

• 论著—研究报告 •

78 例感染相关噬血细胞综合征患者临床特点及预后分析

侯晓旭¹ 郭璐遥¹ 李燕玲¹ 马艳萍¹ 李参¹

【摘要】 目的:探讨成人感染相关噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)患者的临床特征和预后。方法:收集 78 例初诊感染相关 HLH 患者的临床数据和生存资料。组间比较符合正态分布行 *t* 检验,非正态分布使用非参数检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并进行单因素、多因素分析。结果:共纳入 78 例感染相关 HLH 患者,其中 EB 病毒(EBV)噬血细胞综合征 40 例,非 EBV-HLH 38 例。发热是最常见的临床特征,占 88.5%。单因素分析显示,乳酸脱氢酶(LDH)(>276 U/L)、IL-17(>9.81 pg/mL)、D-二聚体(>940 ng/mL)、肌酐(>60 μ mol/L)与患者预后相关,多因素分析显示,治疗方案、LDH 可作为患者的独立预后危险因素($P<0.01$)。EBV-HLH 患者较非感染患者生存期更短。使用 HLH-2004 方案联合抗感染治疗与仅抗感染治疗组比较患者中位生存期长、预后好。结论:EBV-HLH 患者早期死亡率高,LDH(>276 U/L)可以作为评价患者预后的独立因素。感染相关 HLH 患者应尽早开始 HLH-2004 方案治疗。

【关键词】 感染相关噬血细胞综合征;预后分析;临床特征

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.05.009

[中图分类号] R55 [文献标志码] A

Clinical features and prognosis of 78 patients with infection-associated hemophagocytic syndrome

HOU Xiaoxu GUO Luyao LI Yanling MA Yanping LI Can

(Department of Hematology, the Second Hospital of Shaanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China)

Corresponding author: MA Yanping, E-mail: myan18@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical characteristics and prognosis of infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis(HLH). **Methods:** The clinical data and survival data of 78 newly diagnosed infection-associated HLH patients were collected. The survival curve was drawn by Kaplan-Meier method, and univariate and multivariate analysis were carried out. **Results:** A total of 78 patients with Infection-associated HLH were enrolled, including 40 cases of EBV-HLH and 38 cases of non-EBV-HLH. Fever is the most common clinical feature, accounting for 88.5%. Univariate results showed that LDH(>276 U/L), IL-17(>9.81 pg/mL), D-Dimer(>940 ng/mL) and creatinine(>60 μ mol/L) were related to the prognosis of patients. Multivariate results showed that treatment regimen and LDH could be used as independent prognostic risk factors($P<0.01$). The survival time of EBV infected patients was shorter than non infected patients. Compared with the anti infection treatment group, the median overall survival of patients with HLH-2004 regimen combined with anti infection treatment group was longer and the prognosis was better. **Conclusion:** Patients with EBV-HLH have a high early mortality rate. LDH(>276 U/L) can be used as an independent factor to evaluate the prognosis of patients. Patients with Infection-associated HLH should be initiated with the HLH-2004 regimen as early as possible.

Key words infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; prognosis; clinical characteristics

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)又称噬血细胞综合征,是一种快速进行性的炎性疾病,其特征是细胞毒性 T 淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞和巨噬细胞活化失调,高细胞因子血症和免疫介导导致的

多器官系统功能损伤。成人 HLH 通常继发于感染、恶性肿瘤及风湿系统疾病,常见临床表现为持续发热、肝脾肿大、淋巴结肿大和多器官衰竭,常与许多其他临床症状重叠,不易辨别,且死亡率高,因此对该病进行分析研究十分必要。本研究收集山西医科大学第二医院初诊的 78 例感染所致 HLH 患者的临床资料,分析其临床特征、预后及治疗方案,以期达到早诊早治,改善患者预后的目的。

¹山西医科大学第二医院血液内科(太原,030001)
通信作者:马艳萍, E-mail: myan18@163.com

1 资料与方法

1.1 资料

收集2016年1月1日—2021年12月31日山西医科大学第二医院收治的78例初诊成人感染相关HLH患者。采用回顾性分析,详细记录患者的临床资料及基线数据,包括性别、年龄、血常规、肝肾功能、凝血系列、血脂、降钙素原、乳酸脱氢酶(LDH)、贫血系列、血清白蛋白(ALB)、sCD25、T细胞亚群、细胞因子、病毒学、细菌学、骨髓涂片、脾脏大小、临床表现、治疗方案等。

