

噬血细胞综合征的临床特征及 诊断预测模型的建立

任瑞雯, 段 植, 张 浩, 周 强, 王 琴

安徽医科大学第二附属医院检验科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年11月4日; 录用日期: 2025年11月29日; 发布日期: 2025年12月8日

摘 要

目的: 探讨sCD25等免疫炎症指标在噬血细胞综合征(HLH)发生发展过程中的变化及其临床意义, 量化HLH患者各项实验室指标的预测价值, 从而构建HLH诊断预测模型。方法: 回顾性分析HLH患者101例, 非HLH患者203例可溶性炎症因子及其他免疫炎症等实验室指标。Logistic回归分析外周血细胞数量, sCD25等免疫炎症指标及凝血功能等指标探讨预测HLH疾病的影响因素。基于Logistic回归分析建立HLH的列线图预测模型, 探究sCD25等免疫炎症指标的早期诊断预测价值。结果: 与非HLH组相比, HLH组患者的白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、血红蛋白水平、中性粒细胞计数、单核细胞计数和淋巴细胞计数显著降低; 与非HLH组相比, HLH组炎症指标sCD25水平、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和乳酸脱氢酶(LDH)显著升高; 与非HLH组相比, HLH组凝血功能指标活化部分凝血活酶时间(APTT)显著升高。多因素分析结果提示, sCD25、血小板、血红蛋白、活化部分凝血活酶时间(APTT)、为HLH的独立预测因素($P < 0.05$)。并且基于二元Logistic构建的列线图预测模型显示出良好的预测效能, 模型具有较好的判别能力(C指数为0.81), 校准曲线也显示列线图预测效能与实际拟合较好。决策曲线分析与临床影响曲线进一步证实, 该模型在HLH的诊断评估中具有重要的临床应用价值。结论: 基于sCD25、血小板、血红蛋白及活化部分凝血活酶时间(APTT)的实验室指标构建的列线图模型具有良好的区分度和校准度, 在HLH诊断中展现出良好的预测价值。

关键词

噬血细胞综合征, sCD25, 列线图预测模型

Establishment of Diagnostic Prediction Models for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Its Clinical Features

Ruiwen Ren, Zhi Duan, Hao Zhang, Qiang Zhou, Qin Wang

文章引用: 任瑞雯, 段植, 张浩, 周强, 王琴. 噬血细胞综合征的临床特征及诊断预测模型的建立[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1065-1076. DOI: 10.12677/acm.2025.15123504

Abstract

Objective: To investigate the changes and clinical significance of immune-inflammatory indicators such as sCD25 during the occurrence and progression of hemophagocytic syndrome (HLH), quantify the diagnostic value of various laboratory indicators in HLH patients, and thereby establish a diagnostic prediction model for HLH. **Methods:** A retrospective analysis was performed on soluble inflammatory cytokines and other immune-inflammatory laboratory indicators in 101 HLH patients and 203 non-HLH patients. Logistic regression analysis was used to explore the influence factors for predicting HLH, including peripheral blood cell counts, immune-inflammatory indicators such as sCD25, and coagulation function indicators. A Nomogram prediction model for HLH was established based on Logistic regression analysis to explore the early diagnostic and predictive value of immune-inflammatory indicators such as sCD25. **Results:** Compared with the non-HLH group, the HLH group showed significantly lower levels of white blood cell count, red blood cell count, platelet count, hemoglobin, neutrophil count, monocyte count, and lymphocyte count. In contrast, the HLH group exhibited significantly higher levels of the inflammatory indicators sCD25, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), and lactate dehydrogenase (LDH) compared with the non-HLH group. Additionally, the HLH group had significantly elevated coagulation function indicators, such as activated partial thromboplastin time (APTT), compared with the non-HLH group. Multivariate analysis revealed that sCD25, platelets, hemoglobin, and APTT were independent predictors of HLH ($P < 0.05$). The Nomogram prediction model was constructed based on binary Logistic regression and demonstrated good predictive performance. The model exhibits strong discriminative ability (C-index = 0.81), and the calibration curve indicates a close agreement between the nomogram's predictions and actual outcomes. The decision curve analysis and clinical impact curve further confirm the significant clinical application value of this model in the diagnosis of HLH. **Conclusion:** The Nomogram model constructed based on laboratory indicators, including sCD25, platelets count, hemoglobin, and APTT, has good discrimination and calibration, and exhibits favorable predictive value for the diagnosis of HLH.

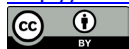
Keywords

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, sCD25, Nomogram Prediction Model

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

噬血细胞综合征(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种由单核巨噬系统异常活化和增殖所引起的组织细胞疾病。其核心发病机制为细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)及自然杀伤(NK)细胞功能异常或缺陷,导致抗原清除能力受损。持续存在的抗原信号刺激单核巨噬系统,引发其过度活化与增殖,从而大量释放炎症因子,最终导致一系列系统性临床表现。该综合征的主要特征包括发热、脾脏肿大、全血细胞减少、甘油三酯水平升高、纤维蛋白原降低以及血清铁蛋白显著增高;经骨髓、脾脏或淋巴结组织学检查可见噬血现象。HLH 根据病因可分为原发性 HLH 和继发性 HLH,原发性的 HLH 有家族遗传史

