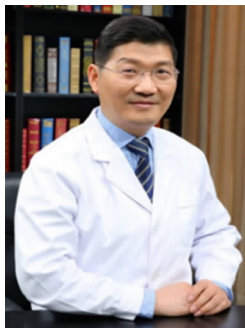


噬血细胞综合征的诊疗进展

王晶石 王昭

首都医科大学附属北京友谊医院血液科, 北京 100050



专家简介:王昭,首都医科大学附属北京友谊医院血液科主任,主任医师,教授,博士生(后)导师。国务院特殊津贴专家,国际组织细胞协会噬血细胞综合征执行委员,中华医学会血液学分会常委,中国医师协会血液分会常委,首都医科大学血液病学系主任。研究方向为噬血细胞综合征和 EB 病毒感染相关疾病。第一完成人获得国家发明专利授权 10 项。主持噬血细胞综合征中国诊治指南的制定并参与国际首部成人噬血细胞综合征专家共识、HLH-94 方案修订案以及组织细胞疾病 ICD-11 诊断分类的制定。主编国内首部《噬血细胞综合征》和《组织细胞疾病》专著。以第一完成人荣获中华医学科技奖二等奖、华夏医学科技二等奖、北京医学科技二等奖、“金桥奖”二等奖等。

摘要 噬血细胞综合征(HLH)是一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的严重炎症反应综合征。根据病因不同,HLH 可以分为原发性 HLH 和继发性 HLH。HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病,及时诊断和治疗对挽救患者生命至关重要。近年来随着对 HLH 认知的加深,新药的研发和各种临床实验的开展,HLH 已经进入精准诊断和分层治疗时代。本文将结合国内外最新的高质量临床研究和真实世界数据总结原发性和继发性 HLH 的诊断和治疗进展。

关键词 噬血细胞综合征; 诊断; 治疗

中图分类号 R557⁺.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250203

Progress in diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis WANG Jing-shi, WANG Zhao. Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: WANG Zhao, E-mail: wangzhao@ccmu.edu.cn

Abstract Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a severe inflammatory response syndrome caused by inherited or acquired dysregulation of immune function. Depending on the etiology, HLH can be divided into primary HLH and secondary HLH. HLH is a highly lethal disease that progresses rapidly, and timely diagnosis and treatment are critical to saving the lives of patients. In recent years, with the deepening of the cognition of HLH, the development of new drugs and the development of various clinical trials, HLH has entered the era of accurate diagnosis and stratified treatment. This article will summarize the progress of diagnosis and treatment of primary and secondary HLH by combining the latest high-quality clinical studies and real-world data.

Key words Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Diagnosis; Treatment

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的严重炎症反应综合征。根据病因不同,HLH 可以分为原发性 HLH 和继发性 HLH。HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病,未经治疗的中位生存时间不超过 2 个月^[1,2]。《噬血细胞综合征诊断与治疗中国指南(2022 年

版)》制定了 HLH 的诊断路径图和治疗路径图^[3],为临床医师提供了标准化和规范化的诊断和治疗流程。本文结合国内外最新的高质量临床研究和真实世界数据总结原发性和继发性 HLH 的诊断和治疗进展。

