

淋巴瘤相关噬血细胞综合征临床特点

黎永谦¹ 陈素珊¹ 陈曼娜¹ 蔡宋浩¹ 叶俊彬¹ 杨琪玫¹ 杜则澎² 洪少杰¹

1.广东省汕头市中心医院血液科,广东汕头 515031;2.广东省汕头市中心医院病理科,广东汕头 515031

[摘要] 目的 探讨淋巴瘤相关噬血细胞综合征的临床特点。方法 对2012年1月~2017年6月广东省汕头市中心医院收治的18例淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者的临床资料进行回顾性分析。结果 18例患者中有T细胞淋巴瘤13例,临床分期以中晚期占多数;不同性别淋巴瘤病理类型比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.628, P > 0.05$),且淋巴瘤临床分期与发病年龄成正相关($r = 0.765, P < 0.05$),年龄越大,淋巴瘤的临床分期越晚;淋巴瘤相关噬血细胞综合征相关基因检测发现有基因缺陷9例,其中UNC13D突变6例。治疗均参照噬血细胞综合征-94方案予激素联合依托泊苷改善患者的噬血症状后逐渐过渡至化疗。18例患者中有13例死亡,EB病毒感染及严重血小板减少是淋巴瘤相关噬血细胞综合征的死亡危险因素。结论 淋巴瘤相关噬血细胞综合征临床表现多样,病死率高,多数患者存在EB病毒感染,早诊断、早治疗是关键。

[关键词] 淋巴瘤相关噬血细胞综合征;临床特点;EB病毒;基因突变

[中图分类号] R551.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2019)02(b)-0063-05

Clinical characteristics of lymphoma associated hemophagocytic syndrome

LI Yongqian¹ CHEN Sushan¹ CHEN Manna¹ CAI Songhao¹ YE Junbin¹ YANG Qimei¹ DU Zepeng² HONG Shaojie¹

1.Department of Hematology, Shantou Central Hospital, Guangdong Province, Shantou 515031, China; 2.Department of Pathology, Shantou Central Hospital, Guangdong Province, Shantou 515031, China

[Abstract] Objective To investigate the clinical characteristics of lymphoma associated hemophagocytic syndrome.

Methods The clinical data of 18 patients with lymphoma associated hemophagocytic syndrome admitted to Shantou Central Hospital from January 2012 to June 2017 was analyzed retrospectively. **Results** Among 18 patients, there were 13 cases of patients with T cell lymphoma, and the main clinical stages were moderate and advanced stages. There was no significant difference of pathological types of lymphoma in different gender ($\chi^2 = 0.628, P > 0.05$). The clinical stage of lymphoma was positively correlated with the age of onset ($r = 0.765, P < 0.05$). The older the patients were, the later the clinical stage of lymphoma was. The related gene detection of lymphoma associated hemophagocytic syndrome showed that there were 9 cases of gene mutation, among which, 6 cases had UNC13D mutations. According to hemophagocytic syndrome-94 regimen, all patients were given glucocorticoid and Etoposide to improve hemophagocytic symptoms and then gradually transferred to chemotherapy. 13 of 18 patients died. EB virus infection and severe thrombocytopenia were the major causes of death of lymphoma related hemophagocytic syndrome. **Conclusion** Lymphoma related hemophagocytic syndrome has a wide variety of clinical manifestations and high mortality. Most patients have EB virus infection. Early diagnosis and treatment is the key.

