



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.004

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.004

· 综述与讲座 ·

噬血细胞综合征与脓毒症的鉴别要点

张佳慧 崔娜

[摘要] 噬血细胞综合征和脓毒症均存在过度炎症反应,临床表现部分重叠。然而针对噬血细胞综合征的积极免疫抑制治疗与脓毒症治疗原则截然不同,早期准确诊断至关重要。血细胞显著减少、脾肿大、高铁蛋白血症、低纤维蛋白原血症及高甘油三酯血症对鉴别两种疾病具有重要价值,基因检测、细胞因子谱和免疫表型可能对鉴别诊断有协助作用;发热、噬血现象、自然杀伤(NK)细胞活性和可溶性白细胞介素-2受体(sCD25)浓度对于疾病鉴别诊断无益。对于重症患者需警惕脓毒症合并噬血细胞综合征可能,在早期准确诊断基础上制定最佳治疗决策以挽救患者生命。

[关键词] 噬血细胞综合征; 脓毒症

[中图分类号] R593 **[文献标识码]** A

噬血细胞综合征又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),是一类由原发或继发性免疫异常导致的过度炎症反应综合征。这种免疫调节异常主要由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖,分泌大量炎症细胞因子而引起的一系列炎症反应。临床以长期发热、肝脾肿大及骨髓、肝、脾、淋巴结组织发现噬血现象为主要特征,实验室检查异常包括全血细胞减少、高铁蛋白血症、低或无自然杀伤(NK)细胞活性、可溶性白细胞介素(IL)-2受体(sCD25)升高、高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症。由于触发因素不同,HLH分为原发和继发性两大类。原发性HLH多由细胞毒性颗粒活性通路基因突变引起,是NK细胞和杀伤性T淋巴细胞(CTL)转运、加工以及功能缺失所导致,可在任何年龄段发病,但在婴幼儿阶段后,HLH主要继发于感染、自身炎症性疾病、自身免疫性疾病和恶性肿瘤。继发性HLH是由感染、肿瘤、免疫等多种病因启动免疫系统活化机制引起的一种反应性疾病,一般无家族病史或遗传基因缺陷^[1]。目前公认的HLH诊断标准由国际组织细胞协会于2004年修订(HLH-2004),符合以下两条标准中任何一条时可诊断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、AP3β1、MAGT1、CD27等

发现病理性突变;(2)至少符合以下8项中5项:①发热:体温>38.5℃,持续时间>7天;②脾肿大;③血细胞减少(累及外周血两系或三系):血红蛋白<90g/L,血小板计数<100×10⁹/L,中性粒细胞计数<1.0×10⁹/L且非骨髓造血功能减低所致;④高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症:甘油三酯>3mmol/L或高于同年龄的3个标准差,纤维蛋白原<1.5g/L或低于同年龄的3个标准差;⑤在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结中找到噬血细胞;⑥血清铁蛋白升高:铁蛋白≥500μg/L;⑦NK细胞活性降低或缺如;⑧sCD25升高^[2-3]。

脓毒症是指严重感染导致宿主免疫反应失调所引起的危及生命的器官功能损伤。感染后序贯器官衰竭评分(SOFA)快速增加≥2分是脓毒症相关器官功能损伤的临床判断标准。临床上,脓毒症也可出现发热、白细胞减少、铁蛋白升高、由弥漫性血管内凝血(DIC)引起的低纤维蛋白原血症和血小板减低等与HLH较为类似的表现。

HLH和脓毒症均存在过度炎症反应,临床表现部分重叠,但两者的临床治疗原则大相径庭,因此早期、准确鉴别诊断至关重要,在此基础上采取最佳临床治疗决策有助于挽救患者生命。本文按HLH诊断标准顺序对HLH与脓毒症的鉴别要点进行综述。

一、发热

HLH的发热症状由IL和肿瘤坏死因子(TNF)释放引起,典型表现具有以下特点:(1)持续发热:有研究报道诊断前发热持续时间为4~41天不等;(2)虽然可以伴有感染症状,但对抗生素治疗反应不佳;(3)临床一般情况较好。除新生儿外,患者无发热而考虑HLH诊

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82072226);北京市科学技术委员会重大专项(Z201100005520049)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院重症医学科

