

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的诊断和治疗策略

王学文

(南京军区南京总医院血液病科, 江苏南京 210002)

[摘 要] HLH-94, 为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)第一个前瞻性国际的治疗研究, 诊断是基于5项标准, 即发热、脾大、两系血细胞减少、高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症和噬血细胞增生症(hemophagocytosis)。在HLH-2004中引入3项另外的标准: NK细胞活性低或缺如、高铁蛋白血症和高可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)水平。该8项标准中必须有5项符合, 除非有家族史或分子诊断与HLH相一致。HLH-2004化疗免疫治疗包括依托泊甙、地塞米松、环孢素A和在选择病例鞘内注射甲氨喋呤(MTX)和皮质激素。对家族性HLH或分子诊断和严重、持续HLH患者或疾病重新活动患者荐用造血干细胞移植(HSCT)。

[关键词] 噬血细胞性; 淋巴组织细胞增生症; 诊断; 治疗; 指南

中图分类号: R551.2 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)01-0040-05

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)是一种诊断和治疗困难的疾病。获得性HLH包含原发性和继发性两种不同的类型。家族性HLH(FHL)为原发性常染色体隐性遗传, 据推算其发生率为1/50 000活婴^[1]。FHL是一种致死性疾病, 如不治疗其诊断后中数生存期<2个月。婴儿期或年幼儿童期常有典型发病, 家族史常阴性, 因其表现隐性病程, 且FHL的发作可触发感染。

继发性HLH(sHLH)的发生作为免疫系统强烈免疫学启动的结果, 可由严重感染所引起。在免疫减损的宿主常由病毒感染而引起病毒(感染)相关的噬血细胞综合征(VAHS或IAHS)。然大多数sHLH患者无明显的免疫抑制。sHLH可伴发于恶性肿瘤(恶性肿瘤相关的噬血细胞综合征, MAHS), 可呈现临床征象或初期掩盖潜在的恶性肿瘤, 或可发生在已知恶性肿瘤的治疗期。

1991年组织细胞协会(Histiocyte Society)首次制订HLH的诊断指南。1994年首次前瞻性地引用国际治疗方案(HLH-94)^[2]。从HLH-94和其他研究积累经验后发展为HLH-2004新方案, 后者包括来自组织细胞协会新制订的诊断和治疗策略。

1 HLH的诊断

1.1 临床表现 大多数典型HLH临床表现为发热、肝脾肿大和血细胞减少。其他常见的发现包括高甘油三酯血症、伴低纤维蛋白原血症的凝血障碍、肝功异常、血清铁蛋白和转氨酶值增高、神经学症状伴脑脊液(CSF)蛋白增高和中度细胞增多。其他较少

见的初期临床表现包括淋巴结肿大、皮疹、黄疸和水肿, 亦见自发性部分缓解。原发性(遗传性)HLH发病典型的在婴儿早期, 但青少年和成人期发病亦有报道。

病理组织学发现包括广泛积聚的淋巴细胞和成熟的巨噬细胞, 有时伴有噬血细胞增多, 尤其累及脾、淋巴结、骨髓、肝和CSF。网状内皮系统的器官以外的CNS和肺累及罕见。肝组织学特征类似于慢性持续性肝炎是本病常见的表现。HLH其他常见的检验异常为NK细胞活性减低^[3]、高细胞因子血症, 血清和CSF中特别是可溶性白细胞介素2受体(sIL-2r)(sCD25)水平增高^[3]。尽管分子技术的进步, 家族性和继发性HLH之间的区分仍然困难。

1.2 鉴别诊断 许多因素可导致HLH的临床征象, 包括恶性病变(白血病、淋巴瘤和其他实体瘤)、感染(病毒、细菌或寄生虫)和风湿性疾病。此外, 在某些疾病, 如X联淋巴增殖性疾病(XLP)和Chediak-Higashi和Griscelli(2型)综合征^[4]等病程中可发生真正的HLH临床征象。还有某些其他的鉴别诊断如朗罕细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis)、赖氨酸尿蛋白不耐受性(lysine protein intolerance)、严重联合免疫缺陷、DiGeorge综合征和Omenn综合征。病毒感染, 尤其是EB病毒(EBV), 可触发原发性和继发性HLH。由EBV感染引起的严重sHLH患者可用HLH-2004治疗。sHLH患者可能有某些至今尚未知晓的微妙的遗传性免疫缺陷。

