

## 淋巴瘤相关噬血细胞综合征研究进展

郑鑫琪<sup>1</sup> 朱华渊<sup>1,2</sup> 李建勇<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院血液科,南京医科大学血液研究重点实验室,南京 210029;<sup>2</sup>江苏省人民医院浦口分院,浦口慢性淋巴细胞白血病诊疗中心,南京 211800

基金项目:国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81720108002);国家自然科学基金面上项目(81970146)

通信作者:李建勇,Email:lijianyonglm@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.019

### Research progress of lymphoma associated hemophagocytic syndrome

Zheng Xinqi, Zhu Huayuan, Li Jianyong

<sup>1</sup>Department of Hematology, Key Laboratory of Hematology of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital/The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China;

<sup>2</sup>Pukou CLL Center, Pukou Division of Jiangsu Province Hospital, Nanjing 211800, China

Corresponding author: Li Jianyong, Email: lijianyonglm@126.com

噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),是一种少见的、由于机体分泌大量细胞因子产生过度炎症反应,进而导致多器官、多系统受累的临床综合征。该病根据病因不同分为两大类:原发性HLH(pHLH)和继发性HLH(sHLH)。前者为常染色体或性染色体隐性遗传病,后者的常见病因有:感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、药物、移植等<sup>[1-2]</sup>。恶性肿瘤相关噬血细胞综合征(M-HLH)诊断困难、病情凶险,预后很差,其中以淋巴瘤相关噬血细胞综合征(LAHS)居多。本文对LAHS进行综述。

#### 一、发病率及发病机制

HLH既可以发生于恶性肿瘤早期或者肿瘤复发时,即“恶性肿瘤诱导的HLH”,也可发生于肿瘤化疗而导致的免疫抑制阶段,即“化疗中发生的HLH”。一项回顾性研究显示,在822例M-HLH患者中,T细胞淋巴瘤和NK/T细胞淋巴瘤占46%,非霍奇金B细胞淋巴瘤(B-NHL)占28%,白血病占18%,霍奇金淋巴瘤(HL)占6%,其他实体肿瘤仅占2%<sup>[3]</sup>。

日本的一项针对1239例淋巴瘤的回顾性研究显示,HLH在淋巴瘤患者中占2.8%,T细胞淋巴瘤或NK细胞淋巴瘤患者发生LAHS(T/NK-LAHS)的比例明显高于B细胞淋巴瘤(B-LAHS)患者(8.2%对1.8%)<sup>[4]</sup>。此外,某些特殊类型的淋巴瘤,如皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤(SPTCL),继发HLH的比例可高达30%<sup>[5]</sup>。

LAHS的确切发病机制还不明确,可能与感染、淋巴瘤浸润、肿瘤转移等机制有关:①肿瘤细胞本身分泌大量细胞因子;②肿瘤活化的T淋巴细胞分泌大量细胞因子;③肿瘤本身或放化疗等导致机体处于免疫抑制状态,发生持续性感染,进而激活T淋巴细胞分泌大量细胞因子(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、

IL-6等),这些细胞因子又正反馈活化了细胞毒T细胞和巨噬细胞,产生大量细胞因子,构成恶性循环;④EB病毒感染:LAHS合并EB病毒感染的比例高,比如90%的HL相关HLH患者<sup>[6]</sup>及33%的外周T细胞淋巴瘤(PTCL)相关HLH患者<sup>[7]</sup>以EB病毒感染作为HLH的诱因。EB病毒感染T细胞后可表达LMP-1,激活NF- $\kappa$ B通路,启动一系列的信号转导途径,引起细胞因子风暴<sup>[8]</sup>。此外,不同类型LAHS的发病机制不尽相同。