通讯作者:崔娜,E-mail:pumchcn@163.com

断需非常谨慎^[4]。与之不同,脓毒症患者可表现为体温升高或降低,即使体温正常也不能除外脓毒症诊断。

二、脾肿大

由于 HLH 患者存在淋巴细胞、巨噬细胞及组织细胞活化浸润、合并淋巴瘤或 EB 病毒感染,大部分患者有脾肿大表现。而脓毒症患者仅在未接受有效抗菌药物治疗的情况下可能出现脾肿大。因此,脾肿大是 HLH 与脓毒症的鉴别要点之一。

三、血细胞减少(累及外周血两系或三系)

HLH 患者早期即可表现为贫血和血小板减少。HLH 患者血红蛋白浓度中位数为 $7.2 \sim 7.9 \text{ g/dl}^{[5]}$, $86\% \sim 93\%$ 的患者出现血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}^{[6]}$, 约一半患者出现中性粒细胞减少。脓毒症患者也可出现血细胞计数异常,但一般程度较轻,可能与液体复苏的稀释作用和(或)DIC 导致的血小板消耗相关。研究表明,脓毒症患者入 ICU 时的血红蛋白中位数浓度为 10.4 g/dl ,血小板减少的发生率仅为 $14.5\% \sim 24\%^{[7]}$, 83% 患者的中性粒细胞计数 $> 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 。因此,明显的血细胞减少在脓毒症中十分罕见,可与 HLH 进行鉴别诊断。若患者同时出现血红蛋白 $< 8 \text{ g/dl}$ 、中性粒细胞减少症和血小板减少症,诊断 HLH 的特异性更强。

四、高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症

TNF 释放可以抑制脂肪酶活性,从而导致 HLH 患者血甘油三酯水平升高。 $30\% \sim 89\%$ 成年 HLH 患者符合甘油三酯 $> 3 \text{ mmol/L}$ 的诊断标准^[8-9]。虽然成人脓毒症患者亦可表现为甘油三酯升高,但往往低于 HLH 诊断标准,一般在 2 mmol/L 左右^[10]。因此,高甘油三酯血症是鉴别成人 HLH 和脓毒症的重要标志,特异性相对较高而敏感性较低。

在 HLH 中,由于巨噬细胞释放纤溶酶原激活物、裂解纤维蛋白原,致使低纤维蛋白原血症发生。HLH 患者中低纤维蛋白原血症发生率高达 $78\% \sim 79\%^{[11-12]}$ 。相反,作为一种急性期反应物,脓毒症患者的纤维蛋白原水平往往升高,中位数可达 $5.5 \text{ g/L}^{[13]}$ 。即使是出现 DIC 的患者,纤维蛋白原浓度均值仍大于 2 g/L 。即便如此,低纤维蛋白原血症的病因分析仍需考虑 DIC 的影响。对于不合并 DIC 的患者,低纤维蛋白原血症是鉴别 HLH 与脓毒症的可靠指标。

五、噬血现象

虽然噬血现象是 HLH 的病理性特征,但也常见于其他疾病及炎症状态,如流感、疟疾、风湿免疫病活动期及输血后;且噬血现象可能随 HLH 疾病进展逐渐加重,部分 HLH 患者早期不会发生明显噬血现象,需反复骨

髓穿刺才可能获得阳性结果。因此,HLH 患者中骨髓病理检查发现噬血现象的差异较大,在 $52\% \sim 100\%$ 之间。噬血现象诊断 HLH 的敏感性为 83% , 特异性为 60% 。但众多学者认为,虽然 HLH 存在明显噬血现象,但在其他标准不支持诊断的情况下,噬血现象对 HLH 的诊断也缺乏特异性,并非诊断 HLH 的充分必要条件;而未发现噬血现象患者也不应延迟 HLH 治疗。脓毒症患者亦可出现噬血现象,其发生率与 HLH 相当,约为 $64\% \sim 83\%$ 。因此,噬血现象并不能鉴别 HLH 与脓毒症。