Emmenegger等^[5]指出噬血细胞增多仍然是HS

诊断的金标准,噬血细胞增多亦可在如下情况时增强,如溶血、再生障碍性贫血、GVHD(移植物抗宿主病)、移植和细胞毒化疗之后。Wong等提出诊断需要证明巨噬细胞 $>2\%$,且显示活化的噬血细胞增多症征象。在HS明显的红系生成异常是常见的,它可掩盖噬血过程。概言之,对HS的诊断噬血细胞增多不是必要的条件,在缺乏其他占压倒优势的组织细胞活化的临床和生物学征象时它的意义不应高估。

巨噬细胞激活综合征(MAS)为系统性类风湿性关节炎和其他儿童系统性炎症性疾病的严重并发症,认为是由T细胞和巨噬细胞的过度活化和增殖引起,它亦并发于成人自身免疫病。对MAS属于继发性或反应性噬血细胞综合征的认识已提议依照组织细胞疾患当代的分类重新命名。采用HLH同样的方法,皮质激素、环孢素(CSA)对MAS患者亦有效,TNF- α 阻断药etanercept治疗MAS可获改善。

1.3 诊断指南

1.3.1 1991年指南 1991年HLH的诊断指南由组织细胞协会基于常见的临床、实验室和组织病理学特征提出。然而,有些HLH患者亦可能有不典型的和隐蔽的过程并不总是符合所有的标准。而且有部分患者病程中可发生一个或多个诊断标准的迟现。根据这些既往的和以后扩充的临床与实验室知识重新修订新的诊断指南^[3,6-9]。

1.3.2 2004年指南 1991年指南中的5项标准仍然适合,包括:发热,脾大,外周血中3系血细胞至少2系减少,高三酸甘油酯血症和(或)低纤维蛋白血症,骨髓、脾或淋巴结内有噬血细胞增多。此外,3项辅加标准为:NK细胞活性低或缺如,高铁蛋白血症,高sIL-2r水平(表1)^[6-9]。虽然必需符合5/8项,但分子诊断与HLH相符的患者不一定需要符合如是诊断标准^[6-9]。

在HLH,典型的是NK细胞活性低下或缺如,大多数穿孔素(perforin, PRF)缺乏患者NK细胞活性异常。铁蛋白是重要的诊断参数,1994年7月~2002年6月登记的家族性(有同胞受罹)疾病的儿童中,26/31例铁蛋白水平 $>500\mu\text{g/L}$ (敏感性0.84)。可溶性IL-2r(sCD25)同样亦是诊断HLH有价值的血清参数^[6-7]。

1.4 分子诊断 在有些FHL患者伴有凋亡触发减低。潜在基因缺陷之一涉及基因编码的PRF突变占全部受罹FHL家族的20%~40%,北美家族高达50%^[10]。PRF同细胞毒细胞颗粒内的颗粒酶B一起从细胞毒T淋巴细胞和NK细胞分泌结合在效应器和靶细胞之间。钙存在的条件下它能插入靶细胞的

膜(打孔),并聚合形成诱导细胞死亡的孔。孔的形成允许颗粒进入触发凋亡而致靶细胞破坏。

表1 修订的HLH诊断标准^[6-9]

如符合以下1或2项之一HLH的诊断可确立

(1) 分子诊断与HLH相一致

(2) 符合以下HLH诊断标准的5/8项

(A) 最初的诊断标准(在所有的HLH患者进行评估)

发热

脾肿大

血细胞减少(累及外周血2/3系血细胞):

血红蛋白 $<90\text{g/L}$ (<4 周的婴儿:Hb $<100\text{g/L}$)

血小板 $<100\times 10^9\text{L}$ 中性粒细胞 $<1.0\times 10^9\text{L}$

高三酸甘油酯血症和/或低纤维蛋白原血症:

空腹甘油三酯 3.0mmol/L (即 265mg/dl)

纤维蛋白原 1.5g/L

骨髓或脾或淋巴结内见噬血细胞增多

无恶性肿瘤的证据

(B) 新的诊断标准

NK细胞活性低或缺如(依据当地的实验室检验作参考)

