

噬血细胞综合征诊治中国专家共识

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(HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH),是一种免疫介导的危及生命的疾病。HLH可以影响各个年龄人群,不仅发生在先天性遗传易感性免疫缺陷患者,也在越来越多的自身免疫性疾病、持续性感染、恶性肿瘤或免疫抑制的患者中发现,因此涉及多学科交叉。为了提高临床医师对HLH的认识和理解,提供规范的临床实践指导,由国内外相关专家论证,广泛征求意见,在HLH的诊断程序、实验室检查、诊断标准和治疗原则方面达成以下共识。

一、HLH的定义和分类

(一) HLH的定义^[1]

是一类由原发或继发性免疫异常导致的过度炎症反应综合征。这种免疫调节异常主要由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖,分泌大量炎症细胞因子而引起的一系列炎症反应。临床以持续发热、肝脾肿大、全血细胞减少以及骨髓、肝、脾、淋巴结组织发现噬血现象为主要特征。

(二) HLH的分类^[2-4]

HLH由于触发因素不同,被分为“原发性”和“继发性”两大类。

1. 原发性HLH:一种常染色体或性染色体隐性遗传病。目前已知的明确与HLH相关的基因有12种,根据缺陷基因的特点将原发性HLH分为家族性HLH(FHL)、免疫缺陷综合征相关HLH和EB病毒(EBV)驱动HLH。① FHL:共有5个亚型,包括FHL-1、FHL-2、FHL-3、FHL-4和FHL-5。FHL-1相关的缺陷基因及编码蛋白至今仍未被确定,而FHL-2至FHL-5则分别对应了PRF1、Unc13D、STX11及STXP2基因及其相关编码的蛋白。② 免疫缺陷综合征相关HLH:主要包括Griscelli综合征2(GS-2)、Chediak-Higashi综合征1(CHS-1)和

Hermansky-Pudlak综合征II(HPS-II),缺陷的基因分别为RAB27A、CHS1/LYST和AP3B1。③ EBV驱动HLH:X连锁淋巴组织增生综合征(XLP),包括XLP-1和XLP-2(XIAP),是最经典的EBV驱动HLH,分别对应SH2D1A及BIRC4两种基因突变。其他EBV驱动HLH还包括IL-2诱导的T细胞激酶缺乏(IL-2-inducible T-cell kinase deficiency,ITK)、CD27缺乏以及镁离子转运基因(magnesium transporter gene,MAGT1)的突变。

2. 继发性HLH:与各种潜在疾病有关,是由感染、肿瘤、风湿性疾病等多种病因启动免疫系统的活化机制所引起的一种反应性疾病,通常无家族病史或已知的遗传基因缺陷。对于未检测出目前已知的致病基因,但原发病因不明的患者仍归类于继发性HLH。① 感染相关HLH:是继发性HLH最常见的形式,包括病毒、细菌、真菌以及原虫感染等,可以表现为感染触发和(或)宿主免疫损害时的机会致病。无论是在健康人群还是在免疫抑制患者的再激活,病毒感染是最常见的诱因。疱疹病毒,尤其是EBV感染是最主要的诱因。② 恶性肿瘤相关HLH:恶性肿瘤患者容易罹患HLH,主要是血液系统肿瘤,可见于淋巴瘤、急性白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征等。HLH也在少数实体肿瘤患者中发生,包括胚胎细胞肿瘤、胸腺瘤、胃癌等。其中淋巴瘤相关HLH最为常见,尤以T细胞和自然杀伤(NK)细胞淋巴瘤多见。③ 巨噬细胞活化综合征(MAS):是HLH的另一种表现形式,目前认为超过30种系统性或器官特异性自身免疫性疾病与HLH相关。其中,全身性青少年特发性关节炎(sJIA)是MAS最多见的病因,系统性红斑狼疮(SLE)和成人斯蒂尔病(AOSD)也是常见病因。④ 其他类型的噬血细胞综合征:妊娠、药物、器官和造血干细胞移植也可诱发HLH。罕见的HLH诱因还包括代谢性疾病,如赖氨酸尿性蛋白耐受不良、多种硫酸酯酶缺乏和脂质贮积病等。

