

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.24.026

基于 Th17/Treg、淋巴细胞亚群、骨髓细胞学分析 继发性噬血细胞综合征预后的影响因素

彭 喆¹, 王雨佳¹, 李 欣¹, 邢 沛²1. 首都医科大学附属北京友谊医院检验科, 北京 101400; 2. 北京大学第一医院
病案与临床数据中心, 北京 100034

摘要:目的 基于辅助性 T 淋巴细胞(Th)17/调节性 T 淋巴细胞(Treg)、淋巴细胞亚群、骨髓细胞学探讨继发性噬血细胞综合征(HPS)预后的影响因素,为临床防治提供参考。方法 选取 2020 年 3 月至 2023 年 4 月首都医科大学附属北京友谊医院收治的 250 例继发性 HPS 患者为研究对象,参照国际组织细胞协会 HLH-2004 方案进行治疗,根据治疗 3 个月情况分为预后良好组、预后不良组,比较两组临床资料、外周血实验室检测指标、Th17/Treg、淋巴细胞亚群及骨髓细胞学指标,分析继发性 HPS 预后不良的影响因素并构建预测模型,分析模型对继发性 HPS 预后预测的临床效用及实际符合率。结果 250 例继发性 HPS 患者根据治疗 3 个月情况分为预后良好组(157 例)、预后不良组(93 例),预后良好组血小板计数高于预后不良组,乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶、凝血酶原时间低于预后不良组($P < 0.05$);预后良好组 Th17、Th17/Treg、CD19⁺、粒细胞毒性改变比例低于预后不良组,Treg、CD4⁺/CD8⁺、CD16⁺CD56⁺ 高于预后不良组($P < 0.05$);经 Lasso 回归筛选出血小板计数、乳酸脱氢酶、Th17、Treg、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺、CD16⁺CD56⁺、粒细胞毒性改变 9 个特征变量,多因素 Logistic 回归分析显示上述变量均为继发性 HPS 预后不良的影响因素($P < 0.05$);构建预测模型获得继发性 HPS 患者预后不良的风险概率;Logistic 回归模型预测继发性 HPS 预后良好临床效用和较高实际符合率。结论 继发性 HPS 的预后受血小板计数、乳酸脱氢酶、Th17、Treg、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺、CD16⁺CD56⁺、粒细胞毒性改变等因素影响,基于 Th17/Treg、淋巴细胞亚群、骨髓细胞学预测继发性 HPS 预后具有较高价值与实际符合率,临床效用良好。

关键词:继发性噬血细胞综合征; 辅助性 T 细胞; 调节性 T 细胞; 淋巴细胞亚群; 骨髓细胞学; 影响因素

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)24-3719-07

Based on Th17/Treg cells, lymphocyte subsets and bone marrow cytology to investigate the influence factors of prognosis of secondary hemophagocytic syndrome

PENG Zhe¹, WANG Yujia¹, LI Xin¹, XING Pei²1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital
Medical University, Beijing 101400, China; 2. Medical Records and Clinical
Data Center, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract: Objective To explore the influence factors of prognosis of secondary hemophagocytic syndrome (HPS) based on helper T cells (Th)17/regulatory T cells (Treg), lymphocyte subsets and bone marrow cytology, and to provide a favorable reference for clinical prevention and treatment. **Methods** Two hundred and fifty patients with secondary HPS admitted to Peking University First Hospital from March 2020 to April 2023 were selected as objects and treated with reference to the HLH-2004 protocol of the International Tissue Cell Association, patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group according to the prognostic status of the treatment for 3 months. The clinical data, peripheral blood laboratory detection indicators, Th17/Treg, lymphocyte subsets and bone marrow cytological indicators of the two groups were compared to analyze the factors affecting the poor prognosis of secondary HPS and construct a prediction model, and analyze the clinical effectiveness and actual agreement rate of the model in predicting the prognosis of secondary HPS. **Results** The 250 patients with secondary HPS were classified into good prognosis group (157 cases) and poor prognosis group (93 cases) according on the effectiveness of treatment for 3 months. The platelet count of the good prognosis group was higher than that of the poor prognosis group, the lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase and prothrombin time were lower than those of the poor prognosis

