

# 噬血细胞综合征出凝血功能障碍的发生机制及其临床特点和治疗的研究进展

康晶, 王诗轩, 李菲\*

南昌大学第一附属医院血液病医学诊治中心, 江西省临床医学科学院血液病研究所,  
南昌大学淋巴瘤疾病研究所, 江西南昌 330006

**摘要** 噬血细胞综合征( HLH) 是一种巨噬细胞过度活化产生细胞因子风暴从而引发多器官功能衰竭的临床综合征。HLH 患者病情发展过程中会出现许多不同的临床表现, 其中出凝血功能障碍是常见的合并症, 以血小板减少、纤维蛋白原水平降低为多见, 是导致患者早期死亡的重要因素之一。临床上应该对其发生机制、临床特点、预后及治疗对策加以重视。本文将针对上述问题做一综述, 以期加深对 HLH 相关出凝血障碍的认识, 更好地做到早识别、早治疗, 降低死亡率, 为患者后续治疗提供更多机会。

**关键词** 噬血细胞综合征; 出凝血功能障碍; 机制; 预后

中图分类号 R55

文献标识码 A

doi: 10. 19746/j. cnki. issn1009–2137. 2022. 03. 048

## Research Advance of the Mechanisms, Clinical Characteristics and Treatment Strategy of Coagulation Dysfunction in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis —Review

KANG Jing, WANG Shi-Xuan, LI Fei\*

Center of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Institute of Hematology, Academy of Clinical Medicine of Jiangxi Province, Institute of Lymphoma and Myeloma in Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

\* Corresponding Author: LI Fei, Senior Physician. E-mail: yx021021@sina.com

**Abstract** Hemophagocytic lymphohistiocytosis ( HLH) is a life-threatening disease caused by uncontrolled proliferation of activated macrophage, and secreting high amounts of inflammatory cytokines which lead to multi-organ dysfunction syndrome. HLH patients often show different clinical characteristics during the disease was progressed, in which coagulopathy were the most common, including thrombocytopenia and hypofibrinogenemia, those are the major cause of death in patients, and the clinicians should increase awareness of the mechanisms, clinical characteristics, prognosis and treatment. In this review, the above problems are briefly summarized, to deepen understanding of the HLH related coagulation dysfunctions, and early identification and treatment to reduce mortality, so as to provide more opportunities for HLH patients to receive subsequent treatment.

**Key words** hemophagocytic lymphohistiocytosis; coagulation dysfunction; mechanism; prognosis

*J Exp Hematol* 2022, 30(3): 959–964

噬血细胞综合征( hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 是由自然杀伤细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞免疫功能受损, 单核巨噬细胞过度活化产生细胞因子风暴从而引发多器官高炎症反应的一组临床综合征。HLH 的典型临床特点包括发热、血细胞减少、噬血现象、肝脾大、肝功能异常及出凝血功能障碍等, 其中出凝血功能障碍可贯穿于 HLH 患者整个病情发展过程, 是导致患者早期死亡的重要因素之一。HLH 患者合并出凝血异常临床上大部分表现为皮肤黏膜出血, 危重者可发生内脏出血, 甚至出现弥漫性血管内出凝血( disseminated intravascular coagulation, DIC)。因此, 为了做到早识别、早治疗, 降

低死亡率, 给患者后续治疗赢得宝贵时间, 需要临床上对其发生机制、临床特点、预后及治疗对策加以重视和加深理解。本文将对 HLH 出凝血障碍的发生机制和临床研究最新进展作一综述。

## HLH 出凝血障碍的发生机制

目前研究认为, HLH 合并出凝血功能障碍主要由细

基金项目: 国家自然科学基金( 81960043、8206010312); 江西省自然科学基金( 20192ACB20030)

