

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002699

噬血细胞综合征临床病因及预后研究:56 例并文献复习

何 靖,王礼琼,黄晓华,罗 曼,黎耀和,胡莉文,刘安平,古学奎

(广州中医药大学第一附属医院血液科,广州 510405)

【摘要】目的:分析噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)患者的临床病因及预后特点。**方法:**回顾 56 例 HLH 患者的临床资料,分析其一般资料、临床特点、临床病因的频率及分布,应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并进行 log-rank 检验以分析生存时间和比较预后差异。**结果:**56 例 HLH 患者临床病因以淋巴瘤最常见(32.14%),其次为感染(30.36%),其中 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染最常见(16.07%),自身免疫性疾病占 17.86%,原发性 HLH 占 12.50%。56 例 HLH 患者第 1、3、6、9、12、18 个月的生存率分别为 73.2%、50.0%、44.6%、41.1%、39.3% 及 30.4%,各病因组生存曲线不同,其中自身免疫性疾病组生存率明显高于其他组,EBV-HLH 患者生存率低于未感染者,未使用依托泊苷的患者生存率低于使用者,使用芦可替尼的患者与未使用者生存率无统计学差异。**结论:**淋巴瘤为 HLH 的最常见病因,不同病因的 HLH 发生率及生存率不同,EBV-HLH 患者生存率低,预后差。依托泊苷可使患者生存受益,但患者并未从芦可替尼中受益。

【关键词】噬血细胞综合征;临床病因;预后;依托泊苷;芦可替尼

【中图分类号】R558.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-06-18

Clinical etiology and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: 56 cases and literature review

He Jing, Wang Liqiong, Huang Xiaohua, Luo Man, Li Yaohe, Hu Liwen, Liu Anping, Gu Xuekui

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To explore the clinical etiology and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). **Methods:** Clinical information of 56 patients with HLH was reviewed. The frequency and distribution of general information, clinical characteristic and clinical pathogen were analyzed. Survival curve by Kaplan-Meier method and log-rank test were utilized for analysis of survival time and comparison of prognosis respectively. **Results:** Among the 56 cases of HLH, lymphoma was the most common cause (32.14%), followed by infection (30.36%), among which EBV infection was the most common (16.07%). Autoimmune diseases accounted for 17.86%, and primary HLH accounted for 12.50%. The survival rates of 56 patients with HLH in the 1st, 3rd, 6th, 9th, 12th, 18th month were 73.2%, 50.0%, 44.6%, 41.1%, 39.3% and 30.4% respectively. The survival curves of each etiology group were different. The survival rate of autoimmune disease group were significantly higher than that of other groups. EBV-HLH patients had lower survival rate than uninfected patients. Patients without etoposide had lower survival rate than users, and there was no significant difference in the survival rate between patients who used ruxolitinib and those who did not. **Conclusion:** Lymphoma is the most common cause of HLH. The incidence and survival rate of HLH are different with different causes. EBV-HLH patients have low survival rates and poor prognosis. The use of etoposide can improve the survival rate of patients, but ruxolitinib can't.

【Key words】 hemophagocytic lymphohistiocytosis; clinical etiology; prognosis; etoposide; ruxolitinib

作者介绍:何 靖, Email: sakeonel@126.com,

研究方向:血液病的临床与基础研究。

通信作者:古学奎, Email: gxx1165@163.com。

基金项目:广东省中医药局面上资助项目(编号:20192023)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201112.1729.004.html>

(2020-11-13)

噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 本质上被认为是因免疫紊乱所致的一种过度炎症反应^[1]。其免疫调节的异常主要因淋巴细胞、单核-巨噬细胞系统异常活化增殖, 导致大量炎性介质堆积^[2]。不明原因全血细胞减少、长时间发热、肝脾肿大, 以及肝、脾或骨髓组织发现噬血细胞等为噬血细胞综合征主要临床特征。HLH 按病因分为原发性及继发性 2 类: 原发性 HLH 多发生于儿童及青少年, 常以 UNC13D 及 PRF1 基因缺陷为主^[3-4]; 继发性 HLH 发病原因较多, 通常伴有基础疾病, 自身免疫性疾病和淋巴瘤等为常见病因^[1]。目前国内关于 HLH 的病因及预后分析的大宗研究较少^[5]。对广州中医药大学第一附属医院 2008 年 6 月至 2018 年 6 月的住院 HLH 患者一般资料进行回顾性分析, 查阅文献分析该病的发病原因和预后, 以加深对 HLH 的认识及理解。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集广州中医药大学第一附属医院 2008 年 6 月至 2018 年 6 月的住院 HLH 患者 56 例, 严格按照 2018 年专家共识中的 HLH 诊断标准^[6]入选, 符合 2 条中任 1 条便可诊断为 HLH。①以下 8 条标准全部符合或符合 5 条及以上: 血清铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$; 发热 >1 周 (体温峰值 $>38.5^\circ\text{C}$); 自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞活性降低, 可溶性 CD25 活性 $\geq 2400 \text{ U/mL}$; 脾大; 骨髓等组织内出现噬血现象; 低纤维蛋白原血症 ($\text{Fib} \leq 1.5 \text{ g/L}$) (或) 和高甘油三酯血症 [甘油三酯 (triglyceride, TG) $\geq 3 \text{ mmol/L}$]; 血细胞减少 (三系或两系减少), 血小板 $<100 \times 10^9 \text{ 个/L}$, 血红蛋白 $<90 \text{ g/L}$, 中性粒细胞 $<1 \times 10^9 \text{ 个/L}$, 婴幼儿血红蛋白 $<100 \text{ g/L}$ 。②分子生物学检测符合 HLH (最少应筛查 STX11、PRF1、STXBP2、UNC13D、XIAP、RAB27A、SH2D1A 等基因)。对所有患者进行 18 个月随访。56 例 HLH 患者中, 男 29 例, 女 27 例, 中位年龄 45.0 岁; 发热 55 例, 大部分患者发热持续时间为 2 周至 2 个月不等, 其中发热持续时间在半年以上者 2 例。

