

异基因造血干细胞移植治疗成人噬血细胞综合征的研究进展

涂松涛^{1 2 3}, 周玉兰^{1 2 3}, 李菲^{1 2 3*}¹南昌大学第一附属医院血液病诊治中心, ²江西省临床医学科学研究院血液病研究所,³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)是一种由各种诱因致免疫细胞过度活化,分泌大量炎症因子的危重疾病,分为原发性和继发性。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗原发性HLH及复发难治性HLH的唯一治愈手段,相比于儿童HLH,成人HLH更具有异质性,需根据潜在诱因、疾病严重程度及遗传背景等制定个体化的移植方案。目前,造血干细胞移植治疗成人HLH的适应证、预处理方案、疗效及预后等问题尚未完全达成共识。本文将结合上述问题对allo-HSCT治疗成人HLH的最新研究进展作一综述。

关键词 噬血细胞综合征; 异基因造血干细胞移植; 成人; 治疗

中图分类号 R551.2

文献标识码 A

doi: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.01.048

Research Progress of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis — Review

TU Song-Tao^{1 2 3}, ZHOU Yu-Lan^{1 2 3}, LI Fei^{1 2 3*}¹Center of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University; ²Institute of Hematology, Academy of Clinical Medicine of Jiangxi Province; ³Institute of Lymphoma of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

* Corresponding Author: LI Fei, Senior Physician, Professor, Tutor of Doctorial Postgraduate. E-mail: yx021021@sina.com

Abstract Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening hyperinflammatory clinical syndrome of uncontrolled immune response which results in hypercytokinemia due to underlying primary or secondary immune defect. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remains the only cure therapy for primary HLH and recurrent/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. Compared with children HLH, adult HLH is a much more heterogeneous syndrome requiring a more individualized protocol depending on the underlying trigger, disease severity and genetic background. At present, there remain controversies in various aspects including indications of hematopoietic cell transplantation (HCT), conditioning regimen, efficacy and prognosis. This article will review the recent advances of allo-HSCT in the treatment of adult HLH based on the above issues.

Key words hemophagocytic lymphohistiocytosis; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; adult; treatment

J Exp Hematol 2023, 31(1): 301–305

噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是由潜在病因引起细胞毒T细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)和巨噬细胞过度活化,产生细胞因子风暴,引起高炎症反应和组织损伤的临床综合征,临床上以发热、肝脾肿大、血细胞减少、铁蛋白升高和白介素-2受体升高为主要特征。根据病因不同,HLH分为原发性和继发性。成人HLH常见于继发性,也有散在原发性HLH(P-HLH)病例报道。对于P-HLH和复发难治性HLH(R/R-HLH),异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)仍然是目前有望治愈的唯一方法。1994年组织细胞学会

发起的一项前瞻性国际临床研究提示,HLH患者接受allo-HSCT后3年总生存率(OS)为62%,而未移植者1年OS为41.6%,allo-HSCT可改善HLH的预后^[1]。Allo-HSCT在治疗P-HLH和R/R-HLH中的地位在HLH-2004年的国际研究中被进一步肯定^[2]。最近10年,尽管化疗联合allo-HSCT显著改

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

* 通信作者: 李菲, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。 E-mail: yx021021@sina.com

2021-09-11 收稿; 2021-10-22 接受

善了 HLH 的预后,但报道多局限于儿童,成人 HLH 移植限于个例或小样本报道,且 allo-HSCT 相关死亡率较高,对于成人 HLH 移植的适合人群、供者选择、allo-HSCT 时机和预处理方案等仍存在争议,值得进一步关注。本文将对 allo-HSCT 治疗成人 HLH 的最新研究进展作一综述。

Allo-HSCT 治疗 HLH 的机制

机体清除感染及肿瘤监测的主要途径是通过 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞介导的颗粒-胞吐途径的溶细胞作用,此过程任一环节异常都会导致病原体或衰老、死亡组织细胞形成的自身抗体难以被免疫系统清除,从而持续刺激免疫系统,使免疫细胞大量增殖活化,单核巨噬细胞吞噬功能增强,分泌大量细胞因子,形成 HLH^[3]。Allo-HSCT 治疗 HLH 的确切机制尚不明确,主要有 allo-HSCT 前放化疗或免疫抑制药物的作用和 allo-HSCT 后的免疫重建两个方面^[4]。Allo-HSCT 前的治疗可抑制淋巴细胞和抗原提呈细胞,从而抑制炎症反应,阻止细胞因子风暴正反馈循环。Allo-HSCT 诱导 P-HLH 完全缓解 (CR) 与造血干细胞产生新的免疫稳态有关,allo-HSCT 通过植入健康供者的 CD3⁺ T 淋巴细胞群和 NK 细胞群来恢复患者正常的免疫状态^[5]。