\* 通信作者: 李菲, 主任医师. E-mail: yx021021@sina.com  
2021–02–02 收稿; 2021–04–12 接受

胞因子风暴介导,异常细胞因子可直接或间接影响血小板、纤维蛋白原及肝功能等,最终干扰患者的出凝血体系,致使患者发生不同程度的出血事件,甚至引起DIC。

#### 血小板数量减少和功能异常

血小板数量及功能异常是导致出血性事件的重要原因。升高的细胞因子抑制HLH患者血小板的生成,激活的巨噬细胞对血小板破坏增多,均可导致HLH患者血小板减少。目前认为,肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、干扰素 $\gamma$  (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )及噬血细胞等会抑制骨髓巨核细胞的分化发育,导致巨核细胞凋亡增加,进而造成血小板生成减少。同时,Saito等<sup>[1]</sup>联合使用血小板生成素(thrombopoietin, TPO)和TNF- $\alpha$ 培养人CD34<sup>+</sup>细胞,结果显示其向巨核细胞祖细胞分化的数量显著减少,向CD11c的树突状细胞分化增多。这些树突状细胞可吞噬CD61<sup>+</sup>巨核细胞及血小板,这表明,TNF- $\alpha$ 介导了巨核细胞分化障碍导致巨核细胞明显减少,而异常分化的树突状细胞同样参与吞噬血小板过程,造成血小板减少。此外,白介素-10(interleukin-10, IL-10)也能抑制抗原呈递细胞的抗原呈递作用及自然杀伤细胞活性,导致噬血细胞吞噬血小板增多,从而使血小板水平明显下降。Yang等<sup>[2]</sup>发现,IL-10 $\geq$ 800 pg/ml的HLH患者血小板水平相较于IL-10 $<$ 800 pg/ml组更低,这表明,IL-10表达水平的升高对HLH患者血小板数量产生负面影响。另一方面,HLH患者血小板功能也可能出现异常,如Fager等<sup>[3]</sup>研究显示,UNC13D基因突变的III型家族性HLH患者可导致其编码Munc13-4蛋白功能缺陷,引起血小板致密颗粒分泌障碍,造成血小板功能异常,增加出血风险。

#### 纤溶系统异常

纤维蛋白原是纤维蛋白的前体,是外源性及内源性凝血途径的共同通路。有研究显示,HLH患者异常活化的巨噬细胞在IL-6、TNF- $\alpha$ 等细胞因子作用下能上调单核细胞上尿激酶纤溶酶原激活物受体表达,并与尿激酶型纤溶酶原激活物结合以增加细胞局部纤溶功能,最终导致纤维蛋白降解<sup>[4]</sup>。此外,凝血与纤溶系统之间的失衡也可造成低纤维蛋白原血症。有研究发现,IFN- $\gamma$ 能刺激巨噬细胞以转录信号传导子与激活子1(signal transducers and activators of transcription 1, STAT1)依赖性方式诱导组织因子表达,从而快速激活凝血级联反应,消耗纤维蛋白原<sup>[5-6]</sup>。在临床研究中,Yang等<sup>[2]</sup>证实,IFN- $\gamma$ 高