一、原发性 HLH

目前报道的 HLH 相关基因 100 余种,相对明确的 HLH 致病基因有 17 种^[3]。遗传方式主要为性染

色体和/或常染色体隐性遗传。基因测序为诊断原发性 HLH 的金标准^[3]。对来自中国人群的 311 例 HLH 患者进行回顾性分析,在 128 例(128/311)基因筛查阳性的患者中,检测到最多的突变基因是 UNC13D(29%),其次是 LYST(21%)、PRF1(17%)和 STXBP2(10%)^[4]。回顾性分析本中心 63 例原发性 HLH 患者,PRF1 和 UNC13D 基因突变最常见(74.6%,47/63),PRF1 基因最常见的变异位点是 c.1349C > T,UNC13D 基因最常见的变异位点是 c.2588G > A^[5]。基因测序一般用时较长,细胞毒功能检查(Δ CD107a)和 HLH 相关基因的蛋白表达检测可作为快速鉴别原发性 HLH 的可靠依据。回顾性分析三家医疗机构收治的 295 例确诊原发性 HLH 患者的病例资料,对比快速免疫学功能指标 Δ CD107a 和穿孔素蛋白表达与基因筛查的契合度^[6], Δ CD107a 检测在判定脱颗粒基因缺陷相关原发性 HLH 方面,灵敏度为 83.3%,特异度为 89.2%;穿孔素表达测定在判定家族性噬血细胞综合征 2 型(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis-2, FHL-2)方面,灵敏度和特异度分别为 88.2%和 64.2%。HLH-2004 诊断标准是目前公认的 HLH 诊断标准^[7],此标准主要来源于儿科患者,且大部分患者为原发性 HLH。Henter 教授 2024 年提出基于 HLH-2004 诊断标准原发性 HLH 修正诊断标准,因自然杀伤(natural killer, NK)细胞功能检测开展的限制,作者探究了不含 NK 细胞功能检测的修正 HLH-2004 诊断标准,诊断灵敏度为 96.2%,特异度为 99.5%^[8]。

明确诊断的原发性 HLH 为异基因造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)指征之一。HLH-94 方案^[9]和 HLH-2004 方案^[10]治疗 HLH 的临床研究中患者接受 HSCT 的 5 年总体生存(overall survival, OS)均为 66%。HLH-94 方案中患者在缓解期移植生存率为 72%,而活动期移植生存率为 58%,提示疾病缓解期移植总生存率优于活动期^[9]。回顾性分析本中心接受单倍体异基因 HSCT 治疗的 15 例成人原发性 HLH 患者的临床资料,5 年 OS 为 65.5% (95% CI 34.9% ~ 73.3%),移植前完全缓解的 8 例患者 5 年 OS 为 85.7% (95% CI 50.4% ~ 89.8%),部分缓解的 7 例患者 5 年 OS 为 42.9% (95% CI 6.4% ~ 53.0%) ($P = 0.074$)^[11]。由于达到缓解状态并非易事,因此需根据患者实际状况判断移植时机,有条件的情况下尽可能达到部分缓解及以上疗效开始移植预处理。根

据国内指南,目前原发性 HLH 的二线治疗药物主要为芦可替尼和依马利尤单抗。一项评估依马利尤单抗联合地塞米松治疗儿童原发性 HLH 患者的 II/III 期试验(NCT01818492 和 NCT02069899),34 例(27 例经治,7 例初治)患者入组,总体反应率为 65%,既往治疗组 70% 患者获得移植机会,提示依马利尤单抗是一种治疗原发性 HLH 的有效治疗药物,为更多患者赢得了移植机会^[12]。

二、继发性 HLH

1. Epstein-Bar 病毒相关 HLH: 感染是继发性 HLH 的主要病因之一,这之中又以 Epstein-Bar 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染为主。EBV 感染既可以作为 HLH 的直接病因,也可以作为诱发因素与其他类型的 HLH 合并存在,促进病情的发展。无论是肿瘤相关 HLH、结缔组织病相关 HLH,还是原发性 HLH,EBV 都可能参与其中。EBV 阳性的 HLH 可以分为 EBV-HLH、慢性活动性 EB 病毒病(chronic active Epstein-Barr virus disease, CAEBVD)的进展期表现和伴 EBV 阳性的其他类型 HLH。目前没有单独针对 EBV-HLH 的诊断标准,诊断 EBV-HLH 需要同时满足以下条件:符合 HLH-2004 诊断标准,存在活动性 EBV 感染[需要全血和/或血浆中检测出 EBV-DNA,和/或活体组织病理检查 EBER(+)],且除外其它因素导致的 HLH。外周血 EBV-DNA 检测标本类型包括全血、外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)和血浆,在不同的疾病状态时, PBMC 与血浆中的 EBV-DNA 水平常存在差异,故诊断或排除诊断均需同时进行 PBMC 和血浆 EBV-DNA 检测^[13]。EBV 感染淋巴细胞亚群鉴定关键技术已广泛应用于临床,指导 EBV-HLH 的分层个体化治疗。此外,EBV 感染的流式-荧光原位杂交定量检测技术亦逐渐应用于临床,其不仅可检测 EBV 感染细胞亚群,还可用于 EBV 感染患者免疫状态评估及指导 PD-1 抑制剂等治疗适用性评估和疗效评价^[14]。在 EBV-HLH 患者中常可发现表型异常的 T 淋巴细胞群,甚至 T 细胞受体重排阳性,但并不等同于肿瘤性病变。回顾性分析 17 例 HLH 患者,其中 9 例为 EBV-HLH,6 例(67%)存在异常表达 CD8⁺ T 细胞群;而 8 例为非 EBV-HLH,5 例(63%)T 细胞增多,但仅 1 例存在异常表型细胞毒 T 细胞,2 组发生率存在统计学差异($P = 0.04$)^[15]。EBV 中枢神经系统受累与 EBV-HLH 预后不良相关,本中心回顾性分析 57 例完善脑脊液 EBV-DNA 检查的 EBV-HLH 患者,64.9% 患者可检

