

免疫治疗相关噬血细胞综合征诊疗进展*

祝小钰 孔繁聪 综述 李菲 审校

摘要 噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种罕见的、危及生命的临床综合征。由于淋巴细胞及巨噬细胞失控性增殖并分泌大量细胞因子,导致多器官、多系统受累。免疫治疗是肿瘤和自身免疫性疾病治疗的重要组成部分,改变了传统治疗模式,提高了患者的生存率。随着免疫治疗的广泛应用,免疫治疗相关 HLH 因其病情凶险、进展迅速引起研究者关注。目前,这一类 HLH 多以病例报告形式出现,缺乏统一的诊疗标准。本文将从免疫治疗相关 HLH 的发病机制、诊断及治疗进展展开综述,以提高医务工作者对此类疾病的认知。

关键词 噬血细胞综合征 免疫治疗 发病机制 诊断 治疗

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221732

Progress in the diagnosis and treatment of immunotherapy-related hemophagocytic lymphohistiocytosis

Xiaoyu Zhu, Fancong Kong, Fei Li

Correspondence to: Fei Li; E-mail: yx021021@sina.com

Center of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi Clinical Research Center for Hematologic Disease, Nanchang 330006, China

This work was supported by Science and Technology Innovation Base Construction Project of Jiangxi Province (No. 20212BCG74001, No. 20211ZDG02006), Natural Science Foundation of Jiangxi Province (No. 20203BBGL7319) and Health Commission of Jiangxi Province (No. 202210438)

Abstract Hemophagocytic syndromes also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), is a rare and life-threatening clinical syndrome. HLH is caused by the proliferation and activation of lymphocytes and macrophages, which secrete cytokines. The excessive secretion of cytokines leads to damage of multiple organs and systems. Immunotherapy is an important part of the treatment of tumors and autoimmune diseases, which has changed the traditional treatment mode and improved the survival rate of patients. Immunotherapy-related HLH has attracted the attention of researchers due to its severity and rapid progression. At present, this type of HLH was usually reported as case, lacking uniform diagnosis and treatment standards. This paper will summarize the pathogenesis, diagnosis and treatment progress of immunotherapy-related HLH in order to improve the knowledge of medical practitioners about this disease.

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), immunotherapy, pathogenesis, diagnosis, treatment

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种罕见的、由机体释放大量炎症细胞因子,导致多器官、多系统暴发性炎症反应的临床综合征。按照病因将 HLH 分为原发性 HLH(primary HLH, pHLH)和继发性 HLH(secondary HLH, sHLH)。sHLH 的病因主要有感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、药物、移植等。免疫治疗通过改造的免疫细胞、抗体阻断剂等方法恢复和增强免疫细胞的识别和杀伤能力,成为肿瘤及自身免疫性疾病的有力治疗手段。免疫治疗包括细胞因子靶向治疗、抗体靶向治疗、细胞免疫治疗、疫苗等方法。随着免疫治疗在临床越来越广泛的应用,抗体靶向治疗

和细胞免疫治疗相关免疫不良事件(immune-related adverse events, irAEs),如 sHLH 时有报道。相关数据显示^[1-4],免疫治疗相关 sHLH 的发生率为 0.07%~3.48%,死亡率为 26%~31%,亟需提高医务工作者对该类疾病的认识。因此,本文主要从抗体靶向治疗和嵌合抗原受体修饰的 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)治疗两个方面分析免疫治疗相关 sHLH 的发病机制、诊断与治疗进展。

1 发病机制

1.1 抗体靶向治疗相关 sHLH 的发病机制

1.1.1 免疫检查点抑制剂 目前,大部分的抗体靶向治疗相关 sHLH 病例报道主要见于免疫检查点抑制

作者单位:南昌大学第一附属医院血液病中心,江西省血液病临床医学研究中心(南昌市330006)

*本文课题受江西省科技创新基地项目(编号:20212BCG74001、20211ZDG02006)、江西省自然科学基金项目(编号:20203BBGL7319)和江西省卫健委项目(编号:202210438)资助

通信作者:李菲 yx021021@sina.com

剂。免疫检查点抑制剂包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂、细胞程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂、细胞程序性死亡-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂可通过刺激 CD8⁺T 淋巴细胞增生并释放大量的细胞因子白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin 10, IL-10)、干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)等,使巨噬细胞异常激活,引发炎症风暴,从而触发 sHLH^[5]。免疫检查点抑制剂在治疗期间可能会产生脱靶效应,增强对自身抗原的异常免疫应答^[6]。此外,Al-Samkari 等^[7]报道 1 例转移性乳腺癌患者接受彭布罗利珠单抗治疗后发生 sHLH,在进行基因检测时发现其携带穿孔素 1(perforin 1, PRAFI)基因突变,提示基因易感性是抗体靶向治疗相关 sHLH 的因素之一。

1.1.2 布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂 伊布替尼(ibrutinib)为首个小分子 BTK 抑制剂靶向药,通过不可逆抑制 IL-2 诱导型 T 细胞激酶(inducible T-cell kinase, ITK),影响辅助性 T 细胞 2 活性,导致辅助性 T 细胞 1 和 CD8⁺T 淋巴细胞亚群比例失调,形成促炎细胞因子微环境,还可抑制自然杀伤(natural killer, NK)细胞脱颗粒,减弱抗体依赖性细胞毒作用,最终导致 sHLH 的发生^[8]。Ambinder 等^[9]报道使用 5 例伊布替尼治疗相关 sHLH,患者均因疾病进展迅速而死亡。因此,临床医师在使用伊布替尼治疗疾病时,应警惕其可能导致 sHLH 的风险。

