

噬血细胞综合征治疗进展

张婷

(天津市儿童医院血液科,天津 300000)

摘要:噬血细胞综合征(HPS)又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症,是一种病理性免疫激活引起过度炎症反应的临床综合征,临床分为继发性和原发性。由于病因多,发病机制复杂,临床表现多样化,诊断难度大,漏诊、误诊的可能性大。本文就 HPS 的病因、发病机制、诊断及治疗等方面的研究进展进行综述,以期临床诊治 HPS 提供一定的理论依据。

关键词:噬血细胞综合征;免疫;炎症反应

中图分类号:R725.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.22.015

文章编号:1006-1959(2019)22-0046-03

Progress in the Treatment of Hemophagocytic Syndrome

ZHANG Ting

(Department of Hematology,Tianjin Children's Hospital,Tianjin 300000,China)

Abstract:Hemophagocytic syndrome (HPS), also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis, is a clinical syndrome in which pathological immune activation causes excessive inflammatory response, clinically divided into secondary and primary. Due to many causes, the pathogenesis is complicated, the clinical manifestations are diversified, the diagnosis is difficult, and the possibility of missed diagnosis and misdiagnosis is high. This article reviews the research progress in the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of HPS, in order to provide a theoretical basis for clinical diagnosis and treatment of HPS.

Key words:Hemophagocytic syndrome;Immunity;Inflammatory response

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)是一种多器官、多系统受累,呈进行性加重伴免疫功能紊乱的巨噬细胞增生性疾病,主要表现为发热、肝脾肿大,全血细胞减少,部分患者还存在功能障碍和肝功能受损。HPS 发病通常较急,加之病情进展快,诊断难度大,病死率极高,严重威胁患者的生命安全^[1]。本文现对 HPS 病因、发病机制及近年来诊治研究进展进行综述,旨在临床早期诊断和治疗 HPS 提供一定的参考依据。

1 HPS 病因

1.1 原发性 HPS 原发性 HPS 的发生受基因突变影响,如基因突变细胞毒性 T 细胞功能发生改变,或缺失该项功能。该病有家族史,多发生于 2 岁以下婴幼儿,且发病年龄越小,病死率越高。目前已经发现五种家族性 HPS 相关的突变基因,依据突变相关基因,可将家族性 HPS 分为五个亚型,其中各个亚型对应的异常基因依次为 HPLH1、穿孔素基因(PRF1)、UNC13D、STX11、STXB2^[2]。治疗的根本方法是造血干细胞移植。免疫缺陷相关 HPS 发生相关免疫缺陷率较高,且男性居多,年龄均在 20 岁以下。

1.2 继发性 HPS 继发性 HPS 可发生于各个年龄段,可能与各种原发病相关。常见的病因包括自身炎症反应、恶性肿瘤、感染、自身免疫性疾病等。自身炎症反应与自身免疫性疾病在儿童中发生主要以幼年特发性关节炎为主。成年人则以系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿性关节炎为主。恶性肿瘤本身会影响组织细胞,出现增生,或影响细胞因子进而诱发 HPS^[3],患者多采用放化疗治疗,而长期放化疗严重破坏患者的免疫力,增加了感染发生的几率。此

外,采用免疫抑制剂、器官移植等治疗方法,均会降低患者机体免疫力,增加感染风险和 HPS 发病率^[4]。

2 HPS 的发病机制

目前关于 HPS 的具体发病机制尚不清楚,有研究显示该病主要是由穿孔素依赖的细胞毒作用存在缺陷,导致的多系统产生炎症反应。细胞毒作用主要由细胞毒性 T 细胞(CTL)和自然杀伤细胞(HK)介导,病理表现包括形成细胞因子风暴和 T 淋巴细胞及巨噬细胞的过度增殖或活化^[5]。穿孔素依赖细胞活化凋亡机制,CTL 和 HK 分泌的细胞素颗粒包含颗粒酶、穿孔素以及各种裂解蛋白。在诱导细胞凋亡活性时,CTL 和 HK 黏附于靶细胞后与抗原 2MHC 复合物相互作用,导致细胞释放毒颗粒,颗粒酶与穿孔素相互作用下使靶细胞凋亡^[6]。而非分泌途径是通过 T 细胞表面的 Fas 配体与靶细胞上表达的 Fas 受体共同作用实现的。

