

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症发病机制及诊疗进展

王冬娇 仇红霞

Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances on etiologies, diagnosis and treatment Wang Dongjiao, Qiu Hongxia

Corresponding author: Qiu Hongxia, Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China. Email: qhx9805@126.com

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一组以CD8⁺T淋巴细胞及单核-巨噬细胞系统过度增生并产生大量炎症因子,引起多器官系统暴发性炎症反应的临床综合征,临床上以持续发热、肝脾肿大、出血为特征^[1]。该病起病急、病情凶险、进展迅速、病死率极高。目前HLH按照病因可分为原发性HLH(pHLH)及继发性HLH(sHLH)两种类型。我们就HLH的发病机制、诊断及治疗进展综述如下。

一、HLH的发病机制进展

(一)pHLH

pHLH伴随PRF1、Unc13D、STX11、STXBP2、UNC18B等相关基因异常,另外,SH2D1A/SAP、BIRC4也参与pHLH的发病,这些基因影响到细胞毒性T淋巴细胞及NK细胞穿孔素依赖的颗粒酶出胞、转运、装载等过程。pHLH多发生在低于1岁的婴幼儿时期,与遗传基因缺陷密切相关,但也有部分pHLH发生在成年时期,Zhang等^[2]回顾性分析175例≥18岁的HLH患者基因检测结果,其中14%(25/175)存在基因异常,作者提出PRF1、MUNC13-4及STXBP2的亚效等位基因突变在成人pHLH发病中有重要作用。Wang等^[3]也观察到7.1%(18/252)年龄≥13岁的HLH患者也存在基因突变。

(二)sHLH

缺乏家族遗传或基因突变的HLH为sHLH,按照其潜在病因进一步分类为感染相关HLH(infection-associated HLH, IHLH)、风湿免疫相关HLH(autoimmune-associated HLH, AHLH)、淋巴瘤相关HLH(lymphoma-associated HLH, LHLH)。

1. IHLH: sHLH中最常见感染诱因即为EBV,通常潜伏感染于B淋巴细胞,还能异位感染于T细胞或NK细胞,导致

单/寡克隆细胞恶性增殖与疾病发生。

Chuang等^[4]在实验中观察到小鼠感染EBV后,T淋巴细胞表达EB潜在膜蛋白1(LMP-1),可在转录水平上抑制SAP/SH2D1A基因的表达,并激活下游的ERK、IFN- γ ,导致Th1型细胞因子分泌及炎症因子风暴。Sato等^[5]通过移植人脐血CD34⁺造血干细胞构建人源化小鼠,并感染EBV后构建sHLH模型,提出观点:①CD8⁺T淋巴细胞上EBER1/TLR-3可能是诱发IFN- γ 血症的因素之一;②分泌I型IFN(具有抗病毒保护效应功能)的细胞数量减少,在一定程度上促进人源化小鼠HLH的进展。另外,EBV可通过miRNA促进细胞因子风暴的发生^[6],miR-BART3-3P可通过靶向importin-7来上调IL-6的水平^[7],其他miRNA可能通过抑制LMP的表达促进细胞增殖及逃脱凋亡等。

除EBV外,其他可导致HLH的病毒有CMV、人疱疹病毒6型、腺病毒、HIV等。

对于细菌导致的sHLH,其发病率各研究机构统计不一,9%左右的sHLH是由细菌感染所致,其中38%与结核分枝杆菌有关,而这些患者80%存在严重的并发症及肺外结核,病死率可达50%^[8]。我国多中心进行601例HLH患者病因分析,其中细菌感染的总发生率约为3.4%,较为常见的为布氏杆菌(1.7%)及大肠埃希菌(0.7%),少见的为葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌等,另外还有真菌(1.2%)、利什曼原虫(0.8%)^[9]。

