

# 成人继发性噬血细胞综合征的临床特征及预后分析

曹富娇<sup>1</sup> 郭洁<sup>1</sup> 姜中兴<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究成人继发性噬血细胞综合征(HLH)患者的临床特征及预后相关因素。方法:回顾性分析 2019 年 9 月—2021 年 2 月就诊于我院血液科的 95 例初诊继发性 HLH 患者的临床资料,分析其临床特征、治疗及预后因素。结果:95 例患者的中位年龄 51(19~79)岁;最常见病因为淋巴瘤,共 34 例(35.8%)。95 例患者中 64 例(67.4%)死亡,中位生存时间 72 d。Cox 单因素分析表明,成人继发性 HLH 的预后受性别、中性粒细胞水平、血小板计数、肌酐、尿素氮、活化部分凝血活酶时间等因素影响( $P < 0.05$ )。多因素 Cox 回归分析结果发现,中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ 、活化部分凝血活酶时间 $> 50$  s、尿素氮升高是成人继发性 HLH 的独立预后影响因素( $P < 0.05$ )。结论:成人继发性 HLH 的预后受多方面因素影响,中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ 、活化部分凝血活酶时间 $> 50$  s、尿素氮升高是患者死亡的独立危险因素。

**[关键词]** 成人;噬血细胞综合征;临床特征;预后分析

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.012

[中图分类号] R551 [文献标志码] A

## Clinical features and prognosis of adult secondary hemophagocytic syndrome

CAO Fujiao GUO Jie JIANG Zhongxing

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: JIANG Zhongxing, E-mail: jiangzx313@126.com

**Abstract Objective:** To explore the clinical features and prognostic factors of adult patients with secondary hemophagocytic syndrome(HLH). **Methods:** The clinical data of 95 newly diagnosed patients with secondary HLH who were hospitalized from September 2019 to February 2021 were retrospectively analyzed, and clinical features, survival, and prognostic factors of patients were analyzed. **Results:** The median age of 95 patients was 51(19-79) years old. The most common cause was lymphoma, with 34 cases(35.8%). Of the 95 patients, 64 cases(67.4%) died and the median survival time was 72 days. Cox univariate analysis showed that sex, neutrophil level, platelet count, creatinine, urea nitrogen, and activated partial thromboplastin time were related to the prognosis of secondary HLH in adults( $P < 0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that neutrophil $< 1.0 \times 10^9/L$ , activated partial thromboplastin time $> 50$  s, and elevated urea nitrogen were independent prognostic factors for secondary HLH in adults( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The prognosis of adult secondary HLH is affected by many factors, neutrophil $< 1.0 \times 10^9/L$ , activated partial thromboplastin time $> 50$  s and elevated urea nitrogen are independent risk factors of death.

**Key words** adult; hemophagocytic syndrome; clinical features; prognostic analysis

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic syndrome, HLH),是一种少见的危及生命的过度炎症反应综合征,由遗传性(原发性)或获得性(继发性)免疫异常引起。HLH 患者的临床表现以持续性发热<sup>[1]</sup>、肝脾肿大、血细胞减少及骨髓、肝脾、淋巴结组织发现噬血现象为主要特征。成人 HLH 进展快,早期死亡率高,及时明确诊断并积极启动治疗对于挽救 HLH 患者的生命具有重要意义。因此,辨别哪些是患者预后不良的危险因素对成人 HLH 极为关键<sup>[2]</sup>。本文通过收集 95 例继发性 HLH 患者的临床资料及

实验室检查结果,分析影响 HLH 患者预后的因素。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料

2019 年 9 月—2021 年 2 月于我科初诊为成人继发性 HLH 的 95 例患者(年龄 $\geq 18$ 岁),诊断基于 HLH-2004 诊断标准<sup>[1]</sup>,均满足 8 项诊断标准中至少 5 项。

