

血液肿瘤与噬血细胞综合征

张娅 王欣

【关键词】 血液肿瘤； 噬血细胞综合征； 单核-巨噬细胞系统； 细胞因子

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),是由多种致病因素引起的过度炎症反应,根据病因可分为原发性HPS和获得性HPS两类。原发性HPS是由于患者体内基因某一位点或多位点突变从而导致免疫调节功能缺陷的一种疾病,多伴有常染色体或性染色体隐性遗传,发病年龄相对较早,一般小于2岁。而获得性HPS可由感染、恶性肿瘤或自身免疫性疾病等引发,可出现于任何年龄阶段,多见于8岁以上。肿瘤相关性HPS最常见于血液系统肿瘤,其中T细胞或自然杀伤细胞(NK细胞)非霍奇金淋巴瘤(NHL)占35%,B细胞NHL占32%,霍奇金淋巴瘤占6%,白血病占6%,其他血液肿瘤占14%^[1]。据统计,1%的成人血液肿瘤可发生HPS^[2]。在中国和韩国,以T细胞肿瘤为主;而在西方国家和日本,多以弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)为主。对儿童来讲,T细胞恶性肿瘤为最常见的可导致HPS的血液肿瘤。HPS可发生于血液肿瘤发病或治疗的任何阶段,而且诊断明确的HPS患者随年龄增加,发生血液肿瘤的机率升高^[3]。我们对血液肿瘤相关性HPS的发病机制、临床表现、诊断标准、治疗等方面的研究进展进行文献复习和综述,旨在提高对血液肿瘤相关性HPS的认识,指导临床诊断及治疗。

一、发病机制

血液肿瘤相关性HPS的发病可分为两种情况:(1)HPS作为血液肿瘤的首发临床表现或发生在疾病复发阶段,提示不良预后,被称为“血液肿瘤引起的HPS”。(2)HPS也可发生于白血病和淋巴瘤化疗诱导、巩固或维持治疗的任何环节,被称为“化疗中发生的HPS”。目前,“血液肿瘤引起的HPS”发病机制尚不明确。有研究认为,淋巴瘤细胞分泌的细胞因子如干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素(IL)-6等参与导致

了HPS的过度炎症反应状态。同时,病毒感染可作为协同刺激因子诱发“血液肿瘤引起的HPS”。如在EB病毒(EBV)相关性淋巴瘤中,EBV和淋巴瘤可同时参与HPS的致病。“化疗中发生的HPS”多由化疗导致免疫抑制引起,并由感染诱发,如病毒、细菌和真菌。近来有报道显示,2例难治性慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者应用依鲁替尼(ibrutinib)治疗后急性发生HPS,可能与依鲁替尼不可逆地抑制IL-2诱导的T细胞激酶(ITK)有关^[4-5]。ITK是T细胞分化中重要调节因子,抑制ITK可干扰正常T细胞免疫应答及NK细胞数和活性。

二、临床表现与实验室检查

血液肿瘤相关性HPS临床表现复杂,缺乏特异性,起病时常伴有感染,极易掩盖血液肿瘤原发病,为诊断和治疗带来了极大的困难。除原发血液肿瘤症状,患者常见临床表现为:发热、肝脾肿大、黄疸、皮肤瘀斑或出血点、呼吸系统症状、中枢神经系统症状、肾功能损害等。其他症状还有寒颤、乏力、厌食、胃肠道反应等。实验室检查可发现血细胞减少,铁蛋白、甘油三酯(TG)、可溶性IL-2受体(sCD₂₅或sIL-2R)、乳酸脱氢酶(LDH)、D-二聚体、转氨酶水平升高,纤维蛋白原、白蛋白水平下降,以及骨髓、脾脏或淋巴结活检中发现噬血现象等。

三、诊断

血液肿瘤相关性HPS的临床表现和实验室检查缺乏特异性,易与原发病混淆,给诊断和鉴别诊断带来很大难度。2004年,国际组织细胞协会对儿童HPS制定了HPS诊断标准2004(HLH-2004)^[6-7]。目前血液肿瘤性HPS尚无明确诊断标准,临床指南多参考HLH-2004。在血液肿瘤原发病明确诊断的前提下,诊断标准如下:(1)分子生物学检查符合HPS(如存在SAP基因突变);(2)满足以下8项诊断标准中的5项:①发热,持续时间 ≥ 7 d,最高体温 ≥ 38.5 °C;②脾脏肿大(肋下 ≥ 3 cm);③至少两系外周血细胞减少,其中Hb < 90 g/L(< 4 周

的婴儿 Hb < 100 g/L), PLT < 100 × 10⁹/L, 中性粒细胞 < 1.0 × 10⁹/L 且非骨髓造血功能减低引起;④高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症:空腹 TG ≥ 3.0 mmol/L (≥ 265 mg/dl), 纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L;⑤血清铁蛋白含量 ≥ 500 μg/L;⑥sIL-2R ≥ 2 400 U/ml;⑦NK 细胞活性减低或缺乏;⑧骨髓、脾、淋巴结发现噬血细胞。

