

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊断和治疗的进展

吴聪¹ 郭涛¹



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。

[摘要] 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 又称噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS), 是一种以免疫系统过度激活为特征的免疫失调综合征, 由于 T 淋巴细胞、巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞无法控制的过度激活从而产生大量的细胞因子, 进而引发多器官功能损伤、衰竭甚至死亡。目前, 多部国内外指南或共识对 HLH 的诊断治疗和监测提出了原则性和针对性的指导意见。本文将结合目前国内外的指南、专家共识及现有的研究证据, 对 HLH 诊断和治疗及其进展作一总结。

[关键词] 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症; 诊断; 治疗; 进展

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.008

[中图分类号] R55 **[文献标志码]** A

Progress in diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis

WU Cong 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(HLH), also known as hemophagocytic syndrome(HPS), is an immunological disorder characterized by excessive immune activation. This condition arises from uncontrolled overactivation of T lymphocytes, macrophages, and natural killer(NK) cells, leading to a massive production of cytokines and subsequent multi-organ functional damage, failure, and even death. Currently, several domestic and international guidelines and consensus statements have provided principled and targeted guidance on the diagnosis, treatment, and monitoring of HLH. This article will summarize the progress in diagnosis and treatment of HLH by integrating current guidelines, expert consensus, and existing research evidence from both domestic and international sources.

Key words hemophagocytic lymphohistiocytosis; diagnosis; treatment; progress

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)又称噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS), 是一种以免疫系统过度激活为特征的免疫失调综合征, 由于 T 淋巴细胞、巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞无

法控制的过度激活而产生大量的细胞因子, 包括干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素(IL)-6、IL-10、IL-18 等, 引发多器官功能损伤、衰竭甚至死亡^[1-2]。

按照病因不同, HLH 可分为原发性和继发性两类。原发性 HLH 主要由遗传性淋巴细胞毒功能受损或炎症活性相关基因缺陷导致。而继发性 HLH 多由感染、肿瘤、风湿免疫性疾病等多种因素触发。当 HLH 继发于风湿免疫性疾病时, 如全身

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(武汉, 430022)
通信作者: 郭涛, E-mail: guotao1968@163.com

型幼年特发性关节炎(sJIA)、系统性红斑狼疮(SLE)、成人斯蒂尔病(AOSD)等,则称为巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)^[3]。随着基因突变鉴定技术和认识的进步,目前认为很多继发性 HLH 也存在一定的病理基因突变背景^[4]。HLH 的临床表现主要包括持续性发热、肝脾肿大、血细胞减少及噬血细胞现象等,中枢神经系统受累的患者会出现癫痫发作和意识状态的改变。由于 HLH 的临床表现缺乏特异性,因此误诊、漏诊的风险高,而 HLH 的潜在病因及诱发因素的多样性,首诊科室较多,均赋予其多学科交叉的特性。HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病,HLH 未经治疗的中位生存时间不超过 2 个月^[4]。因此,临床上的早期识别和迅速治疗对于挽救患者生命至关重要。

为提高 HLH 患者的诊断水平,指导规范化治疗,降低病死率,国际组织细胞协会于 1991 年制定 HLH 诊疗指南^[5],并于 1994 年推出了第一个前瞻性治疗方案(HLH-1994)^[6],随后在 2004 年修订了诊疗指南^[7]。这大大提高了 HLH 患者的诱导缓解率,极大程度改善了患者预后^[8],但是 HLH 患者的 5 年生存率仍然很低,尤其在成人患者中^[9-10]。随后,为更好地指导成人 HLH 患者的治疗,成人 HLH 治疗推荐意见发表^[11]。此外,HLH 的诊断和治疗研究领域也取得了显著进展,在临床实践过程中为 HLH 的早期识别、诊断以及治疗提供了指导。本文将结合目前国内外的指南、专家共识及现有的研究证据,对 HLH 的诊断、治疗及其研究进展作一总结。

1 HLH 的诊断标准和生物标志物

1.1 HLH-2004 诊断标准

目前,最常用和广泛接受的 HLH 诊断标准是国际组织细胞学会修订的 HLH-2004 标准^[7],符合以下 2 条标准中任何 1 条时可以诊断 HLH。

1.1.1 分子诊断 符合 HLH 与 HLH 相关的基因突变包括 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、AP3 β 1、NLRC4、BIRC4 等。

