

104例成人噬血细胞综合征的病因及临床特征对预后的影响分析

孙倩¹, 沈子园², 贺晨露², 顾伟英³, 王飞³, 贾韬⁴, 朱太岗⁵, 闫冬梅¹, 刘沁华⁶, 夏瑞祥⁶, 徐开林¹, 桑威¹, 淮海淋巴瘤协作组⁷

摘要 目的 探讨病因及临床特征对成人噬血细胞综合征(HLH)的预后影响。方法 收集淮海淋巴瘤协作组(HHLWG)中5家医疗中心确诊的104例成人HLH患者的临床资料。基于MaxStat统计量确定连续变量的最佳截断值;使用Cox比例风险模型进行单因素和多因素分析;Kaplan-Meier用于绘制生存曲线;组间差异采用Log-rank检验。结果 104例患者中,男性患者52例(50%),中位生存时间为2.13月,最常见病因为EBV感染(35.7%),其次为淋巴瘤(18.2%)。基于MaxStat统计量计算出年龄、纤维蛋白原(FIB)、血小板(PLT)、三酰甘油(TG)、白蛋白(ALB)和血肌酐(Cr)的最佳截断值分别为50岁、2.27 g/L、150 × 10⁹/L、2.87 mmol/L、30.3 g/L和56 μmol/L。不同病因所致HLH的总生存期(OS)不同,其中淋巴瘤相关HLH(LAHS)和EBV感染相关HLH(EBV-HLH)患者5年OS分别为15.8%和30.2%。多因素分析显示,年龄、ALB、Cr和FIB是成人HLH患者的预后独立危险因素。结论 EBV感染是成人HLH最常见的发病原因。在不同的HLH病因中,LAHS患者的预后最差。

关键词 成人噬血细胞综合征;病因;预后分析

中图分类号 R 552

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)08-1313-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.08.026

噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistio-

cytosis, HLH)是由多种因素导致细胞毒性T淋巴细胞及NK细胞过度激活产生细胞因子风暴从而引起的全身性炎症反应^[1],其临床主要表现为高热、肝脾肿大及全血细胞减少、凝血障碍及肝功能损害等。HLH分为原发性和继发性,原发性多见于儿童,主要由PRF1、UNC13D、STXII基因缺陷所致^[2],继发性主要见于成人,与儿童相比病因更加复杂多样,主要为感染、恶性肿瘤以及自身免疫性疾病。HLH临床表现具有高度异质性,目前临床上针对HLH的治疗主要有HLH-04、HLH-94以及DEP^[3]方案,由于缺乏统一的预后分层体系,临床治疗缺乏个体化。该研究旨在探讨成人HLH患者不同发病病因及临床特征对预后的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集淮海淋巴瘤协作组(HHLWG)中五家医疗中心(徐州医科大学附属医院、常州市第一人民医院、连云港市第一人民医院、皖北煤电集团总医院、安徽医科大学附属第一医院)2013年1月1日至2020年6月30日确诊HLH的成人(≥18岁)患者临床资料。筛选符合诊断的HLH患者,收集患者的临床数据包括:引起发病的潜在病因、年龄、性别、铁蛋白(ferritin, Fer)、三酰甘油(triglyceride, TG)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、白蛋白(albumin, ALB)、血肌酐(creatinine, Cr)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)和淋巴细胞比率(lymphocyte ratio, LYR)等指标。并通过超声明确患者有无肝、脾和淋巴结肿大。

1.2 诊断标准 满足HLH-2004诊断标准^[4]:下列8项中5项及以上:①发热,体温>38.5℃,持续时间>7 d;②脾大;③血细胞减少(两系或三系减少):HGB<90 g/L, PLT<100 × 10⁹/L或中性粒细胞(neutrophil granulocyte, Ne)<1.0 × 10⁹/L,且非骨髓造血功能减低所致;④高三酰甘油血症和/或

2022-05-06 接收

基金项目:江苏省科技厅社会发展重点项目(编号:BE2019638)

作者单位:¹徐州医科大学附属医院血液科,徐州 221002

²徐州医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,徐州 221004

³常州市第一人民医院血液科,常州 213003

⁴连云港市第一人民医院血液科,连云港 222061

⁵皖北煤电集团总医院血液科,宿州 234000

⁶安徽医科大学附属第一医院血液科,合肥 230022

⁷淮海淋巴瘤协作组(HHLWG),成立于2017年11月,包括中国淮海经济区的19家医疗中心

作者简介:孙倩,女,硕士研究生;

