

临床经验 • Clinical Experience

## NK/T细胞淋巴瘤继发噬血细胞综合征：1例报道及文献复习

王家璐<sup>1</sup>, 肖菲<sup>1</sup>, 殷婷玉<sup>1</sup>, 陈虞梅<sup>2</sup>, 朱长清<sup>3</sup>, 黄洪晖<sup>1</sup>

### Primary NK/T cell lymphoma with secondary hemophagocytic syndrome: A case report and literature review

WANG Jialu<sup>1</sup>, XIAO Fei<sup>1</sup>, YIN Tingyu<sup>1</sup>, CHEN Yumei<sup>2</sup>, ZHU Changqing<sup>3</sup>, HUANG Honghui<sup>1</sup>

#### [摘要]

**目的：**本文探讨自然杀伤（natural killer, NK）/T细胞淋巴瘤继发噬血细胞综合征的发病机制、预后因素及治疗的研究进展。

**方法：**报道1例NK/T细胞淋巴瘤继发噬血细胞综合征患者，并进行相关文献复习。

**结果：**本例患者为21岁女性，以高热、肝脾肿大、全血细胞减少和黄疸起病，诊断为初发结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）IV期B组继发噬血细胞综合征。给予依托泊苷、地塞米松、左旋门冬酰胺酶及大剂量甲氨蝶呤联合化疗，并进行积极的支持治疗，病情一度缓解；但短期内出现病情反复至急剧恶化，最终患者放弃治疗后自动出院。

**结论：**NK/T细胞淋巴瘤继发噬血细胞综合征是一种较为罕见的疾病，疾病进展极为迅速，预后极差，目前尚缺乏有效的治疗手段，应积极探索新的治疗方式。

**[关键词]** 结外NK/T细胞淋巴瘤；噬血细胞综合征；发病机制；预后；病例报告

#### [ABSTRACT]

**Objective:** To explore the etiology and risk factors related to prognosis of primary natural killer (NK)/T cell lymphoma with secondary hemophagocytic syndrome (NK/T-LAHS) and review the advances in treatment of NK/T-LAHS.

**Methods:** One case of primary NK/T cell lymphoma with secondary hemophagocytic syndrome was discussed in combination with a review of related literatures.

**Results:** The patient was a 21-year old female who presented with high fever, hepato-splenomegaly, pancytopenia and jaundice. She was diagnosed with primary extranodal NK/T cell lymphoma (nasal type, IVB) with secondary hemophagocytic syndrome. A combined

DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2017.44.068

#### [作者单位]

上海交通大学医学院附属仁济医院 1.血液科；  
2.核医学科；3.急诊科 上海 200127

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A  
[文章编号] 1000-7431 (2017) 04-0398-07

#### AUTHORS FROM

1. Department of Hematology; 2. Department of Nuclear Medicine; 3. Department of Emergency, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Correspondence to: HUANG Honghui (黄洪晖)  
E-mail: honghui\_huang@163.com

TUMOR, 2017, 37 (04): 398-404

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Received 2017-02-11 Accepted 2017-03-07

Copyright© 2017 by TUMOR All rights reserved

chemotherapy of etoposide, dexamethasone, L-asparaginase and high-dose methotrexate with vigorous supportive therapy was given. The patient's clinical condition was improved transiently after chemotherapy, but relapsed in a very short period and markedly deteriorated. Ultimately the patient refused treatment and took her own discharge against-advice.

**Conclusion:** Primary NK/T-LAHS is rare and has a rapid progression with poor prognosis. There are not effective treatments for NK/T-LAHS and novel therapeutic regimens should be investigated.