水平患者更易出现严重低纤维蛋白原血症,这一发现正面验证了细胞因子风暴促进HLH患者纤溶异常的发生。

#### 肝功能异常

病理检查发现HLH患者的肝脏组织可见淋巴细胞和巨噬细胞浸润,镜下呈现“慢性持续性肝炎样”改变,上述病理改变导致HLH患者临床上常出现肝功能损害。有研究发现,主要累及肝脏的HLH患者中存在IFN- $\gamma$ 途径的选择性显著上调,并且使用抗IFN- $\gamma$ 抗体治疗后能恢复转氨酶及纤维蛋白原水平,从侧面提示细胞因子升高可导致患者肝功能异常<sup>[5-6]</sup>。此外,大多数HLH患者中血清可溶性Fas配体可与肝细胞膜表面的Fas分子结合以诱导肝细胞凋亡。HLH患者合并肝功能异常进而导致出凝血功能障碍的可能原因包括:肝功能受损时肝脏合成血小板生成素减少,进而导致巨核细胞生成血小板减少;肝脏是合成除III、IV、V外的所有凝血因子的主要场所,当肝功能损害后,肝脏合成相关凝血因子特别是纤维蛋白原等的的能力下降;当肝功能严重损伤时,肝脏合成纤溶酶原激活物抑制物-1及纤溶酶抑制剂减少,进一步对活化的纤溶酶原激活物灭活减少,导致纤溶活性增强,易引发出血倾向。此外,主要由肝脏合成的凝血酶活化纤溶抑制物(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)与纤溶酶原也具有高的亲和力,TAFI活化形式(TAFI-1a)能降解纤维蛋白原上C端Lys残端,限制纤溶酶的生成。Parker等<sup>[7]</sup>研究发现,肝细胞损伤和坏死会导致肝脏合成TAFI的功能下降,虽然未在HLH患者中得到验证,可据此推测HLH患者肝功能受损可能会降低体内TAFI水平,进而导致抑制纤溶的作用减弱,增加患者的出血倾向。

#### DIC

虽引起DIC的基础疾病不同,但目前DIC的发病机制和病理生理过程已较为明确。细胞因子风暴在HLH的发生中起重要作用,HLH患者的细胞毒功能受损导致淋巴细胞和巨噬细胞产生大量的IL-1、IL-6和TNF- $\alpha$ 等细胞因子,并对凝血功能紊乱起到促进作用。体外研究表明,IL-1 $\alpha$ 和组织蛋白酶G介导了中性粒细胞胞外诱捕网诱导内皮细胞活化及促进细胞黏附,导致内皮损伤和血管通透性的增加<sup>[8]</sup>。当内皮细胞受损,同时单核/巨噬细胞被激活,可使细胞表面表达及释放组织因子,进而启动外源性凝血途径。而外源性凝血途径的激活作为引起凝血功能紊乱的关键环节,当凝血过程一旦失控,凝

血因子和血小板进行性消耗,则会出现凝血功能紊乱及继发性纤溶亢进,最终表现为 DIC<sup>[2]</sup>。因此,HLH 患者 DIC 的发生可能与细胞因子的异常释放、内皮细胞损伤及组织因子表达等有关。Tsujiimoto 等<sup>[9]</sup>报道,合并 DIC 的 HLH 儿童患者均有更高的高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein, HMGB1) 和天冬氨酸转氨酶的表达水平 ( $P < 0.01$ ),这提示, HMGB1 异常可能与 HLH 发生 DIC 相关。还有研究发现, HMGB1 能促进单核细胞表达组织因子及形成中性粒细胞胞外网,同时抑制蛋白 C 途径,促进 DIC 的发生<sup>[10]</sup>。

## HLH 出凝血指标异常的特点

HLH 患者出凝血指标异常主要表现为血小板数和凝血指标的改变,严重时达到 DIC 标准,临床上可以通过对患者进行相关指标持续的监测,从而对疾病严重程度作出预判。

### 血小板数

研究报道 HLH 患者血小板数量减少的发生率几乎为 100%。有一项回顾性研究发现,超过半数的患者存在中性粒细胞计数  $< 1 \times 10^9/L$ 、血红蛋白  $< 90 g/L$ 、血小板  $< 100 \times 10^9/L$ ,发生血小板减少的比例高达 95%<sup>[11]</sup>。而在 Brito-Zerón 等<sup>[12]</sup>报道的 151 例成人 HLH 病例中,85.3% 的患者出现血小板减少 ( $< 100 \times 10^9/L$ ),但仅有 14% 患者为致命性的重度血小板减少 ( $< 10 \times 10^9/L$ ),原因可能是这组患者为预后相对较好的风湿免疫病 HLH,提示血小板减少程度和 HLH 病因、疾病严重程度有关。