1.2 实验室检测

所有患者均进行血分析、血脂、肝功能、乳酸脱氢酶、血清铁蛋白、弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)、NK 细胞活性、可溶性 CD25 活性等常规检测及肝、脾彩超等检查, 同时完善包括结核 γ 干扰素释放试验、EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)-DNA、EBV 抗体四项、自免及 ENA 抗体谱筛查, 完善骨髓细胞学、流式细胞学、骨髓活检及包括 PRF1 及 UNC13D 在内的噬血相关基因等检查, 部

分患者还进行布氏菌、单纯疱疹病毒及巨细胞病毒等病原学检查, 怀疑肿瘤患者进行全身正电子发射体层成像-计算机断层扫描 (positron emission tomography-computer tomography, PET-CT)、脾、淋巴结及相关组织的病理学检查。

表 1 56 例 HLH 患者临床特点 [$n, \%$; $M_d (P_{25}, P_{75})$]

项目	结果
性别	
男	29 (51.8)
女	27 (48.2)
年龄/岁	45.0 (34.0, 56.8)
临床表现	
发热时间/年	14.0 (8.5, 21.0)
半年以上	2 (3.6)
半年以下	53 (94.6)
淋巴结肿大	23 (41.1)
浆膜腔积液	6 (10.7)
心包积液	2 (3.6)
胸腔积液	3 (5.4)
腹腔积液	1 (1.8)
实验室检查	
肝功能异常	11 (19.6)
肾功能异常	2 (3.6)
β_2 -微球蛋白/乳酸脱氢酶升高	18 (32.1)
三系减少	43 (76.8)
二系减少	13 (23.2)
血清铁蛋白升高	56 (100.0)
$>5000 \mu\text{g/L}$	34 (60.7)
$\leq 5000 \mu\text{g/L}$	22 (39.3)
低纤维蛋白原血症	56 (100.0)
$\text{Fib} < 1 \text{ g/L}$	37 (66.1)
$\text{Fib} \geq 1 \text{ g/L}$	19 (33.9)
高甘油三酯血症	52 (92.9)
可溶性 CD25 活性	
$>6000 \text{ U/mL}$	32 (59.3)
$\leq 6000 \text{ U/mL}$	22 (40.7)
NK 细胞活性下降	54 (96.4)
噬血现象	51 (92.0)
骨髓	47 (83.9)
淋巴结	4 (7.1)

56 例 HLH 患者中, 发热 55 例, 大部分患者发热持续时间在 2 周至 2 个月不等, 其中发热时间持续半年以上的患者 2 例; 11 例患者肝功能异常; 56 例血细胞减少, 其中三系细胞减少 43 例, 两系细胞减少 13 例; 脾大 49 例; 23 例淋巴结肿大, 常见部位为腋窝淋巴结肿大和颈部; 18 例 β_2 -微球蛋白或乳酸脱氢酶水平上升; 2 例伴肾功能损害 (少尿及肌酐升高); 56 例伴低纤维蛋白原血症, 其中 $\text{Fib} < 1 \text{ g/L}$ 37 例; 伴噬血现象 51 例, 其中骨髓发生 47 例, 淋巴结发生 4 例; 伴高甘油三

酯血症 52 例;伴心包积液 2 例,伴胸腔积液 3 例,伴腹腔积液 1 例,血清铁蛋白明显升高 56 例,其中 34 例 $>5\,000\,\mu\text{g/L}$;NK 细胞检测中 2 例患者 NK 细胞活性正常,其余患者活性均下降;54 例可溶性 CD25 活性升高,2 例资料缺失,32 例大于 $6\,000\,\text{U/mL}$ 。可溶性 CD25 由武汉康圣达医学检验所检测,其余项目由广州中医药大学第一附属医院检验科检测。

1.3 治疗方法

HLH-2004 方案^[7]诱导治疗:地塞米松:第 1~2 周 $10\,\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,第 3~4 周 $5\,\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,第 5~6 周 $2.5\,\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,第 7 周 $1.25\,\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,第 8 周减少用药剂量至停药;VP16:第 1~2 周 $150\,\text{mg}/\text{m}^2$,2 次/周,第 3~8 周 $150\,\text{mg}/\text{m}^2$,1 次/周;CSA: $3\sim5\,\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