二、HLH诊断标准

1. HLH-2004诊断标准^[5]:目前公认的HLH诊

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.004

通信作者:王昭,100050,首都医科大学附属北京友谊医院血液科,Email:zhaowww263@yahoo.com;王天有,100045,首都医科大学附属北京儿童医院,Email:wangtianyou@bch.com.cn

断标准由国际组织细胞协会于 2004 年修订,符合以下两条标准中任何一条时可以诊断 HLH。(1) 分子诊断符合 HLH:在目前已知的 HLH 相关致病基因,如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3B1、MAGT1、CD27 等发现病理性突变。(2) 符合以下 8 条指标中的 5 条:① 发热:体温 $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,持续 $>7\text{ d}$;② 脾大;③ 血细胞减少(累及外周血两系或三系):血红蛋白 $<90\text{ g/L}$,血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致;④ 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;⑤ 在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞;⑥ 血清铁蛋白升高:铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$;⑦ NK 细胞活性降低或缺如;⑧ sCD25(可溶性白细胞介素-2 受体)升高。

2. 关于 HLH-2004 诊断标准的补充说明:无论在儿童还是成人患者,HLH-2004 诊断指南都是目前临床诊断 HLH 应该遵循的原则。新的检测手段将在 HLH 诊断中发挥作用^[6-7]。例如,NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的功能学检查,特别是脱颗粒功能检测(ΔCD107a)将成为诊断 HLH 的重要手段之一;穿孔素、颗粒酶 B、SAP、XIAP 等与 HLH 缺陷基因相对应的蛋白表达量的检测可以成为快速鉴别原发性 HLH 的可靠依据。由于 HLH 的很多临床表现和实验室发现都可以用淋巴细胞和组织细胞浸润组织器官及高细胞因子血症来解释,因此高通量检测 HLH 相关细胞因子谱,可以协助提高诊断 HLH 的敏感性和特异性^[8]。

3. HLH 中枢神经系统受累(CNS-HLH)^[9-11]:可作为 HLH 首发症状出现,也可发生于 HLH 后期病程中。表现为神经和(或)精神症状(如易激惹、惊厥、癫痫、脑膜刺激征、意识改变、共济失调、偏瘫等)、CNS 影像学异常(头颅 MRI 提示脑实质或脑膜异常改变)、脑脊液(CSF)异常[脑脊液细胞 $>5\text{ 个}/\mu\text{l}$ 和(或)蛋白质升高 $>35\text{ g/L}$]等。当 HLH 患者出现上述一项或多项征象时,需考虑 CNS-HLH。

三、HLH 诊断程序

HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病,因此及时发现 HLH 疑似病例并正确诊断至关重要。并且,HLH 的病因治疗与疾病的预后转归关系密切,因此所有患者在诊断 HLH 的同时均应积极寻找潜在的病因。诊断 HLH 的过程建议遵循以下原则。

1. 及时发现疑似 HLH 的患者^[1, 12]:当患者出

现持续发热、血细胞减少、肝脾肿大或不明原因的严重肝功能损伤时应当怀疑 HLH 的可能;同时,在此基础上合并铁蛋白的显著升高也具有强烈的提示意义。对疑似患者应及时完善与 HLH 诊断相关的检查。

2. 根据 HLH-2004 诊断标准,完善与诊断相关的检查^[6, 13]:NK 细胞活性降低是指 NK 细胞杀伤靶细胞的功能降低,不能简单地以 NK 细胞的数量或比例来替代。关于 NK 细胞活性的检测方法,国内外没有统一的规定,推荐使用荧光细胞构建与流式细胞技术相结合的手段检测 NK 细胞杀伤活性方法。关于 sCD25 水平,国际组织细胞协会曾定义为 $\geq 2\text{ }400\text{ IU/ml}$,但很多研究以 pg/ml 作为检测单位,这与检测的方法不同有关。根据国内协作组研究结果和梅奥医学中心的结果推荐,sCD25 水平 $\geq 6\text{ }400\text{ pg/ml}$ 也可以作为诊断标准之一。需要指出的是,噬血现象不是诊断 HLH 的充分必要条件。NK 细胞和 CTL 细胞的功能学检查,以及 HLH 细胞因子谱检测也是协助诊断 HLH 的重要手段。

