



重庆医学
Chongqing Medicine
ISSN 1671-8348, CN 50-1097/R

《重庆医学》网络首发论文

题目： 细胞因子对噬血细胞综合征影响的研究进展
作者： 王敏，王娅婕，杨同华
收稿日期： 2022-03-30
网络首发日期： 2022-09-28
引用格式： 王敏，王娅婕，杨同华. 细胞因子对噬血细胞综合征影响的研究进展[J/OL]. 重庆医学. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220927.1337.020.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

综述

细胞因子对噬血细胞综合征影响的研究进展*

王敏^{1,2} 综述, 王娅婕^{1,2}, 杨同华^{1,2△} 审校

(1. 昆明理工大学医学院, 云南 昆明 650500; 2. 云南省第一人民医院血液科, 云南 昆明 650032)

* 基金项目：国家自然科学基金项目（82070173）；云南省临床医学中心开放课题（2019LCZXKF-XY11, 2021LCZXKF-XY09）。

作者简介：王敏（1997—），硕士研究生，主要从事血液系统疾病方面的研究。

△ 通信作者, E-mail: ynanblood@aliyun.com。

[摘要] 噬血细胞综合征 (HLH) 是体内炎症因子过度分泌造成的身体多器官多组织损伤的一系列综合征。临床上选择的治疗主要参考 HLH-1994 与 HLH-2004, 但目前患者的生存情况仍不理想。研究表明, 在 HLH 病程中不同水平的细胞因子有助于早期诊断及预后判断。目前已经证实, IL-6、IL-10、IL-18、IFN- γ 在 HLH 患者中过量表达, 且提示预后不良。根据细胞因子在 HLH 发生发展中作用所研发的针对性治疗手段, 在改善患者预后、减少并发症等方面具有巨大潜力。现就细胞因子类生物标志在 HLH 发生、发展、预后中的研究进展作一综述。

[关键词] 噬血细胞综合征; 细胞因子; 治疗; 预后; 危险因素

中图分类号: R599

Research progress on the effect of cytokines on hemophagocytic syndrome*

WANG Min^{1,2}, WANG Yajie^{1,2}, YANG Tonghua^{1,2△}

(1. School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Hematology, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] Hemophagocytic syndrome (HLH) is a series of syndromes that damage multiple organs and tissues in the body caused by excessive secretion of inflammatory factors in the body. The clinically selected treatment mainly refers to HLH-1994 and HLH-2004, but the survival of patients is still not ideal. Studies have shown that different levels of cytokines in the course of HLH are helpful for early diagnosis and prognosis. It has been confirmed that IL-6, IL-10, IL-18, and IFN- γ are overexpressed in HLH patients and indicate poor prognosis. Targeted treatments based on the role of cytokines in the occurrence and development of HLH have great potential in improving patient prognosis and reducing complications. This article reviews the research progress of cytokine biomarkers in the occurrence, development and prognosis of HLH.

[Key words] hemophagocytic syndrome; cytokines; therapy; prognosis; risk factors

*基金项目：国家自然科学基金（编号：82070173）；云南省临床医学中心开放课题（编号：

2019LCZXKF-XY11, 2021LCZXKF-XY09）。作者简介：王敏（1997—），硕士研究生在读，研究方向主要为血液系统疾病。△通讯作者 Email: ynanblood@aliyun.com

