

## 噬血细胞综合征(HPS)的 早期鉴别诊断和实验室结果分析\*

王 玲,尹春燕,肖延凤,郭 漫,毛 华,李红艳

(西安交通大学第二附属医院儿科,西安 710004)

**摘要:**目的 分析儿童骨髓噬血细胞现象的病因和临床特点,为噬血细胞综合征(HPS)的早期诊断和鉴别诊断提供依据。方法 收集73例骨髓片存在噬血现象患儿的临床资料,根据是否达到噬血细胞综合征的诊断标准进一步分为HPS组和非HPS组,分析两组患儿的病因、诊断、临床特点、血常规、生化、血脂、凝血、铁蛋白及NK细胞,并进行统计学分析。结果 ①所有HPS患儿起病时均有发热,占100%;28例非HPS患儿存在发热,占有非HPS患儿的71.79%;两组患儿发热率比较,差异具有统计学意义( $\chi^2=4.62, P<0.05$ )。②HPS组患儿二系减少,高三酰甘油、低纤维蛋白原、高铁蛋白和低NK细胞发生率显著高于非HPS组,差异具有统计学意义( $\chi^2=3.51\sim6.36, P<0.05$ )。③HPS组白细胞总数、中性粒细胞、红细胞、血红蛋白和血小板均显著低于非HPS组,差异具有统计学意义( $t$ 值=3.01~5.62,  $P<0.05$ )。④在病因分析上,HPS和非HPS均以感染性疾病居多,非HPS还可见川崎病、全身性幼年类风湿关节炎等疾病。结论 儿童骨髓中出现噬血现象,并非仅见于HPS,需根据临床症状和检验结果综合评价。

**关键词:**儿童;骨髓;噬血现象;噬血细胞综合征

中图分类号:R557.4;R446.113 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)04-107-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.030

## Analysis of the Etiology and Clinical Features of Bone Marrow in Children with Hemophagocytic Phenomenon

WANG Ling, YIN Chun-yan, XIAO Yan-feng, GUO Man, MAO Hua, LI Hong-yan

(Department of Pediatrics,

the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the etiology and clinical features of bone marrow in children with hemophagocytic phenomenon and provide a theoretical basis for early diagnosis and differential diagnosis of hemophagocytic syndrome (HPS). **Methods** The clinical data of 73 cases whose bone marrow smears existed hemophagocytic phenomenon were collected in two years, and all of children were divided into non-HPS and HPS group. The etiology, diagnosis, clinical features, biochemical, blood lipids, blood clotting, iron protein and NK cells of two groups were analyzed. **Results** ①100% of children with HPS had fever, 28 cases of children with non-HPS had fever, accounting for 71.79%. Fever rate of two groups was significant difference ( $\chi^2=4.62, P<0.05$ ). ②The incidence of two cell lines reduction, high triglycerides, low fibrinogen, high ferritin and low NK cell of HPS group were significantly higher than non-HPS group, the differences were significant ( $\chi^2=3.51\sim6.36, P<0.05$ ). ③Infectious diseases were mostly pathogen of HPS and non-HPS. The count of WBC, RBC, HB, PLT in HPS group were lower than non-HPS group, the differences were significant ( $t=3.01\sim5.62, P<0.05$ ). ④Visible Kawasaki disease and systemic juvenile rheumatoid arthritis were also major etiology. **Conclusion** Hemophagocytic phenomenon appear in many diseases, was not just restricted to HPS. It need to comprehensive evaluated the based on clinical symptoms and test results.

**Keywords:** children; bone marrow; hemophagocytic phenomenon; hemophagocytic syndrome

噬血性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),又名噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),是一种表现为单核巨噬细胞系统过度反应的疾病。HPS病情进展迅速,如果诊断治疗不及时,可能危及生命。HPS早期的症状及实验室检查缺乏特异性,多数患者骨髓涂片中可见噬血现象(单核-巨噬细胞吞噬其他血细胞)。但是,临床上一些非HPS的患儿

骨髓中也可见到噬血细胞,如何早期鉴别HPS和非HPS对于临床诊断及治疗极为重要。因此本研究的目的分析73例骨髓中存在噬血现象患儿的临床特点及实验室结果,为HPS的早期诊断及鉴别提供一定的指导。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 2013年1月~2015年12月于西安交通大学第二附属医院儿科住院并且骨髓涂片

