

血液系统肿瘤治疗相关噬血细胞综合征的诊疗进展*

Progress in diagnosis and treatment of hemophagocytic syndrome related to the treatment of hematological tumors

刘艺¹ 郭涛¹

[关键词] 噬血细胞综合征;血液系统肿瘤;治疗;诊断

Key words hemophagocytic syndromes; hematological tumors; treatment; diagnosis

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.004

[中图分类号] R55 [文献标志码] A



专家简介:郭涛,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科主任医师、博士生导师。担任中国医师协会血液科医师分会委员,海峡两岸医药卫生交流协会血液病学专业委员会副主任委员,武汉血液学会主任委员,中国研究型医院协会生物治疗学组常务委员。《临床血液学杂志》,《血栓与止血学》,《国际输血及血液学杂志》及《临床急诊杂志》编委。湖北省噬血细胞综合征专家联盟理事长。

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),是一种进展迅速、危及生命的炎症反应综合征,临床上以持续发热、肝脾肿大、血细胞减少、骨髓或其他器官中发现噬血细胞等为主要特征。HLH通常分为原发性和继发性两大类,继发性HLH中血液系统肿瘤为主要病因之一,值得注意的是,血液系统肿瘤的治疗过程中可诱发HLH,此类患者易误诊且预后差。目前针对这一类HLH相关的病例报告和研究较少,且缺乏统一的诊治标准,故本文将从血液系统肿瘤治疗相关HLH的发病机制、诊断和治疗方面进行叙述,以期提高临床上对这类疾病的认识。

1 血液系统肿瘤治疗相关HLH的病因及发病机制

根据病因不同,HLH可分为原发性和继发性两大类,两者的具体发病机制尚未完全明确。原发性HLH与常染色体隐性遗传相关,主要发生于儿童,有明确的HLH家族史或已知的双等位基因突变,如PRF1、UNC13D等基因缺失突变,导致细胞毒性T细胞和自然杀伤(NK)细胞释放穿孔素及颗粒酶等异常,不能有效杀灭靶细胞^[1-3]。继发性HLH(sHLH)多见于成人,主要由各种非遗传因素

如感染、恶性肿瘤和自身免疫性疾病等导致,机体不能充分清除异常的非自身抗原,从而产生过度且失调的免疫反应^[4]。此外,感染除了作为独立诱发因素,也常在原发性HLH和非感染性sHLH中伴随出现,共同诱发HLH^[5-6]。近来北美组织细胞增多症协会(NACHO)基于特定病因对HLH进行了更细化的区分,这一新分类方式的建立,也许有助于在临床上对HLH进行早期识别和针对性治疗^[7]。

血液系统肿瘤是sHLH的常见病因,而造血干细胞移植(HSCT)、嵌合抗原T细胞疗法(CAR-T)、化疗药物及靶向治疗的应用给多数肿瘤患者带来获益的同时,也存在部分发生HLH的情况,目前这些情况多归于恶性肿瘤相关HLH中,未单独分类。一般认为,恶性肿瘤及其治疗导致免疫稳态丧失,降低了触发HLH的阈值,此时EBV感染等因素更易诱发HLH^[1,5,8],移植物抗宿主病也可能与HLH有关^[8],但目前各治疗方式引起HLH的具体机制仍不明确。Vick等^[9]提出化疗诱发HLH的机制主要有两种:一是肿瘤细胞裂解释放多种细胞因子,二是化疗后肿瘤浸润淋巴细胞向Th1状态转化,产生CD8⁺T细胞、NK细胞活化因子增多。Takagi等^[10]研究发现,低剂量CD34⁺细胞影响移植率和中性粒细胞的恢复,易出现更多感染并发症,可能与HLH的发生直接相关,HLA的错配也与HLH的发生显著相关,另外发现吞噬性

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81974008)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科(武汉,430022)

通信作者:郭涛,E-mail:guotao1968@163.com

巨噬细胞来源于供体,推测即由供体来源巨噬细胞介导了 HLH 的产生。免疫检查点抑制剂在机体引发对癌细胞免疫反应的同时,也可能脱靶而增强对自身抗原的异常免疫应答,导致淋巴细胞和巨噬细胞的异常活化等^[11]。

