

· 标准与规范 ·

淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治专家共识 (2025 版)

中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会 中国抗癌协会肿瘤血液病学专业委员会

中国噬血细胞综合征专家联盟

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; 石远凯, 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 重大疾病创新药早期临床试验评价关键技术北京市重点实验室, 北京 100021, Email: syuankai@cicams.ac.cn; 黄晓军, 北京大学人民医院血液科, 北京 100044, Email: xjhrm@medmail.com.cn

【摘要】 噬血细胞综合征(HLH)是一种由各种诱因导致的细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞过度活化, 刺激单核巨噬系统, 分泌大量炎性细胞因子而引起的危及生命的炎症反应综合征。淋巴瘤是继发 HLH 的重要诱因之一。为了提高临床医师对于淋巴瘤相关 HLH(LA-HLH)的认识和理解, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会、中国抗癌协会肿瘤血液病学专业委员会以及中国噬血细胞综合征专家联盟组织国内 57 位相关领域的专家, 在 2022 年版《淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识》基础上, 结合当前的循证医学证据, 对于 LA-HLH 的诊断和治疗等内容进行修订, 达成本专家共识。本共识从 LA-HLH 的临床分型、早期诊断、分层治疗、疗效评估等 8 个方面共提出 14 条推荐意见, 并以此为基础更新了国内 LA-HLH 的诊治流程, 旨在提高我国 LA-HLH 的诊治水平, 指导规范化治疗。

【关键词】 淋巴瘤; 噬血细胞综合征; 诊断; 治疗; 专家共识

基金项目: 国家自然科学基金(82370185); 北京市临床重点专科项目(2024)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN752)

Expert consensus on diagnosis and treatment of lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (2025 edition)

Lymphoma Committee, China Anti-Cancer Association; Hematology Oncology Committee, China Anti-Cancer Association; Chinese Expert Alliance for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Corresponding authors: Wang Zhao, Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China, Email: wangzhao@ccmu.edu.cn; Shi Yuankai, Department of Medical Oncology, Beijing Key Laboratory of Key Technologies for Early Clinical Trial Evaluation of Innovative Drugs for Major Diseases, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: syuankai@cicams.ac.cn; Huang Xiaojun, Department of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, Email: xjhrm@medmail.com.cn

【Abstract】 Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening syndrome characterized by the undue activation of cytotoxic T lymphocytes, natural killer cells due to various triggers, and the stimulation of mononuclear phagocyte system, resulting in excessive secretion of

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250625-01559

收稿日期 2025-06-25 本文编辑 朱冬冬

引用本文: 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤血液病学专业委员会, 中国噬血细胞综合征专家联盟. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治专家共识(2025 版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(37): 3284-3294. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250625-01559.



中华医学杂志
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有
违者必究

inflammatory cytokines. Lymphoma is a major trigger for secondary HLH. In order to improve the understanding of lymphoma-associated HLH (LA-HLH) among clinicians, based on the "Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Lymphoma-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (2022 edition)" and current published evidence, the China Anti-Cancer Association Lymphoma Committee, the China Anti-Cancer Association Hematology Oncology Committee and the Chinese Expert Alliance for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis organized 57 experts in related fields to revise the diagnosis and treatment of LA-HLH, reaching this expert consensus. A total of 14 recommendations were put forward from 8 aspects, including clinical classification, early diagnosis, stratified treatment, and efficacy evaluation. On this basis, the diagnosis and treatment procedures of LA-HLH in China were updated, aiming to improve the diagnosis and treatment level of LA-HLH and guide standardized treatment in China.

[Key words] Lymphoma; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82370185); Beijing Key Clinical Specialty Project (2024)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN752)

噬血细胞综合征 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 是一组由原发或继发性免疫异常所致的过度炎症反应综合征。淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖, 分泌大量炎性细胞因子, 引起一系列炎症反应^[1]。临床以持续发热、全血细胞减少、肝脾肿大为主要表现, 骨髓、淋巴结和肝、脾组织中可见巨噬细胞吞噬血细胞现象 (即噬血现象)。淋巴瘤诊疗过程中发生的 HLH 统称为淋巴瘤相关 HLH (lymphoma-associated HLH, LA-HLH), 发病率随着年龄的增加而增高^[2]。LA-HLH 早期诊断困难, 病情进展迅速, 死亡率高。本专家共识旨在提高我国 LA-HLH 的诊治水平, 指导规范化诊疗。

一、共识制订的方法学

1. 共识制订原则及应用范围: 本共识由中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会、中国抗癌协会肿瘤血液病学专业委员会、中国噬血细胞综合征专家联盟于 2025 年 4 月共同发起, 严格遵循美国医学研究所最新指南定义和《世界卫生组织指南制订手册》的临床实践指南制订方法学, 参考《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》和《循证临床实践指南的制定与实施》的制订流程, 符合指南研究与评价工具 II 的报告要求^[3-6]。按照指南科学性、透明性和适用性评级工具 (Scientificity, Transparency, Applicability Rankings, STAR) 清单和卫生保健实践指南的报告条目 (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT) 制作共识实施方案和共识全文^[7-8]。

2. 临床问题收集及确定: 通过文献回顾、专家

咨询和调研的方式收集临床问题, 并对问题进行去重、合并及重要性排序, 交由指导委员会遴选, 构建初始临床问题列表。将临床问题确定表通过电子邮件发送给推荐意见共识组专家, 并收集其对临床问题及其结局重要性进行的评分。7~9 分表示对决策和推荐至关重要, 4~6 分表示重要, 1~3 分表示不太重要。指导委员会根据重要性评分确定本共识最终纳入的临床问题清单。

3. 证据检索、筛选及数据提取: (1) 检索数据库: 中国知网、万方全文数据库、Pubmed 等中、英文数据库。(2) 检索词: “淋巴瘤”“噬血细胞综合征”“淋巴瘤相关噬血细胞综合征”“lymphoma”“hemophagocytic lymphohistiocytosis”“lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis”等中、英文相关词汇组合。(3) 检索时间: 从建库到 2025 年 6 月。(4) 语种: 中文或英文。同时, 补充检索相关指南或共识以及纳入文献的参考文献等。由两组人员依照题目、摘要和全文顺序对检索到的文献进行独立筛选, 并根据预先编制的表格提取信息。若存在分歧时则请第三方人员裁定, 通过讨论达成最终共识。