桑威,男,副教授,副主任医师,责任作者,E-mail:xyfyl515@zjhu.edu.cn

低纤维蛋白原血症: TG ≥ 3 mmol/L 或 FIB < 1.5 g/L; ⑤ 骨髓、脾脏或淋巴结中可见噬血细胞; ⑥ NK 细胞活性减低或完全缺失; ⑦ Fer ≥ 500 μg/L; ⑧ sCD25 受体(可溶性白细胞介素-2 受体) ≥ 2 400 U/L。

1.3 随访信息 通过查阅患者的电子病历及纸质病史记录, 确诊患者住院治疗情况, 通过电话对患者进行随访, 随访时间截止至 2021 年 2 月 17 日。总生存期(overall survival, OS) 为患者从诊断到任何原因导致死亡或随访结束之间的时间间隔。

1.4 统计学处理 计量资料多组比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 计数资料组间比较采用 Pearson χ² 检验。连续变量采用基于 MaxStat 统计量确定其最佳截断值(cut-off), 预后分析采用 Kaplan-Meier (KM) 曲线, 组间比较使用 Log-rank 检验, 采用 Cox 比例风险模型进行单因素、多因素分析, P < 0.05 为差异有统计学意义。所有统计分析采用 SPSS19.0 和 R 软件。

2 结果

2.1 基线特征及病因 104 例患者中, 男性患者 52 例(50%), 年龄 18 ~ 84 (53.27 ± 17.88) 岁, 发热患者 99 例(95.2%), 多为持续性不规则高热, Fer ≥ 1 500 μg/L 患者 47 例(45.2%), 肝脾肿大患者 60 例(57.7%)。最常见病因为 EBV 感染(35.7%), 其次为淋巴瘤(18.2%) (图 1)。

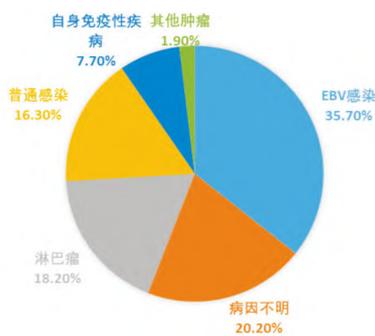


图 1 104 例患者病因分布

2.2 治疗方案及短期疗效 104 例患者确诊后, 21 例(20.1%) 接受 HLH-94 方案, 18 例(17.3%) 接受 HLH-04 方案, 2 例(1.9%) 接受 DEP 方案; 13 例患者使用激素治疗; 39 例(37.5%) 接受抗感染、抗病毒对症支持治疗; 3 例(2.9%) 患者主要治疗原发病, 采用的治疗方案分别为 CHOP 方案、R-CHOPE 方案、ICE 方案; 8 例(7.7%) 采用对症支持治疗。

以患者首次接受治疗后出院时的情况确定短期疗效: 14 例患者好转出院, 12 例患者未控制病情在院死亡。Kaplan-Meier 分析表明, 治疗方案总体上对预后没有影响(P = 0.969)。其中 2 例患者接受了 DEP 方案化疗, 截止至随访时间, 2 例患者均存活, 其中 1 名患者存活期超过 5 年。

2.3 生存情况 截止至随访结束时, 104 例患者中共 75 例(72.1%) 死亡, 中位生存时间为 2.13 月, 中位随访时间为 49.0 月; 104 例患者的 1 年、3 年和 5 年的生存率分别为 52.9%、29.3% 和 23.0% (图 2)。

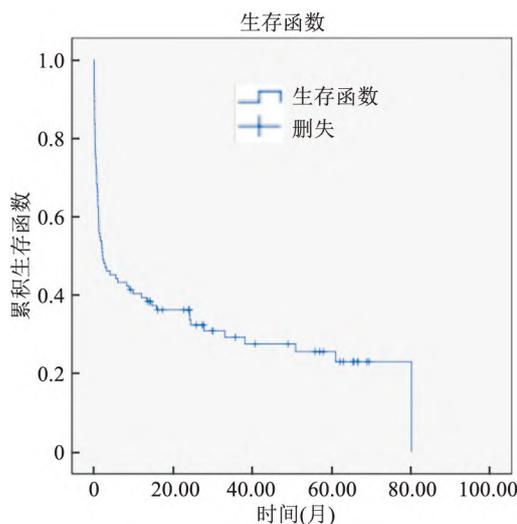


图 2 104 例患者的生存曲线

2.4 最佳截断值的确定 基于 MaxStat 统计量(图 3) 计算出年龄、FIB、PLT、TG、ALB、Cr 的最佳截断值分别为 50 岁、2.27 g/L、150 × 10⁹/L、2.87 mmol/L、30.3 g/L 和 56 μmol/L。

