

噬血细胞综合征诊治研究进展

丁永芳, 刘成军

重庆医科大学附属儿童医院重症医学科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年3月24日; 录用日期: 2025年4月19日; 发布日期: 2025年4月27日

摘要

噬血细胞综合征(HPS)亦被称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH), 可分为原发性(遗传性) HLH和继发性(获得性) HLH两类, 是由多种因素导致的一种严重的危及生命的恶性炎症反应和组织损伤的临床综合征。HLH临床表现复杂多样, 症状、体征缺乏特异性, 主要表现为发热、肝脾淋巴结肿大、血象异常、凝血障碍等。由于HLH发病机制和临床表现尚未得到充分的认识, 容易漏诊、误诊, 且病情进展快, 病死率很高, 因此早期做出诊断并尽早进行相应的治疗非常关键。本文针对HLH诊断与治疗的新进展进行系统性综述, 旨在为HLH的临床诊疗提供借鉴与参考。

关键词

噬血细胞综合征, 诊断, 治疗

Research Progress on Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Syndrome

Yongfang Ding, Chengjun Liu

Department of Intensive Care Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Mar. 24th, 2025; accepted: Apr. 19th, 2025; published: Apr. 27th, 2025

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HPS), also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), can be divided into two types: primary (hereditary) HLH and secondary (acquired) HLH. It

is a serious and life-threatening clinical syndrome caused by multiple factors, characterized by malignant inflammatory reactions and tissue damage. The clinical manifestations of HLH are complex and diverse, with symptoms and signs lacking specificity. The main manifestations include fever, enlarged liver and spleen lymph nodes, abnormal blood tests, and coagulation disorders. Due to the insufficient understanding of the pathogenesis and clinical manifestations of HLH, it is easy to miss diagnosis and misdiagnosis, and the disease progresses rapidly with a high mortality rate. Therefore, early diagnosis and corresponding treatment are crucial. This article provides a systematic review of the new developments in the diagnosis and treatment of HLH, aiming to provide reference and guidance for the clinical diagnosis and treatment of HLH.

Keywords

Hemophagocytic Syndrome, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS), 又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 其核心的机制为自然杀伤细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞免疫功能受损, 单核巨噬细胞系统的异常激活、增殖, 产生大量的细胞因子, 形成细胞因子风暴, 引起全身免疫系统紊乱, 对机体组织器官造成损伤, 造成多器官功能衰竭[1]。1939 年, Scott 和 Robb-Smith 首次提出组织细胞性髓性网状细胞增生症的概念[2]。直至 1991 年, 国际组织细胞协会将其正式命名为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症[3], 并沿用至今。HLH 主要特征为发热、肝脾及淋巴结肿大、凝血功能障碍、铁蛋白和其他全身炎症标志物升高等, 与脓毒血症、肝硬化合并感染等相似。现有的诊断标准缺乏敏感性和特异性[4], 容易漏诊、误诊, 且病情进展快, 病死率很高, 因此早期做出诊断并尽早进行相应的干预非常有必要。

2. HLH 分类

HLH 可以发生在任何年龄, 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[4][5]。HLH 根据病因可分为原发性 HLH (primary HLH, pHLH)和继发性 HLH (secondary HLH, sHLH)两类, 临床以 sHLH 为多见。pHLH 通常是由影响细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞功能、淋巴细胞存活或炎性小体激活的基因中的致病性变异引起的, 主要以儿童多见, 遗传方式主要为性染色体和(或)常染色体隐性遗传。根据遗传基因缺陷将 pHLH 归类为家族性 HLH、免疫缺陷综合征相关 HLH、X 连锁淋巴增生性疾病、EB 病毒驱动型 HLH [6]。sHLH 可分为感染相关 HLH (如 EB 病毒等病毒、细菌、真菌、支原体、原虫等感染)、恶性肿瘤相关 HLH (如淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等)、自身免疫性疾病相关 HLH (如幼年特发性关节炎、系统性红斑狼疮、川崎病等), 又称为巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS); 以及继发于妊娠、药物、器官和造血干细胞移植、嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)免疫治疗、遗传代谢性疾病等其他类型 HLH [5][6]。感染和恶性肿瘤单独作用或与上述遗传易感因素协同作用, 是常见的 HLH 触发因素[5]-[7]。其中感染所致 HLH 发病率最高, 而 EB 病毒感染则是亚洲国家感染相关性 HLH 的首要病因[4][5]-[8]。随着 CAR-T 细胞领域的进步, 越来越多的人认识到 CAR-T 系

