

· 论 著 ·

成人噬血细胞综合征骨髓噬血细胞形态分析及其临床意义

王 英¹, 娄世锋^{1△}, 张 颖¹, 周 兰²

(1. 重庆医科大学附属第二医院血液内科 400010; 2. 重庆医科大学检验系 400016)

摘要:目的 回顾性分析 20 例临床确诊噬血细胞综合征(HPS)患者骨髓涂片中噬血细胞形态并探讨其临床意义。方法 根据骨髓中噬血细胞形态将 20 例 HPS 患者分成成熟组和幼稚组,比较两组患者的临床症状(发热)、体征(年龄、肝脾大)、实验室检查(血常规、肝功能、三酰甘油、乳酸脱氢酶、铁蛋白、凝血功能)及其病死率。结果 成熟组患者较幼稚组年龄大($P < 0.05$),血小板及清蛋白水平低($P < 0.05$),病死率高($P < 0.05$),其余项目如血红蛋白、白细胞、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素、球蛋白、乳酸脱氢酶、三酰甘油、铁蛋白、凝血酶原时间、部分活化凝血活酶时间、纤维蛋白原、发热、肝脾大等两组间均无统计学意义。结论 骨髓噬血细胞形态是 HPS 的预后影响因素,成熟组 HPS 患者比幼稚组病死率高,这可能与成熟组患者出血倾向的加重和一般状况更差有关。

关键词:淋巴组织细胞增多症;嗜血细胞性;预后;形态

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)23-2310-03

The morphologic study of marrow hematophagocytes in adult hemophagocytic syndrome and its clinical significance

Wang Ying¹, Lou Shifeng^{1△}, Zhang Ying¹, Zhou Lan²

(1. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Department of Clinical Laboratory of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the morphology of marrow hematophagocytes by a retrospective analysis of the marrow smears in 20 cases with hemophagocytic syndrome(HPS) and to probe its clinical significance. **Methods** The 20 cases were divided into maturity group and infant group by the morphology of the marrow hematophagocytes, the clinical symptoms, signs, laboratory examinations and the mortality rates were compared between the two groups. **Results** Compared with the characteristics of the infant group, the age of the maturity group was significantly older ($P < 0.05$); the level of platelet and albumin were significantly lower ($P < 0.05$) and the mortality rate was significantly higher ($P < 0.05$). There were no statistical differences between two groups in the other items (Hb, WBC, ALT, AST, TB, DB, G, LDH, TG, ferritin, PT, APTT, Fib, fever, hepatolienomegaly). **Conclusion** The morphology of marrow hematophagocytes is an prognostic factor in HPS. HPS patients in the maturity group have a higher mortality rate, which may be connected with a more serious bleeding tendency and a poorer general condition.

Key words: lymphohistiocytosis, hemophagocytic; prognosis; morphology

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)是一组在骨髓或其他淋巴组织中出现异常增多的组织细胞/巨噬细胞且伴有活跃的吞噬自身细胞现象为特征的临床综合征,于 1979 年首先由 Risdall 等^[1]报告。该病病情凶险,预后差,临床病死率高^[2]。

HPS 患者行骨髓细胞学检查可见其噬血细胞有两种不同形态^[3]:一种胞体较大,直径 20~50 μm ,胞浆丰富,形态不规则,边缘呈撕裂状或伪足,胞质色偏红、浅灰色、浑浊或呈毛玻璃状,可有 1~2 个胞核,胞核中等大小,呈椭圆形、马蹄形、肾形或不规则形,多偏位,核染色质疏松呈粗网状,偶可见 1~2 个灰蓝色核仁,一个吞噬细胞内可见吞噬数量不等、完整形态有核红细胞、成熟红细胞、白细胞、血小板或(和)细胞裂解产物,以红细胞及血小板为主,部分可见颗粒和大量空泡,边界不清;另一种胞体较小,呈圆形或椭圆形,直径 12~25 μm ,胞浆较少,胞质色深蓝、偏蓝或灰蓝,多为单个核,胞核偏小,圆形、椭圆形或肾形,偏位,核染色质较致密,粗颗粒状,多见明显核仁,一个吞噬细胞内可见 1~4 个完整有核红细胞、成熟红细胞、白细胞或血小板等,部分可见空泡,边界清晰。

