

Epstein-Barr 病毒相关噬血细胞综合征的研究进展

李军, 朱启镛

复旦大学附属儿科医院, 上海 201102

摘要: Epstein-Barr 病毒相关噬血细胞综合征(EBV-HLH)的病情进展快, 病死率高。高细胞因子血症是其发病的重要机制, 临床表现多样。诊断需符合 HLH 诊断标准并存在 EBV 感染的证据。治疗首选依托泊苷、糖皮质激素、环孢素 A 联合应用。如化疗效果不佳, 可行造血干细胞移植。现就该病的最新研究进展进行综述。

关键词: 噬血细胞综合征; Epstein-Barr 病毒; 诊断; 治疗

Research advance on Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

LI-Jun, ZHU Qi-Rong

Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Abstract: Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) is a rapidly progressive disease with a high rate of mortality. In the patients with EBV-HLH, hypercytokinemia is a major pathogenetic mechanism. The clinical manifestations are various and its diagnosis should meet HLH 2004 criteria as well as EBV-positive. In terms of treatment, the combination of dexamethasone, etoposide and cyclosporin A is the first choice. If they do not work, hematopoietic stem cell transplantation can be done. The recent progress on diagnosis and treatment of EBV-HLH is reviewed in the present paper.

Key words: Hemophagocytic syndrome; Epstein-Barr virus; Diagnosis; Treatment

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种潜在的儿童多见致死性疾病,表现为免疫失调、过度免疫激活及炎症反应。以细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和自然杀伤细胞(natural killer, NK 细胞)功能受损为主要特征,引起组织细胞和淋巴细胞活化增生,分泌大量细胞因子,进而浸润多个脏器并出现吞噬血细胞现象的综合征^[1]。HLH 分原发性和继发性。原发性包括家族性 HLH(familial HLH, FHLH)和其他遗传性 HLH,表现为有家族史或有潜在的基因缺陷;继发

性 HLH 主要由感染、肿瘤、自身免疫性疾病等引起。感染相关噬血细胞综合征(infection-associated hemophagocytic syndrome, IAHS)于 1979 年由 Risdall 等首次报道,可由病毒、细菌、真菌、立克次体、原虫等感染引起^[2]。继发于病毒感染的称为病毒相关性噬血细胞综合征(virus-associated hemophagocytic syndrome, VAHS),引起 VAHS 的常见病毒有 Epstein-Barr 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、肝炎病毒、水痘-带状疱疹病毒等,其中以 EBV 相关噬血细胞综合征(Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic

通信作者:朱启镛

Corresponding author. ZHU Qi-Rong, E-mail: qrzhu@shmu.edu.cn

lymphohistiocytosis, EBV-HLH) 最常见^[3]。EBV-HLH 起病凶险, 进展迅速, 预后差, 未经治疗者病死率高, 必须引起临床高度重视。

1 EBV-HLH 的流行病学

EBV-HLH 的流行病学还不十分清楚。大部分 EBV-HLH 报道来自东亚, 日本小样本报道此病女童相对多见, 高发年龄为 1~2 岁^[4]。我国学者的研究显示, EBV-HLH 的发病年龄显著低于其他病因所致 HLH, <3 岁的儿童发病率高, 并以男性患儿多见^[5]。EBV-HLH 在亚洲的发病趋势可能与遗传、环境因素及亚洲 EBV 感染株有关^[6]。近来西方国家有关 EBV-HLH 的报道也逐渐增多^[7]。成人 EBV-HLH 的流行病学资料甚少。

2 EBV-HLH 的发病机制

EBV-HLH 的发病机制目前尚不清楚, 多数研究认为与 EBV 感染后机体的异常免疫反应导致高炎症细胞因子大量产生有关。EBV 属疱疹病毒 γ 亚科, 为嗜 B 细胞的 DNA 病毒, 能潜伏感染 B 细胞, 刺激细胞增生和转化, 并致癌。原发感染后 EBV 在咽部淋巴组织内增殖, 进入血液导致病毒血症, 继而累及全身淋巴系统。B 细胞表面有 EBV 受体, EBV 感染可使 B 细胞表面抗原改变, 引起 T 细胞免疫反应, 继而使 CTL 发挥效应, 直接杀伤被感染的 B 细胞。EBV 主要感染 B 细胞, 还可感染 T 细胞、NK 细胞等, 对非 B 细胞群的侵犯在几种严重 EBV 相关疾病的发生中起重要作用, 且疾病的临床特征与其感染的细胞类型及宿主的免疫状态密切相关^[8]。