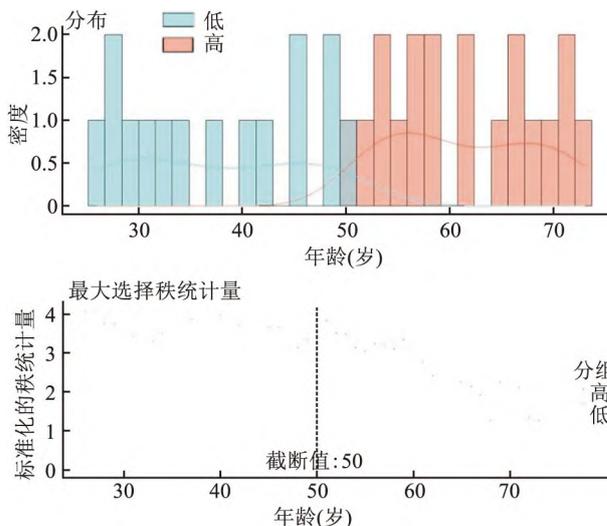


图 3 基于 MaxStat 统计量获得患者年龄的最佳截断值

表 1 病因组间差异 Kruskal-Wallis 检验 [$M(P_{25}, P_{75})$]

变量	肿瘤相关 HLH	感染相关 HLH	自身免疫性疾病相关 HLH	H 值	P 值
Age	59(49,66)	54(40,67)	59(37,69)	0.429	0.807
ALB	27.8(26.3,31.2)	30.1(25.8,34)	24.9(20.3,29.5)	4.544	0.103
TG	1.78(1.26,2.58)	2.14(1.40,2.87)	2.60(1.95,3.17)	2.124	0.346
Cr	63(45,75)	57(44,75)	66(59,81)	2.197	0.333
ALT	71(23,118)	63(32,143)	218(86,313)	2.553	0.279
LDH	1 045(339,2 092)	601(382,1 849)	1 564(527,3 010)	1.493	0.474
LYR	16.1(0.2,25.8)	22.7(7.0,34.4)	27(11,62)	12.840	0.002
FIB	1.96(1.27,2.63)	1.85(1.06,3.03)	1.37(0.98,2.61)	0.941	0.625
PLT	63(41,105)	48(30,103)	55(37,78)	1.717	0.424
HGB	92(73,115)	99(81,119)	99(91,112)	0.950	0.622

注:连续变量用中位数和四分位数间距描述

2.5 生存分析 比较肿瘤、感染、自身免疫性疾病相关 HLH 3 组患者确诊时各实验室指标,显示 3 组 HLH 患者 Age、ALB、TG、Cr、ALT、LDH、FIB、PLT、HGB 之间的差异均无统计学意义(表 1)。LYR 组间差异有统计学意义,进一步组间分析表明,自身免疫性疾病相关 HLH 组的 LYR 高于感染相关 HLH 组和肿瘤相关 HLH 组。Pearson χ^2 结果表明性别 ($P = 0.299$),发热 ($P = 0.714$) 和肝脾肿大 ($P = 0.424$) 组间差异均无统计学意义。

采用 Cox 比例风险模型对各项指标进行单因素分析,结果显示 FIB、ALB、年龄、Cr、发热、PLT、TG 对患者的预后影响差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。将单因素分析中有统计学意义的 7 个影响因素纳入 Cox 因素分析中,结果显示,患者年龄、ALB、Cr 和 FIB 是成人 HLH 患者的预后独立危险因素 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 成人 HLH 预后影响因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
Age	2.335(1.379-4.022)	0.001	2.475(1.440-4.254)	0.001
FIB	0.447(0.276-0.732)	0.001	0.233(0.239-0.647)	<0.001
ALB	0.454(0.283-0.729)	0.001	0.528(0.324-0.861)	0.010
Cr	1.999(1.242-3.220)	0.004	1.820(1.103-3.004)	0.019
Fever > 38.5°C	0.375(0.150-0.940)	0.037		
PLT	0.481(0.239-0.969)	0.040		
TG	1.725(1.020-2.917)	0.042		

2.6 不同病因之间的预后分析 在本研究中,进一步分析了病因对预后的影响。Kaplan-Meier 结果(图 4)表明:病因不同,相应生存率也表现出不同。病因总体上对成人 HLH 预后无影响 ($P = 0.53$)。但进一步组间分析表明 LAHS 和 EBV-HLH 患者的组间存在差异 ($P = 0.042$),LAHS 患者其 OS 低于 EBV-HLH 患者,EBV-HLH 患者的 5 年的 OS 为