与 P-HLH 不同,继发性 HLH 并非细胞毒性缺失的疾病,而是一系列炎症因子风暴^[6]。白介素-18 过量表达、恶性肿瘤引起的 T 细胞过度激活以及特殊类型的感染如 EB 病毒 (EBV) 感染均可导致细胞因子增多,作用于髓系细胞,促进更多的组织细胞生成细胞因子风暴,诱导致死的继发性 HLH^[7]。继发性 HLH 患者的白介素-18 水平在 allo-HSCT 后显著降低^[8]。植入的异体效应 T 细胞可使患者重获清除病原体的能力^[9],且移植物抗肿瘤效应在对抗肿瘤相关性 HLH (MAHS) 中发挥重要作用。

Allo-HSCT 指征

成人 HLH 应根据潜在病因、疾病严重程度及遗传背景制定个体化移植方案,结合国际国内 HLH 专家共识和指南^[10-12],目前,公认的移植指征包括 P-HLH、R/R-HLH、MAHS、中枢受累的 HLH (CNS-HLH)。

原发性 HLH

既往 P-HLH 被认为仅在儿童中发病,但研究证实 P-

HLH 起病时间可迟至成年^[13]。P-HLH 可通过化疗和免疫治疗暂时缓解,但最终疾病复发,allo-HSCT 是有望治愈成人 P-HLH 的唯一方法^[14]。一项研究分析了 18 名成人 P-HLH,其中 10 例未行 allo-HSCT,中位生存期仅为 7 个月;而 8 例行 allo-HSCT 患者的中位生存期为 27.2 个月^[13]。HLH 基因缺陷的未发病人群是否需要立刻行 allo-HSCT 是一个难题,国际共识提倡双等位基因突变的无症状者需尽早行 allo-HSCT^[12]。有学者认为单纯携带杂合基因的患者不需要行 allo-HSCT^[13],类似的观点也认为可观察等待^[2,14]。

复发难治性 HLH

成人 HLH 常在强化治疗后仍进展或复发,该情况下也应考虑行 allo-HSCT^[3]。EBV 相关 HLH (EBV-HLH) 是 R/R-HLH 中最常见的类型,且成人 EBV-HLH 比儿童进展更快、侵袭性更强、预后更差,需行 allo-HSCT 才能得以进一步生存^[15]。药物治疗难以治愈 EBV-HLH 的原因在于无法根除 EBV,即使病情得到缓解,残留的 EBV 也将再次激活 HLH^[16]。依托泊苷可抑制 EBV 核心抗原合成,却无法清除 EBV;利妥昔单抗能清除感染 EBV 的 B 细胞,但对于 T/NK 细胞中的 EBV 无杀伤作用^[17]。而 Allo-HSCT 的异体效应 T 细胞直接定位于 EBV 特异的抗原决定簇,产生快速异体细胞免疫反应,具有强大的清除 EBV 作用^[9]。Lai 等^[18]分析 133 例成人 EBV-HLH,97 例未移植者仅 2 例存活,1 年 OS 率为 2.06%;36 例行 allo-HSCT,1 年 OS 率为 52.78%,移植显著改善了患者预后。总之,成人复发难治 EBV-HLH,特别是 EBV 感染 T/NK 细胞者目前缺乏有效治疗手段,宜尽早行 allo-HSCT。

Allo-HSCT 治疗其他类型 R/R-HLH 缺乏前瞻性研究或临床对照研究,仅有一些散在的成功病例报道。如一项研究使用 allo-HSCT 治疗 16 例复发难治的风湿免疫相关性 HLH,平均随访 29 个月,有 14 例存活^[19]。Fu 等^[20]报道 4 例 allo-HSCT 治疗复发难治且病因不明的 HLH,随访 2 年,有 2 例存活。国际专家共识也提示 R/R-HLH 患者也应考虑 allo-HSCT^[3,12]。

