

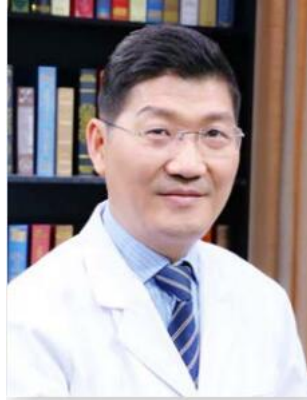


噬血细胞性淋巴组织细胞增多症诊疗进展回顾

发布日期: 2021-01-25 14:24:38

来源: 中华医学信息导报

作者: 首都医科大学附属北京友谊医院血液内科 尤亚红 王晶石 王昭



王昭

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 是一类由原发或继发性免疫过度激活导致的致命性炎症反应综合征。HLH患者的临床表现具有多样性且缺乏特异性, 因此早期识别诊断该疾病并积极治疗是挽救患者生命的关键举措。在临床工作中, 我们需要对患者进行分层管理并个体化治疗。本文将从患者的诊断及治疗方面进行概述。

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的诊断

HLH又称噬血细胞综合征, 是一种进展性的、失控的免疫异常激活及组织损伤综合征, 患者的临床表现具有广泛多样性, 呈现急性或亚急性病程, 常表现为反复发热, 血细胞减低以及肝脾、淋巴结肿大。HLH最常发生于婴幼儿, 但也可发生于所有年龄段, 随着对该疾病认识和理解的加深, 成人HLH的诊断率不断提高。目前, 国内外公认的是HLH-2004诊断标准, 八条标准中满足五条及以上可诊断。HLH-2004研究纳入369例患者并分析其特征, 患者表现为发热 (95%)、可溶性白细胞介素2受体 α 链升高 (97%)、铁蛋白升高大于 $500 \mu\text{g/L}$ (94%)、两系血细胞减低 (92%)、高甘油三酯或低纤维蛋白原血症 (90%)、脾脏肿大 (89%)、噬血现象 (82%)、自然杀伤细胞活性减低 (71%)。值得注意的是, HLH是一种系统性全身性疾病。据文献报道, 其他非特异性表现亦常出现: 皮疹 (25%)、低钠血症 (78%)、肝功能异常 (80%)、呼吸窘迫等肺部累及表现 (42%)、腹泻等胃肠道症状 (18%), 中枢神经系统症状 (25%)、蛋白尿等肾脏累及表现 (38%), 部分患者甚至以多脏器功能衰竭为首表现。因此, 早期识别并诊断该疾病是一项非常有挑战性的工作。值得一提的是, 单纯噬血现象对HLH的诊断具有提示作用, 但不能仅凭噬血现象诊断HLH, 噬血现象也并非诊断HLH的必要条件。

HLH分为原发性HLH及继发性病因导致的HLH, 所有符合HLH诊断标准以及评估后高度怀疑HLH的患者, 均应接受HLH相关基因突变检测。一项纳入全球多中心的研究数据显示, 感染、肿瘤、自身免疫性疾病是HLH最常见的继发性病因。风湿性疾病相关的HLH又称为巨噬细胞活化综合征 (macrophage activation syndrome, MAS), 最常发生于成人Still病、全身型幼年特发性关节炎、系统性红斑狼疮等。此外, 妊娠、器官移植以及免疫治疗等因素诱发HLH的报道不断增多。不容忽视的是, 还有一部分患者经现有检测技术进行病因筛查后仍然无确定性结论, 被称之为不明原因HLH。

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的治疗

HLH在没有适当治疗的情况下死亡率很高, 在等待基因检测或特异性病理及免疫检测结果的同时, 不建议推迟治疗。HLH治疗的两大原则: (1) 诱导治疗, 控制过度炎症状态, 防止疾病活动进展。(2) 病因治疗, 祛除诱发HLH的原发性或是继发性病因, 防止疾病复发。

对于成人HLH的治疗尚无前瞻性临床研究的结论, 目前成人的治疗主要是基于HLH-94研究。对于病情危急或恶化的HLH患者, 应尽快开始应用8周的HLH-94方案治疗, 第9周开始应用环孢素 $6 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 目标谷浓度为 $200 \mu\text{g/L}$ 。由于青少年和成人对依托泊苷的需求和耐受性相对较低, 故而HLH中国专家共识推荐对依托泊苷进行年龄相关的剂量调整。HLH-2004方案

一步改善患者结局，因此，HLH-94方案仍然是国际组织细胞协会和各项临床研究认为最经典的诱导治疗选择。

HLH病因筛查是有效治疗的前提，原发性HLH在成人中的患病率远低于婴幼儿，但是不能仅依据患者的发病年龄而放弃原发性HLH的筛查。异基因造血干细胞移植是唯一可能治愈原发HLH的治疗策略。对于感染及恶性肿瘤诱发的HLH患者，针对继发因素的特异性治疗应该尽早开始。如果是急性感染诱发的HLH或是MAS，治疗诱因可能消除免疫异常激活的源头，对于病情不危急且相对稳定的患者，单纯纠正诱因而不给予细胞毒药物也可能有效。因此，对于MAS的诱导治疗，通常推荐首先应用糖皮质激素治疗，在此基础上可以加用甲氨蝶呤、环孢素等免疫抑制剂控制基础风湿性疾病，经上述治疗后患者仍有反复发热、血细胞进行性减低等表现者，HLH-94方案应尽快应用。以恶性肿瘤为继发性因素者，需要在控制HLH后尽快针对恶性肿瘤进行治疗。除非恶性肿瘤被治愈，HLH的继发性病因永久消除，否则HLH不能被治愈。值得注意的是，对于EB病毒（Epstein-Barrvirus, EBV）相关HLH，完善EBV累及的淋巴细胞亚群对患者的治疗和预后具有非常关键的作用；多数患者病情凶险，常表现为复发难治性HLH，最终需要异基因造血干细胞移植治疗。

