

天冬氨酸氨基转移酶 / 丙氨酸氨基转移酶与儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症预后的相关性研究



扫描二维码
查看原文

施晓琦^{1, 2, 3}, 罗南都^{1, 2}, 黄娇娇^{1, 2}, 杜作晨^{1, 2, 3},
黄佩^{1, 2, 3}, 曹秀丽^{1, 2}, 陈艳^{1, 2, 3*}, 何志旭^{1, 2, 3*}

【摘要】 背景 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) / 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 是近年来评估急危重症预后的新指标。目前 AST/ALT 仅报道可用于评估成人噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH) 的预后, 而儿童 HLH 尚未见相关研究。目的 探讨 HLH 患儿 AST/ALT 与临床特征的关系及预后意义, 为临床早期识别并诊断儿童 HLH 提供理论依据。方法 选取 2013 年 1 月—2022 年 5 月遵义医科大学附属医院确诊为 HLH 的 128 例住院患儿为研究对象, 通过电子病历系统收集患儿的基线资料。将患儿按 AST/ALT 三分位数分为 3 组: T1 组 (AST/ALT \leq 1.57, $n=43$), T2 组 (1.57 < AST/ALT < 3.22, $n=42$), T3 组 (AST/ALT \geq 3.22, $n=43$)。采取门诊复查和电话随访形式对患儿进行随访。随访开始时间为患儿出院时间, 每 6 个月随访 1 次, 随访截至 2022-06-01, 终止事件为患儿死亡或失访。采用 Spearman 秩相关分析探讨 AST/ALT 与实验室检查结果的相关性。绘制实验室指标预测 HLH 患儿死亡的受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 计算 ROC 曲线下面积 (AUC) 并计算最佳截断值。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线分析不同 AST/ALT 分组对患者总生存期的影响, 并用 Log-rank 检验进行比较。采用 Cox 比例风险回归分析探讨 HLH 患儿死亡的影响因素。结果 3 组患儿性别、进入儿童重症监护室 (PICU) 情况、治疗方式比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组患儿呼吸衰竭、休克发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。T3 组患儿乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶、血清铁蛋白和活化部分凝血活酶时间高于 T1、T2 组, 白蛋白、纤维蛋白原水平低于 T1、T2 组 ($P < 0.05$); T2、T3 组 Na^+ 水平低于 T1 组, C 反应蛋白水平高于 T1 组 ($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, AST/ALT 与中性粒细胞绝对值 ($r_s=0.182$, $P=0.040$)、C 反应蛋白 ($r_s=0.419$, $P < 0.001$)、总胆红素 ($r_s=0.182$, $P=0.040$)、肌酸激酶同工酶 ($r_s=0.310$, $P < 0.001$)、乳酸脱氢酶 ($r_s=0.474$, $P < 0.001$)、活化部分凝血活酶时间 ($r_s=0.316$, $P < 0.001$)、血清铁蛋白 ($r_s=0.311$, $P < 0.001$) 呈正相关, 与白蛋白 ($r_s=-0.352$, $P < 0.001$)、纤维蛋白原 ($r_s=-0.179$, $P=0.043$)、 Ca^{2+} ($r_s=-0.259$, $P=0.003$)、 Na^+ ($r_s=-0.244$, $P=0.006$) 呈负相关。ROC 曲线结果显示, C 反应蛋白、乳酸脱氢酶、活化部分凝血活酶时间、血清铁蛋白、纤维蛋白原预测患儿死亡的 AUC 分别为 0.560 [95%CI (0.451, 0.669)], 0.666 [95%CI (0.560, 0.772)], 0.605 [95%CI (0.499, 0.710)], 0.724 [95%CI (0.626, 0.822)], 0.648 [95%CI (0.551, 0.745)], 0.715 [95%CI (0.624, 0.807)], 最佳截断值分别为 82.08 mg/L、40.5 U/L、927.5 U/L、53.95 s、1 897 $\mu\text{g/L}$ 、1.45 g/L。随访过程中 T1、T2、T3 组患儿死亡率分别为 14.0% (6/43)、33.3% (14/42)、44.2% (19/43), 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.518$, $P=0.009$)。多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示, 发生休克 [HR=4.24, 95%CI (2.09, 8.61), $P < 0.001$]、活化部分凝血活酶时间 \geq 53.95 s [HR=2.44, 95%CI (1.24, 4.81), $P=0.010$]、血清铁蛋白 \geq 1 897 $\mu\text{g/L}$ [HR=3.05, 95%CI (1.02, 9.09), $P=0.046$] 是 HLH 患儿死亡的影响因素。结论 HLH 患儿的 AST/ALT 更高, 其预后不良的发生率更高, 且其总生存期更短, 患儿预后更差, 早期关注 AST/ALT 变化对 HLH 患儿预后具有重要临床意义。

【关键词】 淋巴组织细胞增多症, 噬血细胞性; 肝功能不全; 儿童; 天冬氨酸氨基转移酶类; 丙氨酸转氨酶; 预后; 影响因素分析

【中图分类号】 R 551.12 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0879

【引用本文】 施晓琦, 罗南都, 黄娇娇, 等. 天冬氨酸氨基转移酶 / 丙氨酸氨基转移酶与儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症预后的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (30): 3801-3808. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0879. [www.chinagp.net]

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260036); 贵州省科技计划项目 (黔科合平台人才-CXTD [2021] 010); 省部共建协同创新中心项目 (教科厅函 [2020] 39 号); 贵州省研究生科研基金项目 (黔教合 YJSKYJJ [2021] 178)

1.563000 贵州省遵义市, 遵义医科大学附属医院小儿内科 2.563000 贵州省遵义市, 贵州省儿童医院小儿内科 3.563000 贵州省遵义市, 遵义医科大学组织损伤修复与再生医学省部共建协同创新中心

*通信作者: 陈艳, 主任医师 / 博士生导师; E-mail: cyz600@163.com

何志旭, 主任医师 / 博士生导师; E-mail: hzx@gmc.edu.cn

本文数字出版日期: 2023-06-13

SHI X Q, LUO N D, HUANG J J, et al. Correlation between aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children [J] . Chinese General Practice, 2023, 26 (30) : 3801–3808.

