

# 成人噬血细胞综合征患者血浆 IL-6, IL-8 和 IL-10 水平分析 及其与预后的相关性研究

武 坤<sup>1,2,3a</sup>, 马晓波<sup>1,2,3a</sup>, 杨金荣<sup>3b,4</sup>, 聂 波<sup>3b,4</sup>, 周 强<sup>3b,4</sup>, 程沈菊<sup>1,2,3a</sup>, 罗 珊<sup>1,2,3a</sup>, 曾 云<sup>3b,4</sup>

(1. 云南省检验医学重点实验室, 昆明 650032; 2. 云南省医学检验临床医学研究中心, 昆明 650032; 3. 昆明医科大学第一附属医院 a. 医学检验科; b. 血液科, 昆明 650032; 4. 云南省血液病研究中心, 昆明 650032)

**摘要:** 目的 检测成人噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 患者血浆 IL-6, IL-8 和 IL-10 水平, 并分析其与预后相关性。方法 选取 2018 年 1 月~2021 年 1 月昆明医科大学第一附属医院收治的成人噬血细胞综合征患者 60 例为研究对象 (HPS 组), 根据患者处于急性期或缓解期分为急性期组 ( $n=32$ ) 和缓解期组 ( $n=28$ ), 根据患者结局分为存活组 ( $n=51$ ) 和死亡组 ( $n=9$ )。选择同期 60 例健康体检人群作为对照组。采用流式细胞术分析血液中免疫活性细胞含量、血浆 IL-8, IL-10 和 IL-6 水平。对患者进行随访, 采用 Kaplan-Meier 法分析细胞因子 IL-8, IL-10, IL-6 表达水平与患者生存时间的关系。结果 HPS 组 NK 细胞检出率 ( $15.59\% \pm 2.81\%$ ) 显著低于对照组 ( $23.92\% \pm 3.92\%$ ), CTL 细胞 ( $31.07\% \pm 3.29\%$ )、单核细胞 ( $7.59\% \pm 1.84\%$ ) 检出率显著高于对照组 ( $22.53\% \pm 5.41\%$ ,  $5.16\% \pm 1.72\%$ ), 差异均有统计学意义 ( $t=12.969, 11.224, 8.728$ , 均  $P < 0.05$ )。HPS 组血浆 IL-6 ( $83.2 \pm 9.8\text{pg/ml}$ ), IL-8 ( $104.8 \pm 14.3\text{pg/ml}$ ) 和 IL-10 ( $211.2 \pm 17.3\text{pg/ml}$ ) 水平显著高于对照组 ( $31.1 \pm 7.4\text{pg/ml}$ ,  $16.5 \pm 4.3\text{pg/ml}$ ,  $26.9 \pm 1.9\text{pg/ml}$ ), 差异有统计学意义 ( $t=39.824, 62.382, 115.630$ , 均  $P < 0.05$ )。急性期患者 IL-6 ( $99.8 \pm 7.5\text{pg/ml}$ ), IL-8 ( $127.6 \pm 12.9\text{pg/ml}$ ) 和 IL-10 ( $294.9 \pm 24.1\text{pg/ml}$ ) 水平显著高于缓解期 ( $69.1 \pm 4.1\text{pg/ml}$ ,  $84.8 \pm 6.6\text{pg/ml}$ ,  $137.9 \pm 7.7\text{pg/ml}$ ), 差异有统计学意义 ( $t=20.004, 16.477, 34.908$ , 均  $P < 0.05$ )。死亡组患者 IL-6 ( $125.1 \pm 16.7\text{pg/ml}$ ), IL-8 ( $193.9 \pm 25.8\text{pg/ml}$ ) 和 IL-10 ( $474.7 \pm 65.3\text{pg/ml}$ ) 水平显著高于存活组 ( $75.8 \pm 6.3\text{pg/ml}$ ,  $89.2 \pm 9.0\text{pg/ml}$ ,  $164.7 \pm 18.7\text{pg/ml}$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=15.994, 22.777, 28.747$ , 均  $P < 0.05$ )。IL-6, IL-8, IL-10 高水平患者中位生存时间 ( $16.4 \pm 2.8$  月,  $14.7 \pm 3.8$  月,  $30.5 \pm 5.1$  月) 明显低于低水平患者 ( $24.7 \pm 5.3$  月,  $24.0 \pm 1.7$  月,  $55.3 \pm 4.7$  月), 差异具有统计学意义 ( $t=7.229, 23.608, 35.411$ , 均  $P < 0.05$ )。随着治疗的进行, HPS 患者血浆 IL-6, IL-8, IL-10 水平呈下降趋势 ( $t=5.025, 17.395, 8.337$ , 均  $P < 0.05$ )。结论 细胞因子 IL-6, IL-8 和 IL-10 在 HPS 患者血浆中水平升高, 高水平血浆 IL-6, IL-8, IL-10 与 HPS 患者预后不佳。

