

# EB 病毒感染相关性噬血细胞综合征 37 例单中心回顾性分析\*

李国辉<sup>1</sup> 范玉贞<sup>2</sup> 陈任安<sup>1</sup> 秦炜炜<sup>1</sup> 及月茹<sup>1</sup> 陈怡<sup>1</sup> 元晖<sup>1</sup> 尹郸丹<sup>1</sup> 刘利<sup>1</sup>

[摘要] 目的:探讨 EB 病毒相关性噬血细胞综合征(EBV-HPS)的临床特点、治疗以及预后危险因素。方法:对我院 37 例 EBV-HPS 患者的临床表现、实验室检查指标、治疗方案及临床转归进行回顾性分析。结果:发热是最常见的临床表现,实验室检查中乳酸脱氢酶(LDH)、铁蛋白及高密度脂蛋白最敏感。与未成年患者相比,成年患者发病时血小板往往更低,低钠低钾血症发生率也较高,肝脏肿大相对少见。37 例患者中完全缓解 11 例,部分缓解 4 例,无效 18 例,总有效率为 41%(另外有 4 例仅给予对症支持治疗)。化疗患者有效率为 64.7%,明显高于未化疗患者。患者中位随访时间为 34 个月,1 个月生存率为 45%,6 个月生存率为 31%,12 个月生存率为 25%。治疗后疾病控制情况及是否应用化疗药物是影响预后的重要因素。在进一步治疗的 33 例患者中,化疗患者 1 年总生存率达 41.2%,激素及丙种球蛋白患者 1 年总生存率为 10.3%( $P=0.03$ )。白蛋白是影响预后的另一个重要指标,发病时中性粒细胞数量、EBV 拷贝数及患者年龄均可能影响预后,而 LDH 及铁蛋白与预后并无明显相关性。结论:LDH、铁蛋白及高密度脂蛋白是诊断 EBV-HPS 最敏感的指标,未成年患者及成年患者可能具有不完全相同的临床表现。EBV-HPS 预后不佳,一旦确诊需要尽快应用以 VP16 为主的化疗方案。治疗方案是影响预后的主要因素,LDH 及铁蛋白与预后并无明显相关性。

[关键词] 噬血细胞综合征;治疗;依托泊苷;预后

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.07.014

[中图分类号] R55 [文献标志码] A

## Retrospective analysis of EB virus-related hemophagocytic syndrome: a single center experience of 37 patients

LI Guohui<sup>1</sup> FAN Yuzhen<sup>2</sup> CHEN Ren'an<sup>1</sup> QIN Weiwei<sup>1</sup>  
JI Yueru<sup>1</sup> CHEN Yi<sup>1</sup> QI Hui<sup>1</sup> YIN Dandan<sup>1</sup> LIU Li<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hematology; <sup>2</sup>Department of Traditional Chinese Medicine, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, 710038, China)

Corresponding author: LIU Li, E-mail: liulil@medmail.com.cn

**Abstract Objective:** To investigate clinical features, treatment and prognostic factors of EBV-HPS. **Method:** A retrospective study was carried out to analyze the clinical features, laboratory findings, treatment and clinical outcomes of 37 patients with EBV-HPS. **Result:** Fever was the most common clinical manifestation, while lactate dehydrogenase, ferritin and high density lipoprotein were the most sensitive laboratory tests. Compared with the teenagers, the count of platelets in adult patients was often lower. The incidence of low sodium and low potassium was higher than that of adults, liver enlargement was relatively rare. Of the 37 patients studied, 11 patients achieved complete remission, 4 patients achieved partial remission, 18 patients were ineffective, and the total efficiency was 41%. The efficiency of systemic chemotherapy was 64.7%, which was significantly higher than that of no-chemotherapy. The median follow-up time was 34 months. Overall survival at 1 month, 6 months and 12 months was 45%, 31% and 25% respectively for all the patients. Both the application of chemotherapy drugs and the remission status after initial treatment were important prognostic factors. In 33 patients for further treatment, overall survival at 1 years was 41.2% for patients received systemic chemotherapy, and was only 10.3% for those received corticosteroids and intravenous immunoglobulin ( $P=0.03$ ). ALB was another important indicator of the prognosis, the number of neutrophils, EBV viral load and the age of patients may affect the prognosis, while LDH and ferritin was not significantly related. **Conclusion:** LDH, ferritin and high density lipoprotein are the most sensitive diagnostic indicators of EBV-HPS. Teenagers and adult patients may vary in their clinical manifestations. The prognosis of EBV-HPS is poor, once EBV-HPS is diagnosed, etoposide based chemotherapy regimen need to be administrated as soon as possible. Therapeutic regimen is the main factor affecting the prognosis, while LDH and ferritin

\* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No:81100354)

<sup>1</sup>第四军医大学唐都医院血液科(西安,710038)

<sup>2</sup>第四军医大学唐都医院中医科

通信作者:刘利, E-mail: liulil@medmail.com.cn

do not affect prognosis of EBV-HPS.

**Key words** hemophagocytic syndrome; treatment; etoposide; prognosis

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞淋巴组织增生症,是严重威胁生命的临床综合征,分为原发性及继发性。继发性 HPS 常见病因为恶性肿瘤、感染和自身免疫性疾病等,肿瘤及自身免疫性疾病相关性 HPS 的临床表现、治疗及预后均与原发病密切相关,而 EB 病毒相关性 HPS(EBV-HPS)却有其相对独立的临床表现、治疗及预后,我们拟通过对 37 例 EBV-HPS 的临床分析,从而探讨其临床、实验室及预后等特点。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集我院 2008-08-2015-05 血液内科、传染科及儿科的 EBV-HPS 住院患者共 37 例。HPS 参照国际组织细胞协会 2004 诊断标准<sup>[1]</sup>,即患者需符合以下 8 条标准中至少 5 条:①发热;②脾大;③血细胞减少(影响 2 或 3 系外周血细胞):血红蛋白 $< 90$  g/L,血小板 $< 100 \times 10^9$ /L,中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9$ /L;④空腹甘油三酯 $\geq 3.0$  mmol/L( $\geq 2.65$  g/L),纤维蛋白原 $\leq 1.5$  g/L;⑤骨髓、脾或淋巴结中发现噬血细胞现象;⑥NK 细胞活性减低或缺乏;⑦铁蛋白 $\geq 500$   $\mu$ g/L;⑧可溶性 CD25(sIL-2R) $\geq 2400$  U/ml。EBV 感染定义为 EBV-DNA $\geq 1 \times 10^3$  copies/ml。我院暂时无法行可溶性 CD25 及 NK 细胞活性检测,患者需满足剩余 6 条中的 5 条才能诊断为 HPS。同时合并恶性血液系统肿瘤,如侵袭性 NK 细胞白血病、结外 NK/T 细胞淋巴瘤(鼻型)、T 细胞淋巴瘤等均排除于该研究。

### 1.2 实验室检查

常规检查包括血常规、血生化、血脂、心肌酶谱、凝血系列、铁蛋白、肿瘤系列、感染系列、病毒系列、血培养、淋巴细胞亚群等。EBV 检查包括 EBV 抗体(EBV-CA: IgG、IgM, EBV-EA IgG, EBNA-1 IgG)和血 EBV-DNA。骨髓检查包括骨髓形态学、骨髓活检、染色体、免疫表型分析,部分患者进行了淋巴结和肝脏病理学检查、TCR 重排及免疫球蛋白重链重排的检测。个别患儿进行了家族性 HPS 相关的基因学检查。

