

# 高细胞因子血症在儿童噬血细胞综合征中的研究进展

董芳玲 肖曙芳

650288 云南省昆明,昆明医科大学附属儿童医院儿童重症监护病房(PICU)

通信作者:肖曙芳,Email:xiaosf62@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2016.12.039

**【摘要】** 噬血细胞淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一组病因错综复杂的,以淋巴细胞和组织细胞反应性活化增生为特征,进而产生大量炎性细胞因子,导致高细胞因子血症和各重要脏器功能损伤的疾病。该疾病包括原发性和继发性两种类型,在疾病的发生发展过程中,高细胞因子血症起到关键性作用,笔者就高细胞因子血症在儿童 HLH 中的作用进行简要阐述。

**【关键词】** 淋巴组织细胞增多性,噬血细胞性; 儿童

**The progress of the hypercytokinemia in the children with hemophagocytic syndrome** Dong Fangling, Xiao Shufang.

Department of Pediatric Intensive Care Unit(PICU), the Affiliated Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650228, China

Corresponding author: Xiao Shufang, Email: xiaosf62@126.com

**【Abstract】** Hemophagocytic lymphohistiocytosis(HLH) is a disease caused by various pathogenic factors and characterised by activated lymphoid cells and tissue cells, which release massive cytokines and results in hypercytokinemia and severe functional distraction of visceral organs. The disease is classified to primary/inherited HPS and secondary/reactive HPS. The hypercytokinemia play a key role in the process of disease development. In this article, the hypercytokinemia in the pathogenesis of children HLH was reviewed.

**【Key words】** Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Children

儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)又称为噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),是一种病因及发病机制错综复杂导致的机体免疫功能紊乱和单核-巨噬细胞系统反应性增生疾病。其临床特征性表现包括:发热,肝脾、淋巴结肿大,肝功能异常,血细胞减少,凝血功能障碍等;病理上以在骨髓、淋巴结涂片中找到吞噬了形态、结构完整的白细胞、有核红细胞/红细胞或血小板的“噬血细胞”为特点;按病因可分为原发性和继发性两大类:原发性与基因缺陷和免疫缺陷有关,继发性与后天感染或肿瘤等有关,又包括感染相关性 HPS、肿瘤相关性 HPS 和自身免疫性疾病相关性 HPS<sup>[1]</sup>。在对该疾病不断深入认识过程中,儿科病例报道日渐增多,但其病理机制尚不完全清楚,多认为免疫功能紊乱导致组织细胞和淋巴细胞活化增生、产生大量炎性细胞因子、形成高细胞因子血症,在 HLH 发生及发展过程中起到关键性作用。

## 1 发病机制及病理生理表现

原发性噬血细胞综合征可分为家族性噬血细胞综合征(FHL)和 Chediak-Higashi 综合征 I 型(CHS-1)、Griscelli 综合征 2 型(GS-2)、Hermansky-Pudlak 综合征 II 型(HPS type II)和 X-连锁淋巴增殖综合征(XLP,包括 XLP-1 和 XLP-2)等免疫缺陷综合征,其中以前者多见。目前研究发现 FHL

分为五型,即 FHL1 ~ 5 型,多由 PRF1(穿孔素基因)、Unc13D、Syntaxin11、STXBP2 等基因突变所致,且这些基因编码产物都与细胞毒性颗粒如穿孔素和颗粒酶的作用密切相关<sup>[2-6]</sup>。当上述基因突变时,导致基因编码产物异常表达,引起自然杀伤(natural killer, NK)细胞和细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)的细胞毒作用缺陷,靶细胞凋亡受阻并产生高细胞因子血症,导致 HLH 的发生。在继发性噬血细胞综合征中,感染相关性噬血细胞综合征(infection-associated hemophagocytic syndrome, IAHS)最为常见<sup>[7]</sup>。日本一项全国性研究显示,90% 儿童 HLH 属于 IAHS,引起 IAHS 常见的病原包括 EB 病毒、单纯疱疹病毒、水痘病毒、真菌、细菌等,其中以 EB 病毒最为多见。其感染靶细胞多为 T 淋巴细胞(CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞)和 NK 细胞<sup>[8]</sup>,引起被感染的机体产生严重的免疫缺陷和免疫功能紊乱。正常情况下,免疫系统可通过自我调节与自我抑制,维持机体的相对稳定,在免疫应答过程中,随着致病因素的消失,靶细胞的杀灭,免疫反应也随之停止。而在上述 HLH 发病过程中,由感染因素直接导致或诱发原发免疫缺陷,引起免疫调节异常,导致 NK 细胞及 CTL 的细胞毒作用缺陷,靶细胞或抗原呈递细胞无法被正常杀灭,机体不能终止抗原刺激;NK 细胞、T 细胞、巨噬细胞等持续活化,Th1 和 Th2 细胞

