

药物诱发噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的 诊断及治疗*

王宇翔¹ 郭涛¹

[摘要] 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症又称噬血细胞综合征,是一种威胁生命的严重疾病,通常伴有发热、血细胞减少、肝脾肿大等临床特征。近年来,随着新的治疗药物的临床使用,尤其是嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法、免疫检查点抑制剂等,药物诱发噬血细胞综合征逐渐引起临床医生的重视。文章总结了几类药物诱发噬血细胞综合征的诊断及治疗,包括免疫治疗药物、化疗药物、抗生素等。其中,嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法诱发噬血细胞综合征具有较明确的诊疗标准,其他药物诱发噬血细胞综合征的诊疗标准仍有待完善。

[关键词] 药物诱发噬血细胞性淋巴组织细胞增多症;免疫治疗药物;化疗药物;抗生素

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.004

[中图分类号] R55 **[文献标志码]** A

Diagnosis and treatment of drugs-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis

WANG Yuxiang GUO Tao

(Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: GUO Tao, E-mail: guotao1968@163.com

Abstract Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a life-threatening disease, characterized by pyrexia, hypocytosis and hepatosplenomegaly. In recent years, with the widespread use of new drugs, especially chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy and immune checkpoint inhibitors, drugs-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis gradually comes to the spotlight. It summarizes the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by kinds of drugs, such as immunotherapy drugs, chemotherapy drugs and antibiotics. Hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy and immune checkpoint inhibitors has more specific diagnosis and treatment criteria, while diagnosis and treatment criteria of other drugs-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis need to be further improved.

Key words drugs-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis; immunotherapy drugs; chemotherapy drugs; antibiotics



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。

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)又称噬血细胞

综合征,是一种由遗传性或获得性免疫调节异常导致的严重性炎症反应综合征,以发热、血细胞减少、肝脾肿大及器官组织发现噬血现象为主要临床特征^[1]。

HLH分为原发性 HLH(pHLH)和继发性

*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

HLH(sHLH), pHLH 被认为是一种性染色体和(或)常染色体隐性遗传性疾病; sHLH 与各种潜在疾病相关^[2], 主要包括恶性肿瘤、感染、风湿免疫性疾病等, 其中风湿免疫性疾病因其特点又称巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)。除了以上常见的诱因外, 药物也可诱发 HLH, 但相关研究较少, 且多为病例报道。近年来, 随着新的治疗手段的临床使用, 特别是嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs), 药物相关的 HLH 日渐引起重视。本文围绕药物诱发 HLH(drugs-induced HLH, DI-HLH)的诊断及治疗进行综述。

1 DI-HLH 发病机制

目前常见的诱发 HLH 的药物分为免疫治疗类药物、化疗药物、抗生素类药物及其他药物等, 其发病机制与药物诱发 T 细胞激活、释放炎症细胞因子, 引发过度且失调的免疫反应有关。

1.1 免疫治疗类药物诱发 HLH

诱发 HLH 的免疫治疗类药物主要有 CAR-T 细胞疗法、ICIs、抗 CD52 单克隆抗体、抗 CD19/CD3 双特异性抗体、酪氨酸激酶(BTK)抑制剂等。

1.1.1 CAR-T 诱发 HLH CAR-T 是一种通过基因工程技术将外来基因转入 T 细胞, 使其特异性靶向肿瘤细胞的新兴细胞免疫疗法^[3]。CAR-T 诱发 HLH 的机制包括: ①活化的 CAR-T 细胞可以释放大量的细胞因子^[4-5]; ②CAR-T 细胞攻击肿瘤细胞, 肿瘤细胞裂解导致大量炎症细胞因子的释放^[6-7]; ③炎症细胞因子诱导 CD8⁺ T 细胞产生大量 Th1 细胞因子, 如 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-6 形成持续的免疫细胞激活和细胞因子风暴之间的正反馈循环^[5-9]; ④高水平的血清铁蛋白可以通过激活 NF- κ B 信号通路促进炎症因子的释放^[10]。对于 CD22 CAR-T 诱发的 HLH, Lichtenstein 等^[11]提出 CAR-T 诱发 HLH 与输注前 NK 细胞减少和骨髓 T 细胞/NK 细胞比值升高有关, 且这种差异随着 CAR-T 细胞扩增而进一步放大, 且不伴有 NK 细胞穿孔素和颗粒酶功能缺陷。

