

cellular vesicles[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):11104.

[22] 孙秀海,代学良,刘洪义. 缺血性卒中患者血清和脑脊液 Cys C 及 PAI-1 水平变化及其临床意义[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(1):31-32.

[23] 张楠,张中馥,徐丽娟,等. 病毒性脑炎患儿脑脊液变化及血清学相关指标的临床意义[J]. 河北医药, 2018, 40(24):3745-3747.

[24] MICHAEL B D, BRICIO-MORENO L, SORENSEN E W, et al. Astrocyte- and neuron-Derived CXCL1 drives neutrophil transmigration and blood-brain barrier permeability in viral encephalitis[J]. Cell Rep, 2020, 32(11): 108150.

(收稿日期:2022-02-12 修回日期:2022-06-28)

• 短篇论著 •

HLH-2004 方案分层治疗在儿童噬血细胞综合征中的疗效及对血清 IL-6、IL-10 和 IL-12 水平的影响*

温 丽,王 丽,梁玉丽,翟小颖,贾丽媛,王嘉敏,李华利,李文梓

河北省儿童医院血液肿瘤科,河北石家庄 050000

摘 要:目的 探讨 HLH-2004 方案分层治疗在儿童噬血细胞综合征(HPS)中的疗效及对血清白细胞介素(IL)-6、IL-10 和 IL-12 水平的影响。方法 选取 2015 年 1 月至 2018 年 12 月该院血液肿瘤科收治的 HPS 患儿 56 例为研究对象。依据治疗方法不同将患儿分为观察组(40 例,采用 HLH-2004 方案分层治疗)和对照组(16 例,采用常规化疗)。比较两组疗效、治疗前后症状评估指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、纤维蛋白原(FIB)、中性粒细胞计数(NEUT)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)]和炎症因子(IL-6、IL-10、IL-12)水平。结果 观察组临床缓解 38 例(95.00%),疾病活动 2 例(5.00%)。对照组临床缓解 12 例(75.00%),疾病活动 4 例(25.00%)。两组疗效比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.779, P=0.029$)。两组治疗后 TG 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后 TC、FIB 和 PLT 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 IL-6、IL-10 和 IL-12 水平较治疗前降低,且低于对照组治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 HLH-2004 方案分层治疗可改善 HPS 患儿的高脂血症,减轻患儿全身炎症反应,提高临床缓解率。

关键词:HLH-2004 方案; 儿童; 噬血细胞综合征; 甘油三酯; 炎症反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.025

中图分类号:R725.9

文章编号:1673-4130(2022)23-2942-03

文献标志码:A

噬血细胞综合征(HPS)是由于巨噬细胞被 T 细胞刺激后分泌超量的细胞因子,导致“细胞因子风暴”而形成,其潜在诱发因素包括先天基因缺陷、风湿免疫性疾病、感染、肿瘤等^[1-2]。参照国际组织细胞协会制定的 HLH-2004 方案(环孢霉素 A、地塞米松、依托泊苷)进行化疗可明显改善患儿预后,其中依托泊苷是一种表鬼臼毒素,属于拓扑异构酶 2 抑制剂,对家族性及 EB 病毒相关 HPS 有效,但其致白血病作用已被证实。对于感染继发 HPS 临床症状轻微的患儿,激素或免疫调节药物联合治疗为首选方案,但需根据病情监测情况及时调整治疗方案;而危重及难治患儿应采用 HLH-2004 完整方案诱导化疗。原发性 HPS 复发率较高,在现有医疗技术条件下,造血干细胞移植是唯一可治愈原发性 HPS 的方法。因此,条件允许的情况下,在按照 HLH-2004 完整方案治疗的同

