

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 021

综 述

# 儿童噬血细胞综合征及血液净化技术治疗的研究进展

罗南都, 杜作晨综述 陈艳审校



基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK [2022]一般 641)

作者单位: 563000 贵州遵义, 遵义医科大学附属医院小儿内科

通信作者: 陈艳, E-mail: cyz600@163.com

**【摘要】** 噬血细胞综合征是以免疫细胞异常活化产生高细胞因子血症和免疫介导的多器官系统损伤综合征。基于化学免疫疗法的应用有效降低了总体病死率,但早期合并多脏器障碍的患者死亡率高。近年来血液净化的早期应用不仅可快速降低免疫炎症介质,而且有效保护和恢复器官功能,对改善患者的预后具有重要临床意义。未来需要更多大样本血液净化治疗的临床研究形成标准化治疗方案,使患者最大程度受益。文章从噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)病因、发病机制及近年来血液净化技术应用进行综述,以期临床诊治 HLH 提供科学参考依据。

**【关键词】** 噬血细胞淋巴组织细胞增生症;发病机制;血液净化;化学免疫疗法

**【中图分类号】** R552 **【文献标识码】** A

**Research progress on blood purification technology in children with hemophagocytic syndrome** Luo Nandu, Du Zuochen, Chen Yan. Department of Pediatric Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Province, Zunyi 563000, China

Corresponding author: Chen Yan, E-mail: cyz600@163.com

Funding program: Guizhou Provincial Science and Technology Plan Project (ZK [2022]-641)

**【Abstract】** Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a syndrome of multiple organ system injury induced by hypercytokinemia and immune-mediated abnormal activation of immune cells. The application of chemoimmunotherapy has effectively reduced the overall mortality rate, but the mortality rate of patients with early multiple organ dysfunction is still high. In recent years, the early application of blood purification has not only rapidly reduced immune inflammatory mediators, but also effectively protected and restored organ function, which has important clinical significance for improving the prognosis of patients. In the future, more clinical studies on large-scale blood purification therapy are needed to form standardized treatment plans, in order to maximize the benefits for patients. This article reviews the etiology, pathogenesis, and application of blood purification technology in recent years of HLH, in order to provide scientific reference for clinical diagnosis and treatment of HLH.

**【Key words】** Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Pathogenesis; Blood purification; Chemimmunotherapy

噬血细胞淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 又称噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS), 是以“细胞因子风暴”为显著特征的罕见临床综合征。根据国内一项全国多中心研究显示 HLH 患儿总体发病率约为 1.04/1 000 000<sup>[1]</sup>。临床特征主要包括持续高热、血细胞减少(两系或三系减少)、肝脾肿大和骨髓常可见噬血现象,部分可伴神经系统障碍、肺出血等多器官功能障碍,早期死亡率增加<sup>[2-3]</sup>。近年来随着血液净化技术辅助治疗的应用,其不仅迅速有效清除体内炎症因子和改善器官功能状态,还有效提高 HLH 患者的预后<sup>[4]</sup>。早期降低细胞因子风暴对 HLH 患者病情恢复具有重要临床意义。

## 1 HLH 病因分类及发病机制

### 1.1 病因分类及遗传情况 家族性噬血细胞综合征(familial

hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL) 是一种罕见的、致命的家族性疾病,具有常染色体隐性遗传模式,根据突变基因分为 FHL-1、FHL-2、FHL-3、FHL-4、FHL-5 等 5 个亚型<sup>[5]</sup>。继发性噬血细胞综合征(secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, sHLH) 是 HLH 最常见临床类型,与各种潜在疾病有关,由感染、肿瘤、风湿性疾病等诱发,通常无家族病史或已知的遗传基因缺陷<sup>[6]</sup>。