噬血细胞综合征 (Hemophagocytic Syndrome, HPS) 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 其主要临床表现为持续性高热、肝脾肿大、两系以上血细胞减少、高甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症、凝血功能异常、血清铁蛋白增高、各种细胞因子和可溶性白细胞介素 (Interleukin, IL) -2 受体水平升高等。根据不同的触发因素将 HLH 主要分为原发性噬血细胞综合征 (Primary Hemophagocytic Syndrome, pHLH) 和继发性噬血细胞综合征 (Secondary Hemophagocytic Syndrome, sHLH), pHLH 由调节自然杀伤细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的颗粒依赖性细胞毒性的基因突变和原发性免疫缺陷病引起, 以儿童发病为主^[1], sHLH 的潜在机制是由自然杀伤细胞和 T 淋巴细胞产生的颗粒介导的细胞毒性受损, 导致持久的抗原驱动的免疫系统激活, 持续而扩大的炎症反应最终形成炎症风暴促成 sHLH^[2]。一项关于中国 2019 年 HLH 的整体流行病学状况研究表明中国 HLH 总体发病率约为 1.04/10 万, 其中儿童占 (≤ 18 岁) 65.40%, 成人 (> 18 岁) 34.60%, EB 病毒感染相关性 HPS 占 45%^[3], HLH 发病迅速, 病情严重, 死亡率高。细胞因子风暴是二者的共同特点, 已有研究表明, 细胞因子在 HLH 的诊断与鉴别诊断, 或是反应患者的治疗状态以及预后等方面起着重要作用^[4-8]。传统上, 糖皮质激素、环孢素和细胞毒性药物是 HLH 治疗的中流砥柱, 近年通过阐明细胞因子在 HLH 中的关键作用, 已经有了全新的靶向细胞因子的治疗药物, 这些治疗包括细胞因子阻断剂以及细胞因子信号下游靶点 (如 Janus 激酶) 的抑制剂等, 各种细胞因子之间错综复杂的网络结构使多种细胞因子联合治疗效果更好^[9-12]。尽管随着新的治疗方法的出现患者病情得到改善, 但预后及存活率仍旧低, 进一步提高 HLH 患者的疗效具有重要意义。本文对细胞因子类生物标志对 HLH 患者的影响的最新研究进展作一综述, 以期对 HLH 的诊断、治疗、预后评估提供参考。

1 白细胞介素

1.1 IL-2

IL-2 是一种 T 细胞自分泌生长因子, 不同的 IL-2 水平介导不同的免疫反应。IL-2 受体 α 链 (CD 25) 在免疫激活过程中裂解形成可溶性白细胞介素-2 受体 (Soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R), 可抑制 IL-2 介导的 STAT 5 在调节性 T 细胞 (Regulatory T cells, Treg 细胞) 中的磷酸化, 导致 Treg 细胞产生功能障碍、数量减少^[13]。此外, IL-2 信号失调可致 CD8+T 细胞活性升高驱动 HLH 的炎性特征发展^[14]。因此, IL-2 可通过以上途径过度激活免疫反应促进 HLH 的发生发展, 但具体作用机制仍需继续探索。已有研究表明限制 CD8+T 细胞 IL-2 的耗尽能恢复 Treg 细胞数量, 抑制炎症状态, 延长生存期^[14], 这是有可能被用于在临床上 HLH 患者的治疗。sIL-2R 是 HPS/HLH 患者 T 细胞活化的早期指标, 不仅是诊断成人 HLH 的敏感指标, 而且较高水平的 sIL-2R 还与病情缓解状态及治疗反应密切相关^[13, 15], 除了已被纳入诊断标准的 sIL-2R 外, 还发现在淋巴瘤相关的噬血细胞综合症患者初诊及治疗后血清 IL-2 水平有助于判断患者病情严重程度及预后^[16]。目前一项针对基因多态性分型检测的研究表明 IL-2RA 基因 rs2104286 AA 基因型、A 等位基因可能是儿童 EBV-HLH 的易感危险因素^[17]。可见 IL-2 在 HLH 的鉴别、预后方面的价值是值得进一步探讨的。

