

# 中枢神经系统 EBV 感染对 EBV 相关噬血细胞综合征患者预后的影响

金志丽<sup>1</sup> 王旖旎<sup>2</sup> 吴林<sup>2</sup> 王昭<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:探讨中枢神经系统 EB 病毒(EBV)感染对 EBV 相关噬血细胞综合征(EBV-HLH)患者预后的影响。方法:回顾性分析 2017 年 1 月 1 日—2019 年 9 月 1 日我院血液科诊治的 88 例 EBV-HLH 患者的临床资料,该 88 例患者全部完善腰椎穿刺及脑脊液 EBV-DNA 检测。临床资料包括患者性别、年龄、脑脊液 EBV-DNA 拷贝数、脑脊液白细胞、潘氏试验、脑脊液总蛋白、脑脊液葡萄糖,是否行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)、预后、生存时间等。结果:EBV<sup>+</sup>患者(44 例)的脑脊液白细胞、潘氏试验、脑脊液总蛋白、脑脊液葡萄糖指标与 EBV<sup>-</sup>患者(44 例)比较,差异均无统计学意义;EBV<sup>+</sup>患者的生存时间明显差于 EBV<sup>-</sup>患者(7.3 个月 vs 8.2 个月, $P=0.049$ )。行 allo-HSCT 患者(60 例)的生存时间明显优于未行 allo-HSCT 患者(28 例)(9.8 个月 vs 4.7 个月, $P=0.040$ )。在 44 例脑脊液 EBV-DNA 阳性患者中,行 allo-HSCT 患者(32 例)的生存时间明显优于未行 allo-HSCT 患者(12 例)(19.6 个月 vs 4.3 个月, $P<0.001$ )。此 44 例患者脑脊液最高 EBV-DNA 拷贝数的中位数为  $1.0 \times 10^4$  拷贝/mL,以  $1.0 \times 10^4$  拷贝/mL 为界,脑脊液 EBV-DNA 拷贝数高的患者(17 例)生存时间明显差于脑脊液 EBV-DNA 拷贝数低患者(27 例)(5.2 个月 vs 17.0 个月, $P=0.030$ )。在 31 例多次进行脑脊液 EBV-DNA 检测的患者中,27 例患者首次脑脊液 EBV-DNA 阳性。将此 27 例患者根据脑脊液 EBV-DNA 是否由阳性转为阴性分组,脑脊液 EBV-DNA 阳性转为阴性患者(16 例)的生存时间明显优于脑脊液 EBV-DNA 持续阳性患者(11 例)(9.4 个月 vs 5.0 个月, $P=0.038$ )。结论:在 EBV-HLH 患者中,中枢神经系统 EBV 感染是一个不良预后因素。脑脊液 EBV-DNA 拷贝数及变化趋势对 EBV-HLH 患者的预后存在影响,监测脑脊液 EBV-DNA 拷贝数变化具有重要意义。对于脑脊液 EBV-DNA 阳性的 EBV-HLH 患者,allo-HSCT 可以改善其预后。

**[关键词]** 噬血细胞综合征;中枢神经系统;EB 病毒感染;异基因造血干细胞移植

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.006

[中图分类号] R55 [文献标志码] A

## Effect of EBV infection in central nervous system on prognosis of patients with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

JIN Zhili<sup>1</sup> WANG Yini<sup>2</sup> WU Lin<sup>2</sup> WANG Zhao<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Research Ward, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University)

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

**Abstract Objective:** To explore the effect of EBV infection in central nervous system on the prognosis of patients with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH). **Methods:** Clinical data of 88 patients with EBV-HLH diagnosed and treated in our hospital from January 1, 2017 to September 1, 2019 were retrospectively analyzed. All 88 patients completed lumbar puncture and cerebrospinal fluid EBV-DNA detection. Clinical data included patients' gender, age, copy number of EBV-DNA in cerebrospinal fluid, cerebrospinal fluid leukocytes, pan test, cerebrospinal fluid total protein and glucose in routine biochemical examination of cerebrospinal fluid, whether allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) was performed, prognosis, survival time and so on. **Results:** There was no significant difference in cerebrospinal fluid leukocytes, pan test, cerebrospinal fluid total protein and glucose between EBV<sup>+</sup> patients (44 cases) and EBV<sup>-</sup> patients (44 cases), and the survival time in EBV<sup>+</sup> patients was significantly worse than that in EBV<sup>-</sup> patients (7.3 months vs 8.2 months,  $P=0.049$ ). The survival time in patients underwent allo-HSCT (60 cases) was significantly better than that in patients without allo-HSCT (28 cases) (9.8 months vs 4.7 months,  $P=0.040$ ). Among the 44 patients with EBV-