[Key words] Lymphoma associated hemophagocytic syndrome; Clinical features; EB virus; Gene mutation

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种免疫介导的危及生命的疾病。它是一类由原发或继发性免疫异常导致的过度炎症反应综合征。这种免疫调节异常主要由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖,分泌大量炎症细胞因子而引起的一系列炎症反应^[1]。临床以持续发热、肝脾肿大、血细胞减少以及骨髓、肝、脾、淋巴结组织发现噬血现象为

[基金项目] 广东省汕头市科技计划项目(汕市财教[2014]242号-47)。

主要特征。HLH可根据触发因素分为原发性和继发性两大类。原发性HLH是一种常染色体或性染色体隐性遗传病,具有明确的遗传基因缺陷;继发性HLH与各种潜在疾病相关,是由感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等多种病因启动免疫系统的活化机制所引起的一种反应性疾病,通常无家族史。淋巴瘤是导致HLH的重要病因之一,其发病率随着年龄的增长而增加,如不及时诊治,病情会迅速恶化而导致死亡。本研究对18例淋巴瘤相关HLH的临床特点进行回顾性分析。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年1月~2017年6月广东省汕头市中心医院(以下简称“我院”)收治的淋巴瘤相关HLH患者18例,淋巴瘤的诊断参照2008年WHO淋巴瘤病理分型标准^[2],根据病理形态学及免疫组化结果得出。HLH诊断标准由国际组织细胞协会2004年修订(2004-HLH诊断标准^[3]):(1)分子诊断符合HLH。在目前已知的HLH相关致病基因,如PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3B1、MAGT1等发生病理性突变。(2)符合以下8条指标中的5条。①发热。体温>38.5℃,持续>7 d。②脾大。③血细胞减少(累及外周血两系或三系)。血红蛋白<90 g/L,血小板<100×10⁹/L,中性粒细胞<1.0×10⁹/L且非骨髓造血功能减低所致。④高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症。三酰甘油>3.0 mmol/L或高于同年龄的3个标准差,纤维蛋白原<1.5 g或低于同年龄的3个标准差。⑤在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞。⑥血清铁蛋白升高:铁蛋白≥500 μg/L。⑦NK细胞活性降低或缺如。⑧sCD25(可溶性白细胞介素-2受体)升高。满足上述(1)或(2)中的5项即可诊断为HLH。诊断标准中对于分子诊断符合HLH的患者,可不必满足5条的标准。

18例患者中男11例,女7例;年龄24~76岁,中位年龄54.8岁,8例年龄>60岁,其中3例年龄>70岁;既往有冠心病史4例,糖尿病史4例,高血压病史6例,慢性阻塞性肺疾病史1例。所有患者既往均无贫血、出血等血液系统疾病史以及恶性肿瘤病史。

1.2 实验室检查

实验室检查主要包括:血常规、心肌酶、肝功能、肾功能、血清铁蛋白、血脂、D-二聚体、止凝血功能、降钙素原、C反应蛋白检测;sCD25水平测定;血EB病毒(EBV)抗体及EBV-DNA拷贝数;骨髓细胞学检查

及骨髓活检、骨髓病理形态学及免疫组化;全身CT检查或PET-CT检查。有浅表淋巴结肿大患者予淋巴结活检行病理形态学及免疫组化;发热患者常规行(双侧)血(细菌、真菌)培养。受我院仪器设备限制,未能进行NK细胞活性检测。

1.3 HLH相关基因检测

从每例患者的外周血分离纯化DNA,使用OMEGA全血DNA提取试剂盒提取DNA,用特异性PCR引物扩增并对AP3B1、LYST、PRF1、Rab27a、SH2D1A、STX11、STXBP2、UNC13D和XIAP共9种基因的外显子及附近内含子区域进行测序以及特殊单核苷酸多态性位点进行分析。测序发现的基因变异均参照NCBI db-SNP数据库和千人基因组数据库中的基因多态性信息判断是突变或单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),探讨淋巴瘤相关HLH相关基因突变的特点。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对实验数据进行分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,淋巴瘤临床分期与发病年龄的关系比较采用Spearman秩相关分析,对死亡危险因素进行COX比例风险模型分析。从确诊到死亡或随访结束定义为生存时间,Kaplan-Meier生存分析法绘制生存曲线,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴瘤病理类型及临床分期