### 1.3 治疗

37 例患者的治疗主要以激素、丙种球蛋白及依托泊苷为主,其中 13 例应用 HLH2004 方案,4 例给予其他化疗方案,11 例给予以丙种球蛋白为主的方案(丙种球蛋白至少应用 3 d),5 例应用糖皮质激素(激素至少应用 5 d),4 例仅给予对症支持治疗。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。均采用双侧检验,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义,可信区

间采用 95% CI。缓解率的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。生存率采用 Kaplan-Meier 法估计,组间比较采用 Log-Rank 检验。

总生存率(OS)定义为从开始治疗到分析时间或死亡或失访,完全缓解(CR)定义为临床症状及体征的消失,同时实验室检查结果基本正常;部分缓解(PR)定义为与 HPS 相关的突出的临床表现明显减轻,但症状、体征及实验室检查并未完全恢复正常<sup>[2]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 临床表现

37 例患者中男 24 例,女 13 例,中位年龄 29.5 (1.3~72.0)岁,发病至确诊中位时间为 20 d (6 d~5 年)。所有患者发病时表现为高热,肝脏肿大及脾脏肿大分别占 54%和 92%。可评价的 32 例患者均有铁蛋白及乳酸脱氢酶(LDH)增高,大部分明显增高,其中大于 2000  $\mu$ g/L 占 72%。大部分患者均有 2 系以上血细胞减低,中性粒细胞、血小板及血红蛋白减低分别占 62%、92%及 70%。高胆红素血症及低蛋白血症发生率分别为 81%、72%,谷丙转氨酶及谷草转氨酶升高分别占 84%、97%。在 29 例可评估的患者中,高密度脂蛋白均降低,高甘油三酯血症占 44%。低纤维蛋白原血症及低钠血症发生率分别为 88%、78%。81%患者骨髓发现网状细胞吞噬血细胞。

我们进一步分析了成年( $\geq 18$ 岁,27例)及未成年( $< 18$ 岁,10例)患者的临床表现,发现成年患者发病时血小板往往更低 $[(34.53 \pm 29.57) \times 10^9$ /L :  $(64.2 \pm 27.53) \times 10^9$ /L,  $P < 0.05$ ],血钠也较低 $[(131.28 \pm 5.06)$  mmol/L :  $(135.58 \pm 6.35)$  mmol/L,  $P < 0.05$ ]。

### 2.2 疾病缓解率

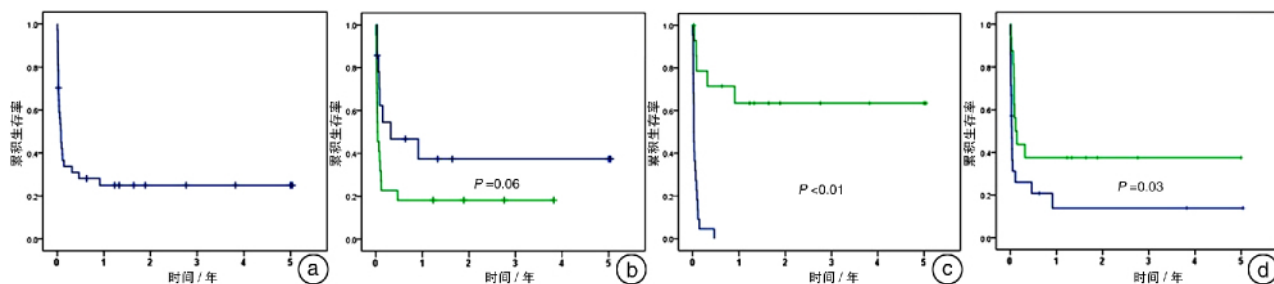
37 例患者中 CR 11 例,PR 4 例,无效 18 例,总有效率为 41%。另外 4 例仅给予对症支持均未缓解,给予激素及静脉注射人免疫球蛋白的患者有效率为 25.0%(4/16),给予化疗(主要是 HLH2004 方案)患者有效率为 64.7%(11/17),是否应用化疗药物是影响缓解率的重要因素( $P = 0.006$ )。不论应用哪种方案治疗,我们并未观察到成年及未成年患者缓解率的差别,可能与病例数较少有关。

