

·综述·

非 EB 病毒感染所致病毒相关噬血细胞综合征的研究进展

张梦竹 孟忠吉 王传敏

湖北医药学院附属太和医院感染性疾病科, 十堰 442000

通信作者: 王传敏, Email: qingxing19@sina.com

【摘要】 病毒是感染相关噬血细胞综合征最常见的触发因素, 多种病毒感染均可诱发病毒相关噬血细胞综合征。非 EB 病毒感染所致的病毒相关噬血细胞综合征是由除 EB 病毒以外的病毒感染继发的噬血细胞综合征, 其临床误诊率和漏诊率高。为进一步提高对非 EB 病毒所致的病毒相关噬血细胞综合征的认识, 本文就非 EB 病毒感染相关噬血细胞综合征的发病情况、病原学特点及遗传免疫学发病机制、诊断要点、治疗和预后方面的研究进展进行综述。

【关键词】 病毒; 噬血细胞综合征; 发病机制; 诊断; 治疗; 预后

基金项目: “十四五”湖北省高等学校优势特色学科群(公共卫生与健康)项目(2023PHXKQ1); 十堰市科技局项目(24Y043)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240319-00055

Advances in non-Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome

Zhang Mengzhu, Meng Zhongji, Wang Chuanmin

Department of Infectious Diseases, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Corresponding author: Wang Chuanmin, Email: qingxing19@sina.com

【Abstract】 Virus is the most prevalent trigger factor of infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, and virus-associated hemophagocytic syndrome can be induced by a variety of viruses. Non-Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome, a type of virus-associated hemophagocytic syndrome secondary to virus infection other than Epstein-Barr virus, has a high misdiagnosis rate and missed diagnosis rate in clinical practice. In order to raise awareness of non-Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome, this article summarizes the advances of etiology, pathogenies, genetic and immunological mechanisms, diagnostic criteria, treatment and prognosis of the disease.

【Key words】 Virus; Hemophagocytic syndrome; Pathogenies; Diagnosis; Treatment; Prognosis

Fund program: Advantage Discipline Group (Public Health) Project in Higher Education of Hubei Province during the "14th Five-Year Plan" Period(2023PHXKQ1); Project of Shiyan Science and Technology Bureau(24Y043)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240319-00055

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, 主要分为原发性和继发性 HLH, 感染是继发性 HLH 最常见的诱因^[1]。病毒、细菌和真菌等各种感染原均可引起感染相关噬血细胞综合征(infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, IAHLH)^[2]。病毒相关噬血细胞综合征(virus-associated

hemophagocytic syndrome, VAHS) 是 IAHLH 最常见的类型, 主要分为 EB 病毒相关和非 EB 病毒相关两大类, EB 病毒 HLH 因其高发病率及不良预后一直是临床高度关注的问题, 但随着某些病毒感染性疾病的流行以及病毒检测技术的更新, 非 EB 病毒 VAHS 在临床上越来越多见^[2-4]。然而, 临床上对非 EB 病毒 VAHS 普遍认识不足, 并因此导致不良结局, 非 EB 病毒 VAHS 病原体及临床特征的多样性是其高误诊率及

高漏诊率的重要原因。VAHS 可自然缓解也可迅速进展至死亡,相比于 EB 病毒 HLH,非 EB 病毒 VAHS 经积极抗感染和支持治疗具有更好的预后^[5]。因此,临床医师应提高对非 EB 病毒 VAHS 的认识,早期明确致病病毒并给予个体化治疗以阻断其进展至难治性或复发性 HLH,尽可能降低死亡率。

一、非 EB 病毒 VAHS 的发病情况

非 EB 病毒 VAHS 是继发于 EB 病毒感染以外的 VAHS,国内的大样本研究以 EB 病毒 HLH 为主^[6-7],非 EB 病毒 VAHS 的大样本研究在国外相对多见^[3,8-10]。我国 601 例 HLH 患者的回顾性分析提示,非 EB 病毒 VAHS 占 HLH 的 3.8% (23/601),占 VAHS 的 15.3% (23/150)^[7]。日本的一项全国性调查显示,在 130 个被调查机构的 567 例 HLH 确诊患者中,301 例为 IAHLH,其中非 EB 病毒 VAHS 占 10.3% (31/301)^[9]。在明确诱因的 2 197 例 HLH 患者中,非 EB 病毒 VAHS 占 19.7% (432/2 197)^[10]。意大利的一项单机构研究显示,35 例 HLH 患者中,非 EB 病毒 VAHS 占 42.9% (15/35)^[11]。由此可见,非 EB 病毒 VAHS 是一种相对少见的 IAHLH,但鉴于组织病理学证据以及 NK 细胞活性和可溶性 CD25 水平检测结果的缺乏,非 EB 病毒 VAHS 的发病率存在被低估的可能性^[12]。

