

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.019

• 综述 •

阿奇霉素在儿童慢性气道炎症性疾病中的免疫调节作用及应用

车思艺 综述,任洛,刘恩梅 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童感染免疫重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)11-0057-04

Immunomodulatory Effects and Application of Azithromycin in Children with Chronic Airway Inflammatory Diseases

Che Siyi, Ren Luo, Liu Enmei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400014, China)

通常情况下,肺部因病原体感染或创伤后引起的急性炎症反应,在炎症细胞与调控因子的相互作用下迅速得到控制,使肺组织微环境重新回到稳态。如果在急性期不能有效地控制炎症反应,就会造成炎症的持续存在及扩散,如慢性阻塞性肺疾病、闭塞性细支气管炎、肺囊性纤维化、支气管扩张以及嗜酸粒细胞性哮喘等,这类疾病统称为慢性气道炎症性疾病。随着对慢性气道炎症性疾病的认识以及吸入性糖皮质激素、支气管舒张剂、白三烯受体拮抗剂等药物的规范化使用,目前此类疾病的住院率和病死率有下降的趋势,但其造成的社会经济负担仍然逐年递增。

固有免疫与获得性免疫在清除病原、控制炎症中均发挥重要作用。目前已有的研究表明,当肺部感染时,中性粒细胞先到达炎症部位,吞噬病原并释放相关炎症因子促进清除;巨噬细胞不仅吞噬病原,清除凋亡细胞,而且调节炎症反应应答,避免过度激活;T淋巴细胞作为获得性免疫应答的重要组成部分,则是通过不同类型分化发挥调节免疫应答的作用。本文旨在总结阿奇霉素对中性粒细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞的免疫调节作用及其在儿童慢性气道炎症性疾病中的应用。

1 阿奇霉素对中性粒细胞的免疫调节作用

呼吸道感染时,呼吸道上皮细胞作为第一道免疫防线,释放中性粒细胞趋化因子 IL-8,募集中性粒细胞到达炎症部位清除病原体。中性粒细胞持续活化释放大量的氧自由基、蛋白酶,又会导致气道上皮的损伤引起炎症瀑布式反应^[1],因此中性粒细胞浸润是慢性气道炎症性疾病发病机制中的重要环节。近年来不少研究表明,阿奇霉素用于慢性气道炎症性疾病中可有效减轻中性粒细胞浸润,其可能机制如下。

1.1 促进中性粒细胞凋亡

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)为中性粒细胞生长所必需,主要由巨噬细胞合成分泌,GM-CSF降低,中性粒细胞生命周期缩短,凋亡加速。Bosnar M等^[2]在LPS滴鼻后的小鼠模型中予以阿奇霉素治疗,发现小鼠肺泡灌

洗液中GM-CSF水平和中性粒细胞数明显降低,说明阿奇霉素可以通过影响中性粒细胞凋亡减轻细胞的炎症作用。

1.2 抑制中性粒细胞趋化、黏附

中性粒细胞等炎症细胞的聚集、转运需要特异性的信号调控。Russell D W等^[3]、O'reilly P J等^[4]在对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的随访中发现,阿奇霉素可通过抑制MMP-9的活性降低患者痰液中中性粒细胞趋化因子PGP水平,从而减轻中性粒细胞浸润。Bosnar M等^[2]的实验中还发现阿奇霉素可以有效减少中性粒细胞黏附因子的表达,如sE-selectin、sICAM-1,从而影响中性粒细胞向炎症部位聚集。因此,阿奇霉素可以通过抑制中性粒细胞趋化因子和黏附因子的水平,从而发挥抗炎作用。

2 阿奇霉素对巨噬细胞的免疫调节作用

在慢性气道炎症性疾病中,凋亡的支气管上皮细胞增加,并且肺泡巨噬细胞对凋亡的上皮细胞和中性粒细胞的吞噬作用下降^[5],不能及时清除的物质继发性坏死诱发持续性炎症和反复的呼吸道感染导致组织损伤^[6],造成肺组织纤维化、气体交换障碍,最终导致肺功能下降。巨噬细胞除了吞噬细胞残片、异物、病原体外,在固有免疫和获得性免疫中还发挥着加工提呈抗原启动免疫反应、分泌化学物质激活淋巴细胞等作用,是介导炎症反应和抑制炎症反应的关键环节。研究表明阿奇霉素对巨噬细胞的数量、表型、吞噬功能都有一定的免疫调节作用。

