

• 论著 •

成人感染相关性噬血细胞综合征 32 例临床分析

许汪斌 钱冉 代冬梅 肖李乐云 刁璐 赵伟

昆明医科大学第一附属医院重症医学科, 昆明 650032

通信作者: 肖李乐云, Email: leedyy@126.com

【摘要】 目的 分析成人感染相关性噬血细胞综合征(IAHS)患者的临床特征,以期提高临床医师对IAHS的诊治能力。**方法** 回顾性分析2014年7月至2019年11月昆明医科大学第一附属医院重症医学科收治的32例成人IAHS患者的临床资料。收集患者的一般情况、临床表现、实验室指标、影像学检查结果、病原学检测 results 和临床转归,并根据确诊28 d预后分为存活组和死亡组。比较两组患者的临床资料;将单因素分析中差异有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析;绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析单因素分析中差异有统计学意义的变量对成人IAHS患者28 d预后的预测价值。**结果** 32例成人IAHS患者中,男性17例(占53.1%),女性15例(占46.9%);细菌感染18例,以鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌居多;病毒感染14例,以EB病毒为主。28 d总病死率为62.5%(20/32)。①与存活组(12例)比较,死亡组(20例)患者白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、血小板计数(PLT)和氧合指数(OI)更低,天冬氨酸转氨酶(AST)、 K^+ 、血清铁蛋白(SF)和乳酸脱氢酶(LDH)更高[WBC($\times 10^9/L$): 3.90 ± 3.36 比 9.57 ± 6.48 , NEU($\times 10^9/L$): 2.69 ± 2.09 比 7.01 ± 6.34 , LYM($\times 10^9/L$): $0.36(0.23, 0.84)$ 比 $1.24(0.61, 2.36)$, PLT($\times 10^9/L$): 51.15 ± 27.60 比 108.42 ± 80.26 , OI(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): $134.0(77.5, 192.0)$ 比 $292.0(187.0, 329.0)$, AST(U/L): $254.00(67.80, 452.50)$ 比 $85.50(38.38, 111.25)$, K^+ (mmol/L): $4.06(3.65, 4.51)$ 比 $3.52(3.26, 3.76)$, SF($\mu g/L$): $6290.0(1851.0, 13904.8)$ 比 $1777.1(1228.5, 3486.3)$, LDH($\mu mol \cdot s^{-1} \cdot L^{-1}$): $19.3(11.9, 27.0)$ 比 $9.8(6.9, 11.1)$, 均 $P < 0.05$], 就诊后发热时间更长[d: $13.5(9.0, 17.2)$ 比 $6.0(2.5, 8.0)$, $P < 0.01$], 皮肤发绀发生率更高(40.0% 比 0%, $P < 0.05$);而两组间其他临床资料比较差异均无统计学意义。②多因素 Logistic 回归分析显示, OI 降低且 LDH 升高为成人IAHS患者28 d死亡的危险因素[优势比(OR)分别为0.967和1.007, 均 $P < 0.05$]。③ROC曲线分析显示, WBC、NEU、AST、SF、LDH和OI对成人IAHS患者28 d预后均有一定预测价值(均 $P < 0.05$),以OI和LDH的ROC曲线下面积(AUC)最大,均为0.847。当OI的最佳截断值为145.5 mmHg时,敏感度为63.2%,特异度为100%;当LDH的最佳截断值为 $13.4 \mu mol \cdot s^{-1} \cdot L^{-1}$ 时,敏感度为72.2%,特异度为91.7%。**结论** 成人IAHS患者OI < 145.5 mmHg和LDH $> 13.4 \mu mol \cdot s^{-1} \cdot L^{-1}$ 可提示其28 d预后不良。

【关键词】 感染相关性噬血细胞综合征; 成人; 临床特征**基金项目:** 云南省科技计划项目重大科技专项(生物医药)项目(2018ZF009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200623-00484

Clinical analysis of 32 adult patients with infection-associated hemophagocytic syndrome

