

中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南 (2022 年版)

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

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

【摘要】 噬血细胞综合征(HPS)又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH),是一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的严重炎症反应综合征。近年来 HLH 的诊治策略不断更新,为更好地指导我国医师的临床实践,基于当前的循证医学证据,经多领域医学专家共同商讨,对 2018 年版的《噬血细胞综合征诊治中国专家共识》进行修订,制定《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)》。本指南制定了 HLH 临床诊断和治疗路径,旨在进一步规范我国 HLH 的诊断和治疗。

【关键词】 噬血细胞综合征; 诊断; 治疗; 指南

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),是一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的严重炎症反应综合征。HLH 缺乏特异性临床表现,因此容易误诊、漏诊;由于 HLH 的潜在病因多种多样,首诊科室较多,存在多学科交叉的特点。HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病,HLH 未经治疗的中位生存时间不超过 2 个月^[1-2]。为提高我国 HLH 患者的早期诊断水平,指导规范化治疗,降低病死率,经我国多领域医学专家共同商讨,在参考国外相关指南和诊疗规范的基础上,对 2018 年版的《噬血细胞综合征诊治中国专家共识》^[3]进行修订,制定中国 HLH 患者的临床诊疗指南,以供临床参考。

根据美国卫生保健研究和质量机构(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)证据分级系统对证据进行分级及推荐,指南中的推荐意见基于 6 个证据等级,共分 3 个级别。证据等级定义

如下:Ⅰa 级:源于对多项随机对照研究的荟萃分析结果;Ⅰb 级:源于≥1 个设计良好的随机对照试验结果;Ⅱa 级:源于≥1 个的设计良好的前瞻性非随机对照研究结果;Ⅱb 级:源于≥1 个的设计良好的其他类型干预性临床研究结果;Ⅲ级:源于设计良好的非干预性研究(如描述性研究、相关性研究等);Ⅳ级:源于专家委员会报告或权威专家的临床经验报道。推荐等级标准定义如下:A 级:源于Ⅰa、Ⅰb 级证据,要求推荐方案论述总体质量好、一致性强,且内容中包含≥1 个的随机对照研究;B 级:源于Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ级证据,要求推荐方案进行了较好的非随机化临床研究;C 级:源于Ⅳ级证据,推荐内容证据源于专家委员会报告或权威专家临床经验或意见,缺乏临床研究直接证据。推荐级别与证据等级直接相关。

一、HLH 的定义和分类

(一)HLH 的定义^[4]

一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220310-00488

收稿日期 2022-03-10 本文编辑 周阳

引用本文: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.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220310-00488.



的淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞异常激活、增殖和分泌大量炎性细胞因子引起的过度炎症反应综合征。以发热、血细胞减少、肝脾肿大及肝、脾、淋巴结和骨髓组织发现噬血现象为主要临床特征。

(二)HLH 的分类^[5-8]

按照是否存在明确的 HLH 相关的基因异常, HLH 可分为“原发性”和“继发性”两类。伴随分子遗传学研究的不断深入,部分原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency disorder, PID)以及先天性代谢缺陷病表现为 HLH 易感,同时原发性 HLH 新的候选基因也在逐步拓展。目前国际上对于原发性 HLH 更为细化的分类及命名正在讨论当中。此外,继发性 HLH 也被认为存在一定的基因背景。

1. 原发性 HLH: 由遗传性淋巴细胞毒功能受损或炎症活性相关基因缺陷导致。遗传方式主要为性染色体和(或)常染色体隐性遗传。目前报道的 HLH 相关基因 100 余种,相对明确的 HLH 致病基因有 17 种。根据基因缺陷的特点,将原发性 HLH 归类如下: (1) 家族性 HLH (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL), 共 5 个亚型,包括 FHL-1~5。FHL-1 相关的缺陷基因及编码蛋白至今仍未确定, FHL-2 至 FHL-5 对应 PRF1、UNC13D、STX11 及 STXBP2 基因及编码蛋白。(2) 免疫缺陷综合征相关 HLH, 包括 Griscelli 综合征 2 (GS-2)、Chediak-Higashi 综合征 (CHS) 和 Hermansky-Pudlak 综合征 2 (HPS-2), 缺陷基因分别是 RAB27A、LYST 和 AP3 β 1。(3) X 连锁淋巴增生性疾病(X-linked lymphoproliferative disease, XLP), 包括 XLP-1、XLP-2, 缺陷基因分别是 SH2D1A、XIAP, 以及自身炎症性疾病相关 NLRC4 和 CDC42 基因。(4) EB 病毒驱动型 HLH, 缺陷基因包括镁离子转运基因(magnesium transporter 1, MAGT1)、白细胞介素-2 诱导的 T 细胞激酶(IL-2-inducible T-cell kinase, ITK)、CD27、CD70、CTPS1 和 RASGRP1 基因。

