

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 合并毛细血管渗漏综合征临床分析

王梦梦¹ 仇红霞² 王菊娟² 高欣² 段丽敏² 田甜² 程琬莹¹ 刘玲玲¹

¹南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科 210029; ²南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院老年血液科 210029

通信作者:仇红霞, Email: qhx9805@126.com

【摘要】 **目的** 探讨继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(sHLH)合并毛细血管渗漏综合征(CLS)的临床特征。**方法** 回顾性分析2015年1月至2017年12月江苏省人民医院收治的87例sHLH患者的临床及实验室资料,其中21例合并CLS(CLS-sHLH组),66例未合并CLS(非CLS-sHLH组)。比较两组的临床表现、实验室检查、治疗及预后差异。**结果** 比较CLS-sHLH组和非CLS-sHLH组患者引起sHLH的病因,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CLS-sHLH组患者ANC、血清纤维蛋白原、白蛋白较非CLS-sHLH组降低,而甘油三酯较非CLS-sHLH组升高(P 值均 < 0.05)。CLS-sHLH组患者均有不同程度水肿、体重增加、低血压、低蛋白血症、少尿及多浆膜腔积液。其中15例患者CLS症状消失,CLS中位好转时间为7(5~14)d。6例患者CLS症状未消失,并于15(6~30)d死亡。CLS-sHLH组中位OS时间低于非CLS-sHLH组(75 d对未达到, $P = 0.031$)。**结论** 在sHLH患者中,CLS的发生可能与sHLH的原发病无明显相关。严重的ANC、纤维蛋白原及白蛋白减低,甘油三酯升高,可能是sHLH发生CLS的伴随症状。sHLH合并CLS时预后差。

【关键词】 继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症; 毛细血管渗漏综合征; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81570175、81270652)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.010

Clinical analysis of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated with capillary leak syndrome

Wang Mengmeng¹, Qiu Hongxia², Wang Jujuan², Gao Xin², Duan Limin², Tian Tian², Cheng Wanying¹, Liu Lingling¹

¹Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; ²Department of Geriatric Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Qiu Hongxia, Email: qhx9805@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical characteristics of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH) complicated with capillary leak syndrome (CLS). **Methods** The clinical and laboratory data of 87 sHLH patients, who were treated in our hospital between January 2015 and December 2017, were retrospectively analyzed. Depending on whether they were complicated with CLS, 21 sHLH patients were classified as the CLS-sHLH group, while 66 were classified as the non-CLS-sHLH group. The differences of clinical manifestations, laboratory tests, treatment and prognosis between the two groups were compared. **Results** There was no significant difference in the etiology of sHLH between the CLS-sHLH group and the non-CLS-sHLH group ($P > 0.05$). The neutrophil, fibrinogen and albumin levels in the CLS-sHLH group were lower than those in the non-CLS-sHLH group, while the triacylglycerol levels were higher than those in the non-CLS-sHLH group ($P < 0.05$). Varying degrees of edema, weight gain, hypotension, hypoproteinemia, oliguria and multiple serous effusions were observed in the CLS-sHLH group. Among them, there were 15 patients that CLS get improved, and the medial time of improvement was 7(5-14) days. The other 6 patients did not get remission, while they died within 6-30 days. The median overall survival of the CLS-sHLH group was lower than that of the non-CLS-sHLH group (75 days vs not reached, $P = 0.031$). **Conclusions** There may be no correlation between the cause of sHLH and the occurrence of CLS. Severity of neutropenia, fibrinogen and albumin levels, and

triglyceride levels may be accompanied for sHLH patients complicated with CLS. Patients with sHLH who complicated with CLS have a poor prognosis. Active treatment of HLH and its primary disease, reasonable fluid replacement and oxygen supply are crucial, which can effectively control disease progression.