#### 1.2 方法

收集 95 例 HLH 患者的临床资料,包括一般信息、症状及体征、实验室检查结果、影像学检查结果、原发病及治疗方案等,进行预后分析。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。正态分

<sup>1</sup> 郑州大学第一附属医院血液科(郑州,450052)

通信作者:姜中兴, E-mail: jiangzx313@126.com

布计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;偏态分布计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Cox 回归分析危险因素,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

95 例 HLH 患者中男 46 例(48.4%),女 49 例(51.6%),中位年龄 51(19~79)岁。恶性肿瘤相关 HLH 39 例(41.1%),其中淋巴瘤 34 例(包括 B 细胞淋巴瘤 16 例,T 细胞淋巴瘤 2 例,NK 细胞淋巴瘤 12 例,非霍奇金淋巴瘤类型待定 4 例),骨髓增生异常综合征 4 例,急性髓系白血病 1 例;感染相关 HLH 27 例(28.4%),包括 EB 病毒(EBV)感染 14 例,巨细胞病毒感染 1 例,新型布尼亚病毒感染(重型)1 例,黑热病 1 例,布氏杆菌感染 2 例,其他细菌感染 8 例;自身免疫性疾病相关 HLH 10 例(10.5%),包括结缔组织病 6 例,成人 Still 病 4 例;病因不明 19 例(20.0%)。

### 2.2 临床表现

91 例(95.8%)患者以发热为首发症状,86 例(90.5%)患者发热超过  $38.5^{\circ}\text{C}$ ,30 例(31.6%)患者体温达  $40^{\circ}\text{C}$ 。11 例(11.6%)伴有皮疹,13 例(13.7%)伴有神经精神症状,3 例(3.2%)伴有黄疸,12 例(12.6%)伴有肌肉关节疼痛,5 例(5.3%)伴有恶心呕吐,3 例(3.2%)伴有皮肤黏膜出血,7 例(7.4%)伴有腹痛,6 例(6.3%)伴有腹泻,20 例(21.1%)伴有肝大,80 例(84.2%)伴有脾大,60 例(63.2%)伴有淋巴结肿大,78 例(82.1%)伴有浆膜腔积液。

### 2.3 实验室检查

**2.3.1 相关指标** 95 例 HLH 患者均血常规减低,1 系、2 系、3 系减少分别为 95 例(100.0%)、85 例(89.5%)、43 例(45.3%)。中位中性粒细胞绝对值  $1.66 \times 10^9/\text{L}$  ( $0.01 \times 10^9/\text{L} \sim 14.77 \times 10^9/\text{L}$ ),中位血红蛋白 82 g/L(33~136 g/L),中位血小板计数(PLT)  $30 \times 10^9/\text{L}$  ( $0 \sim 210 \times 10^9/\text{L}$ )。69 例(72.6%)患者纤维蛋白原降低,中位值 1.27 g/L ( $0.50 \sim 5.12 \text{ g/L}$ )。74 例(77.9%)患者甘油三酯升高,中位值 2.71 mmol/L ( $0.56 \sim 9.96 \text{ mmol/L}$ )。92 例(96.8%)患者铁蛋白升高( $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ),升高 2 倍和 10 倍以上的患者分别为 90 例(95.7%)和 63 例(66.3%)。95 例 HLH 患者均行骨髓穿刺,其中 48 例(50.5%)发现骨髓有噬血现象。95 例 HLH 患者中 21 例患者检测 sCD25 水平,16 例(76.2%)sCD25 水平  $\geq 2400 \text{ U/L}$ ,18 例患者检测 NK 细胞活性,14 例(77.8%)NK 细胞活性降低。

**2.3.2 其他指标** 71.6%(68/95)患者谷丙转氨酶(ALT)升高,85.3%(81/95)患者谷草转氨酶(AST)升高。95.5%(85/89)患者乳酸脱氢酶(LDH)升高。34.7%(33/95)患者凝血酶原时间(PT)延长,31.6%(30/95)患者活化部分凝血活酶时间(APTT)延长。33.7%(28/83)患者 EBV-DNA 阳性,43.2%(41/95)患者总胆红素升高。