group ($P < 0.05$). The Th17, Th17/Treg, CD19⁺ and granulocyte toxicity in the good prognosis group were lower than those in the poor prognosis group, the Treg, CD4⁺/CD8⁺ and CD16⁺CD56⁺ in the good prognosis group were higher than those in poor prognosis group ($P < 0.05$). Nine characteristic variables including platelet count, lactate dehydrogenase, Th17, Treg, Th17/Treg, CD4⁺/CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺CD56⁺ and granulocyte toxicity were screened by Lasso regression. Multivariate Logistic regression analysis showed that the above variables were influence factors for poor prognosis of secondary HPS ($P < 0.05$). The prediction model was constructed to obtain the risk probability of poor prognosis in patients with secondary HPS. Logistic regression model has good clinical efficacy and high actual coincidence rate in predicting the prognosis of secondary HPS. **Conclusion** The prognosis of secondary HPS is affected by platelet count, lactate dehydrogenase, Th17, Treg, Th17/Treg, CD4⁺/CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺CD56⁺, granulotoxic changes, etc. The prognosis of secondary HPS based on Th17/Treg, lymphocyte subsets and bone marrow cytology has high value and actual coincidence rate, and the clinical effect is good.

Key words: secondary hemophagocytic syndrome; helper T cell; regulatory T cell; lymphocyte subsets; bone marrow cytology; influence factor

继发性噬血细胞综合征(HPS)是一种罕见的重度全身炎症反应综合征,常继发于感染、肿瘤及自身免疫性疾病等^[1-2]。继发性 HPS 主要因淋巴细胞、巨噬细胞过度活化、浸润导致免疫系统稳态失调,大量释放促炎性细胞因子,导致噬血细胞异常增生引起^[3-4]。辅助性 T 淋巴细胞(Th)17/调节性 T 淋巴细胞(Treg)、淋巴细胞亚群是反映机体免疫平衡状态的重要指标,参与多种免疫炎症性疾病的发生、发展过程,且 Th17/Treg 是近年来肿瘤、机体细胞免疫领域研究的热点^[5-6]。有研究显示,HPS 患儿外周血 Th17/Treg 异常升高^[7]。研究证实骨髓细胞涂片检测在 HPS 诊断中有重要作用^[8]。本研究尝试基于 Th17/Treg、淋巴细胞亚群、骨髓细胞学分析继发性 HPS 预后的影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2023 年 4 月首都医科大学附属北京友谊医院收治的 250 例继发性 HPS 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合继发性 HPS 诊断标准^[9];(2)首次确诊;(3)近 1 个月无激素、免疫调节剂用药史;(4)原发病经临床病理确诊。排除标准:(1)既往有细胞毒性药物治疗史;(2)合并较严重的慢性疾病;(3)存在血流动力学障碍;(4)原发性 HPS;(5)存在重要脏器病变;(6)期间感染新型冠状病毒;(7)蒙特利尔认知评估异常。250 例继发性 HPS 患者中男 136 例,女 114 例;年龄 44~62 岁,平均(53.02±4.31)岁;体质指数为 19~25 kg/m²,平均(21.67±1.15) kg/m²;疾病诱因:感染 110 例(44.00%),肿瘤 92 例(36.80%),自身免疫性疾病 36 例(14.40%),不明原因 12 例(4.80%)。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经过首都医科大学附属北京友谊医院医学伦理委员会的审批(2023-P2-368-01)。

1.2 方法

1.2.1 Th17/Treg、淋巴细胞亚群、骨髓细胞学指标

检测 采集受检者 5 mL 外周静脉血,采用 BD FAC-SCanto II 流式细胞仪,通过放射免疫分析法检测免疫细胞 Th17、Treg,并计算 Th17/Treg;采用荧光染色标记法检测淋巴细胞亚群 T 淋巴细胞(CD4⁺、CD8⁺)、B 淋巴细胞(CD19⁺)、NK 细胞(CD16⁺CD56⁺)水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺。常规穿刺,在髂前上棘或髂后上棘取骨髓,涂片 6~8 张,进行常规铁染色、瑞氏染色,并制备 2 张外周血涂片。低倍镜下观察涂片、染色及骨髓取材情况,再用油镜计数有核细胞并分类,观察红系、粒系、淋系、巨核系、单核细胞系和血小板等增生情况,判断骨髓增生度^[10]。

1.2.2 资料收集 以病历收集、跟踪检查结果等方式进行资料收集,包括性别、年龄、体质量指数、基础疾病、诱因、血常规指标(白细胞计数、中性粒细胞百分比、血红蛋白、血小板计数、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比)、血生化指标(丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰胺转氨酶、乳酸脱氢酶、直接胆红素、总胆红素)、凝血指标(活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、D-二聚体、纤维蛋白原)等。