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京友谊医院研究型病房(北京,100050)

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京友谊医院血液科

通信作者:王昭,E-mail:wangzhao@ccmu.edu.cn

DNA positive in cerebrospinal fluid, the survival time in patients underwent allo-HSCT(32 cases) was significantly better than that in patients without allo-HSCT(12 cases)(19.6 months vs 4.3 months,  $P < 0.001$ ). The median of the highest EBV-DNA copy number in cerebrospinal fluid was  $1.0 \times 10^4$  copies/mL, taking  $1.0 \times 10^4$  copies/mL as the boundary, the survival time of patients with high EBV-DNA copy number in cerebrospinal fluid(17 cases) was significantly worse than that of patients with low EBV-DNA copy number in cerebrospinal fluid(27 cases)(5.2 months vs 17.0 months,  $P = 0.030$ ). Among 31 patients who underwent cerebrospinal fluid EBV-DNA detection for many times, 27 cases were positive for EBV-DNA in cerebrospinal fluid for the first time. And they were divided into 2 groups according to whether the cerebrospinal fluid EBV-DNA detection changed from positive to negative. The survival time of patients in the cerebrospinal fluid EBV-DNA changed from positive to negative group(16 cases) was significantly better than that in the cerebrospinal fluid EBV-DNA continuous positive group(11 cases)(9.4 months vs 5.0 months,  $P = 0.038$ ). **Conclusion:** EBV infection of the central nervous system is a poor prognostic factor in patients with EBV-HLH. The EBV-DNA copy number and changes in EBV-DNA in cerebrospinal fluid can affect the prognosis of patients with EBV-HLH. It is of great significance to monitor the changes in EBV-DNA copy number in the cerebrospinal fluid. Allo-HSCT can improve the prognosis of EBV-HLH patients with EBV-DNA positive in cerebrospinal fluid.

**Key words** hemophagocytic lymphohistiocytosis; central nervous system; Epstein-Barr virus infection; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种进展迅速且致命的疾病,其特征是免疫过度激活导致的高炎症因子血症。HLH可分为由于基因突变导致的细胞功能异常的原发性HLH以及继发于感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等原因的继发性HLH<sup>[1-3]</sup>。在感染相关HLH中,EBV-HLH是最为常见的一种,相较于其他类型感染相关HLH,EBV-HLH患者预后更差、死亡率更高<sup>[4]</sup>。有研究报道1例EBV-HLH患者出现严重中枢神经系统(central nervous system, CNS)累及,表现为脉络丛内大量巨噬细胞,大脑、小脑和脑干广泛神经元丢失和胶质增生<sup>[5]</sup>。目前,不同机构报道的HLH患者CNS累及发病率并不完全一致,波动于10%~73%,神经系统表现多种多样,包括癫痫发作、易怒、颅神经麻痹、脑膜炎、共济失调和脑脊液异常等<sup>[6]</sup>。有研究报道76.47%的HLH患者存在脑脊液异常<sup>[7]</sup>。目前现有的报道主要集中于CNS的症状和影像学表现,涉及脑脊液病因学的研究非常少见。EBV在HLH的发生、发展中发挥重要作用。本研究旨在探讨CNS相关EBV感染对EBV-HLH患者预后的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析2017年1月1日—2019年9月1日我院血液科诊治的88例EBV-HLH患者的临床资料,该88例患者因病情需要完善腰椎穿刺及脑脊液EBV-DNA检测,所有患者均在腰椎穿刺前签署知情同意书[2017年1月1日—2019年9月1日共收治HLH患者680例,其中EBV-HLH患者167例(24.56%)。对于EBV-HLH患者,当患者血小板计数大于 $50 \times 10^9/L$ 时,均建议进行腰穿完善脑脊液EBV-DNA检测,最终88例EBV-HLH患者进行腰穿完善了脑脊液EBV-DNA

