

噬血细胞综合征治疗理念的热点问题和研究新进展

王旖旎 王昭

[关键词] 噬血细胞综合征; 挽救治疗; 造血干细胞移植; 生物制剂

噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH),是一种危及生命的疾病,临床上以过度活化的免疫系统导致严重的过度炎症反应和病态免疫表现为特点。其临床表现由一组非特异性的炎症反应构成,但却有不同类型的潜在病因。根据诱因不同,一般分为原发性HLH和继发性HLH。原发性HLH存在遗传性的基因缺陷,而继发性HLH则由很多基础疾病造成,最常见的病因包括感染、恶性肿瘤及自身免疫性疾病。HLH的第一个治疗指南于1994年由国际组织细胞协会制定,是一个里程碑式的治疗方案,将HLH的5年生存率从过去的不足10%提高到50%左右。然而,HLH仍是一种难治性疾病,现有的大多数诊断和治疗经验均来自于存在基因缺陷的儿童患者。在过去的10多年中,越来越多的学者意识到HLH可以发生于各年龄阶段人群,基因缺陷导致的HLH仅是HLH各种类型的冰山一角。关于HLH的治疗观点,有很多值得讨论的话题,例如传统治疗手段在不同类型HLH中的应用价值、新型的HLH治疗手段以及个体化治疗策略等。随着对HLH认识的不断深入,目前关于如何治疗HLH的观点也在不断更新。

一、HLH的传统诱导治疗手段

在第一个HLH治疗指南——HLH-1994方案诞生前,HLH是一种致死性疾病,平均生存时间仅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。研究表明,该方案将HLH的诱导缓解率从过去的不足10%显著提高到70%左右。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^[1]。HLH-2004是基于HLH-1994的重新修订,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。2015年国际组织细胞协会年会报道了关于HLH-2004与HLH-1994方案疗效对比的初步研究数据,显示HLH-2004方案的诱导缓解率略高于HLH-1994方案,但并无统计学差异。由于目前尚无充分证据支持HLH患者可以从HLH-2004方案获得更大收益,我们并不推荐对病因尚不明确的HLH患者开始HLH诱导治疗时使用CsA,因为并不能除外恶性肿瘤的潜在可能性。无论是HLH-1994还是HLH-2004方案临床试验,其招募的患者几乎都是儿童或原发性HLH患者,至今仍缺少关于成人HLH和各种不同病原学类型的继发性HLH患者的大样本前瞻性临床研究数据。关于传统治疗手段是否适用于继发性HLH及成年患者,逐渐成为值得探讨的话题。

EB病毒相关噬血细胞综合征(EBV-HLH)是儿童和成年患者中最常见的类型。一项来自日本的研究数据结果表明,90%的EBV-HLH患者经过HLH-1994或HLH-2004方案治疗后获得缓解,并且在确诊后4周内使用VP-16的患者转归优于未使用者^[2]。VP-16被认为在治疗EBV-HLH中起关键作用,不仅是因为VP-16可以诱导活化的免疫细胞凋亡,还可以抑制EBV感染细胞的EBV核抗原合成和转化^[3]。但EBV-HLH是一种异质性疾病,从轻症的自发缓解到侵袭性进展甚至死亡,尤其在成年患者的临床研究中,并未能得出与儿童患者相似的结果。EBV-HLH的疗效受到很多因素的影响,如疾病的进程及严重程度、EBV载量以及是否存在T细胞克隆性改变等。有研究认为,T细胞克隆的检测是预测EBV-HLH患者对治疗应答反应的有效手段^[4]。虽然传统的治疗方案基本适用于EBV-HLH,但是针对难治性EBV-HLH治疗新手段的研究仍然非常必要。Chellapandian等^[5]认为利妥昔单抗对控制EBV感染有

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2017.05.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81401627);北京市自然科学基金资助项目(7172058);北京市科技委员会首都特色项目重点项目(Z151100004015172);北京市医院管理局“扬帆计划”资助项目(ZYLX201702)