3. 筛查导致 HLH 的潜在疾病,确定 HLH 的类型^[4, 14-16]:通过仔细询问病史、查体,以及相关实验室检查,确定导致 HLH 的可能原因。(1) 病史询问:应仔细询问婚育史、家族史、过敏史,有无皮疹或淋巴结肿大,有无发热、盗汗、体重下降;详细了解特殊药物使用情况;详细询问旅游史,特别是有无热带地区旅游史。(2) 感染因素:完善细菌、真菌、病毒、寄生虫等相关检查。需要指出的是,EBV 感染都可能参与在各种类型 HLH 的复杂的疾病过程中,因此诊断 EBV-HLH 需要全血和(或)血浆中检测出 EBV-DNA,和(或)活体组织病理检查 EBV 编码的小 RNA(EBER)阳性,并排除其他可能导致 HLH 的原因。血清 EBV 抗体阳性可作为 EBV 感染的参考。(3) 肿瘤因素:恶性肿瘤引起 HLH 的原因有多种,可先于恶性肿瘤诊断之前发生,也可在肿瘤的治疗过程中出现,绝大多数由血液系统恶性疾病引起。根据典型病史,结合 PET-CT、免疫分型、染色体、病理活检等检查手段在鉴别肿瘤相关 HLH 中具有重要的临床意义。(4) 风湿免疫病因素:区别于其他类型 HLH 的主要表现在于此类患者在疾病早期多表现为非感染因素的白细胞、血小板升高,C-反应蛋白升高,红细胞沉降率增快,纤维蛋白原升高。但是随着疾病的进展,外周血细胞计数的进行性下降和炎症指标的异常是协助诊断的重要指标。(5) 基因缺陷:无论儿童还是成人,都存在原发性 HLH 的可

能。基因测序确定 HLH 相关缺陷基因是诊断原发性 HLH 的金标准。由于基因测序费时长,花费大,对于 HLH 患者排查原发性 HLH 可能的临床诊断思路可遵循以下原则选择进行:① 所有确诊 HLH 的患者都应进行功能学检查,包括 NK 细胞活性和脱颗粒功能检测(NK 细胞和 CTL 细胞膜 Δ CD107a),穿孔素、颗粒酶 B、SAP、XIAP 等与 HLH 缺陷基因相对应的蛋白表达量的检测。对于检测结果存在明确异常的患者应及时送检基因测序。② 发病年龄 ≤ 2 岁的患者,应送检基因测序。③ 未找到明确病因的患者,应送检基因测序。④ 反复发作的患者,应送检基因测序。

需要指出的是,关于 HLH 相关致病基因的研究仍在不断的发展中,对于未能在目前已知的 HLH 相关致病基因上发现异常突变,但功能学检查却持续异常的患者,不能除外原发性 HLH 的可能。

四、HLH 的治疗

HLH 的治疗分为两个方面,一方面是诱导缓解治疗,以控制过度炎症状态为主,达到控制 HLH 活化进展的目的;另一方面是病因治疗,以纠正潜在的免疫缺陷和控制原发病为主,达到防止 HLH 复发的目的^[1]。

1. 诱导治疗:目前广泛应用的标准治疗方案是 HLH-1994^[17] 或 HLH-2004 方案^[5],由国际组织细胞协会分别于 1994 年制定,2004 年修订。HLH-1994 的 8 周诱导治疗包括地塞米松、依托泊苷(Etoposide, VP-16),以及鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松。HLH-2004 是基于 HLH-94 的重新修订,将环孢霉素(cyclosporine A, CsA)提前至诱导期与 VP-16 同时使用。根据 HLH-1994 和 HLH-2004 治疗方案的前瞻性临床研究结果和国际组织细胞协会的最新意见,推荐在 HLH 诱导治疗期使用 HLH-1994 方案:VP-16:第 1~2 周 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、1 周 2 次,第 3~8 周 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ 、1 周 1 次;地塞米松:第 1~2 周 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第 3~4 周 $5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第 5~6 周 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第 7 周 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第 8 周减量至停药。

