

噬血细胞综合征合并消化道出血患者的临床分析

金志丽 王旻旻 王昭

【摘要】目的 探究噬血细胞综合征(HLH)合并消化道出血患者的临床特征。**方法** 对2015年1月至2017年2月确诊为HLH且合并消化道出血的52例患者的临床资料进行回顾性分析。**结果** ①52例患者中,男32例(61.5%),女20例(38.5%),中位年龄为26(6~64)岁,其中EBV相关者36例(69.2%),淋巴瘤相关者5例(9.6%),原发性HLH者3例(5.8%),风湿免疫相关者3例(5.8%),结核相关者2例(3.8%),原因不明者3例(3.8%)。②52例患者的1、3、6、12个月总体生存率分别为74.7%、53.8%、32.9%和23.3%。③多因素分析(Logistic回归)结果显示血小板减少($P=0.036$)、合并其他部位出血($P=0.030$)是影响患者预后的不良因素,行异基因造血干细胞移植($P=0.026$)是影响患者预后的良好因素。**结论** HLH合并消化道出血患者预后差。血小板减少及合并其他部位出血的患者预后不良,而异基因造血干细胞移植有助于改善患者预后。

【关键词】 淋巴组织细胞增多症,嗜血细胞性; 胃肠出血; 临床特征

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81401627);北京市医院管理局“扬帆”计划临床医学发展专项(ZYLX201702)

Clinical analysis of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated with gastrointestinal bleeding Jin Zhili, Wang Yini, Wang Zhao. Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence author: Wang Zhao, Email: zhaowww263@yahoo.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical features of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) complicated with gastrointestinal bleeding. **Methods** The clinical data of 52 patients with HLH diagnosed from January 2015 to February 2017 were analyzed retrospectively. **Results** ①Of the 52 patients [including 36 cases of EBV related (69.2%), 5 cases of lymphoma related (9.6%), 3 cases of primary HLH (5.8%), 3 cases of rheumatism related (5.8%), 2 cases of tuberculosis related (3.8%), 3 cases of unknown causes (3.8%)], 32 cases were male (61.5%) and 20 cases female (38.5%) with a median age of 26 (6–64) years old. ②The overall survival rates at 1, 3, 6 and 12 months were 74.7%, 53.8%, 32.9% and 23.3% respectively. ③Multivariate analysis (logistic regression) showed thrombocytopenia ($P=0.036$) and other sites of hemorrhage ($P=0.030$) were risk factors of poor prognosis, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT, $P=0.026$) was the influence of good prognostic factor. **Conclusion** HLH combined with gastrointestinal bleeding was an entity of disease with poor prognosis. Thrombocytopenia and other sites of bleeding had a significant negative impact on patients, allo-HSCT produced a significant positive impact on patients.

【Key words】 Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Gastrointestinal hemorrhage; Clinical features

Fund Program: National Natural Science Foundation of China Youth Science Fund (81401627); Beijing Municipal Administration of Hospital Clinical Medicine Development of Special Funding (ZYLX201702)

噬血细胞综合征又称噬血细胞淋巴组织细胞

增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),可分为由于基因突变导致细胞功能异常的原发性HLH和继发于感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等原因的继发性HLH^[1]。其主要临床表现包括发热、脾大和因进行性血细胞减少引起的一系列相应临

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.10.006

作者单位: 100050 首都医科大学附属北京友谊医院血液科

通信作者: 王昭, Email: zhaowww263@yahoo.com

床症状体征。有文献报道97.2%的HLH患者出现两系减低,31.9%的患者出现全血细胞减少^[2]。血小板减少症和凝血功能障碍与威胁患者生命的消化道出血、肺泡出血、脑出血等密切相关^[3-6]。另外,HLH患者多数与EB病毒(EBV)和CMV感染有关,病毒感染的T细胞及NK细胞等经过克隆增殖,产生高水平的促炎细胞因子,可进一步激活和促进CMV等病毒在黏膜(如胃肠道黏膜)复制,从而使胃肠道黏膜受累^[7]。同时,糖皮质激素及免疫抑制剂的使用以及疾病进程使HLH患者处于免疫抑制状态,进一步增加病毒感染的风险,进而增加胃肠道黏膜受累的可能。

HLH患者在临床上可表现出消化道系统症状,包括非特异的慢性腹泻、恶心、呕吐和腹痛等,以及特异性的消化道出血、胰腺炎和溃疡性肠病等,其中以消化道出血表现最为严重。为探究HLH合并消化道出血患者的临床特征,我们进行了相关的回顾性分析。