二、非 EB 病毒 VAHS 的病原学及遗传免疫学发病机制

导致继发 VAHS 的病毒类型具有广泛性,除 EB 病毒外,巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 和单纯疱疹病毒等人类疱疹病毒、出血热病毒 (登革病毒、埃博拉病毒和汉坦病毒) 和 HIV 最为多见^[2],越来越多的研究发现呼吸道病毒 (如 SARS-CoV-2)^[12]、肝炎病毒^[13]和新型布尼亚病毒^[14]等也可继发 VAHS。

原发性 HLH 和继发性 HLH 的界限因不断深入的分子遗传学研究而变得模糊。既往对甲型流感病毒感染相关 HLH 患者的研究显示,超过 1/3 的患者经基因测序发现原发性 HLH 相关基因突变背景。最新的研究发现,GSDME 蛋白使机体感染 H7N9 病毒后更容易出现炎症因子风暴^[15]。另外,有报道 1 例人疱疹病毒 6 型 (human herpes viruses, HHV-6) 相关 VAHS 患者携带着可以削弱淋巴细胞细胞毒性的杂合基因^[16]。因此,即使是在已明确病原体感染的情况下诊断 IAHLH,也并不能完全排除其存在潜在基因突变,即继发性 HLH 也可能存在一定的遗传背景^[1]。VAHS 作为病毒感染的一种少见并发症,常发生于免疫能力低下的患者中。在 CMV 感染所致 VAHS 的研究中发现,71.6% 的 CMV 感染者继发 VAHS 前处于免疫功能抑制状态,其中一半以上患者存在炎症性肠病病史,炎症性肠病患者感染 CMV 后继发 HLH 可能与其长期服用免疫抑制剂有关,也可能是此类患者本身存在 XIAP 突变基因而表现为原发性免疫功能缺陷疾病,如 HLH^[17-18]。少数研

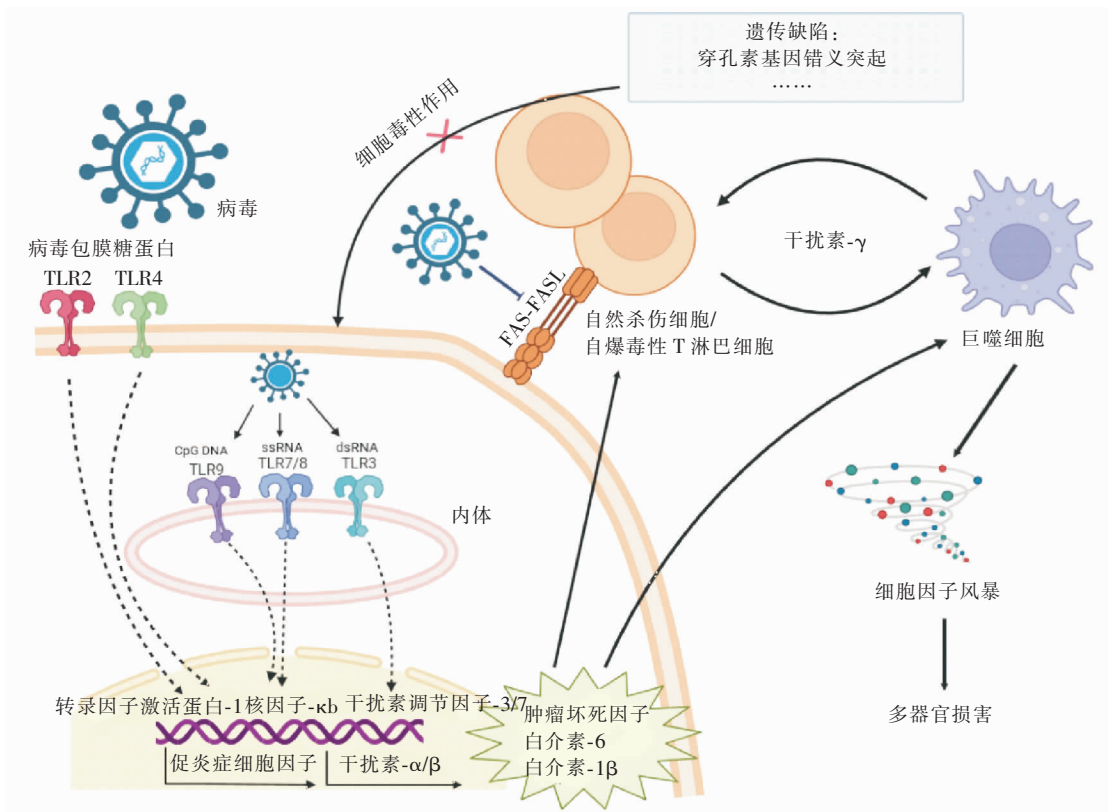
究发现,既往健康的患者感染病毒后也可继发 VAHS,这可能与个体存在某种亚效等位基因突变导致病毒易感性增高,从而更易继发免疫相关疾病有关^[17]。Giang 等^[19]在研究登革病毒 (dengue virus, DENV) 继发的 VAHS 发现,DENV-1 (44.8%)、DENV-4 (34.5%) 相比于 DENV-2、DENV-3 更容易继发 VAHS,而以上四型登革病毒继发 VAHS 的风险差异机制有待进一步研究。