1.2 入组标准

①患者均符合2004年由国际组织细胞协会修订的诊断标准^[1]:符合以下8条指标中的5条:a.发热:体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$,持续 $>7\text{d}$;b.脾大;c.血细胞减少(累及外周血两系或三系):血红蛋白 $<100\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致;d.高三酰甘油血症和(或)低纤维蛋白原血症:三酰甘油 $>3\text{mmol/L}$ 或高于同年龄的3个标准差,纤维蛋白原 $<1.5\text{g/L}$ 或低于同年龄的3个标准差;e.在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞;f.血清铁蛋白升高:铁蛋白 $\geq 500\mu\text{g/L}$;g.NK细胞活性降低或缺如;h.sCD25(可溶性白细胞介素-2受体)升高;②排除自身免疫性疾病、肿瘤、药物等其他病因所致HLH;③病毒感染诊断标准为血清病毒抗体和(或)病毒DNA为阳性;④病原学诊断标准为多次痰培养和(或)血培养和(或)肺泡灌洗液在标本合格时的病原学检测结果,且临床判断该病原体是导致HLH唯一发病因素;⑤无HLH相关基因突变。

1.3 生存随访

对患者进行电话随访,随访时间截至2022年3月31日,总生存(OS)期定义为患者从确诊HLH至因任何原因死亡或随访截止的时间间隔。

1.4 统计学处理

使用SPSS 25.0软件进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{X}\pm S$ 表示,采用独立 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,使用非参数检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。Graphpad Prism 9.0软件绘制Kaplan-Meier生存曲线。log-rank检验进行组间OS比较。ROC曲线计算截断值,Cox比例风险模型进行多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入78例患者,其中男40例,女38例,中位年龄为50(19~79)岁,中位OS为4(1~57)个月。78例感染相关HLH患者中,感染病毒50例(64.1%)、细菌21例(26.9%)、寄生虫2例(2.6%)、真菌5例(6.4%)。具体例数及诊断方法

见表1。有4例患者合并弥散性血管内凝血,2例患者合并骨髓纤维化。

表1 感染相关HLH的病原体及确诊方法

病原体	例数(%)	确诊方法
病毒		
EBV	40(51.3)	血清学
流感病毒	5(6.4)	血清学(IgM/IgG)
巨细胞病毒	3(3.8)	PCR(血液)
疱疹病毒	2(2.6)	血清学+PCR
细菌		
尿肠球菌	6(7.7)	血培养
结核分枝杆菌	3(3.8)	痰液抗酸染色+PCR
马尔他布鲁菌	3(3.8)	血培养
耐甲氧西林葡萄球菌	3(3.8)	血培养
肺炎克雷伯菌	2(2.6)	血培养
支原体/衣原体	4(5.1)	血清学(IgM)
寄生虫		
杜氏利什曼原虫	2(2.6)	骨髓涂片+PCR
真菌		
白色念珠菌	3(3.8)	痰培养/肺泡灌洗液培养
烟曲霉菌	2(2.6)	肺泡灌洗液培养

2.2 临床特征

78例患者中,发热69例(88.5%),其中61例发热时间大于7d,脾脏肿大60例(76.9%),浅表淋巴结肿大52例(66.7%),呼吸系统症状37例(47.4%),以咳嗽、咳痰为主要表现,消化系统症状32例(41.0%),以纳差、恶心、腹痛、腹泻为主要表现。

2.3 实验室检查

78例患者的实验室检查结果见表2。由于经济原因,穿孔素、颗粒酶送检3例,其中升高者2例。

2.4 治疗方案

78例患者中,初始治疗方案使用HLH-1994+抗感染方案者4例(5.1%),HLH-2004+抗感染方案者31例(39.7%),激素+抗感染者13例(16.7%),单纯使用抗感染治疗者30例(38.5%)。

2.5 预后分析

2.5.1 EBV感染 EBV-HLH组与非EBV-HLH组的中位OS差异有统计学意义($P=0.01$),EBV-HLH组的中位OS为3个月,非EBV-HLH组中位生存时间为6.5个月。生存曲线见图1。

2.5.2 治疗方案 HLH-1994+抗感染方案患者的中位OS为11.5个月,HLH-2004+抗感染方案患者的中位OS为12个月,激素+抗生素患者的中位OS为3个月,单纯使用抗感染治疗患者的中位OS为2个月,差异有统计学意义($P=0.03$)。HLH-2004+抗感染方案患者的中位OS最长。生存曲线见图2。