EBV 感染 T 细胞或 NK 细胞, 并能在这些细胞中持续感染且被激活。EBV-HLH 主要是由于 EBV 感染使 CD8⁺ T 细胞异常活化和增生, Th1/Th2 细胞不平衡, 免疫紊乱, NK 细胞活力减低, CD4⁺/CD8⁺ 比值降低或倒置所致。Th1 细胞过度活化引起 γ 干扰素 (interferon γ , IFN- γ)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 等细胞因子大量合成和分泌, 导致 CTL 和巨噬细胞活化。活化的巨噬细胞分泌超量肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18 等细胞因子, 即产生“细胞因子风暴”。这些炎症细胞因子过度分泌引起发热、全血细胞减少、血细胞吞噬、肝肾功能

受损及脂代谢异常等表现, 最终导致多器官功能衰竭^[9]。EBV 潜伏膜蛋白 1 (latent membrane protein 1, LMP1) 可抑制信号转导淋巴细胞激活分子相关蛋白 (signaling lymphocyte activation molecule-associated protein, SAP) 的表达, 并上调 Th1 型细胞因子, 活化下游的 EHK 分子和 IFN- γ 。LMP1 介导的 SAP/EHK/IFN- γ 信号通过 TNF 受体相关因子 2 (TNF receptor-associated factor 2, TRAF2)、TRAF5/核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 途径传递, 而 TRAF2、TRAF5/NF- κ B 抑制因子诱导 SAP 表达并下调 IFN- γ 。因此, EBV 感染可引起 LMP1 介导的 SAP 表达抑制和 T 细胞显著活化, Th1 细胞因子分泌增加, 从而导致 HLH。EBV 感染的 T 细胞选择性地促进 TNF- α 和 IFN- γ 分泌, 使得巨噬细胞活化, 引起组织噬血现象^[10,11]。同时, LMP1 也可增强 TNF- α 表达^[12], 而高水平的 TNF- α 既可诱导肝细胞凋亡, 又可导致肝细胞坏死, 从而引起肝功能损害, 甚至衰竭^[13]。T 细胞还可通过下调 TNF- α 受体 1 的表达免于凋亡, 因此 T 细胞过度活化是疾病复发和淋巴组织增生的原因之一。LMP1 还可通过上调活化转录因子 5 水平抑制淋巴细胞活化信号分子相关蛋白的表达, 这可能是 EBV-HLH 发病的重要机制^[14]。

3 EBV-HLH 的临床特征

EBV-HLH 症状轻重不一。临床上可表现为发热、肝脾大、全血细胞减少、淋巴结肿大、肺部浸润和皮疹。几乎所有病例均显示转氨酶升高, 高胆红素血症或乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 活性增高。约 90% 以上病例有活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 延长及低纤维蛋白原血症。骨髓和淋巴结活检显示组织细胞增多, 被吞噬的有红细胞、血小板或有核细胞。对抗生素治疗无明显反应, 表现为显著的高三酰甘油血症、高炎症细胞因子和外周血细胞减少症。Imashuku 等曾将 EBV-HLH 的临床严重程度分为轻、中、重度^[15]。重症病例表现为进行性凝血功能障碍、毛细血管渗漏综合征、肝肾衰竭和中枢神经系统症状, 主要见于一些暴发性或延迟诊断的病例, 病死率较高。

