

- 198;1875 – 1886
- 14 Hoffmann P, Eder R, Kunz – Schughart LA, *et al.* Large – scale in vitro expansion of polyclonal human CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells [J]. *Blood*, 2004, 104:895 – 903
- 15 Mills KH. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4:841 – 855
- 16 Esposito M, Ruffini F, Bergami A, *et al.* IL – 17 – and IFN – gamma – secreting Foxp3⁺ T cells infiltrate the target tissue in experimental autoimmunity[J]. *J Immunol*, 2010, 185:7467 – 7473
- 17 Boniface K, Blumenschein WM, Brovont – Porth K, *et al.* Human Th17 cells comprise heterogeneous subsets including IFN – gamma – producing cells with distinct properties from the Th1 lineage[J]. *J Immunol*, 2010, 185:679 – 687
- 18 McGeachy MJ, Bak – Jensen KS, Chen Y, *et al.* TGF – beta and IL – 6 drive the production of IL – 17 and IL – 10 by T cells and restrain T(H) – 17 cell – mediated pathology[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8: 1390 – 1397
- 19 Voo KS, Wang YH, Santori FR, *et al.* Identification of IL – 17 – producing FOXP3⁺ regulatory T cells in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106:4793 – 4798
- 20 Yang XO, Nurieva R, Martinez GJ, *et al.* Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs[J]. *Immunity*, 2008, 29:44 – 56
- 21 Uyttenhove C, Van Snick J. Development of an anti – IL – 17A auto – vaccine that prevents experimental auto – immune encephalomyelitis [J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36:2868 – 2874
- 22 Tauro S, Nguyen P, Li B, *et al.* Diversification and senescence of Foxp3⁺ regulatory T cells during experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43:1195 – 1207
- 23 Zhang R, Tian A, Zhang H, *et al.* Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by beta – elemene treatment is associated with Th17 and Treg cell balance[J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 44:31 – 40
(收稿日期:2014 – 08 – 12)
(修回日期:2014 – 09 – 09)

嗜酸性粒细胞增多综合征的治疗进展

孙瑞凤 朱 威

摘 要 嗜酸性粒细胞增多综合征(HES)是一组病因不明,以骨髓、外周血和组织中嗜酸性粒细胞(EOS)增多为特点,可伴有终末器官损害的疾病。酪氨酸激酶抑制剂、糖皮质激素、羟基脲、抗白介素 – 5 抗体等有效降低 EOS,但不良反应明显。近年发现,HES 累及器官病情复杂,治疗难度大。本文对近年来非骨髓增殖异常型 HES 和骨髓增殖异常型 HES 的治疗进展做一全面综述。

关键词 嗜酸性粒细胞增多综合征 治疗

中图分类号 R75 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.03.007

嗜酸性粒细胞增多综合征(hypereosinophilic syndrome,HES)是一组病因不明,以骨髓、外周血和组织中嗜酸性粒细胞(eosinophila,EOS)增多为特点,伴有终末器官损害的疾病^[1]。诊断标准:①1个月内随机检查2次外周血EOS计数 $>1.5 \times 10^9/L$;②终末器官损害表现;③除外寄生虫感染、过敏性疾病、肿瘤等引起的EOS增多。此外,骨髓中EOS占有核细胞20%以上,终末脏器组织学检查有EOS浸润或有EOS脱颗粒^[2]。

一、EOS的发生机制

EOS的发生指骨髓祖细胞分化、增殖,在循环系统中的流动、黏附、迁移,在组织的生存与破坏^[3]。

骨髓造血细胞在白介素(IL) – 3、IL – 5 和粒细

胞巨噬细胞集落刺激因子(GM – CSF)作用下成熟并释放入血。EOS被血小板活化因子(PAF)等活化后,通过CD18与细胞间黏附分子 – 1以及特晚期抗原4与血管细胞黏附分子 – 1从循环系统中迁移到组织。趋化因子,如白三烯(LT)、5 – OXO – ETE等,与EOS表面细胞因子受体3、氧桥二十烷类受体,调节这一过程。EOS在组织中迅速凋亡,在IL – 3、IL – 5和GM – CSF作用下,半衰期延长。EOS通过释放毒性蛋白引起组织损伤。

二、HES发病机制

HES分6类^[4]。第1类为骨髓增殖异常型HES,此类以FIP1L1 – PDGFRA(F/P)融合基因、ETV6 – PDGFRB融合基因或FGFR1基因重排为特征^[1]。F/P融合基因产物具有酪氨酸激酶活性,通过激活STST1、核转录因子(NF) – κ B等信号通路,促进EOS

