

# 肿瘤相关性噬血细胞综合症的诊断及治疗

## Diagnosis and treatment of malignancy-associated hemophagocytic syndrome

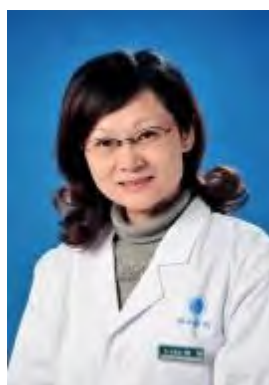
付功丽<sup>1</sup> 刘芳<sup>1</sup>

[关键词] 噬血细胞综合征; 诊断; 治疗

Key words hemophagocytic syndrome; diagnosis; treatment

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2016.05.003

[中图分类号] R55 [文献标志码] A



**专家简介:**刘芳,医学博士,主任医师,副教授,博士生导师。任职于华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所。2000年赴德国海德堡大学医学院攻读博士学位,主要从事器官移植免疫研究。承担国家自然科学基金、国家教委科研课题及省自然科学基金课题,在专业期刊上发表论文30余篇。先后参与获湖北省科技进步一等奖1项,湖北省科技进步二等奖1项。临床工作主要研究方向:造血系统恶性肿瘤诊断、鉴别诊断及治疗。

噬血细胞综合征又称噬血细胞淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种单核巨噬系统过度反应性疾病,以儿童病例报告为多。根据病因分为遗传性(原发性)和获得性(继发性)两类(表1)<sup>[1]</sup>,后者多与感染、肿瘤、风湿等相关。获得性HLH多发生于成人,其中恶性肿瘤相关性HLH(malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, M-HLH)报道逐年增多,且其中最多见的就是淋巴瘤相关性噬血细胞综合征(lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, LAHS)。本文综合相关文献,重点介绍肿瘤相关性HLH的临床特征、分类、发病机制、诊断、治疗和预后。

### 1 临床特征和分类

HLH最主要的临床特征是持续发热,全血细胞减少和肝脾肿大,可能伴随上呼吸道和胃肠道炎症的表现,中枢神经系统表现如精神状态改变、抽搐、颅神经麻痹等。实验室数据改变有:高甘油三酯血症,铁蛋白、转氨酶、胆红素(尤其是结合胆红素)、乳酸脱氢酶、D-二聚体增高;低纤维蛋白原、低白蛋白、低钠;LAHS患者纤维蛋白原 $<1.5\text{ g/L}$ ,  $\text{PLT}<40\times 10^9/\text{L}$ ,乳酸脱氢酶 $\geq 1\ 000\text{ U/L}$ 较非LAHS患者更多见。影像学:胸片如肺间质改变、肺水肿、胸膜渗出等,腹部彩超经常发现腹水、胆囊

壁增厚、肾脏增大;超过半数患者脑脊液中有轻微的细胞数增加和(或)轻微的蛋白升高。

Otrock等<sup>[2]</sup>研究显示M-HLH占成人HLH的第2位,仅次于感染相关性HLH;而日本<sup>[3]</sup>、梅奥诊所<sup>[4]</sup>和Rivière等<sup>[5]</sup>研究显示M-HLH占成人HLH的第1位,且恶性淋巴瘤占M-HLH的大多数,以T系来源的淋巴瘤多见,随着年龄的增长,M-HLH所占比例越大。虽然M-HLH在成人中较常见,但不能忽视儿童和青少年M-HLH的发生,约占8.4%<sup>[6]</sup>。

