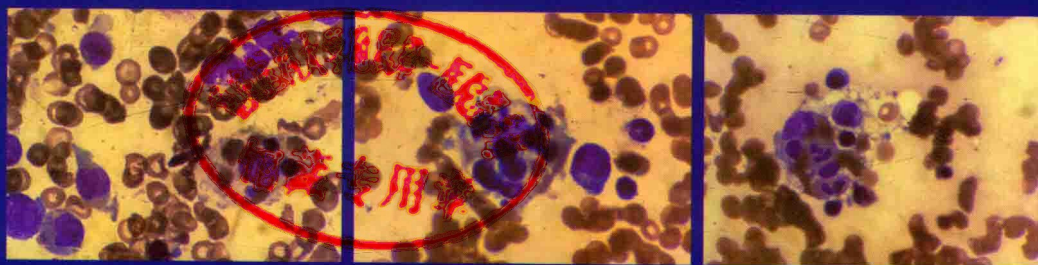


噬血细胞综合征

主 编 王 昭



科学出版社

噬血细胞综合征

主 编 王 昭

科学出版社

北 京

内 容 简 介

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (HLH), 是一种由遗传性或获得性免疫调节异常导致的过度炎症反应综合征。近年, 随着 HLH 在临床上逐渐被认识, 其相关发病机制、诊断及治疗等都有一定的进展和突破。本书主要从原发性 HLH、感染相关 HLH、肿瘤相关 HLH、自身免疫病相关 HLH, HLH 的中枢神经受累、实验室检查、动物模型、骨髓移植治疗及挽救治疗等方面对 HLH 进行详细阐述, 从而增加对 HLH 的全面认识和深入理解, 进一步协助临床诊断及治疗。

本书适合各级医院的临床医生、临床型研究生学习 HLH 相关知识及进展之用, 也可为其他相关领域从业者了解该疾病提供参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

噬血细胞综合征 / 王昭主编. —北京: 科学出版社, 2017.11

ISBN 978-7-03-055288-4

I. ①噬… II. ①王… III. ①淋巴细胞增多症-诊疗 IV. ①R557

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 274101 号

责任编辑: 杨卫华 康丽涛 / 责任校对: 张小霞

责任印制: 师艳茹 / 封面设计: 龙 岩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

天津市新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 11 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 11 月第一次印刷 印张: 8 3/4 插页: 4

字数: 188 000

定价: 48.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《噬血细胞综合征》编写人员

主 编 王 昭

副主编 王晶石 王旖旎

编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

崔亭亭 高 卓 金志丽 赖雯苑 李智慧

孟 硕 裴瑞君 宋 悦 王 昭 王晶石

王旖旎 吴 林 张 嘉

序

噬血细胞综合征，又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH），是一种免疫介导的危及生命的疾病，临床以持续性发热、肝脾大、全血细胞减少，以及骨髓、肝、脾、淋巴结组织发现噬血现象为主要特征。随着科学研究的进步和发展，HLH 的发病模式被定义为一个广泛的临床条件下达到的共同点——过度的病理性炎症反应。HLH 不仅发生在先天性的遗传易感性免疫缺陷患者，也在越来越多的自身免疫病、持续性感染、恶性肿瘤或丧失抑制性免疫机制的患者中出现。HLH 的实际发生率远比我们曾经预想得要高。

最近 20 年，关于 HLH 的研究进入了突飞猛进的新纪元。国际组织细胞协会在 1994 年制订了第一个 HLH 诊断和治疗的国际指南，将 HLH 这一致死性疾病的存活率从过去的不足 10% 提高到 50% 以上。此后，与 HLH 相关的缺陷基因在 1999 年被成功鉴定，开辟了 HLH 遗传学研究的新纪元。HLH 不再是一种儿童罹患的疾病，成人 HLH 的发病现状不容小觑。此外，关于 HLH 的新诊断技术和诱导治疗失败后的挽救治疗策略的研究也在蓬勃开展。

首都医科大学附属北京友谊医院王昭教授长期从事 HLH 的临床和基础研究，在该领域有很深的造诣，作为国际组织细胞协会 HLH 分会执行委员，其致力于推动中国 HLH 的研究和国际交流。王昭教授带领团队创建的 NK 细胞活性检测专利方法显著提高了 HLH 诊断的准确性和时效性。2015 年他在 *Blood* 发表的诱导治疗失败后 HLH 挽救治疗多中心临床研究结果被国际组织细胞协会评价为全球第一个成人 HLH 的前瞻性临床研究。

王昭教授团队将其多年研究的精华和临床经验付诸文字，整理成书，为临床诊断、治疗 HLH 这一危重疾病提供了宝贵经验和指导性意见。该书将成为国内首部关于 HLH 的专著，希望能为广大临床医务工作者提供切实的帮助。

黄晓军

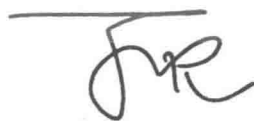
2017 年 7 月

前 言

噬血细胞综合征是一种由遗传性或获得性免疫功能异常导致的，以病理性炎症反应为主要特征的临床综合征。临床上关于 HLH 的认识经历了漫长而曲折的过程。在过去的很长一段时间，HLH 一直被认为是一种仅婴幼儿和儿童罹患的疾病。而事实上，HLH 的本质是由于病理性免疫活化引发过度炎症反应的综合征，这种临床进程与许多潜在因素相关，包括固有的基因缺陷，以及感染性疾病、恶性肿瘤、风湿免疫病，甚至其他少见的临床免疫紊乱状态，并影响各年龄段人群。

1991 年，国际组织细胞协会正式命名“噬血细胞性淋巴组织细胞增多症”，并沿用至今。然而，这依然是一个欠完美的名称，因为“噬血现象”往往是不存在的，而“淋巴组织细胞增多症”也不够准确。由于 HLH 不确切的定义和类似于炎症反应的常见临床表现，使得对于 HLH 的评估和讨论成为一种挑战。诊断的不确定性给 HLH 患者，尤其是在不受控制的感染情况下迫切需要应用免疫抑制的患者的治疗增加了挑战。及时正确地诊断并给予恰当的治疗是改善 HLH 这一高致死性疾病的重要环节。