1.1.3 博纳吐单抗(blinatumomab) 博纳吐单抗是一种双特异性抗体(bispecific T-cell engager, BiTE),通过连接 CD3⁺和 CD19⁺从而激活免疫 T 细胞治疗复发/难治性非霍奇金淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)。Teachey 等^[10]报道 1 例急性淋巴细胞白血病患者在接受博纳吐单抗治疗后发生 sHLH,表明博纳吐单抗可激活异常 T 细胞,导致大量促炎因子的产生,从而触发 sHLH。

1.1.4 达菲替尼/曲美替尼(dabrafenib/trametinib) 达菲替尼/曲美替尼作为一种鼠类肉瘤滤过性病毒同源体 B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)抑制剂和丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)抑制剂,联合方案主要用于治疗恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)。达菲替尼/曲美替尼相关 sHLH 的发病机制尚不明确,但有研究表明,达菲替尼/曲美替尼可引起肿瘤微环境的变化,导致细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)浸润,大量促炎细胞因子释放,促进 sHLH 发展^[11]。

1.1.5 阿伦单抗(alemtuzamab) 阿伦单抗作为一种

人源化抗 CD52 单抗,用于治疗复发/难治性多发性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)。阿伦单抗可快速持续地除去 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞导致多种继发自身免疫反应。目前,已有 3 例病例报道表明患者在阿伦单抗输注 1 年后发生 sHLH,该时间与阿伦单抗治疗后 T 细胞重组时间一致^[12-13]。因此,阿伦单抗相关 sHLH 的发病机制可能与 T 细胞活化触发免疫反应相关。

1.2 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 的发病机制

尽管 sHLH 与细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)均是由于 T 细胞介导的炎症反应引起内皮网状系统激活而导致,有研究揭示 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 的特异的发病机制:CAR-T 细胞持续扩增并释放大量的促炎细胞因子。CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 发生的中位时间比 CRS 长,被认为 CRS 临床表现及实验室检查改善后第二波炎症反应^[14-15]。Ishii 等^[16]通过构建小鼠模型研究 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 的发病机制,发现输注细胞后的第 8 天至第 20 天, CAR-T 细胞在无抗原刺激的情况下可发生再扩增,并释放大量的促炎细胞因子如 IFN- γ 、IL-1、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)等,导致促炎级联反应,诱发类似 sHLH 的炎症反应;NK 细胞减少, T 淋巴细胞和巨噬细胞过度增生,诱导促炎症微环境产生。Lichtenstein 等^[17]回顾性分析接受 CD22 CAR-T 治疗相关 sHLH 的患者实验室检查结果,得出下述结论:CAR-T 细胞输注后,受体的 NK 细胞减少, CD8⁺T 淋巴细胞和巨噬细胞增生、促炎细胞因子被大量释放,形成正反馈,促使 sHLH 发生;血清铁蛋白显著升高,激活相关信号通路。血清铁蛋白可激活 NF- κ B 信号通路,释放大量的促炎细胞因子并导致巨噬细胞异常活化,进而形成恶性循环,促进 sHLH 的发展^[18]。Hines 等^[14]研究提示,虽然 CAR-T 细胞治疗后 sHLH 与 CRS 具有明显的高铁蛋白血症,但前者发病前 24 h 铁蛋白升高浓度(24 h 平均升高 29 167 ng/mL)显著高于后者发病前的升高水平(24 h 平均升高 1 363 ng/mL),提示铁蛋白参与 CAR-T 治疗后 sHLH 的发生,细菌和病毒感染。CAR-T 治疗后高炎症环境和积极使用皮质类固醇激素会增加细菌和病毒感染的风险,而病毒和细菌感染会降低触发 sHLH 阈值^[19-20]。

2 临床表现及实验室检验

本课题组在 PubMed 中检索到 23 篇有关抗体类靶向治疗相关 sHLH,包含 32 例患者的临床信息,主要的临床表现和实验室检查见表 1。抗体类靶向治疗相关 sHLH 的临床表现主要为发热(100%),脾肿大(50.0%),乏力(21.9%),肝肿大(18.8%),黄疸(18.8%),腹泻(12.5%)。实验室检查可见高铁蛋白血症

(93.8%), 血细胞减少(81.3%), 组织活检可见噬血细胞(62.5%), 肝酶升高(62.5%), 高甘油三酯血症(53.1%), 可溶性 IL-2 受体水平升高(53.1%), 低纤维蛋白血症(43.8%)等。

本课题组检索到 5 篇有关 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 文献, 其中包括 3 篇病例报道、1 篇病例系列和 1 篇回顾性研究, 共 28 例患者。其主要的临床表现和实验室检查见表 2。CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 最常见临床表现为发热(92.8%), 其次为呼吸困难(46.4%), 低血压(28.6%), 高血压(17.9%)。实验室检查高铁蛋白血症发生率高(100.0%), 其次为肝酶升高(89.3%), 凝血功能障碍(85.7%), 组织活检可见噬血细胞(39.3%)等。

高铁蛋白血症在免疫治疗相关 sHLH 表现尤为明显, 40 例抗体类靶向治疗相关 sHLH 患者均有高铁蛋白血症, 血清铁蛋白浓度为 2 254 ~ 705 920 ng/mL, 而在 28 例 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 患者中报告浓度为 8 667 ~ 590 100 ng/mL。

