{g}/\text{L}$ 临界值的灵敏度为 84%^[9]。当最大铁蛋白浓度 $> 10 000$ $\mu\text{g}/\text{L}$,对 HLH 诊断敏感性为 90%,特异性为 96%^[10]。而在 $< 1 500$ $\mu\text{g}/\text{L}$,其特异性不足 60%。极高血清铁蛋白浓度可作为鉴别 HLH 及其他感染性疾病的指标。然而成人病例,高铁蛋白水平甚至 $> 50 000$ $\mu\text{g}/\text{L}$ 对 HLH 却不是特异的^[11]。铁蛋白水平伴随着治疗开始迅速下降已经之前报道过^[12]。因此,重要的是在评估 HLH 时能同时把铁蛋白水平与治疗相关联。此外有文献报道,血清糖化铁蛋白百分比的降低在 HLH 疾病诊断中的灵敏度及特异性均高于总血清铁蛋白。但由于样本量少,有待进行大样本试验以进一步明确。

4.4 sCD25 测量 sCD25(sIL2r)能反映 T 细胞的激活程度,因为在 HLH 以外几乎从未见过 sCD25 很高的水平,所以在 HLH 的诊断和后续进展中是有意义的。最近研究显示 sCD25 正常水平会随着年龄变化^[13]。sCD25 是 HLH 的一种敏感的生物标志物,有助于评估治疗反应。因此,在开始治疗之前分析 sCD25 水平更可靠^[14]。类似于铁蛋白水平,sCD25 水平也能在评估 HLH 患者时与治疗相关联。此外,sCD25/铁蛋白的高比值在淋巴瘤相关的 HLH 中经常会看到,并且能将该病与其他病因的 HLH 区分开来(比值为 8.56 vs 0.66, $P=0.000 4$)^[15]。然而,决定血清 sCD25 浓度的实验只在少数专业实验室进行。

4.5 NK 细胞 NK 细胞的特定功能和数值异常可以在不同形式的 HLH 过程中观察到。可以通过测量 K562 细胞数量以及进行细胞毒性试验来测定 NK 细胞的细胞毒活性。K562 细胞是红白血病细胞系,容易被 NK 细胞杀死,因为它们缺乏抑制 NK 活动所需的 MHC 复合物。这种试验通过使用放射性 Cr 或荧光染料(碘化丙啶)并通过流动细胞计数进行分析来完成。细胞毒性试验的结果可以区分保留细胞毒性功能的 NK 细胞的数量减少的患者,和具有受损的细胞毒能力的 NK 细胞数量正常或减少的患者。在 sHLH 的情况下,攻击性病毒感染可引起 NK 细胞数目减少。sHLH 的缓解期,NK 细胞的数量和细胞毒性功能应恢复正常。但因遗传缺陷引起的 HLH,细胞毒性功能障碍却持续存在不能恢复。因此,当分析显示 NK 细胞活性永久性减少而这些细胞又表现出正确的数量时,应该考虑家族性 HLH^[16]。NK 细胞表面 LAMP1/CD107a 和/或 LAMP2/CD107b 抗原的表达受

损暗示受损的脱颗粒过程,最终导致受损的细胞毒性反应。这样的结果表明原发性 HLH 需要进一步进行基因测试^[17]。由遗传突变或基因表达的抑制导致的穿孔素和颗粒酶的产生减少,最终导致 NK 细胞的细胞毒性能力降低。因此,用颗粒酶和穿孔素的定量评定来补充 NK 细胞功能测试是至关重要的。