Xu Wangbin, Qian Ran, Dai Dongmei, Xiao-Li Leyun, Diao Lu, Zhao Wei

Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China

Corresponding author: Xiao-Li Leyun, Email: leedyy@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical feature of adult patients with infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS), and to improve the ability of clinicians to diagnose and treat IAHS. **Methods** A retrospectively study was performed. The clinical data of 32 adult patients with IAHS admitted to the intensive care unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from July 2014 to November 2019 were analyzed. The general data, clinical manifestations, laboratory results, imaging findings, pathogen and clinical outcomes were collected, and the patients were divided into survival group and death group according to the 28-day prognosis. The clinical data between the two groups were compared, and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the variables with statistical significance in univariate analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of variables with statistical significance in univariate analysis for 28-day prognosis of adult patients with IAHS. **Results** Among 32 adult patients with IAHS, there were 17 males (53.1%) and 15 females (46.9%). Eighteen patients were bacterial infection, most of which were *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli*; 14 patients were viral infection, mainly EB virus; and the overall 28-day mortality was 62.5% (20/32). ① Compared with the survival group ($n = 12$), the levels of white blood cell (WBC), neutrophil (NEU), lymphocyte (LYM), platelet (PLT) and oxygenation index (OI) in the death group ($n = 20$) were lower, while the levels of aspartate aminotransferase (AST), K^+ , serum ferritin (SF) and lactate dehydrogenase (LDH) were higher [WBC ($\times 10^9/L$): 3.90 ± 3.36 vs. 9.57 ± 6.48 , NEU ($\times 10^9/L$): 2.69 ± 2.09 vs. 7.01 ± 6.34 , LYM ($\times 10^9/L$): $0.36(0.23, 0.84)$ vs. $1.24(0.61, 2.36)$, PLT ($\times 10^9/L$): 51.15 ± 27.60 vs. 108.42 ± 80.26 , OI (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): $134.0(77.5, 192.0)$ vs. $292.0(187.0, 329.0)$, AST (U/L): $254.00(67.80, 452.50)$ vs. $85.50(38.38, 111.25)$, K^+ (mmol/L): $4.06(3.65, 4.51)$ vs. $3.52(3.26, 3.76)$, SF ($\mu g/L$):

6290.0 (1851.0, 13904.8) vs. 1777.1 (1228.5, 3486.3), LDH ($\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$): 19.3 (11.9, 27.0) vs. 9.8 (6.9, 11.1), all $P < 0.05$]. In death group, duration of having a fever after admission was prolonged [days: 13.5 (9.0, 17.2) vs. 6.0 (2.5, 8.0), $P < 0.05$] and the incidence of cyanosis was higher (40.0% vs. 0%, $P < 0.05$). There was no significant difference in other indicators between the two groups. ② Multivariate Logistic regression analysis showed that low OI combined with high LDH were risk factors for 28-day mortality of adult patients with IAHS [odds ratio (OR) was 0.967 and 1.007, respectively, both $P < 0.05$]. ③ It was shown by ROC curve analysis that WBC, NEU, AST, SF, LDH and OI had predictive value for 28-day prognosis of adult patients with IAHS (both $P < 0.05$), and the area under ROC curve (AUC) of OI and LDH was higher, that was both 0.847. When the best cut-off of OI was 145.5 mmHg, the sensitivity was 63.2%, and the specificity was 100%. When the best cut-off of LDH was $13.4 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$, the sensitivity was 72.2%, and the specificity was 91.7%. **Conclusion** OI < 145.5 mmHg, and LDH $> 13.4 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ were significant predictors for poor 28-day prognosis of adult patients with IAHS.

【Key words】 Infection-associated hemophagocytic syndrome; Adult; Clinical feature

Fund program: Major Science and Technology Special Project (Biomedicine) of Yunnan Provincial Science and Technology Plan Project of China (2018ZF009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200623-00484

