

难治性 EB 病毒相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患儿治疗中病情暴发 3 例并文献复习

马宏浩 王天有 张莉 廉红云 王冬 赵云泽 赵晓曦 张蕊

100045 儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室,儿科学国家重点学科,儿科重大疾病研究教育部重点实验室,首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心

通信作者:张蕊,Email:ruizh1973@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.22.016

【摘要】 目的 总结并探讨难治性 EB 病毒 (EBV) 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (EBV-HLH) 患儿的临床特点和诊治经验,以提高对该病的认识,改善预后。**方法** 总结 3 例在治疗过程中出现病情暴发的难治性 EBV-HLH 病例,对患儿的临床资料进行回顾性分析,并复习相关文献。**结果** 3 例患儿均为婴幼儿,以反复发热伴肝脾大为主要表现,无家族史,基因学检查未发现具有病理意义的已知 HLH 相关基因突变,诊断时 EBV-DNA 明显升高,白细胞及中性粒细胞计数明显减低。3 例患儿 HLH-94 化疗方案效果均不佳,治疗过程中反复发热,血浆 EBV-DNA 持续不转阴或转阴后再次转阳,化疗过程中出现病情暴发,IFN- γ 、IL-10 呈暴发性升高,病情暴发后进展极快,DEP 方案、血浆置换效果均不好,最后合并消化道出血及多脏器衰竭导致死亡。**结论** 低龄、诊断时 EBV-DNA 明显升高、白细胞及中性粒细胞明显减少的 EBV-HLH 患儿有可能治疗效果不佳,治疗过程中易出现 HLH 暴发。EBV-DNA 滴度及细胞因子水平对早期判断病情变化具有重要价值,早期识别此类患者,及时行造血干细胞移植是目前唯一有效的根治手段。

【关键词】 EB 病毒;噬血细胞性淋巴组织细胞增生症;儿童

基金项目:北京市医院管理局临床医学发展专项经费 (ZY201404)

Refractory Epstein - Barr virus - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: 3 cases had an outbreak during treatment and literature review Ma Honghao, Wang Tianyou, Zhang Li, Lian Hongyun, Wang Dong, Zhao Yunze, Zhao Xiaoxi, Zhang Rui

Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology; National Key Discipline of Pediatrics, Ministry of Education; MOE Key Laboratory of Major Diseases in Children; Hematology Oncology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Zhang Rui, Email: ruizh1973@126.com

【Abstract】 Objective To improve the diagnosis and treatment outcomes of refractory Epstein - Barr virus (EBV) associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV - HLH), by analyzing and summarizing the clinical manifestations, diagnosis and treatment of the children with refractory EBV - HLH. **Methods** The clinical data of 3 refractory EBV - HLH patients were analyzed retrospectively, and the related literatures were reviewed simultaneously by analyzing and summarizing the clinical data with refractory EBV - HLH. **Results** Three patients were all young infant, with recurrent fever accompanied with hepatosplenomegaly as primary manifestations, and with a negative family history. No pathologic known HLH related gene mutations were found. EBV - DNA was obviously increased on diagnosis, with leukopenia and neutropenia. Treatment effect of HLH - 94 protocol was not good in these 3 patients. During treatment there were still intermittent fever. And there was an outbreak during chemotherapy, accompanied by sharply increased levels of IFN - γ and IL - 10. Plasma EBV - DNA was persistent or recurrent positive. HLH progressed rapidly after the outbreak of the disease. DEP protocol and plasmapheresis therapy was ineffective. Patients died due to the complicated gastrointestinal bleeding and multiple organ failure. **Conclusions** Treatment outcomes with chemotherapy might be disappointing in patients with refractory EBV - HLH among young infants, with obviously increased EBV - DNA leukopenia and neutropenia on diagnosis. Disease outbreak could occur during treatment. EBV - DNA titer and cytokine levels are of great value to the early diagnosis of HLH activation. Early identification of such patients, and timely hematopoietic stem cell transplantation were really important to improve the prognosis.