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院血液内科
通讯作者:王昭,E-mail:zhaowww263@yahoo.com

帮助,这与利妥昔单抗作用于 CD20⁺ B 细胞的机制一致。然而在亚洲 EBV-HLH 患者中,EBV 更多地感染 T 细胞。最近的研究认为,培门冬酶、脂质体多柔比星、VP-16 联合甲基强的松龙的联合化疗方案(L-DEP)在难治性 EBV-HLH 患者中的应答率达到 82%^[6]。

巨噬细胞活化综合征(MAS)是继发性 HLH 的另一种表现形式,由自身免疫性疾病导致。一项全球性多中心的关于系统性青少年特发性关节炎(sJIA)导致 MAS 的研究结果显示,所有患者均接受皮质醇治疗,61% 的患者接受了 CsA 治疗,但是只有 12% 的患者使用 VP-16。标准的 HLH-1994 方案并不是 MAS 治疗的一线推荐,在某些情况下,甲基强的松龙的脉冲式给药方案似乎更好^[7]。对 MAS 患者采用不含 VP-16 的诱导方案,主要是因为这些患者对单纯的糖皮质激素治疗即有较好的应答反应,从而也避免了 VP-16 的潜在毒性。然而,对于年龄较大的患者或者使用皮质醇激素和 CsA 治疗后 MAS 持续活动的患者,应考虑采用 HLH-2004 方案^[8]。目前关于恶性肿瘤相关 HLH 的研究数据较少,CHOP 方案在成人淋巴瘤相关 HLH 患者中的治疗效果并不理想^[9]。很多研究认为淋巴瘤相关 HLH 与其他类型的 HLH 相比,转归极差。

由于成人 HLH 在近几年才得到重视,目前尚无针对成年患者的治疗指南。关于 HLH-1994 方案是否适用于成年患者,目前尚无充足的研究数据证实。近来一项回顾性研究指出,使用 VP-16 作为一线治疗与较好的转归相关^[10]。但也有研究认为是否接受含 VP-16 的治疗方案对总体生存并没有显著影响^[9]。北京 HLH 协作组的登记资料显示,含 VP-16 的诱导方案和不含 VP-16 的诱导方案其应答率分别为 61.4% 和 51.9%;从不含 VP-16 的诱导方案获益的大多为 MAS 患者;成年原发性 HLH 患者的疗效与儿童相似,但淋巴瘤相关 HLH 患者的治疗应答率明显低于其他类型的 HLH。另外,成年患者的药物剂量通常需要调整,因其对 VP-16 的耐受性相对较差,主要表现在骨髓抑制方面。Henter 等^[11]强调了根据年龄调整 VP-16 剂量的重要性,在成年患者中根据不同年龄可下调剂量至 100 mg/m²,甚至 50 mg/m²。

总的来说,在新的有效治疗方案被证实之前,无论在儿童或成年患者,传统的诱导治疗方案(HLH-1994 和 HLH-2004 方案)都是一种相对可靠的治疗手段。但在成年患者中,其有效率相对低于儿童患者。这种差异可能是由于成年患者存在更复杂的病原学基础和更多的诱因。类似 HLH-1994 的治疗方案(调整剂量及用药时间)常可以个体化应用于不同状态的患者。