1.2 IL-6

主要来源于单核巨噬细胞的 IL-6 可以通过调节促炎和抗炎作用来控制炎症反应, 血清来源的游离 IL-6 招募 gp 80 和 gp 80/IL-6 复合物产生抗炎作用, 同时激活细胞 gp 130 诱导 STAT-3、ERK-1/2 和磷脂酰肌醇 3-激酶等信号通路活化产生促炎作用^[18]。促炎信号通路占优势时会促进 T 细胞迁移、减少凋亡、增强 T 细胞毒性, 抑制 Treg 细胞分化^[19], 这或许与 IL-2 影响 HLH 的机理相似。在系统性自身炎症性疾病或朗格汉斯细胞组织细胞增生症诱发的 HLH 中, IL-6 表现出较高水平, 而在 EBV-HLH 中的 IL-6 水平较低, 同干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、IL-10 的组合比值可以更好的确定潜在的疾病^[20], 多种细胞因子水平比值较单一的细胞因子水平更有意义。在儿童 HLH 患者中低水平的 IL-6 往往提示预后较好^[21], 但 IL-6 对 HLH 患者的

诊断、预后方面的价值的具体相关机制仍需要更多的研究来证实。在治疗上, Tocilizumab (IL-6 抑制剂, 一种人源化的抗 IL-6 单克隆抗体), 可通过显著阻断 IL-6 介导的信号传导来治疗 HLH, 在免疫检查点抑制剂等引起的 sHLH 的治疗上发挥着积极作用^[12]。这进一步表明, IL-6 的相关研究能为改善 HLH 的治疗效果及预后提供新途径。

1.3 IL-10

IL-10 是一种来源广泛的细胞因子, 既有免疫刺激作用又有免疫抑制作用。其通过与 IL-10 Ra 和 IL-10 Rb 结合激活了以 JAK1-TYK2-STAT3 为主的信号级联, 最终诱导了 STAT3 延迟激活 p38MAPK 导致促炎细胞因子 mRNA 和蛋白水平降低^[22], 另外也可直接作用于 T 细胞, 抑制其增殖和细胞因子 (如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、趋化因子等) 的产生来达到抑制免疫、保护组织的作用, 但同时 IL-10 也可通过增强 CD8+T 细胞的增殖作用和细胞毒活性, 产生过度免疫反应^[23], 打破二者之间的平衡将促进 HLH 的发生发展。在 HLH 中 IL-10 对其他细胞因子的影响不可忽视, 探索细胞因子间的相互联系对 HLH 的作用或许能为 HLH 的治疗提供新思路, 但各细胞因子间的关系复杂, 目前相关研究尚未有明确结论。有研究表明中国儿童 HLH 易感性可能与 IL-10 基因启动子区-1082 基因型可以决定其分泌水平有关^[17]。巨噬细胞活化综合征 (Macrophage Activation Syndrome, MAS) 患者的 IL-10 水平明显低于感染相关性 HLH 和恶性肿瘤相关性 HLH 患者^[7], 与脓毒症患者相比, EBV-HLH 患者的 IL-10、IFN- γ 、IL-10/IL-6 和 IFN- γ /IL-6 水平较高, 而 IL-6 水平较低。EBV-HLH 患者治疗后, IL-6、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 显著降低^[24], 高水平的 IL-10 不仅为诊断 HLH 提供帮助而且诊断时的高血清 IL-10 水平 (≥ 129 pg/mL) 也是成年 HLH 患者总体生存率低的独立危险因素^[4]。说明, IL-10 是 HLH 鉴别诊断的新的特异性指标, 也是监测治疗效果的有用指标。