4 EBV-HLH 的临床诊断

2004 年 HLH 协作组修订了诊断指南。(1) 符合 HLH 的分子诊断。(2) 以下临床和实验室标准

中,8条中具备5条即可诊断:①发热;②脾大;③血细胞减少(≥ 2 系),血红蛋白 < 90 g/L,中性粒细胞 $< 1 \times 10^9$ /L;④高三酰甘油血症和(或)低纤维蛋白原血症,禁食情况下三酰甘油 ≥ 3 mmol/L,纤维蛋白原 < 1.5 g/L;⑤铁蛋白 ≥ 500 μ g/L;⑥ sCD25 ≥ 2 400 U/ml;⑦NK细胞活性降低或缺乏;⑧骨髓、脑脊液或淋巴结发现噬血细胞。脑部症状伴有脑脊液细胞数增加和(或)蛋白增高,转氨酶及血胆红素增高,LDH > 1 000 U/L。按照国际组织细胞学协会的标准,达到以上两大点之一即可作出诊断。如果EBV-HLH患者不存在家族性疾病/已知的基因缺陷,则第二大点中必须达到5条。

2009年国际组织细胞学协会提出新的HLH诊断标准:①分子生物学水平诊断HLH或X-连锁淋巴组织增殖综合征;②至少符合以下4种临床表现中的3种:发热、脾大、血细胞减少(至少2系)、肝炎;③至少符合以下4种表现中的1种:噬血细胞、血清铁蛋白升高、可溶性白细胞介素2受体(soluble IL-2 receptor, sIL-2R)升高、NK细胞功能缺乏或明显降低;④其他支持HLH诊断:高三酰甘油、低纤维蛋白原、低钠血症。其中sIL-2R的正常水平与年龄相关,如婴幼儿期最高,青少年及成人中较低。CD163受体(即IL-10)水平在单核-巨噬细胞中升高促进其吞噬血细胞,也支持HLH的诊断^[16]。

注意诊断为EBV-HLH需满足以下附加条件:①无FHLH家族史,基因检查无PRF1(FHL2)、Unc13D(FHL3)、STX11(FHL4)、STXBP2(FHL5)、RAB27a(GS)、LYST(CHS)、SH2DIA(XLP-1)或XIAP(XLP-2)基因缺陷。②有明确的EBV感染证据。血清学测定EBV衣壳抗原(viral capsid antigen, VCA) IgM阳性,提示有EBV原发性感染;VCA IgG和EBV核抗原(EBV nuclear antigen, EBNA) IgG抗体阳性,提示起病前有病毒既往感染;早期抗原(EA-D、EA-R) IgA或IgG抗体阳性,提示病毒复发性感染。患者血液、骨髓及其他一些组织内EBV编码小RNA和EBV基因组DNA阳性。满足以下条件者也要考虑到EBV-HLH的诊断:①EBV感染一旦被控制,噬血细胞现象即可逆转;②成人患病,而非幼年期发病;③起病前接受过免疫抑制治疗者;④伴人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DR弱表达、CD5明显下调的CTL数目明显增多^[17]。

目前HLH 2004诊断标准已广泛应用,近2年来HLH 2009诊断标准也被人们逐渐了解并采用。

EBV-HLH与FHLH目前除基因诊断外,尚无可靠的鉴别方法。FHLH是一种常染色体隐性遗传性疾病,故家族史阴性亦不能除外FHL。值得关注的是,EBV感染既可作为原发性HLH的触发机制,也可作为继发性HLH的病因^[18]。

5 EBV-HLH的治疗

EBV-HLH病情进展迅速,确诊后应尽快治疗。抗EBV可使用以下药物。①阻碍EBV DNA聚合酶的合成:阿昔洛韦、更昔洛韦和伐昔洛韦;②细胞因子:某些细胞因子如IFN- α 具有抗病毒作用。但单用抗病毒药物疗效不明显,必须与免疫抑制剂同时使用。有学者提出,EBV-HLH最佳治疗策略应包括3个步骤:①对“细胞因子风暴”的控制,包括凝血障碍和器官衰竭,如血浆置换、抗凝血剂及脾切除等治疗措施;②控制因中性粒细胞减少引起的机会性感染,尤其是细菌和真菌感染;③通过免疫化疗根除克隆增殖的EBV感染的NK/T细胞,必要时行造血干细胞骨髓移植^[19]。

