· 综述 ·

噬血细胞综合征发病机制及治疗研究进展

魏昂　李志刚　王天有
国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院，北京市儿科研究所血液与肿瘤研究室血液肿瘤中心，北京 100045
通信作者：王天有，Email：wangtianyou@bch.com.cn

扫码阅读电子版

【摘要】 噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH），是一种进展迅速、危及生命的血液系统疾病。该病以炎性反应过度激活为特征，主要表现为组织器官内大量 $CD8^+$ T 淋巴细胞和巨噬细胞过度活化，进而产生大量细胞因子，如干扰素-γ、肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6、白细胞介素-18 等，最终出现细胞因子风暴，造成组织损伤。HLH 虽是一种良性组织细胞增生性疾病，但疾病进展快，临床表现多样，病死率高。近年来对 HLH 的发病机制研究较前深入，治疗方面也有了明显进展。现就 HLH 的最新机制及治疗进展作一综述。

【关键词】 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症；发病机制；治疗；单克隆抗体；基因治疗
基金项目：北京市教育委员会科技发展计划一般项目（KM201710025019）
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.03.018

Research progress of pathogenesis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis

Wei Ang, Li Zhigang, Wang Tianyou
Hematology and Oncology Laboratory, Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China
Corresponding author: Wang Tianyou, Email: wangtianyou@bch.com.cn

【Abstract】 Hemophagocytic syndrome, which also is called hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), is a rapidly progressive and life-threatening hematological system diseases. The typical features of the disease is the excessive activation of the inflammatory response, mainly performance that a lot of excessive activation $CD8^+$ T cells and macrophages filtrated in tissues and organs, which can produce large amounts of cytokines, such as interferon-γ, tumor necrosis factor-α, interleukin-6 and interleukin-18, and which eventually led to the inflammatory cytokines storm and tissue damage. Although, HLH is a benign histiocytic disease, it can progress quickly, its clinical manifestations are diverse, with high mortality rate. In recent years, the research of HLH pathogenesis and treatment has been well-researched before. The latest pathogenesis and treatment are summarized in this article.

【Key words】 Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Pathogenesis; Treatment; Monoclonal antibody; Gene therapy
Fund program: Scientific Research Common Program of Beijing Municipal Commission of Education (KM201710025019)
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.03.018

噬血细胞综合征（HLH）是由于巨噬细胞过度活化、增殖，同时伴自然杀伤（NK）细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）活性降低，颗粒酶依赖的细胞毒功能缺陷，进而继发免疫功能紊乱而导致的一系列临床综合征。原发性 HLH 多发生于儿童和青少年时期，少见于成人。继发性 HLH 多因感染、肿瘤及免疫性疾病所致。临床表现通常包括持续性高热、肝脾大、凝血功能障碍等。近年来研究表明 CTL、NK 细胞及巨噬细胞功能障碍和细胞因子水平的急剧升高在 HLH 的发病机制中发挥着重要作用[1]。对于 HLH 的治疗，也从单纯的化疗、异基因造血干细胞移植到靶向药物治疗和血浆置换。尤其是靶向药物的应用，使得部分难治、复发性 HLH 的生存率得到提高。现就 HLH 的最新机制及治疗进展作一综述，为下一步 HLH 的规范化治疗提供思路。

