

## 造血干细胞移植治疗噬血细胞综合征

姜帆 孙媛

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 又称噬血细胞综合征,按发病原因分为两大类,分别为原发性 HLH 和继发性 HLH,按不同遗传背景及后天致病因素等又分为不同亚型<sup>[1]</sup>。不同病因、不同程度的 HLH 治疗手段不同。目前国际上推荐一线治疗方案为 HLH-94 或者 HLH-04 方案,旨在抑制过度的免疫反应、清除细胞因子风暴。而对于原发性 HLH 以及复发、难治性 HLH,异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是治疗的最佳手段<sup>[2]</sup>。移植的主要目的是清除 HLH 所致机体免疫紊乱,重建正常免疫系统,从而使疾病达到根治的目的。自上个世纪八十年代开始,国际上第一例家族性 HLH (familial hemaphagocytic lymphohistiocytosis, FHL) 移植成功以来<sup>[3]</sup>,造血干细胞移植治疗 HLH 的效果大有改善,移植后的长期生存率已从最初不到 50% 到现在的 70% ~ 90%<sup>[4-6]</sup>。移植前给予适当治疗是桥接移植保证疗效的必不可少的步骤。疾病的状态、预处理方案的设计、供者的选择、移植的时机等,都和移植的效果密切相关。因此,本文针对造血干细胞移植治疗 HLH 所涉及的相关问题做详细介绍。

### 一、造血干细胞移植适应症

HLH 患儿是否推荐造血干细胞移植的原则:有无直接或间接证据证明患儿有原发性免疫缺陷。以下是目前国际公认造血干细胞移植适应症<sup>[7-12]</sup>:

1. 原发性 HLH: (1) 有明确 HLH 家族史的 HLH 患儿。(2) HLH 相关基因检测有明确意义,目前国际公认 HLH 相关基因 12 种(见表 1) 9 种遗传方式为常染色体隐性遗传,患者基因检测有意义基因位点的纯合突变或者复合杂合突变; 3 种基因遗传方式为 X 连锁性染色体隐性遗传。目前发现与 HLH 明确相关的基因只能包括 50% 的原发 HLH 患儿,随

着后续的新的基因发现,会有更多的原发 HLH 通过基因确诊。(3) 目前 CD107a 的检测、穿孔素及颗粒酶功能的检测明显异常也是诊断原发性 HLH 的可靠依据。

2. 难治性及复发性 HLH: HLH 规范治疗 8 周病情没有达到缓解或者病情持续进展被定义为难治性 HLH。如果患者经过治疗达到缓解,后又出现诊断标准中三个及以上指标的活动被定义为复发性 HLH。

3. 中枢神经系统受累 HLH: 所有 HLH 患儿都应该进行中枢神经系统 HLH 的评估和预防。HLH 累及中枢神经系统往往提示患者有高度相关的遗传背景且预后不良,所以对此类病人应积极推荐异基因造血干细胞移植。

4. 恶性肿瘤合并 HLH: 年长儿或成年患者,淋巴瘤合并 HLH 往往提示预后不良,多数学者建议在疾病缓解期及时 HSCT 保证更好疗效和生存。

### 二、移植供者选择

供者的寻找应该在 HLH 诊断初期有移植指征的患儿中积极进行<sup>[3]</sup>。异基因造血干细胞移植首选 HLA 配型全相合同胞供者,但需行移植 HLH 患者一般都有遗传因素导致免疫缺陷,所以亲缘供者一定要除外和患儿相同的基因或免疫缺陷问题。由于一部分原发 HLH 不能通过现有技术手段明确诊断,对于不能除外伴有遗传背景或免疫缺陷的难治或复发性 HLH 患儿,选同胞供者时需考虑可能具有相同的遗传背景,所以应充分评估利弊再做选择。基于以上原因,国际上也有报导提示非亲缘 HLH 全相合供者疗效明显好于亲缘性全相合供者<sup>[13]</sup>。在没有全相合供者情况下,半相合作为替代供者也是合适的选择。因为对于原发性 HLH,半相合供者绝大部分为基因携带者,供者需要进行细胞功能学检测,无明显异常方可做供者。北京京都儿童医院资