1.1.2 符合以下 8 条标准中的 5 条及以上 ①发热:最高体温超过 38.5℃,持续 7 d 以上,且无法用感染或其他原因解释;②脾肿大(脾脏触诊肋下>3 cm);③至少两系血细胞减少:血红蛋白<90 g/L(<4 周婴儿,血红蛋白<100 g/L),中性粒细胞绝对计数<1.0×10⁹/L,血小板计数<100×10⁹/L 且非骨髓造血功能减低所致;④高甘油三酯血症[甘油三酯>3 mmol/L(≥2.65 g/L)或与同龄正常值相比>3 个标准差(SD)]或低纤维蛋白原血症(纤维蛋白原<1.5 g 或与同龄正常值相比减少>3 个 SD);⑤噬血现象(在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结活检样本中可见),无恶性肿瘤证据;⑥NK

细胞活性降低或缺如;⑦血清铁蛋白≥500 μg/L;⑧sCD25(可溶性白细胞介素-2 受体)≥2 400 U/mL 或≥6 400 pg/mL。

在诊断原发性 HLH 时,基因诊断可作为独立的诊断标准。原发性 HLH 通常与双等位基因突变相关,但单等位基因突变的累积也可能显著增加 HLH 的风险^[12]。虽然 HLH-2004 标准是当前定义和诊断 HLH 最常用的标准,但这是基于儿童 HLH 患者的数据制定的标准,而儿童和成人 HLH 之间存在差异。例如,恶性肿瘤约占成人诱发因素的 45%,而儿童为 8%,而儿童的肝肿大和神经系统症状的患病率比成人更高(分别为 18%~67%和 9%~25%),所以该诊断标准存在一些局限性,尤其在诊断继发性 HLH 方面缺乏灵敏度和特异度^[13-14]。

1.2 HScore

HLH-2004 标准除了在诊断继发性 HLH 方面缺乏灵敏度和特异度,还存在标准中的两个检查结果(sCD25 和 NK 细胞活性)不易获取的问题^[15]。为解决这些问题,Fardet 等^[16]于 2014 年提出了 HScore,基于对大量成年继发性 HLH 患者病例的回顾性分析,通过多变量分析构建的评分系统。其在 HLH-2004 诊断基础上,剔除了难以获取的 NK 细胞活性及 sCD25,进一步纳入了已知的潜在免疫抑制因素和血清谷草转氨酶(AST)的升高。随后,一项研究对 HScore 用于诊断继发性 HLH 患者的准确性进行评估,结果显示,尽管 HScore 在疾病早期时对成人的灵敏度和特异度分别为 90%和 79%,但随着病情的进展和恶化,其灵敏度和特异度均下降^[17]。

HScore 的开发基于回顾性研究,其结果不可避免地存在偏倚。因此,HScore 的诊断意义需要通过更多前瞻性研究来进一步验证^[18]。此外,在研究中血液系统恶性肿瘤在非 HLH 患者中占比偏低,也限制了 HScore 在血液系统恶性肿瘤相关 HLH 诊断中的应用^[13]。

1.3 其他诊断标准和生物标志物

不同病因诱发的 HLH 在临床表现及实验室检测指标上表现出一定的差异性,为此需制定相应的差异化标准,以实现更精准的诊断。2022 年 Zoref-Lorenz 等^[19]开发了一种优化 HLH 炎症指数(optimized HLH Inflammatory, OHI 指数),该指数使用 sCD25(>3 900 U/mL)和铁蛋白(>1 000 ng/mL)的组合。在肿瘤相关的 HLH 的诊断中,其灵敏度为 84%,特异度为 81%,被认为是比 HScore 评分和 HLH-2004 标准更实用、更有效的替代方案,值得进一步前瞻性研究验证^[19-20]。

sJIA 和 AOSD 患者在 MAS 早期常表现出血细胞计数和纤维蛋白原水平“假性正常化”的现象,

使其难以符合 HLH-2004 标准而延误诊断^[21]。为此,2016 年儿科风湿病学国际试验组织(Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO)制定了 sJIA 合并 MAS 分类标准(PRINTO 标准)^[22]。该标准也可用于诊断其他自身免疫性疾病相关的 MAS,如 SLE、AOSD、皮肤炎等。