铁蛋白 $500\mu\text{g/L}$

可溶性CD25(即可溶性IL-2受体) 2400U/ml

注释: (1) 如果在就诊时不能证实噬血细胞活性,需进一步搜寻噬血细胞活性。如果骨髓标本不能确定,可能需从其他器官取材。多次骨髓检查对诊断有助。

(2) 如下的发现对诊断提供强烈的支持证据: (a)

CSF中细胞增多(单个核细胞)和/或蛋白增高,

(b) 肝活检组织学图像类似于慢性持续性肝炎。

(3) 其他诊断有关的临床和实验室发现异常为: 脑膜症状、淋巴结增大、黄疸、水肿、皮疹、肝酶异常、低蛋白血症、低钠血症、VLDL(极低密度脂蛋白)升高、HDL(高密度脂蛋白)降低。

UNC13D(17q25)基因突变亦引起FHL。编码的蛋白Munc13-4对小泡膜融合启动溶细胞颗粒的分泌是必需的,Munc13-4缺乏导致溶细胞颗粒胞吐作用(exocytosis)。与FHL相关的第三种基因(STX11位于染色体6q24)缺陷是最近确定的编码蛋白——突触融合蛋白(syntaxin, STX)11,它起细胞内运输的作用,其精确的功能尚不明了。据不同系列的报道UNC13D和STX11突变分别累及20%和10%的FHL患者^[11]。

在XLP60%~70%的患者有基因SAP(SLAM相关蛋白)的突变,亦称之为SH2-D1A(包含基因1A的SH2-结构域)或DSHP。该种基因位于Xq25,调节涉及T和NK细胞信号转导的蛋白。在T细胞内该种蛋白与发信号的淋巴细胞激活分子(SLAM,已知为CDw150)相结合,在NK细胞它与2B4(一种NK

细胞激活的受体)相结合。Chediak-Higashi 综合征与 LYST 基因(溶酶体运输调节基因, 1q42)相关联, Griscelli 综合征2型与 RAB27 α 突变相关, 后者是细胞毒颗粒胞吐作用的一种关键的效应物^[4]。

2 HLH 的治疗

2.1 治疗的背景 依托泊甙(etoposide)、替尼泊甙(teniposide)与激素联用可导致症状长期消除, 此为 HLH 治疗最初的成就。免疫抑制剂环孢素(CSA)和抗胸腺细胞球蛋白(ATG)对 FHL 亦有效。在 HLH-94 方案中, 依托泊甙、地塞米松与 CSA 联用^[2, 12]。

脑部受累可引起严重的和不可逆的损害^[13]。HLH 儿童在诊断时中枢神经系统(CNS)病变常经系统治疗而消除。包括地塞米松的系统治疗比泼尼松龙穿透血脑屏障更好为 HLH-94 的一线治疗, 亦用于 CNS 受累的病例。2 周后呈进展性神经学症状或 CSF 异常不改善的儿童需加用鞘内注射(IT)甲氨蝶呤(MTX)。

虽然化学-免疫治疗可有效延长生存期, 有些病例至发病后5年以上, 但单用化学-免疫治疗不能最后治愈 FHL 的儿童。推算 HLH-94 的3年总生存可能性(中数随访期3.1年)为55%(95%置信限 \pm 9%)($n=113$)^[12]。同胞受罹的儿童属于家族性疾病 1994 年7月~1998 年6月四年期间征募入选患儿的3年生存可能性为51%^[12]。因而, 主要的治疗进展是引用异基因造血干细胞移植(HSCT)提供 FHL 治愈的机会。

2.2 HLH-94 方案提议的修订 HSCT 前的治疗使同胞罹患的、经证实的家族性疾病的患儿80%获得成功, 存活者得以进行 HSCT 治疗。修订的方案基于 HLH-94 所取得的疗效^[12], 较小的修订包括如下。

2.2.1 初期治疗(周1~8) 多数患者 VP16 的剂量调低, 增加诱导期地塞米松给药剂量。HLH-94 最初4年间, 治疗第一个月死亡6例, 治疗第二个月死亡超过6例。有时难以澄清死亡归因于疾病或是由治疗引起, 特别是中性粒细胞减少伴发感染的病例, 然大多数的死亡认为是由于 HLH 病的本身。因为上列数据提议在治疗的最初两个月增加不诱导骨髓毒性药物治疗的强度。其结果在 HLH-2004 中 CSA 提前启用替代 HLH-94 八周后才启用^[8]。