### 2.3 患者长期生存分析

患者中位随访时间为 34 个月,1 个月生存率为 45%,6 个月生存率为 31%,12 个月生存率为 25%(图 1a),其中未成年及成年患者 1 年生存率分别为 20%和 26%。我们进一步分析了全部患者的长期生存,发现 EBV-DNA 拷贝数更高的患者预后更差

(图 1b),但差异无统计学意义。HPS 如不能得到及时控制,患者将会迅速死亡,诱导治疗后有效的患者 1 年及 3 年生存率均达 63.5%,而治疗无效的患者均在 7 个月内死亡(图 1c)。我们发现是否应

用化疗药物可以明显影响患者的预后,给予化疗药物组 3 年 OS 为 36%,未给予化疗组 3 年 OS 为 18%,差异有统计学意义(图 1d)。



a:OS;b:EBV-DNA;c:疾病缓解情况;d:化疗药物。

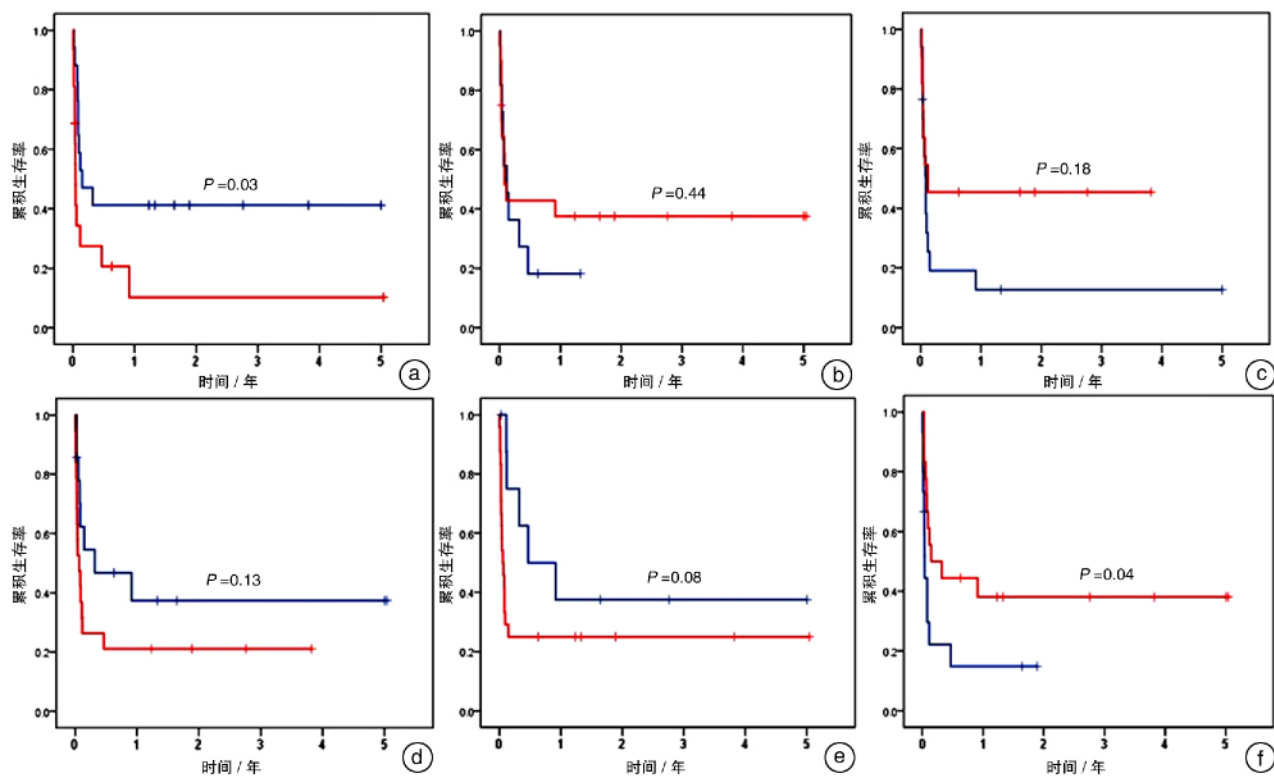
图 1 37 例患者长期生存分析

共 33 例患者针对原发病进行了进一步的治疗,包括糖皮质激素、丙种球蛋白及化疗等,化疗(包括 HLH2004 及其他化疗方案)的患者 1 年 OS 达 41.2%,激素及丙种球蛋白患者 1 年 OS 为 10.3%( $P=0.03$ )(图 2a)。发病时更高的中性粒细胞预示有较高的长期生存率,EBV-DNA 拷贝数较高及年龄较大均是不良预后因素(图 2b、d、e),而 LDH(图 2c)及铁蛋白与预后并无明显相关性。白蛋白(ALB)是影响预后的另一个重要指标(图 2f),高 ALB 者 1 年 OS 为 38.1%,而较低 ALB 者 1 年

OS 为 14.8%( $P=0.04$ )。同时我们分析了血小板、血红蛋白、胆红素、肌酸激酶同工酶等对预后的影响,发现它们对长期生存均无明显影响。