4. 证据质量和推荐强度分级: 根据推荐意见分级评估、制订与评价 (the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 系统的证据质量分级分为高、中、低和极低 4 个等级 (表 1)^[9]。在定量证据质量分级过程中考虑局限性、不精确性、不一致性、间接性和发表偏倚 5 个降级因素, 以及效应量大、评估混杂因素偏倚及剂量效应关系 3 个升级因素。完



表 1 推荐意见分级评估、制订与评价(GRADE)系统的证据质量和推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量分级	
高(A)	非常确定真实效应值接近效应估计值
中(B)	对效应估计值有中等程度信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能
低(C)	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同
极低(D)	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

成证据分级后通过证据概要表呈现证据^[10]。

5. 推荐意见的形成和达成共识方法:本共识制订工作组由来自血液科、肿瘤内科的 57 位专家组成员,分为共识指导委员会和共识起草专家组。本共识在 2022 版专家共识基础上由笔者团队完成初稿,就 LA-HLH 的临床分型、早期诊断、分层治疗、疗效评估等 8 个方面内容进行了 3 次研讨,若超过 2/3 的专家同意该条推荐意见,则达成共识;对于未达成共识的推荐意见,则根据专家意见修改后进行第二轮专家投票,直到达成共识。达成共识后的推荐意见交由共识指导委员会完善和审定通过,指导委员会在征得共识专家组 2/3 成员同意的情况下,可对推荐意见存在的主要问题进行修订和完善,并经过通讯审稿形成共识。

6. 目标人群和适用人群:本共识以指导临床医师在 LA-HLH 的诊断和治疗工作中合理决策为主要目的,适用于各级医疗机构血液科、肿瘤内科、儿科等各学科临床工作者。

二、LA-HLH 的临床问题和推荐意见

临床问题 1: LA-HLH 包括哪些临床分型?

推荐意见 1: LA-HLH 可以根据发生的时间和诱因两种方法进行分类:根据发生时间的不同,可分为“淋巴瘤诱发的 HLH”和“化疗期间的 HLH”;根据 HLH 发生诱因的不同,可分为“淋巴瘤直接导致的 HLH”“感染导致的 HLH”及“免疫治疗诱发的 HLH”。(1C)

推荐说明:过去根据 HLH 发生时间的不同,将 LA-HLH 分为“淋巴瘤诱发的 HLH”和“化疗期间的 HLH”两类^[11]。化疗期间的 HLH 以感染导致的 HLH 为主,免疫治疗诱发的 HLH 亦不容忽视。为

了更好地指导临床治疗,本专家共识推荐根据 HLH 发生诱因的不同进行分类:(1)淋巴瘤直接导致的 HLH:淋巴瘤疾病本身导致的 HLH,HLH 可发生于淋巴瘤确诊之前,也可与淋巴瘤诊断同时发生,或在淋巴瘤复发或进展时出现。淋巴瘤细胞分泌的细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)6 和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等导致的高炎症因子状态可能与 HLH 发生有关。这类 HLH 在 T 细胞自然杀伤(NK)细胞淋巴瘤最为多见,其次为弥漫大 B 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤^[12]。(2)感染导致的 HLH:多在淋巴瘤治疗过程中出现。患者在治疗后机体免疫功能受到抑制,常合并病毒感染、侵袭性真菌感染和一些细菌感染,在感染刺激下出现 HLH 的临床表现。该类型特别要关注 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染。(3)免疫治疗诱发的 HLH:淋巴瘤治疗过程中出现,多发生于嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法或免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗后,亦可见于免疫调节剂、双特异性抗体(bispecific T-cell engager, BiTE)等治疗后。欧洲血液和骨髓移植学会(European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)成员中心回顾性资料显示,CAR-T 治疗后 HLH 发生率为 3.48%,其表现与巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)/HLH 类似^[13-14]。ICI 治疗后 HLH 的发生可能与 T 细胞异常活化有关,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)个人病例安全报告(Individual Case Safety Report, ICSR)数据显示,使用 ICI 后,HLH 发生率存在地区差异,为 0.03%~0.40%,含细胞毒 T 细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)方案发生率高于程序性死亡受体 1(programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1(programmed death receptor ligand-1, PD-L1)抑制剂;HLH 占血液系统不良反应的 15%,与其他血液学毒性相比,发病早且死亡率高^[15-16]。

临床问题 2: 如何早期识别和诊断 LA-HLH?

推荐意见 2: 血清铁蛋白、可溶性 IL-2 受体(soluble IL-2 receptor, sIL-2R)(又称可溶性 CD25, sCD25)等各项指标的动态监测对于 HLH 的早期识别尤为重要。(1B)

推荐意见 3: 推荐采用国际组织细胞协会于 2004 年修订的 HLH-2004 诊断标准。在具有明确



病理诊断的淋巴瘤的基础上,除外原发性 HLH,符合 HLH-2004 诊断标准 8 条指标中的 5 条或以上即可诊断 LA-HLH。(1A)

推荐说明: 虽然有学者提出了 HLH 评分系统 HScore 及针对 LA-HLH 亚型的诊断标准^[17-18],但尚未得到广泛公认。HLH-2004 诊断标准仍是目前临床诊断 HLH 应该遵循的原则^[19],具体如下:符合以下 8 条指标中的 5 条或以上:(1)发热:体温>38.5 °C,持续>7 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 g/L(4 周龄以下婴儿血红蛋白<100 g/L),血小板<100×10⁹/L,中性粒细胞<1.0×10⁹/L 且非骨髓造血功能减低所致;(4)高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症:甘油三酯>3 mmol/L 或高于同年龄的 3 个标准差,纤维蛋白原<1.5 g/L 或低于同年龄的 3 个标准差;(5)骨髓、脾、肝脏或淋巴结中发现噬血现象;(6)NK 细胞活性降低或缺如;(7)血清铁蛋白升高(>500 μg/L);(8)sCD25 升高。2024 年国际组织细胞协会对 HLH-2004 诊断标准进行修订^[20],提出 3 种独立诊断路径,包括基因检测、淋巴细胞毒性试验,或者满足除 NK 细胞活性降低或缺如外其余 7 项指标中的 5 项。在临床诊断标准中不再强调 NK 细胞活性降低或缺如这一指标。