本研究发现两种形态噬血细胞患者的临床表现及预后存在差异,为探讨骨髓噬血细胞的不同形态在 HPS 中临床意义,

现选择 2006~2010 年本院临床确诊的 20 例 HPS 患者进行回顾性研究,旨在指导临床治疗、改善预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 20 例患者均为 2006~2010 年间本院住院患者,符合 HLH-2004 诊断标准并临床确诊为 HPS。其中男 13 例,女 7 例;年龄最大 79 岁,最小 18 岁,平均(46.0 \pm 9.30)岁。

1.2 诊断标准 诊断遵循国际组织细胞协会的噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症研究组 2004 年提出的 HPS 诊断标准^[4]:满足以下 8 条中的 5 条诊断标准即可诊断该综合征,这 8 个诊断条件是:(1)发热;(2)脾肿大;(3)血细胞减少(累及 2 系以上外周血细胞);(4)高三酰甘油血症和(或)低纤维蛋白原血症;(5)骨髓、脾脏或淋巴结发现有噬血细胞,但无恶性病证据;(6)NK 细胞活性减低或无活性;(7)血清铁蛋白不低于 500 $\mu\text{g/L}$;(8)可溶性 CD25(即 IL-2 受体) ≥ 2 400 U/mL;或者有分子诊断学证据^[5]。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 20 例患者骨髓均采用瑞氏染色,取材、涂片、染色满意,在油镜($\times 1$ 000)下观察骨髓噬血细胞形态,并用图片采集系统进行图像分析。

1.3.2 分组依据 噬血细胞同其他血液细胞有相似发育规

△ 通讯作者, Tel:13508331213; E-mail: loushifeng@hotmail.com.

律,遵照血液细胞成熟规律,成熟细胞胞浆较多,胞质偏红,吞噬细胞多,细胞形态不规则,而幼稚细胞胞浆较少,胞质较蓝,吞噬细胞少,细胞形态相对规则。本研究分析所采集的噬血细胞形态并结合血液细胞成熟规律将骨髓涂片中的噬血细胞分为成熟型(插Ⅲ图 1)和幼稚型(插Ⅲ图 2)两种,计数全片噬血细胞总数,再计算成熟型和幼稚型噬血细胞所占比例,成熟型噬血细胞比例大于或等于 60% 的患者归为成熟组,幼稚型噬血细胞比例大于或等于 60% 归为幼稚组。

1.3.3 比较项目 比较两组患者的年龄、临床表现(发热超过 1 周,峰值大于或等于 38.5℃)、体征(肝脾肿大)、实验室检查(血涂片、肝功、三酰甘油、乳酸脱氢酶)、铁蛋白(凝血功能)及病死率。

1.4 统计学处理 用 SPSS17.0 行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分率描述,对计量资料组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney 法),计数资料率的比较采用 Fisher's 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