NK 细胞以及细胞毒性淋巴细胞功能缺陷导致清除抗原功能障碍,病毒驱动的继发性免疫系统持续激活,从而大量释放 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-2 等炎性因子,造成炎性因子风暴,异常激活的巨噬细胞肆意吞噬骨髓造血细胞和 (或) 其他器官的网状内皮系统细胞,破坏组织稳态进而诱导全身各组织损害,这是 VAHS 的潜在发病机制之一,如图 1^[20-21]。宿主细胞表达的模式识别受体可以识别病毒特异的染色体序列,通过信号转导通路触发天然免疫。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是模式识别受体的一种,病毒可以通过激活 TLRs 启动固有免疫,而 TLRs 免疫失衡可以使病毒在宿主细胞中持续存在从而介导 HLH 的产生。有研究发现,重复刺激 TLR9 下游的传导通路可以在无分子遗传学背景的动物模型中继发 HLH,这可能与 TLR9 驱动信号可以增强 IFN- γ 的促炎作用有关^[22-23]。IFN- γ 通过 JAK/STAT 通路促进巨噬细胞产生细胞因子,TNF- α 通过 MAPK/NF κ B-C25H-25HC-整合素-FAK 信号网络发挥促炎作用,其中 25HC 还参与 IL-1 β 的产生,有研究发现,TNF- α 和 IFN- γ 可以发挥协同作用激活 JAK/STAT1/IRF1 轴,参与诱导一氧化氮合成酶和一氧化氮的产生,并驱动 Caspase-8/FADD 介导广泛细胞死亡,使炎症因子风暴持续存在^[24-25]。非 EB 病毒中,流感病毒、冠状病毒等多种呼吸道病毒可以通过激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路诱导天然免疫应答,此过程可产生 TNF- α ,同时 TNF- α 和 NF- κ B 可以相互刺激,当此应答被过度激活后,可迅速出现炎症因子过度累积^[26]。

三、非 EB 病毒 VAHS 的诊断要点

HLH 的临床诊断路径主要基于 HLH-2004 标准的疑似、推进、确定、病因四步诊断原则,在确诊 HLH 的基础上详细筛查 HLH 的病因^[1]。

非 EB 病毒 VAHS 是一种相对少见的 IAHLH,其诊断具有排他性。非 EB 病毒 VAHS 的诊断必须仔细询问家族史及国内外旅居史,重点关注患者是否存在妊娠及长期服用免疫抑制剂等情况;通过细胞毒功能检查和 HLH 相关基因的蛋白表达检测及基因测序以排查原发性 HLH;结合患者临床表现特点排查恶性肿瘤、风湿免疫疾病相关 HLH;通过外周血 (单个核细胞和血浆) EB 病毒 DNA 以及组织样本免疫组化



注:VAHS:病毒相关噬血细胞综合征;TLR:Toll样受体;CpG DNA:含有胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤基序的非甲基化 DNA;ssRNA:单链 RNA;dsRNA:双链 RNA;FAS:死亡受体;FASL:死亡受体配体