淋巴瘤疾病本身与 HLH 在临床特征上有很多交叉重叠之处[如发热、血细胞减少、肝(脾)肿大、铁蛋白升高、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高等],淋巴瘤与 HLH 既可以同时出现,也可能先后出现,两者之间既相互独立又密切相关。在快速诊断的同时,又避免诊断扩大化是临床工作中的难点。对于临床进展快、短期内出现器官功能衰竭的患者,需警惕 HLH 可能,应加强 HLH 相关各项指标(如 sCD25、血清铁蛋白和 LDH 等)的动态监测。优化的 HLH 炎症(optimized HLH inflammatory, OHI)指数,即 sCD25>3 900 U/mL 和铁蛋白>1 000 μg/L,对于肿瘤相关 HLH 的诊断灵敏度为 84%,特异度为 81%,有助于 LA-HLH 的早期识别^[21]。sCD25 与血清铁蛋白比值≥2.0 预测 LA-HLH 的阳性率达 85%^[20]。若在淋巴瘤患者组织中发现噬血现象,高度提示 HLH 的可能。HLH 相关细胞因子谱也可以辅助 LA-HLH 的诊断,如 IL-6、IFN-γ、IL-10 等^[22]。流式细胞术(flow cytometry, FCM)可以通过检测 CD8⁺T 细胞中 CD38^{high}/HLA-DR⁺细胞比例,辅助 HLH 和败血症的鉴别诊断^[23],也可以快速发现骨髓中异常表型淋巴

细胞,提示存在淋巴瘤可能^[24],但是病理诊断仍然是金标准。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)可协助指导选取活检部位^[25]。

CAR-T 治疗相关 HLH 的诊断尚缺乏统一标准,多数仍沿用 HLH-2004 标准。目前也有学者应用 2018 年美国安德森癌症中心提出的针对 CAR-T 治疗相关 HLH 的诊断标准^[14],即细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)过程中铁蛋白升高>10 000 μg/L,伴以下至少 2 种器官毒性[常见不良反应事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)4.0]: (1)≥3 级血清胆红素、天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶水平升高;(2)≥3 级少尿或血清肌酐水平升高;(3)≥3 级肺水肿;(4)骨髓或器官中存在噬血细胞。ICI 相关 HLH 仍沿用 HLH-2004 诊断标准,国内专家对于其诊治亦提出了指导建议^[26]。

临床问题 3: 哪些患者高度怀疑中枢神经系统(central nervous system, CNS)受累? 需要做哪些实验室和影像学检查协助诊断和鉴别诊断?

推荐意见 4: 当患者出现意识障碍、头痛、头晕、癫痫发作、易激惹、精神异常、肢体活动异常等症状时需考虑 CNS 受累可能,应积极完善脑脊液检查及头颅影像学检查。(2C)

推荐说明: 对于怀疑 CNS 受累的 LA-HLH 患者,建议完善脑脊液常规、脑脊液生化、脑脊液细胞学(检测淋巴瘤细胞及噬血细胞)、脑脊液 FCM(检测异常表型淋巴细胞)、脑脊液细胞因子、脑脊液铁蛋白、脑脊液 sCD25、脑脊液病原学检查和头颅核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),区分患者为淋巴瘤 CNS 受累、CNS 感染、HLH-CNS 受累或 CAR-T 治疗相关脑病综合征(CAR-T cell-related encephalopathy syndrome, CRES)^[27-28]。

临床问题 4: 一旦诊断 LA-HLH,是否可以排除其他诱因?

推荐意见 5: HLH 诱因可能单独存在,也可能同时存在多种诱因,需进行全面评估。因此,确诊 LA-HLH 的患者仍需完善 HLH 诱因相关检查,以指导后续分层治疗。(2C)

推荐意见 6: 若 HLH 相关功能学检查存在异常、有家族史或 HLH 反复发作时,推荐进行基因评估。(2C)

推荐说明: HLH 诱因可能单独存在,也可能二者或三者同时存在,需要进行全面评估^[29-30]:(1)原



发性 HLH 是先天性免疫缺陷导致细胞毒性 T 细胞功能异常所致, 主要见于儿童, 近年来成人病例亦呈增多趋势。许多 HLH 相关基因的缺陷(如 SH2D1A、XIAP、MAGT1、CD27、CD70 基因等), 可增加患者罹患淋巴瘤的风险^[20, 31-32], 这部分患者虽然同时罹患淋巴瘤和 HLH, 但本质为免疫缺陷, 仍应诊断为原发性 HLH。部分淋巴瘤患者存在的遗传学异常可能与 HLH 高发相关^[33-34], 如与 TIM-3 无突变的患者相比, 存在 TIM-3 胚系突变的皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤患者更易发生 HLH。因此, 建议所有 LA-HLH 患者积极完善 HLH 相关功能学检查, 包括 NK 细胞活性, NK 细胞和细胞毒性 T 细胞脱颗粒功能检测, 颗粒酶 B、穿孔素、UNC13-4、SAP、XIAP 等蛋白表达量的检测。若 HLH 相关功能学检查存在异常、有家族史或 HLH 反复发作时, 推荐进行基因评估。(2) 继发性 HLH 通常无已知的基因缺陷和家族史, 多由感染、恶性肿瘤和自身免疫性疾病诱发, 其中 EBV 感染参与在各种类型 HLH 的发生发展中, 并非仅见于 EBV 相关 HLH。对于 LA-HLH 患者, EBV 可能是 HLH 的感染诱因, 亦可能是 EBV 阳性淋巴瘤的疾病表现。对于外周血 EBV-DNA 阳性患者, 建议完善 EBV 感染淋巴细胞亚群检测, 协助判断为治疗后机体免疫功能受抑出现的 EBV 再激活, 还是淋巴瘤进展所致。

临床问题 5: 对于 LA-HLH 患者, 治疗方案应优先选择针对 HLH 的治疗方案还是优先选择针对淋巴瘤的治疗方案?