不论任何因素阻断以上两种不同途径,均会导致机体内抗原物质不能及时清除,体内持续存在抗原物质,机体免疫系统遭受连续刺激,使抗原特异性 T 细胞增长失控。CTL 大量增殖的同时会产生大量干扰素,巨噬细胞在其作用下分泌大量炎症因子,形成高细胞因子血症即上述的细胞因子风暴。与此同时,负调控因子抑制 Th1 细胞和巨噬细胞活化和相关细胞因子的分泌。各种细胞炎症因子均参与 HPS 的发生、发展,其中白介素 IL-12 刺激 NK 细胞和 CTL,促使两者增殖并分泌肿瘤坏死因子(TNF- α);IL-12 可促进初始 T 细胞向 Th1 细胞分化并分泌 IFN-1;IL-18 则与 IL-12 可促进 T 细胞的活化及干扰素^[7]。TNF- α 、IL-1 属于常见趋化因子,两者会使中性粒细胞和单核细胞运动道感染部位^[8]。

作者简介:张婷(1985.1-),女,河北保定人,硕士,住院医师,主要从事儿童白血病的诊治工作

3 HPS 的诊断

目前 HPS 的诊断主要依据临床表现、实验室检查、组织病理学表现综合判断。患者表现为长期发热、血细胞减少、肝脾肿大,少数患者伴有皮疹、淋巴结肿大。实验室检查包括血清铁蛋白升高、纤维蛋白原下降、甘油三酯升高、胆红素水平升高,均为该病的特征性表现。血细胞表现在疾病早期较为少见,多见于疾病进展期。

HPS 的国际诊断标准^[10]:肝、脾、淋巴结肿大,血细胞减少,血红蛋白低于 90 g/L;发热持续 7 d 以上,最高体温 38.5℃;甘油三酯 ≥ 3.0 mmol/L,血小板 $<100 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/L$;纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L;组织细胞占骨髓涂片有核细胞的比例为 2% 或以上,其中噬血组织细胞 $\geq 1\%$;NK 细胞的活性呈现出降低或者缺失;高血清铁蛋白(达 500 ng/ml 以上);可溶性 CD25 在 2400 U/ml 以上。患者只要符合以上 5 项,均可得诊断。由于该病会引起中枢神经系统不可逆损害,且极易造成死亡,对于不明发热、肝脾肿大、血细胞减少患者应警惕 HPS 的可能。对于怀疑或已有中枢神经系统受累患者可行相应的头颅影像学筛查,必要时还可行脑脊液检查,及早控制病情,减轻中枢神经系统受累导致的日常生活能力下降,甚至死亡^[11]。

4 HPS 的治疗

4.1 HLH-94 和 HLH-2004 治疗方案 HLH-94 方案主要为依托泊苷与地塞米松联合治疗,以个体情况判断为依据。HLH-2004 方案是公认的治疗方案,采用地塞米松、免疫球蛋白、依托泊苷等,抑制过度炎症反应和系统衰竭^[12]。该方案治疗第 1~8 周采用诱导治疗,持续治疗为地塞米松联合依托泊苷加环孢素,诱导治疗结束后需维持治疗 32 周。成人 HPS 主要采用依托泊苷治疗(常规剂量 100 mg/m²)。有研究显示^[13],采用依托泊苷联合地塞米松治疗可获得确切治疗疗效。但是依托泊苷容易引起肝肾损伤,临床如果发生肝肾损伤,可减少剂量(50%~70%),肝功能恢复后可适当上调剂量。如果肝肾功能损伤患者,肾小球清除率小于 50 ml/min 剂量应减少 25%。

4.2 MAS 治疗 风湿性相关 HPS 标准治疗方法是连续 3 d 大剂量甲泼尼龙,每天剂量为 30 mg/kg。依据疗效调整剂量[2~3 mg/(kg·d)],继续治疗 2~4 d,临床效果不佳可选用环孢素治疗^[14]。对风湿性相关 HPS 病因有效区分,对临床治疗具有重要的指导意义。因过度炎症反应,与细胞毒性 T 淋巴细胞功能障碍无关者,IL-1 受体拮抗剂针对性治疗可获得较好疗效。临床对于 MAS 所有患者均应彻底筛查相关诱发因素,以选择更佳治疗方案。

4.3 病毒相关 HPS 的治疗 HPS 中 EB 病毒感染最常见,采用地塞米松、依托泊苷治疗均可取得良好的

效果。但因个体免疫抑制存在差异,导致临床治疗效果存在差异^[15]。成人 HPS 早期临床应用依托泊苷治疗,可有效阻止不可逆脏器损伤。对于儿童病毒相关性 HPS 治疗,包括依托泊苷和糖皮质激素在内的免疫化学疗法。也可采用大剂量甲基泼尼松龙联合氟达拉滨的治疗方案。环孢素是一种强效的免疫抑制剂,对 T 细胞有明显抑制作用,是 HPS-04 治疗方案中主要的药物。糖皮质激素联合环孢素可以控制高细胞因子血症^[16]。对于老年患者药物应减量,长期使用依托泊苷存在骨髓抑制的风险,同时会降低免疫功能恢复,增加再次感染的风险。因此,临床应尽早有效治疗,并重视病毒相关严重程度对病程的影响。病情较轻者可使用短期糖皮质激素或静脉注射免疫球蛋白治疗。如果主要在 B 淋巴细胞进行 EB 病毒复制,利妥昔、糖皮质激素单抗治疗均有效。若糖皮质激素治疗效果不佳,可联合利妥昔单抗疗法(剂量:375 mg/m²,1 次/周),连续治疗 2~4 周^[17]。

