·论著·

自身免疫病相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 16 例临床特征

任飞凤，陈　林，黄文瀚，罗　蕾，周　俊，黄冬梅，沈　敏，唐　琳
作者单位：400010 重庆，重庆医科大学附属第二医院风湿免疫科（任飞凤、黄文瀚、罗蕾、周俊、黄冬梅、唐琳）；400010 重庆，重庆医科大学附属第二医院血液科（陈林）；100730 北京，中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 风湿免疫病学教育部重点实验室（沈敏）
通信作者：唐琳，E-mail：hopetang@ 163.com
DOI：10. 3969/j. issn. 1673-8705. 2019. 01. 003

【摘要】　**目的**　探讨自身免疫病相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（autoimmune associated hemophagocytic lymphohistiocytosis，AAHLH）患者的临床特点。**方法**　收集并整理 16 例 AAHLH 患者的基础疾病、并发感染情况、临床、实验室检查、治疗及预后情况。**结果**　基础疾病：系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）7 例，类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）1 例，SLE 并发 RA 1 例，原发性干燥综合征（primary Sjogren's syndrome，pSS）1 例，皮肌炎（dermatomyositis，DM）1 例，未分化结缔组织病（undifferentiated connective tissue disease，UCTD）5 例。部分患者同时并发感染，包括病毒感染 4 例，细菌感染 3 例，混合感染 7 例，感染部位以肺部为主。临床表现：高热（100%）、肝肿大（18. 8%）、脾肿大（68. 8%）、淋巴结肿大（75%）、皮疹（62. 5%）、关节炎（68. 8%），并发弥漫性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）3 例（18. 8%）。实验室检查：血细胞减少（100%）、肝功能异常（87. 5%）、高甘油三脂血症（100%）、低纤维蛋白原血症（43. 8%）、铁蛋白>500 μg/L（100%）、可溶性 CD25（sCD25）≥2 400 U/ml（75%）、NK 细胞活性降低（100%）。骨髓检查有成熟的单核巨噬细胞吞噬血细胞现象占 56. 3%。经过积极抗感染、治疗原发病以及经人免疫球蛋白、糖皮质激素、免疫抑制剂治疗，存活 12 例，病情恶化自动出院 3 例后死亡，在院死亡 1 例。**结论**　AAHLH 临床表现多样，容易并发感染，病死率高。sCD25 水平高可能是 AAHLH 预后的不良因素。

【关键词】自身免疫病相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症；临床特点；治疗
基金项目：国家自然科学基金面上项目（81771738）

Clinical features of 16 cases of autoimmune associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

REN Fei-feng，CHEN Lin，HUANG Wen-han，LUO Lei，ZHOU Jun，HUANG Dong-mei，SHEN Min，TANG Lin
Department of Rheumatology，The Second Affiliated Hospital，Chongqing Medical University，Chongqing 400010，China（REN Fei-feng，HUANG Wen-han，LUO Lei，ZHOU Jun，HUANG Dong-mei，TANG Lin）；Department of Hematopathology，The Second Affiliated Hospital，Chongqing Medical University，Chongqing 400010，China（CHEN Lin）；Department of Rheumatology，Peking Union Medical College Hospital，Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College，Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology，Ministry of Education，Beijing 100730，China（SHEN Min）
Corresponding author：Tang Lin，E-mail：hopetang@ 163.com

【**Abstract**】**Objective**　To analyze the clinical features of patients with autoimmune associated hemophagocytic lymphohistiocytosis（AAHLH）. **Methods**　To collect and collate the basic diseases，co-infection，clinical，laboratory examination，treatment，and prognosis of diseases of 16 patients with AAHLH. **Results**　The basic diseases include systemic lupus erythematosus（SLE）（$n=7$），rheumatoid arthritis（RA）（$n=1$），

万方数据

SLE complicated with RA ($n=1$), primary Sjogren's syndrome ($n=1$), dermatomyositis ($n=1$), undifferentiated connective tissue disease ($n=5$). Some patients combined with infection at the same time, including: 4 cases of viral infection, 3 cases of bacterial infection, 7 cases of mixed infection, the infection site was mainly in the lungs. Clinical manifestations: high fever (100%), hepatomegaly (18.8%), splenomegaly (68.8%), lymphadenopathy (75%), skin rashes (62.5%), and arthritis (68.8%) and also 3 patients with disseminated intravascular coagulation (DIC) (18.8%). Laboratory tests showed: hematopenia (100%), hepatic insufficiency (87.5%), hypertriglyceridemia (100%), hypofibrinogenemia (43.8%), serumferritin > 500 μg/L (100%), soluble CD25 (sCD25) ≥ 2 400 U/ml (75%), and NK cell activity decreased (100%). Bone marrow examination showed the phagocytosis of mature mononuclear macrophages, accounting for 56.3%. After active anti-infection, treatment of primary disease and treatment with human immunoglobulin, glucocorticoid and immunosuppressive agents, 12 patients survived, 3 patients died after their condition deteriorated and 1 patient died in hospital. **Conclusions** AAHLH has a variety of clinical manifestations, is prone to co-infection, and has a high fatality rate. High sCD25 level may be a prognostic factor for AAHLH.