### 凝血指标

临床数据显示,HLH 患者中纤维蛋白原降低的发生率大约为 50% - 80%<sup>[13-14]</sup>。Valade 等<sup>[15]</sup>回顾性分析了入住重症监护室(intensive care unit,ICU)的 117 名重症 HLH 患者,68% 的危重 HLH 患者出现凝血障碍,52% 的患者纤维蛋白原  $< 1.5 g/L$ 。同时,唐伟萍等<sup>[13]</sup>的研究表明,HLH 患者的凝血酶原时间(prothrombin time,PT)和活化部分凝血酶原时间(activation partial thromboplastin time,APTT)延长与肝功能异常具有一定相关性。在该项针对 92 例 HLH 患者合并肝功能损害的研究中,67.39% 的患者出现 PT 延长,76.09% 患者 APTT 延长<sup>[13]</sup>。此外,临床上部分 HLH 患者还表现为 D-二聚体水平及纤维蛋白降解产物升高。一项回顾性临床分析发现,95.8% 的成人巨噬细胞活化综合征患者存在 D-

二聚体升高,75% 的患者检测到纤维蛋白降解产物升高,19.4% 表现为 DIC<sup>[16]</sup>。北京大学报道的 3 例 EB 病毒相关 HLH (EBV-HLH) 患者均表现出 APTT 和 TT 延长,使用鱼精蛋白治疗后快速得以纠正,其认为可能与患者体内存在肝素样抗凝剂有关<sup>[17]</sup>。而 Shi 等<sup>[18]</sup>的一项最新研究显示,EBV-HLH 患者血浆 EBV-DNA 拷贝数与 PT、凝血酶时间水平呈正相关,当 D-二聚体  $\geq 1721.500 \mu g/L$  时具有最佳的 AUC 值,预测 EBV-HLH 的敏感性为 88.90%,特异性为 90.20%。这提示,EBV 感染对 HLH 患者的凝血功能也存在一定影响,监测凝血功能指标尤其是 D-二聚体对 EBV-HLH 患者有重要意义。

## HLH 出凝血障碍相关的临床表现

合并出凝血障碍 HLH 患者常见的临床表现为出血倾向,这主要表现为皮肤瘀点、瘀斑,部分严重病例发生内脏器官出血。合并 DIC 的患者可出现休克、呼吸衰竭、急性肾衰竭等器官功能障碍。

### 出血表现

有文献报道,HLH 患者从初次入院到发生出血事件的中位时间为 10 d<sup>[19]</sup>,危重 HLH 患者发生出血事件的中位时间为确诊 HLH 后 3.5 d<sup>[15]</sup>。因此,合并出凝血异常的患者较早发生出血事件,需要临床医师早期予以重点关注,并及早给予治疗干预。多项研究表明,HLH 患者出血部位发生不一,出血严重程度也有所差别<sup>[20-22]</sup>。金志丽等<sup>[20]</sup>回顾性分析了 52 例合并消化道出血的 HLH 患者,其主要特点为 90% 患者存在凝血功能异常,69% 的患者同时合并其他部位出血,如皮肤瘀点瘀斑(63.5%),口腔出血(15.4%),出血性膀胱炎(5.8%),颅内、眼底和鼻出血(3.8%)。Kappor 等<sup>[21]</sup>对 16 例入住 ICU 的 HLH 患者的临床分析中,10 例患者出现严重出血并发症,其中胃肠道出血发生率为 40%,颅内出血发生率为 20%。对死亡 HLH 患儿的临床特点进行总结,同样发现发生严重出血也是儿童 HLH 常见死因之一。杨海霞等<sup>[22]</sup>回顾性分析了 165 例儿童 HLH 的临床资料,结果表明,55 例死亡患儿中 6 例因肺出血死亡(10.91%),5 例因颅内出血死亡(9.09%)。总之,HLH 患者的出血部位多样,致命出血常出现在颅脑、消化道及肺部,通常预示病情危重。值得注意的是,目前尚无文献深入分析 HLH 与发生血栓相关事件之间的联系,这从侧面反映出出血仍然是 HLH 患者合并出凝血异常的主要体现。