时,应尽快准备造血干细胞移植^[3-4]。本研究探讨了 HLH-2004 方案分层治疗的疗效和可行性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2018 年 12 月本院血液肿瘤科收治的 HPS 患儿 56 例为研究对象。依据治疗方法不同将患儿分为观察组(40 例,采用 HLH-2004 方案分层治疗)和对照组(16 例,采用常规化疗)。观察组中男 26 例,女 14 例;年龄 1.3~11.4 岁,平均(4.62±0.51)岁。对照组中男 9 例,女 7 例;年龄 1.1~11.2 岁,平均(4.58±0.56)岁。两组患儿性别、年龄比较,差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。诊断标准:符合国际组织细胞协会制定的 HLH-2004 方案中的相关标准^[5],即持续 1 周以上体温高于 38.5℃,脾大,非骨髓造血功能低下引起的血

* 基金项目:河北省卫生和计划生育委员会医学科学研究重点课题计划(20180630)。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221122.2142.002.html\(2022-11-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221122.2142.002.html(2022-11-24))

细胞减少,机体内自然杀伤细胞活性缺乏或降低,血清铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$,可溶性 CD25 增多。符合上述任意 5 项及以上即可诊断。纳入标准:符合 HPS 的诊断标准;所有病例进行家族性及已知遗传缺陷基因筛查;患儿及其家长依从性好,能积极配合治疗方案的实施。排除标准:患儿父母为近亲结婚者。本研究已通过医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 (1)观察组患儿均采用 HLH-2004 方案分层治疗:经家族性及已知遗传缺陷基因筛查阳性者,按照 HLH-2004 完整方案诱导治疗,疾病缓解后必须进行造血干细胞移植;感染相关 HPS 应及时控制感染,如病情仍在进展可加入依托泊苷完整方案治疗,其中 EB 病毒相关 HPS 可尽早应用 HLH-2004 完整方案治疗;肿瘤相关 HPS 应积极明确肿瘤类型,根据肿瘤类型进行联合化疗;风湿免疫相关 HPS 应考虑使用依托泊苷或 HPS 挽救性治疗方案。(2)对照组采用常规化疗。(3)两组均于治疗开始后 2 周、4 周及 8 周进行血常规、血清铁蛋白、甘油三酯(TG)、免疫功能及病原体类型评估等,脱离依托泊苷、地塞米松治疗的患儿,免疫功能恢复正常后,可于诱导治疗 8 周后停药观察。此后每隔 4 周进行病情评估。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定 临床缓解:体温下降,脾缩小, TG $\leq 3.00\text{ mmol/L}$,血小板计数(PLT) $\geq 100\times 10^9/\text{L}$ 。疾病活动:达不到上述标准^[6]。

1.3.2 指标检测 分别在治疗前后空腹采集静脉血,采用全自动生化分析仪检测 TG、血清总胆固醇(TC)、纤维蛋白原(FIB)水平,采用全自动血细胞分析仪检测中性粒细胞计数(NEUT)、血红蛋白(Hb)、PLT;采用酶联免疫吸附试验检测炎症因子白细胞介素(IL)-6、IL-10 和 IL-12。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组疗效比较 观察组临床缓解 38 例(95.00%),疾病活动 2 例(5.00%)。对照组临床缓解 12 例(75.00%),疾病活动 4 例(25.00%)。两组疗效比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.779, P=0.029$)。

2.2 两组治疗前后症状评估指标水平比较 两组治疗后 TG 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后 TC、FIB 和 PLT 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 两组治疗前后炎症因子水平比较 观察组治疗后 IL-6、IL-10 和 IL-12 水平较治疗前降低,且低于对照组治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组治疗前后症状评估指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	FIB(mg/dL)	NEUT($\times 10^9/\text{L}$)	Hb(g/dL)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)
观察组	40	治疗前	3.18 \pm 0.04	2.27 \pm 0.08	110.32 \pm 3.51	1.18 \pm 0.45	79.82 \pm 3.10	44.20 \pm 0.31
		治疗后	2.70 \pm 0.07 ^{ab}	3.62 \pm 0.11 ^{ab}	137.84 \pm 4.20 ^{ab}	1.26 \pm 0.37	77.61 \pm 4.48	83.29 \pm 0.42 ^{ab}
对照组	16	治疗前	3.16 \pm 0.06	2.29 \pm 0.04	113.29 \pm 3.28	1.20 \pm 0.40	78.01 \pm 3.02	43.52 \pm 0.38
		治疗后	2.92 \pm 0.09 ^a	3.37 \pm 0.09 ^a	124.42 \pm 3.62 ^a	1.23 \pm 0.35	77.30 \pm 3.71	52.45 \pm 0.40 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 两组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