2 诊断与治疗

2.1 血液系统肿瘤治疗相关 HLH 的诊断标准

血液肿瘤治疗相关 HLH 的诊断,需要在明确肿瘤病理诊断的基础上,快速识别 HLH 的发生,且与其他相似疾病等进行鉴别,但目前尚无特定的统一诊断标准。临床上大多依循国际组织协会修订的 HLH-2004 指南^[4-5,12](至少满足以下 5 条标准即可诊断 HLH):①持续发热: $T > 38.5^{\circ}\text{C}$,持续 > 7 d;②脾大;③外周血中至少有二系血细胞减少: $\text{Hb} < 90$ g/L, $\text{PLT} < 100 \times 10^9$ /L,中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9$ /L;④高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症:甘油三酯 ≥ 3.0 mmol/L(即 ≥ 265 mg/dL),纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L;⑤在骨髓、脾脏或淋巴结中发现噬血细胞;⑥NK 细胞活性减低或缺乏;⑦血清铁蛋白 ≥ 500 μg /L;⑧可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R) ≥ 2400 U/mL。值得注意的是,噬血细胞的出现并非特异性指标,但在淋巴瘤患者的病理标本中检出噬血细胞高度提示 HLH 的发生^[13]。

2.1.1 HSCT 及 CAR-T 相关 HLH 的诊断

HSCT 相关 HLH 已有部分报道,其中异基因造血干细胞移植相关 HLH 的发生较多,CAR-T 相关 HLH 报道相对较少。Takagi 等^[10]基于 HLH-2004 修订出用于成人脐带血移植(UCB)后 HLH 的诊断标准(满足 2 个主要标准,或满足 1 个主要标准和 4 个次要标准):①主要标准:移植失败(原发性、继发性移植失败,延迟移植);检出噬血细胞;②次要标准:高热;肝脾肿大;血清铁蛋白水平升高;乳酸脱氢酶水平升高。Abdelkefi 等^[14]也提出用于 HSCT 后 HLH 的诊断标准:①持续发热 > 7 d;②外周血细胞减少 ≥ 2 系: $\text{Hb} < 90$ g/L, $\text{PLT} < 100 \times 10^9$ /L,中性粒细胞 $< 1 \times 10^9$ /L;③血清铁蛋白 > 1000 ng/mL;④骨髓中有超过 3% 的成熟巨噬细胞。该研究团队建议,当观察到患者持续发热伴进行性血细胞减少和铁蛋白水平升高时,应及早怀疑 HLH 的发生,并考虑行骨髓穿刺。近年,Alblooshi 等^[15]依据 Takagi 的标准回顾了 57 例已报道的 HSCT 后 HLH,重点关注是否满足两项主要标准,结果较符合,并发现髓系恶性肿瘤与 HLH 的相关性高于淋巴细胞系恶性肿瘤,且 UCB 后的 HLH 发病率相较于外周血或骨髓 HSCT 更高,这提示了 HLH 与不同原发肿瘤及移植方式的相关性,有助于临床上对相关 sHLH 的及时考虑和诊断。

对于 CAR-T 后 HLH,已发表的诊断标准较

少,MD Anderson 癌症中心的 Neelapu 等^[16]提出了诊断建议:在细胞因子释放综合征期,铁蛋白水平峰值 $> 10\ 000$ ng/mL,并出现以下任何两种情况:血清胆红素或转氨酶升高 ≥ 3 级;少尿或血清肌酐升高 ≥ 3 级;肺水肿 ≥ 3 级;骨髓或其他器官中检出噬血细胞。Shah 等^[17]对 Neelapu 的诊断标准进行了修改,以对 CD22 CAR-T 治疗相关 HLH 样表现进行定义:铁蛋白峰值 $> 100\ 000$ μg /L,并至少符合以下两项标准:转氨酶或胆红素 ≥ 3 级;肌酐水平 ≥ 3 级;肺水肿 ≥ 3 级;骨髓穿刺或活检可见噬血细胞。Sandler 等^[8]对欧洲血液和移植协会(EBMT)附属中心发生的 HSCT/CAR-T 治疗后 HLH 患者(2016—2018 年)进行了调查与总结。在相关 HLH 的诊断上,83 个中心最常选择 HLH-2004 指南及 HScore 评分标准^[18],其他包括 Takagi 等修订的 UCB-HLH 标准、MD Anderson 制定的 CAR-T 后 HLH 标准^[16],以及国际儿童风湿病试验组织(PRINTO)制定的全身型幼年特发性关节炎(sJIA)相关 HLH 标准,而部分中心选择了以上方法的结合。对于 HSCT 或 CAR-T 治疗后 HLH 的筛查,血清铁蛋白是大部分中心最常用的筛查指标,但临界值的选择差异较大,提示未来应进行更多铁蛋白的相关研究,以帮助对治疗相关 HLH 的筛查、诊断。