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症,是一种免疫异常导致的过度炎症反应综合征。免疫调节异常主要是由于巨噬细胞和细胞毒性T细胞异常激活并增殖,分泌大量炎性细胞因子,引起一系列炎症反应^[1]。噬血细胞综合征在临床上以持续发热、脾脏肿大、全血细胞减少及骨髓、肝、脾等组织中发生噬血现象为主要特征。根据病因不同,噬血细胞综合征可分为原发性及继发性^[2]。原发性噬血细胞综合征为一种常染色体或性染色体隐性遗传病;继发性噬血细胞综合征与机体基础疾病有关,可分为感染相关性、恶性肿瘤性和风湿免疫性等。噬血细胞综合征诊断流程复杂,漏诊率和病死率高,大多数患者病情发展迅速。国内外对儿童噬血细胞综合征的研究已趋于成熟,而针对成人,尤其是以感染为病因的噬血细胞综合征分析较少见。早期诊断和识别感染相关性噬血细胞综合征(IAHS),评估其严重程度,并予以及时相应的治疗,对降低病死率具有重要意义。本研究通过对比不同预后 IAHS 患者的临床表现和实验室检查结果,旨在探讨成人 IAHS 的临床特征,并找出与疾病预后相关的指标,为及早发现预后不良的成人 IAHS 患者并及早干预提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象: 回顾性分析 2014 年 7 月至 2019 年 11 月本院重症医学科收治的 32 例成人 IAHS 患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准: 符合国际组织细胞协会 2004 年修订的诊断标准(HLH-2004)^[2]和我国的《噬血细胞综合征诊治中国专家共识》^[3]。

1.1.2 排除标准: 符合恶性肿瘤性和风湿免疫性等其他继发性噬血细胞综合征诊断;年龄 < 18 岁。

1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并通过医院伦理委员会的审查批准(审批号:2020-L-36),所采取的治疗和检测均获得过患者或其家属的知情同意。

1.3 临床资料收集: 收集患者的性别、年龄;入院当天临床表现和体征[体温(发热最高体温、就诊前后发热时间)、皮肤情况(苍白、发绀、黄染)];入院当天实验室指标,包括血常规[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、单核细胞计数(MON)、红细胞计数(RBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、血细胞比容(HCT)],血生化[白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、三酰甘油(TG)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血清铁蛋白(SF)、乳酸脱氢酶(LDH)],凝血功能[凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)],动脉血气分析[pH值、动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、 HCO_3^- 、剩余碱(BE)、氧合指数(OI)],B超检查结果(肝脏肿大、脾脏肿大),骨髓涂片噬血现象和病原学检测结果,以及临床转归。按照确诊 28 d 预后分为存活组和死亡组。

1.4 统计学处理: 使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 χ^2 检验。对单因素分析中差异有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析;绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析单因素分析中差异有统计

学意义的变量对成人 IAHS 患者 28 d 预后的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料与转归: 32 例成人 IAHS 患者中男性 17 例(占 53.1%),女性 15 例(占 46.9%)。确诊 28 d 死亡 20 例,总病死率为 62.5%;其中男性死亡 12 例,女性死亡 8 例,男女死亡比例为 3:2。32 例患者中年龄最小 18 岁,最大 72 岁,平均(42.8 ± 17.9)岁,以青年患者居多(表 1)。

2.2 临床资料与单因素分析

2.2.1 一般情况(表 1): 存活组与死亡组患者之间性别和年龄比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2.2 临床表现(表 1): 与存活组相比,死亡组患者就诊后发热时间更长,皮肤发绀的发生率更高(均 $P<0.05$);两组患者发热最高体温及皮肤苍白和黄染的发生率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2.3 超声检查及骨髓涂片(表 1): 两组患者肝脏

肿大、脾脏肿大和骨髓噬血现象发生率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2.4 实验室指标(表 2~3): 与存活组相比,死亡组 WBC、NEU、LYM、PLT 和 OI 更低(均 $P<0.05$),AST、 K^+ 、SF 和 LDH 更高(均 $P<0.05$);两组其他血常规、血生化、凝血功能和动脉血气分析指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2.5 病原学检测(表 4): 32 例 IAHS 患者中细菌感染 18 例,以鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌居多;病毒感染 14 例,以 EB 病毒为主。

2.3 死亡危险因素分析(表 5): 将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,得出回归方程: $\ln[P/(1-P)] = 1.815 - 0.034 \times OI + 0.007 \times LDH$ 。经过二分类 Logistic 回归分析显示,LDH 越高,成人 IAHS 患者 28 d 死亡风险就越高($P<0.05$);而 OI 越高,患者 28 d 死亡风险则越低($P<0.05$)。

表 1 不同 28 d 预后两组成人 IAHS 患者一般情况、临床表现及影像学检查结果比较

组别	例数 (例)	性别〔例(%)〕		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	年龄构成〔例(%)〕			最高体温 (℃, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		18 ~ 44 岁	45 ~ 59 岁	≥60 岁	
存活组	12	5(41.7)	7(58.3)	37.3 ± 16.6	8(66.6)	2(16.7)	2(16.7)	39.74 ± 0.90
死亡组	20	12(60.0)	8(40.0)	46.1 ± 18.2	10(50.0)	4(20.0)	6(30.0)	39.64 ± 0.67
χ^2/t 值		1.012		-1.352	-0.340	-1.389	-0.447	0.364
P 值		0.314		0.186	0.734	0.165	0.655	0.718