Correlation between Aspartate Aminotransferase/Alanine Aminotransferase and Prognosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children SHI Xiaoqi^{1, 2, 3}, LUO Nandu^{1, 2}, HUANG Jiaojiao^{1, 2}, DU Zuochen^{1, 2, 3}, HUANG Pei^{1, 2, 3}, CAO Xiuli^{1, 2}, CHEN Yan^{1, 2, 3*}, HE Zhixu^{1, 2, 3*}

1.Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

2.Department of Pediatrics, Guizhou Children's Hospital, Zunyi 563000, China

3.Collaborative Innovation Center for Tissue Injury Repair and Regenerative Medicine of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

*Corresponding authors: CHEN Yan, Chief physician/Doctoral supervisor; E-mail: cyz600@163.com

HE Zhixu, Chief physician/Doctoral supervisor; E-mail: hzx@gmc.edu.cn

【 Abstract 】 Background Aspartate aminotransferase (AST) /alanine aminotransferase (ALT) is a novel indicator to evaluate the prognosis of acute critical illness in recent years. At present, AST/ALT has only been reported to evaluate the prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults, while HLH in children has not been studied. **Objective** To explore the relationship between AST/ALT and clinical characteristics and its prognostic significance in children with HLH, so as to provide a theoretical basis for early clinical recognition and diagnosis of HLH in children. **Methods** A total of 128 hospitalized children diagnosed with HLH in the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University from January 2013 to May 2022 were selected as the research objects, and the baseline data of children were collected through the electronic medical record system. The children were divided into the T1 group ($AST/ALT \leq 1.57$, $n=43$), T2 group ($1.57 < AST/ALT < 3.22$, $n=42$), and T3 group ($AST/ALT \geq 3.22$, $n=43$) according to the AST/ALT quantiles, and followed up by outpatient review and telephone follow-up once every 6 months from the time of discharge to 2022-06-01, with the termination event of death or loss of follow-up. Spearman rank correlation analysis was used to explore the correlation between AST/ALT and laboratory test results. The receiver operating characteristic (ROC) curve of laboratory indicators for predicting death in children with HLH was plotted, the area under ROC curve (AUC) and optimal cut-off value were calculated. Kaplan-Meier method was used to plot survival curves to analyze the effect of different AST/ALT groupings on overall survival, and Log-rank test was used for comparison. Cox proportional risk model was used to explore the influencing factors of death in children with HLH. **Results** There were statistically significant differences in gender, PICU admission, treatment methods, incidence of respiratory failure and shock among the 3 groups ($P < 0.05$). Lactate dehydrogenase, creatine kinase isoenzyme, serum ferritin and activated partial thromboplastin time in the T3 group were higher than those in the T1 and T2 groups, while the levels of albumin and fibrinogen in the T3 group were lower than those in the T1 and T2 groups ($P < 0.05$). Na^+ level in the T2 and T3 groups was lower than that in the T1 group, while C-reactive protein level was higher than that in the T1 group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that AST/ALT was positively correlated with absolute neutrophil count ($r_s=0.182$, $P=0.040$), C-reactive protein ($r_s=0.419$, $P < 0.001$), total bilirubin ($r_s=0.182$, $P=0.040$), creatine kinase isoenzyme ($r_s=0.310$, $P < 0.001$), lactate dehydrogenase ($r_s=0.474$, $P < 0.001$), activated partial thromboplastin time ($r_s=0.316$, $P < 0.001$), serum ferritin ($r_s=0.311$, $P < 0.001$), and negatively correlated with albumin ($r_s=-0.352$, $P < 0.001$), fibrinogen ($r_s=-0.179$, $P=0.043$), Ca^{2+} ($r_s=-0.259$, $P=0.003$), Na^+ ($r_s=-0.244$, $P=0.006$). ROC curve results showed that the AUCs of C-reactive protein, lactate dehydrogenase, activated partial thromboplastin time, serum ferritin and fibrinogen were 0.560 [95%CI (0.451, 0.669)], 0.666 [95%CI (0.560, 0.772)], 0.605 [95%CI (0.499, 0.710)], 0.724 [95%CI (0.626, 0.822)], 0.648 [95%CI (0.551, 0.745)] and 0.715 [95%CI (0.624, 0.807)], respectively, with the optimal cutoff values of 82.08 mg/L, 40.5 U/L, 927.5 U/L, 53.95 s, 1 897 μ g/L, and 1.45 g/L, respectively. The mortality rate in the T1, T2 and T3 groups was 14.0% (6/43), 33.3% (14/42) and 44.2% (19/43), respectively, with statistically significant differences ($\chi^2=9.518$, $P=0.009$). Multivariate Cox proportional hazard regression analysis showed that shock [$HR=4.24$, 95%CI (2.09, 8.61), $P < 0.001$], activated partial thromboplastin time ≥ 53.95 s [$HR=2.44$, 95%CI (1.24, 4.81), $P=0.010$] and serum ferritin $\geq 1 897$ μ g/L [$HR=3.05$, 95%CI (1.02, 9.09), $P=0.046$] were the risk factors for death in children. **Conclusion** HLH patients in children with higher AST/ALT have higher incidence of poor prognosis, shorter overall survival, and worse prognosis.

【 Key words 】 Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Hepatic insufficiency; Child; Aspartate aminotransferases; Alanine transaminase; Prognosis; Root cause analysis

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH) 是由免疫细胞过度活化及增殖并分泌大量炎症细胞因子所引起的致命性炎症反应综合征^[1]。HLH 起病急、进展快, 极易发生多器官功能衰竭 (MODS), 重型 HLH 患儿死亡率可高达 60%^[2]。因此, 寻找有效的、早期可识别的指标对改善 HLH 患儿预后具有重要临床意义。