TLR/MYD88/NF- $\kappa$ B信号通路异常在HLH发生发展中发挥重要作用。在小鼠模型中,重复刺激Toll样受体9(TLR9)或髓样分化因子8(MYD88)可促进HLH进展,而沉默MYD88可抑制抗原提呈细胞成熟、CD8<sup>+</sup>T细胞过度激活及细胞因子产生<sup>[9-10]</sup>。在弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中,TLR及MYD88突变导致NF- $\kappa$ B通路激活,CD8<sup>+</sup>T细胞活化产生促炎细胞因子,进而促进HLH的发展<sup>[11]</sup>。此外,在对B-LAHS的分析中发现,与其他B-LAHS患者或不合并HLH的DLBCL患者相比,合并HLH的DLBCL患者更易发生免疫相关基因位点重排(如编码IFN-1的19q13位点重排或编码PD-L1的9p24位点重排)从而产生肿瘤免疫逃逸<sup>[12]</sup>。

在PTCL-HLH患者原代细胞的体外实验中发现,用PHA刺激正常表达T细胞抗原受体(TCR)的PTCL细胞后,诱导细胞因子的产生,且单核细胞出现噬血现象;而用PHA刺激TCR- $\alpha/\beta$ 沉默的PTCL细胞后,噬血现象没有出现,提示PTCL中TCR信号通路活化参与了其噬血现象的重要进程<sup>[13]</sup>。此外,JAK-STAT通路异常活化在T/NK-LAHS中也发挥重要作用。

中山大学肿瘤防治中心的一项研究<sup>[14]</sup>发现,在结外NK/

T细胞淋巴瘤(ENKTL)患者中,ECSIT-T419C突变的患者继发HLH的比例高于无突变患者(53%对14%),且前者预后也较差。研究者利用高通量测序技术联合质谱分析发现,19.3%(17/88)的ENKTL患者样本检出ECSIT-T419C突变,导致其编码蛋白的第140位缬氨酸变为丙氨酸(V140A)。后续研究表明,V140A突变型的ECSIT可以激活NF- $\kappa$ B通路,诱导促炎细胞因子(主要为TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ )的分泌,活化巨噬细胞并分泌大量细胞因子。进一步的细胞实验和动物实验提示沙利多胺联合地塞米松能有效抑制ECSIT V140A突变引起的过度炎症反应,并且在2例ENKTL相关HLH(NK/T-LAHS)患者中联合用药,用药后患者不仅均达到完全缓解(CR),并且无病生存时间超过3年。

Gayden等<sup>[15]</sup>研究发现在SPTCL患者中,TIM-3胚系突变的患者相较TIM-3无突变的患者更易发生HLH(87.5%对27.3%)。该研究发现,TIM-3胚系突变所导致的TIM-3蛋白的错误折叠可促进NLRP3炎症小体激活及促炎细胞因子(IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等)分泌。这或许可以解释为什么TIM-3胚系突变型的SPTCL患者更易发生HLH。1例SPTCL-HLH患者接受阿那白滞素(IL-1受体拮抗剂)治疗后,症状得到缓解及持续改善。因此,通过免疫抑制和使用更多靶向IL-1和IFN- $\gamma$ 的新型药物,或许可以初步及长期控制SPTCL-HLH。

Ambinder等<sup>[16]</sup>报道了接受伊布替尼治疗的4例慢性淋巴细胞白血病和1例意义未明的单克隆免疫球蛋白血症患者,分别在接受伊布替尼治疗未及1周、6个月、1周、5 d、2周时发生HLH。其中4例HLH发生与伊布替尼治疗时间有明显的时间关系,提示伊布替尼可能会促进HLH的发生。

此外,本中心对112例成人HLH进行了靶向测序,检测了18种与HLH相关的基因突变。在64例LAHS患者中,UNC13D、STXPB2及AP3B1突变频率最高,但其突变发生率与其他原因导致的sHLH无显著差异,且上述基因突变与否对患者的预后无显著影响<sup>[17]</sup>。

