

61例噬血细胞综合征临床预后影响因素

赵磊¹ 卢波兰¹ 詹卓¹ 刘雯¹ 晋佩佩¹ 何莉¹ 张国^{2*}

武汉大学中南医院¹ 血液内科; ²急救中心,湖北武汉 430071

摘要 目的:探讨影响噬血细胞综合征(HPS)患者预后的因素。方法:回顾性分析61例HPS患者的临床特征、实验室检查及预后,采用 t 检验进行单因素分析,使用Cox回归进行多因素分析,探究影响HPS预后的因素。结果:61例HPS患者中1年内死亡26例,生存中位时间为53.4 d。其中血清铁蛋白、低白蛋白血症、低纤维蛋白原、血小板计数减少、乳酸脱氢酶和D-二聚体升高是影响患者生存的独立危险因素($P < 0.001, P = 0.004, 0.015, 0.016, 0.037, 0.049$)。当血清铁蛋白 $\geq 10\,000$ ng/mL,纤维蛋白原 < 1.5 g/L,血小板计数 $< 40 \times 10^9$ /L,乳酸脱氢酶 ≥ 700 U/L,D-二聚体水平 $\geq 2\,000$ ng/mL时患者预后极差。结论:血清铁蛋白、纤维蛋白原、白蛋白、血小板计数、乳酸脱氢酶、D-二聚体水平是评估HPS预后的重要因素。

关键词 噬血细胞综合征; 回顾性研究; 独立危险因素

中图分类号 R733

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230511

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),也称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphocytosis, HLH),是一种潜在的威胁生命的免疫异常导致的过度炎症反应综合征。HPS的临床表现不典型,发病急,迅速恶化,病死率高,故早期诊断、治疗十分重要。本文回顾性分析近5年内出院确诊为HPS患者的临床资料,通过总结HPS患者实验室检查结果,寻找与患者预后密切相关的指标。

资料与方法

一般资料 纳入2016年7月至2020年11月武汉大学中南医院住院并根据2022年HPS诊治中国专家共识提出的HLH-2004诊断标准^[1]确诊的HPS患者共61例,其中男性27例,女性34例,年龄3~84岁,根据临床结局将其分为生存组(35人)和死亡组(26人)。纳入标准:临床表现及实验室检查符合以下8条指标中至少5条:①发热($T > 38.5^\circ\text{C}$);②血细胞两系或三系减少;③高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症;④脾肿大;⑤骨髓、脾脏或淋巴结发现嗜血现象;⑥血清铁蛋白 ≥ 500 $\mu\text{g/L}$;⑦可溶性CD25升高;⑧NK细胞活性降低或缺如。排除临床病历资料不全、治疗及随访不配合者。

方法 采用回顾性分析的研究方法,通过查阅病历资料和电话随访收集2组患者性别、年龄、发病原因、临床表现、实验室检查结果、治疗方案及1年内临床结局,并进行统计分析。

统计学分析 采用SPSS 23.0统计学软件进行分析,总生存时间(overall survival, OS)指从确认患有HPS开始至因任何原因引起死亡的时间。生存曲线通过Kaplan-Meier方法计算,曲线之间的差异使用对数秩检验。不符合正态分布的计量资料以中位数表示,采用 t 检验进行分类变量的单因素分析,使用Cox回归方法进行多变量分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

基本特征 61例患者中女性34例(55.7%),发病年龄的中位数为51岁(3~84岁),以上2项内容比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 61例HPS患者的基本特征分析

项目	生存组 ($n=35$)	死亡组 ($n=26$)	P 值
女性[例(%)]	23(65.7)	11(42.3)	0.441
年龄(岁,中位数)	50	53.5	0.960
发热[例(%)]	35(100)	26(100)	1.000
淋巴结肿大[例(%)]	22(62.9)	15(57.7)	0.680
肝脾肿大[例(%)]	17(48.6)	14(53.8)	0.379
发病原因[例(%)]			
感染性	20(57.1)	12(46.2)	0.203
自身免疫性	4(11.4)	0(0)	0.203
恶性肿瘤性	11(31.4)	14(53.8)	0.203

61例患者发病因素中,感染性疾病中以EB病毒感染(18例)多发;恶性肿瘤主要为淋巴瘤19例、

*通信作者:张国, E-mail:1874640197@qq.com,湖北省武汉市武昌区东湖路169号

白血病5例、骨髓增生异常综合征1例。死亡病例中EBV感染7例,其他感染性疾病5例,恶性肿瘤14例。所有患者均表现为发热(100%),淋巴结肿大37例(60.7%);脾肿大21例(34.4%),肝肿大10例(16.4%),骨髓涂片或活检可见噬血现象35例(57.4%)。