图 1 非 EB 病毒 VAHS 遗传免疫学机制

EBER 检测排查 EB 病毒 HLH。由此可见,非 EB 病毒 VAHS 的病因诊断具有滞后性。混合感染在非 EB 病毒 VAHS 中十分常见,有研究发现,HIV 感染的晚期患者,人类疱疹病毒 8 型(human herpes viruses, HHV-8)感染可作为 HLH 的次要触发因素^[27]。临床现有的传统检测技术存在易漏诊的缺陷,二代基因测序(next-generation sequencing, NGS)在筛查病原体方面具有强大的检出能力^[28]。

非 EB 病毒 VAHS 致病病毒不同,临床表现存在一定的差别。有研究发现,CMV-HLH 患者除了单纯发热外,最常伴有巨细胞病毒性肺炎、肺泡出血、肺坏死以及呼吸衰竭等肺部表现^[17]。HIV 感染急性期继发 HLH 的患者,除了 HLH 的共同临床表现外,86% 的 HIV 患者可出现咽喉痛,71% 的患者可出现皮疹^[27]。甲型 H1N1-VAHS 患者可以出现腹绞痛等消化道症状^[29-30]。有病例报道,新型布尼亚病毒相关 VAHS 患者常常伴有中枢神经系统症状,此类型患者病情危重,进展迅速^[31]。

某些实验室检测指标对 EB 病毒以外的病毒感染患者是否继发 VAHS 具有提示意义。目前血清铁蛋白是疑似 HLH 的最佳筛查标志物,血清铁蛋白处于 9 083 ng/mL 这一临界

值时,对 HLH 的预测准确率最高^[32]。有研究发现,铁蛋白升高(> 5 000 ng/mL)是 COVID-19 患者发展为 VAHS 的重要诊断指标^[12]。另外,在针对登革热患者的一项横断面研究中发现,可溶性 IL-2 受体(sIL-2R)是早期预测和诊断 DENV-VAHS 的单一生物标志物,当 sIL-2R 处于 10.345 pg/mL 这一临界值时,DENV-VAHS 的诊断具有最佳的敏感性和特异性^[33]。

四、非 EB 病毒 VAHS 的治疗

非 EB 病毒 VAHS 的治疗尚无统一标准,临床以抗炎治疗、对症支持治疗、抗病毒治疗为主。IAHLH 在经过积极抗感染和支持治疗后,60%~70% 的患者临床症状可得到明显缓解^[2],相比于 EB 病毒 HLH,非 EB 病毒 VAHS 经积极治疗具有更好的预后。

1. 抗炎治疗

HLH 是由多种病因导致的炎症因子风暴,因此在未明确 HLH 诱发因素前,抗炎治疗可以缓解细胞因子风暴表现,一定程度上控制疾病的迅速进展。目前专家共识中提及针对 HLH 的抑制炎症反应的药物包括丙种球蛋白、激素、依托泊苷和环孢素。有研究显示,脉冲剂量糖皮质激素(甲基泼尼松龙或地塞米松)辅以静注免疫球蛋白可用于登革热相关 HLH

的治疗^[34]。还有研究显示甲型肝炎病毒继发 VAHS 的患者采用地塞米松和丙种球蛋白可获痊愈^[35]。DENV、新型布尼亚病毒等多种病毒感染目前暂无特效的抗病毒药物,因此对于存在过度炎症反应或处于病情迅速恶化状态的 VAHS 患者,除了积极对症治疗、静注人免疫球蛋白外,皮质类固醇治疗或者激素联合依托泊苷治疗对于提高生存率具有重大意义。

HLH 患者体内大部分关键性的炎症因子通过一种酪氨酸激酶与其受体相结合后出现信号蛋白分子级联活化反应,从而介导机体免疫失调等过程。芦可替尼作为 JAK2 通路抑制剂,可以显著降低 HLH 相关细胞因子,可作为 HIV 继发 HLH 的一线用药,对于 SARS-CoV-2 相关 VAHS 患者的治疗也具有极大的潜力^[36-38]。对于 IAHLH 患者,抗感染治疗联合细胞因子抑制剂对于控制活动性 HLH 炎症状态的效果日渐突出。Marconi 等^[39]进行的一项随机对照试验显示,接受抗逆转录病毒治疗的 HIV 患者芦可替尼的安全性及耐受性良好,并可显著降低免疫激活标志物的水平,但是这种新疗法的实用性及最佳疗程仍需要在未来的大型临床试验中进行评估。

