

铁蛋白和纤维蛋白原在噬血细胞综合征疗效评价中的意义

李佩章 王 英 黄玲莎 朱 波 劳 明 赵惠柳 谭晓虹

摘 要 **目的** 探讨血清铁蛋白和纤维蛋白原在评价噬血细胞综合征疗效中的意义。**方法** 30 例健康体检者为对照组, 回顾性将 40 例确诊噬血细胞综合征患者按照转归分为存活组和死亡组, 检测并分析治疗前、后血清铁蛋白和纤维蛋白原水平变化。**结果** 对照组和噬血细胞综合征组铁蛋白、纤维蛋白原差异有统计学意义 ($P = 0.000, P = 0.001$); 存活组和死亡组患者血清铁蛋白、纤维蛋白原在治疗前后差异有统计学意义 (存活组分别为 $P = 0.001, P = 0.000$, 死亡组分别为 $P = 0.006, P = 0.000$)。**结论** 血清铁蛋白和纤维蛋白原是评价噬血细胞综合征疗效的重要指标。

关键词 噬血细胞综合征 血清铁蛋白 纤维蛋白原 治疗

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.016

Clinical Significance of Serum Ferritin and Fibrinogen in Evaluation of Treatment Response in Hemophagocytic Syndrome. Li Peizhang, Wang Ying, Huang Lingsha, et al. Department of Laboratory, Department of Hematology, Guangxi Cancer Institute, Guangxi 530021, China

Abstract **Objective** To investigate the clinical significance of serum ferritin and fibrinogen in evaluation of treatment response in hemophagocytic syndrome. **Methods** Thirty healthy people in normal group were established as control. 40 patients diagnosed as hemophagocytic syndrome were divided into survival group and death group according to their therapeutic results, detecting and comparing serum ferritin and fibrinogen before and after treatment. **Results** The variance of serum ferritin and fibrinogen levels were statistically significant in comparison with results of before and after treatment in two groups (survival group $P = 0.001, P = 0.000$; death group $P = 0.006, P = 0.000$). **Conclusion** The serum ferritin and fibrinogen might be useful markers in evaluation of the efficacy of treatment in patients with hemophagocytic syndrome.

Key words Hemophagocytic syndrome; Serum ferritin; Fibrinogen; Treatment

噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS), 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是由不同原因导致的以过度炎症反应为特征的一组临床综合征, 引起多器官受累并进行性加重伴免疫功能紊乱, 其最主要的临床特征是发热、肝脾大、全血细胞减少、凝血功能障碍等^[1]。根据病因, HPS 可以分为原发性 HPS 和继发性 HPS 两大类。在 HLH - 2004 诊断标准中有血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 和纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 这两个实验室指标^[2]。本研究通过对 40 例 HPS 患者治疗前后过程中血清铁蛋白和纤维蛋白原进行检测, 探讨血清铁蛋白和纤维蛋白原水平在评价 HPS 的疗效和转归的关系价值。

材料与方法

1. 一般资料: 选取 2008 年 1 月 ~ 2014 年 10 月在笔者所 (院) 治疗的继发性噬血细胞综合征 40 例, 所有患者诊断均符合国际组织细胞协会提出的 HLH - 2004 诊断标准, 男性 23 例, 女性 17 例, 患者年龄 5 ~ 73 岁, 40 例患者中, 淋巴瘤相关性 HPS (LAHS) 患者 26 例, 病毒相关性 HPS (VAHS) 7 例, 细菌感染相关 3 例, 急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 2 例, 急性髓细胞白血病 (AML) 2 例。健康对照者 30 例, 为同期在笔者所 (院) 进行健康体检者, 女性 13 例, 男性 17 例, 年龄 20 ~ 68 岁。本研究获得了广西肿瘤防治研究所伦理委员会的批准和授权, 所有患者和家属均知情同意。

2. 方法: 30 例健康体检者作为对照组, 将 40 例 HPS 患者 (均排除原发疾病影响) 而以 HPS 按照治疗后转归分为存活组 (21 例) 和死亡组 (19 例), 死亡原因均系 HPS 而非原发疾病。检测各组血清铁蛋白

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅科研基金资助项目 (Z2013421)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区肿瘤防治研究所检验科 (李佩章、王英、黄玲莎、朱波、劳明、赵惠柳), 血液科 (谭晓虹)

通讯作者: 朱波, 电子邮箱: lw66993@126.com

(免疫比浊法)、纤维蛋白原(凝固法)在治疗前、治疗后的水平,分析疾病疗效转归和血清铁蛋白、纤维蛋白原的关系。正常参考值:SF:女性 10 ~ 120μg/L,男性 20 ~ 300μg/L,FIB 为 2.0 ~ 4.0g/L。

3. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 软件进行分析,所有数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。针对同一组治疗前后指标数值进行配对 *t* 检验,组间差异进行独立 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. HPS 组和对照组 SF、FIB 水平比较:SF 水平两组相比较,HPS 组明显高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);FIB 水平两组比较,HPS 组明显低于对照组(*P* < 0.05,表 1)。