2.1 阿奇霉素对巨噬细胞数量的影响

Wan Y F等^[1]、Fernandez-Robredo P等^[7]在COPD小鼠模型、LPS诱发结膜炎小鼠模型中均证实阿奇霉素可以通过减少慢性气道炎症性疾病炎症部位浸润的巨噬细胞数量,从而抑制炎症反应。其机制目前尚未研究清楚。

2.2 阿奇霉素对巨噬细胞表型的调控

巨噬细胞在不同炎症信号的刺激下可以分化为经典活化的巨噬细胞(Classically activated M1)和选择性活化的巨噬细胞(Alternatively activated M2)。M1型主要介导机体对

病原体的免疫应答,分泌高水平炎症因子,产生反应性氧活性物质,发挥促炎效应^[8-9];而 M2 型主要发挥抗炎和促进组织修复功能^[10],在慢性炎症中发挥重要作用。M2 型巨噬细胞又可依据细胞表面受体和发挥的作用不同分为 M2a 和 M2b;M2a 与组织修复和纤维化相关;M2b 主要发挥调节作用,也被称为调节性 M (Mreg),主要发挥高效的吞噬、保护细胞、避免组织破坏和过度纤维化以及维持重建组织稳态等作用^[11]。

在急性感染期,巨噬细胞主要表现为 M1 型,发挥其促炎作用,增强机体清除病原体的能力。研究表明在急性感染期,阿奇霉素通过与磷酸、Erk1/2 之间的相互作用,以及对转录因子 AP-1 和 NF- κ B 的调控增强巨噬细胞的促炎作用^[12]。在慢性感染期,巨噬细胞则以 M2 表型为主,发挥抗炎、促进组织修复的作用。其机制可能为抑制 M1 型基因(如 CCR7、CXCL11 和 IL12p70)、增强 M2 型基因(IL-10 和 CCL18)的表达,而这种调节可能与抑制 Toll 样受体(TLR-4)信号通路、阻碍 NF- κ B 信号转换器和 STAT-1 的活化有关^[11]。此外,阿奇霉素还可以增加巨噬细胞内溶酶体数量,干扰高尔基体对蛋白质和脂质的转运,从而影响细胞表面受体的表达,促进巨噬细胞向 M2 型分化^[11]。

2.3 阿奇霉素对巨噬细胞吞噬作用的影响

阿奇霉素能促进巨噬细胞的吞噬作用,提高对凋亡细胞的清除能力,有效地避免凋亡细胞残留导致慢性炎症和组织结构破坏。Hodge S 等^[13]研究证实,阿奇霉素可提高 COPD 患者肺泡巨噬细胞的吞噬能力,及时清除凋亡的气道上皮细胞和病原,减少继发性坏死和有毒物质的释放,最终减少 COPD 患者临床急性发作期的发生。同样,Tsai W C 等^[14]也在假单孢杆菌感染的肺囊性纤维化小鼠模型中发现阿奇霉素能够促进巨噬细胞对肺内凋亡的中性粒细胞的清除。