表 2 感染相关 HLH 的实验室检查结果

项目	例数(%)
全血细胞减少	78(100.0)
ALB<30 g/L	70(89.7)
铁蛋白≥500 μg/L	69(88.5)
肝酶异常	65(83.3)
LDH>250 U/L	60(76.9)
降钙素原>0.5 μg/L	59(75.6)
凝血系列异常	23(29.5)
PT>17.8 s	20(87.0)
APTT>46.5 s	8(34.8)
D-二聚体>243 ng/mL	59(75.6)
纤维蛋白原<1.5 g/L	20(25.6)
肾功异常	10(12.8)
T 细胞亚群	50(64.1)
辅助性 T 细胞>40%	21(42.0)
抑制性 T 细胞>29%	37(47.4)
sCD25 升高	34(43.6)
sCD25≥6 400 pg/mL	31(91.2)
细胞因子	22(28.2)
肿瘤坏死因子-α>4.6 pg/mL	16(72.7)
干扰素-γ>7.4 pg/mL	14(63.6)
IL-2>5.7 pg/mL	4(18.2)
IL-4>3.0 pg/mL	10(45.5)
IL-6>5.3 pg/mL	20(90.9)
IL-10>4.9 pg/mL	21(95.4)
IL-17>20.6 pg/mL	6(27.3)

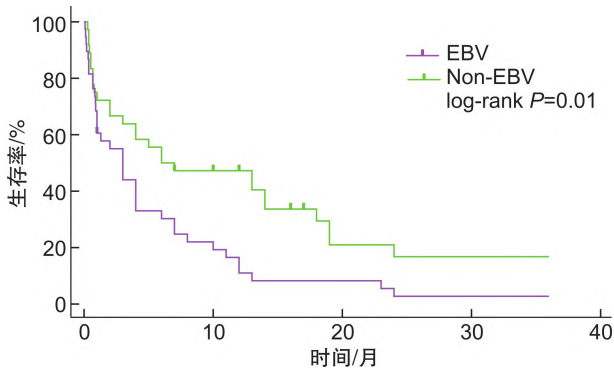


图 1 EBV-HLH 组与非 EBV-HLH 组感染相关 HLH 患者的总生存曲线

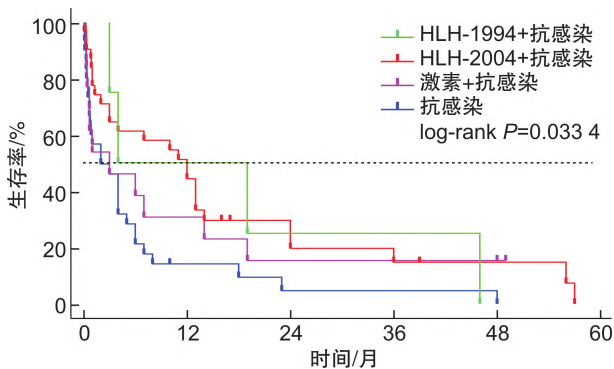


图 2 不同治疗方案感染相关 HLH 患者的总生存曲线

2.5.3 单因素、多因素分析 单因素分析显示, LDH(>276 U/L)、IL-17(>9.81 pg/mL)、D-二聚体(>940 ng/mL)、肌酐(>60 μmol/L)、治疗方案(HLH-2004)与患者预后相关,差异有统计学意义($P<0.05$),年龄、性别、铁蛋白、肝功能、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、降钙素原、T 细胞亚群、血脂、凝血时间等差异无统计学意义。多因素分析显示, LDH、治疗方案可作为患者的独立预后危险因素($P<0.01$)。见表 3、4。

2.5.4 EBV-HLH 与非 EBV-HLH 组实验室指标比较 分析 2 组患者的实验室指标,发现 2 组谷草转氨酶、谷丙转氨酶差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 3 单因素分析结果