【Key words】 Epstein - Barr virus; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Child

Fund program: Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support (ZY201404)

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH) 是一组由活化的淋巴细胞和组织细胞增生引起的多器官严重病理性炎症反应的临床综合征,伴遗传性或获得性免疫功能异常^[1]。主要特征为持续性发热、肝脾大、全血细胞

减少和组织细胞发生噬血现象。感染是引起 HLH 的常见触发因素之一,其中 EB 病毒 (EBV) 感染最为常见^[2]。EBV 在正常人群中感染非常普遍,约 90% 以上的成人血清 EBV 抗体阳性^[3]。儿童 EBV 感染临床表现

多种多样,甚至可进展为 HLH。由 EBV 诱发的 HLH 统称为 EBV-HLH,部分患者可为原发 HLH,由 EBV 诱发,多数患者发病机制不明,目前尚无针对 EBV-HLH 的特效治疗方法。本研究报道 3 例儿童 EBV-HLH,在治疗过程中病情暴发、难以控制,并结合文献资料对本病的发病机制、临床特点、诊断及治疗进行探讨,希望为此类患儿的诊断与治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

3 例患儿临床资料类似。例 1 为女童,另 2 例为男童。年龄分别为 2 岁 19 d、1 岁 3 个月和 1 岁 6 个月。临床均以发热、肝脾大为主要表现,分别以“发热 17 d、14 d 和 12 d”为主诉入院。入院查体:神志清,精神反应均较差,中度贫血貌,双侧颈部均可触及数枚小淋巴结,直径 1.0~1.3 cm,质软,活动好,3 例患儿肝肋下分别为 2.0 cm、5.0 cm 和 5.0 cm,脾肋下分别为 1.5 cm、2.5 cm 和 3.5 cm,质中,余查体未见异常。辅助检查:(1)血常规:全血细胞减低(表 1);(2)血清铁蛋白(SF)升高(表 1);(3)凝血五项:纤维蛋白原(FIB)降低(表 1),余正常;(4)血生化:三酰甘油(TG)升高,分别为 3.77 mmol/L、4.35 mmol/L 和 3.61 mmol/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,分别为 892.1 U/L、848.8 U/L、275.7 U/L,心肌酶、肾功能、电解质均正常;(5)骨髓细胞学:3 例均可见少许吞噬细胞及异型淋巴细胞;(6)自然杀伤(NK)细胞活性均正常,分别为 15.38%、16.36%、15.72%(正常参考值 15.11%~26.91%);(7)可溶性白细胞介素-2 受体(sCD₂₅)明显升高(表 1);(8)病原学检查:EBV-DNA 结果见表 1,余病原学检查均阴性(巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒、腺病毒、艾滋病毒、弓形体-IgM、细菌、真菌、支原体、结核杆菌、布氏杆菌、杜氏利什曼原虫);(9)细胞因子:干扰素 γ (IFN- γ)和白细胞介素 10(IL-10)结果见表 1,IL-6 分别为 33.42 ng/L、32.63 ng/L、67.88 ng/L(正常参考值 0~2.05 ng/L),余正常;(10)自身抗体、肿瘤标记物(癌胚抗原、甲胎蛋白、神经特异性烯醇化酶)、白血病及淋巴瘤相关融合基因均阴性;(11)HLH 相关基因(*PRF1*、*UNC13D*、*STX11*、*STXP2*、*RAB27A*、*LYST*、*AP3B1*、*SH2D1A*、*BIRC4*、*ITK*、*CD27* 及 *MAGT1*)均阴性;(12)骨髓活检(髂骨):例 1 和例 2 符合 EBV 感染相关骨髓改变,例 3 符合 EBV-HLH 骨髓改变。