1.1.2 ICIs 诱发 HLH ICIs 是一种通过靶向免疫检查点^[12], 如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)、程序性细胞死亡 1(PD1)或程序性细胞死亡配体 1(PD-L1), 激活细胞毒性 T 细胞促进抗肿瘤作用的免疫疗法。Zhuang 等^[13]认为在黑色素瘤患者中, 给予 CTLA-4 抑制剂比给予 PD1/PD-1 抑制剂更容易诱发 HLH。ICIs 诱发 HLH 的机制尚不明确, 可能与 ICIs 负向调节 T 细胞的抑制功能^[14], 引发 T 细胞过度分泌细胞因子诱发 HLH。

1.1.3 其他免疫治疗类药物诱发 HLH 抗 CD52 单克隆抗体和抗 CD19/CD3 双特异性抗体可能通过介导 T 细胞释放细胞因子(IL-10、IL-6 和 INF- γ 等)来诱发 HLH^[15-16]。Ambinder 等^[17]发现 3 例由 BTK 抑制剂诱发 HLH 的患者, 认为 BTK 抑制剂通过抑制 IL-2 诱导性 T 细胞激酶诱发 HLH, 同时在体外实验中发现 BTK 抑制剂能抑制 Fc 受体刺激的 NK 细胞脱颗粒、减弱抗体依赖性细胞毒性。

1.2 化疗药物诱发 HLH

能诱发 HLH 的化疗药物主要有氟达拉滨、环磷酰胺、来那度胺等。化疗药物诱发 HLH 的机制^[6, 18-19]包括: ①通过肿瘤浸润淋巴细胞和巨噬细胞的裂解以及细胞因子的释放协同诱发 HLH; ②通过增强单核苷酸的多态性以及引发基因的亚临床突变诱发 HLH; ③通过抑制和损伤 T 细胞功能, 从而打破免疫系统平衡、降低触发 HLH 阈值诱发 HLH。

1.3 抗生素诱发 HLH

能诱发 HLH 的抗生素药物包括阿莫西林-克拉维酸钾、头孢他啶、哌拉西林-他唑巴坦、甲氧苄啶-磺胺甲恶唑等。Picard 等^[20]通过体外药物诱导实验发现, 抗生素(万古霉素、头孢他啶、头孢曲松、环丙沙星等)可引起细胞因子(IL-2、IL-6、IL-10 和 TNF- α 等)过度分泌, 从而诱发 HLH。其中头孢他啶还可能通过激活 T 细胞分泌 CCL2、CCL4、CXCL8 等细胞因子诱发 HLH。

1.4 其他药物诱发 HLH

还可以诱发 HLH 的药物包括拉莫三嗪、奥卡西平、别嘌呤醇等。其中拉莫三嗪可能通过诱导 T 细胞激活引发免疫失调, 释放大量细胞因子, 激活 T 细胞和巨噬细胞, 引起恶性循环, 最终诱发 HLH^[21]。奥卡西平和别嘌呤醇诱发 HLH 的机制目前尚不清楚^[22-23]。

2 DI-HLH 诊断

2.1 DI-HLH 诊断前提条件

诊断 DI-HLH 与诊断其他 sHLH 的不同在于, 首先需评估药物与 HLH 的因果关系, 如果药物的使用与 HLH 的发生具有时间关系, 且排除了其他混淆或者引发 HLH 的因素, 那么可诊断为 DI-HLH。在排除其他因素引发 HLH 的情况下, CAR-T 诱发 HLH 多发生于 CAR-T 治疗后的细胞因子释放综合征(CRS)期; ICIs 诱发 HLH 多发生在 ICIs 治疗开始的 6~7 周^[24]。拉莫三嗪诱发 HLH 多发于起始的 24 d, 中位时间为 15 d^[21]; 其他药物诱发 HLH 的病例较少, 发病时间不具有统计学意义。

2.2 DI-HLH 诊断标准

目前尚未提出适合所有 DI-HLH 的诊断标

准,因此 DI-HLH 仍以 HLH-2004 为诊断标准^[25]。此外,HScore 也可以用来诊断 sHLH^[26]。HScore 相比于 HLH-2004 标准多了 2 项评估指标:已知潜在的免疫抑制和谷草转氨酶异常。HScore 积分越高,发生 HLH 的概率越大。