血清转氨酶水平升高是 HLH 早期重要的临床指标改变之一, 当患儿出现发热、血细胞减少伴肝功能异常时应考虑 HLH 的可能^[3-6]。研究显示在新型冠状病毒感染 (COVID-19)、急性肾损伤等疾病的预后中天冬氨酸氨基转移酶 (AST) / 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 有重要的临床指导作用^[7-8]。AST/ALT 与儿童 HLH 相关研究较少。因此, 本研究通过探讨 AST/ALT 与 HLH 患儿临床特征和预后的相关性, 以期对儿童 HLH 的诊疗提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 1 月—2022 年 5 月遵义医科大学附属医院确诊为 HLH 的 128 例住院患儿为研究对象。纳入标准: 符合 2004 年国际组织细胞协会公布的 HLH 诊断标准^[6]。排除标准: 患儿发病年龄 >14 岁。本研究已获遵义医科大学附属医院伦理委员会批准 (伦理审查编号: KLL-2022-617), 患儿监护人对本研究知晓, 并签署知情同意书。

1.2 资料收集 通过电子病历系统收集患儿的基线资料, 包括一般资料 [年龄、性别、病因 (原发性 HLH、EB 病毒感染、非 EB 病毒感染、不明原因)、居住环境、起病时间、是否进入儿童重症监护室 (PICU)、治疗方式], 临床症状、体征 (发热、肝脏肿大、脾脏肿大、真菌感染、弥散性血管内凝血、呼吸衰竭、中枢神经系统损害、急性呼吸窘迫综合征、肺炎、休克、胃肠道出血、肺出血、多器官功能障碍器官受累情况), 实验室检查结果 [肝功能检查 (AST、ALT、总胆红素、血清尿素氮、白蛋白)、心肌酶谱 (肌酐、乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶)、血常规 (白细胞计数、中性粒细胞绝对值、血小板计数、血红蛋白)、血清铁蛋白、C 反应蛋白、血电解质 (K⁺、Ca²⁺、Na⁺)、凝血功能 (血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原)、免疫球蛋白 (免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 M、免疫球蛋白 E)、炎症因子 (白介素 2、白介素 4、白介素 6、白介素 10、肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ)、三酰甘油], 计算 AST/ALT。

1.3 分组 将患儿按 AST/ALT 三分位数分为 3 组: T1 组 (AST/ALT \leq 1.57, $n=43$), T2 组 (1.57 < AST/ALT < 3.22, $n=42$), T3 组 (AST/ALT \geq 3.22, $n=43$)。

1.4 随访 采取门诊复查和电话随访形式对患儿进行随访。随访开始时间为患儿出院时间, 每 6 个月随访 1 次,

随访截至 2022-06-01, 终止事件为患儿死亡或失访。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 和 GraphPad Prism 8.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 多组间比较采用 Kruskal Wallis H 检验, 组间两两比较采用非参数检验。计数资料以 [例 (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。采用 Spearman 秩相关分析探讨 AST/ALT 与实验室检查结果的相关性。绘制实验室指标预测 HLH 患儿死亡的受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 计算 ROC 曲线下面积 (AUC) 并计算最佳截断值。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并用 Log-rank 检验进行比较。采用 Cox 比例风险回归分析探讨 HLH 患儿死亡的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患儿一般资料比较 T1、T2、T3 组患儿中位年龄分别为 72 (3, 168)、25 (3, 146)、27 (3, 156) 个月。3 组患儿性别、进入 PICU 情况、治疗方式比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组患儿年龄、居住环境、起病时间、病因比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 3 组患儿临床症状、体征比较 3 组患儿呼吸衰竭、休克发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组患儿发热、肝脏肿大、脾脏肿大、真菌感染、弥散性血管内凝血、中枢神经系统损害、急性呼吸窘迫综合征、肺炎、胃肠道出血、肺出血发生率及多器官功能障碍受累器官数量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 3 组患儿实验室检查结果比较 3 组患儿白蛋白、乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶、血清铁蛋白、C 反应蛋白水平、Na⁺、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中 T3 组患儿乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶、血清铁蛋白和活化部分凝血活酶时间高于 T1、T2 组, 白蛋白、纤维蛋白原水平低于 T1、T2 组 ($P < 0.05$); T2、T3 组 Na⁺ 水平低于 T1 组, C 反应蛋白水平高于 T1 组 ($P < 0.05$)。3 组患儿总胆红素、血清尿素氮、肌酐、白细胞计数、中性粒细胞绝对值、血小板计数、血红蛋白、K⁺、Ca²⁺、血浆凝血酶原时间、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 M、免疫球蛋白 E、白介素 2、白介素 4、白介素 6、白介素 10、肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 、三酰甘油比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 实验室检查结果与 AST/ALT 的相关性分析 排除部分存在数据缺失及具有共线性的指标, 采用 Spearman 秩相关分析探讨实验室检查结果与 AST/ALT 的相关性, 结果显示, AST/ALT 与中性粒细胞绝对值 ($r_s=0.182$,

表1 3组患儿一般资料比较
Table 1 Comparison of general data among the 3 groups of children with HLH

组别	例数	年龄 [例 (%)]		性别 (男/女)	居住环境 [例 (%)]		起病时间 [例 (%)]	
		≤ 12个月	>12个月		农村	城市	≤ 7 d	>7 d
T1组	43	4 (9.3)	39 (90.7)	20/23	34 (79.1)	9 (20.9)	32 (74.4)	11 (25.6)
T2组	42	12 (28.6)	30 (71.4)	30/12	29 (69.0)	13 (31.0)	32 (76.2)	10 (23.8)
T3组	43	12 (27.9)	31 (72.1)	21/22	36 (83.7)	7 (16.3)	29 (67.4)	14 (32.6)
χ ² 值		5.995		6.496	2.721		0.920	
P值		0.050		0.039	0.257		0.631	

组别	进入PICU [例 (%)]		病因 [例 (%)]				治疗方式 [例 (%)]	
	是	否	原发性HLH	EB病毒感染	非EB病毒感染	不明原因	未采用PE/CRRT	化疗+PE/CRRT
T1组	16 (37.2)	27 (62.8)	0	21 (48.9)	17 (39.5)	5 (11.6)	37 (86.0)	6 (14.0)
T2组	30 (71.4)	12 (28.6)	0	22 (52.4)	18 (42.8)	2 (4.8)	26 (61.9)	16 (38.1)
T3组	36 (83.7)	7 (16.3)	2 (4.6)	24 (55.8)	14 (32.6)	3 (7.0)	28 (65.1)	15 (34.9)
χ ² 值	21.676		—	0.420	0.997	1.376	7.152	
P值	<0.001		0.328	0.811	0.607	0.603	0.028	

