

# 信迪利单抗相关嗜血细胞综合征1例

孙志猛<sup>1,2</sup>, 段 曼<sup>1</sup>, 闻 超<sup>1</sup>, 李 娟<sup>2</sup>, 唐晓霞<sup>1</sup>



1. 武汉科技大学附属孝感市中心医院药学部 (湖北孝感 432000)

2. 湖北省肿瘤医院药学部 (武汉 430000)

**【摘要】** 1例64岁女性患者,因经典霍奇金淋巴瘤接受信迪利单抗免疫治疗,7个周期后患者出现发热、乏力、纳差等症状,入院后辅助检查示:血红蛋白、血小板、白细胞、纤维蛋白原下降,肝酶升高,血清铁蛋白显著上升( $3\ 727.56\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ),脾脏肿大,考虑为信迪利单抗相关嗜血细胞综合征。给予甲泼尼龙琥珀酸钠 $60\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注2 d, $40\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注4 d, $30\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注1 d,患者症状明显好转,且体温、血象、氨基转移酶等指标逐渐恢复正常,出院后序贯为泼尼松 $30\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 口服治疗,每周减量10 mg,直至停药。患者出院后未再重启信迪利单抗,后续随访血清铁蛋白逐渐恢复正常水平,并再未出现嗜血细胞综合征相关症状。该病例提示使用免疫检查点抑制剂期间,患者出现不明原因发热以及血象下降,且抗感染治疗无好转,应考虑嗜血细胞综合征的可能,并尽早完善血清铁蛋白等相关诊断检查,开启糖皮质激素治疗,以免延误病情。

**【关键词】** 信迪利单抗;嗜血细胞综合征;血清铁蛋白;药品不良反应

## Sintilimab-related haemophilic syndrome: a case report

SUN Zhimeng<sup>1,2</sup>, DUAN Man<sup>1</sup>, WEN Chao<sup>1</sup>, LI Juan<sup>2</sup>, TANG Xiaoxia<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Xiaogan Central Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, Hubei Province, China

2. Department of Pharmacy, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 432000, China

Corresponding authors: TANG Xiaoxia, Email: amyhty@163.com; LI Juan, Email: 308436528@qq.com

**【Abstract】** A 64-year-old woman was treated with Sindillizumab immunotherapy for classic Hodgkin lymphoma. After 7 cycles, the patient developed fever, fatigue, poor appetite, and other symptoms. Auxiliary examination after admission showed that hemoglobin, platelets, white blood cells, and fibrinogen decreased, liver enzymes increased, serum ferritin increased significantly ( $3\ 727.56\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), and spleen enlargement, which was finally considered to be sindilizumab associated hemophagic cell syndrome. The patient was given methylprednisolone sodium succinate  $60\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  intravenously for 2 days,  $40\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  intravenously for 4 days, and  $30\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  intravenously for 1 day, and their symptoms improved significantly, and the temperature, blood count, aminotransferase and other indicators gradually returned to normal. After discharge, she was changed to prednisone  $30\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  oral therapy, and the dose was reduced

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202401035

通信作者: 唐晓霞, 主任药师, Email: amyhty@163.com

李娟, 主管药师, Email: 308436528@qq.com

<https://ywlxbx.whuzhmedj.com/>

by 10 mg per week until withdrawal. The patient did not restart sindilizumab after discharge, and the serum ferritin gradually returned to normal level during follow-up, and no hemophagocytic syndrome-related symptoms appeared again. It was suggested that during the use of immune checkpoint inhibitors, patients with unexplained fever and decreased blood counts, in the absence of improvement in anti-infection, the possibility of hemophagocytic syndrome should be considered and relevant diagnostic tests such as serum ferritin should be improved as soon as possible, and glucocorticoid therapy should be turned on to avoid delay of the disease.