本书是第一部关于 HLH 的系统性专著，详细介绍了 HLH 的发病现状、诊断标准、治疗原则及最新的研究进展。不仅涵盖了基因缺陷、EB 病毒感染、淋巴瘤、风湿免疫病等经典类型的 HLH，也介绍了妊娠状态下的 HLH、利什曼原虫诱发的 HLH 等一些少见类型的 HLH。本书旨在使临床一线医生了解 HLH 的基本特点、及时意识到 HLH 这一危及生命状态，并为针对性的个体化治疗提供帮助。



2017 年 10 月

目 录

第一章 总论	1
第二章 原发性噬血细胞综合征	17
第三章 感染相关噬血细胞综合征	29
第一节 概述	29
第二节 EB 病毒相关 HLH	33
第三节 其他病毒相关 HLH	36
第四节 细菌相关 HLH	38
第五节 寄生虫相关 HLH	38
第六节 真菌相关 HLH	38
第四章 恶性肿瘤相关噬血细胞综合征	40
第五章 自身免疫病相关噬血细胞综合征	47
第六章 噬血细胞综合征合并中枢神经系统病变	56
第七章 其他类型噬血细胞综合征	69
第八章 噬血细胞综合征的实验室检查	76
第九章 噬血细胞综合征的动物模型	92
第十章 噬血细胞综合征的挽救治疗	104
第十一章 异基因造血干细胞移植治疗	112
第一节 概述	112
第二节 各论	122

彩图

第一章 总 论

【本章概述】

噬血细胞综合征是一种由遗传性或获得性免疫功能异常导致的，以病理性炎症反应为主要特征的高病死率疾病。HLH 可以在各年龄段发病，根据诱因不同，分为原发性 HLH 和继发性 HLH。原发性 HLH 存在遗传性的基因缺陷，继发性 HLH 则由很多基础疾病造成。HLH-2004 诊断标准目前广泛应用于临床诊断。治疗策略分为两个主要方面，短期策略以控制过度炎症状态为主，长期策略以纠正潜在的免疫缺陷为主。目前一线治疗方案由国际组织细胞协会于 1994 年制订，2004 年修订，很大程度上改善了 HLH 患者的生存状况。但是，HLH 依然是一种难治性疾病，新的治疗方案的研究已陆续开展。

噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS)，又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)，是一种由遗传性或获得性免疫调节异常导致的过度炎症反应综合征。这种免疫调节异常是由淋巴细胞、单核-吞噬细胞系统异常激活、增殖，分泌大量炎性细胞因子而引起的一系列炎症反应。临床以持续性发热、肝脾大、全血细胞减少，以及骨髓、肝、脾、淋巴组织发现噬血现象为主要特征。这种临床征象于 1939 年被儿科医生 Scott 和 Robb-Smith 首次描述。1952 年 Farquhar 以“家族性噬血细胞网状细胞增多症”为名报道了同胞兄妹在婴幼儿期先后出现发热、血细胞减少，肝脾大，凝血功能障碍的病例，尸检在淋巴结和脾内发现了噬血现象。直至 1991 年，国际组织细胞协会正式命名“噬血细胞性淋巴组织细胞增多症”这一疾病。从严格意义上来说，这是一个欠完美的名称，因为“噬血现象”往往是不存在的，而“淋巴组织细胞增多症”不够准确。总的来说，HLH 的本质是机体免疫系统在各种潜在致病原刺激下过度活化，导致严重的过度炎症反应和病态免疫，从而产生一系列临床相似的征象的过程。

(一) 发病情况

HLH 是一种少见病，但可以在各年龄段发病。国外研究资料显示，原发性 HLH 在儿童的年患病率为 (1~10) /100 万，5 万个活产婴儿中有 1 人发病，性别比约为 1:1。然而，随着分子诊断技术的进步，证实原发性 HLH 也可延迟至青少年期或成人期发病。目前国内发现的原发性 HLH 患者年龄最大的为 62 岁，国外报道年龄最大的为 78 岁。继发性 HLH 由于致病原多种多样，因此发病率更高，可占有 HLH 的 70%~80%。遗传异质性、种族背景、HLH 相关触发因素的发生频率都可能影响不同地区儿童和成人的 HLH 发生率。我国目前 HLH 登记组资料显示，HLH 的发病年龄为出生后 1 个月内至 82 岁不等。

(二) 病因和分类

HLH 由于触发因素不同, 通常被分为“原发性/遗传性”和“继发性/获得性”两大类。原发性 HLH 具有明确的家族遗传和(或)基因缺陷, 通常于幼年发病, 70%~80%的患者在 1 岁以内发病, 90%在 2 岁以内发病。细胞毒功能缺陷是原发性 HLH 的本质。继发性 HLH 由于多种原因造成的抗原刺激导致过度的免疫活化, 主要诱因包括自身免疫病、持续性感染、恶性肿瘤。其他少见类型有获得性免疫缺陷的患者, 如 AIDS, 或由药物引起, 或器官和造血干细胞移植后的患者也存在发生 HLH 的风险。罕见的 HLH 诱因还包括代谢性疾病。

1. 原发性 HLH 是一种常染色体或性染色体隐性遗传病, 最新的观点根据缺陷基因的特点将原发性 HLH 分为家族性 HLH(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)、免疫缺陷综合征相关 HLH 和 EB 病毒(EBV)驱动型 HLH。原发性 HLH 大多在婴幼儿期发病, 年龄一直被认为是大致区别原发性和继发性 HLH 的标志。然而, 在青少年和成人中发现了越来越多的遗传性病例, 证实原发性 HLH 也可延迟至青少年期或成人期发病。目前已知明确与原发性 HLH 相关的基因至少有 12 种。