此外,新的生物标志物和检测方法为 HLH 早期识别和诊断提供了重要补充。例如,NK 细胞和细胞毒性 T 细胞的功能学检测,特别是脱颗粒功能、穿孔素等 HLH 缺陷基因对应的蛋白水平检测可以成为快速鉴别原发性 HLH 的依据^[18],有研究报道流式细胞术检测细胞内穿孔素能够快速和准确地识别 FHL-2 患者,灵敏度和特异度为 96.6% 和 99.5%。据 Rubin 等^[23]报道流式细胞术检测细胞内穿孔素能够快速和准确地识别 FHL-2 患者,灵敏度和特异度为 96.6% 和 99.5%。而流式细胞术检测 CD107a 表达在诊断脱颗粒功能缺陷双等位基因突变患者中的灵敏度为 93.8%,特异度为 73.0%。另外,细胞因子也作为辅助 HLH 诊断和鉴别的生物标志物,如 IL-6、IL-10、IF- γ 等^[24]。细胞因子谱测定对 HLH 诊断有很高的灵敏度及特异度^[12]。例如,2022 年 Xu 等^[25]使用 IFN- γ 水平以及 IL-10 和 IFN- γ 的比率开发了一个四象限模型,可有效评估小儿 HLH 的临床状况和亚型。血清 VSIG4、CD163 等与巨噬细胞相关的标志物,提示了巨噬细胞扩增和过度激活可能是诊断 HLH 的有用标志物^[26-27]。这些标志物共同为诊断和识别 HLH 提供了更多信息。

2 HLH 的治疗

HLH 的治疗需要根据病因、诱发因素及疾病的严重程度进行分层管理和治疗。对于病情危重的患者,需要积极进行生命支持和对症治疗;其次需要控制炎症,并控制触发因素,以控制病情进展;最后,去除或者控制病因,避免 HLH 复发。

2.1 常规治疗方法

常规治疗方法主要通过非特异性的机制来抑制免疫系统的过度激活,从而控制和治疗疾病。目前,通常使用 HLH-1994 和 HLH-2004 方案作为对 HLH 患者的一线治疗^[11]。在 HLH 的一线治疗方案中,8 周诱导治疗方案是使用依托泊苷(etoposide,VP-16)和地塞米松(dexamethasone,DEX)治疗。HLH-1994 方案:在第 1 和第 2 周,VP-16 的剂量为 150 mg/m²,2 次/周;第 3 至第 8 周,VP-16 的剂量调整为 150 mg/m²,1 次/周。同时,DEX 的剂量在第 1 和第 2 周为 10 mg/(m²·d);第 3 和第 4 周减至 5 mg/(m²·d);第 5 和第 6 周进一步减至 2.5 mg/(m²·d);第 7 和第 8 周则为 1.25 mg/(m²·d)。此外,VP-16 还需根据年龄调整剂量:

15 岁以下的 HLH 患者剂量为 75~150 mg/m²;15~39 岁的 HLH 患者剂量为 75~100 mg/m²;40 岁以上的 HLH 患者剂量为 50~75 mg/m²。维持治疗的方案为 VP-16 联合 DEX。HLH-1994 方案:VP-16 剂量为 150 mg/(m²·d),1 次/2 周;DEX 剂量为 10 mg/(m²·d),维持 3 d,每 2 周 1 次。维持治疗方案可视临床病情予以实时调整。对于 HLH 中枢神经系统受累(central nervous system-HLH,CNS-HLH)的患者,病情允许时应尽早给予鞘内注射甲氨蝶呤和 DEX 治疗。与 HLH-1994 方案相比,HLH-2004 方案在初始治疗中增加了环孢素 A,并且缩短了维持治疗的时间。但因为 HLH-2004 方案并未改善患者生存期,所以 HLH-1994 方案仍为首选诱导方案。