**【Keywords】** Sindilimab; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Serum ferritin; Adverse drug reaction

近年来随着免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 临床应用增多, 免疫相关不良反应 (immune-related adverse effects, irAEs) 愈发得到关注。而 ICIs 相关嗜血细胞综合征 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 作为一种罕见的血液系统 irAEs<sup>[1]</sup>, 也在国内外逐渐被报道, 但是目前尚缺少相关指南规范诊疗。本文报道 1 例信迪利单抗相关 HLH, 分析其诊治过程与发病特点, 为 ICIs 相关 HLH 的临床诊疗提供参考。本研究已获得患者知情同意。

## 1 病例资料

患者, 女, 64 岁, 体重 50 kg, 体表面积 1.5 m<sup>2</sup>, 既往冠心病史, 无家族遗传史、食物药物过敏史。因“无明显诱因发现左侧颈部淋巴结肿大”于 2022 年 3 月 24 日就诊于湖北省肿瘤医院。入院后颈部彩超示: 左侧弥漫性多发淋巴结肿大。局麻下颈部淋巴结切除活检, 病理示: 经典霍奇金淋巴瘤 (classic Hodgkin's lymphoma, cHL)。正电子发射计算机断层扫描 (PET-CT) 示: 双侧颈部、腋窝多发淋巴结, 代谢增高, 符合淋巴瘤浸润, 诊断为 cHL, II 期, 不良预后因素评估良好。4 月 17 日开始行 4 个周期的多柔比星 + 博来霉素 + 长春花碱 + 达卡巴嗪化疗方案, 化疗完成后于 9 月 16 日—10 月 12 日接受放疗。2023 年 1 月 25 日复查 PET-CT 示: 双颈部及双侧腋窝多发淋巴结代谢增高, 提示病情进展, 1 月 26 日开始行 7 个周期的信迪利单抗 (信达生物制药苏州有限公司, 批号: P2209043) 200 mg, ivd, 每 3 周 1 次 (q3w) 免疫治疗, 疗效评估为稳定。用药期间合并使用阿托伐他汀钙片、阿司匹林肠溶片, 无其他特殊不适。2023 年 6 月初患者无明显诱因出现全身乏力、食欲减退、发热、最高体

温 38.6 °C, 6 月 21 日就诊于湖北省肿瘤医院。体检: T 38.2 °C, P 88 次/min, R 20 次/min, BP 107/73 mmHg, 血氧饱和度 97%; 全身表皮黏膜无红疹、黄斑, 颈部无触及淋巴结肿大, 心脏、双肺、腹部查体均未发现异常, 双下肢不肿。辅助检查: 白细胞计数 (WBC)  $1.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 血红蛋白 (Hb)  $53 g \cdot L^{-1}$ , 血小板计数 (Plt)  $40 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ; 天冬氨酸氨基转移酶 (AST)  $172 U \cdot L^{-1}$ , 乳酸脱氢酶 (LDH)  $806 U \cdot L^{-1}$ ; D-二聚体  $1.76 mg \cdot L^{-1}$ , 部分凝血活酶时间 44.1 s, 纤维蛋白原  $1.41 g \cdot L^{-1}$ ; 降钙素原、心肌酶谱、大便隐血、肾功能无明显异常。入院诊断: cHL (淋巴细胞丰富型), II 期, 不良预后因素评估良好; 发热待查; 肝功能不全。

入院第 1 天, 立即停用信迪利单抗, 给予重组人血小板生成素 15 000 IU, 皮下注射, qd, 人粒细胞刺激因子 150 μg, 皮下注射, qd, 异甘草酸镁 150 mg, ivd, qd, 头孢哌酮舒巴坦钠 2 g, ivd, q12h。入院第 3 天患者仍持续发热, WBC  $2.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  有所上升, Hb  $41 g \cdot L^{-1}$ , Plt  $24 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  较前下降; 腹部 CT 示脾脏肿大 (图 1A); 复查全身 PET-CT 示无新发病灶, 且颈部、腋窝多个靶病灶代谢水平较前无明显改变, 疗效评价为稳定。入院第 4 天患者乏力、纳差、间断发热, 最高体温 38.5 °C, 皮肤出现散在瘀斑。查 Plt  $21 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 血清铁蛋白  $3 727.56 \mu g \cdot L^{-1}$ , 可溶性白介素-2 受体 (sIL-2R)  $16 264 pg \cdot mL^{-1}$ , 巨细胞病毒、EB 病毒检测阴性, 血培养无细菌生长。患者持续高热, 抗感染治疗无效, 且铁蛋白、sIL-2R 升高, 临床药师考虑为 ICIs 相关 HLH 可能性较大, 并结合患者目前血小板和凝血功能状况, 认为头孢哌酮舒巴坦的使用会增加患者出血风险。医生采纳意见先