## 二、临床表现及实验室检查

LAHS的临床表现与其他继发性HLH大致相同,缺乏特异性。主要表现为发热、脾大、呼吸系统症状、肝大、浅表淋巴结肿大、黄疸、皮疹、浆膜腔积液、皮肤瘀斑或出血点、中枢神经系统症状等,T/NK-LAHS较B-LAHS肝脾肿大发生率更高<sup>[4]</sup>。实验室检查可发现血细胞减少,血清铁蛋白、甘油三酯、sCD25水平升高,纤维蛋白原下降,NK细胞活性降低,骨髓、脾脏或淋巴结活检发现噬血现象等。T/NK-LAHS相较B-LAHS铁蛋白及肝酶更高,弥散性血管内凝血(DIC)更常见<sup>[4]</sup>。

## 三、诊断

关于LAHS的诊断,目前仍参考HLH-2004标准。首先患者应该根据相关检查确诊淋巴瘤,同时满足以下8项中至少5项:发热(体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 持续7 d以上);脾大(肋缘下 $>3\text{ cm}$ );血细胞减少(累及外周血2系或3系),HGB $<90\text{ g/L}$ ,PLT $<100\times 10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞绝对计数 $<1.0\times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致;高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血

症:甘油三酯 $>3\text{ mmol/L}$ ,纤维蛋白原 $<1.5\text{ g/L}$ ;在骨髓、脾脏、淋巴结或肝脏中发现噬血现象;NK细胞活性降低或缺如;铁蛋白 $>500\text{ mg/L}$ ;sCD25 $>2400\text{ U/ml}$ 。但HLH-2004标准主要是根据儿童患者的相关资料和儿科专家意见修订的,对于诊断LAHS有很大的局限性。Takahashi等<sup>[18]</sup>基于对142例成人LAHS患者的研究,制定了一个针对成年人淋巴瘤相关噬血细胞综合征的诊断标准,该标准涵盖大部分HLH-2004标准,还新增了乳酸脱氢酶和D-二聚体,但目前这个标准还未被普遍接受。

Maruoka等<sup>[19]</sup>用流式蛋白定量技术对于干扰素诱导蛋白10(IP-10/CXCL10)和干扰素诱导单核因子(MIG/CXCL9)进行快速检测,可用于LAHS的早期诊断、鉴别诊断及治疗效果评估。淋巴瘤患者初诊时,若血清中IP-10 $>500\text{ ng/L}$ 、MIG $>5000\text{ ng/L}$ ,可有效预测LAHS(敏感性、特异性分别为100%、95%)。此外,Tabata等<sup>[20]</sup>通过比较57例LAHS及53例良性病变继发的sHLH得出,sIL-2R $\geq 5000\text{ U/ml}$ 联合sIL-2R/铁蛋白 $>2$ 可以用来区分LAHS和良性病变继发的HLH(阳性预测值为95.6%)。

浙江大学的一项研究显示,与非M-HLH患者相比,脾脏厚度 $\geq 5\text{ cm}$ 、IL-6 $\geq 55.1\text{ ng/L}$ 、IL-10 $\geq 425.9\text{ ng/L}$ 是诊断LAHS的独立预测因素<sup>[21]</sup>。该研究建立了一项诊断指数:脾脏厚度 $\geq 5\text{ cm}$ 记1分,IL-6 $\geq 55.1\text{ ng/L}$ 记1分,IL-10 $\geq 425.9\text{ ng/L}$ 记3分。 $\geq 2$ 分时具有最佳的AUC值,预测LAHS的敏感性为84.2%,特异性为93.7%。即当HLH患者此诊断指数 $\geq 2$ 分时,可怀疑LAHS,此时应积极寻找淋巴瘤存在的证据。

此外,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT对于LAHS的诊断也有重要的临床意义。一项通过比较44例HLH患者的PET/CT结果的研究提示<sup>[22]</sup>,相较于其他sHLH患者,LAHS患者的SUV<sub>脾脏</sub>、SUV<sub>骨髓</sub>、SUV<sub>淋巴结</sub>、SUV<sub>max</sub>、SUV<sub>淋巴结/脾脏</sub>和SUV<sub>最高值/脾脏</sub>更高,且SUV<sub>max</sub> $>5.5$ ,SUV<sub>淋巴结</sub> $>3.3$ 或SUV<sub>脾脏</sub> $>4.8$ 的HLH患者更倾向于诊断LAHS。此外,LAHS患者发生FDG摄取增加的多发性淋巴结肿大和多发性骨损害的比例较其他HLH高。因此当患者临床上高度怀疑LAHS,但组织活检标本获取困难时,此时若PET/CT提示存在阳性病灶,对选择活检部位及后续治疗都具有重要的指导意义。