所有患者接受以 HLH-2004 方案为基础的治疗,部分患者因病因不同而治疗方案稍有不同。原发性 HLH 患者 7 例给予 HLH-2004 方案行缓解诱导后,有条件者行异基因造血干细胞移植。风湿免疫疾病患者接受以地塞米松为主的诱导治疗,应用丙种球蛋白 $[0.4\,\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d}),3\sim5\,\text{d}]$ 冲击治疗 3 例。布氏菌、大肠埃希菌、单纯疱疹及结核杆菌感染患者根据病因分别给予抗感染或抗结核治疗,未使用 CSA 及 VP16 治疗。髓系肿瘤患者 3 例按疾病类型给予去甲基化或联合方案化疗,联用 VP16 增强抗肿瘤效应。2017 年 6 月至 2018 年 6 月诊断 HLH(非自身免疫性疾病引起)9 例,常规加用芦可替尼 $5\,\text{mg bid}$ 以增加疗效。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 24.0 统计软件进行数据处理。随访 18 个月,HLH 随访终止或死亡时间通过生存曲线确诊。正态计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态计量资料用中位数 $M_d(P_{25},P_{75})$ 表示,计数资料以率(%)表示。应用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,进行 log-rank 检验分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病因分析

56 例 HLH 患者中原发性 HLH 7 例(12.50%),其中 PRF1 突变最为常见(4 例,7.14%),UNC13D 突变 2 例(3.57%),STX11 突变 1 例(1.78%)。继发性 HLH 49 例,占比 87.50%,淋巴瘤相关噬血细胞综合征(lymphoma-associated hemophagocytic syndrome,LAHS)为最常见病因,共计 18 例,占比 32.14%,其中 ALK+间变大 T 细胞淋巴瘤、血管免疫母 T 细胞淋巴瘤、ALK-间变大 T 细胞淋巴瘤及弥漫性大 B 细胞淋巴瘤各 2 例,占比 3.57%,成熟 B 淋巴细胞增殖性肿瘤及外周 T 细胞淋巴瘤各 3 例,占比 5.36%,NK/T 细胞淋巴瘤 4 例,占比 7.14%。自身免疫性疾病相关噬血细胞综合征(autoimmune diseased-associated hemophagocytic syndrome,AAHS)以成人 still 病为最常见临床病因,共 5 例(8.93%)。感染相关噬血细胞综合征(infection-associated hemophagocytic syndrome,

IAHS)以 EBV 最多见,共 9 例(16.07%),其次为巨细胞病毒(3 例,5.36%)及单纯疱疹病毒(2 例,3.57%)。详见表 2、图 1、图 2。

表 2 56 例 HLH 患者病因分布及结局(人)

病因分类	病因	生存结局		总计
		存活	死亡	
不明	不明	0	1	1
LAHS	NK/T	0	4	4
	外周 T	0	3	3
	血管免疫母 T	0	2	2
	ALK-间变大 T	0	2	2
	ALK+间变大 T	1	1	2
	B-LPD	2	1	3
AAHS	DLBCL	0	2	2
	成人 still 病	4	1	5
	干燥综合征	1	0	1
	SLE	2	1	3
IAHS	结节性硬化	0	1	1
	布氏菌	1	0	1
	大肠埃希菌	0	1	1
	单纯疱疹感染	0	2	2
	结核杆菌感染	0	1	1
	巨细胞病毒	1	2	3
	EBV 感染	0	9	9
髓系疾病	AML	0	1	1
	CMMML	0	1	1
	MDS	0	1	1
原发性 HLH	PRF1	2	2	4
	STX11	1	0	1
	UNC13D	1	1	2
总计		16	40	56