2. 继发性 HLH: 由肿瘤、风湿免疫性疾病、感染等多种诱因所致的严重炎症反应综合征,通常无已知的 HLH 致病基因缺陷及家族史。随着基因突变鉴定及认识的不断进步,继发性 HLH 和原发性 HLH 二者之间的界限变得模糊,目前认为很多继发性 HLH 也存在一定的基因背景,如原发性 HLH 相关基因的杂合改变及多态性,并且在遭受外界触发因素(如病毒感染等)的“二次打击”后表现出 HLH 发病。对于未检测出目前已知的 HLH 致病基因,且无法确定继发病因的患者暂时归类于原因不

明 HLH,在后续的治疗和随诊过程中仍需不断寻找原发病因。(1)恶性肿瘤相关 HLH: 常见于血液系统恶性肿瘤,包括淋巴瘤和急性白血病等。淋巴瘤相关 HLH 最常见,尤以自然杀伤(natural killer, NK)细胞和 T 细胞淋巴瘤多见。HLH 也可继发于少数实体肿瘤,如胃癌、胸腺癌和胚胎细胞肿瘤等。(2)风湿免疫性疾病相关 HLH, 又称巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS): 常见于全身性青少年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA)、成人 Still 病(adult onset still disease, AOSD)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)和坏死性淋巴结炎等。(3)感染相关 HLH: 继发性 HLH 的最常见诱因,包括细菌、真菌、病毒及原虫感染等,可以为感染触发和(或)宿主免疫功能受损时的机会性致病。病毒是感染相关 HLH 最常见的诱因,尤以 EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)感染最常见。(4)其他: 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、妊娠和药物等也可诱发 HLH。遗传代谢性疾病在诱发因素的作用下偶可发生 HLH。

二、HLH 诊断标准

(一)HLH-2004 诊断标准^[9]: 目前公认的 HLH 诊断标准,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: 存在目前已知的 HLH 相关致病基因,如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3 β 1、MAGT1、CD27 等病理性突变。(2) 符合以下 8 条指标中的 5 条或以上: 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 $<90\text{ g/L}$ (<4 周婴儿,血红蛋白 $<100\text{ g/L}$),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高甘油三酯(triglyceride, TG)血症和(或)低纤维蛋白原血症: 甘油三酯 $>3\text{ mmol/L}$ 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、肝脏或淋巴结中发现噬血现象; ⑥NK 细胞活性降低或缺如; ⑦血清铁蛋白升高: 铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$; ⑧sCD25(可溶性白细胞介素-2 受体)升高。

(二)HLH 中枢神经系统受累(central nervous system-HLH, CNS-HLH)^[10]: 可为 HLH 首发临床表现,也可在 HLH 病程中发生: (1) 症状/体征: 表现为精神和(或)神经系统症状(如易激惹、意识改变、癫

痫、惊厥、脑膜刺激征、共济失调、偏瘫等);(2)中枢神经系统影像学异常:头颅 MRI 提示脑实质或脑膜异常;(3)脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)异常:脑脊液细胞增多和(或)蛋白质升高。HLH 患者出现上述一项或多项异常时,需考虑诊断 CNS-HLH。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。

需要特别注意以 CNS 起病的原发性 HLH,临床表现常常不典型^[11]。少部分原发性 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科,血液系统症状等其他 HLH 临床表现不明显或间断发生,HLH 相关指标不明显,极易被误诊。

三、HLH 临床诊断路径

(一)发现疑似病例——发热、血细胞减少、脾大或肝功能异常三联征

当患者出现临床上无法解释的持续发热,血细胞减少,伴脾肿大或肝功能异常时应当怀疑 HLH 的可能。

(二)推进诊断的第一步——血清铁蛋白

铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 成为 HLH 的诊断标准之一,在诊断 HLH 的灵敏度是 84%^[9]。也有研究认为在儿童中血清铁蛋白 $>10\,000 \mu\text{g/L}$ 对 HLH 的诊断的敏感性达 90%,特异性达 96%^[12]。但是铁蛋白 $< 500 \mu\text{g/L}$ 可能成为诊断 HLH 的负性评价指标^[13]。建议对疑似 HLH 病例首先检测血清铁蛋白水平,如其显著升高对 HLH 诊断具有强烈的提示意义,应即刻开展 HLH 确诊相关的检测。此外,对于铁蛋白数值高于当地实验室检测上限的样本可进行倍数稀释。对于血清铁蛋白 $< 500 \mu\text{g/L}$ 的患者,要进行密切的临床观察,重复评估 HLH 诊断相关参数。