失衡, T 细胞过度增殖, 分泌大量干扰素 (IFN)- $\gamma$ , 巨噬细胞在 IFN- $\gamma$  的刺激下可分泌白介素 (IL)-1、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18 及肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子, 过多的 IFN- $\gamma$  过度刺激巨噬细胞, 持续分泌大量上述细胞因子<sup>[9]</sup>。同时穿孔素依赖的细胞活化凋亡 (activation-induced cell death) 机制受到损伤, 最终难以阻止上述炎性细胞因子的分泌, 导致高细胞因子血症的形成, 引起多系统、多脏器功能损伤, 最终导致死亡。

在上述细胞因子中, 其中 IFN- $\gamma$  主要是由 Th 和 NK 细胞产生参与免疫调节作用, 它作为主要的巨噬细胞活化因子, 其通过介导 T 细胞对巨噬细胞的激活, 提高巨噬细胞对脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 反应的敏感性, 进而活化巨噬细胞杀灭微生物的功能, 并促进其产生炎性细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6), 起到免疫系统活化的效果, 而过多的干扰素刺激, 激活巨噬细胞过度的活化, 促进其吞噬血细胞, 并导致细胞因子更多的分泌, 导致 HPS 的产生。有研究<sup>[10]</sup>表明 IFN- $\gamma$  在 HPS 中发挥了非常重要的作用, 而且认为 IFN- $\gamma$  > 30 U/mL 是 HPS 的一个不良预后因子。Larroche 和 Mouthon 的研究<sup>[11]</sup>认为 IFN- $\gamma$  的高表达不仅可引起 HPS 的临床综合征, 还与预后密切相关, 是 HPS 最关键的细胞因子。相关 HPS 的动物模型<sup>[12]</sup>也证实 IFN- $\gamma$  在病毒感染后的穿孔素缺陷小鼠中显著升高, 并且是导致疾病进展的最重要的可溶性介质。

IL-10 是由 IL-12 诱导的 Th1 细胞和 IL-4 诱导的 Th2 细胞亚群以及单核/巨噬细胞产生的一种趋化因子; 它能趋化招募活化的 T 细胞及巨噬细胞等向特定炎性细胞迁移<sup>[13]</sup>。在 HLH 的发病过程中, IL-10 主要通过抑制 NK 细胞、T 细胞、巨噬细胞的活化和巨噬细胞的辅佐作用<sup>[14]</sup>, 抑制 Th1 细胞分泌 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-2 以及单核/巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 和 GM-CSF 等作用对细胞免疫起负调节作用, 但其抑制巨噬细胞的辅佐作用又可导致异常的致病性 T 细胞反应, 使其减少组织吞噬巨噬细胞, 导致噬血细胞的增多, 从而使血细胞进行性下降; 我国浙江大学医学院儿童医院汤永民等<sup>[15]</sup>通过用流式微球阵列技术快速检测儿童血清 Th1/Th2 细胞因子, 研究结果显示: IFN- $\gamma$  和 IL-10 与疾病严重程度相关, 可作为预测预后和疾病活动度的指标; IFN- $\gamma$   $\geq$  100 pg/mL、IL-10  $\geq$  60 pg/mL、IFN- $\gamma$  水平高于 IL-6 的敏感性和特异性高。

IL-12 主要由抗原提呈细胞如 B 细胞、巨噬细胞产生, 可激活 NK 细胞和 Th1 细胞产生 IFN- $\gamma$ , 促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化成能产生 IFN- $\gamma$  的 Th1 细胞。IL-18 主要是由单核巨噬细胞产生, 通过刺激 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的分泌, 活化 Th1 细胞和巨噬细胞。Mazodier<sup>[16]</sup>等报道显示 HLH 患者中 IL-18 均升高, 且与 NK 细胞毒活性和数量呈负相关, 提示 IL-18 可能引起 NK 细胞的凋亡, 进而引起 Th1 和巨噬细胞活化失控, 从而导致 HLH 的发生。同时, IL-18 与 IL-12 具有协同作用, 两者能促进 T 细胞的活化及 IFN- $\gamma$  的产生, 参与 HLH 的进展。