因素	HR	95%CI		P
		下限	上限	
IL-17	0.164	0.046	0.589	0.002
LDH	5.123	1.572	16.683	0.003
治疗方案	0.476	0.276	0.821	0.007
D-二聚体	1.820	1.042	3.178	0.033
肌酐	1.667	0.989	2.811	0.047
铁蛋白	5.342	0.736	38.753	0.063
降钙素原	1.667	0.924	3.008	0.087
谷草转氨酶	2.195	0.871	5.532	0.088
IL-2	0.391	0.128	1.195	0.089
CRP	3.028	0.723	12.699	0.112
胆固醇	0.631	0.345	1.154	0.131
血红蛋白	1.435	0.847	2.432	0.177
IL-10	2.422	0.620	9.456	0.189
促红细胞生成素	1.534	0.800	2.940	0.194
血小板	1.375	0.807	2.342	0.239
IL-6	3.040	0.379	24.386	0.274
调节性 T 细胞	0.548	0.143	2.101	0.374
三酰甘油	1.273	0.745	2.176	0.377
IL-4	1.948	0.431	8.810	0.379
谷丙转氨酶	0.672	0.265	1.702	0.399
抑制性 T 细胞	1.287	0.663	2.497	0.455
年龄	1.217	0.716	2.071	0.467
淋巴细胞	1.205	0.696	2.089	0.505
性别	1.195	0.706	2.022	0.506
sCD25	1.349	0.520	3.498	0.537
干扰素 γ	0.756	0.282	2.028	0.577
肿瘤坏死因子 α	0.769	0.287	2.063	0.601
红细胞沉降率	0.825	0.371	1.838	0.638
中性粒细胞	0.861	0.459	1.615	0.641
纤维蛋白原	1.115	0.643	1.935	0.698
维生素 B ₁₂	1.085	0.631	1.865	0.767
辅助性 T 细胞 17	0.849	0.221	3.266	0.811
叶酸	0.947	0.524	1.710	0.856
辅助性 T 细胞	0.959	0.498	1.845	0.900
ALB	1.025	0.588	1.786	0.931
白细胞	0.991	0.584	1.682	0.972

表4 多因素分析结果

因素	HR	95%CI		P	β	SE
		下限	上限			
治疗方案	0.304	0.154	0.600	0.001	-1.190	0.347
LDH	6.115	1.723	21.697	0.005	1.811	0.646
D-二聚体	1.451	0.768	2.740	0.252	0.372	0.324
肌酐	1.419	0.776	2.594	0.256	0.350	0.308

表5 EBV-HLH组与非EBV-HLH组患者实验室指标比较

指标	EBV-HLH组(n=40)	非EBV-HLH组(n=38)	P
年龄/岁	48.59±2.60	47.261±3.61	0.765
男:女/例	22:18	17:21	0.693
白细胞计数/($\times 10^9$ /L)	2.54(1.22,3.56)	3.24(1.43,7.49)	0.110
中性粒细胞计数/($\times 10^9$ /L)	1.60(0.57,2.58)	2.28(0.90,3.90)	0.180
血红蛋白(g/L)	94.00(77.50,110.00)	103.00(83.00,116.00)	0.562
血小板计数/($\times 10^9$ /L)	52.00(32.00,91.75)	68.00(49.00,182.00)	0.070
谷丙转氨酶/(U/L)	66.50(39.90,145.20)	46.00(19.60,79.50)	0.030
谷草转氨酶/(U/L)	112.70(55.10,263.15)	53.90(23.60,141.40)	0.030
LDH/(U/L)	616.00(457.25,1 607.50)	542.00(284.00,653.00)	0.790
叶酸/(nmol/L)	1 500.00(1 167.00,2 161.75)	1 500.00(852.90,2 583.00)	0.843
sCD25/(pg/mL)	5 123.00(3 632.00,7 500.00)	3 217.00(2 240.00,7 500.00)	0.310
肌酐/(μ mol/L)	64.19(46.25,84.06)	56.00(46.00,72.00)	0.390
降钙素原/(ng/mL)	1.20(0.65,2.96)	1.12(0.89,1.78)	0.940
红细胞沉降/(mm/h)	35.00(12.00,59.50)	41.00(20.75,77.75)	0.120

3 讨论

HLH是一种急性、系统性的炎性疾病,其特征是全血细胞减少、细胞因子过度活化和高铁蛋白血症。成人HLH通常继发于感染、恶性肿瘤、风湿免疫疾病。本研究对78例感染相关HLH患者的临床特征及预后因素进行分析,以提高对该病的认识和诊疗水平,改善患者预后。