1.2 发病机制 HLH 的具体发病机制尚不明确,但目前多数学者认为 HLH 发病机制是由巨噬细胞、自然杀伤(natural killer, NK) 细胞和细胞毒性 T 淋巴(cytotoxic T lymph, CTL) 细胞介导的穿孔素依赖性细胞毒作用缺陷导致<sup>[7]</sup>。NK 细胞和 CTL 细胞通过多种机制清除病毒感染或异源细胞,而颗粒介导的细胞毒性是通过将细胞毒性颗粒内容物极化递送至免疫突触以及

穿孔素介导进入靶细胞而实现<sup>[7-8]</sup>。正常细胞毒性颗粒的 T 细胞穿孔素或颗粒酶会诱导单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等单核吞噬细胞(mononuclear phagocytes, MNP) 凋亡并终止突触传递,但受损、穿孔素和/或颗粒酶缺陷不能终止 MNP 激活途径,导致免疫突触延长和过量淋巴细胞因子的产生,并进一步激活 MNP 并加速 HLH 表征出现和 HLH 相关指标快速升高(铁蛋白、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等)<sup>[9]</sup>。同时抗原呈递细胞积聚持续刺激 T 细胞,而宿主免疫反应不能充分消除过度的免疫活化,使 T 细胞进一步过度活化和增殖导致淋巴组织细胞增殖和过度活化产生大量细胞因子形成恶性循环,最终引起细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞介导形成“细胞因子风暴”<sup>[10-11]</sup>。

## 2 HLH 的临床特征

2.1 临床表现 在巨噬细胞、NK 细胞及 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞等免疫细胞过度活化释放炎症因子的作用下,可出现发热、肝脾肿大、皮疹、出血、黄疸,部分可出现中枢神经系统障碍、肺出血、呼吸衰竭、消化道出血、休克、凝血功能障碍等器官功能障碍<sup>[3, 12]</sup>。

2.2 实验室检查及影像学检查 实验室指标异常,包括血常规(全血细胞减少)、生化指标(转氨酶、血脂、心肌酶及总胆红素升高,血清白蛋白降低及电解质紊乱)、凝血功能异常(纤维蛋白原降低、凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间升高),其余指标如病原学(支原体、EB 病毒、巨细胞病毒等异常)、血清铁蛋白升高、可溶性白介素-2 受体(sCD25 升高)、NK 细胞活性降低、细胞因子(IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$  及 TNF- $\alpha$  升高)及骨髓象见噬血现象,脑脊液可见以淋巴细胞增高为主,蛋白增高、糖降低<sup>[13]</sup>。影像学可见多浆膜腔积液(包括胸腔积液、腹腔积液、心包积液及盆腔积液)、肝脾肿大、肺部渗出性改变,合并中枢神经系统受累患者可能会出现急性脱髓鞘改变、脑白质改变、中枢神经系统血管炎、脑炎等表现<sup>[14-15]</sup>。

## 3 HLH 诊断及鉴别诊断

目前噬血细胞综合征诊断依旧采用 HLH-2004 诊断标准,包括发热 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ,持续大于 7 d;肝脾大;血细胞减少,两系或三系血细胞,如血红蛋白 $< 90\text{ g/L}$ ,血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ,非骨髓造血功能降低所致;三酰甘油 $\geq 3.0\text{ mmol/L}$ 或者纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{ g/L}$ ;骨髓、脾脏和淋巴结中可以发现噬血现象;NK 细胞活性降低或者缺乏;铁蛋白 $> 500\text{ }\mu\text{g/L}$ ;可溶性 CD25 $> 2400\text{ ng/L}$ ,原发性 HLH 出现噬血临床表现伴 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、SH2D1A、BIRC4 之一的病理性基因突变,而继发性 HLH 无病理性基因突变<sup>[13]</sup>。此外需要与一些疾病鉴别,朗格汉斯细胞组织细胞增多症、血小板减少症、骨髓纤维化、溶酶体酸脂肪酶缺乏症、高雪氏病(葡糖脑苷脂沉积病)等<sup>[15]</sup>。