目前认为阿奇霉素提高巨噬细胞的吞噬功能主要通过以下三个途径:第一,增强巨噬细胞表面甘露糖受体的表达。巨噬细胞表面的甘露糖受体识别病原体细胞壁或细胞表面的多种糖分子,通过内吞作用转运到溶酶体发挥吞噬作用。吴小英等^[15]应用小剂量阿奇霉素治疗 COPD 患者 12 周后,发现肺泡巨噬细胞表面的甘露糖受体(MR)表达增加,且在使用 MR 抗体阻断肺泡巨噬细胞表面的 MR 的表达后,巨噬细胞的吞噬作用受到抑制。由此推断,阿奇霉素可能通过增强巨噬细胞表面的甘露糖受体的表达提高巨噬细胞的吞噬作用。第二,提高巨噬细胞表面胶原凝集素水平。胶原凝集素和甘露糖受体同属于模式识别受体(PPRs),胶原凝集素通过和病原相关模式分子(PAMPs)、损伤相关模式分子(DAMPs)结合启动巨噬细胞的吞噬功能清除病原体^[16]。Stuart L M 等^[17]研究发现 COPD 患者胶原凝集素水平与肺泡巨噬细胞的吞噬功能正相关,且阿奇霉素可以提高胶原凝集素水平。因此,阿奇霉素可能是通过增加胶原凝集素的表达提高巨噬细胞的吞噬作用。第三,提高巨噬细胞内溶酶体的稳定性。Parnham M J 等^[18]研究发现,阿奇霉素可以提高巨噬细胞内溶酶体的稳定性,抑制溶酶体酶的释放,从而增强巨噬细胞的吞噬功能。

3 阿奇霉素对 T 淋巴细胞的免疫调节作用

研究发现,阿奇霉素除了对固有免疫应答有调节作用

外,还可调节获得性免疫应答,其中研究较多的是对辅助性 T 细胞(Th 细胞)的调节作用。在慢性气道炎症性疾病中存在中性粒细胞浸润,导致 IL-1 β 分泌增多,诱导未分化初始 T 细胞向 Th17 类细胞分化,导致产生重要的调节炎症反应、发挥抗炎作用 IL-10 的细胞因子的 CD4⁺ T 细胞则减少。Th17 类细胞又通过合成 IFN- γ 活化 M1 型巨噬细胞,分泌 IL-8,加重中性粒细胞的浸润^[19]。部分研究认为阿奇霉素通过调节细胞因子调节 T 细胞的免疫应答。Iwamoto S 等^[20]提出成熟的树突状细胞(DC)可以分泌 IL-12p70,诱导 Th1 类细胞分泌 IFN- γ ,阿奇霉素可以抑制 DC 细胞内 NF- κ B 移位,抑制 DC 细胞成熟,使 Treg 细胞增加、IL-10 水平提高,发挥抗炎作用。Yamauchi K 等^[21]则提出阿奇霉素可抑制 IFN- γ 对巨噬细胞的刺激,使巨噬细胞向 M2 型分化。M2 型巨噬细胞通过上调精氨酸酶 1(Arginase 1),与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)竞争左旋精氨酸(L-arginine),使 Th2 类免疫反应占主导地位,从而减少反应性氧化物的生成,增加细胞外蛋白质的生成,抑制 M1 型细胞引起的 Th1 类炎症反应。

4 阿奇霉素在儿童慢性气道炎症性疾病中的应用

4.1 闭塞性细支气管炎

闭塞性细支气管炎主要是由于感染或移植后排斥反应引起的炎症造成小气道不可逆的梗阻。这种阻塞虽然是不可逆的,但有效的治疗措施却可以延缓疾病的进展。关于肺移植后发生闭塞性细支气管炎的大样本临床研究尚无单一纳入儿童患者的报道,一项纳入 83 例肺移植的研究表明,移植后患者预防性使用小剂量阿奇霉素(250 mg,每周 3 次)可减少发展为闭塞性细支气管炎的风险^[22],且有助于改善患者的肺功能^[22-23]。而另一项纳入 1 187 例移植后患者的研究却表明,预防性使用阿奇霉素与是否发生闭塞性细支气管炎并无确切联系^[24]。而对于感染后发生的闭塞性细支气管炎,因目前针对儿童感染后闭塞性细支气管炎的治疗首选口服或吸入糖皮质激素,所以尚缺少单一使用小剂量阿奇霉素的临床对照研究。一项纳入 42 例患儿的临床研究表明,在口服泼尼松的同时口服小剂量的阿奇霉素有助于改善患儿咳嗽、喘息等临床症状,且对高分辨 CT(HRCT)影像学表现也有所改善^[25]。因此对于小剂量阿奇霉素是否能减少移植后患儿发生闭塞性细支气管炎的风险,是否能改善感染后闭塞性细支气管炎患儿的临床症状及肺功能,仍需进行相关大样本临床研究。