感染所致sHLH的具体发病机制尚不明确,但新近的研究表明抗原非特异的Toll样受体家族(toll like receptors, TLR)可能参与其中。

TLR主要通过识别机体内外源性致病原的高度保守序列-病原相关分子模式,从而激活固有免疫及适应性免疫应答。用TLR-9的激动剂重复刺激正常小鼠,小鼠出现固有免疫系统的持续激活、IFN- γ 依赖的巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)样症状及细胞因子风暴^[10]。由于TLR-9的配体为病毒、细菌DNA及自身内源性DNA的低甲基化及未甲基化的CpG序列片段,可通过髓样分化因子88途径产生Th1型细胞因子,导致MAS症状。EBV的基因组DNA也可通过TLR-9通路导致炎症因子风暴^[10]。具体机制尚需进一步探究、明确。

2. AHLH: AHLH又称为MAS,以成人Still病(adult onset Still's disease, AOSD)及全身型幼年特发性关节炎(systemic onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA)居多,也可以并发于幼年性肌炎、系统性红斑狼疮等其他风湿免疫性疾病。目前其发病机制尚不明确。可能机制包括:①基因易感性:Vastert等^[11]对56例SoJIA患者的PRF1基因进行测序,发

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.020

基金项目:国家自然科学基金(81070456、81270652、81570175)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院,江苏省人民医院

通信作者:仇红霞,Email:qhx9805@126.com

现12.5%的患者存在Ala91Val点的杂合错义突变,SoJIA并发MAS患者的该位点突变率(20%)明显高于未并发MAS者(9.8%);Munc13-4^[12]、干扰素调节因子5(IRF5)^[13]等基因多态性可能也参与SoJIA伴发MAS的发生。②基础疾病的活动:IL-6可通过减少穿孔素及颗粒酶的表达,减弱NK细胞的细胞毒活性,在SoJIA进展成MAS中发挥重要作用^[14],系统性红斑狼疮患者自身的DNA/RNA可通过TLR-9通路导致炎症因子风暴^[10]。③应用免疫抑制剂、合并感染等都可能促进MAS的发生。

3. LHLH:LHLH可发生在淋巴瘤起病或疾病进展过程中,最常见的是非霍奇金淋巴瘤,又以NK/T细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤多见,而B系淋巴瘤较少,故T/NK细胞活化仍是本病发生基础,目前多认为由于肿瘤细胞分泌的大量炎症因子导致炎症因子风暴,促成HLH的病理变化;另外,患者本身存在免疫缺陷,更易发生持续感染,进而激活淋巴细胞活化,引发细胞因子风暴。较温和的穿孔素错义突变可能与淋巴瘤发生相关^[15]。目前尚无LHLH的动物模型,LHLH的发病机制仍需进一步明确。

二、HLH的诊断进展

HLH的临床表现及病因各异,近20年来,其诊断标准有很大进展,目前临床中最常用的是HLH-2004^[16],但临床上观察到HLH样的暴发性炎症同样出现在重症感染、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)中,Castillo等^[17]认为该指南缺乏特异性,无法与多器官功能衰竭综合征(multiorgan dysfunction syndrome, MODS)、SIRS等疾病相鉴别,将成人纳入研究后,2009年在美国血液学会提出新的诊断意见,即ASH-2009。但是sCD25、NK细胞活性的检测在许多单位仍难以开展,故早期诊断仍极具挑战性,且这一诊断标准尚未得到公认,更加特异、准确的HLH诊断指南仍需进一步完善。

通常pHLH婴幼儿时期发病,5岁后pHLH的发病率约为5%,目前FH2诊断的最大年龄为62岁^[18],推荐有条件的单位开展流式细胞术检测NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞的穿孔素、CD107a、SAP及XIAP等蛋白表达水平,辅助诊断pHLH。对于成人可疑IHLH,应尽可能完善各类病原学检查;怀疑肿瘤相关HLH应进行多部位病理活检、PET/CT、骨髓、流式细胞术检查,寻找肿瘤证据;趋化因子干扰素诱导蛋白10及IFN- γ 诱导单核因子可用于早期诊断LHLH及监测其疗效^[19]。

三、HLH的治疗进展

目前国际上普遍应用HLH-2004方案治疗pHLH或<18岁病情严重患者^[16]。HLH-2004方案包括第1~8周的诱导治疗(地塞米松、依托泊苷及环孢素A)和第9~40周维持治疗,相较于HLH-1994方案,该方案在诱导治疗中加入环孢素A增强免疫抑制效应,维持治疗由原来的第9~52周更改为第9~40周,以缩短维持治疗时间尽早行造血干细胞移植(HSCT)。该方案的应用已明显改善患者预后。