1.2.3 治疗情况及预后评估、分组 所有患者均积极治疗原发病,并参照国际组织细胞协会 HLH-2004 方案^[11]进行治疗,针对性治疗包括抗感染、肿瘤化疗等,支持治疗包括输注悬浮血小板、凝血酶原复合物、红细胞、血浆等。经 HLH-2004 方案治疗 3 个月后,患者临床症状消失,相关实验室指标较入院时明显改善或恢复正常,判定为预后良好组,否则判定为预后不良组。

1.3 观察指标 (1)比较两组临床资料与外周血实验室检测指标。(2)比较两组 Th17、Treg、Th17/Treg、淋巴细胞亚群、骨髓细胞学指标。(3)进行特征性变量筛选,并对继发性 HPS 预后不良进行多因素分析。(4)继发性 HPS 预后的预测模型构建。(5)采用列线图模型预测继发性 HPS 预后的临床效用和实际符合率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件及 R 语言 glmnet 程序包进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *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; 采用 LASSO 回归进行变量筛选与模型估计; 采用多因素 Logistic 回归分析继发性 HPS 预后不良的影响因素; 绘制决策曲线 (DCA)、临床影响曲线 (CIC) 分析 Logistic 回归模型预测继发性 HPS 预后的价值、临床效用和实际符合率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各项临床资料与实验室检测指标比较 250 例继发性 HPS 患者根据治疗 3 个月后情况, 分为预后良好组 157 例, 预后不良组 93 例。预后良好组血小板计数高于预后不良组, 乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶、凝血酶原时间低于预后不良组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 Th17、Treg、Th17/Treg、淋巴细胞亚群、骨髓细胞学指标比较 预后良好组 Th17、Th17/Treg、CD19⁺ 及粒细胞毒性改变比例低于预后不良

组, Treg、CD4⁺/CD8⁺、CD16⁺ CD56⁺ 明显高于预后不良组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 继发性 HPS 患者预后不良的多因素分析

2.3.1 变量选择与模型估计 以继发性 HPS 患者预后为因变量, 将单因素分析中 11 个差异有统计学意义的变量纳入 Lasso 回归模型中进行变量筛选, 变量包括血小板计数、乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶、凝血酶原时间、Th17、Treg、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺、CD16⁺ CD56⁺、粒细胞毒性改变。将研究变量进行虚拟变量转换后, 图 1A 中 Lambda (λ) 值越大, 模型压缩程度越高, 进入模型的候选变量个数越少。图 1B 中横轴代表 $\log(\lambda)$ 取值所对应的变量个数, 纵轴代表模型的 AUC, 图中两条虚线分别表示两个特殊的 λ 值, 即 Lambda.min (0.014) 与 Lambda.1se (0.046)。选择 Lambda.min 为最佳 λ 值, 筛选出 9 个具有非零系数的特征变量, 因此, 认为纳入 9 个自变量时的模型为最优模型, 此时进入模型的变量包括血小板计数、乳酸脱氢酶、Th17、Treg、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺、CD16⁺ CD56⁺、粒细胞毒性改变。

表 1 两组各项临床资料与实验室检测指标比较 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	基础疾病	
		男	女			高血压	糖尿病
预后良好组	157	81(51.59)	76(48.41)	53.28±3.86	21.73±0.86	51(32.48)	38(24.20)
预后不良组	93	50(53.76)	43(46.24)	52.46±3.65	21.53±0.95	32(34.41)	27(29.03)
χ^2/t		0.110		1.656	1.709	0.098	0.708
P		0.740		0.099	0.089	0.755	0.400

组别	n	临床表现							
		皮疹	浆膜腔积液	发热时间(d)	脾脏肿大	肝脏肿大	淋巴结肿大	出血	中枢症状
预后良好组	157	29(18.47)	92(58.60)	20.65±6.20	129(82.17)	91(57.96)	65(41.40)	33(21.02)	12(7.64)
预后不良组	93	22(23.66)	49(52.69)	22.03±6.72	71(76.34)	44(47.31)	46(49.46)	28(30.11)	13(13.98)
χ^2		0.967	0.830	1.768	1.237	2.667	1.537	2.615	2.604
P		0.325	0.362	0.078	0.266	0.102	0.215	0.106	0.107