3 免疫治疗相关 sHLH 诊断

3.1 抗体靶向治疗相关 sHLH 诊断

抗体靶向治疗相关 sHLH 的诊断主要参考 HLH-2004 诊断标准^[21]符合下述 8 条指标中的 5 条或以上: 1) 发热: 体温 >38.5℃, 持续 >7 天; 2) 脾大; 3) 血细胞减少(累及外周血两系或三系): 血红蛋白(hemoglobin, HB) <90 g/L (<4 周婴儿, HB <100 g/L), 血小板(platelet, PLT) <100 × 10⁹/L, 中性粒细胞 <1.0 × 10⁹/L 且非骨髓造血功能减低所致; 4) 高甘油三酯(triglyceride, TG) 血症和(或)低纤维蛋白原血症: 甘油三酯 >3 mmol/L 或高于同年龄的 3 个标准差, 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) <1.5 g/L 或低于同年龄的 3 个标准差; 5) 在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结中发现噬血现象; 6) NK 细胞活性降低或缺如; 7) 血清铁蛋白(serum ferritin, SF) 升高: 铁蛋白 ≥ 500 ng/mL; 8) 可溶性 IL-2 受体(soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R) 升高。

此外, H 评分也是 sHLH 的重要诊断评分方法, 该评分由 Fardet 等^[22]专家提出。其将 HLH-2004 标准中特征性临床及实验室指标赋予不同权重, 最后通过总分诊断 sHLH。Kurozumi 等^[23]回顾性分析 11 例使用 H 评分诊断的免疫检查点抑制剂相关 sHLH, 结果表明从使用最后一剂药物到 sHLH 诊断中位时间为 24 天, 该研究认为在明确患者存在高铁蛋白血症后通过 H 评分计算 sHLH 的发生概率可帮助临床医生及时诊断 sHLH^[23]。

3.2 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 的诊断

由于 CAR-T 细胞治疗后 CRS 患者的临床表现和实验室检验结果与 sHLH 极为相似, 均可能是发热、

呼吸困难、低血压、多器官功能障碍, 大多数中重度的 CRS 的实验室结果符合 sHLH 的诊断标准。为鉴别 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 与 CRS, Neelapu 等^[24]提出 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 的诊断标准: 在 CRS 期(通常在细胞输注后的 5 天内), 血清铁蛋白峰值 >10 000 ng/mL, 并且出现以下任何两种情况: 血清转氨酶或胆红素升高 ≥ 3 级; 少尿或血清肌酐升高 ≥ 3 级; 肺水肿 ≥ 3 级; 骨髓或器官中检出噬血细胞可诊断为 sHLH。Shah 等^[25]在一项 CD22 CAR-T 临床试验中重新定义 CD22 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 诊断标准: 血清铁蛋白峰值 >100 000 ng/mL, 并且出现以下任何两种情况: 血清转氨酶或胆红素升高 ≥ 3 级; 少尿或血清肌酐升高 ≥ 3 级; 肺水肿 ≥ 3 级; 骨髓穿刺或组织活检可见噬血细胞。

4 治疗

2019 年版成人 HLH 诊疗建议指出^[26], 对于免疫治疗相关 sHLH 应当中断当前免疫治疗和(或)使用皮质类固醇激素为一线治疗; 针对 CAR-T 细胞治疗后出现疑似 HLH 的患者, 推荐使用托珠单抗(tocilizumab)联合皮质类固醇激素治疗, 若 48 h 内患者的临床表现或实验室指标没有改善, 则考虑使用依托泊苷 75 ~ 100 mg/m² 进行额外治疗。

在疾病早期, 暂停治疗和(或)使用皮质类固醇激素治疗是首选治疗, 但对于肿瘤负荷大, 基础情况差和类固醇激素耐药的患者, 仅使用皮质类固醇激素治疗会导致患者预后不良。因此, 添加免疫抑制剂和细胞因子靶向药物是一种治疗选择。综合分析 32 例抗体靶向治疗相关 sHLH 的治疗方案和生存结局, 96.9% 患者的治疗方案中有皮质类固醇激素, 而 28.1% 患者接受皮质类固醇激素联合免疫抑制剂治疗, 15.6% 患者选择了皮质类固醇激素联合细胞因子靶向治疗, 9.4% 患者选择激素、细胞因子靶向药物与免疫抑制剂等强化免疫治疗^[5,7,9-13,23,27-41]。然而, 在仅接受皮质类固醇激素治疗患者的死亡率为 30.8%, 皮质类固醇激素联合免疫抑制剂治疗患者的死亡率为 44.4%, 皮质类固醇激素联合细胞因子靶向治疗的死亡率为 0。3 例接受强化免疫治疗的患者因疾病进展迅速均死亡。

虽然托珠单抗和皮质类固醇激素是 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 的一线治疗, 但是一些文献指出托珠单抗无法通过血脑屏障, 且可导致血液中继发性 IL-6 水平升高, 增加高危患者罹患免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrom, ICANS)和感染的风险^[42]。抗 IL-6 单克隆抗体司妥昔单抗(siltuximab)可直接降低血清中 IL-6 水平。因此, 陆续有司妥昔单抗用于治疗 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 的报道^[14,43]。