病例与方法

1. 研究对象:回顾性分析2015年1月至2017年2月在我院确诊为HLH且合并消化道出血的52例患者的临床资料。患者按照HLH-2004诊断标准进行HLH诊断。

HLH-2004诊断标准^[8]:(1)经分子生物学检查明确存在已知遗传缺陷。(2)以下8条指标中符合5条:①发热,体温 ≥ 38.5 ℃;②脾大(肋缘下 ≥ 3 cm);③外周血至少两系血细胞减少:中性粒细胞绝对值 $< 1.0 \times 10^9/L$,HGB < 90 g/L,PLT $< 100 \times 10^9/L$ 且非骨髓造血功能减低所致;④高三酰甘油血症(TG > 3 mmol/L)和(或)低纤维蛋白原血症(Fbg < 1.5 g/L);⑤NK细胞活性减低或缺如;⑥可溶性IL-2受体(sCD25)升高;⑦铁蛋白 ≥ 500 μg/L。

2. NK细胞活性及sCD25检测方法:①NK细胞活性检测(病毒转染荧光细胞联合流式细胞术检测NK细胞活性):提取HLH患者的外周血单个核细胞,通过慢病毒转染技术构建稳定表达增强型绿色荧光蛋白(EGFP)的K562细胞作为靶细胞(EGFP-K562),按照特定效/靶细胞比共孵育,采用流式细胞术检测Annexin V-PE和7AAD标记的靶细胞,通过测定靶细胞的凋亡比例,从而计算NK细胞杀伤活性(检测技术国家发明专利号:ZL201410005008.7)。②可溶性IL-2受体(sCD25)检

测:应用人CD25 ELISA试剂盒进行检测,按照试剂盒说明书进行操作。

3. 临床观察指标:①患者一般情况:年龄、性别、HLH原发病情况;②体温、其他部位出血情况;③实验室指标:血常规、凝血功能指标、肝功能指标、血清铁蛋白水平、纤维蛋白原水平、三酰甘油水平、噬血现象、脾脏大小、NK细胞活性、sCD25水平、生存时间、预后、病毒(EBV、CMV)情况、有无输血及临床治疗等。

外周血EBV阳性:定义为外周血EBV-DNA拷贝数 ≥ 500 拷贝/ml。通过EBV国际标准品09/260(NIBSC号码)进行检测。

4. 疗效评价标准:根据美国HLH协作组制定的疗效标准修订^[9],分为完全反应(CR)、部分反应(PR)和不反应。

5. 治疗方法:①初始诱导治疗:包括HLH-94/04(依托泊苷、地塞米松、环孢素A)方案^[8,10]、针对肿瘤的化疗、单纯的糖皮质激素治疗和抗结核治疗等;②挽救治疗:包括DEP(脂质体阿霉素、依托泊苷、大剂量甲泼尼龙)方案^[11]或L-DEP(培门冬酶、脂质体阿霉素、依托泊苷、大剂量甲泼尼龙)方案^[12];③异基因造血干细胞移植(allo-HSCT);④输血支持治疗:52例患者全部接受输血支持治疗,包括新鲜冰冻血浆、血小板、红细胞悬液等。

6. 随访:采用电话方式进行随访。随访截止时间为2017年3月1日。对于存活患者,其总生存(OS)时间定义为诊断确诊时间至随访截止时间;对于死亡患者,其OS时间定义为确诊时间至死亡时间。

7. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行统计学分析。所有符合正态分布的数据应用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据采用中位数和极值表示。通过生存分析(Kaplan-Meier分析)计算患者1、2、3、6、12个月时的OS率,通过多因素分析(Logistic回归)法分析影响患者预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著性统计学意义。

结 果

1. 患者一般情况:52例患者中,男32例(61.5%),女20例(38.5%),患者中位年龄为26(6~64)岁。其中EBV相关者36例(69.2%),淋巴瘤相关者5例(9.6%),原发性HLH患者3例(5.8%),风湿免疫相关者3例(5.8%),结核相关者2例(3.8%),

原因不明者3例(3.8%)。

2. 患者的临床和实验室特征:在HLH诊断相关的各项指标中,以发热、血清铁蛋白水平升高为突出表现,符合诊断标准的阳性率分别为100.0%、94.2%,其次为sCD25升高(89.5%)、脾大(88.5%)、噬血现象(84.6%)、血细胞减少(84.6%),NK细胞活性减低符合率为65.4%,低纤维蛋白原血症符合率为63.5%,高三酰甘油血症符合率为32.7%(图1)。