和(或)基因缺陷;继发性 HLH 多伴随许多潜在基础疾病相关,包括持续性感染、血液系统恶性肿瘤、风湿免疫疾病[1] [2]。该疾病临床表现常缺乏特异性,且病情进展迅速,同时伴有较高的死亡率与误诊率,因此,实现对 HLH 的早期筛查与准确诊断具有至关重要的临床意义。因此提高 HLH 的早期诊断率,并及时给予有效的治疗,尽可能发病初期控制炎症因子风暴对各脏器的损伤至关重要。HLH-2004 是目前公认的 HLH 诊断标准,对于可溶性 CD25 (soluble CD25, sCD25)水平显著升高: sCD25 水平 ≥ 2400 U/ml 或 sCD25 ≥ 6400 pg/ml [3]。sCD25 可作为 HLH 疾病进展的监测指标,通过 sCD25 和其他指标水平的变化实现对 HLH 病情进展的预测。本研究分析了 HLH 和非 HLH 患者的 sCD25 等免疫炎症指标和其他凝血功能指标及外周血细胞数量的差异,并对上述指标进行 Logistic 回归分析并构建列线图(Nomogram)模型,为 HLH 早期诊断及病情进展的预测提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2023 年 6 月至 2025 年 5 月在安徽医科大学第二附属医院确诊的 HLH 患者 101 例,非 HLH 患者 203 例,HLH 组中男 67 例,女 34 例。其中 HLH 组 48 例(47.5%)为感染引起,24 例(23.8%)为淋巴瘤引起,22 例(21.8%)为自身免疫性疾病引起,7 例(6.9%)无明确病因。HLH 的诊断依据为 HLH-2004 标准:符合下列任一条件即可确立诊断:经分子生物学检测支持,或满足下述 8 项临床及实验室参数中的至少 5 项:① 体温持续高于 38.5°C 超过 7 天;② 脾脏肿大;③ 外周血两系或三系血细胞减少;④ 高甘油三酯和/或低纤维蛋白原血症;⑤ 在骨髓、脾脏或淋巴结中检出噬血现象,且可排除恶性疾病;⑥ 血清铁蛋白水平不低于 $500\text{ }\mu\text{g/L}$;⑦ NK 细胞功能降低或完全缺如;⑧ sCD25 升高。

2.2. 方法

2.2.1. 血细胞及血浆炎症因子的检测

采集 EDTA 抗凝血 2 mL,检测白细胞、红细胞、中性粒细胞、血小板计数、单核细胞、淋巴细胞、血红蛋白;流式细胞术分析 sCD25、sCD40L、sCD130、sCDTREM-1 等。

2.2.2. 常规生化及凝血功能检测

采集清晨空腹静脉 2 ml,分离血清,采用速率法检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和乳酸脱氢酶(LDH)的水平(贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪);干式免疫荧光法检测降钙素原(PCT)水平(基蛋生物)。

2.2.3. 止凝血功能检测

采集枸橼酸钠抗凝血,分离血浆,采用凝固法对多项凝血参数进行测定,包括:血浆凝血酶原时间(PT-S)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(PT-INR)、纤维蛋白原(FIB)含量及凝血酶原活性(PT-%);采用免疫比浊法检测以下指标:血浆 D-二聚体(D-D)及纤维蛋白降解产物(FDP)浓度;发色底物法检测抗凝血酶 III(AT-III)活性(希森美康全自动凝血分析仪 CS-5100)。

2.3. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,采用独立样本 t 检验比较正态分布数据;非正态分布数据采用曼-惠特尼秩和检验比较;分类数据采用卡方检验比较。使用 Pearson 等级相关系数进行相关性分析。在单因素及多因素 Logistic 回归分析基础上,识别 HLH 的独立预测因素,并据此构建临床预测模型,进而对该模型进行验证。利用 R 语言,建立列线图以实现个体化风险预

测。采用受试者工作特征(ROC)曲线、一致性指数(C-index)及校准曲线评估模型区分能力与校准程度。对于所有统计分析, P 值 < 0.05 有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者临床基本资料、外周血细胞数量、免疫炎症指标及凝血功能比较

HLH 组与非 HLH 组性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与非 HLH 组相比, HLH 组患者的白细胞计数、单核细胞计数、红细胞计数、血红蛋白水平、淋巴细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数显著降低; 与非 HLH 组相比, HLH 组炎症指标丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)和 sCD25 水平显著升高, 而炎症指标降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6、sCD40L、sCD130、sTREM-1 水平等均无显著性差异; 与非 HLH 组相比, HLH 组凝血功能指标活化部分凝血活酶时间(APTT)水平显著升高($P < 0.05$), 而国际标准化比值(PT-INR)、血浆凝血酶原时间(PT-S)、纤维蛋白原(FIB)、血浆 D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物(FDPs)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原活动度(PT-%)等差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表 1)。

Table 1. Comparison of clinical data and routine indicators between HLH group and non-HLH group patients
表 1. HLH 组与 HLH 组患者临床资料及常规指标比较