虽然这 2 个治疗方案的应用大大提高了患者的生存率,但仍有相当一部分患者接受此方案治疗后未达到部分应答(partial response,PR)或者在至少达到 PR 后复发。对于这类难治性/复发性 HLH 患者,应当考虑施行挽救性治疗方案。2015 年 Wang 等^[28]在成人难治性/继发性 HLH 患者中进行了一项使用多柔比星、VP-16 和甲泼尼龙(DEP)方案治疗的前瞻性、多中心临床试验。研究结果显示,使用 DEP 方案的反应率为 76.2%,并且展示出良好的耐受性,表明该方案是一种安全有效的挽救性治疗方案。随后,该团队发表了改良方案多柔比星、VP-16 和甲泼尼龙方案加培门冬酶(L-DEP)用于治疗难治性 EBV 相关 HLH 的结果,反应率为 85.7%,是治疗难治性 EBV 相关 HLH 一种有效的挽救性治疗方案^[29]。

2.2 造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是目前治愈原发性 HLH 的唯一确切方法。对于确诊原发性 HLH 患者,应当考虑通过 allo-HSCT 进行根治性治疗。在选择供体时,HLA 全相合的同胞被认为是 allo-HSCT 的首选供者,同时需评估供者是否存在与受者相关的疾病风险。选择亲缘供者时,应对原发性 HLH 缺陷基因进行筛查^[30]。对于 CNS-HLH 患者,无论是否通过治疗到达缓解状态,都应尽量尝试 allo-HSCT,因为 allo-HSCT 能够有效阻止中枢神经系统的进一步损害^[31]。此外,伴有中枢神经系统受累病史的 HLH 患者,在移植后早期容易发生中枢神经系统症状的复发,因此移植后需密切关注癫痫发作和意识状态变化等中枢神经系统受累的症状及体征^[32]。对于继发性 HLH 患者,经正规治疗 8 周疾病仍然未缓解或缓解后复发且排除可能被控制的原发病诱因后,推荐行 allo-HSCT 治疗;另外,针对继发性 HLH 患者原发病的治疗如果未能到达理想效果或疗效不能

持续时,特别当患者有持续性的免疫学缺陷,如穿孔素或 XIAP 表达下调时,也考虑行 allo-HSCT 治疗^[33]。

2.3 靶向治疗

传统化疗在部分患者中疗效不佳,且可能导致骨髓抑制,进而引发血细胞减少,导致出血和感染等严重并发症,这是导致患者死亡的重要因素^[34]。为应对这一挑战,研究者们聚焦于 HLH 启动和(或)进展中起到关键作用的分子,如细胞因子、通路信号分子等^[1]。通过靶向药物抑制这些相关细胞因子或信号通路的上调,有望实现对疾病的有效控制与治疗。

依帕伐单抗,一种专为抑制 IFN- γ 的单克隆抗体,于 2018 年获得美国 FDA 批准,用于治疗难治性 HLH 患者。同时,通过检测患者血清中 CXCL9(由 IFN- γ 诱导产生的趋化因子)的水平,能够进一步监测依帕伐单抗对 IFN- γ 的中和活性。尽管依帕伐单抗在临床应用中展现了良好的疗效,但在一些 HLH 患者中,其体征和症状并未得到充分控制或仅取得了短暂的缓解^[35]。

芦可替尼是一种 JAK1/2 抑制剂,可通过下调 JAK-STAT 信号通路抑制多种细胞因子释放。在 HLH 小鼠模型中可以看到 JAK1/2 抑制剂芦可替尼不仅显著改善了肝脾肿大和血细胞减少等症状,还显著延长了实验动物的生存期^[36]。相关临床研究也表明,芦可替尼作为挽救治疗,与糖皮质激素联合治疗继发性 HLH 的患者显示出良好的疗效,反应率达 74%,患者总体生存率为 56%^[37]。

