

## · 噬血细胞综合征 ·

## 芦可替尼联合脂质体阿霉素、依托泊苷、甲泼尼龙和(或)培门冬酶对儿童复发/难治性噬血细胞综合征的疗效分析

魏昂<sup>1</sup> 马宏浩<sup>1</sup> 张利平<sup>1</sup> 廉红云<sup>1</sup> 杜俊焯<sup>1</sup> 王冬<sup>1</sup> 崔蕾<sup>2</sup> 欧雯欣<sup>1</sup> 赵云泽<sup>1</sup>  
赵晓曦<sup>2</sup> 张莉<sup>1</sup> 李志刚<sup>2</sup> 王天有<sup>1</sup> 张蕊<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心 儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室 儿科学国家重点学科 儿科重大疾病研究教育部重点实验室, 北京 100045; <sup>2</sup>国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心 儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室 儿科学国家重点学科 儿科重大疾病研究教育部重点实验室 北京市儿科研究所血液疾病研究室, 北京 100045

通信作者: 张蕊, Email: ruizh1973@126.com

**【摘要】** 目的 分析芦可替尼联合脂质体阿霉素、依托泊苷、甲泼尼龙和(或)培门冬酰胺酶(RU-DEP+/-L)对儿童复发/难治性(R/R)噬血细胞综合征[噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)]的疗效以及安全性。方法 回顾性分析2018年1月至2019年12月期间于首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心应用RU-DEP+/-L治疗的R/R HLH患儿。结果 共纳入16例患儿,男13例、女3例,诊断时年龄 $[M(Q_1, Q_3)]$ 为1(1, 2)岁。13例患儿诊断为EB病毒(EBV)-HLH, 2例为EBV诱发的原发性HLH, 1例为不明原因HLH, 其中3例EBV-HLH同时合并巨细胞病毒(CMV)感染。一线治疗后, 11例无反应, 5例达到完全反应后再次复发。9例患儿采用了RU-L-DEP方案, 7例患儿采用了RU-DEP方案。RU-DEP+/-L治疗总体反应率为10/16, 完全反应率3/16, 血浆EBV-DNA阴转率为7/15。随访时间35.1(2.4, 40.7)个月, 9/16患儿存活。RU-DEP+/-L治疗后获得反应衔接造血干细胞移植(HSCT)3年总生存率高于挽救治疗后无反应、未行HSCT患儿( $P=0.048$ )。16例患儿中有9例出现不同程度的骨髓抑制, 13例合并感染。结论 RU-DEP+/-L可作为挽救治疗药物用于儿童R/R HLH的二线方案, 可有效控制部分患儿HLH活动, 为后续HSCT提供机会。不良反应主要是骨髓抑制及继发感染, 患儿耐受可。

**【关键词】** 噬血细胞综合征; 儿童; 复发; 难治; 预后; 随访研究

**基金项目:** 国家科技重大专项(2017ZX09304029001); 北京市自然科学基金(7214226); 北京市医院管理中心儿科学科协同发展中心专项(XTZD20180202)

**临床试验注册:** 中国临床试验注册中心(CiCTR1800017267)

Ruxolitinib combined with liposomal doxorubicin, etoposide, methylprednisolone+/-PEG-asparaginase in treatment of relapsed/refractory pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis

Wei Ang<sup>1</sup>, Ma Honghao<sup>1</sup>, Zhang Liping<sup>1</sup>, Lian Hongyun<sup>1</sup>, Du Junye<sup>1</sup>, Wang Dong<sup>1</sup>, Cui Lei<sup>2</sup>, Ou Wenxin<sup>1</sup>,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211224-02888

收稿日期 2021-12-24 本文编辑 周阳

引用本文: 魏昂, 马宏浩, 张利平, 等. 芦可替尼联合脂质体阿霉素、依托泊苷、甲泼尼龙和(或)培门冬酶对儿童复发/难治性噬血细胞综合征的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(28): 2167-2172. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211224-02888.