组别	例数 (例)	发热时间〔d, $M(Q_L, Q_U)$ 〕		皮肤情况〔例(%)〕			B 超〔例(%)〕		骨髓噬血现象 〔例(%)〕
		就诊前	就诊后	苍白	发绀	黄染	肝脏肿大	脾脏肿大	
存活组	12	10.0(5.8, 10.2)	6.0(2.5, 8.0)	4(33.3)	0(0)	0(0)	5(41.7)	12(100.0)	10(83.3)
死亡组	20	9.5(5.8, 26.5)	13.5(9.0, 17.2)	2(10.0)	8(40.0)	2(10.0)	3(15.0)	17(85.0)	15(75.0)
Z/χ^2 值		-0.850	-3.139	2.680	6.400	1.280	2.844	1.986	0.305
P 值		0.395	0.002	0.102	0.011	0.258	0.092	0.159	0.581

注: IAHS 为感染相关性噬血细胞综合征

表 2 不同 28 d 预后两组成人 IAHS 患者血常规、凝血功能和动脉血气分析比较($\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$)

组别	例数 (例)	血常规							
		WBC ($\times 10^9/L$)	NEU ($\times 10^9/L$)	LYM ($\times 10^9/L$)	MON ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	HCT
存活组	12	9.57±6.48	7.01±6.34	1.24(0.61, 2.36)	0.32(0.08, 0.45)	3.30(3.06, 4.28)	108.42±80.26	113.33±33.18	0.340±0.089
死亡组	20	3.90±3.36	2.69±2.09	0.36(0.23, 0.84)	0.13(0.07, 0.24)	3.09(2.76, 3.90)	51.15±27.60	94.15±28.50	0.281±0.074
t/Z 值		3.272	2.287	-2.122	-1.461	-1.362	2.388	1.734	2.022
P 值		0.003	0.040	0.034	0.144	0.173	0.033	0.093	0.052

组别	例数 (例)	凝血功能				动脉血气分析					
		PT (s)	INR	FIB (g/L)	APTT (s)	pH 值	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	BE (mmol/L)	OI (mmHg)
存活组	12	19.23±15.30	1.24(1.15, 1.34)	2.84±1.96	55.33±40.54	7.42±0.07	103.36±45.46	27.96±5.03	18.1(17.2, 21.5)	-5.1(-6.6, -2.8)	292.0(187.0, 329.0)
死亡组	20	18.13±6.87	1.28(1.10, 1.58)	2.91±1.71	60.04±21.75	7.40±0.07	82.38±36.10	31.17±9.93	18.3(15.4, 21.2)	-5.6(-8.3, -1.2)	134.0(77.5, 192.0)
t/Z 值		0.281	-0.448	-0.098	-0.429	0.693	1.395	-0.995	-0.323	-0.043	-3.120
P 值		0.781	0.654	0.923	0.671	0.494	0.174	0.328	0.747	0.966	0.002

注: IAHS 为感染相关性噬血细胞综合征, WBC 为白细胞计数, NEU 为中性粒细胞计数, LYM 为淋巴细胞计数, MON 为单核细胞计数, RBC 为红细胞计数, PLT 为血小板计数, Hb 为血红蛋白, HCT 为血细胞比容, PT 为凝血酶原时间, INR 为国际标准化比值, FIB 为纤维蛋白原, APTT 为活化部分凝血活酶时间, PaO₂ 为动脉血氧分压, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, BE 为剩余碱, OI 为氧合指数; 1 mmHg=0.133 kPa

表3 不同28d预后两组成人IAHS患者血生化比较[$M(Q_L, Q_U)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	例数 (例)	ALB (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	TG (mmol/L)	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)
存活组	12	25.20(21.68, 35.93)	72.00(37.68, 115.00)	85.50(38.38, 111.25)	17.95(14.80, 30.98)	2.53(1.47, 3.75)	8.04 $\pm$ 6.53	78.80(63.30, 234.33)
死亡组	20	26.20(21.75, 30.68)	113.00(44.10, 219.00)	254.00(67.80, 452.50)	18.85(9.20, 49.20)	3.07(2.19, 3.70)	10.20 $\pm$ 7.35	99.55(72.88, 145.08)
Z/t值		0.760	-0.993	-2.122	-0.272	-0.662	-0.837	-0.467
P值		0.758	0.321	0.034	0.785	0.508	0.409	0.640