1　HLH 的发病机制

1.1　基因突变　近年来研究证实 HLH 患者存在多种基因突变，包括传统的穿孔素 1（*PRF1*）、Unc13 同族体 D（*UNC13D*）、包含 1A 的 SH2 域（*SH2D1A*）、突触融合蛋白 11（*STX11*）、RAS 致癌基因家族成员（*RAB27A*）、白细胞介素（IL）-2 诱导的 T 淋巴细胞激酶（*ITK*）、溶酶体转运调节蛋白（*LYST*）、X 染色体连锁的凋亡抑制蛋白（*XIAP*）、衔接蛋白复合物 3 亚基 β1（*AP3B1*），以及最新发现的 NLR 家族 CARD 域容纳 4（*NLRC4*）、ORAI 钙释放激活钙调节蛋白 1（*ORAI1*）、钴胺传递蛋白 2（*TCN2*）。其中以 *PRF1*、*UNC13D* 基因突变常见。研究表明 *PRF1*、*UNC13D*、*STX11*、突触融合蛋白结合蛋白 2（*STXBP2*）、*RAB27A*、*LYST*、*AP3B1* 主要与颗粒酶依赖的细胞毒功能缺陷相关，上述基因突变通过影响细胞毒性颗粒的合成、运输、锚接、启动或膜融合等过程，导致细胞毒颗粒不能分泌到胞外，CTL 及 NK 细胞杀伤功能受损，靶细胞不能被清除，参与原发 HLH 发病。*ITK* 基因编码 T 淋巴细胞胞内酪氨酸激酶，促进 T 淋巴细胞增殖分化、产生效应，该基因突变的患儿更易被 EB 病毒（EBV）感染。*XIAP* 基因异常会影响细胞的正常凋亡，导致细胞在机体内大量增殖。*NLRC4* 基因突变和巨噬细胞免疫调节受损相关，*NLRC4* 突变一方面可激活巨噬细胞产生 IL-1β、IL-18 增多，另一方面可激活巨噬细胞胱天蛋白酶-1（caspase-1），使巨噬细胞吞噬靶细胞后凋亡，功能性巨噬细胞数量减少。*ORAI1* 基因异常使参与 T 淋巴细胞表面的膜钙通道（CRAC 通道）亚单位持续过表达，影响 T 淋巴细胞的正常功能。

TCN2 基因异常导致钴胺素代谢缺陷,进而影响 DNA 的合成,造成 NK 细胞的杀伤功能和免疫调节功能受损[2-6]。

1.2　CTL、NK 细胞、巨噬细胞功能失调　生理情况下,机体主要通过释放穿孔素和颗粒酶对各种感染或肿瘤细胞进行杀伤,二者中任何一项的缺失或功能异常都会导致该通路异常。通常情况下,$CD8^+$ CTL 和 NK 细胞识别异常靶细胞,诱导靶细胞凋亡,该过程并不会产生大量抗原刺激物,这对免疫反应的控制至关重要。但当患者体内存在上述基因突变时,CTL 和 NK 细胞功能受损,导致抗原刺激物不能及时被清除,免疫反应持续存在且放大。这些活化的免疫细胞可释放细胞因子,继而激活巨噬细胞,最终导致单核巨噬系统吞噬血细胞现象、炎性细胞因子风暴、组织损伤、器官衰竭及其他炎性反应症状[3-5]。

1.3　细胞因子水平显著提高　研究发现 HLH 患者体内存在大量炎性因子[IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF-α)和干扰素-γ(IFN-γ)],细胞因子水平越高,预后越差[4,7]。在上述细胞因子中,IFN-γ 具有关键性作用,可通过活化巨噬细胞,进而激活其他细胞因子通路,导致炎性因子级联反应。同时还可使 Janus 激酶(JAK)-信号转换器和转录激活剂(JAK-STAT)信号通路活化,激活炎性因子相关基因转录。研究人员在穿孔素缺乏的小鼠 HLH 模型中发现 $CD8^+$ T 淋巴细胞和 IFN-γ 是导致全血细胞减少的最重要机制[4-5,8]。另一个重要的细胞因子是TNF-α,其可与潜伏膜蛋白 1(LMP-1)上的相应受体相结合,进而引起细胞内蛋白激酶 C(PKC)和蛋白激酶 A(PKA)活化,这 2 种物质随后可与核因子-κB (NF-κB)的 2 个羧基末端激活区域(CTAR)-1 和 CTAR-2 相作用,激活 NF-κB 途径,引起细胞因子,如 IL-12、IL-2、IL-1、IL-6、IL-10、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等分泌增加[8]。

