

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.033

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190910.1029.002.html>(2019-09-10)

朗格汉斯细胞组织细胞增生症诊治进展*

马银娟^{1,2}综述,王璇²,潘耀柱^{2△}审校

(1. 宁夏医科大学研究生院,银川 750004;2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科,兰州 730050)

[摘要] 朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)是一种罕见的单核-巨噬细胞系统中树突细胞异常增生、累及多器官系统并造成重要脏器损害为特点的肿瘤性疾病。其病因及发病机制尚未完全阐明,临床表现多样,极易误诊、漏诊,且目前尚无统一的治疗方法。该文就近年来有关 LCH 的发病机制、诊断和治疗进展进行综述。

[关键词] 朗格汉斯细胞组织细胞增生症;朗格汉斯细胞;丝裂原活化蛋白激酶;鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B₁ 基因突变

[中图分类号] R733.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)03-0489-05

Progress on diagnosis and treatment of langerhans cell histiocytosis*

MA Yinjuan^{1,2}, WANG Xuan², PAN Yaozhu^{2△}

(1. Graduate School of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China;

2. Department of Hematology, 940 Hospital of PLA Joint Service Support Force, Lanzhou, Gansu 730050, China)

[Abstract] Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare tumorous disease characterized by abnormal proliferation of dendritic cells in mononuclear macrophage system, involving multiple organ systems and causing damage to vital organs. Its etiology and pathogenesis are yet incompletely elucidated, its clinical manifestations are diverse and easy to be misdiagnosed and missed diagnosis, moreover there is no unified treatment method at present. Therefore, the progression in pathogenesis, diagnosis and treatment of LCH are reviewed.

[Key words] langerhans cell histiocytosis; langerhans cell; mitogen-activated protein kinase; V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B₁ gene mutation

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(langerhans cells histiocytosis, LCH)原称组织增生症 X, 1985 年由国际组织细胞学会将该疾病正式统一命名为 LCH^[1]。为罕见的单核-巨噬细胞系统中 CD1a⁺/CD207⁺ 树突细胞异常增生、累及多器官系统并造成重要脏器损害为特点的疾病。该病可发生于任何年龄, 儿童多见。发病率为 4.6/100 万^[1]。LCH 疾病性质一直不明, 起初被认为是一种炎性反应疾病, 1994 年 LCH 细胞克隆性扩增的首次报道将该病的理解从反应性趋向于肿瘤性, 直至 2010 年在高危患者的髓系前体细胞 CD34⁺ 干细胞中发现鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1(V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) 基因突变, 将其归结为一种肿瘤性疾病。在 2016 年修订的组织细胞分类中将 LCH 定义为炎性髓系肿瘤。本文现就近年来有关 LCH 的发病机

制、诊断和治疗进展综述如下。

1 发病机制

1.1 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路

MAPK 通路是真核生物信号传递网络中的重要途径之一, 是由 MAPK 激酶激酶(MAP kinase kinase, MKKK)、MAPK 激酶(MAP kinase kinase, MKK)和 MAPK 这 3 种组成的三级激酶模式, 它们依次激活将信号从细胞表面传导到细胞核内部, 通过此通路可以在基因表达调控和细胞质功能活动中发挥关键作用。自 LCH 患者 BRAF^{V600E} 基因突变报道后, 有研究发现 MAPK 通路在几乎全部 LCH 患者中被激活, 且 80% 的患者已证实有 MAPK 通路基因突

