

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201217.1247.006.html\(2020-12-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201217.1247.006.html(2020-12-17))

## 获得性噬血细胞综合征临床特征及预后研究\*

吴凡, 张家奎, 陶千山, 朱维维, 安福润, 翟志敏<sup>△</sup>

(安徽医科大学第二附属医院血液科/安徽医科大学血液病研究中心, 合肥 230601)

**[摘要]** **目的** 探讨成人获得性噬血细胞综合征(HPS)的临床特征及早期死亡预后因素。**方法** 回顾性分析 45 例成人获得性 HPS 患者的潜在诱因、临床表现、实验室检查, 治疗选择和转归, 并对早期死亡的危险因素进行分析。**结果** 获得性 HPS 最常见诱因为肿瘤、感染, 临床表现无特异性, 91.11% 的患者早期即出现肝功能异常, 通过针对噬血及病因的治疗, 28 例患者(62.22%)好转, 其中 11 例在中位随访 7.8 个月后仍存活。30 d 死亡率为 37.78%, 危险因素分析表明高龄、弥散性血管内凝血(DIC)、肌酐(Cr)升高与 30 d 死亡有关。**结论** 成人获得性 HPS 以肿瘤多见, 对于临床上出现高热、脾大、铁蛋白高及早期肝损的患者需考虑该病可能, 针对高龄、DIC、Cr 升高的 HPS 患者应高度重视。

**[关键词]** 成年人; 适应性免疫; 淋巴组织细胞增多症, 噬血细胞性; 预后**[中图分类号]** R449 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)04-0591-04

## Study on clinical characteristics and prognosis of acquired hemophagocytic syndrome\*

WU Fan, ZHANG Jiakui, TAO Qianshan, ZHU Weiwei, AN Furun, ZHAI Zhimin<sup>△</sup>

(Department of Hematology, the Second Hospital of Anhui Medical University/Hematologic Diseases Research Center, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical characteristics and the prognostic factors related to early death of adult acquired hemophagocytic syndrome (HPS). **Methods** A retrospective study was conducted on the potential causes, clinical manifestations, laboratory tests, treatment choices and outcomes of 45 adult patients with acquired HPS. And then the risk factors for early death were analyzed. **Results** Tumor and infection were the most common potential causes of acquired HPS, but the clinical characteristics were non-specific. A total of 41 cases were performed with liver dysfunction at an early stage. A total of 28 cases (62.22%) were changed for the better after the treatment with anti-HPS and removing of the underlying cause, and of which 11 cases were finally survived after a median follow-up of 7.8 months. The mortality within 30 days was 37.78% and were closely related to the advanced age, DIC and elevated creatinine. **Conclusion** Tumor and infection are the most common potential cause of adult acquired HPS. It is necessary to consider the possibility of acquired HPS for the patients with high fever, splenomegaly, high ferritin and early liver dysfunction. High attention are needed to paid for the acquired HPS cases with advanced age, DIC and elevated creatinine.

**[Key words]** adult; adaptive immunity; lymphohistiocytosis; hemophagocytic; prognosis

噬血细胞综合征(HPS), 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH), 最早由 RISSDALL 等在 1979 年报道, 是由遗传或获得性免疫功能缺陷导致的病理性炎性反应, 其特征是淋巴细胞和组织细胞过度激活, 进一步引起多个脏器功能损伤。HPS 主要特征包括发热、肝/脾肿大、肝功能损害、血细胞减少和组织细胞的噬血细胞现象, 其临床表现错综复杂, 且疾病进展迅速, 死亡率高。为了提高对该病的认识, 本研

究回顾性分析了 45 例成人 HPS 患者的临床资料, 以探讨 HPS 临床特征及与早期死亡有关的危险因素, 现报道如下。

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 9 月 30 日于本院血液内科确诊的 45 例获得性 HPS 患者为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 14 岁及以上, 并需满足

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81670179); 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0274)。作者简介: 吴凡(1983-), 主治医师, 博士, 主要从事淋巴瘤、白血病等血液系统恶性肿瘤研究。△ 通信作者, E-mail: zzzm889@163.com。

HLH-2004 诊断标准 8 项中的至少 5 项,即:①体温  $38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  及以上;②脾肿大;③两系或三系血细胞减少,即血红蛋白(HB) $<90\text{ g/L}$ ,血小板(PLT) $<100\times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞(N) $<1\times 10^9/\text{L}$ ;④三酰甘油(TG) $\geq 3\text{ mmol/L}$ ,或纤维蛋白原(FIB) $<1.5\text{ g/L}$ ;⑤血清铁蛋白(SF) $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$ ;⑥骨髓、脾、肝、骨或淋巴结发现噬血现象;⑦可溶性 CD25 (sCD25) $\geq 2\ 400\text{ U/mL}$ ;⑧自然杀伤(NK)细胞活性低或缺失。由于本院未开展 sCD25 及 NK 细胞活性检测,最后 2 个指标仅部分患者送检,因此对于未能行最后 2 项检测的患者,其诊断至少包括 HLH-2004 中 6 项诊断标准中的 5 项。