1.4 IL-18

IL-18 最初被认为是 IFN- γ 诱导因子, 经 Caspase-1 加工成活性细胞因子。IL-18 分别与 IL-18 受体 α 、 β 链 (又称 IL-1R5、IL-1R7) 以低、高亲和力结合形成复合物, 通过 MyD 88、IRAKs、TRAF 6 和 NF κ B 的募集和激活, 启动下游炎症信号^[25]。过度分泌的 IL-18 通过诱导 IFN- γ /TNF- α 等关键细胞因子的产生, 导致 HLH 巨噬细胞活化的启动和增强, 对噬血细胞功能产生一定的促进作用^[26]。研究发现 IL-18 结合蛋白 (IL-18 Binding Protein, IL-18bp) 可降低噬血细胞功能, 逆转肝脏和脾脏损伤, 使 CD8+T 细胞产生的 IFN- γ 和肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 减少, 在 HLH 动物模型治疗应用中是有益的^[27]。但当 IL-18 bp 过量时, 可与 IL-37 结合, 使 IL-37 对炎症抑制作用减弱^[25]。过量的 IL-18 bp 或抗 IL-1R5 使炎症反应加重, 而抗 IL-1R7 可以在不影响内源性 IL-37 信号的情况下特异性地靶向 IL-18, 抑制 IL-18 介导的促炎信号和随后细胞因子的产生^[9], 说明抗 IL-1R7 在 HLH 治疗上可能优于 IL-18bp, 但还需进一步探索其对 HLH 的价值。在原发性和继发性 HLH 中血清 IL-18 (>1000 pg/ml) 与其他炎症状态及正常人相比均有升高, 血清 IL-18 可能对 HLH 和其他炎症状态有一定的鉴别作用^[5], 关注 IL-18 水平对早期诊断 sHLH 是有益的^[6]。进一步充分研究 IL-18 或可为解决 HLH 临床诊断困难问题提供有益信息。

1.5 IL-33

IL-33 是一个主要的依赖于 MyD 88 的炎症放大器, IL-33 和 ST2 (IL-33 受体) 在家族性 HLH (Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL) 小鼠和人类中表达均升高, 能与过量的抗原一起驱动 T 细胞介导的 IFN- γ 的产生, 从而促进 FHL 的发生^[28]。小鼠模型实验中, 阻断 ST2 信号通路可以减少 T 细胞介导的 IFN- γ 的产生, 降低 FHL 发病率和死亡率, 早期应用 ST2 阻断抗体可能为 FHL 患者提供治疗价值^[29], 直接阻断 IL-33 信号传导可能是提高 HLH 患者预后的一种新的治疗策略。

2 干扰素- γ

IFN- γ 主要由自然杀伤细胞和活化 T 细胞产生, 介导多种生物学功能的一种信号分子, 其

可通过促进抗原加工和诱导主要组织相容性复杂分子的表达而直接促进抗原的提呈；另外与受体结合后通过 JAK 1 和 JAK 2 磷酸化激活 STAT 1，促进巨噬细胞产生细胞因子和趋化因子，加上 TLR 9 驱动信号对 IFN- γ 作用的增强，共同促进 HLH 的发展^[30]。研究表明 HLH 相关临床表现可由 IFN- γ 通过炎症和血液学的双重途径共同驱动^[14]。IFN- γ +874 T 等位基因对应较高水平的 IFN- γ 基因表达，IFN- γ +874 T/A, T/T 多态性与中国儿童 HLH 易感性有关^[31]。说明 IFN- γ 是 HLH 发生发展必不可少的，重视 IFN- γ 对 HLH 的影响或可为 HLH 的诊断及治疗等发现新路径。IFN- γ 在鉴别 HLH 与脓毒症、SIRS 时是有帮助的^[5, 8]。在小鼠实验中发现抗 IFN- γ 抗体可显著降低 CXCL 9、CXCL 10、IL-1 β 、IL-6、TNF 和铁蛋白的循环水平，同时可增加血细胞数量、显著降低甘油三酯和铁蛋白水平及减少巨噬细胞活化，有利于小鼠生存^[30]。Emapumab 是一种抗 IFN- γ 的单克隆抗体，通过抑制与其受体的相互作用，靶向 IFN- γ 并中和其活性，在相关临床试验中已经展现出了良好的疗效^[10]。此外，Ruxolitinib 对 JAK/STAT 通路的抑制作用，也可阻断 IFN- γ 产生，在 HLH 治疗上取得良好进展^[11]。总之，降低 IFN- γ 水平将有助于改善患者器官功能衰竭，获得更好的生存状态。

3 肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF)