30.2%,而 LAHS 患者的 5 年 OS 仅为 15.8%。病因为自身免疫性疾病的患者 2 年 OS 为 37.5%。

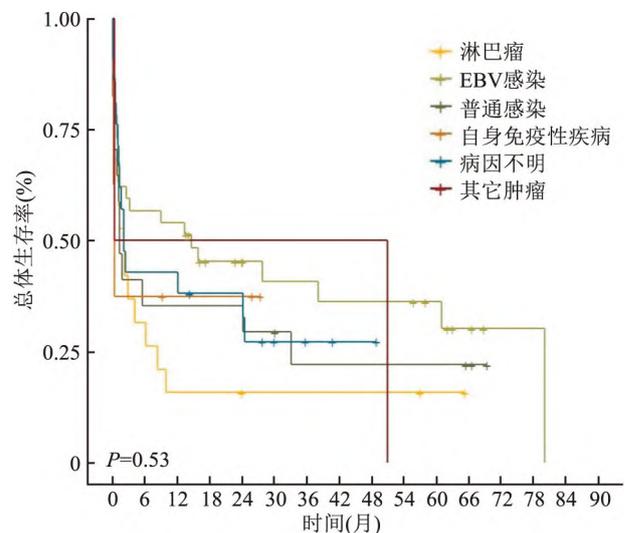


图 4 成人 HLH 不同病因的 Kaplan-Meier 分析

3 讨论

噬血细胞综合征是由巨噬细胞和细胞毒性 T 细胞过度激活和调控失效,导致体内细胞因子风暴的产生的一组临床综合征^[5-6],临床表现常为发热、肝脾肿大及血象异常。HLH 病因复杂多样,按病因可分为原发性和继发性,原发性主要于幼年发病,多数由于基因缺陷或异常所致。成人多见于继发性 HLH,主要由于感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病所致。目前诊断方面主要采用 HLH-2004 诊断标准。由于缺乏统一的预后评估体系,尚无标准的个体化治疗策略。

此次研究回顾性分析了 104 例患者,男女患者比例为 1:1,患者的 30 d 病死率为 35.8%,总病死率为 72.1%。中位生存时间为 2.13 个月,104 例患

者的1年、3年和5年的生存率依次为52.9%、29.3%和23%。相关文献^[7-8]报道,患者确诊后30d病死率为25.56%~37.78%,总病死率为66%~70.9%,中位生存时间为1.4~22.8个月,本研究与之相一致。所纳入的患者中,共有5例患者完善噬血基因检测,其中3例患者检测出PRF基因异常。Carvelli et al^[9]报道,与原发HLH相比,继发性HLH与NK细胞毒性异常无关。本次研究中,成人HLH最常见的病因为EBV感染(35.7%),与相关文献^[10]报道该病毒主要在亚洲流行一致;其次为淋巴瘤(18.2%)的患者。104例患者中,21例(20.1%)接受HLH-94方案,18例(17.3%)接受HLH-2004方案中位生存时间分别为5.5个月和1.2个月。2015年,Wang et al^[3]报道了采用DEP方案治疗复发难治性HLH的多中心前瞻性研究。KM分析表明,治疗方案总体上对预后没有影响($P=0.969$)。此研究中2例患者接受了DEP方案化疗,其中1名患者存活期超过五年。近年,相关文献^[11]报道,应用PD-1抑制剂治疗7名复发难治性EBV-HLH患者,其中5位患者获得了大于40周的完全缓解,为后续HLH患者治疗上提供了新的思路。

多篇文献^[12-14]报道,年龄、性别、Fer、LDH、部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、中性粒细胞计数、总胆红素是HLH患者重要的预后风险因素。通过MaxStat统计量得出年龄的最佳截断值为50岁,分析显示,当年龄 ≥ 50 岁时,患者的危险比升高;对纳入相关变量,对其进行单因素和多因素分析显示:年龄、ALB、Cr和FIB是预后独立危险因素($P<0.05$)。

根据病因的不同,本研究对患者进行预后分析,EBV感染(35.7%)为最常见病因,与既往文献^[15]报道相一致。病因为淋巴瘤、EBV感染、普通感染、自身免疫性疾病的患者确诊后1个月的生存率分别为57.9%、64.8%、64.7%和66.7%;Kaplan-Meier结果显示病因对患者预后总体上无影响,进一步的亚组分析显示,LAHS患者的预后要比EBV-HLH的患者预后更差,且差异有统计学意义;因此,相对于其他病因所致HLH患者,淋巴瘤患者更应警惕严重噬血细胞综合征的发生,在临床治疗中,应该给予及时的评估和有效的干预措施。