**关键词:** 噬血细胞综合征; 白细胞介素 -6; 白细胞介素 -8; 白细胞介素 -10

**中图分类号:** R593.3; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-019-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.004

## Analysis of IL-6, IL-8 and IL-10 Levels in Adult Patients with Hemophagocytic Syndrome and Their Correlation with Prognosis

WU Kun<sup>1,2,3a</sup>, MA Xiaobo<sup>1,2,3a</sup>, YANG Jinrong<sup>3b,4</sup>, NIE Bo<sup>3b,4</sup>, ZHOU Qiang<sup>3b,4</sup>, CHENG Shenju<sup>1,2,3a</sup>, LUO Shan<sup>1,2,3a</sup>, ZENG Yun<sup>3b,4</sup> (1. Yunnan Key Laboratory of Laboratory Medicine, Kunming 650032, China; 2. Yunnan Institute of Laboratory and Clinical Medicine, Kunming 650032, China; 3a. Department of Clinical Laboratory; 3b. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 4. Yunnan Institute of Hematology, Kunming 650032, China)

**Abstract: Objective** To detect IL-6, IL-8, and IL-10 levels in adult patients with hemophagocytic syndrome (HPS) and analysis of their correlation with prognosis. **Methods** Sixty patients with hemophagocytic syndrome admitted to the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2018 to January 2021 were selected as the research subjects (HPS group). They were divided into acute phase group ( $n=32$ ) and remission phase group ( $n=28$ ) based on their acute or remission phase, survival group ( $n=51$ ) and death group ( $n=9$ ) based on their outcomes, and 60 healthy individuals in the same period were selected as the control group. Flow cytometry was used to analyze the content of immune active cells in the blood and plasma levels of IL-8, IL-10, and IL-6. Follow up patients and analyze the relationship between the expression

**基金项目:** 云南省科技厅科技计划项目 (202201AY070001-058): DNMT1 在记忆性 NK 细胞对急性髓系白血病细胞抑制作用的机制研究; 云南省“高层次人才支持计划”名医专项基金资助项目 (RLMY20200020)。