### 2.4 不同原发病组生存分析

95 例 HLH 患者 30 d、90 d 和 1 年生存率分别为 64.2%、44.4%和 26.3%,中位生存时间为 72 d (95%CI 20.8~123.2)。根据 95 例 HLH 患者的原发病,分为淋巴瘤组(20 例)、EBV 组(14 例)、淋巴瘤合并 EBV 组(14 例)、其他感染组(13 例)、其他恶性血液病或恶性肿瘤组(5 例)、自身免疫性疾病组(10 例)、病因不明组(19 例)。结果发现各组生存时间比较,差异无统计学意义( $P = 0.075$ );EBV 感染组与其他感染组生存时间比较,差异有统计学意义(41 d vs 103 d,  $P = 0.024$ )(图 1);自身免疫性疾病组与 EBV 感染组生存时间比较,差异有统计学意义( $P = 0.005$ )(图 2);自身免疫性疾病组与淋巴瘤合并 EBV 组生存时间比较,差异有统计学意义( $P = 0.041$ )(图 3);淋巴瘤合并 EBV 感染组与淋巴瘤未合并 EBV 感染组生存时间比较,差异无统计学意义(38 d vs 71 d,  $P = 0.413$ );淋巴瘤组与单纯 EBV 感染组生存时间比较,差异无统计学意义(71 d vs 41 d,  $P = 0.114$ )。

### 2.5 不同治疗组生存分析

95 例 HLH 患者中 3 例未治疗,6 例仅给予对症支持治疗,36 例给予激素治疗(地塞米松或甲泼尼龙),40 例给予 HLH-94/HLH-2004 方案治疗,3 例给予地塞米松+依托泊苷+芦可替尼治疗,2 例给予 DEP 方案(脂质体多柔比星+依托泊苷+甲泼尼龙)治疗,5 例接受淋巴瘤化疗。对单用激素治疗组和给予 HLH-94/HLH-2004 方案组的中位生存时间比较发现,2 组差异有统计学意义(25 d vs 103 d,  $P = 0.049$ )(图 4)。

### 2.6 不同预后患者危险因素分析

95 例患者根据资料进行门诊和电话随访,64 例(67.4%)死亡,31 例经治疗后完全恢复或好转。对存活组和死亡组患者的临床表现及实验室检查数据进行统计分析,从而评估影响预后的因素。结果发现 2 组间发病年龄、血红蛋白水平、肝脾肿大、C 反应蛋白(CRP)、ALT、AST、LDH、纤维蛋白原、凝血酶时间(TT)、PT、D-二聚体、甘油三酯、血钠、血钙、白蛋白、铁蛋白水平比较,差异均无统计学意义。2 组间中性粒细胞水平、PLT、肌酐、尿素氮、APTT、降钙素原、总胆红素比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。Cox 单因素分析显示,成人 HLH 预后受性别、中性粒细胞水平、

PLT、肌酐、尿素氮、APTT 因素的影响,将上述变量纳入多因素 Cox 回归分析发现,中性粒细胞 <

$1.0 \times 10^9/L$ 、APTT > 50 s、尿素氮升高是 HLH 患者死亡的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