变,揭示 MAPK 通路可能是激活 LCH 的关键致癌因子^[2]。有研究报道,LCH 患者 MAPK 通路突变频率依次为 BRAF^{V600E}(64%)、MAP2K1(12%)、BRAF 缺失(6%)、ARAF(1%)、ERBB3(1%)、BRAF 融合(1%)^[3]。(1)BRAF 突变:RAF 是 MKKK 的一个亚族,包括 ARAF、BRAF、CRAF 3 种。其中 BRAF 在癌症中突变频率最高,属丝氨酸苏氨酸蛋白激酶,为 RAS-RAF-MEK-ERK 信号级联的重要组成部分。有研究发现,BRAF 突变存在多态性,包括体细胞 BRAF^{V600E}、BRAF^{V600D} 和 BRAF^{600DLAT} 突变和种系 BRAF^{T599A} 突变^[4],BRAF^{V600E} 突变最为常见,是导致下游 MEK 和 ERK 激活,促进细胞生长和增殖形成恶性肿瘤的主要驱动因素之一。与分化成熟的树突细胞相比,髓系前体细胞 BRAF^{V600E} 突变更易形成高风险的 LCH,前者多见于低风险 LCH 患者,且此类病变患者初始应答率低、复发率高。有研究表明,LCH 中还存在 BRAF^{G466R} 的错义突变,但其功能目前尚不清楚^[5]。(2)MAP2K1 突变:MAP2K1 为特异性激酶,属 MKK 的亚型,是 LCH 第二种常见的突变基因,位于 BRAF 的下游,可以导致 ERK1/2 的组成型活化^[1]。MAP2K1 突变的频率低于 BRAF^{V600E} 的频率,表明 MAP2K1 体细胞突变可能是恶性细胞亚群中的继发事件。若同时检测到 BRAF 与 MAP2K1 突变可能提示疾病的进展^[6]。(3)ARAF 基因突变:LCH 患者 ARAF 突变于 2014 年首次被提出,它与 BRAF 同属 RAF 家族。有研究发现,LCH 病例中 CD1a⁺ 的肿瘤组织细胞存在 ARAF 激酶的活化突变^[7]。进一步的研究表明,ARAF 突变多见于非 LCH 患者中,为了更好地了解 ARAF 突变频率及 ARAF 对组织细胞肿瘤发病机制的影响,需要对更多的 LCH 及非 LCH 患者进行评估。

1.2 PI3K 通路

PI3K (PI3K-AKT-mTOR 通路)可能是除 MAPK 通路外 LCH 的另一个驱动因素。它是调节细胞周期的细胞内信号通路,参与细胞增殖、分化、凋亡及葡萄糖转运等多种细胞功能的调节。激活这一通路是致癌的关键驱动因素。PI3K 是一种细胞内磷脂酰肌醇激酶,本身具有丝氨酸和苏氨酸激酶及磷脂酰肌醇激酶的活性。目前已经报道了 PICK1、PIK3R2、PIK3CA 这几种突变^[1]。PIK3CA 突变是唯一已知的激活体细胞的突变,最终导致 PI3K 通路激活^[1]。

1.3 其他驱动因素

TP53 基因突变存在于 LCH 中,虽然多项研究表明 TP53 过表达或体细胞突变的的存在与癌症的恶性病程或治疗反应相关,但其在 LCH 中的临床意义尚不明确。TP53 突变和 BRAF 突变共存的现象有助于解释疾病的高风险特征和 BRAF 相关化疗的短期疗效

差。骨髓恶性肿瘤中存在 U2AF1 突变,据报道约 1/5 的 LCH 患者存在上述突变。U2AF1 是 RNA 剪接中 3'-剪接位点识别因子,在基因的差异剪接中发挥作用,影响涉及 DNA 甲基化、X 染色体失活、DNA 损伤反应和细胞凋亡^[6]。IL-17A 是一种由多种细胞产生的促炎细胞因子,在特异性和非特异性免疫中发挥作用。近期研究发现,LCH 患者血清中 IL-17A 升高,认为其可能与 LCH 的发病机制有关,后期研究认为血清 IL-17A 可以促进正常的单核细胞来源的树突状细胞融合,且 IL-17A 水平与 LCH 严重程度相关^[8]。ICHIRO 等^[9]研究认为,LCH 血清高水平表达 IL-17A 可能与 LCH 感染相关,且 IL-17A 是对抗感染的促炎细胞因子之一,其引起细胞因子风暴形式下的炎症因子驱动可能与 LCH 的加重有关。未来调控 IL-17A/IL-17A 受体产生的效应可能将成为阻止 LCH 进展的治疗靶点。