推荐意见 7: LA-HLH 的治疗分为两方面: 一方面是针对 HLH 的治疗, 控制炎症反应, 改善器官功能障碍, 控制 HLH 活化进展; 另一方面是针对淋巴瘤的治疗, 消除 HLH 诱因, 防止 HLH 复发。(1C)

推荐意见 8: 对于 LA-HLH 的治疗应该先针对 HLH 还是先针对淋巴瘤, 目前尚无循证医学依据, 需视患者具体状况而定。本专家共识推荐给予 HLH 诱因指导下的分层治疗: 根据诱因、体力状况和器官功能状态的不同, 选择不同的针对 HLH 的治疗方案, 首先控制 HLH 活动, 一旦 HLH 控制尽早过渡到标准淋巴瘤治疗。(2C)

推荐说明: 对于“淋巴瘤直接导致的 HLH”, 需评估患者器官功能; 对于器官功能尚可的患者, 推荐给予兼顾 HLH 及淋巴瘤的含依托泊苷的联合化疗方案, 如 DEP 方案(脂质体多柔比星、依托泊苷、甲泼尼龙)、DA-EPOCH 方案(依托泊苷、阿霉素、长春新碱、环磷酰胺、泼尼松)或 DEP 样方案; 对于器

官功能较差的患者, 可考虑给予 HLH-94 方案(依托泊苷、地塞米松)或芦可替尼(ruxolitinib, Ru)联合地塞米松等非细胞毒性药物治疗。一旦 HLH 活动得到控制, 尽早衔接针对淋巴瘤的治疗, 可以显著提高疾病客观缓解率和患者总生存率^[35]。因此, HLH 得到控制后应积极过渡到标准的淋巴瘤治疗, 具体参见《中国淋巴瘤治疗指南(2023 年版)》^[36]。对于“感染导致的 HLH”和“免疫治疗诱发的 HLH”, HLH 缓解、感染等诱因祛除后, 可继续既往的淋巴瘤治疗。LA-HLH 诊治过程中, 上述诱因可能同时或者先后出现, 对于 HLH 治疗效果欠佳或者复发的患者, 需再次进行诱因评估指导治疗, 并判断患者是否需早期行异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)。

临床问题 6: 除 allo-HSCT 外, LA-HLH 可选择哪些治疗方案?

推荐意见 9: HLH-94 方案是目前广泛应用的标准 HLH 治疗方案, 但在 LA-HLH 的治疗中尚缺乏大规模前瞻性临床研究。(2C)

推荐意见 10: DEP 方案初始诱导治疗 2 和 4 周总治疗反应率(overall response rate, ORR)均优于 HLH-94 方案, 且在 HLH-94 方案无应答的难治性 LA-HLH 患者中也有较好的二次应答率。(1C)

推荐说明: LA-HLH 的治疗方案包括:(1) HLH-94 方案: HLH-94 及 HLH-2004 方案是目前广泛应用的标准 HLH 治疗方案, 由国际组织细胞协会于 1994 年制定^[37], 2004 年修订^[19]。根据 HLH-94 和 HLH-2004 治疗方案的前瞻性临床研究结果, 国际组织细胞协会不推荐 LA-HLH 患者使用 HLH-2004 方案进行诱导治疗。HLH-94 方案详见《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)》^[29]。对于成人, 尤其是伴有合并症的老年人^[38], 2019 年国际组织细胞协会成人 HLH 专家共识^[39]提出依托泊苷用药频率可以减至 1 次/周, 剂量可以从 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ 减至 $50 \sim 100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。(2) DEP 方案: DEP 方案是由脂质体多柔比星、依托泊苷和甲泼尼龙组成的三药联合化疗方案^[40]。LA-HLH 患者推荐给予剂量调整的 DEP 方案^[41]: 脂质体多柔比星 $35 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 1 天(当绝对中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 时, 脂质体多柔比星剂量可调整为 $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$); 依托泊苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 1 天(依据患者年龄和器官功能状态, 依托泊苷剂量可调整为 $50 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$); 甲泼尼龙: $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。



d^{-1} (第 1~3 天), $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (第 4~7 天), $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (第 8~10 天), $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (维持至下一疗程), 该方案可 2 周重复 1 次。与 Ru 或左旋门冬酰胺酶 (L-asparaginase, L-asp) 联合应用时, 脂质体多柔比星可减量至 25 mg/m^2 。DEP 方案可用于 LA-HLH 的初始诱导治疗, 也可用于 HLH-94 方案治疗无效的难治性患者^[42-43]。(3) 其他含依托泊苷的化疗方案: 对于体能状态较好的“淋巴瘤直接导致的 HLH”, 采用含依托泊苷的多药联合化疗方案^[44-45], 如 Ru-DEP 方案 (芦可替尼、脂质体多柔比星、依托泊苷、甲泼尼龙)、L-DEP 方案 (左旋门冬酰胺酶、脂质体多柔比星、依托泊苷、甲泼尼龙)、Ru-DED 方案 (芦可替尼、脂质体阿霉素、依托泊苷、地塞米松) 等, 与 DEP 方案联合应用时, 芦可替尼的成人推荐剂量为 10 mg/次, 2 次/d 。对于侵袭性 B 细胞淋巴瘤, 可尝试 DA-EPOCH 方案 (依托泊苷、阿霉素、长春新碱、环磷酰胺、泼尼松), 疗效可能优于 HLH-94 方案。对于 NK/T 细胞淋巴瘤, 可尝试 SMILE 方案 (地塞米松、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶和依托泊苷)^[1]。(4) 其他新型药物: 对于结外 NK/T 细胞淋巴瘤相关 HLH 患者, 一旦 HLH 活动得到控制, 与采用传统化疗方案相比, 采用 PD-1 单抗联合传统化疗方案续贯治疗, 患者中位生存时间明显延长^[46]。采用 Ru-D 方案 (芦可替尼、地塞米松) 一线治疗 LA-HLH 也能够改善患者短期生存^[47]。对于复发难治性 HLH 患者, 单药芦可替尼依然有效, 进一步增加剂量可达到更好的缓解效果^[48-49], 但有效地针对淋巴瘤的治疗才是改善患者长期生存的关键。难治复发性外周 T 细胞淋巴瘤患者可尝试使用 JAK1 抑制剂戈利昔替尼^[50]。其他药物, 如 IFN- γ 抑制剂 (如依帕伐单抗)、CD52 单抗 (如阿伦单抗)、IL-1 受体拮抗剂 (如阿那白滞素) 等均在 HLH 患者中获得了一定的疗效^[51-53], 但在 LA-HLH 中尚缺乏前瞻性临床研究。细胞因子吸附治疗 (细胞因子吸附柱或血浆置换) 可能短期改善患者症状及器官功能^[54]。(5) CNS 治疗方案: CNS 受累的患者应给予腰椎穿刺及鞘内注射, 推荐选择含可透过血脑屏障的药物方案治疗。

临床问题 7: 对于淋巴瘤直接导致的 HLH 患者, 应该选择自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) 还是 allo-HSCT?