【Key words】 Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis; Capillary leak syndrome; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570175, 81270652)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.010

毛细血管渗漏综合征 (capillary leak syndrome, CLS) 是由于各种病因损伤毛细血管内皮, 血管通透性增加, 导致大量血浆蛋白及体液渗漏至组织间隙, 引起以全身进行性水肿、体重增加、低血压、低蛋白血症、少尿、多浆膜腔积液为主要表现的一组临床综合征。CLS 临床表现复杂, 严重时可发生多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。按照病因分为特发性及继发性: 特发性 CLS 指无法解释的全身毛细血管高通透性发作引起的综合征; 继发性 CLS 指继发于其他疾病或治疗引起的综合征^[1]。噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种致命的过度炎症反应综合征, 由异常的细胞毒性 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞释放过多的细胞因子所引发。按照病因可分为原发性 HLH (pHLH) 和继发性 HLH (sHLH)^[2]。sHLH 是由感染、肿瘤、风湿性疾病等多种病因启动免疫系统的活化机制所引起的一种反应性疾病, 通常无家族病史或已知的遗传基因缺陷^[3]。目前关于 HLH 相关的 CLS 报道少见, 本研究我们回顾性分析 21 例 sHLH 合并 CLS 及 66 例 sHLH 未合并 CLS 病例资料, 探讨 sHLH 合并 CLS 患者的临床特征、治疗反应及预后。

病例与方法

1. 病例: 以 2015 年 1 月至 2017 年 12 月我院收治的 87 例初诊 sHLH 患者为研究对象。HLH 诊断符合 HLH-2004 诊断标准^[2]: 符合以下 2 条中的任何 1 条: (1) 经分子生物学检查明确存在 HLH 遗传学缺陷。(2) 以下 8 条指标中符合至少 5 条: ①体温 > 38.5 °C 且持续 7 d 以上; ②脾肿大; ③外周血两系或三系血细胞减少 (HGB < 90 g/L、PLT < 100 × 10⁹/L、ANC < 1.0 × 10⁹/L) 且非骨髓造血功能减低所致; ④高甘油三酯血症 [甘油三酯 (空腹) > 3 mmol/L 或高于同年龄的 3 个标准差] 和 (或) 低纤维蛋白原血症 (纤维蛋白原 < 1.5 g/L 或低于同年龄的 3 个标准差); ⑤在骨髓、脾或淋巴结中发现噬血细胞; ⑥NK

细胞活性降低或缺如; ⑦血清铁蛋白 ≥ 500 μg/L; ⑧sCD25 升高。

2. CLS 诊断标准: 目前国际上无统一的 CLS 诊断标准, 参照文献 [4-5] 标准, 本研究 CLS 纳入标准如下 (需 5 条指标均符合): (1) 补充晶体液后血压仍进行性下降, 中心静脉压 (CVP) < 5 cm H₂O 或血压低于 90/60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); (2) 血清白蛋白明显降低 (< 25 g/L); (3) 进行性全身性水肿, 体重增加或伴胸腔积液、心包积液; (4) 氧合指数降低, X 线胸片示肺间质呈渗出性改变; (5) 排除心源性、肝源性、肾源性水肿、神经源性肺水肿患者, 排除失血性及感染性休克进行液体复苏后的重症患者。将合并 CLS 作为 CLS-sHLH 组, 未合并 CLS 作为非 CLS-sHLH 组。CLS-sHLH 组 21 例, 均在初诊 HLH 时已发生 CLS; 非 CLS-sHLH 组 66 例。

3. 治疗方案: 两组患者的治疗均为 sHLH 病因治疗。CLS-sHLH 组患者在此基础上予以液体疗法、利尿、给氧及对症支持治疗。在 CLS-sHLH 组患者中淋巴瘤相关 HLH (LAHLH)^[6] 16 例, 其中 14 例 LAHLH 患者的治疗以地塞米松为基础, 联合依托泊苷 (Vp16) 和 (或) 脂质体阿霉素方案诱导治疗, 缓解后以淋巴瘤方案治疗, 至随访结束, 4 例存活; 另 2 例 LAHLH 予 CHOP 方案 (环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松) 治疗, 分别于化疗后 13 d 及 21 d 死亡; 2 例自身免疫性疾病患者予免疫抑制剂 [环孢素 A + 甲氨蝶呤和 (或) 环磷酰胺] 联合激素治疗; 2 例 EBV 感染患者予激素、抗病毒感染联合丙种球蛋白治疗, 未用 Vp16; 原因未知的 1 例予 HLH-2004 方案化疗。

4. 随访: 通过查阅门诊、住院病历及电话进行随访, 随访截至时间为 2017 年 12 月 30 日, 4 例患者失访。总生存 (OS) 时间定义为确诊至随访截止时间或患者死亡时间。

5. 统计学处理: 采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料分析采用 Mann-Whitney *U* 检验, 计数资料组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, Log-rank 检验