停用头孢哌酮舒巴坦钠，加用甲泼尼龙琥珀酸钠 60 mg, ivd, qd, 同时输注血小板，并建议行骨髓穿刺活检，但被患者拒绝。

入院第 6 天患者无明显发热，Hb 64 g · L<sup>-1</sup>, Plt 42 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, AST 52.7 U · L<sup>-1</sup> (图 2)，甲泼尼龙琥珀酸钠剂量调整为 40 mg, ivd, qd。入院第 10 天甲泼尼龙琥珀酸钠剂量调整为 30 mg, ivd, qd。入院第 11 天患者体温 36.6 °C，精神、食欲可，瘀斑消退。辅助检查：WBC 2.9 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, Hb 88 g · L<sup>-1</sup>, Plt 210 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, 纤维蛋白原

1.65 g · L<sup>-1</sup>, 血清铁蛋白 1 675.6 μg · L<sup>-1</sup>, 其他指标无异常，患者情况好转，予以出院。出院后序贯口服泼尼松片 30 mg, qd, 临床药师建议激素需逐渐减量，每周减量 10 mg, 减至 10 mg · d<sup>-1</sup> 后继续服用 1 周停药，以免激素减量过快导致病情出现反跳。患者出院 1 周后复查腹部 CT 示：脾脏较前缩小 (图 1B)、血清铁蛋白 477.5 μg · L<sup>-1</sup>。此后患者未再重启 ICI 治疗，改为维布妥昔单抗靶向治疗，后续随访中未再出现 HLH 相关症状。

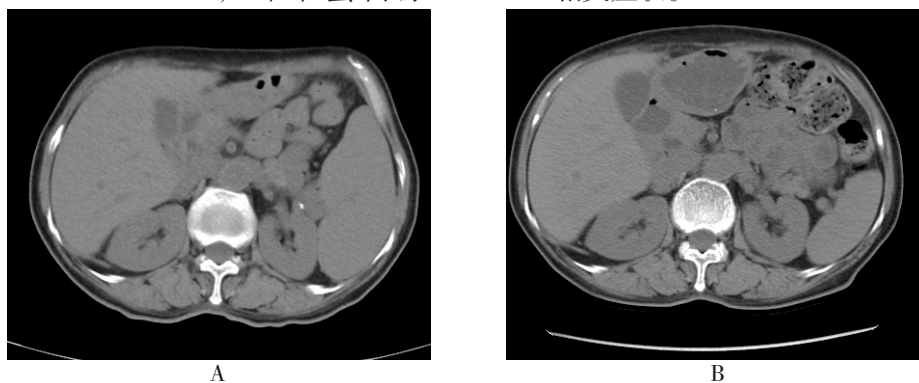


图1 患者治疗前后腹部CT影像

Figure 1. CT images of the abdomen before and after treatment

注：A. 治疗前 (2023年6月21日)；B. 治疗后 (2023年7月9日)。

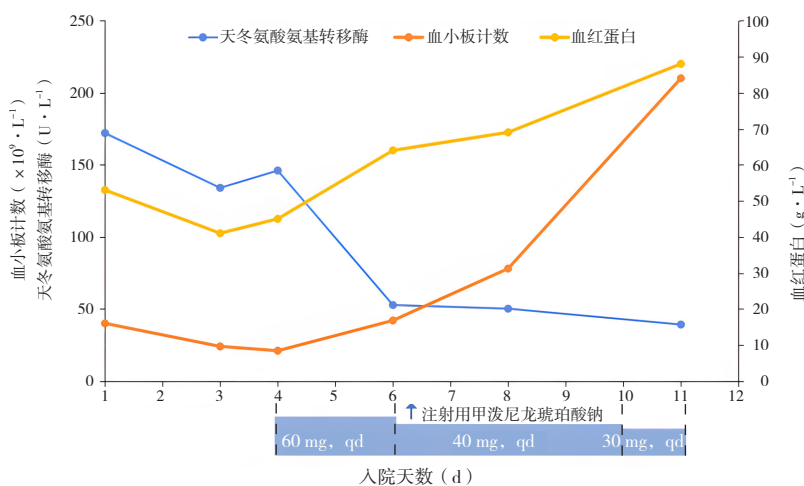


图2 患者住院期间重点指标变化情况

Figure 2. Changes of key indicators during hospitalization

## 2 讨论

### 2.1 HLH的诊断标准与不良反应关联性分析

患者入院出现发热、脾脏肿大、血象下降等症状。国际组织细胞协会 2004 年修订的 HLH-2004 方案中诊断标准包括<sup>[2]</sup>：①发热：体温 > 38.5 °C，持续 > 7 d；②脾大；③血象降低：Plt > 100 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, Hb > 90 g · L<sup>-1</sup>, 中性粒细胞计