Zhao Yunze<sup>1</sup>, Zhao Xiaoxi<sup>2</sup>, Zhang Li<sup>1</sup>, Li Zhigang<sup>2</sup>, Wang Tianyou<sup>1</sup>, Zhang Rui<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematology Center, Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology; National Key Discipline of Pediatrics (Capital Medical University); Key Laboratory of Major Disease in Children, Ministry of Education; Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045 China; <sup>2</sup>Hematologic Disease Laboratory, Beijing Pediatric Research Institute; Hematology Center, Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology; National Key Discipline of Pediatrics (Capital Medical University); Key Laboratory of Major Disease in Children, Ministry of Education; Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: Zhang Rui, Email: ruizh1973@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of ruxolitinib, liposomal doxorubicin, etoposide, methylprednisolone+/-PEG-asparaginase (RU-DEP+/-L) in the treatment of relapsed/refractory (R/R) pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). **Methods** The clinical data of R/R pediatric HLH, who accepted the RU-DEP+/-L regimen at Beijing Children's Hospital from January 2018 to December 2019 was retrospectively analyzed. **Results** A total of 16 patients were included in this study, including 13 males and 3 females, aged  $[M(Q_1, Q_3)]$  1 (1, 2) years at diagnosis. Thirteen patients were diagnosed with Epstein-Barr virus (EBV)-HLH, 2 with EBV-induced primary HLH, and 1 with unclear etiology, among which 3 patients were co-infected with CMV. After the first-line treatment, 11 patients had no response, and 5 patients relapsed after complete response. Nine patients received the RU-L-DEP regimen, and 7 patients received the RU-DEP regimen. The overall response rate and complete response of RU-DEP+/-L treatment were 10/16 and 3/16, respectively. The negative conversion rate of plasma EBV-DNA was 7/15. The median follow-up time was 35.1 (2.4, 40.7) months, and 9/16 patients were survival. The 3-year overall survival rate after RU-DEP+/-L treatment in response and accepted hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was higher than that without response and did not receive HSCT ( $P=0.048$ ). Among the 16 patients, 9 had varying degrees of myelosuppression, and 13 had an infection. **Conclusions** RU-DEP+/-L can be used as a salvage treatment in R/R pediatric HLH, which can provide a bridge to HSCT and play an important role in the control of HLH. The main adverse reactions are myelosuppression and infection, which can be tolerated.

**【Key words】** Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Children; Relapse; Refractory; Prognosis; Follow-up study

**Fund program:** National Science and Technology Key Project(2017ZX09304029001); Beijing Municipal Science & Technology Commission (7214226); Special Fund of the Pediatric Medical Coordinated Development Center of Beijing Hospitals Authority (XTZD20180202)

**Trial registration:** Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR1800017267)

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 即噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS), 是由于淋巴细胞和巨噬细胞过度激活引起的以高细胞因子风暴为特征的严重炎症反应综合征。儿童较成人多见, 来自美国的一项调查发现 18 岁以下儿童患病率约为 1.07/100 000<sup>[1]</sup>。根据病因不同, 可将 HLH 分为原发性 HLH 和继发性 HLH 两种<sup>[2]</sup>。国际组织细胞协会在 1994 年推出了第一个治疗方案 (HLH-94 方案), HLH-04 方案又在此基础上做了改进。尽管如此, 仍有 30%~40% 的 HLH 患者应用常规治疗无效, 死亡率高达 40%<sup>[3]</sup>。针对复发/难治 (relapsed/refractory, R/R) HLH 的挽救治疗没有统一的方案, 目前报道的挽救治疗方案包括多药联合化疗和旨在控制细胞因子风暴的靶向药物。本研

究回顾性分析就诊于首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心应用芦可替尼联合脂质体阿霉素、依托泊苷、甲泼尼龙和 (或) 培门冬酰胺酶 (ruxolitinib, liposomal doxorubicin, etoposide, methylprednisolone+/-PEG-asparaginase, RU-DEP+/-L) 治疗的 R/R HLH 的疗效以及不良反应, 进一步探讨儿童 R/R HLH 的诊疗方案。

## 对象与方法

1. 病例来源: 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月首都医科大学附属北京儿童医院收治的给予 RU-DEP+/-L 治疗的 R/R HLH 患儿作为研究对象, 统计并分析患儿的基本信息、临床表现、实验室检查、影像学检查、治疗及预后情况。本研究符合赫



尔辛基宣言,经首都医科大学附属北京儿童医院伦理审查委员会批准(批号:2018-71)。

2. 诊断和评估标准:HLH的诊断参照国际组织细胞协会 2004 年制定的 HLH 诊断标准<sup>[4]</sup>。评估标准:参照美国中西部协作组制定的疗效评价标准<sup>[5]</sup>,评估患者的疾病状态和治疗反应。治疗效果分为:(1)完全反应(complete response, CR);(2)部分反应(partial response, PR);(3)无反应(no response, NR)。R/R HLH 诊断标准:使用一线治疗 2 周不能达到 PR 定义为难治性 HLH。已达到 CR,又出现 HLH 诊断标准中 3 条或 3 条以上的表现定义为复发<sup>[6]</sup>。