(三)确定诊断——遵循 HLH-2004 诊断标准

完善 HLH 确诊相关的检查^[3,9,14]:(1)空腹 TG $> 3.0 \text{ mmol/L}$ 是 HLH-2004 诊断标准的指标之一,但因其影响因素较多,缺乏较好的特异性和敏感性。纤维蛋白原 $< 1.5 \text{ g/L}$ 时具有诊断意义。(2)噬血现象不是 HLH 诊断的充要条件。(3)NK 细胞活性:降低是指 NK 细胞杀伤靶细胞的功能下降,不能以 NK 细胞的比例或数量减少来代替。(4)sCD25 水平升高:国际组织细胞协会曾定义为 sCD25 水平 $\geq 2\,400 \text{ U/ml}$ 。据国内协作组和梅奥医学中心的研究结果推荐:sCD25 水平 $\geq 6\,400 \text{ pg/ml}$ 可以作为诊断指标之一。(5)细胞因子谱:HLH 相关细胞因子谱

检测可以协助提高诊断 HLH 的敏感性和特异性。

当符合 HLH-2004 诊断标准 8 项指标中 5 项及以上时即可诊断 HLH,并进一步完善 HLH 病因的相关检查。当患者符合 4 项标准时,应密切监测病情变化,并重复评估 HLH 相关指标。当患者符合 3 项及以下标准时,应监测病情变化,必要时重复评估。

(四)病因诊断——寻找引起 HLH 的病因

1. 询问病史和查体:应仔细询问职业;婚育史(是否有近亲婚配);家族史(家族成员是否有先证者或类似疾病史);过敏史;有无发热、盗汗和体重下降;有无皮疹;或有无淋巴结肿大等。详细了解特殊用药史和旅行史。

2. 细胞毒功能检查和 HLH 相关基因的蛋白表达检测^[15]:(1) ΔCD107a :颗粒胞吐损害(FHL-3~5, CHS 和 GS-2)相关的基因缺陷导致 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)溶酶体相关膜糖蛋白 CD107a 转移到细胞表面的功能受损。流式细胞术检测 NK 细胞和 CTL 细胞表面 ΔCD107a 可以快速筛查与脱颗粒途径有关的原发性 HLH。(2)原发性 HLH 相关基因的蛋白表达:穿孔素、Munc13-4、SAP、XIAP 和颗粒酶 B 等 HLH 缺陷基因相对应的蛋白表达量和功能的检测可作为快速鉴别原发性 HLH 的可靠依据。

3. 基因测序:诊断原发性 HLH 的金标准。基因测序的推荐指征:(1)细胞毒功能检查和 HLH 相关基因的蛋白表达检测存在明确异常的患者;(2)阳性家族史或发病年龄 < 12 岁的患者;(3)未找到明确病因的 HLH 患者;(4)反复发作的 HLH 患者。

4. 病原学筛查^[16]:完善细菌、真菌、病毒以及原虫感染等病原学检测。EBV 感染既可以作为 HLH 的直接病因,也可以作为诱发因素与其他类型的 HLH 合并存在,促进病情的发展。无论是恶性肿瘤相关 HLH、风湿免疫性疾病相关 HLH,还是存在已知基因缺陷的原发性 HLH,EBV 都可能参与其中。因此 EBV-DNA(单个核细胞和血浆)检测对协助寻找 HLH 的病因或诱发因素具有重要意义。此外,病原学 NGS 检查可用于协助诊断感染病因。

5. 肿瘤性疾病筛查^[17]:根据典型病史,结合 PET-CT 等影像学检查、病理活检、骨髓免疫分型和染色体等检查诊断和鉴别诊断肿瘤相关 HLH。病初有淋巴结肿大患者尽量在化疗前结合影像学结果行淋巴结活检。 > 1 岁患者均应行骨髓活检。

6. 风湿免疫性疾病筛查^[16]:完善病史采集、典

型症状及体征、免疫球蛋白、补体和自身抗体等检查。风湿免疫性疾病相关 HLH 区别于其他类型 HLH 在于疾病早期多表现为非感染因素的白细胞及血小板升高, C-反应蛋白升高, 血沉增快和纤维蛋白原升高。随着疾病的进展, 炎症指标的异常和血细胞的进行性下降是协助诊断 HLH 的重要指标。

7. 其他类型的 HLH: 需结合病史和继发性 HLH 分子组学病因筛查等相关特殊检查明确。

(五) 诊断流程

当患者出现不明原因的持续发热, 外周血细胞减少, 伴脾肿大或肝功能异常时应怀疑 HLH 的可能。疑似 HLH 患者建议按以下流程进行诊断, 见图 1。符合 HLH 诊断标准患者, 及早进行病因筛查, 指导后续治疗。