组别	例数 (例)	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	CRP (mg/L)	PCT ($\mu\text{g/L}$)	SF ($\mu\text{g/L}$)	LDH ($\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$)
存活组	12	135.2(132.9, 136.9)	3.52(3.26, 3.76)	92.75 $\pm$ 28.78	97.6(66.5, 138.2)	3.11(0.37, 10.30)	1777.1(1228.5, 3486.3)	9.8(6.9, 11.1)
死亡组	20	136.4(133.0, 139.6)	4.06(3.65, 4.51)	101.91 $\pm$ 5.04	91.1(61.4, 124.4)	2.73(0.93, 6.77)	6290.0(1851.0, 13904.8)	19.3(11.9, 27.0)
Z/t值		-0.195	-2.103	-1.092	-0.195	-0.117	-1.985	-3.175
P值		0.846	0.035	0.297	0.846	0.907	0.047	0.001

注:IAHS为感染相关性噬血细胞综合征,ALB为白蛋白,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,TBil为总胆红素,TG为三酰甘油,BUN为血尿素氮,SCr为血肌酐,CRP为C-反应蛋白,PCT为降钙素原,SF为血清铁蛋白,LDH为乳酸脱氢酶

表4 32例IAHS患者病原体种类分布

病原体	例数 (例)	病原体	例数 (例)
细菌	18	屎肠球菌+肺炎克雷伯杆菌	1
鲍曼不动杆菌	6	革兰阳性球菌	3
大肠埃希菌	4	病毒	14
屎肠球菌	1	EB病毒	10
铜绿假单胞菌	1	EB+巨细胞病毒	1
洋葱伯克霍尔德菌	1	甲型流感病毒	2
鲍曼不动杆菌+屎肠球菌	1	乙型肝炎病毒	1

注:IAHS为感染相关性噬血细胞综合征

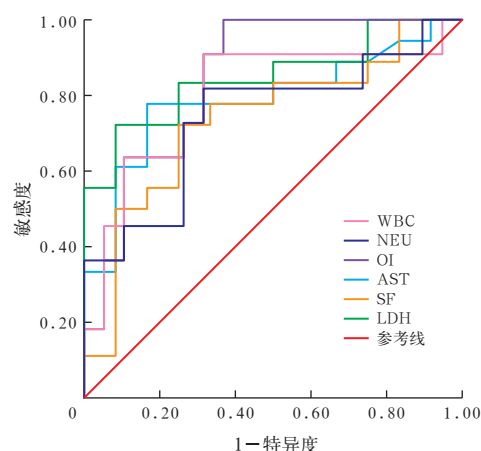
表5 成人IAHS患者28d死亡危险因素的Logistic回归分析

危险因素	β 值	s_e	χ^2 值	df	P值	OR值
OI	-0.034	0.016	4.553	1	0.033	0.967
LDH	0.007	0.004	4.188	1	0.041	1.007
常量	1.815	2.146	0.716	1	0.398	6.142

注:IAHS为感染相关性噬血细胞综合征,OI为氧合指数,LDH为乳酸脱氢酶,df为自由度,OR为优势比

2.4 ROC曲线分析(图1;表6):WBC、NEU、AST、SF、LDH和OI对成人IAHS患者28d预后均有一定预测价值,以OI和LDH的ROC曲线下面积(AUC)

最大,均为0.847。当OI最佳截断值为145.5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)时,敏感度为63.2%,特异度为100%;当LDH的最佳截断值为13.4 $\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,敏感度为72.2%,特异度为91.7%。



注:IAHS为感染相关性噬血细胞综合征,ROC曲线为受试者工作特征曲线,WBC为白细胞计数,NEU为中性粒细胞计数,OI为氧合指数,AST为天冬氨酸转氨酶,SF为血清铁蛋白,LDH为乳酸脱氢酶