检测。

### 1.2 纳入标准

(1)符合HLH-2004诊断中继发性HLH标准<sup>[8]</sup>;以下8条指标中符合5条及以上:①发热,体温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$ ,持续 $> 7$  d;②脾大(肋下 $\geq 3$  cm);③外周血中 $\geq$ 两系血细胞减少(中性粒细胞绝对值 $< 1.0 \times 10^9/L$ ;血红蛋白 $< 90$  g/L;血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 且非骨髓造血功能减低所致);④高甘油三酯血症( $> 3$  mmol/L)和(或)低纤维蛋白原血症( $< 1.5$  g/L);⑤骨髓、肝、脾、淋巴结中发现噬血现象;⑥NK细胞活性减低或缺如;⑦可溶性IL-2受体升高;⑧铁蛋白 $\geq 500$   $\mu\text{g}/L$ 。(2)患者外周血单个核细胞或血浆中EBV-DNA拷贝数 $> 500$ 拷贝/mL[通过EBV国际标准,即09/260(NIBSC编号)检测<sup>[9]</sup>]。(3)完善腰椎穿刺及脑脊液EBV-DNA检测。(4)通过HLH相关缺陷基因检测排除原发性HLH。(5)通过PET-CT、骨髓活检、病理检查等排除肿瘤相关HLH。

### 1.3 观察指标

观察指标包括患者性别、年龄、脑脊液EBV-DNA拷贝数、脑脊液白细胞、潘氏试验、脑脊液总蛋白、脑脊液葡萄糖,是否行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)、预后、生存时间等。

### 1.4 方法

①脑脊液EBV-DNA检测方法:实时荧光定量(qPCR)和TaqMan水解探针法扩增送检样品中EBV特异性DNA片段,依据标准品建立的标准曲线来定量样品中EBV-DNA。脑脊液EBV检测阳性阈值为脑脊液EBV-DNA拷贝数 $> 500$ 拷贝/mL。②治疗方案:患者入院后给予LDEP(培门冬酶、脂质体阿霉素、依托泊苷、甲泼尼龙)方案治疗<sup>[8]</sup>,若患者为复发/难治性HLH或CNS累及时建议患者行allo-HSCT。③随访:采用电话随访的

方式,随访时间截止于 2020 年 2 月 1 日。④研究方案:将 88 例患者根据脑脊液 EBV-DNA 检测结果是否为阳性分为 2 组,比较 2 组患者脑脊液常规生化结果,对 2 组患者生存时间进行统计学分析。将 88 例患者根据是否行 allo-HSCT 分为 2 组,对 2 组患者生存时间进行统计学分析。在脑脊液 EBV-DNA 阳性患者中,根据患者是否行 allo-HSCT 分为 2 组,以及根据脑脊液最高 EBV-DNA 拷贝数分为 2 组,分别对 2 组患者生存时间进行统计学分析。在多次进行脑脊液 EBV-DNA 检测的患者中,根据脑脊液 EBV-DNA 是否由阳性转为阴性分为 2 组,对 2 组患者生存时间进行统计学分析,从而探讨脑脊液 EBV 感染情况对 EBV-HLH 患者预后的影响。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。计量资料如果符合正态分布,以  $\bar{X} \pm S$  表示,如果为非正态分布,以中位数表示;计数资料以例(%)表示;应用 Kaplan-Meier 法对 EBV-HLH 患者的预后进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

在 88 例 EBV-HLH 患者中,男 53 例,女 35 例;年龄 4~62 岁,中位 26 岁;44 例脑脊液 EBV-DNA 阳性,44 例脑脊液 EBV-DNA 阴性;60 例进行了 allo-HSCT(其中 32 例脑脊液 EBV-DNA 阳性,28 例脑脊液 EBV-DNA 阴性),28 例未进行 allo-HSCT(其中 12 例脑脊液 EBV-DNA 阳性,16 例脑脊液 EBV-DNA 阴性)。