二、新的治疗手段

尽管 HLH-1994 方案明显改善了 HLH 患者的转

归,但仍有约 30% 患者对传统治疗方案无应答,需要开展更多关于新治疗手段的研究以降低 HLH 病死率。一项单中心临床研究观察了使用抗胸腺球蛋白(ATG)联合传统治疗方案治疗 38 例 HLH 患者的疗效,发现其完全应答率达 73%;但这些患者的早期复发率也非常高,并且在长期生存上未体现优势^[12]。另一项被称为混合免疫治疗的临床试验(HIT-HLH)正在进行中。DEP 方案是由脂质体多柔比星、VP-16 和甲基强的松龙组成的联合化疗方案,被评价为第一项成人 HLH 的前瞻性临床研究^[13]。初步研究结果显示,其总体应答率高达 76.2%,并且在成人难治性 HLH 患者中有较好的耐受性。由于继发性 HLH 是成人 HLH 最主要的形式,DEP 方案可能成为 HLH 诱导治疗向病因治疗过渡的桥梁。一些其他治疗手段也在小样本队列中进行尝试,如脾脏切除术治疗原因不明的难治性 HLH,在这项纳入 19 例患者的研究中,7 例在脾脏找到淋巴瘤证据^[14]。因此脾脏切除术可考虑作为原因不明的复发难治 HLH 的诊断和治疗手段。

随着对 HLH 发病机制研究的进展,治疗策略也从全免疫抑制向生物制剂靶向治疗转变。阿仑单抗(Alemtuzumab)能够迅速有效地消除表达 CD52 的细胞。由于 T 细胞在 HLH 发病机制中发挥关键作用,阿仑单抗在难治性 HLH 中体现了很好的应答率,适用于存在基因缺陷或免疫缺陷的患者^[15]。但目前尚不明确这种强烈的免疫清除是否适用于潜在病因纷繁复杂的成人 HLH。动物模型试验证实,干扰素(IFN)- γ 在 HLH 的发病机制中扮演重要角色,因此被认为在治疗难治性 HLH 领域具有很好的应用前景。关于 IFN- γ 的 II 期临床试验结果显示,无论是原发性还是继发性 HLH,在使用 IFN- γ 中和剂后均达到了较好的应答。

一些细胞因子的靶向生物制剂也在 HLH 中尝试,尤其是 MAS 患者。肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 或者 IL-1 β 在一些个案报道中均认为有较好的疗效^[16]。然而,HLH 患者是否能从生物制剂中获益仍然是一个具有争议的话题。因为在一些自身免疫性疾病和血液系统肿瘤中,它们也可能导致 HLH 的发生^[17]。我们认为,在潜在病因尚未明确之前,单独的细胞因子靶向生物制剂并不推荐于 HLH 的一线治疗,因为不同类型 HLH 的细胞因子谱特征并不相同。最近的一项研究结果显示,卢索替尼(Ruxolitinib)可能成为原发性 HLH 的新的治疗方式,这个观点已经在两种不同类型的 HLH 基因缺陷小鼠中得到证实。JAK1/2 信号途径是许多关键炎症因子受体的下游途径,卢索替尼作为 JAK1/2 的抑制剂可以阻断多种参与 HLH 发生发展的细胞因子介导的信号传导。进一

步的研究应该证实其在 HLH 患者中的有效性^[18]。其他新的治疗靶点,如高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 和 IL-33 也在其他 HLH 模型中被证实可能用于 HLH 的治疗。这些研究结果均显示,作用于细胞因子信号途径的药物可以有效控制“炎症因子风暴”。

三、造血干细胞移植 (HSCT)

由于原发性 HLH 存在固有的免疫缺陷,因此,allo-HSCT 是目前有望治愈原发性 HLH 的唯一途径。近年来的研究证实,原发性 HLH 可以迟至成年期发病,免疫学功能检测和基因测序的开展在儿童和成人中都有重要意义,可以帮助我们决定患者是否必须接受 HSCT 来延长生存。但是,关于存在 HLH 基因缺陷的健康未发病人群,是否需要立刻接受 HSCT 始终是一个难以抉择的问题,其接受 HSCT 的恰当时机至今尚无定论。清髓预处理 (MAC) 方案可能与高移植相关死亡率和发病率有关,因此最近的研究集中在减低剂量预处理 (RIC) 方案。与 MAC 方案相比,尽管 RIC 方案降低了毒性反应,但是移植后混合嵌合状态的发生率却明显升高。混合嵌合的发生与 HLH 的潜在病因、干细胞来源以及预处理方案中是否使用阿仑单抗有关。移植植物为脐带血,以及移植近端使用阿仑单抗或高剂量阿仑单抗的患者发生混合嵌合的机率较高^[19]。有研究认为,在原发性 HLH 患者移植后期,供受者的 20% ~ 30% 混合嵌合即可防止 HLH 的再活化^[20]。这些研究都认为 RIC 可能是对 HLH 患者进行 allo-HSCT 的合理手段。然而,低水平的混合嵌合状态存在 HLH 复发的风险。HSCT 在成年 HLH 患者中的应用尚无大样本数据的报道,有研究认为成年患者接受 HSCT 后的死亡风险较年轻患者明显升高^[21]。最近,我们的单中心研究报道了接受 MAC 方案的 30 例成年患者,结果显示 HSCT 可能是治疗成人 HLH 的有效手段^[22]。由于控制 HLH 潜在病因是 HLH 缓解后治疗的关键,移植植物不仅可以修复基因缺陷,也可能通过移植植物抗宿主病效应对抗侵袭性肿瘤。