**[KEY WORDS]** Lymphoma, extranodal NK/T-cell; Hemophagocytic syndrome; Pathogenesis; Prognosis; Case report

自然杀伤 (natural killer, NK) /T 细胞淋巴瘤是一种高度侵袭性的血液系统恶性肿瘤, 发病常与 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染相关<sup>[1]</sup>。噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 也被称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (haemophilus lymphoid hyperplasia, HLH), 是一种罕见的、威胁生命的临床病理状态, 亚洲报道较多<sup>[2-4]</sup>。HPS 可分为原发性和继发性, 引起继发性 HPS 最常见的基础疾病是恶性肿瘤和病毒感染, 恶性肿瘤尤其是淋巴瘤是成人继发性 HPS 的主要原因<sup>[5]</sup>。其中, NK/T 细胞淋巴瘤继发噬血细胞综合征 (NK/T cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, NK/T-LAHS) 较少见且病死率极高, 据报道其中位生存期仅有 28 d<sup>[6]</sup>。本文报道 1 例 NK/T-LAHS 患者, 并结合相关文献对该病的发病机制、预后因素及治疗进展进行讨论。

## 1 病例报告

患者, 女性, 21 岁, 因“反复发热鼻塞、流脓涕 1 月余”急诊收入本院。患者于 2016 年 8 月初出现高热, 持续发热半个月, 于 2016 年 8 月 15 日在当地医院行“右侧鼻息肉切除术”, 术后病理提示坏死及炎性肉芽组织 (不排除结外 NK/T 细胞淋巴瘤), 建议行免疫组织化学检查以进一步诊断。期间给予亚胺培南和万古霉素抗感染治疗后, 体温仍控制不佳。2016 年 9 月 1 日转入本院接受进一步的治疗。

查体: 体温为 39.3 °C; 神清, 精神萎; 巩膜

黄染, 全身皮肤黏膜无出血点, 浅表淋巴结未触及; 咽部充血, 扁桃体不大; 双肺呼吸音略低, 未闻及明显的干湿啰音; 心率为 86 次 / 分, 律齐, 未闻及病理性杂音; 腹平软, 无压痛及反跳痛, 无肝区叩击痛, 脾肋下 3 cm, 移动性浊音 (+); 双下肢浮肿。实验室检查: 血常规检查结果显示, 白细胞计数为  $2.43 \times 10^9/L$ , 血红蛋白为 66 g/L, 血小板计数为  $30 \times 10^9/L$ ; 外周血涂片检查结果显示, 中性粒细胞占 77%, 淋巴细胞占 16%, 单核细胞占 5%; 血生化检查结果显示, 血清丙氨酸氨基转移酶水平为 279 U/L, 乳酸脱氢酶水平为 3 507 U/L, 总胆红素水平为 116 U/L, 直接胆红素水平为 99.4 U/L, 三酰甘油水平为 7.23 mmol/L, 白蛋白水平为 14.8 g/L; 出凝血检查结果显示, 凝血酶原时间为 13.0 s, 纤维蛋白原水平为 2.87 g/L, 活化部分凝血活酶时间为 45.2 s, 凝血酶时间为 42.6 s; 铁蛋白水平  $> 1 500 \mu g/L$ ; 血清 EBV 检测结果显示, 衣壳抗原免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) S/CO 值为 2.38, 衣壳抗原免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) S/CO 值为 0.10, 核心抗原 IgG S/CO 值为 3.68, 衣壳抗原 IgG 亲和力为 0.86 (高亲和力), 早期抗原 IgG S/CO 值为 0.11, EBV DNA 水平为  $3.84 \times 10^7$  copies/mL。胸部 CT 影像显示, 二肺可见散在渗出, 双侧胸腔积液伴双肺膨胀不全。骨髓涂片结果显示, 增生正常偏高, 巨核细胞易见, 粒系总占 58.5%, 各阶段细胞均可见, 红系占 30%, 成熟红细胞大小不均、中央浅染区扩大, 成熟淋巴细胞占 5%, 全片观察可见单核组织细胞 / 吞噬细胞, 异常细胞占 4.5% (图 1A); 骨髓