组别	<i>n</i>	时间	IL-6	IL-10	IL-12
观察组	40	治疗前	51.29 \pm 11.28	567.84 \pm 31.20	115.48 \pm 12.40
		治疗后	44.62 \pm 10.21 ^{ab}	447.62 \pm 25.49 ^{ab}	84.52 \pm 8.86 ^{ab}
对照组	16	治疗前	52.06 \pm 10.74	552.19 \pm 30.85	112.27 \pm 13.11
		治疗后	51.28 \pm 11.50	543.61 \pm 29.81	109.84 \pm 13.05

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

HPS 包括两种类型,即继发性 HPS 和原发性 HPS,由于无相应家族史、染色体隐性遗传等因素,导致原发性 HPS 与继发性 HPS 难以鉴别,原发性 HPS 通常伴随持续的自然杀伤细胞活性降低,而继发性

HPS 中大部分患者并非处于免疫抑制状态,其发病多由细菌、寄生虫感染及肿瘤等疾病引起^[7-8]。虽然继发性 HPS 患者病情能自行缓解,但若不及时治疗,仍有可能导致患者死亡。

2004 年国际组织细胞协会提出的 HLH-2004 方

案使得大部分 HPS 患者能够得到及时恰当的治疗,患者无病生存时间得以延长^[9]。HLH-2004 方案是在 HLH-94 方案基础上修订而来,该治疗方案强调不需要强求确诊患者是原发性还是继发性 HPS 等,只要患者病情严重,处于疾病活动期或再活动期,均应结合基因检测结果、临床表现等给予 8 周初始治疗^[10]。因此,采用 HLH-2004 方案进行治疗可快速缓解病情,改善患者预后。儿童作为正处于生长发育中的特殊群体,对药物剂量及安全性方面要求更高,在治疗中应注重个体化原则,以更好地提高疗效。危重及难治患儿应首选以依托泊苷为基础的治疗方案。在 HPS 早期诱导化疗时应用依托泊苷,在完全缓解后及时停用,并保持累积剂量在一个安全的范围($1\ 200\sim 2\ 000\text{ mg/m}^2$),以减少继发性白血病的发生。原发性 HPS 应按照 HLH-2004 方案进行诱导治疗,同时应尽快寻找合适的供者进行配型,疾病缓解后必须进行造血干细胞移植以纠正免疫缺陷^[11]。通过以上 HLH-2004 方案分层治疗后,可达到去化疗、减化疗的目的,使得治疗更加精准、安全,从而提高患儿生存质量,改善其预后^[12]。TG 是判定患儿预后的重要指标,在随诊中有重要意义,TG 水平持续升高表示患儿仍处于疾病活动期。本研究结果显示,两组治疗后 TG 水平均较治疗前降低,TC、FIB 和 PLT 水平较治疗前升高,且观察组治疗后上述指标改善情况优于对照组($P<0.05$),观察组临床缓解率高于对照组($P<0.05$),提示采用 HLH-2004 方案分层治疗能更大程度的改善患儿高脂血症症状,提高临床缓解率。