**作者简介:** 武坤 (1981-), 男, 医学博士, 主管检验师, 研究方向: 恶性血液病临床检测, E-mail: wukunnana@126.com。

levels of cytokines IL-8, IL-10 and IL-6, and patient survival time using Kaplan Meier method. **Results** The detection rate of NK cells ( $15.59\% \pm 2.81\%$ ) in the HPS group was significantly lower than that in the control group ( $23.92\% \pm 3.92\%$ ), while the detection rates of CTL cells ( $31.07\% \pm 3.29\%$ ) and monocytes ( $7.59\% \pm 1.84\%$ ) were significantly higher than those in the control group ( $22.53\% \pm 5.41\%$ ,  $5.16\% \pm 1.72\%$ ) with statistically significant differences ( $t=12.969, 11.224, 8.728$ , all  $P<0.05$ ). The levels of IL-6 ( $83.2 \pm 9.8\text{pg/ml}$ ), IL-8 ( $104.8 \pm 14.3\text{pg/ml}$ ) and IL-10 ( $211.2 \pm 17.3\text{pg/ml}$ ) in HPS group were significantly higher than those in control group ( $31.1 \pm 7.4\text{pg/ml}$ ,  $16.5 \pm 4.3\text{pg/ml}$ ,  $26.9 \pm 1.9\text{pg/ml}$ ), the differences were statistically significant ( $t=39.824, 62.382, 115.630$ , all  $P<0.05$ ). The levels of IL-6 ( $99.8 \pm 9.8\text{pg/ml}$ ), IL-8 ( $127.6 \pm 12.9\text{pg/ml}$ ) and IL-10 ( $294.9 \pm 24.1\text{pg/ml}$ ) in acute phase patients were significantly higher than those in remission phase patients ( $69.1 \pm 4.1\text{pg/ml}$ ,  $84.8 \pm 6.6\text{pg/ml}$ ,  $137.9 \pm 7.7\text{pg/ml}$ ), with statistically significant differences ( $t=20.004, 16.477, 34.908$ , all  $P<0.05$ ). The levels of plasma IL-6 ( $125.1 \pm 16.7\text{pg/ml}$ ), IL-8 ( $193.9 \pm 25.8\text{pg/ml}$ ) and IL-10 ( $474.7 \pm 65.3\text{pg/ml}$ ) in the death group were significantly higher than those in the survival group ( $75.8 \pm 6.3\text{pg/ml}$ ,  $89.2 \pm 9.0\text{pg/ml}$ ,  $164.7 \pm 18.7\text{pg/ml}$ ), with statistically significant differences ( $t=15.994, 22.777, 28.747$ , all  $P<0.05$ ). The median survival time of patients with high levels of plasma IL-6, IL-8 and IL-10 ( $16.4 \pm 2.8$  months,  $14.7 \pm 3.8$  months,  $30.5 \pm 5.1$  months) was significantly lower than that of patients with low levels ( $24.7 \pm 5.3$  months,  $24.0 \pm 1.7$  months,  $55.3 \pm 4.7$  months), and the differences were statistically significant ( $t=7.229, 23.608, 35.411$ , all  $P<0.05$ ). As treatment progressed, the levels of plasma IL-6, IL-8 and IL-10 in HPS patients showed a decreasing trend ( $t=5.025, 17.395, 8.337$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of cytokines plasma IL-6, IL-8 and IL-10 were elevated in HBS patients, while high levels of IL-6, IL-8 and IL-10 have poor prognosis in HBS patients.

**Keywords:** hemophagocytic syndrome; interleukin-6; interleukin-8; interleukin-10

噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 是一种临床危重综合征, 主要由遗传、获得性免疫缺陷、重症感染等导致的无法控制的过度炎症引起, 临床表现为发热、脾肿大、淋巴结病、黄疸、皮疹、三酰甘油和铁蛋白水平升高、纤维蛋白原水平降低等<sup>[1]</sup>。HPS 与败血症、多脏器衰竭等疾病症状相似, 临床表现不具有特异性, 并且病情进展迅速, 因此该病的诊断、治疗成为临床难点<sup>[2]</sup>。HPS 通常伴有免疫细胞异常活化, HPS 的潜在机制之一是 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞介导的细胞毒性受损, 进而引起抗原驱动的继发免疫系统激活, 释放大细胞因子, 造成“因子风暴”, 对患者造成重大打击<sup>[3]</sup>。由于细胞因子之间、细胞因子与免疫细胞之间均存在复杂的作用机制, 因此 IL-6, IL-8 和 IL-10 等细胞因子被认为是 HPS 进展的关键因素<sup>[4]</sup>。本研究对成人 HPS 患者免疫活细胞、细胞因子水平进行测定, 并分析其临床意义, 以期为成人 HPS 诊断、治疗研究提供新方向。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 1 月 ~ 2021 年 1 月入昆明医科大学第一附属医院收治的 HPS 患者 60 例为研究对象, 其中男性 36 例, 女性 24 例, 中位年龄 47 (23 ~ 74) 岁。纳入标准: ①患者符合国际组织细胞协会修订的《HLH-2004 诊断和治疗指南》的诊断标准<sup>[5]</sup>; ②年龄 > 18 周岁; ③临床资料完整者。排除标准: ①儿童 HPS; ②不同意参加本研究。另选取 120 例健康成人作为对照组, 其中男性 65 例, 女性 55 例, 中位年龄 44 (25 ~ 77) 岁。HPS 组和对照组间一般资料相比较差异无统计学意