患者的一般临床特征及差异性分析详见表 1。

表 1 研究对象的一般特征及其差异性分析

项目	成熟组	幼稚组	U	P
例数	8	12	—	—
年龄(岁)	58.5±18.5	37.6±16.5	-2.28	0.023
Hb(g/L)	85.8±18.2	95.6±25.4	-1.00	0.315
WBC($\times 10^9/L$)	2.4±2.3	4.9±4.0	-1.67	0.097
Plt($\times 10^9/L$)	40.0±29.2	82.9±44.4	-2.08	0.037
ALT(U/L)	144.0±136.4	355.3±560.2	-0.42	0.671
AST(U/L)	215.8±197.9	449.8±735.5	-0.77	0.939
TB($\mu\text{mol/L}$)	50.2±63.2	61.4±90.6	-0.31	0.758
DB($\mu\text{mol/L}$)	42.0±57.5	53.3±83.9	-0.46	0.643
Alb(g/L)	28.2±3.8	33.6±4.7	-2.43	0.015
Glb(g/L)	3.5±3.8	27.0±4.2	-1.92	0.054
LDH(U/L)	830.0±574.1	657.3±546.1	-0.39	0.700
TG(mmol/L)	2.8±2.1	2.4±0.6	-0.39	0.700
Fer(pmol/L)	2 664.1±1 568.3	2 885.4±1 329.8	-0.54	0.587
PT(s)	17.7±2.4	16.7±2.3	-1.35	0.176
APTT(s)	46.4±3.9	45.5±5.9	-0.04	0.969
Fib(g/L)	2.1±1.9	3.0±1.3	-1.76	0.079
病死例数[n(%)]	7(87.5%)	4(33.3%)	—	0.020
发热例数[n(%)]	6(75%)	11(91.7%)	—	0.290
肝脾大例数[n(%)]	6(75%)	10(83.3%)	—	0.380

“—”表示未进行比较或值缺失。Hb: hemoglobin 血红蛋白; WBC: white blood cell 白细胞; Plt: platelet 血小板; ALT: alanine aminotransferase 谷丙转氨酶; AST: aspartate aminotransferase 谷草转氨酶; TB: total bilirubin 总胆红素; DB: direct bilirubin 直接胆红素; Alb: albumin 清蛋白; Glb: globulin 球蛋白; LDH: lactate dehydrogenase 乳酸脱氢酶; TG: triglyceride 三酰甘油; Fer: ferritin 铁蛋白; PT: prothrombin time 凝血酶原时间; APTT: activated partial thromboplastin time 活化部分凝血酶原时间; Fib: fibrinogen 纤维蛋白原。U: Mann-whitney U, 也称 Mann-whitney U 检验。

两组患者具有相似临床症状和体征,持续高热、肝脾肿大($P > 0.05$),但成熟组患者年龄(岁)比幼稚组大[分别为(58.5±18.5)、(37.6±16.5), $P < 0.05$];相关实验室检查发现成熟组血小板水平($\times 10^9/L$)低于幼稚组[分别为(40.0±29.2)、(82.9±44.4), $P < 0.05$],成熟组清蛋白水平(g/L)低于后者[分别为(28.2±3.8)、(33.6±4.7), $P < 0.05$],而 Hb、WBC、ALT、AST、TB、DB、球蛋白、LDH、TG、铁蛋白、PT、

APTT、纤维蛋白原水平在二组间差异无统计学意义($P > 0.05$);成熟组病死率高于幼稚组(分别为 87.5%、33.3%, $P < 0.05$)。因数据中几位患者纤维蛋白原检查结果缺失,故纤维蛋白原统计值仅供参考。

3 讨 论

骨髓形态学检查对诊断及鉴别诊断噬血细胞综合征十分重要,而且观察骨髓中噬血细胞的数量一直是评价疾病进展和临床疗效的重要手段之一, Singh 等^[6]报道骨髓中噬血细胞数量的多少和疾病的严重程度相关。然而骨髓中噬血细胞的数量受到多方面的影响:(1)患者骨髓的增生情况(免疫抑制剂的应用、病情的缓解或进展);(2)骨髓穿刺时标本是否稀释;(3)制片过程中骨髓涂片的质量。因此用噬血细胞数量来判断病情进展有一定的局限性,本课题组一直在寻找更客观的指标来反映临床疗效。