家族性 HLH 是常染色体隐性遗传疾病, 共有 5 个亚型, 包括 FHL-1、FHL-2、FHL-3、FHL-4 和 FHL-5。除了 FHL-1 相关的缺陷基因及编码蛋白至今仍未被确定外, FHL-2~FHL-5 分别对应 *PRF1*、*Unc13D*、*STX11* 及 *STXBP2* 基因及其编码的相关蛋白。免疫缺陷综合征主要包括 Griscelli 综合征 2 (GS-2)、Chediak-Higashi 综合征 1 (CHS-1) 和 Hermansky-Pudlak 综合征 II (HPS-II), 受累基因分别为 *RAB27A*、*CHSI1/LYST* 和 *AP3B1*。近年来临床发现越来越多的免疫缺陷综合征与 HLH 有着千丝万缕的联系。X 性联淋巴组织增生综合征(XLP)包括 XLP1 和 XLP2(XIAP)是最经典的 EB 病毒驱动的原发性 HLH, 分别对应 *SH2D1A* 及 *BIRC4* 两种基因突变。当其编码的 SAP 蛋白和 BIRC4 蛋白低表达时, 机体杀伤 EB 病毒感染的淋巴细胞的能力降低, 进而导致 HLH 的产生。其他由 EB 病毒驱动的 HLH 还包括 IL-2 诱导的 T 细胞激酶缺乏(IL-2-inducible T-cell kinase deficiency, ITK)、CD27 缺乏及镁离子转运基因(magnesium transporter gene, MAGT1)突变。这些基因缺陷均以 EB 病毒相关的淋巴细胞增殖、淋巴瘤和 HLH 为主要表现。关于原发性 HLH 的分类和特点详见第二章。

2. 继发性 HLH 与各种各样的潜在疾病有关, 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, 可见于各年龄段。继发性 HLH 患者通常无家族病史或已知的遗传基因缺陷。儿童以感染和风湿性疾病多见, 而成人则以恶性肿瘤, 尤其是淋巴瘤为主要诱因。

(1) 感染相关 HLH: 是继发性 HLH 最常见的形式, 包括病毒感染、细菌感染、真菌感染及原虫感染等, 可以表现为感染触发和(或)宿主免疫损害时的机会致病。无论是在健康人群还是在免疫抑制患者的再活化, 病毒感染都是最常见的诱因。疱疹病毒感染, 尤其是 EB 病毒感染是最主要的诱因, 占半数以上。它可以作为原发感染出现在任何家族性疾病的患者中, 甚至很多患者没有基因缺陷。免疫缺陷的患者(如 XLP 或 XMEN 患者)是高危人群。潜伏的 EB 病毒由于 NK 细胞和 T 细胞功能损伤都可能再激活。对于 HLH 患者, 种族遗传背景影响 EB 病毒对 T 细胞和正常 B 细胞的感染倾向。在亚洲人群中, EB 病毒主要在 T 细胞中发现, 而在欧美人群, EB 病毒感染 B 细胞和 T 细胞的比例相当。这

两种情况都可能导致致命的急性淋巴组织增生或进展为严重的慢性活动性 EB 病毒感染。其他常见病毒还有巨细胞病毒 (CMV)、腺病毒、人类微小病毒 (HPV-B19) 等。CMV 感染可见于健康人群、早产儿、炎症性肠病患者、风湿免疫病患者及造血干细胞移植患者, 是继 EB 病毒之后最常见的导致 HLH 的疱疹病毒。HLH 在慢性病毒感染患者中也有发生, 在 HIV 感染患者, HLH 可出现在急性感染期, 也可出现在 HIV 晚期患者合并有感染、肿瘤发生时, 以及发生免疫重建炎症综合征时。慢性 HBV 和 HCV 感染的患者罹患 HLH 也有报道。特殊的地理分布显示, 亚洲和美国以 EBV 为主, 欧洲以 HIV 为主。细菌感染包括革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、结核杆菌、伤寒杆菌、布氏杆菌等均可诱发 HLH。在我国, 由结核杆菌、布氏杆菌引起的 HLH 并不少见。真菌感染和原虫感染也可引起 HLH, 可以看到组织胞浆菌、利什曼原虫、疟原虫和弓形虫感染的报道。总的来说, 结核分枝杆菌感染是最常见的细菌感染; 利什曼原虫感染是最常见的寄生虫感染; 荚膜组织胞浆菌感染是最常见的真菌感染。疫区接触史是排查诱因的关键, 然而 HLH 更常与免疫缺陷患者的机会性感染有关。不同类型的病原体感染与 HLH 发生的关系和特点详见第三章。

(2) 肿瘤相关 HLH: 癌症患者容易罹患 HLH, 主要是血液系统肿瘤, 可见于淋巴瘤、急性白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征等。HLH 也在少数实体肿瘤如胚胎细胞肿瘤、胸腺瘤、胃癌等患者中发生。高强度化疗会增加易感性, 一些肿瘤与特殊的病毒诱因 (T 细胞淋巴瘤与 EBV, 多中心 Castleman 病与 HIV 和 HHV-8 合并感染) 密切相关。无明确感染诱因的肿瘤患者发生 HLH 的原因与肿瘤细胞过度释放细胞因子有关。随着年龄的增长, 肿瘤相关 HLH 比例也逐渐增加, 其中淋巴瘤相关 HLH 是最常见的类型, 并且以 T 细胞来源多见。统计结果显示, 在西方国家和日本, 弥漫大 B 细胞淋巴瘤是导致 HLH 的常见诱因, 在中国和韩国则以 T 细胞肿瘤为主, T 细胞肿瘤中导致 HLH 较多见的是外周 T 细胞淋巴瘤 (包括皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤)、间变大细胞淋巴瘤、皮肤 $\gamma\delta$ -T 细胞淋巴瘤, 较少见的有淋巴瘤母细胞淋巴瘤。遗传性和其他原发性免疫缺陷患者合并发生肿瘤导致 HLH 亦有报道, 最常见的是 XLP1 合并淋巴瘤。朗格汉斯组织细胞增生症 (LCH) 诱发的 HLH 则多见于儿童患者。肿瘤引起 HLH 的原因有多种, 可先于恶性肿瘤诊断之前发生, 也可在肿瘤的治疗过程中出现, 可由淋巴细胞转化丧失抑制性免疫功能而直接引起免疫活化所致, 也可由疾病本身或治疗诱发的骨髓功能衰竭所致。肿瘤相关 HLH 的特点详见第四章。