义 ( $t=8.927$ , 均  $P>0.05$ ), 具有可比性。该研究已经过本院伦理委员会批准, 且获得所有研究对象的知情同意。

1.2 仪器与试剂 CD3-APC, CD56-PE, CD8-PE/cy7, CD28-FITC, CD14-FITC 和 CD64-PE 等抗体 (美国 BD 公司); 细胞因子 (IL-6, IL-8, IL-10) 检测试剂盒 (青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司); FACSCantoII™ 流式细胞仪 (美国 BD 公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 检测方法: 使用 EDTA, 无抗凝剂采血管采集患者和对照组人群空腹静脉血 (4ml/管), EDTA 抗凝管用于细胞分类计数, 无抗凝剂采血管收集血清标本用于细胞因子水平测定。使用 FACSCantoII™ 流式细胞仪检测外周血自然杀伤细胞 (naturalkillcell, NK cell,  $\text{CD3}^+/\text{CD56}^+$ )、细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL,  $\text{CD3}^+/\text{CD8}^+/\text{CD28}^+$ ) 和单核细胞 (monocyte  $\text{CD14}^+/\text{CD64}^+$ ) 的数量, 及细胞因子 (IL-6, IL-8, IL-10) 水平, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 临床资料收集: 收集 HPS 患者的一般资料、症状和体征, 一般资料主要包括年龄和性别, 体征主要包括体温、肝脾淋巴结肿大情况、皮疹、黄疸、浆膜腔积液及各系统累犯情况等。随访资料为总生存时间 (患者开始治疗至死亡或末次随访的间隔时间)。

1.3.3 评价指标: 比较 HPS 组、对照组免疫活细胞和细胞因子水平。根据患者处于急性期或缓解期分为急性期组、缓解期组, 根据患者结局分为存活组、死亡组, 比较细胞因子水平差异。比较总生存时间差异。

1.4 统计学分析 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验; 多组间比较采用方差分析; 采用 Kaplan-Meier 法分析细胞因子表达水平与患者生存时间的关系;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HPS 患者的临床症状和体征 在 60 例成人 HPS 患者中, 出现发热症状的患者 60 例 (100%), 肝脾肿大 51 例 (85.0%), 浅表淋巴结肿大 22 例 (36.7%), 呼吸系统症状 31 例 (51.7%), 消化系统症状 10 例 (16.7%), 神经系统症状 6 例 (10.0%), 黄疸 19 例 (31.7%), 皮疹 7 例 (11.7%)。

2.2 HPS 组和健康组免疫活性细胞水平比较 成人 HPS 患者 NK 细胞 ( $CD3^+CD56^+$ ) 的检出率 ( $15.59\% \pm 2.81\%$ ) 低于健康对照人群 ( $23.92\% \pm 3.92\%$ ), 差异有统计学意义 ( $t=12.969$ ,  $P=0.000$ ); CTL 细胞 ( $31.07\% \pm 3.29\%$ ) 和单核细胞 ( $7.59\% \pm 1.84\%$ ) 检出率均高于健康组 ( $22.53\% \pm 5.41\%$ ,  $5.16\% \pm 1.72\%$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=11.224$ ,  $8.728$ , 均  $P < 0.05$ )。

2.3 HPS 组和健康组细胞因子水平比较 成人 HPS 患者血浆 IL-6 ( $83.2 \pm 9.8$  pg/ml), IL-8 ( $104.8 \pm 14.3$  pg/ml), IL-10 ( $211.2 \pm 17.3$  pg/ml) 水平均高于健康组 ( $31.1 \pm 7.4$  pg/ml,  $16.5 \pm 4.3$  pg/ml,  $26.9 \pm 1.9$  pg/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=39.824$ ,