	HLH	Non-HLH	P
例数	101	203	
性别(男/女)	67/34	133/70	0.887
年龄	52 (36.5, 70)	60 (42, 72)	0.058
WBC ($\times 10^9/L$)	4.32 (2.26, 7.155)	10.5 (6.35, 15.83)	< 0.001
N ($\times 10^9/L$)	2.89 (1.295, 4.85)	8.5 (4.84, 13.17)	< 0.001
LC ($\times 10^9/L$)	0.62 (0.395, 1.135)	1.11 (0.67, 1.58)	< 0.001
M ($\times 10^9/L$)	0.32 (0.175, 0.53)	0.58 (0.37, 0.83)	< 0.001
RBC ($\times 10^{12}/L$)	3.37 (2.565, 3.88)	4.12 (3.31, 4.57)	< 0.001
Hb (g/L)	95 (76, 111)	125 (100, 140)	< 0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	87 (46, 184.5)	180 (114, 247)	< 0.001
CRP (mg/L)	30.4 (8.485, 85.415)	33.7 (9.8, 92.4)	0.606
PCT	0.48 (0.12, 3.43)	0.85 (0.15, 4.93)	0.295
IL-6	33.4 (8.15, 155.1)	112.6 (23.8, 418.46)	< 0.001
ALT	54 (26, 106.5)	29 (17, 72)	< 0.001
AST	59 (32.5, 113.5)	33 (22, 85)	< 0.001
LDH	462 (261, 915.5)	342 (237, 674)	0.038
sCD25	1392.4 (574.65, 5268.95)	748 (362, 1534)	< 0.001
sCD40L	43.6 (15.2, 89.85)	47 (24, 116)	0.158
sCD130	57 (37.4, 81.6)	50 (31, 75)	0.087
sTREM-1	34 (21.8, 66.5)	40.7 (21.6, 65.7)	0.402
PT-S	12.1 (11.4, 13.75)	12 (11.4, 13.3)	0.972
PT-INR	1.03 (0.97, 1.19)	1.03 (0.97, 1.14)	0.838
PT-%	91.6 (69.6, 104.5)	92.7 (74.4, 104.5)	0.889
APTT	31 (26.55, 34.7)	26.6 (24.6, 29.9)	< 0.001

续表

TT	18.3 (16.8, 20.2)	17.7 (16.3, 19.4)	0.062
FIB	3.02 (1.915, 4.13)	3.14 (2.42, 5.1)	0.126
D-Dimer	2.46 (0.695, 6.4)	2.42 (0.77, 6.44)	0.633
FDP	7.8 (2.645, 21.29)	8.2 (3.02, 20.4)	0.818
AT-III	88.3 (69.75, 104.55)	83.1 (70.5, 92.6)	0.074

3.2. 预测 HLH 疾病诊断的影响因素分析

将 304 例患者分为 HLH 组患者和非 HLH 组患者，基于上述指标的单因素 Logistic 回归分析结果，以 P 值小于 0.1 作为筛选标准，将符合该条件的变量纳入后续多因素分析。多因素分析结果提示，sCD25、血小板、红细胞、血红蛋白、活化部分凝血活酶时间(APTT)是 HLH 疾病发生的独立预测因素($P < 0.05$) (表 2)。

Table 2. Analysis of factors influencing HLH disease diagnosis through Logistic regression
表 2. Logistic 回归分析对 HLH 疾病诊断的影响因素分析

变量	单因素分析		多变量分析	
	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)
年龄	0.086	0.989 (0.977~1.002)		
性别	0.857	1.048 (0.630~1.742)		
sCD25	<0.001	1.001 (1.000~1.002)	<0.001	1.001 (1.000~1.002)
sCD40L	0.626	1.000 (0.999~1.001)		
sCD130	0.396	1.002 (0.998~1.006)		
sTREM-1	0.582	1.000 (0.999~1.001)		
CRP (mg/L)	0.901	1.000 (0.996~1.003)		
WBC ($10^9/L$)	<0.001	0.872 (0.830~0.916)		
PLT ($10^9/L$)	<0.001	0.991 (0.988~0.994)	0.001	0.993 (0.989~0.997)
N%	<0.001	0.972 (0.959~0.986)		
LC%	<0.001	1.029 (1.013~1.044)		
M%	0.027	1.050 (1.006~1.096)		
N* 10^9	<0.001	0.866 (0.821~0.913)		
LC* 10^9	0.095	0.803 (0.622~1.039)		
M* 10^9	<0.001	0.221 (0.105~0.466)		
RBC ($10^{12}/L$)	<0.001	0.473 (0.360~0.622)	0.004	4.216 (1.604~11.078)
Hb	<0.001	0.970 (0.961~0.980)	<0.001	0.934 (0.904~0.965)
ALT	0.726	1.000 (0.999~1.002)		
AST	0.620	1.000 (0.999~1.001)		
LDH	0.361	1.000 (0.999~1.001)		
PCT	0.301	0.986 (0.959~1.013)		
IL-6	0.132	0.999 (0.998~1.000)		
PT-S	0.831	0.990 (0.900~1.088)		
PT-INR	0.959	0.973 (0.338~2.797)		

续表

PT%	0.790	0.999 (0.989~1.009)		
APTT	<0.001	1.111 (1.060~1.165)	<0.001	1.147 (1.068~1.232)
TT	0.212	1.027 (0.985~1.071)		
FIB	0.551	0.972 (0.887~1.066)		
D-Dimer	0.215	0.990 (0.974~1.006)		
FDP	0.155	0.997 (0.993~1.001)		
ATIII	0.077	1.012 (1.000~1.024)		

3.3. 基于 Logistic 回归建立噬血细胞综合征的列线图预测模型

在构建预测模型之初,我们纳入了包括红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、sCD25、血小板计数(PLT)以及活化部分凝血活酶时间(APTT)在内的多个潜在预测因子。初步分析显示,红细胞计数(RBC)与血红蛋白(Hb)之间存在高度显著的线性相关关系($r = 0.94, P < 0.001$)。为进一步评估多重共线性对模型稳定性的影响,我们进行了方差膨胀因子(VIF)分析。结果显示,RBC 的 VIF 值为 8.8,远高于常用的临界值 5,接近严格的临界值 10,这证实了 RBC 与 Hb 之间存在高度共线性。为确保最终模型的稳健性与预测因子的独立性,我们从模型中剔除红细胞计数。最终,sCD25、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)和活化部分凝血活酶时间(APTT)被确定为构建模型的独立预测因素。基于这四个独立危险因素,我们创建了一个用于预测 HLH 发生风险的列线图模型(图 1)。