推荐意见 11: 经过标准淋巴瘤治疗, 达到完全缓解 (complete remission, CR) 的患者, 若能够耐受

强化治疗, 推荐行 auto-HSCT。(1C)

推荐意见 12: 合并免疫缺陷患者、有慢性活动性 EB 病毒病 (chronic active Epstein-Barr virus disease, CAEBVD) 病史患者, 或者经过标准淋巴瘤治疗无反应/疾病进展 (no response/progressive disease, NR/PD) 患者 (包括 auto-HSCT 后复发患者), 推荐行 allo-HSCT。(1C)

推荐意见 13: 经过标准淋巴瘤治疗, 达到部分缓解 (partial response, PR) 的患者, 需视患者具体情况而定, 考虑到 LA-HLH 往往合并预后不良的危险因素, 建议考虑进行 allo-HSCT。(2C)

推荐说明: LA-HLH 虽经过积极化学治疗和 (或) 免疫治疗, 总体预后仍差, 造血干细胞移植是目前改善患者长期生存的主要手段^[55-56]。HLH 患者达到临床缓解后应及早进行移植, 发病至移植的时间是影响预后的一个重要因素^[57]。移植方式的选择与患者淋巴瘤的病理类型、预后评分、移植前疾病缓解状态、是否合并免疫缺陷、CAEBVD 病史、体力状况等多种因素密切相关。对于移植前达 CR 的 LA-HLH 患者, 继续 auto-HSCT 巩固治疗总生存率高于 allo-HSCT^[58]。对于明确诊断为原发性 HLH, 或者有明确 CAEBVD 病史的淋巴瘤患者, 推荐早期行 allo-HSCT。HLH 反复发作, 合并 HLH 的难治/复发淋巴瘤、高度侵袭性淋巴瘤 (NK/T 淋巴瘤、伯基特淋巴瘤) 可考虑行 allo-HSCT。至于经过标准淋巴瘤治疗达到 PR 患者的巩固治疗, 目前仍缺乏大规模、前瞻性临床研究数据, 考虑到 LA-HLH 常合并其他预后不良的危险因素, 这部分患者也可以考虑行 allo-HSCT。

对于预处理方案的选择, 目前仍缺乏循证医学依据。虽然在原发性 HLH 及非恶性疾病相关 HLH 患者中减低强度预处理 (reduced-intensity conditioning, RIC) 似乎优于清髓性预处理 (myeloablative conditioning, MAC), 但对于 LA-HLH 仍推荐根据淋巴瘤疾病特点选择预处理方案, MAC 可能更有利于控制原发病^[39]。在选择亲缘供者时, 应全面评估供者的 NK 细胞活性和脱颗粒功能, 进行 HLH 缺陷基因蛋白表达水平检测及 HLH 缺陷基因筛查, 并检测外周血单个核细胞及血浆/血清 EBV-DNA。

临床问题 8: 如何评估 LA-HLH 患者的治疗效果?

推荐意见 14: HLH 诱导治疗期间, 建议每 2 周进行一次疗效评估, 淋巴瘤疗效评估参考《中国淋



巴瘤治疗指南(2023年版)》。(1C)

推荐说明: HLH 疗效评价标准, 具体如下(表2)^[52]。

表2 嗜血细胞综合征(HLH)疗效评价标准

疗效	标准
CR	sCD25、血清铁蛋白、血细胞计数、甘油三酯、噬血现象、意识水平(有CNS-HLH者)均恢复正常范围
PR	sCD25、血清铁蛋白、血细胞计数、甘油三酯、噬血现象、意识水平(有CNS-HLH者)中有2项及以上症状或实验室指标改善25%以上,个别指标需达到以下标准:①sCD25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,ANC<0.5×10 ⁹ /L者,ANC上升100%且>0.5×10 ⁹ /L;ANC为0.5~2.0×10 ⁹ /L者,ANC上升100%并恢复正常;④丙氨酸转氨酶>400 U/L者,需降低50%以上
NR	未达到上述标准

注: CR 为完全缓解; PR 为部分缓解; NR 为无治疗反应; sCD25 为可溶性白细胞介素-2 受体; CNS-HLH 为中枢神经系统 HLH; ANC 为绝对中性粒细胞计数

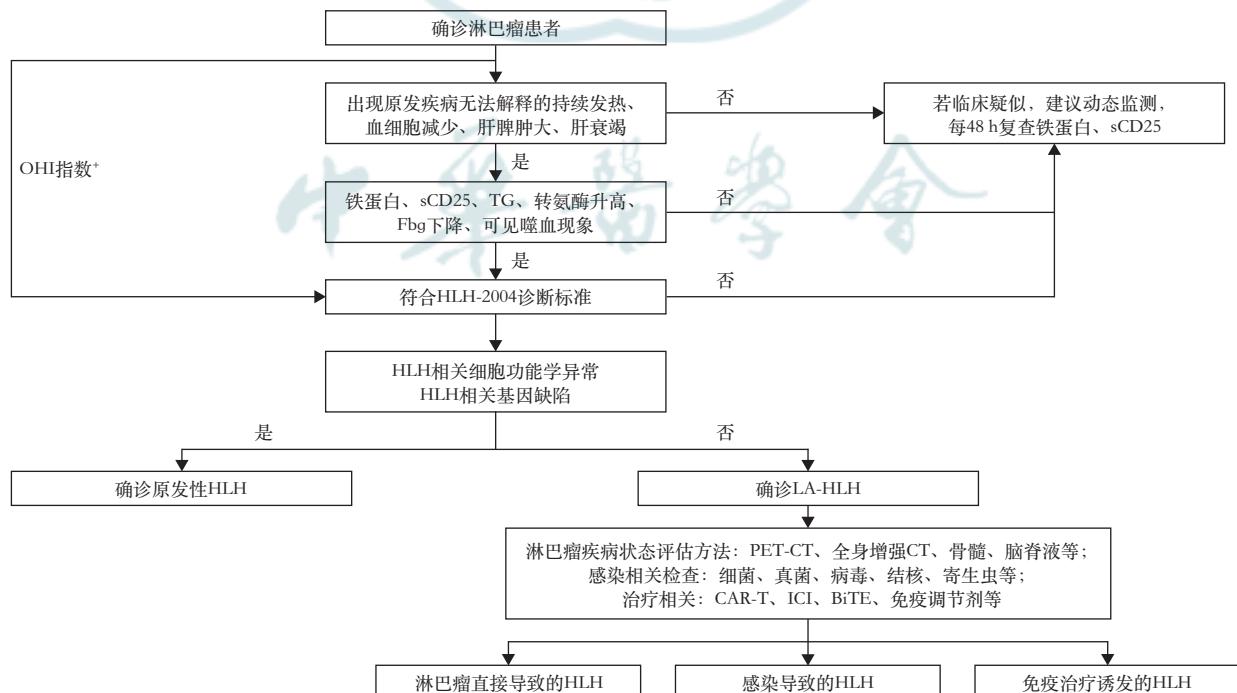
三、LA-HLH 的诊断流程和分层治疗
LA-HLH 疾病进展迅速, 死亡率高, 因此及时发现疑似 HLH 患者、早期诊断和治疗至关重要。淋巴瘤患者病程中出现持续发热、血细胞减少、肝脾肿大或不明原因的肝衰竭等疑似 HLH 的症状, 可按以下流程明确是否合并 HLH(图 1)^[1, 11, 21, 29-30]。首次评估未满足诊断标准的疑似患者需动态监测