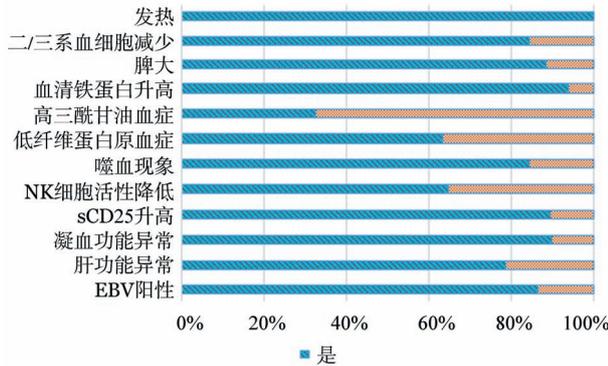


图1 52例噬血细胞综合征合并消化道出血患者的临床特征

分析其他辅助检测指标发现:肝功能损伤虽然没有纳入HLH的诊断标准,却在HLH合并消化道出血患者中有较高的发生率(78.8%);HLH合并消化道出血患者凝血功能异常阳性率为90.0%,同时合并其他部位出血表现为皮肤瘀点、瘀斑33例(63.5%),口腔出血4例(15.4%),出血性膀胱炎3例(5.8%),颅内、眼底和鼻出血各2例(3.8%)。大部分患者存在病毒感染,其中以EBV感染为主,外周血EBV阳性率为86.5%(图1)。

3. 初始诱导治疗效果:52例患者中44例接受了初始诱导治疗,其中33例(75.0%)接受HLH-94/04方案治疗,5例(11.4%)接受抗肿瘤化疗,4例(9.1%)以糖皮质激素治疗为主,2例(4.5%)接受抗结核治疗。达CR者3例(6.8%),达PR者19例(43.2%),22例(50.0%)对诱导治疗无反应,总体反应率(ORR)为50.0%。

4. 挽救治疗效果:初始诱导治疗无反应或复发再诱导失败的患者中34例接受了DEP/L-DEP方案挽救治疗,达CR者1例(2.9%),达PR者24例(70.6%),ORR为73.5%。

5. allo-HSCT:52例患者中15例接受了allo-HSCT,其中EBV相关HLH患者10例,淋巴瘤相关HLH患者3例,原发性HLH患者2例。

6. 生存分析:52例患者1、3、6、12个月总体生存

率分别为74.7%、53.8%、32.9%和23.3%,生存曲线如图2。通过多因素Logistic回归分析影响患者生存时间的因素,将性别、年龄、血小板减少($<100 \times 10^9/L$)、allo-HSCT、是否合并外周血EBV阳性、是否合并其他部位出血6个因素纳入分析中。结果显示血小板减少($P=0.036$)(图3)、合并其他部位出血($P=0.030$)(图4)、allo-HSCT($P=0.026$)(图5)对患者预后的影响有统计学意义,而性别($P=0.053$)、年龄($P=0.252$)、是否合并外周血EBV阳性($P=0.863$)对预后的影响无统计学意义。