\* 作者简介:王 玲(1965—),女,本科,主管技师,主要从事小儿血液系统疾病相关检验工作, Tel:13909215873。

通讯作者:肖延凤,女,主任医师,主要从事小儿血液及内分泌疾病的研究工作。

存在噬血现象的患儿 73 例。其中男性 46 例,女性 17 例,年龄 6 个月~14 岁。根据中华人民共和国国家标准 HPS-2004 诊断标准<sup>[1]</sup>将患儿分为两组,即噬血细胞综合征(HPS)组 34 例,男性 20 例,女性 14 例,年龄  $6.7 \pm 3.5$  岁;非 HPS 组 39 例,男性 26 例,女性 13 例,年龄  $7.1 \pm 2.8$  岁。

1.2 仪器与试剂 ①仪器:全血细胞分析仪、全自动生化仪;②试剂:酶联免疫试剂盒为德国 BRAHMS Diagnostica GmbH 公司产品、血清 CRP 使用芬兰 Orion Diagnostica 公司试剂及测定仪。

1.3 方法 入院后收集所有患儿临床资料并完善相关实验室检查,例如全身查体,测量体温,骨髓检查,检测血常规、肝功、凝血功能、血清铁蛋白、乳酸脱氢酶、三酰甘油、外周血 CRP,以及 IL-2, IL-6 等细胞因子。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计学软件对所有数据进行分析,计数资料以率表示,采用卡方检验;计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;以  $\alpha=0.05$  为检验水准,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床症状及实验室指标

2.1.1 两组症状和实验室指标比较:见表 1。结果显示:两组患儿发热率比较差异具有统计学意义( $\chi^2=4.62, P<0.05$ )。脾脏肿大发生率在两组间比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.27, P>0.05$ )。两组患儿二系减少,高三酰甘油、低纤维蛋白原、高铁蛋白、低 NK 细胞比较, HPS 组以上指标与非 HPS 组比较差异均具有统计学意义( $\chi^2=3.51 \sim 6.36, P<0.05$ )。

表 1 两组症状和实验室相关指标的比较[ $n(\%)$ ]

项目	HPS 组( $n=34$ )	非 HPS 组( $n=39$ )	$\chi^2$
发热	34(100)	28(71.79)	4.62
脾大	18(52.94)	16(41.03)	1.27
两系减低	27(79.41)	13(33.33)	6.36
高三酰甘油	21(61.76)	9(23.08)	5.72
高 AST	27(79.41)	16(41.03)	4.89
高 LDH	11(32.35)	10(25.64)	1.76
低纤维蛋白原	17(50.00)	11(28.21)	3.51
高血清铁蛋白	21(61.76)	11(28.21)	6.01
NK 细胞减低	24(70.59)	12(30.77)	5.89

2.1.2 两组患儿实验室结果比较:见表 2。结果显示: HPS 组白细胞总数、中性粒细胞、红细胞、血红蛋白和血小板均显著低于非 HPS 组,差异具有统计学意义( $t$  值 =  $3.01 \sim 5.62$ , 均  $P<0.05$ )。HPS 组与非 HPS 组相比,差异无统计学意义( $t$  值 =  $0.96 \sim 2.34$ , 均  $P>0.05$ )。

表 2 HPS 组和非 HPS 组实验室结果的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	HPS 组	非 HPS 组	$t$
WBC( $\times 10^9$ )	$2.21 \pm 1.17$	$3.75 \pm 1.95$	4.34
ANC( $\times 10^9$ )	$0.84 \pm 0.53$	$2.78 \pm 1.02$	5.62
RBC( $\times 10^{12}$ )	$2.89 \pm 1.31$	$3.34 \pm 1.23$	3.01
HB(g/L)	$88 \pm 30$	$105 \pm 24$	4.36
PLT( $\times 10^9$ )	$97.24 \pm 44.24$	$144.31 \pm 62.17$	4.72
CRP(mg/L)	$26.74 \pm 4.32$	$22.58 \pm 2.65$	1.62
IL-2(U/ml)	$425.34 \pm 175.34$	$463.43 \pm 117.45$	0.96
IL-6(pg/ml)	$12.23 \pm 3.45$	$11.31 \pm 2.34$	1.18
IL-8(pg/ml)	$34.21 \pm 11.04$	$32.02 \pm 9.67$	2.03
IL-10(pg/ml)	$22.23 \pm 4.42$	$19.45 \pm 3.45$	2.34