在临床工作中,对骨髓中噬血细胞形态关注较少,对于它在 HPS 的临床意义也不甚明确。本研究观察到 HPS 患者骨髓中噬血细胞形态有幼稚型和成熟型两种,而噬血细胞形态不同的 HPS 患者的预后也存在差异,且噬血细胞形态不受骨髓增生程度、穿刺及制片过程的影响,能更客观地反映患者病情。因此,本研究通过比较骨髓噬血细胞形态不同的 HPS 患者的临床特点来探讨噬血细胞形态在 HPS 中的临床意义。

文献报道,HPS 的预后差与患者的严重出血倾向和感染失控相关^[7]。本研究显示成熟组 HPS 患者比幼稚组病死率更高,分析这可能与成熟组 HPS 患者出血倾向的加重和一般状况的恶化有关。结果表明,成熟组患者血小板及清蛋白减少更明显,年龄更大。血小板本身就是评价出血的一个重要指标,清蛋白反映了患者的肝脏合成功能,肝合成功能受损时肝脏合成凝血因子不足,也会造成出血倾向的加重;而年龄和清蛋白与患者的一般状况有重要联系。有文献报导,血小板减少、肝功能损害和年龄均与 HPS 患者预后密切相关^[8]。

难以控制的出血是 HPS 患者死亡的一个主要原因^[9]。HPS 患者由于“细胞因子风暴”^[10],导致噬血现象及淋巴细胞的组织浸润,出现严重脏器功能破坏如肝功能损害、骨髓造血功能衰竭等,使血小板、血红蛋白、清蛋白、纤维蛋白原快速降低,随时有大出血及致命性出血风险^[8-9,11]。而成熟组较幼稚组患者血小板和清蛋白减少更突出($P < 0.05$),出血倾向更明显,大出血及致命性出血风险更高,预后更差^[8,12]。

感染是 HPS 患者死亡的另一个主要原因^[9,13]。HPS 患者由于高细胞因子的作用,脏器功能衰竭,导致长期白细胞减少,同时治疗过程中免疫抑制和(或)免疫调节剂的应用,免疫力极度低下,导致细菌和真菌感染不易控制,甚至发生败血症、休克及多器官功能衰竭综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等致命性的并发症^[7,14]。而成熟组较幼稚组患者年龄大($P < 0.05$),清蛋白低($P < 0.05$),这两者提示成熟组患者较幼稚组一般状况更差,机体对疾病本身及其相关治疗特别是化疗的耐受性更低,抗感染力更低下,因此前者发生感染、休克及 MODS 的可能性更大,病死率更高。

综上所述,成熟组 HPS 患者比幼稚组更容易发生难以控制的出血、感染、MODS 等并发症,病死率更高,临床要高度重视,大力加强对症支持治疗及对因治疗,必要时行骨髓移植^[15]。

骨髓噬血细胞形态与 HPS 预后密切相关,但由于不同患者治疗依从性存在差异,本实验均采用初次临床确诊 HPS 时的骨髓细胞学检查,未能动态观察分析骨髓噬血细胞形态变化

与疾病进展的关系,无法评价疗效;同时大部分骨髓片中两组形态噬血细胞都共存,故只能分析占主体部分的噬血细胞形态的临床意义,不能分析不同形态噬血细胞的单独的临床作用。这些缺陷只能依靠进一步的后续研究来实现,比如进一步扩大标本量,分析同一患者不同时期的骨髓噬血细胞形态、寻找两组形态噬血细胞的含量的变化与病情进展的相关性。

参考文献:

- [1] Risdall RJ, Mckenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis [J]. *Cancer*, 1979, 44(3): 993-1002.
- [2] Hot A, Madoux MHG, Viard JP, et al. Successful treatment of cytomegalovirus associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins [J]. *Am. J Hematology*, 2008, 83(2): 159-162.
- [3] 黄道连, 鞠文东, 付四毛, 等. 噬血细胞综合征早期实验室指标改变研究 [J]. *实验与检验医学*, 2008, 26(6): 597-600.
- [4] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [5] Cetica V, Pende D, Griffiths GM, et al. Molecular basis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Haematologica*, 2010, 95(4): 538-541.
- [6] Singh ZN, Rakheja D, Yadav TP, et al. Infection-associated haemophagocytosis: the tropical spectrum [J]. *Clin Lab Haematol*, 2005, 27(5): 312-315.
- [7] Créput C, Galicier L, Buyse S, et al. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(7): 1177-1187.
- [8] Fardet L, Galicier L, Vignon-Pennamen MD, et al. Frequency, clinical features and prognosis of cutaneous manifestations in adult patients with reactive hemophagocytic syndrome [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(3): 547-553.
- [9] Imashuku S, Teramura T, Tauchi H, et al. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Haematologica*, 2004, 89(2): 183-188.
- [10] Chuang HC, Wang JM, Hsieh WC, et al. Up-regulation of activating transcription factor-5 suppresses SAP expression to activate T cells in hemophagocytic syndrome associated with Epstein-Barr virus infection and immune disorders [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(5): 1397-1405.
- [11] 周平, 何念海. 小儿噬血细胞综合征 [J]. *重庆医学*, 2006, 35(21): 1939-1940.
- [12] Janka G, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection-and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998, 12(2): 435-444.
- [13] Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of hemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(11): 1686-1691.
- [14] Spivack T, Chawla R, Marik PE. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome mimicking severe sepsis [J]. *J Emerg Trauma Shock*, 2008, 1(2): 119-122.
- [15] Baker KS, Filipovich AH, Gross TG, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(3): 175-180.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-03-22)

(上接第 2309 页)

- [2] 蒋国梁, 王进昆. 神经内镜在三叉神经微血管减压术中的应用 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(1): 53-55.
- [3] 吴盛荣, 伽玛刀治疗原发性三叉神经痛 38 例临床分析 [J]. *重庆医学*, 2009, 38(14): 1808-1810.
- [4] 闫瑞芳, 韩东明, 沈桂树. 面肌抽搐与三叉神经痛的磁共振诊断价值 [J]. *医学信息: 手术学分册*, 2008, 21(9): 828-830.
- [5] Fraioli MF, Moschettoni L, Fraioli C, et al. Treatment idiopathic hemifacial spasm with radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy: preliminary result [J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2010, 53(1): 34-36.
- [6] 杨利霞, 贾文霄. 面肌痉挛病因诊断的影像学研究 [J]. *放射学实践*, 2007, 22(5): 539-541.
- [7] 赵光明, 陈克敏, 柴维敏, 等. 三叉神经痛 MRI 形态学观察及测量 [J]. *放射学实践*, 2008, 23(4): 389-392.
- [8] 徐兆水, 赵可, 唐林卡, 等. 桥小脑角病变显微手术 828 例病因分析 [J]. *临床军医杂志*, 2007, 35(1): 47-49.
- [9] 韩建国, 潘强, 李勇刚, 等. 颞下锁孔入路的显微解剖学研究与应用 [J]. *山东医药*, 2010, 50(2): 16-18.
- [10] 张骥, 潘雨辰, 周蓉先, 等. 感音神经性耳聋的 MRI 诊断 [J]. *临床放射学杂志*, 2003, 22(3): 191-193.
- [11] 李金星, 裴伟光, 陈伟, 等. 乙状窦后锁孔显微血管减压术治疗面肌痉挛 [J]. *江西医学院学报*, 2008, 48(1): 61-63.
- [12] Akimoto H, Nagaoka T, Nariai T, et al. Preoperative evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia by use of three-dimensional reconstruction from two types of high-resolution magnetic resonance imaging [J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(4): 956-962.
- [13] 沈亚丽, 许峰. 影像引导放射治疗系统 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2006, 33(9): 707-710.
- [14] Borges A, Casselman J. Imaging the trigeminal nerve [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 74(2): 323-340.
- [15] 孙凌蓉. 周围性肌瘫针灸治疗时机的选择 [J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(18): 1981-1983.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-03-22)