2 细胞起源

LCH 最初因组织细胞起源不明被称为组织细胞增生症 X。随着电子显微镜的出现,有学者在患者皮肤组织发现了特征性的 Birbeck 颗粒,后被认为是来源于皮肤朗格汉斯细胞^[10],被更名为 LCH。而随后的基因表达分析证明,LCH 细胞更像是来源于骨髓树突细胞前体而非来源于皮肤朗格汉斯细胞。BERRES 等^[11]证明 BRAF^{V600E} 突变存在于高危 LCH 患者的 CD34⁺ 造血干细胞中,从而证实 LCH 的髓系起源。

3 LCH 的诊断

2009 年国际组织协会《朗格汉斯细胞组织细胞增生症评估治疗指南》^[12]中对 LCH 的诊断标准调整为:(1)初诊依据病理检查,在光镜检查的基础上,具以下 4 项指标的 2 项或以上,ATP 酶阳性、CD31/S100 阳性、 α -D-LC 甘露糖酶阳性、花生凝集素结合试验阳性即可诊断 LCH;(2)在初诊的基础上,郎格素阳性、CD1a 抗原阳性、电镜发现病变细胞含 Birbeck 颗粒 3 项的任意一项及以上为阳性即可确诊。指南特别指出只有在危险病灶如颈椎的扁平椎或齿状突孤立性受累,或伴有椎管内软组织肿块、有中枢神经系统风险的 LCH 患者,由于活检风险大于组织诊断的需要,可以将 Birbeck 颗粒作为必需的项目。近年研究发现,Birbeck 颗粒是由郎格罕细胞细胞膜表面 Langerin(CD207)内化后形成的,即 CD207 表达阳性可以代表 Birbeck 小体^[13],且其检测方便,与 CD1a 相比前者对诊断 LCH 的敏感性和特异性更高,故将其纳入 LCH 的诊断标准。

4 LCH 的治疗

由于 LCH 病情轻重悬殊,预后差异大,目前还没有针对 LCH 的标准治疗方法。LCH 有不经治疗自愈的报道,但多系统 LCH (multiple system LCH, MS-LCH) 病死率高。因此,综合考虑各种危险因素,采取个体化治疗非常重要。治疗方案需结合临床分型及分级而定。一般来说,成人对化疗的反应不如儿童强烈。

4.1 单系统 LCH (single system LCH, SS-LCH) 的治疗

SS-LCH 疾病多数预后良好,建议局部治疗孤立的皮肤或者骨受累的 SS-LCH。新版指南指出,对于危险部位病灶,即使为单发病灶,仍建议使用长春花碱和泼尼松 12 周期的全身系统化疗^[14]。近期有研究发现阿糖胞苷是治疗 LCH 骨病灶最有效、毒性最小的方案^[15]。LCH 的皮肤病变治疗可根据病变累及程度进行治疗,目前局部皮质类固醇单独或联合口服抗组胺剂和(或)窄谱紫外线治疗被认为是最有效的治疗,可作为皮肤 LCH 治疗的首选^[16]。对于存在 BRAF 突变的患者可给予靶向治疗。局限于皮肤的 LCH 部分病例如先天性自愈性网状组织细胞增生症不需要治疗可自行缓解。累及肺脏的 LCH 即肺 LCH (pulmonary LCH, PLCH) 患者首选观察随访,同时戒烟很有必要;对气胸的患者可进行持续引流,对复发性疾病可行外科胸膜固定术,对侵袭性强、肺组织不可逆或严重肺水肿的患者可考虑肺移植;有研究证实,单用氯脱氧腺苷或与类固醇激素联用在进展性的 PLCH 患者及 MS-LCH 或侵袭性多灶性 LCH 的成人患者中有效^[17]。目前中枢神经病变的治疗还有争议,现有治疗方法包括标准的 LCH 全身化疗(泼尼松、长春花碱、甲氨蝶呤),对于中枢神经系统病变或原发性或复发性难治性病例,克拉屈滨和阿糖胞苷因其血脑屏障穿透性可作为治疗的首选。对于单淋巴结病变可行单纯切除术和短期全身皮质激素治疗。