2.2.2 持续治疗 6 例儿童死于 HLH-94 方案 9~24 周时, 死亡均因 HLH 病, 其中至少3例有 CNS 累及。Henter 等^[12]为了检测 CNS 早期再活动在所有儿童每第4周作包括 CSF 检查分析, CSF 细胞异常增多的病例兼作细胞旋转(cyto spin)沉降。作为最低限度, 系统复发或神经症状初发或复发时除 CSF

分析外, 脑MRI亦作推荐。

2.2.3 鞘内治疗 HLH-94 除了系统治疗还未决定是否作 IT, 其益处尚未确定。HLH-94 系统治疗将使大多数患者 CNS 病变活性减低, 但至少在有些患者 IT 可有额外的益处, 但潜在的不良作用亦需虑及^[13]。对持续活动 CNS 病变和 CNS 再活动征象的患者推荐 IT。HLH-94 方案中, 对最初2周神经症状进展或2周后 CSF 异常不改善, 于第3~6周荐用 IT 4 个剂量。IT 还加用皮质激素。

2.2.4 造血干细胞移植 1995~2000 年募集的86例 HLH-94 治疗的患者经造血干细胞移植(HSCT)后推算的3年生存的总可能性为64%(CI= \pm 10%)($n=86$), 分别为匹配的相关供体 HSCT ($n=24$)(71 \pm 18)%, 匹配的无关供体 HSCT ($n=33$)(70 \pm 16)%, 单倍体相同的亲属供体 HSCT ($n=16$)(50 \pm 24)%, 不相配的无关供体 ($n=13$)(54 \pm 27)%^[14]。HLH-94 的结果亦提示移植时 HLH 活性程度不应机械地排除 HSCT 的应用^[15]。预处理和预防移植物抗宿主病(GVHD)所用化疗推荐的剂量在 2004-HLH 方案稍作修改反映最近 HSCT 的经验。

2.3 HLH-2004 方案的研究设计 HLH-2004 方案设计适于有或无家族性或遗传性疾病, 不管怀疑或证实病毒感染。日本的经验证明 EBV 感染的患者和 HLH 的临床表现采用该方案治疗时显著有益^[16]。初期治疗(第1~8周)采用依托泊甙、地塞米松和 CSA。仅在选择性患者接受 MTX 和泼尼松龙鞘内治疗。如果有感染应作治疗, 还另需 HLH 治疗。如果 HLH 持久或再发则需考虑患者可能有未诊断的遗传性疾病。HLH 亦可继发于一些其他的疾病, 如恶性肿瘤、风湿性疾病和代谢性疾病, 需要相应的治疗。如果有遗传证实的 HLH、家族性 HLH 或如果疾病严重、持久或复发则需启动治疗^[17]。

在无已知家族史的患者经8周治疗后疾病获得完全缓解后将停止治疗为了避免有 sHLH 可能的患儿作 HSCT。所有具家族史的患儿或经遗传学试验证实诊断的 HLH 患儿和虽无家族病史, 但疾病严重、持久, 或再活动推荐接受持续的依托泊甙、地塞米松和 CSA 治疗。有合适的供体时 HSCT 应尽早进行。

2.3.1 初期治疗 HLH-2004 方案初期治疗涵盖最初的8周(图1)。CSA 在治疗开始即启用, 而 HLH-94 方案中 CSA 第9周才始应用^[7, 16]。提前使用 CSA 作此修改的意图是为减轻由依托泊甙和细胞因子引发的中性粒细胞减少^[7-8]。初期支持治疗包括适当的广谱抗生素(等待培养结果), 预防应用复方磺胺甲

恶唑(co-Trimoxazole), 一种口服抗真菌药。病毒感染的患者考虑抗病毒治疗, 静注丙种球蛋白(IVIG)(0.5 g/kg, IV), 每4周一次(在最初和持续治疗

