

异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的危险因素分析

上官思雨¹ 惠卉¹ 余浩源¹ 徐开林¹ 李德鹏¹

[摘要] **目的:**分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)术后巨细胞病毒(CMV)感染的发生情况及其危险因素,为 allo-HSCT 后患者 CMV 感染提供防治依据。**方法:**回顾性分析徐州医科大学附属医院血液科于 2013 年 1 月—2021 年 12 月收治的 180 例 allo-HSCT 患者的临床资料。统计 allo-HSCT 患者移植后 CMV 感染发生情况,将患者分为非 CMV 感染组和 CMV 感染组,比较 2 组间性别、年龄、移植前病毒感染情况、移植类型、人类白细胞抗原相合程度、急性移植物抗宿主病(aGVHD)发生情况等差异,并对 CMV 感染的危险因素进行分析。**结果:**180 例患者中男 92 例,女 88 例,中位年龄 33(6~66)岁,发生 CMV 感染 101 例,发生的中位时间为 34(17~120) d,1 年内累积发生率为 56.1%,发生在移植后 100 d 内 100 例,占全部 CMV 感染者的 99%。多因素分析提示预处理过程中应用抗胸腺细胞球蛋白、单倍体移植、aGVHD、 β_2 微球蛋白的水平降低及移植后 EB 病毒感染为 CMV 感染的独立危险因素。**结论:**通过对 CMV 感染发生的相关危险因素进行分析,可及时为 CMV 感染做出预防治疗,减少 CMV 血症向 CMV 相关疾病发展,从而延长 allo-HSCT 患者的生存期。

[关键词] 造血干细胞移植;巨细胞病毒;肺炎

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.05.010

[中图分类号] R457.7 **[文献标志码]** A

Risk factors of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

SHANGGUAN Siyu HUI Hui YU Haoyuan XU Kailin LI Depeng

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221000, China)

Corresponding author: LI Depeng, E-mail: lidepeng30@163.com

Abstract Objective: To analyze the occurrence and risk factors of cytomegalovirus(CMV) infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT), and to provide the basis for prevention and treatment of CMV infection in patients after allo-HSCT. **Methods:** Clinical data of 180 patients after allo-HSCT admitted to the Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2013 to December 2021 were retrospectively analyzed. The incidence of CMV infection in allo-HSCT patients after transplantation was statistically analyzed, and the patients were divided into non-CMV infection group and CMV infection group. The differences between the two groups were compared including gender age, pre-transplantation viral infection, type of transplantation, degree of HLA coincidence, incidence of acute graft-versus-host disease aGVHD, and the risk factors of CMV infection were analyzed. **Results:** Among the 180 patients, there were 92 males and 88 females, with a median age of 33(6-66) years. There were 101 cases of CMV infection, and the median time of CMV infection was 34(17-120) days. The cumulative incidence within 1 year was 56.1%, and 100 cases occurred within 100 days after transplantation, accounting for 99% of all CMV infections. Multivariable analysis indicated that ATG(antithymocyte globulin), haploid transplantation, aGVHD, β_2 microglobulin and EBV(Epstein-Barr virus) infection were independent risk factors for CMV infection. **Conclusion:** By analyzing the risk factors of CMV infection, it can carry out timely prevention and treatment for CMV infection, reduce the development of CMV-related diseases, and prolong the survival of patients with allo-HSCT.

Key words hematopoietic stem cell transplantation; cytomegalovirus; pneumonia

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是某些恶性难治性血液系统疾病的治愈方法,病原体感染是移植后常见的并发症之一^[1],移植的时期不

同,出现感染的病原体也不同^[2]。巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是患者体内最常见的病毒,以移植后首发,是以人体为宿主的一种 DNA 病毒,也是一种疱疹病毒^[3-4]。大多数人对此病毒易感,临床症状不明显,可潜伏终身,当机体免疫力下降(器官移植、HIV 感染)时,CMV 可以被激活,从

¹徐州医科大学附属医院血液科(江苏徐州,221000)