57 例患者仅进行 1 次腰椎穿刺及脑脊液 EBV-DNA 检测,其中 16 例脑脊液 EBV-DNA 阳性,41 例脑脊液 EBV-DNA 阴性。在患者血小板计数大于  $50 \times 10^9/L$  时,建议定期复查脑脊液 EBV-DNA,特别对于脑脊液 EBV-DNA 阳性的患者,在复查腰穿的同时鞘内注射甲氨蝶呤 10 mg 联合地塞米松 5 mg 治疗。在脑脊液 EBV-DNA 阳性的 16 例患者中,9 例拒绝再次腰椎穿刺,7 例因血小板明显减低,无法再次行腰椎穿刺。31 例患者进行了多次腰椎穿刺及脑脊液 EBV-DNA 检测,其中 14 例进行 2 次腰穿检测,5 例进行 3 次腰穿检测,5 例进行 4 次腰穿检测,3 例进行 5 次腰穿检测,1 例进行 6 次腰穿检测,2 例进行 7 次腰穿检测,1 例进行 8 次腰穿检测。

### 2.2 脑脊液常规生化结果比较

在脑脊液白细胞方面,EBV<sup>+</sup>组中脑脊液白细胞升高患者 5 例(11.36%,5/44),EBV<sup>-</sup>组中脑脊液白细胞升高患者 3 例(6.82%,3/44),差异无统计学意义( $P = 0.370$ )。在脑脊液潘氏试验方面,

EBV<sup>+</sup>组中脑脊液潘氏试验阳性患者 2 例(4.55%,2/44),EBV<sup>-</sup>组中脑脊液潘氏试验阳性患者 1 例(2.27%,1/44),差异无统计学意义( $P = 0.562$ )。在脑脊液总蛋白方面,EBV<sup>+</sup>组中脑脊液总蛋白升高患者 12 例(27.27%,12/44),EBV<sup>-</sup>组中脑脊液总蛋白升高患者 15 例(34.09%,15/44),差异无统计学意义( $P = 0.192$ )。在脑脊液葡萄糖方面,EBV<sup>+</sup>组中脑脊液葡萄糖异常患者 14 例(31.82%,14/44),EBV<sup>-</sup>组中脑脊液葡萄糖异常患者 15 例(34.09%,15/44),差异无统计学意义( $P = 0.711$ )。

### 2.3 生存分析

EBV<sup>+</sup>组患者(44 例)的预后明显差于 EBV<sup>-</sup>组患者(44 例),生存时间差异有统计学意义(7.3 个月 vs 8.2 个月, $P = 0.049$ )(图 1)。行 allo-HSCT 组患者(60 例)的预后明显优于未行 allo-HSCT 组患者(28 例),生存时间差异有统计学意义(9.8 个月 vs 4.7 个月, $P = 0.040$ )(图 2)。在 60 例接受 allo-HSCT 的 EBV-HLH 患者中,EBV<sup>+</sup>组(32 例)和 EBV<sup>-</sup>组(28 例)患者的生存时间差异无统计学意义(9.4 个月 vs 10.5 个月, $P = 0.540$ )(图 3)。在未接受 allo-HSCT 的 28 例 EBV-HLH 患者中,EBV<sup>+</sup>组(12 例)患者的预后明显差于 EBV<sup>-</sup>组(16 例),生存时间差异有统计学意义(4.5 个月 vs 5.5 个月, $P = 0.002$ )(图 4)。

在 44 例脑脊液 EBV-DNA 阳性患者中,行 allo-HSCT 患者(32 例)的预后明显优于未行 allo-HSCT 患者(12 例),生存时间差异有统计学意义(19.6 个月 vs 4.3 个月, $P < 0.001$ )(图 5)。此 44 例患者的脑脊液最高 EBV-DNA 拷贝数为  $5.7 \times 10^2$  拷贝/mL ~  $2.8 \times 10^5$  拷贝/mL,中位数为  $1.0 \times 10^4$  拷贝/mL(21 例脑脊液 EBV-DNA 拷贝数  $< 1.0 \times 10^4$  拷贝/mL,6 例脑脊液 EBV-DNA 拷贝数 =  $1.0 \times 10^4$  拷贝/mL,17 例脑脊液 EBV-DNA 拷贝数  $> 1.0 \times 10^4$  拷贝/mL)。以  $1.0 \times 10^4$  拷贝/mL 为界,脑脊液 EBV-DNA 拷贝数高的患者(17 例)预后明显差于脑脊液 EBV-DNA 拷贝数低的患者(27 例),生存时间差异有统计学意义(5.2 个月 vs 17.0 个月, $P = 0.030$ )(图 6)。