作者单位: 102208 北京,北京京都儿童医院血液肿瘤科

通讯作者: 孙媛, Email: sunyuan20021@sina.com

料半相合供者移植治疗 HLH 和非血缘供者移植预后无明显差异<sup>[14]</sup>。脐带血做为 HLH 移植供者选择目前具有争议 ,Yoon 等<sup>[15]</sup>对 HSCT 的 HLH 患者进行回顾性分析 ,脐带血移植效果不佳 ,75% 患者死于移植相关并发症或植入失败。Ishii 等<sup>[2]</sup>回顾性分析日本 1995 年至 2005 年的 HLH 移植情况 ,其中半

数患者干细胞来源为脐带血 ,减低强度预处理的脐带血移植相比标准强度预处理的造血干细胞移植 ,长期生存无明显差别。因此 ,医生在选择适合 HSCT 的最佳供者时 ,必须考虑其机构在 HSCT 方面的经验<sup>[16-17]</sup>。

表 1 原发 HLH 的基因、蛋白名称、染色体区段及遗传方式

	基因	蛋白名称	染色体区段	遗传方式
家族性 HLH( FHL)				
FHL-1	未知	未知	9q21. 3-22	
FHL-2	PRF1	Perforin	10q21-22	AR
FHL-3	UNC13D	Munc13-4	17q25	AR
FHL-4	STX11	Syntaxin11	6q24	AR
FHL-5	STXPB2	Munc18-2	19p13	AR
免疫缺陷综合征				
GS2	RAB27A	Rab27a	15q15-21. 1	AR
CHS	LYST	Transport of lysosome	1q42. 1-42. 2	AR
HPS II	AP3B1	Ap3β1	5q14. 1	AR
EBV 驱动 HLH				
XLP 1	SH2D1A	SAP	Xq25	XLR
XLP 2	BIRC4	XIAP	Xq25	XLR
LPFS1	ITK	Tyrosine-protein kinase ITK/TSK	5q33. 3	AR
XMEN	MAGT1	Magnesium transporter protein 1	Xq21. 1	XLR
LPFS2	CD27	CD27 antigen	12p13. 31	AR

### 三、HSCT 时机

有明确移植适应症的 HLH 患儿在病情缓解早期进行移植非常重要。多家中心报导 ,移植前病情达到缓解的患者 HSCT 疗效明显好于未缓解患者<sup>[9, 18]</sup>。对于复发、难治病例以及中枢神经系统受累 HLH 患者 ,在移植前尽可能应用更强的免疫化疗方案或可行的靶向治疗方法 ,使病情达到缓解或部分缓解 ,为移植创造机会 ,提高 HSCT 后患儿长期生存<sup>[19]</sup>。由于原发性 HLH 患者均有移植适应症 ,因此如果诊断原发 ,就有必要尽快开始寻找供者。Valentina 等<sup>[20]</sup>研究提示确诊原发 HLH 的患者 ,约 90% 通过基因检测进行诊断 ,第一年可确诊为 FHL 的患者约占 60% ,越晚诊断预后越差。所以快速识别原发性 HLH 与原发免疫缺陷十分重要。

### 四、HSCT 预处理方案及疗效

传统的清髓性造血干细胞移植( myeloablative conditioning hematopoietic stem cell transplantation ,

MAC-HSCT) 预处理方案应用 VP-16、马法兰、环磷酰胺加或不加抗胸腺细胞球蛋白( antithymocyte globulin ,ATG)<sup>[21]</sup> ,但是由于较高的移植相关死亡率( transplant related mortality ,TRM) 以及较高的植入失败发生率( 9% ~ 22%) 影响了移植效果<sup>[8]</sup>。伴有 XIAP 基因缺陷患者 ,应用 MAC 预处理移植疗效更差<sup>[22]</sup>。近年来国际上推荐减低强度预处理移植( reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation ,RIC-HSCT) ,目的是降低移植相关死亡率 ,总体疗效明显好于 MAC-HSCT<sup>[23-24]</sup>。Marsh 等<sup>[25]</sup>报导 RIC-HSCT 预处理方案推荐阿伦单抗( Campath I)、马法兰( melphalan ,MEL)、氟达拉滨 ,3 年的总体生存( OS) 达到 92% ,嵌合率 > 20% ~ 30% 对于绝大多数患者可避免 HLH 再激活。在 Marsh 报导的方案中 ,由于移植后过高的混合嵌合状态 ,为了避免移植后复发患者需要定期进行供者淋巴细胞输注( donor lymphocyte infusions ,DLI) 等方式提高嵌