## 2 临床表现及实验室检查

高细胞因子血症是 HLH 的关键, HLH 的主要临床表现

和实验室检查都可被高免疫活化细胞对器官的浸润及其引起的高细胞因子血症所解释。高水平的 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  作用于下丘脑的体温调定点引起发热。炎性因子的增高抑制骨髓造血功能造成各种血细胞的减少, 其中 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  通过激活巨噬细胞, 活化的巨噬细胞功能失控, 出现吞噬血细胞等自身造血成分的现象, 同时, 活化的巨噬细胞还可分泌铁蛋白, 激活纤溶酶原, 导致低纤维蛋白血症。TNF- $\alpha$  等炎性因子升高又可直接抑制脂蛋白脂肪酶水平, 而致高甘油三酯血症。TNF- $\alpha$  和 IL-1 等炎性细胞因子可作用于血管内皮细胞引起血管内皮损害, 导致纤溶酶原活化物抑制质-1 的激活, 促进促凝血酶原激酶的产生, 进而触发 DIC。此外, 大量细胞因子浸润肝、脾、淋巴结、骨髓及中枢神经系统等脏器造成组织损伤, 最终发展为多器官功能衰竭。

## 3 诊断及治疗

目前国际组织细胞协会制定的 HLH-2004 诊断标准依旧是 HLH 应用最广泛的诊断标准。但 HLH 的本质是高细胞因子血症, 且不同的 HLH 疾病类型其细胞因子谱可能不同, 目前国内外已有较多研究证实<sup>[17-18]</sup> HLH 患儿体内血清 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、IL-12、IL-18 水平较正常儿童水平显著增高。Imashuku 等<sup>[19]</sup>研究认为 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  的持续增高提示 EBV-HLH 临床预后欠佳, 可溶性 IL-2 受体在疾病活动期超过 10 000 U/mL 也预示预后欠佳。汤永民等通过对 HLH 患儿、感染患儿以及健康患儿血清 Th1/Th2 细胞因子检测发现: 细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-10 明显增高, 伴 IL-6 轻度增高对于儿童 HLH 的诊断及其与脓毒症的鉴别具有重要意义。徐智胜等<sup>[20]</sup>通过对 HLH 患儿、急性淋巴细胞白血病患儿的脓毒症患儿血清 IFN- $\gamma$  和 IL-10 检测, 发现 HLH 患儿治疗前相比其他对照组呈显著升高, 治疗后病情好转时明显下降, 可以作为儿童 HLH 的早期诊断和预测预后的一个指标。因此, 检测细胞因子类型和程度有望成为 HLH 诊断和预后评估较为理想的生物学指标之一。

无论是原发性 HLH 还是继发性 HLH, 其最终共同通路是高细胞因子血症引起的细胞因子风暴, 因此治疗上多强调控制细胞因子风暴、通过免疫化疗抑制 NK 细胞和 cTL 细胞的异常活化和增殖, 打断细胞因子风暴的恶性循环。目前国内采用较多的仍是 HLH-2004 治疗方案<sup>[21-23]</sup>, 建议联合地塞米松、依托泊苷 (VP-16) 和环孢菌素 A (CSA) 作为诱导治疗, 也可在此基础上加用大剂量免疫球蛋白辅助治疗。其中 VP-16 能选择性显著抑制 T 细胞和巨噬细胞活化, 诱导细胞凋亡, 从源头上阻断细胞因子风暴的恶性循环。糖皮质激素类具备杀伤淋巴细胞的作用, 并抑制巨噬细胞的活化和吞噬作用, 进而遏制过量细胞因子的产生。CsA 对 T 淋巴细胞有明显的抑制作用, 其通过干扰 T 淋巴细胞活化, 抑制 IL-2、IL-4、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等细胞因子的转录和合成。大剂量的丙种球蛋白 (IVIG) 可封闭细胞因子和病原体抗原, 缓解细胞因子造成的多脏器功能损害。此外血浆或血液置换 (PE/ET) 可去除血浆中的大量细胞因子, 相关研究表明在疾病早期输注 CSA 联合抗胸腺细胞球蛋白有抗高细胞因子作用<sup>[24-26]</sup>, IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和白介素受体阻滞剂对 HLH 亦有一