文献报道成人感染所致HLH中病毒是最常见的病因,其中又以EBV最常见,占40%^[2]。本研究中,真菌和尿肠球菌是仅次于EBV的病原菌,也有研究指出,一些罕见病原菌如李斯特菌、麻风分枝杆菌也可导致感染相关HLH。本研究显示,在感染相关HLH患者中EBV患者40例(51.29%),本研究EBV患者占比例高,可能与以下因素有关:①随着研究不断深入,原发性和继发性HLH诊断界限逐渐模糊,继发性HLH患者中可能也有一定的基因因素,但由于经济原因,患者送检基因少,可能部分患者存在未被证实的HLH基因突变。②本研究中真菌感染患者诊断标准为多次痰培养或肺泡灌洗液中有真菌感染,并没有取得病理诊断,可能会影响不同病原体所占比例。③本研究为单中心研究,不排除与地域因素有关。本研究中EBV-HLH组患者比非EBV-HLH组患者的中位OS短,预后不良,与目前研究相符^[3],且有报道称EBV-DNA拷贝 $\geq 5 \times 10^5$ /mL的患者预后较差($P < 0.05$),但本研究因受实验室及病例资料所限,未能统计所有患者EBV-DNA拷贝数,针对

其对预后影响还需多中心数据证明。

HLH是一种临床综合征,缺乏特异临床特征,可以累及多个系统器官,不易辨别,常常会延误诊断。HLH的常见症状和体征包括发热、器官肿大(脾肿大、肝肿大或淋巴结肿大)、神经系统受累、肝功能障碍、贫血和凝血障碍(出血、瘀斑、紫癜和弥散性血管内凝血),以及其他非特异性临床表现,如水肿、皮疹、恶心、呕吐和腹痛、腹泻等胃肠道症状。本研究中患者主要临床特征为全血细胞减少(100.0%)、发热(88.5%)、骨髓中出现噬血现象(75.6%)、脾脏肿大(76.9%)、浅表淋巴结肿大(66.7%),也会出现呼吸系统、消化系统症状,与目前研究相符^[4]。这些症状可能直接由细胞因子诱导的组织损伤或急性期生理变化引起,也可能是由免疫细胞介导的反应引起^[5]。本研究中所有患者均出现全血细胞减少,HLH中的细胞减少并非仅因骨髓中噬血作用所致,也与Th1型T细胞产生的高水平IFN- γ 有关,IFN- γ 通过破坏静止和促进过度终末分化来破坏造血干细胞,但目前IFN- γ 阻碍造血干细胞静止的机制仍未确定^[6]。

本研究中单因素分析显示LDH($P = 0.003$, $HR = 5.123$)、IL-17($P = 0.002$, $HR = 0.164$)、D-二聚体($P = 0.033$, $HR = 1.820$)、肌酐($P = 0.047$, $HR = 1.667$)与患者预后有关。已有单中心研究报道LDH可以作为评估HLH患者的独立预后因素^[3]。有研究指出LDH参与免疫抑制,其上升是恶性疾病患者不良预后的先兆,也可作为一

个监测新陈代谢和免疫的标志物^[7]。目前认为细胞因子风暴是不同类型 HLH 发生机制的终末通路^[8],CTL/NK 细胞持续活化,导致细胞因子介导的组织损伤和多器官功能障碍。有研究认为 IL-6 是评估患者预后的因素,而在本研究中 IL-17 可以用来评估患者预后^[3]。这可能是由于细胞因子的实验室结果是可变的,受到许多非特异性标志物如 CRP 的影响。而血细胞计数异常、铁蛋白和 D-二聚体升高,很可能是由于细胞因子诱导的骨髓细胞产生动员变化、免疫介导的破坏以及趋化因子诱导的复杂作用所致^[5]。细胞因子水平升高会导致全身效应,对重要脏器造成损害。针对细胞因子对患者预后的影响,还需要更多中心的临床数据加以证实。本研究中肌酐 $>59.5 \mu\text{mol/L}$ 者的预后欠佳,与目前报道^[9-10]相符。D-二聚体是交联纤维蛋白在纤维酶作用下所产生的一种特异性纤维蛋白降解产物,主要反映纤维蛋白溶解功能,临床上常见于深静脉血栓、弥散性血管内凝血、肺栓塞、急性心肌梗死、脑梗死、恶性肿瘤等疾病,敏感性高,但特异性差。本研究中 D-二聚体与预后相关,但目前未有相关报道。一方面本研究为单中心研究,有局限性,另一方面 D-二聚体升高在鉴别相关疾病时特异性较差。也有研究认为 D-二聚体在早期识别诊断 EBV-HLH 中,有较好的敏感性和特异性^[11]。针对其对 HLH 患者预后的影响,还需多中心数据进行验证。