3. 治疗方案:芦可替尼 2.5 mg(体重<10 kg), 5 mg(体重 10~25 kg), 10 mg(体重>25 kg), 每 12 小时 1 次,口服;脂质体阿霉素 25 mg/m<sup>2</sup>, d1, 静脉滴注;依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup>, d1、d8、d15, 静脉推注;甲泼尼龙 2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, d1~d7, 静脉滴注, 1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, d8~d14, 静脉滴注, 7 d 内逐渐减停;培门冬酰胺酶 2 000 U/m<sup>2</sup>, d3, 皮下注射。非 EB 病毒(EBV)相关 HLH 或合并胰腺受累时不加培门冬酰胺酶,治疗后的第 2、4、6 和 8 周后评价疗效,共 2~4 个疗程。

4. 随访:生存时间从 RU-DEP+/-L 挽救治疗之日起计算,对所有患儿进行随访,直到 2021 年 12 月 1 日或死亡,以最先发生为准。在 RU-DEP+/-L 治疗前和治疗后,对入组患儿的 14 个变量进行评估。包括白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、血红蛋白、血清铁蛋白、纤维蛋白原、甘油三酯、干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10、可溶性白细胞介素 2 受体(sCD25)、全血 EBV-DNA、血浆 EBV-DNA 和超声脾脏厚度。

5. 统计学处理:使用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,计量资料不符合正态分布,以  $M(Q_1, Q_3)$  表示。非正态分布计量资料比较采用秩和检验,由于本研究样本量<40,均采用 Fisher 精确概率法计算。使用 Kaplan-Merier 法绘制生存曲线,分析患儿的生存情况。双侧检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 结 果

1. 一般情况:纳入的 16 例患儿中,男 13 例、女 3 例,HLH 诊断时年龄 1(1, 2)岁,患儿自发病至诊断的时间为 33.9(11.0, 55.2)d。13 例患儿诊断为 EBV-HLH,其中有 3 例同时合并巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染,3 例同时有基因学异

常:1 例为 PRF1 杂合突变(c.503G>A, 变异来源母亲),1 例为 MEFV 复合杂合突变(c.1105C>T 和 c.442G>C, 变异均来源父亲),1 例同时有 LYST 和 UNC13D 杂合突变(c.368A>G 和 c.1232G>A, 未进行基因变异来源验证);2 例诊断为 EBV 诱发的原发性 HLH:1 例为 XIAP 基因突变(c.608\_610delGTG, 自发突变),1 例为 UNC13D 复合杂合突变(c.1228A>C 和 c.389-7T>G);1 例诊断为不明原因相关 HLH(表 1)。患儿诊断时均有发热伴肝、脾、淋巴结肿大,15 例有骨髓噬血现象,11 例有转氨酶升高,4 例有 NK 细胞活性减低,余实验室检查结果详见表 2。

16 例患儿在治疗初期均采用了 HLH-94 方案,其中 5 例为复发性 HLH,11 例为难治性 HLH,从开始 HLH-94 方案治疗到采用 RU-DEP+/-L 方案的时间为 4(2, 8)周。其中 9 例患儿采用了 RU-L-DEP 方案,7 例患儿采用了 RU-DEP 方案。

2. RU-DEP+/-L 疗效及预后:RU-DEP+/-L 治疗 2 周后,血小板水平较入组前升高( $P=0.045$ ),血清铁蛋白、sCD25、IFN- $\gamma$ 、IL-6 及脾脏厚度较入组前减低( $P=0.033$ 、 $0.045$ 、 $0.042$ 、 $0.020$  和  $0.019$ ),而白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白、纤维蛋白原、甘油三酯、IL-10、EBV-DNA 拷贝数较入组前差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )(表 2)。