## 四、治疗及预后

活动期M-HLH病情进展迅速,若无及时有效的治疗,其中位总生存(OS)期仅为1~2个月<sup>[23]</sup>。南昌大学报道的一项纳入69例HLH的回顾性研究中,LAHS的中位OS期为37 d,相较继发于感染、自身免疫性疾病的HLH患者明显缩短<sup>[24]</sup>。T/NK-LAHS的3年OS率低于B-LAHS(43.9%对25%),并且在早期死亡率( $<120\text{ d}$ )方面,前者也明显高于后者(62.5%对10.5%)<sup>[4]</sup>,其中NK/T-LAHS预后最差。金志丽等<sup>[25]</sup>报道的42例NK/T-LAHS患者,1个月OS率为48.9%,12个月OS率为15.4%。年龄 $>60$ 岁、总胆红素超过正常上限2倍或 $>20\text{ mg/L}$ 提示预后不良,诊断时铁蛋白 $>50\ 000\ \mu\text{g/L}$ 与30 d死亡率密切相关<sup>[26]</sup>。

LAHS的首要治疗是针对过度激活的免疫系统,还是针

对淋巴瘤,抑或两者同时进行,目前国际上还没有定论,需要根据具体情况决定。

1. 初始免疫治疗:目前最常用的治疗方案是HLH-1994方案或HLH-2004方案(依托泊苷+地塞米松,联合或不联合环孢素A诱导治疗)。依托泊苷可以抑制DNA拓扑异构酶II的作用,阻碍DNA修复,还可以清除T细胞克隆,减少细胞因子的产生<sup>[27]</sup>。环孢素A是免疫抑制剂,对T淋巴细胞有明显的抑制作用,对于自身免疫疾病相关HLH效果较好,但是对于LAHS应用风险较大,因此对于LAHS患者,还是以HLH-94方案作为首选为宜。对于有中枢神经系统受累证据的患者,病情允许时,应尽早给与鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松。地塞米松可以穿过血脑屏障,较其他糖皮质激素疗效好。

2. 化学免疫治疗:LAHS中部分患者可接受针对原发病的化学免疫治疗。我中心应用DA-EPOCH方案治疗55例初诊NHL-HLH<sup>[28]</sup>(NCT01818908),并在B-LAHS中联合利妥昔单抗,其中B-LAHS 26例,T/NK-LAHS 29例。B-LAHS患者接受6个疗程DA-EPOCH-R方案化疗后,客观缓解率(ORR)为80.7%(21/26),其中12例患者接受了自体造血干细胞移植,5年无进展生存(PFS)率为(56.7±9.9)%,5年OS率为(73.1±8.7)%;T/NK-LAHS患者接受DA-EPOCH方案化疗的中位疗程仅为2个(终止化疗原因为疾病进展或严重感染),有4例患者完成6个疗程的DA-EPOCH方案化疗,ORR为13.8%(4/29),并均接受了allo-HSCT,1年PFS率为(3.4±3.4)%,1年OS率为(3.4±3.4)%。与既往研究结果类似,B-LAHS患者的PFS及OS显著优于NK/T-LAHS。郑州大学的一项研究结果显示,接受、未接受培门冬酶治疗的NK/T-LAHS患者的中位OS期分别为116 d、15 d,对于NK/T-LAHS患者,培门冬酶可使其明显获益<sup>[29]</sup>。郑州大学的另一项回顾性研究纳入了57例LAHS患者,与接受HLH-04方案联合化疗治疗的患者相比,仅接受HLH-04方案的患者中位OS较差(25 d对55 d)<sup>[30]</sup>。