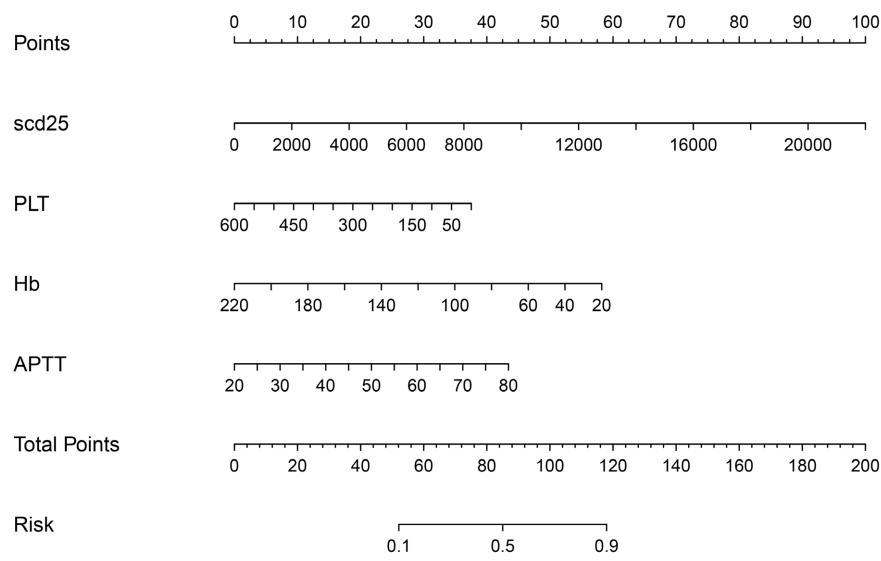


Figure 1. Nomogram prediction model based on Logistic regression
图 1. 基于 Logistic 回归建立列线图预测模型

3.4. 噬血细胞综合征的列线图预测模型的区分度及校准度检验、临床风险和获益评估

为进一步评估模型的区分能力,本研究计算了 C 指数,该指标等效于 ROC 曲线下面积(Area Under the Curve, AUC),取值范围通常在 0.5 至 1。C 指数 ≤ 0.5 ,表示模型预测能力比随机预测的结果差;C 指数为 1,表示预测模型的预测准确度最高;C 指数介于 0.5 与 1.0 之间时,数值越高,表明模型区分能力越强。本研究结果显示,列线图预测模型的 C 指数即 AUC 值为 0.81,说明该模型具有良好的区分能力,且

预测结果和实际结果之间具有较高的一致性(图 2)。

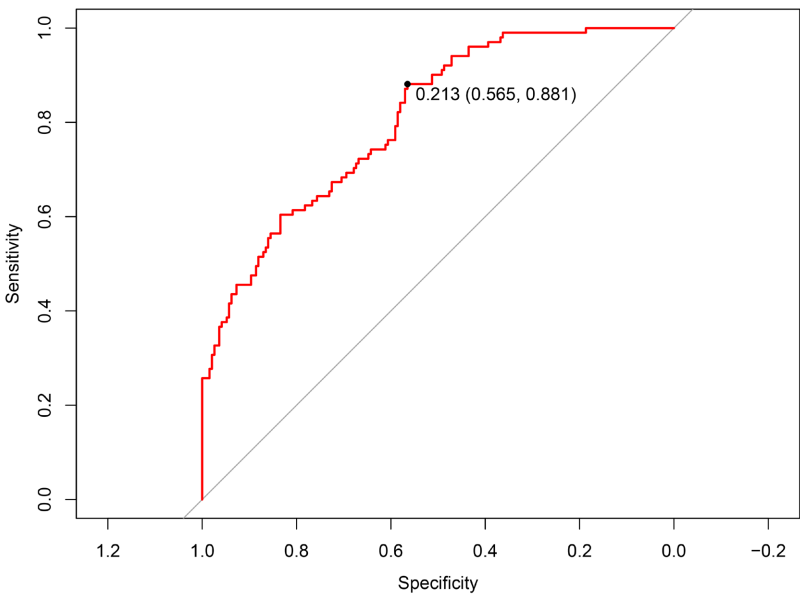


Figure 2. ROC curve evaluating the discrimination of the nomogram prediction model
图 2. ROC 曲线评估噬血细胞综合征(HLH)列线图预测模型的区分度

对列线图模型进行内部验证,在校准曲线图中,列线图模型的横轴表示预测患病概率,纵轴对应 HLH 患者的实际患病概率。图中黑色虚线代表理想状态线(Ideal),即预测值与实际观测值完全一致;黑色实线为经偏差校正后的校准曲线(Bias-corrected),点线则为模型自身的工作曲线(Apparent)。分析结果表明,列线图的工作曲线与校正曲线均与理想曲线较为接近,显示出良好的预测一致性。此外,霍斯默-莱梅肖检验显示, $\chi^2 = 8.115$, $P = 0.422$, 提示列线图预测模型与实际效果拟合较好(图 3)。