组别	n	诱因				治疗方案		
		感染	肿瘤	自身免疫性疾病	不明原因	抗感染	肿瘤化疗	支持治疗
预后良好组	157	72(28.80)	61(24.40)	16(6.40)	8(3.20)	141(89.81)	96(61.15)	153(97.45)
预后不良组	93	38(40.86)	31(33.33)	20(21.51)	4(4.30)	81(87.10)	55(59.14)	89(95.70)
χ^2		6.084				0.432	0.098	0.580
P		0.108				0.511	0.754	0.446

组别	n	血常规指标					
		血红蛋白(g/L)	中性粒细胞百分比(%)	白细胞计数($\times 10^9/L$)	血小板计数($\times 10^9/L$)	淋巴细胞百分比(%)	单核细胞百分比(%)
预后良好组	157	98.73±24.95	62.71±17.53	3.15±1.02	104.05±25.48	28.94±6.70	6.91±2.21
预后不良组	93	98.04±25.86	65.94±16.94	2.97±0.88	63.56±17.10	28.87±5.73	6.74±2.13
<i>t</i>		0.208	-1.426	1.418	13.611	0.084	0.596
P		0.835	0.155	0.158	<0.001	0.933	0.552

续表 1 两组各项临床资料与实验室检测指标比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

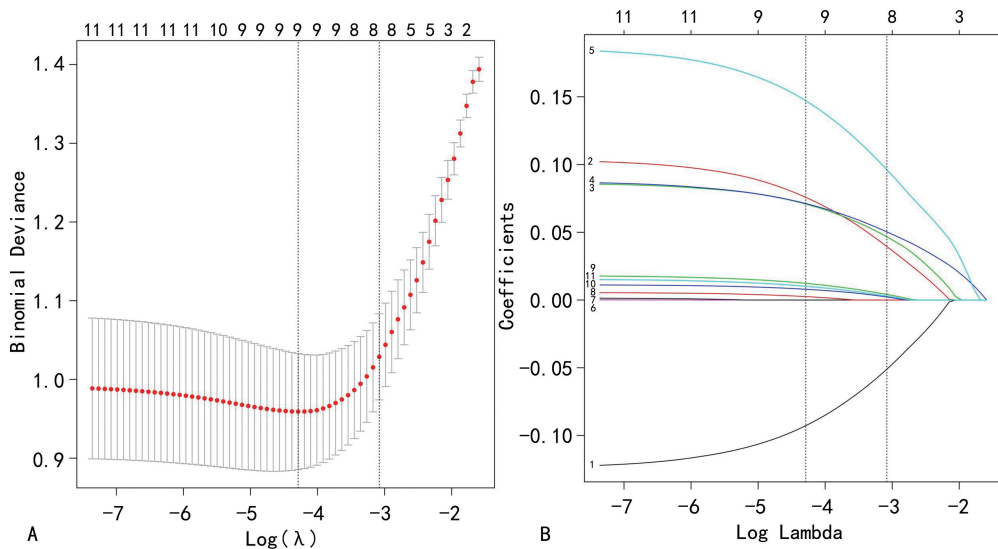
组别	n	血生化指标					
		γ -谷氨酰胺转氨酶(U/L)	乳酸脱氢酶(U/L)	丙氨酸转氨酶(U/L)	天冬氨酸转氨酶(U/L)	直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)
预后良好组	157	48.01 \pm 13.83	415.08 \pm 121.54	61.41 \pm 16.75	40.85 \pm 12.69	5.88 \pm 1.74	18.12 \pm 5.26
预后不良组	93	51.61 \pm 10.25	592.35 \pm 168.70	57.85 \pm 17.16	47.21 \pm 15.86	6.31 \pm 1.92	16.81 \pm 4.27
t		-1.574	-9.616	1.610	-3.484	-0.972	0.482
P		0.117	<0.001	0.109	0.001	0.332	0.630

组别	n	凝血指标			
		凝血酶原时间(s)	活化部分凝血活酶时间(s)	D-二聚体(mg/L)	纤维蛋白原(g/L)
预后良好组	157	12.41 \pm 1.77	34.22 \pm 6.48	1.88 \pm 0.61	2.68 \pm 0.83
预后不良组	93	13.12 \pm 2.04	35.81 \pm 5.79	2.04 \pm 0.68	2.49 \pm 0.66
t		-2.894	-1.950	-1.920	1.883
P		0.004	0.052	0.056	0.061

