

成人噬血细胞综合征诊断与治疗进展*

Progress in diagnosis and treatment of hemophagocytic syndrome in adults

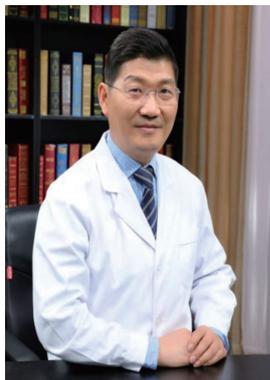
王昭¹ 王晶石¹

[关键词] 噬血细胞综合征;成人;诊断;治疗

Key words hemophagocytic syndromes; adult; diagnosis; treatment

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.001

[中图分类号] R55 [文献标志码] A



专家介绍:王昭,主任医师/教授,博士生(后)导师,首都医科大学附属北京友谊医院血液内科主任。担任国际组织细胞协会噬血细胞综合征执行委员,中国医师协会血液科医师分会组织细胞疾病专业委员会主任委员,中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组副组长,中国免疫学会血液免疫分会常委,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会常委,中国抗癌协会血液病转化医学专业委员会常委,中国老年学学会老年肿瘤专业委员会淋巴血液肿瘤分委会常委,中国妇幼保健协会脐带血临床应用专业委员会常委,海峡两岸医药卫生交流协会血液病专家委员会常委、总干事长,北京市医管局扬帆计划重点专业团队负责人、登峰人才团队负责人。主持噬血细胞综合征中国专家共识的制定并参与噬血细胞综合征国际指南的制定,以第一完成人分别获得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、北京市科学技术三等奖。主编《噬血细胞综合征》、《组织细胞疾病》专著,担任《中华血液学杂志》、《中华医学杂志》、《中国实验血液学杂志》、《白血病·淋巴瘤》、《临床内科杂志》等编委, *Haematologica*、*British Journal of Haematology*、*Orphanet Journal of Rare Diseases* 等国际期刊审稿人。

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndromes, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种过度炎症反应综合征,作为一种疾病自1952年被首次命名^[1]。临床上,HLH以发热、全血细胞减少和肝脾肿大为特点,并在造血器官发现活化的巨噬细胞。根据病因不同,将HLH分为原发性HLH和继发性HLH^[2]。原发性HLH有明确的家族遗传病史和(或)存在遗传性的基因缺陷,多于儿童期发病,但也有成人期发病的报道^[3]。继发性HLH则与许多潜在基础疾病相关,并影响各年龄段人群,主要诱因包括风湿免疫疾病、持续性感染、恶性肿瘤。随着临床诊断水平的提高,继发性HLH不再是一种罕见疾病,常常与很多基础疾病状态伴随出现。原发性HLH和继发性HLH的

发病机制有所不同,但其本质均是由多种因素引发的过度的病理性炎症反应^[4]。早期关于HLH的诊断和治疗的临床研究大多来自儿童患者,但成人HLH较儿童HLH在病因组成、临床表现、治疗方法及预后等方面不尽相同。HLH作为一种快速致死性疾病,自然病程一般不超过2个月,早期诊断和早期治疗是疾病处理的关键,而新的诊断和治疗方法的出现明显改善了HLH患者的生存预后。

1 HLH的程序化诊断

HLH的表现错综复杂,临床认识不足易导致延误诊治,而HLH疾病本身进展迅速,是本病致死率较高的原因之一。及时、准确、完整的诊断HLH需要遵循疑似诊断-确定诊断-病因诊断的三步骤原则。

1.1 疑似诊断

HLH是一种迅速进展,随时可能危及生命的疾病,故及时发现HLH疑似病例,早期诊断非常重要。目前的主流观点认为,患者出现持续发热、全血细胞减少和肝脾肿大“三联征”需怀疑HLH^[2]。此外,大多数疑似HLH患者有肝功能

*基金项目:国家自然科学基金(No:81871633);北京市自然科学基金(No:7181003);首都卫生发展科研专项重点攻关项目(No:首发2020-1-2022);北京市医管局“登峰”人才培养计划(No:DFL20180101)