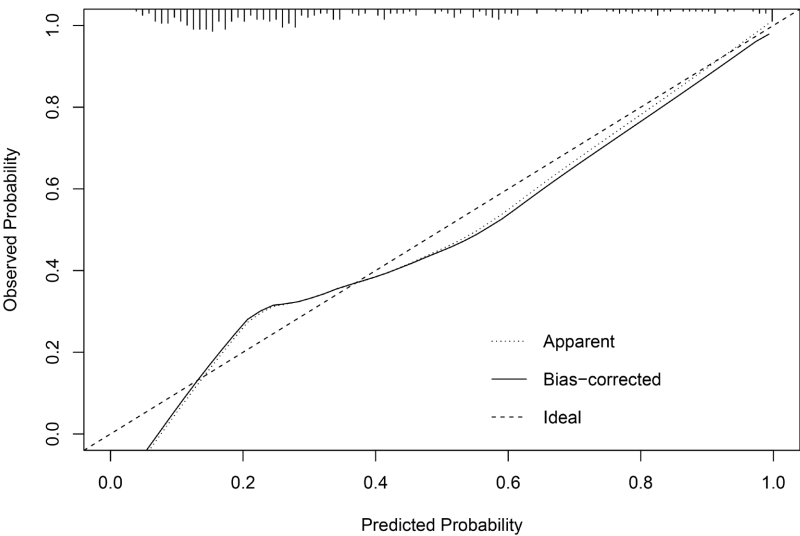


Figure 3. Calibration of the HLH nomogram prediction model. The x-axis shows the predicted probability of HLH, while the y-axis indicates the actual observed probability
图 3. 噬血细胞综合征(HLH)列线图预测模型的校准。横轴代表噬血细胞综合征(HLH)的预测概率,纵轴代表噬血细胞综合征(HLH)的实际观测概率

应用决策曲线分析进一步评估列线图预测模型,其中 x 轴表示风险阈值, y 轴表示标准化净风险,斜线 All 表示所有 HLH 患者均患病风险,直线 None 表示所有患者均不患病风险,研究显示,模型对 HLH 患病风险评估价值比 None 曲线和 All 曲线高(图 4)。在临床影响曲线中,纵坐标为“患病风险人数”,横坐标为“损失:受益”(图 5):蓝色曲线(Number high risk with event)为阈值概率下实际患病的人数,红色曲线(Number high risk)表示阈值概率下模型判断为阳性(患病高风险)的人数;结果显示,预测模型患病风险与实际患病风险的人数随着阈值概率的增加越接近。

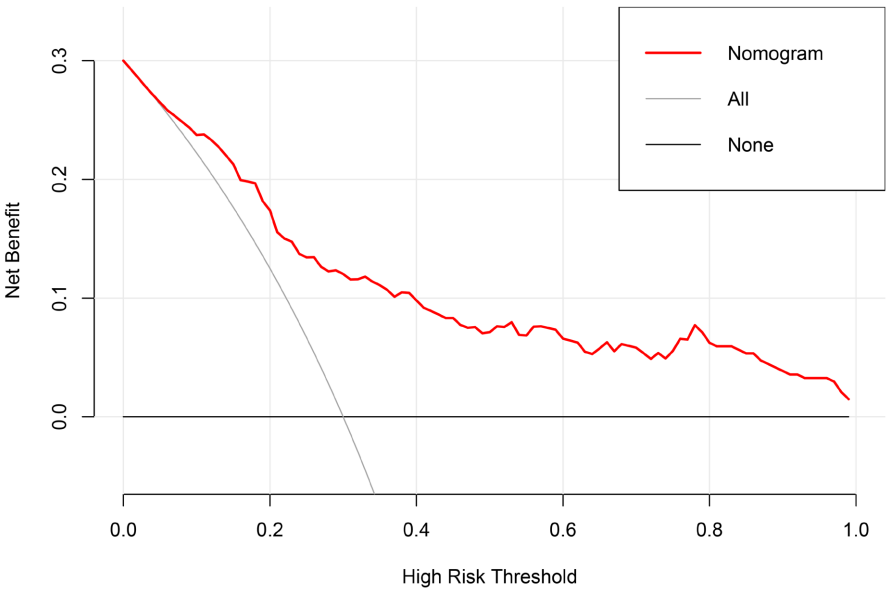


Figure 4. Decision curve analysis of the nomogram prediction model
图 4. 列线图预测模型的决策曲线分析

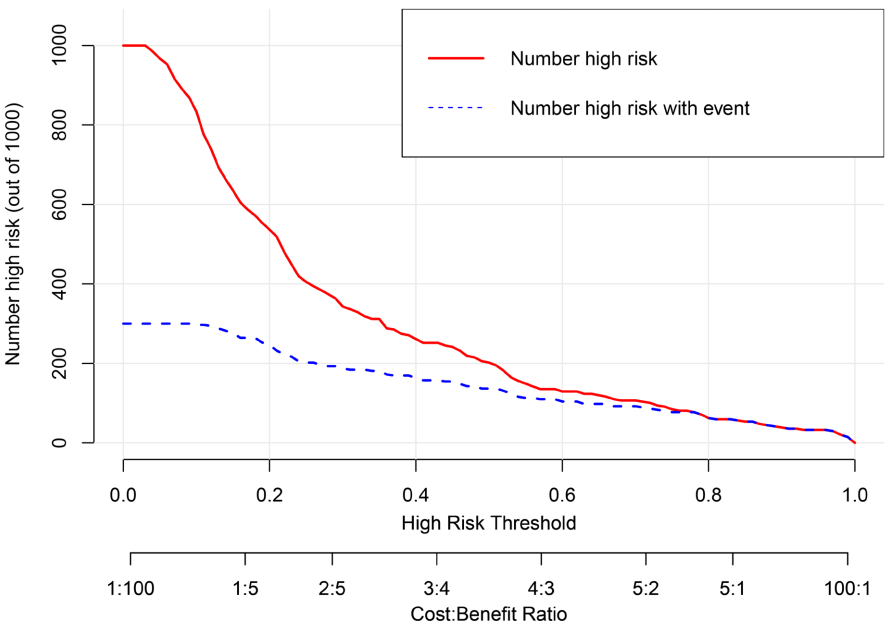


Figure 5. Clinical impact curve analysis of the nomogram prediction model
图 5. 列线图预测模型的临床影响曲线分析