表 2 两组 Th17 及 Treg、淋巴细胞亚群、骨髓细胞学指标比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	Th17 及 Treg			淋巴细胞亚群		
		Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD19 ⁺ (%)	CD16 ⁺ CD56 ⁺
预后良好组	157	2.41 \pm 0.28	2.30 \pm 0.57	1.05 \pm 0.31	1.78 \pm 0.51	12.84 \pm 3.54	12.47 \pm 4.08
预后不良组	93	2.74 \pm 0.47	1.65 \pm 0.49	1.66 \pm 0.45	0.44 \pm 0.15	25.49 \pm 5.36	5.43 \pm 1.88
χ^2/t		-6.961	9.170	-12.661	24.695	-22.452	15.674
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	n	骨髓细胞学			
		嗜血细胞毒性改变		粒细胞毒性改变	
		是	否	是	否
预后良好组	157	155(98.73)	2(1.27)	136(86.62)	21(13.38)
预后不良组	93	93(100.00)	0(0.00)	89(95.70)	3(3.23)
χ^2/t			0.128		5.344
P			0.720		0.021



注:A 为 LASSO 回归筛选变量动态过程图;B 为交叉验证最佳参数 λ 的选择过程图。

图 1 基于 Lasso 回归的特征性变量的筛选

2.3.2 多因素 Logistic 回归分析继发性 HPS 预后不良的影响因素 以继发性 HPS 预后为因变量(预后良好=0, 预后不良=1), 以血小板计数、乳酸脱氢酶、Th17、Treg、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺、CD16⁺CD56⁺、粒细胞毒性改变为自变量, 变量赋值说明见表 3。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血小板计数、乳酸脱氢酶、Th17、Treg、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺、CD16⁺CD56⁺、粒细胞毒性改变均为继发性 HPS 预后不良的影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 继发性 HPS 预后不良的预测模型构建 以继发性 HPS 预后不良为目标事件, 将血小板计数、乳酸脱氢酶、Th17、Treg、Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺、CD16⁺CD56⁺、粒细胞毒性改变作为预测因素, 构建继发性 HPS 预后不良的列线图预测模型, 直

接获取各预测因素对应得分, 得分之和对应的预测概率即为继发性 HPS 预后不良的风险概率。见图 2。

表 3 变量赋值情况

变量	变量类型	赋值
血小板计数	连续变量	纳入实际值
乳酸脱氢酶	连续变量	纳入实际值
Th17	连续变量	纳入实际值
Treg	连续变量	纳入实际值
Th17/Treg	连续变量	纳入实际值
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	连续变量	纳入实际值
CD19 ⁺	连续变量	纳入实际值
CD16 ⁺ CD56 ⁺	连续变量	纳入实际值
粒细胞毒性改变	分类变量	否=0, 是=1

表 4 多因素 Logistic 回归分析继发性 HPS 预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
血小板计数	0.104	0.026	15.944	<0.05	1.109	1.018~1.209
乳酸脱氢酶	0.100	0.029	11.923	<0.05	1.105	1.031~1.185
Th17	0.108	0.037	8.584	<0.05	1.115	1.024~1.213
Treg	-0.053	0.018	8.561	<0.05	0.949	0.925~0.973
Th17/Treg	0.259	0.064	16.332	<0.05	1.295	1.412~1.188
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.057	0.019	9.057	<0.05	0.944	0.912~0.978
CD19 ⁺	0.098	0.030	10.685	<0.05	1.103	1.019~1.194
CD16 ⁺ CD56 ⁺	-0.043	0.014	9.462	<0.05	0.958	0.941~0.975
粒细胞毒性改变	1.734	0.427	16.490	<0.05	5.663	1.450~22.117
常量	-3.472	1.236	33.842	<0.05	-	-