¹首都医科大学附属北京友谊医院血液科(北京,100050)
通信作者:王昭,E-mail:wangzhao@cemu.edu.cn

异常。若患者存在发热、全血细胞减少和不明原因的肝功能损伤也应怀疑 HLH。活化的巨噬细胞分泌铁蛋白,导致 HLH 患者血清铁蛋白的水平持续升高。作为一个临床检测方法简便、时效性高的诊断指标,疑似病例铁蛋白显著升高对 HLH 的诊断具有重要的提示意义。因此,当患者出现不明原因的发热、全血细胞减少、肝脾肿大和(或)肝功能损伤时,提示需进一步完善 HLH-2004 诊断标准中相关的指标检查^[5]。如同时合并血清铁蛋白水平的升高,则即刻开展 HLH 的确定诊断迫在眉睫。

1.2 确定诊断

无论在儿童还是成人患者,HLH-2004 诊断标准都是目前唯一国际公认,纳入国际共识和中国专家共识的诊断标准^[5]。但随着对 HLH 本质认识的加深,噬血现象不再是 HLH 诊断的充要条件。铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 是 HLH-2004 诊断标准中的指标之一,并与疾病变化密切相关。空腹 TG $> 3.0 \text{ mmol/L}$ 是 HLH 的诊断指标之一,但敏感性和特异性较差^[6]。原发性 HLH 或继发性 HLH 患者均可能出现 NK 细胞活性的下降和缺失。可溶性白细胞介素 2 受体(soluble interleukin 2 receptor, sIL-2R)又称 sCD25,持续升高提示进行性加重的 T 细胞反应,是提示 HLH 疾病状态的非常有意义的炎症标记物。成人患者中对诊断 HLH 的灵敏度为 90%,特异性为 77%^[2]。

新型检测方法逐渐成为 HLH-2004 诊断标准的重要补充^[7-8]。例如,NK 细胞和细胞毒性 T 细胞的功能学检测,特别是脱颗粒功能($\Delta\text{CD}107\text{a}$)、穿孔素、颗粒酶 B、SAP、XIAP 等 HLH 缺陷基因对应的蛋白表达量的检测。此外,HLH 相关细胞因子谱检测可提高 HLH 诊断的敏感性和特异性^[9]。

由于制定 HLH-2004 诊断标准是基于大多数儿童患者群体,而事实上 HLH 可以影响各个年龄人群,与多种潜在疾病相关。目前有研究认为 HScore^[10]比 HLH-2004 更适用于继发性 HLH。该积分系统由 9 个临床简单易得的参数组成,积分越高,发生 HLH 的概率就越大,HScore > 169 分被认为是最佳的截断值,研究认为该积分系统对 90%的继发性 HLH 患者可以做出精准的诊断。但 HScore 的研究结果来自于回顾性研究,研究结果不可避免的存在偏倚。因此,HScore 对于 HLH 的诊断意义以及其与 HLH-2004 诊断标准的优劣有待更多的前瞻性研究来证实。

1.3 病因诊断

病因诊断对选择合理的治疗手段,指导后续原发病治疗,预防 HLH 复发和判断预后均具有重要意义。

1.3.1 原发性 HLH 是一种常染色体或性染色

体隐性遗传病。目前报道的 HLH 相关基因 100 余种,已明确的 HLH 致病基因有 17 种^[11];PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2,分别与 FHL 2 型~5 型相关;若为男性患者,需注意 XLP 相关的 SH2D1A 和 BIRC4 基因的突变。如患者有白化症状,注意 Rab27a、LYST 和 AP3B1 基因的突变。EBV 相关 HLH 需要关注 MAGT1、ITK、CD27、CD70、CTPS1 和 RASGRP1 基因。若患者为自身炎症性疾病相关 HLH,应关注炎症通路相关基因,如 CDC42 和 NLRC4 基因。许多原发性免疫缺陷病合并感染时可以发生 HLH,且均有明确原发性免疫缺陷病相关基因突变。这些基因突变后往往导致 NK 细胞、细胞毒性 T 细胞或 B 细胞功能受损,在一些诱发因素作用下导致一系列细胞因子风暴和组织器官损伤。