4.2 MS-LCH 的治疗

针对 MS-LCH 的治疗,国际组织协会、日本 LCH 学会、欧洲协作组及我国研究组等进行了探究。国际组织协会关于 MS-LCH 进行了 4 项前瞻性治疗研究^[18]:LCH-I 试验(1991—1995)将 143 例未经治疗的 LCH 患者随机分配,给予长春花碱或依托泊苷治疗 6 个月,并在初始 3 d 用泼尼松冲击治疗,长春花碱与依托泊苷在各方面的疗效均相当($P \geq 0.20$)。LCH-II 试验(1996—2001)评估 VP 方案(泼尼松和长春花碱)与泼尼松、长春花碱和依托泊苷三药联用方案对高危患儿的治疗效果,周期为 6 个月,结果证实加用依托泊苷对高危患儿无明显改善。LCH-III

(2001—2008)试验发现将低风险 MS-LCH 儿童用一线方案(VP)处理,加用甲氨蝶呤并不能提高疗效,且治疗 12 个月比 6 个月的无进展生存率高。有研究发现,LCH-I 试验患者 5 年生存率和复发率分别为 62%和 55%;LCH-II 试验患者 5 年生存率和复发率分别为 69%和 44%;LCH-III 试验患者 5 年生存率和复发率分别为 84%和 27%^[19]。近年已经开展 LCH-IV 试验,主要探究高危 MS-LCH 患者的挽救治疗,目前大样本研究尚未公布。日本 LCH 学会提出了 JLSG-96 方案和 JLSG-02 方案,相比之下后者方案有/无危险器官受累者 5 年生存率得到了明显的提高^[20]。欧洲协作组开展的 DAL-HX38/90 方案将 5 种药物联合使用(长春花碱、依托泊苷、泼尼松、硫基嘌呤、甲氨蝶呤),与 LCH-I、II 相比,提高了诱导治疗的反应率和 5 年存活率,并降低了复发率^[21]。近期我国学者开展了改良 DAL-HX83/90 方案,结果证实该方案对于 SS-LCH、无脏器官受累者疗效较好,不良反应少可耐受,但对于多器官系统、脏器官受累者复发率仍较高,疗效有待提高^[22]。

累及 2 个及以上系统的 LCH 即为 MS-LCH,根据是否累及危险器官(肝、脾、骨髓)将 MS-LCH 分为低危组和高危组,前者预后好,以减少疾病再活动、预防永久并发症的全身化疗为主,后者预后较差,以减少疾病再活动和降低病死率治疗为主。目前研究发现,长疗程、多药化疗可降低 MS-LCH 病死率、再活动率,可预防并发症的发生。北美国家以单用长春花碱、依托泊苷或克拉屈滨作为一线治疗,而许多欧洲中心以 VP 方案作为一线治疗方案。一线治疗失败或者疾病早期进展的 MS-LCH 患者预后极差,应早期更换挽救性治疗方案。

基于核苷类似物的抗细胞增殖、免疫调节及对幼稚前体细胞的杀伤作用,克拉屈滨和氯法拉滨被应用于临床,克拉屈滨单用主要用于一线治疗失败的患者,且联合阿糖胞苷的疗效更好;当克拉屈滨或阿糖胞苷疗效不佳时可更用氯法拉滨,短期效果良好且骨髓抑制等毒副作用较小。对于高危难治性患者,克拉屈滨和阿糖胞苷大剂量应用是目前最为成功的挽救治疗方案,国际组织细胞协会 LCH-S-2005 方案中,27 例极高危(高危患者标准治疗 6 周无效者)的年轻患者有效率高达 92%,4 例患者复发,因化疗方案剂量偏大而出现严重的毒副作用^[23]。ROSSO 等^[24]使用较前减低剂量的克拉屈滨和阿糖胞苷治疗 9 例进展性 MS-LCH 患者,缓解率达 66.7%,其中 3 例出现了疾病再活动,3 年总体生存率为 73%。英夫利西单抗(Infliximab)等 TNF- α 抑制剂可抑制 TNF- α 生成,降低 IL-6 和 IL-10 的水平,有报道证实其对成年难治性皮肤病变患者和难治性 LCH 伴中枢神经系统病变者有效^[25]。