表1 抗体靶向治疗相关 sHLH 的临床表现及实验室检查

参考文献	性别	年龄(岁)	原发病	免疫治疗	临床表现	实验室检查	H评分(分)	治疗	治疗反应
Kalmuk等 ^[5]	男	61	头颈部鳞状细胞癌	彭布罗利珠单抗	发热、肝肿大、脾肿大	SF(6 142 ng/mL)、sIL-2R(500 U/mL)、HB(81 g/L)、PLT($74 \times 10^9/L$)	—	皮质类固醇激素、依托泊苷	完全缓解
Al-Samkari等 ^[7]	女	58	乳腺癌	彭布罗利珠单抗	发热、寒战、恶心、呕吐、皮疹、低血压	SF(3 2640 ng/mL)、FIB(1.00 g/L)、TG(5.61 mmol/L)、ALT(686 U/L)、sIL-2R(1 360 U/mL)、AST(1 026 U/L)、HB(80 g/L)、PLT($50 \times 10^9/L$)	254	皮质类固醇激素	完全缓解
Ambinder等 ^[9]	女	77	IgM-kappa单克隆丙种球蛋白病	伊布替尼	发热、脾肿大	SF(5 812 ng/mL)、sIL-2R(30 388 U/mL)、HB(72 g/L)、PLT($27 \times 10^9/L$)、AST(63 U/L)、骨髓活检可见噬血细胞	301	皮质类固醇激素、依托泊苷、环孢素、免疫球蛋白	死亡
	男	61	慢性淋巴细胞白血病	伊布替尼	发热	SF(51 902 ng/mL)、TG(4.91 mmol/L)、sIL-2R(506 U/mL)、FIB(61 g/L)、PLT($8 \times 10^9/L$)、FIB(0.37 g/L)、AST(353 U/L)、骨髓活检可见噬血细胞	286	皮质类固醇激素、依托泊苷、免疫球蛋白	死亡
	男	63	慢性淋巴细胞白血病	伊布替尼	发热、体质量减轻、脾肿大、淋巴结肿大	SF(73 861 ng/mL)、TG(3.32 mmol/L)、sIL-2R(1 810 U/mL)、HB(62 g/L)、PLT($17 \times 10^9/L$)、AST(392 U/L)、骨髓活检可见噬血细胞	301	皮质类固醇激素、环孢素、环磷酰胺	死亡
	男	70	慢性淋巴细胞白血病	伊布替尼	发热、脾肿大	SF(100 000 ng/mL)、HB(82 g/L)、TG(4.35 mmol/L)、FIB(0.77 g/L)、PLT($23 \times 10^9/L$)	237	皮质类固醇激素、环孢素、托珠单抗	死亡
Teachey等 ^[10]	男	54	慢性淋巴细胞白血病	伊布替尼	发热、脾肿大	SF(12 485 ng/mL)、FIB(1.11 g/L)、PLT($40 \times 10^9/L$)、AST(1 757 U/L)、sIL-2R(962 U/mL)、骨髓活检可见噬血细胞	208	皮质类固醇激素	死亡
	男	7	ALL	博纳吐单抗	发热、呼吸困难、低血压	SF(2 254 ng/mL)、WBC($0.80 \times 10^9/L$)、FIB(1.00 g/L)	—	皮质类固醇激素、托珠单抗	完全缓解
Duotta等 ^[11]	男	68	MM	达帕非尼+曲美替尼	发热、寒战、腹泻、乏力、脾肿大	SF(3 129 ng/mL)、sIL-2R(4 995 U/mL)、TG(4.00 mmol/L)、FIB(0.88 g/L)	—	皮质类固醇激素	完全缓解
Romero等 ^[12]	男	44	MS	阿伦单抗	发热、皮疹、黄疸	SF(6 800 ng/mL)、AST(123 U/L)、ALT(299 U/L)、TG(3.39 mmol/L)、肝活检可见噬血细胞	—	皮质类固醇激素	完全缓解
Saarela等 ^[13]	女	25	MS	阿伦单抗	发热、腹痛	SF(10 091 ng/mL)、三系减少、sIL-2R(6 511 U/mL)、骨髓活检可见噬血细胞	—	皮质类固醇激素	死亡
	男	28	MS	阿伦单抗	发热、腹痛、紫癜	SF(1 222 ng/mL)、TG(5.20 mmol/L)、PLT($46 \times 10^9/L$)、sIL-2R(2 400 U/mL)、骨髓活检可见噬血细胞	—	皮质类固醇激素、利妥昔单抗	完全缓解
Kurozumi等 ^[23]	男	75	晚期肺腺癌	彭布罗利珠单抗+培美曲塞	发热、肝肿大	SF(11 275 ng/mL)、AST(126 U/L)、FIB(0.64 g/L)、PLT($44 \times 10^9/L$)、骨髓活检可见噬血细胞	175	皮质类固醇激素	完全缓解
	女	60	晚期肺腺癌	彭布罗利珠单抗+培美曲塞	发热、全血细胞减少	SF(64 726 ng/mL)、AST(300 U/L)、HB(66 g/L)、TG(1.57 mmol/L)	185	皮质类固醇激素	完全缓解
Samaran等 ^[27]	男	72	MM	达帕非尼+曲美替尼	发热、寒战、干咳、腹泻、黄疸、皮疹、紫癜、脾肿大	SF(22 400 ng/mL)、TG(3.00 mmol/L)、PLT($54 \times 10^9/L$)、ALT和AST为正常值上限4倍、骨髓活检可见噬血细胞	250	停药、基本支持治疗	完全缓解
	女	58	MM	达帕非尼+曲美替尼	发热、脾肿大	SF(9 224 ng/mL)、TG(3.33 mmol/L)、WBC($2.88 \times 10^9/L$)、HB(90 g/L)、ALT和AST为正常值上限7倍、骨髓活检可见噬血细胞	205	皮质类固醇激素	完全缓解
Rubio-Perez等 ^[28]	男	67	晚期肺腺癌	阿维鲁单抗	发热、乏力、呼吸困难、肌痛、呕吐、嗜睡、黄疸、肝肿大、脾肿大	sIL-2R($6 516 U/mL$)、HB(71 g/L)、ALT(108 U/L)、AST(122 U/L)、PLT($25 \times 10^9/L$)、骨髓活检可见噬血细胞	256	皮质类固醇激素、托珠单抗、阿那白滞素、霉酚酸酯、依托泊苷	死亡

表1 抗体靶向治疗相关 sHLH 的临床表现及实验室检查 (续表1)