在 44 例脑脊液 EBV-DNA 阴性患者中,行 allo-HSCT 患者(28 例)的生存时间与未行 allo-HSCT 患者(16 例)比较,差异无统计学意义( $P = 0.809$ )。

31 例患者进行了多次腰椎穿刺及脑脊液 EBV-DNA 检测,在首次腰椎穿刺中,4 例脑脊液 EBV-DNA 阴性,27 例脑脊液 EBV-DNA 阳性。在 27 例脑脊液 EBV-DNA 阳性患者中,16 例脑脊液 EBV-DNA 阳性转为阴性,11 例脑脊液 EBV-DNA 持续为阳性,脑脊液 EBV-DNA 阳性转为阴

性患者的预后明显优于脑脊液 EBV-DNA 持续阳性患者,生存时间差异有统计学意义(9.4 个月 vs 5.0 个月,  $P=0.038$ )(图 7)。在脑脊液 EBV-DNA

阳性转为阴性的 16 例患者中,所有患者均接受鞘内注射地塞米松和甲氨蝶呤治疗,其中 15 例接受 allo-HSCT,1 例未接受 allo-HSCT。

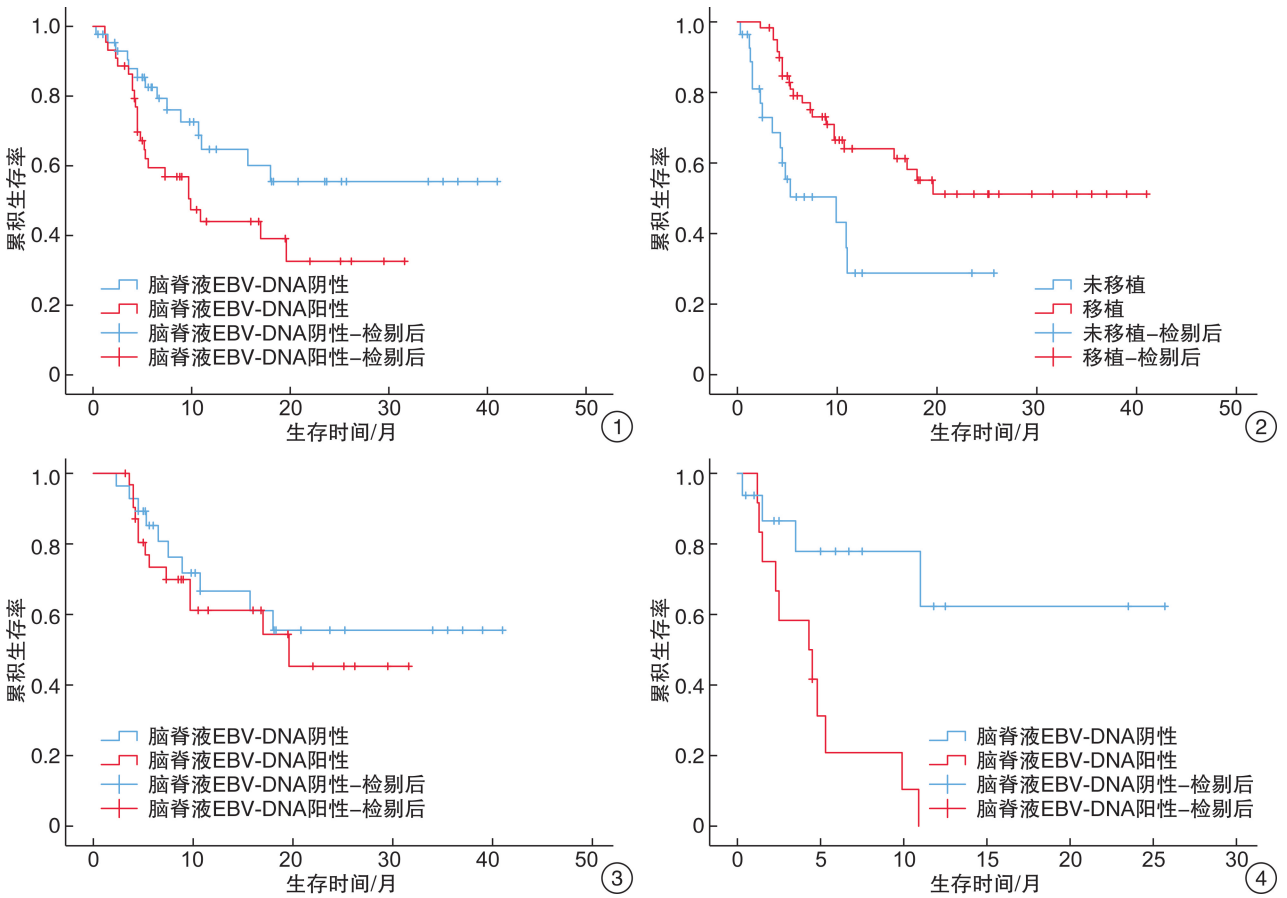


图 1 脑脊液 EBV-DNA 阳性组和阴性组患者的生存曲线； 图 2 行 allo-HSCT 组和未行 allo-HSCT 组患者的生存曲线； 图 3 行 allo-HSCT 患者中,脑脊液 EBV-DNA 阳性组和阴性组患者的生存曲线； 图 4 未行 allo-HSCT 患者中,脑脊液 EBV-DNA 阳性组和阴性组患者的生存曲线