### 3 讨论

HPS 是一种单核巨噬系统反应性增生的组织细胞病,主要是由于机体免疫系统受到抗原刺激而过度活化增殖,产生大量炎症细胞因子如  $TNF-\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-18 等,同时由于细胞毒杀伤细胞及 NK 细胞功能缺陷导致抗原清除障碍,过度的免疫反应进而导致组织损伤,引起 HPS 的一系列临床



a:治疗方式;b:中性粒细胞;c:LDH;d:EBV-DNA;e:年龄;f:ALB。

图 2 进一步治疗的 33 例患者长期生存分析

表现<sup>[3]</sup>。原发性 HPS 为常染色体隐性遗传性疾病,90%在 2 岁以下发病,死亡率高,预后极差,确诊需要进行相关基因(如 PRF1、UNC13D 及 STX11 等)检查<sup>[4]</sup>。继发性 HPS 的常见病因为肿瘤、感染及自身免疫性疾病,在感染性疾病中 EBV 感染最为常见,尤其是亚洲患者<sup>[5-7]</sup>。

按照 HLH2004 的 8 条诊断标准,本研究中除了个别患者,大部分患者未行 NK 细胞活性及可溶性 CD25 的检测,确诊 HPS 时需要满足 6 条中的 5 条,可能会造成整体病情较重。本组患者大部分因持续高热就诊,发热特点为最初不规则低热随后呈稽留热、无明显感染灶、激素及非甾体类药物退热不佳、广谱抗生素治疗无效。铁蛋白、LDH 及高密度脂蛋白的变化均是比较敏感的检验指标,有利于疾病的早期诊断,但这些指标缺乏特异性。肝脏损害主要表现在转氨酶及胆红素升高,与谷丙转氨酶相比,谷草转氨酶往往升高的更明显,二者比值为(0.72±0.42),这与其他研究的结论是一样的,他们在 HPS 诊疗流程中将谷草转氨酶/谷丙转氨酶升高作为高分证据<sup>[8]</sup>。直接胆红素较间接胆红素增高的更明显,可能肝炎样改变影响了胆汁排泄。低钠血症较常见,并且常表现为顽固性低钠,可能与抗利尿激素等分泌异常有关<sup>[9]</sup>。肝脾肿大、低纤维蛋白原血症、低蛋白血症也较常见。HPS 常常与严重感染难以区分,作为急性期反应蛋白纤维蛋白原在严重感染时升高,纤维蛋白原的检测有利于二者的区分。