参考文献	性别	年龄(岁)	原发病	免疫治疗	临床表现	实验室检查	H评分(分)	治疗	治疗反应
Pacholczak等 ^[29]	女	57	MM	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	发热、呼吸困难、脾肿大	SF(7256 ng/mL)、HB(87 g/L)、PLT(79×10 ⁹ /L)、FIB(1.17 g/L)	—	皮质类固醇激素、霉酚酸酯、环磷酰胺、依托苷、新鲜冰冻血浆	完全缓解
Choi等 ^[30]	男	85	卡波西肉瘤	纳武利尤单抗	发热、皮疹、黄疸、全血细胞减少	ALT(919 U/L)、AST(249 U/L)、高铁蛋白血症、高甘油三酯血症、骨髓活检见噬血细胞	218	皮质类固醇激素、注射免疫球蛋白	死亡
Krasovitsky等 ^[31]	女	40	MM	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	发热、全身疼痛、脾肿大	SF(6142 ng/mL)、sIL-2R(500 U/mL)、HB(81 g/L)、PLT(74×10 ⁹ /L)	—	皮质类固醇激素	死亡
Azari等 ^[32]	男	54	肾细胞癌	纳武利尤单抗+伊匹木单抗+卡博替尼	发热、皮疹、恶心呕吐、肌痛、头痛、畏光	SF(38690 ng/mL)、FIB(0.50 g/L)、PLT(57×10 ⁹ /L)、HB(79 g/L)、ALT(182 U/L)、AST(300 U/L)、骨髓活检可见噬血细胞	202	皮质类固醇激素、阿那白滞素	完全缓解
Takahashi等 ^[33]	男	78	晚期肺腺癌	彭布罗利珠单抗	发热、腹泻、皮疹、脾肿大	SF(11273 ng/mL)、TG(4.91 mmol/L)、sIL-2R(3073 U/mL)、FIB(0.64 g/L)、骨髓活检可见噬血细胞	—	皮质类固醇激素	完全缓解
Thummalaipalli等 ^[34]	男	74	难治性胶质母细胞瘤	纳武利尤单抗	发热、精神异常、黄疸、肝肿大、脾肿大	SF(33738 ng/mL)、TG(9.52 mmol/L)、sIL-2R(5997 U/mL)、AST(832 U/L)、WBC(0.46×10 ⁹ /L)、ALT(1378 U/L)、骨髓活检及脾活检可见噬血细胞	239	皮质类固醇激素	死亡
Özdemir等 ^[35]	男	42	MM	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	发热、恶心、乏力、嗜睡	SF(705920 ng/mL)、HB(75 g/L)、TG(3.78 mmol/L)、FIB(0.70 g/L)、ALT(192 U/L)、骨髓活检可见噬血细胞	319	皮质类固醇激素、托珠单抗、冷沉淀	完全缓解
	男	36	MM	纳武利尤单抗	发热、乏力、脾肿大	SF(83786 ng/mL)、ALT(78 U/L)	288	皮质类固醇激素、托珠单抗	部分缓解
	男	32	MM	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	发热、乏力、肝肿大、脾肿大	SF(98747 ng/mL)、FIB(0.60 g/L)、ALT(422 U/L)、骨髓活检和肝活检可见噬血细胞	317	皮质类固醇激素、托珠单抗、冷沉淀	部分缓解
Sakai等 ^[36]	男	41	MM	彭布罗利珠单抗	发热、皮疹、关节疼痛、脾肿大	SF(3582 ng/mL)、TG(3.54 mmol/L)、HB(82 g/L)、PLT(47×10 ⁹ /L)	—	皮质类固醇激素、霉酚酸酯、环孢素	完全缓解
Mizuta等 ^[37]	女	69	MM	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	发热、头痛、腹泻、淋巴肿大	SF(19460 ng/mL)、FIB(1.12 g/L)、PLT(79×10 ⁹ /L)、肝酶升高、骨髓活检可见噬血细胞	267	皮质类固醇激素	部分缓解
Okawa等 ^[38]	男	78	晚期肺鳞癌	彭布罗利珠单抗	发热、乏力、黄疸、脾肿大	SF(35400 ng/mL)、HB(82 g/L)、sIL-2R(4325 U/mL)、骨髓活检可见噬血细胞	—	皮质类固醇激素	完全缓解
Honjo等 ^[39]	女	52	晚期肺腺癌	纳武利尤单抗	发热、乏力、散在紫癜	SF(3877 ng/mL)、TG(4.03 mmol/L)、sIL-2R(3630 U/mL)、PLT(11×10 ⁹ /L)、AST(1556 U/L)、ALT(543 U/L)	205	皮质类固醇激素、霉酚酸酯	完全缓解
Chim等 ^[40]	女	69	MM	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	发热、腹胀、双下肢水肿、肝肿大、脾肿大	SF(119000 ng/mL)、全血细胞减少、低纤维蛋白血症、高甘油三酯血症、NK细胞活性减低、sIL-2R水平升高、骨髓活检可见噬血细胞	—	皮质类固醇激素	完全缓解
Laderian等 ^[41]	男	49	胸腺癌	彭布罗利珠单抗	发热	SF(3793 ng/mL)、sIL-2R升高、全血细胞减少、肝酶升高、骨髓活检和肝活检可见噬血细胞	—	皮质类固醇激素、免疫球蛋白、阿那白滞素	死亡

SF:血清铁蛋白; FIB:纤维蛋白原; TG:甘油三酯; WBC:白细胞计数; PLT:血小板; HB:血红蛋白; sIL-2R:可溶性白介素2受体; AST:天冬氨酸转氨酶; ALT:丙氨酸转氨酶