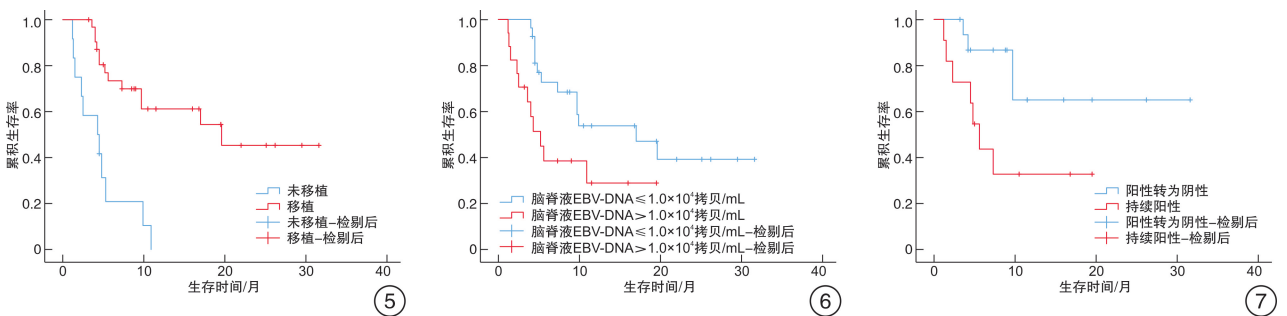


图 5 在脑脊液 EBV-DNA 阳性患者中,行 allo-HSCT 和未行 allo-HSCT 患者的生存曲线； 图 6 在 44 例脑脊液 EBV-DNA 阳性患者中,EBV-DNA 拷贝数  $\leq 1.0 \times 10^4$  拷贝/mL 和  $> 1.0 \times 10^4$  拷贝/mL 患者的生存曲线； 图 7 在 27 例脑脊液 EBV-DNA 阳性患者中,EBV-DNA 阳性转为阴性和持续阳性患者的生存曲线

### 3 讨论

HLH 是一种严重威胁生命的多系统疾病, CNS 受累是一个预后不良的因素<sup>[10]</sup>。有报道了 1 例 EBV-HLH 患者出现严重 CNS 累及,表现为脉络丛内大量巨噬细胞,大脑、小脑和脑干广泛神经元丢失和胶质增生<sup>[5]</sup>。有研究对 HLH 患者

CNS 的磁共振特征与生化指标相关性进行研究, 结果发现 HLH 患者头部磁共振特征可能与乳酸脱氢酶、血小板、纤维蛋白原等指标有一定的相关性<sup>[11]</sup>。目前研究主要集中于 HLH 患者 CNS 的症状和影像学表现,涉及脑脊液病因学的研究非常少