通信作者:李德鹏, E-mail: lidepeng30@163.com

而引起疾病的发生。CMV 激活是移植后常见的并发症并导致相关疾病发生^[5], 由于 HSCT 后免疫功能受到抑制, 潜伏的 CMV 可能会重新被激活引起活动性感染, 并可能迅速发展成危及生命的临床 CMV 疾病, 其特征是通过复制的 CMV 引起组织器官特异性损伤。根据相关文献报道, CMV 导致的移植后 CMV 肺炎占 40%~60%, 致死率为 30%~90%^[6-7]。由于移植后患者发生 CMV 感染的风险增加, 因此需常规检测患者外周血中的 CMV-DNA 拷贝数。本研究分析移植后患者 CMV 感染的相关危险因素, 为其防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析徐州医科大学附属医院血液科于 2013 年 1 月—2021 年 12 月收治的 180 例 allo-HSCT 患者临床资料, 其中男 92 例, 女 88 例, 中位年龄 33(6~66) 岁。原发疾病包括急性髓系白血病(AML) 63 例(35.0%), 急性淋巴细胞白血病(ALL) 51 例(28.3%), 再生障碍性贫血(AA) 33 例(18.3%), 骨髓增生异常综合征(MDS) 22 例(12.2%), 慢性粒细胞白血病(CML) 9 例(5.0%), 多发性骨髓瘤(MM) 2 例(1.1%)。

1.2 方法

1.2.1 预处理方案 AA 患者常规采用 FAC 预处理方案: 采用氟达拉滨(Flu) 30 mg/m²(第 1~4 天); 抗胸腺细胞球蛋白(ATG) 2.5 mg/kg(第 1~4 天); 环磷酰胺(Cy) 30 mg/kg(第 1~4 天)。同胞全相合的患者采用改良 BU+CY 预处理方案, 具体采用: 羟基脲(Hu) 40 mg/kg×2 次; 阿糖胞苷(Ara-C) 2 g/m²×2 次, Cy 1.8 g/m²×2 次; 司莫司汀(Me. CCNU) 250 mg/kg×1 次。对人类白细胞抗原(HLA) 配型不全相合和单倍体移植的患者采用强化方案, 改良 BU+CY 基础上+ATG 静脉滴注。

1.2.2 GVHD 的预防 对 allo-HSCT 患者均采用 CsA/MMF 方案: 具体采用环孢素 A 3 mg/(kg·d), 移植前 1 d 开始静脉滴注, 根据血中药物浓度变化, 调整用药剂量, 药物浓度维持在 200~400 μg/L, 吗替麦考酚酯 15 mg/kg, 第 1 天开始口服, 直到 30 d, 根据患者的情况停药。HLA 配型相合同胞 HSCT 采用 GVHD 预防的标准方案, CsA+MMF+短程甲氨蝶呤(MTX)。

1.2.3 GVHD 的治疗 GVHD 的诊断和分级^[8], 当 GVHD 症状出现时, 常规一线药物甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d) 治疗, 疗效不佳采用二线药物如 MMF 等药物, 三线药物采用单抗类。同时密切监测环孢素浓度, 及时调整药物剂量。

1.2.4 CMV 感染的诊断 CMV 感染分为 CMV 血症和 CMV 疾病。CMV 血症: 临床症状不明显,

仅在血中检测到 CMV-DNA, 即 PCR 测定 CMV-DNA 拷贝数 > 500 cp/mL^[9]。CMV 疾病: 外周血 CMV 阳性, 伴有相关感染部位的临床表现, 或者在特定感染病灶活检到 CMV, 抗 CMV 治疗有效^[10]。其中 CMV 肺炎的诊断需满足以下条件: ①出现间质性肺炎的临床表现和(或)影像学出现弥漫性、磨玻璃样改变; ②抗 CMV 治疗有效; ③纤维支气管镜检查肺泡灌洗液中 CMV-PCR 为阳性; ④血中 CMV-PCR 阳性, 排除其他肺炎感染。