1.2 诊断

3 例患儿均符合 EBV-HLH 诊断标准^[4],包括 HLH 和 EBV 感染 2 个方面。

1.3 治疗

3 例患儿一线均应用 HLH-94 方案化疗^[5],化疗过程中间断给予输注成分血、重组人粒细胞刺激因子、丙种球蛋白等支持对症治疗和抗感染治疗。

2 结果

例 1 化疗 2 周仍反复发热,HLH 指标无好转,EBV-DNA、细胞因子下降不明显,改予 DEP 方案化疗(泼尼松龙 15 mg/kg + 依托泊苷 100 mg/m² + 脂质体多柔比星 25 mg/m²),2 d 后患儿体温降至正常,HLH 指标略有好转,细胞因子降低,但 EBV-DNA 呈升高趋势。DEP 方案第 15 天(泼尼松龙减量至 0.5 mg/kg)患儿再次出现发热,全血细胞减少,TG 升高,铁蛋白明显升高。于 DEP 方案第 16 天将泼尼松龙加量至 20 mg/kg,患儿体温仍无好转,全血细胞、FIB 进行性下降,TG、SF 进行性升高,细胞因子暴发性升高,考虑 HLH 病情暴发。立即予血浆置换降低细胞因子水平,但病情仍进行性加重,血浆置换第 2 天合并多脏器衰竭(心、肺、肝)、消化道出血、失血性休克,放弃治疗,出院后死亡(表 1)。

例 2 予化疗后体温降至正常,HLH 指标明显好转但未达到完全缓解,血浆 EBV-DNA 于化疗 4 周时转阴,细胞因子亦明显下降。化疗 8 周评估 SF 仍高于正常,EBV-DNA、细胞因子升高,故予维持治疗。化疗第 13 周前,患儿再次出现发热,全血细胞减少,FIB 减低,SF、TG、EBV-DNA、细胞因子明显升高。给予第 13 周依托泊苷化疗,并予泼尼松龙 10 mg/kg 抑制炎症因子风暴,患儿体温无好转,立即予 DEP 方案化疗及血浆置换,病情仍无法控制,DEP 方案以及血浆置换第 2 天合并多脏器衰竭(肝、肾)、消化道出血,放弃治疗,出院后死亡(表 1)。

例 3 予化疗后体温降至正常,化疗 2 周评估 HLH 指标好转,EBV-DNA 及细胞因子明显下降。化疗第 17 天(激素减量后 3 d)患儿再次出现发热,全血细胞减少,TG、SF、EBV-DNA 升高,细胞因子明显升高。改予 DEP 方案化疗,1 d 后患儿体温降至正常,HLH 指标好转,细胞因子下降,但 EBV-DNA 呈升高趋势。DEP 方案第 19 天(泼尼松龙减量至 0.5 mg/kg)患儿再次出现发热,全血细胞、FIB 明显减少,TG、SF、细胞因子明显升高。家长不同意血浆置换,将泼尼松龙加量至 20 mg/kg 后病情仍无好转,DEP 方案第 24 天合并多脏器衰竭(心、肺、肝、肾)、消化道出血,放弃治疗后死亡(表 1)。

3 讨论

根据病因 HLH 分为原发性和继发性 2 大类。原发性 HLH 是一种由已知基因缺陷引起的 HLH,包括家族性 HLH(伴有明显家族遗传倾向)以及原发性免疫缺陷病相关性 HLH。继发性 HLH 可继发于感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、药物等。EBV-HLH 由 EBV 感染诱发,在临床上最为常见,尤其多见于亚洲儿童,可以为继发性,同时 EBV 感染也往往是具有基因突变的家族性 HLH 患者的常见诱发因素之一^[2]。

EBV 在健康人群中感染非常普遍,绝大多数 EBV

表 1 难治性 EB 病毒相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患者 3 例实验室指标

Table 1 Laboratory test results of 3 children with refractory Epstein - Barr virus - associated hemophagocytic lymphohistioscytosis