### 器官功能受累表现

HLH 患者除发生出血事件外,也可多器官功能受累为主要表现。王艳红等<sup>[23]</sup>对重症 HLH 患者的临床进展特点进行回顾性分析,结果显示,80% 以上患者出现 4 个器官以上的受累,80% 患者表现为肺部受累,均符合急性呼吸衰竭综合征标准,64% 出现血压下降,需要升压药维持血压,52% 出现急性肾损伤。另外有研究发现,当 HLH 患者合并出凝血功能障碍时更易发生休克及器官功能衰竭<sup>[15]</sup>。

一项回顾性研究显示,采用序贯器官衰竭评价(sequential organ failure assessment, SOFA)评分评估危重 HLH 患者器官功能障碍的程度,并将 PT < 50% 和(或)纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) < 2 g/L 和(或)纤维蛋白降解产物升高定义为凝血异常,结果显示,与未合并凝血异常的患者相比,合并凝血异常的患者 SOFA 评分更高,更容易出现急性呼吸衰竭、休克及急性肾损伤等并发症<sup>[16]</sup>。因此临床上对于合并凝血异常的 HLH 患者,更需要重点关注及早期积极治疗。

### HLH 出凝血功能障碍与疾病预后

临床上 HLH 发生出凝血功能障碍较为常见,是导致患者早期死亡的重要因素。一项单中心研究结果显示,HLH 患者早期 30 d 死亡率为 43.4%; 多因素分析表明,血小板 <  $40 \times 10^9/L$  是预后不良的预测因子<sup>[14]</sup>。Li 等<sup>[24]</sup>发现 HLH 患者中死亡组血小板数较存活组明显降低( $27 \times 10^9/L$  vs  $50 \times 10^9/L$ ,  $P = 0.008$ ),且血小板 <  $40 \times 10^9/L$  是患者死亡的危险因素之一。除血小板外,凝血功能异常与 HLH 患者早期死亡密切相关。Li 等<sup>[25]</sup>的一项对 HLH 的回顾性研究显示,有 11.3% 和 28.8% 的患者分别在入院后 7 和 30 d 内死亡,并提出延长的 APTT (> 48s) 及 PT (> 14s)、国际标准化比值水平升高(> 1.5) 均是 HLH 患者 7 和 30 d 死亡的高危因素,而 FIB 降低( $\leq 1.50$  g/L) 与 30 d 死亡率显著相关。该研究还发现,42 例并发 DIC 的患者中分别有 12 例及 25 例于入院后 7 和 30 d 内死亡<sup>[25]</sup>,这提示,HLH 患者合并 DIC 时预后更差,死亡风险进一步升高。Zhao 等<sup>[26]</sup>同样发现死亡组 HLH 患者凝血功能障碍更突出,主要表现为 APTT 及 PT 延长、FIB 降低,并认为 APTT > 54s 是 30 d 内死亡的独立危险因素。有一项最新研究表明,纤维蛋白原水平与 HLH 患者死亡率成非线性的负相关关系,当 FIB  $\leq 1.76$  g/L 时,随着 FIB 降低,患者存活率呈下降趋势,若 FIB 每减少

1 个单位,其存活率下降 32%<sup>[27]</sup>。

### HLH 出凝血功能障碍的治疗

HLH 合并出凝血功能障碍的治疗主要是依据疾病潜在病因及临床症状的严重程度制定治疗方案,进而控制细胞因子风暴,改善出凝血功能。此外,针对出凝血功能异常的替代支持治疗等也是整个疾病治疗过程中必不可少的部分。

#### 针对 HLH 治疗

从发病机制角度而言,HLH 合并出凝血功能障碍的治疗关键在于及时给予免疫治疗方案阻断细胞因子风暴,尽快恢复异常的出凝血指标,进而降低早期死亡率,提高救治成功率。大部分研究报道均支持随着 HLH 症状的控制,异常的出凝血指标会得以改善。

