

Castleman 病研究进展*

郭美玉¹ 董玉君¹

[摘要] Castleman 病(CD)是一种罕见的淋巴增殖性疾病,临床表现为单发或多发淋巴结肿大,伴或不伴全身多器官系统受累症状。组织学上分为透明血管型、浆细胞型及混合型,临床分为单中心型(UCD)和多中心型(MCD)。MCD 又分为人类疱疹病毒 8 型(HHV8)相关、POEMS 综合征相关和特发性 MCD(iMCD)。目前 CD 发病机制尚未清楚,已经明确的是 HHV8 感染与 HHV8-MCD 相关,人白细胞介素 6 在 iMCD 发病中起关键作用。UCD 通常是局灶性病变,症状轻微,手术切除后可完全缓解;MCD 表现为多发淋巴结肿大、全身炎症性症状、血细胞减少及细胞因子风暴引起的多器官功能障碍,治疗主要采用靶向治疗、化疗、免疫调节治疗等全身治疗,预后较差。目前抗逆转录病毒疗法和利妥昔单抗的使用大大改善了 HIV 阳性/阴性 HHV8-MCD 患者的预后,抗 IL-6 靶向治疗对许多 iMCD 患者有效,但对于难治性患者仍需探索新的治疗方案。近期多个组织发布了 CD 相关的诊断和治疗共识,对 CD 研究和诊疗起到重要促进作用,也越来越受到临床医生的关注。

[关键词] Castleman 病;发病机制;组织病理学;诊断;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.017

[中图分类号] R733 **[文献标志码]** A

Progress in Castleman disease research

GUO Meiyu DONG Yujun

(Department of Hematology, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China)

Corresponding author: DONG Yujun, E-mail: dongy@hsc.pku.edu.cn

Summary Castleman disease(CD) is a rare lymphoproliferative disorder that clinically presents with single or multiple lymph node enlargement with or without symptoms of multi-organ or system involvement. CD is histologically classified as clear vascular, plasma cell and mixed subtype, and clinically classified as unicentric(UCD) or multicentric(MCD). MCD is subdivided into human herpesvirus type 8(HHV8)-associated MCD, POEMS syndrome-associated MCD, and idiopathic MCD(iMCD). The pathogenesis of CD is unclear, but it is established that HHV8 is associated with HHV8-MCD and human interleukin 6 plays a key role in the pathogenesis of iMCD. UCD is usually a focal lesion with mild symptoms and can be completely resolved after surgical excision. MCD presents with multiple lymph node enlargements, systemic inflammatory symptoms, cytopenia and multi-organ dysfunction caused by cytokine storm. The treatment of MCD is mainly systemic therapy such as targeted therapy, chemotherapy and immunomodulatory therapy, but its prognosis is poor. The current use of antiretroviral therapy and rituximab has greatly improved the prognosis of HIV-positive/negative HHV8-MCD patients, and anti-IL-6 targeted therapy is effective for many iMCD patients, but new treatment options still need to be explored for refractory cases. Several CD-related diagnostic and therapeutic consensus have been published recently, playing an important role in promoting CD research and treatment and receiving more and more attention from clinicians.

Key words Castleman disease; pathogenesis; histopathology; diagnosis; treatment

Castleman 病(Castleman disease, CD),又称血管滤泡性淋巴结增生和巨大淋巴结增生,最早是在 1954 年由 Benjamin Castleman 报道。CD 是一类高度异质性的淋巴增殖性疾病,临床表现为单发或多发淋巴结肿大,伴或不伴全身多器官系统受累症状。在美国每年有 6600~7700 人确诊 CD,其中 75%为单中心型^[1],由于诊断困难,其发病率通常

被低估^[2]。CD 组织学上分为透明血管型、浆细胞型及混合型,临床分为单中心型(UCD)和多中心型(MCD),后者又分为特发性 MCD(iMCD)、人类疱疹病毒 8(HHV8)相关 MCD(HHV8-MCD)和 POEMS 相关 MCD(POEMS-MCD),而 iMCD 又分为 iMCD-TAFRO 和非特指型 iMCD(iMCD-NOS)。目前 CD 的发病机制多不清楚,但已明确白细胞介素(IL)-6 在 UCD 和 MCD 中均发挥重要作用,HHV8 在 MCD 中扮演重要角色。UCD 通常是局灶性病变,症状轻微,手术切除后可完全缓解;MCD 患者表现为不同程度的全身症状、血细胞