注: HLH= 噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症, PICU= 儿童重症监护室, PE= 单膜血浆置换疗法, CRRT= 连续性肾脏代替治疗; 一表示采用 Fisher's 确切概率法。

表2 3组患儿临床症状、体征比较 [例 (%)]
Table 2 Comparison of clinical symptoms and signs among the 3 groups of children with HLH

组别	例数	发热	肝脏肿大	脾脏肿大	真菌感染	弥散性血管内凝血	呼吸衰竭	中枢神经系统损害	急性呼吸窘迫综合征	肺炎	休克	胃肠道出血	肺出血	多器官功能障碍受累器官数量	
														≥ 3个	<3个
T1组	43	43 (100.0)	28 (65.1)	36 (83.7)	10 (23.3)	7 (16.3)	9 (20.9)	6 (14.0)	4 (9.3)	27 (62.8)	8 (18.6)	5 (11.6)	3 (7.0)	15 (34.9)	28 (65.1)
T2组	42	42 (100.0)	31 (73.8)	29 (69.1)	12 (28.6)	11 (26.2)	19 (45.2)	13 (31.0)	3 (7.1)	36 (85.7)	9 (21.4)	7 (16.7)	6 (14.3)	20 (47.6)	22 (52.4)
T3组	43	43 (100.0)	22 (51.2)	35 (81.4)	4 (9.3)	12 (27.9)	22 (52.4)	14 (32.6)	2 (4.7)	32 (74.4)	18 (41.9)	10 (23.3)	6 (14.0)	18 (41.9)	25 (58.1)
χ ² 值		—	4.784	3.082	5.220	1.884	9.257	4.763	0.713	5.836	6.954	2.054	1.410	1.426	
P值		1.000	0.091	0.214	0.074	0.390	0.010	0.020	0.700	0.054	0.031	0.358	0.494	0.490	

注: 一表示采用 Fisher's 确切概率法。

$P=0.040$)、C 反应蛋白 ($r_s=0.419, P<0.001$)、总胆红素 ($r_s=0.182, P=0.040$)、肌酸激酶同工酶 ($r_s=0.310, P<0.001$)、乳酸脱氢酶 ($r_s=0.474, P<0.001$)、活化部分凝血活酶时间 ($r_s=0.316, P<0.001$)、血清铁蛋白 ($r_s=0.311, P<0.001$) 呈正相关, 与白蛋白 ($r_s=-0.352, P<0.001$)、纤维蛋白原 ($r_s=-0.179, P=0.043$)、 Ca^{2+} ($r_s=-0.259, P=0.003$)、 Na^+ ($r_s=-0.244, P=0.006$) 呈负相关。

2.5 3组患儿随访情况 随访过程中T1、T2、T3组患儿死亡率分别为14.0% (6/43)、33.3% (14/42)、44.2% (19/43), 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.518, P=0.009$)。

2.6 实验室检查结果对患儿死亡的预测价值 绘制实验室检查结果预测患儿死亡的ROC曲线, C反应蛋白、乳酸脱氢酶、活化部分凝血活酶时间、血清铁蛋白、纤维蛋白原预测患儿死亡的AUC分别为0.560、0.666、0.605、0.724、0.648、0.715, 最佳截断值分别为82.08 mg/L、40.5 U/L、927.5 U/L、53.95 s、1 897 μg/L、1.45

g/L, 见表4、图1。

2.7 3组患儿总生存期分析 随访期间3组患儿累积生存率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中T3、T2组患儿累积生存率较T1组低 ($\chi^2=10.646, P=0.001$;

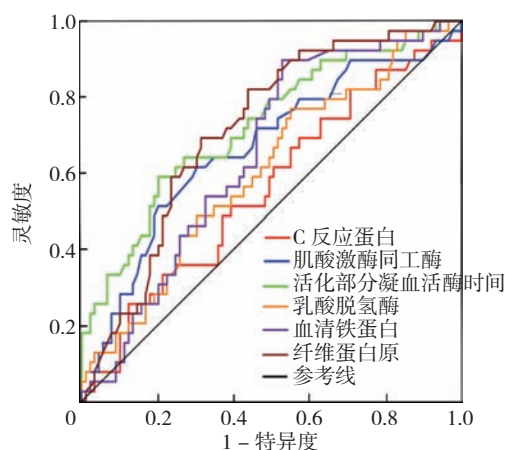


图1 实验室检查结果预测患儿死亡的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of laboratory test results for predicting death in children with HLH

表3 3组患儿实验室检查结果比较
Table 3 Comparison of laboratory test results among the 3 groups of children with HLH

组别	例数	总胆红素 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	血清尿素氮 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	白蛋白 (g/L)	肌酐 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	乳酸脱氢酶 [M (P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	肌酸激酶同工酶 [M (P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	白细胞计数 [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]
T1组	43	12.1 (8.6, 27.0)	3.84 (2.79, 5.34)	32.34±5.35	37 (28, 54)	810 (521, 1339)	26 (16, 44)	1.78 (1.05, 5.35)
T2组	42	12.7 (6.7, 31.9)	3.90 (2.84, 5.70)	30.13±5.58	34 (27, 42)	973 (826, 1472)	35 (23, 45)	2.13 (1.16, 4.71)
T3组	43	29.8 (8.5, 56.6)	4.36 (3.07, 8.38)	28.30±5.40 ^{ab}	36 (28, 59)	2017 (1281, 4496) ^{ab}	44 (30, 90) ^{ab}	2.25 (1.45, 3.73)
H (F) 值		3.971	1.632	5.930 ^c	1.956	27.796	11.059	0.373
P 值		0.137	0.442	0.003	0.376	<0.001	0.004	0.829