该诱导方案中 VP-16 的剂量为每次 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。若患者体重 $< 10 \text{ kg}$,VP-16 剂量也可按 $5 \text{ mg}/\text{kg}$ 来计算。由于青少年/成人对依托泊苷的需求量和耐受性均相对较低,对于 VP-16 的使用建议进行了年龄相关性调整^[18]:15 岁以下患者 $75 \sim 150 \text{ mg}/\text{m}^2$,15~39 岁患者 $75 \sim 100 \text{ mg}/\text{m}^2$,40 岁及以上患者 $50 \sim 75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。在年长患者中减低 VP-16 用量使

患者在治疗过程中有更好的耐受性并且对疗效影响不大。地塞米松(Dex)给予口服或静脉注射均可,后者为初始治疗的首选。类似 HLH-94 的治疗方案(调整剂量及用药时间)常常可以个体化应用于不同状态的患者。需要指出的是,部分风湿免疫病相关 HLH 和轻型的 HLH 患者可以在单纯应用糖皮质激素冲击治疗后获益,一些特殊病原体(如杜氏利什曼原虫、布氏杆菌病等)感染的 HLH 患者可以通过针对原发病的治疗获得缓解,无需加用细胞毒药物及免疫调节药物。

2. CNS-HLH 治疗^[17]:对有中枢神经系统受累证据的患者,病情允许时应尽早给予鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松(MTX/Dex),剂量如下:年龄 < 1 岁, $6 \text{ mg}/2 \text{ mg}$ (MTX/Dex);1~2 岁, $8 \text{ mg}/2 \text{ mg}$;2~3 岁, $10 \text{ mg}/4 \text{ mg}$; > 3 岁, $12 \text{ mg}/5 \text{ mg}$ 。每周鞘内注射治疗需持续到中枢神经系统(临床和 CSF 指数)恢复正常至少 1 周后。

3. 挽救治疗:初始诱导治疗后的 2~3 周应进行疗效评估,对于经初始诱导治疗未能达到部分应答及以上疗效的患者建议尽早接受挽救治疗^[12]。关于 HLH 的挽救治疗,国内外尚无统一的推荐方案。综合目前各临床试验的研究结果和药物在我国的上市情况,推荐下列挽救治疗方案。(1) DEP 或 L-DEP 联合化疗方案^[19-20]:DEP 方案是一种由脂质体多柔比星、VP-16 和甲泼尼龙组成的联合化疗方案。起始剂量为脂质体多柔比星 $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1,VP-16 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1(年龄剂量调整原则可参照诱导治疗方案),甲泼尼龙 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ d1~3, $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ d4~7, $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ d8~10, $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 维持至下一疗程。该方案每 2 周重复一次,第 2 次及以后重复时,甲泼尼龙起始剂量可改为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。病情缓解后积极过渡到原发病治疗或造血干细胞移植。对于难治性 EBV-HLH,可在 DEP 方案的基础上加用培门冬酶或门冬酰胺酶。培门冬酶的推荐剂量为 $1800 \text{ U} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,在疗程的第 3 天使用。也可换算成等效的左旋门冬酰胺酶使用。培门冬酶或门冬酰胺酶使用的间隔时间为 1 个月,即可以采用 L-DEP 和 DEP 交替的化疗方案。(2) 混合免疫治疗(HIT-HLH):该方案抗胸腺细胞球蛋白(ATG) $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ d1~5;VP-16 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,在第一剂 ATG 使用后的 $(7 \pm 2) \text{ d}$ 给药,此后每周重复给药 1 次,共 7 次;地塞米松 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$, $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$, $5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times$