其他细胞因子抑制剂如阿那白滞素、托珠单抗、重组人 IL-18 结合蛋白等也被应用于 HLH 的靶向治疗。阿那白滞素作为一种针对 IL-1 受体的小分子拮抗剂,已在英国获准用于治疗类风湿关节炎、sJIA 以及 AOSD^[38]。许多文献报道支持在难治性 HLH 患者中考虑使用阿那白滞素^[39-41]。例如 Eloseily 等^[41]报道,阿那白滞素在治疗继发性 HLH 患者中表现出显著的疗效,患者总体生存率达 78%,且血清铁蛋白水平显著降低。托珠单抗则是一种针对 IL-6 受体的单克隆抗体,在某些继发性 HLH 病例中表现出疗效。Dufranc 等^[42]报道,托珠单抗在治疗患有 HPS 的危重症患者时显示出良好的疗效,在接受治疗的 9 例患者中,有 8 例患者在托珠单抗治疗后完全缓解。但也有部分研究指出,接受托珠单抗治疗的患者感染性并发症的发生率较高,需引起重视^[42-43]。2022 年,Geerlinks 等^[44]报道了 1 例儿童 XIAP 基因缺陷相关 HLH 患者使用重组人 IL-18 结合蛋白治疗的成功案例,显示出显著的治疗效果。这表明 XIAP 基因缺陷相关 HLH 患者可能会从重组人 IL-18 结合蛋白治疗中获益。为了进一步验证该药物的有效性,

目前正有一项 3 期临床试验(ClinicalTrials.gov 编号为 NCT03113760)正在进行中。

2.4 免疫治疗

纳武单抗是一种针对程序性死亡受体 1(PD-1)的抑制剂,2020 年,Liu 等^[45]发表的研究表明了纳武单抗在治疗成人复发性/难治性 EB 病毒相关 HLH 中的有效性,7 例患者中 6 例患者对治疗有反应,其中 5 例患者达到并维持临床完全缓解。但是需要注意 PD-1 抑制剂本身的使用就可以诱发 HLH^[46]。阿仑单抗是一种靶向淋巴细胞和单核细胞表面 CD52 的单克隆抗体。已有相关研究表明对大部分难治性 HLH 患者而言,阿仑单抗能有效提升其接受 allo-HSCT 的成功率及总体生存率^[47]。

2.5 基因治疗

近年来,基因编辑技术和基因疗法的发展和应用为治疗 HLH 提供了新思路。已有多项研究报道显示基因编辑技术在原发性 HLH 小鼠模型中展现出了治疗潜力。如 Dettmer-Monaco 等^[48]报道了利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术在造血干细胞中对家族性 HLH(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)-3 的相关病理性突变进行编辑,基因编辑后的造血干细胞在 FHL-3 小鼠模型体内能够分化成功能正常的 T 细胞,缓解 HLH 症状。而 Weißert 等^[49]通过基因工程改造从正常小鼠骨髓中分离出具有正常免疫功能的 T 细胞,在体外培养和扩增后移植到原发性 HLH 小鼠模型中,使其症状明显改善,生存率得到显著提高。另外,Li 等^[50]使用 CRISPR-Cas9 技术精确修复自体记忆 T 细胞中的 FLH-2 相关基因缺陷,并将修复后的 T 细胞扩增并重新输回 FLH-2 小鼠模型体内,修复后的记忆 T 细胞具备正常功能,抑制了免疫系统的过度激活。这些创新性研究预示着基因编辑技术和过继性免疫细胞疗法在 HLH 治疗领域的巨大潜力,未来可能成为临床实践中一种新的治疗选择,为患者带来更为精准和有效的治疗方案。

3 结语

HLH 是一种以免疫系统过度激活为特征的免疫失调综合征,进展迅速且致死率高,需要在临床实践中引起重视。近年来,HLH 的诊断标准和治疗方法经历了重要的创新与改进,显著改善了患者的预后。在诊断方面,HLH-2004 标准的使用显著增强了对于原发性 HLH 的识别能力。随着基因测序、细胞功能检测等手段的运用,如今能够更加精确地诊断 HLH。在治疗方法的创新方面,早期的 HLH 治疗主要依赖于传统化疗联合免疫调节治疗。同时,同种 allo-HSCT 也被广泛应用于治疗由基因突变引起的原发性 HLH 患者,以及难治