测到 EBV-DNA 阳性,脑脊液 EBV 阴性组患者生存率优于 EBV 阳性组($P=0.018$),外周血 EBV-DNA 载量增高与 EBV 中枢神经系统受累相关($P<0.001$)^[16]。

国内指南针对 EBV-HLH 提出了在 EBV 感染淋巴细胞亚群指导下的分层治疗流程。EBV 主要感染 B 细胞的 HLH 患者,首先采用糖皮质激素联合芦可替尼的治疗策略,如无效可加用以利妥昔单抗为主的治疗。美国一项多中心回顾性研究 42 例 EBV-HLH 应用含利妥昔单抗方案治疗,43% 患者获得临床改善,治疗 2~4 周后 EBV-DNA 显著下降($P=0.0001$),42 例患者中 16 例证实存在原发性 HLH 基因突变^[17],原发性 HLH 患者的 EBV 一般主要感染 B 细胞,这也解释了利妥昔单抗有效的原因。回顾性分析本中心 15 例接受了含利妥昔单抗方案治疗的 EBV-HLH 患者资料,10 例患者 EBV-DNA 在第一个疗程后变为阴性,这部分患者 EBV 感染的淋巴细胞亚群均以 B 细胞为主;而其余 5 例患者治疗前后 PBMC 的 EBV-DNA 无明显差异($P=0.111$),回顾分析这 5 例患者 EBV 感染均为 T 和 NK 细胞^[18]。EBV 主要感染 T、NK 细胞或多系受累的 EBV-HLH 患者,则需首先采用化学免疫治疗或细胞因子靶向治疗,后续根据患者年龄和前期疗效评估决定是否接受异基因 HSCT。本中心率先使用培门冬酶、脂质体多柔比星、依托泊苷和甲泼尼龙联合(L-DEP)方案挽救治疗成人难治/复发 EBV-HLH,总缓解率为 85.7%,培门冬酶可有效降低 EBV-DNA 载量,为有效的 HSCT 前桥接治疗^[19]。一项回顾性研究使用 PD-1 抑制剂治疗 7 例复发/难治 EBV-HLH 患者,7 例中有 5 例达到了完全缓解(complete response, CR),其中 4 例达到了 EBV 持续转阴,可能机制为 PD-1 抑制剂促使了 PD-1 + CD8⁺T 细胞的扩增和激活,进而引起 EBV-DNA 的下降^[20]。但是 PD-1 抑制剂治疗 HLH 存在短期内 HLH 加重可能,需谨慎应用。本中心回顾性分析成人 EBV-HLH 患者接受 HSCT 的临床资料,5 年 OS 为 48.7% (未接受移植患者为 16.2%, $P<0.001$),高 sCD25 水平、高 EBV-DNA 载量、较差的缓解状态、严重急性移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)、无慢性 GVHD 与不良预后相关($P<0.05$),HSCT 可显著提高成人 EBV-HLH 的生存率^[21]。