## 1.2 方法

主要观察指标:(1)临床特征包括体温,有无皮疹、肝/脾肿大及各系统累及情况;(2)实验室检查包括血细胞计数、肝功能、肾功能、凝血功能、SF、骨髓细胞学、骨髓病理、病因相关指标;(3)影像学检查包括胸腹部 CT 或 B 超;(4)治疗方案及转归。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(Q1,Q3)$  表示,比较采用秩和检验;计量资料以频数或百分率表示,比较采用 Fisher's 确切概率法或  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 人口特征和病因分析

45 例 HPS 患者诊断时中位年龄为 50(16,76)岁,其中男 29 例(64.44%),女 16 例(35.56%)。HPS 患者最常见诱因是肿瘤( $n=22,48.89\%$ ),以淋巴瘤多见,共 16 例,包括 T 系淋巴瘤 11 例、B 系淋巴瘤 4 例、霍奇金淋巴瘤 1 例,其次为侵袭性 NK 细胞白血病 3 例,另有骨髓异常增生综合征和实体肿瘤各 2 例。另一类常见的诱因是感染( $n=17,37.78\%$ ),以病毒感染最为多见(8/17,47.06%),其中 7 例为 EB 病毒,1 例为巨细胞病毒,其次为细菌感染,共 7 例,另有 2 例为恙虫病感染;6 例患者病因不明。

### 2.2 临床及实验室检查

41 例(91.11%)HPS 患者体温超过  $38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,其中 16 例(39.02%)体温高峰达到  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,且单纯抗感染治疗效果欠佳。25 例(55.56%)出现呼吸系统症状,包括咳嗽、咳痰、胸闷;32 例(71.11%)出现多浆膜腔积液;23 例(51.11%)出现胃肠道症状,表现为纳差、腹胀、腹痛及黑便;8 例(17.78%)出现皮疹;7 例(15.56%)出现神经系统症状,表现为头痛者 4 例,意识模糊者 2 例,反应迟钝者 1 例;5 例(11.11%)出现弥散性血管内凝血(DIC)。体检发现脾大、淋巴结肿大及肝大者分别有 34 例(75.56%)、27 例(60.00%)及 9 例(20.00%)。实验室检查提示 91.11%患者早

期即出现肝功能异常,以天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高为主( $n=37,90.24\%$ ),凝血功能检查发现 FIB 及 D 二聚体升高明显,分别占 39 例(86.67%)及 44 例(97.78%),19 例(42.22%)患者出现活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,其他异常指标包括蛋白尿( $n=19,42.22\%$ )、肌酐(Cr)升高( $n=14,31.11\%$ )。

### 2.3 HLH-2004 诊断指标符合率

在 HPS 确诊时,41 例患者体温超过  $38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,诊断符合率为 91.11%,34 例(75.56%)出现脾大。43 例(95.56%)出现血细胞减少,其中 N 减少( $<1.0\times 10^9/\text{L}$ )、HB 减少( $<90\text{ g/L}$ )和 PLT 减少( $<100\times 10^9/\text{L}$ )发生率分别为 33.33%、57.78%和 88.89%。31 例出现两系及以上血细胞减少,诊断符合率为 68.89%;44 例患者 SF $>500\text{ }\mu\text{g/mL}$ ,诊断符合率为 97.78%;FIB $<1.5\text{ g/L}$  及 TG $>3\text{ mmol/L}$  发生率分别为 60.00%及 28.89%,满足两者之一者共 40 例,诊断符合率为 88.89%;42 例患者进行了骨髓检查,其中 37 例发现噬血现象,诊断符合率为 88.10%。在 20 例患者送检 sCD25 的患者中,18 例出现升高。另有 17 例患者送检了 NK 细胞活性,其中 14 例提示活性减低,诊断符合率分别为 90.00%及 82.35%。此外,本研究还对肿瘤及感染相关 HPS 的各项指标进行比较,结果发现两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.4 治疗方案及短期疗效

45 例患者中 17 例(37.78%)应用 HLH-2004 方案,其中有 5 例加用了丙种球蛋白;23 例(51.11%)单用激素,其中 15 例联合丙种球蛋白;另 5 例患者早期仅予支持治疗。在明确病因后,22 例肿瘤相关的 HPS 患者中,12 例接受了化疗,化疗方案主要为 CHOP 或 ECHOP,部分患者选用 MTX、GDP 或 L-Gemox 方案,有 16 例好转出院;17 例感染相关 HPS 患者经抗感染治疗后,12 例好转出院;6 例病因不明患者虽早期即给予激素联合/不联合依托泊苷治疗,但均因 HPS 未控制死亡。