## 4 HLH 的免疫治疗

依托泊苷主要通过耗尽细胞毒性 T 细胞在 HLH 中发挥抗细胞因子作用。基于“依托泊苷”的化学免疫疗法(1994/2004HLH 方案)的应用,能有效降低 HLH 的死亡率<sup>[16]</sup>,但有研究指出 HLH 患者在早期(30 d)内发生死亡概率超过 50%,可能与这种疗法的潜在不良反应有关,包括继发性感染、骨髓毒性、肝功能障碍和继发性恶性肿瘤<sup>[17]</sup>,并且单纯的化学免疫疗

法可能无法及时有效清除体内细胞因子而发生多器官功能衰竭<sup>[18]</sup>。免疫治疗如芦可替尼(Ruxolitinib)是一种 JAK1/2 抑制剂,通过降低免疫细胞对糖皮质激素的凋亡和抑制体内过度炎症反应发挥作用<sup>[19]</sup>。Zhang 等<sup>[20]</sup>对 52 例新诊断的儿童 HLH 应用 Ruxolitinib 单药治疗第 28 天的总缓解率为 69.2% (36/52),其中 42.3% (22/52) 达到持续完全缓解,尤其对 EBV-HLH 更加敏感。依帕伐单抗(Emapalumab)是 IFN- $\gamma$  的单克隆抗体,能有效中和 IFN- $\gamma$  控制过度炎症反应,Locatelli 等<sup>[21]</sup>对 26 例原发性 HLH 经治疗后有效率为 63%。阿那白滞素(Anakinra)是 IL-1 受体拮抗剂,Eloseily 等<sup>[22]</sup>研究使用阿那白滞素治疗的 44 例儿童 HLH/MAS,其可明显降低死亡率。虽然在各种细胞因子靶向治疗的应用下对儿童 HLH 的救治提供更多的选择,但相应也会出现感染、脏器功能损害等风险增加,而且往往价格昂贵,同时相应靶向药物需要更强的循证证据来支持。所以寻找新的合理辅助治疗方式可能是有必要的。血液净化技术是将患者血液引至体外并通过一种净化装置,除去其中某些致病物质,净化血液达到治疗疾病的治疗方式,主要包括血浆置换、连续性肾脏替代治疗、血液灌流、血液透析、血液滤过等<sup>[23-24]</sup>。而细胞因子是水溶性的中间分子(分子量 0.5 ~ 60 kDa),以自由形式存在于循环中。这一特性使它们成为体外血液净化技术去除细胞因子的合适靶点。

## 5 HLH 的血液净化治疗

5.1 血浆置换在儿童 HLH 中应用 血浆置换(plasma exchange, PE):是将体内血液引入血浆交换装置(如血浆分离器),将血浆分离并清除循环中的代谢毒素,还可清除自身抗体、异体抗体、可溶性免疫复合物等大分子物质,然后将分离后的血液有形成分和加入正常血浆或含蛋白的置换液输回体内,同时又补充了体内所缺乏的白蛋白、凝血因子等必需物质,较好地替代了肝脏某些功能,还可增加吞噬细胞的吞噬功能和网状内皮系统清除功能<sup>[24-25]</sup>。Faqihi 等<sup>[26]</sup>对 10 例有严重的细胞因子释放综合征的 COVID-19 患者应用 5 ~ 7 次血浆置换后明显降低了炎症介质(铁蛋白、IL-6、C 反应蛋白等),并促进脏器功能恢复,明显缩短住院时间和并发症的发生。Maiwall 等<sup>[27]</sup>对 40 例急性肝衰竭患者的随机试验显示,与单纯使用临床标准治疗相比,应用血浆置换后 SIRS、SOFA 评分明显改善,此外还发现促炎细胞因子水平显著降低和抗炎细胞因子增加以及内毒素减少,并且没有治疗相关的死亡发生。Demirkol 等<sup>[28]</sup>发现应用血浆置换治疗高铁蛋白血症所致器官衰竭 HLH 患儿与单纯用免疫球蛋白或糖皮质激素治疗的患儿相比,可明显降低炎症因子水平,明显改善预后和器官功能状态。袁远宏等<sup>[29]</sup>对 40 例重症 HLH 患儿的前瞻性研究显示,血浆置换组的 C 反应蛋白、血清铁蛋白、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素水平均显著低于未使用血浆置换组,并且血浆置换组在 PICU 的住院时间明显缩短,有效改善器官功能状态。陈洁等<sup>[30]</sup>研究指出早期应用血浆置换可有效缓解 HLH 患儿体征,证明血浆置换的早期应用可能在 HLH 的治疗中具有重要意义。Edwards-Richards 等<sup>[31]</sup>报道显示早期应用血浆置换辅助疗法能显著逆转 HLH 患儿的器官衰竭和改善凝血功能。需要注意的是血浆置换可