4.4 肿瘤相关 HPS 治疗 在积极治疗原发肿瘤的同时,还应针对治疗 HPS,以有效控制炎症反应。如果不有效控制,病情进展迅速会导致器官衰竭。环孢素具有高的抗炎作用,联合免疫球蛋白治疗,可控制炎症反应^[18]。在疾病进展迅速情况下,为了防止器官衰竭,可调整依托泊苷剂量以控制原发性恶性肿瘤。与此同时,高剂量化疗方案联合自体干细胞移植也是一种有效的治疗方案,但需要严格控制禁忌证。

4.5 异基因造血干细胞移植 有研究显示^[19],异基因骨髓造血干细胞移植可有效治疗淋巴瘤相关的 HPS,也是唯一治愈的治疗手段。章琴等^[20]对合并中枢神经系统病变的原发性 HPS 患者,给予异基因造血干细胞移植,获得了良好的远期疗效。王宇等^[21]研究显示,缓解期患儿进行异基因造血干细胞移植治疗效果更佳,且对移植后病毒进行激活,通过科学合理的预处理,可最大化降低不良事件发生风险。虽然造血干细胞移植已在 HPS 中成功应用,但 HPS 患者治疗是否应用异基因造血干细胞移植还需个体化。

4.6 静脉注射免疫球蛋白 静脉注射免疫球蛋白治疗一般分为两个途径:一种为免疫供给剂,另一种为靶向抗炎药物。前者对于某些疾病引起的免疫缺陷,或化疗相关免疫缺失具有良好作用。后者可阻断受体信号接收,有效抑制补体激活,以抵消细胞因子毒性作用,常抗体缺陷疾病治疗中采用替代疗法的剂量。对于 HPS 感染患者,若应用过短期依托泊苷治疗,可给予冲击疗法,以更好的控制 HPS^[22]。

4.7 对症支持治疗 临床对症支持治疗,主要以抗病毒、基础疾病治疗为主。抗病毒治疗针对性选择磺胺,抗真菌药物;原发性疾病(免疫系统疾病、原发肿瘤)和并发症治疗,主要是纠正电解质紊乱、凝血功能异常、止血以及护肝;支持治疗主要包括纠正电解

质紊乱、及时补液、密切监测生命体征等^[23]。

4.8 联合综合治疗 目前临床主要给予对症支持和并发症治疗,无特效治疗方法。通常将探索病因放在首位,同时治疗基础疾病。多采用联合系统性化疗治疗,而最根本的治疗方法是异体造血干细胞移植。**HLH-94** 治疗方案包括诱导治疗、维持治疗、造血干细胞移植。第一诱导治疗包括地塞米松联合依托泊苷治疗 8 周,病情有所缓解立刻停止治疗^[24]。如果病情持续不缓解,连续治疗 8 周后应用维持治疗,该阶段加入环孢素 A 治疗,直到进行干细胞移植。随着不断的深入研究,优化 **HLH-94** 治疗方案,出现了 **HLH-2004** 治疗方案,其中将环孢素 A 治疗提前 1 周,以防病情的复发。但该方案缺少大量数据研究证实。有研究显示,在治疗早期采用足量依托泊苷可提高临床治疗总有效率,主要因为依托泊苷较强的清除活化 T 淋巴细胞作用,可促进治疗疗效。动物模型研究显示^[25],在 HPS 的发生、发展过程中 IFN- γ 具有重要的作用,特别对肝脾的损害。炎症细胞因子 IL-18 可促进 IFN- γ 释放,可与其结合蛋白(IL-18BP)处于相对失衡状态,大量的游离 IL-18 会增加 IFN- γ 释放,进而加重肝脾的损害。因此,IL-18BP 将有可能成为 HPS 治疗的新观点。