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院皮肤性病科

通讯作者:朱威,电子信箱:zhuwei@xwh.ccmu.edu.cn

增殖分化^[5]。Uchida 等^[6]发现, Hairy enhancer of split 1 (Hes1) 基因表达上调可引起 F/P 融合基因阳性 HES 原始细胞危象。有报道 PDGFR α 基因突变型, 即 PDGFR α - T674I 和 PDGFR α - D842V, 可引起获得性伊马替尼耐药。ETV6 - PDGFRB 融合基因与 FGFR1 基因重排引起 HES 需进一步研究; 第 2 类为异常 T 淋巴细胞型 HES, 以具有表型为 CD3⁺CD4⁻CD8⁻或 CD3⁻CD4⁺的 T 细胞克隆为特征, T 细胞分泌 IL - 5 促进 EOS 增殖分化。第 3 类为 Undefined HES, 包括无症状性外周血 EOS 增高, 外周血 EOS 增高伴阵发性血管性水肿, 伴有组织器官损害且除外骨髓增殖异常型和异常 T 淋巴细胞型。第 4 类为 Familial HES, 家族性嗜酸性粒细胞增多症, 属常染色体显性遗传, 基因定位于 5q31 - 33。第 5 类为 Overlap HES, 除外其他型, 通常仅有某一器官局部损害, 且不属于其他型。第 6 类为 Associated HES, 包括变应性肉芽肿性血管炎、系统性肥大细胞增多症等。

三、HES 的治疗

无症状外周血 EOS 增高的患者应每 6 个月监测血液生化指标、心电图、超声心动图等。早期降低外周血和组织中 EOS 负荷, 避免终末器官受累。当累及器官时, 积极治疗 HES, 并对受累器官进行治疗。

1. 非骨髓增殖异常型 HES: 糖皮质激素是治疗非骨髓增殖异常型 HES 的一线药, 通过抑制 Th2 细胞活化以及 IL - 3、IL - 5 和 GM - CSF 表达, 抑制 EOS 成熟, 促进凋亡, 初始剂量 60mg/d, 用药 1 ~ 2 周, 如 EOS 迅速降低, 应缓慢减量, 直至维持剂量 10mg/d; 如降低不明显, 应加量。当对糖皮质激素抵抗或维持剂量 > 10mg/d, 可考虑联合或替代治疗, 如羟基脲、 α - 干扰素 (IFN - α)、IL - 5 单克隆抗体等。长期应用可引起不良反应。有报道小剂量甲强龙致心动过缓^[7]。

IFN - α 是治疗非骨髓增殖异常型 HES 的二线药物, 通过作用于 EOS 表面的 IFN - α 受体, 抑制 IL - 5 和 GM - CSF 对 EOS 的作用。IFN - α 起始剂量每周 3 次, 每次 1 ~ 2MIU 皮下注射, 逐渐加量至每次 3 ~ 4MIU 皮下注射, 主要不良反应包括剂量依赖性流感症状、抑郁、周围神经炎、乏力^[8]。有报道 IFN - α 结合糖皮质激素治疗, 可使血液中 CD3⁻CD4⁺细胞完全消失。羟基脲可用于非骨髓增殖异常型 HES 对糖皮质激素治疗抵抗时, 但对异常 T 淋巴细胞型 HES 无效。起始剂量 500 ~ 1000mg/d, 增加至维持剂量 2000mg/d。羟基脲 2000mg/d 与泼

尼松 1mg/(kg · d) 联合应用, 泼尼松可迅速减量, 并用羟基脲 500mg/d 维持。Niemeijer 等^[9]报道 1 例 HES 心脏受累致心力衰竭, 糖皮质激素治疗无效, 羟基脲联合抗凝治疗 4 周, EOS 降低, 伴全血细胞减少, 后行二尖瓣置换术, 同种异体造血干细胞移植后, 病情缓解。主要不良反应包括贫血、胃肠道反应、致胎儿畸形。

抗 IL - 5 单克隆抗体包括美泊利单抗和 SCH55700 单抗, 抑制 IL - 5 与 EOS 及其祖细胞表面的受体结合, 降低 IL - 5 水平和抑制 EOS 成熟。Roufosse 等^[10], 对 78 例 F/P 融合基因阴性的 HES 患者进行随机双盲对照试验, 给予美泊利单抗每 4 周 1 次, 750mg 静脉注射, 连续 36 周, 发现美泊利单抗具有激素节省效应, 安全性好, 无耐药产生。但停药后 EOS 升高。常见不良发应包括咳嗽、乏力、头痛、上呼吸道感染、鼻窦炎等。有报道 4 例传统治疗无效的 HES, 给予 SCH55700 单抗单剂量 1mg/kg 静脉注射, 2 例 48h 后 EOS 降低症状减轻, 2 例 12 周后 EOS 降至正常水平, 得出 SCH55700 单抗治疗 HES 有效。但停药后复发。