合率,会增加移植相关并发症、延长住院时间、增加移植费用<sup>[23-25]</sup>。

阿伦单抗由于可以作用于多种免疫细胞,因此它是 HLH 治疗有效的药物,也是预处理有效的免疫抑制药物<sup>[26]</sup>。有研究显示阿伦单抗可提高难治性 HLH 的生存率,Marsh 等<sup>[27]</sup>报道应用此药行挽救性化疗,可使 77% 的 HLH 患者存活至接受 HSCT 治疗。但由于阿伦单抗还没有进入国内市场,国内目前移植预处理仍然应用 VP-16、马利兰、氟达拉滨或者环磷酰胺加或不加 ATG 为主的预处理方案,目前也能收到理想的移植效果。马法兰在国内刚刚上市,在预处理过程中应用需要更多的临床数据加以验证。全身放射治疗(total body irradiation, TBI)在移植过程中的应用并不被大部分主流中心认可,原因是 TBI 会增加患儿移植相关副作用,不优先推荐。但因为 TBI 可以更大程度清除免疫活化细胞、保证细胞植入,对于难治或进展期患者可推荐应用<sup>[12]</sup>。目前 HLH 的移植预处理方案各家并不统一(见表 2),但取得共识的是减低强度预处理方案的疗效一定优于清髓性预处理方案,但随之带来的植入失败率的增加、混合嵌合状态的高发生率以及移植后住院时间延长等仍是持续关注重点<sup>[28-29]</sup>。

多家中心研究提示,对于中枢神经系统 HLH,移植后神经系统损害情况一般可有所改善或接近正常<sup>[8]</sup>,但仍然有部分患者原发中枢神经损伤可能在 HSCT 后数月或者数年内表现出来<sup>[36]</sup>。

#### 五、植入失败及移植相关死亡(TRM)

据报导,以 VP-16、马利兰、环磷酰胺及 ATG 为主的 MAC-HSCT 移植相关死亡率可高达 30% ~ 50%,主要因为肝静脉闭塞病(venous occlusive disease, VOD)、肺炎、植入失败或者移植植物抗宿主病

(GVHD)等<sup>[37]</sup>。移植前疾病的进展会导致更高发的 TRM<sup>[38]</sup>,移植前 HLH 的反复发作导致隐匿性肝脏、肺脏等损伤也是移植过程中导致 VOD 或非感染性肺炎的原因<sup>[15-16]</sup>。故保证移植前缓解状态是减少并发症的重要措施。移植后早期死亡或者 HLH 再次活动大多数发生在移植 100 天内,一般移植后死亡基本都发生在移植后一年内,几乎没有见到移植后两年出现 HLH 复发的情况<sup>[39]</sup>。Pietro 等<sup>[40]</sup>报道免疫介导的植入失败(graft failure, GF)可能与 HLH 有共同的临床和实验室特征。研究发现 GF 患者血清中 IFN $\gamma$  和 CXCL 9 水平升高,为预防这种并发症发生,可提前给与靶向治疗干预(即干扰素  $\gamma$  抗体的治疗),适用于预防或治疗高风险并发症的患者。

#### 六、移植后 HLH 再活动

移植后 HLH 再活动也是 HLH 移植后早期(移植后 100 天内)需要密切关注的情况。HSCT 后免疫重建需要一定时间和过程,免疫抑制剂的应用延迟了免疫重建的时间,因此在这一窗口期要注意 HLH 再活动的可能。一项回顾性分析结果显示,173 例 HLH 移植后出现 HLH 再活动的患者可达 8.8%,如果移植后出现不明原因的发热,除外感染,伴有血清铁蛋白异常增高, sCD25 升高,同时骨髓中出现噬血现象,要高度怀疑 HLH 再活动的可能。出现 HLH 复发,及时给予低剂量 VP-16,可以有效控制病情,随着免疫逐渐重建,达到临床治愈<sup>[41]</sup>。

#### 七、小结

原发性噬血细胞综合征患者应在疾病缓解期尽早进行异基因造血干细胞移植,以重建正常免疫、根治疾病。因此对于最终需要移植治疗的 HLH 患儿,化疗无需用满疗程,及时进行噬血相关指标评估,缓