因 HLH-2004 诊断标准建立于儿童数据样本基础上,对肿瘤相关性 HPS 的诊断尚存不足。近年来有学者对上述诊断标准提出补充。2015 年发表的最新肿瘤相关性 HPS 专家共识^[8]一致推荐肿瘤相关性 HPS 的诊断应分为以下两种情况考虑:(1)患者肿瘤或 HPS 诊断明确;(2)患者在肿瘤起病或化疗过程中怀疑发生 HPS。若患者 HPS 诊断明确,且外周血或骨髓中出现幼稚细胞或肿瘤活检阳性,即可考虑为肿瘤相关性 HPS。若患者在肿瘤(特别是 NK/T 细胞肿瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤)发病或复发时,或在恶性肿瘤化疗时,特别是在密集或增强化疗造成持续深度免疫抑制时,发生发热、肝脾肿大、血细胞减低、符合特征性实验室检查结果,且病情发展仅依据原发肿瘤无法解释时,考虑肿瘤相关性 HPS。若需明确诊断,进一步确定治疗方案,应行分子遗传学指标(如 SAP 基因)和感染病原学指标(如 EBV)的检查。

美国 MD 安德森癌症中心在 HLH-2004 诊断标准的基础上建立了包含 18 项实验室检查指标的肿瘤相关性 HPS 新标准^[9],满足以下 18 项诊断中至少 5 项即可诊断为 HLH:(1)骨髓、脾、淋巴结发现噬血细胞;(2)发热;(3)脾肿大(临床可触及);(4)肝肿大(临床可触及);(5)贫血(Hb < 90 g/L);(6)血小板减少症(PLT < 100 × 10⁹/L);(7)中性粒细胞减少症(中性粒细胞 < 1.0 × 10⁹/L);(8)单核细胞增多症(单核细胞 > 1.0 × 10⁹/L);(9)肾功能衰竭(肌酐高于正常值 50%);(10)肝脏转氨酶升高(≥ 正常值上限 2.5 倍);(11)低纤维蛋白原血症(纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L);(12)血清铁蛋白含量 ≥ 500 μg/L;(13)凝血障碍[凝血酶原时间高于正常值上限 1.5 倍和(或)部分凝血活酶时间高于正常值上限 1.5 倍和(或)D-二聚体 ≥ 10 μg/ml];(14)低白蛋白血症(白蛋白 < 35 g/L);(15)血清 LDH 升高(高于正常值上限的 2.5 倍);(16)高甘油三酯血症(空腹 TG ≥ 3.0 mmol/L);(17)血清 β₂ 微球蛋白升高(≥ 2 mg/L);(18)sIL-2R 升高(≥ 2 400 U/ml)。新补充的实验室指标方便获取,提高了肿瘤相关性 HPS 诊断效率,目前尚待前瞻性临床研究加以验证。

四、治疗

对于原发性 HPS 和感染相关性 HPS,治疗常选用

免疫球蛋白、糖皮质激素、环孢素 A 和依托泊苷(VP16)。其中,HLH-2004 方案治疗药物选用地塞米松 + 环孢素 A + 依托泊苷,诱导治疗周期为 8 周,维持治疗周期为 32 周^[6]。但需要注意以下问题:(1)选用此方案治疗血液肿瘤相关性 HPS 可能因周期过长导致原发肿瘤的进展,进一步恶化病情;(2)环孢素 A 作为一种强效免疫抑制剂应用于血液肿瘤相关性 HPS 应格外谨慎;(3)依托泊苷被报道治疗 HPS 时可导致治疗相关性急性髓系白血病的发生^[10]。造血干细胞移植是彻底治愈原发性 HPS 的唯一治疗方法。

目前,针对肿瘤相关性 HPS 的治疗方案尚无前瞻性研究结果。最新肿瘤相关性 HPS 专家共识^[8]推荐:诊断明确的肿瘤相关性 HPS,首先进行 EBV 检测,若 EBV 阳性,应考虑抗 CD20 单抗(如利妥昔单抗)治疗。若存在其他病原体感染,应行高强度抗感染治疗。若未找到感染依据,应视情况决定行抗原发肿瘤为主或抗 HPS 为主的治疗,或采用联合治疗方案。对在化疗疗程中的患者应暂停或推迟化疗,考虑应用免疫球蛋白和激素治疗,必须注意感染预防治疗,如抗真菌或肺孢子虫及对曲霉菌、EBV、巨细胞病毒等的检测。血液肿瘤患者若出现 HPS,推荐干细胞移植作为巩固治疗方案。