1.3.2 继发性 HLH

虽然原发性 HLH 在成人患者中占有重要地位,但成人患者的主要病因仍然为感染、肿瘤及风湿免疫疾病等继发原因。①感染相关 HLH:是继发性 HLH 最常见的形式,包括细菌、真菌、病毒及寄生虫感染等。病毒感染是最常见的感染致病原因,尤其是 EBV 感染^[12]。EBV 既可以是 HLH 的直接病因,也可以作为触发因素与其他类型的 HLH 合并存在,推动病情的发展。无论原发性 HLH、恶性肿瘤相关 HLH 还是风湿免疫疾病相关 HLH,EBV 感染都可能参与其中。EBV-DNA 检测的标本主要是外周血,包括外周血单个核细胞,血浆或血清。此外,脑脊液和体液亦可进行 EBV-DNA 的检测。值得注意的是,EBV 感染的淋巴细胞亚群检测对于提示不同的疾病类型、指导治疗和判断预后非常重要。②恶性肿瘤相关 HLH^[13]:成人患者的一个主要病因是恶性肿瘤,尤以淋巴瘤为主,随着年龄增长发生率增高。HLH 可先于恶性肿瘤诊断前发生,也可在肿瘤的治疗过程中出现。研究发现恶性肿瘤相关 HLH 在成人 HLH 中的发生率高达 45%。淋巴瘤相关 HLH 是最常见的类型,并且以 T 细胞来源多见。根据我国的统计资料显示,非霍奇金 T 细胞或 NK/T 细胞淋巴瘤是最多见的类型,占有恶性肿瘤相关 HLH 的 69%,其他还包括血管免疫母 T 细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤、原发皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、间变大细胞淋巴瘤等。B 细胞淋巴瘤以弥漫大 B 细胞淋巴瘤为常见类型,约占恶性肿瘤的 20%。③巨噬细胞活化综合征^[14]:是 HLH 的一种表现形式,目前认为超过 30 种风湿免疫疾病与 HLH 相关。此类患者在疾病早期多表现为非感染因素的白细胞和血小板升高,纤维蛋白原升高,后期可出现血常规下降。

2 HLH 治疗策略

HLH 是一组异质性疾病,需要对不同病因导

致 HLH 患者进行分层管理并个体化治疗。概括来说,HLH 的治疗需同时兼顾三大方面:首先,HLH 病情危重,需要积极进行对症及脏器支持治疗。其次,需尽快控制危及生命的炎症状态,控制病情进展。再者,从根本上祛除 HLH 的病因或诱发因素以预防复发^[15]。

对于成人 HLH 的治疗尚无前瞻性临床研究的结论,基于 HLH-94 研究的传统免疫化学治疗是目前推荐的诱导方案,对于病情危急或恶化的非风湿病相关的 HLH 患者,需尽快开始应用 8 周的 HLH-94 方案治疗^[16]。由于青少年和成人对依托泊苷的需求和耐受性相对较低,故而 HLH 中国专家共识推荐对依托泊苷进行年龄相关的剂量调整^[6]。HLH-2004 方案也包含 HLH-94 方案中的依托泊苷联合地塞米松,并在初始诱导治疗就加用了环孢素,但提前使用环孢素并未能进一步改善患者结局,因此 HLH-94 方案仍然是国际组织细胞协会和各项临床研究推荐的最经典的诱导治疗选择^[17]。

对 HLH 的诱导治疗不耐受、诱导治疗无效,或在诱导治疗减量后出现疾病进展者为难治/复发性 HLH,建议尽早接受挽救治疗,目前国内外尚无统一的推荐方案。由多柔吡星脂质体、依托泊苷、甲泼尼龙组成的 DEP 化疗方案对难治/复发性 HLH 效果良好^[18]。纳入了 63 例难治/复发性 HLH 的临床研究显示,应用 DEP 方案治疗,27.0% 获得完全缓解,49.2% 获得部分缓解,总体反应率为 76.2%。对于难治/复发性 EBV 相关 HLH,在 DEP 方案基础上加用培门冬酶或门冬酰胺酶组成 L-DEP 方案,有助于更好的控制病情以作为异基因造血干细胞移植的桥梁治疗^[19]。近年来,随着各种不同类型、不同作用机制的新药的涌现,HLH 的治疗获得了较大的进步。

芦可替尼是 JAK1 和 JAK2 的选择性抑制剂。目前国内外有多个报道芦可替尼单药/联合糖皮质激素、免疫化疗等治疗 HLH 的个案及临床研究^[20]。本中心曾报道应用芦可替尼挽救治疗 3 例难治/复发性 HLH 患者,均在加用芦可替尼的第 2 天体温降至正常且血清铁蛋白、sCD25、纤维蛋白原、血细胞计数等 HLH 评估指标和器官功能显著改善^[21]。芦可替尼单药挽救治疗难治/复发性 HLH 患者研究结果提示芦可替尼可改善 HLH 症状,但不能治愈,为原发病治疗可能^[22]。