4. 讨论

继发性 HLH 与各种潜在疾病相关, 病因复杂, 包括感染、肿瘤、自身免疫性疾病等, 其发病机制尚未完全明确。继发性 HLH 病因多样, 本研究中 HLH 确诊病例以感染相关性 HLH 最常见。对于感染相关性 HLH, EBV 感染是最主要的诱因, 且 EBV 感染常伴发淋巴瘤, 在诊断时需注意排除淋巴瘤。研究发现, 肿瘤相关性 HLH (MAHS) 主要在弥漫大 B 细胞淋巴瘤、T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤或白血病等患者中较常见。自身免疫病相关噬血细胞综合征(AAHS)常继发于风湿免疫性疾病, 其临床死亡率较高。在儿童患者中, 最常见的原发病因为全身型幼年特发性关节炎; 而在成人人群中, 则更多见于系统性红斑狼疮与成人 Still 病[4][5]。本研究结果与该文献报道一致。本研究探究了三种不同病因的继发性 HLH 临床指标的显著性差异, 针对多重因素合并 HLH 患者明确 HLH 诱因并对因治疗具有一定参考价值。

sCD25 是白细胞介素-2 受体(IL-2R)的 α 链, 主要来源于激活的 T 细胞表面的 CD25 分子脱落[6]。sCD25 是 HLH 诊断中的重要生物标志物, 在 HLH 患者中 sCD25 显著升高, 反映了免疫系统的过度激活。在 HLH 中凝血功能障碍较为常见, 目前认为主要与细胞因子风暴有关, 细胞因子的异常可直接或间接影响凝血纤溶系统, 引起凝血障碍。在噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)中, 凝血功能异常是常见的临床表现, 其发生机制主要与细胞因子风暴密切相关。异常升高的细胞因子可通过直接或间接途径干扰凝血与纤溶系统的平衡, 进而诱发凝血功能障碍。研究表明, HLH 患者中异常活化的巨噬细胞在特定细胞因子刺激下, 可上调尿激酶纤溶酶原激活物受体的表达, 并增强局部纤溶活性, 从而促进纤维蛋白降解[7]。此外, 有研究表明合并 EB 病毒(EBV)感染的 HLH 患者, 其机体凝血功能也可能受到一定程度的影响[8]。本研究结果显示, sCD25 水平与血栓与止血、红细胞、血红蛋白等多个因素具有显著相关性。sCD25 与血小板、红细胞、血红蛋白、凝血酶原活动度(PT-%)、抗凝血酶III呈负相关, sCD25 与国际标准化比值(PT-INR)、血浆凝血酶原时间(PT-S)、活化部分凝血活酶时间(APTT)呈正相关。这些相关性研究强调了在临床实践中, 监测这些生化指标对于及早识别和干预 HLH 患者至关重要。警示我们未来的研究应深入探究这些标志物在 HLH 病理生理过程中的生物学机制将有助于开发针对性的治疗策略, 从而改善 HLH 患者的管理和预后。

既往研究表明 HLH 患者早期死亡危险因素与凝血功能异常有关[9][10]。为探究 sCD25 及其相关实验指标对 HLH 的诊断效能, 通过 logistic 回归多因素分析显示 sCD25 升高、血小板降低、血红蛋白降低、活化部分凝血活酶时间(APTT)延长是 HLH 的独立预测因素。尽管多项研究指出 sCD25 在诊断中表现出较高的特异性和敏感度, 然而相关证据主要来源于儿童群体研究, 且未涵盖自身免疫性淋巴细胞增生综合征(ALPS)及淋巴瘤等疾病类型, 因此其特异性可能存在被高估的风险[11]。另有研究显示, 在成人 HLH 中, 将 sCD25 临界值设定为 ≥ 2400 U/ml 时, 其诊断特异度仅为 38.8% [12]。基于国内多中心协作研究及梅奥医学中心的相关成果, 建议将 sCD25 水平 ≥ 6400 pg/ml 作为 HLH 的一项诊断依据。为了提高 HLH 的诊断率, 我们希望能提高 sCD25 在早期诊断中的敏感性。基于此, 我们提出在 sCD25 升高达到高峰之前, 通过其他临床特征和指标的综合分析, 以实现噬血细胞综合征的早期预测和干预。这不仅有助于避免 sCD25 达到高峰时的高炎症状态, 还能为患者争取更早的治疗机会, 从而改善预后。本研究在 sCD25 显著升高前建立早期预测模型, 以预防 HLH 进展及规避 sCD25 峰值相关风险。本研究共纳入 101 例经确诊的噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)患者。多因素分析结果表明, 可溶性白细胞介素-2 受体 α (sCD25)升高系 HLH 的一项独立预测因素, 其浓度与 HLH 的患病风险呈正相关关系。既往多项研究亦指出, sCD25 水平升高及 sCD25/铁蛋白(FER)比值增高, 对淋巴瘤相关 HLH 具有较高的阳性预测价值[13][14]。