(3) 风湿免疫病相关 HLH: 巨噬细胞活化综合征 (MAS) 是 HLH 的另一种表现形式, 已被归类为风湿性疾病相关 HLH。目前认为超过 30 种系统性或器官特异性自身免疫病与 HLH 相关。在儿童患者中, 全身型幼年特发性关节炎 (sJIA) 是 MAS 最多见的病因, 系统性红斑狼疮 (SLE) 也是常见病因之一。成人患者则以成人 Still 病和 SLE 多见, 其他还包括川崎病、干燥综合征、多发性肌炎、原发性胆汁性肝硬化、血管炎、系统性硬化等。这些患者罹患 HLH 的主要诱因是感染, 少数合并药物因素如非甾体类抗炎药、甲氨蝶呤、金盐等, 甚至 TNF- α 抑制剂已被美国学者认为是 MAS 的触发因素。一部分 MAS 与原发性和 HLH 难以鉴别, 尤其是缺乏风湿性疾病病史时, 因为这些患者也可能出现 NK 细胞功能和穿孔素表达的减少及 UNC13D 和 PRF1 的单核苷酸多态性。在幼年特发性关节炎相关 MAS 的患者基因研究中发现, 在 HLH 相关基因中增加了杂合子功能相关的突变/多态性改变的频率。MAS 的临床特点详见第五章。

(4) 其他类型的 HLH: 妊娠相关 HLH 也屡有报道, 常发生于孕中期, 也可见于围生

期。有研究认为,母-婴交换和细胞免疫敏感性降低是诱发妊娠相关 HLH 的关键原因。其他类型如由药物引起的,或在器官和造血干细胞移植(HSCT)后的患者中也存在发生 HLH 的风险,可能由于选择性免疫重建、感染或移植宿主病。罕见的 HLH 诱因还包括代谢性疾病,如赖氨酸尿性蛋白耐受不良、多种硫酸酯酶缺乏和脂质贮积病等,提示代谢性产物可能也是免疫刺激的触发因素。HLH 在孕妇、慢性肾病、肝病、糖尿病、慢性肉芽肿病及恶性贫血患者中也有报道。

(三) 发病机制

细胞毒功能缺陷是原发性 HLH 的本质。在具有免疫力的个体,当机体受到某种抗原刺激后,多种免疫细胞,如巨噬细胞、NK 细胞、细胞毒性 T 细胞(CTLs)等,通过涉及 Fas 配体(CD95-L)的非分泌途径杀死感染的细胞,但更重要的是通过穿孔素依赖途径。细胞毒性细胞配备了细胞毒颗粒,也称为分泌性溶酶体,包含穿孔素和颗粒酶。当 NK 细胞或 CTLs 活化后,这些颗粒随着微管向效应细胞和靶细胞之间的免疫突触接近。在这个复杂的过程中,颗粒被活化,去迁移、停靠并与细胞膜融合,并且向突触释放其内容物。然后,穿孔素和颗粒酶一起介导靶细胞凋亡和免疫反应下调。FHL-2 患者存在的突变导致穿孔素减少或缺乏。FHL-3~FHL-5 和 GS-2 及 CHS 的突变基因则参与了细胞毒颗粒移动和胞吐的不同阶段的加工过程。因此,原发性 HLH 的发病机制很有可能以细胞毒细胞没有能力杀伤和消除受感染的抗原提呈细胞为基础。各种免疫细胞持续活化,不断分泌细胞因子和趋化因子,如干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-18 和巨噬细胞集落刺激因子等,产生严重“炎症因子风暴”。小鼠模型证实 CD8⁺T 细胞分泌的高水平 IFN- γ 在疾病的发病机制中扮演了重要角色。

继发性 HLH 的发病机制尚不明确,可能多种多样并联合作用。一些继发性 HLH 患者存在免疫抑制,这导致其没有能力应对致病原,于是引起 HLH。固有免疫的非抗原特异性刺激可能是 HLH 的触发因素。固有免疫应答细胞通过模式识别受体激活,尤其是 Toll 样受体(TLRs)对细菌、支原体、真菌及病毒的成分产生应答。存在于组织细胞的细胞内病原体直接活化 TLRs 可能解释了这个现象,许多感染相关 HLH 病例由利什曼原虫、分枝结核菌属或沙门菌引起。近来,研究证实,在基因正常的小鼠中反复的 TLR9 刺激导致了 MAS 样疾病。相应地,sJIA 患者的基因表达谱显示,基因上调由 TLR/IL-1R 信号传递触发。这提示,这些基因的内在功能亢进可能导致 sJIA 患者发生 MAS。其他机制可能涉及与免疫应答有关的重要基因的单核苷酸多态性(SNPs),以及受感染细胞和免疫效应细胞的不平衡。最后,病毒的免疫逃避策略能够干扰 NK 细胞和 CTL 的细胞毒性。

总的来说,HLH 是一个广泛的临床条件下达到共同点——过度的病理性炎症反应。颗粒介导的细胞毒功能缺陷是遗传性和获得性 HLH 的共同机制。穿孔素和 Fas 系统在维持树突状细胞的体内平衡方面起到重要作用并限制抗原提呈导致的 T 细胞活化。增强抗原提呈和反复的 IFN- γ 刺激 TLR 被假设是引起抗原提呈细胞(巨噬细胞和组织细胞)和 T 细胞失控活化的机制。这种活化引起过度炎症反应,由促炎性细胞因子如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18 造成。这种所谓的细胞因子风暴与 HLH 临床和实验室特征密切相关,并且导致组织损伤和进展性的系统器官衰竭。