*基金项目:北京市科委“首都临床特色应用研究”专项项目(No:Z181100001718206)

¹北京大学第一医院血液科(北京,100034)

通信作者:董玉君, E-mail: dongy@hsc.pku.edu.cn

减少、自身免疫反应和(或)器官功能障碍,治疗主要采用全身疗法。由于 CD 的罕见性和临床及病理诊断上的困难,目前对其认识尚不完全。本文就近年来 CD 的研究进展做一简要综述。

1 发病机制

CD 发病机制在各亚型中的研究进展有很大差异。UCD 和 HHV8-MCD 机制研究相对深入,且已经取得一定进展。未来亟需进一步探索 CD 的发病机制,寻找 CD 的生物学标记物,为其诊断及治疗提供参考依据。

有研究表明 UCD 来源于细胞克隆性增生,但肿瘤细胞很可能来源于基质,尤其是滤泡树突状细胞(FDC)。最近一项关于 UCD 患者淋巴结组织二代测序研究显示,近 20% 患者存在体细胞 PDGFR- β 突变^[3],且突变来源于 CD45 阴性非造血细胞。体外实验也证实,该突变与细胞增殖和生存相关^[4]。浆细胞型 UCD 患者可出现高 IL-6 综合征,引起 iMCD 样症状,提示 IL-6 在 UCD 中也占有重要地位^[5]。

已证实 HHV8 感染是 HHV8-MCD 的始动因素,在免疫抑制宿主中,HHV8 在淋巴结浆母细胞中复制并转录为 IL-6 的病毒同系物(vIL-6),可诱导 VEGF 产生,促进血管生成并增加毛细血管通透性^[1],进而出现 MCD 相关症状、体征、淋巴结病理改变及细胞因子(包括人 IL-6 等)变化^[4]。POEMS-MCD 与 POEMS 综合征细胞的细胞因子谱差异尚不清楚,浆细胞体细胞突变引起 VEGF 和 IL-12 表达增加是 POEMS 综合征的驱动因素,故猜测单克隆浆细胞可能是 POEMS-MCD 患者的驱动因素。

目前尚缺乏 iMCD 发病机制研究,但已提出 IL-6 升高与自身免疫机制、肿瘤细胞分泌细胞因子和(或)非 HHV8 病毒的信号转导有关。抗 IL-6 单克隆抗体在缓解患者临床症状和体征方面的成功,以及转基因动物模型的研究证实了 IL-6 在 iMCD 中的核心作用^[6]。但 IL-6 并非在 iMCD 患者中普遍升高,仍有约一半 iMCD 患者对 IL-6 抑制剂没有反应,这部分患者发病可能涉及其他细胞因子和信号通路,提示 IL-6 抗难治性 iMCD 的作用机制是 CD 研究的重要目标之一。最近研究发现活化 T 细胞和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活在 iMCD 发病中发挥重要作用^[7-8],难治性 iMCD 患者中 IL-6 介导 mTOR 激活,mTOR 有望成为 iMCD 的诊断性生物标志物。JAK1/2 抑制剂能够逆转这种反应^[9],需要进一步研究 JAK1/2 抑制剂在 iMCD 中的作用。国内也有研究显示,与对照组比较,iMCD 患者的 IL-6、VEGF、IL-2、IL-12p70、IL-21 及 IL-33 水平均增高^[10]。另外,CD 与 AA 型淀粉样变性、副肿瘤性类天疱疮、闭塞性细支气

管炎和恶性肿瘤(如滤泡树突状细胞肉瘤和 POEMS)之间的联系仍有待探索,可能有助于阐明 CD 和相关疾病的发病机制。

2 组织病理学

CD 依据淋巴结病理表现分为 3 种亚型,分别为透明血管型、浆细胞型及混合型。2017 年,专家组将各亚型组织病理学特征定义如下:透明血管型表现为生发中心退化和显著的血管化,浆细胞型表现为生发中心浆细胞数目增多,混合型兼具二者表现。UCD 病理表型通常为透明血管型,MCD 多为浆细胞型和混合型,HHV8-MCD 病理表型通常为浆细胞型。然而,随着研究深入,UCD 和 MCD 事实上可以表现为任何病理类型。而 iMCD 的诊断并不单纯依靠病理,还需要同时结合影像学 and 临床检验结果^[11-12]。