组别	中性粒细胞绝对值 [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	血小板计数 [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	血红蛋白 (g/L)	血清铁蛋白 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	C反应蛋白 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	K ⁺ (mmol/L)	Ca ²⁺ [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	Na ⁺ (mmol/L)
T1组	0.58 (0.33, 1.17)	52 (30, 99)	90.16±22.43	1500 (956, 6179)	7.20 (2.50, 34.50)	4.19±0.67	2.08 (1.92, 2.23)	134.87±4.63
T2组	0.67 (0.31, 2.30)	52 (21, 99)	92.64±17.89	4795 (1798, 11609)	32.91 (5.59, 79.68)	4.19±0.56	2.04 (1.91, 2.19)	132.14±3.74
T3组	0.92 (0.38, 1.81)	58 (28, 82)	88.95±18.24	5624 (1900, 24134) ^{ab}	25.96 (12.80, 77.90) ^{ab}	4.15±0.84	2.02 (1.75, 2.16)	132.54±5.24
H (F) 值	2.108	0.257	0.389 ^c	13.155	15.266	0.052 ^c	4.679	4.426 ^c
P 值	0.349	0.880	0.679	0.001	<0.001	0.949	0.096	0.014

组别	血浆凝血酶原时间 [M (P ₂₅ , P ₇₅), s]	活化部分凝血活酶时间 [M (P ₂₅ , P ₇₅), s]	纤维蛋白原 [M (P ₂₅ , P ₇₅), g/L]	免疫球蛋白G [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	免疫球蛋白A [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	免疫球蛋白M [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	免疫球蛋白E [M (P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]
T1组	12.2 (11.2, 15.0)	39.4 (34.9, 51.5)	1.56 (1.18, 2.10)	8.27 (5.56, 12.38)	1.01 (0.34, 1.43)	0.85 (0.44, 1.39)	33.90 (11.40, 103.50)
T2组	13.3 (11.3, 16.0)	41.8 (35.1, 52.5)	1.30 (0.88, 1.92)	7.99 (5.65, 12.35)	0.79 (0.44, 1.80)	0.84 (0.51, 1.19)	97.00 (38.60, 201.00)
T3组	15.4 (11.3, 20.5)	55.2 (43.2, 85.9) ^{ab}	1.06 (0.73, 1.52) ^{ab}	7.92 (5.12, 11.55)	0.74 (0.32, 1.20)	0.57 (0.32, 1.24)	79.65 (13.13, 162.50)
H (F) 值	3.051	16.612	6.874	0.513	0.652	3.052	5.488
P 值	0.218	<0.001	0.032	0.774	0.722	0.217	0.064

组别	白介素2 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	白介素4 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	白介素6 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	白介素10 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	肿瘤坏死因子α [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	干扰素γ [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	三酰甘油 [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]
T1组	0.98 (0.39, 1.58)	0.66 (0.11, 1.70)	16.33 (5.83, 55.20)	77.18 (8.75, 429.47)	0.18 (0.08, 1.24)	3.60 (0.46, 179.81)	2.7 (2.0, 4.0)
T2组	1.34 (0.30, 2.12)	0.95 (0.14, 1.72)	56.93 (5.07, 178.40)	226.81 (48.70, 513.05)	0.37 (0, 1.17)	20.30 (0.47, 550.79)	3.5 (2.4, 4.7)
T3组	1.16 (0.88, 1.60)	1.00 (0.28, 1.27)	56.20 (18.08, 146.42)	162.21 (23.40, 1035.63)	0.62 (0.21, 1.66)	66.53 (4.37, 467.12)	3.4 (2.0, 4.1)
H (F) 值	1.039	0.073	2.990	0.974	2.397	1.725	3.187
P 值	0.595	0.964	0.224	0.614	0.302	0.422	0.203

注: ^a表示与T1组比较P<0.05, ^b表示与T2组比较P<0.05; ^c表示F值。

$\chi^2=4.295, P=0.038$); T2组与T3组患儿累积生存率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.828, P=0.176$), 见图2。
2.8 HLH 患儿死亡影响因素的Cox比例风险回归分析
将结果2.1~2.3中差异有统计学意义的指标以及临床

表4 实验室检查结果对患儿死亡的预测价值

Table 4 Predictive value of laboratory test results for death in children with HLH

指标	AUC	95%CI	特异度	灵敏度	最佳截断值
C反应蛋白	0.560	(0.451, 0.669)	0.876	0.256	82.08 mg/L
肌酸激酶同工酶	0.666	(0.560, 0.772)	0.697	0.615	40.5 U/L
乳酸脱氢酶	0.605	(0.499, 0.710)	0.449	0.769	927.5 U/L
活化部分凝血活酶时间	0.724	(0.626, 0.822)	0.798	0.590	53.95 s
血清铁蛋白	0.648	(0.551, 0.745)	0.472	0.897	1897 μg/L
纤维蛋白原	0.715	(0.624, 0.807)	0.562	0.821	1.45 g/L

注: AUC=受试者工作特征曲线下面积。

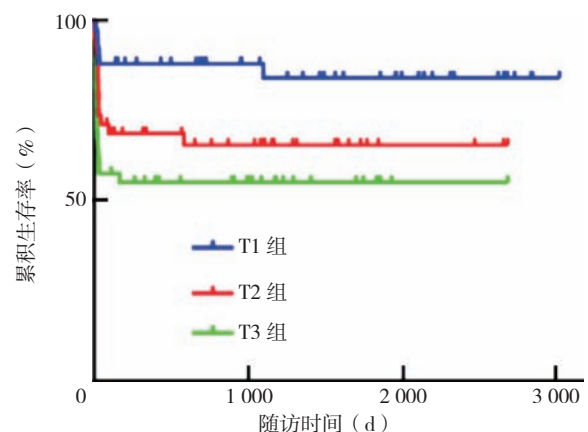


图2 3组患儿生存曲线比较
Figure 2 Comparison of survival curves among the 3 groups of children with HLH