血小板减少不仅介入凝血过程的调控, 亦在炎症反应及免疫介导机制中扮演重要角色, 成为评估 HLH

预后的关键预测指标之一[15][16]。在 HLH 的发病过程中, 细胞因子不仅能够抑制血小板生成并引起其功能障碍, 还可通过激活巨噬细胞增强对血小板的破坏作用, 最终导致患儿出现血小板数量减少的临床表现[17][18]。Harnchoowon S 等[19]研究进一步表明, 血小板水平降至 $44 \times 10^9/L$ 以下可作为儿童 HLH 患者发生早期死亡的独立预测因子。此外, 一项纳入 88 例继发性 HLH 患儿的临床研究也对其预后相关因素进行了探讨, 分析显示, 与血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 的患儿相比, 血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 者 5 年总体生存率显著下降(36.0% vs 79.0%), 并且与死亡风险显著相关[20]。因此, 临床观察表明, HLH 患儿的血小板计数越低, 出血及死亡事件的发生风险越高。据此认为, 早期积极去除诱因、减轻体内炎症细胞因子负荷并及时输注血小板, 有助于改善患者预后。

HLH 继发的凝血功能障碍可导致患儿出现不同程度的出血现象, 甚至引起 DIC [21][22]。在 Logistic 回归模型显示 APTT 延长是 HLH 的独立危险因素, 此外, 亦有研究指出, HLH 患儿若合并中枢神经系统受累, 其活化部分凝血活酶时间(APTT)延长与之存在显著正相关性[23]。当 HLH 并发肝功能障碍时, 机体的凝血系统可受到显著干扰, 常表现为抗凝血酶III(AT-III)、APTT、纤维蛋白原(FIB)等多个凝血参数的异常变动, 上述指标的变化与患者预后情况存在显著关联。因而, 在临床诊疗过程中, 将凝血因子水平维持在生理性稳定状态, 是防范出血事件及相关并发症、并为后续治疗方案的顺利实施提供保障的核心环节。

根据现行 HLH 诊断指南, 血细胞减少的判定标准为: 外周血中至少两个细胞谱系的计数值低于正常范围, 并须排除该现象继发于骨髓造血功能抑制的情况。在各类血细胞减少的临床表现中, 血小板指标的下降尤为显著。

其中以血小板计数减少最为明显, 本研究中 HLH 患者红细胞下降也同样显著, 红细胞和血红蛋白的下降也具有较高的诊断价值。HLH 患者血红蛋白通常呈进行性下降, 血红蛋白水平可反映 HLH 的疾病活动度, 重度贫血($Hb < 80 g/L$)常提示病情危重, 需紧急干预。一些临床和实验室变量可能有助于更早地识别相关的 HLH。特别是贫血, 可能是一个特异性鉴别标志物, 因此, 如果血红蛋白较低, 但无临床或隐匿性出血和进行性器官功能障碍, 应怀疑潜在的 HLH [24]。HLH 通过噬血现象和炎症因子介导的骨髓抑制双重机制导致红细胞破坏和生成减少, 进而引发血红蛋白下降。贫血的程度与 HLH 活动度相关, 是评估病情和预后的重要指标。临床需动态监测血常规、骨髓象及炎症标志物, 及时干预以改善预后。在临床实践中, 应重视对红细胞减少和血红蛋白降低的监测与干预, 以提高噬血细胞综合征的诊断和治疗效果。

最后本研究通过 logistic 回归分析得到 4 个预测因子(sCD25、血小板、血红蛋白、活化部分凝血活酶时间(APTT)), 在这项研究中, 我们为 HLH 的临床诊断创建了列线图预测模型, 其优点是可以准确预测患者的患病风险。我们回顾性地收集了 HLH 的数据, 研究了可能与 HLH 相关的多个因素, 并通过确定最有用的组合来创建列线图, 以精确预测 HLH。对预测模型进行了效能验证与性能评估, 其中 C 指数为 0.81, 表明该模型具备良好的区分能力。校准度分析显示, 预测值与实际观测值之间的一致性较高。决策曲线分析结果表明, 依据该模型计算的患病概率进行临床决策, 具有较高的净获益值; 临床影响曲线进一步提示, 当风险阈值超过 0.2 时, 通过列线图模型所判定的高风险人群中, 其与实际 HLH 患病个体之间的吻合程度较为理想。我们的列线图提供的有用信息将有助于预防 HLH, 列线图作为一种可视化预测工具, 因其显著的可操作性与结果直观性, 在临床实践中展现出显著优势。该特性极大地提升了模型的可操作性, 并为医疗决策提供了清晰依据, 从而有助于促进医患沟通与临床方案的采纳。为 HLH 高风险群体的早期诊断和治疗提供了重要的生物化学依据。相对于单纯分析 HLH 的危险因素, 列线图模型可将各个危险因素进行融合并量化, 最终得到一个相对准确的风险评估结果, 帮助临床医师对 HLH 高风险人群进行分层管理, 制定个体化预防及治疗方案。

综上所述, HLH 临床特征特异性低, 病情凶险, 且死亡率高, 针对 HLH 的实验室检查来说, sCD25、血小板、血红蛋白、活化部分凝血活酶时间(APTT)均为 HLH 的独立预测因子, 将其集合而构建的预测模型, 经证实具备良好的预测效力, 可用于评估 HLH 的发生风险; 为避免误诊及漏诊, 我们可以通过检测 sCD25、血细胞、凝血功能来预测 HLH 的发生及继发因素, 早诊断、早治疗, 从而阻断病情进展。本研究尚存若干局限性需加以指陈。首先得以明确的是, 预测模型的有效性尚未在其他医疗中心的数据集中获得充分验证, 其次样本容量方面亦存在不足且属回顾性分析, 可能导致结论存在一定偏倚; 此外, 因检测条件限制, 部分潜在预测指标未能纳入分析; 最后, 本研究对象仅限于成人, 其结论向儿科人群的外推需谨慎, 有待后续设计多中心、大样本的数据进一步研究论证。