检查时间	ANC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	FIB (g/L)	sCD ₂₅ ($< 6\ 400\ ng/L$)	SF ($\mu g/L$)	血浆 EBV-DNA 拷贝/L	IFN- γ (ng/L)	IL-10 (ng/L)
病例 1									
化疗初始	0.48	77	52	1.01	>44 000.0	886.2	1.20×10^9	83.51	185.70
2 周(DEP 方案初始)	0.71	73	46	2.18	30 852.8	5 328.0	8.08×10^8	163.19	234.86
DEP 方案 15 d	0.82	88	83	1.63	>44 000.0	4 209.0	3.38×10^9	28.46	67.51
DEP 方案 16 d	0.30	65	22	0.74	未做	4 522.1	未做	>2 500.00	>2 500.00
出院时(DEP 18 d)	0.04	59	31	0.89	未做	未做	未做	未做	未做
病例 2									
化疗初始	0.36	66	51	0.76	>44 000.0	1 522.0	1.71×10^9	92.70	84.98
2 周	1.08	94	66	2.68	14 885.5	780.8	6.70×10^5	7.44	60.24
4 周	1.17	103	216	2.49	正常	129.9	阴性	6.55	21.75
8 周	3.60	110	490	2.87	正常	542.9	3.10×10^7	300.53	71.38
13 周(DEP 方案初始)	0.50	77	65	1.18	>44 000.0	1 902.6	8.29×10^9	>2 500.00	>2 500.00
出院时(DEP 2 d)	0.09	45	37	0.59	未做	未做	未做	未做	未做
病例 3									
化疗初始	0.31	68	70	0.98	>44 000.0	8 244.0	6.96×10^9	626.51	419.45
2 周	2.22	104	100	1.86	正常	458.9	1.46×10^7	49.75	36.60
17 d(DEP 方案初始)	0.92	83	75	2.40	21 384.7	563.4	2.33×10^8	883.08	463.62
DEP 方案 2 周	2.03	93	121	1.55	正常	374.2	1.46×10^9	538.82	229.47
DEP 方案 19 d	0.32	80	59	0.60	未做	60 270.0	未做	>2 500.00	>2 500.00
出院时(DEP 24 d)	0.10	71	35	0.48	未做	未做	未做	未做	未做

注:ANC:中性粒细胞绝对值;Hb:血红蛋白;PLT:血小板;FIB:纤维蛋白原;sCD₂₅:可溶性白细胞介素-2受体;SF:血清铁蛋白;IFN- γ :干扰素 γ (正常参考值 0~2.1 ng/L);IL-10:白细胞介素 10(正常参考值 1.20~4.55 ng/L) ANC:absolute neutrophil count; Hb:hemoglobin; PLT:platelet; FIB:fibrinogen; SCD₂₅:soluble interleukin - 2 receptor; SF:serum ferritin; IFN - γ :interferon gamma(normal reference value of 0 - 2.1 ng/L); IL - 10:interleukin - 10(normal reference value of 1.20 - 4.55 ng/L)

感染者呈良性自限性过程,在儿童约有 50% 的 EBV 感染表现为传染性单核细胞增多症^[3]。但是为什么会有一小部分患儿发生 EBV-HLH? 目前具体的发病机制尚不清楚。一方面由于存在原发性 HLH 基因突变,导致 CD8⁺T/NK 细胞不能清除被病毒感染的 B 淋巴细胞,抗原持续存在,从而引起淋巴细胞和组织细胞大量增殖,分泌大量细胞因子,导致发病^[2]。另一方面 EBV 感染 T 淋巴细胞后可表达潜伏膜蛋白 1(LMP-1),通过肿瘤坏死因子(TNF)相关因子及核因子- κB 途径引起细胞因子风暴,从而引起广泛组织器官损伤。另外还可通过上调活化转录因子 5 水平抑制信号淋巴细胞活化分子相关蛋白(SAP)的表达,故 LMP-1 和 SAP 可能是 EBV-HLH 发病机制中的关键因子^[6]。但北京儿童医院血液肿瘤中心临床诊治过程中大部分患儿上述基因筛查阴性,本研究中 3 例患儿亦未检测到上述基因异常,提示 EBV-HLH 可能存在其他潜在发病机制。

由于 EBV-HLH 发病机制不明,患儿异质性大,包括原发性和继发性 HLH,故 EBV-HLH 病情轻重不一、差别较大。患儿临床表现均有发热,还可表现为肝脾大、呼吸系统症状、浅表淋巴结大、黄疸、皮疹、浆膜腔积液、中枢神经系统症状、肾功能损害等^[7]。Imashuku^[8]曾将 EBV-HLH 的临床严重程度分为轻、中、重 3 度,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,病死率高。本研究所总结的 3 例患儿病初均存在反复发热、肝脾淋巴结大,