HLH 样毒性胞输注后的 HLH 样毒性在患者中广泛发生, 就 CAR-细胞输注后 HLH 样毒性表现的关系, Melissa 等人提出了免疫效应细胞(immune effector cell, IEC)相关 HLH 样综合征(Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, IECHS)这一术语来描述这种新出现的毒性[9]。

3. HLH 诊断

对 HLH 而言, 目前公认的 HLH 诊断标准依旧为 HLH-2004 方案[10], 其将基因检测、临床表现和实验室检查结果结合。若分子诊断发现如下 HLH 相关致病基因: 目前已知的相关致病基因, 如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP381、MAGT1、CD27 等发现病理性突变, 方可诊断原发性 HLH。与患有 HLH 的成年人相比, 儿童更常进行分子诊断。但由于基因检测的价值有限, 结合临床及实验室检查特点, 符合以下 8 条指标中的 5 条亦可明确: ① 发热: 体温 $> 38.5^{\circ}\text{C}$, 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 $< 15\text{ g/L}$ 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。

上述诊断标准中其临床表现和体征缺乏特异性, 实验室指标相对特异性较高, 如 NK 细胞活性、sCD25, 但检测手法复杂, 需特殊实验室条件, 基因检测亦因检测费用及技术等问题尚未能普遍开展, 故临床应用中需结合患者具体情况综合判断。此外, 国际组织细胞协会定义的 sCD25 水平升高是指 sCD25 $\geq 2400\text{ U/ml}$, 而国内外研究认为 sCD25 $\geq 6400\text{ pg/ml}$ 是 HLH 的有效诊断指标[6]。基本上, 患有全身性疾病的所有 HLH/MAS 患者都有铁蛋白升高。在 HLH 患儿中, 铁蛋白水平 $> 500\text{ }\mu\text{g/L}$ 的敏感性为 84% [11], 并且在组织细胞学会进行的临床试验中作为临界值, 但在其他情况下, 该水平与较差的特异性相关, 因此使用了更高的铁蛋白临界值[12]。有研究认为, 当血清铁蛋白的临界值为 $10,000\text{ }\mu\text{g/L}$ 时, 诊断 HLH 的灵敏度和特异度均为 90%以上[13]。

早期疾病表现可能尚未进展到 8 个标准中的 5 个, 有些患者可能从未达到标准, 包括那些具有非典型表现的患者, 例如孤立性中枢神经系统疾病或急性肝功能衰竭[14]。HLH 中枢神经系统受累(central nervous system-HLH, CNS-HLH)受累未包括在上述标准中; 然而, 它发生在 30%至 73%的 HLH 患者中, 可能包括癫痫发作、局灶性缺陷、脑膜裂和意识水平改变; 并预示着更糟糕的结果[15]。HLH 中枢神经系统受累可为 HLH 首发临床表现, 也可在 HLH 病程中发生[16][17]。所有接受 HLH 评估的患者都应怀疑存在[4], 患有 HLH 的儿童的风险高于成人, 特别是有遗传原因的儿童[18][19]。所有疑似 CNS-HLH 的患者都建议进行头颅影像学检查和腰椎穿刺脑脊液检测[6]-[15]。需要注意的是, 以 CNS 症状起病的原发性 HLH 临床表现通常不典型, 少数原发性 HLH 患者以难以控制的脑白质病变为主要临床表现而就诊于神经内科, 而淋巴造血系统症状及 HLH 相关实验室检查指标等变化不明显, 缺乏特异性, 极易漏诊、误诊[6]-[20]。

近年随着基因检测技术的发展及对该病的进一步认识, HLH 相关致病基因被发现的越来越多, 但仍有近 10%的 HLH 患者中未发现这些 HLH 基因的致病性突变[21][22], 尽管人们强烈怀疑是 pHLH, 这表明 HLH 的潜在遗传基础仍不清楚。目前有研究发现, NBAS 缺乏可能通过失调的溶泡运输途径促进 HLH 的发展, 是一个 HLH 易感基因[23]。亦鉴于遗传原因在儿童中的高患病率和阳性发现的巨大临床影响, 建议对儿童和高危成人进行早期基因检测, 最好使用多基因面板或全外显子组/基因组测序[4]。越来越多的数据表明, 对高危人群(如住院婴儿)进行快速全基因组测序可以缩短诊断时间, 从而改善护理并降低总体医疗成本[24]。