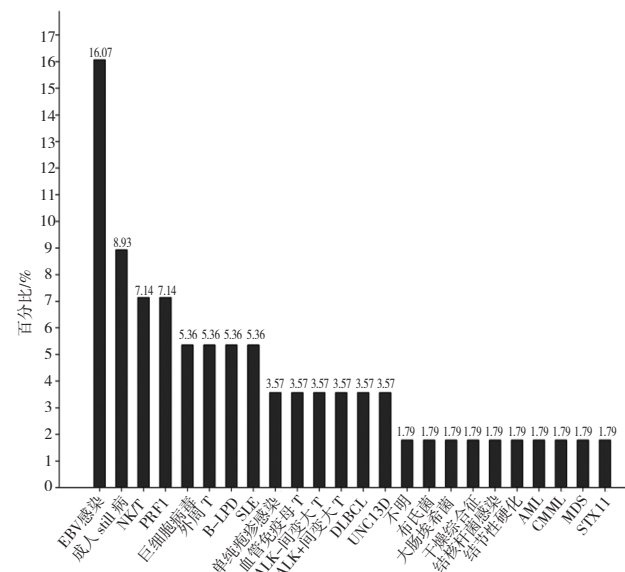


图 1 56 例 HLH 患者病因分布

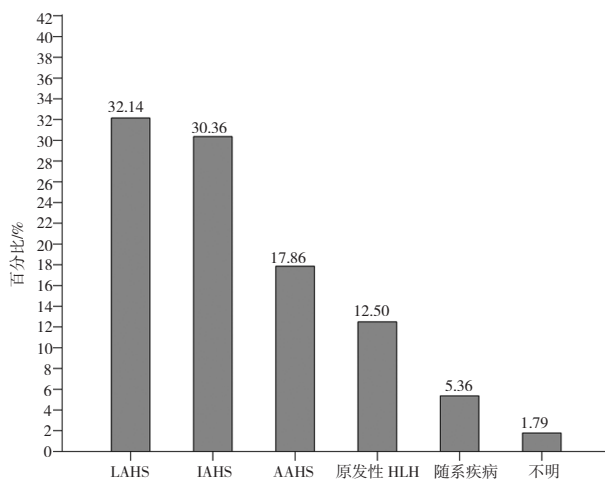


图 2 56 例 HLH 患者病因分类分布

2.2 生存分析

2.2.1 总生存曲线及各病因生存曲线 56 例患者总生存曲线如图 3 所示。生存时间以月为单位,患者 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 73.2%、50.0%、44.6%、41.1%、39.3% 及 30.4%,中位 OS 为 2.93(0.93~18.7)个月。

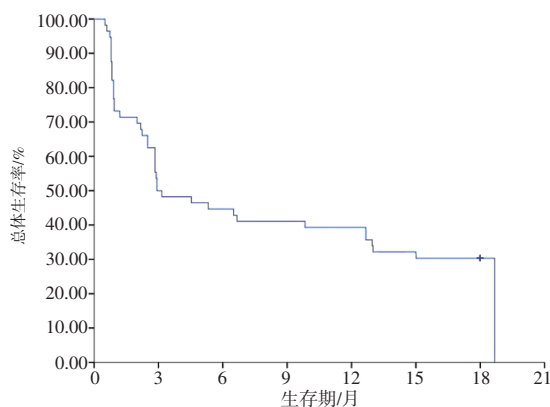


图 3 56 名患者总体生存

继发性 HLH 中,IAHS 患者 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 58.8%、41.2%、35.3%、29.4%、29.4%、17.6%;AAHS 患者 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 90.0%、80.0%、80.0%、80.0%、80.0%、70.0%;原发性 HLH 患者 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 85.7%、85.7%、71.4%、71.4%、71.4%、57.1%;LAHS 患者 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 72.2%、33.3%、27.8%、22.2%、22.2%、16.7%(图 4)。检验不同病因组生存曲线发现,AAHS 患者生存率明显高于其他病因组($\chi^2=11.659$, $P=0.009$),T 细胞淋巴瘤相关 HLH 与 B 细胞淋巴瘤相关 HLH18 个月生存无统计学差异($\chi^2=2.387$, $P=0.122$)(图 5)。

2.2.2 EBV 感染相关患者生存分析 EBV 未感染与感染生存曲线如图 6 所示,EBV 感染相关 HLH(EBV-HLH)1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 55.6%、33.3%、22.2%、22.2%、22.2% 及 11.1%;EBV 未感染患者 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 76.6%、53.2%、48.9%、44.7%、42.6% 及 34.0%。根据 Kaplan-Meier 生存曲线分析,未感染者生存率高于 EBV-HLH ($\chi^2=3.928$, $P=0.047$),两者存在统计学差异。