各项指标, 短期内再评估。

一旦确诊 LA-HLH, 应尽早开始治疗, 未经及时诊断及治疗的患者, 中位生存时间不足 2 个月。年龄、国际预后指数(international prognostic index, IPI)、β2-微球蛋白、血清铁蛋白、sCD25 水平、EBV-DNA 拷贝数、不同淋巴瘤病理类型等均是影响 LA-HLH 预后的危险因素^[59-62]。目前针对 LA-HLH 的治疗缺乏大规模、前瞻性临床研究, 尚缺乏标准的治疗方案, 本专家共识推荐给予 HLH 诱因指导下的分层治疗(图 2)。

四、小结

LA-HLH 的发病机制尚不完全明确, 临床表现复杂多样且缺乏特异性, 早期诊断困难, 病情凶险, 进展迅速, 预后不佳。与同类型淋巴瘤患者相比, 合并 HLH 的患者预后更差, 生存时间更短。即使经过积极治疗, LA-HLH 的总体预后仍差。早期精准诊断和个体化分层治疗是改善患者预后的关键。过去十年, 随着对 LA-HLH 研究的不断深入, 国内外专家已经在其临床特征与预后分析、新型药物探索和治疗策略优化方面积累了宝贵的数据和经验。然而, 由于疾病的复杂性和多样性, 以及回顾性临床研究的局限性, LA-HLH 的早期精准诊断和个体化分层治疗仍面临巨大挑战。随着对于 LA-HLH 发病机制的不断深入研究, 可能为早期诊断标志物



注: OHII 指数为优化的嗜血细胞综合征(HLH)炎症指数; sCD25 为可溶性白细胞介素-2 受体; TG 为甘油三酯; Fbg 为纤维蛋白原; PET-CT 为正电子发射计算机断层显像; CAR-T 为嵌合抗原受体 T 细胞; ICI 为免疫检查点抑制剂; BiTE 为双特异性抗体