病理检查结果显示, 骨髓组织增生活跃, 造血组织占 40%, 脂肪组织占 60%, 可见散在浸润的异型细胞, 呈簇状分布的髓系原粒和早幼粒细胞略增多, 成熟粒细胞少见, 红系幼红细胞呈小簇状分布, 巨核细胞为 10 个 /mm<sup>2</sup>; 免疫组织化学检查结果显示, 骨髓异型细胞髓过氧化物酶 (-)、末端脱氧核苷转移酶 (-)、CD43 (-)、CD3 (+)、CD20 (-)、CD56 (±)、T 细胞细胞内抗原 1 (+)、KP-1 (-)、Ki-67 为 70%、p53 (++)、PG-M1 (-)、CD235a (-)。结合病史, 符合 NK/T 细胞淋巴瘤骨髓累及诊断 (图 1B ~ D)。外院“鼻息肉”病理会诊结果为结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型; 免疫组织化学检查结果显示肿瘤细胞为 AE1/AE3 (-)、CD20 (-)、CD3 (+)、CD56 (+)、T 细胞细胞内抗原 1 (+)、Ki-67 为 67%; EB 病毒编码小 RNA 原位杂交检测结果

显示淋巴细胞样细胞 (+)。18 氟 - 氟代脱氧葡萄糖 - 正电子发射计算机断层显像 (fluorine-18-fluorodeoxy glucose-positron emission tomography, <sup>18</sup>F-FDG-PET) /CT 检查结果显示: 右侧鼻腔淋巴瘤切除术后, 术区未见异常软组织影及 FDG 代谢异常; 全身多区域淋巴结肿大, 最大者位于左侧腹股沟区, 大小约为 13 mm × 8 mm, 部分淋巴结伴 FDG 代谢轻度增高, 最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV<sub>max</sub>) 为 3.5; 肝脾增大伴骨骼 FDG 代谢弥漫性增高, 尤以肝左叶为著, SUV<sub>max</sub> 为 4.2 ~ 8.5, 肝脾体积约占 8 个肋单位, SUV<sub>max</sub> 为 5.3; 右侧上颌窦炎, 双侧胸腔积液伴部分肺组织膨胀不全; 肝右叶小钙化灶, 胆囊结石, 右肾结石; 盆腔积液, 臀部及双下肢水肿; 全脑 FDG 糖代谢弥漫性降低 (图 2)。诊断为结外 NK/T 细胞淋巴瘤 IV 期 B

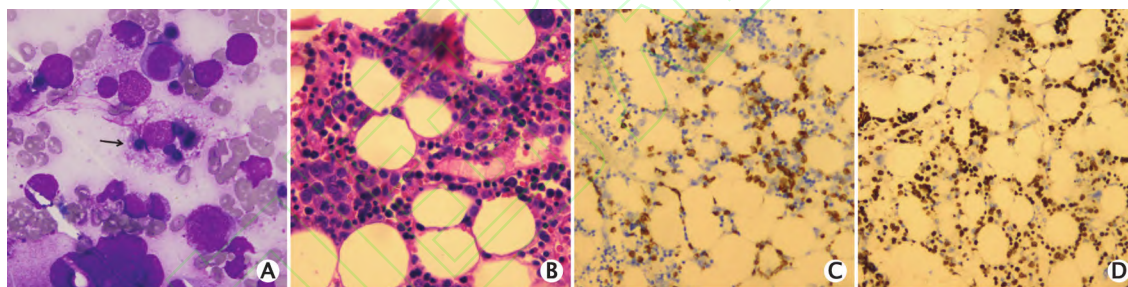


Fig. 1 A: Photomicrograph of the bone marrow aspirate shows haemophagocytosis (Wright staining, × 400); Pathologic histology of bone marrow [B: infiltration of lymphoma cells (HE staining, × 400); C and D: the expressions of CD3 and Ki-67 in bone marrow detected by immunohistochemistry (DAB staining, × 200)].

图 1 骨髓细胞学检查 (A) 和骨髓病理学检查 (B ~ D)