CD52 单克隆抗体阿仑单抗, 与 EOS 表面的 CD52 抗体结合, 抑制 C5a、PAF 和 GM - CSF 对 EOS 的激活。Strati 等^[11]总结了 12 例传统治疗无效的 HES, 给予阿仑单抗每周 1 次, 每次 30mg, 后用每 3 周 1 次 30mg 做维持剂量, 病情完全缓解, 药物耐受性较好, 有 2 例巨细胞病毒感染, 1 例 EB 病毒感染所致眶周蜂窝织炎。常见不良反应为发热、淋巴细胞减少等。酪氨酸激酶抑制剂类药物可用于治疗对糖皮质激素、羟基脲等药物耐药的 F/P 融合基因阳性的 HES, 但不作为首选药物。有报道 1 例非骨髓增殖异常型 HES, 临床表现为 Loeffler 心内膜炎, 糖皮质激素治疗无效后, 给予伊马替尼 400mg 每日 2 次, 治疗 4 周后, EOS 降低, 心肌炎症状消失^[12]。

骨髓/外周造血干细胞移植术用于治疗重度 HES, 即常规药物治疗无效且伴有终末脏器损害, 完全缓解期可达 8 ~ 60 个月。有报道 3 例采用非清髓异基因外周造血干细胞移植, 完全缓解期可达 3 ~ 12 个月。干细胞移植成功治疗数例 HES 患者, 但只能用于常规药物治疗无效时。每 2 周静脉滴注长春新碱 1.5 ~ 2.0mg 对部分患者有效, 主要不良反应为神经毒性反应。有报道甲氨蝶呤、环磷酰胺等抗代谢药物, 用于治疗伊马替尼无效的 HES。1 例依托泊苷治疗 HES, EOS 迅速缓解, 主要不良反应为骨髓抑制。

2. 骨髓增殖异常型 HES: 甲磺酸伊马替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂, F/P 基因产物具有酪氨酸激酶活性, 甲磺酸伊马替尼竞争性抑制三磷酸腺苷 (ATP) 与酪氨酸激酶活性部位的 ATP 位点结合, 使得 IL-3、IL-5 对造血细胞的作用正常化, 抑制 EOS 的异常增殖, 是治疗 F/P 基因阳性 HES 的首选药物。起始剂量为口服 100mg/d, 逐渐减量至维持剂量, 可达到完全血液学缓解和完全细胞遗传学反应。Selvi 等^[13]报道了两例 F/P 基因阳性 HES 伴有多脏器受累, 甲磺酸伊马替尼治疗有效降低 EOS 并缓解症状。但有研究报道, 甲磺酸伊马替尼只能抑制 F/P 基因的表达, 并不能消除基因, 即停药后病情复发。这可能与耐药基因的产生有关。伊马替尼主要不良反应包括水肿、肌痛、乏力, 部分患者治疗后出现精子减少, 严重心力衰竭。当伴有心脏等终末脏器受累, 应早期联合糖皮质激素 (泼尼松 $\geq 60\text{mg/d}$), 每周监测 EOS 和脏器功能。如 EOS 降低不明显, 应加量; 如迅速降低, 应缓慢减量, 直至维持剂量 10mg/d。普纳替尼在体内外实验证明可以用于治疗对甲磺酸伊马替尼耐药和原始细胞危象的 F/P 基因阳性 HES^[6]。对酪氨酸激酶抑制剂类药物耐药的 F/P 基因阳性 HES、ETV6-PDGFRB 融合基因或 FGFR1 基因重排引起的 HES 治疗同非骨髓增殖异常型 HES。有报道造血干细胞移植可根治 F/P 基因阳性的 HES, 完全缓解期可达 8~40 个月, 但致残率和致死率高, 因此只能用于各种口服药无效、伴系统损害、有瘤变倾向。