$62.382$ ,  $115.630$ , 均  $P < 0.01$ )。

2.4 急性期和缓解期 HPS 患者细胞因子水平比较 急性期 HPS 患者血浆 IL-6 ( $99.8 \pm 7.5$  pg/ml), IL-8 ( $127.6 \pm 12.9$  pg/ml) 和 IL-10 ( $294.9 \pm 24.1$  pg/ml) 水平均高于缓解期 ( $69.1 \pm 4.1$  pg/ml,  $84.8 \pm 6.6$  pg/ml,  $137.9 \pm 7.7$  pg/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=20.004$ ,  $16.477$ ,  $34.908$ , 均  $P < 0.05$ )。

2.5 细胞因子水平与 HPS 预后之间的关联 死亡组患者 IL-6 ( $125.1 \pm 16.7$  pg/ml), IL-8 ( $193.9 \pm 25.8$  pg/ml) 和 IL-10 ( $474.7 \pm 65.3$  pg/ml) 显著高于存活组 ( $75.8 \pm 6.3$  pg/ml,  $89.2 \pm 9.0$  pg/ml,  $164.7 \pm 18.7$  pg/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=15.994$ ,  $22.777$ ,  $28.747$ , 均  $P < 0.05$ )。

采用 Kaplan-Meier 法分析血浆 IL-6, IL-8 和 IL-10 水平与患者生存时间的关系, 以 IL-6, IL-8, IL-10 中位值分为高水平、低水平。结果显示, IL-6 高表达的 HPS 患者中位总生存时间 ( $16.4 \pm 2.8$  月) 低于低表达患者 ( $24.7 \pm 5.3$  月), 差异有统计学意义 ( $t=7.229$ ,  $P < 0.05$ ), 见图 1A。IL-8 高表达的 HPS 患者中位总生存时间 ( $14.7 \pm 3.8$  月) 低于低表达患者 ( $24.0 \pm 1.7$  月), 差异有统计学意义 ( $t=23.608$ ,  $P < 0.05$ ), 见图 1B。IL-10 高表达的 HPS 患者中位总生存时间 ( $30.5 \pm 5.1$  个月) 低于低表达患者 ( $55.3 \pm 4.7$  个月), 差异有统计学意义 ( $t=35.411$ ,  $P < 0.05$ ), 见图 1C。