2. 支持治疗

非 EB 病毒 VAHS 的患者应积极行对症支持治疗,改善器官功能,维持患者生命体征,其主要包括输注红细胞、血小板、凝血酶原复合物和新鲜冰冻血浆以改善贫血、降低其出血风险、纠正凝血功能异常。在对甲型肝炎病毒相关 VAHS 患者的研究中发现,应用重组人粒细胞集落刺激因子可改善白细胞减少情况。HLH 患者体内存在过度炎症反应,常常出现全身多脏器功能不全,必要时行正压通气、血浆置换和持续肾脏替代疗法以改善重症 HLH 患者的脏器功能,提高其总体生存率。此外,对于难治性呼吸衰竭的 HLH 患者可以考虑采用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)提供暂时的血流动力学支持,以恢复最初细胞因子风暴期间受损的肺功能。尽管有少量病例研究显示,ECMO 的使用可能与 HLH 儿童患者的高死亡率相关^[40],然而对于恢复 HLH 成人患者的心肺功能具有一定意义,也为 HLH 的最终诊断和治疗提供更充足的时间^[41]。

3. 抗病毒治疗

早期抗病毒治疗可延长非 EB 病毒 VAHS 的生存周期。非 EB 病毒 VAHS 一旦诊断明确,应立即针对病原体进行治疗,在患者情况稳定下减停激素以及避免继续应用细胞毒性药物,必要时可静脉输注人免疫球蛋白调节免疫功能,以协同抗感染治疗^[42]。有研究显示,28.4%(19/67)的 CMV 相关 VAHS 患者仅使用更昔洛韦或其前体药物缙更昔洛韦抗病毒治疗,其预后优于诊断 HLH 后立即使用细胞毒性药物及激素的患者^[17]。另有研究显示,HIV 相关 HLH 患者除针对 HLH

治疗以外,联合抗逆转录病毒治疗(anti-retroviral therapy, ART)同等重要,ART 可明显缓解患者的多器官衰竭和免疫功能障碍^[27]。对于甲型流感病毒重症感染者,奥司他韦和扎那米韦抗病毒治疗联合大剂量人免疫球蛋白可一定程度上阻断病情进展至 VAHS。然而,对于无特异性抗病毒药物的病毒感染,抗炎治疗和对症支持治疗对于干预疾病进展至 VAHS 尤为重要。

五、非 EB 病毒 VAHS 的预后

VAHS 可自然缓解,也可迅速进展至死亡。有相关文献显示,DENV-VAHS 患者病死率约为 40%^[19];SARS-CoV-2 相关 VAHS 死亡率为 84.2%(75/89)^[43];27 例甲型肝炎病毒相关 HLH 患者病死率 22.2%^[35]。研究发现,呼吸系统受累的 HLH 患者预后更差,其中 11.9% 患者的肺部受累由 EB 病毒以外的其他病毒感染引起^[44]。哥伦比亚的一项研究发现高水平铁蛋白($>10\ 000\ \mu\text{g/mL}$)和 LDH($>1\ 780\ \text{U/L}$)的 DENV-VAHS 患者死亡风险更高^[8]。另外一项包括 180 例 DENV-VAHS 成人患者的多变量分析显示,AST 峰值($OR=2.8$)、肌酐峰值($OR=7.3$)和 SOFA(序贯器官衰竭评估)评分($OR=1.4$)是患者死亡的独立危险因素^[45]。值得注意的是,HIV 相关 VAHS 因全身免疫功能缺陷从而更具暴发性和侵袭性,当 CD4⁺T 细胞绝对值低于 200 个/ μL 时提示预后不良。与 EB 病毒 HLH 相比,非 EB 病毒 VAHS 经过积极抗感染和支持治疗后总体预后较好,治疗重点在于早期诊断。

六、结语

非 EB 病毒 VAHS 是一种病毒感染的非典型并发症,目前非 EB 病毒 VAHS 的具体发病机制尚不清楚,高细胞因子水平是其主要的病理特征,非 EB 病毒 VAHS 患者细胞因子谱的特异性有待进一步研究。非 EB 病毒 VAHS 因其复杂的病原体及临床特征,误诊率及漏诊率较高,患者常因错过最佳治疗时机而出现多脏器损害,导致病情迅速恶化至死亡。早期诊断并进行抗炎治疗、支持治疗及抗病毒治疗对改善非 EB 病毒 VAHS 患者的预后至关重要,因此临床医师应提高对非 EB 病毒 VAHS 的认识,并联合感染科、血液内科、肿瘤科、风湿免疫科、药学部等多学科共同制定个体化诊疗方案,尽可能提高患者生存率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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/ema.j.cn112137-20220310-00488.
- [2] 赵鸿,霍娜,李俊. 感染相关噬血细胞综合征的诊治现状[J]. 临