HLH 急性期最显著的反应物是血清铁蛋白。Belfeki 等^[12]的回顾性分析认为铁蛋白 $>6\ 000 \mu\text{g/L}$ 的患者预后差($P < 0.01$)。Fauter 等^[13]认为铁蛋白升高最常见的原因为感染、HLH 和急性肝炎,其中铁蛋白为 $2\ 000 \sim 10\ 000 \mu\text{g/L}$ 的极端高铁蛋白血症患者预后差,患者死亡率增加。一项国外研究认为,sCD25 $>3\ 900 \text{ U/mL}$ 和铁蛋白 $>1\ 000 \text{ ng/mL}$ 有助于肿瘤相关 HLH 的早期诊断与预后相关^[14]。高伟波等^[15]则认为显著的高铁蛋白血症对成人 HLH 没有特异性。本研究中,高铁蛋白对预后影响差异无统计学意义($P = 0.063$),可能与铁蛋白易受输血、炎症等因素的影响有关。高铁蛋白血症能否作为 HLH 患者的独立预后因素还需进一步研究,但当患者存在铁蛋白明显升高时,应注意排查 HLH。

目前认为 HLH 治疗主要分为控制过度炎症状态的诱导缓解阶段以及纠正潜在免疫缺陷和控制原发病的病因治疗 2 个阶段。一线治疗方案为包含依托泊苷和地塞米松的 HLH-1994 方案和加入环孢素 A 的 HLH-2004 方案。针对感染相关 HLH 使用 HLH-94/04 方案者中位 OS 明显优于仅抗感染患者($P = 0.03$)。因此,对于感染相关 HLH 患者应该尽早使用 HLH-2004 方案联合抗感染进行治疗,提高患者 OS。本研究中 HLH-

1994 与 HLH-2004 相比,二者 OS 差异无统计学意义,但 HLH-1994 方案使用人数较少,无法单独进行组间比较。有研究发现与 HLH-1994 方案相比 HLH-2004 方案并没有显著改善患者的死亡率,且减少早期细胞毒性治疗可能对患者有益^[16]。也有研究指出对于疑诊为 HLH 的患者也应尽快使用 HLH-04/94 方案治疗改善预后。但上述方案治疗的不良反应也令人关注,比如拓扑异构酶抑制剂(如依托泊苷)治疗会增加白血病复发风险^[17]。依托泊苷在感染相关 HLH 患者中的应用,目前仍缺乏严格的随机对照研究,考虑可能与感染相关 HLH 患者病情重有关^[18]。针对诸如 EBV 感染等 B 细胞受累患者,有研究指出使用含利妥昔单抗及激素的治疗方案可以有效消除 EBV 感染的 B 淋巴细胞,改善预后^[19]。非 B 细胞累及患者则需 HLH-94/04 及支持治疗,并尽快行骨髓移植^[20]。近年来,越来越多的 HLH 新型治疗方案处于临床试验中,如抗 IFN- γ 单抗(依马利尤)、JAK 受体抑制剂(芦可替尼)、抗 CD52 单抗(阿仑单抗)等。这些药物的疗效显著,尤其在重症患者的挽救治疗中^[21],但这些药物的疗效还需大量临床试验验证。

综上所述,HLH 疾病进展快,病死率高,且在早期不易识别,而对怀疑感染相关 HLH 的患者,应尽快完成相关检查,并在使用抗感染治疗的基础上,加用 HLH-2004 方案治疗,降低患者的病死率,改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组.噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J].中华医学杂志,2018,98(2):91-95.
- [2] 张潇然,刘业成,刘继海,等.EBV 感染相关噬血细胞综合征患者的免疫功能评价及相关性分析[J].临床急诊杂志,2020,21(6):437-441.
- [3] 张梦潇,汪英颖,刘亚楠,等.39 例成人继发性噬血细胞综合征实验室检查及临床分析[J].武汉大学学报(医学版),2022,43(1):128-132,148.
- [4] 李叶琼,冶秀鹏,王嘉漪,等.噬血细胞综合征临床特点及预后影响因素分析(附 27 例)[J].现代肿瘤医学,2022,30(4):689-692.
- [5] Fajgenbaum DC,June CH.Cytokine Storm[J].N Engl J Med,2020,383(23):2255-2273.
- [6] Florez MA,Matatall KA,Jeong Y, et al. Interferon Gamma Mediates Hematopoietic Stem Cell Activation and Niche Relocalization through BST2[J].Cell Rep, 2020,33(12):108530.
- [7] Ding J,Karp JE,Emadi A. Elevated lactate dehydrogenase(LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments[J].Cancer Biomark,2017,19(4):353-363.