4.3 靶向治疗

MAPK 和 PI3K 信号通路中基因靶点突变的发现,为 LCH 的治疗提供了一个新方向。目前 BRAF 抑制剂包括广谱 RAF 激酶抑制剂和 BRAF^{V600E} 抑制剂,前者以索拉菲尼为代表,后者以威罗菲尼为代表。索拉菲尼为口服制剂,选择性抑制 ERK 磷酸化和细胞增殖,具有广谱的抗肿瘤及抗血管生成作用,有报道将之与伊马替尼联用治疗有效且安全性高。威罗菲尼为细胞色素 P450(CYP)3A4 的底物和诱导物,是 CYP1A2 的中度抑制剂,并且是药物排外转运 P-乳糖蛋白的乳腺癌抗性蛋白的底物和抑制剂,其血药浓度和疗效间的关系有待研究。在一项 1-2 期的“篮子”试验(VE-BASKET)提示对于伴有 BRAF^{V600E} 突变的 LCH 及 Erdheim Chester 病的 14 例成人患者应用威罗菲尼的应答率为 41%^[24]。相比之下,一项有关威罗菲尼的回顾性研究显示 12 例 Erdheim Chester 患者应答率为 100%^[26]。这些研究结果的差异可能反映了 BRAF^{V600E} 与细胞毒性对抗的抑制代谢活动的影响。BRAF^{V600E} 抑制剂的不良反应包括皮疹、关节痛、发热、恶心、呕吐、腹泻、疲劳和继发皮肤鳞状细胞癌的可能。一旦 BRAF^{V600E} 抑制剂单药治疗的安全性和有效性确立,这些研究可能为探索靶向制剂或化疗联合 MAPK 抑制剂的安全性和有效性奠定平台。

4.4 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)

HSCT 主要适用于伴危险器官受累的难治性 LCH 患者,国际上推荐可采用清髓或非清髓异基因 HSCT,但自体 HSCT 亦有成功个案报道。(1)自体 HSCT:早在 1996 年对 3 例难治性 LCH 患者行自体 HSCT 的研究,2 例移植后仍处于难治状态并死亡,另 1 例短期病情改善,但移植后 3 个月复发。2007 年 ICHIKAWA 等^[27]报道 1 例 MS-LCH 患者,伴髌骨、腰椎占位,放疗后疾病进展,行自体 HSCT 后达完全缓解(CR),移植后随访 10 个月仍处于持续 CR 状态。2012 年 ADAM 等^[28]报道 1 例二线耐药的 MS-LCH, BEAM 方案(长莫可汀、依托泊苷、阿糖胞苷、马法兰)预处理自体 HSCT 后仅 5 个月再次疾病复发。总体来说,在复发难治 LCH 患者自体 HSCT 疗效并不尽人意,其原因可能为:高危 LCH 大多为 CD34⁺ 干细胞 BRAF^{V600E} 突变,有报道称外周和骨髓髓系前体细胞 BRAF^{V600E} 突变检出率达 100%^[29]。(2)异体 HSCT:目前异基因 HSCT 为多种挽救治疗无效的 LCH 治疗推荐,但预处理方案尚有争议。KUDO 等^[30]报道了 15 例难治性 LCH 并接受 HSCT 治疗的儿童,其中 5 例采用减低剂量的预处理方案,10 例患者采用清髓性方案,15 例患者中有 11 例为无病生存状态,10 年总生存率为 73.3%(标准误为

11.4%),其中清髓方案为 80%,非清髓方案为 60%。由于例数太少,结论并非很确切。VEYS 等^[31]回顾性研究了 1990—2013 年接受移植的 87 例高危 MS-LCH 患者,20 例采用 MAC 方案(米托蒽醌、阿糖胞苷、环磷酰胺),存活率为 25%,67 例采用 RIC 方案,存活率为 73%,两种方案 3 年生存率相似(77% vs. 71%),移植相关病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但与 MAC 方案相比, RIC 方案的复发率更高(8% vs. 28%, $P = 0.02$)。JUN 等^[32]报道了 2 例难治性 MS-LCH 患者,采用单倍体 HSCT 治疗,术后 54 个月和 44 个月的随访中疾病持续缓解状态。