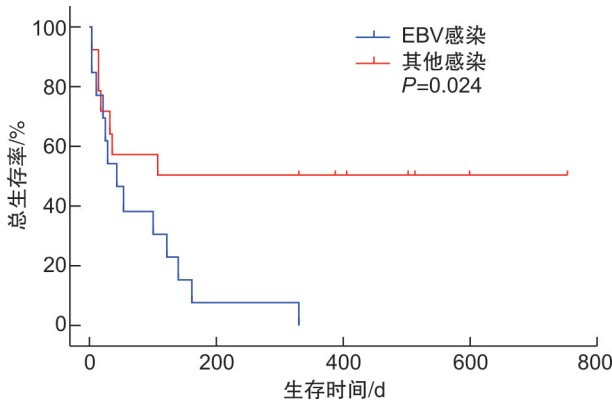


图 1 EBV 组与其他感染组的总生存曲线

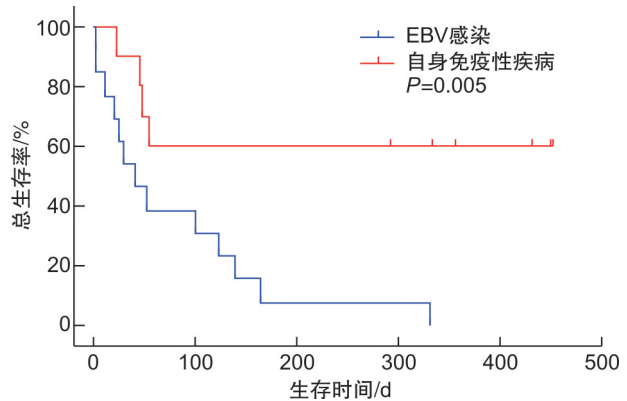


图 2 EBV 组与自身免疫性疾病组的总生存曲线

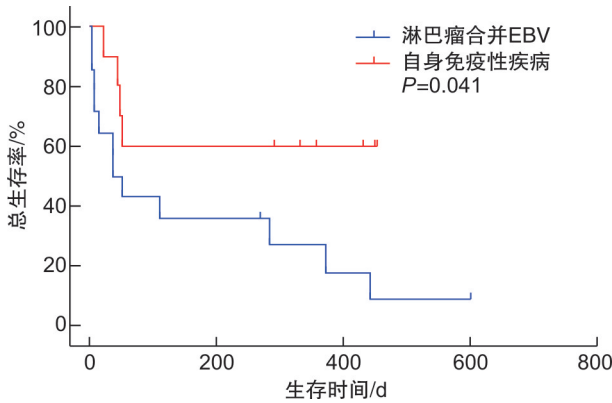


图 3 自身免疫性疾病组与淋巴瘤合并 EBV 组的总生存曲线

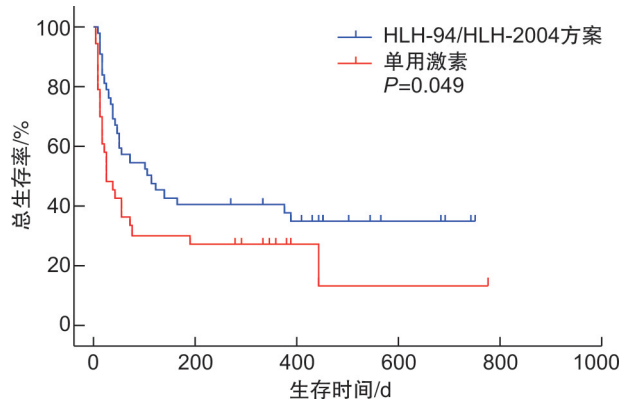


图 4 不同治疗组 HLH 患者的总生存曲线

表 1 生存组与死亡组患者间发病年龄及检查结果比较

因素	存活组(64 例)	死亡组(31 例)	$M(P_{25}, P_{75})$	
			Z	P
发病年龄/岁	48.0(32.0,58.0)	53.0(39.5,65.0)	-1.485	0.138
血红蛋白/( $g \cdot L^{-1}$ )	81.0(69.0,95.0)	83.0(70.3,93.0)	-0.048	0.962
中性粒细胞/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	3.9(1.1,5.3)	1.3(0.7,2.9)	-0.279	0.005
PLT/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	50.0(25.0,91.0)	22.5(12.3,41.8)	-3.593	0.001
CRP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	64.0(31.6,112.9)	49.4(20.3,93.7)	-0.633	0.527
降钙素原/( $ng \cdot mL^{-1}$ )	1.0(0.4,5.1)	0.5(0.2,1.4)	-2.029	0.042
ALT/( $U \cdot L^{-1}$ )	93.0(35.0,128.0)	68.0(37.8,208.8)	-0.127	0.899
AST/( $U \cdot L^{-1}$ )	113.0(49.0,334.0)	144.5(52.0,340.0)	-0.452	0.651
LDH/( $U \cdot L^{-1}$ )	828.5(482.3,870.5)	1 255.0(574.0,2 469.0)	-1.458	0.145
纤维蛋白原/( $g \cdot L^{-1}$ )	1.3(0.9,3.0)	1.3(1.0,2.1)	-0.131	0.896
TT/s	19.5(17.6,26.4)	20.6(17.7,28.0)	-0.548	0.584
PT/s	13.2(12.4,14.5)	12.8(11.7,14.7)	-0.619	0.536
APTT/s	31.9(29.4,38.3)	36.2(30.7,48.3)	-2.084	0.037
D-二聚体/( $mg \cdot L^{-1}$ )	6.8(2.3,17.1)	3.5(1.0,10.0)	-1.631	0.103
肌酐/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	50.0(40.0,63.0)	67.0(49.5,86.0)	-2.747	0.006
尿素氮/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	4.7(4.1,6.1)	7.4(5.3,10.1)	-3.667	0.001
总胆红素/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	14.5(8.6,28.6)	23.4(13.5,61.3)	-2.155	0.031