表2 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 的临床表现及实验室检查

参考文献	性别	年龄(岁)	原发病	免疫治疗	临床表现	实验室检查	治疗	治疗反应
Hashmi等 ^[5]	男	64	复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤	CD19 CAR-T治疗	意识不清	SF(8 667 ng/mL)、TG(3.63 mmol/L)、sIL-2R(11 920 U/mL)、PLT(27×10^9 /L)、WBC(0.16×10^9 /L)、骨髓活检可见噬血细胞	皮质类固醇激素、托珠单抗	完全缓解
Lichtenstein等 ^[7]	女	64	复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	神志不清	SF(14 000 ng/mL)、肝酶升高、全血细胞减少、骨髓活检可见噬血细胞	皮质类固醇激素、依托泊苷、托珠单抗	死亡
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热	AST(320 U/L)、ALT(304 U/L)、SF(124 200 ng/mL)、凝血功能障碍	基本支持治疗	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、低血压、心动过速	AST(263 U/L)、ALT(100 U/L)、SF(194 210 ng/mL)、凝血功能障碍	皮质类固醇激素、托珠单抗	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热	AST(382 U/L)、ALT(190 U/L)、SF(232 350 ng/mL)、凝血功能障碍、血细胞减少	皮质类固醇激素	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、高血压	AST(358 U/L)、ALT(545 U/L)、SF(422 950 ng/mL)、凝血功能障碍、高胆红素血症	皮质类固醇激素、托珠单抗	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热	AST(390 U/L)、ALT(57 U/L)、SF(194 800 ng/mL)、凝血功能障碍	未干预	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热	AST(477 U/L)、ALT(200 U/L)、SF(174 890 ng/mL)、高胆红素血症、活检可见噬血细胞	托珠单抗、阿那白滞素	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热	AST(1 464 U/L)、ALT(448 U/L)、SF(349 750 ng/mL)、凝血功能障碍	皮质类固醇激素、托珠单抗、阿那白滞素	未缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热	AST(503 U/L)、ALT(251 U/L)、SF(154 700 ng/mL)、凝血功能障碍、活检可见噬血细胞	未干预	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难、低血压、心动过速	AST(762 U/L)、ALT(259 U/L)、SF(430 340 ng/mL)、凝血功能障碍、高胆红素血症	皮质类固醇激素、托珠单抗	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难	AST(1 483 U/L)、ALT(634 U/L)、SF(303 790 ng/mL)、凝血功能障碍	皮质类固醇激素、托珠单抗	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热	AST(660 U/L)、ALT(1 670 U/L)、SF(187 280 ng/mL)、凝血功能障碍、活检可见噬血细胞	皮质类固醇激素、托珠单抗、阿那白滞素	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、高血压	AST(631 U/L)、ALT(759 U/L)、SF(208 020 ng/mL)、凝血功能障碍、活检可见噬血细胞	皮质类固醇激素、托珠单抗	完全缓解

表2 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 的临床表现及实验室检查 (续表 2)

参考文献	性别	年龄(岁)	原发病	免疫治疗	临床表现	实验室检查	治疗	治疗反应
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难、低血压	AST(64 U/L)、ALT(64 U/L)、SF(218 680 ng/mL)、高胆红素血症、活检可见嗜血细胞	皮质类固醇激素、托珠单抗	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难、低血压	AST(846 U/L)、ALT(184 U/L)、SF(271 600 ng/mL)、高胆红素血症、凝血功能障碍、肾功能不全	皮质类固醇激素、托珠单抗、阿那白滞素	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难、低血压	AST(1 336 U/L)、ALT(557 U/L)、SF(565 510 ng/mL)、凝血功能障碍、活检可见嗜血细胞	皮质类固醇激素、托珠单抗、阿那白滞素	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难、高血压	AST(568 U/L)、ALT(290 U/L)、SF(100 000 ng/mL)、凝血功能障碍	皮质类固醇激素、托珠单抗	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难、低血压	AST(1 096 U/L)、ALT(109 U/L)、SF(590 100 ng/mL)、高胆红素血症、凝血功能障碍、肾功能不全	皮质类固醇激素、托珠单抗	死亡
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难、精神状态改变	AST(1 293 U/L)、ALT(428 U/L)、SF(162 454 ng/mL)、凝血功能障碍、活检可见嗜血细胞	皮质类固醇激素、托珠单抗	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难	AST(215 U/L)、ALT(231 U/L)、SF(88 129 ng/mL)、高胆红素血症、凝血功能障碍、活检可见嗜血细胞	皮质类固醇激素、托珠单抗、阿那白滞素	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难、高血压	AST(806 U/L)、ALT(313 U/L)、SF(319 290 ng/mL)、高胆红素血症、凝血功能障碍、活检可见嗜血细胞	皮质类固醇激素、托珠单抗、阿那白滞素	完全缓解
	—	—	复发难治性CD22 ⁺ B细胞淋巴瘤	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难、高血压	AST(406 U/L)、ALT(188 U/L)、SF(419 380 ng/mL)、凝血功能障碍	皮质类固醇激素、托珠单抗、阿那白滞素	完全缓解
Kator ^[9]	男	54	复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤	CD19 CAR-T治疗	发热、乏力、头痛、厌食	SF(44 000 ng/mL)、TG(5.05 mmol/L)、sIL-2R(1 926 U/mL)、PLT(36×10 ⁹ /L)	皮质类固醇激素、托珠单抗	死亡
Masih ^[20]	男	4	急性B淋巴瘤白血病	CD22 CAR-T治疗	发热、心悸、呼吸困难	凝血功能障碍、高铁蛋白血症、肝酶升高、低纤维蛋白血症	皮质类固醇激素、托珠单抗、阿那白滞素	死亡
	女	18	急性B淋巴瘤白血病	CD22 CAR-T治疗	发热、心悸、低血压	凝血功能障碍、高铁蛋白血症、肝酶升高	皮质类固醇激素、托珠单抗	死亡
	男	26	急性B淋巴瘤白血病	CD22 CAR-T治疗	发热、呼吸困难、低血压、肝肿大、脾肿大	凝血功能障碍、高铁蛋白血症、肝酶升高	皮质类固醇激素、托珠单抗、阿那白滞素、艾库组单抗	部分缓解
Major ^[45]	女	23	急性B淋巴瘤白血病	CD19 CAR-T治疗	发热	SF(100 000 ng/mL)、FIB(0.48 g/L)、TG(2.55 mmol/L)	皮质类固醇激素、托珠单抗、司妥昔单抗、阿那白滞素	完全缓解