3. HES 累及脏器的治疗: HES 累及脏器表现多样, 病情复杂, 致死致残率高, 治疗难度大。应早期降低 EOS, 避免终末器官受累。当出现并发症时, 积极治疗 HES, 并对受累器官进行治疗。一项多中心回顾性研究显示, 188 例 HES 患者中皮肤受累约占 37%、肺组织受累约占 25%、消化道受累约占 14%、心脏浸润约占 5%, 仅 6% 患者为无症状 HES^[14]。心脏病变是引起死亡的主要原因。25% HES 患者发生血栓栓塞性疾病, 如股动脉闭塞、颅内静脉窦血栓、急性肾衰竭、干性坏疽。有报道 1 例特发性 HES 并发 DIC 合并肺栓塞和多发静脉血栓形成, 先采用静脉输注血小板后改为低分子肝素治疗, 口服泼尼松 1mg/(kg·d) 治疗 2 周后逐渐减量, 病情缓解。Azuma 等^[15]报道了首例特发性 HES 并发四肢末端干性坏疽, 截肢术后行骨髓间充质干细胞自体移植术促进缺血肢体血管生成, 末梢循环改善, 病情控制。McVeigh 等报道

了首例 HES 并发右髂内动脉破裂和多发动脉瘤, 包括腹主动脉瘤、脾动脉瘤、冠状动脉瘤等, 在进行腔内修复术时发生室颤死亡。有报道 1 例 HES 转变为淋巴瘤白血病, 治疗无效死亡^[16]。

近年来, HES 的治疗进展很大, 尤其是 F/P 阳性 HES, 酪氨酸激酶抑制剂类药物、糖皮质激素、抗 IL-5 单克隆抗体等, 效果显著, 但不良反应明显, 停药后复发, 需密切监测。目前针对其他型 HES, 尚无特异性疗法。HES 并发症治疗难度大。

参考文献

- 1 Gotlib J. World Health Organization - defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. *American Journal of Hematology*, 2014, 89(3): 325-337
- 2 Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 130(3): 607-612
- 3 张永祥. 嗜酸性粒细胞相关性疾病 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 1-3
- 4 Helbig G, Kyrz KS. Diagnostic and therapeutic management in patients with hypereosinophilic syndromes [J]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, 2011, 121(1-2): 44-52
- 5 Montano-Almendras CP, Essaghir A, Schoemans H, et al. ETV6-PDGFRB and FIP1L1-PDGFRB stimulate human hematopoietic progenitor cell proliferation and differentiation into eosinophils: the role of nuclear factor- κ B [J]. *Haematologica*, 2012, 97(7): 1064-1072
- 6 Uchida T, Kitaura J, Nakahara F, et al. Hes1 upregulation contributes to the development of FIP1L1-PDGFRB-positive leukemia in blast crisis [J]. *Experimental Hematology*, 2014, 42(5): 369-379
- 7 Darling HS, Marwah V, Rajput AK, et al. Low dose methylprednisolone induced bradycardia [J]. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 2013, 61(12): 920-922
- 8 Simonsson B, Hjorth HH, Bjerrum OW, et al. Interferon alpha for the treatment of chronic myeloid leukemia [J]. *Current Drug Targets*, 2011, 12(3): 420-428
- 9 Niemeijer ND, van Daele PL, Caliskan K, et al. Löffler endocarditis: a rare cause of acute cardiac failure [J]. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2012, 7: 109
- 10 Roufosse FE, Kahn JE, Gleich G, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes [J]. *The Journal of Allergy And Clinical Immunology*, 2013, 131(2): 461-467
- 11 Strati P, Cortes J, Faderl S, et al. Long-term follow-up of patients with hypereosinophilic syndrome treated with alemtuzumab, an anti-CD52 antibody [J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leuk*, 2013, 13(3): 287-291
- 12 Keivanidou A, Giannopoulos A, Papageorgiou T, et al. Loeffler endocarditis in a pediatric patient [J]. *Pediatric Hematology And Oncology*, 2014, 31(4): 375-379

(下转第 84 页)

KIR 基因频率的改变、KIR 抑制性基因型降低。此结果与多项 AS 患者 KIR 的研究结果有一致性,但也发现了不同改变的基因型,如本研究发现 AS 患者 2DS3 基因频率明显高于对照组之前从未报道,由于其配体的作用也尚未明确,这种改变导致哪些免疫过程改变尚不清楚。KIR 对 AS 的影响仍需进一步研究。