专门的生物标志物(如 sIL-2R α 、IL-18、CXCL9)可能对 HLH/MAS 更有特异性, 但结果往往不够快, 无法在早期决策中发挥作用[4]。Shimizu 等[25]研究发现, 与 EBV-HLH 患者相比, MAS 患者 IL-18 水平更高。亦有研究发现, HLH 患者中 IL-18 水平升高有助于诊断 HLH。因此, 监测 IL-18 的水平有助于鉴别 EBV-HLH 与 MAS。HLH 的非特异性临床症状及实验室检查结果, 也可以在脓毒症中观察到。为此, 有研究表明, CD8⁺ T 细胞激活可以区分原发性和感染相关的噬血细胞淋巴瘤组织细胞增多症患者和早期脓毒症患者[26] [27]。未来, 随着新型专门的生物标志物和检测技术的发展, HLH 的诊断将更加精准和个体化。

HLH-2004 方案既往是一项主要针对儿科群体临床试验的纳入标准, 之后被外推到成人 HLH 的诊断上, 但该诊断标准对于成人可能并不合适[28] [29]。由于 HLH-2004 中 8 项临床症状和实验室检查缺乏特异性, sIL2r 和 NK 功能监测难以临床推广应用, 因此 2014 年 Fardet 等[30]报道了 HScore, 是在主要患有恶性疾病或感染相关 HLH 的成年人中开发的, 以评估 sHLH 发生风险和诊断。最重要的是, 成人的 HScore 考虑了免疫缺陷/免疫抑制的存在。该评分系统包括 9 个变量积分, 包括 3 个临床变量, 即已知潜在的免疫抑制状态(HIV 阳性或长期接受如糖皮质激素、环孢素等免疫抑制治疗)、高温、器官肿大, 5 个生物变量, 即甘油三酯、铁蛋白、血清谷草转氨酶和纤维蛋白原水平、细胞减少症(血红蛋白 ≤ 92 g/L 和/或白细胞 $\leq 5 \times 10^9$ /L 和/或血小板 $\leq 110 \times 10^9$ /L), 1 个细胞学变量, 即骨髓吸出物上的噬血细胞增多症特征。分配给每个变量的可能点数范围从已知潜在免疫抑制的 0~18 到甘油三酯水平的 0~64。总分为 90~250, 以 169 为截断点, 可识别出 90% 的 HLH 患者[31]。然而, 上述积分指标中未量化 sCD25 标准, 因此也存在一定的不足。HLH-2004 和 HScore 对重症患者均适用, 然而 HScore 诊断效能更佳[32]。亦有研究证实, HLH-2004 标准和 HScore 对 HLH 具有良好的鉴别能力, 而 HScore 可提高诊断自身免疫性 HLH 的准确性[33]。最近, 其他工具提供了更连续的测量方法, 也已经被确定, 如 MAS 分类标准、MS 评分和 ESR/铁蛋白比率[4]。一旦怀疑患有 HLH/MAS, 应立即开始彻底检查, 并应针对最有可能的致病因素进行定制, 特别注意患者的年龄、家族史、感染暴露/风险、最近的治疗和潜在疾病。尽管 HLH/MAS 被认为是由多种宿主和环境因素的相互作用引起的, 但现有数据通常表明只有一种病因[4]。

4. HLH 治疗

HLH 的治疗取决于 HLH 的种类、潜在的触发因素、临床表现的紧急程度和严重程度[34]。有研究认为, HLH 治疗的难治性和疾病的严重程度与 HLH 基因变异的存在有关[35]。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[8]。并且, HLH 患者常常合并感染和多脏器功能的受累, 支持对症治疗亦尤为重要。

4.1. 一线治疗(诱导缓解性治疗)

目前广泛应用的标准治疗方案是 HLH-1994 或 HLH-2004 方案。HLH-1994 方案适用于各种类型 HLH 的一线诱导治疗。8 周诱导治疗包括依托泊苷(etoposide, VP-16)和地塞米松, 以及鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松, 在改善初诊 HLH 患者的预后取得了卓越成就。在 HLH-94 方案的基础上, Henter J 等提出 HLH-2004 方案, 即将环孢素(cyclosporine, CsA)提前至诱导缓解期使用, 对中枢神经系统 HLH 患者联合地塞米松及甲氨蝶呤鞘内注射治疗[10]。最近来自 HLH Registry 的信息表明, 74% 接受一线依托泊苷治疗的患者在 1 年后仍然存活[36]。依托泊苷在恶性相关 HLH 中的应用目前尚不清楚[37]。

4.2. 挽救治疗

无论是 HLH-94 还是 HLH-04 均未提出针对治疗无效患者的挽救治疗方案。2022 年我国发布了《中

《淋巴瘤综合诊断与治疗指南》指出,初始诱导治疗后2周应进行疗效评估,未能达到部分应答(partial response, PR)及以上疗效的难治性 HLH 患者建议尽早接受挽救治疗。复发性 HLH 可以采用原方案重复或采用与初始诱导治疗不同的挽救治疗方案[6]。