性/复发性 HLH 患者。近年来,随着对 HLH 病理机制理解的不断深入,靶向治疗、免疫治疗和基因治疗的兴起为 HLH 治疗带来了新的希望。未来,随着新治疗手段的研发与药物联合治疗方案的优化,HLH 的缓解率将得到进一步提升,患者预后状况也将得到进一步改善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(5):259-268.
- [2] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13:27-49.
- [3] Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party(TCWP)[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:524.
- [4] 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.
- [5] Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society[J]. *Semin Oncol*, 1991, 18(1):29-33.
- [6] Henter JI, Aricò M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society[J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(5):342-347.
- [7] 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.
- [8] Janka GE. Hemophagocytic syndromes [J]. *Blood Rev*, 2007, 21(5):245-253.
- [9] Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol [J]. *Blood*, 2011, 118(17):4577-4584.
- [10] Bergsten E, Horne A, Aricò 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.
- [11] 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.
- [12] 吴小艳,王琳,陈鸿博. 噬血细胞综合征研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(15):1125-1129.
- [13] Lee JC, Logan AC. Diagnosis and Management of Adult Malignancy-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15 (6):1839.
- [14] Rosado FG, Gopal P. Laboratory Features and Pathology of Cytokine Storm Syndromes[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2024, 1448:43-58.
- [15] Fatma A, Raida BS, Mourad C, et al. Performances of the H-score and the HLH-2004 score in the positive diagnosis of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Curr Res Transl Med*, 2024, 72 (2): 103430.
- [16] 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.
- [17] Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients [J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 145(6):862-870.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] La Rosée P. Detecting HLH in hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2022, 139(7):961-963.
- [21] 王迁,王旂旒,王婧,等. 风湿性疾病相关噬血细胞综合征诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(1):23-30.
- [22] Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis; A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3):566-576.
- [23] Rubin TS, Zhang K, Gifford C, et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH [J]. *Blood*, 2017, 129(22):2993-2999.
- [24] Xu XJ, Tang YM. Dilemmas in diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. *World J Pediatr*, 2020, 16(4):333-340.
- [25] Xu XJ, Luo ZB, Song H, et al. Simple Evaluation of Clinical Situation and Subtypes of Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis by Cytokine Patterns [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:850443.
- [26] Yuan S, Wang Y, Luo H, et al. Serum soluble VSIG4 as a surrogate marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(1):72-83.
- [27] Sadaat M, Jang S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy: brief review and case report

- [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):49.
- [28] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(19):2186-2192.
- [29] 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.
- [30] Marsh RA. Salvage Therapy and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for the Severe Cytokine Storm Syndrome of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2024, 1448:611-622.
- [31] Horne A, Wickström R, Jordan MB, et al. How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(1):3.
- [32] Lounder DT, Khandelwal P, Chandra S, et al. Incidence and Outcomes of Central Nervous System Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Relapse after Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(5):857-860.
- [33] Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5):1508-1517.
- [34] Jesudas R, Nichols KE. Recent advances in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2022, 22(6):364-370.
- [35] Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19):1811-1822.
- [36] Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, et al. Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2019, 134(2):147-159.
- [37] Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:614704.
- [38] Charlesworth JEG, Kavirayani A. Intravenous anakinra for the treatment of haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome: A systematic review [J]. *Eur J Haematol*, 2023, 111(3):458-476.
- [39] Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(6):e358-e367.
- [40] Ghuman A, Kumar K, Singh A. The use of intravenous anakinra in the treatment of secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a case series [J]. *Rheumatology*, 2019, 58(Supplement_3):kez110.046.
- [41] Eloiseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(2):326-334.
- [42] Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, et al. IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):166.
- [43] Kim JY, Kim M, Park JK, et al. Limited efficacy of tocilizumab in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective cohort study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1):363.
- [44] Geerlinks AV, Dvorak AM. A Case of XIAP Deficiency Successfully Managed with Tadekinig Alfa (rhIL-18BP) [J]. *J Clin Immunol*, 2022, 42(4):901-903.
- [45] Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Blood*, 2020, 135(11):826-833.
- [46] Rajapakse P, Andanamala H. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Secondary to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy [J]. *World J Oncol*, 2022, 13(2):49-52.
- [47] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1):101-109.
- [48] Dettmer-Monaco V, Weißert K, Ammann S, et al. Gene editing of hematopoietic stem cells restores T-cell response in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(1):243-255.e14.
- [49] Weißert K, Ammann S, Kögl T, et al. Adoptive T cell therapy cures mice from active hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) [J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(12):e16085.
- [50] Li X, Wirtz T, Weber T, et al. Precise CRISPR-Cas9 gene repair in autologous memory T cells to treat familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(92):eadi0042.

(收稿日期:2024-11-30)