四、HLH 的治疗路径

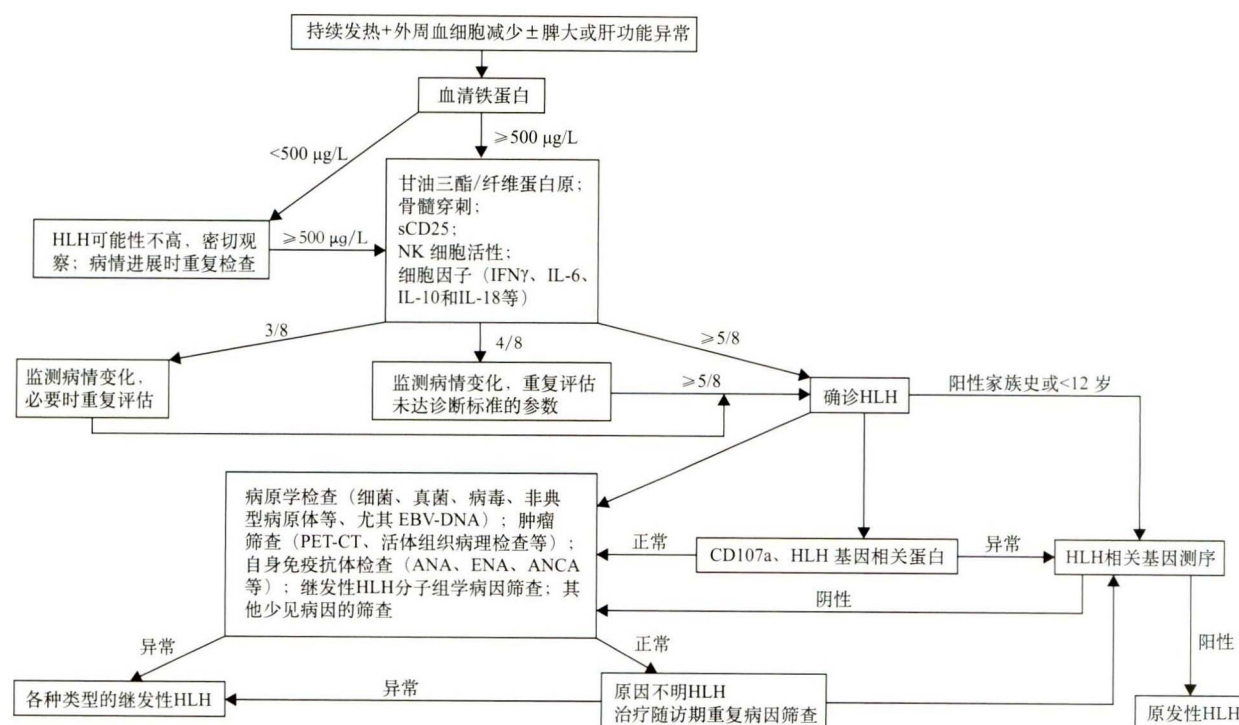
HLH 的治疗主要分为两个阶段: 首先, 诱导缓解治疗主要针对过度的炎症状态以控制 HLH 活化进展; 然后, 病因治疗主要纠正潜在的免疫缺陷和控制原发病以防止 HLH 复发。由于 HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病, 及时启动恰当的治疗方案是改善预后的关键。

(一) 一线治疗

1. 治疗方案推荐——HLH-1994 方案:

HLH-1994 方案适用于各种类型 HLH 的一线诱导治疗(A 级推荐, I b 级证据)^[18-19]。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。HLH-1994 方案: VP-16: 150 mg/m², 1 周 2 次, 第 1~2 周; 150 mg/m², 1 周 1 次, 第 3~8 周。地塞米松: 10 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 1~2 周; 5 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 3~4 周; 2.5 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 5~6 周; 1.25 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 7~8 周。基于年龄调整的 VP-16 使用剂量已逐步得到认可: 15 岁以下患者 75~150 mg/m²; 15~39 岁患者 75~100 mg/m²; 40 岁及以上患者 50~75 mg/m²。HLH-2004 方案推荐从治疗初始就同时加用环孢素 A(cyclosporine, CsA)^[9], HLH-1994 方案中则是在 8 周诱导治疗后加入 CsA。根据前瞻性临床研究结果和国际组织细胞协会推荐意见, HLH-1994 方案为首选诱导方案。部分轻型 HLH 和风湿免疫性疾病相关 HLH 可以单纯应用糖皮质激素冲击治疗。一些特殊病原体(如杜氏利什曼原虫、布氏杆菌病等)感染相关 HLH 患者可以通过针对病原体的治疗后获得缓解, 而无需加用免疫调节药物及细胞毒药物。