- 床血液学杂志, 2023, 36(1): 5-9. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.002.
- [3] Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A review inspired by the COVID-19 pandemic [J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41 (1): 7-18. DOI: 10.1007/s00296-020-04636-y.
- [4] 尤亚红, 王晶石, 王昭. 非 EB 病毒病原体所致感染相关噬血细胞综合征的临床特征及预后[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(2): 128-133. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.007.
- [5] Nazir HF, Hassanein N, Wali Y, et al. Outcome of viral-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis at a tertiary hospital [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(4): 330-334. DOI: 10.1097/INF.0000000000003401.
- [6] 唐旭东, 胡灵芝, 沈子园, 等. EBV 相关噬血细胞综合征临床特征和预后分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(12): 1697-1702, 1709. DOI: 10.7655/NYDXBNS20221209.
- [7] 裴瑞君, 王昭, 王旖旎, 等. 全国多中心噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症 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.
- [8] Restrepo Arias VC, Salgado García DM, Merchán-Galvis AM, et al. Clinical and laboratory characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with severe dengue during the 2019-2020 outbreak in southern Colombia[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42(6): e204-e211. DOI: 10.1097/INF.0000000000003887.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Cattaneo C, Oberti M, Skert C, et al. Adult onset hemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease and coexisting viral infection: Analysis of a single institution series of 35 patients[J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4): 828-834. DOI: 10.1002/hon.2314.
- [12] Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Haemophagocytic syndrome and COVID-19[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(4): 1233-1244. DOI: 10.1007/s10067-020-05569-4.
- [13] Muyldermans A, Van Droogenbroeck J, Descheemaeker P, et al. Hepatitis E virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Acta Clin Belg*, 2021, 76(4): 314-317. DOI: 10.1080/17843286.2020.1733179.
- [14] Jung IY, Ahn K, Kim J, et al. Higher fatality for severe fever with thrombocytopenia syndrome complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(6): 592-596. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.6.592.
- [15] Wan X, Li J, Wang Y, et al. H7N9 virus infection triggers lethal cytokine storm by activating gasdermin E-mediated pyroptosis of lung alveolar epithelial cells[J]. *Natl Sci Rev*, 2022, 9(1): nwab137. DOI: 10.1093/nsr/nwab137.
- [16] Bąbol-Pokora K, Wołowicz M, Popko K, et al. Molecular genetics diversity of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis among polish pediatric patients[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2021, 69(1):31. DOI: 10.1007/s00005-021-00635-4.
- [17] Chevalier K, Schmidt J, Coppo P, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with cytomegalovirus infection: 5 cases and a systematic review of the literature[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(2): 351-358. DOI: 10.1093/cid/ciac649.
- [18] 贺程程, 郑奕枫, 陈秋三, 等. 炎症性肠病相关噬血细胞综合征的研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(3): 183-187. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.03.06.
- [19] Giang H, Banno K, Minh L, et al. Dengue hemophagocytic syndrome: A systematic review and meta-analysis on epidemiology, clinical signs, outcomes, and risk factors[J]. *Rev Med Virol*, 2018, 28(6): e2005. DOI: 10.1002/rmv.2005.
- [20] Gao Z, Wang Y, Wang J, et al. The inhibitory receptors on NK cells and CTLs are upregulated in adult and adolescent patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Clin Immunol*, 2019, 202: 18-28. DOI: 10.1016/j.clim.2019.03.006.
- [21] 王瑜, 章莉莉. 感染相关性噬血细胞综合征的诊疗进展[J]. *世界临床药物*, 2019, 40(6): 447-452. DOI: 10.13683/j.wph.2019.06.013.
- [22] Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: Differences and similarities[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(2): 203-217. DOI: 10.1111/bjh.14147.
- [23] Di Cola I, Ruscitti P, Giacomelli R, et al. The pathogenic role of interferons in the hyperinflammatory response on adult-onset still's disease and macrophage activation syndrome: Paving the way towards new therapeutic targets[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1164. DOI: 10.3390/jcm10061164.
- [24] Pokharel SM, Chiok K, Shil NK, et al. Tumor necrosis factor-alpha utilizes MAPK/NFκB pathways to induce cholesterol-25 hydroxylase for amplifying pro-inflammatory response via 25-hydroxycholesterol-integrin-FAK pathway[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0257576. DOI: 10.1371/journal.pone.0257576.
- [25] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF-α and IFN-γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes [J]. *Cell*, 2021, 184(1):149-168.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.025.
- [26] 崔湘铎. 呼吸道病毒感染导致炎症风暴的研究进展[J]. *微循环学杂志*, 2023, 33(3): 106-111. DOI:10.3969/j.issn.1005-1740.2023.03.019.
- [27] Egge S L, Cheeti A, Hayat S. Acute human immunodeficiency virus infection associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *IDCases*, 2020, 21: e00861. DOI:10.1016/j.ider.2020.e00861.
- [28] Muller WJ, Chaudhury S. Utility of metagenomic next-generation sequencing of plasma for infectious pathogens[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(10): 2775. DOI: 10.1093/cid/ciaa218.
- [29] Shrestha B, Omran A, Rong P, et al. Report of a fatal pediatric case of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with pandemic influenza A (H1N1) infection in 2009[J]. *Pediatr Neonatol*,