2.1.2 药物相关 HLH 的诊断 在目前的研究与病例报告中,药物相关 HLH 的诊断主要依靠 HLH-2004,或结合 HScore。化疗相关 HLH 在肿瘤诱导、巩固及维持治疗阶段均可发生^[19-20],张婉妍等^[21]在诊断化疗相关 HLH 时,将发生时间限定在肿瘤化疗诱导缓解或维持治疗阶段,以和肿瘤本身诱发的 HLH 进行区分。Runge 等^[22]、Ambinder 等^[23]在 HLH-2004 基础上,结合了有无肿瘤活动表现或感染因素进行综合考虑。Lehberg 等^[19]认为恶性肿瘤和化疗相关 HLH 都常伴随感染,所以将无感染因素作为诊断标准的建议^[24]需重新考虑。Nosedá 等^[25]观察到免疫检查点抑制剂相关 HLH 的发生晚于治疗起始时间,且通常没有其他免疫相关不良事件和伴随感染,建议临床上结合这些发现对免疫检查点抑制剂相关 HLH 进行考虑和诊断。

2.2 血液系统肿瘤治疗相关 HLH 的治疗策略

HLH 的治疗主要包括两方面:一是针对 HLH 的诱导缓解治疗,旨在纠正高细胞因子状态,控制 HLH 的进展;二是进行病因治疗,控制原发病及感染等其他诱发因素,以防止 HLH 的复发。目前公认的 HLH 治疗方案为 HLH-94^[26]和基于此修改后的 HLH-2004 指南^[12],所用药物包括依托泊苷、地塞米松、环孢素 A,以及中枢神经毒性治疗所需鞘内注射用甲氨蝶呤,后一方案将环孢素 A

提前到与依托泊苷同时使用。但根据国际组织细胞协会的新意见^[27],在诱导治疗中,推荐 HLH-94 作为以依托泊苷为基础的治疗方案,并建议重点依据疾病的严重程度和进展情况进行个体化治疗,如不满足 5 项诊断标准的患者也可能从及时的 HLH 治疗中获益,也并非所有 HLH 患者都需使用依托泊苷,特别是一些恶性肿瘤相关 HLH 患者。

从不多的临床资料中可看出,目前对于血液肿瘤治疗相关 HLH 的治疗,临床工作者多在 HLH-94 的基础上,行以皮质醇为基础的化疗与细胞因子导向等治疗的联合方案^[8,28-29]。由于常合并感染和多器官受累,抗感染治疗和器官支持治疗也是必需手段^[30]。

2.2.1 HSCT 及 CAR-T 相关 HLH 的治疗 对于 HSCT 相关 HLH, Takagi 等^[10]使用了多种治疗方案,其中使用糖皮质激素单药治疗的 3/13 例 HLH 得到缓解,接受了二次 UCB 的 4 例患者都维持了较长时间的移植。但总体预后差,HLH 患者的总生存率显著低于非 HLH 患者。Takagi 的研究提示二次 UCB 同样对移植后 HLH 患者有效。在 Alblooshi 等^[15]的回顾研究中,皮质类固醇仍是主要治疗药物,使用剂量从 1~2 mg/kg 到每次 500~1000 mg 的冲击治疗量。环孢素和依托泊苷则用于随访治疗,静脉注射免疫球蛋白(IVIG)用于病毒诱发的移植后 HLH,二次移植则是移植失败后 HLH 的挽救治疗方案。