2　HLH 的治疗

目前,HLH 的治疗仍以化疗和造血干细胞移植(HSCT)为主。近年来,一些靶向治疗药物逐渐进入临床,取得了良好的疗效。

2.1　化疗　HLH 虽然是一种良性组织细胞增生性疾病,但疾病进展快,临床表现多样,病死率高。一经确诊 HLH,应立即采用国际组织细胞协会 94 或 04(HLH-94/04)方案进行治疗。该方案主要用于控制机体内的高细胞因子反应,迅速清除体内大量增殖的 NK 细胞和 T 淋巴细胞[4]。在最新报道的一项国外多中心临床研究中,369 例年龄 <18 岁的 HLH 患儿使用 HLH-04 方案足量治疗 8 周。结果显示,在行异基因 HSCT 前,04 与 94 方案治疗的病死率并无明显区别,04 方案可显著缩短移植前的化疗时间。骨髓移植后 5 年完全缓解率升高到 66%,但不能显著提高患儿生存率[9]。

2.2　异基因 HSCT　目前,对于有明确基因突变的家族性 HLH 及复发难治性 HLH,HSCT 仍是唯一治愈该病的方法。早期的异基因 HSCT,因清髓性预处理毒性较大,患者病死率较高,成功率仅有 45% ~65%[5]。随着移植前化疗药物剂量的减少,移植成功率较前提高。在国内一项最新的多中心临床研究中,45 例 HLH 患者接受 HSCT 治疗,26 例(57.8%)达到完全缓解,12 例(26.7%)死亡,死亡的主要原因是移植后相关排异反应[10]。最新的一项来自意大利的研究显示,109 例 HLH 患儿行 HSCT 后,5 年完全缓解率可达到 71%,24% 的患儿死亡,死亡原因主要是移植后相关排异反应,另有 5% 的患儿接受了二次移植[11]。上述 2 项研究均表明,异基因 HSCT 已大幅度地提高了家族性 HLH 的治愈率,但移植后相关排异反应仍是患者死亡最主要的原因,也是未来研究的重要方向之一。

2.3　抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)　补体系统是先天免疫的重要组成部分,在补体系统级联反应中最重要的是补体分子 C_3 的激活和 C_3 转化酶的产生,它是经典途径、凝集素途径和旁路途径的共同通路。补体 C_3 及其降解产物除了参与补体激活外,还能促进吞噬作用,激活对病原体的炎性反应,并调节适应性免疫。目前研究表明,ATG 可阻断 Fc 受体信号的接收,抑制补体激活及抵消细胞因子毒性作用,减轻机体内炎性反应,进而缓解 HLH 的相关症状[12]。该药多与地塞米松药物连用,用于骨髓移植前预处理。对该药的有效率研究仍需进一步统计分析。

2.4　靶向药物　对于 HLH-94 和 HLH-04 方案无效及复发难治的患者,目前尚无统一的诊疗方案。随着对 HLH 发病机制研究的深入,一系列靶向药物开始逐步在临床治疗中应用,在治疗难治复发性 HLH 中取得较好效果。但这类药物的应用目前都是以个案报道为主,很少有多中心大样本的临床研究数据,其治疗效果有待于进一步验证。现将已经和即将用于临床的药物列举如下。

2.4.1　CD_{20} 单克隆抗体——利妥昔单抗　研究表明 EBV 主要在 B 淋巴细胞中复制,而利妥昔单抗能有效地针对特定的 B 淋巴细胞进行杀伤[13]。有日本专家对 42 例使用利妥昔单抗的 EBV-HLH 患者统计发现,传统的化疗联合利妥昔单抗,能显著改善患者的症状、减少病毒载荷和炎性因子水平;并对于储存有 EBV 的 T 淋巴细胞和 NK 细胞也有很好的杀伤作用[14]。2016 年 Papageorgiou 等[15]报道了使用利妥昔单抗成功治愈 1 例霍奇金淋巴瘤继发 EBV-HLH 的老年患者,患者体内免疫水平达到平衡状态。此外有文献报道,利妥昔单抗可改善 EBV 相关性移植后淋巴组织增殖性疾病(EBV-PTLD)患者的预后[16-17]。并且对于成人 Still 病伴 HLH 有着良好的治疗效果,报道显示在使用该药 2 周后,患者体内 EBV 拷贝数得到有效抑制,使用 3 周后,患者体内未再检测到病毒拷贝[18]。