据统计报道,HLH相关的肿瘤所占比例如下:T/NK淋巴瘤约占36%,B淋巴瘤约占32%,白血病约占6%,霍奇金淋巴瘤约占6%,其他非特指血液肿瘤占14%,实体瘤占3%,非特指肿瘤占3%;大样本数据显示弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)导致的HLH在西方国家和日本多见,T细胞肿瘤在中国和韩国多见;儿童M-HLH中T细胞肿瘤占大多数;T细胞肿瘤中导致HLH较多见的是外周T细胞淋巴瘤(包括皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤)、皮肤 $\gamma\delta$ -T细胞淋巴瘤、间变大细胞淋巴瘤,较少见的有淋巴母细胞淋巴瘤;B系肿瘤中最易导致HLH的是DLBCL,尤其是年龄超过60岁的患者;血管内大B细胞淋巴瘤是远东国家较常见的导致HLH的肿瘤;EB病毒感染在90%以上的霍奇金淋巴瘤、33%的外周T细胞淋巴瘤相关的HLH患者中合并存在,在DLBCL中很少出现。遗传性和其他原发性免疫缺陷患者患M-HLH亦有报道,最常见

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:刘芳,E-mail:liufangl@medmail.com.cn

表 1 HLH 的分类

原发性或遗传性 HLH	
①家族性 HLH	②免疫缺陷综合征
1 型 HPLH1, 9q21. 3-q22	Chédiak-Higash 综合征(LYST)(1q42. 1-q42. 2)
2 型 PRF1, 10q21-22	Griscelli 综合征(15q21)
3 型 Munc13-4, 17q25	X 连锁淋巴组织增生综合征
4 型 STX11, 6q24. 1	1 型:SH2D1A(SAP)(Xq25)
5 型 STXBP2, 19p13. 3-13. 2	2 型:BIRC4(XIAP)(Xq25)
	Wiskott-aldrich 综合征(WAS, Xp11. 4-p11. 21)
	严重的联合免疫缺陷病(IL2RG, Xq13. 1)
	赖氨酸尿性蛋白耐受不良(SLC7A7, 14q11. 2)
	Hermansky-Pudlak 综合征(HPS6, 10q24. 32)
继发性或反应性 HLH	
①感染相关性 HLH	
病毒相关性 HLH:EB 病毒, 疱疹病毒, HIV, 其他病毒 (腺病毒、流行性腮腺炎、肝炎病毒、肠道病毒等)	
其他感染相关的 HLH(细菌, 寄生虫, 真菌)	
②M-HLH	
血液恶性肿瘤	实体肿瘤
T/NK 细胞淋巴瘤/白血病	肝癌
外周 T 细胞淋巴瘤(非特指型)	前列腺癌
间变大 T 细胞淋巴瘤	肺癌
急性白血病	
经典霍奇金淋巴瘤	
非霍奇金 B 细胞淋巴瘤	
③巨噬细胞活化综合征(与自身免疫性疾病相关)	

的是 X 连锁淋巴组织增生综合征 1 型(XLP1)合并淋巴瘤<sup>[7]</sup>。

## 2 病理机制

在免疫功能正常的个体,自然杀伤细胞(NK 细胞)和细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)通过杀死感染的细胞和抗原提呈细胞,清除抗原并终止炎症反应;NK 和 CTL 的杀伤作用由 FAS 配体组成的非分泌途径和穿孔素依赖途径介导,主要由后者介导;穿孔素和颗粒酶组成 NK 和 CTL 的细胞毒颗粒;当 NK 和 CTL 受到刺激,细胞毒颗粒就会移动到效应器和靶细胞之间的免疫突触,并胞吐细胞毒颗粒,使靶细胞凋亡。

HLH 由于 NK 细胞和 CTL 细胞功能缺陷,导致发生失去控制的免疫炎症反应;当穿孔素介导的细胞毒作用减少或缺失时,清除靶细胞的作用失衡,导致抗原提呈细胞(包括组织细胞、巨噬细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞)过度增殖和持续活化,细胞因子过度分泌, T 细胞增殖和异位迁移,引起一系列临床表现和实验室改变;病理组织学表现为 T 淋巴细胞和组织巨噬细胞的广泛浸润,包括肝脏、脾脏、淋巴结、骨髓和中枢神经系统,基本上没有器官幸免<sup>[1,8-11]</sup>。