数 < 1.0 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, 非骨髓造血功能减低所致；④低纤维蛋白原血症 (< 1.5 g · L<sup>-1</sup>) 和 (或) 高三酰甘油血症 (> 3 mmol · L<sup>-1</sup>)；⑤淋巴结、肝脏、脾脏或骨髓中发现噬血情况；⑥血清铁蛋白上升 (≥ 500 μg · L<sup>-1</sup>)；⑦ NK 细胞活性降低；⑧ sCD25 上升。符合上述标准 5 条以上，可诊断为 HLH。该例患者符合上述①、②、③、④、⑥、

⑧项,且上述症状均在使用信迪利单抗7个周期后出现。Dupré等<sup>[3]</sup>通过法国巴黎地区的3个药物警戒数据库,检索到20例ICIs相关HLH,发现首次使用ICIs到诊断为HLH的中位时间为18周,与本例患者HLH发生时间相近,提示具有时间相关性。信迪利单抗治疗期间患者合并使用阿托伐他汀钙片、阿司匹林肠溶片,其药品说明书及国内外文献中,均无HLH相关报道。同时患者入院期间巨细胞病毒、EB病毒检测阴性;连用4d头孢哌酮舒巴坦钠治疗体温未见好转,且降钙素原正常,血培养阴性,可除外细菌感染;患者既往仅冠心病

史,无风湿免疫性疾病史;无家族遗传史;此次入院cHL病情评估为稳定状态,可排除巨细胞病毒、EB病毒、细菌感染、风湿免疫性疾病、肿瘤进展,以及合并用药等因素诱发HLH的可能<sup>[4]</sup>。目前已有许多ICIs相关HLH的报道研究<sup>[5-7]</sup>,Rajapakse等<sup>[8]</sup>总结了2015—2021年所有ICIs相关HLH的病例报道,提示其可能为一种罕见的irAEs。患者停用信迪利单抗并使用糖皮质激素治疗后病情得到好转。采用Naranjo's评估量表<sup>[9]</sup>对HLH与可疑药物信迪利单抗进行关联性评分,结果为7分(表1),提示该病例的HLH与信迪利单抗很可能有关。

表1 病例的Naranjo's评估量表评分

Table 1. The Naranjo's Assessment Scale score of the case

评价标准	是否符合	得分
1.该不良反应发生前是否有结论性报告	是	+1
2.该不良反应是否在使用该药物后发生	是	+2
3.该不良反应是否在停药后或应用拮抗剂后得到缓解	是	+1
4.该不良反应是否在再次使用可疑药物后重复出现	未知	0
5.是否存在其他原因单独引起该不良反应	否	+2
6.给予安慰剂后该不良反应是否再次出现?	未知	0
7.是否在任何体液中检测到中毒浓度的药物?	未知	0
8.该不良反应是否随着剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解	未知	0
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现类似反应	未知	0
10.不良反应是否有客观证据证实?	是	+1
总分	-	7

注:总分≥9分:高度可能有关;5~8分:很可能有关;1~4分:可能有关;≤0分:可疑。

## 2.2 信迪利单抗诱导HLH的可能机制

信迪利单抗是一种人源免疫球蛋白单克隆抗体,是我国自主研发的一种ICIs,于2018年12月获得国家药品监督管理局批准,单药用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性cHL<sup>[10]</sup>。其主要通过结合程序性死亡受体-1(programmed death protein-1,PD-1)并阻断PD-1与程序性死亡受体配体-1(programmed death ligand-1,PD-L1)相结合,激活T细胞活性,从而增强T细胞对肿瘤细胞的监视和抑制。

目前细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞和巨噬细胞的异常激活,由此产生的炎性细胞因子释放,可能是HLH发生的核心机制<sup>[11-12]</sup>,此外也有接受嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell,CAR-T)治疗的患者发生HLH,进一步证明了T细胞活性调节与HLH发生之间的关联性<sup>[13]</sup>。所