1.2.5 CMV 的预防及监测 预处理开始采用更昔洛韦(GCV) 5~10 mg/kg, q12 h 静脉滴注预防, 直到移植前 1 天。移植前后予以定量 PCR 对患者及受者进行 EBV-DNA 定量检测。当出现 CMV 血症(DNA > 500 cp/mL), 予以膦甲酸钠或口服更昔洛韦等治疗^[11]。每周 2 次持续监测 CMV-DNA 拷贝数, 至 CMV-DNA 连续 2 次阴性, 继续抗病毒治疗共 7 d, 换用口服阿昔洛韦直至移植后 3 个月。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数秩和检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验; CMV 感染的累积发生率采用 Kaplan-Meier 法。采用二元 logistic 回归分析 CMV 感染的相关危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床数据

180 例患者中男 92 例, 女 88 例, 中位年龄 33(6~66) 岁, 发生 CMV 感染 101 例, 发生的中位时间为 34(17~120) d, 1 年内累积发生率为 56.1%, 发生在移植后 100 d 内 100 例, 占全部 CMV 感染者的 99%。发生移植后 CMV 间质性肺炎 5 例(其中 3 例抗 CMV 治疗有效, 且金标准纤维支气管镜肺泡灌洗液中 CMV-PCR 阳性, 2 例胸部 CT 疑似 CMV 间质性肺炎, 抗 CMV 治疗有效, 治疗后胸部 CT 变化明显), 累积发生率为 2.8%, 并且 5 例 CMV 间质性肺炎患者血清 CMV-DNA 均为阳性。

2.2 影响患者发生 CMV 感染的单因素分析

将 2 组移植患者的性别、年龄、原发病、移植方式、移植类型、是否使用 ATG、移植后 EBV 感染、aGVHD、cGVHD、 $\beta 2$ 微球蛋白水平等, 进行 χ^2 检验, 结果显示, 2 组患者在性别、原发病、移植前是否 CMV 感染、移植前是否 EBV 感染、cGVHD 是否发生 CMV 感染方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。HLA 不全相合、单倍体移植、预处理使用 ATG、移植后 EBV 感染、 $\beta 2$ 微球蛋白水平降低、aGVHD 发生 CMV 感染组比例均高于非 CMV 组感染患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 均为移植后 CMV 感染的危险因素。见表 1。

表 1 影响患者发生 CMV 感染的单因素分析

临床特征	例(%)		χ^2/Z	P
	非 CMV 组 (n=79)	CMV 组 (n=101)		
性别			0.035	0.852
男	41(51.9)	51(50.5)		
女	38(48.1)	50(49.5)		
年龄/岁	36.0 (24.0,46.0)	30.0 (23.0,41.0)	1.417	0.033
HLA 相合程度			9.116	0.003
不全相合	33(41.8)	65(64.4)		
全相合	46(58.2)	36(35.6)		
ATG			7.233	0.007
有	54(68.4)	86(85.1)		
无	25(31.6)	15(14.9)		
移植前 CMV 感染			1.582	0.208
有	0	2(2.0)		
无	79(100.0)	99(98.0)		
移植前 EBV 感染			0.125	0.723
有	14(17.7)	20(19.8)		
无	65(82.3)	81(80.2)		
移植后 EBV 感染			4.336	0.037
有	37(46.8)	63(62.4)		
无	42(53.2)	38(37.6)		
aGVHD			41.42	<0.001
有	11(13.9)	62(61.4)		
无	68(86.1)	39(38.6)		
cGVHD			1.213	0.271
有	2(2.5)	6(5.9)		
无	77(97.5)	95(94.1)		
原发病			3.462	0.629
AML	27(34.2)	36(35.6)		
ALL	23(29.1)	28(27.7)		
AA	13(16.5)	20(19.8)		
MM	2(2.5)	0		
CML	5(6.3)	4(4.0)		
MDS	9(11.4)	13(12.9)		
移植类型			7.105	0.029
单倍体移植	43(54.4)	63(62.4)		
同胞全相合	34(43.0)	28(27.7)		
无血缘移植	2(2.6)	10(9.9)		
$\beta 2$ 微球蛋白/(ng/mL)	1 875(1 637, 2 556)	1 315(1 711, 2 985)	-1.976	0.048