2.4.2　抗 IL-1 单抗——卡纳单抗及阿那白滞素　在 HLH 相关动物模型中,IL-1 受体的激活在 HLH 相关器官受累和进展中起至关重要的作用,可通过降低血中 IL-1 水平减轻心肺功能受累的程度。Rajasekaran 等[19]及 Kahn 和 Cron[20]报道,8 例继发性 HLH 患者在使用卡纳单抗后,临床症状得到改善(如呼吸系统症状得到明显好转),该药物耐受性较好,治疗过程中仅有 1 例患者在使用该药 214 d 后并肺部真菌感染。此外,使用该药还可减少移植前化疗药的使用强度,研究报道该药对于结缔组织病继发的 HLH 治疗效果较好。Ocon 等[21]报道 1 例获得性免疫缺陷综合征继发 HLH 的患者,在使用阿那白滞素治疗后,患者铁蛋白水平迅速下降,细胞数目恢复正常,在此后随访的 4 周内,患者未再出现复发迹象。此外,最新研究显示对脓毒症并 HLH 的患者使用该药进行治疗,该药耐受性好,可以降低死亡率[22]。

2.4.3　抗 TNF-α 单抗——英夫利昔单抗　TNF-α 可通过激活 NF-κB 途径,引起细胞因子(如 IL-12、IL-2、IL-1、IL-6、IL-10、GM-CSF 等)分泌增加,导致巨噬细胞活化,最终出现噬血现象[5-7]。英夫利昔单抗是特异性 TNF-α 拮抗剂,可选择性结合 TNF-α,该药多用于 Still 病继发巨噬细胞活化综合征的患者。Maeshima 等[23]对 1 例 16 岁患有顽固性 Still 病继发巨噬细胞活化综合征

的患者使用了英夫利昔单抗,患者得到完全缓解。但停药后疾病立即复发,再次使用英夫利昔单抗后,患者仍获得缓解。此外,该研究还发现英夫利昔单抗与足量的甲氨蝶呤联用,可使其效果明显增强。此外,Park 等[24]也报道了 1 例强直性脊柱炎继发巨噬细胞活化综合征的患者使用了英夫利昔单抗症状得到明显缓解的案例,提示该药对于自身炎症性疾病继发的 HLH 有较好的效果。

2.4.4 CD_{52} 拮抗剂——阿仑单抗 研究发现被广泛用于治疗 T 淋巴细胞淋巴瘤的阿仑单抗,也可用于 HLH 的治疗。阿仑单抗是 CD_{52} 分子的直接拮抗剂,CD_{52} 分子是一种糖基磷脂酰肌醇锚定点,主要表达于 T 淋巴细胞、NK 细胞、B 淋巴细胞及单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞表面。阿仑单抗可迅速有效地去除表达 CD_{52} 的细胞,以达到治疗难治性 HLH 的目的。Marsh 等[25]对 22 例难治性 HLH 患者使用阿仑单抗后,14 例出现部分缓解,相应的实验室指标较前明显下降,77% 的患者随后接受异基因 HSCT。提示阿仑单抗是难治性 HLH 的有效补救药物,可显著提高患者的生存率。此外有研究表明,使用阿仑单抗不仅可对难治性 HLH 有效,且还可提高异基因 HSCT 的成功率[26-27]。