肿瘤相关性 HLH

MAHS 中血液肿瘤最常见,特别是淋巴瘤相关 HLH (LAHS)^[13]。仅接受化疗的 LAHS 患者疗效较差,化疗后桥接移植有助于改善患者预后^[21]。多项研究结果提示,allo-HSCT 或自体移植 (auto-HSCT) 可使部分患者获得 CR 并延长生存期。我国一项研究

结果显示,在 89 例 LAHS 患者中,移植组和非移植组的总反应率(ORR)比较有差异,B 细胞淋巴瘤相关 HLH 化疗后序贯移植 ORR 为 100%,显著高于未移植者的 52.2% ($P=0.013$);NK 细胞淋巴瘤相关 HLH 移植后 ORR 为 100%,亦高于未移植者的 25% ($P=0.012$);移植组未达中位 OS 时间,非移植组中位 OS 时间为 4.1 个月,比较差异有统计学意义($P<0.001$)^[22]。另一项研究分析了 29 例 LAHS 患者 4 例行 auto-HSCT,CR 率为 75%,随访至 3 584 d 仍有患者存活;单纯化疗的患者 CR 率仅为 17%,且患者缓解时长难以超过 1 个治疗周期,中位 OS 时间仅为 36 d,提示 auto-HSCT 是延长患者生存的有效手段^[23]。已获得 CR 的 LAHS 患者可考虑行 auto-HSCT;对于疗效仅达部分缓解,或疗效达 CR 但病理类型属于高度侵袭性淋巴瘤(如 Burkitt 淋巴瘤/白血病)的患者应选择 allo-HSCT^[3,21]。*PRF1*、*SAP*、*STXP2* 等基因突变可导致淋巴瘤的患病率增加,P-HLH 易被误诊为 LAHS,因此 LAHS 患者也应完善基因筛查,若确诊为 P-HLH 应行 allo-HSCT^[17]。其他类型的血液肿瘤(如急性白血病、骨髓增生异常综合征等)导致的 HLH 应行 allo-HSCT,allo-HSCT 不仅能修复免疫系统缺陷,还能提供移植抗肿瘤效应。

中枢神经受累的 HLH

HLH 累及中枢提示预后不良,早期识别 CNS-HLH 并行 allo-HSCT 可降低其死亡率^[24]。Blincoe 等^[25]研究表明,14 例 CNS-HLH 患者未行移植,仅 3 例病情缓解,1 例复发,10 例死亡;而在 19 例接受 allo-HSCT 的患者中,11 例症状改善,4 例稳定,1 例复发,3 例死亡,提示早期识别 CNS-HLH 并行 allo-HSCT 可降低死亡率。即使患者 CNS-HLH 持续活跃仍有必要行 allo-HSCT,因为 CNS-HLH 的死亡风险比 allo-HSCT 相关死亡风险更高^[24]。

Allo-HSCT 时机

大多数学者认为,移植时 HLH 未缓解或持续活动会显著降低移植后总生存率,allo-HSCT 最好在化疗并达到临床缓解后尽快进行。Yanagisawa 等^[26]研究表明,HLH 缓解后行 allo-HSCT 的 3 年 OS 率为 83.3%,未缓解者 OS 率为 54.5%。Wustrau 等^[27]认为,预处理时疾病活动是预后不良因素。Park 等^[28]研究中,疾病处于活动状态时移植相关死亡率明显增加,根除 EBV 感染对移植后生存至关重要。