机体免疫调节和 HLH 免疫过度活化示意图见图 1-1(彩图 1),图 1-2(彩图 2)(Brissle

E et al., 2017)。

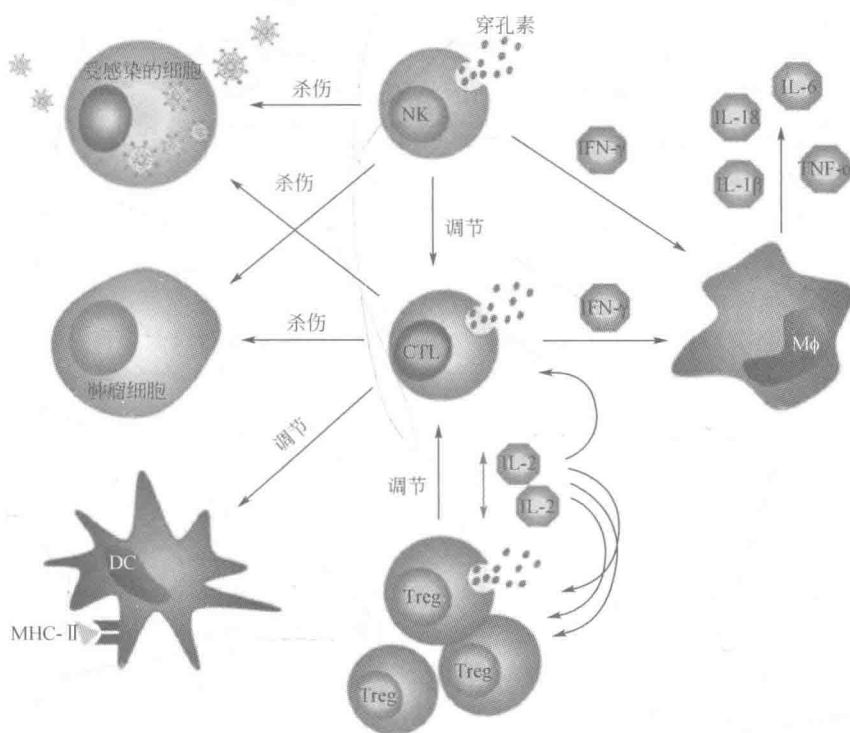


图 1-1 正常免疫调节状态

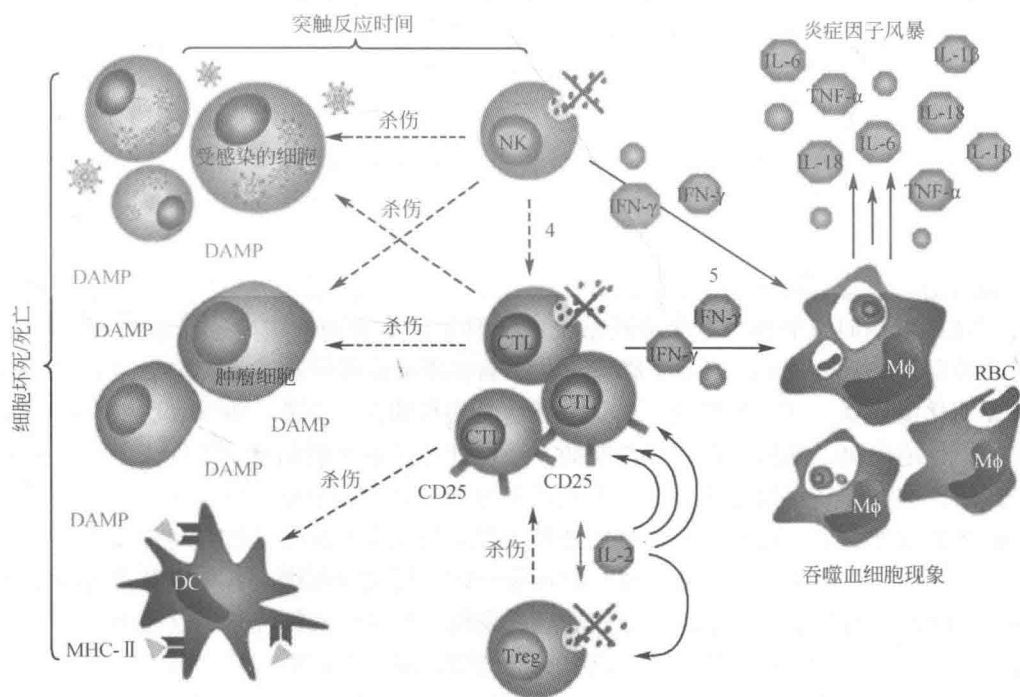


图 1-2 HLH 免疫活化状态

(四) 临床表现

HLH 是一种临床综合征, 具有典型但缺乏特异性的临床表现。最常见的是发热、脾大和因进行性的血细胞减少引起的一系列相应临床症状。肝功能损伤、凝血功能障碍和多变的神经系统症状也是 HLH 的主要临床表现。在继发性 HLH 还伴有与原发病相关的临床表现。

1. 发热 几乎所有的 HLH 患者均会出现发热, 通常体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, 持续发热超过一周, 且抗感染治疗无效, 发热无法用感染或其他病因来解释, 而是由于高炎症因子血症所致。区分 HLH 和其他不明原因引起的发热比较困难, 当患者出现不明原因发热, 并伴有血细胞减少, 铁蛋白显著升高, 或可溶性白介素 2 受体 (可溶性 CD25, sCD25) 明显升高时, 通常提示应完善与 HLH 诊断相关的检查。

2. 淋巴造血器官增大 脾大可见于大多数 HLH 患者, 但不包含其他可能引起脾大的疾病所导致的脾大, 这可能与淋巴细胞及组织细胞浸润有关。部分患者伴有全身多发的淋巴肿大。

3. 肝炎和凝血功能障碍 大多数 HLH 患者均有肝炎表现, 这可能是因为活化的巨噬细胞导致组织浸润引起肝脾大、氨基转移酶升高和胆红素增高, 并产生大量炎性细胞因子造成组织损伤, 引起肝细胞功能的损害。其严重程度不等, 可从非常轻度的氨基转移酶升高到暴发性肝衰竭。尸检可见肝脏的慢性持续性炎症伴汇管区淋巴细胞浸润。新生儿 HLH 可能出现胎儿水肿和肝衰竭。HLH 患者可无诱因出现静脉闭塞性疾病, 据报道, 骨髓移植后其发生率高达 25%。相当一部分 HLH 患者表现有弥散性血管内凝血 (DIC), 且急性出血的风险很高。此外, 脱颗粒作用缺陷所致的 HLH 可能表现为血小板功能障碍。