2.4.5 JAK 受体拮抗剂——卢索替尼 研究表明 IFN-γ、IL-2、IL-6 等信号转导下游涉及 JAK-STAT 信号通路活化,激活炎性因子相关基因转录[28]。卢索替尼主要是 JAK 受体拮抗剂,抑制体内 JAK1/2 信号转导。目前该药的作用已在小鼠 HLH 模型中得到验证:细胞毒性缺失的 *PRF1*$^{(-/-)}$ 和 *Rab27a*$^{(-/-)}$ 小鼠表现出了 HLH 临床症状,在使用此药后全血细胞减少的症状好转,血清 IL-6 和 TNF-α 水平较前明显降低[29]。目前该药已被美国食品药监督管理局批准用于治疗原发性骨髓纤维化和纯红细胞再生障碍性贫血(纯红再障),下一步将会进行有关 HLH 治疗的临床试验[26-27]。Broglie 等[30]对 1 例 15 岁患有复发难治性 HLH 的患儿尝试性使用卢索替尼治疗,在使用第 1 剂药物 24 h 后,患儿体内炎性因子水平迅速下降,器官功能恢复,并且在后续随访的 2 周内,患儿未出现复发的迹象。另外 1 例难治继发性 HLH 患儿在应用卢索替尼作为挽救性治疗后,患者体内血清炎性标志物,如血清铁蛋白、乳酸脱氢酶、纤维蛋白原等均得到改善[31],提示该药对难治复发性 HLH 有较好的疗效。

2.4.6 抗 IFN-γ 单抗 Emapalumab 研究发现 IFN-γ 可通过活化巨噬细胞进而激活其他细胞因子通路,导致炎性因子的级联反应;且 IFN-γ 还可损伤骨髓造血功能,导致全血细胞减少[4-7]。IFN-γ 拮抗剂 Emapaluma 可高强度结合并中和 IFN-γ 的作用。该药的Ⅰ期临床试验选择了 13 例原发性 HLH 患儿,其中 12 例对一线治疗方案无效或耐受,1 例患儿则是在一线治疗初期应用该药。大部分患儿病情较重,其中 9 例患儿有明确的 HLH 相关基因缺陷,使用该药后 9 例得到完全缓解,其中 7 例随后接受 HSCT。随访的 8 周内,11 例患儿持续无病生存[32],目前该药已进入Ⅱ期临床试验。

2.5 血浆置换 HLH 的治疗方法既可以是抑制免疫反应,也可以是减少炎性因子。血浆置换就是通过分离置换装置,将患者血浆内的致病因子(炎性细胞因子、炎性介质及免疫抑制因子)去除,补充清蛋白、凝血因子等有益成分,从而使机体恢复正常的免疫功能。研究显示,通过该方法可明显减轻脏器衰竭,伴随炎性因子的清除,急性炎性反应得到明显缓解,这对治疗高炎性细胞因子血症十分重要,可显著提高难治性 HLH 患者的生存率[33-34]。彭新颜等[35]研究显示相比于单纯使用化疗药,联合使用血浆置换的患者,血细胞减少的症状得到明显缓解,患者中位生存期[(25.2 ± 2.1)个月比(2.4 ± 1.3)个月,$P = 0.021\ 5$]明显延长。此外陈涛等[36]对该院 24 例 HLH 患儿进行分析,同样得出相比于单纯使用化疗药,联合使用血浆置换的患者其缓解率更高(83.5% 比 50.0%,$P < 0.05$)。

2.6 基因治疗 自 1999 年科学家发现第 1 个 HLH 致病性基因突变以来,越来越多的导致家族性 HLH 的基因突变被鉴定出来。虽然 HSCT 也可以治疗家族性 HLH,但其临床风险较大,感染率和病死率较高,移植成功率并不是很高。近年来基因治疗为家族性 HLH 的治疗提供了一条可能性途径。Carmo 等[37]将人穿孔素基因转染入穿孔素缺陷小鼠的祖细胞,观察到小鼠体内成熟 T 淋巴细胞和 NK 细胞可正常表达人穿孔素,使 NK 细胞部分恢复细胞毒性,$CD8^+$ T 淋巴细胞的细胞毒性完全恢复。在体外刺激后,重建的 $CD8^+$ 淋巴母细胞明显降低 INF-γ 的分泌,表明小鼠完全恢复了正常的免疫调节功能。与此相似地,Ghosh 等[38]将 *PRF1* 基因转染入 $CD8^+$ T 淋巴细胞中,再将这些 $CD8^+$ T 淋巴细胞注入 *PRF1* 基因敲除的小鼠体内。发现小鼠体内 INF-γ 水平明显减低,血红蛋白水平恢复正常。该方法不仅能够预防 *PRF1* 基因缺陷的小鼠出现 HLH,还能治疗 *PRF1* 基因缺陷的小鼠的 HLH。这为将来家族性 HLH 的基因治疗提供了思路和可能。