3. 挽救治疗:难治性HLH患者(初始治疗2~3周后,未能达到部分缓解及以上疗效)应尽快采取挽救治疗。目前国际上还没有公认的挽救治疗推荐方案。有效的挽救治疗可延长患者生存时间,为难治性HLH接受造血干细胞移植创造条件。目前常用的方案包括:

(1)DEP方案(脂质体阿霉素+依托泊苷+大剂量甲泼尼龙):应用最广泛。在一项多中心前瞻性研究中,63例难治性HLH患者接受DEP方案治疗,ORR为76.2%(48/63),其中29例LAHS患者的ORR为75.7%(22/29),整组患者中位OS期为28周<sup>[31]</sup>。该方案为患者创造了后期接受异基因allo-HSCT的条件。

(2)L-DEP方案(培门冬酶+DEP方案):该方案适合用于EBV阳性的LAHS。在一项L-DEP方案治疗28例EBV相关HLH患者的研究中<sup>[32]</sup>,患者接受L-DEP方案化疗两周后,EBV载量显著下降,9例达CR,15例达PR,ORR为85.7%,13例患者后续接受allo-HSCT。

(3)阿仑单抗(抗CD52单克隆抗体)+依托泊苷+地塞米松(NCT02385110):研究者发现该方案很难用于治疗免疫功能低下和骨髓抑制的LAHS患者<sup>[33]</sup>。

(4)新型药物:①依帕伐单抗抗IFN- $\gamma$ 单克隆抗体:在依帕伐单抗联合地塞米松治疗27例疑似或确诊的难治性pHLH的临床试验(NCT01818492)中,治疗结束时患者ORR达63%<sup>[34]</sup>。2018年11月20日获FDA批准用于成人和儿童pHLH患者。该药在sHLH中尚未有相关报道;②芦可替尼(JAK1/JAK2抑制剂):芦可替尼可抑制CTL细胞的增殖及炎症细胞因子的产生<sup>[35]</sup>。Brogie等<sup>[36]</sup>应用芦可替尼治疗1例11岁难治性sHLH男性患者,用药24 h内患者体温恢复正常,肺功能、肝功能、血流动力学、炎症标记物等指标均得到改善。近期北卡罗莱纳州大学医院报道了2例接受芦可替尼治疗后进展死亡的LAHS患者<sup>[37]</sup>,提示芦可替尼或许可有效控制HLH相关的细胞因子风暴,但同时患者淋巴瘤可能在进展当中,所以在获得更多资料之前,在LAHS患者中使用芦可替尼需谨慎。目前芦可替尼针对sHLH的临床试验正在进行中(NCT02400463);③其他:针对CD25的单克隆抗体(达利珠单抗)、IL-1受体拮抗剂(阿那白滞素)等均有报道用于治疗HLH<sup>[38-39]</sup>。

4. allo-HSCT:allo-HSCT是原发性HLH患者以及化疗及免疫抑制治疗失败继发性HLH唯一的治愈手段。既往研究表明,清髓性预处理allo-HSCT后5年OS率为50%~70%,而减低强度预处理allo-HSCT组的OS率为75%~92%且早期移植相关死亡率明显下降<sup>[40]</sup>。移植应尽可能在药物治疗达到临床缓解后及时进行,疾病活动期进行移植会因为细胞因子风暴而大大增加移植抗宿主病的发生率。

## 五、结语

LAHS预后差,在诊断及治疗上仍存在巨大挑战。早期诊断LAHS是关键,目前缺乏统一的诊断标准,仍需不断探索新的诊断及鉴别诊断指标;此外,随着对细胞因子、免疫活化等发病机制的深入研究,仍需探索新的治疗方案,以提高疾病缓解率及生存。