图1 实验室指标预测成人IAHS患者28d死亡的ROC曲线

表6 成人IAHS患者28d死亡的ROC曲线分析

指标	AUC	s_e	P值	95%CI	最佳截断值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	阳性似然比	阴性似然比
WBC	0.799	0.093	0.007	0.617~0.981	3.24	0.593	68.4	90.9	7.516	0.348
NEU	0.742	0.101	0.030	0.544~0.939	2.66	0.502	81.8	68.4	2.589	0.266
LYM	0.715	0.103	0.053	0.513~0.918						
PLT	0.639	0.122	0.212	0.400~0.878						
OI	0.847	0.070	0.002	0.710~0.984	145.5	0.632	63.2	100.0		0.368
AST	0.789	0.085	0.008	0.623~0.955	137.30	0.611	77.8	83.3	4.659	0.267
K ⁺	0.704	0.097	0.063	0.513~0.894						
SF	0.736	0.095	0.031	0.550~0.923	3602.6	0.472	72.2	75.0	2.888	0.371
LDH	0.847	0.071	0.001	0.709~0.985	13.4	0.639	72.2	91.7	8.699	0.303

注:IAHS为感染相关性噬血细胞综合征,ROC曲线为受试者工作特征曲线,WBC为白细胞计数,NEU为中性粒细胞计数,LYM为淋巴细胞计数,PLT为血小板计数,OI为氧合指数,AST为天冬氨酸转氨酶,SF为血清铁蛋白,LDH为乳酸脱氢酶,AUC为ROC曲线下面积,95%CI为95%可信区间;空白代表无此项

3 讨论

成人噬血细胞综合征的人口学特征主要为发病年龄无限制,各年龄段均可发病,以中年(40 岁左右)、男性为主^[4-5]。本研究中成人 IAHS 患者年龄为 (42.8 ± 17.9) 岁,男女比例为 1.1 : 1。目前,IAHS 在各年龄段均有病例报道,平均年龄位于中年阶段,男性占一半以上,并且患者性别、年龄与疾病诊断和预后无关。

IAHS 病原体分布与地域相关。一项全球性回顾性分析表明,IAHS 病原体种类中以病毒最常见,其中在亚洲以 EB 病毒为主,其次为流感病毒^[4]。本研究也表明,病毒感染导致的 IAHS 病例中以 EB 病毒为主,并且有 2 例与甲型流感病毒感染相关(甲型流感病毒 DNA 阳性),与前期研究结论一致^[6-7]。对于细菌感染导致的 IAHS,结核分枝杆菌较其他菌种更为常见^[4,8]。不同于前期多数研究,在本研究 IAHS 患者中细菌感染病例数多于病毒感染,且细菌感染病例中以鲍曼不动杆菌及大肠埃希菌居多。本研究中所有病例均来自重症监护病房(ICU),而其他前期多数研究病例则来自普通病房,参考 ICU 的特殊性及 ICU 细菌谱,故本研究中尚未发现结核分枝杆菌等常见胞内菌所致的 IAHS。

发热为噬血细胞综合征患者的主要临床特征之一^[4,9],其发生率甚至可高达 100%^[5,7,10]。发热不仅为噬血细胞综合征的主要诊断指标^[3],也可作为鉴别诊断指标。与感染、自身免疫性疾病和血液恶性肿瘤患儿相比,噬血细胞综合征患儿发热更为持久^[11]。本研究中所有 IAHS 患者都出现发热,但是个别患者首发症状并非发热,而是以消化系统症状(腹痛、腹泻等)及神经系统症状(意识障碍等)首发。考虑到不同于儿童噬血细胞综合征发病病因及表现的单一性,成人噬血细胞综合征发病更为复杂,首发症状不一定为发热,尤其出现中枢神经系统症状时,预示病情危重^[8]。本研究显示成人 IAHS 患者热程可能与预后相关。多数 IAHS 患者发病初期往往诊断为不明原因发热,根据不明原因发热诊断定义中对热程热度的要求(发热持续 2~3 周或以上,体温超过 38.5℃),此时患者发热已持续超过 1 周,本研究中死亡组患者发热时间平均为 2 周,存活组为 1 周。提示 IAHS 患者热程越长,代谢消耗越多,预后就越差;就诊时间越延迟,对患者预后越不利。噬血细胞综合征患者发热考虑为体内“细胞因子风暴”所致^[12],体内骤然增多的细胞因子如 γ -干扰