Wang 等<sup>[28]</sup>联合使用脂质体多柔比星、依托泊苷和大剂量甲泼尼龙方案(DEP 方案)治疗成人复发难治 HLH 患者,27% 的患者获得完全缓解,49.2% 达到部分缓解,总体有效率为 76.2%,患者接受 DEP 方案治疗 4 周后纤维蛋白原较治疗前明显提升。另外,近年来有研究指出,Janus 激酶(JAK)-信号转导与转录激活因子(STAT)信号通路的活化可以激活炎症因子相关基因转录,引起炎症因子级联反应,参与 HLH 发生<sup>[29]</sup>。JAK1/2 抑制剂芦可替尼在原发性和继发性 HLH 小鼠模型中显示出良好的疗效<sup>[30]</sup>。Sin 等<sup>[31]</sup>报道了应用芦可替尼成功治疗难治性 HLH 患者的病例,经过地塞米松、丙种球蛋白、依托泊苷和利妥昔单抗治疗无效后再加用芦可替尼治疗,患者低纤维蛋白原血症迅速改善,由入院时的 1.72 g/L 升高至 3.74 g/L。近年来,国内也陆续有报道使用芦可替尼治疗 HLH 的病例。陈莉等<sup>[32]</sup>应用芦可替尼联合地塞米松治疗 1 例 EBV 相关性 HLH,治疗 10 d 后患者血常规、肝功能、铁蛋白及凝血指标等均恢复正常,持续 2 个月未见复发征象。同样,王晶石等<sup>[33]</sup>报道了应用芦可替尼成功挽救治疗 3 例难治/复发性 HLH 患者,结果显示,芦可替尼能改善患者相应的异常出凝血指标,并且耐受性良好。有一项关于芦可替尼在继发性成人 HLH 患者中疗效的单中心、开放标签、小样本试验研究(NCT02400463)的初步数据显示,患者 2 个月的总体生存率为 100%,在治疗的第 1 周内,所有患者的血细胞减少都有所改善,并均脱离血制品输注<sup>[34]</sup>。上述研究表明,对于伴严重出凝血异常

的患者,芦可替尼可能成为其治疗的优先选择。

#### 替代支持治疗

虽然针对 HLH 的治疗至关重要,但可能进一步加重患者的出凝血异常和出血倾向,因此根据出血症状及风险输注新鲜冰冻血浆、血小板、纤维蛋白原、凝血酶原复合物等血液制品也非常重要。相较于血液制品,人冻干纤维蛋白原优点在于使用前无需复温和血型配型,可快速推注以迅速提高体内纤维蛋白原浓度,并显著减少出血及降低死亡率。故使用人冻干纤维蛋白原可能使得部分 HLH 患者获益。此外,有研究报道,对于严重出血、经积极替代治疗后疗效不佳的 HLH 患者,可考虑应用重组因子 VIIa。Zhuang 等<sup>[35]</sup>报道了 1 例合并 DIC 的 HLH 患者经过重组因子 VIIa 治疗后 DIC 快速得到纠正,PT 及 APTT 降至正常,纤维蛋白原水平经治疗后由原来的 0.53 g/L 上升至 1.2 g/L,并且胃肠道出血完全停止。由于为个案报道,有待进一步证实其安全性及有效性。

#### 重组人可溶性血栓调节蛋白 (recombine human soluble thrombomodulin rTM)

目前,日本已广泛使用 rTM 治疗 DIC,从而改善患者病情,减少出血发生率<sup>[36]</sup>。对于具有高死亡风险且合并 DIC 的 HLH 患者,同样有研究提示,应用 rTM 可使其受益。Uni 等<sup>[37]</sup>应用 rTM 联合 R-CHOP 及依托泊苷治疗 1 例伴有 DIC 的 47 岁高级别 B 细胞淋巴瘤相关 HLH 男性患者,最终 DIC、全血细胞减少和低纤维蛋白原血症等指标均得到改善。这提示 rTM 可改善 HLH 患者的凝血功能异常,但仍需要更多的临床研究加以验证。