进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征及生存情况比较:见表1。21例CLS-sHLH组患者中,男11例,女10例,中位年龄51(22~85)岁。66例非CLS-sHLH组患者中,男37例,女29例,中位年龄48(15~86)岁。CLS-sHLH组包括淋巴瘤16例(76%)、EBV感染2例(9.5%)、自身免疫性疾病2例(9.5%)、原因未明1例(淋巴瘤可能)(5%);非CLS-sHLH组包括淋巴瘤43例(65%)、感染引起的17例(26%)、自身免疫性疾病2例(3%)、原因未明4例(6%),差异无统计学意义($\chi^2 = 3.864, P = 0.277$)。

CLS-sHLH组21例患者均有不同程度的对称性凹陷性水肿,可表现为双下肢水肿、面部水肿、全身性水肿;均有体重增加,平均体重较基础体重增

加了16.2%;积极补充晶体液时血压仍进行性下降,均 $< 90/60$ mmHg;指脉氧均 $< 95\%$,血清白蛋白均 < 25 g/L,影像学检查均提示多浆膜腔积液。18例患者24 h尿 < 400 ml。CLS-sHLH组PLT、纤维蛋白原、血清白蛋白及钙离子浓度明显低于非CLS-sHLH组(P 值均 < 0.05),血清甘油三酯、sCD25水平、LDH水平高于非CLS-sHLH组(P 值均 < 0.05)。两组患者ANC、HGB、血清铁蛋白差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)(表1)。

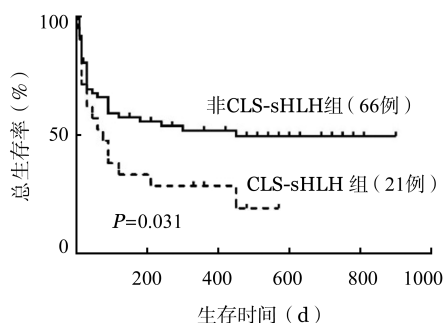
CLS-sHLH组中位随访75(6~570)d,非CLS-sHLH组中位随访180(9~900)d;两组患者中位OS时间分别为75(95%CI 24~125)d,未达到,非CLS-sHLH组OS优于CLS-sHLH组($\chi^2 = 4.636, P = 0.031$)(图1)。

2. CLS好转组及未好转组患者临床特征及比较:21例CLS-sHLH组患者根据CLS症状消失与否

表1 CLS-sHLH组与非CLS-sHLH组的临床特征及生存情况比较

	CLS-sHLH组(21例)	非CLS-sHLH组(66例)	统计量	P值
年龄[岁, M(范围)]	51(22~85)	48(15~86)	-0.571	0.568
性别(例,男/女)	11/10	37/29	0.002	0.965
基础疾病			3.864	0.277
淋巴瘤	16(76.2)	43(65.2)		
感染	2(9.5)	17(25.8)		
自身免疫性疾病	2(9.5)	2(3.0)		
原因未明	1(4.8)	4(6.0)		
发热*[例(%)]	21(100.0)	66(100.0)		1.000
脾脏肿大[例(%)]	18(85.7)	42(63.6)	2.670	0.102
ANC[$\times 10^9/L$, M(范围)]	0.92(0.36~3.20)	0.96(0.03~4.60)	-2.202	0.028
HGB[g/L, M(范围)]	98.1(54.0~142.0)	89.1(43.0~143.0)	-1.652	0.099
PLT[$\times 10^9/L$, M(范围)]	67.9(6.0~210.0)	88.2(10.0~393.0)	-0.498	0.619
甘油三酯[mmol/L, M(范围)]	3.1(1.1~8.6)	3.1(1.1~6.4)	-2.101	0.036
纤维蛋白原[g/L, M(范围)]	1.33(0.44~2.53)	1.46(0.80~3.82)	2.297	0.022
噬血现象[例(%)]			0.055	0.751
有	18(85.7)	53(80.3)		
无	3(14.3)	13(19.7)		
血清铁蛋白[$\mu g/L$, M(范围)]	2 120(927~6 062)	2 647(525~14 019)	-0.971	0.332
sCD25 ^b			0.573	0.449
$\geq 2 000$ ng/L	15(71.5)	39(59.1)		
$< 2 000$ ng/L	6(28.5)	27(40.9)		
血清白蛋白[g/L, M(范围)]	23.2(17.1~25.0)	31.1(23.6~41.0)	3.318	0.001
钙离子[mmol/L, M(范围)]	1.88(1.31~2.18)	2.00(1.53~2.60)	1.429	0.153
乳酸脱氢酶[U/L, M(范围)]	1 201(470~7 982)	735(390~2 772)	-1.370	0.171
总生存时间[d, M(95%CI)]	75(24~125)	未达到	4.636	0.031