注: - 为无数据。

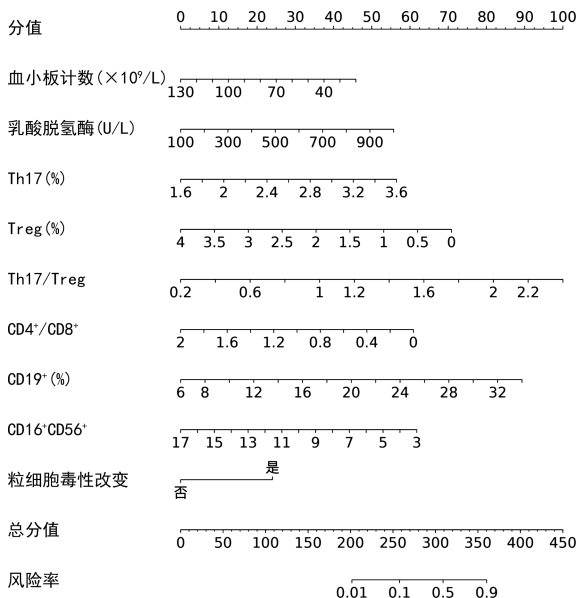


图 2 继发性 HPS 预后不良的列线图预测模型

2.5 列线图模型预测继发性 HPS 预后不良的临床效用和实际符合率 绘制列线图预测模型预测继发

性 HPS 预后不良的 DCA 和 CIC, 结果显示该模型在预测继发性 HPS 预后方面可获得明显正向净收益, 具有良好临床效用; 且该模型预测继发性 HPS 预后患者人数与实际情况具有较高的符合率。见图 3、4。

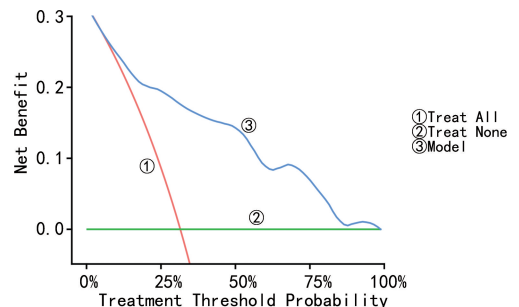


图 3 多因素 Logistic 回归模型预测继发性 HPS 预后的 DCA

2.6 个体验证 将原 Logistic 方程变形后得到个体的预测概率方程为 $P = 1/[1 + e^{-(-3.472 + \text{血小板计数} \times 1.804 + \text{乳酸脱氢酶} \times 1.945 + \text{Th17} \times 1.477 + \text{Treg} \times 1.548 + \text{Th17/Treg} \times 2.294 + \text{CD4}^+/\text{CD8}^+ \times 2.266 + \text{CD19}^+ \times 1.830 + \text{CD16}^+ \text{CD56}^+ \times 1.858 + \text{粒细胞毒性改变} \times 1.996)}]$, 其中 e

为自然对数的底数,保留 3 位小数点 $e=2.718$ 。随机抽取 1 例患者,根据上述自变量进行取值代入概率预测方程得到概率值 $P=0.996$,小于最佳临界值。

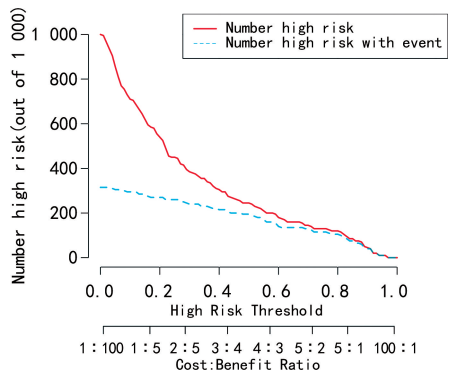


图 4 Logistic 回归模型预测继发性 HPS 预后的 CIC

3 讨论

继发性 HPS 主要由恶性肿瘤、病原体感染、自身免疫性疾病等外源性因素引起,在原发疾病基础上出现严重全身炎症反应综合征,预后较差^[12]。相关数据显示,HPS 患者 5 年生存率约为 50%,且平均生存时间仅 3 个月左右,此部分患者 1 年生存率、5 年生存率无明显差异,说明 HPS 病情进展迅速^[13-14]。因此,分析患者预后的影响因素对改善继发性 HPS 患者预后具有积极意义。