声 明

本研究获得安徽医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准(审批号: 2023-036)。

参考文献

- [1] 王昭, 王晶石. 成人噬血细胞综合征诊断与治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(1): 1-5.
- [2] 刘艺, 郭涛. 血液系统肿瘤治疗相关噬血细胞综合征的诊疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(1): 16-20.
- [3] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版) [J]. 中华医学杂志, 2022(20): 1492-1499.
- [4] Chinn, I.K., Eckstein, O.S., Peckham-Gregory, E.C., Goldberg, B.R., Forbes, L.R., Nicholas, S.K., et al. (2018) Genetic and Mechanistic Diversity in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **132**, 89-100. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-814244>
- [5] 李嘉雯, 张驰, 刘艺琪, 等. 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者病因及临床特征分析[J]. 中华医学杂志, 2022(32): 2530-2537.
- [6] Setiadi, A., Zoref-Lorenz, A., Lee, C.Y., Jordan, M.B. and Chen, L.Y.C. (2022) Malignancy-Associated Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *The Lancet Haematology*, **9**, e217-e227. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(21\)00366-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(21)00366-5)
- [7] 康晶, 王诗轩, 李菲. 噬血细胞综合征出凝血功能障碍的发生机制及其临床特点和治疗的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(3): 959-964.
- [8] Shi, J., Chu, C., Yu, M., Zhang, D., Li, Y., Fan, Y., et al. (2021) Clinical Warning of Hemophagocytic Syndrome Caused by Epstein-Barr Virus. *Italian Journal of Pediatrics*, **47**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00949-7>
- [9] Li, X., Yan, H.P., Zhang, X.P., et al. (2020) Clinical Profiles and Risk Factors of 7-Day and 30-Day Mortality among 160 Pediatric Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **15**, 229-237. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01515-4>
- [10] Zhao, Y.C., Lu, D.L., Ma, S.S., et al. (2019) Risk Factors of Early Death in Adult Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-Institution Study of 171 Chinese Patients. *Hematology*, **24**, 606-612. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1660458>
- [11] Lin, M., Park, S., Hayden, A., Giustini, D., Trinkaus, M., Pudek, M., et al. (2017) Clinical Utility of Soluble Interleukin-2 Receptor in Hemophagocytic Syndromes: A Systematic Scoping Review. *Annals of Hematology*, **96**, 1241-1251. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-2993-y>
- [12] Naymagon, L., Tremblay, D., Troy, K. and Mascarenhas, J. (2020) Soluble Interleukin-2 Receptor (sIL-2r) Level Is a Limited Test for the Diagnosis of Adult Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *European Journal of Haematology*, **105**, 255-261. <https://doi.org/10.1111/ejh.13433>
- [13] Tsuji, T., Hirano, T., Yamasaki, H., Tsuji, M. and Tsuda, H. (2014) A High sIL-2R/Ferritin Ratio Is a Useful Marker for the Diagnosis of Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome. *Annals of Hematology*, **93**, 821-826. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1925-8>
- [14] Tabata, C. and Tabata, R. (2012) Possible Prediction of Underlying Lymphoma by High sIL-2R/Ferritin Ratio in Hemophagocytic Syndrome. *Annals of Hematology*, **91**, 63-71. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1239-7>
- [15] Koupenova, M., Livada, A.C. and Morrell, C.N. (2022) Platelet and Megakaryocyte Roles in Innate and Adaptive Immunity. *Circulation Research*, **130**, 288-308. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.319821>
- [16] Menon, K., Schlappbach, L.J., Akech, S., Argent, A., Biban, P., Carrol, E.D., et al. (2022) Criteria for Pediatric Sepsis—

- A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Critical Care Medicine*, **50**, 21-36. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005294>
- [17] Yang, S.L., Xu, X.J., Tang, Y.M., *et al.* (2016) Associations between Inflammatory Cytokines and Organ Damage in Pediatric Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cytokine*, **85**, 14-17. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.05.022>
- [18] Fager, F.M., Leinoe, E., Rossing, M., *et al.* (2018) Germline Heterozygous Variants in Genes Associated with Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis as a Cause of Increased Bleeding. *Platelets*, **29**, 56-64. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293808>
- [19] Harnchoowong, S., Soponkanaporn, S., Vilaiyuk, S., Lerkvaleekul, B. and Pakakasama, S. (2022) Central Nervous System Involvement and Thrombocytopenia as Predictors of Mortality in Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 941318. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.941318>
- [20] Pan, H., Wang, G., Guan, E., Song, L., Song, A., Liu, X., *et al.* (2020) Treatment Outcomes and Prognostic Factors for Non-Malignancy Associated Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children. *BMC Pediatrics*, **20**, Article No. 288. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02178-7>
- [21] He, J., Chen, Z., Xue, Q., Sun, P., Wang, Y., Zhu, C., *et al.* (2022) Identification of Molecular Subtypes and a Novel Prognostic Model of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Based on a Metabolism-Associated Gene Signature. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 186. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03393-9>
- [22] Wang, J., Zhanghuang, C., Tan, X., Mi, T., Liu, J., Jin, L., *et al.* (2022) A Nomogram for Predicting Cancer-Specific Survival of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children: A SEER Database Analysis. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 837506. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.837506>
- [23] Wang, Q., Qiao, W., Zhang, H., Liu, B., Li, J., Zang, C., *et al.* (2022) Nomogram Established on Account of Lasso-Cox Regression for Predicting Recurrence in Patients with Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1019638. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019638>
- [24] Bhattacharya, D., Angurana, S.K., Nallasamy, K., Iyer, R. and Jayashree, M. (2019) Severe Dengue and Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in PICU. *The Indian Journal of Pediatrics*, **86**, 1094-1098. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03040-0>