骨髓噬血细胞并非在每例患者均可见,通过骨髓噬血细胞来定性该病往往导致疾病诊断的延误。甘油三酯在原发性 HPS 中明显升高,本组患者甘油三酯升高比例为 44%,在诊断 EBV-HPS 中敏感性 & 特异性均不强,但 Okamoto 等<sup>[10]</sup>认为甘油三酯水平与病情的严重程度及治疗效果密切相关,故我们认为该检查便宜易行,且有利于区分成人 Still 病,应作为 HPS 的常规检查。该组患者均有铁蛋白的增高,铁蛋白是诊断 HPS 非常敏感的指标,但一般特异性欠佳。Lehmberg 等<sup>[11]</sup>研究发现将铁蛋白>2000 μg/L 作为诊断儿童 HPS 的标准,其敏感度达 70%,特异性为 68%,提高铁蛋白数值无疑会提高诊断的特异性;Saeed 等<sup>[12]</sup>也提出将铁蛋白>3951 μg/L 作为诊断严重 HPS 的一个比较合理的数值。也有研究者提出了不同意见,如 Schram 等<sup>[13]</sup>研究发现提高铁蛋白数值并不能增加其在诊断成人 HPS 中的特异性。我们认为测定铁蛋白简单易行,诊断 HPS 的敏感度非常高,应作为 HPS 的筛选检查,更高的铁蛋白对 HPS 往往有指向作用。我们也发现,与未成年患者相比,成年患者可能具有相对独立的临床表现,如发病时血小板往往更低,血钠也较未成年患者更低,肝脏肿大相

对少见等。但鉴于病例数较少,该现象还需要更多研究的证实。

本研究 37 例患者中 CR 11 例,PR 4 例,无效 18 例,总有效率为 41%。其中给予对症支持缓解率为 0(0/4),给予激素及静脉注射人免疫球蛋白患者的有效率为 25.0%(4/16),给予化疗(主要是 HLH2004 方案)患者的有效率为 64.7%(11/17),是否应用化疗药物是影响缓解率的重要因素( $P=0.006$ )。我们发现化疗是影响缓解率的重要因素,应用包含 VP16 化疗的患者缓解率明显高于对症支持、糖皮质激素及静脉注射人免疫球蛋白的患者。Arca 等<sup>[14]</sup>研究发现继发性 HPS 的早期死亡率高达 20.8%,应用 VP16 可以降低早期死亡率。HPS 发病中的重要一环是 CD8<sup>+</sup> T 细胞的异常活化及  $\gamma$  干扰素的异常分泌<sup>[15]</sup>,VP16 是否作用于 T 细胞来治疗 HPS 并不清楚。Johnson 等<sup>[16]</sup>通过 HPS 小鼠模型证实,VP16 的作用靶点主要为 T 细胞,并且具有选择性,它可以清除活化的致病性 T 细胞,而对单核巨噬细胞、抗原提呈细胞、初始 T 细胞及记忆性 T 细胞均无影响。这也证明 VP16 在治疗 HPS 中不仅具有细胞毒性药物的特性,而且作为免疫调节剂来发挥作用。本组患者的缓解率并不高,可能与及时给予化疗的患者相对较少有关。作为回顾性研究,患者的分组可能会不均衡,尤其是发病时病情较轻者更容易选择缓和的方案而不是化疗,如果这些患者更多的选择化疗,可能总体缓解率会更高<sup>[17]</sup>。