10 例患儿对 RU-DEP+/-L 治疗方案有反应,3 例达到 CR。挽救治疗后获得治疗反应的患儿:3 例接受造血干细胞移植(HSCT)均存活;6 例未接受 HSCT,有 1 例在 CR 后 2 周出现复发,后死于疾病进展所致多脏器衰竭,其余 5 例均存活。挽救治疗后无反应的患儿:2 例接受紧急 HSCT,1 例死于 HSCT 后肺脏出血;5 例未行 HSCT,均死亡或临终放弃。HSCT 患儿均采用清髓性预处理方案,其中同胞全相合 1 例,亲缘半相合 4 例。治疗后 7/15 的患儿血浆 EBV-DNA, RU-DEP+L 方案(6/9)治疗后血浆转阴率高于 RU-DEP 方案(1/6)( $P=0.019$ )。

截至 2021 年 12 月,随访时间 35.1(2.4, 40.7)个月,9/16 患儿存活。RU-DEP+/-L 治疗后衔接 HSCT 的有 4/5 患儿存活,而 RU-DEP+/-L 治疗后未衔接 HSCT 移植的只有 5/11 患儿存活,但两者差异无统计学意义( $P=0.308$ )。根据患儿移植前状态,将其分为 NR( $n=2$ )和 PR+CR 组( $n=3$ ),两者之间的差异无统计学意义( $P=0.400$ )。挽救治疗后 CR+PR 衔接 HSCT 3 年总生存率高于挽救治疗后 NR、未行 HSCT 患儿( $P=0.048$ )(图 1)。





表 1 复发/难治性 HLH 患儿 16 例基本情况

例序	性别	年龄(岁)	诊断	基因学异常	入组前状态	挽救治疗方案	是否移植	预后	随访时间(月)
1	男	2	EBV-HLH	无	复发	RU-L-DEP	是	存活	40.1
2	男	5	EBV-HLH	无	难治	RU-L-DEP	否	临终放弃	2.3
3	男	2	原因不明-HLH	无	难治	RU-DEP	是	存活	35.5
4	女	2	EBV-HLH	无	难治	RU-L-DEP	否	存活	41.6
5	女	1	EBV-HLH	PRF1 杂合	难治	RU-L-DEP	否	死亡	2.3
6	男	3	EBV-HLH	无	难治	RU-DEP	否	存活	40.8
7	男	1	EBV+CMV-HLH	无	难治	RU-L-DEP	否	临终放弃	2.6
8	男	2	EBV-HLH	无	难治	RU-L-DEP	是	死亡	2.1
9	男	2	EBV-HLH	MEFV 复合杂合	复发	RU-DEP	否	存活	42.8
10	男	1	EBV-HLH	无	难治	RU-DEP	否	死亡	4.1
11	男	1	EBV+CMV-HLH	LYST/UNC13D	难治	RU-DEP	否	死亡	3.9
12	男	1	EBV-HLH	无	难治	RU-DEP	否	存活	34.7
13	男	1	EBV-HLH	XIAP	复发	RU-DEP	是	存活	40.6
14	男	1	EBV-HLH	无	复发	RU-L-DEP	否	存活	44.0
15	男	1	EBV-HLH	无	复发	RU-L-DEP	是	存活	40.1
16	女	2	EBV+CMV-HLH	UNC13D 复合杂合	难治	RU-L-DEP	否	移植前放弃	1.1