见。EBV 在 HLH 的发生、发展中起重要作用。外周血 EBV-DNA  $< 1 \times 10^5$  拷贝/mL 患者与 EBV-DNA  $\geq 1 \times 10^5$  拷贝/mL 患者比较,以及 EBV-DNA  $< 1 \times 10^6$  拷贝/mL 患者和 EBV-DNA  $\geq 1 \times 10^6$  拷贝/mL 患者比较,低拷贝数的患者均有显著延长的生存时间。经过治疗后,EBV-DNA 拷贝数降低 100 倍以上者比降低 100 倍以下者有显著延长的生存时间( $P = 0.018$ )<sup>[12]</sup>,提示 EBV 与 HLH 患者预后密切相关。本研究旨在探讨 CNS 相关 EBV 感染对 EBV-HLH 患者预后的影响。

Chen 等<sup>[13]</sup> 研究结果显示,伴 CNS 累及的 HLH 患者总生存率显著低于未伴 CNS 累及的患者,CNS 累及是 HLH 患者预后不良的独立危险因素。本研究中,脑脊液 EBV-DNA 阳性的患者与脑脊液 EBV-DNA 阴性的患者间生存时间差异有统计学意义( $P = 0.049$ ),说明脑脊液 EBV 感染对 EBV-HLH 患者的预后存在影响。目前国内外多项研究均证实,一旦有 CNS 受累,无论是临床表现、影像学亦或脑脊液异常,均预示更差的预后,而 allo-HSCT 可以明显改善预后。2011 年, Jordan 等<sup>[14]</sup> 明确提出 CNS 受累 HLH 患者符合 allo-HSCT 治疗指征。通过 allo-HSCT,可以逆转 CNS 症状并改善长期预后。因此,积极诱导治疗缓解后行 allo-HSCT 已成为目前治疗 CNS-HLH 的主要手段。本研究中,EBV-HLH 患者根据是否行 allo-HSCT 进行分组,结果发现行 allo-HSCT 组患者的预后明显优于未行 allo-HSCT 组患者,生存时间差异有统计学意义( $P = 0.040$ );而在脑脊液 EBV-DNA 阳性患者中,行 allo-HSCT 患者的预后明显优于未行 allo-HSCT 患者,生存时间差异亦有统计学意义( $P < 0.001$ ),这也说明对于脑脊液 EBV-DNA 检测为阳性的 EBV-HLH 患者,allo-HSCT 可以改善其预后。

44 例脑脊液 EBV-DNA 阳性患者中,脑脊液 EBV-DNA 拷贝数高的患者预后差于脑脊液 EBV-DNA 拷贝数低的患者;同时发现脑脊液 EBV-DNA 阳性转为阴性患者的预后优于脑脊液 EBV-DNA 持续阳性患者,这也说明了脑脊液 EBV-DNA 拷贝数及 EBV-DNA 变化趋势对 EBV-HLH 患者的预后存在影响,监测脑脊液中 EBV-DNA 拷贝数变化具有重要意义。

关于 CNS 累及的 HLH 患者,有研究认为鞘内注射药物对于 HLH 患者 CNS 的改善无显著作用,allo-HSCT 是必要的<sup>[15]</sup>。也有研究认为,对于无法行 allo-HSCT 的 EBV-HLH 患者,鞘内注射治疗可以改善其预后<sup>[16]</sup>。本研究中 1 例未进行 allo-HSCT 的患者经过鞘内注射地塞米松及甲氨蝶呤治疗,脑脊液 EBV-DNA 由阳性转为阴性。对于 EBV-HLH 患者来说,鞘内注射地塞米松及甲