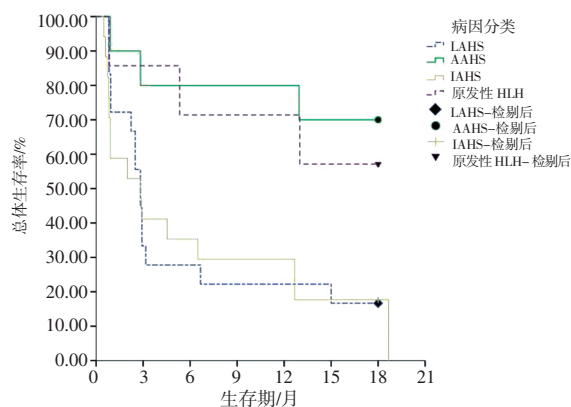


图 4 不同病因患者的总体生存

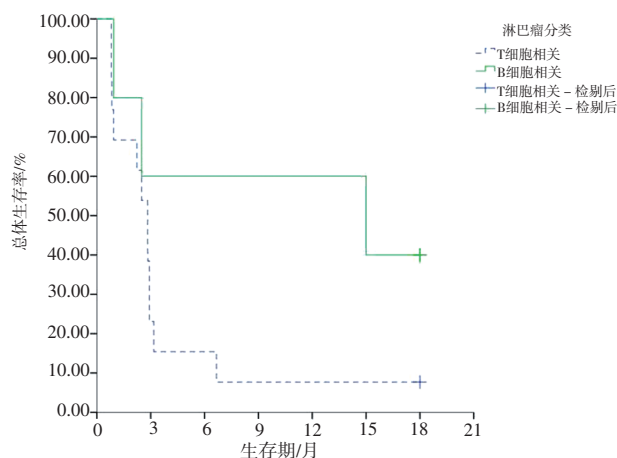


图 5 不同淋巴瘤病理类型 OS

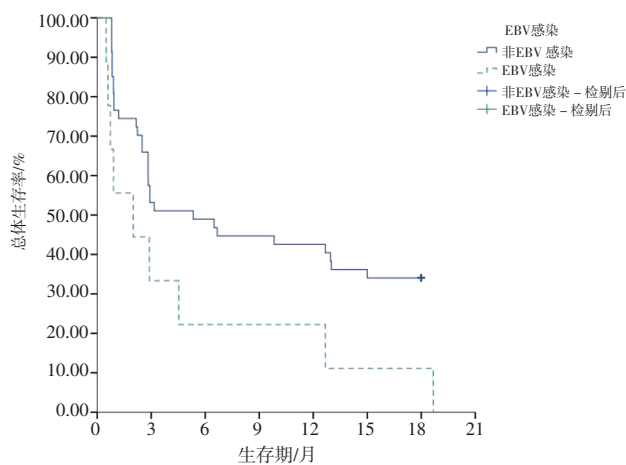


图 6 EBV 感染者与非 EBV 感染者 OS

2.2.3 VP16 治疗相关患者分析 加用 VP16 治疗及不加用 VP16 治疗患者的生存曲线如图 7 所示,其中不加用 VP16 治疗患者 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 42.1%、26.3%、21.1%、15.8%、15.8% 及 15.8%,加用 VP16 治疗患者生存率依次为 89.2%、62.2%、56.8%、54.1%、51.4% 及 37.8%;按照生存曲线进行分析,加用 VP16 治疗患者生存率明显高于未加用 VP16 治疗者(中位 OS 为 12.67 个月 vs. 0.93 个月, $\chi^2=9.528$, $P=0.002$)。

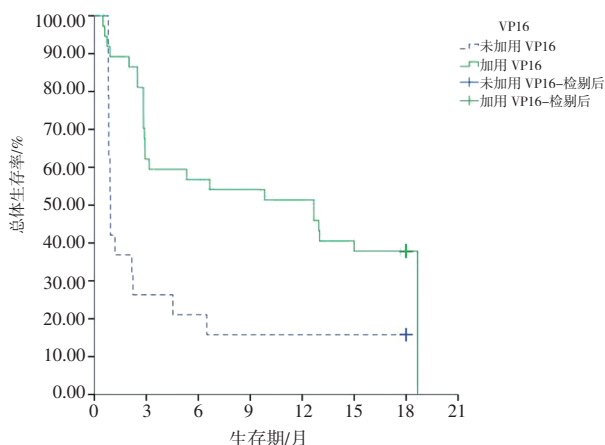


图7 使用VP16者与未使用VP16者OS

2.2.4 芦可替尼治疗 EBV 相关 HLH 患者分析 2008 年 6 月至 2017 年 5 月诊断的 HLH 患者中,47 例未使用芦可替尼,患者 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 68.1%、44.7%、40.4%、38.3%、38.3%及 31.9%;随着芦可替尼在血液肿瘤中的广泛使用,2017 年 6 月至 2018 年 6 月诊断的 HLH 中 9 例加用芦可替尼 5 mg bid,中位治疗疗程时间为 3 个月,患者血小板耐受情况尚可。经治疗,患者 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 100%、77.8%、66.7%、55.6%、44.4%及 22.2%;两者生存率无明显区别(中位 OS 为 2.83 个月 vs. 9.83 个月, $\chi^2=0.145$, $P=0.704$)(图 8)。

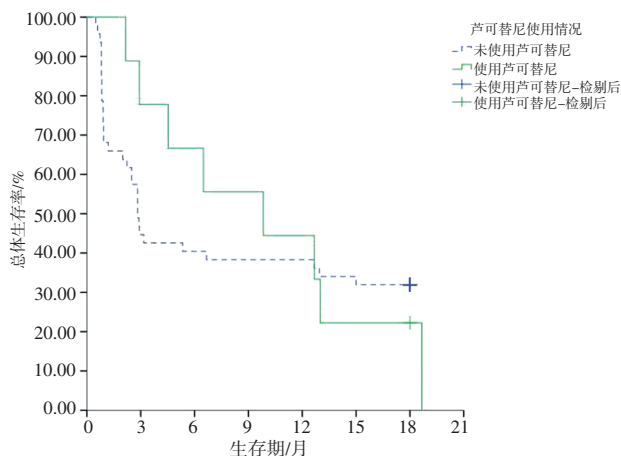


图8 使用芦可替尼 vs. 未使用者 OS

3 讨论

儿童为原发性 HLH 发病主要群体,家族性 HLH (familial HLH, FHL)和原发性免疫缺陷综合征等为主要类型^[4,8],其中 X 连锁淋巴细胞增殖性疾病(XLP, 包括 XLP1 和 XLP2)为原发性免疫缺陷综合征较为常见类型,其发病多与 EBV 感染相关。FHL 被认为是定位于常染色体或 X 染色体,分为 FHL-1~5 共 5 个亚型,其中 FHL-2 以 PRF1 基因缺陷,FHL-3 以