本研究通过 LASSO 筛选变量,通过交叉验证法加入“ λ ”值进行变量系数回归惩罚,可有效地避免过度拟合,保证变量选择的可靠性^[15]。本研究经 Lasso 回归筛选出血小板计数、乳酸脱氢酶、Th17、Treg、Th17/Treg、 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD19^+$ 、 $CD16^+CD56^+$ 、粒细胞毒性改变 9 个特征变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示上述变量均为继发性 HPS 预后不良的影响因素。与预后良好组相比,预后不良组血小板计数较低,乳酸脱氢酶较高,与袁军等^[16]研究相似,其研究表明乳酸脱氢酶升高、血小板计数降低是恶性淋巴瘤患者骨髓浸润的危险因素($P<0.05$),可佐证本研究。分析原因主要为高水平的乳酸脱氢酶可导致血液系统损伤,引起血小板减少、白细胞增多等,促使机体免疫-炎症反应增强。分化成熟的 Th17 主要释放白细胞介素-17,白细胞介素-17 可诱导炎症因子表达,进而招募 T 淋巴细胞、树突状细胞、中性粒细胞至炎症局部,修复损伤组织、抑制病原微生物^[17-18]。而 Treg 主要源于胸腺,具有抑制 T 淋巴细胞过度活化、维持免疫耐受的双重作用,其通过自身免疫抑制性抑制 $CD4^+/CD8^+$ 的白细胞介素-2 表达,干扰其活化与增殖,还可影响 $CD4^+$ Th 的辅助作用^[19-20]。本研究发现,预后良好组 Th17、Th17/Treg 低于预后不良组,Treg 高于预后不良组,说明预后不良的继发性 HPS 患者外周血 Th17 增多,Treg 减少,引起 Th17/Treg 失衡,故推测继发性 HPS 患者 Th17/Treg 稳态被打破,造成患者体内 Treg 介导负向调控,其对 Th17 等炎症细胞所诱导的炎症反应抑制作用减弱,进一步导致

炎症因子风暴,加剧病情恶化。咎清英等^[21]研究结果显示,Th17/Treg 紊乱与免疫重建炎症综合征有关,机体免疫重建过程中可能通过抑制 Treg 抑炎作用、上调 Th17 促炎反应进而引发免疫重建炎症综合征,可佐证本研究中 Th17/Treg 失衡对继发性 HPS 预后的影响。

淋巴细胞亚群在免疫-炎症系统作用机制中发挥重要作用,可反映机体免疫状态, $CD4^+$ 可辅助细胞免疫功能, $CD8^+$ 主要发挥杀伤靶细胞,抑制免疫应答作用; $CD19^+$ 活化参与免疫调节,可分泌抗原,介导 T 淋巴细胞免疫系统发挥协同作用; $CD16^+CD56^+$ 则可介导 T 淋巴细胞持续活化、浸润^[22-24]。本研究结果显示,预后良好组 $CD19^+$ 低于预后不良组, $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD16^+CD56^+$ 高于预后不良组,提示继发性 HPS 患者细胞免疫系统紊乱, $CD8^+$ 异常高表达,机体免疫功能低下。闫彦睿等^[25]的研究显示, $CD4^+/CD8^+$ 、Treg 在免疫性血小板减少症患儿外周血中明显降低。关亚男等^[26]探究了淋巴细胞亚群在脓毒症患者中的改变,结果显示重症患者 $CD4^+/CD8^+$ 低于非重症患者,与本研究结果相似。

在健康、稳定状态下,粒细胞从骨髓释放进入外周血循环,浸润肝、肺等组织,这些组织中的粒细胞受局部微环境激发可对入侵病原体作出反应。徐婷婷等^[27]的研究结果显示,HPS 合并粒细胞减少时重组人粒细胞集落刺激因子可一定程度促进粒细胞生成,预防因粒细胞毒性改变所致的机体感染。本研究中预后良好组粒细胞毒性改变比例低于预后不良组,说明继发性 HPS 患者预后与粒细胞毒性改变有关。

继发性 HPS 患者 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD19^+$ 、 $CD16^+CD56^+$ 异常,免疫功能失衡,加之粒细胞毒性变化可出现中毒颗粒、退行性变化、空泡变性等,参与 HPS 患者免疫-炎症进程,累及多组织器官,增加不良预后风险。本研究进一步评估列线图预测模型预测继发性 HPS 预后的风险概率,验证发现临床效用良好,且实际符合率较高。因此,认为基于 Th17/Treg、淋巴细胞亚群、骨髓细胞学评估继发性 HPS 预后具有较高效能,对改善继发性 HPS 患者预后具有临床实际指导意义。本研究结果有助于更好地评估继发性 HPS 病情进展状况,为及时干预、改善继发性 HPS 预后提供有效参考。

综上所述,Th17/Treg、淋巴细胞亚群、骨髓细胞学在继发性 HPS 预后中具有较高预测价值,基于血小板计数、乳酸脱氢酶、Th17、Treg、Th17/Treg、 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD19^+$ 、 $CD16^+CD56^+$ 、粒细胞毒性改变预测继发性 HPS 预后的临床效用良好,且实际符合率较高。

参考文献

[1] GRIFFIN G, SHENOI S, HUGHES G C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(4): 101515.