对于 CAR-T 相关 HLH, Neelapu 等^[16]建议首先使用抗 IL-6 药物和皮质醇对器官毒性 ≥ 3 级的患者进行治疗,如果患者在 48 h 内没有临床或血清学上的改善,则考虑额外给予 75~100 mg/m² 依托泊苷,4~7 d 后还可重复使用,以达到有效的疾病控制并提高生存率。对于出现 HLH 相关神经毒性表现的患者,研究者建议考虑鞘内应用阿糖胞苷(伴或不伴氢化可的松)。

对于 HSCT/CAR-T 相关 HLH 的治疗,在 Sandler 等^[8]的研究中,各 EBMT 中心选择了 HLH-2004、HLH-94、MD Anderson 和 La Rosée 等^[4]建议的方案。常用的是皮质醇+其他化疗药物(25%),单用皮质醇(10%),及以皮质醇为基础,化疗、单克隆抗体、细胞因子阻断剂组合的方案。最常用的药物是依托泊苷、利妥昔单抗和托珠单抗,其他包括体外细胞因子吸附器 Cytosorb、JAK1/2 抑制剂鲁索替尼(ruxolitinib)、环孢素 A、IVIG、IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素(anakinra)、阿仑单抗(alemtuzumab)和 ATG 等。

2.2.2 药物治疗相关 HLH 的治疗 对于化疗相关 HLH,在肿瘤无复发的情况下,专家共识^[5,13]建议推迟后续化疗或中止维持治疗,并依据疾病严重程度进行 HLH 导向治疗,对重症患者可行剂量调

整的依托泊苷联合皮质醇治疗^[13]。由于此类 HLH 常伴随感染,所以还应给予针对性抗感染治疗,或进行积极预防和定期监测,高载量 EBV 感染时可考虑抗 B 细胞治疗^[5]。La Rosée 等^[4]建议使用皮质醇(强的松龙 1~2 mg/kg 或地塞米松 5~10 mg/m²)和 IVIG(1.6 g/kg, 2~3 d)控制炎症反应,并谨慎使用依托泊苷,以免影响免疫重建。在 Lehmborg 等^[19]的研究中,7 例患者中止化疗后,接受了抗感染治疗及 HLH 导向治疗,包括单用皮质醇到含有依托泊苷的方案,1 例加用了抗 CD25 抗体,患者 6 个月总生存率为 63%。Ambinder 等^[23]总结了 5 例罕见的伊布替尼相关 HLH,治疗方案为在皮质醇的基础上,增减依托泊苷、环孢素 A、免疫球蛋白、环磷酰胺或托珠单抗的使用,但均无临床改善。在 Runge 等^[22]的报道中,多发性骨髓瘤患者接受过自体造血干细胞移植,在维持治疗阶段服用来那度胺 3 年后出现 HLH,但肿瘤无活动迹象,立即停用来那度胺并使用地塞米松减量治疗 8 周后,患者病情恢复。

2.2.3 挽救治疗 关于难治/复发性 HLH 的治疗,国内外尚无统一的标准方案,现于淋巴瘤或恶性肿瘤难治/复发性 HLH 方面,总结一些共识与研究^[1,4,13,31]的方案建议:① DEP 联合化疗方案^[32]:该方案包括脂质体多柔比星、依托泊苷和甲泼尼龙,具有抑制细胞因子分泌及相应侵袭性损伤的作用,在其前瞻性研究中,总缓解率达 76.2% (48/63),完全缓解率为 27.0%,部分缓解率为 49.2%,且未见明显骨髓、心脏及肝毒性等不良反应,但目前只适用于成人,国内还推荐用于淋巴瘤相关 HLH 的初始诱导治疗^[13];②阿仑单抗为基础的联合化疗方案:已有研究表明阿仑单抗对难治性儿童患者有益^[33],并有助于提高 HSCT 前存活率,目前成人相关临床试验还在进行中(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02385110);③ HSCT 方案:若发生 HSCT 失败后 HLH^[10,15]或其他复发难治性 HLH,可行 HSCT 挽救治疗。