依帕伐单抗(Emapalumab)是一种非竞争性抑制 IFN- γ 的人源性 IgG1 单抗,可非竞争性地抑制 IFN- γ ,从而中断炎症循环,恢复免疫稳态。在穿孔素缺陷的 HLH 小鼠模型中应用依帕伐单抗后可观察到脾脏肿大及肝功能损伤有所缓解,但铁蛋白及血细胞减少改善不明显^[23]。前瞻性临床研究依

帕伐单抗治疗 34 例原发性 HLH 儿童患者(27 例既往接受过治疗的患儿和 7 例未治疗的患儿),26 例患儿完成了研究。既往接受治疗的原发性 HLH 患儿反应率为 63%,总体反应率为 65%。在既往接受过治疗的原发性 HLH 患儿中 70% 进行移植,提示依帕伐单抗是一种 HLH 的有效治疗药物^[24]。目前针对依帕伐单抗的治疗多为临床研究且多针对于原发性 HLH,对于继发性 HLH 的应用尚缺乏临床试验数据。

阿仑单抗(Alemtuzumab)是一种人源化 CD52 单克隆抗体,CD52 抗原在巨噬细胞和树突状细胞表面也有表达。一项研究^[25] 纳入了 22 例继发性 HLH 患者,在应用阿仑单抗前患者均接受了 HLH 的一线治疗方案,其中 64% 的患者获得部分缓解,77% 的患者存活至接受造血干细胞移植,且其中 1 例患者未接受造血干细胞移植而持续存活,本研究认为阿仑单抗可作为难治/复发性 HLH 的二线治疗,且可作为衔接造血干细胞移植的桥梁。

大量实验室检查结果显示 HLH 患者体内会过度产生多种细胞因子,并诱导一系列临床效应。目前已有多个新的细胞因子生物靶向治疗成功控制 HLH 病情的病例。阿纳白滞素(Anakinra)是一种重组人 IL-1 受体拮抗剂,可阻断 IL-1 的作用,阿纳白滞素在治疗炎症过程中的安全性及获益均在许多疾病中得到证实。Kelly 等^[26] 于 2008 年报道了 1 例由全身型幼年特发性关节炎诱发巨噬细胞活化综合征的 18 岁患者,应用阿纳白滞素控制了病情。Divithotawela 等^[27] 报道 1 例 44 岁女性巨细胞病毒相关 HLH 患者,接受更昔洛韦、糖皮质激素、广谱抗生素治疗无效后尝试阿纳白滞素治疗,患者体温迅速下降,最后疾病治愈。一些研究发现在原发性 HLH 和继发性 HLH 患者血清中游离 IL-18 的浓度明显升高,且与疾病进展相关。IL-18 结合蛋白(IL-18BP)是 IL-18 的天然抑制剂。Chiossone 等^[28] 通过小鼠模型研究发现 IL-18BP 可以降低巨噬细胞的吞噬功能,逆转模型小鼠的肝脾损伤,可降低 CD8⁺ T 淋巴细胞和 NK 细胞产生的 IFN- γ 和 TNF- α ,提示 IL-18BP 在 HLH 动物模型治疗中可以获益,与抗病毒治疗相结合可能成为治疗 HLH 患者的一种有前景的策略。托珠单抗(Tocilizumab)是一种针对 IL-6 受体的单克隆抗体,能靶向调控 HLH 的“细胞因子风暴”,可作为 HLH 治疗选择之一^[29]。抗胸腺细胞球蛋白主要通过补体依赖性细胞溶解作用来诱导外周血 T 淋巴细胞消耗,有研究使用抗胸腺细胞球蛋白联合地塞米松和依托泊苷治疗 HLH^[30]。目前,PD-1 单抗在 HLH 中的治疗不断有报道。有研究使用 PD-1 单抗治疗 7 例难治/复发性 EBV-HLH 患者,6 例患者获得治疗反应,其中 5 例获得完全缓解,