HLH 暴发后并严重凝血功能障碍及多脏器衰竭导致死亡。目前未见报道 EBV-HLH 的临床表现与其他类型 HLH 有所不同,因此,诊断时需要注意 EBV 感染既可以作为继发性 HLH 的病因,也可以作为原发性 HLH 发病的触发机制^[9]。

既往有研究报道,IFN- γ 和 IL-10 因子水平与 HLH 病情呈正相关,随 HLH 病情加重而升高、缓解而降低^[6]。而本研究亦观察到 3 例患者治疗过程中随病情好转上述细胞因子降低,病情暴发 IFN- γ 和 IL-10 亦呈爆发性升高,提示 IFN- γ 和 IL-10 是监测 HLH 活动的敏感指标。从患儿资料表中可以看出 sCD₂₅ 和 SF 与病情虽然也有对应关系,但敏感性不如 IFN- γ 和 IL-10。除细胞因子水平外,EBV-DNA 滴度变化亦与患儿的病情呈相关性。例 1、例 2 患儿 EBV-DNA 在 HLH 暴发时甚至明显高于治疗初始时,例 3 在 HLH 暴发前 5 d,体温、HLH 指标以及细胞因子相对平稳的情况下,已经出现 EBV-DNA 明显升高,提示在化疗过程中 EBV-DNA 一旦迅速升高或居高不下,患儿的病情可能会很快出现恶化。因此,EBV-HLH 患者应密切监测细胞因子和血浆 EBV-DNA 水平,以便早期发现病情变化,及早调整治疗方案。

随着国际组织细胞协会 HLH-94 以及 HLH-2004 治疗方案的应用及大量医学工作者的积极研究,EBV-HLH 的生存率有了很大提高^[4]。有研究表明早期使用依托泊苷可减少 EBV-HLH 急性期的病死率^[8]。亦有研究报

道在正规化疗方案的基础上加用利妥昔单抗(抗人 CD₂₀ 抗体)能减少 EBV-HLH 患者的 EBV 负荷,减轻炎症反应及症状,从而改善预后^[10]。本研究中 3 例患儿一经确诊立即按 HLH-94 方案加用激素和依托泊苷治疗,但化疗早期病情控制均不满意,均为难治性 EBV-HLH。3 例患儿病情暴发时均有血浆 EBV-DNA 拷贝数的明显升高,如果及时加用利妥昔单抗减低 EBV 负荷可能对控制病情有帮助。

关于难治性 EBV-HLH 患者的二线或补救治疗目前是一个全世界范围的难题,Wang 等^[11]对多中心来源的 63 例难治复发性成人 HLH 患者应用 DEP 方案化疗,其中包括 22 例 EBV-HLH,27% 的患者达到了完全缓解,49.2% 的患者部分有效。此项研究显示了 DEP 方案治疗难治性 EBV-HLH 的良好前景,但本研究中 3 例患儿在 HLH-94 方案难以控制病情时均改用 DEP 方案化疗,例 1、例 3 曾有一过性病情好转,但均不能达到完全缓解并难以避免 HLH 暴发,例 2 病情疾速进展未控制,故 DEP 方案在儿童难治性 EBV-HLH 的治疗应用中仍有待观察以及调整。北京儿童医院血液肿瘤中心同期收治的其他难治性 EBV-HLH 患儿中亦有临床表现相似者,应用 DEP 方案后 HLH 控制良好,故此 3 例患者疗效差可能还存在其他原因,如未被发现的遗传背景等,进一步的研究将对此 3 例患者的家系进行全外显子测序,寻找潜在的致病机制。

目前造血干细胞移植是唯一能治愈原发性 HLH 的方法,而对于复发或难治性 EBV-HLH,早期采用化疗治疗,必要时可进行血浆置换控制高细胞因子血症,病情稳定后及时进行造血干细胞移植也有助于改善患者预后^[10]。但患儿一旦在治疗过程中,尤其是治疗早期出现 HLH 暴发后病情疾速进展,目前尚无特别有效的化疗方案,血浆置换仍难以控制病情,例 1 和例 2 仅 2 d,例 3 患儿仅 5 d 即合并严重凝血功能障碍及多脏器衰竭导致死亡。那么是否有其他治疗方法可以暂时控制细胞因子风暴,为造血干细胞移植争取时间,提高患儿的生存率,是今后重点研究的方向之一。