Fu 等^[20]报道,移植前 HLH 处于活动和非活动状态的移植相关死亡率分别为 88% 和 18%。因此,疾病达到缓解是进行移植的最佳时机。

Allo-HSCT 移植来源的选择

对于 HLH 移植前要对供者进行评估,完善 NK 细胞活性、CD107a 检测、EBV-DNA、原发基因及相关蛋白表达的筛查。首选无 HLH 相关突变的供者,避免从干细胞源上再次获取双等位基因突变而致病。但目前并无证据认为亲缘的单等位基因突变会导致 allo-HSCT 后的 HLH 复发率增加,国际共识认为,如确无更适合的供者,且病情需要,经仔细评估后携带杂合突变基因的同胞也可作为供者^[12]。因治疗后的缓解期是移植的最佳时机且 HLH 的缓解期通常较短,应尽早做好供者选择准备或及早考虑其他供者来源,如脐血或非亲缘。但需注意的是,当发生混合镶嵌(MC)时脐血移植难以获得供者淋巴细胞输注(DLI)。半相合移植具有可迅速找到供者及方便再次得到供者干细胞等优势,所以对于有移植指征者,即使只有单倍体供者也应积极进行移植^[10]。在 HLH-94 研究中,亲缘全相合供者和非亲缘全相合供者的最终随访 OS 率分别为 67% 和 68%,不匹配的供者 OS 率仅为 25%,提示非亲缘全相合供者也是合适的移植来源,而不匹配的供者生存较差^[1]。在 HLH-04 研究中,非亲缘相合供者组的 5 年无事件生存率(EFS)为 62%,高于亲缘相合组的 54%,非亲缘供者的疗效和安全性得到进一步肯定;同时在该研究中,脐血移植的 EFS 为 66%,单倍体相合供者的 EFS 为 82%,提示供者选择对患者预后的影响不显著^[2]。总之,成人 HLH 患者 allo-HSCT 首选全相合来源的干细胞,非亲缘全相合供者的疗效似乎优于亲缘全相合供者,但仍需更多研究加以证实。做好病情的全面评估后,单倍体或脐血也可作为代替移植来源。

预处理方案

目前,主流的 HLH 移植预处理方案为清髓性预处理(MAC)和减低剂量预处理(RIC),关于二者的优劣势尚未完全达成共识。基于白消安、环磷酰胺、依托泊苷±抗胸腺蛋白(ATG)的 MAC 被 HLH-94 研究及 HLH-04 研究推荐为标准移植预处理方案^[1-2],该方案常见的并发症是以肝、肺为主的器官损伤及严重感染,早期移植相关死亡率较高。部分学者认

为基于氟达拉滨、马法兰、阿仑单抗 ± ATG 的 RIC 疗效优于 MAC。一项回顾性研究分析了 40 例 HLH 移植患者,接受 MAC 与接受 RIC 患者的 3 年 OS 率分别为 43% 和 92%, RIC 显著改善了 HLH 患者预后。需注意的是,该研究中 MAC 组与 RIC 组的 MC 发生率分别为 18% 和 65% ($P=0.011$), 实现高水平供体嵌合是阻碍 RIC 生存率进一步提升的难题^[29]。德国及英国的研究报道了基于氟达拉滨 + 苏消安 + 阿仑单抗 ± 噻替哌的 RIC 也取得了相似的疗效, 1 年 OS 率为 83% - 100%^[30-31]。

虽然预处理方案被不断改良,但患者近十年来 OS 似乎并无改善,这可能与 RIC 比 MAC 更易出现 MC、植入失败(GF)及 HLH 复发等问题有关,发生上述问题后常需要 DLI 或二次移植等干预措施,而二次治疗会增加患者发生移植物抗宿主病的风险。HLH-04 研究分析了 187 例 HLH 移植患者, 5 年 OS 率为 66%, 与 HLH-94 研究报道的 64% 比较无显著差异,在此研究中,预处理方案的选择在统计学上对于患者 5 年 EFS 及 OS 无意义,以白消安、氟达拉滨或苏消安为基础的 EFS 分别为 59%、50% 和 80% ($P=0.31$), 相应的 5 年 OS 率分别为 63%、69% 和 80%^[2]。国际成人 HLH 诊疗共识中亦提出,使用 RIC 疗效未必比 MAC 更好^[3]。Fu 等^[20]报道了单中心 30 例白消安/全身放疗 + 环磷酰胺 + 依托泊苷 ± ATG 的成人 MAC 移植资料,除 2 例 EBV-HLH 早期死亡外,所有患者都实现了植入。MC 仅见于 4 例,并在 DLI 或者停用免疫抑制剂后实现完全嵌合, 2 年 OS 率为 63.3% ± 8.8%。相比之下, Park 等^[28]使用以氟达拉滨 + 马法兰 ± ATG 的 RIC 治疗 16 例成人 HLH, 中位年龄 42 岁,排除早期死亡患者后,该方案总 GF 率为 30.8%, MC 发生率为 25%, 5 年 OS 率为 48.6%, 9 例死亡患者中 4 例与疾病复发及进展有关。综上所述,选择 MAC 还是 RIC 应根据不同中心自身的移植经验而定,需要更多的前瞻性和多中心临床研究来验证 RIC 预处理是否真正使患者移植后 OS 升高,多项关于成人 HLH 预处理方案的临床研究(NCT01998633、NCT01547143)值得关注。如何降低 RIC 的 MC 和 GF 的发生率,改善 MAC 的移植相关死亡率均为成人 HLH 预处理方案选择和优化的难点。