期间)。采用雷尼替丁或其他胃保护药。2周后如果有神经学症状进展的临床证据或如果CSF异常(细胞数和蛋白)不改善, 推荐每周1次IT, 连续4次^[12]。

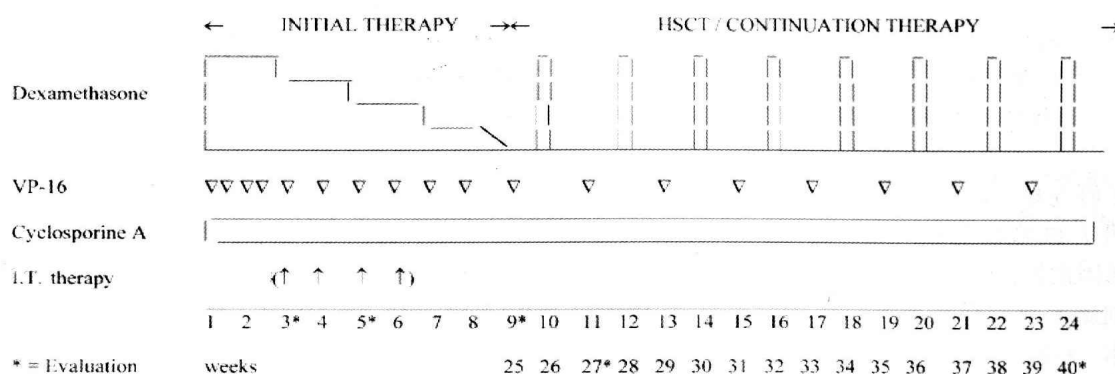


图1 HLH-2004 方案治疗示意图^[8]

注 Dexam (地塞米松); VP16 (依托泊甙); cyclosporine A (环孢素A); IT therapy (鞘内注射治疗); Evaluation (评估); initial therapy (初期治疗); HSCT (造血干细胞移植); continuation therapy (维持治疗)

2.3.2 持续治疗 无HLH 家族史和无遗传病证据的患者, 如果初期治疗后疾病仍活动推荐采用持续治疗。有些疾病活动性增加的儿童则需加强治疗。

2.3.3 再活动的治疗 FHL 其特征为频繁的再活动, 或有不同程度的疾病持续活动。尤其, 疾病的再活动通常由于治疗强度的减弱, 如在初期治疗的稍后部分。再活动通常将对加强初期治疗有反应。再活动亦可随免疫反应的触发而发生, 如感染和接种疫苗。再活动病例支持或治疗措施亦包括广谱抗生素、抗病毒治疗和抗真菌治疗。如果患者发生再活动, 推荐加强治疗, 如从第2周再开始, 初期治疗<8周, 可接着进行缓和的持续治疗。有CN S再活动的病例推荐 IT, HSCT 高度优先。

2.3.4 补救治疗 HLH-2004 方案并不包括补救治疗方案。Henter 等^[17]提及诱导缓解的替代方案, 包括应用类固醇 CSA 和ATG。然作者的经验对无反应的患者ATG 通常失败。减低预处理强度的移植(reduced-intensity conditioning, RIC)正在试行中, 但担心移植不全。为此, 今后有必要考虑进一步研究适切的预处理方案。RIC 较多使用氟达拉滨(fludarabine)治疗抵抗性HLH 已见有效的报道, 含fludarabine 的RIC 作为HSCT 预处理待今后进行验证^[19]。因而, 补救性治疗有待地区亚中心的讨论。HSCT 后早期免疫调节异常可导致sHLH 的临床表现, 此可能与植入有关, 但淋巴细胞恢复延迟, 迫使重新建立有些HLH 的治疗形式^[14]。

2.3.5 停止治疗 停止治疗仅推荐在疾病完全消除的儿童。需作严密的随访, 包括对发热、肝脾肿大、神经学异常、贫血、血小板减少、中性粒细胞减少和铁蛋白、血清转氨酶与sCD25 增高。

2.4 造血干细胞移植 供体的选择取决于经治医生。如果无HLA 相同的亲属, 则推荐匹配的无关供体。同胞带来疾病的危险也需虑及。如果遗传标记(如PRF, UNC13D, 或STX11)不能得到, NK 细胞活性可作为免疫异常的替代标记, 虽然健康的同胞亦可有NK 细胞活性持久减低。

如果无匹配的供体, 可寻找部分不相配的供体。HLH-94 研究有关采用各种供体移植的转归已有报道^[15]。不相配供体移植的结果正在改善^[18-19]。如果没有其他供体, 单倍体相同的亲属供体HSCT 可采用, 此外, 外周血或脐带血HSCT 亦可考虑。