SF:血清铁蛋白;FIB:纤维蛋白原;TG:甘油三酯;WBC:白细胞计数;PLT:血小板; sIL-2R:可溶性白介素2受体;AST:天冬氨酸转氨酶;ALT:丙氨酸转氨酶

除 IL-6 信号通路相关细胞因子抗体应用于 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 外, ASCO 指南推荐 IL-1 受体抑制剂阿那白滞素 (anakinra) 用于难治性 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH^[16,44]。一项有关 CD22 CAR-T 治疗 CD22⁺B 细胞恶性肿瘤的 I 期临床试验中, 58 例患者中 19 例在输注 CAR-T 细胞后 7~26 天出现 sHLH, 除 5 例患者自行缓解外, 其余 14 例 sHLH 接受阿那白滞素、皮质类固醇激素, 或同时使用两者治疗, 临床症状及实验室数据均得到改善^[25]。Major 等^[43]报道 1 例 CAR-T 细胞治疗后难治性 sHLH, 在大剂量皮质类固醇激素、托珠单抗和司妥昔单抗仍未控制病情的情况下, 添加大剂量的阿那白滞素后, 患者得到缓解。阿那白滞素最常见的不良反应为注射部位疼痛, 其骨髓抑制及肝肾毒性小, 对于 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 是一个安全有效的选择。

Janus 激酶 1/2 (Janus kinase 1/2, JAK1/JAK2) 抑制剂芦可替尼 (ruxolitinib) 可以在不影响 CAR-T 细胞抗肿瘤效应的情况下, 预防严重的 CRS 发生, 已被用于难治性 CRS 的治疗中^[45]。此外, Hines 等^[14]尝试将阿那白滞素联合芦可替尼治疗 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH, 但患者最终死于疾病进展。

抗 IFN- γ 单抗依法妥珠单抗 (emapaluma) 是首个被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于复发难治性 sHLH 和对传统治疗不耐受的 pHLH 的细胞因子靶向药^[46]。由于依法妥珠单抗可能存在影响 CAR-T 细胞抗肿瘤活性的风险, 不常用于 CAR-T 细胞治疗相关 sHLH 的治疗^[16]。然而 McNerney 等^[47]使用依法妥珠单抗、皮质类固醇激素联合司妥昔单抗联合治疗难治性 CAR-T 治疗相关 sHLH, 患者的 CRS 和 sHLH 均得到缓解。其发现使用依法妥珠单抗治疗 sHLH 并未影响 CAR-T 细胞活性和持久性, 并提出实时细胞因子监测和靶向细胞因子治疗有助于提高 sHLH 患者生存率。

5 结语

随着免疫治疗在临床的广泛应用, 有关免疫不良事件, 如 sHLH 的报道越来越多, 此类疾病具有起病隐匿、临床症状不典型、致死率高等特点, 因此, 对于免疫治疗后出现不明原因的持续发热, 肝脾肿大, 实验室检查提示血细胞减少、肝功能异常且合并铁蛋白明显升高, 需高度怀疑 sHLH, 应及时完善相关检查。早期识别、早期诊断仍是免疫治疗相关 sHLH 的关键。未来仍需继续积累相关病例, 总结该类疾病特点, 并开展多中心合作研究, 以期改善患者的生存和预后。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

[1] Dolladille C, Ederhy S, Ezine E, et al. Chimeric antigen receptor T-

- cells safety: a pharmacovigilance and meta-analysis study[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(9):1101-1111.
- [2] Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults, A review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the autoimmune diseases working party (ADWP) and transplant complications working party (TCWP)[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:524.
- [3] Priyadarshini S, Harris A, Treisman D, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to CAR-T cells: update from the FDA and viziend databases[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(10):E374-E376.
- [4] Nosedà R, Bertoli R, Müller L, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):117.
- [5] Kalmuk J, Puchalla J, Feng G, et al. Pembrolizumab-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis: an immunotherapeutic challenge[J]. *Cancers Head Neck*, 2020, 5:3.
- [6] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):158-168.
- [7] Al-Samkari H, Snyder GD, Nikiforow S, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis complicating pembrolizumab treatment for metastatic breast cancer in a patient with the PRF1A91V gene polymorphism[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(1):39-42.
- [8] Kohrt HE, Sagiv-Barfi I, Rafiq S, et al. Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity[J]. *Blood*, 2014, 123(12):1957-1960.
- [9] Ambinder AJ, Hambley B, Shanbhag S, et al. Ibrutinib-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case series from Johns Hopkins[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(11):E296-E299.
- [10] Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy[J]. *Blood*, 2016, 128(10):1441.
- [11] Dudda M, Mann C, Heinz J, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis of a melanoma patient under BRAF/MEK-inhibitor therapy following anti-PD1 inhibitor treatment: a case report and review to the literature[J]. *Melanoma Res*, 2021, 31(1):81-84.
- [12] Romero A, Midaglia L, Salcedo MT, et al. Hemophagocytic syndrome following alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a case report[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 40:101973.
- [13] Saarela M, Senthil K, Jones J, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in 2 patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab[J]. *Neurology*, 2018, 90(18):849-851.
- [14] Hines MR, Keenan C, Maron AG, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like toxicity (carHLH) after CD19-specific CAR T-cell therapy[J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(4):701-707.
- [15] Hashmi H, Bachmeier C, Chavez JC, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis has variable time to onset following CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(2):e35-e38.
- [16] Ishii K, Pouzolles M, Chien CD, et al. Perforin-deficient CAR T cells recapitulate late-onset inflammatory toxicities observed in patients[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10):5425-5443.
- [17] Lichtenstein DA, Schischlik F, Shao LP, et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells[J]. *Blood*, 2021, 138(24):2469-2484.
- [18] Ruscitti P, Berardicurti O, Barile A, et al. Severe COVID-19 and re-