4.6 其他生物化学指标 高甘油三酯水平已被归因于脂蛋白脂肪酶水平的减低。诊断时,这个标准(>3.0 mmol/L)满足 70%的病例。肝转氨酶大约在 1/3 的患者中增加(>100 U/L)^[18]。一些炎性细胞因子被用作活性 HLH 的生物学标志物。在这些标志物当中,由活化的单核细胞/巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)6 和 γ -干扰素(IFN)以及由 T 淋巴细胞产生的可溶性 CD8 抗原,新蝶呤等在 FHLH 患者中会增加^[19]。诊断时大约 2/3 的患者存在低纤维蛋白原血症(<1.5 g/L),而其他凝血因子通常在正常范围^[18]。值得注意的是,纤维蛋白原作为一种急性期蛋白通常在发热性疾病中会增加。因此,在持续发烧几天的儿童纤维蛋白原水平低于正常范围应怀疑早期免疫失调,可能会导致 HLH 的发生。可溶性 CD163 也被说成是成年人获得性 HLH 发作的巨噬细胞活化综合征(MAS)和系统性幼年型特发性关节炎(sJIA)相关的 MAS 的标志物。其他辅助诊断的实验室参数包括肝功能酶异常,高总胆红素血症,低蛋白血症,低钠血症,甚至没有凝血异常的高 D-二聚体,极低密度脂蛋白(VLDL)升高和高密度脂蛋白(HDL)降低。这些参数虽然没有在诊断标准中列出,但在某些患者中尤其是那些不符合诊断标准的患者中变得非常有意。

此外,IL-2 受体及 NK 细胞活性检测虽敏感性及特异性高,但目前我国大多数医院不能检测,且检测需要较长时间,此前有报道称在脓毒血症等严重感染疾病中亦可出现 IL-2 受体增高及 NK 细胞活性下降。因此寻找快速、简便且灵敏度及特异性高的指标是 HLH 早期诊断和及时治疗的关键。有报道称应用流式细胞微球阵列术监测血清中 Th1/Th2 细胞因子水平,发现虽然 HLH、重症脓毒血症都会出现高细胞因子血症,但两者的细胞因子表达谱却完全不同。细胞因子谱的测定有望成为 HLH 诊断和鉴别诊断的较为理想的生物学指标^[20]。

5 小结

综上所述,HLH 是一种由遗传和获得性因素引起的高炎症性异质综合征。HLH 预后差,病情紧急,临床上常常会遇到 HLH,所以有关 HLH 疾病的基本知识,如诊断标准和治疗等应该被所有临床医生掌

握。因早诊断和及时引入足够的治疗,对其结果至关重要。为进一步降低死亡率,未来的目标包括提高对病情的认识,以期对该病的诊断治疗提供帮助。

参考文献

- [1] 丁思睿,郭鹏翔.噬血细胞综合征综合症的病因及诊断进展[J].中外医疗,2015,34(10):197-198.
- [2] Gritta E, Janka. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Eur J Pediatr, 2006, 166(2):95-109.
- [3] Madkaikar M, Shabrish S, Desai M. Current Updates on Classification, Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis(HLH)[J]. Indian J Pediatr, 2016, 83(5):434-443.
- [4] Malinowska I, Machaczka M, Popko K, et al. Hemophagocytic Syndrome in Children and Adults [J].Arch Immunol, 2014 (62): 385-394.
- [5] Chen YY, Wang ZJ, Luo ZB, et al. Comparison of Th1/Th2 cytokine profiles between primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Italian Journal of Pediatrics, 2016(42):50.
- [6] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndrome-an update[J]. Blood Reviews, 2014, 28(4): 135-142.
- [7] 高丽丽,周剑峰.非肿瘤相关性噬血细胞综合征诊治进展[J].临床血液学杂志,2016,29(3):354-356,362.
- [8] Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. J Pediatr, 2013, 163(5):1253-1259.
- [9] 付功丽,刘芳.肿瘤相关性噬血细胞综合征的诊断及治疗[J].临床血液学杂志,2016,29(3):357-362.
- [10] Standage SW, Filipovich AH. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndromes [J]. Pediatric Critical Care Medicine, 2014 (26): 385-393.
- [11] Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population [J]. Blood, 2015(125):1548-1552.
- [12] Lin T, Ferlic-Stark L, Allen C, et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality[J]. Pediatr Blood Cancer, 2011(56):154-155.
- [13] Li J, Zhu QR. Research advance on Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Journal of microbes and infections, 2014, 9(3):182-186.
- [14] Shiota Y, Sato T, Ono T. Serum levels of soluble CD25(soluble interleukin 2 receptor) in asthmatic patients [J]. Arerugi, 1993(42): 914-919.
- [15] Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, et al. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. Ann Hematol, 2014(93): 821-826.
- [16] Bryceson YT, Fauriat C, Nunes JM, et al. Functional analysis of human NK cells by flow cytometry [J]. Methods Mol Biol, 2010 (612):335-352.
- [17] Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, et al. Defective cytotoxic lymphocyte degranulation in syntaxin-11 deficient familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 4 (FHL4) patients [J]. Blood, 2007 (110): 1906-1915.
- [18] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Annu Rev Med, 2012(63):233-246.
- [19] Chen WF, Xu J, Qiu HX, et al. Detection of serum neopterin in pa-