六、血清铁蛋白升高

铁蛋白由活化的巨噬细胞分泌,是评估 HLH 活性和预后的重要标志物之一,也是 HLH 最具特征性的表现。HLH 患者的血清铁蛋白浓度可达极高水平,一般高于 $10\,000 \text{ ng/ml}$,有时甚至超过 $100\,000 \text{ ng/ml}^{[14]}$ 。如此高浓度的血清铁蛋白亦可见于先天性铁代谢缺陷、肝功能衰竭和系统性少年特发性关节炎/成人斯蒂尔病。血清铁蛋白 $> 7\,500 \sim 10\,000 \text{ ng/ml}$ 诊断 HLH 的特异性很高,但敏感性有限。因此,即使患者铁蛋白水平极度升高,也不能确诊 HLH,而应结合其他诊断标准共同分析。对于无铁代谢缺陷和输血史的患者,血清铁蛋白 $> 2\,000 \text{ ng/ml}$ 时应尽快完善 HLH 诊断标准中的其他指标检测。虽然铁蛋白与纤维蛋白原类似,也属于急性期反应物,但脓毒症患者的铁蛋白水平往往低于 HLH 患者诊断标准,研究报道中位数为 $432 \text{ ng/ml}^{[15]}$ 。疑似脓毒症的患者应常规监测铁蛋白水平,若明显升高需考虑完善 HLH 诊断,评估是否合并 HLH。

七、NK 细胞活性降低或缺如

NK 细胞活性降低或缺如是 HLH 的发病机制之一。需注意,NK 细胞活性降低是指 NK 细胞杀伤靶细胞的功能降低,不能简单以 NK 细胞数量或比例来替代。儿童 HLH 患者中约 $50\% \sim 100\%$ 满足这一诊断标准。关于 NK 细胞活性的检测方法国内外尚无统一规定,推荐使用荧光细胞构建与流式细胞技术相结合的手段检测 NK 细胞杀伤活性方法。NK 细胞的功能学检查,尤其是脱颗粒功能检测($\Delta\text{CD}107\text{a}$)将成为诊断 HLH 的重要手段之一。该试验(阈值 $< 5\%$)诊断遗传性脱颗粒障碍的敏感性和特异性分别为 96% 和 88% ,仅 22% 的继发性 HLH 患者为阳性^[16]。在脓毒症患者中, 96% 成人患者和 100% 新生儿患者存在 NK 细胞活性下降($< 10\%$)。研究表明,革兰阴性菌外膜的组成成分脂多糖能作用于 NK 细胞,使其脱颗粒能力下降,因此 NK 细胞活性不能作为鉴别 HLH 和脓毒症的有效标准。

八、sCD25 升高

在自身免疫性疾病、肿瘤(尤其是淋巴组织增殖

性疾病)和感染中,sCD25 浓度可反映免疫活化程度。sCD25 >2 400 IU/ml 诊断 HLH 的特异性为 93%,约 50%~100% 的 HLH 患者符合这一标准,sCD25 浓度中位数为 2 963~21 500 IU/ml。在 HLH 患者中,sCD25 检测对疾病严重程度的评估优于其他指标。另外,sCD25 和铁蛋白的比值升高常见于淋巴瘤相关 HLH,这可能是区分继发性 HLH 的一项有效指标。当然,脓毒症患者的 sCD25 浓度亦可升高。由于 sCD25 经过肾脏分解代谢和排泄,急性肾损伤患者的 sCD25 浓度往往高于 4 500 IU/ml,而脓毒症肾损伤患者的 sCD25 浓度可高达 15 000 IU/ml。尽管 sCD25 数值极高提示 HLH 可能性更大,但无法很好鉴别 HLH 与脓毒症。此外,sCD25 检测需在特殊实验室进行,临床实用性较低。

九、其他

1. 分子诊断:原发性 HLH 的诊断基于分子生物学检查标准,目前已知的 HLH 相关基因包括:PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3β1、MAGT1、CD27 等。基因测序确定 HLH 相关缺陷基因是诊断原发性 HLH 的金标准。无论儿童还是成人均存在原发性 HLH 可能。对于发病年龄 ≤2 岁、未找到明确病因和反复发作的 HLH 患者,均应行基因测序。脓毒症的分子诊断在诊断标准中没有提及,对易诱发脓毒症的基因突变分析在临床实践中也没有常规应用。