目前临床上对于 HLH 的治疗,仍以 HLH-94 和 04 方案为主,但由于方案尚不够完善,以及患者存在个体差异,这 2 个经典方案对部分患者的疗效并不理想[39]。因此,随着对该病 HLH 发病机制和诊疗研究的不断深入,越来越多的靶向药物逐渐应用于临床,并取得了显著疗效,HLH 的治疗效果将会进一步提升。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. J Pediatr, 2013, 163(5): 1253-1259. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.053.

[2] Sepulveda FE, Garrigue A, Maschalidi S, et al. Polygenic mutations in the cytotoxicity pathway increase susceptibility to develop HLH immunopathology in mice[J]. Blood, 2016, 127(17): 2113-2121. DOI: 10.1182/blood-2015-12-688960.

[3] Lacruz RS, Feske S. Diseases caused by mutations in *ORAI1* and *STIM1*[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1356: 45-79. DOI: 10.1111/nyas.12938.

[4] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13: 27-49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625.

[5] Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Front Immunol, 2018, 8: 1902. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01902.

[6] 马慧慧,俞海国. 巨噬细胞活化综合征的再认识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(3): 238-240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.03.018.
Ma HH, Yu HG. Recognition of macrophage activation syndrome[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(3): 238-240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.03.018.

[7] Stalder G, Ribi C, Duchosal MA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Praxis(Bern 1994), 2018, 107(16): 902-911. DOI: 10.1024/1661-8157/a003045.

[8] Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management[J]. Pediatr Int, 2016, 58(9): 817-825. DOI: 10.1111/ped.13064.

[9] 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. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788349.

[10] Wang Z, Wang, YN, Huang WQ, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is not only a childhood disease: amilti-center study of 613 cases