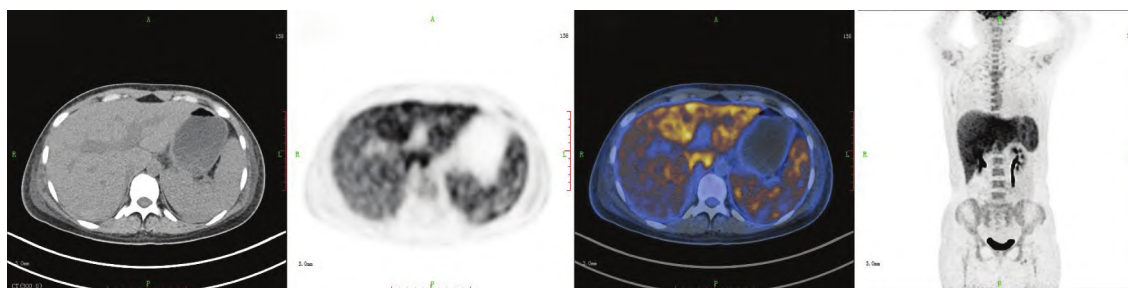


Fig. 2 Fluorine-18-fluorodeoxy glucose-positron emission tomography (<sup>18</sup>F-FDG-PET)/CT imaging shows hepatosplenomegaly and diffuse increase in FDG activity in liver and spleen.

图 2 <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT 影像示肝脾肿大伴 FDG 代谢弥漫性增高

组, 鼻型, 继发 HPS。

2016 年 9 月 8 日起, 给予依托泊苷联合地塞米松化疗。2016 年 9 月 21 日起加用左旋门冬酰胺酶, 期间静脉大剂量注射丙种球蛋白, 同时进行积极的抗感染以及输注红细胞悬液、单采血小板、血浆和纤维蛋白原等支持治疗, 病情缓解,

体温恢复正常, 血常规及肝功能指标一度好转至基本正常。2016 年 9 月 27 日起加用大剂量甲氨蝶呤联合化疗。2016 年 10 月 5 日患者出现病情反复, 再现高热、全血细胞减少、凝血功能障碍, 同时并发严重消化管出血, 于 2016 年 10 月 7 日自动要求出院。患者的临床过程见图 3。

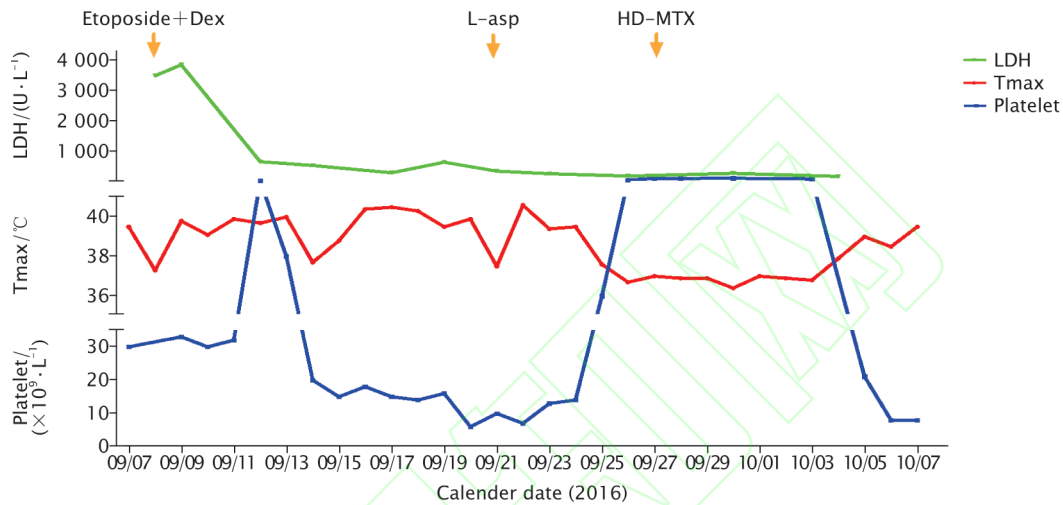


Fig. 3 Laboratory findings associated with clinical course. A combined chemotherapy of etoposide, dexamethasone (Dex), L-asparaginase (L-aspar) and high-dose methotrexate (HD-MTX) with vigorous supportive therapy was given. The patient's clinical condition was improved transiently after chemotherapy as evidenced by decreased lactate dehydrogenase (LDH), a rise in platelet count and body temperature returning to the normal, but the tumor relapsed in a very short period and markedly deteriorated. Tmax: Maximum body temperature.