另外,鲁索替尼具有抑制炎症反应、改善皮质醇耐药及促进组织修复^[34-35]等特点,Wang 等^[36]正在进行鲁索替尼联合 DEP(Ru-DEP)的前瞻性临床研究,该方案对 DEP 后的难治/复发性 HLH 仍有效,Boonstra 等^[37]的研究也支持了鲁索替尼对成人 sHLH 治疗的有效性。其他挽救性治疗还包括血浆置换、脾切除术和细胞因子吸附^[2]等。

3 小结

血液系统肿瘤治疗相关 HLH 是一类少见的临床综合征,因其引发因素易被忽视或掩盖,且目前尚无统一诊治标准,故易出现治疗不及时、患者病死率高等情况。因此,未来多中心合作对提高此类 HLH 的认知尤为重要。

参考文献

- [1] Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Cancer*, 2017, 123(17): 3229-3240.
- [2] Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(4): 101515.
- [3] Sepulveda FE, de Saint BG. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 49: 20-26.
- [4] 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.
- [5] Lehmborg K, Nichols KE, Henter J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies[J]. *Haematologica (Roma)*, 2015, 100(8): 997-1004.
- [6] 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.
- [7] 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(11): e27929.
- [8] Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP)[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 524.
- [9] Vick EJ, Patel K, Prouet P, et al. Proliferation through activation: hemophagocytic lymphohistiocytosis in hematologic malignancy[J]. *Blood Adv*, 2017, 1(12): 779-791.
- [10] Takagi S, Masuoka K, Uchida N, et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults[J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(4): 543-553.
- [11] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
- [12] 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.
- [13] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(18): 1389-1393.
- [14] Abdelkefi A, Jamil WB, Torjman L, et al. Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective observational study[J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(3): 368-373.
- [15] Alblooshi RM, Deotare U, Michelis FV, et al. My ja-mais vu in post allogeneic hematopoietic cell transplant: a review on secondary hemophagocytosis in adults[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(5): 867-872.
- [16] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47-62.
- [17] Shah NN, Highfill SL, Shalabi H, et al. CD4/CD8 T-Cell Selection Affects Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Potency and Toxicity: Updated Results From a Phase I Anti-CD22 CAR T-Cell Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1938-1950.
- [18] 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.
- [19] Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4): 539-549.
- [20] Trebo MM, Attarbaschi A, Mann G, et al. Histiocytosis following T-acute lymphoblastic leukemia: A BFM study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 46(12): 1735-1741.
- [21] 张婉妍, 张园, 董南南, 等. 儿童恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征 24 例临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(4): 295-297.
- [22] Runge E, Kou CJ, Rendo M, et al. Lenalidomide-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Plasma Cell Phagocytosis[J]. *Cureus*, 2021, 13(4): e14409.
- [23] Ambinder AJ, Hambley B, Shanbhag S, et al. Ibrutinib-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case series from Johns Hopkins[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(11): E296-E299.
- [24] Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 38(1-2): 121-130.
- [25] Nosedà R, Bertoli R, Müller L, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports[J]. *J Immunotherapy Cancer*, 2019, 7(1): 117.
- [26] Henter JI, Arico M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society

- [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(5):342-347.
- [27] Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5):1508-1517.
- [28] Lackner H, Seidel MG, Strenger V, et al. Hemophagocytic syndrome in children with acute monoblastic leukemia-another cause of fever of unknown origin [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(12):3519-3523.
- [29] Delavigne K, Berard E, Bertoli S, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy[J]. *Haematologica*, 2014, 99(3):474-480.
- [30] Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2019, 58(1):5-17.
- [31] 王昭, 王天有. 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.
- [32] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(19):2186-2192.
- [33] 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.
- [34] Meyer LK, Verbist KC, Albeituni S, et al. JAK/STAT pathway inhibition sensitizes CD8 T cells to dexamethasone-induced apoptosis in hyperinflammation[J]. *Blood*, 2020, 136(6):657-668.
- [35] Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice [J]. *Blood*, 2016, 128(1):60-71.
- [36] 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.
- [37] Boonstra PS, Ahmed A, Merrill SA, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(4):E103-E105.

(收稿日期:2021-11-24)