预后 61例中有20例仅接受了抗细菌感染、抗病毒、抗真菌药物等基础支持治疗,其他患者根据2022年HLH诊治中国专家共识^[1]给予HLH-1994或2004方案进行化疗及相关对症支持治疗,其中有5例重症患者接受了连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。截止至随访时,平均随访时间1年,61例患者中死亡26例(42.6%),30、60、100d生存率分别为90.2%,68.9%,60.7%。26例死亡患者从发病到死亡的平均生存时间为53.4d。

实验室检查 生存组与死亡组血清铁蛋白(ferroprotein, Fp)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、血小板计数(platelet, Plt)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg) D-二聚体、白蛋白(albumin, Alb)比较,差异有统计学意义(P 均 <0.05),见表2。

上述因素数据比较分析后发现Fp、LDH、Plt、Fbg、D-二聚体、Alb 6项检验指标2组之间有显著差异,提示它们可能与HPS严重程度及预后密切相关。进一步对上述6项指标研究发现,当 $Fp \geq 10\,000\text{ ng/mL}$, $Fbg < 1.5\text{ g/L}$, $PLT < 40 \times 10^9/L$, $LDH \geq 700\text{ U/L}$, $D\text{-二聚体} \geq 2\,000\text{ ng/mL}$ 时患者预后较差。

讨论

继发性HPS发病原因多,常继发于感染、自身

免疫性疾病、恶性肿瘤疾病等。根据国外的一项研究报告^[2],恶性肿瘤相关性HPS预后最差。本研究也提示生存组的病因以感染性及自身免疫性疾病居多,故临床上如果怀疑是HPS的患者应该注意排查感染及肿瘤相关疾病,并尽早予以合理及规范化治疗^[3]。

本文61例HPS患者表现出多种实验室指标的异常。其中Fp、PLT、Fbg、LDH、D-二聚体、Alb在生存组与死亡组之间有明显统计学差异(P 均 <0.05),提示这些指标可能在一定程度上反映患者的预后。结合获得性HPS相关发病机制,巨噬细胞过度活化所致“细胞因子风暴”,使T淋巴细胞和巨噬细胞本身都处于失控的活化状态^[4]。其中巨噬细胞过度活化是产生血清铁蛋白的重要来源^[5], γ 干扰素可引起骨髓造血抑制^[6],同时也会引起肝功能异常、高脂血症及凝血障碍等一系列临床表现。文献表明 $Fp > 10\,000\text{ ng/mL}$ 对于HPS诊断的敏感性为90%,特异性为96%^[7],且临床早期便可出现异常,常作为评估HPS预后的一个重要危险因素^[8,9]。因骨髓造血抑制、肝功能异常、吞噬、嗜血、继发弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等原因,往往出现PLT减少及Fbg降低,研究表明PLT和Fbg也常作为临床评估HPS预后和疗效的重要因素^[10,11]。近几年研究中发现,对于不同发病原因的HPS患者,其LDH的水平具有明显的差异性,且在疾病早期出现LDH水平升高的患者死亡率明显高于晚期LDH升高的患者^[12]。D-二聚体水平升高也往往提示治疗预后不佳^[13]。综上,本研究结论与既往的研究结果一致,表明以上六种因素可以作为评估HPS预后的重要指标。

本研究也存在不足,如缺乏NK细胞活性和可

表2 HPS生存组和死亡组患者相关实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	死亡组($n=26$)	生存组($n=35$)	P 值
血清铁蛋白(ng/mL)	17167.3 \pm 123.2	6619.1 \pm 92.7	<0.001
乳酸脱氢酶(U/L)	983.2 \pm 32.0	539.8 \pm 15.6	0.037
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.5 \pm 3.6	7.6 \pm 3.2	0.075
血小板计数($\times 10^9/L$)	50.1 \pm 6.9	110.3 \pm 10.9	0.016
纤维蛋白原(g/L)	2.1 \pm 0.1	2.9 \pm 0.1	0.015
D-二聚体(ng/mL)	7391.5 \pm 111.5	3515.0 \pm 92.1	0.049
甘油三酯(mmol/L)	3.0 \pm 1.6	2.1 \pm 0.9	0.117
白蛋白(g/L)	24.8 \pm 1.9	28.7 \pm 2.2	0.004
ALT(U/L)	123.1 \pm 13.3	82.0 \pm 5.4	0.907
AST(U/L)	146.9 \pm 11.6	122.2 \pm 9.8	0.354
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	32.5 \pm 5.5	35.5 \pm 8.3	0.084
间接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	13.9 \pm 3.1	15.1 \pm 3.5	0.594