定的疗效,但仅是个案报道。周慷等<sup>[26]</sup>应用 TNF- $\alpha$  阻滞剂-Infliximab 联合免疫球蛋白治疗 1 例有明显肝肾脏器功能损害的 HLH 患者,患者在用药后第 2 天临床表现和各项指标明显好转;张家奎等<sup>[27]</sup>通过小剂量 IL-2 治疗 6 例 HLH 患者,该研究指出 IL-2 能一定程度改善获得性 HLH 患者体内免疫功能紊乱状态,对获得性 HLH 的治疗有积极作用;此外,相关动物实验通过采用抗 IFN- $\gamma$  的单克隆抗体治愈患 HLH 的动物模型<sup>[28]</sup>,表明细胞因子在 HLH 发病和治疗中具有重要作用。综合高细胞因子血症在儿童 HLH 发病中作用,相信细胞因子的靶向治疗在未来 HLH 治疗上也有相当前景。

儿童噬血细胞综合征是一组病情凶险、病死率高的高炎症临床综合征。在疾病的发生发展过程中,高细胞因子血症起到了关键性的作用,但不同类型儿童 HLH 的细胞因子谱不同,其细胞因子间相互作用、错综复杂,导致多系统、多脏器功能损伤,目前仍需要对其在 HLH 发病及诊治中的作用进行大量的临床试验及深入研究,为早期儿童 HLH 的诊治寻找出更为有效的方法。

利益冲突 无

### 参考文献

- [1] Weitzman S. Approach to Hemophagocytic Syndromes [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 2011 (1): 178-183. DOI: 10. 1182/asheducation-2011. 1. 178.
- [2] Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21. 3-22 by homozygosity mapping [J]. Am J Hum Genet, 1999, 64 (1): 165-171. DOI: 10. 1086/302187.
- [3] Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Science, 1999, 286 ( 5446 ): 1957-1959. DOI: 10. 1126/science. 286. 5446. 1957.
- [4] Feldmann J, Callwbaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3) [J]. Cell, 2003, 115 (4): 461-473. DOI: http://dx. doi. org/10. 1016/S0092-8674 (03)00855-9.
- [5] zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11 [J]. Hum Mol Genet, 2005, 14 (6): 827-34. DOI: 10. 1093/hmg/ddi076.
- [6] zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin11 [J]. Am J Hum Genet, 2009, 85 (4): 482-492. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2009. 09. 005.
- [7] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. Int J Hematol, 2007, 86 (1): 58-65. DOI: 10. 1532/IJH97. 07012.
- [8] Kakahara Y, Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barrvirus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohisto-

cytosis and chronic active EBV infection [J]. Oncol Hematol, 2002, 44 (3): 283-294.

- [9] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009, 2009 (1): 127-131. DOI: 10. 1182/asheducation-2009. 1. 127.
- [10] Gürgey A, Gü S, Ozyürek E, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2003, 20 (5): 367-371.
- [11] Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS) [J]. Autoimmun Rev, 2004, 3 (2): 69-75. DOI: 10. 1016/S1568-9972 (03)00091-0.
- [12] Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, et al. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8 + T-cells and interferon gamma essential for the disorder [J]. Blood, 2004, 104 (3): 735-743. DOI: 10. 1182/blood-2003-10-3413.
- [13] Jabeen T, Leonard P, Jamaluddin H, et al. Structure of mouse IP-10, a chemokine [J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2008, 64 (6): 611-619. DOI: 10. 1107/S0907444908007026.
- [14] Maruoka H, Inoue D, Takiuchi Y, et al. IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 as novel markers for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. [J]. Ann Hematol, 2014, 93 (3): 393-401. DOI: 10. 1007/s00277-013-1878-y.
- [15] 徐晓军, 汤永民, 宋华, 等. Th1/Th2 细胞因子谱在儿童噬血细胞综合征早期快速诊断中的意义 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49 (9): 685-689. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2011. 09. 009.
- Xu XJ, Tang YM, Song H, et al. The diagnostic and prognostic significance of Th1/Th2 cytokine pattern in children with hemophagocytic syndrome [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2011, 49 (9): 685-689. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2011. 09. 009.
- [16] Mazodier K, Marin V, Novick D, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome [J]. Blood, 2005, 106 (10): 3483-3489. DOI: 10. 1182/blood-2005-05-1980.
- [17] Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. Cytokine production regulating, Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 1997, 89 (11): 4100-4103. DOI: http://dx. doi. org/.
- [18] 任一帆, 贾国存, 邹旭凤, 等. 噬血细胞综合征患儿细胞因子的变化与临床分析 [J]. 河南医学研究, 2013, 22 (2): 168-170. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-437x. 02. 003.
- Ren YF, Jia GC, Zhou FX, et al. The change and clinical analysis of the cytokine pattern in children with hemophagocytic syndrome. [J] Henan Medical Research, 2013, 22 (2): 168-170. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-437x. 02. 003.
- [19] Imashuku S, Hyakuna N, Funabiki T, et al. Low natural killer activity and central nervous system disease as a high-risk prognostic indicator in young patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Cancer, 2002, 94 (11): 3023-3031. DOI: 10. 1002/cncr. 10515.