from Chinese HLH Work Group[J]. Blood, 2014, 124: 4146.
[11] Messina C, Zecca M, Fagioli F, et al. Outcomes of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis given allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Italy[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(6): 1223-1231. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.01.022.
[12] Khan MA, AssiriAM, Broering DC. Complement and macrophage crosstalk during process of angiogenesis in tumor progression[J]. J Biomed Sci, 2015, 22: 58. DOI: 10.1186/s12929-015-0151-1.
[13] Hamilton AJ, Webb LH, Williams JK, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with Epstein Barr virus infection as a severe late complication after kidney transplantation and successful treatment with rituximab: case report[J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 108. DOI: 10.1186/s12882-015-0096-3.
[14] Imashuku S, Kudo N, Kubo K, et al. Are regimens containing rituximab effective in the initial treatment of Epstein-Barr virus-positive natural killer cell lymphoproliferative disease-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis? [J]. Int J Hematol, 2013, 98(3): 375-377. DOI: 10.1007/s12185-013-1419-4.
[15] Papageorgiou SG, Tsiodras S, Siakallis G, et al. Epstein barr virus hemophagocytic lymphohistiocytosis related to rituximab use and immunopathogenetic insights[J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(12): 1194-1198. DOI: 10.1016/j.prp.2016.10.003.
[16] San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH, et al. Current preventive strategies and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. Results of the ESGICH Questionnaire-based Cross-sectional Survey[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(6): 604. e1-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.002.
[17] García-Cadenas I, Castillo N, Martino R, et al. Impact of Epstein Barr virus-related complications after high-risk allo-SCT in the era of pre-emptive rituximab[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(4): 579-584. DOI: 10.1038/bmt.2014.298.
[18] Schöfer EJ, Jung W, Korsten P. Combination immunosuppressive therapy including rituximab for Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Adult-Onset Still's Disease[J]. Case Rep Rheumatol, 2016, 2016: 8605274. DOI: 10.1155/2016/8605274.
[19] Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children[J]. Pediatr Crit Care Med, 2014, 15(5): 401-408. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000078.
[20] Kahn PJ, Cron RQ. Higher-dose anakinra is effective in a case of medically refractory macrophage activation syndrome[J]. J Rheumatol, 2013, 40(5): 743-744. DOI: 10.3899/jrheum.121098.
[21] Ocon AJ, Bhatt BD, Miller C, et al. Safe usage of anakinra and dexamethasone to treat refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to acute disseminated histoplasmosis in a patient with HIV/AIDS[J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017. pii: bcr-2017-221264. DOI: 10.1136/bcr-2017-221264.
[22] Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase Ⅲ trial[J]. Crit Care Med, 2016, 44(2): 275-281. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001402.
[23] Maeshima K, Ishii K, Iwakura M, et al. Adult-onset Still's disease with macrophage activation syndrome successfully treated with a combination of methotrexate and etanercept[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(1): 137-141. DOI: 10.1007/s10165-011-0477-9.
[24] Park JH, Seo YM, Han SB, et al. Recurrent macrophage activation syndrome since toddler age in an adolescent boy with HLA B27 positive juvenile ankylosing spondylitis[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(10): 421-424. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.10.421.
[25] 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. DOI: 10.1002/pbc.24188.
[26] Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(7): 415-420. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.40.
[27] Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Cancer, 2017, 123(17): 3229-3240. DOI: 10.1002/cncr.30826.
[28] Das R, Guan P, Sprague L, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2016, 127(13): 1666-1675. DOI: 10.1182/blood-2015-12-684399.
[29] Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice[J]. Blood, 2016, 128(1): 60-71. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700013.
[30] Broglie L, Pommert L, Rao S, et al. Ruxolitinib for treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood Adv, 2017, 1(19): 1533-1536. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017007526.
[31] Sin JH, Zangardi ML. Ruxolitinib for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: first case report[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2017, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.07.002.
[32] Jordan M, Prof FL, Allen C, et al. A novel targeted approach to the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) with an anti-interferon gamma (IFNγ) monoclonal antibody (mAb), NI-0501: first results from a pilot phase 2 study in children with primary HLH[J]. Blood, 2015, 126: LBA-3.
[33] Bosnak M, Erdogan S, Aktekin EH, et al. Therapeutic plasma exchange in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: reports of two cases and a review of the literature[J]. Transfus Apher Sci, 2016, 55(3): 353-356. DOI: 10.1016/j.transci.2016.09.015.
[34] 沈莹. 儿童血浆置换临床应用专家共识的临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(15): 1126-1127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.15.002.
Shen Y. Clinical significance of expert consensus documents on clinical application of plasma exchange in pediatrics[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2018, 33(15): 1126-1127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.15.002.
[35] 彭新颜, 叶静梅, 李翊泉, 等. 血浆置换在嗜血细胞综合征中的应用[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(5): 530-532.
Peng XY, Ye JM, Li YQ, et al. Application of plasma exchange in hemophagocytic syndrome[J]. Chin J Thromb Hemost, 2016, 22(5): 530-532.
[36] 陈涛, 姚亚洲, 郑引索. 血浆置换联合化疗对噬血细胞综合征疗效观察[J]. 西北国防医学杂志, 2012, 33(3): 239-241. DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2012.03.023.
Chen T, Yao YZ, Zheng YS. Effect of plasma exchange combined with chemotherapy on hemophagocytic syndrome[J]. Med J Nat, 2012, 33(3): 239-241. DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2012.03.023.
[37] Carmo M, Risma KA, Arumugam P, et al. Perforin gene transfer into hematopoietic stem cells improves immune dysregulation in murine models of perforin deficiency[J]. Mol Ther, 2015, 23(4): 737-745. DOI: 10.1038/mt.2014.242.
[38] Ghosh S, Carmo M, Calero-Garcia M, et al. T-cell gene therapy for perforin deficiency corrects cytotoxicity defects and prevents hemophagocytic lymphohistiocytosis manifestations[J]. Allergy Clin Immunol, 2018, 142(3): 904-913. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.050.
[39] Ramachandran S, Zaidi F, Aggarwal A, et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood Cells Mol Dis, 2017, 64: 53-57. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023.

(收稿日期: 2018-03-27)
(本文编辑: 周二强)