对预处理方案的进一步改良是未来的研究方向,一项国际研究报道了 25 例基于白消安 + 氟达拉滨 + 阿仑单抗/ATG 的靶向白消安亚清髓预处理,所有供受者均为 HLA 相合,植入率、3 年 OS 率和 EFS 均为 100%, 展现了该方案的良好前景^[5]。

靶向药物在 HLH 移植中的运用

依帕伐单抗、芦可替尼及纳武单抗等靶向药物能帮助患者在 allo-HSCT 前控制疾病活动情况,减少使用细胞毒性药物及类固醇所带来的副反应,并可在治疗移植后并发症中发挥重要作用。

依帕伐单抗是一种中和干扰素 γ (IFN γ) 的单克隆抗体,HLH 较其他血液病的 GF 发生率更高,这可能与 HLH 释放的细胞因子风暴中包含大量 IFN γ 有关。Merli 等^[32]研究显示,与 allo-HSCT 后持续植入的患者相比,发生 GF 的患者中 IFN γ 和由 IFN γ 诱导的趋化因子 CXCL9 显著提升,且经历 GF 后的小鼠使用依帕伐单抗改善了小鼠的供体细胞植入。随后对 3 名发生 GF 的患者使用依帕伐单抗及二次移植后获得了成功供体植入,提示 IFN γ 途径在 HSC 后发生的 GF 中发挥重要作用,并为依帕伐单抗治疗或预防 GF 提供了理论基础。在一项关于依帕伐单抗治疗 HLH 的国际 2/3 期临床研究中,22 名移植患者的 1 年 OS 率为 90.2%, 18 名患者在移植后 1 年无事件生存,除 1 名患者外其他患者均实现了供者完全嵌合。在使用依帕伐单抗前经治疗无效或不能耐受一线治疗的患者中有 70% 重新获得了移植机会, 1 年 OS 率为 89.5%。提示依帕伐单抗能为更多患者延长 HLH 的移植窗口期,患者的移植结果改善可能与 GF 发生率低以及靶向治疗的安全性有关^[33]。

芦可替尼是 Janus 激酶抑制剂,靶向抑制由多种细胞因子(如 INF γ 、白介素-2 或白介素-6)激活的 JAK1/2 通路,这些细胞因子在 HLH 中普遍升高。Zhao 等^[34]报道了 1 例难治性 HLH 患者,在 allo-HSCT 失败后复发,经芦可替尼治疗后临床症状得到了改善,提示 IFN- γ 和白介素-40 等细胞因子得到调节,并成功桥接二次 allo-HSCT。

纳武单抗是 CD8 T 细胞表面程序性死亡蛋白-1 的单克隆抗体, Liu 等^[35]报道接受纳武单抗作为唯一治疗的 7 例复发难治 EBV-HLH 患者中有 5 例达到 CR, 其中 4 例清除 EBV。RNA 测序显示纳武单抗恢复了 CD8 T 细胞中的抗 EBV 程序,提示该药物可为复发难治的 EBV-HLH 患者创造移植条件。

结语

综上所述, HSCT 是有望治愈成人 P-HLH 及 R/R-HLH 的唯一手段,随着 HSCT 技术不断改良,移植

预后得到持续改善。但需要注意的是,目前仍缺乏明确的成人 HLH 预后分层体系,以准确界定适合 HSCT 的 HLH 人群。化疗联合新型靶向药物如依帕伐单抗、芦可替尼和纳武单抗等可望进一步延长 HLH 患者的移植窗口期。优化 HSCT 预处理方案、提高移植物的植入成功率、降低移植后的 MC 和早期死亡率等仍然是今后努力的方向,希望未来有更多的临床研究解决上述问题,为 HSCT 治疗成人 HLH 患者提供更加安全有效的治疗策略。