出现过敏反应、电解质紊乱(低钙、低镁、低钾血症)、出血倾向(尤其是Fib减少)等并发症。

5.2 连续肾脏替代治疗在儿童HLH中应用 连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),又称连续性血液净化,具有血流动力学稳定、溶质清除率高、清除炎性介质(通过弥散、对流、吸附、置换等机制可清除体内过多水分,清除体内代谢废物和毒物、纠正水电解质紊乱、促进肾功能恢复、清除各种细胞因子和炎性介质)和保持体液平衡的优点<sup>[32-33]</sup>,但目前关于CRRT在HLH中的应用研究报道较少,Weyand等<sup>[34]</sup>研究发现3例HLH患儿使用CRRT可促进器官功能恢复及后续化学免疫疗法治疗。Samman等<sup>[35]</sup>研究也指出严重EB病毒引发的HLH,使用CRRT会显著降低炎性标志物水平。CRRT可出现血栓形成和体外循环凝血、出血等并发症,但通常通过加强护理操作可明显降低并发症的发生。

5.3 PE + CRRT联合化学免疫疗法在儿童HLH中的应用 在HLH早期多数患儿已出现血小板减少、凝血功能障碍(PT和APTT升高,Fib降低),单用PE可能会引起纤维蛋白原进一步减少导致出血风险增加、对炎性因子的清除不全,而且会增加血浆置换液的使用;单用CRRT对大分子炎性因子清除不全,而将两者联合应用可较为彻底地清除大分子和中小分子毒素和炎性介质、恢复内环境平衡而改善预后<sup>[36-38]</sup>。Huang等<sup>[4]</sup>早期应用PE + CRRT联合HLH-2004化学免疫疗法对8例重型EB病毒相关HLH儿童研究显示,除可溶性IL-2外,其余细胞因子水平均降至正常,EBV-DNA、血清铁蛋白、乳酸脱氢酶和体温等显著降低并升高血细胞数,并且后续通过连续的HLH-2004方案治疗后EBV-DNA水平逐渐降低,其他观察指标水平恢复正常。蒋学琴等<sup>[39]</sup>对83例重型儿童HLH研究显示42例应用血液净化联合1994/2004化学免疫疗法,其中PE4例、CRRT5例、PE + CRRT33例,血液净化组死亡率为31%(13/42),显著低于非血液净化组死亡率(25/41,61.0%)。国内一项多中心使用血液净化治疗的66例儿童HLH研究显示,对于肾损害、循环负荷较高和血流动力学不稳定、炎性反应明显的HLH患儿联合应用PE + CRRT可改善患儿预后<sup>[40]</sup>。因此,PE + CRRT的早期辅助治疗对改善HLH患者的病情具有重要作用。此外,还需要注意的是血液净化治疗技术不属于病因治疗,因而不影响疾病的基本病理过程,针对病因的治疗不可忽视。

## 6 总结与展望

HLH为高炎症反应综合征,若不早期识别和干预,通常导致高死亡率,而血液净化治疗在儿童HLH治疗中具有较大潜力,尤其是对重症儿童HLH或高炎症因子血症的HLH患儿,在化学免疫疗法和对症治疗基础上应用血液净化辅助治疗不仅缓解器官障碍和为后续治疗提供时间,而且可以清除循环中的炎性介质。虽然血液净化辅助治疗可改善HLH患者病情,但仍需要今后多中心临床研究加强循证证据支持,总之相信随着治疗研究的发展,血液净化技术在救治重症HLH儿童方面会积累丰富的临床经验。

## 参考文献

[1] Yao S, Wang Y, Sun Y, et al. Epidemiological investigation of he-

mophagocytic lymphohistiocytosis in China [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 342. DOI: 10.1186/s13023-021-01976-4.