## 参考文献

- [1] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes-an update [J]. Blood Rev, 2014, 28 (4): 135-142. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.002.
- [2] Li F, Yang Y, Jin F et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China [J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10(1): 20. DOI: 10.1186/s13023-015-0224-y.
- [3] Vick EJ, Patel K, Prouet P, et al. Proliferation through activation: hemophagocytic lymphohistiocytosis in hematologic malignancy [J]. Blood Adv, 2017, 1(12): 779-791. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017005561.
- [4] Sano H, Kobayashi R, Tanaka J, et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma-associated haemophagocytic syn-

- dromes: a multicentre study [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165 (6): 786-792. DOI: 10.1111/bjh.12823.
- [5] Go RS, Wester SM. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature [J]. *Cancer*, 2004, 15, 101(6): 1404-1413. DOI: 10.1002/cncr.20502.
- [6] Menard F, Besson C, Rince P, et al. Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a disorder strongly correlated with Epstein-Barr virus [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47 (4): 531-534. DOI: 10.1086/590152.
- [7] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65. DOI: 10.1532/IJH97.07012.
- [8] Chuang HC, Lay JD, Chuang SE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein-1 down-regulates tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptor-1 and confers resistance to TNF-alpha-induced apoptosis in t cells: implication for the progression to t-cell lymphoma in EBV-associated hemophagocytic syndrome [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170 (5): 1607-1617. DOI: 10.2353/ajpath.2007.061026.
- [9] 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.
- [10] Krebs P, Crozat K, Popkin D, et al. Disruption of MYD88 signaling suppresses hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice [J]. *Blood*, 2011, 117 (24): 6582-6588. DOI: 10.1182/blood-2011-01-329607.
- [11] Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma [J]. *Nature*, 470(7332): 115-119. DOI: 10.1038/nature09671.
- [12] Patel K, Lee SS, Valasareddy P, et al. Genetic analysis of B-cell lymphomas associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood Adv*, 2016, 1(3): 205-207. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016002006.
- [13] An J, Fujiwara H, Suemori K, et al. Activation of T-cell receptor signaling in peripheral T-cell lymphoma cells plays an important role in the development of lymphoma-associated hemophagocytosis [J]. *Int J Hematol*, 2011, 93 (2): 176-185. DOI: 10.1007/s12185-010-0758-7.
- [14] Wen HJ, Ma HJ, Cai QC, et al. Recurrent ECSIT mutation encoding V140A triggers hyperinflammation and promotes hemophagocytic syndrome in extranodal NK/T cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2018, 24(2): 154-164. DOI: 10.1038/nm.4456.
- [15] Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang D, et al. Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome [J]. *Nat Genet*, 2018, 50 (12): 1650-1657. DOI: 10.1038/s41588-018-0251-4.
- [16] 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. DOI: 10.1002/ajh.25611.
- [17] Miao Y, Zhu HY, Qiao C, et al. Pathogenic gene mutations or variants identified by targeted gene sequencing in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 395. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00395.
- [18] Takahashi N, Chubachi A, Miura I, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome in Japan [J]. *Rinsho Ketsueki*, 1999, 40(7): 542-549.
- [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] Tabata C, Tabata R. Possible prediction of underlying lymphoma by high sIL-2R/ferritin ratio in hemophagocytic syndrome [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91 (1): 63-71. DOI: 10.1007/s00277-011-1239-7.
- [21] Xie M, Li L, Zhu L, et al. An effective diagnostic index for lymphoma-associated hemophagocytic syndrome [J]. *QJM*, 2018, 111(8): 541-547. DOI: 10.1093/qjmed/hcy103.
- [22] Wang J, Wang D, Zhang Q, et al. The significance of pre-therapeutic F-18-FDG PET-CT in lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis when pathological evidence is unavailable [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(4): 859-871. DOI: 10.1007/s00432-015-2094-z.
- [23] Tamamyian GN, Kantarjian HM, Ning J, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes [J]. *Cancer*, 2016, 122(18): 2857-2866. DOI: 10.1002/cncr.30084.
- [24] Li F, Li P, Zhang R, et al. Identification of clinical features of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS): an analysis of 69 patients with hemophagocytic syndrome from a single-center in central region of China [J]. *Med Oncol*, 2014, 31 (4): 902. DOI: 10.1007/s12032-014-0902-y.
- [25] Jin Z, Wang Y, Wang J, et al. Multivariate analysis of prognosis for patients with natural killer/T cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematology*, 2018, 23 (4): 228-234. DOI: 10.1080/10245332.2017.1385191.
- [26] Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90 (3): 220-224. DOI: 10.1002/ajh.23911.
- [27] 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.
- [28] Liang JH, Wang L, Zhu HY, et al. Dose-adjusted EPOCH regimen as first-line treatment for non-Hodgkin's lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, open-label, phase 2 trial [J]. *Haematologica*, 2020, 105 (1): e29-e32. DOI: 10.3324/haematol.2019.220301.
- [29] Han L, Li L, Wu J, et al. Clinical features and treatment of natu-