表 2 各中心移植方案

作者/国家	例数	预处理方案	长期生存情况	参考文献
Claire /UK	46	TBI + BU + CTX + ATG FLU + MEL + BU/TBI + ATG	81.4%	19
Marsh/USA	26	Melphalan + FLU + Alemtuzumab	92%	3
Matthias/UK	25	BU + FLU + ATG/Alemtuzumab	100%	29
Rebecca/USA	16	FLU + MEL + Alemtuzumab	71%	30
Cooper/UK	25	Mel + FLU + Alemtuzumab	84%	31
Lehmberg/Germany	19	Treosulfan(Thiotepa) + FLU + Alemtuzumab	100%	32
Slatter/UK	16	Treosulfan + FLU + Alemtuzumab	44%	33
Allen/USA	34	Mel + FLU + Alemtuzumab	67%	34
Wustrau/USA	60	Treosulfan/Melphalan $\pm$ Thiotepa + FLU + Alemtuzumab/ATG	75%	35

解后及早进行造血干细胞移植,对于减少移植相关风险、增加移植成功率有重要意义<sup>[42]</sup>。难治、进展期患儿通过 HLH 一线治疗往往不能得到满意效果,可以应用二线方案或其他化疗方案尽可能使疾病达到缓解再移植,才能达到更加理想疗效。但仍有一部分患者内科保守治疗仍然不能达到理想效果,此时进行造血干细胞移植会大大增加移植风险。医生应该充分权衡利弊,虽不能完全缓解,应尽可能找到最佳时机积极行挽救性造血干细胞移植,仍有希望治愈患者<sup>[43]</sup>。

### 参 考 文 献

1. 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识. 中华医学杂志, 2018, 98: 91-95.
2. Ishii Eiichi. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: pathogenesis and treatment. Front Pediatr, 2016, 4: 47.
3. Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr, 1986, 108: 267-270.
4. Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 2006, 107: 1233-1236.
5. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, et al. Hemophagocytic syndrome in children and adults. Arch Immunol, 2014, 62: 385-394.
6. Cooper N, Rao K, Gouliden N, et al. The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and langerhans cell histiocytosis. Bone Marrow Transplant, 2008, 42: 47-50.
7. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 2011, 118: 4041-4052.
8. AnnaCarin H, Jan-Inge H, Janka G. How to treat involvement of the central nervous system in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Curr Treat Options Neurol, 2017, 19: 3.
9. Seo JJ. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies. Blood Res, 2015, 50: 131-139.
10. Hamidieh AA, Pourpak Z, Hashemi S, et al. Fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Haematol, 2014, 92: 331-336.
11. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 1997, 89: 794-800.
12. Nishi M, Nishimura R, Suzuki N, et al. Reduced-intensity conditioning in unrelated donor cord blood transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hematol, 2012, 87: 637-639.
13. Jan-Inge H, Samuelsson H A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood, 2002, 100: 2367-2373.
14. 姜帆,孙媛,等. 伴 XIAP 基因阳性噬血细胞综合征临床特征及造血干细胞移植. 2018 年全国小儿血液病专题论坛,北海,广西, 2018.
15. Yoon HS, Im HJ, Moon HN, et al. The outcome of hematopoietic stem cell transplantation in Korean children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Transplant, 2010, 14: 735-740.
16. Juliana MF, Annalisa P, Paul V, et al. Risk factors affecting outcome of unrelated cord blood transplantation for children with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol, 2019, 184: 397-404.
17. Chiara M, Giuseppe B, Marta P, et al. Outcomes of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis given allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Italy. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24: 1223-1231.
18. Baker KS, Filipovich AH, Gross TG, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Bone Marrow Transplant, 2008, 42: 175-180.
19. Claire B, Kimberly CG, Paul V, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to sap/sh2d1a deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. Blood, 2011, 117: 53-62.
20. Valentina C, Elena S, Daniela P, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: report on 500 patients from the Italian registry. Allergy Clin Immunol, 2016, 137: 188-196.
21. Kohli S, Rastogi N, Nivargi S, et al. Successful haploidentical stem cell transplant with posttransplant cyclophosphamide for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Hematol Oncol, 2019, 41: 158-160.
22. Marsh RA, Rao K, Satwani P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for xiap deficiency: an international survey reveals poor outcomes. Blood, 2013, 121: 877-883.
23. Marsh RA, Vaughn G, Joshi S, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood, 2010, 116: 5824-5831.
24. Bernd H, Jan-Inge H, Marsh RA, et al. The minimum required level of donor chimerism in hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 2016, 127: 3281-3290.
25. Marsh RA, Kim MO, Chunyan L, et al. An intermediate Alemtuzumab schedule reduces the incidence of mixed chimerism following reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19: 1625-1631.
26. Matthew PS, Stuart S, Nancy B. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic set in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7: 415-420.
27. Marsh RA, Jordan MB, Allen CE, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with Alemtuzumab. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60: 101-109.