图 3 本例 NK/T-LAHS 患者的实验室检查及临床过程

## 2 讨论

HPS 最早由 Risdall 等<sup>[7]</sup>于 1979 年明确报道, 继发于淋巴瘤的 HPS, 也被称为 LAHS, 是常见的由恶性肿瘤触发的继发性 HPS。LAHS 可见于各型淋巴瘤。文献报道, 成熟 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤患者相较于 B 细胞淋巴瘤患者, 更可能继发 HPS, 并且在继发 HPS 后更可能经历早期死亡<sup>[8]</sup>。Han 等<sup>[9]</sup>的研究证实, 82.8% 的 NK/T 细胞和 T 细胞淋巴瘤患者继发 HPS, 远多于 B 淋巴细胞淋巴瘤患者, 且预后更差。在亚洲和南美洲, NK/T 细胞淋巴瘤占非霍奇金淋巴瘤的 10% 以上, 远高于西方国家的 1%。NK/T-LAHS 发

病也主要分布在亚洲, 死亡率很高, 而以往文献很少对此进行报道。1997 年, Kwong 等<sup>[10]</sup>报道结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (extranodal NK/T cell lymphoma, ENKTL) 鼻型 24 例、NK/T-LAHS 4 例, NK/T-LAHS 发病率为 16.67% (4/24)。Tong 等<sup>[11]</sup>对 113 例侵袭性 T 细胞淋巴瘤患者进行回顾性分析, 其中 ENKTL 16 例、NK/T-LAHS 2 例, NK/T-LAHS 发病率为 12.5% (2/16)。Jia 等<sup>[12]</sup>对 202 例 ENKTL 患者进行回顾性分析, 其中 NK/T-LAHS 23 例, NK/T-LAHS 发病率为 11.4% (23/202)。因此, 根据上述已发表文献的结果, NK/T-LAHS 在亚洲约占 ENKTL 的 11% ~ 16%。

NK/T-LAHS 的发病机制至今尚不明确, 目前“细胞因子风暴学说”仍被大多数学者所认同。与其他原发性和继发性 HPS 的发病相似, 免疫调节功能异常、活化免疫细胞集聚和炎症因子的过度释放等, 都起着十分重要的作用<sup>[11]</sup>。NK/T-LAHS 特征性的临床表现以及实验室检查结果与活化的淋巴细胞及巨噬细胞分泌高水平的促炎性反应和抗炎细胞因子及趋化因子密切相关。白细胞介素及肿瘤坏死因子  $\alpha$  可导致发热; 活化的巨噬细胞可产生纤溶酶原激活物, 使其水平增加, 导致纤维蛋白溶解亢进; 活化的巨噬细胞同时也可产生大量的铁蛋白, 研究发现铁蛋白可作为细胞因子样信号分子, 激活铁非依赖性信号级联系统, 导致肝星状细胞核因子  $\kappa$ B 信号通路活化, 使肝脏促炎性介质如白细胞介素  $1\beta$  等表达显著增加, 这种作用可以从一个方面来解释 LAHS 患者肝脏炎性反应及其功能损伤的可能机制; 同时, 细胞因子可抑制脂蛋白酯酶活性和造血功能。另有研究发现, 在 HPS 患者造血干细胞中, 细胞因子介导的 CD47 表达下调, 而该因子可与信号调节蛋白  $\alpha$  相互作用, 阻止巨噬细胞的吞噬, 因此可以解释难治性 HPS 患者进展至骨髓衰竭的原因, 故推测噬血细胞增多可能并不是 HPS 患者全血细胞减少的唯一因素<sup>[13-16]</sup>。也有文献报道, EBV 在 LAHS 的发病过程中至关重要, EBV 感染 NK 细胞或 T 细胞, 可能会激活 T 淋巴细胞释放炎症因子肿瘤坏死因子  $\alpha$ , 诱导巨噬细胞活性。在 EBV 感染的 T 淋巴细胞中, 潜伏期膜蛋白 1 (latent membrane protein-1, LMP-1) 的表达已有文献报道。LMP-1 是肿瘤坏死因子受体家族的成员之一, 可激活 NF- $\kappa$ B, 使肿瘤坏死因子  $\alpha$  介导的细胞凋亡被阻断, 导致疾病进展<sup>[17-18]</sup>。本例患者为 EBV 相关性淋巴瘤继发 HPS, 入院时 EBV 血清检测结果为阳性, EBV DNA 为  $3.84 \times 10^7$  copies/L, 入院 20 d 左右复查 EBV DNA 为  $1.05 \times 10^7$  copies/mL, 提示始终处于病毒复制活跃期, 因此考虑除淋巴瘤因素以外, 患者病情的反复及进展也与 EBV 在 LAHS 发病过程中的重要机制密切相关。