2. 治疗疗程: 诱导治疗并不意味着必须给予 8 周的治疗。大部分继发性 HLH 患者应根据患者的具体情况评估病情, 在达到完全的临床应答后做



注: ANA 为抗核抗体; ANCA 为抗中性粒细胞胞质抗体; ENA 为可提取性核抗原; HLH 为噬血细胞综合征; IFN γ 为干扰素 γ ; IL 为白细胞介素; NK 细胞为自然杀伤细胞; PET-CT 为正电子发射断层显像; 3/8、4/8、5/8 分别为符合 HLH-2004 诊断标准 8 项指标中的 3、4、5 项

图 1 噬血细胞综合征诊断路径图

出是否停止 HLH 治疗的决策,及原发病明确后及时转入原发病治疗。

(二)挽救治疗

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 指治疗后达到 PR 及以上疗效的患者再次出现 HLH 活动,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。

1. DEP 方案:一种由脂质体多柔比星、依托泊苷和甲泼尼龙组成的联合治疗方案(B级推荐, II b 级证据),成人难治性 HLH 总应答率达到 76.2%,其中完全应答(complete response, CR)率 27%^[20]。起始剂量为脂质体多柔比星 $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第 1 天。依托泊苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第 1 天(年龄剂量调整原则参照 HLH-1994 诱导方案)。甲泼尼龙 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,第 1~3 天; $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,第 4~14 天(风湿免疫性疾病相关 HLH 可予更高剂量甲泼尼龙维持治疗)。该方案每 2 周重复一次。针对难治性 EBV-HLH,可在 DEP 方案基础上联合培门冬酶或左旋门冬酰胺酶(L-DEP 方案):培门冬酶的推荐剂量为 $1800 \text{ U} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第 3 天,也可使用等效的左旋门冬酰胺酶(B级推荐, II b 级证据)^[21-22]。培门冬酶的使用时间间隔为 28 d,即可交替采用 DEP 和 L-DEP 方案。

2. 芦可替尼(ruxolitinib):一种 JAK1/2 抑制剂(A级推荐, I b 级证据)^[23-27]。单药治疗推荐用量为:(1)14 岁以下,根据体重($\leq 10 \text{ kg}$ 、 $\leq 20 \text{ kg}$ 或 $> 20 \text{ kg}$),剂量分别为 2.5 mg、5 mg 或 10 mg,2 次/d。(2)14 岁及以上,剂量为 10 mg,2 次/d。此外,芦可替尼联合糖皮质激素、芦可替尼联合 HLH-1994 方案或芦可替尼联合 DEP 方案可能进一步提高疗效。

3. 依帕伐单抗(emapalumab):一种干扰素(IFN)- γ 的单克隆抗体(B级推荐, II b 级证据),能有效中和 IFN- γ 且控制过度炎症反应,原发性 HLH 经治患者有效率 63%^[28]。依帕伐单抗起始剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 3 \text{ d}^{-1}$,根据临床和药代动力学评估调整剂量,随后剂量可递增至 3 mg/kg 、 6 mg/kg ,最大 10 mg/kg 。治疗时间初步设计为 8 周,可根据实际情况延长(等待接受造血干细胞移植)或缩短(不短于 4 周)。可与地塞米松联用,地塞米松剂量为 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,依帕伐单抗给药前 1 天开始,可根据患者情况评估减量。

4. 其他:主要为细胞因子靶向治疗及免疫治疗^[29-30],例如 CD52 单抗(阿伦单抗)(B级推荐, II b 级

证据)、IL-1 受体拮抗剂(阿那白滞素)(B级推荐, II b 级证据)等。可根据医师经验及患者状况进行个体化选择。

(三)维持治疗^[18]

针对 HLH 的维持治疗目前仅推荐于暂时不能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。根据 HLH-1994 方案,维持治疗方案为依托泊苷联合地塞米松(依托泊苷 $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,2 周 1 次;地塞米松 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 3 d,2 周 1 次),维持治疗方案可以酌情调整,以最小的治疗强度防止 HLH 复发。继发性 HLH 患者在 HLH 缓解后及时转入原发病治疗。

(四)allo-HSCT^[31]

allo-HSCT 的指征包括:(1)已证实为原发性 HLH 的患者;(2)难治性/复发性 HLH;(3)严重中枢神经系统受累的 HLH 患者。即使只有单倍体供者,allo-HSCT 也可以积极进行。此外,移植应尽可能在药物治疗达到临床缓解后及时进行。一般情况下,风湿免疫性疾病相关 HLH 的患者并不推荐 allo-HSCT,而难治性/复发性高侵袭性淋巴瘤相关 HLH 和 EBV-HLH 患者则可能从 allo-HSCT 中获益。

即使病因并未明确,患者一旦确诊 HLH 就开始积极寻找供者,因为发病至移植的时间间隔是影响预后的因素。HLH 患者的供者筛选除了需要考虑年龄、HLA 位点相合度、健康状况等,还需要评价供者是否存在与受者相关的疾病风险,如细胞毒功能(包括 NK 细胞活性、脱颗粒功能、HLH 缺陷基因对应的蛋白表达等)和 EBV-DNA 等。原发性 HLH 患者选择亲缘供者时应该进行 HLH 缺陷基因筛查。