4.2.1. DEP 方案、L-DEP 方案

DEP 方案将经典的细胞毒类药物-依托泊苷,联合糖皮质激素冲击治疗,并以广谱的抗肿瘤药物多柔比星为重要补充,具有更强的免疫抑制效用,能有效抑制炎症因子分泌及其引起的浸润性损伤[6]-[38]。王旖旎等提出 DEP 方案用来治疗那些 HLH-94/HLH-04 方案无效的患者,疗效明显[39]。但该方案的反应持续时间相对较短,并存在胃肠道出血的风险。随后,该研究组调整治疗方案,在 DEP 方案中修改甲强龙的剂量和持续时间,并将其与聚乙二醇-门冬酰胺酶组合(即 L-DEP 方案),发现在 HSCT 治疗难治性 EBV-HLH 之前,L-DEP 是一种安全有效的挽救治疗,并增加了此类患者接受 HSCT 的可能性[40]。L-DEP 方案针对性清除感染相关 NK 细胞及 T 细胞,以期进一步提高 EB 病毒感染相关 HLH 患者生存率。应用含有低剂量依托泊苷和/或细胞因子导向药物的新方案治疗 HLH/MAS 具有抑制炎症的潜力,同时最大限度地减少治疗相关的毒性[41]。

4.2.2. 芦可替尼(Ruxolitinib)

一种 JAK1/2 抑制剂,应用芦可替尼后细胞因子谱包括 IL-1、IL-2、IL-4、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 等均发生显著变化。是首个报道对成人继发性 HLH 有效的靶向治疗药物,现逐渐推广至儿童中使用。成人推荐剂量为 10 mg 2 次/天,而儿童根据年龄、体重的不同推荐如下:14 岁以下, ≤ 10 kg、 ≤ 20 kg 或 >20 kg,分别依次为 2.5 mg、5 mg 或 10 mg,2 次/天;14 岁及以上剂量同成人[6]-[42]。有研究表明,芦可替尼可以减轻小鼠模型和 HLH 患者的炎症[43][44]。现被用于许多 HLH 患者,包括儿童和成人,其中很大一部分患者表现出良好的反应[44]。可推荐单药治疗。有研究表明,芦可替尼一线治疗的总体反应率为 69%,其中 43% 的患者达到完全缓解,17.3% 达到部分缓解,9.6% 的患者显示 HLH 改善[42]。此外,芦可替尼联合糖皮质激素、芦可替尼联合 HLH-94 方案或芦可替尼联合 DEP 方案可能进一步提高疗效[6]。

4.2.3. 依帕伐单抗(Emapalumab)

一种干扰素(interferon, IFN)- γ 的单克隆抗体,能有效中和 IFN- γ 且控制过度炎症反应,也被用于儿童的一线 and 救助治疗。目前越来越多的证据支持 IFN- γ 通路参与 HLH [4]。一项关于依帕伐单抗用于治疗 34 名 HLH 儿童前瞻性研究得出[45],其中 27 名患有复发或难治性疾病或对常规疗法不耐受,7 名患有新诊断的 HLH。患者开始服用每 3 天 1mg/kg 的依帕伐单抗和地塞米松。根据临床反应,随后的依帕伐单抗剂量增加到 3、6 和 10 mg/kg,在一些患者中,还添加了依托泊苷。对于 27 名先前接受治疗的患者,在 8 周的研究期结束时,26% 的患者表现出完全缓解,30% 的患者表现为部分缓解,7% 的患者 HLH 有所改善。原发性 HLH 经治患者有效率 63%。根据临床和药代动力学评估调整其剂量,在治疗期间可连用地塞米松。IFN- γ 最近在美国被批准用于治疗难治性、复发性或进行性 HLH [46][47]。

4.2.4. 其他

主要为新型细胞因子靶向治疗及免疫治疗。包括 CD52 单抗(阿伦单抗)、IL-1 受体拮抗剂(阿那白滞素)、IL-6 受体拮抗剂(托珠单抗)、PD-1 抑制剂(纳武单抗)等,可根据国内外临床实践经验及患者实际状况个性化选择和应用,必要时亦可进入临床试验[6]。有研究认为,理想情况下应尽早启动靶向免疫调节治疗[4]。阿伦单抗(alemtuzumab)是一种以 CD52 为靶点的细胞毒性药物,可引发 T 和 B 淋巴细胞、NK 细胞以及单核/巨噬细胞的溶解。Marsh 等[48]的多中心回顾性研究应用阿伦单抗治疗 22 例难治性 HLH 患者,治疗有效率为 63.6%,77% 的患者可存活至接受 HSCT。阿那白滞素(anakinra)是一种 IL-1 受体拮