注:CLS-sHLH:继发性噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症合并毛细血管渗漏综合征;*体温 ≥ 38.5 °C,持续 > 7 d;^b采用定量ELISA试剂盒双抗体夹心法检测患者血清sCD25水平,正常值范围为0~2 000 ng/L



CLS-sHLH:继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症合并毛细血管渗漏综合征

图1 CLS-sHLH组和非CLS-sHLH组的生存曲线

进一步分为CLS好转组 and CLS未好转组,CLS好转组15例,CLS未好转组6例。15例CLS好转患者中位好转时间为7(5~14)d。6例CLS未好转患者CLS症状未消失,并于15(6~30)d死亡,死亡原因:脑出血3例,呼吸衰竭2例,消化道出血1例。CLS好转组患者治疗前后平均体重下降16.6%,水肿、少尿消失,血压恢复正常,15例患者中13例多浆膜腔积液消失。血清白蛋白及钙离子治疗后明显上升。CLS未好转组患者治疗前后平均体重下降2.8%,低血压、水肿、少尿、多浆膜腔积液存在,白蛋白治疗后明显上升,钙离子治疗前后无明显改变。

讨 论

继发性CLS最常见病因是脓毒症,其次是恶性血液系统疾病,包括淋巴瘤、急性白血病、HLH;也可见于严重创伤、植入综合征、分化综合征、卵巢过度刺激综合征、病毒性出血热、自身免疫性疾病、蛇咬伤、蓖麻毒素中毒及药物(包括IL-2、IL-11、一些单克隆抗体和吉西他滨等)^[1,7-8]。

目前sHLH引起CLS的发病机制不明。可能因sHLH发生时,T淋巴细胞和巨噬细胞过度激活,血清中炎症细胞因子明显升高,细胞因子风暴导致血管内皮损伤,增加了毛细血管通透性导致CLS发生^[8-10]。同时肺内不同程度的渗出导致低氧血症,组织缺氧,又加重了血管内皮细胞损伤,形成恶性循环最终可导致MODS^[9]。sHLH可由恶性肿瘤、感染及自身免疫性疾病引起,本组CLS-sHLH组和非CLS-sHLH组患者sHLH病因比较差异无统计学意义,提示引起sHLH的病因对是否发生CLS无明显影响。

苏俊等^[4]研究示发生CLS时患者白蛋白及钙离子减低,肝功能损伤。目前关于CLS患者中性粒细

胞、甘油三酯、纤维蛋白原的变化研究较少。本研究我们发现CLS-sHLH组ANC、纤维蛋白原及白蛋白低于非CLS-sHLH组,血清甘油三酯高于非CLS-sHLH组,提示严重的ANC、纤维蛋白原、白蛋白减低及甘油三酯升高可能是sHLH发生CLS的伴随症状。

Druey等^[10]将CLS分为渗漏期及恢复期。渗漏期患者全身毛细血管通透性增加,表现为进行性全身水肿、体重增加、多浆膜腔积液、低蛋白血症、低血压、少尿等。恢复期患者毛细血管通透性逐渐恢复正常,表现为全身水肿逐渐消退、体重减轻、血压及CVP回升、尿量增加等。任颖等^[11]发现多数患者经积极治疗后平均5~7d水肿完全消退,体重减轻,白蛋白回升,症状逐渐恢复正常。本组21例CLS-sHLH患者均在sHLH发病初期出现典型的CLS临床表现。经积极治疗后,CLS好转组患者在7(5~14)d症状消失,血清白蛋白及钙离子较治疗前升高。CLS未好转患者经治疗后症状未消失,但白蛋白治疗后明显上升,钙离子治疗前后无明显改变。