(五)CNS-HLH 的治疗^[18]

确诊 CNS-HLH 的患者,病情允许时应尽早给予鞘内注射甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)和地塞米松(dexamethasone, Dex)。根据年龄调整的剂量如下:年龄 < 1 岁,MTX 6 mg/Dex 2 mg;1~2 岁,MTX 8 mg/Dex 2 mg;2~3 岁,MTX 10 mg/Dex 4 mg; > 3 岁,MTX 12 mg/Dex 5 mg。每周鞘内注射治疗持续到中枢神经系统(临床和 CSF 指标)恢复正常至少 1 周后。

(六)支持治疗^[16]

1. 感染:HLH 患者支持治疗的原则与 HSCT 的标准相似,包括真菌感染及卡氏肺孢子虫肺炎的预防、中性粒细胞减少的预防和补充免疫球蛋白等。新出现的发热症状,需鉴别 HLH 进展及感染,开始

经验性广谱抗生素治疗。

2. 出血: HLH 患者因血小板减少和凝血功能异常, 存在自发性出血的高风险。支持治疗目标是维持血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 以及凝血检查相对正常。对于出血患者应输注血小板、凝血酶原复合物和新鲜冰冻血浆, 必要时补充活化 VII 因子。促血小板生成药物, 包括重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rhTPO) 和艾曲泊帕等, 也可用于提高血小板计数水平^[32]。

3. 脏器功能: 由于药物毒性及炎症反应, HLH 患者可能出现肝脏、肾脏和心脏等多脏器功能不全。治疗期间严密监测脏器功能, 对症支持治疗。血浆置换及持续肾替代疗法可改善器官功能, 提高重症 HLH 的总体生存率^[33]。

(七) 不同类型 HLH 的分层治疗

针对 HLH 的治疗常常在潜在疾病明确之前就开始, 全面的病因筛查将为 HLH 提供附加的治疗方案。根据 HLH 临床严重程度和原发病特点制定个体化的治疗策略以提高临床疗效, 改善转归结局。不同类型 HLH 分层治疗路径见图 2。

五、HLH 疗效评估^[29]

诱导治疗期间, 建议每 2 周评估一次疗效。疗

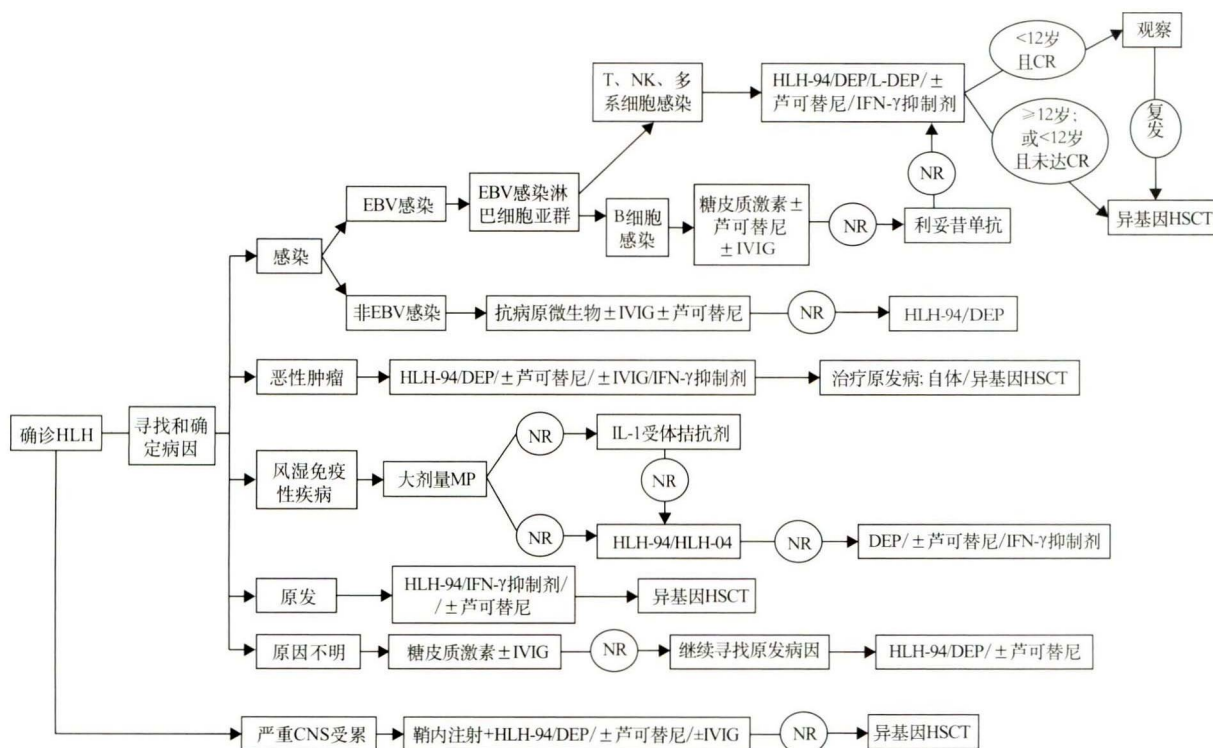
效评价指标包括血清 sCD25、铁蛋白、血细胞计数、甘油三酯、噬血现象和意识水平 (有 CNS-HLH 者): (1) CR: 上述指标均恢复正常范围。(2) PR: ≥ 2 项症状/实验室指标改善 25% 以上, 个别指标需达到以下标准: ① sCD25 水平下降 1/3 以上; ② 铁蛋白和甘油三酯下降 25% 以上; ③ 不输血情况下: 中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 者需上升 100% 并 $>0.5 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $0.5 \sim 2.0 \times 10^9/L$ 者需上升 100% 并恢复正常; ④ 丙氨酸转氨酶 $>400 U/L$ 者, 需下降 50% 以上。(3) 无效 (no response, NR): 未达到上述标准。