2.3 影响患者发生 CMV 感染的多因素分析

将年龄、HLA 相合程度、移植类型、是否含有 ATG、移植后 EBV 感染、aGVHD、 $\beta 2$ 微球蛋白水平等进行多因素 logistic 回归分析。结果显示单倍体移植、预处理中使用 ATG、移植后 EBV 感染、aGVHD 方面,差异均有统计学意义($P < 0.05$),为移植后 CMV 感染的独立危险因素。见表 2。

3 讨论

Allo-HSCT 是恶性血液系统疾病的治愈手段,移植后相关并发症的发生仍是影响移植疗效的

重要原因。CMV 为移植后最常见的病原体感染。早期防治,减少 CMV 血症向 CMV 相关疾病进展,显得尤为重要。定量 PCR 技术的广泛应用^[12],可以有效、快速地通过监测外周血中 CMV-DNA 拷贝数的变化,从而为后期 CMV 感染防治提供诊疗依据。本研究发现,CMV 血症 100 d 内发生率为 99%,与陈列光等^[13]研究结果相近。CMV 激活是一种常见的并发症并导致相关疾病发生,CMV 病主要表现为 CMV 感染的同时伴有 CMV 相关脏器的损伤。终末器官疾病(如 CMV 肺炎)是病毒血症和过度局部免疫反应共同作用的结果^[14],其中 CMV 肺炎也是移植失败和受者死亡的重要原因,李肃等^[15]对 411 例行 allo-HSCT 患者进行回顾性研究,发现 34 例(8.3%)发生移植后 CMV 肺炎,与本研究移植后 CMV 间质性肺炎发生率相近。病毒血症的发生往往先于终末器官损伤,重者累及全身系统并危及生命,但由于病例数过少,其相关风险仍有待进一步明确。

为预防 GVHD 的发生,常规应用高效价的免疫球蛋白制剂 ATG,可能会增加 CMV 感染的风险,根据研究发现,非血缘造血干细胞和单倍体移植预处理中需要应用 ATG,其可通过与 T 淋巴细胞特异性结合,抑制 T 淋巴细胞实现 GVHD 效应,造成免疫恢复延迟或免疫细胞功能下降,从而导致移植后患者抗感染能力减弱^[16-17]。单倍体异基因造血干细胞移植虽然克服了同胞相合和非血缘相合供者缺乏的问题,但去除供体 T 细胞的同时,也抑制患者移植后的免疫重建,本研究中发现,63 例(62.4%)单倍体异基因造血干细胞移植患者发生移植后 CMV 感染,与赵晓甦等^[18]研究的 CMV 感染发生率相近。且单倍体移植中 CMV 感染的发生率明显高于同胞全相合^[19]。因此,ATG 的应用是增加移植后 CMV 感染的高危因素,所以不同移植方案,对于应用 ATG,有待于进一步探讨。

aGVHD 是 allo-HSCT 后常见的并发症,aGVHD 多发生患者移植后前 3 个月,与炎症细胞因子释放,机体内免疫效应应答,导致机体免疫系统损害有关^[20],影响免疫系统重建。特异性细胞毒性 T 细胞对 CMV 感染起着抑制作用,aGVHD 的发生会使此抑制作用减弱。研究指出,aGVHD 使免疫功能降低,增加 allo-HSCT 后的 CMV 感染概率^[21]。另一方面,由于供受者免疫细胞被激活,供受者之间发生不同组织相容性抗原,供受者之间相互攻击,使受体发生多脏器损伤,从而增加 CMV 感染风险。本研究表明,CMV 感染组发生 aGVHD 患者 62 例(61.4%),非 CMV 感染组发生 aGVHD 患者 11 例(13.9%),2 组间 aGVHD 的发生率差异有统计学意义,进一步证实 aGVHD 的存在是 CMV 再感染的独立危险因素。

表 2 影响患者发生 CMV 感染的多因素分析

指标	回归系数	标准误差	P	OR	95%CI
单倍体移植	-3.623	1.122	0.001	0.027	0.003~0.241
含有 ATG	1.382	0.508	0.006	3.983	1.473~10.772
移植后 EBV 感染	-1.119	0.449	0.008	0.327	0.142~0.750
aGVHD	-2.542	0.466	<0.001	0.085	0.032~0.196
β2 微球蛋白	<0.001	<0.001	0.049	1.000	1.000~1.001
年龄	0.008	0.015	0.597	1.008	0.979~1.037
HLA 相合程度	-1.421	0.732	0.052	0.242	0.058~1.013