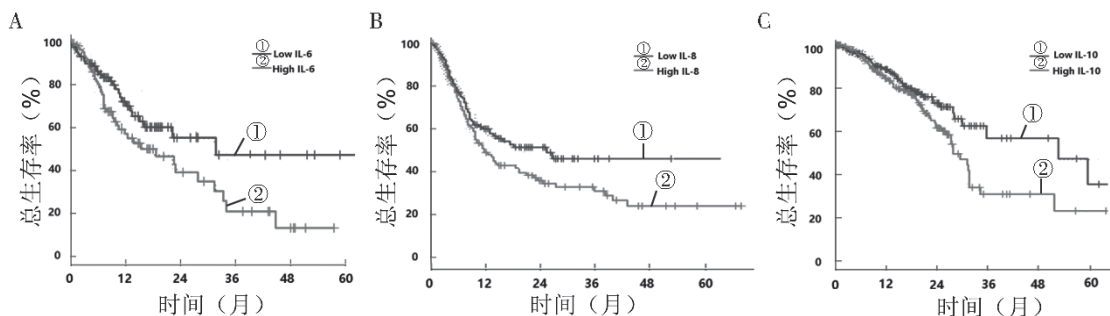


图1 细胞因子 IL-6 (A), IL-8 (B), IL-10 (C) 与 HPS 患者生存时间之间的关联

2.6 HPS 患者血浆细胞因子水平随病程的变化 见表 1。所有纳入研究的 HPS 患者, 至研究截止有 36 例获得长期临床缓解 (A 组), 24 例处于疾病

活动、疾病复发或最终死亡 (B 组)。两组患者血清 IL-6, IL-8 和 IL-10 水平随疾病治疗均有下降的趋势 (均  $P < 0.05$ )。

表 1 HPS 患者血浆细胞因子水平随病程的变化 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

项目	第 0 天	第 5 天	第 10 天	第 15 天	F 值	P 值
IL-6 A 组	$75.3 \pm 3.5$	$70.5 \pm 3.5$	$66.1 \pm 2.7$	$59.5 \pm 1.2$	5.33	0.011
B 组	$92.7 \pm 2.3$	$88.3 \pm 0.4$	$79.7 \pm 3.9$	$72.1 \pm 3.7$		
IL-8 A 组	$92.7 \pm 0.8$	$85.6 \pm 4.7$	$77.3 \pm 5.5$	$66.7 \pm 2.4$	1.244	0.026
B 组	$122.5 \pm 8.1$	$117.4 \pm 5.8$	$97.3 \pm 6.4$	$91.3 \pm 2.9$		
IL-10 A 组	$137.3 \pm 12.7$	$114.5 \pm 10.6$	$91.5 \pm 8.7$	$82.8 \pm 10.2$	3.632	0.003
B 组	$230.6 \pm 9.6$	$227.9 \pm 5.1$	$185.6 \pm 14.2$	$177.2 \pm 7.4$		

## 3 讨论

噬血细胞综合征 (HPS) 发病迅速, 进展快,

患者预后差, 其典型特征是细胞因子介导的巨噬细胞激活和增殖异常, 导致无法控制的体内炎症应



答<sup>[6]</sup>。HPS在儿童中更为常见,但是成人HPS发病率呈现逐年升高趋势,据最新的一项流行病学调查结果显示,HPS在中国汉族人群的总体发病率约为1.04/10万,其中成人患者约为35%<sup>[7]</sup>。HPS无典型的临床症状,误诊、漏诊率高,临床治疗难度大<sup>[8]</sup>。HPS的发生、进展与活化T细胞、巨噬细胞分泌大量细胞因子密切相关<sup>[7]</sup>。当机体发生严重感染时,机体免疫系统发生紊乱,导致免疫细胞过度激活并产生大量细胞因子,如:IL-6,IL-10,IL-8等,导致巨噬细胞活化,活化的巨噬细胞进而分泌更多细胞因子,造成“细胞因子风暴”<sup>[8-9]</sup>。高水平细胞因子是HPS的主要病理特征。因此,分析成人HPS患者体内细胞因子水平,有助于进一步明晰该病发病机制和寻找针对性治疗靶点。

本研究首先对患者的临床症状和体征进行分析,结果显示成人HPS患者不同程度地出现发热、肝脾肿大、浅表淋巴结肿大、呼吸系统症状、消化系统症状、神经系统症状、黄疸和皮疹等临床特征,这与以往文献<sup>[10]</sup>报道一致。HPS是一种以体内过度炎症应答为特征的综合征,其首发症状通常是非特异性的,持续不明原因的发热、肝脾肿大和血细胞减少被认为是HPS的三联征,而这些症状与免疫细胞异常活化、细胞因子分泌增多关系密切<sup>[11]</sup>。当前观点认为,HPS患者通常出现免疫功能调节异常,免疫细胞的增殖、活化及凋亡作用减弱,使体内病原体不能被及时清除,免疫反应异常活跃,免疫系统会对正常细胞进行“错杀”,加重机体损伤<sup>[12-13]</sup>。在本研究中,我们发现成人HPS患者NK细胞检出率明显下降,而CTL细胞和单核细胞检出率明显升高,提示在成人HPS患者NK细胞活化受到抑制,而CTL细胞、单核细胞则被异常激活。