UNC13D 基因缺陷较为常见,PRF1 基因缺陷是目前已知原发性 HLH 最常见的基因缺陷,表达穿孔素蛋白为其主要功能,定位于染色体 10q21-22,其缺陷可导致穿孔素蛋白表达减少或缺失,影响其穿透性,从而导致颗粒酶无法进入靶细胞,使得 CD8⁺T 淋巴细胞及 NK 细胞功能清除受损,靶细胞凋亡受阻,从而导致大量炎症因子堆积。UNC13D 基因定位于染色体 17q25,能够对蛋白 Munc13-4 编码,其缺陷导致细胞毒性颗粒吐胞功能障碍及抑制 CD8⁺T 淋巴细胞内微泡形成,从而影响炎症因子清除。PRF1 及 UNC13D 基因缺陷在不同人群及种族中存在差异,后者在中国人群的 HLH 较为常见。本研究 7 例原发性 HLH 中 4 例 PRF1 基因缺陷,与陈开澜^[9]、郭义敏^[10]等报道 PRF1 基因缺陷为中国儿童 HLH 最常见病因的观点一致。

继发性 HLH 多见于成年人,但年龄并非区分原发性及继发性 HLH 的主要因素。王旖旎等^[11]报道 1 例以发热为首发症状的中年患者,后经基因检测诊断为 FHL-2(PR1 基因缺陷)。对于成人 HLH,基因缺陷的筛查同样重要。本医疗中心在原有检测 PRF1、UNC13D 等在内的 7 个基因缺陷基础上,增加 AP3B1、LYSK 及 ITK 3 个基因筛查。本临床研究诊断为原发性 HLH 患者共 7 例,12~67 岁为主要年龄分布,其中 3 例患者年龄>30 岁,最大年龄为 67 岁,其中 STX11 基因缺陷 1 例,PRF1 基因缺陷 4 例,UNC13D 基因缺陷 2 例。上述都提示原发性 HLH 在成人中仍可能会出现延迟发病,但具体发病机制目前尚不清楚,可能与患者合并 EBV 感染、基因突变及突变方式等^[12]有一定关系。

继发性 HLH 病因较为复杂。相关报道表明,肿瘤、感染及自身免疫性疾病等为继发性 HLH 发病的主要原因。本研究中继发性 HLH 患者 49 例(87.50%),其中 LAHS(32.14%)为最常见病因,T 细胞淋巴瘤引起 HLH(23.21%)又为 LAHS 中最常见者,其中分列第一及第二位的为 NK/T 细胞淋巴瘤(7.14%)及外周 T 细胞淋巴瘤(5.36%),而弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(3.57%)及其他成熟 B 淋巴细胞增殖性肿瘤(5.36%)所占比例相对较低,这与国外报道 T 细胞淋巴瘤引起的 HLH 多于 B 细胞淋巴瘤一致^[13]。EBV-HLH 常常为继发性 HLH 的又一常见病因,日本 Yanagisawa R 等^[14]报道 73 例 HLH 的病因分析,其中 EBV 相关 HLH 高达 41 例(56.16%)。本研究中 IAHS 患者 17 例(30.36%),其中 EBV 感染相关 HLH 9 例(16.07%),为 IAHS 中最常见病因,其原因可

能与 EBV 感染在亚洲流行具有一定相关性。感染因素除 EBV 感染外,国内外有关巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等引起 HLH 时有报道^[5,15]。本研究中巨细胞病毒感染及单纯疱疹病毒感染引起的 HLH 分别为 3 例(5.36%)和 2 例(3.57%)。病史询问时注重体格检查,还应考虑疾病流行区域的特点,以帮助排除相关感染源。风湿免疫性疾病也是引起 HLH 的常见病因之一。姚海红等^[16]报道 67 例 AAHS 中成人 still 病(56.7%)及系统性红斑狼疮(30%)为主要病因,这点也得到本研究证实。本研究中 AAHS 共 10 例(17.86%),其中 5 例(8.93%)为成人 still 病所致,3 例(5.36%)为系统性红斑狼疮引起,分别占 AAHS 的第一位及第二位,同国内外报道一致。