# 健康教育提高产后床褥患者生活质量的效果研究

张水仙 陈桂儿

310000 浙江省杭州, 杭州市第一人民医院产科

DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2016.12.040

**【摘要】** 目的 探讨健康教育提高产后床褥患者生活质量的临床效果。**方法** 选取 100 例产褥期产妇患者作为研究对象, 将所有产妇患者按照数字表法随机分为观察组和对照组, 每组产妇患者 50 例, 对照组患者给予常规护理方法, 观察组患者在对照组患者护理方法的基础上再添加健康教育护理。比较观察组产妇患者以及对照组产妇患者的产后并发症发生情况, 比较两组患者的护理满意度及生活质量情况。**结果** 观察组患者并发症发生率(2.00%)显著低于对照组(12.00%), 且差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.96, P < 0.05$ )。观察组患者的护理满意度(100.00%)显著高于对照组(80.00%), 且差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.11, P < 0.05$ )。观察组患者产后抑郁、母乳喂养以及心理健康的患者情况显著优于对照组患者, 且差异具有统计学意义( $\chi^2 = 13.25/7.16/9.76, P < 0.05$ )。**结论** 对产后床褥患者实施健康教育, 可以提高产后患者的生活质量, 并且提高了患者的满意度, 降低了并发症的发生情况, 值得在临床上广泛推广。

**【关键词】** 健康教育; 产后期; 生活质量

## Study on the effect of health education on improving quality of life of patients with postpartum mattress

Zhang Shuixian, Chen Guier.

Department of Obstetrics, the First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou, Zhejiang, 310000, China

产褥期是指产妇从分娩完胎儿后至各个器官完全恢复的这一段期间。在这一段时间内, 产妇患者的心理容易发生各种变化, 很容易发生抑郁或者焦虑等不良的症状<sup>[1]</sup>。临床资料显示, 有 4.5% 的产后患者会经历一段时间的抑郁心理

现象<sup>[2]</sup>。为研究健康教育对提高产后床褥患者生活质量的临床应用情况, 选取我院收治的 100 例产褥期产妇患者作为研究对象, 对照组患者给予常规护理方法, 观察组患者在对照组患者护理方法的基础上添加健康教育护理, 比较两组

[20] 徐智胜, 郑双利, 李原, 等. IL-10、IFN- $\gamma$  对儿童噬血细胞综合征的检测意义[J]. 温州医科大学学报, 2015, 45(3): 218-221. DOI:10.3969/j.issn.2095-9400.2015.03.016.  
Xu ZS, Zheng SL, Li Y, et al. Significance of IL-10 and IFN- $\gamma$  in children with hemophagocytic syndrome[J]. Journal of Wenzhou Medical College, 2015, 45(3): 218-221. DOI:10.3969/j.issn.2095-9400.2015.03.016.

[21] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(2): 95-109. DOI:10.1146/annurev-med-041610-134208.

[22] Henter JL, Horne A, Arico 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.

[23] Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 44(3): 259-272.

[24] Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2004, 31(10): 2071-2075.

[25] Chellapandian D, Das R, Zelle K, et al. Treatment of Epstein

Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens[J]. Br J Haematol, 2013, 162(3): 376-382.

[26] 周慷, 姜世峰, 陈林. Infliximab 联合免疫球蛋白治疗噬血细胞综合征疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(7): 976-978.  
Zhou K, Lou SK, Chen L. Efficacy of Infliximab combine with immunoglobulin treatment with hemophagocytic syndrome[J]. Modern Medicine Health, 2010, 26(7): 976-978.

[27] 张家奎, 熊术道, 王会平, 等. 小剂量 IL-2 对获得性噬血细胞综合征的治疗[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(4): 443-446.  
Zhang JK, Xiong SD, Wang HP, et al. Treatment of low-dose IL-2 on acquired hemophagocytic syndrome[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2013, 48(4): 443-446.

[28] Pachlounik SJ, Ho CH, Chretien F, et al. Neutralization of IFN-gamma defeats hemophagocytosis in LCMV-infected perforin and Rab27a-deficient mice[J]. EMBO Mol Med, 2009, 1(2): 112-124. DOI:10.1002/emmm.200900009.

(收稿日期: 2016-01-05)

(本文编辑: 张超)