HPS 是一种发病机制较为复杂的疾病,免疫缺陷、感染以及药物等因素导致的免疫异常是该病发生和发展的重要影响因素^[13]。HPS 的主要病理改变为组织细胞的过度增殖和活化,导致促炎介质的分泌,引发“炎症风暴”和多脏器损伤^[14]。IL-12 是由自然杀伤细胞和 CD8^+ T 细胞分泌的促炎因子。相关研究显示,IL-12 在 HPS 患儿血清中水平明显升高,对 HPS 具有较高的诊断价值,可作为疗效判定的指标^[15]。雷伟娟等^[16]研究显示,HPS 患儿存在外周血辅助性 T 细胞(Th)17/调节性 T 细胞(Treg)免疫失衡,Th17/Treg 与 IL-6、IL-10 水平、疾病严重程度之间具有一定的相关性,因此,IL-6、IL-10 水平可间接反映 HPS 患儿的病情变化情况,对诊断及疗效判定具有参考意义。本研究结果显示,观察组治疗后炎症因子 IL-6、IL-10 和 IL-12 水平较治疗前降低($P<0.05$),且低于对照组治疗后($P<0.05$),表明 HLH-2004 方案分层治疗可有效减轻 HPS 患儿的全身炎症反应。

综上所述,HLH-2004 方案分层治疗可改善 HPS 患儿的高脂血症,减轻患儿全身炎症反应,提高临床

缓解率。

参考文献

- [1] 胡迎,王松咪,张艾,等.多种细胞因子检测在儿童噬血细胞综合征诊断中的意义[J].检验医学与临床,2018,15(19):2880-2883.
- [2] 魏昂,李志刚,王天有.噬血细胞综合征发病机制及治疗研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(3):227-230.
- [3] 潘晨,陈昭芳,宋语桐,等.儿童噬血细胞综合征合并下呼吸道感染病原学及 IL-6、PCT、IL-1 β 水平[J].中华医院感染学杂志,2020,30(16):2544-2547.
- [4] 刘昱,李小青,李丹,等.70 例儿童继发性噬血细胞综合征临床分析[J].国际儿科学杂志,2020,47(8):589-593.
- [5] 方拥军,薛瑶.儿童噬血细胞综合征的异基因造血干细胞移植选择[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(15):1129-1133.
- [6] 王旖旎,王晶石,魏娜,等.单倍型造血干细胞移植治疗成人原发性噬血细胞综合征 15 例临床研究[J].中华血液学杂志,2020,41(6):511-516.
- [7] 姜帆,孙媛.造血干细胞移植治疗噬血细胞综合征[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2020,25(4):185-188.
- [8] 杨学兵,陆雯萍,余先球,等.不同诱因噬血细胞综合征患者的临床特征及预后分析[J].江苏大学学报(医学版),2019,29(6):545-548.
- [9] 彭勇,刘园园,雷旭,等.以肝功能衰竭为主要表现的继发性噬血细胞综合征的临床诊断学特征分析[J/CD].中华诊断学电子杂志,2019,7(4):269-272.
- [10] 叶子君,李安,王娅萍,等.儿童 EB 病毒相关性噬血细胞综合征 52 例临床特点及预后危险因素分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(7):1039-1044.
- [11] 安琪,玄承敏,金明卫,等.HLH-2004 方案治疗儿童噬血细胞综合征 40 例临床分析[J].临床儿科杂志,2019,37(5):336-340.
- [12] 江莉,吴晓君,黄俊彬,等.IL2RA,IL-10 基因单核苷酸多态性与儿童 EBV-HLH 相关性的研究[J].中国实验血液学杂志,2020,28(2):646-651.
- [13] 张焱,汤永民.儿童 EBV 阳性噬血细胞综合征的遗传分析及其与 Th1/Th2 细胞因子的关系[J].中国当代儿科杂志,2020,22(6):620-625.
- [14] 张义刚,肖政辉.血浆置换联合连续性血液净化治疗儿童噬血细胞综合征的疗效分析[J].实用休克杂志(中英文),2018,2(4):223-228.
- [15] 张焱,汤永民.儿童噬血细胞综合征的研究进展[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2020,25(2):112-117.
- [16] 雷伟娟,潘洁.噬血细胞综合征患儿外周血 Th17/Treg 平衡状态检测及其与病情严重程度的相关关系[J].海南医学院学报,2019,25(5):380-383.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-06-23)