HLH 病情凶险,进展较快,预后较差,一旦确诊应立即治疗。卓伟彬等^[17]对 46 例 HLH 患者回顾分析发现,其 1、3、6、12 个月生存率依次为 53.1%、12.5%、3.1%及 3.1%,中位 OS 仅 1 个月。本报道中 56 例 HLH 患者在给予以 HLH-2004 方案为主的治疗后,其 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 71.4%、48.2%、42.9%、41.1%、37.5%及 28.6%,中位 OS 为 2.93 个月。研究证实,患者依从性好、治疗意愿强等可能为较高生存率的主要影响因素。Yanagisawa R 等^[14]通过长期随访,回顾性分析 73 例 HLH 患者临床资料,对 17 例患者进行异基因造血干细胞移植,并进行 HLH-2004 方案干预,其 3 年生存率高达 73.9%。对比本研究,因经济等原因仅有 7 例患者(12.50%)行异基因造血干细胞移植,从而导致整体生存率较国外报道偏低。该研究 AAHS 组 1、3、6、9、12、18 个月生存率依次为 90.0%、80.0%、80.0%、80.0%、80.0%及 70.0%,其预后好于原发、IAHS 及 LAHS 组($\chi^2=11.659, P=0.009$)。既往研究表明,继发性 HLH 中 AAHS 组预后较好,Brito-Zerón P 等^[15]报道 53 例 AAHS 患者 5 年 OS 为 60%。治疗上给予以地塞米松为主的诱导治疗,必要时加用丙种球蛋白冲击治疗,同时积极控制感染,上述都可提高 AAHS 组生存率。本研究中 EBV 未感染相关 HLH 患者 1、6、12、18 个月生存率依次为 76.6%、48.9%、42.6%及 34%,EBV-HLH 患者 1、6、12、18 个月生存率依次为 55.6%、22.2%、22.2%及 11.1%,EBV-HLH 患者生存率低于未感染者($\chi^2=3.928, P=0.047$)。EBV-HLH 预后差,李国辉等^[18]回顾性分析 37 例 EBV-HLH 发现,1、6、12 个月的生存率依次为 45%、31%及 25%。研究证实可能与 EBV-HLH 患者经诱导治疗后疾病仍进展或复发等有一定关系。

在 HLH 发展中,CD8⁺T 淋巴细胞持续活化具有非常重要的作用。VP16 可对 CD8⁺T 淋巴细胞清除活化,而且还可抑制 EBV 感染细胞的 EBV 核抗原合成和转化。Song Y 等^[19]回顾性分析 93 例 HLH 患者临床资料,根据治疗中是否加用 VP16 分为加用 VP16 组(52/93)和不加用 VP16 组(41/93),加用 VP16 组的患者 6 个月生存率(76.9%)高于不加用 VP16 组(26.9%)($P<0.05$),说明尽早使用 VP16 可提高患者近期生存率,这点在本研究中同样得到证实。加用 VP16 治疗患者 1、6、12、18 个月生存率依次为 89.2%、56.8%、51.4%及 37.8%,中位 OS 为 12.67 个月;不加用 VP16 治疗患者 1、6、12、18 个月的生存率分别为 42.1%、21.1%、15.8%及 15.8%,中位 OS 只有 0.93 个月,未加用 VP16 治疗者生存率低于加用 VP16 治疗者($\chi^2=9.528, P=0.002$)。虽然加用 VP16 可提高近期生存率,但我国 HLH 患者长期生存率不高,可能与我国患者缓解后异基因造血干细胞移植偏少有关。

JAK/STAT 通路在生长因子激活和细胞因子信号转导过程中发挥重要作用。JAK 下游转录因子 STAT 和酪氨酸激酶家族的 JAK 在该途径中意义重大^[20],能够对造血细胞转化、增殖、凋亡、分化等功能介导,当前不仅在真性红细胞增多症等减轻移植抗宿主病和骨髓增殖性肿瘤及原发性骨髓纤维化等临床治疗中发挥重要作用,而且在 HLH 的治疗上有所突破。Kim 等报道通过病毒感染小鼠的技术,设计了原发性 HLH 及继发性 HLH 动物模型^[21-22]。在这 2 个模型中,芦可替尼的治疗不仅改善临床表现,包括体质量减轻、贫血、血小板减少等症状,而且通过抑制依赖 γ 干扰素及其他信号转导途径,限制 CD8⁺T 淋巴细胞扩增,从而减少促炎因子的产生。目前国内关于芦可替尼治疗 HLH 多为小样本或个案报道,陈莉等^[23]报道首例使用芦可替尼治疗 HLH,随访 2 个月患者仍存活。本研究中,2017 年 6 月至 2018 年 6 月诊断的 HLH 中 9 例加用芦可替尼 5 mg bid,经治疗,患者 1、6、12、18 个月生存率依次为 100%、66.7%、44.4%及 22.2%;2008 年 6 月至 2017 年 5 月诊断的 HLH 患者中 47 例未使用芦可替尼,患者 1、6、12、18 个月生存率依次为 68.1%、40.4%、38.3%及 31.9%;使用芦可替尼组中位 OS (9.83 个月)高于未使用芦可替尼组(2.83 个月),两者无统计学差异($\chi^2=0.145, P=0.704$)。本研究中芦可替尼并未使患者获益,可能因 9 例 HLH 患者中 4 例(44.4%)患者为 EBV 感染,降低其整体生存率

有关,且随访时间过短及患者药物减量过快也是其原因。

HLH进展快,预后差,患者生存率因以 HLH-2004 方案为主的治疗显著提高,但仍然有相当数量的患者对传统治疗无应答。本研究系统总结了 56 例 HLH 患者的临床特点,以及芦可替尼干预对其生存期的影响,治疗后 18 个月生存率仅为 28.6%,芦可替尼、CD52 单抗等新型生物靶向药物的出现为提高患者生存率带来希望,但是目前相关的大宗临床报道少见,异基因造血干细胞移植仍是目前唯一的根治手段。