3 临床表现

UCD 患者主要表现为肿大淋巴结对临近组织器官的压迫症状,肿大淋巴结常见于纵膈、颈部和腹腔/盆腔。浆细胞型或混合型 UCD 患者常出现 iMCD 样症状以及实验室指标异常,极少数合并 AA 型淀粉样变性以及非淀粉样变性相关肾脏疾病也大多发生在浆细胞亚型^[13-14]。此外,UCD 患者发生副肿瘤性类天疱疮、闭塞性细支气管炎、AA 型淀粉样变性、血管肿瘤(如滤泡树突状细胞肉瘤)和淋巴瘤的风险增加^[5]。

MCD 患者多发淋巴结受累(>1),同时合并多种临床和实验室检查异常,常表现为全身症状、体液积聚、血细胞减少和肝肾功能障碍,还可出现自身免疫性、噬血细胞性、炎症性或特发性血细胞减少症、肝脾肿大、多种肾脏疾病(包括继发性淀粉样变性和膜增生性肾小球肾炎)、周围神经病变、肺部异常(如浸润、限制性肺病、淋巴细胞性间质性肺炎和闭塞性细支气管炎)和皮肤异常(包括皮疹、色素沉着、樱桃血管瘤、副肿瘤性类天疱疮和卡波西肉瘤)^[1]。近 50% 的 HHV8-MCD 患者合并噬血细胞综合征,iMCD 患者关节炎、皮肤表现、肾脏疾病和狼疮样症状更常见^[15]。对于病情较严重的患者,应评估是否为 iMCD-TAFRO 亚型。

4 诊断

UCD 影像学上表现为孤立性淋巴结肿大,确诊依赖于病理学检查。HHV8-MCD 的确诊有赖于淋巴结组织 LANA-1 检测 HHV8 阳性和(或)循环中 HHV8-PCR 阳性,POEMS-MCD 的诊断包括多发性神经病变、单克隆 γ 球蛋白血症以及符合以下至少 1 种情况:硬化性骨病,高 VEGF 水平或病理表现符合 CD。2021 年 Castleman 病专家共识已经制定了 iMCD 诊断标准,需要满足以下 2 条主要标准、至少 2 条次要标准(其中至少一条是实验室标准),且除外自身免疫性疾病、感染性疾病、

恶性肿瘤等。主要标准:①淋巴结病理符合 CD;②肿大淋巴结(短轴 ≥ 1 cm) ≥ 2 个淋巴结区域。次要标准分为实验室标准和临床标准,其中实验室标准包括:①C 反应蛋白 > 10 mg/L 或红细胞沉降率 > 20 mm/h(女性)或 15 mm/h(男性);②贫血(HGB < 100 g/L);③血小板减少(PLT $< 100 \times 10^9$ /L)或增多(PLT $> 350 \times 10^9$ /L);④血清白蛋白 < 35 g/L;⑤估算肾小球滤过率(eGFR) < 60 mL \cdot min $^{-1} \cdot 1.73$ m $^{-2}$ 或蛋白尿(尿总蛋白 > 150 mg/24 h 或 100 mg/L);⑥血清 IgG > 17 g/L。临床标准包括:①全身症状:盗汗、发热($> 38^\circ\text{C}$)、体重下降(6 个月下降 $\geq 10\%$)或乏力(影响工具性日常生活活动);②肝大和(或)脾大;③水肿或浆膜腔积液;④皮肤樱桃血管瘤或紫罗兰样丘疹;⑤淋巴细胞性间质性肺炎^[16]。其中 TAFRO 亚型具有血小板减少、重度水肿、发热、骨髓纤维化和器官肿大的特征,而丙种球蛋白水平正常,细胞因子多为 VEGF 升高并非 IL-6 升高,淋巴结病理多为透明血管型或混合型。iMCD-NOS 患者炎症反应相对较轻,主要表现为 IL-6 升高、血小板正常或增多、多克隆免疫球蛋白升高,全身水肿少见,淋巴结病理常常为浆细胞型或混合型。