指南制定委员会名单

执笔专家: 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血液科)

参与讨论专家 (按姓氏笔划排列): 于洁 (重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科); 马小军 (中国医学科学院北京协和医院感染内科); 王天有 (首都医科大学附属北京儿童医院血液科); 王迁 (中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科); 王欣 (山东省立医院血液科); 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); 王晶石 (首都医科大学附属北京友谊医院血液科); 王旂旒 (首都医科大学附属北京友谊医院血液科); 王巍 (哈尔滨医科大学附属第二医院血液科); 方建培 (中山大学孙逸仙纪念医院儿科); 方拥军 (南京医科大学附属儿童医院)



注: CNS 为中枢神经系统; CR 为完全应答; DEP 为脂质体多柔比星-依托泊苷-甲泼尼龙; HLH 为噬血细胞综合征; HLH-94 为 HLH-94 方案; HLH-04 为 HLH-04 方案; HSCT 为造血干细胞移植; IFN- γ 为干扰素 γ ; IL 为白细胞介素; IVIG 为静脉注射免疫球蛋白; L-DEP 为培门冬酶/左旋门冬酰胺酶-脂质体多柔比星-依托泊苷-甲泼尼龙; MP 为甲泼尼龙; NK 为自然杀伤; NR 为无效

图 2 噬血细胞综合征治疗路径图

院血液肿瘤科);牛挺(四川大学华西医院血液科);刘玉峰(郑州大学第一附属医院儿科);刘立根(上海交通大学医学院附属同仁医院血液科);刘炜(河南省儿童医院血液科);刘嵘(首都儿科研究所附属儿童医院血液科);刘燕鹰(首都医科大学附属北京友谊医院风湿免疫科);孙立荣(青岛大学附属医院儿科);李娟(中山大学附属第一医院血液科);李彩凤(首都医科大学附属北京儿童医院风湿免疫科);李鸿斌(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);汤永民(浙江大学医学院附属儿童医院血液科);张连生(兰州大学第二医院血液科);张卓莉(北京大学第一医院风湿免疫科);张蕊(首都医科大学附属北京儿童医院血液科);张曦[陆军军医大学第二附属医院(新桥医院)血液科];罗学群(中山大学附属第一医院儿科);杨程德(上海交通大学医学院附属瑞金医院风湿免疫科);邵凌云(复旦大学附属华山医院感染病科);金润铭(华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科);金洁(浙江大学医学院附属第一医院血液科);胡群(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科);胡绍燕(苏州大学附属儿童医院血液科);赵岩(中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科);赵鸿(北京大学第一医院感染疾病科);袁晓军(上海交通大学医学院附属新华医院小儿血液肿瘤科);徐雅靖(中南大学湘雅医院血液科);高素君(吉林大学第一医院肿瘤中心血液科);黄燕(中南大学湘雅医院感染病科);黄晓军(北京大学人民医院血液病研究所);郭涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科);戴云鹏(山东省立医院儿科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Henter JL, Elinder G, Söder O, et al. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Acta Paediatr Scand*, 1991, 80(4): 428-435. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x.
- [2] Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Eur J Pediatr*, 1983, 140(3): 221-230. DOI: 10.1007/BF00443367.
- [3] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.004.
- [4] 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.
- [5] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(2): 95-109. DOI: 10.1007/s00431-006-0258-1.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2020, 135(16): 1332-1343. DOI: 10.1182/blood.2019000936.
- [9] Henter JL, Horne A, 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.
- [10] Horne A, Wickström R, Jordan MB, et al. How to treat involvement of the central nervous system in hemophagocytic lymphohistiocytosis? [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(1): 3. DOI: 10.1007/s11940-017-0439-4.
- [11] Blincoe A, Heeg M, Campbell PK, et al. Neuroinflammatory disease as an isolated manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Clin Immunol*, 2020, 40(6): 901-916. DOI: 10.1007/s10875-020-00814-6.
- [12] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(6): 1227-1235. DOI: 10.1002/pbc.21423.
- [13] Nikiforow S, Berliner N. The unique aspects of presentation and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015: 183-189. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.183.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Cancer*, 2017, 123(17): 3229-3240. DOI: 10.1002/cncr.30826.
- [18] Henter JL, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society[J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(5): 342-347. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199705)28:5<342::aid-mpo3>3.0.co;2-h.
- [19] Trottestam H, Horne A, Aricó M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4577-4584. DOI: 10.1182/blood-2011-06-356261.
- [20] 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.
- [21] 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.