表 1 HPS 组和对照组 SF 和 FIB 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SF(μg/L)	FIB(g/L)
HPS 组	40	5163.6 ± 4620.1	1.470 ± 0.415
对照组	30	221.4 ± 96.3	2.945 ± 0.641
<i>P</i>		0.000	0.001

2. 存活组和死亡组治疗前后 SF 水平比较:存活组与死亡组在治疗前的 SF 水平相比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),而两组在治疗后 SF 水平差异有统计学意义(*P* < 0.05);存活组治疗后 SF 水平明显低于治疗前(*P* < 0.05),而死亡组治疗后 SF 水平明显高于治疗前(*P* < 0.05,表 2)。

表 2 存活组与死亡组治疗前后 SF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前(μg/L)	治疗后(μg/L)	<i>P</i>
存活组	21	5099.5 ± 4840.0	928.2 ± 872.6	0.001
死亡组	19	5234.0 ± 4473.2	8462.6 ± 5287.0	0.006
<i>P</i>		0.900	0.000	

3. 存活组与死亡组治疗前后 FIB 水平比较:存活组与死亡组在治疗前的 FIB 水平相比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),而两组在治疗后 FIB 水平差异有统计学意义(*P* < 0.05);存活组治疗后 FIB 水平明显高于治疗前(*P* < 0.05),而死亡组治疗后 FIB 水平明显低于治疗前(*P* < 0.05,表 3)。

表 3 存活组与死亡组治疗前后 FIB 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前(g/L)	治疗后(g/L)	<i>P</i>
存活组	21	1.559 ± 0.455	2.448 ± 0.485	0.001
死亡组	19	1.371 ± 0.352	0.934 ± 0.260	0.001
<i>P</i>		0.073	0.000	

讨 论

噬血细胞综合征是一种病情凶险、预后不良的临床综合征,患者以发热、肝脾大、全血细胞减少等为主要临床表现,实验室检查常出现血清铁蛋白升高、甘油三酯升高、sCD25 水平升高、纤维蛋白原下降、NK 细胞活性下降、肝功能异常、凝血功能异常、骨髓、脾脏、淋巴结中发现巨噬细胞吞噬红细胞、白细胞、血小板等现象^[3]。噬血细胞综合征按发病原因可分为原发性和继发性两类,原发性噬血细胞综合征是一种少见的性染色体或常染色体隐性遗传病,多在婴幼儿期发病;继发性噬血细胞综合征可于任何年龄发病,常继发于各种病毒、细菌、支原体、衣原体等微生物感染、各种肿瘤、系统性红斑狼疮、类风湿等自身免疫性疾病、特殊药物,亦有器官移植后出现噬血细胞综合征的报道^[4]。

噬血细胞综合征的发病机制迄今尚未完全清楚,但噬血细胞综合征和相关疾病的病理生理研究都提示淋巴细胞和巨噬细胞的过度激活从而产生大量肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)、白细胞介素(IL)等细胞因子,TNF 可抑制骨髓造血祖细胞增殖从而致使血细胞生成减少,同时异常增多的噬血细胞引起大量吞噬血细胞后血细胞破坏,最终导致全血细胞减少,IFN、TNF、IL-1、IL-6 可导致发热、肝功能损害、高甘油三酯血症和凝血功能障碍等,从而引发人体多个器官损害,产生噬血细胞综合征的诸多临床表现^[5]。

血清铁蛋白是一种分子质量约为 450kDa 的含铁蛋白质,体内主要分布于骨髓、肝、脾内,是一种急性时相反应蛋白,血清铁蛋白在国际组织细胞协会 HLH-2004 诊断标准中其中一条新增指标,是目前被公认的与噬血细胞综合征诊断相关且可以监测病情变化的因子,体内血清铁蛋白的升高可以反映巨噬细胞活化,外周血中铁蛋白主要来源于网状内皮系统的主动分泌和网状内皮细胞凋亡的被动释放,有研究表明噬血细胞综合征患者血清铁蛋白的水平明显升高。王旖旎等^[6]报道患者血清铁蛋白 > 10000μg/L 对确诊噬血细胞综合征有 90% 的敏感度和 96% 的特异性。噬血细胞综合征发病过程中血清铁蛋白升高的原因目前尚未能完全明确,可能系多因素导致:炎症反应使铁代谢改变,铁蛋白受体表达下降,铁蛋白不能顺利清除,过度的炎症反应则可以导致全身多处组织损伤,使受损的组织细胞中的铁蛋白释放到血循环中,引起血清铁蛋白升高^[7]。