(下转第 353 页)

- 2020,41(10):843-847.
- [16] Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: # 3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(9):707-719.
- [17] Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2006, 91(1):78-83.
- [18] 赵晓魁, 许兰平, 刘代红, 等. 抢先抗巨细胞病毒治疗策略在不同类型造血干细胞移植中的疗效比较 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(6):476-480.
- [19] Yao DC, Caimi P, Lazarus HM, et al. ATG Use and Post-Allogeneic Transplant Viral EBV, CMV, HHV-6 and HHV-8 Reactivation [J]. *Biol Blood Mar Trans*, 2015, 21(2):S320-S321.
- [20] Fan ZY, Han TT, Zuo W, et al. CMV infection combined with acute GVHD associated with poor CD8⁺ T-cell immune reconstitution and poor prognosis post-HLA-matched allo-HSCT [J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 208(3):332-339.
- [21] Kröger N, Zabelina T, Krüger W, et al. Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin [J]. *Br J Haematol*, 2001, 113(4):1060-1071.
- [22] Annels NE, Kalpoe JS, Bredius RG, et al. Management of Epstein-Barr virus (EBV) reactivation after allogeneic stem cell transplantation by simultaneous analysis of EBV DNA load and EBV-specific T cell reconstitution [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(12):1743-1748.
- [23] 杨长仪, 石惠英, 杨文庆. 新生儿先天性巨细胞病毒感染血 β2 微球蛋白检测意义的探讨 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2010, 25(2):86-88.
- [24] Nesović-Ostojić J, Klun I, Vujanović M, et al. Serum beta2-microglobulin as a marker of congenital toxoplasmosis and cytomegalovirus infection in preterm neonates [J]. *Neonatology*, 2008, 94(3):183-186.
- [25] Miller-Kittrell M, Sparer TE. Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation [J]. *Virol J*, 2009, 6:4.

(收稿日期:2022-07-01)

(上接第 348 页)

- [8] 刘炜, 赵利敏, 王天有. 噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症发病机制及诊疗新进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(4):341-344.
- [9] 沈子园, 贺晨露, 孙倩, 等. 124 例成人噬血细胞综合征临床预后分析: 一项淮海淋巴瘤协作组多中心回顾性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(10):800-806.
- [10] 曹富娇, 郭洁, 姜中兴. 成人继发性噬血细胞综合征的临床特征及预后分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9):668-673.
- [11] 杨振中, 张阳, 齐兴菊, 等. 血浆 D-二聚体、纤维蛋白降解产物在儿童 EBV 相关噬血细胞综合征中的临床意义 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60(15):21-24, 29.
- [12] Belfeki N, Strazzulla A, Picque M, et al. Extreme hyperferritinemia: etiological spectrum and impact on prognosis [J]. *Reumatismo*, 2020, 71(4):199-202.
- [13] Fauter M, Mainbourg S, El Jammal T, et al. Extreme Hyperferritinemia: Causes and Prognosis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(18):5438.
- [14] Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2022, 139(7):1098-1110.
- [15] 高伟波, 石茂静, 张海燕, 等. 显著高铁蛋白血症与噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症的相互关系 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2021, 53(5):921-927.
- [16] 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.
- [17] Zhang W, Gou P, Dupret JM, et al. Etoposide, an anticancer drug involved in therapy-related secondary leukemia: Enzymes at play [J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(10):101169.
- [18] 赵鸿, 霍娜, 李俊. 感染相关噬血细胞综合征的诊治现状 [J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(1):5-9.
- [19] Meng GQ, Wang JS, Wang YN, et al. Rituximab-containing immuno-chemotherapy regimens are effective for the elimination of EBV for EBV-HLH with only and mainly B lymphocytes of EBV infection [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96:107606.
- [20] 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.
- [21] Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5):860-872.

(收稿日期:2022-09-26 修回日期:2023-02-01)