- [22] Zhao Y, Li Z, Zhang L, et al. L-DEP regimen salvage therapy for paediatric patients with refractory Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(3): 453-459. DOI: 10.1111/bjh.16861.
- [23] Zhang Q, Wei A, Ma HH, et al. A pilot study of ruxolitinib as a front-line therapy for 12 children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2021, 106(7):1892-1901. DOI: 10.3324/haematol.2020.253781.
- [24] Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(12): e630-e637. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5.
- [25] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2020, 105(5): e210-e212. DOI: 10.3324/haematol.2019.222471.
- [26] Wang H, Gu J, Liang X, et al. Low dose ruxolitinib plus HLH-94 protocol: a potential choice for secondary HLH[J]. *Semin Hematol*, 2020, 57(1): 26-30. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.07.006.
- [27] Wang J, Zhang R, Wu X, et al. Ruxolitinib-combined doxorubicin-etoposide-methylprednisolone regimen as a salvage therapy for refractory/relapsed haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(4): 761-768. DOI: 10.1111/bjh.17331.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(5): 401-408. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000078.
- [31] 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.
- [32] Wang Y, Wang Z, Wu L, et al. Recombinant human thrombopoietin is an effective treatment for thrombocytopenia in hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(12): 1695-1699. DOI: 10.1007/s00277-013-1819-9.
- [33] Edwards-Richards A, Defreitas M, Katsoufis C, et al. Therapeutic plasma exchange in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2014, 3(1):41-44. DOI: 10.3233/PIC-14079.

·文献速览·

高级别子宫内膜间质肉瘤的分子改变及免疫治疗策略

Kim Y, Kim D, Sung WJ, et al. High-grade endometrial stromal sarcoma: molecular alterations and potential immunotherapeutic strategies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:837004. DOI: 10.3389/fimmu.2022.837004.

高级别子宫内膜间质肉瘤(HG-ESS)为子宫内膜间质肉瘤(EST)的一种组织学亚型,治疗原则以手术为主,内分泌治疗、放疗、化疗为辅,总体预后不良。效果不确切,新的治疗策略如免疫治疗成为当下研究的热点。最新研究表明, HG-ESS可获益于免疫治疗。

遗传学特征提示HG-ESS存在多种基因突变,目前研究较为深入的是YWHAE-NUTM2融合、BCOR基因重排, EPC1、SUZ12、BCOR、BRD8、PHF1、ZC3H7B、TPR、NTRK1、LMNA、TPM3、RBPMS、NTRK3、EML4、COL1A1、PDGFB、STRN突变也有报道。部分HG-ESS不存在基因融合,但有BCOR串联复制,推测可能为另一种分子亚型。免疫治疗通过肿瘤微环境(TME)发挥作用。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、中性粒细胞(TANs)和树突状细胞(TADCs)等为靶点的免疫治疗或可延缓HG-ESS的进展,改善预后。

PD-1/PD-L1是肿瘤免疫逃避的重要机制之一。免疫检查点分子分析发现,间质肿瘤PD-1、淋巴细胞激活基因3(LAG3)和T细胞免疫球蛋白3(TIM3)表达上调。免疫检查点TIM3/galectin-9具有潜在免疫治疗前景。细胞因子的免疫治疗如干扰素 α (IFN α)联合伊马替尼,部分间质肿瘤患者可达到完全缓解。嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T疗法)为新型靶向疗法,有文献报道CAR-T疗法对HG-ESS有效。中性粒细胞也可通过驱动非传统T细胞(UTCab)发挥抗肿瘤作用。

借鉴其他间质肿瘤及子宫肿瘤的研究结果,尤其是无法手术治疗的晚期患者,免疫治疗可为HG-ESS提供新的治疗思路。

(编译:王星语 张师前 山东大学齐鲁医院)