2. 细胞因子分析:由于 HLH 的很多临床表现和实验室发现均可用淋巴细胞和组织细胞浸润组织器官及高细胞因子血症来解释,因此,高通量检测 HLH 相关细胞因子谱有助于提高诊断 HLH 的敏感性和特异性。研究表明,干扰素(IFN)-γ、IL-6、IL-10、IL-18 对 HLH 均有诊断价值。IFN-γ > 75 pg/ml 和 IL-10 > 60 pg/ml 诊断 HLH 具有 98.9% 的敏感性和 93% 的特异性,而脓毒症患者中这两种细胞因子普遍低于上述阈值^[17]。当然,细胞因子谱分析对于 HLH 的诊断价值仍处于研究阶段,其在鉴别诊断中的用途尚未明确。

3. 免疫表型:T 细胞抗原活化是 HLH 病理生理的关键部分。体内抗原活化人类 T 细胞可以通过 CD38 和 HLA-DR 的阳性表达进行鉴别。有研究表明,CD8⁺CD38^{high}/HLA-DR⁺ > 7% 可以鉴别 HLH 与脓毒症,敏感性为 100%,特异性为 89%^[18]。

4. 其他相关症状:淋巴细胞及组织细胞的活化浸润还会导致 HLH 患者神经系统症状、淤胆型肝炎、淋巴结肿大等,但这些临床表现在脓毒症相关器官功能损伤过程中也会发生,不能作为两种疾病鉴别诊断的依据。

综上所述,HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病,延迟治疗可能导致死亡率升高,及时诊断、正确治疗是改善患者预后的重要措施。脓毒症是导致重症患者死亡的重要病因,与 HLH 的治疗原则差异很大,早

期鉴别诊断至关重要。目前研究和循证医学证据证实,血细胞显著减少、脾肿大、高铁蛋白血症、低纤维蛋白原血症及成人患者存在高甘油三酯血症是鉴别两种疾病的重要临床表现;基因检测、细胞因子谱和免疫表型可能对疾病的鉴别诊断有协助作用;而发热、噬血现象、NK 细胞活性和 sCD25 浓度检测对于两种疾病的鉴别诊断没有帮助。相信在不久的将来,随着发病机制相关基础和临床研究的不断深入,HLH 和脓毒症的鉴别诊断将更加明晰、推动临床精准化治疗更快发展。

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] 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(2):91-95.
- [3] Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients; diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):244.
- [4] Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same; Differential diagnosis of HLH and sepsis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 114:1-12.
- [5] Lehmberg K, Pink I, Eulenburg C, et al. Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(6):1245-1251.
- [6] Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients [J]. *Medicine*, 2014, 93(2):100-105.
- [7] Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, et al. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis; incidence, risk factors, and its association with clinical outcome [J]. *J Intensive Care*, 2013, 1(1):9.
- [8] Schram AM, Comstock P, Campo M, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults; a multicentre case series over 7 years [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(3):412-419.
- [9] Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, et al. Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(6):851-859.
- [10] Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, et al. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis [J]. *J Crit Care*, 2014, 29(5):723-727.
- [11] Meeths M, Horne A, Sabel M, et al. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden [J]. *Pediatric blood cancer*, 2015, 62(2):346-352.
- [12] Li F, Li P, Zhang R, et al. Identification of clinical features of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS): an analysis of 69 patients with hemophagocytic syndrome from a single-center in central region of China [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4):902.
- [13] Lissalde-Lavigne G, Combesure C, Muller L, et al. Simple coagulation tests improve survival prediction in patients with septic shock [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(4):645-653.
- [14] Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population [J]. *Blood*, 2015, 125(10):1548-1052.
- [15] Piagnerelli M, Cotton F, Herpain A, et al. Time course of iron metabolism in critically ill patients [J]. *Acta Clin Belg*, 2013, 68(1):22-27.
- [16] Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 119(12):2754-2763.
- [17] Xu XJ, Tang YM, Song H, et al. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children [J]. *J Pediatr*, 2012, 160(6):984-990.
- [18] Chaturvedi V, Marsh RA, Zoref-Lorenz A, et al. T-cell activation profiles distinguish hemophagocytic lymphohistiocytosis and early sepsis [J]. *Blood*, 2021, 137(17):2337-2346.

(收稿日期:2021-12-27)

(本文编辑:张一冰)