4. 中枢神经系统症状 超过 1/4 的患者会出现神经系统症状, 如昏迷、癫痫、脑膜炎、脑脊髓炎、海绵窦综合征和脑出血。一些患者可能表现出精神改变, 包括情绪障碍、谵妄等。其他神经系统表现, 如吉兰-巴雷综合征、马尾综合征等也有报道。HLH 患者可伴有脑脊液 (CSF) 异常, 如细胞增多、蛋白升高和 (或) 噬血现象。头颅 MRI 表现各种各样, 可有散在的病变、软脑膜强化、广泛水肿, 以及与神经系统症状相关的影像学表现。在婴儿 HLH 中有视网膜出血、视神经肿胀及脉络膜浸润的报道。弥漫性周围神经病变伴疼痛和巨噬细胞所致髓鞘破坏继发乏力也有发生。早期的临床症状和 MRI 异常在治疗后可能改善。HLH 发病时或病程中存在神经系统症状/体征或脑脊液细胞 (>5 个细胞/ μl) 和 (或) 蛋白质异常 ($>35\text{mg/dl}$), 或头颅影像学存在脑实质或脑膜异常改变者定义为 CNS-HLH。

5. 消化道症状 非特异性的消化道症状包括慢性腹泻、恶心、呕吐和腹痛, 特异性表现包括消化道出血、胰腺炎和溃疡性肠病。溃疡性结肠炎可能与感染诱因 (巨细胞病毒感染) 或潜在的病程 (炎性肠病) 有关。胰腺炎可能与高三酰甘油血症有关。

6. 皮肤改变 患者可有非特异性的皮肤表现, 包括全身斑丘疹样红斑性皮疹、全身性红皮病、水肿、脂膜炎、麻疹样红斑、瘀斑及紫癜。据文献报道, 各种皮肤改变的发病率为 6%~65%。有些患者可出现类似川崎病的表现, 包括红斑性皮疹、结膜炎、红唇和颈部淋巴结肿大。需要特别关注皮下、脂膜炎样结节, 因为其可能与潜在的 T 细胞淋巴瘤密切相关。皮肤活检常常能提示皮疹是否与淋巴细胞浸润相关, 也可发现噬血现象。

7. 肺部损伤 表现为咳嗽、呼吸困难, 部分患者可出现肺功能损伤, 表现为急性呼吸

衰竭伴肺泡或间质浸润。肺功能的恶化是一个不良预兆，提示 HLH 或感染控制不佳，死亡率极高。

(五) 实验室检查

1. 全血细胞减少 表现为一系或多系血细胞减少，通常为两系以上血细胞减少。血红蛋白 $<90\text{g/L}$ （4 周以内婴儿 $<100\text{g/L}$ ），血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$ ，其中白细胞和血小板的变化更为多见。但不是所有的 HLH 患者的外周血细胞在就诊时都会低于正常水平，尤其是 MAS 患者，这可能是由于风湿免疫病患者的白细胞和血小板基线水平较其他人群更高。

2. 噬血现象 HLH 骨髓象表现不一，正常增生、增生低下或是增生旺盛都有可能。早期可表现为正常增生骨髓象，后期可出现单核、巨噬细胞增多，尤其是出现典型的巨噬细胞吞噬现象，吞噬红细胞、血小板等，这是一种活化的巨噬细胞吞噬造血细胞的生理学过程。噬血现象是 HLH 的关键标志，但不是唯一的诊断标准，并且应该在临床过程中得到解释。噬血现象还可由其他状况导致，包括输血、感染、自身免疫病和其他原因引起的骨髓衰竭或红细胞破坏。骨髓是证实疑似 HLH 的优先解剖位点，84% 的成人患者穿刺后发现阳性。骨髓活组织检查的有效性比骨髓穿刺低（64%），但是对排除其他血液系统肿瘤有帮助。此外，脾、淋巴结或皮肤也可出现吞噬血细胞现象。在穿刺标本中加做 CD163 免疫组化有助于提高诊断的敏感性。对于临床和生物学高度可疑的患者，建议反复穿刺。然而，在其他临床或生物学特点缺乏时，发现噬血现象不能过高评价其诊断 HLH 的意义。

3. 血清铁蛋白水平升高 活化的巨噬细胞分泌铁蛋白，使血清铁蛋白的水平持续升高。铁蛋白 $>500\mu\text{g/L}$ 是 HLH 的诊断标准之一，诊断 HLH 的灵敏度是 84%。也有研究认为，在儿童中血清铁蛋白高于 $10\,000\mu\text{g/L}$ 时对 HLH 的诊断有 90% 的敏感性及 96% 的特异性。因此认为，提高铁蛋白的截断值可能更好。但也有研究认为，由于铁蛋白升高受很多因素的影响，可发生在所有能够导致铁代谢异常的疾病中，因此缺乏特异性。关于血清铁蛋白在疾病中的整体水平及在诊断中的截断值的修订实质上是一件复杂而难以客观评价的工作。但是目前的研究均支持血清铁蛋白 $<500\text{ng/L}$ 在儿童和成人中对诊断 HLH 都有很好的负性评价意义。国内外研究还发现，血清糖化铁蛋白比例下降较高铁蛋白对于诊断 HLH 更为敏感和特异。

此外，血清铁蛋白动态变化与疾病变化密切相关。铁蛋白快速下降提示，经过治疗，过度炎症反应得到控制，预后得到改善，而疾病恶化时，由于炎症反应不断放大，血清铁蛋白水平不断升高。研究认为，铁蛋白下降不足 50% 相比于 96% 甚至更多的下降提示死亡可能性更大，而且最初 3 周内铁蛋白的最高值越高提示预后越差。因此，血清铁蛋白水平的下降或升高程度是评价 HLH 死亡风险的一个很有价值的指标。