- [2] Li X, Yan H, Luo T, et al. Fulfillment status of hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis and risks of multiple organ dysfunction syndrome and early mortality [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 161. DOI: 10.1186/s13023-022-02315-8.
- [3] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2020, 135(16): 1332-1343. DOI: 10.1182/blood.2019000936.
- [4] Huang P, Huang C, Xu H, et al. Early use of blood purification in severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome [J]. *Pediatrics*, 2020, 145(6): e20193197. DOI: 10.1542/peds.2019-3197.
- [5] Shabrish S, Kelkar M, Yadav RM, et al. The spectrum of clinical, immunological, and molecular findings in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: Experience from India [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 612583. DOI: 10.3389/fimmu.2021.612583.
- [6] Imashuku S, Morimoto A, Ishii E. Virus-triggered secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Acta Paediatr*, 2021, 110(10): 2729-2736. DOI: 10.1111/apa.15973.
- [7] Al-Sankari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 27-49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625.
- [8] Jessen B, Kogl T, Sepulveda FE, et al. Graded defects in cytotoxicity determine severity of hemophagocytic lymphohistiocytosis in humans and mice [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 448. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00448.
- [9] Jenkins MR, Rudd-Schmidt JA, Lopez JA, et al. Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(3): 307-317. DOI: 10.1084/jem.20140964.
- [10] Cron RQ, Goyal G, Chatham WW. Cytokine Storm Syndrome [J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 321-337. DOI: 10.1146/annurev-med-042921-112837.
- [11] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2255-2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
- [12] Hines MR, von Bahr GT, Beutel G, et al. Consensus-Based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5): 860-872. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005361.
- [13] 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. en112137-20220310-00488.
- [14] 张海洋, 唐茂婷, 卿露, 等. 宏基因组二代测序在伴有中枢神经系统受累儿童噬血细胞综合征中的应用价值 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(11): 1226-1230. DOI: 10.7499/j. issn. 1008-8830.2206118.
- [15] Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American consortium for histiocytosis (NACHO) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(11): e27929. DOI: 10.1002/pbc.27929.