素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)可作为内生致热源导致机体发热,出现体温调节紊乱。患者热程延长时,机体会出现一系列变化:长期消耗导致无氧酵解增加、内环境紊乱;各细胞功能发生改变、免疫功能受损等。

血细胞减少是噬血细胞综合征患者的另一个主要临床特征^[4]。“细胞因子风暴”同样影响血细胞数量^[13]:部分细胞因子可抑制造血干细胞胞质成熟及血细胞产生和释放^[14];部分细胞因子也可直接作用于巨噬细胞,诱导其吞噬血细胞。血细胞减少与诊断^[15]、预后^[10]和病程^[16]相关。研究表明,血小板减少与噬血细胞综合征患者预后相关,早期出现血小板减少提示病情严重^[10]。另一项研究表明,IAHS 病程早期即可出现血小板减少,且贯穿整个病程,而白细胞减少则常发生于病程晚期^[16]。本研究显示,IAHS 患者 WBC、NEU、LYM 和 PLT 均与 28 d 预后相关,细胞计数越低,预后越差;ROC 曲线分析显示,当 $WBC < 3.24 \times 10^9/L$ 、 $NEU < 2.66 \times 10^9/L$ 时,患者预后不良,敏感度分别为 68.4%、81.8%,特异度分别为 90.9%、100%。考虑多种机制下白细胞生成减少及消耗过多,白细胞减少可增加患者感染发生率,加重病情;中性粒细胞的敏感度高于特异度,考虑与机体感染早期中性粒细胞发挥非特异性免疫有关。

噬血细胞综合征可侵犯所有器官系统^[8],包括呼吸系统,患者会出现呼吸困难和呼吸衰竭等表现,呼吸系统受累与肺脏毛细血管渗漏有关^[17]。噬血细胞综合征可并发毛细血管渗漏,肺脏毛细血管渗漏可造成急性肺水肿,导致 OI 降低,同时 ICU 中噬血细胞综合征患者出现肺部受累更为常见^[1]。本研究表明,OI 为成人 IAHS 患者 28 d 死亡的危险因素之一;当 $OI < 145.5 \text{ mmHg}$ 时可提示患者 28 d 预后不良。OI 越低,患者肺脏气体交换功能越差,机体越得不到充足氧供,加速病情的发展,预后越差。噬血细胞综合征同样可累及心脏,主要表现为心肌炎和心力衰竭等,甚至出现心搏骤停。噬血细胞综合征的炎性介质可造成心肌损伤,与毛细血管渗漏导致的血管内皮损伤一致,可造成患者心肌酶尤其是 LDH 升高。本研究表明,LDH 与 IAHS 患者预后相关,与前期研究结果类似^[18];ROC 曲线分析显示,当 $LDH > 13.4 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 时提示患者 28 d 预后不良。噬血细胞综合征患者出现心脏受累时往往肺脏也受累,多器官功能受损,心肺功能降低,出现血氧饱和度降低及皮肤发绀等。本研究显示,IAHS

患者皮肤发绀可能与预后相关,发绀患者循环中氧含量下降,机体代谢能力下降,与OI降低的情况近似,患者无充足的氧供,加之本身高炎症和高细胞因子血症的基础,产生恶性循环。

此外,噬血细胞综合征受损器官中以肝脏尤为突出,可造成肝功能障碍。“细胞因子风暴”可以引起肝细胞溶解,胆汁淤积,导致转氨酶和胆红素升高,造成低蛋白血症和黄疸等。噬血细胞综合征肝功能障碍逐渐被学者所重视,许多研究者均发现转氨酶与诊断相关,噬血细胞综合征诊断方法之一“HScore评分系统”已将AST水平划入诊断指标之一^[19]。同时,转氨酶也与噬血细胞综合征患者预后相关。我国一项纳入171例成人继发性噬血细胞综合征的危险因素分析也表明,AST与患者预后相关^[18]。本研究也显示,IAHS患者AST水平与28d预后有关,患者AST水平均不同程度升高(本中心AST正常参考值范围为15~40 U/L),且死亡组病例的AST水平较存活组升高更为明显;ROC曲线也显示,当AST>137.30 U/L时,患者预后不良,敏感度为77.8%,特异度为83.3%。