2.1.3 对 73 例患儿进行骨髓细胞学检查,发现所有患儿均可见不同程度的噬血现象,14 例吞噬活跃,以吞噬血小板、淋巴细胞、晚幼红细胞为主。两组吞噬现象无明显差异。血液系统疾病有各自骨髓特点;感染性疾病患儿骨髓有感染性骨髓象特征。

2.2 噬血现象的病因分析 见表 3。对两组患儿的病因进行分析发现, HPS 组以 EB 病毒感染、上呼吸道感染、脓毒症及血液病所占比例较高,其余原因较为分散。非 HPS 组除常见感染(上呼吸道感染、脓毒症、EB 病毒感染)、全身性幼年类风湿关节炎以外,其它原因更为分散。

表 3 HPS 组和非 HPS 组病因分析[ $n(\%)$ ]

病因	HPS 组( $n=34$ )	非 HPS 组( $n=39$ )
EB 病毒感染	13(38.24)	9(23.08)
上呼吸道感染	5(14.71)	9(23.08)
脓毒症	9(26.47)	9(23.08)
免疫性血小板减少性紫癜	2(5.88)	2(5.13)
川崎病	0	2(5.13)
MDS	1(2.94)	0
全身性幼年类风湿关节炎	0	7(17.95)
肺含铁血黄素沉着症	0	1(2.55)
恶性淋巴瘤	2(5.88)	0
病因不明	2(5.88)	0

3 讨论 现今认为 HPS 主要是由穿孔素依赖的细胞毒作用存在缺陷。该细胞毒作用是由自然杀伤细胞(NK)和细胞毒性 T 细胞(CTL)介导的。其缺陷可能导致机体内抗原物质不能及时被清除。持续存在的抗原物质使机体免疫系统不断受到刺激,从而导致抗原特异性 T 细胞的增殖失控,进而使 CTL 持续收到活化以及增殖信号。CTL 在扩增的同时会分泌大量干扰素(IFN)- $\gamma$ <sup>[2]</sup>。巨噬细胞在 IFN- $\gamma$  的刺激下可分泌大量细胞因子,形成细胞因子风暴<sup>[3]</sup>。此时激活的巨噬细胞具备吞噬作用,因此在骨髓、脾脏等部位可见到不同程度的吞噬血细胞现象。本组 73 例患儿中符合 HPS 诊

断条件者 34 例,骨髓有噬血现象但不够 HPS 诊断条件者 39 例。从病因分析可见,本组 HPS 主要与感染有关,占 79.41%,其中 EBV 感染最多,此外,血液疾病占 14.71%;非 HPS 39 例中仍以感染性疾病为主,此外可见川崎病、全身性幼年类风湿关节炎、肺含铁血黄素沉着症等。机体内感染等多种因素均可能导致免疫细胞激活的疾病,均有可能使炎性因子大量释放,进而激活巨噬细胞的吞噬作用。因此,骨髓中见到噬血细胞现象,并非都能够诊断 HPS。

HPS 按病因可分为遗传性和继发性两大类,继发性噬血细胞综合征包括感染相关性、自身免疫相关性和恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征。其临床表现复杂,起病急骤,容易误诊,病死率高,如能早期及时诊断治疗有利于改善预后<sup>[4]</sup>。骨髓出现噬血现象与 HPS 密切相关,但部分患儿不符合 HPS,两者的鉴别诊断对于治疗方案的制定和预后都极为重要。本组临床资料分析显示,HPS 组患儿起病均有发热,而非 HPS 组仅有 71.79% 发热;HPS 组两系减低,高 AST, NK 细胞减低,高三酰甘油和高血清铁蛋白,异常率均明显高于非 HPS 组;非 HPS 患儿临床表现、血常规和实验室检查的异常较轻,通过抗感染、对症支持和原发病治疗,骨髓噬血现象 2 周消失,预后良好。HPS 组中除了抗感染、对症支持外,均采用 HPS 2004 方案或激素治疗。