注:HLH为噬血细胞综合征;EBV为EB病毒;RU-DEP+/-L为芦可替尼、脂质体阿霉素、依托泊苷、甲泼尼龙和(或)培门冬酰胺酶;CMV为巨细胞病毒

表 2 复发/难治性 HLH 患儿 16 例 RU-DEP+/-L 疗效分析

指标	参考区间	诊断时	入组前	治疗 2 周后	Z 值	P 值
白细胞( $\times 10^9/L$ )	4~10	2.35(0.87, 5.02)	3.20(0.91, 2.90)	3.20(1.06, 6.56)	1.51	0.137
中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )	0.72~4.60	0.69(0.30, 1.62)	0.60(0.34, 1.63)	0.37(0.12, 4.08)	0.48	0.653
血小板( $\times 10^9/L$ )	100~400	55(27, 97)	60(31, 80)	76(65, 154)	2.01	0.045
血红蛋白(g/L)	110~160	93(80, 99)	83(81, 96)	83(76, 97)	-0.50	0.624
血清铁蛋白( $\mu g/L$ )	28.0~397.0	3 031.0(708.9, 10 744.0)	987.3(734.2, 10 301.0)	775.4(414.3, 10 139.0)	-2.14	0.033
纤维蛋白原(g/L)	2.00~4.00	1.90(1.16, 2.68)	1.83(1.29, 3.09)	1.55(1.22, 3.02)	-0.60	0.567
甘油三脂(mmol/L)	0.40~1.70	3.35(1.67, 4.40)	2.22(1.66, 3.97)	1.65(1.39, 3.33)	-1.47	0.148
sCD25(ng/L)	<6 400	28 361(13 913, 40 469)	14 771(6 009, 37 049)	5 241(1 799, 39 089)	-2.01	0.045
IFN- $\gamma$ (ng/L)	1.60~17.30	107.55(12.27, 161.20)	53.71(7.23, 503.60)	13.44(2.61, 158.80)	-2.05	0.042
IL-6(ng/L)	1.70~16.60	40.58(5.49, 303.98)	32.01(17.35, 68.08)	8.44(6.73, 17.20)	-2.31	0.020
IL-10(ng/L)	1.20~4.55	99.61(12.30, 1 487.26)	25.44(1.38, 1 200.69)	22.42(2.12, 2 500.00)	0.98	0.345
EBV-DNA(全血)(拷贝/ml)	<500	14 600(500, 1 210 000)	31 100(68 800, 1 387 500)	273 500(27 425, 543 500)	-0.69	0.494
EBV-DNA(血浆)(拷贝/ml)	<500	99 800(<500, 1 200 000)	2 550(<500, 33 850)	635(<500, 91 425)	-1.88	0.085
脾脏厚度(cm)	-	2.9(2.5, 3.1)	2.7(2.3, 3.0)	2.4(2.1, 2.5)	-2.31	0.019

注:HLH为噬血细胞综合征;RU-DEP+/-L为芦可替尼、脂质体阿霉素、依托泊苷、甲泼尼龙和(或)培门冬酰胺酶;sCD25为可溶性CD25;IFN为干扰素;IL为白细胞介素;EBV为EB病毒;“-”表示变异度较大,无参考区间

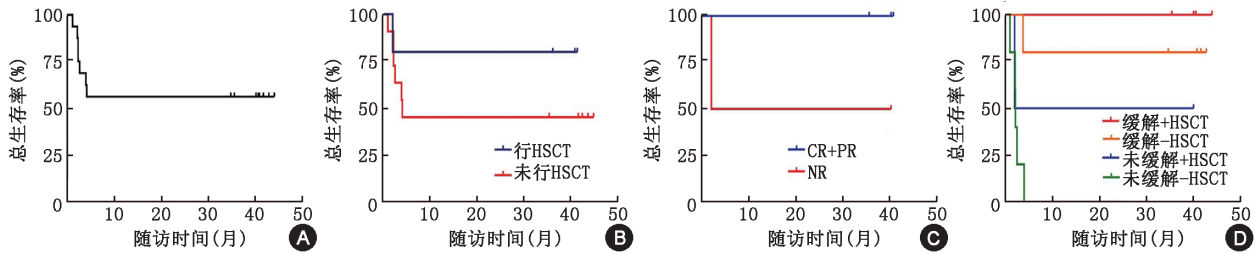
3. RU-DEP+/-L 安全性及不良反应评价: RU-DEP+/-L方案的骨髓抑制作用很难评估,因为血细胞减少是HLH活动的主要临床特征。16例患儿中有9例出现不同程度的骨髓抑制,Ⅱ~Ⅲ度6例,Ⅲ~Ⅳ度3例,骨髓抑制与化疗以及病情活动均相关。13例合并感染,以肺部感染为主,但缺乏病原微生物证据,经过积极抗感染治疗后均好转。7例合并心肌损害,以肌酸激酶同工酶升高为主,

经积极保心肌治疗后均下降至正常;4例合并胰腺损害,无发生急性胰腺炎的患儿,无患儿死于急性胰腺炎。随访中无第二肿瘤的发生。

## 讨 论

目前HLH治疗主要是基于国际细胞组织协会HLH-94及HLH-04方案,研究发现HLH-94与





注:RU-DEP+/-L为芦可替尼联合脂质体阿霉素、依托泊苷、甲泼尼龙和(或)培门冬酰胺酶;HSCT为造血干细胞移植;CR为完全反应;PR为部分反应;NR为无反应

图1 复发/难治性噬血细胞综合征患儿RU-DEP+/-L治疗生存曲线 A:所有患儿的总生存曲线;B:RU-DEP+/-L治疗后衔接HSCT与未衔接HSCT患儿的生存曲线;C:移植前不同治疗反应患儿生存曲线;D:不同治疗反应下是否衔接HSCT患儿的生存曲线