5 展 望

自 LCH 中 BRAF^{V600E} 突变首次报道后,陆续又发现了几个驱动突变,解释了部分 LCH 的病理生理学问题,并且推动了 LCH 靶向治疗的进展。未来还需更多的研究将基因突变与患者临床危险度进行关联。虽然靶向药物及核苷类似物克拉屈滨等的出现、HSCT 治疗方法的提出明显提高了患者的生存率,降低了复发率,就目前而言, LCH 患者的总体病死率、复发率仍不容乐观,还需更多的基础性和前瞻性临床研究来进一步探究。

参考文献

- [1] KOBAYASHI M, TOJO A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment [J]. *Cancer science*, 2018, 109(12):3707-3713.
- [2] CHAKRABORTY R, HAMPTON O A, SHEN X, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis [J]. *Blood*, 2014, 124(19):3007-3015.
- [3] SIMKO S J, GARMEZY B, ABHYANKAR H, et al. Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. *J Pediatr*, 2014, 165(5):990-996.
- [4] HRITIER S, HLIAS-RODZEWICZ Z, Chakraborty R, et al. New somatic BRAF splicing mutation in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):115.
- [5] LEE L H, GASILINA J, ROYCHOUDHURY J, et al. Real-time genomic profiling of histiocytoses identifies early-kinase domain BRAF alterations while proving treatment outcomes [J]. *Jci Insight*, 2017, 2(3):e89473.

- [6] MCGINNIS L M, NYBAKKEN G, MA L, et al. Frequency of MAP2K1, TP53, and U2AF1 Mutations in BRAF-mutated Langerhans Cell Histiocytosis: further Characterizing the Genomic Landscape of LCH [J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(7):885-890.
- [7] NELSON D S, QUIPEL W, BADALIAN-VERY G, et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2014, 123(20):3152-3155.
- [8] ARICÒ M. Langerhans cell histiocytosis in children: from the bench to bedside for an updated therapy [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(5):663-670.
- [9] ICHIRO M, NORIKO W, JUNKO N, et al. Merkel cell polyomavirus and Langerhans cell neoplasm [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1):49-61.
- [10] ALLEN C E, MERAD M, MCCLAIN K L. Langerhans-Cell Histiocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(9):856-868.
- [11] BERRES M L, LIM K P, PETERS T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(4):669-683.
- [12] GIRSCHIKOFSKY M, ARICO M, CASTILLO D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-HistioNet [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8(1):72.
- [13] SUN W G, ZHONG L S, CHEN H. A case of adult generalized cutaneous langerhans cell histiocytosis [J]. *Ann Dermatol*, 2016, 28(2):262-264.
- [14] 泥永安, 孙立荣. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗进展 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(3):291-294.
- [15] 周云, 刘秋玲. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症的发病机制及诊治进展 [J]. *中华灾害救援医学*, 2017, 5(2):106-110.
- [16] KIAVASH K, MALONE J C. Langerhans cell histiocytosis associated with underlying hematology disorders in adults [J]. *Am J Dermatopathol*, 2018, 40(8):588-593.
- [17] LORILLON G, TAZI A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(145):170070.
- [18] PAPO M, DIAMOND E L, COHEN-AUBART F, et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2017, 130(8):1007-1013.
- [19] GADNER H, MINKOV M, GROIS N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2013, 121(25):5006-5014.
- [20] MORIMOTO A, SHIODA Y, IMAMURA T, et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans cell histiocytosis study group-02 protocol study [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(1):99-109.
- [21] LIAN C, LU Y, SHEN S. Langerhans cell histiocytosis in adults: a case report and review of the literature [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14):18678-18683.
- [22] 周云, 苗丽霞, 李彦珊, 等. 改良 DAL-HX83/90 方案治疗儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症的疗效及预后因素 [J]. *中华灾害救援医学*, 2017, 5(4):198-202.
- [23] MINKOV M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions [J]. *Pediatric Drugs*, 2011, 13(2):75-86.
- [24] ROSSO D A, AMARAL D, LATELLA A, et al. Reduced doses of cladribine and cytarabine regimen was effective and well tolerated in patients with refractory-risk multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2):287-290.
- [25] HYMAN D M, PUZANOV I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(8):726-736.
- [26] HAROCHE J, COHEN-AUBART F, EMILE J F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory erdheimchester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation [J]. *Blood*, 2013, 121(9):1495-1500.
- [27] ICHIKAWA K, NOMURA S, ISHIKI, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory Langerhans' cell histiocytosis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40(8):807-808. (下转第 498 页)