EBV-HPS 预后相对较差,本组患者 1 个月生存率为 45%,12 个月生存率为 25%,与国内的数据相似<sup>[18]</sup>,但明显低于日本报道的 82.7%的 3 年生存率<sup>[7]</sup>,不良预后与极高的早期死亡率有关,根本原因可能是化疗药物的延迟应用。单因素分析发现化疗药物的应用是影响患者长期生存的重要因素,而 EBV-DNA 拷贝数往往与生存时间呈负相关,这一结果也与韩国的一项研究结论相似<sup>[19]</sup>。因 4 例患者拒绝行相关的检查治疗,仅给予对症支持治疗,我们随后对进一步治疗的 33 例患者进行了分析。发现治疗方式仍是影响此组患者预后的重要因素,化疗组 1 年生存率为 41.2%,而其他治疗组仅 10.3%。HPS 诊断时大部分较危重,糖皮质激素及静脉注射人免疫球蛋白并不能有效控制病情,而以 VP16 为主的化疗方案能发挥立竿见影的作用,一旦确诊需要尽快应用,从而降低早期死亡率,争取下一步治疗的机会。年轻患者的预后好于年老患者,但差异无统计学意义。

总之,我们发现 LDH、铁蛋白及高密度脂蛋白是诊断 EBV-HPS 最敏感的指标。EBV-HPS 预后不佳,一旦确诊需要尽快应用以 VP16 为主的化疗方案。治疗方案是影响预后的主要因素,LDH 及

铁蛋白与预后无明显相关性。

参考文献

[1] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48:124-131.

[2] Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte Society*[J]. *Blood*, 1999, 93:1869-1874.

[3] Risma K, Jordan MB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2012, 24:9-15.

[4] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63:233-246.

[5] Janka G, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998, 12:435-444.

[6] Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7:814-822.

[7] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2007, 86:58-65.

[8] Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient [J]. *Blood*, 2015, 125:2908-2914.

[9] Demirkan F, Vural F, Ozsan GH, et al. Hemophagocytic syndrome associated with inappropriate secretion of antidiuretic hormone in lymphoma and acute myeloblastic leukemia; report of two cases[J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42:1401-1404.

[10] Okamoto M, Yamaguchi H, Isobe Y, et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome[J]. *Intern Med*, 2009, 48:775-781.

[11] Lehmborg K, McClain KL, Janka GE, et al. Determination of an appropriate cut-off value for ferritin in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61:2101-2103.

[12] Saeed H, Woods RR, Lester J, et al. Evaluating the optimal serum ferritin level to identify hemophagocytic lymphohistiocytosis in the critical care setting[J]. *Int J Hematol*, 2015, 102:195-199.

[13] Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population[J]. *Blood*, 2015, 125:1548-1552.

[14] Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168:63-68.

[15] Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, et al. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH); CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder [J]. *Blood*, 2004, 104:735-743.

[16] Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Immunol*, 2014, 192:84-91.

[17] Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90:220-224.

[18] 曾祥宗, 魏娜, 王旖旎, 等. 61 例 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者的疗效及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(6):507-510.

[19] Ahn JS, Rew SY, Shin MG, et al. Clinical significance of clonality and Epstein-Barr virus infection in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85:719-722.

(收稿日期:2016-03-11)

(上接第 575 页)

(age 70 years or older) with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116:4422-4429.

[14] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(11):804-807.

[15] Gritsaev SV, Martynkevich IS, Abdulkadyrov KM, et al. Complex karyotype is a marker of very poor prognosis in over 70-year-old patients with acute myeloid leukemia and extended types of myelodysplastic syndrome and high comorbidity index [J]. *Ter Arkh*, 2012, 84:16-21.

[16] Perrot A, Luquet I, Pigneux A, et al. Dismal prognostic value of monosomal karyotype in elderly patients

with acute myeloid leukemia; a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities[J]. *Blood*, 2011, 118:679-685.

[17] 庞丽萍, 冯佳, 张文丽, 等. PCR 方法检测急性髓系白血病 FLT3 的表达 [J]. *临床血液学杂志*, 2011, 24(5):551-553.

[18] 吕萌, 黄晓军. 分子诊断在血液病中的应用 [J]. *临床血液学杂志*, 2011, 24(5):505-507.

[19] Geng Z, Zhang H, Wang D, et al. Combination of cytogenetic analysis and molecular screening in patients with de novo acute myeloid leukemia [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2012, 32:501-510.

(收稿日期:2016-01-25)