4.2 支气管扩张

支气管扩张是由于支气管及其周围肺组织慢性化脓性炎症和纤维化,造成支气管壁的肌肉和弹性组织破坏,最终导致支气管变形及持久扩张。一篇纳入 6 项临床研究的系统综述证明,口服阿奇霉素能有效减少急性期发作,临床症状(包括咳嗽、喘息、气促、活动耐力等)也有明显改善,但是对肺功能的改善和生活质量的提高作用并不明显^[26]。因阿奇霉素存在胃肠道反应、QT 间期延长等不良反应,国外有学者建议频繁感染(每年 ≥ 3 次)的支气管扩张患者,若无合并非结核性分枝杆菌(NTM)感染、无 QT 间期延长及听力损害,可服用阿奇霉素 12~24 个月^[26]。而我国 2017 年发布的《大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识》则

提出,鉴于目前使用阿奇霉素治疗支气管扩张症的用法、用量、疗程尚未统一,且存在不良反应,不推荐常规使用^[27]。

4.3 肺囊性纤维化

肺囊性纤维化是一种常染色体隐性遗传性疾病,因 CFTR 基因缺乏导致肺内黏液粘稠,易发生反复呼吸道感染。疾病的进程主要表现为反复细菌感染伴随中性粒细胞和巨噬细胞向炎症部位募集,最终导致严重肺功能损害。一篇纳入 31 项临床研究的 Meta 分析证明,肺囊性纤维化患者口服小剂量(体质量<40 kg,每天 250 mg,每周 3 次;体质量≥40 kg,每天 500 mg,每周 3 次)6~12 个月后可以有效减少急性期发作和抗生素的使用,提高肺功能^[28]。另一项纳入 204 例肺囊性纤维化患者的临床研究则表明,阿奇霉素可有效降低患者发生相关肝脏疾病、糖代谢障碍的风险^[29]。与之相反,一项纳入 68 例肺囊性纤维化患者的回顾性研究表明,阿奇霉素疗程超过 1 年,其临床症状改善不仅不能维持,还会诱发耐药菌株的产生^[30]。因此,肺囊性纤维化患者使用阿奇霉素除疗效外,还应注意使用时间,以免产生耐药菌株。

5 总结

阿奇霉素可以通过对中性粒细胞、巨噬细胞、T 细胞的免疫调节作用,发挥其对免疫应答的调节作用。尽管目前阿奇霉素的免疫调节机制尚未完全研究清楚,但已有不少临床研究表明其对儿童慢性炎症性气道疾病有一定的疗效。然而,目前阿奇霉素运用于儿童慢性炎症性气道疾病的用药时机、剂量、疗程仍缺乏多中心大样本量的临床研究,且无相关指南作为用药根据。此外,阿奇霉素存在胃肠道反应、QT 间期延长等不良反应,长期使用阿奇霉素又有导致抗生素耐药的风险^[31]。因此,如何在慢性炎症性气道疾病中规范使用阿奇霉素,最大程度发挥其免疫调节作用,同时避免或减少不良反应的发生,具有极其重要的临床意义。研制与阿奇霉素具有相似的调节免疫应答作用,同时避免耐药和副作用或是直接作用于炎症反应免疫调节信号通路的靶向治疗药物可能是未来治疗慢性炎症性气道疾病的研究前景所在。

参考文献:

- [1] WAN Y F, HUANG Z H, JING K, et al. Azithromycin attenuates pulmonary inflammation and emphysema in smoking-induced COPD model in rats [J]. *Respiratory Care*, 2015, 60(1): 128-134.
- [2] BOSNAR M, BOSNJAK B, CUZIC S, et al. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(1): 104.
- [3] RUSSELL D W, WELLS J M, BLALOCK J E. Disease phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease: the neutrophilic endotype [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 22(2): 91-99.
- [4] O'REILLY P J, JACKSON P L, WELLS J M, et al. Sputum PGP is reduced by azithromycin treatment in patients with COPD and correlates with exacerbations [J]. *Bmj Open*, 2013, 3(12): e004140.
- [5] WELSH C H, WANG T S, LYU D M, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: summary for clinicians. Bronchiolitis obliterans syndrome complicating lung transplantation [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(1): 118-119.
- [6] SIMPSON J L, GIBSON P G, YANG I A, et al. Impaired macrophage phagocytosis in non-eosinophilic asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(1): 29-35.
- [7] FERNANDEZ-ROBREDO P, RECALDE S, MORENO-ORDUÑA M, et al. Azithromycin reduces inflammation in a rat model of acute conjunctivitis [J]. *Molecular vision*, 2013, 19(260): 153.
- [8] GALLI S J, BORREGAARD N, WYNN T A. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils [J]. *Nature immunology*, 2011, 12(11): 1035.
- [9] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795.
- [10] LICHTNEKERT J, KAWAKAMI T, PARKS W C, et al. Changes in macrophage phenotype as the immune response evolves [J]. *Current opinion in pharmacology*, 2013, 13(4): 555-564.
- [11] VRANČIĆ M, BANJANAC M, NUJIĆ K, et al. Azithromycin distinctively modulates classical activation of human monocytes in vitro [J]. *British journal of pharmacology*, 2012, 165(5): 1348-1360.
- [12] SHINKAI M, TAMAOKI J, KOBAYASHI H, et al. Clarithromycin delays progression of bronchial epithelial cells from G1 phase to S phase and delays cell growth via extracellular signal-regulated protein kinase suppression [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(5): 1738-1744.
- [13] HODGE S, REYNOLDS P N. Low-dose azithromycin improves phagocytosis of bacteria by both alveolar and monocyte-derived macrophages in COPD subjects [J]. *Respirology*, 2012, 17(5): 802-807.
- [14] TSAI W C, HERSHENSON M B, ZHOU Y, et al. Azithromycin increases survival and reduces lung inflammation in cystic fibrosis mice [J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(8): 491-501.
- [15] 吴小英, 罗征秀, 符州, 等. 儿童闭塞性细支气管炎 28 例临床分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(10): 845.
- [16] TAYLOR M E, DRICKAMER K. Introduction to glycobiology [J]. *Chemosphere*, 2011, 27(1-3): 149-156.
- [17] STUART L M, HENSON P M, VANDIVIER R W. Collectins: opsonins for apoptotic cells and regulators of inflammation [J]. *Current directions in autoimmunity*, 2006, 9: 143-161.
- [18] PARNHAM M J, ERAKOVIC H V, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 143(2): 225-245.
- [19] SUWARA M I, VANAUDENAERDE B M, VERLEDEN S E, et al. Mechanistic differences between phenotypes of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation [J]. *Transplant international*, 2014, 27(8): 857-867.
- [20] IWAMOTO S, AZUMA E, KUMAMOTO T, et al. Efficacy of azithromycin in preventing lethal graft-versus-host disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 171(3): 338.