2.3 CAR-T 诱发 HLH 诊断建议

对于 CAR-T 诱发 HLH,Neelapu 等^[27]提出了诊断建议:如果患者在 CAR-T 细胞治疗的 CRS 期,血清铁蛋白峰值水平为 $>10\ 000\ \text{ng/mL}$,并随后出现以下任意 2 种症状,则可能发生 HLH/MAS:血清胆红素、谷草转氨酶或谷丙转氨酶水平升高 ≥ 3 级;少尿或血清肌酐水平升高 ≥ 3 级;肺水肿 ≥ 3 级;细胞形态学或免疫组织化学发现骨髓或器官中存在噬血细胞。Shah 等^[28]对于 CD22 CAR-T 治疗相关 HLH 的诊断也提出了建议:铁蛋白峰值 $>10\ 000\ \text{ng/mL}$,并至少符合以下 2 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。

目前为止,尚没有专门针对上述其他药物诱发 HLH 的诊断建议,仍采用 HLH-2004 标准。

3 DI-HLH 治疗

DI-HLH 的治疗主要包括 3 个部分:①去除药物诱因;②诱导缓解治疗,针对过度炎症状态以控制 HLH 的进展;③对症支持治疗。

3.1 去除药物诱因

对于怀疑 DI-HLH 的患者,在综合评估下应尽早停用相关诱导药物^[29]。Kim 等^[21]报道的 8 例拉莫三嗪诱发的 HLH 中,1 例患者停用药物后自行缓解,其他患者也在停药的基础上应用糖皮质激素等药物后得到缓解。因此对于 DI-HLH,停用诱发药物是最基础的。

3.2 诱导缓解治疗

DI-HLH 的诱导缓解治疗方案概括为以糖皮质激素治疗为主,可联合其他免疫抑制治疗(免疫球蛋白、抗 IL-6 单克隆抗体、抗 IL-1 受体单克隆抗体、他克莫司、依托泊苷等)。

3.2.1 CAR-T 诱发 HLH 治疗 Neelapu 等^[27]最先对于 CAR-T 诱发 HLH 给出建议:对于 CRS 器官毒性分级 ≥ 3 级的患者,首先给予抗 IL-6 单克隆抗体和糖皮质激素治疗,如果患者在 48 h 内临床或血清学无改善,应考虑应用 $75\sim 100\ \text{mg/m}^2$ 的依托泊苷。ASCO 则建议对于 CRS 器官毒性分级 ≥ 3 级的患者^[30],首先给予抗 IL-6 单克隆抗体和糖皮质激素治疗,如果患者 48 h 内未缓解,可以应用抗 IL-1 受体单克隆抗体治疗^[28,31-32]。一项对 8 例 CAR-T 诱发 HLH 危重症成人患者的单中心回顾性研究显示,抗 IL-1 受体单克隆抗体联合皮质激素和免疫球蛋白治疗 CAR-T 诱发 HLH 患者的存活率为 50%,抗 IL-1 受体单克隆抗体剂量为

$100\sim 200\ \text{mg}$,每日 3 次,剂量范围为 $4\sim 8\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[33]。Miao 等^[34]建议对于 CAR-T 诱发 HLH 治疗可以给予静脉注射甲泼尼龙($1\ \text{g/d}$,连续 $3\sim 5\ \text{d}$)与丙种球蛋白($1\ \text{g/kg}$,连续 $2\ \text{d}$),该方案可在第 14 天重复使用。CAR-T 诱发 HLH 的主要机制与大量炎症因子释放相关,Wang 等^[35]提出了应用脂多糖刺激的巨噬细胞膜包被纳米颗粒清除和吸附炎症细胞因子并通过抑制 JAK/STAT 通路来抑制巨噬细胞的过度活化,从而治疗 CAR-T 诱发 HLH,这一方案在动物实验中取得了良好的疗效。

3.2.2 ICI 诱发 HLH 治疗 ICI 诱发 HLH 尚未有明确的治疗方案。Dupré 等^[36]等报道的 18 例患者都接受了糖皮质激素治疗,6 例患者接受依托泊苷治疗,2 例接受免疫球蛋白治疗,2 例接受细胞因子阻断剂治疗(1 例为抗 IL-6 单克隆抗体,另 1 例为抗 IL-1 受体单克隆抗体),2 例接受免疫抑制治疗(霉酚酸酯、他克莫司和环孢素),15 例患者治疗后 HLH 得以控制。由此可见,对于 ICI 诱发的 HLH,糖皮质激素联合免疫抑制药物治疗可以取得良好的疗效。