NK/T-LAHS 早期诊断较为困难, 患者通

常以高热、肝脾肿大、2~3 系外周血细胞减少为首发临床表现。文献报道, 初发患者如伴有感染或接受过长时间的抗生素治疗, 其临床表现可能被掩盖而延误治疗, 所以应尽早进行组织或淋巴结活检以明确诊断。对于有恶性淋巴瘤史的患者, 如出现高热、全血细胞减少、肝功能异常等临床表现时, 应首先考虑继发 HPS, 其次再考虑化疗药物的不良反应<sup>[19]</sup>。诊断 NK/T-LAHS 必须同时满足 ENKTL 的病理诊断标准和 HPS 的诊断标准。目前, 在 HPS 诊断方面, 国内外广泛采用国际组织细胞协会制订的 HLH-2004 诊断标准<sup>[20]</sup>。本例患者符合 HLH-2004 诊断标准中的 6 项 [发热、脾大、血细胞减少 (本例患者表现为 2 系下降, 血红蛋白为 66 g/L, 血小板计数为  $30 \times 10^9/L$ )、三酰甘油 (空腹) 水平为 7.23 mmol/L、骨髓发现噬血细胞、血清铁蛋白水平  $> 500\mu\text{g/L}$ ] 以及 ENKTL 病理诊断标准, 因此最终明确诊断为 NK/T-LAHS。

影响 NK/T-LAHS 预后的因素有很多。Han 等<sup>[19]</sup>通过回顾 29 例 NK/T 细胞淋巴瘤病例, 发现被确诊同时已继发 HPS 的 NK/T 细胞淋巴瘤患者的预后相对更差。Takahashi 等<sup>[21]</sup>回顾性分析 20 例 NK/T-LAHS 患者, 指出初发 NK/T 细胞淋巴瘤同时继发 HPS 的患者, 其对治疗的敏感性及其预后均显著差于在淋巴瘤病程中继发 HPS 的患者。Han 等<sup>[19]</sup>发现, 血中  $\beta_2$ - 微球蛋白水平升高、直接胆红素水平升高和血小板计数减少是影响 NK/T-LAHS 患者预后的因素。然而, Tong 等<sup>[11]</sup>通过比较 T 细胞淋巴瘤中继发 HPS 和未继发 HPS 的患者, 发现血中  $\beta_2$ - 微球蛋白水平在 2 组患者中均升高, 但在 LAHS 患者中更为显著, 而 2 组的血清乳酸脱氢酶、血清铁和血清三酰甘油水平差异无统计学意义; 此外, 肿瘤标志物糖类抗原 125 可能与 T-LAHS 的不良预后相关, 有数据显示 71% 的 T-LAHS 患者的糖类抗原 125 水平升高, 具体机制仍有待进一步研究。Hirozumi 等<sup>[8]</sup>比较了成熟 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤继发 HPS 患者与 B 细胞淋巴瘤继发 HPS 患者, 结果发现弥散性血管内凝血和血清铁蛋白不能作为影响成熟 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤合并

LAHS 预后的危险因素。Jia 等<sup>[12]</sup>通过回顾性分析 202 例 ENKTL 患者, 发现年轻、骨髓累及和低蛋白血症是 NK/T 细胞淋巴瘤继发 HPS 的高危因素, NK/T-LAHS 患者的血清乳酸脱氢酶 > 1 000 U/L 和弥散性血管内凝血提示预后较差。就本例患者而言, 存在年轻、骨髓累及和低蛋白血症等继发 HPS 的高危因素, 且血清乳酸脱氢酶 > 1 000 U/L, 提示预后极差, 而该患者也确实在病程中出现病情反复, 虽在接受联合化疗后病情曾一度好转, 但在入院后第 4 周左右再次出现高热、全血细胞减少和凝血功能障碍, 同时并发严重的消化管出血, 遂自动要求出院。