预处理方案和GVHD 的预防: HSCT 预处理方案和GVHD 的预防取决于移植的单位。参照了先前的经验, 建议包括依托泊甙、马利兰和环磷酰胺的方案^[12], 并列出提议的剂量。骨髓输注以 3×10^8 有核细胞/kg 更适宜, 非T 细胞去除。在单倍体相同的和抗原不匹配的无关移植, 去除T 细胞可能需考虑。因为有证据供体T 细胞和NK 细胞对治愈HLH 有帮助, 采用去除T 细胞应作仔细的调研。GVHD 的预防采用CSA 和短程MTX, MTX 亦可用霉酚酸酯代替。无关供体移植外加的治疗包括ATG。HLH 减低强度的移植预处理可得到的数据有限^[19], 还未能

构成确定性的方案。

3 生物学的研究

HLH-94 有些相关的生物学研究, 包括NK 细胞和T 细胞细胞毒性的分析, 为了遗传分析DNA 的制备和EBV 的相关研究。这些研究成功地改善了诊断和治疗, 并增加对疾病生物学和正常人免疫调节的理解。

最近研究显示HLH 与凋亡触发减低有关。它引起NK-和T-细胞细胞毒性的缺陷, 如今已知具有3 种致病基因的缺陷, 即PRF、UNC13D 和STX11。应用流式细胞术测定穿孔素蛋白可确定PRF 基因突变的个体。最近报道细胞毒缺陷可分为4 个亚组^[3], 第三组的患者为存活最需HSCT^[20]。

HLH-2004 生物学研究新发现的目标是: (1)搜集生物学物质为了识别新的基因缺陷; (2)研究基因突变和相关的流式细胞术结果的相互关系; (3)研究基因型和表型的相关; (4)研究细胞毒亚组的生物学和临床意义。因此, 推荐分析患者的基因突变(通过流式细胞术)和NK 与T 细胞细胞毒性。

参考文献

- [1] Henter JI, Söder O, Öst A, et al. Incidence and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden [J]. *Acta Paediatr Scand*, 1991, 80(3): 428-435.
- [2] Henter JI, Arico M, Egeler M, et al. HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(2): 342-347.
- [3] Schneider EM, Lorenz LM, Müller-Rosenberger M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity but normal expression of transcripts relevant to killer cell induced apoptosis [J]. *Blood*, 2002, 100(12): 2891-2898.
- [4] Bizario JC, Feldmann J, Castro FA, et al. Griscelli syndrome: Characterization of a new mutation and rescue of T-cytotoxic activity by retroviral transfer of RAB27A gene [J]. *J Clin Immunol*, 2004, 24(3): 397-410.
- [5] Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, et al. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead [J]. *Swiss Med Wkly*, 2005, 135(3): 299-314.
- [6] Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2004, 124(1): 4-14.
- [7] Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocytic syndromes [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, 50(1): 157-174.
- [8] Henter JI, Horne AC, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(1): 124-131.
- [9] 铃木信宽. 血球貪食症候群 [J]. *臨床血液*, 2007, 48(10): 159-168.
- [10] Molleran Lee S, Vilanueva J, Sumegi J, et al. Characterisation of diverse PRF1 mutations leading to decreased natural killer cell activity in North American families with haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Med Genet*, 2004, 41(1): 137-144.
- [11] Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11 [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(4): 827-834.
- [12] Henter JI, Samuelsson-Horne AC, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2002, 100(11): 2367-2373.
- [13] Haddad E, Sulis ML, Jabadó N, et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 1997, 89(4): 794-800.
- [14] Inashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(12): 2665-2673.
- [15] Home AC, Janka G, Egeler RM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(4): 622-630.
- [16] Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2367-2373.
- [17] Inashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(12): 2665-2673.
- [18] Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint-Basile G, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single-center report of 48 patients [J]. *Pediatrics*, 2006, 117: e743-e750.
- [19] Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2007, 107(3): 1233-1236.
- [20] Home AC, Zheng C, Lorenz L, et al. Subtyping of natural killer cell cytotoxicity deficiencies in hemophagocytic lymphohistiocytosis provides therapeutic guidance [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(4): 658-666.

(收稿日期: 2008-09-02; 修回日期: 2008-10-18)

(本文编辑: 孙军红)