由于HLH具有共性,因此HLH 2004治疗方案可应用于遗传性及继发性HLH(包括EBV-HLH)。该方案由化疗和免疫疗法组成,为依托泊苷(etoposide, VP-16)、糖皮质激素、环孢素A(cyclosporin A, CsA)联合应用,包括前8周的诱导缓解治疗,目的是使HLH患者获得缓解;VP-16系凋亡极好的启动剂,对单核细胞性和组织细胞性疾病具有高度活性,可抑制EBV感染细胞中EBNA合成^[20]。有研究表明,早期使用VP-16和地塞米松(dexamethasone, Dex)可减少EBV-HLH急性期的病死率^[21]。有报道提示,应用VP-16可使EBV-HLH诊断后的4年生存率达85.7%^[19]。但也有报道应用VP-16治疗后,继发性急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)发生率为1%~5%^[22]。因此,建议VP-16治疗的总剂量 < 3 000 mg/m²^[23]。

也有学者采用单克隆抗体(简称单抗)治疗,主要靶向T细胞和NK细胞。如利妥昔单抗(rituximab, 美罗华;抗人CD20抗体)可作用于EBV感染的B细胞,有效治疗B细胞淋巴增殖性疾病(lymphoproliferative disease, LPD)相关HLH;联合使用Dex/VP-16/CsA,可控制T细胞或NK细胞LPD相关HLH^[7]。近期一项回顾性研究提示,在Dex/VP-16/CsA的基础上加用利妥昔单抗能减少EBV-HLH患者的EBV负荷,减轻炎症反应及

症状,从而改善 43% 患者的预后,显示了利妥昔单抗治疗 EBV-HLH 的良好前景^[24]。阿仑单抗是一种抗人 CD52 单抗,可用于治疗 T 细胞淋巴瘤,也可作用于 EBV 感染的 T 细胞。有报道显示,其在免疫治疗及化疗后试用并给予造血干细胞移植,可取得较好疗效^[25]。造血干细胞移植最常采用异基因造血干细胞移植(allo-hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT),其疗效好;也可采用自体干细胞移植或脐血干细胞移植^[26]。对 FHLH 或复发性 EBV-HLH,建议进行造血干细胞移植。虽然造血干细胞移植提高了 EBV-HLH 患者的生存率,但风险较大,主要是移植成功率仍较一般血液病低,移植后死亡主要归因于肺、肝功能衰竭和静脉闭塞^[27]。

6 预后

EBV-HLH 预后不佳,病死率较高,特别是血清 EBNA(+)患者。对我国 78 例 EBV-HLH 患者的研究显示,病死率为 56.7%;39 例死亡患儿中,12 例在确诊 2 个月内死亡(30.8%),未接受化疗、确诊时间 ≥ 4 周、白蛋白 < 20 g/L 者病死率增加^[28]。最新一项研究提示,高胆红素血症(> 1.8 mg/dl)或高铁蛋白血症($> 20\ 300$ ng/ml)的 EBV-HLH 患者预后较差^[29]。另有研究发现,HLH 患者体内的 EBV 载量与预后相关,EBV 载量 $< 10^6$ 拷贝/L 时患者预后较好,高于此值预后较差^[30]。因此,EBV-HLH 的治疗应包括抗 EBV 治疗联合化疗和其他综合性治疗。

7 结语

EBV-HLH 在亚洲人群中高发,在我国儿童中的发病率也很高,危害性极大,应引起儿科工作者的高度关注。EBV-HLH 的基因多态性、易感性、免疫病理、触发因子等均值得深入研究,进一步探讨其发病机制,寻找更有效的药物以提高临床疗效是今后的研究方向。