急性缺血性脑卒中患者急救流程优化的研究进展

潘三改

天津市急救中心急救三科, 天津 300011

摘要:时间对于急性缺血性脑卒中患者至关重要,可直接影响患者的治疗效果及预后效果,发病 4.5 h 以内给予重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗是目前脑血管病指南一致推荐的治疗方案,溶栓越早,开通堵塞血管越快,救治效果越好,可显著减少残疾及改善预后。时间窗是关键,要提高溶栓率,就要缩短患者从发病到接受溶栓治疗的时间。因此,研究目前急性缺血性脑卒中治疗现状,研究脑卒中患者救治过程中相关的院前和院内的延误原因,针对延误原因采取干预措施,有助于建设和规范急性缺血性脑卒中患者发病后连贯的急救救治流程,实现院前、院内的无缝链接达到一体化救治,减少延误时间,加快急救速度,提高溶栓率,提高治疗效果,降低疾病致残率和致死率。

关键词:急性缺血性脑卒中;院前延误;院内延误;无缝链接

中图分类号:R743.3 文献标识码:A 文章编号:1003-5052(2017)09-022-04 DOI:10.16286/j.1003-5052.2017.09.009

Research progress of emergency procedure optimization in patients with acute ischemic stroke

PAN San-gai

Department of 3rd Emergency, Tianjin Medical Emergency Center, Tianjin 300011, China

Abstract: The time window is the key to the emergency treatment of patients with acute ischemic stroke, affects the patients' treatment and prognosis directly; Recombinant tissue-type plasminogen activator intravenous thrombolytic therapy within 4.5 hours of onset is a consistent treatment regimen, do the thrombolysis treatment earlier, clogging blood vessels will be opened sooner, and treatment effect will be better, which can significantly reduce disability and improve prognosis. Therefore, to study the current status of the treatment of acute ischemic stroke, study the reasons of delay for pre-hospital and in-hospital stroker, take intervention measures according to the cause of delay, they are helpful to construct and standardize the continuous emergency treatment flow after acute ischemic stroke, achieve the pre-hospital and in-hospital seamless link integration process, reduce the delay time, speed up the emergency rate, improve the thrombolysis rate, improve the treatment effect, reduce the morbidity and mortality of the disease.

Key words: Acute ischemic stroke; Pre-hospital delay; In-hospital delay; Seamless link

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 具有高发病率、高病死率、高致残率的特点,是成人首位致残原因,据世界卫生组织统计数据显示,脑血管病已跃升至我国疾病死因的首位。在美国平均 40 s

就有一次 AIS 事件发生,每 4 min 就发生 1 次 AIS 致死事件^[1]。2017 年 1 月 4 日,心血管领域权威期刊 *Circulation* 在线刊登了由 Ness-China (National Epidemiological Survey of Stroke in China) 研究协作组完成的中国脑卒中流行病学调查研究^[2],据此推算我国目前每年约有 240 万人新发脑卒中,每年 110 万人死于脑卒中,现存的脑卒中患者 1 100 多万^[3]。

作者简介:潘三改,硕士研究生,主治医师,主要从事院前急救工作
通讯作者:潘三改, E-mail: 910236489@qq.com

tients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and its significance
[J]. *Zhong Guo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2013(21):465-468.

[J]. *中国实用医刊*, 2015(42):125-126.

责任编辑:杨德一,校对:马艳秀

[20] 段帅克,陈音,徐学聚.感染相关性噬血细胞综合征最新研究进展