对于肿瘤相关性 HLH 患者,确切的发病机制尚不明确,可能是肿瘤细胞本身分泌大量细胞因

子,或者肿瘤活化淋巴细胞分泌大量细胞因子,过度激活巨噬细胞。也有学者认为是肿瘤本身或化疗、放疗等使患者处于免疫抑制状态,易发生持续性感染,进而激活淋巴细胞,释放大量细胞因子<sup>[12-13]</sup>。有报道穿孔素基因突变可能导致家族性 HLH 和血液恶性肿瘤同时发生,其中 XLP1 合并淋巴瘤最多见<sup>[7,10,12,14]</sup>。

## 3 诊断

近 30 年来,虽然对 HLH 发病机制和免疫学异常的了解不断深入,但临床上 HLH 的诊断仍主要基于非特异性临床表现和实验室检查结果。目前国际上权威和广泛采用的 HLH 诊断标准是国际组织细胞协会制定的 HLH-2004 方案<sup>[15]</sup>,见表 2。HLH-2004 方案是根据儿童患者的相关数据和儿科专家意见修订的,故对于诊断肿瘤相关性 HLH 有局限性。肿瘤相关性 HLH 的诊断,除要满足 HLH-2004 诊断标准外,还需要满足相关肿瘤的诊断依据。

Maruoka 等<sup>[16]</sup>发现用流式蛋白定量技术对趋化因子干扰素诱导蛋白 10(IP-10/CXCL10)、 $\gamma$  干扰素诱导单核因子(MIG/CXCL9)进行快速检测可以用于早期诊断 LAHS, LAHS 治疗效果评估,鉴别重度及轻中度 LAHS,鉴别 B-LAHS 和 T/NK-LAHS,区别 LAHS 和恶性血液疾病所致的败血

表2 2004年修订的HLH诊断标准

如符合以下1或2项之一,HLH的诊断可确立

- ①分子诊断与HLH相一致
- ②符合以下8项HLH诊断标准中的5项及以上  
最初的诊断标准(在所有的HLH患者进行评估)
- (A)发热
- (B)脾肿大
- (C)血细胞减少(累及外周血 $\geq 2\sim 3$ 系血细胞):  
血红蛋白 $< 90$  g/L( $< 4$ 周的婴儿Hb $< 100$  g/L)  
血小板 $< 100 \times 10^9$ /L  
中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9$ /L
- (D)高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症:  
空腹甘油三酯 $\geq 3.0$  mmol/L(即 $\geq 265$  mg/dl)  
纤维蛋白原 $\leq 1.5$  g/L
- (E)骨髓或脾或淋巴结内见噬血细胞增多,无恶性肿瘤的证据
- 新的诊断标准
- (F)NK细胞活性低或缺如(依据当地的实验室检验作参考)
- (G)铁蛋白 $\geq 500$   $\mu$ g/L
- (H)可溶性CD25(即可溶性IL-2受体) $\geq 2400$  U/ml

同时要注意:①如果在就诊时不能证实噬血细胞活性,需进一步搜寻噬血细胞活性的证据。如果骨髓标本不能确定,可能需从其他器官取材。多次骨髓检查对诊断有帮助。②以下发现为诊断提供支持证据:脑脊液中细胞增多(单核细胞)和(或)蛋白增高;肝活检组织学类似于慢性持续性肝炎。③其他与诊断有关的临床和实验室检查异常为:精神状态改变、抽搐、颅神经麻痹等、淋巴结增大、黄疸、水肿、皮疹、肝酶异常、低蛋白血症、低钠血症、极低密度脂蛋白升高、高密度脂蛋白降低。

症;LAHS的IP-10和MIG值较非LAHS患者明显升高,经过化疗达到缓解的LAHS患者较刚诊断LAHS时IP-10和MIG值明显降低,当IP-10和MIG的界值分别为500 pg/ml和5 000 pg/ml时,其诊断LAHS的敏感性和特异性分别为100%和95%;T/NK-LAHS患者IP-10和MIG值较B-LAHS患者明显升高,重度LAHS较轻中度LAHS患者IP-10和MIG值升高,恶性血液疾病所致的败血症患者IP-10和MIG值明显低于LAHS。