本研究的优点在于:①纳入多中心的患者,样本量及病因较为全面,并随访多年,一定程度上保证了所得数据的准确和全面性;②应用MaxStat统计

量计算出了年龄、纤维蛋白原、血小板的最佳截断值,通过单因素和多因素分析确定了影响HLH预后的独立危险因素,并通过绘制生存曲线直观地展示出HLH的预后情况;③创新性地比较了不同病因所致HLH的预后,相关方面文献报道较少,为病因对其预后的影响提供了一定参考价值。

综上所述,该项多中心回顾性的临床研究显示患者年龄、ALB、Cr和FIB对判断预后具有重要意义。EBV感染为成人HLH患者最常见病因,其次为淋巴瘤、普通感染。LAHS的患者预后最差,早期明确诊断及病因对于判断患者的预后及确定治疗方案具有重要意义。未来仍需要大量前瞻性研究进行验证,以更充分地了解成人HLH的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 27-49.
- [2] Hayden A, Park S, Giustini D, et al. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review [J]. *Blood Rev*, 2016, 30(6): 411-20.
- [3] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(19): 2186-92.
- [4] Henter J I, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-31.
- [5] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Blood*, 2019, 133(23): 2465-77.
- [6] 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): 91-5.
- [7] Bigenwald C, Fardet L, Coppo P, et al. A comprehensive analysis of Lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicentre cohort detects some clues to improve prognosis [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(1): 68-75.
- [8] Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(4): 1065-77.
- [9] Carvelli J, Piperoglou C, Farnier C, et al. Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect [J]. *Blood*, 2020, 136(5): 542-52.
- [10] 周玉兰,李菲,张荣艳,等. 59例成人EB病毒相关噬血细胞综合征临床特点和预后分析 [J]. *中国实验血液学杂志*,

- 2020, 28(2): 657–62.
- [11] Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2020, 135(11): 826–33.
- [12] Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(1): 63–8.
- [13] Jin Z, Wang Y, Wang J, et al. Multivariate analysis of prognosis for patients with natural killer/T cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematology*, 2018, 23(4): 228–34.
- [14] Zhao Y, Lu D, Ma S, et al. Risk factors of early death in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-institution study of 171 Chinese patients [J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 606–12.
- [15] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58–65.

Analysis of the influence of etiology and clinical features on the prognosis of adult hemophagocytic syndrome

Sun Qian¹, Shen Ziyuan², He Chenlu², Gu Weiyang³, Wang Fei³, Jia Tao⁴, Zhu Taigang⁵, Yan Dongmei¹, Liu Qinhu⁶, Xia Ruixiang⁶, Xu Kailin¹, Sang Wei¹, Huaihai Lymphoma Working Group⁷

¹Dept of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002;

²Dept of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004;

³Dept of Hematology, The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003;

⁴Dept of Hematology, The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222061;

⁵Dept of Hematology, The General Hospital of Wanbei Coal-Electric Group, Suzhou 234000;

⁶Dept of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

⁷Huaihai Lymphoma Working Group (HHLWG), Established in November 2017 and includes 19 medical centers in Huaihai Economic Zone of China)

Abstract Objective To investigate the influence of etiology and clinical features on prognosis of adult hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). **Methods** The clinical data of 104 adult HLH patients diagnosed in 5 medical centers of Huaihai Lymphoma Working Group (HHLWG). MaxStat algorithm was used to determine the optimal cut-off values of continuous variables. Cox proportional hazard model was used for univariate and multivariate analysis on prognosis; the survival curve was drawn by Kaplan-Meier; the differences between groups were tested by Log-rank test. **Results** Among the 104 HLH patients, 52 cases (50%) were male, with a median survival time of 2.13 months. The most common etiology in 104 patients was EBV infection (35.7%), followed by lymphoma (18.2%). The optimal cut-off values of age, fibrinogen, platelet, triglyceride, albumin and serum creatinine by MaxStat algorithm were 50-y, 2.27 g/L, $150 \times 10^9/L$, 2.87 mmol/L, 30.3 g/L and 56 $\mu\text{mol/L}$ respectively. The overall survival (OS) rates of HLH due to different etiologies were different, among which the overall survival rates of lymphoma associated hemophagocytic syndrome (LAHS) and EBV-HLH patients were 15.8% and 30.2%, respectively. Multivariate analysis showed that age, albumin, serum creatinine and fibrinogen were independent prognosis factors for adult HLH. **Conclusion** EBV infection is the common cause of adult HLH. Among the different cause of HLH, the patients with LAHS have the lowest OS and the worst prognosis.

Key words adult hemophagocytic syndrome; etiology; prognostic analysis