参考文献

- [1] Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(12): 814-822.
- [2] Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH Jr, Simmons RL, Brunning RD. Virus associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis [J]. *Cancer*, 1979, 44(3): 993-1002.
- [3] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, Yamamoto K, Horiuchi H, Takada K, Ohshima K, Nakamura S, Kinukawa N, Oshimi K, Kawa K. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65.
- [4] Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 44(3): 259-272.
- [5] 郭霞,李强,周晨燕,赵亚宁. 儿童 EB 病毒感染相关性噬血细胞综合征临床特点分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(2): 460-464.
- [6] Tabata Y, Hibi S, Teramura T, Kuriyama K, Yagi T, Todo S, Sawada T, Imashuku S. Molecular analysis of latent membrane protein 1 in patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 38(3-4): 373-380.
- [7] Beutel K, Gross-Wieltsch U, Wiesel T, Stadt UZ, Janka G, Wagner HJ. Infection of T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children of non-Asian origin [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(2): 184-190.
- [8] Kasahara Y, Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 44(3): 283-294.
- [9] Henter JI, Elinder G, Soder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 1991, 78(11): 2918-2922.
- [10] Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, Kadin ME, Su IJ. Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome [J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(8): 1969-1979.
- [11] Chuang HC, Lay JD, Hsieh WC, Wang HC, Chang Y, Chuang SE, Su IJ. Epstein-Barr virus LMP1 inhibits the expression of SAP gene and upregulates Th1 cytokines in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome [J]. *Blood*, 2005, 106(9): 3090-3096.
- [12] Lay JD, Chuang SE, Rowe M, Su IJ. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 mediates upregulation of tumor necrosis factor-alpha in EBV-infected T cells: implications for the pathogenesis of hemophagocytic syndrome [J]. *J Biomed Sci*, 2003, 10(1): 146-155.
- [13] Streetz K, Leifeld L, Grundmann D, Ramakers J, Eckert K, Spengler U, Brenner D, Manns M, Trautwein C. Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(2): 446-460.
- [14] Chuang HC, Wang JM, Hsieh WC, Chang Y, Su IJ. Up-

- regulation of activating transcription factor-5 suppresses SAP expression to activate T cells in hemophagocytic syndrome associated with Epstein-Barr virus infection and immune disorders [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173 (5): 1397-1405.
- [15] Imashuku S, Tabata Y, Teramura T, Hibi S. Treatment strategies for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 39(1-2): 37-49.
- [16] Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [17] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009, 127-131. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.127.
- [18] Toga A, Wada T, Sakakibara Y, Mase S, Araki R, Tone Y, Toma T, Kurokawa T, Yanagisawa R, Tamura K, Nishida N, Taneichi H, Kanegane H, Yachie A. Clinical significance of cloned expansion and CD5 down-regulation in Epstein-Barr virus (EBV)-infected CD8⁺ T lymphocytes in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(12): 1923-1932.
- [19] Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome [J]. *Rev Med Virol*, 2010, 20(2): 93-105.
- [20] Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, 50(2): 157-174.
- [21] Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, Sako M, Hibi S. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(10): 2665-2673.
- [22] Thompson PA, Allen CE, Horton T, Jones JY, Vinks AA, McClain KL. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(5): 621-625.
- [23] Imashuku S. Etoposide-related secondary acute myeloid leukemia (t-AML) in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 121-123.
- [24] Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, Nichols KE; EBV-HLH Rituximab Study Group. Treatment of Epstein Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 376-382.
- [25] Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(7): 415-420.
- [26] Minegishi M, Ohashi Y, Kumaki S, Sasahara Y, Hayashi T, Asada H, Okuyama T, Hakoziaki I, Sato T, Tsuchiya S. Successful umbilical cord blood transplantation from an unrelated donor for a patient with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(8): 883-886.
- [27] Jordan MB, Filipovich AH. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles begins with a single (big) step [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(7): 433-437.
- [28] 金颖康, 谢正德, 杜忠东, 杨双, 申昆玲. 儿童 Epstein-Barr 病毒相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的回顾性分析 [J]. *首都医科大学学报*, 2010, 31(2): 192-196.
- [29] Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, Ohta S, Wakiguchi H, Kanegane H, Oda M, Ishii E. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Report of the Japan Histiocytosis Study Group [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(7): 1257-1262.
- [30] Ahn JS, Rew SY, Shin MG, Kim HR, Yang DH, Cho D, Kim SH, Bae SY, Lee SR, Kim YK, Kim HJ, Lee JJ. Clinical significance of clonality and Epstein-Barr virus infection in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(9): 719-722.

(收稿日期:2014-01-24)