五、预后

血液肿瘤相关性 HPS 患者预后极差,病死率高。研究表明,成人急性期肿瘤相关性 HPS 的 30 天生存率为 56% ~ 70%,中位生存时间为 36 ~ 230 天,3 年生存率为 18% ~ 55%。淋巴瘤患者出现 HPS 提示预后不良,且 T 细胞淋巴瘤相关性 HPS 预后较 B 细胞淋巴瘤差,可能与 B 细胞淋巴瘤患者应用利妥昔单抗治疗有关^[11-14]。HPS 相关症状为首表现的患者比在进展期或治疗过程中发生 HPS 的患者疗效和预后更差,最主要的原因可能是由于 HPS 的临床症状掩盖了血液肿瘤的表现,延误了血液肿瘤的诊断及治疗,导致病情进展。在预后因素评价方面,有研究发现,黄疸、肿瘤原发部位、血清 LDH 水平升高是影响 NK/T 细胞淋巴瘤相关性 HPS(LAHS)预后的主要因素,而淋巴瘤细胞浸润骨髓是 LAHS 的高危因素^[14]。

血液肿瘤相关性 HPS 恶性程度高,临床表现错综复杂,缺乏特异性,常易误诊、漏诊,且病情进展迅猛,若不及时进行合理、有效的诊断与治疗,病死率极高。但目前尚无成人 HPS 诊断标准和治疗指南。因此,尽快更新确定成人血液肿瘤相关性 HPS 诊断标准,提高早期诊断的准确性,尽早采取合适治疗,对于提高患者生存率至关重要。

参 考 文 献

- [1] Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. Lancet, 2014, 383 (9927) : 1503-1516.
- [2] Machaczka M, Vaktas J, Klimowska M, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center [J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(4) : 613-619.
- [3] Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents [J]. Br J Haematol, 2015, 170(4) : 539-549.
- [4] Cavallari M, Ciccone M, Falzoni S, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis after EBV reactivation and ibrutinib treatment in relapsed/refractory Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. Leuk Res Rep, 2017, 7 : 11-13.
- [5] Poole A, Girard N, Clayton F, et al. Rapid onset of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with refractory chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(5) : 1258-1261.
- [6] Henter JI, Home A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2) : 124-131.
- [7] 胡群, 张小玲. 噬血细胞综合征诊断指南(2004 年) [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(3) : 235-236.
- [8] Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies [J]. Haematologica, 2015, 100(8) : 997-1004.
- [9] Tamamyan GN, Kantarjian HM, Ning J, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes [J]. Cancer, 2016, 122(18) : 2857-2866.
- [10] Takahashi T, Yagasaki F, Endo K, et al. Therapy-related AML after successful chemotherapy with low dose etoposide for virus-associated hemophagocytic syndrome [J]. Int J Hematol, 1998, 68(3) : 333-336.
- [11] 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.
- [12] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. Int J Hematol, 2007, 86(1) : 58-65.
- [13] 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.
- [14] Yu JT, Wang CY, Yang Y, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis experience in adults from a single institution [J]. Ann Hematol, 2013, 92(11) : 1529-1536.

(收稿日期:2017-04-07)

(本文编辑:张一冰)

· 临床诊治经验与教训 ·

尿激酶封管对改善带涤纶套长期血液透析导管通畅性及感染率中的影响

张灵 王洁莲 黄丽雯

[关键词] 尿激酶; 带涤纶套; 血液透析导管; 通畅性; 感染

既往研究报道,使用长期中心静脉留置导管进行透析为无法成功建立自体动静脉内瘘的透析患者提供了新的选择^[1-2],但留置长期导管后出现的相关并发症如栓塞、感染等易导致导管功能不良,无法保证血液透析顺利进行和充分透析,有研究提示导管封管液可有效改善此状况^[3]。我们对留置带涤纶套长期血液透析导管的透析患者定期使用尿激酶封管处理,探讨其对导管通畅性、透析充分性及感染率方面的影响。

对象与方法

1. 对象:选择我科 2015 年 7 月~2016 年 7 月使用右颈内静脉带涤纶套长期血液透析导管行透析的患者 56 例,年龄 50~80 岁,将其随机分为两组:观察组 28 例,男 19 例,女 9 例,平均年龄(70.9±5.9)岁,置管时间(25.8±8.1)个月,每周透析时间 12 h;对照组 28 例,男 20 例,女 8 例,平均年龄(71.1±5.4)岁,置管时间(26.1±7.6)个月,每周透析时间 12 h,所有患者置管时间均在 1 年以上,且影像学检查导管位置正常,未合并

急、慢性感染,无凝血功能障碍及活动性出血。两组患者在性别、年龄、置管时间、每周透析时间等方面比较差异均无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

2. 方法

(1)封管方法:观察组患者每周第 1 次透析结束时使用尿激酶 10 万 U 溶于 5 ml 生理盐水配成封管液,按导管动、静脉端管腔容量正压封管,其余透析时间予以纯肝素溶液行封管处理。对照组患者每次透析结束时使用纯肝素溶液 4 ml,按导管动、静脉端管腔容量常规正压封管。两组封管处理观察期均为 12 个月。

(2)观察项目:包括封管处理期导管血流量、静脉压、尿素清除指数(Kt/V)水平;凝血功能:封管前后凝血酶原时间(PT)、部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)等;观察期内导管堵塞患者例数、导管感染(导管相关性菌血症)患者例数^[3]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以率来表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。