抗剂。它是一种毒性相对较低的药物, 具有较宽的治疗剂量范围, 较短的半衰期, 允许快速滴定, 可快速清除, 并且具有可接受的副作用和药代动力学数据, 支持静脉注射和皮下使用[49][50]。阿那白滞素通常是与全身皮质类固醇联合使用的一线药物, 特别是在严重或进展性疾病中阿那白滞素在非风湿病病因引发 sHLH 的危重患者中也有效[49]。即使在成人细菌性脓毒症患者中使用高剂量(高达 48 mg/kg/天), 也没有显示出免疫抑制的信号, 其治疗与伴有肝胆功能障碍和凝血功能障碍的脓毒症患者生存显著改善相关[51][52]。托珠单抗(Tocilizumab)是一种重组人源化 IL-6 受体单克隆抗体, 通过与可溶性和膜结合的 IL-6 受体结合来阻止 IL-6 的作用。它已被用于治疗各种自身免疫性疾病以及 CAR-T 细胞相关的严重细胞因子释放综合征。有研究报告了 9 例接受托珠单抗治疗的继发性 HLH 危重患者, 其中 4 例未接受额外的 HLH 定向治疗。9 名患者中有 8 名对托珠单抗治疗有反应, 症状完全缓解, 而 1 名患者出现难治性 HLH [53]。这表明 IL-6 可能在 MAS/sHLH 的发展中起到有限作用。目前, 在几种 JAK 抑制剂中, 只有芦可替尼被重点用于 HLH 的治疗。然而, 有病例报导, 一 85 岁患者在接受芦可替尼治疗 2 周后反应较差, 调整为托法替尼后治疗成功。这是首次使用托法替尼成功治疗 HLH 的报道, 表明这是一种很有前景的药物[54]。托法替尼的安全性和有效性需要在大型临床试验中进一步验证。

4.3. 维持治疗

一般推荐用于尚无法进行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)的原发性 HLH 患者[6]。目前国际组织细胞协会推荐使用以依托泊苷为基础的 HLH-94 方案尽早开展诱导治疗, 同时要对学生进行治疗, HLH-94 和 HLH-04 方案相同, 根据疾病类型及进展情况选择维持治疗[5]。

4.4. 异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)

1986 年, Fischer 等人首次通过同种异体造血干细胞(HSCT)治愈原发性 HLH [55]。从那时起, HSCT 已成为儿童 HLH 治疗的主要方法, 并越来越多地用于成人复发性 HLH 或已知遗传易感的 HLH [56][57]。对于难治复发性 HLH, 尤其是原发性 HLH, HSCT 是唯一的治愈手段。但 allo-HSCT 仍然显示出高死亡率。最近, 有研究开发了一种高效的小鼠造血干细胞基因编辑方案, 能够在体外和体内编辑 60%至 98% 的 UNC13D 等位基因。移植了 UN13D 编辑的造血干细胞的小鼠产生了具有多克隆 TCR 库的功能性 T 细胞应答, 能够清除淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)感染, 免受 HLH 的影响, 并且没有显示出任何治疗诱导的并发症, 如克隆生长。受这项成功的临床前概念验证研究的鼓舞, 他们将进一步开发基于异基因造血干细胞的基因组编辑策略来治疗人类中的 FHL3 (FHL3 是由 UNC13D 基因突变引起的) [58]。

4.5. CNS-HLH 治疗

对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。地塞米松是 HLH-04 治疗方案不可或缺的一部分, 因为它具有良好的中枢神经穿透性[10]。

4.6. 病因及支持对症治疗

HLH 治疗的关键是清除感染性诱因、抑制免疫系统过度活化和纠正潜在的遗传缺陷, 其治疗应与任何确定的潜在诱因的及时治疗相结合。HLH 患者常常合并感染和多脏器功能的受累。控制原发病和感染等其他诱发因素, 以防止 HLH 复发。支持对症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。支持治疗还应包括注意休息, 加强营养, 化疗期间有骨髓抑制、抵抗力降低, 注意保护性隔离、口腔及皮肤护理。

5. 总结

HLH 的临床症状和体征缺乏特异性, 病情进展迅速, 病死率高, 易出现漏诊或误诊。目前, HLH 的临床诊断方法仍以国际组织细胞协会推荐的 HLH-04 方案进行。但对 HLH 治疗, 现尚无理想的治疗方案, HSCT 是目前最有效的治疗方法。新发现的突变基因、截断值和特异性生物标志物, 提高了 HLH 诊断的特异性和敏感性。新的化疗方案、靶向药物、移植方案和单克隆抗体, 也为 HLH 治疗提供了更多选择, 仍需要进一步的前瞻性试验来确定不同 HLH 患者群体的最佳治疗方法。