### 2.5 预后和早期死亡危险因素分析

自确诊 HPS 之日起随访至 2019 年 9 月 30 日,中位随访时间 7.80(0.07,62.00)个月,34 例(75.56%)患者死亡,从 HPS 诊断到死亡的时间从 2 d 至 17 个月不等,中位生存时间 4 个月。其中,17 例(37.78%)患者在诊断 HPS 后 30 d 死亡。对肿瘤相关 HPS 与感染相关 HPS 生存曲线分布进行 log-rank 检验时,发现两组比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.494, P=0.482$ )。

为了分析影响成人 HPS 早期死亡的危险因素,本研究以 30 d 内存活的情况将患者分为死亡组和存活组,比较两组发病年龄、性别、临床特征(发热、肝脾、淋巴结肿大、DIC、中枢神经系统受累)及实验室检查差异,结果发现,死亡组发病年龄、DIC 发生率和 Cr 水平均高于存活组( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 死亡组与存活组临床特征及实验室检查结果比较

项目	存活组( $n=28$ )	死亡组( $n=17$ )	$P$
确诊时年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	46.66±17.02	58.00±14.81	0.031
男/女( $n/n$ )	17/11	4/13	0.272
临床表现[ $n(\%)$ ]			
发热	27(96.43)	14(82.35)	0.608
脾大	25(89.29)	9(52.94)	0.061
肝大	8(28.57)	1(5.88)	0.186
淋巴结肿大	15(53.57)	12(70.59)	0.127
中枢神经系统症状	5(17.86)	2(11.76)	1.000
DIC	4(14.29)	1(5.88)	0.047
实验室检查			
$N[M(Q1,Q3),\times 10^9/L]$	2.16(1.51,4.44)	2.87(1.71,6.55)	0.367
$HB(\bar{x}\pm s,g/L)$	82.10±25.42	93.06±18.72	0.138
$PLT(\bar{x}\pm s,\times 10^9/L)$	45.17±25.78	46.81±21.50	0.830
$ALT[M(Q1,Q3),U/L]$	106(40,182)	116(54,257)	0.530
$AST[M(Q1,Q3),U/L]$	125(51,291)	145(60,465)	0.343
$TBIL(\bar{x}\pm s,\mu mol/L)$	32.69±27.50	37.51±25.11	0.565
$LDH[M(Q1,Q3),U/L]$	538(357,1 270)	995(544,1 754)	0.107
$TG[M(Q1,Q3),mmol/L]$	2.43(1.17,4.02)	2.30(1.80,2.74)	0.868
$SF[M(Q1,Q3),\mu g/L]$	3 315.00(2 018.00,10 095.25)	19 150.50(2 367.50,77 408.25)	0.115
$FIB(\bar{x}\pm s,g/L)$	2.22±1.60	1.87±1.32	0.455
$Cr[M(Q1,Q3),\mu mol/L]$	68.0(45.0,89.5)	87.0(70.5,154.0)	0.016

ALT:丙氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;LDH:乳酸脱氢酶。

### 3 讨 论

HPS是由感染、肿瘤、自身免疫性疾病等多种致病因素诱发,由异常活化的巨噬细胞和细胞毒性T细胞引起无效的免疫反应过度激活,同时分泌大量炎症细胞因子,引发机体细胞因子风暴,从而引起严重甚至致命炎症状态的一种临床综合征<sup>[1]</sup>。据报道,HPS在儿童中发病率为(1~225)/30万,且与地理因素有关。成人的发病率目前尚不清楚,但每年文献报道的病例数都是逐渐增加的,且可以发生于所有年龄段的患者,包括70岁以上的老年人。性别方面,儿童患者的性别比例接近1:1,但成人则以男性多见<sup>[2]</sup>,这与本研究的结果一致。目前针对原发性HPS的HLH-2004诊断与治疗指南已经被广泛接受,但成人HPS的发病目前仍研究较少。诱因方面,HPS的发病诱因较为广泛,本研究中48.89%的患者为恶性肿瘤,37.78%的患者为感染性疾病且主要为EB病毒感染。结果与目前文献中报道的基本一致<sup>[3-4]</sup>。

由于HPS的临床表现和实验室检查缺乏特异性,许多患者往往在确诊时病情已十分严重。因此,及早诊断并给予针对性治疗非常关键。临床上对怀疑HPS的患者,应该详细询问患者的感染史、肿瘤史、免疫性疾病史、免疫抑制药物服用史、风湿病史及家族史。体格检查方面应注意心肺功能、有无肝脾或