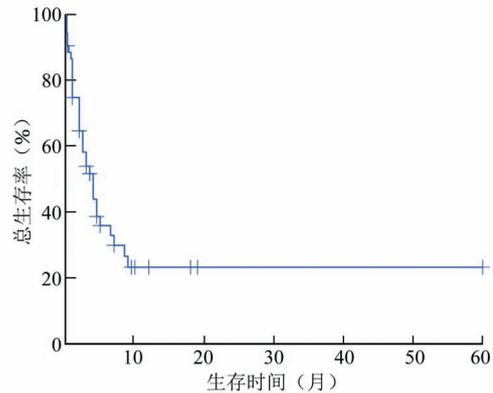


图2 52例噬血细胞综合征合并消化道出血患者生存曲线

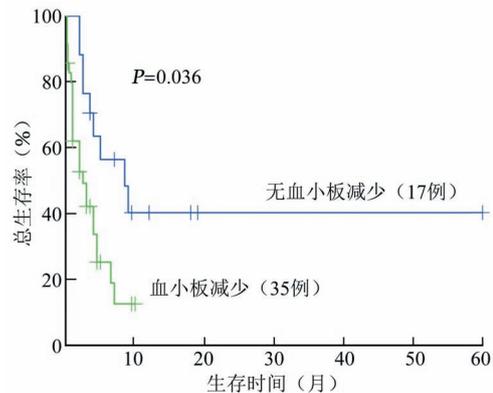


图3 血小板减少对噬血细胞综合征合并消化道出血患者生存的影响

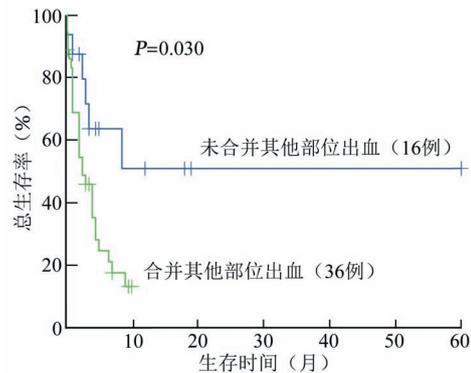


图4 合并其他部位出血对噬血细胞综合征合并消化道出血患者生存的影响

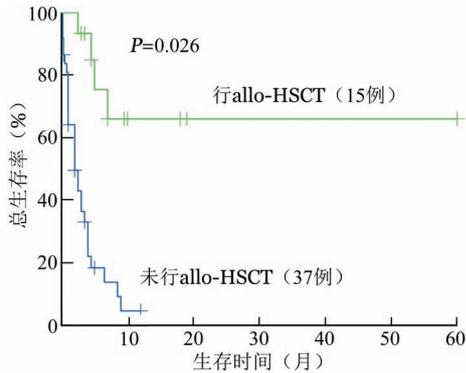


图5 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)对噬血细胞综合征合并消化道出血患者生存的影响

讨 论

HLH患者合并消化道出血可能与血小板减少、凝血功能障碍及病毒感染胃肠道黏膜受累等方面因素有关。

血细胞减少作为HLH的主要临床表现,以血小板减少尤为显著。Janka^[13]研究发现炎症因子风暴中的TNF- α 、IFN- γ 等抑制骨髓造血是造成血细胞减少的主要原因,其次过度增殖活化的巨噬细胞和组织细胞吞噬血细胞及继发弥散性血管内凝血(DIC)等均可导致血细胞减少。HLH患者血小板的明显减少直接导致了患者凝血功能障碍及出血倾向,血小板减少症既是HLH患者预后不良的因素,也增加了患者出血的风险,与威胁生命的消化道出血、肺泡出血密切相关^[3]。我们的研究结果显示,在HLH合并消化道出血的52例患者中,出现血小板减少者近80%,而血小板减少对于患者的生存时间及预后存在明显影响($P=0.036$)。因此对于HLH合并消化道出血的患者,应密切监测血常规变化,对于血小板计数减低的患者应及时应用TPO或输注血小板等进行对症支持治疗。

HLH患者出现凝血功能障碍的主要原因在于:
①肝功能受损:HLH的主要组织病理学特征为大量淋巴细胞和巨噬细胞的组织器官浸润,当其浸润肝脏时,可导致严重的肝功能损害,而除Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ外的所有凝血因子均在肝脏合成,此外肝脏也是多种抗凝血因子(抗凝血酶Ⅲ、蛋白C、蛋白S等)、纤溶系统化合物(纤维蛋白溶酶、凝血酶激活纤溶抑制物)合成的场所。肝功能受损后,肝脏合成凝血因子能力下降,同时清除活化的凝血因子及纤溶酶功能受损,平衡状态被打破后可导致低凝或高凝状态,因此HLH患者可出现出血与DIC并存的凝血功能障碍表现,进而患者可出现严重出血倾向。②低

纤维蛋白原血症:HLH患者可出现低纤维蛋白原血症,纤维蛋白原作为外源性及内源性凝血途径的共同终末通路的重要凝血因子,经活化为纤维蛋白单体进一步聚集成稳定的不溶性纤维蛋白多聚体参与机体正常凝血,HLH患者纤维蛋白原明显降低增加了患者出血倾向。本组病例中凝血功能异常阳性率为90.0%,同时合并其他部位出血(如皮肤瘀点、瘀斑,口腔出血,出血性膀胱炎,颅内出血,眼底出血,鼻出血等),而合并其他部位出血的患者预后不良($P=0.030$)。因此应严密监测凝血功能及肝功能指标变化,在积极治疗HLH原发病的同时,及时输注新鲜冰冻血浆、纤维蛋白原、凝血酶原复合物等,争取早期控制并纠正凝血功能障碍。