18例淋巴瘤患者中T细胞淋巴瘤最多,占13例,其次为NK/T细胞淋巴瘤3例,弥漫大B细胞淋巴瘤1例,霍奇金淋巴瘤1例。行浅表淋巴结活检病理确诊淋巴瘤16例,骨髓活检病理确诊淋巴瘤2例。18例淋巴瘤患者中男女比例为1.57:1,不同性别淋巴瘤病理类型比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.628, P > 0.05$)。见表1。

18例中临床分期Ⅱ期2例,Ⅲ期6例,Ⅳ期10例。

表1 不同性别淋巴瘤病理类型分布情况(例)

性别	例数	T细胞淋巴瘤							
		外周T细胞淋巴瘤	血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤	皮肤脂膜炎样T细胞淋巴瘤	ALK阴性的间变性大细胞淋巴瘤	原发皮肤 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤	NK/T细胞淋巴瘤	弥漫大B细胞淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤
男	11	5	2	0	1	0	2	1	0
女	7	3	0	1	0	1	1	0	1

11例以HLH为首发症状,7例为淋巴瘤化疗过程中疾病进展伴发HLH。Spearman秩相关分析结果显示,淋巴瘤临床分期与发病年龄呈正相关($r = 0.765, P < 0.05$),即年龄越大,淋巴瘤的临床分期越晚。见表2。

2.2 临床表现

18例患者均有发热,多呈不规则热型,体温

表2 不同年龄淋巴瘤临床分期情况(例)

年龄	例数	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
20~<30岁	3	2	1	0
30~<40岁	1	0	1	0
40~<50岁	2	0	1	1
50~<60岁	4	0	1	3
60~<70岁	5	0	2	3
≥70岁	3	0	0	3

>38.5℃,持续时间>7 d,最高体温达41℃;伴有肝、脾、淋巴结肿大,其中浅表淋巴结肿大16例(88.9%),肝、脾肿大15例(83.3%),出血13例(72.2%,其中皮肤黏膜出血11例、牙龈渗血8例、鼻衄6例、消化道出血3例、血尿1例),皮肤巩膜黄染11例(61.1%),神经系统症状2例(11.1%,其中偏瘫1例、共济失调1例)。

2.3 实验室检查

外周血二系细胞减少7例,三系细胞减少11例,其中血小板<20×10⁹/L 10例,血清铁蛋白升高(>500 ng/mL) 18例,乳酸脱氢酶升高(>250 U/L)18例,纤维蛋白原降低(<1.5 g/L)17例,高甘油三酯血症(>3 mmol/L) 14例,血清总胆红素升高(>17.1 μmol/L)11例,转氨酶升高(>40 U/L)13例;EBV拷贝数增高(>1×10³ 拷贝数/mL)14例;sCD25升高16例。所有患者骨髓涂片均发现有噬血现象,噬血细胞占非红系有核细胞的2%~15%。

2.4 HLH相关基因检测结果

18例患者中,共有9例患者检测到基因缺陷:基因突变中UNC13D变异6例,STXBP2变异2例,AP3B1变异1例。本组基因检测结果见表3。

表3 9例噬血细胞综合征患者检测到的基因突变情况

患者编号	性别	年龄(岁)	诊断	突变基因	突变类型
P1	女	74	外周T细胞淋巴瘤	UNC13D	错义变异
P2	女	24	霍奇金淋巴瘤	UNC13D	错义变异
P3	男	68	血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤	UNC13D	同义变异
P4	男	51	外周T细胞淋巴瘤	UNC13D	重复变异
P5	男	26	外周T细胞淋巴瘤	UNC13D	同义变异
P6	女	38	NK/T细胞淋巴瘤	UNC13D	错义变异
P7	男	69	弥漫大B细胞淋巴瘤	STXBP2	错义变异
P8	男	41	血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤	STXBP2	同义变异
P9	男	29	外周T细胞淋巴瘤	AP3B1	错义变异