【**Key words**】Autoimmune associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; Clinical features; Treatment

Fund program: The State Natural Science Fund projects (81771738)

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（hemo-phagocytic lymphohistiocytosis，HLH）又称噬血细胞综合征（hemophagocytie syndrome，HPS），是由单核巨噬细胞和淋巴细胞非恶性增殖活化，产生细胞因子风暴，导致严重甚至致命性炎症状态[1-2]。根据病因可将 HLH 分为原发性 HLH 和继发性 HLH 两大类，原发性 HLH 多伴有性染色体或常染色体隐性遗传[3]，多在 2 岁前发病，国内罕见；继发性 HLH 可出现于任何年龄段，可由感染、肿瘤、药物、自身免疫性疾病以及移植后等引发。AAHLH 亦称巨噬细胞活化综合征（macrophage activation syndrome，MAS）作为一种特殊类型，其临床表现及预后与其他类型 HLH 有所差异。为提高对 AAHLH 的认识，对本科 2016 年 1 月至 2018 年 8 月临床诊断的 16 例 AAHLH 患者的临床资料进行回顾性分析。

1 对象与方法

1.1 对象

收集并整理 2016 年 1 月至 2018 年 8 月在重庆医科大学附属第二医院风湿免疫科住院并诊断为 AAHLH 的患者 16 例，患者均确诊自身免疫性疾病，且均符合 2004 年国际组织细胞学会制定的 HLH 诊断标准[4]。符合以下 8 条指标中的 5 条即可诊断 HLH：（1）发热：持续>7 d，最高体温>38.5 ℃；（2）脾大（肋下≥3 cm）；（3）血细胞减少：影响 2 或 3 系外周血细胞且非骨髓造血功能减低所致（血红蛋白<90 g/L，中性粒细胞<1.0×10^9/L，血小板<100×10^9/L）；（4）高三酰甘油血症和（或）低纤维蛋白原血症：禁食后三酰甘油≥3 mmol/L，纤维蛋白原≤1.5 g/L；（5）骨髓、脾或淋巴结中发现噬血现象而无恶变证据；（6）NK 细胞活性降低或缺乏（根据当地实验室指标）；（7）铁蛋白≥500 μg/L；（8）sCD25 增高。

1.2 辅助检查

16 例患者均检查血常规、肝功能、肾功能、血脂、凝血功能、血浆 D-二聚体、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、C 反应蛋白（c reactive protein，CRP）、降钙素原、乳酸脱氢酶、铁蛋白、sCD25、白细胞介素（interleukin，IL）-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子 α（tumour necrosises factor，TNF），血、淋巴结、咽拭子 Epstein-Barr（EB）病毒-DNA，嗜肺军团菌抗体、肺炎支原体抗体、Q 热立克次体抗体、肺炎衣原体抗体、腺病毒抗体、呼吸道合胞病毒抗体、甲型流感病毒抗体、乙型流感病毒抗体、副流感病毒抗体，细小病毒 B19 IgM，巨细胞病毒 IgM，巨细胞病毒-DNA，单纯疱疹病毒 IgM，风疹病毒 IgM，弓形虫抗体 IgM，血培养、痰培养；免疫学指标包括：抗核抗体、抗可提取性核抗原（extractable nuclear antigen，ENA）抗体、抗双链 DNA 抗体，抗磷脂抗体，抗人球蛋白试验，免疫球蛋白，补体 C3、C4，类风湿因子，抗环瓜氨酸肽抗体，抗角蛋白抗体，血管炎抗体谱；腹部彩超或 CT，胸部 CT，心脏彩超，骨髓细胞学、骨髓活检，2 例患者行 NK 细胞活性检查。根据患者死亡情况分为存活组及死亡组，对可能影响预后的实验室检查进行对比。