2004版诊断指南中的指标并非都要符合才能进行治疗,因为即使到病程晚期,也并不一定符合上述指标,当临床高度怀疑HLH时,早期应积极治疗,否则会出现不可逆性器官损伤。HLH的诊断指南中对HLH的诊断做出明确指导,而对于各类型HLH的诊断并无详细说明,继发性HLH除掌握HLH的诊断标准外,还应对原发病做出相应的明确诊断。

对于肿瘤相关性HLH,HLH可以发生在肿瘤开始或者复发时,也可以发生在化疗中或化疗后一段时间内;第一种情况中HLH和肿瘤有极为类似的临床表现,如发热、器官肿大、血细胞减少、凝血障碍、高乳酸脱氢酶等,容易漏诊或误诊;第二种情况中HLH可能由化疗后免疫缺陷导致持续感染引起,也可能由肿瘤或者两者共同作用诱发HLH。对于任何一例HLH患者,尤其是高龄HLH患者,在诊疗过程中要尽量查找恶性肿瘤的证据,尤其是

淋巴瘤的证据;所有的HLH患者,应该行外周血涂片、骨髓细胞学检查、骨髓免疫组织化学染色、TCR/IgH基因重排分析;对可疑的淋巴结或者皮肤损伤应行活检;对高度怀疑LAHS患者,可考虑行CT、MRI、PET/CT等检查,其中PET/CT对于早期诊断继发性HLH的病因、尤其是鉴别疾病良恶性具有重要价值<sup>[7,17]</sup>;另一方面,在肿瘤的治疗过程中,需警惕HLH的出现,尤其是急性白血病诱导化疗中或者是激素撤去的时候<sup>[12,18]</sup>。

肝、淋巴结、骨髓中的噬血现象对诊断HLH既不敏感也不特异,噬血现象还可以在脓毒症、全身炎症反应综合征患者中出现,反复骨髓穿刺能提示血细胞减少的原因是化疗毒性还是活动性HLH。如果有神经系统症状或体征或脑脊液异常,强烈建议行颅脑MRI<sup>[7]</sup>。

体温、脾脏大小、血细胞计数、铁蛋白、纤维蛋白原、可溶性CD25和乳酸脱氢酶可作为评估疾病活动性和治疗效果的指标。尤其是血小板计数突然减少可以提示HLH的活动。值得一提的是,铁蛋白升高还需要与输血引起的铁过载相鉴别<sup>[7,10]</sup>。

#### 4 治疗

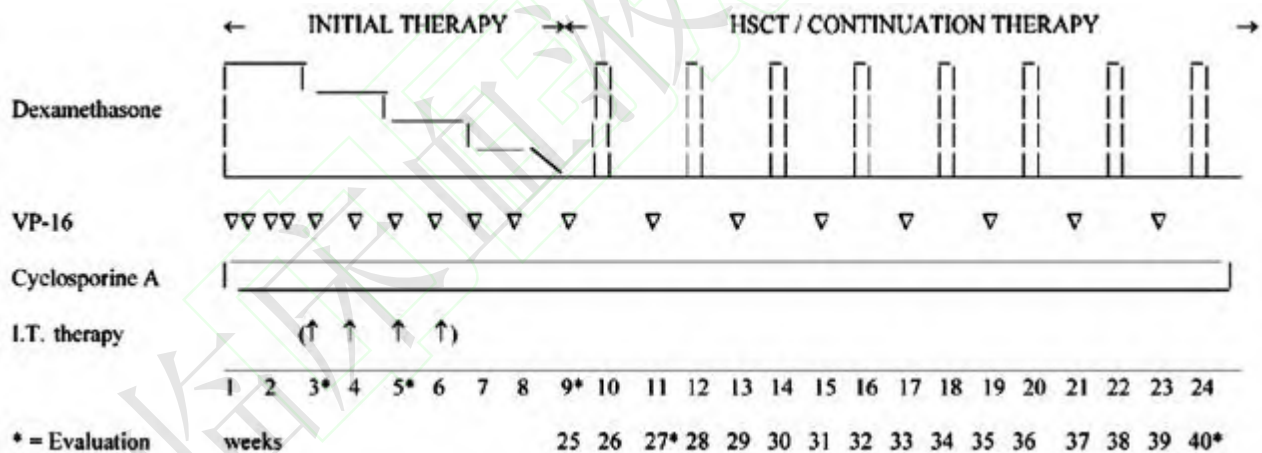
肿瘤相关的HLH发展快,预后差,一旦诊断应马上治疗,甚至可以在不完全符合诊断标准时,边治疗,边观察病情变化。其治疗一方面要控制HLH的因子风暴,另一方面要针对特异性的肿瘤进行相关治疗。王旖旎等<sup>[19]</sup>认为HLH患者早期选用有效的诱导方案积极控制过度炎症状态可以