参考文献

- [1] Lachmann, G., La Rosée, P., Schenk, T., Brunkhorst, F.M. and Spies, C. (2016) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Diagnostic Challenge on the ICU. *Der Anaesthetist*, **65**, 776-786. <https://doi.org/10.1007/s00101-016-0216-x>
- [2] Bodley Scott, R. and Robb-Smith, A.H.T. (1939) Histiocytic Medullary Reticulosis. *The Lancet*, **234**, 194-198. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)61951-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)61951-7)
- [3] Henter, J.I., Elinder, G. and Ost, A. (1991) Diagnostic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Seminars in Oncology*, **18**, 29-33.
- [4] Shakoory, B., Geerlinks, A., Wilejto, M., Kernan, K., Hines, M., Romano, M., *et al.* (2023) The 2022 EULAR/ACR Points to Consider at the Early Stages of Diagnosis and Management of Suspected Haemophagocytic Lymphohistiocytosis/macrophage Activation Syndrome (HLH/MAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 1271-1285. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224123>
- [5] 王昭, 王天有. 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.
- [6] 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.
- [7] Chesshyre, E., Ramanan, A.V. and Roderick, M.R. (2019) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Infections. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **38**, e54-e56. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002248>
- [8] Janka, G.E. and Lehmborg, K. (2014) Hemophagocytic Syndromes—An Update. *Blood Reviews*, **28**, 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.03.002>
- [9] Hines, M.R., Knight, T.E., McNerny, K.O., *et al.* (2023) Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistio-Cytosis-Like Syndrome (IEC-HS). *Transplantation and Cellular Therapy*, **29**, 438.e1-438.e16.
- [10] Henter, J., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., Imashuku, S., *et al.* (2006) HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [11] Henter, J., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., Imashuku, S., *et al.* (2006) HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [12] Shakoory, B., Poddighe, D., Cinar, O.K., *et al.* (2023) The Early Stages of Diagnosis and Management of Suspected Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome (HLH/MAS): A Systematic Literature Review. International Society for Systemic Autoinflammatory Diseases Congress.
- [13] Allen, C.E., Yu, X., Kozinetz, C.A. and McClain, K.L. (2007) Highly Elevated Ferritin Levels and the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **50**, 1227-1235. <https://doi.org/10.1002/pbc.21423>
- [14] Canna, S.W. and Marsh, R.A. (2020) Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **135**, 1332-1343. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000936>
- [15] Horne, A., Wickström, R., Jordan, M.B., Yeh, E.A., Naqvi, A., Henter, J., *et al.* (2017) How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? *Current Treatment Options in Neurology*, **19**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0439-4>
- [16] Zhao, C., Zhang, Q., Zhang, R., Lian, H., Ma, H., Zhao, X., *et al.* (2023) Genetic and Clinical Characteristics of Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children. *Annals of Hematology*, **103**, 17-28. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05499-6>
- [17] Ou, W., Ma, H., Wei, A., Zhao, Y., Zhang, L., Lian, H., *et al.* (2022) Clinical Significance of Cerebrospinal Fluid Soluble CD25 in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with Central Nervous System Involvement. *Pediatric Blood & Cancer*, **69**, e29712. <https://doi.org/10.1002/pbc.29712>
- [18] Koh, K., Im, H.J., Chung, N., Cho, B., Kang, H.J., Shin, H.Y., *et al.* (2014) Clinical Features, Genetics, and Outcome of