对HLH初始治疗不耐受/无效，或在诱导治疗减量后出现疾病进展者为复发难治性HLH，患者常表现为：临床症状恶化，例如发热、肝脾增大、神经系统表现、转氨酶及胆红素升高、全血细胞减少等；同时HLH相关的指标，如血清铁蛋白、可溶性白细胞介素2受体α链升高。以上患者建议尽早接受挽救治疗，目前国内外尚无统一的推荐方案。依托泊苷成功治疗HLH早在1980年就有文献报道，研究表明，依托泊苷可选择性祛除活化的T淋巴细胞而抑制炎症性细胞因子的产生，这些研究也奠定了依托泊苷在HLH治疗中的不可或缺的地位，因此，目前挽救治疗方案多在联合依托泊苷的基础上进行。

DEP方案（多柔吡星脂质体、依托泊苷、甲泼尼龙）挽救治疗成人难治性HLH患者取得了很好的疗效。对于难治性EBV相关HLH，在DEP方案基础上加用培门冬酶或是门冬酰胺酶，有助于控制病情并作为异基因造血干细胞移植的桥接治疗。此外，抗胸腺细胞球蛋白联合依托泊苷和地塞米松的治疗方案也在探索中。对于原发性HLH、复发难治性HLH以及伴有中枢神经系统受累者均应在HLH病情控制后尽快进行异基因造血干细胞移植。

目前国内为对于难治复发HLH治疗仍在探索中，在新药时代，生物免疫制剂使得HLH的治疗获得了很大进展。干扰素γ阻断抗体emapalumab在HLH中的研究较为深入，一项纳入27例复发难治HLH儿童的多中心研究报道，emapalumab联合地塞米松治疗，获得了63%的总体缓解率，其中，26%的患者达到完全缓解。FDA已批准将emapalumab用于治疗具有难治、复发性或进展性HLH或对传统HLH疗法不耐受的成人和儿童患者。阿仑单抗（抗CD52单克隆抗体）可使难治性HLH患者获益并桥接移植治疗。此外，一些针对细胞因子的单克隆抗体：抗肿瘤坏死因子α单抗（infliximab,etanercept）、抗白细胞介素6单抗（tocilizumab）、抗白细胞介素1单抗（anakinra）等生物制剂也被用于HLH的治疗探索，目前anakinra已被推荐应用于MAS患者。

芦可替尼单药应用即有改善HLH患者炎症状态的作用，是HLH治疗比较有前景的药物。此外，程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1, PD-1）作为细胞表面的免疫抑制性受体，是T细胞衰竭的重要调节分子之一，PD-1/PD-L1信号通路在免疫逃逸中发挥重要作用，有研究表明PD-1单抗能够扩增PD-1阳性T细胞并恢复HLH患者CD8阳性T细胞的脱颗粒和共刺激基因的表达，该药物在难治复发EBV相关HLH中获得了较高的反应率，因此也是目前研究较多的药物。

小结

HLH是一组异质性的全身性系统性疾病，临床表现多样，目前该疾病的诊断仍依据HLH-2004标准，个体化的患者管理需要建立在病因诊断的前提上。HLH的治疗需要兼顾两个方面：诱导治疗控制病情，同时祛除诱因防止复发。目前公认的诱导治疗仍是HLH-94方案，针对HLH诱因的有效治疗是防止复发的根本。目前DEP方案以及新药时代下的分子靶向药物也在HLH的治疗中崭露头角。

（摘自《中华医学信息导报》2021年第36卷第1期）

2020年肾移植领域相关研究进展

2020年围术期危急重症医学领域研究进展

关于学会

学会简介

学会章程

历史沿革

部门介绍

规章制度

相关文件

党建工作

中央和上级有关精神

工作动态

党风廉政

党建工作通讯

学习文件

学术交流

会议计划

征文通知

会议通知

系列期刊

新闻动态

科技评审

中华医学科技奖

举荐优秀人才和成果

临床医学科研专项资金

技术规范

委托项目评价

组织建设

专科分会

会员发展

工作动态

下载专区

继续教育

政策资讯

培训动态

特色专科

资质培训

培训报名

下载专区

科普

科普记

健康群

科普刊

[首页](#)

[关于学会](#)

[党建工作](#)

[学术交流](#)

[组织建设](#)

[继续教育](#)

[科技评审](#)

[对外交流](#)


[科普与健康](#)

[医疗鉴定](#)

[全继办](#)



地址：中国北京东四西大街42号 邮编：100710 总机：010-85158515 技术支持电话：010-85158789 邮箱：jszc@cma.org.cn

中华医学会版权所有 ICP备05052599-1号  京公安备 11040202450053号

纪检监察举报热线：010-

举报邮箱：jjianshen@cr