TNF 通过调节 MAPK/NF κ B-C25H-25HC-整合素-FAK 信号网络产生促炎作用，其中 25HC 参与 IL-1 β 的产生，FAK 又对 TNF 介导生成 IL-6 起关键作用^[32]，TNF- α 和干扰素- γ 协同作用激活 JAK/STAT 1/IRF 1 轴，参与诱导 iNOS 和 NO 的产生，并驱动 caspase-8/FADD 介导的广泛细胞死亡，使细胞因子风暴持续存在^[33]。在一项针对基因分析的研究中发现突变组 TNF- α 水平高于无突变组，TNF- α 可能在含有基因突变的 HLH 患儿的发病过程中发挥作用^[34]。这更加说明 TNF 在 HLH 中的起着促进作用，同时与其他细胞因子的协调作用使其在 HLH 中的作用不可小视。

4 小结与展望

在 HLH 中，细胞因子参与疾病的整个过程，在众多细胞因子中，大多具有双重作用，如 IL-6、IL-10 既能促进又能抑制免疫反应，各种细胞因子间又相互联系，过度分泌的 IL-18 可以诱导 IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子的产生，IL-10 又可抑制 Th1 类细胞因子产生，但有关的具体作用机制还有待进一步研究。正因为细胞因子间的相互作用使得多种细胞因子水平比率在鉴别潜在疾病时更有意义，比如较高的 IL-10/IL-6、IFN- γ /IL-6 值在识别 EBV-HLH 时具有更高特异性。高水平的 IL-6、IL-10、IFN- γ 已经被证明是 HLH 不良预后及早期死亡的危险因素。目前，针对 HLH 的预后相关危险因素的细胞因子相关方面已经做了很多研究，但在 HLH 中的具体机制有待进一步研究证实和分析，加深理解细胞因子在 HLH 诊断和预后提示中所起的作用，有利于扩宽研究思路，寻找治疗方向，改善 HLH 患者预后。

参考文献

- [1]ANDERSSON U. Hyperinflammation: on the pathogenesis and treatment of macrophage activation syndrome[J]. Acta Paediatr, 2021, 110(10):2717-2722.
- [2]YU R K, DAE-YOUNG K. Current status of the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Blood Res, 2021, 56(S1):S17-S25.
- [3]SHUYAN Y, YINI W, YUAN S, et al. Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1):342.
- [4]ZENGZHENG L, JIANQIONG L, YAN M, et al. Analysis of cytokine risk factors in the early death of patients with secondary phagocytic lymphocytic histiocytosis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4):2388-2398.
- [5]CHRISTOPH K, RICHARD V, KATJA M, et al. Discrimination of COVID-19 from inflammation-induced cytokine storm syndromes using disease-related blood

- biomarkers[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(10):1791-1799.
- [6]FRANCE D, BHAVNA M, CAROLE N, et al. Biomarkers for early diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients[J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(3):658-665.
- [7]YULAN Z, FANCONG K, SHIXUAN W, et al. Increased levels of serum interleukin-10 are associated with poor outcome in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis patients[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1):347.
- [8]HOWARD L, BROOKS P S, BARUCH R G, et al. IFN- γ signature in the plasma proteome distinguishes pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis from sepsis and SIRS[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(17):3457-3467.
- [9]SUZHAO L, LIQIONG J, KARSTEN B, et al. A novel anti-human IL-1R7 antibody reduces IL-18-mediated inflammatory signaling[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296:100630.
- [10]FRANCO L, MICHAEL B J, CARL A, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19):1811-1822.
- [11]ASRA A, SAMUEL A M, FARES A, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis:an open-label, single-centre, pilot trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(12):e630-e637.
- [12]ALEJANDRO O, LUIS F, MARIA A A M, et al. Response to treatment with an anti-interleukin-6 receptor antibody(tocilizumab)in a patient with hemophagocytic syndrome secondary to immune checkpoint inhibitors[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2021, 2021:6631859.
- [13]JAN D. The IL-2-IL-2 receptor pathway in health and disease:the role of the soluble IL-2 receptor[J]. *Clin Immunol*, 2020, 218:108515.
- [14]HUMBLET-BARON S, FRANCKAERT D, DOOLEY J, et al. IFN-gamma and CD25 drive distinct pathologic features during hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(6):2215-2226.
- [15]LEONARD N, DOUGLAS T, KEVIN T, et al. Soluble interleukin-2 receptor(sIL-2r)level is a limited test for the diagnosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Eur J Haematol*, 2020, 105(3):255-261.
- [16]CHEN C L, LI M J, LIU Y N, et al. Expression and its implications of Th1/Th2 cytokines and lymphocyte subsets in adult patients with lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Chin J Hematol*, 2019, 40(9):777-779.
- [17]江莉, 吴晓君, 黄俊彬, 等. IL2RA, IL-10 基因单核苷酸多态性与儿童 EBV-HLH 相关性的研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(2):646-651.
- [18]MARIA T, SALVATORE S, ALESSIO F, et al. Interleukin-6 signalling as a valuable cornerstone for molecular medicine(review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(6):107.
- [19]ERIC J V, KRUTI P, PHILIPPE P, et al. Proliferation through activation:hemophagocytic lymphohistiocytosis in hematologic malignancy[J]. *Blood Adv*, 2017, 1(12):779-791.
- [20]ZHAO X X, LIAN H Y, ZHANG L, et al. Significance of serum Th1/Th2 cytokine levels in underlying disease classification of childhood HLH[J]. *Cytokine*, 2022, 149:155729.
- [21]SITONG C, ANG W, HONGHAO M, et al. Clinical features and prognostic factors of children with chronic active epstein-barr virus infection:a retrospective analysis of a single center[J]. *J Pediatr*, 2021, 238:268-274.