2. 淋巴瘤相关 HLH: 淋巴瘤相关 HLH 是继发性 HLH 的主要亚型,与发病年龄成正相关,预后较差。虽然早期诊断和治疗有助于改善预后,但缺乏

肿块形成和无明显淋巴结肿大往往会延迟潜在淋巴瘤的诊断。HLH-2004 诊断标准基于原发性 HLH 患者制定,基于成人 HLH 病例的 Hscore 评分系统(HLH scoring system)中的血液肿瘤病例有限。Jordan 等^[22]在 HLH-2004 诊断标准的基础上,发现 sCD25 ($> 3900\text{U/mL}$) 和血清铁蛋白 ($> 1000\text{ng/mL}$) 联合升高能最优识别肿瘤相关 HLH,将其定义为 OHI (optimized HLH inflammatory) 指数, OHI 指数对不同类型肿瘤相关 HLH 具有高度的死亡预测能力,早期检测 sCD25 和血清铁蛋白有利于发现 HLH 患者,在发生终末器官损害前及早给予干预^[22]。《淋巴瘤相关 HLH 诊治中国专家共识(2022 年版)》指出淋巴瘤疾病本身与 HLH 在临床特征上有很多交叉重叠之处,对于临床进展快、短期内出现器官功能衰竭的患者,需警惕 HLH 可能,但应避免诊断扩大化。淋巴瘤相关 HLH 可分为淋巴瘤直接导致的 HLH、免疫抑制期间感染导致 HLH 和免疫治疗诱发的 HLH 三类,进而根据上述三种不同情况选择不同的治疗策略^[23]。

淋巴瘤直接导致的 HLH,初始治疗尚无最优推荐,Setiadi 等^[24]推荐两步治疗策略:首先应用依托泊苷和糖皮质激素靶向炎症细胞和细胞因子风暴,如果效果欠佳,可采用挽救疗法;第二步是一旦器官功能改善,开始肿瘤特异性治疗。一项前瞻性多中心研究探索改良 DEP 方案作为淋巴瘤相关 HLH 一线治疗,总反应率 89.3% (25/28),其中 CR 为 28.6%,部分缓解(partial response, PR)为 60.7%,治疗 4 周后 CR 患者接受 HSCT 的预后明显优于未达 CR 患者($P=0.034$)^[25]。本中心 42 例 NK/T 细胞淋巴瘤相关 HLH 患者 12 个月生存率仅为 15.4%,异基因 HSCT 是延长 NK/T 淋巴瘤相关 HLH 患者生存期的有效途径,初始治疗后缓解患者的预后优于未缓解者^[26]。淋巴瘤治疗期间感染导致 HLH,EBV 是主要的感染诱因之一,EBV 感染淋巴细胞亚群检测有助于鉴别诊断,此种情况治疗以抗感染为主,细胞毒药物非必须应用。免疫治疗诱发的 HLH,其机制多为免疫激活后炎症因子的过度释放,因此细胞因子靶向治疗往往有效,利用依马利尤单抗治疗 CAR-T 细胞疗法相关 HLH 已有病例报道^[27]。淋巴瘤相关 HLH 患者功能学检测持续存在异常,推荐及早行基因检测,以除外潜在原发性 HLH 可能^[28]。存在原发性 HLH 基因缺陷或 CAE-BVD 病史的淋巴瘤相关 HLH 患者,推荐早期行异基因 HSCT。