1. pHLH:pHLH一旦确诊,应尽早按照HLH-2004方案

进行治疗,最佳方案为HSCT,以根除存在的基因缺陷。一般推荐减低强度预处理方案(RIC),移植后3年总生存率明显高于清髓性方案(MAC)(92%对43%)^[20]。另外抗T淋巴细胞免疫球蛋白在pHLH中有一定疗效。

2. sHLH:由于sHLH病因复杂,疾病缓急各异,部分病例可不完全参照HLH-2004方案治疗。针对IHLH,治疗重点在于:①病原菌治疗:如利什曼原虫相关的sHLH,可用铍剂、脂质体两性霉素B^[21];奥司他韦治疗流感病毒相关的sHLH。②进展迅速的EBV相关sHLH,可应用HLH-2004方案治疗^[22]。③加强对症支持治疗,改善患者一般状况。

在IHLH中发病率较高的是EBV相关sHLH,抗病毒方案多选用更昔洛韦,但效果多不佳,目前推荐在早期、足量应用依托泊苷(Vp16)。Arca等^[23]的研究表明早期(4周内)应用Vp16与未应用Vp16患者的4年总生存率明显不同(90.2%对56.5%)。Vp16主要作用于DNA拓扑异构酶II,选择性清除T淋巴细胞,抑制炎症因子的产生及T细胞的活性从而抑制sHLH的症状^[24]。

由于EBV主要感染B淋巴细胞,故抗CD20单克隆抗体在EBV相关的sHLH得到一定应用。Chellapandian等^[25]所在的研究小组对42例EBV相关sHLH回顾性分析其临床资料,当抗CD20单克隆抗体与传统的HLH指导方案(包含糖皮质激素、环孢素A、Vp16)联用时,在平均随访时间(1120d)内,26例患者存活,其中24例患者处于疾病稳定状态。Al等^[26]报道1例EBV相关的sHLH,单用抗CD20单克隆抗体,每周用量为375 mg/m²,在随访的3个月内,该患者仍然是完全缓解状态。这是第1例单用抗CD20单克隆抗体,而非常规化疗方案,患者病情缓解且维持缓解时间可观。另外对于疾病进展迅猛者,推荐应用HLH-2004方案,待疾病缓解后,早期进行HSCT^[27]。EBV相关sHLH患者HSCT后的预后、长期生存率要优于pHLH,Ohga等^[27]对43例pHLH及14例EBV相关sHLH进行HSCT后的临床资料统计,结果显示10年总生存率分别为(65.0 \pm 7.9)%和(85.7 \pm 9.4)%。

对于细菌感染所致的sHLH,在药物敏感试验结果出来前经验性应用广谱抗生素,可加用丙种球蛋白增强免疫力,目前不推荐应用HLH-2004。另外,免疫调节剂(包括糖皮质激素、丙种球蛋白)可控制细胞因子风暴,但应用剂量、持续时间仍为明确^[28]。新型布尼亚病毒所致的sHLH为自限性疾病,主要以对症支持治疗为主^[29]。

对于MAS,主要治疗方案是糖皮质激素、丙种球蛋白。本中心采用COP方案(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)治疗15例成人sHLH患者(2例LHLH、2例AHLH、7例IHLH、4例病因不明),1年总生存率为66.7%,对于AHLH/IHLH效果更佳^[30]。TNF受体拮抗剂^[31]、IL-6^[32]、IL-1^[33]单克隆抗体等新型细胞因子拮抗剂在某些MAS中已证实有一定疗效。大规模的临床试验有待开展。