为明确病因诊断、降低病死率提供时间和机会, HLH 患者的后期治疗仍需以控制原发病为根本手段。M-HLH 的治疗, 有学者根据病情分如下 3 种情况: ①肿瘤患者尚未治疗就发生 HLH, 应针对肿瘤治疗, 同时治疗可能存在的感染; ②在化疗有效控制肿瘤的过程中出现 HLH, 且与感染有关, 则应考虑停止化疗, 联合应用激素、抗感染药物可能有效; ③M-HLH 的病情急性进展时可采用 HLH-2004 方案治疗, 病情稳定后, 再考虑化疗和骨髓移植<sup>[13]</sup>。由于 M-HLH 的治疗缺乏前瞻性研究, 其首要治疗是针对 HLH、恶性肿瘤, 还是针对两者结合治疗尚没有明确的结果, 仍需要积极探索更为有效的治疗策略<sup>[2,6-7,10]</sup>。

治疗原发性和继发性 HLH 的主要药物有糖皮质激素、免疫球蛋白、环孢素 A、依托泊苷。糖皮质激素是 HLH 最重要的抗炎和免疫抑制药物; 丙种免疫球蛋白可以封闭单核巨噬细胞的 Fc 受体, 减少单核巨噬细胞对血细胞的吞噬作用; 环孢素 A 可以特异性抑制 T 淋巴细胞的活化, 具有免疫调节作用; 他克莫司可以通过抑制 IL-2 的释放, 全面抑

制 T 淋巴细胞的作用, 与环孢素相比有更轻的肾脏损害; 依托泊苷可以清除活化的单核细胞、组织细胞<sup>[11]</sup>; 此外还有抗胸腺细胞球蛋白, 是一种淋巴细胞免疫抑制剂, 可抑制 T 淋巴细胞的功能; 利妥昔单抗对 EBV 累及 B 细胞相关的 HLH 有效, 建议在 M-HLH 合并 EBV 感染时使用; 阿伦珠单抗是抗 CD52 单抗, CD52 在 T 细胞和组织细胞上表达, 该药可靶向抑制 T 细胞和组织细胞, 对复发难治的 HLH 有效; IFN- $\gamma$  抗体对复发难治性 HLH 可能有效; 托珠单抗是 IL-6 抗体, 可治疗细胞因子释放综合征, 其治疗 M-HLH 的有效性尚不确定; HLH 合并中枢神经系统症状的治疗首选地塞米松, 因其穿透血脑屏障较醋酸泼尼松好, 在中枢神经系统症状再发时, 建议联合地塞米松和鞘内注射甲氨蝶呤<sup>[2,6-7,10-11,20-21]</sup>。

由于应用 HLH-94 方案在早期治疗和维持治疗交界处容易导致病情复发, 组织细胞协会制定了 HLH-2004 方案。其中环孢素 A 在治疗前期即使用, 而不是治疗 8 周后(图 1)。



\* 表示该周需要评估。

图 1 HLH-2004 治疗方案

2004 方案主要致力于家族性 HLH 的治疗, 但是同样可以应用于继发的 HLH。8 周早期治疗后, 所有家族性 HLH, 或者严重、持续、复发的继发性 HLH 患者要接受维持治疗。一旦有合适的供者, 异基因骨髓移植越早越好。在非家族性 HLH 的患者, 完成早期的 8 周治疗, 达到缓解后可以停止用药。