上可能与HLH预后相关的变量纳入Cox比例风险回归分析,以患儿预后情况(赋值:生存=0,死亡=1)为因变量,以表1~3中差异有统计学意义的指标〔性别(赋值:女性=0,男性=1)、进入PICU(赋值:否=0,是=1)、采用化疗+PE/CRRT治疗(赋值:否=0,是=1)、发生呼吸衰竭(赋值:否=0,是=1)、出现中枢神经系统损害(赋值:否=0,是=1)、发生休克(赋值:否=0,是=1)、白蛋白(赋值:>30 g/L=0,≤30 g/L=1)、乳酸脱氢酶(赋值:<927.5 U/L=0,≥927.5 U/L=1)、肌酸激酶同工酶(赋值:<40.5 U/L=0,≥40.5 U/L=1)、血清铁蛋白(赋值:<1 897 μg/L=0,≥1 897 μg/L=1)、Na⁺(赋值:>130 mmol/L=0,≤130 mmol/L=1)、活化部分凝血活酶时间(赋值:<53.95 s=0,≥53.95 s=1)、纤维蛋白原(赋值:>1.45 g/L=0,≤1.45 g/L=1)、C反应蛋白(赋值:<82.08 mg/L=0,≥82.08 mg/L=1)〕为自变量进行单因素Cox比例风险回归分析,结果显示进入PICU、发生呼吸衰竭、发生休克、出现中枢神经系统损害、Na⁺≤130 mmol/L、白蛋白≤30 g/L、肌酸激酶同工酶≥40.5 U/L、乳酸脱氢酶≥927.5 U/L、血清铁蛋白≥1 897 μg/L、纤维蛋白原≤1.45 g/L、活化部分凝血活酶时间≥53.95 s是患儿死亡的影响因素($P<0.05$)。将单因素分析中差异有统计学意义的指标以及临床上可能与HLH预后相关的变量纳入多因素Cox比例风险回归分析,结果显示发生休克、活化部分凝血活酶时间≥53.95 s、血清铁蛋白≥1 897 μg/L是HLH患儿死亡的影响因素($P<0.05$),见表5。

3 讨论

HLH是一种以免疫激活失控而产生以“细胞因子风暴”为特征的罕见综合征^[9],由于其不具有特异性,常通过多个临床指标和特征来综合诊断,以至于在早期极易合并多器官功能障碍,尤以合并功能障碍较显著,包括ALT、AST、白蛋白、血脂、胆红素、凝血因子等多个肝功能指标变化,若不及时干预和治疗,易导致病情进展迅速,死亡率极高^[10]。近年来有研究显示,AST/ALT升高可能与功能障碍相关性疾病的预后密切相关^[11]。并且AST/ALT变化可作为判断危重疾病和恶性肿瘤等疾病的预后指标,如急性心肌梗死、COVID-19和血液系统恶性肿瘤等^[11-14]。目前有报道,AST/ALT是评估成人肿瘤相关HLH的重要预后指标^[15],但与儿童HLH的关系尚不明确。

HLH患儿早期可出现转氨酶水平升高,其可能的机制是活化的CD₈⁺T淋巴细胞和巨噬细胞分泌高水平的促炎、抗炎细胞因子和趋化因子,导致肝脏受累并进展为多器官功能损害^[3, 15]。同时,肝脏作为合成多种抗凝血因子及纤溶化合物的重要场所,一旦发生功能不全,也极易造成凝血功能障碍导致出血风险增加^[10]。本研

表5 HLH患儿死亡影响因素的Cox比例风险回归分析

Table 5 Cox proportional hazard regression model analysis of the influencing factors of death in children with HLH

项目	单因素 Cox 比例风险回归分析		多因素 Cox 比例风险回归分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
男性	1.34 (0.70, 2.56)	0.375		
进入 PICU	4.88 (1.91, 12.50)	0.001		
化疗 +PE/CRRT	0.55 (0.25, 1.20)	0.135		
呼吸衰竭	5.40 (2.68, 10.90)	<0.001		
中枢神经系统损害	4.48 (2.37, 8.46)	<0.001		
休克	7.03 (3.64, 13.57)	<0.001	4.242 (2.09, 8.61)	<0.001
白蛋白≤30 g/L	5.09 (2.34, 11.10)	<0.001		
肌酸激酶同工酶 ≥40.5 U/L	3.19 (1.67, 6.11)	<0.001		
Na ⁺ ≤130 mmol/L	2.67 (1.15, 5.06)	0.003		
活化部分凝血活酶时间 ≥53.95 s	4.58 (2.41, 8.69)	0.001	2.44 (1.24, 4.81)	0.010
纤维蛋白原 ≤1.45 g/L	2.15 (4.87, 11.05)	<0.001		
C-反应蛋白 ≥82.08 mg/L	1.97 (0.96, 4.05)	0.066		
乳酸脱氢酶 ≥927.5 U/L	1.23 (2.60, 5.47)	0.012		
血清铁蛋白 ≥1 897 μg/L	6.13 (2.18, 17.27)	0.001	3.05 (1.02, 9.09)	0.046

究发现,随着AST/ALT升高,白蛋白、纤维蛋白原水平显著降低,而凝血因子(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间)明显升高。此外,T2组和T3组血清铁蛋白、C反应蛋白、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶较T1组显著升高。多因素Cox回归结果显示活化部分凝血活酶时间≥53.95 s是影响HLH患儿预后的因素之一,生存分析也显示AST/ALT升高,HLH患儿的总生存期更短,提示肝功能损害越重,HLH患儿预后越差。国内一项纳入160例HLH患儿的预后分析显示,患儿30 d死亡的独立危险因素是心肌损伤、呼吸衰竭、凝血功能障碍、MODS等;而7 d死亡独立危险因素是合并败血症、心肌损伤、休克和呼吸衰竭;此外还发现7 d内死亡的HLH患儿均出现肝功能障碍、凝血功能障碍和MODS^[16],本研究与之相符。另外一项纳入51例HLH患儿的预后分析显示,活化部分凝血活酶时间越长、血清Na⁺越低和AST越高与患儿死亡率显著相关,并且活化部分凝血活酶时间>44.35 s是预测死亡的临界值^[17],本研究与之相符。因此,在临床上对早期出现肝功能指标变化的HLH患儿,需要警惕发生危重可能,并采取有效治疗防治病情进展。

铁蛋白是一种急性期蛋白,存在于身体的各种细胞、组织和器官中,但在巨噬细胞、脾脏和肝脏中尤为突出^[18-20]。高血清铁蛋白水平对儿童HLH具有较好的诊断灵敏度和特异度^[21]。HLH-2004方案已将血清