- [16] Bergsten E, Horne A, Arico M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: Long-term results of the cooperative HLH-2004 study [J]. *Blood*, 2017, 130 ( 25 ) : 2728-2738. DOI: 10. 1182/blood-2017-06-788349.
- [17] Li X, Yan H, Zhang X, et al. Clinical profiles and risk factors of 7-day and 30-day mortality among 160 pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15 ( 1 ) : 229. DOI: 10. 1186/s13023-020-01515-4.
- [18] Bin Q, Gao JH, Luo JM. Prognostic factors of early outcome in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: An analysis of 116 cases [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95 ( 9 ) : 1411-1418. DOI: 10. 1007/s00277-016-2727-6.
- [19] Meyer LK, Verbist KC, Albeituni S, et al. JAK/STAT pathway inhibition sensitizes CD8 T cells to dexamethasone-induced apoptosis in hyperinflammation [J]. *Blood*, 2020, 136 ( 6 ) : 657-668. DOI: 10. 1182/blood. 2020006075.
- [20] Zhang Q, Zhao YZ, Ma HH, et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2022, 139 ( 24 ) : 3493-3504. DOI: 10. 1182/blood. 2021014860.
- [21] 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/NEJMoal911326.
- [22] Eloiseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of Anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72( 2 ) : 326-334. DOI: 10. 1002/art. 41103.
- [23] Feng Y, Peng JY, Peng Z. Blood purification in sepsis and systemic inflammation [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2021, 27( 6 ) : 582-586. DOI: 10. 1097/MCC. 0000000000000890.
- [24] Bauer PR, Ostermann M, Russell L, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: A narrative review [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48( 10 ) : 1382-1396. DOI: 10. 1007/s00134-022-06793-z.
- [25] David S, Bode C, Putensen C, et al. Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47( 3 ) : 352-354. DOI: 10. 1007/s00134-020-06339-1.
- [26] Faqihi F, Alharthy A, Alodat M, et al. Therapeutic plasma exchange in adult critically ill patients with life-threatening SARS-CoV-2 disease: A pilot study [J]. *J Crit Care*, 2020, 60: 328-333. DOI: 10. 1016/j. jerc. 2020. 07. 001.
- [27] Maiwall R, Bajpai M, Singh A, et al. Standard-Volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: A randomized controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20 ( 4 ) : e831-e854. DOI: 10. 1016/j. cgh. 2021. 01. 036.
- [28] Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment [J]. *Crit Care*, 2012, 16 ( 2 ) : R52. DOI: 10. 1186/cc11256.
- [29] 袁远宏, 张慧, 肖政辉, 等. 血浆置换在儿童重症噬血细胞综合征中应用的疗效分析: 前瞻性随机对照研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24 ( 3 ) : 249-254. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2110111.
- [30] 陈洁, 陈曦, 谭新睿, 等. 儿童腺病毒肺炎并发噬血细胞综合征 7 例临床分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22( 7 ) : 749-754. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 1912148.
- [31] 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.
- [32] Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16( 8 ) : 471-482. DOI: 10. 1038/s41581-020-0267-8.
- [33] Claire-Del GR, Clark WR. Continuous renal replacement therapy principles [J]. *Semin Dial*, 2021, 34( 6 ) : 398-405. DOI: 10. 1111/sdi. 12967.
- [34] Weyand AC, Barbaro RP, Walkovich KJ, et al. Adjustments to pharmacologic therapies for hemophagocytic lymphohistiocytosis while on extracorporeal support [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 ( 6 ) : e29007. DOI: 10. 1002/pbc. 29007.
- [35] Samman KN, Baalbaki H, Bouchard J, et al. Continuous renal replacement therapy with oxiris( R ) membrane in severe ebstein-barr virus-mediated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report [J]. *Blood Purif*, 2021, 50( 4-5 ) : 578-581. DOI: 10. 1159/000511724.
- [36] Veeramachaneni H, Subramanian RM. Combined high-dose continuous renal replacement therapy and plasma exchange in the management of severe multiorgan system dysfunction associated with acute liver failure [J]. *Hepatology*, 2021, 74 ( 2 ) : 1124-1126. DOI: 10. 1002/hep. 31710.
- [37] Liu R, Zhan Z, Ran E, et al. Hybrid blood purification in the treatment of multiple organ dysfunction syndrome following a wasp attack [J]. *Wilderness Environ Med*, 2022, 33 ( 4 ) : 406-411. DOI: 10. 1016/j. wem. 2022. 08. 003.
- [38] 邹军, 张毅, 王平. 连续性肾脏替代治疗联合血浆置换对高脂血症性重症急性胰腺炎病人炎症因子水平和多器官功能的影响 [J]. *安徽医药*, 2020, 24( 1 ) : 95-98. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6469. 2020. 01. 024.
- [39] 蒋学琴, 黄娇娇, 黄成双, 等. 儿童重型噬血细胞综合征的临床特征及预后相关因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102( 28 ) : 2181-2188. DOI: 10. 3760/cma. j. en112137-20220214-00308.
- [40] 中国医师协会儿科医师分会血液净化专业委员会. 噬血细胞综合征患儿血液净化治疗现状调查 [J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25 ( 8 ) : 607-612. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2018. 08. 012.

( 收稿日期: 2023 - 08 - 06 )