免疫功能降低和白细胞减少等原因,导致 allo-HSCT 患者容易感染细菌、病毒、真菌等病原微生物。其他细菌、病毒的感染也会使 CMV 感染风险增加。Annels 等^[22]指出移植后 EBV 感染会增加 CMV 感染。本研究结果表明,移植后 CMV 感染患者 EBV 感染发生率明显高于非 CMV 感染组,是 CMV 感染的独立危险因素,与其结果一致。

β2 微球蛋白是人体合成的主要的组织相容性基因复合体上的轻链,大多存在于多种细胞的细胞膜上(除成熟红细胞和胎盘滋养层细胞外),以及血清、脑脊液、尿液等液体中^[23]。β2 微球蛋白与 CMV 亲和力强,引起 CMV 感染的机制主要与 CMV 结合后逃避 CMV 的特异性抗体的中和作用,来影响机体免疫系统对 CMV 的攻击及清除^[24]。β2 微球蛋白常累及多器官,其细胞表达水平还受不同因素影响,如病毒感染、细胞因子等,但对 allo-HSCT 的免疫破坏有待进一步明确^[25]。

综上所述,多种因素影响 CMV 感染的发生率,探讨 CMV 感染发生的相关危险因素,有利于及时做出预防治疗,减少 CMV 血症向 CMV 相关疾病发展,从而延长 allo-HSCT 患者的生存期,但本文为回顾性研究,混杂因素较多,后续可行前瞻性研究进一步加强其结果可靠性,以促进 CMV 管理策略的进步。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李雪锴,徐杨,吴德沛.地西他滨联合异基因造血干细胞移植治疗慢性粒-单核细胞白血病的临床研究[J].临床血液学杂志,2021,34(3):182-187.

[2] Estela G, Ignacio T, Eliseo A, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis[J]. Am J Transplant,2019,19(9):2479-2494.

[3] Yong MK, Lewin SR, Manuel O. Immune Monitoring for CMV in Transplantation[J]. Curr Infect Dis Rep, 2018,20(4):4.

[4] 张晓辉,秦玉红,黄建安,等.宏基因组二代测序辅助诊断耶氏肺孢子菌合并巨细胞病毒感染 3 例并文献

复习[J].临床急诊杂志,2022,23(5):348-354.

[5] Prakash K, Chandorkar A, Saharia KK. Utility of CMV-Specific Immune Monitoring for the Management of CMV in Solid Organ Transplant Recipients: A Clinical Update[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(5):875.

[6] Pirofski LA, Casadevall A. The Damage-Response Framework as a Tool for the Physician-Scientist to Understand the Pathogenesis of Infectious Diseases [J]. J Infect Dis,2018,218(suppl_1):S7-S11.

[7] Torres HA, Aguilera E, Safdar A, et al. Fatal cytomegalovirus pneumonia in patients with haematological malignancies: an autopsy-based case-control study [J]. Clin Microbiol Infect,2008,14(12):1160-1166.

[8] Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors [J]. Transplantation,1974,18(4):295-304.

[9] Chemaly RF, Chou S, Einsele H, et al. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials[J]. Clin Infect Dis,2019,68(8):1420-1426.

[10] Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials[J]. Clin Infect Dis,2017,64(1):87-91.

[11] 谭翔,张璇,高力,等.更昔洛韦和膦甲酸钠预防异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染效果比较的单中心、前瞻性随机对照研究[J].临床血液学杂志,2020,33(9):618-624.

[12] 李艳,高丽,王莉莉,等.异基因移植患者 RQ-PCR 监测巨细胞病毒感染并指导抢先治疗的临床研究(英文)[J].中国实验血液学杂志,2013,21(1):161-168.

[13] 陈列光,罗依,胡永仙,等.异基因造血干细胞移植后长期生存患者 CMV 感染的监测[J].中华医学杂志,2014,94(48):3145-3149.