白蛋白/( $g \cdot L^{-1}$ )	26.1(24.6,31.2)	26.7(23.6,29.1)	-0.329	0.742
血钙/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	2.0(1.9,2.1)	2.0(1.9,2.1)	-1.142	0.253
血钠/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	135.0(132.0,138.0)	135.0(131.0,138.0)	-1.079	0.280
铁蛋白/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	15 043.5(1 962.3,41 067.3)	13 595.0(3 029.5,28 467.8)	-0.219	0.827
甘油三酯/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	3.2(1.8,4.1)	2.7(2.1,3.6)	-0.503	0.615

表2 95例HLH患者预后影响因素的单因素和多因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(男)	1.734(1.056~2.849)	0.030	1.176(0.671~2.061)	0.571
中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/L$	1.919(1.158~3.182)	0.013	1.723(1.027~2.894)	0.039
PLT $<100 \times 10^9/L$	3.332(1.044~10.635)	0.042	2.528(0.764~8.371)	0.129
肌酐 $>115 \mu\text{mol/L}$	2.486(1.321~4.680)	0.005	1.133(0.512~2.504)	0.758
尿素氮 $>8.2 \text{ mmol/L}$	2.214(1.327~3.694)	0.002	1.897(1.065~3.381)	0.030
APTT $>50 \text{ s}$	2.261(1.245~4.108)	0.007	2.142(1.090~2.142)	0.027
降钙素原 $>4.6 \text{ ng/mL}$	0.523(0.225~1.215)	0.132		
总胆红素 $>25 \mu\text{mol/L}$	1.946(1.188~3.188)	0.080		

### 3 讨论

HLH是一种危及生命的高炎症状态,由于影响淋巴细胞毒性的单基因双等位基因突变,原发性HLH发生在生命早期<sup>[3]</sup>。成人HLH进展快,预后差,既往报道未经治疗的HLH患者中位生存期仅1.8~2.2个月<sup>[4]</sup>。本研究发现HLH患者的中位生存时间为72d,可能与部分患者HLH临床表现复杂,诊断困难,未能及时启动治疗有关。继发性HLH多发生于成人,常继发于恶性肿瘤、感染或自身免疫性疾病等。本研究中41.1%的患者为恶性肿瘤,以淋巴瘤为主<sup>[5]</sup>。各病因组生存分析发现,各组间总生存时间差异无统计学意义,但亚组分析发现EBV感染组与其他感染组比较差异有统计学意义( $P=0.024$ )。有研究发现EBV-HLH具有缓解率低、复发率和死亡率高、预后差的特点<sup>[6-7]</sup>。本研究发现自身免疫性疾病组较EBV感染组、淋巴瘤合并EBV组预后好( $P=0.005$ 、 $0.041$ )。既往研究发现淋巴瘤合并EBV感染组与未合并EBV感染组生存时间比较差异无统计学意义<sup>[8-9]</sup>。有研究发现淋巴瘤相关HLH在继发性HLH中预后最差,本研究未发现此差异,可能与样本量较小及治疗方案的选择有关。