在LHLH中,对于诱导治疗应用抗肿瘤方案或HLH相关方案,应取决于疾病发展情况^[34]。若肿瘤与HLH并发,治

疗上主要是抗肿瘤及加强对症支持治疗;若HLH发生在化疗后,则应停止化疗,因这部分患者免疫严重受损,极易受病原菌侵袭,应及时加用抗感染方案,同时加用糖皮质激素、Vp16等控制细胞因子风暴。CHOP(COP+阿霉素)方案对于>18岁的HLH患者(17例)总反应率达58.8%,2年总生存率为43.9%,该方案不良反应小,主要应用于LHLH^[35]。对于进展迅猛的LHLH,应针对细胞因子风暴进行治疗,如HLH-2004方案,待疾病稳定后再进行针对原发病的化疗,有条件者需进行HSCT。然而不可忽视的是移植相关死亡率及移植相关排异反应。有研究者认为对于复发患者及LHLH患者建议行自体HSCT^[36-37],虽不能彻底根治HLH,但是可促进机体造血及免疫重建,若HLH复发后,可降低疾病的凶险性,而且其疗效确切,移植相关死亡率低于异基因HSCT。

3. 其他治疗方案:Wang等^[38]将63例[包括29例LHLH、22例EBV相关sHLH、4例家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(familial hemo phagocytic lymphohistiocytosis, FHL)及8例原因不明HLH]接受HLH-94治疗方案2周后疗效低于部分缓解的患者进行DEP方案(大剂量甲泼尼龙、Vp16及脂质体阿霉素)挽救治疗,总有效率为76.2%。另外采用抗CD52单抗^[39]、脾切除术对难治/复发的HLH可能有一定疗效^[40-41]。对于出现急性肝衰竭的HLH患者可考虑行肝移植^[42]。

四、小结

HLH是一组病因复杂、进展迅速的细胞因子风暴综合征,其临床表现缺乏特异性,容易漏诊、误诊,发病机制仍不明确,尤其是sHLH的发病机制仍然有待于进一步研究。目前针对pHLH,主要的治疗方案是异基因HSCT,但对于sHLH,其治疗方案仍存在较多争议。继续深入研究HLH相关的发病机制、诊断策略,提高临床医师对该病的认识,临床上尽量早期诊断、早期治疗,应是今后工作的重点方向。

参考文献

- [1] Oto M, Yoshitsugu K, Uneda S, et al. Prognostic Factors and Outcomes of Adult-Onset Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis of 34 Cases [J]. *Hematol Rep*, 2015, 7(2):5841. DOI: 10.4081/hr.2015.5841.
- [2] Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH [J]. *Blood*, 2011, 118(22):5794-5798. DOI: 10.1182/blood-2011-07-370148.
- [3] Wang Y, Wang Z, Zhang J, et al. Genetic features of late onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adolescence or adulthood [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107386. DOI: 10.1371/journal.pone.0107386.
- [4] Chuang HC, Lay JD, Hsieh WC, et al. Epstein-Barr virus LMP1 inhibits the expression of SAP gene and upregulates Th1 cytokines in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome [J]. *Blood*, 2005, 106(9):3090-3096. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1406.
- [5] Sato K, Misawa N, Nie C, et al. Anovel animal model of Epstein-Barr virus - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in humanized mice. *Blood*, 2011, 117(21): 5663-5673.
- [6] Zhou C, Xie Z, Gao L, et al. Profiling of EBV-Encoded microRNAs in EBV- Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 237(2):117-126. DOI: 10.1620/tjem.237.117.
- [7] Dölken L, Malterer G, Erhard F, et al. Systematic analysis of viral and cellular microRNA targets in cells latently infected with human gamma- herpesviruses by RISC immunoprecipitation assay [J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 7(4): 324-334. DOI: 10.1016/j.chom.2010.03.008.
- [8] Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(12):814-822. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70290-6.
- [9] 裴瑞君, 王昭, 王旖旎, 等. 全国多中心噬血细胞性淋巴组织细胞增多症601例病因分析 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(12): 1018-1022. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.12.006.
- [10] Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6):2264-2277. DOI: 10.1172/JCI43157.
- [11] Vastert SJ, van Wijk R, D'Urbano LE, et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(3):441-449. DOI: 10.1093/rheumatology/kep418.
- [12] Zhang K, Biroshack J, Glass DN, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-4 polymorphisms [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(9):2892-2896. DOI: 10.1002/art.23734.
- [13] Yanagimachi M, Naruto T, Miyamae T, et al. Association of IRF5 polymorphisms with susceptibility to macrophage activation syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(4):769-774. DOI: 10.3899/jrheum.100655.
- [14] Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I, et al. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(11):3037-3046. DOI: 10.1002/art.39295.
- [15] Chia J, Yeo KP, Whisstock JC, et al. Temperature sensitivity of human perforin mutants unmasks subtotal loss of cytotoxicity, delayed FHL, and a predisposition to cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(24):9809-9814. DOI: 10.1073/pnas.0903815106.
- [16] Bernstrand C, Cederlund K, Henter JI. Pulmonary function testing and pulmonary Langerhans cell histiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49(3):323-328. DOI: 10.1002/pbc.20707.
- [17] Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, 10(3): 387-392. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181a1ae08.
- [18] Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene muta-