NK/T-LAHS 是一种高度异质性且病死率较高的疾病, 据报道其中位生存期仅有 28 d<sup>[6]</sup>, 预后极差, 但在治疗方面尚未达成共识。目前常用的治疗方案为联合左旋门冬酰胺酶或培门冬酶的联合化疗和造血干细胞移植。NK/T 细胞淋巴瘤对目前的标准化疗方案并不敏感, 其耐药机制可能与 NK/T 细胞高表达多药耐药基因 1 编码的 P 糖蛋白有关, 在继发 HPS 后其对化疗的敏感性更差<sup>[22-23]</sup>。Han 等<sup>[19]</sup>在 NK/T-LAHS 患者的化疗方案中联合应用培门冬酶, 使患者的生存期达到 116 d, 远超过没有联合培门冬酶化疗患者 15 d 的生存期。Jia 等<sup>[12]</sup>的研究也发现,

以左旋门冬酰胺酶或培门冬酶为基础的联合化疗方案可延长 NK/T-LAHS 患者的生存期。此外, 异基因造血干细胞移植被报道可以有效延长 NK/T-LAHS 患者的生存期, 其机制是移植物抗淋巴瘤效应<sup>[24]</sup>, 可能成为 NK/T-LAHS 患者的有效治疗方案, 但由于目前的病例数较少, 对其疗效仍有待观察。由于 EBV 与部分类型恶性肿瘤的发病机制密切相关, 因此目前有研究探索在复发或难治性 EBV 相关恶性肿瘤中应用针对 EBV 的过继 T 细胞免疫治疗的可行性<sup>[25]</sup>。本例患者接受依托泊苷、地塞米松、左旋门冬酰胺酶以及大剂量甲氨蝶呤等以左旋门冬酰胺酶为基础的联合化疗方案, 但未能获得疾病的持续缓解, 因此目前在临床上仍应积极探索新的治疗方式。

综上所述, NK/T-LAHS 是一种高度侵袭性的致死性疾病, 其疾病进展极为迅速, 预后极差, 大部分患者通常在病程中出现肝功能衰竭、凝血功能障碍或合并出血而死亡, 给临床医生带来极大的挑战。该病目前尚缺乏有效的治疗手段, 以左旋门冬酰胺酶或培门冬酶为基础的联合化疗方案和异基因造血干细胞移植可能使部分患者受益, 尚有待大样本临床研究予以证实, 同时应积极探索新的治疗方案。

## [ 参考文献 ]

- [1] Han L, Zhang M, Ling Li, et al. Natural killer/T-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(2):886-890.
- [2] Chan JK, Ng CS. Malignant lymphoma, natural killer cells and hemophagocytic syndrome[J]. *Pathology*, 1989, 21(2):154-155.
- [3] Okuda T, Sakamoto S, Deguchi T, et al. Hemophagocytic syndrome associated with aggressive natural killer cell leukemia[J]. *Am J Hematol*, 1991, 38(4):321-323.
- [4] Wong KF, Chan JK, Ng CS, et al. Large cell lymphoma with initial presentation in the bone marrow[J]. *Hematol Oncol*, 1992, 10(5):261-271.
- [5] Takahashi N, Chubachi A, Kume M, et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases[J]. *Int J Hematol*, 2001, 74(2):209-213.
- [6] 林宁晶, 宋玉琴, 郑文, 等. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征 27 例的临床特征及生存分析[J]. *肿瘤*, 2015, 35(2):197-204.
- [7] Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis[J]. *Cancer*, 1979, 44(3):993-1002.
- [8] Hirozumi S, Ryoji K, Junji T, et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma-associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6):786-792.
- [9] Han AR, Lee HR, Park BB, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome[J]. *Ann Hematol*, 2007, 86(7):493-498.
- [10] Kwong YL, Chan AC, Liang R, et al. CD56+ NK lymphomas: clinicopathological features and prognosis[J]. *Br J Haematol*, 1997, 97(4):821-829.
- [11] Tong H, Ren Y, Liu H, et al. Clinical characteristics of T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison of T-cell lymphoma with and without hemophagocytic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(1):81-87.
- [12] Jia J, Song Y, Lin N, et al. Clinical features and survival of extranodal natural killer/T cell lymphoma with and without hemophagocytic