铁蛋白作为确诊 HLH 的重要参考指标之一^[6]。多个研究均显示,血清铁蛋白升高是影响 HLH 患儿预后的危险因素^[22-23]。本研究发现,AST/ALT 高的 HLH 患儿血清铁蛋白越高,且预后较差。多因素 Cox 比例风险回归分析发现血清铁蛋白 $\geq 1\ 897\ \mu\text{g/L}$ 是影响 HLH 患儿预后的危险因素。考虑可能是过度的炎症反应导致肝细胞损伤造成铁蛋白大量释放,或肝功能不全致铁代谢障碍,使机体血清铁蛋白增加。这提示,临床早期发现患儿 AST/ALT 增高时,需考虑发生 HLH 的可能,并及时检测血清铁蛋白等实验室指标。

儿童 HLH 常因快速进展的脓毒性休克样表现、呼吸衰竭和中枢神经系统损害等并发症紧急入院或收住 PICU,死亡率极高^[24]。本研究结果显示,AST/ALT 高的 HLH 患儿发生休克、呼吸衰竭、中枢神经系统损害的比例更高,同时进入 PICU 治疗的比例也更高。提示 AST/ALT 升高的 HLH 患儿可能更易发生 MODS 及休克,进而加速疾病进展,导致预后不良发生,与相关研究相符^[16]。此外,多因素 Cox 比例风险回归分析发现,休克是影响 HLH 患儿预后的危险因素。因此,在临床诊疗中,早期监测 HLH 患儿 AST/ALT 可能对预测发生多器官功能损害及休克具有重要指导作用。

此外,本研究分析发现,T2、T3 组患儿使用化疗+PE/CRRT 比例高于 T1 组,但 Cox 比例风险回归分析与 HLH 患儿预后相关性不显著,但既往多项研究证实,早期使用血液净化可在短时间内改善 HLH 患儿的器官功能损害情况,降低 HLH 患儿死亡率^[25-26]。并且本团队前期研究同样证实,早期使用 CRRT 或 PE+CRRT 治疗重型 HLH 患儿能显著改善多器官衰竭情况,提高患儿生存率^[5, 25]。早期使用血液净化治疗是否对改善 AST/ALT 比值升高的 HLH 患儿预后具有重要意义,目前尚不明确,需后续扩大样本进一步分析。

综上,本研究结果表明,AST/ALT 高的 HLH 患儿总生存期更短,更易发生多器官功能损害。因此,在儿童 HLH 诊疗过程中需监测 AST/ALT 变化,同时监测 HLH 患儿活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、白蛋白水平、肌酸激酶同工酶等实验室指标。发现 HLH 患儿 AST/ALT 增高时,需警惕可能出现呼吸衰竭、中枢神经系统损害、休克等并发症的发生,早期采取相应干预措施,减缓或阻止病情的进一步进展,对改善 HLH 患儿的预后具有重要临床指导意义。

作者贡献:施晓琦进行文章的构思与设计、数据管理、统计学处理、结果的分析与解释、论文撰写;罗南都、黄娇娇、杜作晨、黄佩、曹秀丽进行数据收集、研究的实施和可行性分析;陈艳、何志旭负责文章的构思与设计、修订、质量控制及审校、监督管理,对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MCCLAIN K L, BIGENWALD C, COLLIN M, et al. Histiocytic disorders [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7 (1): 73. DOI: 10.1038/s41572-021-00307-9.
- [2] FILIPOVICH A H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. Hematology, 2009, 2009 (1): 127-131. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.127.
- [3] CHEN T Y, HSU M H, KUO H C, et al. Outcome analysis of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120 (1): 172-179. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.03.025.
- [4] 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, 102 (20): 1492-1499. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220310-00488.
- [5] 蒋学琴, 黄娇娇, 黄成双, 等. 儿童重型噬血细胞综合征的临床特征及预后相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (28): 2181-2188. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220214-00308.
- [6] HENTER J I, HORNE A, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48 (2): 124-131. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [7] ZINELLI A, ARRUF, DE VITO A, et al. The De Ritis ratio as prognostic biomarker of in-hospital mortality in COVID-19 patients [J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51 (1): e13427. DOI: 10.1111/eci.13427.
- [8] PARK J Y, YU J, HONG J H, et al. Elevated de ritis ratio as a predictor for acute kidney injury after radical retropubic prostatectomy [J]. J Pers Med, 2021, 11 (9): 836. DOI: 10.3390/jpm11090836.
- [9] CARTER S J, TATTERSALL R S, RAMANAN A V. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Rheumatology: Oxford, 2019, 58 (1): 5-17. DOI: 10.1093/rheumatology/key006.
- [10] TREFTS E, GANNON M, WASSERMAN D H. The liver [J]. Curr Biol, 2017, 27 (21): R1147-1151. DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
- [11] DE RITIS F, MALLUCCI L, COLTORTI M, et al. Anicteric virus hepatitis in a closed environment as shown by serum transaminase activity [J]. Bull World Health Organ, 1959, 20 (4): 589-602.
- [12] TEISHIMA J, MATSUBARA A. Editorial Comment from Dr Teishima and Dr Matsubara to Prognostic impact of the pretreatment aspartate transaminase/alanine transaminase ratio in patients treated with first-line systemic tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic renal cell carcinoma [J]. Int J Urol, 2018, 25 (6): 603-604. DOI: 10.1111/iju.13592.
- [13] STEININGER M, WINTER M P, REIBERGER T, et al. De-ritis ratio improves long-term risk prediction after acute myocardial infarction [J]. J Clin Med, 2018, 7 (12): 474. DOI: 10.3390/jcm7120474.
- [14] KLIMEK V M, DOLEZAL E K, SMITH L, et al. Phase I trial of sodium salicylate in patients with myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia [J]. Leuk Res, 2012, 36 (5):

570–574. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.10.023.

[15] YIN G L, MAN C F, LIAO S G, et al. The prognosis role of AST/ALT (de ritis) ratio in patients with adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J] . *Mediat Inflamm*, 2020, 2020: 1–10. DOI: 10.1155/2020/5719751.