3. 结缔组织病相关 HLH: 结缔组织病(connective tissue diseases, CTD)相关 HLH, 即巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS), 其发病存在多重因素理论: 潜在的遗传缺陷(如原发性 HLH 基因 PRF1 和 UNC13D 等), CTD 活动和感染等触发^[29]。MAS 与未合并 HLH 的 CTD 区别为: 持续发热(热型与 CTD 不一致); D-二聚体升高, 转氨酶升高, 血清铁蛋白升高; 血象下降、甘油三酯升高和血沉减慢; 骨髓噬血现象和 sCD25 升高。MAS 对比其他类型 HLH 存在独有的临床特点: 白细胞正常或上升, 血小板下降; 血清铁蛋白快速、明显上升; sCD25 升高; NK 细胞活性大多正常; CD107a 基本正常; 穿孔素、颗粒酶等原发 HLH 相关蛋白表达正常。除 HLH-2004 诊断标准外, 多个诊断及分类标准用于 MAS 的诊断, 如 2016 MAS 分类标准, MAS/sJIA (MS) 评分、铁蛋白/血沉比率、Hscore 评分和 MAS-HLH (MH) 评分。加拿大多中心研究提示 HLH-2004 诊断及 Hscore 评分对于 HLH 均有较好的诊断效力, Hscore 评分在炎症或 CTD 相关 HLH 的诊断效力更佳^[30]。细胞因子谱可以协助 MAS 的诊断和鉴别诊断, 多条证据显示干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 在 MAS 发病机制中具有重要作用, 暴露于高白细胞介素 (interleukin, IL)-18 水平可能诱发 NK 细胞衰竭和继发性短暂性 NK 细胞功能障碍^[31]。IL-18 和 CXCL9 可用于鉴别 MAS 和活性/非活性全身型幼年特发性关节炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA)^[32], ST2 和 sCD163 可用于鉴别 MAS 和原发性 HLH^[33]。CD4^{dim}CD8⁺ T 细胞比例可用于区分 MAS 与活动期 sJIA 患者, 并与 MAS 的严重程度正相关^[34]。

本中心探索 DEP 方案治疗 MAS 的疗效, 在 DEP 治疗 1 个疗程后总缓解率为 82.8%, CR 为 13.8%, PR 为 69%。高龄、血红蛋白和血小板的初始水平以及中枢神经系统受累是影响 OS 的独立危险因素^[35]。重组人白细胞介素-1 受体拮抗剂 anakinra 治疗继发性 HLH/MAS 儿童患者, 及早使用 anakinra (住院 5 d 内) 与低死亡率相关 ($P = 0.046$), sJIA 组死亡率最低 (13 例无死亡), 而肿瘤组死亡率最高 (3 例均死亡), 提示 anakinra 治疗在疾病早期给药和病因为 CTD 相关 HLH 患者中有效^[36]。一项前瞻性单臂临床实验研究依马利尤单抗治疗高剂量糖皮质激素治疗未达到充分反应的 sJIA 或成人斯蒂尔病相关 HLH 患者, 14 例患者中 13 例取得缓解中位时间为 25 d, 依马利尤单抗可以

快速中和 IFN- γ , CXCL9 水平快速下降, 该结果支持了 IFN- γ 在 MAS 中的致病作用, 以及中和 IFN- γ 在高剂量糖皮质激素治疗失败的 MAS 患者中的治疗价值^[37]。

总之, HLH 是一种危及生命的全身性炎症综合征, 及时的诊断和治疗对于挽救患者生命十分重要。近年来随着对 HLH 认知的加深, 新药的研发和各种临床实验的开展, HLH 已经进入精准诊断和分层治疗时代。然而, HLH 的诊断和治疗未来仍然面对很多问题及挑战, 需要进一步的基础及临床研究改善这一高致死性疾病的预后, 为患者带来更多生存希望。

参考文献

- 1 Henter JI, Elinder G, Soder O, et al. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Acta Paediatr Scand, 1991, 80 (4): 428-435.
- 2 Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Eur J Pediatr, 1983, 140 (3): 221-230.
- 3 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, 中国医师协会血液科医师分会组织细胞疾病专业委员会. 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.
- 4 Zhang J, Sun Y, Shi X, et al. Genotype characteristics and immunological indicator evaluation of 311 hemophagocytic lymphohistiocytosis cases in China [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15 (1): 112.
- 5 窦留瑞, 喻明珠, 石林, 等. 原发性噬血细胞综合征患者临床和基因突变特征及对预后的影响 [J]. 中华医学杂志, 2024, 104 (23): 2160-2166.
- 6 张嘉, 孙媛, 张蕊, 等. CD107a 及穿孔素蛋白检测对原发性噬血细胞综合征的诊断效能 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (28): 2161-2166.
- 7 Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48 (2): 124-131.
- 8 Henter JI, Sieni E, Eriksson J, et al. Diagnostic guidelines for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis revisited [J]. Blood, 2024, 144 (22): 2308-2318.
- 9 Trottestam H, Horne A, Aricó M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol [J]. Blood, 2011, 118 (17): 4577-4584.
- 10 Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study [J]. Blood, 2017, 130 (25): 2728-2738.
- 11 Wang YN, Wang JS, Wei N. Clinical study of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation on 15 cases of adult-onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2020, 41 (6): 511-516.
- 12 Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (19): 1811-1822.