一些个案报道认为,自体 HSCT (auto-HSCT) 可用于某些类型的 HLH,如部分淋巴瘤和 sJIA,但是缺乏相关的研究数据支持。一项新的研究倾向于将 auto-HSCT 与基因治疗联合应用于基因缺陷修复。将有功能的穿孔素基因转移到穿孔素基因缺陷小鼠的自体造血干细胞,可以恢复穿孔素的表达,部分修复细胞毒缺陷,改善 HLH 症状^[23]。信号淋巴细胞活化分子相关蛋白 (SAP) 基因转移的疗效在 X 连锁淋巴组织增生性疾病 (XLP) 小鼠模型中也得到证实。如果这些研究结果在 HLH 患者中能够成功复制,将成为 HLH 治疗的重

大进展。我们认为,特异性的基因修复技术将可能成为治疗原发性 HLH 的有效手段,与 allo-HSCT 相比,其系统性毒性和移植相关死亡率较低。但需要注意的是,移植后的患者也有发生 HLH 的风险。一项关于 42 例移植后 HLH 患儿的回顾性研究结果提示,移植后早期的 HLH 是 HLH 的一种特殊形式。感染尤其是病毒感染,是移植后 HLH 的主要诱因。含有 VP-16 的预处理方案可能降低发生移植后 HLH 的风险^[24]。

尽管传统治疗方案在不同类型 HLH 患者的应答率不同,但 HLH-1994 方案仍是一种可靠的诱导治疗手段。关于难治性 HLH 及针对不同类型 HLH 新治疗手段的研究结果提示,这一致死性疾病的转归有望得到进一步改善。在过去的 10 余年成人 HLH 逐渐受到关注。由于 HLH 的异质性,尤其对于成年患者,临床进程更是表现不一,因此,鉴别 HLH 的潜在病因从而制定分层治疗策略尤为重要。在今后的研究中,个体化治疗对于改善预后将起到更重要的作用。由于 HSCT 是目前唯一能够防止 HLH 复发的手段,需要更多的研究来优化移植方案。HLH 应该得到更多的关注和研究。

参 考 文 献

- [1] Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: longterm results of the HLH-94 treatment protocol [J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4577-4584.
- [2] Kogawa K, Sato H, Asano T, et al. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan histiocytosis study group [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(7): 1257-1262.
- [3] Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 84-91.
- [4] Matsuda K, Nakazawa Y, Yanagisawa R, et al. Detection of T-cell receptor gene rearrangement in children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis using the BIOMED-2 multiplex polymerase chain reaction combined with GeneScan analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(17-18): 1554-1558.
- [5] Chellapandian D, Das R, Zelle K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 376-382.
- [6] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. PEG-asparaginase and DEP regimen combination therapy for refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 84.
- [7] Minoia F, Davì S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 3160-3169.
- [8] Minoia F, Davì S, Horne A, et al. Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Rheumatol*, 2015, 42(6): 994-1001.
- [9] Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(4): 484-492.
- [10] Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(1): 63-68.