本研究中28.4%的患者为感染性疾病,主要为EBV感染<sup>[10]</sup>,罕见病原菌感染黑热病1例,骨髓涂片中发现噬血细胞中有杜氏利什曼小体,完善病原学二代测序确诊,给予两性霉素B治疗后好转出院。对于反复发热的患者,需警惕罕见病原菌感染,对于感染因素的排查,病原学二代测序有很大帮助<sup>[11]</sup>。其中有部分患者合并真菌感染,需引起临床医生警惕<sup>[12-13]</sup>。

HLH-94方案使儿童HLH的长期存活率 $>50\%$ 。其中依托泊苷具有高度的特异性,可以抗T细胞增殖和细胞因子的分泌。此种作用不同于激素的免疫抑制,也不同于丙种球蛋白或环孢素的免疫调节,依托泊苷是HLH治疗策略中不可缺少的。组织细胞学会HLH指导委员会建议可以在恶性肿瘤相关HLH给予CHOP或CHOP-like化

疗方案中加入依托泊苷<sup>[14]</sup>。但成人大部分治疗建议是从儿童的数据推断出来的,支持依托泊苷治疗HLH的数据主要来自儿科研究,在继发性HLH的成人患者中,缺乏可比性数据。一项基于162例成人HLH患者的研究发现,未使用依托泊苷组的患者预后较差( $P=0.04$ )<sup>[4]</sup>。一项针对淋巴瘤相关HLH的研究显示,在初始治疗方案中加入依托泊苷可以显著提高HLH的早期应答率、2个月生存率和总生存率<sup>[15]</sup>。有研究发现在成人EBV-HLH患者的初始治疗中加入依托泊苷可以改善患者预后( $P<0.001$ )<sup>[8]</sup>。本研究中发现与单独使用激素组比较,给予HLH-94/HLH-2004方案治疗组的预后较好( $P=0.049$ )。然而,有研究发现在成人继发性HLH中使用依托泊苷治疗与改善预后无关,可能与研究的样本量及未给予全剂量依托泊苷治疗有关<sup>[16]</sup>。在确定HLH诊断后,及时启动含有依托泊苷治疗可能会改善成人继发性HLH患者的预后。

HLH-94和HLH-2004治疗方案的出现显著提高了儿童的存活率。但成人HLH患者的预后仍很差,总死亡率为 $42\% \sim 88\%$ <sup>[17]</sup>。成人HLH进展快,病死率高,因此通过一些预测因素识别高危患者具有重要意义。有研究显示治疗后铁蛋白 $\geq 1056.1 \mu\text{g/L}$ 、PLT $<100 \times 10^9/L$ 或ALT $>40 \text{ U/L}$ 的HLH患者预后差,并以此建立预后模型(敏感性76.9%,特异性78.9%)评估HLH患者确诊后6个月内的预后情况,但由于病例数有限未进行外部验证<sup>[18]</sup>。另有研究发现男性、精神状态改变、血清铁蛋白 $\geq 31381 \mu\text{g/L}$ 、IL-6 $\geq 18.59 \text{ pg/L}$ 是影响HLH患者死亡的独立危险因素<sup>[19]</sup>。一项对205例成人HLH患者的回顾性研究表明,有基础疾病、PLT $<40 \times 10^9/L$ 、PT延长 $>3 \text{ s}$ 与生存不良相关<sup>[20]</sup>。本研究通过多因素Cox回归分析显示,中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/L$ 、APTT延长 $>10 \text{ s}$ 、尿素氮升高是成人HLH的独立预后因素。APTT为抗凝活性提供了有用的定性评估,是患者出血事件的危险因素。APTT延长与肝功