5 鉴别诊断

鉴别诊断包括自身免疫性疾病[IgG4 相关疾病(IgG4RD)、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、成人 Still 病]、肿瘤性疾病(淋巴瘤、滤泡树突状细胞肉瘤、腹膜后肉瘤、副神经节瘤、肉瘤、血管外皮细胞瘤、支气管腺瘤、神经纤维瘤、胸壁肿瘤、神经鞘瘤)、感染性疾病(HIV、EB 病毒、巨细胞病毒、结核、弓形虫病)。

临床上关于 iMCD 和 IgG4RD 的鉴别诊断问题一直存在争议。2017 年 CDCN 制订的 iMCD 诊断共识中,认为 iMCD 的诊断应优先于 IgG4RD^[12],这一方面是为了国际交流的需要,另一方面也是因为 iMCD 的治疗更积极,更有利于患者病情的控制及预后改善,但后续相关争论并没有终止。2020 年 IgG4RD 的修订整合诊断(revised comprehensive diagnostic, RCD)标准发布^[17],这一诊断标准也将 MCD 列为 IgG4RD 的排除诊断,也就是说,如果可以诊断为 MCD,则原则上不要再诊断为 IgG4RD。随后日本 Okayama 大学研究团队应用 57 例浆细胞型 iMCD 和 29 例 IgG4RD 患者对新诊断标准做了验证^[18],结果发现 20.5% 以淋巴结病变为主、42.1% 以肺病变为主的浆细胞型 iMCD 患者可满足 IgG4RD 的诊断条件,但按照新标准,已经诊断了 MCD,都没有再诊断 IgG4RD。但该研究也认为,临床上还是应该综合考虑受累器官的分布,对激素治疗的反应以及其他病理表现。

6 治疗

关于 CD 的治疗,国内外 CD 研究组织近期也发布了相关共识^[12,16,19-20]。UCD 治疗首选手术切除,绝大多数患者可长期存活,复发少,术后患者症状和体征可完全消失。少数情况下,UCD 由于病变大小和位置而无法切除,治疗方式取决于临床症状和类型(压迫型与炎症型)。其中无症状患者 UCD 病变生长可能非常缓慢,可无需干预,长期监测。对于因邻近结构受压而出现症状的不可切除 UCD,建议首选利妥昔单抗含或不含糖皮质激素治疗,后期可采取手术切除或放疗;出现炎症性症状且不能手术切除的患者治疗同 iMCD^[13,19-20]。

MCD 治疗包括激素、细胞毒性化疗、单用或联合利妥昔单抗化疗、抗 IL-6 靶向治疗、免疫调节治疗和自体造血干细胞移植(ASCT)。HHV8-MCD 患者一线治疗首选以利妥昔单抗为基础的治疗^[11],将 5 年总生存率从 33% 提高到 90%,可使所有复发患者再缓解,也可降低 HHV8 相关淋巴瘤的风险^[21]。MCD 合并 POEMS 综合征或骨硬化和周围神经病变患者,采用标准骨髓瘤治疗方法,最佳方案是大剂量化疗联合 ASCT。一项关于 34 例行 ASCT 治疗的 MCD 患者(其中 14 例符合 POEMS-MCD)回顾性研究发现,所有患者至少达部分缓解,其中大多数患者达完全缓解^[22]。对于不适合进行 ASCT 患者,可考虑其他骨髓瘤治疗方法,如美法兰、环磷酰胺、来那度胺、沙利度胺、硼替佐米、卡非佐米和 CD38 单抗,均有相关病例报道^[23]。

不论疾病严重程度,建议所有 iMCD 患者首选抗 IL-6 靶向治疗。司妥昔单抗是一种抗 IL-6 抗体,也是唯一被 FDA 批准用于治疗 iMCD 的药物。iMCD 患者中开展的一项关于司妥昔单抗的随机、双盲、安慰剂对照研究显示,司妥昔单抗组 34% 患者产生持久的临床学和肿瘤学缓解,而安慰剂组缓解率为 0^[23]。还有研究证实,高免疫球蛋白、CRP、纤维蛋白原和低血红蛋白水平与治疗效果呈正相关^[24]。妥珠单抗是一种抗 IL-6 受体抗体,靶向可溶性和膜结合的 IL-6 受体,在日本被批准用于 iMCD,目前临床已有个案报道^[25]。在抗 IL-6 治疗过程中,病情评估依据血红蛋白、血沉、CRP、白蛋白和临床症状^[19]。