- Pediatric Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Korea: Report of a Nationwide Survey from Korea Histiocytosis Working Party. *European Journal of Haematology*, **94**, 51-59. <https://doi.org/10.1111/ejh.12399>
- [19] Deiva, K., Mahlaoui, N., Beaudonnet, F., de Saint Basile, G., Caridade, G., Moshous, D., *et al.* (2012) CNS Involvement at the Onset of Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Neurology*, **78**, 1150-1156. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31824f800a>
- [20] 刘彦权, 陈晓君, 曾敏娟, 等. 成人噬血细胞综合征诊疗研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(8): 952-958.
- [21] Cetica, V., Sieni, E., Pende, D., Danesino, C., De Fusco, C., Locatelli, F., *et al.* (2016) Genetic Predisposition to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Report on 500 Patients from the Italian Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 188-196.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.048>
- [22] Gadoury-Levesque, V., Dong, L., Su, R., Chen, J., Zhang, K., Risma, K.A., *et al.* (2020) Frequency and Spectrum of Disease-Causing Variants in 1892 Patients with Suspected Genetic HLH Disorders. *Blood Advances*, **4**, 2578-2594. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001605>
- [23] Bi, X., Zhang, Q., Chen, L., Liu, D., Li, Y., Zhao, X., *et al.* (2022) NBAS, a Gene Involved in Cytotoxic Degranulation, Is Recurrently Mutated in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01318-z>
- [24] Dimmock, D., Caylor, S., Waldman, B., Benson, W., Ashburner, C., Carmichael, J.L., *et al.* (2021) Project Baby Bear: Rapid Precision Care Incorporating rWGS in 5 California Children's Hospitals Demonstrates Improved Clinical Outcomes and Reduced Costs of Care. *The American Journal of Human Genetics*, **108**, 1231-1238. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.05.008>
- [25] Shimizu, M., Inoue, N., Mizuta, M., Nakagishi, Y. and Yachie, A. (2017) Characteristic Elevation of Soluble TNF Receptor II: I Ratio in Macrophage Activation Syndrome with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinical and Experimental Immunology*, **191**, 349-355. <https://doi.org/10.1111/cei.13026>
- [26] De Matteis, A., Colucci, M., Rossi, M.N., Caiello, I., Merli, P., Tumino, N., *et al.* (2022) Expansion of CD4^{dim}CD8⁺ T Cells Characterizes Macrophage Activation Syndrome and Other Secondary HLH. *Blood*, **140**, 262-273. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013549>
- [27] Chaturvedi, V., Marsh, R.A., Zoref-Lorenz, A., Owsley, E., Chaturvedi, V., Nguyen, T.C., *et al.* (2021) T-Cell Activation Profiles Distinguish Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Early Sepsis. *Blood*, **137**, 2337-2346. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009499>
- [28] Jordan, M.B., Allen, C.E., Greenberg, J., Henry, M., Hermiston, M.L., Kumar, A., *et al.* (2019) Challenges in the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatric Blood & Cancer*, **66**, e27929. <https://doi.org/10.1002/pbc.27929>
- [29] Naymagon, L. (2021) Can We Truly Diagnose Adult Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)? A Critical Review of Current Paradigms. *Pathology—Research and Practice*, **218**, Article ID: 153321. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153321>
- [30] Fardet, L., Galicier, L., Lambotte, O., Marzac, C., Aumont, C., Chahwan, D., *et al.* (2014) Development and Validation of the Hscore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 2613-2620. <https://doi.org/10.1002/art.38690>
- [31] Bilston, L., Croden, J., Taparia, M., Karkhaneh, M., Grossman, J. and Sun, H. (2022) Validation of the Hscore and the HLH-2004 Diagnostic Criteria for the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Multicenter Cohort. *European Journal of Haematology*, **109**, 129-137. <https://doi.org/10.1111/ejh.13779>
- [32] Valade, S., Monseu, G., Mariotte, E. and Darmon, M. (2021) Diagnostic Performance of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Criteria and Hscore in Critically Ill Patients with Severe Hemophagocytic Syndrome. *Critical Care Medicine*, **49**, e874-e879. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005038>
- [33] Smits, B.M., van Montfrans, J., Merrill, S.A., van de Corput, L., van Gijn, M., de Vries, A., *et al.* (2021) A Minimal Parameter Set Facilitating Early Decision-Making in the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Clinical Immunology*, **41**, 1219-1228. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01005-7>
- [34] 张垚, 汤永民. 儿童噬血细胞综合征的研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25(2): 112-117.
- [35] Bloch, C., Jais, J.P., Gil, M., Boubaya, M., Lepelletier, Y., Bader-Meunier, B., *et al.* (2024) Severe Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLHA) Correlates with HLH-Related Gene Variants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **153**, 256-264. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.07.023>
- [36] Lehmborg, K., Ledig, S., Wustrau, K., *et al.* (2023) Etoposide for Primary HLH-Better than Its Reputation. Abstracts from the 38th Annual Meeting of the Histiocyte Society Held Virtually and In Person in Stockholm, Sweden from September 18-20, 2022. *Pediatric Blood & Cancer*, **70**, e30097-e30528.
- [37] Daver, N., McClain, K., Allen, C.E., Parikh, S.A., Otrrock, Z., Rojas-Hernandez, C., *et al.* (2017) A Consensus Review on Malignancy-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Cancer*, **123**, 3229-3240.