图1 淋巴瘤相关嗜血细胞综合征(LA-HLH)诊断流程



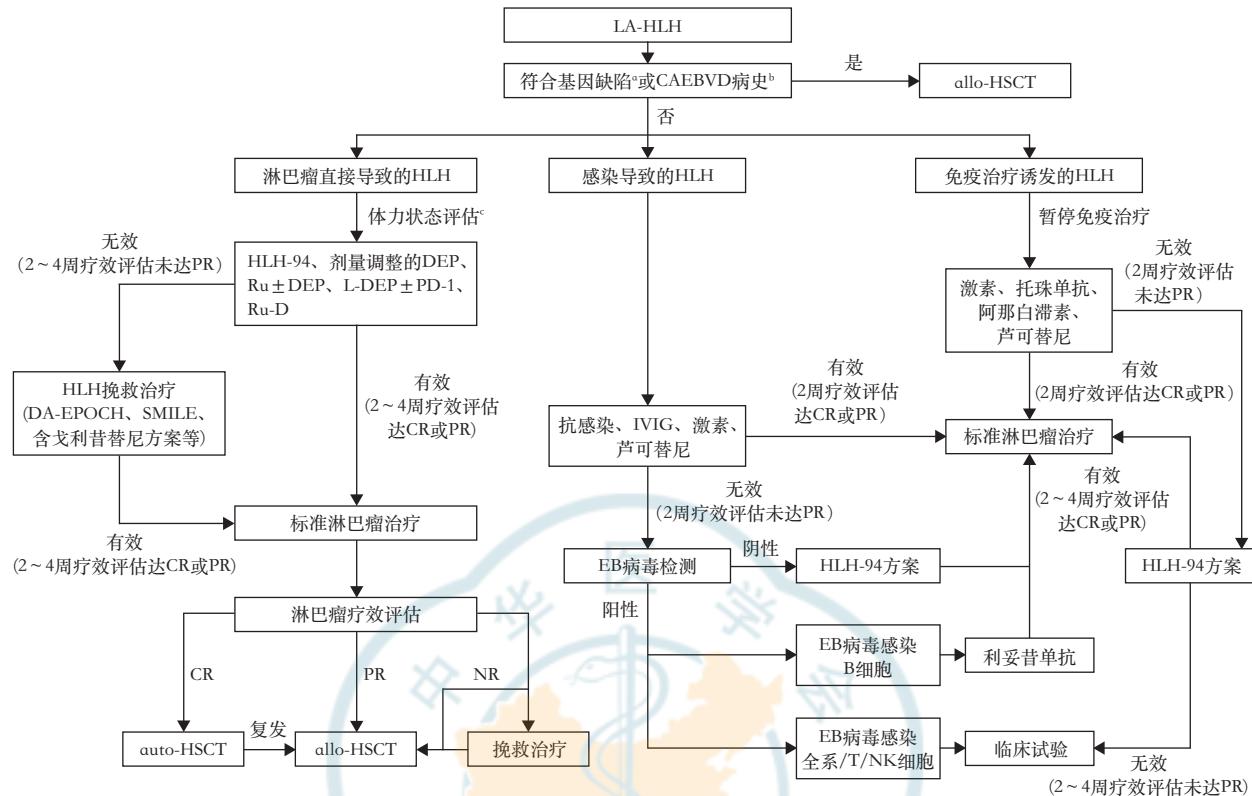


图2 淋巴瘤相关噬血细胞综合征(LA-HLH)治疗流程

的筛选、新型药物的研发和新的治疗方案的探索提供新思路。未来仍需要大规模、前瞻性临床研究以进一步探索和验证 LA-HLH 的最佳诊疗模式。

参与专家共识制订专家

牵头专家(按姓氏汉语拼音排序):黄晓军(北京大学人民医院血液科);石远凯(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科);王昭(首都医科大学附属北京友谊医院血液科)
执笔专家:皮宇博(首都医科大学附属北京友谊医院血液科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):白洁(天津医科大学第二医院血液科);白鸥(吉林大学第一医院肿瘤中心血液科);崔丽娟(宁夏医科大学总医院血液科);蔡清清(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科);陈协群(西北大学附属医院/西安市第三医院血液科);董玉君(北京大学第一医院血液科);付建红(苏州大学附属第一医院血液科);范圣瑾(哈尔滨医科大学附属第一医院血液科);高广勋(空军军医大学西京医院血液科);郭涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科);高玉环(河北医科大学第四医院血液科);黄亮(华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科);

黄文荣(解放军总医院第五医学中心血液科);纪春岩(山东大学齐鲁医院血液科);姜中兴(郑州大学第一附属医院血液科);李菲(南昌大学第一附属医院血液科);李娟(中山大学附属第一医院血液科);李建勇(江苏省人民医院血液科);刘利(空军军医大学第二附属医院血液科);刘立根(上海交通大学医学院附属同仁医院血液科);刘丽宏(河北医科大学第四医院血液科);刘启发(南方医科大学南方医院血液科);李文倩(青海省人民医院血液风湿科);刘耀(重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心);刘卓刚(中国医科大学附属盛京医院血液科);潘学谊(广东药科大学附属第一医院血液科);钱文斌(浙江大学医学院附属第二医院血液科);沈建箴(福建医科大学附属协和医院血液科);孙婉玲(首都医科大学宣武医院血液科);施文瑜(南通大学附属医院肿瘤科);宋玉琴(北京大学肿瘤医院淋巴肿瘤内科);孙自敏(安徽省立医院血液科);谭荻(广州医科大学附属第五医院血液科);王晶石(首都医科大学附属北京友谊医院血液科);王亮(首都医科大学附属北京同仁医院血液科);王三斌(解放军联勤保障部九二〇医院血液科);王少元(福建医科大学附属协和医院血液科);王树叶(哈尔滨医科大学附属第一医院血液科);王巍(哈尔滨医科大学附属第二



医院血液科);王晓波(大连医科大学附属第二医院血液科);徐兵(厦门大学附属第一医院血液科);薛恺(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科);姚红霞(海南省人民医院血液科);叶琇锦(浙江大学医学院附属第一医院血液科);周德(浙江大学医学院附属第一医院血液科);周凡(北部战区总医院血液科);周辉(湖南省肿瘤医院淋巴瘤血液内科);张会来(天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤科);张明智(郑州大学第一附属医院肿瘤科);张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科);张曦(陆军军医大学第二附属医院血液科);赵谢兰(中南大学湘雅医院血液科);张义成(华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lee JC, Logan AC. Diagnosis and management of adult malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6): 1836. DOI: 10.3390/cancers15061839.
- [2] Yao S, Wang Y, Sun Y, et al. Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 342. DOI: 10.1186/s13023-021-01976-1.
- [3] World Health Organization. WHO handbook for guideline development [M/OL]. 2nd ed. (2014-12-18) [2024-12-12]. <https://www.who.int/publications/item/9789241548960>.
- [4] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [5] 王小钦, 王吉耀. 循证临床实践指南的制定与实施[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016:20-45.
- [6] Brouwers MC, Florez ID, McNair SA, et al. Clinical practice guidelines: tools to support high quality patient care[J]. *Semin Nucl Med*, 2019, 49(2): 145-152. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2018.11.001.
- [7] 杨楠, 赵巍, 潘旸, 等. 针对临床实践指南科学性、透明性和适用性的评级工具研发[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(30): 2329-2337. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220219-00340.
- [8] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the right statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [9] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [10] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [11] Lehmberg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies[J]. *Haematologica*, 2015, 100(8): 997-1004. DOI: 10.3324/haematol.2015.123562.
- [12] 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.
- [13] Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults: a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the autoimmune diseases working party (ADWP) and transplant complications working party (TCWP)[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:524. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00524.
- [14] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47-62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
- [15] Davis EJ, Salem JE, Young A, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncologist*, 2019, 24(5): 584-588. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0574.
- [16] Noseda R, Bertoli R, Müller L, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 117. DOI: 10.1186/s40425-019-0598-9.
- [17] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(9): 2613-2620. DOI: 10.1002/art.38690.
- [18] Takahashi N, Chubachi A, Miura I, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome in Japan[J]. *Rinsho Ketsueki*, 1999, 40(7): 542-549.
- [19] Henter JI, 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.
- [20] Henter JI. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(6): 584-598. DOI: 10.1056/NEJMra2314005.
- [21] Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2022, 139(7): 1098-1110. DOI: 10.1182/blood.2021012764.
- [22] Yin Y, Zhang W, Zhao L, et al. Development and validation of a predictive model for diagnosing EBER-positive lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 397. DOI: 10.1186/s12885-025-13788-8.
- [23] Zoref-Lorenz A, Witzig TE, Cerhan JR, et al. Malignancy-associated HLH: mechanisms, diagnosis, and treatment of a severe hyperinflammatory syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2025, 66(4): 628-636. DOI: 10.1080/10428194.2024.2436037.
- [24] 洪韫, 万文丽, 李敏, 等. 流式细胞术在弥漫大 B 细胞淋巴瘤骨髓侵犯诊断和预后评估中的价值[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(29): 2258-2265. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230223-00259.
- [25] 党娜, 孙英, 董有文, 等. 18F-FDG PET/CT 显像在噬血细胞性淋巴组织细胞增生症中的应用价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(7): 5. DOI: 10.3760/cma.j.