- [22]MARGARIDA S, PAULO V, ANNE O. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(1):e20190418.
- [23]WANG X, WONG K, OUYANG W, et al. Targeting IL-10 family cytokines for the treatment of human diseases[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(2):a028548.
- [24]HAN X C, YE Q, ZHANG W Y, et al. Cytokine profiles as novel diagnostic markers of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. *J Crit Care*, 2017, 39:72-77.
- [25]CHARLES A D. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(10):612-632.
- [26]SHUNICHI K, YUKI Y, YOHIKO M, et al. Effect of cytokines and hyperthermia on phagocytosis and phosphatidylserine externalization: implication for the pathophysiology of hemophagocytic syndrome[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(3):314-322.
- [27]CHIOSSONE L, AUDONNET S, CHETAILLE B, et al. Protection from inflammatory organ damage in a murine model of hemophagocytic lymphohistiocytosis using treatment with IL-18 binding protein[J]. *Front Immunol*, 2012, 3:239.
- [28]JULIA E R, SHEILA R, MICHELE P, et al. ST2 contributes to T-cell hyperactivation and fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice[J]. *Blood*, 2016, 127(4):426-435.
- [29]THOMAS N B, LEHN W, JULIA E R, et al. Genetic deficiency of interferon- γ reveals interferon- γ -independent manifestations of murine hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(2):335-347.
- [30]ILENIA DC, PIERO R, ROBERTO G, et al. The pathogenic role of interferons in the hyperinflammatory response on adult-onset still's disease and macrophage activation syndrome:paving the way towards new therapeutic targets[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6):1164.
- [31]AN Q, HU S Y, XUAN C M, et al. Interferon gamma and interleukin 10 polymorphisms in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(9):e26505.
- [32]SWECHHA M P, KIM C, NIRAJ K S, et al. Tumor necrosis factor-alpha utilizes MAPK/NF κ B pathways to induce cholesterol-25 hydroxylase for amplifying pro-inflammatory response via 25-hydroxycholesterol-integrin-FAK pathway[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9):e0257576.
- [33]RAJENDRA K, BHESH R S, SHRADDHA T, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes[J]. *Cell*, 2021, 184(1):149-168.
- [34]ZHANG Y, TANG Y M. A genetic analysis of children with Epstein-Barr virus-positive hemophagocytic lymphohistiocytosis and its association with T-helper type 1/T-helper type 2 cytokines[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2020, 22(6):620-625.

(收稿日期: 2022-03-30 修回日期: 2022-09-20)