CLS一经诊断需立即治疗,但目前尚无特异性疗法,积极治疗原发病是关键,液体治疗为常见的基础治疗措施^[11]。与国内苏俊等^[4]治疗方法相似,本组CLS患者均积极治疗原发病,同时合理补充胶体液(白蛋白、血浆、羟乙基淀粉)及晶液体,辅以利尿、给氧等治疗。对于白蛋白在CLS中的应用,目前有两种观点。Wilkes和Navickis^[12]分析发现,输入过多的白蛋白并未明显提高患者OS率,反而可能降低OS率,应慎用白蛋白。崔乃杰等^[13]采用放射性核素标记白蛋白,在肺毛细血管渗漏开始应用白蛋白,尚存在蛋白外渗,但随剂量加大、输注速度加快后白蛋白能起到很好的保护作用。常平等^[14]提出使用白蛋白联合呋塞米,可增加组织间液回流,减轻组织水肿,联合抗炎、补液及其他对症等治疗可减轻毛细血管渗漏。本组患者均接受白蛋白联合利尿治疗,症状有所好转,即使CLS未好转患者,其白蛋白也较治疗前升高,提示白蛋白对增加血浆胶体渗透浓度、增加组织间液回流、恢复血容量有一定疗效。本组患者CLS好转率为71.4%(15/21)。证实及时有效治疗原发病可控制疾病进展。考虑HLH经初始治疗有效或完全缓解后炎症因子风暴得到控制,此时CLS好转。初始治疗后炎症因子风暴未有效控制,CLS无好转。

Lee等^[9]研究发现,脓毒症患者发生CLS时,内

皮细胞功能受损,休克、微血管血栓形成和器官衰竭-严重脓毒症发生率增加,患者病死率明显增加。Suaia等^[15]发现MODS评分能准确反应和预测危重症患者的器官功能衰竭程度及病死率。sHLH合并CLS时,MODS评分增加。CLS发生可能与HLH加重进入MODS阶段有关。发生CLS后重要组织的组织细胞水肿,功能受损,因而CLS又使HLH病情进一步加重。本研究CLS-sHLH组OS较非CLS-sHLH组差,提示发生CLS的HLH患者预后不良。

综上,严重的ANC、纤维蛋白原、白蛋白减低、甘油三酯升高,可能是sHLH发生CLS的伴随症状。sHLH合并CLS,提示预后较差;积极治疗HLH及其原发病,同时合理的液体疗法、利尿、保证组织供氧是关键,可有效控制疾病进展。

参考文献

[1] Duron L, Delestre F, Amoura Z, et al. [Idiopathic and secondary capillary leak syndromes: A systematic review of the literature] [J]. Rev Med Interne, 2015, 36(6):386-394. DOI: 10.1016/j.revmed.2014.11.005.

[2] Henter JI, 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.

[3] 王冬娇, 仇红霞. 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症发病机制及诊疗进展[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3):261-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.020.

[4] 苏俊, 王锦权, 陶晓根, 等. 毛细血管渗漏综合征的易患因素分析[J]. 中国急救医学, 2011, 31(10):872-875. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.10.002.

[5] Marx G, Vangerow B, Burczyk C, et al. Evaluation of noninva-

sive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients[J]. Intensive Care Med, 2000, 26(9):1252-1258.

[6] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(18):1389-1393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.18.004.

[7] Ohta H, Yumara-Yagi K, Sakata N, et al. Capillary leak syndrome in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Acta Paediatr, 1994, 83(10):1113-1114.

[8] Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management [J]. Kidney Int, 2017,92(1):37-46. DOI: 10.1016/j.kint.2016.11.029.

[9] Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability[J]. N Engl J Med, 2010, 363(7):689-691. DOI: 10.1056/NEJMcibr1007320.

[10] Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome [J]. Ann Intern Med, 2010, 153(2):90-98. DOI: 10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00005.

[11] 任颖, 刘述, 刘洪军. 儿童恶性血液病并发毛细血管渗漏综合征的危险因素分析[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4):606-609. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.04.030.

[12] Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. Ann Intern Med, 2001, 135(3):149-164.

[13] 崔乃杰, 任新生, 曹书华, 等. 急性呼吸窘迫综合征的治疗:另辟蹊径[J]. 中国危重病急救医学, 2013, 25(3):129. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.03.001.

[14] 常平, 彭升, 周健, 等. 肾源性脓毒性休克合并严重肺毛细血管渗漏的液体复苏策略[J]. 中国危重病急救医学, 2013, 25(1):14-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.005.

[15] Suaia A, Moore EE, Johnson JL, et al. Validation of postinjury multiple organ failure scores [J]. Shock, 2009, 31(5):438-447. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31818ba4c6.

(收稿日期:2018-11-25)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部