HLH-04方案的移植前死亡率并没有明显的区别,与HLH-94方案相比并没有显著提高患儿生存率<sup>[7-9]</sup>。对于R/R HLH患者,国际上目前没有统一的二线治疗方案。Wang等<sup>[10]</sup>首先提出了DEP方案,在成人R/R HLH中治疗反应率为76.2%,完全反应率为27.0%。然而使用DEP方案后,存在反应持续时间短和消化道出血的风险。随后又提出的L-DEP方案(DEP联合左旋培门冬酶),对成人R/R EBV-HLH的治疗反应率达85.7%,完全反应率为32.1%。该方案减少了长期大剂量激素治疗的不良反应,未报道严重消化道出血,主要不良反应为肝功能损害、凝血障碍和胰腺炎<sup>[11]</sup>。目前儿童R/R HLH的挽救报道较少,本中心前期Zhao等<sup>[12]</sup>报道26例儿童R/R HLH接受L-DEP方案治疗,治疗反应率为61.5%,完全反应率为19.2%。此外,芦可替尼是特异性JAK-STAT通路抑制剂,可以抑制体内炎症通路的激活,减轻炎症反应<sup>[13]</sup>。既往本团队研究发现,芦可替尼可用于儿童R/R HLH的治疗,3/9的患儿可以达到完全反应,但研究发现单用芦可替尼对于R/R EBV-HLH效果不佳,考虑原因可能为芦可替尼仅能抑制细胞因子风暴,但并不能控制导致细胞因子风暴的EBV活动性感染<sup>[14]</sup>。既往友谊医院曾报道41例采用RU-DEP治疗的R/R HLH患者,治疗反应率为78.0%,完全反应率为19.5%。该研究以成人为主,研究发现RU-DEP对巨噬细胞活化综合征效果更好<sup>[15]</sup>。

基于以上研究,本团队采用了DEP/L-DEP方案同时联合芦可替尼作为儿童R/R HLH的挽救治疗方案,旨在探讨RU-DEP+/-L方案治疗儿童R/R HLH的疗效。两种方案的联合,一方面是采用DEP/L-DEP清除体内EBV感染淋巴细胞,并控制HLH。另一方面用芦可替尼抑制体内炎症因子,减轻炎症反应,并减少甲泼尼龙的剂量以减低大剂量

糖皮质激素的不良反应。研究发现,RU-DEP+/-L治疗反应率和完全反应率分别为10/16和3/16,同既往本院前期Zhao等<sup>[12]</sup>报道的儿童L-DEP方案相比,两者在反应率和完全反应率之间相近,说明是否加用芦可替尼可能并不影响挽救方案治疗儿童R/R HLH的效果。此外,Zhang等<sup>[16]</sup>报道12例采用芦可替尼作为一线治疗的继发性HLH患儿,发现继发性HLH患儿治疗反应率为83.3%,完全反应率为66.7%,无患儿出现明显不良反应。Chi等<sup>[17]</sup>报道11例采用芦可替尼作为一线治疗的继发性HLH患儿,发现芦可替尼可能是一种有效的控制体温和降低炎症指标的药物。本研究及既往研究共同表明,芦可替尼用于一线治疗儿童HLH的疗效优于R/R HLH<sup>[14]</sup>。原因可能与R/R HLH患者多存在不易控制的原发病,芦可替尼治疗HLH的原理仅为对症控制细胞因子风暴,而对于原发病没有治疗作用。但此次样本量数目较少,需扩大样本量进一步验证。此外,本研究发现RU-DEP+/-L可以使7/15的患儿血浆EBV-DNA转阴,尤其是RU-DEP+L方案血浆EBV转阴率高于RU-DEP方案,考虑主要是培门冬酰胺酶可以特异性地杀伤EBV感染的T细胞和NK细胞,这些细胞自身无法合成左旋天冬氨酸。培门冬酰胺酶进入这些细胞后,可以诱导左旋天冬氨酸水解,从而阻止某些特定蛋白在细胞内的合成,最终抑制细胞增殖,导致EBV-DNA下降<sup>[18]</sup>。但上述结论仍需要进一步扩大样本,同时纳入其他病因的R/R HLH进行研究。