#### 抗纤溶治疗

对于表现为纤溶亢进的 HLH 患者来说,理论上使用抗纤溶治疗能改善患者的凝血功能。在 2019 年第 5 版《欧洲创伤后大出血与凝血功能障碍管理指南》中,对于创伤性出血患者早期出现纤溶亢进型 DIC,推荐早期给予氨甲环酸抗纤溶治疗,有助于改善患者预后<sup>[38]</sup>。但使用抗纤溶药物能否改善 HLH 相关的凝血指标异常乃至患者的预后尚缺乏循证医学证据的支持。

#### 结语

综上所述,HLH 合并出凝血功能障碍的发生机制复杂,多种因素参与其中。合并出凝血功能异常是

HLH 早期死亡的重要因素之一,在临床上需重视对其发生机制和临床特点的认识。需特别指出的是,控制 HLH 是纠正出凝血异常的关键,否则异常的出凝血指标短暂好转后会再次出现异常,只有早期诊断 HLH,早期识别其死亡风险,积极控制 HLH,才能降低早期死亡率,为患者后续治疗提供更多机会,改善患者预后。

#### 参考文献

- Saito K, Hirokawa M, Inaba K, et al. Phagocytosis of codeveloping megakaryocytic progenitors by dendritic cells in culture with thrombopoietin and tumor necrosis factor- $\alpha$  and its possible role in hemophagocytic syndrome. *Blood*, 2006, 107(4): 1366 - 1374.
- Yang SL, Xu XJ, Tang YM, et al. Associations between inflammatory cytokines and organ damage in pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cytokine*, 2016, 85: 14 - 17.
- Fager Ferrari M, Leinoe E, Rossing M, et al. Germline heterozygous variants in genes associated with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis as a cause of increased bleeding. *Platelets*, 2018, 29(1): 56 - 64.
- Heissig B, Salama Y, Takahashi S, et al. The multifaceted role of plasminogen in inflammation. *Cell Signal*, 2020, 75: 109761.
- Prencipe G, Bracaglia C, Caiello I, et al. The interferon-gamma pathway is selectively up-regulated in the liver of patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0226043.
- Prencipe G, Caiello I, Pascarella A, et al. Neutralization of IFN-gamma reverts clinical and laboratory features in a mouse model of macrophage activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1439 - 1449.
- Parker A, Karvellas CJ. Coagulation defects in the cirrhotic patient undergoing liver transplantation. *Transplantation*, 2018, 102(9): 1453 - 1458.
- Folco EJ, Mawson TL, Vromman A, et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 $\alpha$  and cathepsin G. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8): 1901 - 1912.
- Tsujimoto H, Kounami S, Ichikawa T, et al. Serum high mobility group box protein 1 (HMGB1) levels reflect clinical features of childhood hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Blood Med*, 2019, 10: 301 - 306.
- Wu H, Li R, Pei LG, et al. Emerging role of high mobility group box-1 in thrombosis-related diseases. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1319 - 1337.
- Huang JY, Yin GL, Duan LM, et al. Prognostic value of blood-based inflammatory biomarkers in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol*, 2020, 40(5): 718 - 728.
- Brito-Zerón P, Kostov B, Moral-Moral P, et al. Prognostic factors of death in 151 adults with hemophagocytic syndrome: etiopathogenically driven analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2018, 2(3): 267 - 276.