淋巴结肿大、有无皮疹、神经系统异常及有无出血症状。本研究中,除了满足HPS诊断标准所需的标准外,其他常见的临床表现主要包括肝脏或淋巴结肿大、呼吸系统及胃肠道累及、多浆膜腔积液、皮疹及中枢神经系统受累。其他实验室检查中肝功能异常较多见,还包括肾脏损害、凝血功能异常。此外,为了分析HPS的临床特征是否与患者原发病相关,本研究对比了肿瘤及感染相关HPS的实验室检查结果,但两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

由于免疫调节异常、免疫活性细胞积聚及炎症细胞因子大量释放在HPS发病机制中起核心作用,因此,成人HPS的治疗应主要包括两个方面,一是控制过度活化的免疫反应,二是针对原发病的治疗。一旦肿瘤或感染被证实,应立即给予针对原发病的治疗。有学者对结核病相关的HPS研究发现,60%~78%的患者在给予及时抗结核治疗(单用或联合免疫治疗)后病情缓解,而未经抗结核治疗组患者全部死亡<sup>[5]</sup>。本研究中患者均在积极控制噬血症状的同时首先积极寻找原发病,然后尽早行针对原发病的治疗。

预后方面,相关文献报道,经过不同方案治疗的成人HPS的30d死亡率为20%~44%,总死亡率为50%~75%,肿瘤相关HPS的预后相对更差<sup>[6-10]</sup>。本

研究中患者平均随访 7.8 个月后,30 d 死亡率为 37.78%,总死亡率为 75.56%,中位生存时间为 4 个月,但比较肿瘤及感染相关 HPS,两组生存时间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可能与随访时间较短有关。此外,多个研究分析了影响 HLH 长期生存的预后因素<sup>[11-14]</sup>,但对 HLH 早期死亡的危险因素研究较少,有学者通过对 171 例成人新发 HPS 患者进行回顾性研究,结果表明高龄、PLT 减少、APTT 延长、高 TG 血症、LDH 升高和恶性肿瘤的患者早期死亡的风险明显增加<sup>[5]</sup>。本研究同样将患者按是否存活超过 30 d 进行分组并比较,发现高龄、DIC、Cr 升高提示早期预后不良,这也提示传统治疗手段对于该部分患者疗效不佳。近期临床研究发现,DEP 方案对于淋巴瘤相关 HLH 的初始诱导治疗及对 HLH-94 方案无应答的难治性患者都具有较好的应答率<sup>[15]</sup>。因此,对于存在本研究中高危因素的患者可考虑尝试应用 DEP 方案治疗,但疗效仍有待临床观察。

综上所述,HPS 常继发于肿瘤或感染,但仍有部分患者病因不明,其临床表现可能有很大的差异且常常无特异性。因此,对于同时存在有多种相关临床表现的患者应怀疑合并 HPS 的可能,而高龄、继发 DIC、Cr 升高可能是引起成人 HPS 早期死亡的相关因素。

## 参考文献

- [1] LA ROSÉE P, HORNE A, HINES M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Blood*, 2019, 133(23):2465-2477.
- [2] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, LÓPEZ-GUILLERMO A, et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. *Lancet*, 2014, 383(9927):1503-1516.
- [3] YOON J H, PARK S S, JEON Y W, et al. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy[J]. *Haematologica*, 2019, 104(2):269-276.
- [4] ZHAO Y, LU D, MA S, et al. Risk factors of early death in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-institution study of 171 Chinese patients[J]. *Hematology*, 2019, 24(1):606-612.
- [5] BRASTIANOS P K, SWANSON J W, TORBENSON M, et al. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(7):447-454.
- [6] APODACA E, RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ S, TUNA-AGUILAR E J, et al. Prognostic factors and outcomes in adults with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(10):e373-380.
- [7] BIRNDT S, SCHENK T, HEINEVETTER B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(4):1065-1077.
- [8] YOON S E, EUN Y, HUH K, et al. A comprehensive analysis of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a prospective cohort study[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(9):2095-2104.
- [9] 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):769-773.
- [10] PARIKH S A, KAPOOR P, LETENDRE L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(4):484-492.
- [11] ZHOU M, LI L, ZHANG Q, et al. Clinical features and outcomes in secondary adult hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *QJM*, 2018, 111(1):23-31.
- [12] 高欣,仇红霞,王菊娟,等.血清钙离子浓度及白蛋白水平在继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症中的临床意义[J].*中华血液学杂志*, 2017, 38(12):1031-1035.
- [13] YOON J H, PARK S S, JEON Y W, et al. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy[J]. *Haematologica*, 2019, 104(2):269-276.
- [14] DONG J, XIE F, JIA L, et al. Clinical characteristics of liver failure with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8125.
- [15] WANG Y, HUANG W, HU L, et al. Multi-center study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2015, 126(19):2186-2192.