噬血细胞综合征的骨髓象特征

陈万新

[关键词] 噬血细胞综合征; 骨髓象; 细胞形态学; 噬血细胞

噬血细胞综合征(HPS)又称为噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症(HLH),是由多种因素造成的淋巴细胞和组织细胞过度增殖、活化,分泌大量炎症因子,而引起的一种严重的、甚至危及生命的过度炎症反应状态,是病情凶险、进展迅速、病死率高的临床综合征。HPS分为原发性或遗传相关性HPS(包括家族性HPS和免疫缺陷综合征相关性HPS)和继发性或获得性HPS。原发性HPS常见于儿童,继发性HPS以成人人居多。按照病因通常将继发性HPS分为3类,分别为感染相关性HPS、肿瘤相关性HPS和其他原因(如幼年性类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、某些药物引起等)相关的HPS。肿瘤相关性HPS可发生于恶性肿瘤治疗前或治疗过程中,多见于淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、生殖细胞肿瘤、胸腺瘤等。血液系统疾病中以淋巴瘤最多见,其次为白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)等^[1]。

HPS的病理特征主要是单核巨噬细胞系统中出现良性的组织巨噬细胞浸润,组织巨噬细胞呈吞噬血细胞现象(噬血细胞),吞噬最多的是红细胞,也可吞噬血小板和白细胞。受累器官有肝、脾、淋巴结、骨髓、中枢神经系统,此外,甲状腺、胸腺、肺、心脏、小肠、肾和胰腺等器官亦可受累。HPS是从骨髓细胞形态学角度提出来的,其最重要的特征是在骨髓涂片中出现成熟的组织巨噬细胞良性增生伴有活跃的噬血细胞现象^[2]。目前本病的诊断有赖于临床及实验室检查进行综合诊断,但骨髓涂片中找到噬血细胞,对疾病的诊断至关重要。现对文献报道中HPS的骨髓象特征综述如下。

一、骨髓增生程度

有文献报道,HPS中骨髓有核细胞增生活跃和明显活跃患者占54.9%~100.0%,综合国内文献报道,HPS中骨髓增生活跃和明显活跃患者占75.9%,增生减低及重度减低患者占24.1%^[2-8]。Reiner等^[9]报道了

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2017.05.002

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科

[11] Henter JI, Chow CB, Leung CW, et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection [J]. *Lancet*, 2006, 367 (9513): 870-873.

[12] Mahlaoui N, Ouachée-Charadin M, de Saint Basile G, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(3): e622-e628.

[13] 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.

[14] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Splenectomy as a treatment for adults with relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(5): 753-760.

[15] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1): 101-109.

[16] Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 145-159.

[17] 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.

[18] Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice [J]. *Blood*, 2016, 128(1): 60-71.

[19] Marsh RA, Rao MB, Gefen A, et al. Experience with alemtuzumab,

fludarabine, and melphalan reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation in patients with nonmalignant diseases reveals good outcomes and that the risk of mixed chimerism depends on underlying disease, stem cell source, and alemtuzumab regimen [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8): 1460-1470.

[20] Hartz B, Marsh R, Rao K, et al. The minimum required level of donor chimerism in hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2016, 127(25): 3281-3290.

[21] Chandrakasan S, Grimley M, Bleesing J, et al. Adolescents and young adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis who undergo allogeneic hematopoietic cell transplantation are at increased risk of mortality compared to younger patients [J]. *Blood*, 2013, 122(21): 2087.

[22] Fu L, Wang J, Wei N, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult and adolescent hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center analysis [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(5): 628-635.

[23] Carmo M, Risma KA, Arumugam P, et al. Perforin gene transfer into hematopoietic stem cells improves immune dysregulation in murine models of perforin deficiency [J]. *Molecular Therapy*, 2014, 23(4): 737-745.

[24] Kobayashi R, Tanaka J, Hashino S, et al. Etoposide-containing conditioning regimen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCT [J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2014, 49(2): 254-257.

(收稿日期:2017-05-04)

(本文编辑:张一冰)