14 d, 2.5 mg · m⁻² · d⁻¹ × 14 d, 1.25 mg · m⁻² · d⁻¹ × 14 d。

4. 维持治疗^[17]:若患者在诱导治疗的减量过程中无复发表现,并且免疫功能恢复正常,且没有已知的 HLH 相关基因缺陷,可在 8 周诱导治疗后停止针对 HLH 的治疗。符合 allo-HSCT 指征的患者应尽早进行。对于暂时不能进行 allo-HSCT 的原发性 HLH 患者,根据 HLH-94 方案,维持治疗为地塞米松加 VP-16 (VP-16 150 mg · m⁻² · d⁻¹, 2 周 1 次;地塞米松 10 mg · m⁻² · d⁻¹ × 3 d, 2 周 1 次,交替使用)。血压稳定和肝肾储备功能良好的患者可加用 CsA 6 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 血药浓度可控制在 200 μg/L 左右。必须指出的是,对于继发性 HLH 患者应在 HLH 诱导治疗后病情得到有效控制时应积极针对原发病治疗。

5. 异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT)^[21]: Allo-HSCT 的指征包括:①持续 NK 细胞功能障碍;②已证实为家族性/遗传性疾病的患者;③复发性/难治性 HLH;④中枢神经系统受累的 HLH 患者。即使患者的确切病因并未明确,当确诊 HLH 时也应开始寻找供者,因为发病至移植的时间是一个影响 HLH 进展和死亡的因素。移植应尽可能在患者药物治疗达到临床缓解后及时进行。符合上述条件的患者即使只有单倍体供者,在有条件的移植单位可以积极进行。在选择亲缘供者时应全面评估供者的 NK 细胞活性和脱颗粒功能检测、与 HLH 缺陷基因相对应的蛋白检测,以及 HLH 缺陷基因筛查,并检测 EBV-DNA。一般情况下,明确诊断 MAS 的患者并不推荐 allo-HSCT,而难治/复发的 EBV-HLH 和高侵袭性淋巴瘤相关 HLH 患者则可能从 allo-HSCT 中获益。

6. 支持治疗^[12]:HLH 患者常常合并感染和多脏器功能的受累。支持治疗的准则应与正在进行 HSCT 患者的标准相似,包括预防卡氏肺孢子虫肺炎及真菌感染、静脉补充免疫球蛋白和防范中性粒细胞减少症。任何新出现的发热,需考虑 HLH 复发以及机会性感染的可能,并经验性广谱抗生素治疗。

HLH 患者由于严重的血小板减少和凝血功能异常,自发性出血的风险很高。治疗期间的目标是将血小板计数维持在 50 × 10⁹/L 以上。对于急性出血患者应输注血小板、新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物,必要时需要补充活化 VII 因子。重组人血小板生成素 (rhTPO) 也可在 HLH 治疗期间用于提高血小板计数水平。

由于炎症反应或可能的药物毒性损害,患者可能在疾病过程中出现或发展为心功能、肝功能、肾功能等多脏器不全。因此,在诊断时应充分评估患者的脏器储备功能,并给予对症支持治疗,严密监测脏器功能。

7. 疗效评价^[22]:诱导治疗期间,建议每 2 周评估一次疗效。疗效评价的主要指标包括 sCD25、铁蛋白、血细胞计数、三酰甘油、噬血现象、意识水平 (有 CNS-HLH 者)。(1) 完全应答 (complete response):上述所有指标均恢复正常范围。(2) 部分应答 (partial response): ≥ 2 项症状/实验室指标改善 25% 以上,个别指标需达到以下标准:① sCD25 水平下降 1/3 以上;② 铁蛋白和三酰甘油下降 25% 以上;③ 不输血情况下:中性粒细胞 < 0.5 × 10⁹/L 者,需上升 100% 并 > 500 × 10⁹/L;中性粒细胞 0.5 ~ 2.0 × 10⁹/L 者,需增加 100% 并恢复正常;④ ALT > 400 U/L 者,需下降 50% 以上。