- 13 Kimura H, Kwong YL. EBV viral loads in diagnosis monitoring and response assessment[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:62.
- 14 Fournier B, Boutboul D, Bruneau J, et al. Rapid identification and characterization of infected cells in blood during chronic active Epstein-Barr virus infection [J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (11): e20192262.
- 15 McCall CM, Mudali S, Arceci RJ, et al. Flow cytometric findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137 (5): 786-794.
- 16 Yin QX, Wang JS, Wang Z, et al. Epstein-barr virus central nervous system involvement in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101 (11): 2471-2476.
- 17 Chellapandian D, Das R, Zellek K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 376-382.
- 18 Meng GQ, Wang JS, Wang YN, et al. Rituximab-containing immuno-chemotherapy regimens are effective for the elimination of EBV for EBV-HLH with only and mainly B lymphocytes of EBV infection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107606.
- 19 Wang J, Wang Y, Wu L, et al. PEG-asparaginase and DEP regimen combination therapy for refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 84.
- 20 Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2020, 135(11): 826-833.
- 21 Yao S, He L, Suolitiken D, et al. Transplantation in adult patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: yes or no? [J]. *Blood*, 2024, 144(20): 2107-2120.
- 22 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.
- 23 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组, 中国噬血细胞综合征专家联盟. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识(2022 年版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(24): 1794-1801.
- 24 Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(3): e217-e227.
- 25 Pi Y, Wang J, Zhou H, et al. Modified DEP regimen as induction therapy for lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a prospective, multicenter study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(7): 3033-3041.
- 26 Jin Z, Wang Y, Wang J, et al. Multivariate analysis of prognosis for patients with natural killer/T cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Hematology*, 2018, 23(4): 228-234.
- 27 Rainone M, Ngo D, Baird JH, et al. Interferon- γ blockade in CAR T-cell therapy-associated macrophage activation syndrome/hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(4): 533-536.
- 28 Jin Z, Wang Y, Wei N, et al. Adult primary hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99 (3): 663-665.
- 29 Grom AA, Horne A, Benedetti FD, et al. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(5): 259-268.
- 30 Bilton L, Croden J, Taparia M, et al. Validation of the HScore and the HLH-2004 diagnostic criteria for the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a multicenter cohort [J]. *Eur J Haematol*, 2022, 109(2): 129-137.
- 31 Grant S, Schuler, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 145-159.
- 32 Chen G, Deutsch GH, Schuler GS, et al. Identification of distinct inflammatory programs and biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis and related lung disease by serum proteome analysis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(7): 1271-1283.
- 33 Gao Z, Wang Y, Wang J, et al. Soluble ST2 and CD163 as potential biomarkers to differentiate primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2019, 11(1): e2019008.
- 34 Matteis AD, Colucci M, Rossi MN, et al. Expansion of CD4dimCD8⁺ T cells characterizes macrophage activation syndrome and other secondary HLH[J]. *Blood*, 2022, 140(3): 262-273.
- 35 Yin D, Wang J, Wang Z. The effectiveness of the doxorubicin-etoposide-methylprednisolone regimen for adult HLH secondary to rheumatic disease[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(9): 3463-3472.
- 36 Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(2): 326-334.
- 37 De Benedetti F, Grom AA, Brogan PA, et al. Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(6): 857-865.

(2025-01-10 收稿)