4. 高三酰甘油血症 $\text{TNF-}\alpha$ 高表达可降低脂蛋白酶活性造成三酰甘油 (TG) 显著升高，巨噬细胞吞噬白细胞也可分解产生大量的 TG。空腹 $\text{TG}>3.0\text{mmol/L}$ 是 HLH 的诊断指标之一。但由于其影响因素较多，缺乏较好的敏感性和特异性。有研究发现，当 HLH 得到有效控制后，TG 水平也随之下降，认为 TG 水平对于诊断 HLH 和评估治疗效果是有用的。

5. 低纤维蛋白原血症 细胞因子 $\text{IL-1}\beta$ 及活化的巨噬细胞均可激活纤溶酶原为纤溶

酶,从而增加纤维蛋白原(Fbg)分解,引起低纤维蛋白原血症及FDP水平升高。当Fbg<1.5g/L时具有诊断意义。此外,Fbg主要在肝脏内合成,肝功能受损导致凝血因子合成能力下降,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,故HLH患者可出现出血与血栓并存的凝血功能障碍。

6. NK细胞活性降低或缺乏 HLH患者的NK细胞活性降低或缺失被认为是具有里程碑意义的发现,成为诊断HLH的重要指标之一。无论是原发性HLH还是继发性HLH,在疾病过程中均可能出现NK细胞活性降低或缺失。NK细胞活性不等同于NK细胞数量和比例,而是指NK细胞杀伤靶细胞的能力。在原发性HLH患者中,即使NK细胞数量正常,也可以出现细胞毒性颗粒成分、转运、释放严重受损;继发性HLH患者在疾病活动期,NK细胞数量可能较低、功能可能下降,在治疗后可能恢复正常。由于NK细胞活性检测的方法不同,国内外各研究中心的参考值并无统一标准。⁵¹Cr释放法检测NK细胞活性为金标准,但因其存在放射性,并需要相关设备支持,价格昂贵,不宜于临床开展。目前一种新型的荧光细胞构建与流式细胞技术相结合的手段检测NK细胞活性的方法在临床应用中展现了出色的准确性、简便的操作性和稳定的可重复性。对于疑似HLH的患者,及时送检NK细胞活性有助于早期确定诊断。NK细胞活性缺乏反映了机体免疫缺陷的状态,即使HLH得到有效控制,NK细胞活性仍可能在长时间内处于较低的水平。在原发性HLH患者中,若固有免疫缺陷得不到纠正,NK细胞活性可能始终缺乏或仅部分恢复。

7. sCD25水平升高 巨噬细胞活化引起sCD25持续升高,提示进行性加重的T细胞反应,是HLH病程中非常有意义的炎症标志物。在儿童中,sCD25升高对HLH诊断的灵敏度为93%,较铁蛋白升高更为灵敏。在成人患者中,sCD25≥5000U/ml对HLH诊断的灵敏度为90%,特异性为77%。sCD25与HLH严重程度的即刻状态密切相关,其通常在HLH临床明显恶化之前即上升,而在炎症反应恢复过程中快速下降。研究发现,sCD25升高对于判断预后有意义,患者sCD25<10000U/ml的5年生存率为78%,而sCD25>10000U/ml的5年生存率仅为36%。血清sCD25绝对值>2400U/ml已经成为HLH-2004的诊断标准之一。

8. 肝功能异常和肝脏病理改变 肝功能损伤虽然没有纳入HLH的诊断标准,但一直认为其是HLH的主要合并症之一。这可能是因为活化的巨噬细胞导致组织浸润,引起肝脾大、氨基转移酶升高和胆红素升高,并产生大量炎性细胞因子造成组织损伤,引起肝细胞功能的损害。常见的肝脏病理表现为肝门和肝窦的CD3⁺CD8⁺颗粒酶B淋巴细胞浸润,其间混杂有吞噬现象的CD68⁺CD1a⁺组织细胞,肝门和中央静脉内皮炎症和淋巴细胞介导的胆管损伤。肝门和肝窦的淋巴组织细胞浸润和内皮炎症水平由轻到重,并与临床严重程度相关。部分标本中组织细胞占优势,部分标本可以发现广泛的肝细胞转化。肝功能异常以氨基转移酶升高、乳酸脱氢酶(LDH)升高和胆红素升高为主要表现。

9. EBV核酸定量 EBV既可以作为HLH的直接病因,也可以作为诱发因素与其他类型的HLH合并存在,推动病情的发展。无论是存在已知基因缺陷的原发性HLH、恶性肿瘤相关HLH,还是风湿免疫病相关HLH患者,EBV感染都可能参与复杂的疾病过程。因此,对怀疑发生HLH的患者,在诊断过程中进行EBV-DNA检测和监测对协助寻找HLH的病因或诱发因素,以及判断病情变化具有重要意义。

10. 分子免疫学指标 CD107a 是溶酶体相关膜蛋白-1 (LAMP-1), 在 NK 细胞和 CTL 中发挥细胞毒功能, 细胞毒颗粒出胞时, CD107a 被转运到细胞膜表面。与颗粒胞吐损害 (FHL-3~FHL-5, CHS 和 GS-2) 有关的基因缺陷导致了溶酶体相关膜糖蛋白 CD107a 转移到细胞表面的功能受损。欧洲协作组对 494 例患者进行了评估, NK 细胞的脱颗粒分析可以清楚地区分存在颗粒胞吐功能缺陷的患者和继发性 HLH 或其他遗传性缺陷 (如穿孔素, SAP 或 XIAP 缺陷) 患者。因此流式细胞术检测 NK 细胞核 CTL 表面表达 CD107a 是快速筛查与脱颗粒途径有关的原发性 HLH 的手段。在一定程度上, CD107a 分子表达率高低与 NK 细胞杀伤活性呈正相关。当穿孔素基因突变时, 穿孔素合成减少或异常, 导致穿孔素依赖的细胞毒作用受损, 与靶细胞接触后不能正常发挥作用, 阻止了 NK 细胞和 CTL 通过穿孔素 / 颗粒酶途径有效杀伤靶细胞, 导致 HLH 的发生。穿孔素、颗粒酶在 NK 细胞和 CTL 上表达量的降低常提示患者存在 FHL-2 的可能性, 而 SAP 和 XIAP 的表达下降则与 XLP1 和 XLP2 密切相关。因此一旦这些功能检测提示 HLH 存在遗传基础, 则须立即进行分子遗传学检查, 包括其父母和同胞。