志谢 感谢以下国际专家为本共识提出宝贵意见:Jan-Inge Henter (Karolinska Institute, Sweden); Gritta Janka (University of Hamburg, Germany); Milen Minkov (Medical University of Vienna, Austria); Itziar Astigarraga (Hospital Universitario Cruces Barakaldo, Spain); Angelo Ravelli (University of Genoa, Giannina Gaslini Institute, Italy); Paul La Rosee (Jena University Hospital, Germany)

执笔者:王昭(首都医科大学附属北京友谊医院血液科);王天有(首都医科大学附属北京儿童医院)

参与本共识修订讨论的专家(按姓氏笔画排列):王天有(首都医科大学附属北京儿童医院);王昭(首都医科大学附属北京友谊医院血液科);王贵强(北京大学第一医院感染疾病科);王旻璇(首都医科大学附属北京友谊医院血液科);于洁(重庆医科大学附属儿童医院血液科肿瘤科);方拥军(南京医科大学附属儿童医院血液科);方建培(中山大学附属第二医院儿科);刘震(四川大学华西医院血液科);孙立荣(青岛大学附属医院小儿血液科);李昂(首都医科大学附属北京地坛医院);李娟(中山大学附属第一医院血液科);汤永民(浙江大学医学院附属儿童医院血液科);张蕊(首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心);陈协群(第四军医大学西京医院血液内科);陈静(上海儿童医学中心血液肿瘤科);陈新石(《中华医学杂志》编辑部);金洁(浙江大学医学院附属第一医院血液科);胡绍燕(苏州大学附属儿童医院血液科);胡豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科);贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心);曹彬(中日友好医院呼吸与危重症医学科);黄晓军(北京大学人民医院血液病研究所);谢雯(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心);曾小峰(中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科);廖慧钰(首都医科大学附属北京佑安医院肝病科)

参 考 文 献

- [1] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 605-611. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.605.
- [2] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(2): 95-109. DOI: 10.1007/s00431-006-0258-1.
- [3] Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *J Pediatr*, 2013, 163(5): 1253-1259. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.053.
- [4] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1503-1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- [5] Henter JI, Horne AC, 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.
- [6] Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 119(12): 2754-2763. DOI: 10.1182/blood-2011-08-374199.
- [7] Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(3): 275-287. DOI: 10.1111/bjh.12138.
- [8] Xu XJ, Tang YM, Song H, et al. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children [J]. *J Pediatr*, 2012, 160(6): 984-990. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.11.046.
- [9] Horne A, Trottestam H, Aricó M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2008, 140(3): 327-335. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06922.x.
- [10] Rego I, Severino M, Micalizzi C, et al. Neuroradiologic findings and follow-up with magnetic resonance imaging of the genetic forms of haemophagocytic lymphohistiocytosis with CNS involvement [J]. *Pediatric Blood Cancer*, 2012, 58(5): 810-814. DOI: 10.1002/pbc.23405.
- [11] Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Neurology*, 2012, 78(15): 1150-1156. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824f800a.
- [12] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2011, 118(15): 4041-4052. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127.
- [13] Zhang J, Wang Y, Wu L, et al. Application of an improved flow cytometry-based NK cell activity assay in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(6): 828-834. DOI: 10.1007/s12185-017-2195-3.
- [14] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010 [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(1): 35-39. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181f84a52.
- [15] Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4): 539-549. DOI: 10.1111/bjh.13462.
- [16] Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015: 177-182. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.177.
- [17] Henter JI, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society [J]. *Medical and Pediatric Oncology*, 1997, 28(5): 342-347. DOI: 10.1002/(SICI)1096-911X(199705)28:5.
- [18] Henter JI, Chow CB, Leung CW, et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection [J]. *Lancet*, 2006, 367(9513): 870-873. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68232-9.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Jordan MB, Filipovich AH. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles begins with a single (big) step [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(7): 433-437. DOI: 10.1038/bmt.2008.232.
- [22] 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.

(收稿日期:2017-11-25)

(本文编辑:陈新石 周阳)