溶性 CD25 相关数据,研究样本量较少,可能存在抽样误差,有待于进一步增加样本量和相关实验数据,从而更加准确的分析和判断预后。

参考文献

- 1 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会儿科学分会血液学组,噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J]. 中华医学杂志,2022,102(20):1492-1499.
- 2 Bhatt NS, Oshrine B, An Talano J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Leuk Lymphoma*,2019,60(1):19-28.
- 3 Valade S, Mariotte E, Azoulay E. Coagulation disorders in hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome [J]. *Crit Care Clin*,2020,36(2):415-426.
- 4 Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis diagnosis and therapy [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*,2020,34(4):1015-15.
- 5 Sabour S. Diagnostic value of serum ferritin and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation: methodological issues [J]. *Leuk Lymphoma*,2018,

59:770-771.

- 6 王敏. 细胞因子对噬血细胞综合征影响的研究进展[J]. 重庆医学,2023,52(3):456-460.
- 7 罗欣,吴耿航,李碧婷,等. 血清铁蛋白在儿童嗜血细胞综合征诊断中应用价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(4):380-382.
- 8 文菁菁,许芳,周巧林,等. 成年人继发性噬血细胞综合征临床特点及预后分析[J]. 白血病·淋巴瘤,2021,30(2):78-81.
- 9 Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Arch Pathol Lab Med*,2022,146(4):507-519.
- 10 曹富娇,郭洁,姜中兴. 成人继发性噬血细胞综合征的临床特征及预后分析[J]. 临床血液学杂志,2022,35(9):668-673.
- 11 王彩墨,崔渤莉,李田兰,等. 血浆置换抢救危重霍奇金淋巴瘤合并嗜血细胞综合征1例并文献复习[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):77-79.
- 12 张帆,刘景华,王吉刚,等. 继发性噬血细胞综合征病因及生存分析研究[J]. 创伤与急危重病医学,2022,10(2):124-127.
- 13 陈洋,张文静,闫薛,等. 继发性噬血细胞综合征患者临床特征及外周血检查指标与疗效的关系[J]. 白血病·淋巴瘤,2018,27(11):670-674.

(2023-02-05 收稿 2023-09-10 修回)

(上接第 401 页)

- 11 吕献敏,陈铮铮,虞国其,等. 尿白蛋白排泄率与肾小球滤过率在糖尿病肾病诊断中的价值分析[J]. 现代实用医学,2021,33(8):1000-1002.
- 12 Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases [J]. *Exp Biol Med*,2017,242(8):859-873.
- 13 Ganta VC, Choi M, Farber CR, et al. Variability in estimated glomerular filtration rate and the incidence of type 2 diabetes: a nationwide population-based study [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*,2020,8(1):e001187.
- 14 Li K, Chen G, Luo H, et al. MRP8/14 mediates macrophage efferocytosis through RAGE and Gas6/MFG-E8, and induces polarization via TLR4-dependent pathway [J]. *J Cell Physiol*,2021,236(2):1375-1390.
- 15 Sekimoto R, Kishida K, Nakatsuji H, et al. High circulating levels of S100A8/A9 complex (calprotectin) in male Japanese with abdominal adiposity and dysregulated expression of S100A8 and S100A9 in adipose tissues of obese mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2012,419(4):782-789.
- 16 肖康丽,陈阳,史宁杰,等. 血糖及血压波动增加 2 型糖尿病患者

发生微血管并发症风险 [J]. 内科急危重症杂志,2022,28(6):487-491.

- 17 蔡新好,牛晓琳,曹静. 胰岛素治疗后肥胖 2 型糖尿病患者 1 年期低能量饮食干预的效果 [J]. 内科急危重症杂志,2019,25(4):303-305.
- 18 Hiroshima Y, Sakamoto E, Yoshida K, et al. Advanced glycation end-products and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide increase calprotectin expression in human gingival epithelial cells [J]. *J Cell Biochem*,2018,119(2):1591-1603.
- 19 杨锐能,胡荣权,苏伟青,等. 血清脂蛋白 A 水平与 2 型糖尿病患者心血管疾病关系的前瞻性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志,2017,25(4):12-17.
- 20 尤飞,邵琼球. 钙卫蛋白与高血压患者颈动脉粥样硬化的相关性 [J]. 中华高血压杂志,2019,27(9):882-885.
- 21 Li Y, Chen B, Yang X, et al. S100a8/a9 signaling causes mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte death in response to ischemic/reperfusion injury [J]. *Circulation*,2019,140(9):751-764.

(2021-08-26 收稿 2022-05-10 修回)