成人HPS的主要原因是脓毒血症<sup>[12]</sup>。此外,免疫细胞异常激活,会导致细胞因子大量释放<sup>[13]</sup>。细胞因子可以通过多种途径促进免疫反应过度激活,驱动HPS的发生、进展。IL-6主要来源于单核巨噬细胞,可以激活细胞内促炎信号,增强T细胞迁移能力和细胞毒性,抑制Treg细胞分化<sup>[14]</sup>。在病毒诱发的HPS患者中,IL-6水平通常较低,而由自身系统性炎症应答诱发的HPS则IL-6呈高表达状态<sup>[15]</sup>。IL-10是由Th2细胞产生,可以活化细胞毒性T细胞、B细胞,具有免疫调节作用<sup>[16]</sup>。IL-8是中性粒细胞、T细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞的引诱剂和激活剂,可由上皮细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等多种细胞产生,IL-8过度分泌是机体严重炎症反应的关键环节。这些细胞因子持续分泌进入血液循环,加之免疫细胞的异常活化,最终引起组织损伤和多器官功能衰竭。本研究结果显示,成人HPS患者IL-6,IL-8和IL-10水平

显著升高,提示患者体内存在严重炎症反应。此外,本研究还发现急性期患者细胞因子水平要明显高于缓解期患者。这些结果提示炎症因子可能是该病诊断、治疗的潜在靶标。

HPS是致死率较高的炎症综合征,患者预后较差。本研究进一步探讨了细胞因子与患者预后的关系。结果显示,患者缓解后IL-6,IL-8和IL-10水平均出现下降,一方面表明细胞因子升高可能是HPS病情加重的因素之一;另一方面也提示细胞因子水平可作为患者病情缓解的可靠指标。另外,本研究还发现死亡组患者IL-6,IL-8和IL-10水平明显高于存活组患者,且高水平细胞因子患者生存时间低于低水平患者。这些结果提示,细胞因子IL-6,IL-8和IL-10可作为判断成人HPS患者病情严重程度及预后的指标。

综上所述,成人HPS患者NK细胞活化受到抑制,而CTL细胞、单核细胞则被异常激活,IL-6,IL-8和IL-10水平明显升高。高水平IL-6,IL-8和IL-10提示成人HPS患者预后不佳。但本研究收集病例数较少,对疾病病因的研究还不够深入,在后续研究工作中,我们将继续积累病例,进一步验证这些细胞因子在成人HPS中的作用,深入阐明HPS发病的分子生物学机制。

#### 参考文献:

- [1] VALADE S, MARIOTTE E, AZOULAY E. Coagulation disorders in hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome[J]. *Critical Care Clinics*, 2020, 36(2): 415-426.
- [2] 王玲,尹春燕,肖延凤,等. 噬血细胞综合征(HPS)的早期鉴别诊断和实验室结果分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(4): 107-109.  
WANG Ling, YIN Chunyan, XIAO Yanfeng, et al. Analysis of the etiology and clinical features of bone marrow in children with hemophagocytic phenomenon[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2016, 31(4): 107-109.
- [3] HENDERSON L A, CRON R Q. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management[J]. *Pediatric Drugs*, 2020, 22(1): 29-44.
- [4] SOY M, ATAGÜNDÜZ P, ATAGÜNDÜZ I, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic[J]. *Rheumatology International*, 2021, 41(1): 7-18.
- [5] 张景荣,梁筱灵,靳蓉,等. HLH-2004方案诊治儿童噬血细胞综合征临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(8): 686-688.  
ZHANG Jingrong, LIANG Xiaoling, JIN Rong, et al. HLH-2004 protocol: diagnostic and therapeutic guidelines for childhood hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2013, 15(8): 686-688.

(下转第124页)