- ral killer/T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison with other T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55 (9): 2048-2055. DOI: 10.3109/10428194.2013.876629.
- [30] Chang Y, Cui M, Fu X, et al. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome: A single-center retrospective study [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 1275-1284. DOI: 10.3892/ol.2018.8783.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Daver N, Kantarjian H. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): 169-171. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30004-9.
- [34] Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (19): 1811- 1822. DOI: 10.1056/NEJMoa1911326.
- [35] Das R, Guan P, Sprague L, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2016, 127 (13): 1666-1675. DOI: 10.1182/blood-2015-12-684399.
- [36] Broglie L, Pommert L, Rao S, et al. Ruxolitinib for treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood Adv*, 2017, 1 (19): 1533- 1536. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017007526.
- [37] Trantham T, Auten J, Muluneh B, et al. Ruxolitinib for the treatment of lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A cautionary tale [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26 (4): 1005-1008. DOI: 10.1177/1078155219878774.
- [38] Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M, et al. Successful use of the anti- CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(9): 747-749. DOI: 10.1002/ajh.21236.
- [39] Wohlfarth P, Agis H, Gualdoni GA, et al. Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(9): 723-731. DOI: 10.1177/0885066617711386.
- [40] Schechter T, Naqvi A, Weitzman S. Risk for complications in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis who undergo hematopoietic stem cell transplantation: myeloablative versus reduced-intensity conditioning regimens [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10 (8): 1101- 1106. DOI: 10.1586/1744666x.2014.920234.

(收稿日期:2019-11-13)

(本文编辑:徐茂强)

## 中华医学会血液学分会第十一届委员会委员名单

主任委员 吴德沛

前任主任委员 王建祥

候任主任委员 胡豫

副主任委员 肖志坚 刘启发 赵维莅 张晓辉

常务委员(按姓氏笔画为序) 王景文 牛挺 方美云 付蓉 刘代红 刘启发 吴德沛

肖志坚 张曦 张连生 张晓辉 李娟 李薇 李建勇 杨林花 陈协群

周剑峰 周道斌 胡豫 赵维莅 侯明 侯健 黄河 赖永榕

委员兼秘书长 陈苏宁

委员(按姓氏笔画为序) 王昭 王少元 王景文 王季石 牛挺 方美云 付蓉

朱尊民 江明 江倩 刘利 刘林 刘竞 刘澎 刘代红 刘启发

纪春岩 闫金松 农卫霞 杜欣 苏雁华 吴德沛 肖志坚 沈建平 邵宗鸿

张梅 张曦 张连生 张晓辉 李剑 李娟 李薇 李文倩 李军民

李建勇 李振宇 杨仁池 杨同华 杨林花 陈协群 陈苏宁 陈洁平 邱林

罗建民 周凡 周剑峰 周道斌 胡豫 赵维莅 赵谢兰 侯明 侯健

施均 姜中兴 姚红霞 徐才刚 高素君 黄河 黄晓军 黄瑞滨 常英军

崔丽娟 韩悦 韩艳秋 梁爱斌 曾庆曙 赖永榕 蔡真 魏辉 潘耀柱

糜坚青