另外,HLH患者多数与病毒感染有关。病毒感染的T细胞及NK细胞等经过克隆增殖,导致机体细胞免疫调节系统失控,Th1与Th2细胞比例失衡,Th1细胞过度活化,并分泌了大量IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-16、IL-18及M-CSF等促炎症细胞因子,而这些促炎细胞因子可进一步激活和促进CMV等病毒在黏膜(如胃肠道黏膜)复制,从而使胃肠道黏膜受累^[7]。本组52例患者外周血EBV阳性率为86.5%,未发现CMV感染。通过多因素分析,暂未发现病毒感染对患者的生存存在影响($P=0.863$)。

活动期的HLH病情进展迅速,若未接受及时有效的治疗,其中位生存时间仅为1~2个月,1年OS率仅为5%^[14]。本组52例HLH合并消化道出血患者12个月的OS率为23.3%,表明HLH合并消化道出血是一种可严重危及生命的疾病,其生存率较前改善与患者接受了及时有效的治疗相关。根据HLH患者诱因的不同,具体诱导治疗方法不同。本研究中各种初始治疗的ORR为50.0%,针对部分对初始诱导治疗无反应或复发后再诱导失败的患者采用DEP/L-DEP方案进行挽救治疗,其ORR达到73.5%,DEP/L-DEP方案为患者从诱导治疗向病因治疗及allo-HSCT的过渡提供了很大帮助。15例患者接受allo-HSCT,多因素分析结果显示allo-HSCT有助于改善患者预后($P=0.026$)。

参 考 文 献

- [1] Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic Syndrome and Critical Illness: New Insights into Diagnosis and Management [J]. J Intensive Care Med, 2015, 30 (7): 401-412. DOI: 10.1177/0885066613517076.
- [2] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistio-

cytosis [J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(2): 95-109.

[3] Kitazawa Y, Saito F, Nomura S, et al. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis after the primary Epstein-Barr virus infection [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2007, 13(3): 323-328. DOI: 10.1177/1076029607302570.

[4] Thompson PA, Allen CE, Horton T, et al. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52(5): 621-625. DOI: 10.1002/pbc.21838.

[5] Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(3): 689-698. DOI: 10.1002/art.20198.

[6] 孙雪辉, 邓文洁, 张文, 等. 自身免疫病合并噬血细胞综合征临床分析 [J]. 中华内科杂志, 2010, 49(10): 836-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.10.007.

[7] Söderberg-Nauclér C, Fish KN, Nelson JA. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha specifically induce formation of cytomegalovirus-permissive monocyte-derived macrophages that are refractory to the antiviral activity of these cytokines [J]. J Clin Invest, 1997, 100(12): 3154-3163. DOI: 10.1172/JCI119871.

[8] Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131. DOI: 10.1002/pbc.21039.

[9] 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. DOI: 10.1002/pbc.24188.

[10] Henter JL, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society [J]. Med Pediatr Oncol, 1997, 28(5): 342-347.

[11] 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. DOI: 10.1182/blood-2015-05-644914.

[12] 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. DOI: 10.1186/s13045-016-0317-7.

[13] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Annu Rev Med, 2012, 63: 233-246. DOI: 10.1146/annurev-med-041610-134208.

[14] Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Eur J Pediatr, 1983, 140(3): 221-230.

(收稿日期:2017-04-13)

(本文编辑:刘志红)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

顾问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿

名誉总编辑 王建祥

总编辑 黄晓军

副总编辑 胡豫 马军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎

编辑委员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程涛 董文革 方美云 冯建明 付蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯健 侯明 胡豫 胡灯明 胡建达 黄河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江明 江倩 金洁 克晓燕 赖永榕 李娟 李薇 李晓 李艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘红 刘林 刘霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马军 牛挺 裴雪涛 彭军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王椿 王敏 王欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于力 张梅
 张曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周晋
 周道斌 周剑峰 朱军 竺晓凡

通讯编委(按汉语拼音排序) 白海 常春康 崔久嵬 杜欣 冯四洲 韩冰 韩艳秋 胡炯
 贾永前 姜尔烈 李剑 刘兵 刘澎 钱文斌 邱林 汝昆 施均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王迎 王昱 王宏伟 魏辉 吴彤 肖扬 许兰平
 俞文娟 张磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