大量活化的组织细胞吞噬红细胞并破坏掉红细胞,造成血红蛋白蓄积并且可通过激活转录因子 Nrf2,从而诱导 HO-1 基因的表达,同时转录因子 Nrf2 也参与铁蛋白的代谢。另一方面 Fe^{2+} 作为血红蛋白的降解产物也参与了铁蛋白的合成^[8]。炎症因子 IL-1 具有促进由转铁蛋白结合态转化为铁蛋白结合态的作用,从而导致血清铁蛋白水平升高^[9]。本研究结果显示,治疗前存活组患者和死亡组患者血清铁蛋白水平差异无统计学意义,而治疗后两组患者血清铁蛋白水平有明显差异;存活组患者经治疗后血清铁蛋白水平明显比治疗前水平下降,治疗前后比较差异有统计学意义;而死亡组患者血清铁蛋白水平治疗后明显比治疗前升高,前后比较差异具有显著的统计学意义。这些结果均说明血清铁蛋白水平变化可以较好的反映噬血细胞综合征的治疗效果,其变化决定于治疗过程中患者的过度炎症反应是否得到很好的控制,疾病缓解者血清铁蛋白水平下降,而疾病恶化者其炎症反应不断放大,则血清铁蛋白水平不断升高,与熊梅等^[10]、赖冬波等^[11]报道一致。

纤维蛋白原是由肝脏合成并分泌的具有凝血功能的蛋白质,是血浆中浓度最高的凝血因子,它是纤维蛋白的前体,分子质量约 340kDa,纤维蛋白原还参与体内的炎症、组织损伤以及组织修复等一系列病理及生理过程,是一种急性时相反应蛋白,其数值升高可能是机体的一种非特异性反应,如感染、无菌性炎症、血栓性疾病、外伤等。继发性纤维蛋白原减少的原因是由于纤维蛋白酶的溶解作用所致,如弥散性血管内凝血(DIC)晚期、纤溶亢进、重症肝炎和肝硬化等。

近年来,许多流行病学研究表明,纤维蛋白原水平变化不仅与凝血障碍有关,而且与噬血细胞综合征有关^[12]。细胞因子 IL-1 以及被活化的巨噬细胞都可以激活纤溶酶原转变为纤溶酶,从而增加纤维蛋白原分解,引起低纤维蛋白原血症,纤维蛋白原在体内作为凝血因子 I,是外源性以及内源性凝血途径的共同终末通路的最主要凝血因子,经过活化成为纤维蛋白单体并且聚集成稳定的不溶性的纤维蛋白多聚体进而参与机体正常凝血,而噬血细胞综合征患者纤维蛋白原明显降低从而增加了患者的出血倾向,影响患者预后^[13]。本研究显示,存活组患者和死亡组患者

治疗前纤维蛋白原水平差异无统计学意义,存活组患者经过治疗后血浆纤维蛋白原水平明显高于治疗前,而死亡组患者经过治疗后纤维蛋白原水平显著低于治疗前,由此可以看出血浆纤维蛋白原水平对评价噬血细胞综合征患者治疗效果及预后具有重要的临床意义。

综上所述,血清铁蛋白和血浆纤维蛋白原是噬血细胞综合征诊断和疗效评价的重要指标。

参考文献

- 1 李硕,王晶石,王旖旎,等. 147 例噬血细胞综合征病因及预后分析[J]. 临床血液学杂志,2014,27(7):559-569
- 2 Henter JI, Home A, Arico M, *et al.* HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*,2007,48(2):124-131
- 3 李佩章,黄玲莎,王英,等. 噬血细胞综合征的实验室诊断及临床分析[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(7):32-35
- 4 陈燕丽,陈福雄,邓长柏,等. EB 病毒感染患儿 CD163 表达及其临床意义[J]. 中国当代儿科杂志,2015,17(5):492-495
- 5 Chuang HC, Wang JM, Hsieh WC, *et al.* Up-regulation of activating transcription factor-5 suppresses SAP expression to activate T cells in hemophagocytic syndrome associated with Epstein-Barr virus infection and immune disorders[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(5):1397-1405
- 6 王旖旎,王昭,吴林. 多中心 72 例噬血细胞综合征诊疗分析[J]. 中华血液学杂志,2009,30(12):793-798
- 7 Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Eur J Pediatr*,2007,166(2):95-109
- 8 李冰. Nrf2 信号通路及其分子调控机制[J]. 国外医学:医学地理分册,2012,33(3):148-150
- 9 吴道香,王昭,王晓琳,等. 可溶性白细胞介素 2 受体/血清铁蛋白对诊断淋巴瘤相关性噬血细胞综合征的意义[J]. 白血病·淋巴瘤,2012,21(3):145-148
- 10 熊梅,吴林,王旖旎,等. 血清铁蛋白在噬血细胞综合征治疗效果评价中的临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(5):333-337
- 11 赖冬波,王嘉怡,赵玉红,等. 血清学指标对噬血细胞综合征患儿死亡预测价值的临床研究[J]. 中国小儿急救医学,2013,20(2):144-148
- 12 闫丽娟,王昭. 噬血细胞综合征继发性凝血功能障碍的认识与研究[J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(2):142-143
- 13 林宁晶,宋玉琴,郑文,等. 淋巴瘤相关性噬血细胞综合征 27 例的临床特征及生存分析[J]. 肿瘤,2015,35(2):197-204

(收稿日期:2015-07-30)

(修回日期:2015-08-18)