EBV 是 HPS 的常见病因,称为 EBV 相关噬血细胞综合征(EBV-HPS)<sup>[5]</sup>。本 HPS 组中 EBV 感染占到 38.24%。EBV-HPS 的具体机制至今尚未完全明确。有研究认为 EBV 感染 NK/T 细胞后使其扩增,选择性地上调 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  及其他一些细胞因子的表达,而这又反过来刺激组织细胞和巨噬细胞<sup>[6]</sup>,导致大量活化的 T 细胞和组织细胞在各器官大量积聚。其诊断需符合 HPS 诊断标准、存在 EBV 感染证据及除外原发性 HLH 及淋巴瘤相关噬血细胞综合征等原发病。本资料非 HPS 中也有 23.08% 为 EBV 感染,而 73 例有噬血现象的病例中约有 1/3 是 EBV 感染,表明在 EBV 感染易诱导巨噬细胞激活。由此提示,临床上在 EBV 感染的同时,应该注意 HPS 的指标观察,及时诊断 HPS,及时治疗。

HPS 早期骨髓特点是,有核细胞呈增生活跃,多表现有反应性组织细胞增多,噬血现象不明显,或仅见少量噬血细胞,吞噬有核红细胞及血小板等,疾病极期~晚期骨髓象有核细胞增生度明显降低,造血细胞明显抑制,并出现较多噬血细胞,主要吞噬有核红细胞、红细胞、中性粒细胞、血小板及其

它有核细胞。一些病毒感染相关性 HPS 患者早期骨髓象可以是正常的,但出现骨髓有核细胞增生低下,随之出现噬血细胞并逐渐增加,并伴有活跃吞噬血细胞现象,这是一个动态发展的过程。本资料中 HPS 组约有 1/3 诊断 HPS 时,骨髓中的噬血现象并不明显,表现为网状细胞增多,2~5 个吞噬血小板、红细胞的巨噬细胞,与非 HPS 的骨髓表现基本一致;随着 HPS 患儿病情加重,第二次骨髓象出现较多噬血细胞,且大量吞噬有核红细胞、红细胞、中性粒细胞及血小板等。应该注意,HPS 患儿骨髓噬血细胞现象与病程的时段有关,发病初期噬血现象可能不显著。因在骨髓涂片制片过程中体积较大细胞多不均匀散在分布于片头、片周及片尾部分,故骨髓分类计数并不一定能见到噬血细胞,尤其在发病初期,噬血细胞只少量散在分布。故对临床高度怀疑、但分类计数未见噬血细胞的病例须细心观看全片,应绕骨髓膜环视一周,多部位、多张片观察,必要时换部位抽取骨髓涂片镜检。即使没有获得骨髓或器官中噬血细胞增多的证据,也仍不能排除 HPS 的可能。

#### 参考文献:

- [1] 胡群,张小玲.噬血细胞综合征诊断指南(2004)[J].实用儿科临床杂志,2008,23(3):235-236.  
Hu Q, Zhang XL. Diagnostic guidelines for hemophagocytic syndrome (2004)[J]. J Appl Clin Pediatr, 2008,23(3):235-236.
- [2] 何涛君,陆学东.细胞因子在抗病毒免疫中作用的研究进展[J].现代检验医学杂志,2014,29(1):28-31.  
He TJ, Lu XD. Research progression on cytokines in antiviral immunity[J]. J Mod Lab Med, 2014,29(1):28-31.
- [3] 张滔,陈建行,熊梅.噬血细胞综合征研究进展[J].临床和检验医学杂志,2013,12(23):1938-1941.  
Zhang T, Chen JX, Xiong M. Bear plum progress hemophagocytic syndrome[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2013,12(23):1938-1941.
- [4] 王新宝,崔红.儿童噬血细胞综合征的研究进展[J].医学综述,2014,20(17):3192-3194.  
Wang XB, Cui H. Research progress on hemophagocytic syndrome in Children[J]. Medical Recapitulate, 2014,20(17):3192-3194.
- [5] Young P, Peroni J, Finn BC, et al. Síndrome hematofagocítico: Reporte de cuatro casos y revisión de la literatura[J]. Revista Medical de Chile, 2011,139(2):224-229.
- [6] 卫青,王昭. EB 病毒相关噬血细胞综合征研究进展[J].中国实验血液学杂志,2011,19(6):1541-1544.  
Wei Q, Wang Z. Research advance of epstein-barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis review[J]. Journal of Experimental Hematology, 2011,19(6):1541-1544.