RU-DEP+/-L方案治疗2周后,血清铁蛋白、sCD25、IFN- $\gamma$ 、IL-6及脾脏厚度较入组前明显减低,提示治疗后HLH的炎症状态有明显改善。研究发现挽救治疗后获得CR或PR患儿HSCT后均存活,未行HSCT患儿中,有1例出现复发并死亡。虽然本研究未发现挽救治疗CR或PR后是否衔接HSCT

会影响3年总生存率,但上述统计学结果考虑主要是由于样本量太少所致。因此对于R/R HLH患儿,目前仍提倡化疗诱导缓解后积极进行HSCT,提高存活率,降低复发率。对于挽救治疗后NR患儿,HSCT后只有一半存活,未行HSCT者均死亡,两者之间的差异未发现统计学意义,主要考虑还是因为样本量少以及非缓解期移植风险大所致,但即使NR进行紧急HSCT患儿仍有生存机会。因此对于挽救治疗后NR患儿,除了衔接紧急移植外,需探讨新的治疗方案,如使用IFN- $\gamma$ 拮抗剂、PD-1拮抗剂等,提高移植前缓解率,进而提高整体存活率<sup>[19-20]</sup>。

综上所述,RU-DEP+/-L方案是治疗儿童R/R HLH的一种安全、有效的挽救方案,尤其对EBV相关HLH人群,这为后续异基因HSCT争取时间并创造条件。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张蕊、王天有: 酝酿和设计实验、论文修改;魏昂: 论文撰写、数据整理;张利平、马宏浩、王冬、廉红云、张莉: 实施研究;杜俊焯、欧雯欣: 采集数据;崔蕾、李志刚: 提供科研和经费支持;赵云泽、赵晓曦: 统计分析、解释数据

## 参 考 文 献

- McClain KL, Bigenwald C, Collin M, et al. Histiocytic disorders[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 73. DOI: 10.1038/s41572-021-00307-9.
- 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(20): 1492-1499. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220310-00488.
- Trottestam H, Horne A, Aricó M, et al. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4577-4584. DOI: 10.1182/blood-2011-06-356261.
- 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. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- 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.
- Yildiz H, Bailly S, Van Den Neste E, et al. Clinical management of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult patients: a review of current strategies and emerging therapies[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17:293-304. DOI: 10.2147/TCRM.S195538.
- Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13:27-49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625.
- 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.
- 王旖旎, 王昭.《成人噬血细胞性淋巴组织细胞增多症诊治建议》解读[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(24):1917-1920. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191202-02623.
- Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2015, 126(19): 2186-2192. DOI: 10.1182/blood-2015-05-644914.
- Wang J, Wang Y, Wu L, et al. PEG-asparaginase and DEP regimen combination therapy for refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 84. DOI: 10.1186/s13045-016-0317-7.
- Zhao Y, Li Z, Zhang L, et al. L-DEP regimen salvage therapy for paediatric patients with refractory Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(3):453-459. DOI: 10.1111/bjh.16861.
- 魏昂. JAK-STAT 通路与噬血细胞综合征[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, (8)566-570. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.08.007.
- Wei A, Ma H, Li Z, et al. Short-term effectiveness of ruxolitinib in the treatment of recurrent or refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. *Int J Hematol*, 2020, 112(4): 568-576. DOI: 10.1007/s12185-020-02936-4.
- Wang J, Zhang R, Wu X, et al. Ruxolitinib-combined doxorubicin-etoposide-methylprednisolone regimen as a salvage therapy for refractory/relapsed haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(4): 761-768. DOI: 10.1111/bjh.17331.
- Zhang Q, Wei A, Ma HH, et al. A pilot study of ruxolitinib as a front-line therapy for 12 children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2021, 106(7): 1892-1901. DOI: 10.3324/haematol.2020.253781.
- Chi Y, Liu R, Zhou ZX, et al. Ruxolitinib treatment permits lower cumulative glucocorticoid dosing in children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021, 19(1): 49. DOI: 10.1186/s12969-021-00534-0.
- Jinta M, Imadome K, Komatsu H, et al. L-Asparaginase monotherapy for EBV-positive T/NK lymphoproliferative diseases: a pilot study[J]. *J Med Dent Sci*, 2015, 62(1):1-9. DOI: 10.11480/620101.
- Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2020, 135(11): 826-833. DOI: 10.1182/blood.2019003886.
- Louder DT, Bin Q, de Min C, et al. Treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with emapalumab despite severe concurrent infections[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(1):47-50. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018025858.