针对肿瘤的治疗应根据肿瘤亚型选择相应的化疗方案, LAHS 有使用 CHOP<sup>[22]</sup>、含有依托泊苷的 CHOEP<sup>[23]</sup> 等方案进行化疗, CD20 阳性的淋巴瘤亦可选用含有利妥昔单抗的方案治疗, 其具体化疗方案应根据淋巴瘤亚型选择。国内有报道使用

氟达拉滨+大剂量甲基强的松龙+大剂量丙种球蛋白(FDIg 方案)治疗 LAHS。氟达拉滨是一种抗代谢类抗肿瘤药物, 可以抑制 T 细胞的活化, 避免产生过量细胞因子而造成巨噬细胞和 CTL 的活化, 该方案有效率达 64.3%<sup>[13,24]</sup>。王旖旎等<sup>[19]</sup>报道脂质体阿霉素联合依托泊苷和大剂量甲泼尼龙(DEP)方案挽救治疗成人难治性 HLH, 总反应率为 78.1%(32 例), 其中完全缓解率为 29.3%(12 例), 部分缓解率为 48.8%(20 例), 提示 DEP 方案可能是一种有效的用于成人难治性 HLH 患者的挽救治疗方案。与 NK/T 细胞淋巴瘤相关的 HLH 加用门冬酰胺酶治疗可提高疗效。

考虑到 LAHS 多发生于淋巴瘤化疗失败后疾病进展时,即使有条件接受挽救化疗也难以达到完全缓解,异基因造血干细胞移植的移植物抗淋巴瘤效应能够克服肿瘤耐药,改善患者的生存<sup>[25]</sup>。1986 年报道了第 1 例成功进行造血干细胞移植的 HLH 患者<sup>[26]</sup>。此后,造血干细胞移植的介入显著改善了 HLH 的预后。HLH-2004 指出造血干细胞移植适用于已被证实为遗传性基因缺陷或家族性 HLH 或者经过 8 周初始治疗后病情仍严重且持续存在或者复发的获得性 HLH。值得注意的是,在寻找供体时应当考虑兄弟姐妹可能携带疾病,因为部分家族性 HLH 表现为迟发,且家族中所有人都应当排除家族性 HLH<sup>[27]</sup>。

### 5 预后

儿童和青少年 M-HLH 的中位生存时间为 1.2 年,6 个月生存率 67%,化疗中发生的 HLH 中位生存时间 0.9 年,6 个月生存率 63%<sup>[6]</sup>。土耳其的一项多中心研究显示,儿童 M-HLH 的总死亡率达 34.4%<sup>[12]</sup>。M-HLH 的生存率评估如下:M-HLH 急性期 30 天生存率 56%~70%,中位总生存时间 36~230 天,3 年生存率 18%~55%(由亚型决定);在淋巴瘤患者中,HLH 的出现预示更差的生存率和早期死亡<sup>[7]</sup>。

M-HLH 在所有 HLH 中预后最差<sup>[2-3]</sup>。在 LAHS 中,T/NK 细胞淋巴瘤较 B 系淋巴瘤有更高的并发症发生率和早期死亡率,B 系较 T/NK 系淋巴瘤有较长的总生存期,这可能与利妥昔单抗的使用有关<sup>[28-29]</sup>。临床症状严重、T 或 NK/T 细胞淋巴瘤、黄疸、弥散性血管内凝血、治疗反应差均预示不良预后<sup>[30]</sup>。