3.2.3 其他免疫治疗诱发 HLH 治疗 Teachey 等^[15]给予抗 IL-6 单克隆抗体治疗抗 CD19/CD3 双特异性抗体诱发的 HLH,患者病情得到了明显改善。Jawed 等^[16]给予患者大剂量糖皮质激素治疗抗 CD52 单克隆抗体诱发的 HLH,患者临床症状得到消退。Ambinder 等^[17]报道的 3 例 BTK 抑制剂诱发的 HLH 患者予以糖皮质激素、环孢素 A、依托泊苷等治疗,患者病情均无改善。

3.2.4 化疗药物诱发 HLH 治疗 化疗药物诱发的 HLH 患者通常有严重的血细胞减少和免疫抑制。治疗时必须权衡额外免疫抑制对 HLH 症状的潜在积极影响及对感染治疗可能产生的负面影响。因此,HLH 诱导治疗的范围和持续时间取决于 HLH 的严重程度和潜在触发因素。Lehmborg 等^[29]认为糖皮质激素和免疫球蛋白治疗化疗药物诱发 HLH 是最主要的。由于化疗药物本身存在的骨髓抑制,对于是否给予依托泊苷进行更积极的治疗仍然是一个争议的话题。如果化疗药物诱发的 HLH 合并高度复制性 EBV 感染,可考虑额外给予抗 B 细胞治疗。

3.2.5 抗生素诱发 HLH 治疗 抗生素诱发的 HLH 患者予以糖皮质激素为主,联合依托泊苷、环孢素 A、免疫球蛋白等药物治疗方案,患者病情均得到缓解^[20,37-39]。

3.2.6 其他药物诱发 HLH 治疗 Kim 等^[21]报道拉莫三嗪诱发的 HLH 治疗以糖皮质激素为主,剂量从隔天 $25\ \text{mg}$ 到每天一次 $250\ \text{mg}$,也有联合其他免疫抑制药物(依托泊苷、免疫球蛋白、环孢素

A 等)。Kirik 等^[22]对于奥卡西平诱发的 HLH 予以免疫球蛋白治疗,患者停药第 1 天谷草转氨酶、谷丙转氨酶指标下降;停药第 13 天水肿开始好转。

3.3 对症支持治疗

3.3.1 感染^[40] 抗感染治疗包括抗真菌感染、预防卡氏肺孢子虫肺炎、预防中性粒细胞减少和补充免疫球蛋白等。新出现的发热症状,需鉴别感染与 HLH 的再发或进展,先予以广谱经验性的抗生素治疗,再根据血培养及药敏试验等进行调整。

3.3.2 出血^[41] 由于肝功能异常、血小板数量减少及功能异常、纤溶系统异常以及弥散性血管内凝血的发生,HLH 患者自发出血的风险升高。对于合并凝血功能障碍的 HLH 患者,可以根据出血风险及症状补充血小板、新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物、人冻干纤维蛋白原,严重出血时应用活化因子Ⅶ。

3.3.3 脏器功能 HLH 患者可能出现多脏器功能不全。治疗期间应严密监测脏器功能,给予相应的对症支持治疗。除了应用血管加压药和连续肾脏代替治疗,也有案例将体外膜肺氧合应用于 HLH 合并多器官功能衰竭的治疗中^[42]。