- tions in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Haematologica*, 2007, 92(7):978-981.
- [19] Maruoka H, Inoue D, Takiuchi Y, et al. IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 as novel markers for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(3):393-401. DOI: 10.1007/s00277-013-1878-y.
- [20] Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2010, 116(26):5824-5831. DOI: 10.1182/blood-2010-04-282392.
- [21] Cançado GG, Freitas GG, Faria FH, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis in late adulthood [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2013, 88(3):575-577. DOI: 10.4269/ajtmh.12-0563.
- [22] 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(11):821-825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.11.005.
- [23] Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(1):63-68. DOI: 10.1111/bjh.13102.
- [24] Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Immunol*, 2014, 192(1):84-91. DOI: 10.4049/jimmunol.1302282.
- [25] Chellapandian D, Das R, Zelley K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3):376-382. DOI: 10.1111/bjh.12386.
- [26] Al AO, Salam A, Mannem S, et al. Alternative therapy for Epstein-Barr virus related hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2015, 2015:508387. DOI: 10.1155/2015/508387.
- [27] Ohga S, Kudo K, Ishii E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(2):299-306. DOI: 10.1002/pbc.22310.
- [28] Hui YM, Pillinger T, Luqmani A, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Mycobacterium tuberculosis infection [J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015. DOI: 10.1136/bcr-2014-208220.
- [29] 王菱菱, 胡映歆, 陈纬凤, 等. 新型布尼亚病毒相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症二例 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3):250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.03.028.
- [30] Hu Y, Xu J, Wang L, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone [J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142:w13512. DOI: 10.4414/sm.w.2012.13512.
- [31] Maeshima K, Ishii K, Iwakura M, et al. Adult-onset Still's disease with macrophage activation syndrome successfully treated with a combination of methotrexate and etanercept [J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1):137-141. DOI: 10.1007/s10165-011-0477-9.
- [32] De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(25):2385-2395. DOI: 10.1056/NEJMoa1112802.
- [33] Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4(11):615-620. DOI: 10.1038/nprheum0919.
- [34] Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011:178-183. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.178.
- [35] Shin HJ, Chung JS, Lee JJ, et al. Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(3):439-444. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.3.439.
- [36] Inoue D, Nagai Y, Takiuchi Y, et al. Successful treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, complicated by severe hemophagocytic syndrome, with dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide chemotherapy followed by autologous stem cell transplant [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(4):720-723. DOI: 10.3109/10428191003682742.
- [37] Uehara T, Yokota A, Onoda M, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation for a patient with primary adrenal lymphoma with hemophagocytic syndrome [J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2008, 8(3):184-187. DOI: 10.3816/CLM.2008.n.024.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Zhang LJ, Zhang SJ, Xu J, et al. Splenectomy for an adult patient with refractory secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2011, 65(6):432-435. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.04.008.
- [41] Jing-Shi W, Yi-Ni W, Lin W, et al. Splenectomy as a treatment for adults with relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(5):753-760. DOI: 10.1007/s00277-014-2276-9.
- [42] Amir AZ, Ling SC, Naqvi A, et al. Liver transplantation for children with acute liver failure associated with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(9):1245-1253. DOI: 10.1002/lt.24485.

(收稿日期:2016-07-10)

(本文编辑:刘爽)