- syndrome[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(12):2023-2031.
- [13] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013:605-611.
- [14] 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.
- [15] Bielekova B, Catalfamo M, Reichertsrivner S, et al. Regulatory CD56bright natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R $\alpha$ -targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(15):5941-5946.
- [16] 杨小芸, 李蓉, 沈丽达. 结外NK/T细胞淋巴瘤相关性噬血细胞综合征的研究进展[J]. 医学综述, 2015(7):1200-1203.
- [17] Chuang HC, Lay JD, Hsieh WC, et al. Pathogenesis and mechanism of disease progression from hemophagocytic lymphohistiocytosis to Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma: nuclear factor-kappa B pathway as a potential therapeutic target[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(9):1281-1287.
- [18] Chuang HC, Lay JD, Chuang SE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein-1 down-regulates tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptor-1 and confers resistance to TNF-alpha-induced apoptosis in T cells: implication for the progression to T-cell lymphoma in EBV-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(5):1607-1617.
- [19] Han L, Li L, Wu J, et al. Clinical features and treatment of natural killer/T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison with other T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(9):2048-2055.
- [20] Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131.
- [21] Takahashi N, Miura I, Chubachi A, et al. A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer (NK)-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal-type NK/T-cell lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2001, 74(3):303-308.
- [22] Cheung MM, Chan JK, Lau WH, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(1):70-77.
- [23] Chauchet A, Michallet AS, Berger F, et al. Complete remission after first-line radio-chemotherapy as predictor of survival in extranodal NK/T cell lymphoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5:27.
- [24] Machaczka M, Nahi H, Karbach H, et al. Successful treatment of recurrent malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with a modified HLH-94 immunochemotherapy and allogeneic stem cell transplantation[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):1231-1236.
- [25] Eom HS, Choi BK, Lee Y, et al. Phase I clinical trial of 4-1BB-based adoptive T-cell therapy for Epstein-Barr virus (EBV)-positive tumors[J]. *J Immunother*, 2016, 39(3):140-148.

[ 本文编辑 ] 黄文华

读者 · 作者 · 编者

## 欢迎订阅 2017 年《肿瘤》杂志

《肿瘤》杂志(刊号: CN 31-1372/R、ISSN 1000-7431)是由上海市肿瘤研究所和上海交通大学医学院附属仁济医院共同主办的专业学术期刊,于1981年1月创刊,是国内最早报道肿瘤相关领域成果和进展的专业期刊之一。自1992年起,一直被北京大学图书馆出版的《中文核心期刊要目总览》、中国科学院的“中国科学引文数据库(CSCD)”和中国科学技术信息中心的“中国科技论文核心数据库(CSTPCD)”收录,并被Cambridge Scientific Abstracts(CSA,美国)、Chemical Abstracts(CA,美国)、EMBASE(Elsevier,荷兰)、VINITI Abstracts Journal(俄罗斯)、Index of Copernicus(IC,波兰)和Japan Science and Technology Agency(JST,日本)等国际数据库收录。本刊是经国家卫生部和国家食品药品监督管理局共同审核认定的可以发布处方药广告的医学、药学专业期刊。

《肿瘤》杂志设有专家论坛、前沿进展、基础研究、流行病学研究、临床研究、临床经验、技术与方法、综述和短篇报道等栏目,为从事肿瘤基础、临床和防治工作的科研人员、临床医生以及在校师生提供学术交流的平台,旨在推动和促进我国肿瘤事业的发展 and 国内外的学术交流。

《肿瘤》杂志为月刊,大16开本;每册定价人民币20元,全年240元。每月25日出版,国内外公开发行人。国内邮发代号4-289,国外发行代号BM 4731。全国各地邮局均可订阅,亦可与本刊编辑部直接联系订购。

联系方式:上海市斜土路2200弄25号(邮编:200032);联系电话:021-64032388,021-64436792;传真:021-64032388;E-mail:tumor@tumorsci.org;网址: <http://www.tumorsci.org>

《肿瘤》编辑部