对于抗 IL-6 治疗无反应的非严重 iMCD 患者,可考虑使用糖皮质激素、利妥昔单抗、沙利度胺、来那度胺、硼替佐米、环孢素、西罗莫司、干扰素等治疗^[7,19,26-27]。近一半患者使用糖皮质激素可获得缓解,但易复发,且增加感染风险。我国近期报道的关于 25 例初发 iMCD 患者口服沙利度胺、环磷酰胺和泼尼松治疗的 II 期临床试验显示,48% 患者达 24 周以上的肿瘤学和临床症状学缓解^[27]。

对于仅有轻微 iMCD 症状的患者,利妥昔单抗是替代治疗的一线方案,也是抗 IL-6 治疗失败的二线方案。对于病情严重的患者,无论是否符合 iMCD-TAFRO 诊断标准,一线治疗方案仍建议抗 IL-6 靶向治疗联合使用大剂量糖皮质激素。一旦出现进展性器官功能衰竭,启动细胞毒性药物化疗^[19]。对于严重难治性 iMCD 患者,需要采取强化治疗方式抑制炎症因子/趋化因子风暴,使用淋巴瘤或骨髓瘤治疗方案联合细胞毒性化疗可能非常有效。最近关于 mTOR 和 JAK 抑制剂在高度难治性 iMCD 患者中治疗有效的报道引发了学者的关注^[28],进一步研究 iMCD 中 mTOR、JAK-STAT 和其他信号通路及细胞因子的增加可作为潜在的治疗靶点。iMCD-TAFRO 是一种相对较新的亚型,抗 IL-6 治疗、钙调磷酸酶抑制剂(如他克莫司)和其他免疫调节药物(如西罗莫司)治疗可能有效,但没有真实数据支持^[29-31]。

7 总结和展望

总体而言,CD 是一组异质性很强的罕见淋巴增殖性疾病,近年来研究进展迅速,也逐渐得到了临床医生的关注,同时近期各种诊断标准和治疗共识陆续发布,对 CD 的正确诊断、治疗和研究起到了明确的推动作用,但 CD 病理生理学和治疗方面仍有许多尚未解决的问题。部分患者尤其是 iMCD 患者药物治疗效果不佳,迫切需要探索新的治疗方法,细胞内信号通路可能是合适的治疗靶点,与 IL-6 相关的 3 个主要信号通路包括 JAK-STAT3 通路、MAPK 通路和 PI3K-mTOR 通路,未来可深入此方面的研究,有望阐明 CD 的发病机制,为 CD 治疗药物的开发提供新的靶点和思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Carbone A, Borok M, Damania B, et al. Castleman disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 84.
- [2] Wu YJ, Su KY. Updates on the diagnosis and management of multicentric Castleman disease[J]. *Tzu Chi Med J*, 2021, 33(1): 22-28.
- [3] Li Z, Lan X, Li C, et al. Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease[J]. *Leukemia*, 2019, 33(4): 1035-1038.
- [4] Pierson SK, Stonestrom AJ, Shilling D, et al. Plasma proteomics identifies a 'chemokine storm' in idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(7): 902-912.
- [5] Masaki Y, Arita K, Sakai T, et al. Castleman disease and TAFRO syndrome[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(3): 485-490.
- [6] Nabel CS, Sameroff S, Shilling D, et al. Virome capture sequencing does not identify active viral infection in unicentric and idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218660.
- [7] Fajgenbaum DC, Langan RA, Japp AS, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *J Clin Invest*, 2019, 130(10): 4451-4463.
- [8] Arenas DJ, Floess K, Kobrin D, et al. Increased mTOR activation in idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2020, 135(19): 1673-1684.
- [9] Colgan JD. mTOR signaling as a driver of Castleman disease[J]. *Blood*, 2020, 135(19): 1614-1615.
- [10] 马宁,刘绘绘,刘微,等. 特发性多中心型 Castleman 病患者细胞因子谱特征的初步分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(4): 1305-1310.
- [11] Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease[J]. *Blood*, 2020, 135(16): 1353-1364.
- [12] Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2017, 129(12): 1646-1657.
- [13] Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S, et al. Treatment and outcome of unicentric Castleman disease: a retrospective analysis of 71 cases[J]. *Br J Haematol*, 2019, 186(2): 269-273.
- [14] Fayand A, Boutboul D, Galicier L, et al. Epidemiology of Castleman disease associated with AA amyloidosis: description of 2 new cases and literature review[J]. *Amyloid*, 2019, 26(4): 197-202.
- [15] Dong Y, Wang M, Nong L, et al. Clinical and laboratory characterization of 114 cases of Castleman disease patients from a single centre: paraneoplastic pemphigus is an unfavourable prognostic factor[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6): 834-842.
- [16] 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病(Castleman 病协作组)学组. 中国 Castleman 病诊断与治疗专家共识(2021)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(7): 529-534.
- [17] Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare(MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD[J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31(3): 529-533.
- [18] Nishikori A, Nishimura MF, Nishimura Y, et al. Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(1): 43-52.
- [19] van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2018, 132(20): 2115-2124.
- [20] van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2020, 4(23): 6039-6050.
- [21] Pria AD, Pinato D, Roe J, et al. Relapse of HHV8-

- positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients [J]. *Blood*, 2017, 129(15): 2143-2147.
- [22] Abdallah NH, Habermann T, Buadi FK, et al. Multicentric Castleman disease: A single center experience of treatment with a focus on autologous stem cell transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(4): 401-410.
- [23] Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, et al. Analysis of inflammatory and anemia-related biomarkers in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19): 4294-4304.
- [24] Morra DE, Pierson SK, Shilling D, et al. Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: secondary analyses of phase II clinical trial data [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(2): 232-241.
- [25] Pan Y, Cui Z, Wang S, et al. Idiopathic multicentric Castleman disease with Sjögren's syndrome and secondary membranous nephropathy: a case report and review of the literature [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 528.
- [26] Yu L, Tu M, Cortes J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease [J]. *Blood*, 2017, 129(12): 1658-1668.
- [27] Zhang L, Zhao AL, Duan MH, et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2019, 133(16): 1720-1728.
- [28] Chen LYC, Skinnider BF, Wilson D, et al. Adrenalitis and anasarca in idiopathic multicentric Castleman's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10286): 1749.
- [29] Takasawa N, Sekiguchi Y, Takahashi T, et al. A case of TAFRO syndrome, a variant of multicentric Castleman's disease, successfully treated with corticosteroid and cyclosporine [J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(1): 198-202.
- [30] Shirai T, Onishi A, Waki D, et al. Successful treatment with tacrolimus in TAFRO syndrome: two case reports and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(23): e11045.
- [31] Gündüz E, Özdemir N, Bakanay SM, et al. A Rare Lymphoproliferative Disease: Castleman Disease [J]. *Turk J Hematol*, 2021, 38(4): 314-320.
- (收稿日期: 2022-01-26)

(上接第 533 页)

- [37] Luo H, Wang N, Huang L, et al. Inflammatory signatures for quick diagnosis of life-threatening infection during the CAR T-cell therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 271.
- [38] Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy [J]. *Blood*, 2017, 130(21): 2295-2306.
- [39] Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, et al. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2019, 153: 34-39.
- [40] Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies [J]. *Blood*, 2020, 136(8): 925-935.
- [41] Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7): S565-S575.
- [42] Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper [J]. *Infection*, 2021, 49(2): 215-231.
- [43] Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies [J]. *Curr Treat Options Infect Dis*, 2021, 13(3): 123-140.
- [44] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 461-511.
- [45] Haidar G, Dorritie K, Farah R, et al. Invasive Mold Infections After Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy: A Case Series, Review of the Literature, and Implications for Prophylaxis [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(3): 672-676.
- [46] Cao W, Wei J, Wang N, et al. Entecavir prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in patients with CAR T-cell therapy [J]. *Blood*, 2020, 136(4): 516-519.
- [47] Lewis RE, Kontoyannis DP. Chimeric Antigen Receptor T-cell Immunotherapy and Need for Prophylaxis for Invasive Mold Infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(7): 1802-1803.
- (收稿日期: 2022-05-07)