- [21] YAMAUCHI K, SHIBATA Y, KIMURA T, et al. Azithromycin suppresses interleukin-12p40 expression in lipopolysaccharide and interferon-gamma stimulated macrophages [J]. *Int J Biol Sci*, 2009, 5(7): 667-678.
- [22] RUTTENS D, VERLEDEN S E, VANDERMEULEN E, et al. Prophylactic azithromycin therapy after lung transplantation: post hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(1): 254-261.
- [23] KINGAH P L, MUMA G, SOUBANI A. Azithromycin improves lung function in patients with post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome: a meta-analysis [J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(8): 906-910.
- [24] JO K W, YOON S, SONG J W, et al. The efficacy of prophylactic azithromycin on bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(3): 357-363.
- [25] LI Y N, LIU L, QIAO H M, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases [J]. *Bmc Pediatr*, 2014, 14(1): 1-6.
- [26] GRIMWOOD K, BELL S C, CHANG A B. Antimicrobial treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. *Exp Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(10): 1277-1296.
- [27] 林江涛, 张永明, 王长征, 等. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(7): 546-557.
- [28] SOUTHERN K W. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis [J]. *Paediatr Res Rev*, 2012, 13(4): 228-229.
- [29] SHMARINA G, PUKHALSKY A, AVAKIAN L, et al. Steady-state therapy with azithromycin or low-dose prednisolone in paediatric cystic fibrosis patients: inflammatory markers and disease progression [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 172(1): 45.
- [30] SAMSON C, TAMALET A, THIEN H V, et al. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis [J]. *Respir Med*, 2016, 117: 1-6.
- [31] 汤小娇, 谢晓虹, 刘恩梅. 大环内酯类抗生素治疗慢性气道炎症性疾病的疗效与不良反应 [J]. *儿科药理学杂志*, 2016, 22(8): 58-62.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-11-01 修回日期:2017-12-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.020

· 综述 ·

儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗进展

蒋家敏 综述, 于洁 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0060-04

Therapy of Langerhans Cell Histiocytosis in Children

Jiang Jiamin, Yu Jie (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

朗格罕斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) 是少见的以单核-吞噬细胞系统特定树突细胞增生为特点的疾病, 可发生在任何年龄阶段, 但该病发病高峰年龄为 1~4 岁^[1]。其临床表现非常多变, 轻者仅可累及皮肤、骨骼, 重者可累及肝脾肺等重要器官系统。自 1953 年以来, 该疾病一直被认为是一个独特的实体, 具有共同的疾病谱, 被定义为组织细胞增生 X (histiocytosis X)^[2]。1987 年将其更名为朗格罕斯细胞组织细胞增生症 (LCH) 并沿用至今。1997 年归类于组织细胞/网状细胞增殖性疾病。1973 年, Christian Nezelof 等在电子显微镜发现 LCH 患者病变组织存在特异的 Birbeck 颗粒, 提出这种疾病的发病与 Langerhans 发现的树突状细胞有关。随着二代测序技术的发展, Badalian-Very G 等^[3]研究显示, 57% 的 LCH 组织标本携带有 BRAF-V600E 突变, 为 LCH 开辟了一条新的研究途径。目前诊断依据 2009 年国际组织细胞协会分布的 LCH 评估与治疗的新版指南^[4]。诊断为光镜检查所见典型的

LCH 细胞, 加以下 4 项中 2 项及以上指标阳性: (1) ATP 酶; (2) CD31/S-100 蛋白; (3) α -D-甘露聚糖; (4) 花生凝聚素受体。确诊是在光镜检查的初诊基础上, 以下 3 项中 1 项及以上指标阳性: (1) 朗格素阳性; (2) CD1a 抗原阳性; (3) 电镜检查发现细胞内含 Birbeck 颗粒。临床上出于治疗的目的, 根据受累系统及数量的不同, 可分为单系统型 LCH (single system-LCH, SS-LCH) 和多系统型 LCH (multiple system-LCH, MS-LCH)。SS-LCH 又包括单系统单部位型 (single system-single site, SS-S) 和单系统多部位型 (single system-multisite, SS-M), 前者病变累及单部位淋巴结、皮肤、肺部、垂体或骨质而后者累及多部位骨质或淋巴结。MS-LCH: 病变累及 2 个以上器官, 伴或不伴器官功能损害, 其中高危组 (MS-RO+) 是指累及 1 个或以上高危器官 (risk organs, RO), 包括肝、肺、脾和造血系统。RO+ 定义为造血系统 [血红蛋白 < 100 g/L、白细胞计数 < $4.0 \times 10^9/L$ 和 (或) 血小板计数 < $10 \times 10^9/L$]、脾脏高于肋缘 2 cm、肝脏高于肋缘 >

作者简介: 蒋家敏 (1992. 01-), 硕士, 主要从事儿童血液系统疾病研究, E-mail: 498673030@qq.com。