- 2015, 56(3): 189-192. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.03.006.
- [30] Willekens C, Cornelius A, Guerry MJ, et al. Fulminant hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by pandemic A (H1N1) influenza: A case report[J]. *J Med Case Rep*, 2011, 5:280. DOI: 10.1186/1752-1947-5-280.
- [31] Weng Y, Chen N, Han Y, et al. Clinical and laboratory characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese patients[J]. *Braz J Infect Dis*, 2014, 18(1): 88-91. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.05.011.
- [32] Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, et al. Hyperferritinemia in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(4): 459-465. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004131.
- [33] Mahabala C, Koushik VK, Manjrekar PA, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) is an accurate biomarker for dengue-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome diagnosed by Hscore[J]. *Infection*, 2023, 51(2): 433-438. DOI: 10.1007/s15010-022-01906-8.
- [34] Munshi A, Alsuraihi A, Balubaid M, et al. Dengue-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report and literature review[J]. *Cureus*, 2021, 13(12): e20172. DOI: 10.7759/cureus.20172.
- [35] Dogan A, Demircioglu S, Ekinici O. Acute hepatitis-A virus infection as a rare cause of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31(2): 232-234. DOI: 10.29271/jcsp.2021.02.232.
- [36] Liu X, Zhu X, Zhou X, et al. Case report: Ruxolitinib as first-line therapy for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in patients with AIDS [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1012643. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1012643.
- [37] Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, et al. Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2019, 134(2): 147-159. DOI: 10.1182/blood.2019000761.
- [38] Spaner C, Goubran M, Setiadi A, et al. COVID-19, haemophagocytic lymphohistiocytosis, and infection-induced cytokine storm syndromes[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(7): 937-938. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00348-6.
- [39] Marconi VC, Moser C, Gavegnano C, et al. Randomized trial of ruxolitinib in antiretroviral-treated adults with human immunodeficiency virus[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(1): 95-104. DOI: 10.1093/cid/ciab212.
- [40] 卓伟彬, 吴微, 凌宇, 等. 体外膜氧合治疗腺病毒相关噬血细胞综合征 1 例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2023, 32(12): 745-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20220826-00245.
- [41] Hundal J, Bowers D, Gadela NV, et al. Rare case of refractory hypoxia and severe multiorgan failure from secondary lymphohistiocytosis successfully bridged to treatment with extracorporeal membrane oxygenation support[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2022, 26(8): 970-973. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24284.
- [42] You Y, Wang J, Wang Y, et al. Non-EBV infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A distinct subgroup where pathogen-directed therapy is essential and favorable outcomes are expected[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(7): 1657-1663. DOI: 10.1080/10428194.2021.1885657.
- [43] 黄立学, 梁耀丹, 王源琪, 等. 新型冠状病毒感染继发噬血细胞综合征 1 例并文献复习[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(8): 791-796. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230320-00141.
- [44] Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Chest*, 2016, 149(5): 1294-1301. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
- [45] Bhattacharya D, Angurana SK, Nallasamy K, et al. Severe dengue and associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in PICU [J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(12): 1094-1098. DOI: 10.1007/s12098-019-03040-0.

(收稿日期:2024-03-19)