### 参考文献

- [1] Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Cancer Control*, 2014, 21: 301-312.
- [2] Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90: 220-224.
- [3] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2007, 86: 58-65.
- [4] Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89: 484-492.
- [5] Rivière S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients [J]. *Am J Med*, 2014, 127: 1118-1125.
- [6] Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170: 539-549.
- [7] 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: 997-1004.
- [8] Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161: 609-622.
- [9] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 605-611.
- [10] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—an update [J]. *Blood Rev*, 2014, 28: 135-142.
- [11] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Ann Rev Med*, 2012, 63: 233-246.
- [12] Celkan T, Berrak S, Kazanci E, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey [J]. *Turk J Pediatr*, 2009, 51: 207-213.
- [13] 王茜, 陈军. 肿瘤相关性噬血细胞综合征 1 例 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(27): 3048-3049.
- [14] Clementi R, Locatelli F, Dupre L, et al. A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the perforin gene [J]. *Blood*, 2005, 105: 4424-4428.
- [15] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48: 124-131.
- [16] Maruoka H, Inoue D, Takiuchi Y, et al. IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 as novel markers for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93: 393-401.
- [17] 李旭东, 何易, 王东宁, 等. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 诊断继发性噬血细胞综合征原发病因 [J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(5): 780-783.
- [18] Delavigne K, Berard E, Bertoil S, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy [J]. *Haematologica*, 2014, 99: 474-480.
- [19] 王旖旎, 黄文秋, 魏娜, 等. DEP 方案挽救治疗成人难治性噬血细胞综合征的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(10): 901-904.
- [20] Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient [J]. *Blood*, 2015, 125: 2908-2914.
- [21] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60: 101-109.
- [22] Shin HJ, Chung JS, Lee JJ, et al. Treatment outcomes

- with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Korean Med Sci*, 2008, 23: 439—444.
- [23] Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168: 63—68.
- [24] 王晶石, 王昭, 吴林, 等. 淋巴瘤相关性噬血细胞综合征 14 例临床分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(5): 1352—1355.
- [25] 林宁晶, 宋玉琴, 郑文, 等. 淋巴瘤相关性噬血细胞综合征 27 例的临床特征及生存分析[J]. *肿瘤*, 2015, 35(2): 197—204.
- [26] Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Pediatr*, 1986, 108: 267—270.
- [27] Seo JJ. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies[J]. *Blood Res*, 2015, 50: 131—139.
- [28] Yu JT, Wang CY, Yang Y, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience in adults from a single institution[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92: 1529—1536.
- [29] Sano H, Kobayashi R, Tanaka J, et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndromes: a multicentre study[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165: 786—792.
- [30] Han AR, Lee HR, Park BB, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome[J]. *Ann Hematol*, 2007, 86: 493—498.
- (收稿日期: 2016-02-29)
- 
- (上接第 356 页)
- cytosis causes a consumptive anemia of inflammation[J]. *J Exp Med*, 2011, 208: 1203—1214.
- [8] Henter JI, Carlson LA, Soder O, et al. Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Acta Paediatr Scand*, 1991, 80: 675—681.
- [9] Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician[J]. *Blood Rev*, 2009, 23: 95—104.
- [10] Mazodier K, Marin V, Novick D, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome[J]. *Blood*, 2005, 106: 3483—3489.
- [11] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48: 124—131.
- [12] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009, 2009: 127—131.
- [13] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50: 1227—1235.
- [14] Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes[J]. *Blood*, 2012, 119: 2754—2763.
- [15] Moller HJ, Gronbaek H, Schiodt FV, et al. Soluble CD163 from activated macrophages predicts mortality in acute liver failure[J]. *J Hepatol*, 2007, 47: 671—676.
- [16] Cetica V, Sieni E, Pende D, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137: 188—196. e4.
- [17] Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, et al. Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead[J]. *Swiss Med Wkly*, 2005, 135: 299—314.
- [18] Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, et al. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients—a postmortem clinicopathologic analysis[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 1316—1321.
- [19] Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, 10: 387—392.
- [20] Trottestam H, Beutel K, Meeths M, et al. Treatment of the X-linked lymphoproliferative, Griscelli and Chediak-Higashi syndromes by HLH directed therapy[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52: 268—272.
- [21] Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, et al. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6: 447—454.
- [22] Emmenegger U, Spaeth PJ, Neftel KA. Intravenous immunoglobulin for hemophagocytic lymphohistiocytosis? [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 599—601.
- [23] Larroche C, Bruneel F, Andre MH, et al. Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemophagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP[J]. *Ann Med Interne (Paris)*, 2000, 151: 533—539.
- (收稿日期: 2016-02-16)