4 例患者血浆中 EBV-DNA 转阴^[31]。但随着免疫检查点抑制剂在各种肿瘤中的应用,不断有报道提示该疗法可以诱发 HLH^[32]。因此,PD-1 单抗可能是一把双刃剑,既可以控制 HLH 的炎症反应,又可以在治疗中诱发炎症反应,更多的机制值得进一步探索。此外,针对复发的不明原因 HLH 患者,脾脏切除术可能有助于此类患者的诊断和治疗^[33]。

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前原发性 HLH 治愈的唯一选择。移植的决策相当复杂,受很多因素影响,如患者的年龄,基因型,HLH 疾病状态,干细胞来源,以及供者的可用性。因此明确诊断的原发性 HLH 患者均应在确诊时进行 allo-HSCT 的准备。其次,存在无法治愈的潜在疾病的复发/难治性 HLH 患者,以及患有某些特定恶性肿瘤的患者应考虑 allo-HSCT。淋巴瘤相关 HLH 以及 EBV-HLH 是成人 HLH 的主要病因,相当一部分复发/难治性患者应考虑 allo-HSCT,即使只有半相合供者可用。

无论是原发性 HLH 还是继发性 HLH,其短期治疗策略是一致的,都以控制过度炎症状态为主,初始诱导治疗的应答率影响患者的近期生存;而远期治疗策略以纠正潜在的免疫缺陷,防止疾病本身进展和再活化,原发病的控制状况影响患者的长期存活。随着不断研发新药和新治疗手段,开展新的临床研究,以及药物联合治疗方案的制定,必将进一步提高这一难治性疾病的缓解率,改善预后。

参考文献

- [1] Farquhar JW, Claireaux AE. Familial Haemophagocytic Reticulosis[J]. Arch Dis Child, 1952, 27 (136): 519-525.
- [2] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Blood, 2019, 133(23): 2465-2477.
- [3] Ramachandran S, Zaidi F, Aggarwal A, et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood Cells Mol Dis, 2017, 64: 53-57.
- [4] Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(3): 263-280.
- [5] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- [6] 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.
- [7] Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes[J]. Blood, 2012, 119(12): 2754-2763.
- [8] Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Br J Haematol, 2013, 160(3): 275-287.
- [9] Xu XJ, Tang YM, Song H, et al. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. J pediatr, 2012, 60(6): 984-990.
- [10] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9): 2613-2620.
- [11] Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO)[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66: e27929.
- [12] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33(1): 35-39.
- [13] Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies copy[J]. Haematologica, 2015, 100(8): 997-1004.
- [14] Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key[J]. Open Access Rheumatol, 2018, 10: 117-128.
- [15] Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation[J]. Blood, 2002, 100(7): 2367-2373.
- [16] Trottestam H, Horne A, Arico M, et al. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. Blood, 2011, 118(17): 4577-4584.
- [17] Bergsten E, Horne A, Arico 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.
- [18] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multi-center study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2015, 126(19): 2186-2192.
- [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] Wang J, Zhang R, Wu X, et al. Ruxolitinib-combined doxorubicin-etoposide-methylprednisolone regimen as a salvage therapy for refractory/relapsed haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(4): 761-768.
- [21] 王晶石,王旖旎,吴林,等.芦可替尼挽救治疗难治/复发噬血细胞综合征三例并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1): 74-76.
- [22] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2020, 105(5): e210-e212.
- [23] Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2019, 134(21): 1783-1786.
- [24] 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.
- [25] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1): 101-109.
- [26] Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra[J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4(11): 615-620.
- [27] Divithotawela C, Garrett P, Westall G, et al. Successful treatment of cytomegalovirus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with the interleukin 1 inhibitor-anakinra[J]. *Respirol Case Rep*, 2016, 4(1): 4-6.
- [28] Chiossone L, Audonnet S, Chetaille B, et al. Protection from Inflammatory Organ Damage in a Murine Model of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Using Treatment with IL-18 Binding Protein[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 239-249.
- [29] Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, et al. IL-6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 166.
- [30] Marsh RA, Jordan MB, Talano JA, et al. Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: A review of the published experience[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(4). doi: 10.1002/pbc.26308. Epub 2016 Oct 27.
- [31] 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.
- [32] Thummalapalli R, Heumann T, Stein J, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Secondary to PD-1 and IDO Inhibition in a Patient with Refractory Glioblastoma[J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(2): 508-514.
- [33] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Splenectomy as a treatment for adults with relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(5): 753-760.

(收稿日期:2021-11-09)