4 展望

目前尚未有统一的标准来定义 DI-HLH,同时 DI-HLH 患者的病情轻重不一,部分 DI-HLH 在停药后相关指标可以得到恢复,部分会发展成为复发/难治性 HLH。诱发 HLH 的药物种类众多,临床医生应增加对于 DI-HLH 的敏感性,以防错过疾病治疗的重要时期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 27-49.
- [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] Wei J, Guo Y, Wang Y, et al. Clinical development of CAR T cell therapy in China: 2020 update[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 792-804.
- [4] Hu Y, Wu Z, Luo Y, et al. Potent Anti-leukemia Activities of Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells against CD19 in Chinese Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphocytic Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3297-3306.
- [5] Giavridis T, Van Der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade [J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 731-738.
- [6] Vick EJ, Patel K, Prouet P, et al. Proliferation through activation; hemophagocytic lymphohistiocytosis in hematologic malignancy [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(12): 779-791.
- [7] Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): 625-638.
- [8] Prencipe G, Caiello I, Pascarella A, et al. Neutralization of IFN-gamma reverts clinical and laboratory features in a mouse model of macrophage activation syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1439-1449.
- [9] Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells [J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 739-748.
- [10] Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells [J]. *Hepatology*, 2009, 49(3): 887-900.
- [11] Lichtenstein DA, Schischlik F, Shao L, et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells [J]. *Blood*, 2021, 138(24): 2469-2484.
- [12] Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 122: 72-90.
- [13] Zhuang J, Du J, Guo X, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related hematological adverse events [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 799-804.
- [14] 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.
- [15] Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy [J]. *Blood*, 2013, 121(26): 5154-5157.
- [16] Jawed SI, Busam K, Wang X, et al. Cutaneous hemophagocytosis after alemtuzumab injection in a patient with Sézary syndrome [J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150(9): 1021-1023.
- [17] Ambinder AJ, Hambly B, Shanbhag S, et al. Ibrutinib-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case series from Johns Hopkins [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(11): E296-E299.
- [18] Jayakody Arachchillage D, Hurst E, Carey P, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis following fludarabine/cyclophosphamide chemotherapy for chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(1): 142-145.

- [19] Runge E, Kou CJ, Rendo M, et al. Lenalidomide-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Plasma Cell Phagocytosis[J]. *Cureus*, 2021, 13(4): e14409.
- [20] Picard M, Fernandez MI, Des Roches A, et al. Ceftazidime-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS) complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013, 1(4): 409-412.
- [21] Kim T, Kulick CG, Kortepeter CM, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with the use of lamotrigine[J]. *Neurology*, 2019, 92(21): e2401-e2405.
- [22] Kirik S, Gunes H, Yurttutan S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with oxcarbazepine[J]. *Turk J Pediatr*, 2019, 61(2): 297-300.
- [23] Liu Q, Zhao S, Chen W. Clinical features, treatment outcomes and prognostic factors of allopurinol-induced DRESS in 52 patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(9): 1368-1378.
- [24] Noseda R, Bertoli R, Muller L, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors; analysis of WHO global database of individual case safety reports[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 117.
- [25] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies[J]. *Haematologica*, 2015, 100(8): 997-1004.
- [30] Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(35): 3978-3992.
- [31] Major A, Collins J, Craney C, et al. Management of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) associated with chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy using anti-cytokine therapy: an illustrative case and review of the literature[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(7): 1765-1769.
- [32] Strati P, Ahmed S, Kebriaei P, et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 3123-3127.
- [33] Wohlfarth P, Agis H, Gualdoni GA, et al. Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(9): 723-731.
- [34] Miao L, Zhang Z, Ren Z, et al. Reactions Related to CAR-T Cell Therapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663201.
- [35] Wang H, Liu H, Li J, et al. Cytokine nanosponges suppressing overactive macrophages and dampening systematic cytokine storm for the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Bioact Mater*, 2023, 21: 531-546.
- [36] Dupré A, Michot JM, Schoeffler A, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis associated with immune checkpoint inhibitors; a descriptive case study and literature review[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(5): 985-992.
- [37] Miyabayashi H, Kumaki S, Sato A, et al. Onset of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis during Piperacillin-Tazobactam Therapy in Three Children with Acute Focal Bacterial Nephritis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2018, 245(1): 55-59.
- [38] Pope EI, Au H, Levy DM, et al. Case report: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)-induced hemophagocytic disorder[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1023522.
- [39] Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al. Drug-induced hemophagocytosis[J]. *Am J Med*, 2002, 112(7): 592-593.
- [40] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2011, 118(15): 4041-4052.
- [41] 康晶, 王诗轩, 李菲. 噬血细胞综合征出凝血功能障碍的发生机制及其临床特点和治疗的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(3): 959-964.
- [42] Hundal J, Bowers D, Gadela NV, et al. Rare Case of Refractory Hypoxia and Severe Multiorgan Failure from Secondary Lymphohistiocytosis Successfully Bridged to Treatment with Extracorporeal Membrane Oxygenation Support[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2022, 26(8): 970-973.