以信迪利单抗通过阻断PD-1/PD-L1信号通路,导致免疫激活,增加细胞毒性T细胞,尤其是CD8<sup>+</sup>T细胞的活性<sup>[14]</sup>,可能是导致HLH发生的一个重要因素。同时Gordon等<sup>[15]</sup>研究发现,在小鼠和人类癌症模型中,PD-1的表达与巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬效力成反比,随着对PD-1/PD-L1阻断的增加,呈现出巨噬细胞激活,对肿瘤细胞吞噬作用增加等情况。因此信迪利单抗通过PD-1/PD-L1的阻断,导致巨噬细胞异常激活,也可能成为诱导HLH发生的因素。

除此之外,ICIs诱导HLH可能与潜在的遗传危险因素相关。文献<sup>[13]</sup>报道,在1例ICI诱导HLH患者体内发现了与HLH相关的基因。而本例患者既往未发生HLH,且家族直系亲属无HLH相关病史。所以更倾向于信迪利单抗引起的免疫激活为导致HLH发生的主要因素。

## 2.3 治疗方式

一项回顾性研究<sup>[16]</sup>提示 ICI 相关 HLH 的发生率约 0.08%。然而一旦救治不及时,其死亡率较高,一项研究分析<sup>[17]</sup>显示,ICI 相关 HLH 的死亡率达 23%,为所有 ICI 相关血液毒性反应中最高,所以及时诊疗非常重要。

目前 HLH-94 和 2004 方案是公认的 HLH 传统疗法,包括大剂量地塞米松、依托泊苷或环孢素等<sup>[4]</sup>。而权威的 irAEs 管理指南中,尚无 ICI 相关 HLH 分级管理、诊疗方式等指导意见。查阅文献发现,国际组织细胞协会的专家发表了一篇 HLH 相关的诊疗建议<sup>[18]</sup>,指出对 ICI 相关 HLH 一线治疗推荐使用糖皮质激素。且有回顾性研究<sup>[16]</sup>表明,61% 的病例单独使用糖皮质激素可解决 ICI 诱导的 HLH,但是对于更严重 HLH 患者,可能需要采用细胞因子靶向和免疫治疗的策略,如阿仑单抗、芦可替尼和托珠单抗等,皆有缓解难治性 ICI 相关 HLH 的文献报道<sup>[19-21]</sup>。考虑到本病例的 HLH 很可能为信迪利单抗所致 irAEs,那么去除诱因至关重要,而糖皮质激素可抑制 ICI 所致免疫激活<sup>[22]</sup>,为 irAEs 的首选治疗方案。此外由于存在细胞毒药物再次导致血象降低的风险,本例患者确诊 HLH 后没有采用传统的 HLH-1994 和 HLH-2004 方案,而是先给予激素治疗,在给予甲泼尼龙琥珀酸钠 60 mg 治疗 2 d 后,患者病情缓解,随后逐渐减量。同时糖皮质激素长期使用过程中,需加强对患者血糖、血压、胃肠道等状况的监护,且需逐渐减少激素用量,避免由于激素突然停药,导致出现肾上腺皮质功能不全的撤药反应。然而在目前 ICI 相关 HLH 的回顾性研究<sup>[16,23]</sup>中,治疗性应用糖皮质激素的种类较多,包括地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松龙等,而且给药剂量尚无统一标准,值得后续深入研究。

## 2.4 小结

本文报道了 1 例信迪利单抗相关 HLH 的病例,患者在行 7 周期信迪利单抗免疫治疗后发生 HLH。临床药师分析了患者 HLH 发生因素,判断 HLH 很可能由信迪利单抗引起,并对 ICI 相关 HLH 的治疗方式进行讨论。临床如发现患者使用 ICI 后出现不明原因发热、血象下降、肝酶升高、肝脾肿大等 HLH 相关症状,应尽快完善血清铁蛋白等相关指标的检测,及时辨别诊断。尤其是感染指征不明确或抗感染治疗无好转,需

考虑 HLH 可能,应尽早先给予糖皮质激素治疗,提高患者预后。检索国内外文献数据库,截止目前尚未发现信迪利单抗相关 HLH 的报道,且目前暂无 ICI 相关 HLH 的诊疗指南,本文可为 ICI 相关 HLH 的临床诊疗提供一定参考。