- [21] HOOPER K M, BARLOW P G, STEVENS C, et al. Inflammatory bowel disease drugs: a focus on autophagy [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11 (1): 118-127.
- [22] HARR M W, MCCOLL K S, ZHONG F, et al. Glucocorticoids downregulate Fyn and inhibit IP(3)-mediated Calcium signaling to promote autophagy in T lymphocytes [J]. *Autophagy*, 2010, 6(7): 912-921.
- [23] CHACON-CABRERA A, FERMOSELLE C, URT REGER A J, et al. Pharmacological strategies in lung Cancer-Induced cachexia: effects on muscle proteolysis, autophagy, structure, and weakness [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11): 1660-1672.
- [24] SALMINEN A, HYTTINEN J M T, KAUPPINEN A, et al. Context-Dependent Regulation of Autophagy by IKK-NF- κ B Signaling: Impact on the Aging Process [J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 849541.
- [25] HAN H Y, KIM H, JEONG S H, et al. Sulfasalazine induces autophagic cell death in oral cancer cells via Akt and ERK pathways [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15 (16): 6939-6944.
- [26] BELL C, ENGLISH L, BOULAIS J, et al. Quantitative proteomics reveals the induction of mitophagy in tumor necrosis factor- α -activated (TNF α) macrophages [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12 (9): 2394-2407.
- [27] MUTALIB M, BORRELLI O, BLACKSTOCK S A, et al. The use of sirolimus (rapamycin) in the management of refractory inflammatory bowel disease in children [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(12): 1730-1734.
- [28] MACIAS-CEJA D C, COSÍN-ROGER J, ORTIZ-MASIÁ D, et al. Stimulation of autophagy prevents intestinal mucosal inflammation and ameliorates murine colitis [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(15): 2501-2511.
- [29] SHI L, LIANG F, ZHENG J, et al. Melatonin regulates apoptosis and autophagy via ROS-MST1 pathway in subarachnoid hemorrhage [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 93.
- [30] PARK Y S, CHUNG S H, LEE S K, et al. Melatonin improves experimental colitis with sleep deprivation [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35 (4): 979-986.
- [31] SUN J. VDR/vitamin D receptor regulates autophagic activity through ATG16L1 [J]. *Autophagy*, 2016, 12(6): 1057-1058.
- [32] NUIJ V A, PEPPELENBOSCH M P, VAN D J, et al. Genetic polymorphism in ATG16L1 gene is associated with adalimumab use in inflammatory bowel disease [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 248.
- [33] KÖKTEN T, GIBOT S, LEPAGE P, et al. TREM1 inhibition restores impaired autophagy activity and reduces colitis in mice [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(2): 230-244.

(收稿日期: 2019-05-16 修回日期: 2019-09-30)

(上接第 493 页)

- [28] ADAM Z, REHAK Z, KOUKALOVA R, et al. Lenalidomide induced therapeutic response in a patient with aggressive multi-system Langerhans cell histiocytosis resistant to 2-chloro-deoxyadenosine and early relapsing after high-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Vnitr Lek*, 2012, 58(1): 62-71.
- [29] HERITIER S, HELIAS-RODZEWICZ Z, LAPILLONNE H, et al. Circulating cell free RAFV600E as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(3): 457-467.
- [30] KUDO K, OHGA S, MORIMOTO A, et al. Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(5): 901-906.
- [31] VEYS P A, NANDURI V, BAKER K S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5): 711-718.
- [32] JUN Y, QUAN Q M, BIN W, et al. Haploidentical parental hematopoietic stem cell transplantation in pediatric refractory Langerhans cell histiocytosis [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18(4): 124-129.

(收稿日期: 2019-05-10 修回日期: 2019-09-24)