有文献报道,在诊断时存在高胆红素血症 (> 18 mg/L) 和高铁蛋白血症 (> 20 300 μg/L)、EBV 载量高于 10⁹ 拷贝/mL、外周血白细胞计数 < 3 × 10⁹/L 和脾大 > 4 cm 的 EBV-HLH 患儿预后明显较差^[12]。本研究中 3 例均为小幼儿,治疗过程中无明确感染诱因而反复发热,发病初期 EBV-DNA 均 > 1 × 10⁹ 拷贝/mL,且在化疗过程中持续居高不下或下降后很快又升高,白细胞明显减少,后期持续中性粒细胞缺乏,IFN-γ 和 IL-10 水平在治疗过程中不能很快降至正常,病情活动时又呈暴发性升高,提示这些因素均可能为 EBV-HLH 的高危及预后不良的因素,进一步尚需大宗病例总结分析。

综上所述,EBV-HLH 属于严重的 EBV 感染相关疾病,对于小幼儿,在治疗过程中无感染诱因而反复发热,血浆 EBV-DNA 持续居高不下或下降后又迅速升高,持续中性粒细胞缺乏,IFN-γ 和 IL-10 水平在治疗过程中不能很快降至正常,此类患儿在治疗过程中病情容易暴发,进展急剧,病死率高。多数 EBV-HLH 的发病机制仍不十分清楚,可能存在特殊的遗传背景需要进一步明确。对于此类患儿目前尚无较好的治疗方法,如何早识别此类患儿,尽早进行造血干细胞移植是治疗的关键。

参考文献

- [1] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 605 - 611. DOI: 10. 1182/asheducation-2013. 1. 605.
- [2] Parvaneh N, Filipovich AH, Borkhardt A. Primary immunodeficiencies predisposed to Epstein-Barr virus-driven haematological diseases [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162 (5): 573 - 586. DOI: 10. 1111/bjh. 12422.
- [3] Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 390 (Pt 1): 211 - 240. DOI: 10. 1007/978-3-319-22822-8_9.
- [4] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54 (8): 563 - 568. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2016. 08. 002. The Subspecialty Group of Infectious Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. National Collaborative Group on Epstein - Barr Virus Infection in Children. Diagnostic and therapeutic principles of major non - malignant diseases associated with Epstein - Barr virus infection in children [J]. *Chin J Pediatr*, 2016, 54 (8): 563 - 568. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2016. 08. 002.
- [5] Henter JI, Horne A, Aricó 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.
- [6] 汤永民, 陈园园. EB 病毒相关性噬血细胞综合征及其分子生物学机制 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27 (15): 1137 - 1140. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-515X. 2012. 15. 001. Tang YM, Chen YY. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and its molecularbiological pathogenesis [J]. *J Appl Clin Pediatr*, 2012, 27 (15): 1137 - 1140. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-515X. 2012. 15. 001.
- [7] Gao LW, Xie ZD, Liu YY, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China [J]. *World J Pediatr*, 2011, 7 (1): 45 - 49. DOI: 10. 1007/s12519-011-0244-1.
- [8] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010 [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33 (1): 35 - 39. DOI: 10. 1097/MPH. 0b013e3181f84a52.
- [9] Toga A, Wada T, Sakakibara Y, et al. 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. DOI: 10. 1086/652752.
- [10] Chellapandian DB, Das R, Zelle KA, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162 (3): 376 - 382. DOI: 10. 1111/bjh. 12386.
- [11] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126 (19): 2186 - 2192. DOI: 10. 1182/blood-2015-05-644914.
- [12] Xue H, Chen C, Li W, et al. Analysis of prognostic risk factors in children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome [J]. *Minerva Pediatr*, 2015, 67 (3): 251 - 261.

(收稿日期: 2016-10-08)

(本文编辑: 范艳芬)