[16] LI X, YAN H P, ZHANG X P, et al. Clinical profiles and risk factors of 7–day and 30–day mortality among 160 pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J] . *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15 (1) : 229. DOI: 10.1186/s13023–020–01515–4.

[17] CHEN TY, HSU M H, KUO H C, et al. Outcome analysis of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J] . *J Formos Med Assoc*, 2021, 120 (1) : 172–179. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.03.025.

[18] BRANTEN A J W, SWINKELS D W, KLASSEN I S, et al. Serum ferritin levels are increased in patients with glomerular diseases and proteinuria [J] . *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19 (11) : 2754–2760. DOI: 10.1093/ndt/gfh454.

[19] COHEN L A, GUTIERREZ L, WEISS A, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway [J] . *Blood*, 2010, 116 (9) : 1574–1584. DOI: 10.1182/blood–2009–11–253815.

[20] LIN T F, FERLIC–STARK L L, ALLEN C E, et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality [J] . *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56 (1) : 154–155. DOI: 10.1002/pbc.22774.

[21] LEHMBERG K, MCCLAIN K L, JANKA G E, et al.

Determination of an appropriate cut–off value for ferritin in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J] . *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61 (11) : 2101–2103. DOI: 10.1002/pbc.25058.

[22] BASU S, MAJI B, BARMAN S, et al. Hyperferritinemia in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single institution experience in pediatric patients [J] . *Ind J Clin Biochem*, 2018, 33 (1) : 108–112. DOI: 10.1007/s12291–017–0655–4.

[23] QIU K Y, GUO S Y, ZENG Y H, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors associated with EBV–associated HLH in children [J] . *Hematology*, 2022, 27 (1) : 874–880. DOI: 10.1080/16078454.2022.2109328.

[24] LI X, YAN H P, XIAO Z H, et al. Diagnostic time lag of pediatric haemophagocytic lymphohistiocytosis and patient characteristics: a retrospective cohort study [J] . *Front Pediatr*, 2021, 9: 692849. DOI: 10.3389/fped.2021.692849.

[25] HUANG P, HUANG C S, XU H B, et al. Early use of blood purification in severe Epstein–Barr virus–associated hemophagocytic syndrome [J] . *Pediatrics*, 2020, 145 (6) : e20193197. DOI: 10.1542/peds.2019–3197.

[26] BOTTARI G, MURCIANO M, MERLI P, et al. Hemoperfusion with CytoSorb to manage multiorgan dysfunction in the spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome in critically ill children [J] . *Blood Purif*, 2022, 51 (5) : 417–424. DOI: 10.1159/000517471.

(收稿日期: 2022–11–23; 修回日期: 2023–05–17)

(本文编辑: 邹琳)

(上接第 3800 页)

[3] QI Q, WANG W, LI T, et al. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population: a prospective study [J] . *Respirology*, 2015, 20 (6) : 917–924. DOI: 10.1111/resp.12574.

[4] 支气管扩张症专家共识撰写协作组, 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 瞿介明, 等. 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识 [J] . *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44 (4) : 311–321.

[5] SMITH I E, JURRIAANS E, DIEDERICH S, et al. Chronic sputum production: correlations between clinical features and findings on high resolution computed tomographic scanning of the chest [J] . *Thorax*, 1996, 51 (9) : 914–918. DOI: 10.1136/thx.51.9.914.

[6] BHALLA M, TURCIOS N, APONTE V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin–section CT [J] . *Radiology*, 1991, 179 (3) : 783–788. DOI: 10.1148/radiology.179.3.2027992.

[7] 周玉民, 王辰, 姚婉贞, 等. 我国 7 省市城区 40 岁及以上居民支气管扩张症的患病情况及危险因素调查 [J] . *中华内科杂志*, 2013, 52 (5) : 379–382.

[8] 盛伟利, 张永祥, 尹凤先, 等. 支气管扩张症患者死亡相关危险因素分析 [J] . *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, 15 (6) : 593–596. DOI: 10.7507/1671–6205.2016135.

[9] CHALMERS J D, GOEMINNE P, ALIBERTI S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study [J] . *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189 (5) : 576–585. DOI: 10.1164/rccm.201309–15750C.

[10] 田欣伦, 吴翔, 徐凯峰, 等. 成人支气管扩张患者的病因及临床特点分析 [J] . *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12 (6) : 576–580. DOI: 10.7507/1671–6205.20130137.

[11] PASTEUR M, HELLIWELL S, HOUGHTON S,

et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis [J] . *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162 (4) : 1277–1284. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9906120.

[12] SHOEMARK A, OZEROVITCH L, WILSON R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis [J] . *Respir Med*, 2007, 101 (6) : 1163–1170. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.11.008.

[13] TIEW P Y, LIM A Y H, KEIR H R, et al. High frequency of allergic bronchopulmonary aspergillosis in bronchiectasis–COPD overlap [J] . *Chest*, 2022, 161 (1) : 40–53. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.2165.

[14] MUTHU V, SEHGAL I S, PRASAD K T, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) sans asthma: a distinct subset of ABPA with a lesser risk of exacerbation [J] . *Med Mycol*, 2020, 58 (2) : 260–263. DOI: 10.1093/mmy/myz051.

[15] FRANQUET T, MÜLLER N L, GIMÉNEZ A, et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings [J] . *Radiographics*, 2001, 21 (4) : 825–837. DOI: 10.1148/radiographics.21.4.g01j03825.

[16] 张龙举, 李竹, 刘晓丽. 变态反应性支气管肺曲霉病 244 例临床荟萃分析 [J] . *中国全科医学*, 2019, 22 (23) : 2880–2884. DOI: 10.12114/j.issn.1007–9572.2019.00.160.

[17] 常春, 周剑锁, 刘可欣, 等. 烟曲霉特异性 IgG 在变应性支气管肺曲霉病诊断中的价值 [J] . *中华医学杂志*, 2022, 102 (28) : 2214–2216.

[18] 邹敏芳, 李硕, 杨燕, 等. 变应性支气管肺曲霉病的临床特征及漏诊原因分析 [J] . *中华医学杂志*, 2019, 99 (16) : 1221–1225.

(收稿日期: 2023–02–19; 修回日期: 2023–05–03)

(本文编辑: 崔莎)