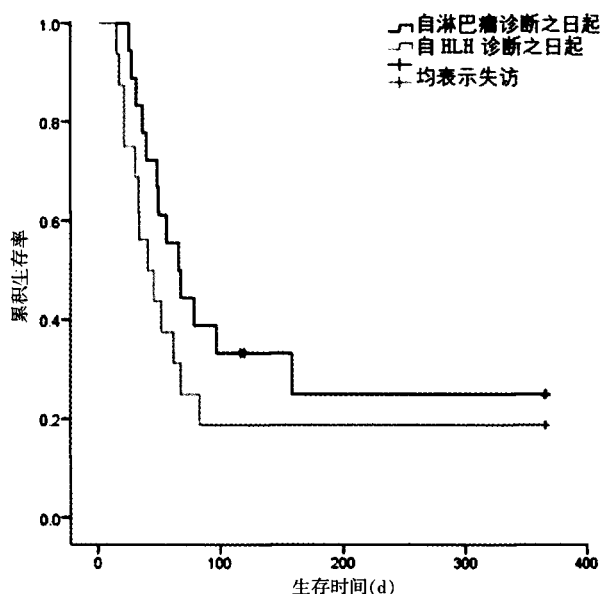
2.5 治疗经过

18例患者均参照HLH-94方案^[4]给予地塞米松:第1~2周10 mg/(m²·d),第3~4周5 mg/(m²·d),第5~6周2.5 mg/(m²·d),第7周1.25 mg/(m²·d),第8周减量至停药;联合依托泊苷(VP16),每周2次,<40岁每次75~100 mg/m²,≥40岁50~75 mg/m²。当患者噬血症状改善及一般情况好转后逐渐过渡至化疗。其中4例T细胞淋巴瘤应用DA-EPOCH方案(依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)治疗,1例霍奇金淋巴瘤应用ABVD方案(多柔比星、博来霉素、长春地辛、达卡巴嗪),其余13例非霍奇金淋巴瘤应用CHOP方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)。同时根据病情予以支持治疗,包括应用粒细胞集落刺激因子,输注免疫球蛋白、红细胞、血小板、纤维

蛋白原等。

2.6 随访18例HLH患者生存曲线

采用电话随访和查阅住院或门诊病历资料方式进行随访,随访时间截止至2017年10月31日,随访12个月,中位随访时间85.3 d(25~365 d)。18例患者中,3例经治疗病情好转,至今存活(弥漫大B细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤各1例);13例患者死亡,死亡原因为重症感染5例、DIC3例、急性肝衰竭3例、呼吸循环衰竭2例,病死率为72.2%;2例患者病情恶化自动出院而失访。18例患者自淋巴瘤诊断之日起中位生存时间为85.3 d,自HLH诊断之日起中位生存时间为53 d。见图1。



HLH:噬血细胞性淋巴组织细胞增生症
图1 18例HLH患者生存曲线

2.7 死亡危险因素分析

13例死亡患者中有12例存在EBV拷贝数增高(>1×10³ 拷贝数/mL),占总病死率的92.3%;10例存在严重血小板减少(<20×10⁹/L,需输注血小板);7例患者血清总胆红素明显升高(大于正常值4倍,即>68.4 μmol/L);而3例存活患者发病时均未感染EB病毒,EBV拷贝数(<1×10³ 拷贝数/mL)。进一步行COX比例风险模型分析,血小板减少与死亡风险相关(P<0.05);EBV病毒滴度升高与死亡风险相关(P<0.05),但HR较低,可能与本组病例数较少有关。血清总胆红素升高与死亡风险无显著相关性(P>0.5)。见表4。

3 讨论

HLH是一种由遗传性或获得性免疫功能异常导致的以病理性炎性反应为主要特征的临床综合征,发

表4 淋巴瘤相关噬血细胞综合征死亡危险因素
COX比例风险模型分析

因素	B	SE	Waldχ ²	P值	HR	HR的95%CI	
						下限	上限
血小板减少	-1.528	0.705	4.693	0.030	0.217	0.054	0.865
EB病毒	-6.298	2.620	5.777	0.016	0.002	0.000	0.313
血清总胆红素升高	1.873	1.026	3.331	0.068	6.505	0.871	48.594