能损害有关,肝功能异常在一定程度上加重了 HLH 的发展,影响其预后。这与一项基于 171 例成人 HLH 患者的研究结果基本一致<sup>[21]</sup>。本研究发现尿素氮升高是 HLH 的独立危险因素,HLH 中的肾损伤可能是由于毛细血管通透性增加和肾前状态所致的多器官衰竭的一部分<sup>[22]</sup>,HLH 合并急性肾损伤,提示预后差。进行肾功能及尿液检查可以发现 HLH 是否累及肾脏<sup>[23]</sup>,有助于对 HLH 患者预后的了解。本研究早期死亡率(确诊后 1 个月内)为 32.6%(31 例),早期识别与发现上述预后不良相关症状及实验室指标,采取积极的治疗,对于 HLH 患者的治疗具有重要意义<sup>[24-26]</sup>。

铁蛋白与 HLH 患者的诊断和预后密切相关<sup>[27]</sup>。有研究发现铁蛋白提高到 10 000  $\mu\text{g/L}$  以上在 HLH 患者的诊断中有 96% 的特异性和 90% 的敏感性<sup>[28]</sup>。有 HLH 预后相关研究显示,铁蛋白  $>50\ 000\ \mu\text{g/L}$  与早期死亡率(30 d 内)有关<sup>[29]</sup>。本研究中 92 例患者铁蛋白  $\geq 500\ \mu\text{g/L}$ ,63 例患者铁蛋白  $\geq 5000\ \mu\text{g/L}$ ,但分析发现铁蛋白对 HLH 的预后无影响。铁蛋白是否可作为影响 HLH 患者预后的因素仍存在争议<sup>[30]</sup>。有研究表示治疗后铁蛋白水平可作为预后的独立指标,但由于样本量少及不同治疗方案的影响,仍需要更多样本量的前瞻性随机临床试验来验证其结果<sup>[31]</sup>。

由于本研究是单中心回顾性研究,有局限性,还需进行更多样本量的前瞻性试验来进一步探究影响 HLH 预后的因素。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. Arch Pathol Lab Med,2022,146(4):507-519.
- [3] Bhatt NS, Oshrine B, An Talano J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Leuk Lymphoma, 2019,60(1):19-28.
- [4] 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.
- [5] Apodaca E, Rodríguez-Rodríguez S, Tuna-Aguilar EJ, et al. Prognostic Factors and Outcomes in Adults with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-center Experience[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2018,18(10):e373-e380.
- [6] 文菁菁,许芳,周巧林,等. 成年人继发性噬血细胞综合征临床特点及预后分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021,30(2):78-81.
- [7] 张潇然,刘业成,刘继海,等. EBV 感染相关噬血细胞综合征患者的免疫功能评价及相关性分析[J]. 临床急诊杂志,2020,21(6):437-441.
- [8] 沈子园,贺晨露,孙倩,等. 124 例成人噬血细胞综合征临床预后分析:一项淮海淋巴瘤协作组多中心回顾性研究[J]. 中华血液学杂志,2021,42(10):800-806.
- [9] 赵晨星,闫子勋,胡建达. EBV 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的诊疗进展[J]. 临床血液学杂志,2020,33(9):654-658.
- [10] 吴凡,张家奎,陶千山,等. 获得性噬血细胞综合征临床特征及预后研究[J]. 重庆医学,2021,50(4):591-594.
- [11] Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Br J Haematol,2019,186(5):717-723.
- [12] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[本文附更正][J]. 中华传染病杂志,2020,38(11):681-689.
- [13] 高兴娟,杨兴唐,刘守珠,等. ICU 患者肺部真菌感染预测模型的建立和预测效能评价[J]. 临床血液学杂志,2021,34(6):403-406,411.
- [14] 王艳红,胡佳佳,巴俊慧,等. 以多器官功能衰竭为表现的噬血细胞综合征 25 例分析[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版),2019,5(4):325-329.
- [15] 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.
- [16] Song Y, Wang J, Wang Y, et al. Requirement for containing etoposide in the initial treatment of lymphoma associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Cancer Biol Ther,2021,22(10-12):598-606.
- [17] Naymagon L, Tremblay D, Mascarenhas J. The Efficacy of Etoposide-Based Therapy in Adult Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Acta Haematol,2021,144(5):560-568.
- [18] 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.
- [19] Lu M, Xie Y, Guan X, et al. Clinical analysis and a novel risk predictive nomogram for 155 adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Ann Hematol,2021,100(9):2181-2193.
- [20] Zhou M, Li L, Zhang Q, et al. Clinical features and outcomes in secondary adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. QJM,2018,111(1):23-31.
- [21] Zhao Y, Lu D, Ma S, et al. Risk factors of early death in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-institution study of 171 Chinese patients[J]. Hematology,2019,24(1):606-612.
- [22] 金魁,王玉兰,汪跃国,等. 不同感染部位脓毒症急性肾损伤发生率及相关死亡风险分析[J]. 临床急诊杂