- 关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 23-26.
- LÜ Meiling, MA Jiequn, CHEN Haiyan. Correlation between expression level of serum long non-coding RNA mir4435-2HG and clinicopathological characteristics in breast cancer patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 23-26.
- [9] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [10] FITZMAURICE C, AKINYEMIJU T F, AL LAMI F H, et al. Global, Regional, and National cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. JAMA Oncology, 2018, 4(11): 1553-1568.
- [11] CAI Rixin, TAO Xuelei, CHEN Ying, et al. Pex3 is involved in the genetic regulation of Nr3c2 expression in the amygdala of mice [J]. Psychiatry Res, 2020, 285:112760.
- [12] LI Jia, ZHAO Xu. NR3C2 suppresses the proliferation, migration, invasion and angiogenesis of colon cancer cells by inhibiting the AKT/ERK signaling pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2022, 25(4): 133.
- [13] 孙园园. NR3C2在非小细胞肺癌中的表达调控、功能及临床意义的初步研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- SUN Yuanyuan. Preliminary study on the expression regulation, function and clinical significance of NR3C2 in non-small cell lung cancer[D]. Changchun: Jilin University, 2022.
- [14] PENG Yun, XI Xun, LI Juntao, et al. MiR-301b and NR3C2 co-regulate cells malignant properties and have the potential to be Independent prognostic factors in breast cancer[J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2021, 35(2): e22650.
- [15] LU Jianjun, HU Fang, ZHOU Yingling. Transcriptome profile and clinical outcome in invasive breast carcinoma [J]. BioMed Research International, 2021, 2021: 9025481.
- [16] YU Zhaojin, XIAO Qinghuan, ZHAO Lin, et al. DNA methyltransferase 1/3a overexpression in sporadic breast cancer is associated with reduced expression of estrogen receptor-alpha/breast cancer susceptibility gene 1 and poor prognosis[J]. Molecular Carcinogenesis, 2015, 54(9): 707-719.
- [17] LIU Jian, PANG Yamei, WANG Huangzhen, et al. MiR-101 inhibits the proliferation and migration of breast cancer cells via downregulating the expression of DNA methyltransferase 3a [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2016, 32(3):299-303.
- [18] IWAMOTO T, NIKURA N, OGIYA R, et al. Distinct gene expression profiles between primary breast cancers and brain metastases from pair-matched samples[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 13343.

收稿日期: 2022-09-09

修回日期: 2023-07-10

(上接第22页)

- [6] GRIFFIN G, SHENOI S, HUGHES G C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. Best Practice & Research. Clinical Rheumatology, 2020, 34(4): 101515.
- [7] YAO Shuyan, WANG Yini, SUN Yuan, et al. Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2021, 16(1): 342.
- [8] 黄文锋, 孔繁聪, 李菲. 白细胞介素-6阻滞治疗在噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症中的研究新进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2022, 45(2): 106-112.
- HUANG Wenfeng, KONG Fancong, LI Fei. Research advances on interleukin-6 blocking therapy in treatment of hemophagocytic lymphohistiocytic hyperplasia[J]. International Journal of Blood Transfusion and Hematology, 2022, 45(2): 106-112.
- [9] NAKASHIMA Y, KOGA H. Using a minimal parameter set for early diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in non-european children[J]. Am J Case Rep, 2022, 23:e934037.
- [10] CHIN M, MUGISHIMA H, TAKAMURA M, et al. Hemophagocytic syndrome and hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma with isochromosome 7q and 8 trisomy[J]. Journal of Pediatric Hematology Oncology, 2004, 26(6): 375-378.
- [11] WANG Siwen, YANG Lichuan, ZHOU Jiaojiao, et al. A prediction model for acute kidney injury in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 987916.
- [12] BABOL-POKORA K, WOŁOWIEC M, POPKO K, et al. Molecular genetics diversity of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis among Polish pediatric patients[J]. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 2021, 69(1): 31.
- [13] LEE D E, MARTINEZ-ESCALA M E, SERRANO L M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in cutaneous T-Cell lymphoma[J]. JAMA Dermatology (Chicago, Ill.), 2018, 154(7): 828-831.
- [14] WAKIGUCHI H, HASEGAWA S, HIRANO R, et al. Successful control of juvenile dermatomyositis-associated macrophage activation syndrome and interstitial pneumonia: distinct kinetics of interleukin-6 and -18 levels [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2015, 13:49.
- [15] NANNO S, KOH H, NAKASHIMA Y, et al. Diagnostic value of serum ferritin and the risk factors and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Leukemia & Lymphoma, 2017, 58(7): 1664-1672.
- [16] KARPENKO M N, VASILISHINA A A, GROMOVA E A, et al. Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in CSF and serum in relation to the clinical diversity of Parkinson's disease [J]. Cell Immunol, 2018, 327:77-82.

收稿日期: 2022-09-13

修回日期: 2023-05-25