病机制尚未完全明确,目前认为T淋巴细胞和巨噬细胞的过度增殖和活化以及细胞因子风暴的形成是其最主要的病理生理基础。由于其临床表现复杂且缺乏特异性,极易误诊、漏诊,病情进展凶险,预后差。因此,深入了解HLH的临床特征,有助于临床医师准确、及时作出诊断及预后评估。

由于触发因素不同,HLH分为原发性和继发性两大类。原发性HLH由遗传基因缺陷引起,NK细胞和细胞毒淋巴细胞功能的减低或缺乏导致过度免疫激活是其发病基础;由于基因缺陷导致NK细胞及细胞毒性T细胞功能受损,穿孔蛋白/颗粒酶途径障碍,无法有效杀灭靶细胞,引起组织细胞、T细胞受到持续活化,分泌大量的炎性因子、化学因子等,导致HLH的发生^[9]。原发性HLH多发生于儿童,2岁以内发病者占90%以上,且大多有阳性家族史^[6]。但是,临床上以继发性HLH多见,可发生于各个年龄阶段,以感染、恶性肿瘤、自身免疫疾病引起居多^[7],多是某种原因启动了免疫系统的活化机制引起的一种反应性疾病。淋巴瘤是导致HLH的重要病因之一,发病率随着年龄的增长而增加,多见于外周T细胞淋巴瘤和NK/T细胞淋巴瘤。本组18例患者中T细胞淋巴瘤13例、NK/T细胞淋巴瘤3例,共占88.9%,与文献报道相符^[7]。

淋巴瘤相关HLH是指由淋巴瘤作为主要诱因导致的HLH或在淋巴瘤治疗过程中出现的HLH^[8],根据发生时间的区别,分为淋巴瘤诱导的HLH和化疗期合并的HLH两大类。①淋巴瘤诱导的HLH:发生在淋巴瘤治疗之前,可早于确诊淋巴瘤之前发生,也可于淋巴瘤诊断的同时发生,或在淋巴瘤疾病进展或复发时出现。这可能与肿瘤细胞分泌的细胞因子(如γ干扰素、白细胞介素6等)导致高炎性因子状态有关。这类HLH以T细胞或NK细胞淋巴瘤最多见,其次是弥漫大B细胞淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤。②化疗期合并的HLH:在淋巴瘤化疗过程中出现,主要原因是患者在化疗后机体免疫功能受到抑制,在病毒感染、侵袭性真菌感染及细菌感染的刺激下出现HLH的临床表现。此时,患者的淋巴瘤往往处于缓解状态。本组18例患者中,11例以HLH为首发症状,7例为淋巴

瘤化疗过程中疾病进展伴发HLH。对于淋巴瘤诱导的HLH患者,本研究先采用HLH-94方案控制HLH,待噬血状态得到初步控制就给予淋巴瘤的标准化疗;而对于化疗期合并的HLH患者,则暂停正在进行的化疗,给予对症支持治疗基础上行HLH-94方案控制噬血状态。

目前报道的HLH病死率在20.4%~88.0%之间,各研究组报道的差异可能与观察时间有关^[9]。在所有的致病因素中,以淋巴瘤相关的HLH患者预后最差,其中T细胞淋巴瘤较B细胞淋巴瘤预后更差^[10]。本组18例患者中,13例死亡,2例患者病情恶化自动出院,病死率为72.2%。死亡患者中12例发生EB病毒感染,占92.3%。研究显示,无论是存在已知基因缺陷的原发性HLH、恶性肿瘤相关HLH,还是风湿免疫病相关HLH患者,EB病毒感染都可能参与复杂的疾病过程中^[11]。本组通过对18例淋巴瘤相关HLH的死亡危险因素分析发现,EB病毒感染是淋巴瘤相关HLH的死亡危险因素。因此,对疑似HLH的患者,在诊断过程中进行疱疹病毒感染相关检测及筛查,对协助寻找HLH的病因或诱因具有重要意义。另外,由于严重血小板减少($<20 \times 10^9/L$)可导致脑出血、消化道出血等重要脏器的出血而增加患者死亡风险,故对严重血小板减少患者应加强血小板输注,防止出血,改善凝血功能等。