- 志,2021,22(7):445-452.
- [23] Esmaili H, Mostafidi E, Mehramuz B, et al. An update on renal involvement in hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome) [J]. *J Nephro-pathol*, 2016, 5(1):8-14.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 尤亚红,王晶石,王昭. 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症诊疗进展回顾 [J]. *中华医学信息导报*, 2021, 36(1):10-10.
- [27] Hua Z, He L, Zhang R, et al. Serum ferritin is a good indicator for predicting the efficacy of adult HLH induction therapy [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):283-292.
- [28] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(6):1227-1235.
- [29] Sarangi R, Pathak M, Padhi S, et al. Ferritin in hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): current concepts and controversies [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510:408-415.
- [30] Zhou J, Zhou J, Shen DT, et al. Development and validation of the prognostic value of ferritin in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):71.
- [31] Zhou J, Zhou J, Wu ZQ, et al. A novel prognostic model for adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):215.

(收稿日期:2022-04-02)

(本文编辑:叶莎)

(上接第 667 页)

- [16] Liu L, Zhao X, Miao M, et al. Inefficacy of Immunosuppressive Therapy for Severe Aplastic Anemia Progressing From Non-SAA: Improved Outcome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:739561.
- [17] Imada K, Obara N, Iida H, et al. Eltrombopag in Combination with Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A in Immunosuppressive Therapy-naive Patients with Aplastic Anemia in Japan [J]. *Inter Med*, 2021, 60(8):1159-1168.
- [18] Fattizzo B, Levati G, Cassin R, et al. Eltrombopag in immune thrombocytopenia, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome: from megakaryopoiesis to immunomodulation [J]. *Drugs*, 2019, 79(12):1305-1319.
- [19] Marsh JCW, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? [J]. *Blood*, 2013, 122(22):3561-3567.
- [20] Ma R, Yi B, Riker AI, et al. Metformin and cancer immunity [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(11):1403-1409.
- [21] Lei T, Deng S, Chen P, et al. Metformin enhances the osteogenesis and angiogenesis of human umbilical cord mesenchymal stem cells for tissue regeneration engineering [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 141:106086.
- [22] Yasmin T, Rahman MM, Khan F, et al. Metformin treatment reverses high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver diseases and dyslipidemia by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory pathways [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 28:101168.
- [23] Scheinberg P. Acquired severe aplastic anaemia: How medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries [J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(6):954-969.

(收稿日期:2022-03-31)

(本文编辑:师菲)