5 总结与展望

随着对 HPS 发病机制的深入研究,该病治疗策略也从全免疫抑制向生物制剂靶向治疗转变。T 细胞在 HPS 发病机制中发挥着重要的作用,临床以此为依据,采用阿仑单抗(Alemtuzumab)治疗 HPS 具有一定的疗效,适用于存在基因缺陷和免疫缺陷的患者。但目前对该强烈的免疫清除是否适用于 HPS 治疗存在争议。干扰素(IFN)- γ 在 HPS 的发病机制中扮演重要角色,被认为在治疗 HPS 领域具有很好的应用前景。同时 HPS 治疗中也在尝试一些细胞因子的靶向生物制剂,如肿瘤坏死因子、白细胞介素 IL-6、IL-8。HPS 生物抑制剂是否能从生物制剂中获得理想的治疗效果还需要进一步的研究。在自身免疫性疾病和血液系统肿瘤中,可能导致 HPS 的发生。对于潜在的病因不明确 HPS,不推荐单独细胞因子靶向生物抑制剂治疗。到目前为止,HPS 发病机制尚未完全明确,且较为复杂,不论是从细胞因子还是基因方面研究,仍然存在空缺方面。更好的掌握 HPS 发展机制,有助于该疾病的早期识别及诊断,以期改善预后,降低死亡率。

参考文献:

[1]李硕,王晶石,王旖旎,等.147 例噬血细胞综合征病因及预后分析[J].临床血液学杂志,2014,27(7):559-563.
[2]李佩章,王英,庞乃奇,等.淋巴瘤相关噬血细胞综合征的临床特点、诊断及治疗(附 20 例分析)[J].山东医药,2017,57(31):47-49.
[3]Broglie L,Pommert L,Rao S,et al.Ruxolitinib for treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J].Blood Adv,

2017,1(19):1533-1536.

[4]徐晓军,汤永民,宋华,等.Th1/Th2 细胞因子谱在儿童噬血细胞综合征早期快速诊断中的意义[J].中华儿科杂志,2014,49(9):685-689.
[5]付丽,魏娜,王晶石,等.异基因造血干细胞移植治疗原发性噬血细胞综合征合并中枢神经系统病变病例报告[J].内科急危重症杂志,2016,22(3):171-175.
[6]何秋连,曹红,马春蓉,等.EB 病毒感染相关噬血细胞综合征的诊治分析[J].西部医学,2017,29(5):689-693.
[7]陈莉,游泳,张文静,等.芦可替尼在噬血细胞综合征中的应用[J].临床血液学杂志,2018,31(3):219-221.
[8]陈兵,欧阳建,周荣富,等.40 例噬血细胞综合征的临床特点及预后分析[J].中国现代医学杂志,2014,20(4):592-594,598.
[9]Brito-Zeron P,Retamozo S,AkssbiM,etal. Annular erythema in primary Sjogrens syndrome; description of 43 non-Asian cases [J].Lupus,2014,23(2):166-175.
[10]王旖旎,黄文秋,魏娜,等.DEP 方案挽救治疗成人难治性噬血细胞综合征的临床研究 [J]. 中华血液学杂志,2014,35(10):901-904.
[11]孙瑞娟,肖娟,张建平,等.异基因造血干细胞移植治疗噬血细胞综合征[J].中华儿科杂志,2014,52(2):94-98.
[12]Schram AM ,Berliner N.How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient [J]. Blood,2015,125 (19):2908-2914.
[13]王昭.噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的诊断[J].内科理论与实践,2014,8(3):157-162.
[14]唐雪梅,赵晓东.噬血细胞综合征遗传特点与免疫发病机制[J].中国实用儿科杂志,2015(10):744-747.
[15]Janka GE.Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J].Annual Review of Medicine,2014(63):233-246.
[16]Imashuku S.Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recent progress in the pathogenesis, diagnosis and treatment [J].World Journal of Hematology,2014,3(3):71-84.
[17]贾红英,孟昭生,刘红.噬血细胞综合征实验室诊断和临床分析[J].医学检验与临床,2015,23(4):17-18,24.
[18]王旖旎,王昭,吴林.多中心 72 例噬血细胞综合征诊疗分析[J].中华血液学杂志,2014,30(12):793-798.
[19]Brito-Zeron 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.
[20]章琴,高清平,康玉敬.成人嗜血细胞综合征的临床分析[J].内科急危重症杂志,2014,9(2):102-103.
[21]王宇,李硕,闫丽娟,等.血清 HO-1 水平在获得性噬血细胞综合征中的临床意义探讨 [J]. 临床和实验医学杂志,2015,12(20):1609-1611.
[22]刘燕鹰,周妹含,张莉,等.噬血细胞综合征 77 例临床分析[J].中华医学杂志,2015,95(9):681-684.
[23]王玲,尹春燕,肖延凤,等.噬血细胞综合征(HPS)鉴别诊断和实验室结果分析[J].现代检验医学杂志,2016,31(4):107-109.
[24]刘冰,吕晓娟,张玉姬.噬血细胞综合征临床分析[J].检验医学,2014,24(7):528-529.
[25]高卓,王昭.重视实验室检测对噬血细胞综合征的诊断价值[J].中华检验医学杂志,2015,38(11):727-729.

收稿日期:2019-10-12;修回日期:2019-10-20

编辑/肖婷婷