目前认为,HLH由基因突变引起,涉及到的突变基因主要包括编码穿孔素的基因PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、AP3β1、LYST、Rab27a、SH2D1A、BIRC4、ITK、MAGT1等。根据国外相关研究报道^[11],HLH主要发生于同一种族人群中,各种类型的基因突变的发生有地域性特征,突变率因种族的不同而不同。而据现有资料显示,中国人发生HLH以UNC13D基因突变最常见^[12],其次是PRF1突变^[13]。本组18例患者检测到基因变异的有9例,大部分为UNC13D变异,与上述文献报道相符。

目前淋巴瘤相关性HLH发病机制尚不明确,可能与淋巴瘤释放细胞毒功能相关的抑制性蛋白及多数患者存在的穿孔素基因异常有关。Clementi等^[14]和Katano等^[15]也分别在淋巴瘤和EBV-HLH患者中发现PRF1基因突变。尽管临床上对HLH的认识不断更新,但其发病机制所涉及的因素仍不十分明确,由恶性肿瘤、感染或风湿免疫性疾病等多种病因导致的HLH^[16-17],无论哪一种类型,在疾病活动期治疗上均以控制过度炎症状态为主,但后续治疗则以控制诱发HLH的原发病为主,同时防治原发病的进展和HLH的

再活化^[18]。

总之,HLH 临床表现错综复杂,诊断难度较大,对淋巴瘤合并发热、肝脾肿大、血细胞减少、铁蛋白升高的患者,应警惕 HLH 的发生。由于其预后差,早诊断、早治疗是关键。同时,应通过临床病例的收集,研究 HLH 的发病机制及探索更有效的治疗方案,以进一步提高诊治水平。

[参考文献]

- [1] 王昭.如何诊断噬血细胞综合征[J].中华血液学杂志,2016,37(7):550-553.
- [2] Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research [J]. Hemotol Am Soc Hematol Educ Program,2009:523-531.
- [3] Henter JI, Horne A, Aricò M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guideline for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer,2007,48(2):124-131.
- [4] Henter JI, Aricò M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society [J]. Med Pediatr Oncol,1997,28(5):342-347.
- [5] Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH [J]. Br J Haematol, 2013,161(5):609-622.
- [6] Wang Y, Wang Z, Zhang J, et al. Genetic features of late onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adolescence or adulthood [J]. PLoS One,2014,9(9):e107386.
- [7] 李硕,王晶石,王旖旎,等.147例噬血细胞综合征病因及预后分析[J].临床血液学杂志,2014,27(7):559-563.
- [8] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会.淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J].中华医学杂志,2018,98(18):1389-1393.
- [9] Hayden A, Park S, Giustini D, et al. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review [J]. Blood Rev,2016,30(6):411-420.
- [10] Revière S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients [J]. Am J Med,2014,127(11):1118-1125.
- [11] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. Lancet,2014,383(9927):1503-1516.
- [12] Zhang K, Chandrakasan S, Chapman H, et al. Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood,2014,124(8):1331-1334.
- [13] 牛钰,何爱丽,张玉刚.嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症研究进展[J].中国实验血液学杂志,2010,18(1):262-267.
- [14] Clementi R, Locatelli F, Dupre L, et al. A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the perforin gene [J]. Blood,2005,105(11):4424-4428.
- [15] Katano H, Ali MA, Patera AC, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation [J]. Blood,2004,103(5):1244-1252.
- [16] Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune disease: analysis of 30 cases [J]. Rheumatology (Oxford),2008,47(11):1686-1691.
- [17] Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2015,2015:177-182.
- [18] 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.

(收稿日期:2018-07-25 本文编辑:张瑜杰)