- lated hyperferritinaemia: more than an innocent bystander[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(11):1515-1516.
- [19] Kator S, Zurko J, Webb BJ, et al. Disseminated toxoplasmosis and haemophagocytic lymphohistiocytosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(1):e4-e6.
- [20] Masih KE, Ligon JA, Yates B, et al. Consequences of hemophagocytic lymphohistiocytosis-like cytokine release syndrome toxicities and concurrent bacteremia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(10):e29247.
- [21] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131.
- [22] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(9):2613-2620.
- [23] Kurozumi A, Takahashi H, Watanabe T, et al. Two cases of lung cancer with hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by immune checkpoint inhibitors[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(10):1625-1628.
- [24] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):47-62.
- [25] Shah NN, Highfill SL, Shalabi H, et al. CD4/CD8 T-cell selection affects chimeric antigen receptor (CAR) T-cell potency and toxicity: updated results from a phase I anti-CD22 CAR T-cell trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17):1938-1950.
- [26] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2019, 133(23):2465-2477.
- [27] Samarán Q, Belakebi D, Theret S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in advanced melanoma treated with dabrafenib and trametinib combination: two cases[J]. *Melanoma Res*, 2020, 30(5):519-523.
- [28] Rubio-Perez J, Rodríguez-Perez ÁR, Díaz-Blázquez M, et al. Treatment-related hemophagocytic lymphohistiocytosis due to atezolizumab: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2022, 16(1):365.
- [29] Pacholczak MR, Grela WA, Lompart J, et al. Effective treatment of a melanoma patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis after nivolumab and ipilimumab combined immunotherapy[J]. *Prague Med Rep*, 2022, 123(1):35-42.
- [30] Choi S, Zhou M, Bahrani E, et al. Rare and fatal complication of immune checkpoint inhibition: a case report of haemophagocytic lymphohistiocytosis with severe lichenoid dermatitis[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(6):e44-e47.
- [31] Krasovitsky M, Borbasi J. Immunotherapy associated pain crisis and the haemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome in advanced melanoma: case report and review of the literature[J]. *Palliat Med*, 2021, 35(5):972-976.
- [32] Azari AE, Stratton R, Singh A. First case of hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to cabozantinib with checkpoint inhibitors[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(5):e167-e168.
- [33] Takahashi H, Koiwa T, Fujita A, et al. A case of pembrolizumab-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis successfully treated with pulse glucocorticoid therapy[J]. *Respir Med Case Rep*, 2020, 30:101097.
- [34] Thummalapalli R, Heumann T, Stein J, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to PD-1 and IDO inhibition in a patient with refractory glioblastoma[J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(2):508-514.
- [35] Özdemiş BC, Latifyan S, Perreau M, et al. Cytokine-directed therapy with tocilizumab for immune checkpoint inhibitor-related hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12):1775-1778.
- [36] Sakai Y, Nakamura K, Midorikawa H, et al. Hemophagocytic syndrome associated with pembrolizumab therapy successfully controlled by cyclosporin[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(12):e422-e423.
- [37] Mizuta H, Nakano E, Takahashi A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with advanced malignant melanoma accompanied by ipilimumab and nivolumab: a case report and literature review[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(3):e13321.
- [38] Okawa S, Kayatani H, Fujiwara K, et al. Pembrolizumab-induced autoimmune hemolytic anemia and hemophagocytic lymphohistiocytosis in non-small cell lung cancer[J]. *Intern Med*, 2019, 58(5):699-702.
- [39] Honjo O, Kubo T, Sugaya F, et al. Severe cytokine release syndrome resulting in Purpura fulminans despite successful response to nivolumab therapy in a patient with pleomorphic carcinoma of the lung: a case report[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):97.
- [40] Chin CK, Hall S, Green C, et al. Secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis due to checkpoint inhibitor therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 115:84-87.
- [41] Laderian B, Koehn K, Holman C, et al. Association of hemophagocytic lymphohistiocytosis and programmed death 1 checkpoint inhibitors[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(4):e77-e78.
- [42] Kim JY, Kim M, Park JK, et al. Limited efficacy of tocilizumab in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective cohort study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1):363.
- [43] Major A, Collins J, Craney C, et al. Management of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) associated with chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy using anti-cytokine therapy: an illustrative case and review of the literature[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(7):1765-1769.
- [44] Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(35):3978-3992.
- [45] Zi FM, Ye LL, Zheng JF, et al. Using JAK inhibitor to treat cytokine release syndrome developed after chimeric antigen receptor T cell therapy for patients with refractory acute lymphoblastic leukemia: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(19):e25786.
- [46] Garonzi C, Chinello M, Cesaro S. Emapalumab for adult and pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(5):527-534.
- [47] McNerney KO, DiNofia AM, Teachey DT, et al. Potential role of IFN γ inhibition in refractory cytokine release syndrome associated with CAR T-cell therapy[J]. *Blood Cancer Discov*, 2022, 3(2):90-94.

(2022-12-12 收稿)

(编辑: 孙喜佳 校对: 郑莉)

作者简介

祝小钰 专业方向为血液病的诊治与研究。

E-mail: zxy648360@163.com