参考文献

- Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(Suppl 1): i44 – i50
- Solgi G, Ghafari H, Ashouri E, *et al.* Comparison of KIR gene content profiles revealed a difference between northern and southern Persians in the distribution of KIR2DS5 and its linked loci [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(11): 1079 – 1083
- Pyo CW, Wang R, Vu Q, *et al.* Recombinant structures expand and contract inter and intragenic diversification at the KIR locus [J]. *BMC Genomics*, 2013, 14:89
- Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y, *et al.* Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin – like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris [J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122(5): 1133 – 1136
- Marsh SG, Parham P, Dupont B, *et al.* Killer – cell immunoglobulin – like receptor (KIR) nomenclature report, 2002 [J]. *Hum Immunol*, 2003, 64(6): 648 – 654
- 焦玉莲, 马春燕, 崔彬, 等. 杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因多态性与强直性脊柱炎的关联性 [J]. *山东大学学报*, 2006, 44(11): 1117 – 1120
- Williams AP, Bateman AR, Khakoo SI. Hanging in the balance. KIR and their role in disease [J]. *Mol Interv*, 2005, 5(4): 226 – 240
- Wang S, Li G, Ge R, *et al.* Association of KIR genotype with susceptibility to HLA – B27 – positive ankylosing spondylitis [J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23(3): 538 – 541
- Jiao YL, Zhang BC, You L, *et al.* Polymorphisms of KIR gene and HLA – C alleles: possible association with susceptibility to HLA – B27 – positive patients with ankylosing spondylitis [J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(6): 840 – 844
- Tajik N, Shahsavari F, Poormoghim H, *et al.* KIR3DL1 + HLA – B Bw4Ile80 and KIR2DS1 + HLA – C2 combinations are both associated with ankylosing spondylitis in the Iranian population [J]. *Int J Immunogenet*, 2011, 38(5): 403 – 409
- Lopez – Larrea C, Blanco – Gelaz MA, Torre – Alonso JC, *et al.* Contribution of KIR3DL1/3DS1 to ankylosing spondylitis in human leukocyte antigen – B27 Caucasian populations [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(4): R101
- Díaz – Peña R, Vidal – Castiñeira JR, Alonso – Arias R, *et al.* Association of the KIR3DS1 * 013 and KIR3DL1 * 004 alleles with susceptibility to ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 1000 – 1006
- McCappin J, Harvey D, Wordsworth BP, *et al.* No association of KIR3DL1 or KIR3DS1 or their alleles with ankylosing spondylitis [J]. *Tissue Antigens*, 2010, 75(1): 68 – 73
- Harvey D, Pointon JJ, Sleator C, *et al.* Analysis of killer immunoglobulin – like receptor genes in ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(4): 595 – 598
- Zhuang YL, Ren GJ, Tian KL, *et al.* Human leukocyte antigen – C and killer cell immunoglobulin – like receptor gene polymorphisms among patients with syphilis in a Chinese Han population [J]. *APMIS*, 2012, 120(10): 828 – 835
- Zhiming L, Yulian J, Zhaolei F, *et al.* Polymorphisms of killer cell immunoglobulin – like receptor gene: possible association with susceptibility to or clearance of hepatitis B virus infection in Chinese Han population [J]. *Croat Med J*, 2007, 48(6): 800 – 806
- de Vasconcelos JM, de Jesus Maués Pereira Mória L, Amaral Ido S, *et al.* Association of killer cell immunoglobulin – like receptor polymorphisms with chronic hepatitis C and responses to therapy in Brazil [J]. *Genet Mol Biol*, 2013, 36(1): 22 – 27
- Conigliaro P, Scrivo R, Valesini G, *et al.* Emerging role for NK cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(10): 577 – 581
- VandenBussche CJ, Mulrooney TJ, Frazier WR, *et al.* Dramatically reduced surface expression of NK cell receptor KIR2DS3 is attributed to multiple residues throughout the molecule [J]. *Genes Immun*, 2009, 10(2): 162 – 173
- 张炳昌, 刘芸, 焦玉莲. 强直性脊柱炎患者杀伤细胞免疫球蛋白样受体基因型和单倍型分析 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(2): 91 – 95
- Azuma N, Matoba S, Nishioka A, *et al.* Hypereosinophilic syndrome accompanied with digital gangrene: efficacy of therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow mononuclear cells transplantation [J]. *Japanese Journal of Clinical Immunology*, 2014, 37(2): 101 – 110
- Arias MI, Venancio HM. Hypereosinophilic syndrome as paraneoplastic presentation in an adolescent [J]. *Revista Alergia Mexico*, 2013, 60(4): 193 – 197

(收稿日期: 2014 – 08 – 11)

(修回日期: 2014 – 09 – 05)

(上接第 22 页)

- Selvi N, Kaymaz BT, Sahin HH, *et al.* Two cases with hypereosinophilic syndrome shown with real – time PCR and responding well to imatinib treatment [J]. *Molecular Biology Reports*, 2013, 40(2): 1591 – 1597
- Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, *et al.* Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy [J]. *The Journal of Allergy And Clinical Immunology*, 2009, 24(6): 1319 – 1325

(收稿日期: 2014 – 08 – 07)

(修回日期: 2014 – 09 – 17)