(下转第 205 页)

12. 陆小平,叶新武,王琳,等. 蛋白琥珀酸铁口服溶液中的铁含量测定. 中国实用医药, 2010, 5: 87-88.
13. Raja K B, Jafri S E, Dickson D, *et al.* Involvement of iron ( Ferric) reduction in the iron absorption mechanism of a trivalent iron protein complex ( Iron Protein Succinylate). *Pharmacol Toxicol*, 2000, 87: 108-115.
14. Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonau C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood*, 2013, 122: 885-892.
15. 卢作民. 微量元素铁与贫血的相关性分析. 广东微量元素科学, 2015, 22: 21-23.
16. 刘国军. 蛋白琥珀酸铁口服溶液治疗儿童缺铁性贫血的疗效分析. 中国实用医药, 2016, 11: 12-13.
17. Cancelo-Hidalgo, María Jesús, Castelo-Branco C, *et al.* Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29: 291-303.

( 收稿日期: 2020-03-03; 修回日期: 2020-04-27)

( 本文编辑: 赵卫红)

## ( 上接第 188 页)

28. Marsh RA, Rao MB, Gefen A, *et al.* Experience with Alemtuzumab, Fludarabine, and Melphalan reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation in patients with nonmalignant diseases reveals good outcomes and that the risk of mixed chimerism depends on underlying disease, stem cell source, and Alemtuzumab regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21: 1460-1470.
29. Matthias F, Ulrike Z, Tayfun G, *et al.* Targeted Busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched HSCT cure hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2020, 4: 1998-2010.
30. Marsh RA, Filipovich AH, Shanmuganathan C, *et al.* Reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with SLAM-associated protein deficiency/X-linked lymphoproliferative disease type 1. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20: 1641-1665.
31. Cooper N, Rao K, Kimberly CG, *et al.* Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2006, 107: 1233-1236.
32. Lehmborg K, Albert MH, Beier R, *et al.* Treosulfan-based conditioning regimen for children and adolescents with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*, 2014, 99: 180-184.
33. Slatter MA, Rao K, Elfeky R, *et al.* Treosulfan and Fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: UK Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24: 529-536.
34. Allen CE, Marsh RA, Roehrs P, *et al.* Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for hlh and primary immune deficiencies. *Blood*, 2018, 132: 1438-1451.
35. Wustrau K. Risk factors for mixed chimerism after Treosulfan or Melphalan based stem cell transplantation in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. In 35 annual meeting of the Histiocyte Society, Memphis, TN, 2019.
36. Decaminada N, Cappellini M, Mortilla M, *et al.* Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical and neuroradiological findings and review of the literature. *Child's Nervous System*, 2010, 26: 121-127.
37. Ouachee CM, Elie C, Saint BG, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics*, 2006, 117: 743-750.
38. Chunxia L, Ming L, Xiaomei W, *et al.* Type 2 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in half brothers: a case report. *Medicine*, 2018, 97: e11577.
39. Naitihani R, Asim M, Naqvi A, *et al.* Increased complications and morbidity in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*, 2013, 27: 248-254.
40. Pietro M, Ignazio C, Luisa S, *et al.* Role of interferon- $\gamma$  in immune-mediated graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 2019, 104: 2314-2323.
41. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59: 110-114.
42. Elisabet B, AnnaCarin H, Jan-Inge H, *et al.* Confirmed efficacy of Etoposide and Dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*, 2017, 130: 2728-2738.
43. Jan-Inge H, AnnaCarin H, Maurizio A, *et al.* HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 48: 124-131.

( 收稿日期: 2020-02-24; 修回日期: 2020-08-10)

( 本文编辑: 吴南海)