参 考 文 献

- [1] Hutchinson M, Tattersall RS, Manson JJ. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: an underrecognized hyperinflammatory syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(Suppl 6): vi23-vi30.
- [2] Oguz MM, Sahin G, Altinel Acoglu E, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 36(1): 1-16.
- [3] Mo WY, Wei W, Sun Y, et al. Application of detection of mutations in blood and immunodeficiency genes in the diagnosis of HLH patients[J]. *Exp Hematol*, 2019, 78: 62-69.
- [4] Zhang LP, Li ZG, Liu W, et al. Genetic characterization of pediatric primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: a single-center study[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(10): 2303-2310.
- [5] 徐祖琼, 代兴斌, 姜鹏君, 等. 50 例成人继发性噬血细胞综合征临床特点及预后分析[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(11): 846-849.
- Xu ZQ, Dai XB, Jiang PJ, et al. Analysis on clinical features and prognosis of 50 adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Clin Hematol*, 2017, 30(11): 846-849.
- [6] Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(5): 609-622.
- [7] 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(2): 91-95.
- Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of hemophagocytic syndrome[J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(2): 91-95.
- [8] Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, et al. Haemophagocytic syndromes: the importance of early diagnosis and treatment[J]. *Anales De Pediatr a Engl Ed*, 2018, 89(2): 124. e1-124. e8.
- [9] 陈开澜, 李 晖, 李建新, 等. 儿童噬血细胞综合征临床及基因突变筛查研究[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(8): 616-619.
- Chen KL, Li H, Li JX, et al. Gene mutation associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. *J Clin Pediatr*, 2017, 35(8): 616-619.
- [10] 郭义敏, 韩争争, 温晓霞, 等. 20 例儿童噬血细胞综合征基因结果分析及临床疗效观察[J]. *贵州医药*, 2019, 43(2): 289-291.
- Guo YM, Han ZZ, Wen XX, et al. Analysis of gene results of hemophagocytic syndrome in 20 children and observation of clinical curative effect[J]. *Guizhou Med J*, 2019, 43(2): 289-291.
- [11] 王旖旎, 王 昭, 王晓琳. 成人原发性噬血细胞综合征一例报告及文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(4): 291-293.
- Wang YN, Wang Z, Wang XL. A case report of adult onset of primary hemophagocytic syndrome with literature review[J]. *Chin J Hematol*, 2012, 33(4): 291-293.
- [12] Chen X, Wang F, Zhang Y, et al. Genetic variant spectrum in 265 Chinese patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular analyses of PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, SH2D1A, and XIAP[J]. *Clin Genet*, 2018, 94(2): 200-212.
- [13] Apodaca E, Rodríguez-Rodríguez S, Tuna-Aguilar EJ, et al. Prognostic factors and outcomes in adults with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(10): e373-e380.
- [14] Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(2): 206-213.
- [15] Brito-Zer n P, Kostov B, Moral-Moral P, et al. Prognostic factors of death in 151 adults with hemophagocytic syndrome: etiopathogenically driven analysis[J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2018, 2(3): 267-276.
- [16] 姚海红, 王旖旎, 张 霞, 等. 67 例成人巨噬细胞活化综合征的临床特征及治疗转归[J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2019, 51(6): 996-1002.
- Yao HH, Wang YN, Zhang X, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of macrophage activation syndrome in adults: a case series of 67 patients[J]. *J Peking Univ Health Sci*, 2019, 51(6): 996-1002.
- [17] 卓伟彬, 高 雅, 杨春燕, 等. 成人噬血细胞综合征临床分析: 46 例报告及文献复习[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(6): 769-772, F0003.
- Zhuo WB, Gao Y, Yang CY, et al. Clinical characteristics of hemophagocytic syndrome: analysis of 46 cases[J]. *J South Med Univ*, 2018, 38(6): 769-772, F0003.
- [18] 李国辉, 范玉贞, 陈任安, 等. EB 病毒感染相关性噬血细胞综合征 37 例单中心回顾性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(7): 576-580.
- Li GH, Fan YZ, Chen RN, et al. Retrospective analysis of EB virus-related hemophagocytic syndrome: a single center experience of 37 patients[J]. *J Clin Hematol*, 2016, 29(7): 576-580.
- [19] Song Y, Wang YN, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2019, 186(5): 717-723.
- [20] Meng GQ, Wang JS, Wang XK, et al. Ruxolitinib treatment for SR-aGVHD in patients with EBV-HLH undergoing allo-HSCT[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(2): 343-349.
- [21] Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, et al. Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2019, 134(2): 147-159.
- [22] Das R, Guan P, Sprague L, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2016, 127(13): 1666-1675.
- [23] 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.
- Chen L, You Y, Zhang WJ, et al. A case of chronic myelomonocytic leukemia treated with ultra low dose of decitabine[J]. *J Clin Hematol*, 2018, 31(3): 219-221.

(责任编辑:唐秋姗)