- 13 唐伟萍, 钟楠, 陈志未, 等. 噬血细胞综合征患者肝功能损害的临床特点分析. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(4): 1297 - 1304.
- 14 Zhou M, Li L, Zhang Q, *et al.* Clinical features and outcomes in secondary adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. *QJM*, 2018, 111(1): 23 - 31.
- 15 Valade S, Azoulay E, Galicier L, *et al.* Coagulation disorders and bleedings in critically ill patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(40): e1692.
- 16 姚海红, 王旂旒, 张霞, 等. 67例成人巨噬细胞活化综合征的临床特征及治疗转归. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(6): 996 - 1002.
- 17 Zhang Q, Yan CL, Xu L, *et al.* The treatment effect of protamine on severe coagulopathy in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: case reports and literature review. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2021, 37(1): 90 - 95.
- 18 Shi J, Chu C, Yu M, *et al.* Clinical warning of hemophagocytic syndrome caused by Epstein-Barr virus. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 3.
- 19 Merrill SA, Naik R, Streiff MB, *et al.* A prospective quality improvement initiative in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis to improve testing and a framework to facilitate trigger identification and mitigate hemorrhage from retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(31): e11579.
- 20 金志丽, 王旂旒, 王昭. 噬血细胞综合征合并消化道出血患者的临床分析. *中华血液学杂志*, 2017, 38(10): 853 - 857.
- 21 Kapoor S, Morgan CK, Siddique MA, *et al.* Intensive care unit complications and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective study of 16 cases. *World J Crit Care Med*, 2018, 7(6): 73 - 83.
- 22 杨海霞, 郑敏翠, 李婉丽, 等. 儿童噬血细胞综合征临床特征与治疗及预后. *医学临床研究*, 2017, 34(7): 1397 - 1399.
- 23 王艳红, 胡佳佳, 巴俊慧, 等. 以多器官功能衰竭为表现的噬血细胞综合征 25 例分析. *中华重症医学电子杂志*, 2019, 5(4): 325 - 329.
- 24 Li F, Yang Y, Jin F, *et al.* Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10: 20.
- 25 Li X, Yan H, Zhang X, *et al.* Clinical profiles and risk factors of 7-day and 30-day mortality among 160 pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 229.
- 26 Zhao Y, Lu D, Ma S, *et al.* Risk factors of early death in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-institution study of 171 Chinese patients. *Hematology*, 2019, 24(1): 606 - 612.
- 27 Yin G, Man C, Huang J, *et al.* The prognostic role of plasma fibrinogen in adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 332.
- 28 Wang Y, Huang W, Hu L, *et al.* Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2015, 126(19): 2186 - 2192.
- 29 Hermans MAW, Schrijver B, van Holten-Neelen CCPA, *et al.* The JAK1/JAK2-inhibitor ruxolitinib inhibits mast cell degranulation and cytokine release. *Clini Exp Allergy*, 2018, 48(11): 1412 - 1420.
- 30 Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, *et al.* Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2019, 134(2): 147 - 159.
- 31 Sin JH, Zangardi ML. Ruxolitinib for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: first case report. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2019, 12(3): 166 - 170.
- 32 陈莉, 游泳, 张文静, 等. 芦可替尼在噬血细胞综合征中的应用. *临床血液学杂志*, 2018, 31(3): 219 - 221.
- 33 王晶石, 王旂旒, 吴林, 等. 芦可替尼挽救治疗难治/复发噬血细胞综合征三例并文献复习. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1): 73 - 75.
- 34 Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, *et al.* Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol*, 2019, 6(12): e630 - e637.
- 35 Zhuang JL, Jiang QW, Xu Y, *et al.* Recombinant activated factor VII in hemophagocytic lymphohistiocytosis with disseminated intravascular coagulation. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(19): 3189 - 3191.
- 36 Ito T, Thachil J, Asakura H, *et al.* Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care*, 2019, 23(1): 280.
- 37 Uni M, Yoshimi A, Maki H, *et al.* Successful treatment with recombinant thrombomodulin for B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome complicated by disseminated intravascular coagulation. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(6): 1190 - 1194.
- 38 Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*, 2019, 23(1): 98.