参考文献

- 1 Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*, 2002, 100(7): 2367-2373.
- 2 Bergsten E, Horne A, Hed Myrberg I, et al. Stem cell transplantation for children with hemophagocytic lymphohistiocytosis: results from the HLH-2004 study. *Blood Adv*, 2020, 4(15): 3754-3766.
- 3 La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*, 2019, 133(23): 2465-2477.
- 4 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. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 293-304.
- 5 Felber M, Stewart CG, Kentouche K, et al. Targeted busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched HSCT cure hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Adv*, 2020, 4(9): 1998-2010.
- 6 Carvelli J, Piperoglou C, Farnarier C, et al. Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect. *Blood*, 2020, 136(5): 542-552.
- 7 Canina SW, Cron RQ. Highways to hell: Mechanism-based management of cytokine storm syndromes. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5): 949-959.
- 8 Lam MT, Coppola S, Krumbach OHF, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med*, 2019, 216(12): 2778-2799.
- 9 Sovinz P, Schwinger W, Lackner H, et al. Severe Epstein-Barr virus encephalitis with hemophagocytic syndrome: rapid clearance of virus following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a seropositive donor. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(6): 553-556.
- 10 王昭, 王天有. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识. *中华医学杂志*, 2018, 98(2): 91-95.
- 11 Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(11): e27929.
- 12 Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH steering committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5): 1508-1517.
- 13 Miao Y, Zhu HY, Qiao C, et al. Pathogenic gene mutations or variants identified by targeted gene sequencing in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*, 2019, 10: 395.
- 14 Lehmborg K, Moshous D, Booth C. Haematopoietic stem cell transplantation for primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Pediatr*, 2019, 7: 435.
- 15 Yonese I, Sakashita C, Imadome KI, et al. Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 2918-2926.

- 16 Wei A, Ma H, Li Z, et al. Short-term effectiveness of ruxolitinib in the treatment of recurrent or refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *Int J Hematol*, 2020, 112(4): 568-576.
- 17 Bhatt NS, Oshrine B, An Talano J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(1): 19-28.
- 18 Lai W, Wang Y, Wang J, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults and adolescents—a life-threatening disease: analysis of 133 cases from a single center. *Hematology*, 2018, 23(10): 810-816.
- 19 Greco R, Labopin M, Badoglio M, et al. Allogeneic HSCT for autoimmune diseases: a retrospective study from the EBMT ADWP, IEWP, and PDWP Working Parties. *Front Immunol*, 2019, 10: 1570.
- 20 Fu L, Wang J, Wei N, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult and adolescent hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center analysis. *Int J Hematol*, 2016, 104(5): 628-635.
- 21 郑鑫琪, 朱华渊, 李建勇. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征研究进展. *中华血液学杂志*, 2020, 41(9): 788-792.
- 22 孙顺容, 吴敏, 乌丽盼·甫拉提, 等. 89例非霍奇金淋巴瘤相关噬血细胞综合征临床特点和疗效分析. *中华血液学杂志*, 2021, 42(4): 324-331.
- 23 Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(4): 1065-1077.
- 24 Li H, Benson LA, Henderson LA, et al. Central nervous system-restricted familial hemophagocytic lymphohistiocytosis responds to hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*, 2019, 3(4): 503-507.
- 25 Blincoe A, Heeg M, Campbell PK, et al. Neuroinflammatory disease as an isolated manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol*, 2020, 40(6): 901-916.
- 26 Yanagisawa R, Nakazawa Y, Matsuda K, et al. Outcomes in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated using HLH-2004 protocol in Japan. *Int J Hematol*, 2019, 109(2): 206-213.
- 27 Wustrau K, Greil J, Sykora KW, et al. Risk factors for mixed chimerism in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis after reduced toxicity conditioning. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(9): e28523.
- 28 Park HS, Lee JH, Lee JH, et al. Fludarabine/melphalan 100 mg/m² conditioning therapy followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(6): 1116-1121.
- 29 Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2010, 116(26): 5824-5831.
- 30 Milano F, Gutman JA, Deeg HJ, et al. Treosulfan-based conditioning is feasible and effective for cord blood recipients: a phase 2 multicenter study. *Blood Adv*, 2020, 4(14): 3302-3310.
- 31 Chiesa R, Standing JF, Winter R, et al. Proposed therapeutic range of treosulfan in reduced toxicity pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant conditioning: results from a prospective trial. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(2): 264-273.
- 32 Merli P, Caruana I, De Vito R, et al. Role of interferon- γ in immune-mediated graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 2019, 104(11): 2314-2323.
- 33 Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1811-1822.
- 34 Zhao Y, Shi J, Li X, et al. Salvage therapy with dose-escalating ruxolitinib as a bridge to allogeneic stem cell transplantation for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(4): 824-826.
- 35 Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*, 2020, 135(11): 826-833.