[14] Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, et al. Cytomegalovirus(CMV) DNA Quantitation in Bronchoalveolar Lavage Fluid From Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients With CMV Pneumonia[J]. J Infect Dis,2017,215(10):1514-1522.

[15] 李肃,沈再红,万理萍.异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒肺炎 34 例临床研究[J].中华血液学杂志,

- 2020,41(10):843-847.
- [16] Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: # 3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(9):707-719.
- [17] Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2006, 91(1):78-83.
- [18] 赵晓魁, 许兰平, 刘代红, 等. 抢先抗巨细胞病毒治疗策略在不同类型造血干细胞移植中的疗效比较[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(6):476-480.
- [19] Yao DC, Caimi P, Lazarus HM, et al. ATG Use and Post-Allogeneic Transplant Viral EBV, CMV, HHV-6 and HHV-8 Reactivation [J]. *Biol Blood Mar Trans*, 2015, 21(2):S320-S321.
- [20] Fan ZY, Han TT, Zuo W, et al. CMV infection combined with acute GVHD associated with poor CD8⁺ T-cell immune reconstitution and poor prognosis post-HLA-matched allo-HSCT [J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 208(3):332-339.
- [21] Kröger N, Zabelina T, Krüger W, et al. Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin [J]. *Br J Haematol*, 2001, 113(4):1060-1071.
- [22] Annels NE, Kalpoe JS, Bredius RG, et al. Management of Epstein-Barr virus (EBV) reactivation after allogeneic stem cell transplantation by simultaneous analysis of EBV DNA load and EBV-specific T cell reconstitution [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(12):1743-1748.
- [23] 杨长仪, 石惠英, 杨文庆. 新生儿先天性巨细胞病毒感染血β₂微球蛋白检测意义的探讨[J]. *中国新生儿科杂志*, 2010, 25(2):86-88.
- [24] Nesović-Ostojić J, Klun I, Vujanović M, et al. Serum beta2-microglobulin as a marker of congenital toxoplasmosis and cytomegalovirus infection in preterm neonates [J]. *Neonatology*, 2008, 94(3):183-186.
- [25] Miller-Kittrell M, Sparer TE. Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation [J]. *Virol J*, 2009, 6:4.

(收稿日期:2022-07-01)

(上接第348页)

- [8] 刘炜, 赵利敏, 王天有. 噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症发病机制及诊疗新进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(4):341-344.
- [9] 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.
- [10] 曹富娇, 郭洁, 姜中兴. 成人继发性噬血细胞综合征的临床特征及预后分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9):668-673.
- [11] 杨振中, 张阳, 齐兴菊, 等. 血浆D-二聚体、纤维蛋白降解产物在儿童EBV相关噬血细胞综合征中的临床意义 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60(15):21-24, 29.
- [12] Belfeki N, Strazzulla A, Picque M, et al. Extreme hyperferritinemia: etiological spectrum and impact on prognosis [J]. *Reumatismo*, 2020, 71(4):199-202.
- [13] Fauter M, Mainbourg S, El Jammal T, et al. Extreme Hyperferritinemia: Causes and Prognosis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(18):5438.
- [14] Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2022, 139(7):1098-1110.
- [15] 高伟波, 石茂静, 张海燕, 等. 显著高铁蛋白血症与噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症的相互关系 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2021, 53(5):921-927.
- [16] Bergsten E, Horne A, Aricó 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.
- [17] Zhang W, Gou P, Dupret JM, et al. Etoposide, an anti-cancer drug involved in therapy-related secondary leukemia: Enzymes at play [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(10):101169.
- [18] 赵鸿, 霍娜, 李俊. 感染相关噬血细胞综合征的诊治现状 [J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(1):5-9.
- [19] Meng GQ, Wang JS, Wang YN, et al. Rituximab-containing immuno-chemotherapy regimens are effective for the elimination of EBV for EBV-HLH with only and mainly B lymphocytes of EBV infection [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96:107606.
- [20] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(20):1492-1499.
- [21] Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5):860-872.

(收稿日期:2022-09-26 修回日期:2023-02-01)