氨蝶呤治疗可能对改善病情有所帮助。

综上所述,在 EBV-HLH 患者中,CNS 相关 EBV 感染是一个不良的预后因素。脑脊液 EBV-DNA 拷贝数及变化趋势对 EBV-HLH 患者的预后存在影响,监测脑脊液中 EBV-DNA 拷贝数变化具有重要意义。对于脑脊液 EBV-DNA 阳性的 EBV-HLH 患者,allo-HSCT 可以改善其预后。本研究为单中心数据,具有一定的局限性,有待继续扩大样本量及延长随访时间进行研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 王昭,王晶石. 成人噬血细胞综合征诊断与治疗进展[J]. 临床血液学杂志,2022,35(1):1-5.
- [2] 刘艺,郭涛. 血液系统肿瘤治疗相关噬血细胞综合征的诊疗进展[J]. 临床血液学杂志,2022,35(1):16-20.
- [3] Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic Syndrome and Critical Illness: New Insights into Diagnosis and Management[J]. J Intensive Care Med, 2015, 30(7): 401-412.
- [4] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33(1):35-39.
- [5] Magaki S, Ostrzega N, Ho E, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Epstein-Barr virus in the central nervous system[J]. Hum Pathol, 2017, 59:108-112.
- [6] Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single center experience[J]. Pediatr Neurol, 2014, 50(3):233-237.
- [7] Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Br J Haematol, 2008, 140(3):327-335.
- [8] Henter JI, Horne A, Aricò M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2):124-131.
- [9] Fryer JF, Heath AB, Wilkinson DE, et al. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for Epstein-Barr virus for nucleic acid amplification techniques[J]. Biologicals, 2016, 44(5):423-433.
- [10] Wang Y, Camelo-Piragua S, Abdullah A, et al. Neuroimaging features of CNS histiocytosis syndromes[J]. Clin Imaging, 2020, 60(1):131-140.
- [11] Ma W, Li XJ, Li W, et al. MRI findings of central nervous system involvement in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis: correlation with clinical biochemical tests[J]. Clin Radiol, 2021, 76(2):9-17.

(下转第 337 页)

- by IFN- $\gamma$ [J]. *Blood*,2019,133(19):2043-2055.
- [4] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*,2016,172(2):187-207.
- [5] 何广胜. 免疫抑制治疗再生障碍性贫血的选择[J]. *临床血液学杂志*,2016,29(11):874-876.
- [6] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*,2012,367(1):11-19.
- [7] 陈苗,冯俊,张炎,等. 重型再生障碍性贫血强化免疫抑制治疗中三唑类抗真菌药物与环孢素的相互作用[J]. *临床血液学杂志*,2020,33(1):25-28.
- [8] Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug[J]. *Blood*,2014,123(12):1818-1825.
- [9] Yamazaki H, Ohta K, Iida H, et al. Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy[J]. *Int J Hematol*,2019,110(2):187-196.
- [10] Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia[J]. *N Engl J Med*,2017,376(16):1540-1550.
- [11] Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment:a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party[J]. *Br J Haematol*,1993,85(2):371-377.
- [12] 王素丽,龙启强,何广胜. 促血小板生成素受体激动剂治疗再生障碍性贫血及骨髓增生异常综合征研究进展[J]. *中国实用内科杂志*,2016,36(3):249-251.
- [13] De Latour RP, Marsh J, Iacobelli S, et al. Results of the EBMT SAAWP Phase III Prospective Randomized Multicenter RACE Study of Horse ATG and Cyclosporin with or without Eltrombopag in naive SAA patients[C]. EBMT 2020 abstract, O018.
- [14] Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, et al. Addition of Eltrombopag to Immunosuppressive Therapy in Patients with Newly Diagnosed Aplastic Anemia[J]. *Cancer*,2018,124(21):4192-4201.
- [15] Fattizzo B, Kulasekararaj AG, Hill A, et al. Clinical and morphological predictors of outcome in older aplastic anemia patients treated with eltrombopag[J]. *Haematologica*,2019,104(11):e494-e496.
- [16] Zaimoku Y, Patel BA, Shalhoub R, et al. Predicting response of severe aplastic anemia to immunosuppression combined with eltrombopag[J]. *Haematologica*,2022,107(1):126-133.
- [17] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*,2009,144(2):206-216.
- [18] Kuter DJ. Thrombopoietin and Thrombopoietin Mimetics in the Treatment of Thrombocytopenia[J]. *Annu Rev Med*,2009,60:193-206.

(收稿日期:2022-01-03)

(上接第 332 页)

- [12] 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.
- [13] Chen J, Wang X, He P, et al. Viral etiology, clinical and laboratory features of adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Med Virol*,2016,88(3):541-549.
- [14] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*,2011,118(15):4041-4052.
- [15] SparberSauer M, Hönig M, Schulz AS, et al. Patients with early relapse of primary hemophagocytic syndromes or with persistent CNS involvement may benefit from immediate hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*,2009,44(6):333-338.
- [16] Song Y, Pei RJ, Wang YN, et al. Central Nervous System Involvement in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults:A Retrospective Analysis of 96 Patients in a Single Center[J]. *Chin Med J*,2018,131(7):776-783.

(收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-03-04)