11. 其他实验室检测项目 活化的单核细胞和巨噬细胞表面 CD163 表达上调, 使其更易于发生吞噬血细胞作用, CD163 细胞外部分脱落成为可溶性 CD163 (sCD163)。在 HLH 急性期可以检测到非常高的 sCD163 水平, 虽然不是 HLH 诊断标准之一, 但与铁蛋白水平有很好的相关性, 并可以成为巨噬细胞活化的标志。HLH 作为一种高炎症因子状态, 多种细胞因子水平增高, 如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-18、巨噬细胞集落刺激因子、新蝶呤及氧化血红素酶 1 (HO-1) 等。研究认为 IFN- γ 和 IL-10 对 HLH 的诊断具有重要意义。另外有报道称, 血小板表达 Munc13-4 蛋白有望成为快速筛查 FHL-3 的新手段, 目前正在等待大样本检测结果。

12. HLH 致病基因检测 疑似原发性 HLH 的患者可通过基因测序完善目前已知的 HLH 缺陷基因筛查从而进行鉴别, 检测方法包括传统的双脱氧 DNA 链合成终止法进行 PCR 产物直接测序, 以及高通量 DNA 测序技术。常见的突变类型包括错义突变、无义突变、框架移码和剪接点序列变异。此外, 目前有关 HLH 相关候选基因的研究仍是冰山一角, 而全外显子测序和全基因组测序技术的应用无疑对鉴定和拓展新的有害基因突变较传统的 Sanger 测序更有优势。

(六) 诊断

1. HLH-2004 诊断标准 (国际组织细胞协会, 2004 年修订) 符合以下两条标准中任何一条时可以诊断 HLH。

(1) 分子诊断符合 HLH: 在目前已知的 HLH 相关致病基因, 如 *PRF1*、*UNC13D*、*STX11*、*STXBP2*、*Rab27a*、*LYST*、*SH2D1A*、*BIRC4*、*ITK*、*AP3B1*、*MAGT1*、*CD27* 等发现病理性突变。

(2) 符合以下 8 条指标中的 5 条

1) 发热: 体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$, 持续 >7 天。

2) 脾大。

3) 血细胞减少 (累及外周血两系或三系): 血红蛋白 $<90\text{g/L}$, 血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能降低所致。

- 4) 高三酰甘油血症和（或）低纤维蛋白原血症：TG>3mmol/L 或高于同年龄的 3 个标准差，Fbg<1.5g/L 或低于同年龄的 3 个标准差。
- 5) 在骨髓、脾、肝或淋巴结中找到噬血细胞。
- 6) NK 细胞活性降低或缺如。
- 7) 血清铁蛋白升高：铁蛋白≥500μg/L。
- 8) sCD25 升高。

2. HScore 诊断标准（2014） 用于继发性 HLH。对下列参数进行积分，积分越高诊断 HLH 的可能性越大。最佳截断值为 169 分，敏感性为 93%，特异性为 86%，可以对 90% 的患者进行精确的分类（表 1-1）。

表 1-1 HScore 评分

参数	积分标准
已知潜在的免疫抑制 ^a	无（0 分）；有（18 分）
体温（℃）	<38.4（0 分）；38.4~39.4（33 分）；>39.4（49 分）
器官肿大	无（0 分）；肝大或脾大（23 分）；肝脾大（38 分）
细胞减少 ^b	1 系（0 分）；2 系（24 分）；3 系（34 分）
铁蛋白（ng/ml）	<2000（0 分）；2000~6000（35 分）；>6000（50 分）
三酰甘油（μmol/L）	<1.5（0 分）；1.5~4（44 分）；>4（64 分）
纤维蛋白原（g/L）	>2.5（0 分）；≤2.5（30 分）
谷草转氨酶（IU/L）	<30（0 分）；≥30（19 分）
骨髓穿刺发现噬血现象	无（0 分）；有（35 分）

a 人类免疫缺陷病毒阳性或接受长期的免疫抑制治疗（糖皮质激素、环孢素、硫唑嘌呤等）。

b 血红蛋白≤92g/L、白细胞<5.0×10⁹/L、血小板<110×10⁹/L。

（七）诊断要点和鉴别诊断

1. 当患者出现哪些临床表现时需要警惕 HLH 的可能 由于 HLH 一旦发生，其进展速度很快，直接危及生命，因此及时的诊断对治疗至关重要，应在机体受到高细胞因子血症的不可逆损伤之前开始。诊断 HLH 没有单一的特异性标准，包括噬血现象。很多情况下，诊断标准在初诊时并未能完全满足，因此可能延误诊断。当患者接受常规的临床诊治仍无法解释发热的原因，并且同时出现外周血细胞减少时，其发生 HLH 的可能性便增加。目前国际主流学术观点认为，当患者出现持续发热、肝脾大和血细胞减少三联征时应当怀疑 HLH 的可能；或者发热、全血细胞减少合并不明原因的肝衰竭应考虑 HLH。铁蛋白显著升高时也具有强烈的提示意义。当患者出现上述临床表现时，通常提示应完善诊断 HLH 的相关检查。

2. 诊断 HLH 需进行全面的免疫学及遗传学评估 快速免疫学检查，如 CD107a 表达可以支持 HLH 诊断并提供病因学资料，并将 HLH 快速分为两大类：影响细胞毒脱颗粒途径的基因缺陷，CD107a 表达明显下降；继发性 HLH 和其他类型的原发性 HLH，CD107a 表达正常。而基因测序则可确定潜在的遗传病因。NK 细胞毒功能和 sCD25 的测定也可支持 HLH 诊断。需要强调的是，一个异常的检测结果提示潜在的基因异常，但正常的免疫检查结果并不表示不需要进行基因检测。直到发现等位基因（或亚等位基因）突变，或直至所有的缺陷基因均被测定后，才能结束基因检查。