- <https://doi.org/10.1002/cncr.30826>
- [38] Wang, Y., Huang, W., Hu, L., Cen, X., Li, L., Wang, J., *et al.* (2015) Multicenter Study of Combination DEP Regimen as a Salvage Therapy for Adult Refractory Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **126**, 2186-2192. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-644914>
 - [39] 王旖旎, 黄文秋, 魏娜, 等. DEP 方案挽救治疗成人难治性噬血细胞综合征的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(10): 901-904.
 - [40] Wang, J., Wang, Y., Wu, L., Zhang, J., Lai, W. and Wang, Z. (2016) Pegaspargase and DEP Regimen Combination Therapy for Refractory Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0317-7>
 - [41] Jesudas, R. and Nichols, K.E. (2022) Recent Advances in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, **22**, 364-370. <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000865>
 - [42] Zhang, Q., Zhao, Y., Ma, H., Wang, D., Cui, L., Li, W., *et al.* (2022) A Study of Ruxolitinib Response-Based Stratified Treatment for Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **139**, 3493-3504. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014860>
 - [43] Keenan, C., Nichols, K.E. and Albeituni, S. (2021) Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 614704. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614704>
 - [44] Keenan, C., Albeituni, S., Oak, N., Stroh, A., Tillman, H.S., Wang, Y., *et al.* (2024) Differential Effects of Itacitinib, Fedratinib, and Ruxolitinib in Mouse Models of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **143**, 2386-2400. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021046>
 - [45] Locatelli, F., Jordan, M.B., Allen, C., Cesaro, S., Rizzari, C., Rao, A., *et al.* (2020) Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1811-1822. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911326>
 - [46] Boonstra, P.S., Ahmed, A., Merrill, S.A. and Wilcox, R.A. (2021) Ruxolitinib in Adult Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *American Journal of Hematology*, **96**, E103-E105. <https://doi.org/10.1002/ajh.26091>
 - [47] Zhou, L., Liu, Y., Wen, Z., Yang, S., Li, M., Zhu, Q., *et al.* (2020) Ruxolitinib Combined with Doxorubicin, Etoposide, and Dexamethasone for the Treatment of the Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **146**, 3063-3074. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03301-y>
 - [48] Marsh, R.A., Allen, C.E., McClain, K.L., Weinstein, J.L., Kanter, J., Skiles, J., *et al.* (2012) Salvage Therapy of Refractory Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with Alemtuzumab. *Pediatric Blood & Cancer*, **60**, 101-109. <https://doi.org/10.1002/pbc.24188>
 - [49] FDA US (2022) Carvykti (Ciltacabtagene Autoleucel) Package Insert.
 - [50] Phadke, O., Rouster-Stevens, K., Giannopoulos, H., Chandrakasan, S. and Prahalad, S. (2021) Intravenous Administration of Anakinra in Children with Macrophage Activation Syndrome. *Pediatric Rheumatology*, **19**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00585-3>
 - [51] Shakoory, B., Carcillo, J.A., Chatham, W.W., Amdur, R.L., Zhao, H., Dinarello, C.A., *et al.* (2016) Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Critical Care Medicine*, **44**, 275-281. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001402>
 - [52] Fisher, C.J. (1994) Recombinant Human Interleukin 1 Receptor Antagonist in the Treatment of Patients with Sepsis Syndrome. Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JAMA*, **271**, 1836-1843. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510470040032>
 - [53] Dufranc, E., Del Bello, A., Belliere, J., Kamar, N. and Faguer, S. (2020) IL6-R Blocking with Tocilizumab in Critically Ill Patients with Hemophagocytic Syndrome. *Critical Care*, **24**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02878-7>
 - [54] Liu, T., Cheng, Z., Hu, Y. and Tang, L.V. (2024) Tofacitinib for Elderly Onset Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with Gene Mutations: A Case Report. *MedComm*, **5**, e538. <https://doi.org/10.1002/mco2.538>
 - [55] Fischer, A., Cerf-Bensussan, N., Blanche, S., Le Deist, F., Bremard-Oury, C., Leverger, G., *et al.* (1986) Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Erythrophagocytic Lymphohistiocytosis. *The Journal of Pediatrics*, **108**, 267-270. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)81002-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)81002-2)
 - [56] Schram, A.M. and Berliner, N. (2015) How I Treat Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the Adult Patient. *Blood*, **125**, 2908-2914. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>

- [57] 涂松涛, 周玉兰, 李菲. 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[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(1): 301-305.
- [58] Dettmer-Monaco, V., Weißert, K., Ammann, S., Monaco, G., Lei, L., Gräbel, L., *et al.* (2024) Gene Editing of Hematopoietic Stem Cells Restores T-Cell Response in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **153**, 243-255.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.003>