指南指出,SF是IAHS的诊断标准之一,但并非“金标准”,许多疾病中SF水平均可升高。目前关于SF诊断噬血细胞综合征的特异度并不一致,针对儿童的敏感度和特异度均>90%,普遍较成人高^[6]。与其他诊断指标类似,SF升高也与噬血细胞综合征患者病程^[20]和预后^[18]相关,早期患者SF可升高但升高幅度较小,炎症活动期时升高明显。本研究结果也显示,IAHS患者SF水平与28d预后相关,与前期研究成果一致;两组患者SF平均水平均远远超过500 μg/L,且死亡组SF水平为存活组2倍以上;ROC曲线分析显示,当SF>3602.2 μg/L时,提示巨噬细胞活化,反映细胞因子TNF-α过度产生,大量TNF-α又可继续激活巨噬细胞,导致恶性循环,患者预后不良。

综上所述,成人IAHS患者OI<145.5 mmHg和LDH>13.4 μmol·s⁻¹·L⁻¹提示28d预后不良。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2019, 58 (1): 5–17. DOI: 10.1093/rheumatology/key006.
- [2] Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48 (2): 124–131. DOI: 10.1002/pbc.21039.

- [3] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.004.
- [4] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome: a multicenter study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 (3): 268. e1–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.11.018.
- [5] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Blood*, 2019, 133 (23): 2465–2477. DOI: 10.1182/blood.2018894618.
- [6] Lachmann G, Knaak C, von Haefen C, et al. Diagnostic biomarkers for adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients (HEMICU): a prospective observational study protocol [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (10): e032695. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032695.
- [7] Créput C, Galicier L, Buyse S, et al. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (7): 1177–1187. DOI: 10.1007/s00134-008-1111-y.
- [8] 闫素英,李伟.巨噬细胞活化综合征1例报告并文献复习[J].中华危重病急救医学,2008,20(1):54–56. DOI: 10.3321/j.issn:1003-0603.2008.01.015.
- [9] Yan SY, Li W. A report of one case with macrophage activation syndrome and review of related literature [J]. *Chin Crit Care Med*, 2008, 20 (1): 54–56. DOI: 10.3321/j.issn:1003-0603.2008.01.015.
- [10] Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients [J]. *Medicine* (Baltimore), 2014, 93 (2): 100–105. DOI: 10.1097/MD.0000000000000022.
- [11] McCrory MC, Wang SS, Shetty AK, et al. Sudden cardiac arrest due to hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child [J]. *J Emerg Med*, 2018, 55 (5): e119–e123. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.08.007.
- [12] Henter JL, Elinder G, Söder O, et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 1991, 78 (11): 2918–2922.
- [13] Mazodier K, Marin V, Novick D, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome [J]. *Blood*, 2005, 106 (10): 3483–3489. DOI: 10.1182/blood-2005-05-1980.
- [14] Uttenthal BJ, Layton DM, Vyse TJ, et al. Clinical problem-solving. The wolf at the door [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (23): 2216–2221. DOI: 10.1056/NEJMcps1010093.
- [15] 许愿愿,金丹群,童文佳,等.儿童患者血小板减少症的病因及预后分析;附PICU 10年683例病例报告[J].中华危重病急救医学,2018,30(10):968–972. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.013.
- [16] Xu YY, Jin DQ, Tong WJ, et al. Etiology and prognosis of thrombocytopenia in children: a case analysis in 683 children within 10 years of pediatric intensive care unit [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (10): 968–972. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.013.
- [17] Fujikawa K, Koga T, Honda T, et al. Serial analysis of cytokine and chemokine profiles and viral load in severe fever with thrombocytopenia syndrome: case report and review of literature [J]. *Medicine* (Baltimore), 2019, 98 (42): e17571. DOI: 10.1097/MD.00000000000017571.
- [18] Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7 (12): 814–822. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70290-6.
- [19] 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): 606–612. DOI: 10.1080/16078454.2019.1660458.
- [20] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 (9): 2613–2620. DOI: 10.1002/art.38690.
- [21] Johnson TS, Villanueva J, Filipovich AH, et al. Contemporary diagnostic methods for hemophagocytic lymphohistiocytic disorders [J]. *J Immunol Methods*, 2011, 364 (1–2): 1–13. DOI: 10.1016/j.jim.2010.11.006.

(收稿日期:2020-06-23)