- [2] HINES M R, VON BAHR GREENWOOD T, BEUTEL G, et al. Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5):860-872.
- [3] JESUDAS R, NICHOLS K E. Recent advances in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2022, 22(6):364-370.
- [4] HENDERSON L A, CRON R Q. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management [J]. *Paediatr Drugs*, 2020, 22(1):29-44.
- [5] LE MENN G, JABLONSKA A, CHEN Z. The effects of post-translational modifications on Th17/Treg cell differentiation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(6):119223.
- [6] KARGAR M, TORABIZADEH M, PURRAHMAN D, et al. Regulatory factors involved in Th17/Treg cell balance of immune thrombocytopenia[J]. *Curr Res Transl Med*, 2023, 71(2):103389.
- [7] 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.
- [8] YU S C, CHENG C L, HUANG H H, et al. Bone marrow histology in hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2023, 147(3):348-358.
- [9] 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.
- [10] MARUOKA H, INOUE D, TAKIUCHI Y, et al. IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 as novel markers for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(3):393-401.
- [11] 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):411-420.
- [12] PONNATT T S, LILLEY CM, MIRZA K M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(4):507-519.
- [13] KNAACK C, NYVLT P, SCHUSTER F S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):244.
- [14] ZOREF-LORENZ A, MURAKAMI J, HOFSTETTER L, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2022, 139(7):1098-1110.
- [15] 樊伟, 闻萍, 邵丽娜, 等. 基于 LASSO 回归下维持性血液透析患者认知功能减退的预测模型构建分析[J]. *中国血液净化*, 2023, 22(4):259-263.
- [16] 袁军, 王瑞仓, 李燕, 等. 血小板计数、乳酸脱氢酶及可溶性白细胞介素-2 受体水平评估恶性淋巴瘤患者骨髓浸润的临床价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(10):72-77.
- [17] WANG T, RUI J B, SHAN W Q, et al. Imbalance of Th17, Treg, and helper innate lymphoid cell in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(12):3837-3849.
- [18] LOURENÇO J D, TEODORO W R, BARBEIRO D F, et al. Th17/Treg-Related Intracellular Signaling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Comparison between Local and Systemic Responses [J]. *Cells*, 2021, 10(7):1569.
- [19] TU J X, ZHENG N, MAO C T, et al. UC-BSCs Exosomes regulate Th17/Treg balance in patients with systemic lupus erythematosus via miR-19b/KLF13 [J]. *Cells*, 2022, 11(24):4123.
- [20] PANG B, ZHEN Y, HU C, et al. Myeloid-derived suppressor cells shift Th17/Treg ratio and promote systemic lupus erythematosus progression through arginase-1/miR-322-5p/TGF- β pathway[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(16):2209-2222.
- [21] 咎清英, 群玛吉, 陈万露. HIV 合并 TB 感染患者免疫重建炎症综合征危险因素及 Th17/Treg 变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(1):38-42.
- [22] KHANI L, JAZAYERI M H, NEDAEINIA R, et al. The frequencies of peripheral blood CD5⁺ CD19⁺ B cells, CD3⁻ CD16⁺ CD56⁺ NK, and CD3⁺ CD56⁺ NKT cells and serum interleukin-10 in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2022, 18(1):5.
- [23] SPIEGEL J Y, PATEL S, MUFFLY L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8):1419-1431.
- [24] GARRIDO-RODRÍGUEZ V, HERRERO-FERNÁNDEZ I, CASTRO M J, et al. Immunological features beyond CD4/CD8 ratio values in older individuals[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10):13443-13459.
- [25] 闫彦睿, 王志银, 李培岭, 等. 调节性 T 细胞和淋巴细胞亚群在儿童免疫性血小板减少症发病中的意义[J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(2):129-132.
- [26] 关亚男, 孙建利, 王久吉, 等. 脓毒症 Toll 样受体信号通路和细胞免疫炎症因子水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(4):486-491.
- [27] 徐婷婷, 熊莉娟. 粒细胞集落刺激因子在成人噬血细胞综合征中的应用进展[J]. *医药导报*, 2023, 42(5):692-695.