- cn321828-20230706-00186.
- [26] Zhuang J, Du J, Guo X, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related hematological adverse events[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 799-804. DOI: 10.1111/1759-7714.13281.
- [27] 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.
- [28] Cai G, Wang Y, Liu X, et al. Central nervous system involvement in adults with haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center study[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(8): 1279-1285. DOI: 10.1007/s00277-017-3035-5.
- [29] 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.
- [30] Lehmberg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(3): 275-287. DOI: 10.1111/bjh.12138.
- [31] Li J, Lv L, Wei Q, et al. X-linked lymphoproliferative disease type 1: a clinical and genetic update[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1620327. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1620327.
- [32] Ghosh S, Köstel Bal S, Edwards E, et al. Extended clinical and immunological phenotype and transplant outcome in CD27 and CD70 deficiency[J]. *Blood*, 2020, 136(23): 2638-2655. DOI: 10.1182/blood.2020006738.
- [33] Wen H, Ma H, Cai Q, 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.
- [34] Moonla C, Polprasert C, Komvilaisak P, et al. Germline HAVCR2 mutations and their relation to the clinical spectrum of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and hemophagocytic lymphohistiocytosis: results from a multicenter study and meta-analysis[J]. *Haematologica*, 2023, 108(10):2743-2752. DOI: 10.3324/haematol.2022.282419.
- [35] Zhao A, Yang J, Li M, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a retrospective, single-center study of 51 patients[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 882589. DOI: 10.3389/fimmu.2022.882589.
- [36] 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中国医师协会肿瘤医师分会.中国淋巴瘤治疗指南(2023年版)[J].中国肿瘤临床与康复,2023,30(1):2-39. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20230118-0032.
- [37] Henter JI, Aricò 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.
- [38] 王旖旎,王昭.《成人噬血细胞性淋巴组织细胞增多症诊治建议》解读[J].中华医学杂志,2020,100(24):1917-1920.
- [39] DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191202-02623. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2019, 133(23): 2465-2477. DOI: 10.1182/blood.2018894618.
- [40] 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.
- [41] Pi Y, Wang J, Zhou H, et al. Modified DEP regimen as induction therapy for lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a prospective, multicenter study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(7):3033-3041. DOI: 10.1007/s00432-022-04157-0.
- [42] Meng G, Wang Y, Wang J, et al. The DEP regimen is superior to the HLH-1994 regimen as first-line therapy for lymphoma-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(4): 854-860. DOI: 10.1080/10428194.2020.1849671.
- [43] La Rosée P. First prospective clinical trial in adult HLH[J]. *Blood*, 2015, 126(19): 2169-2171. DOI: 10.1182/blood-2015-09-666503.
- [44] Zhou L, Liu Y, Wen Z, et al. Ruxolitinib combined with doxorubicin, etoposide, and dexamethasone for the treatment of the lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(11): 3063-3074. DOI: 10.1007/s00432-020-03301-y.
- [45] Liang JH, Wang L, Zhu HY, et al. Dose-adjusted EPOCH regimen as first-line treatment for non-Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, open-label, phase II trial[J]. *Haematologica*, 2020, 105(1):e29-e32. DOI: 10.3324/haematol.2019.220301.
- [46] He Y, Gao Y, Ping L, et al. The emerging role of anti-PD-1 antibody-based regimens in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(5):2017-2027. DOI: 10.1007/s00432-022-04147-2.
- [47] Zhou, Huang X, Zhu L, et al. Ruxolitinib combined with dexamethasone for adult patients with newly diagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis in China[J]. *Blood*, 2025, 146(3):318-327. DOI: 10.1182/blood.2024026139.
- [48] 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.
- [49] Song Y, Li X, He X, et al. Dose-escalating ruxolitinib for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1211655. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1211655.
- [50] Song Y, Malpica L, Cai Q, et al. Golidocitinib, a selective JAK1 tyrosine-kinase inhibitor, in patients with refractory or relapsed peripheral T-cell lymphoma (JACKPOT8 Part B): a single-arm, multinational, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(1): 117-125. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00589-2.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Lee BJ, Cao Y, Vittayawacharin P, et al. Anakinra versus etoposide-based therapy added to high-dose steroids for the treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Eur J Haematol, 2023, 111(3): 477-484. DOI: 10.1111/ejh.14030.
- [54] Rademacher JG, Wulf G, Koziolek MJ, et al. Cytokine adsorption therapy in lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and allogeneic stem cell transplantation[J]. J Artif Organs, 2021, 24(3): 402-406. DOI: 10.1007/s10047-020-01244-2.
- [55] Song Y, Yin Q, Wang J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Cell Transplant, 2021, 30:9636897211057077. DOI: 10.1177/09636897211057077.
- [56] Fulati W, Ma J, Wu M, et al. Consolidation therapy with autologous stem cell transplantation after remission of induction chemotherapy prolongs the survival of patients with peripheral T-cell lymphoma[J]. Front Immunol, 2024, 15:1382189. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1382189.
- [57] Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient[J]. Blood, 2015, 125(19):2908-2914. DOI: 10.1182/blood-2015-01-551622.
- [58] Gu ZY, Dong YJ, Fu XR, et al. A multicenter retrospective study on the real-world outcomes of autologous vs. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma in China[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(13): 1584-1592. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001575.
- [59] Yao S, Jin Z, He L, et al. Clinical features and prognostic risk prediction of non-hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. Front Oncol, 2021, 11: 788056. DOI: 10.3389/fonc.2021.788056.
- [60] Jin Z, Miao Y, Zhang J, et al. The clinical significance and prognostic value of serum beta-2 microglobulin in adult lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a multicenter analysis of 326 patients[J]. Ann Hematol, 2024, 103(7):2257-2266. DOI: 10.1007/s00277-024-05631-0.
- [61] Knauf J, Schenk T, Ernst T, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (LA-HLH): a scoping review unveils clinical and diagnostic patterns of a lymphoma subgroup with poor prognosis[J]. Leukemia, 2024, 38(2): 235-249. DOI: 10.1038/s41375-024-02135-8.
- [62] Zhang J, Qin S, Jin Z, et al. The clinical significance and prognostic role of whole-blood Epstein-Barr Virus DNA in lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Clin Immunol, 2023, 43(6): 1302-1310. DOI: 10.1007/s10875-023-01493-9.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x}\pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜<20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用t检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和

频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P<0.05$ (或 $P<0.01$)时应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的t检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t=3.45, \chi^2=4.68, F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.023$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时再给出95%可信区间。

(本刊编辑部)