## 参考文献

- 1 金相红,张炎,庄俊玲.免疫检查点抑制剂相关血液学毒性的诊治进展[J].临床内科杂志,2023,40(2):73-78. [Jin XH, Zhang Y, Zhuang JL. Advances in the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated hematologic toxicity[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2023, 40(2): 73-78.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.001).
- 2 Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2022, 146(4): 507-519. DOI: [10.5858/arpa.2020-0802-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0802-RA).
- 3 Dupré A, Michot JM, Schoeffler A, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis associated with immune checkpoint inhibitors: a descriptive case study and literature review[J]. Br J Haematol, 2020, 189(5): 985-992. DOI: [10.1111/bjh.16630](https://doi.org/10.1111/bjh.16630).
- 4 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](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20220310-00488).
- 5 Okawa S, Kayatani H, Fujiwara K, et al. Pembrolizumab-induced autoimmune hemolytic anemia and hemophagocytic lymphohistiocytosis in non-small cell lung cancer[J]. Intern Med, 2019, 58(5): 699-702. DOI: [10.2169/internalmedicine.1001-18](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1001-18).
- 6 Kurozumi A, Takahashi H, Watanabe T, et al. Two cases of lung cancer with hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by immune checkpoint inhibitors[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(10): 1625-1628. DOI: [10.1111/1759-7714.13954](https://doi.org/10.1111/1759-7714.13954).
- 7 Malissen N, Lacotte J, Du-Thanh A, et al. Macrophage activation syndrome: a new complication of checkpoint inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2017, 77: 88-89. DOI: [10.1016/j.ejca.2017.02.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.016).
- 8 Rajapakse P, Andanamala H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to immune checkpoint

- inhibitor therapy[J]. *World J Oncol*, 2022, 13(2): 49–52. DOI: [10.14740/wjon1464](https://doi.org/10.14740/wjon1464).
- 9 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 10 朱丹, 李月阳, 宋燕青, 等. PD-1 抑制剂信迪利单抗的临床研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(1): 120–123. [Li D, Li YY, Song YQ, et al. Clinical research progress of PD-1 inhibitor sintilimab[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2020, 40(1): 120–123.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2020.01.20](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.01.20).
- 11 Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(4): 101515. DOI: [10.1016/j.berh.2020.101515](https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101515).
- 12 Kelkar MG, Bargir UA, Malik-Yadav R, et al. CD8<sup>+</sup>T cells exhibit an exhausted phenotype in hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(8): 1794–1803. DOI: [10.1007/s10875-021-01109-0](https://doi.org/10.1007/s10875-021-01109-0).
- 13 Al-Samkari H, Snyder GD, Nikiforow S, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis complicating pembrolizumab treatment for metastatic breast cancer in a patient with the PRF1A91V gene polymorphism[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(1): 39–42. DOI: [10.1136/jmedgenet-2018-105485](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105485).
- 14 Blackburn SD, Shin H, Freeman GJ, et al. Selective expansion of a subset of exhausted CD8 T cells by alpha PD-L1 blockade[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(39): 15016–15021. DOI: [10.1073/pnas.0801497105](https://doi.org/10.1073/pnas.0801497105).
- 15 Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 495–499. DOI: [10.1038/nature22396](https://doi.org/10.1038/nature22396).
- 16 Nosedà 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](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0598-9).
- 17 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](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0574).
- 18 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](https://doi.org/10.1182/blood.2018894618).
- 19 Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, et al. IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 166. DOI: [10.1186/s13054-020-02878-7](https://doi.org/10.1186/s13054-020-02878-7).
- 20 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](https://doi.org/10.1002/pbc.24188).
- 21 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](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.222471).
- 22 Giles AJ, Hutchinson MND, Sonnemann HM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 51. DOI: [10.1186/s40425-018-0371-5](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0371-5).
- 23 Wang C, Sun W, Li Z, et al. Clinical characteristics, treatment, and management of pembrolizumab induced hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Invest New Drugs*, 2023, 41(6): 834–841. DOI: [10.1007/s10637-023-01404-0](https://doi.org/10.1007/s10637-023-01404-0).

收稿日期: 2024 年 01 月 12 日 修回日期: 2024 年 04 月 19 日  
本文编辑: 周璐敏 杨燕