万方数据

1.3　统计学处理

应用描述性统计方法，统计 16 例患者的基础疾病、并发感染情况、临床、治疗及预后情况。年龄采用算数平均数统计集中趋势指标。实验室检查采用中位数及四分位数方法描述。分类变量应用百分数表示。预后因素及 EB 病毒感染与未感染的对比分析采用卡方检验（总样本量<40，故采用 Fisher 精确检验），当有频数等于 0 时，采取每一频数均增加 0.5 的方法计算。

2　结果

2.1　一般情况及临床表现

16 例患者中男性 2 例，女性 14 例，年龄 15~77 岁，平均年龄（41.38±16.573）岁。基础疾病：SLE 7 例，其中 5 例为疾病活动期（SLEDAI 评分大于 4 分）；RA 1 例；SLE 并发 RA 1 例，SLE 疾病活动；pSS 1 例；DM 1 例；UCTD 5 例。部分患者诊断 AAHLH 同时并发感染，包括病毒感染 4 例，细菌感染 3 例，混合感染 7 例，感染部位以肺部为主（表 1）。

16 例患者临床表现多样（表 1），均有不同程度发热（100%），其中高热占 81.3%；网状内皮系统明显受累，表现为肝肿大（3/16，18.8%）、脾肿大（11/16，68.8%）、淋巴结肿大（12/16，75%）；皮疹 10 例（62.5%），关节炎 11 例（68.8%），并发 DIC 3 例（18.8%）（表 1）。16 例患者中 9 例胸部 CT 可见肺部炎症（56.3%）。

2.2　实验室检查

16 例患者均有不同程度的血细胞减少；血红蛋白82（58.5，103）g/L，白细胞 2.05×10^9/L

表 1　16 例 AAHLH 患者临床特征、治疗及预后

Table 1　Clinical characteristics，treatment，and prognosis of 16 patients with AAHL

患者编号	性别	确诊年龄	AID	发热	肝大	脾大（肋下≥3 cm）	淋巴结肿大	皮疹	关节炎	发生 HLH 时原发病是否活动	HLH 诱因	治疗	预后
1	男	33	SLE	高热	−	−	−	−	−	+	肺炎	地米+VP-16+环孢素	存活
2	女	27	SLE	高热	−	−	+	+	+	+	EB 病毒-DNA、重症肺炎	地米	存活
3	女	38	SLE	高热	+	+	+	+	−	+	EB 病毒-DNA、草绿色链球菌、肺炎	地米+VP-16+丙球	存活
4	女	24	SLE	高热	−	+	+	+	+	+	EB 病毒-DNA	地米+环孢素+丙球	存活
5	女	49	SLE	高热	−	+	+	+	+	+	EB 病毒-DNA、重症肺炎	甲强龙+环孢素+丙球	存活
6	女	26	SLE	中度发热	−	+	+	−	+	−	−	地米+VP-16+环孢素	死亡
7	女	58	SLE	高热	+	+	−	+	−	−	EB 病毒-DNA	地米+环孢素+丙球	死亡
8	女	15	SLE、RA	高热	+	+	+	−	+	+	EB 病毒-DNA、肺炎	地米+丙球	存活
9	女	41	DM	高热	−	−	+	+	+	−	单纯疱疹病毒 IgM 抗体、肺炎	地米+VP-16+环孢素	存活
10	女	45	pSS	中度发热	_	+	+	+	+	−	−	地米+VP-16+丙球	存活
11	女	44	RA	高热	−	+	+	−	+	−	EB 病毒-DNA	地米	存活
12	女	52	UCTD	中度发热	−	+	+	−	+	−	副流感病毒 IgM 抗体	抗感染、保肝、对症	存活
13	男	59	UCTD	高热	−	−	−	+	−	−	阴沟肠杆菌、粪肠球菌	地米+VP-16+环孢素	死亡
14	女	77	UCTD	高热	−	+	−	−	−	−	肺炎	地米+环孢素+丙球	死亡
15	女	21	UCTD	高热	−	−	+	+	+	−	肺炎	地米	存活
16	女	53	UCTD	高热	−	+	+	+	+	−	EB 病毒-DNA、肺炎	地米	存活

AID：自身免疫性疾病；SLE：系统性红斑狼疮；RA：类风湿关节炎；DM：皮肌炎；pSS：原发性干燥综合征；UCTD：未分化结缔组织病；地米：地塞米松；VP-16：依托泊苷

万方数据

(1.075×10^9, 2.788×10^9)，血小板 66.5×10^9/L (36×10^9, 86.5×10^9)。肝功能异常 14 例 (87.5%)，白蛋白 25.85 (23.85, 28.3) g/L，谷丙转氨酶 33.5 (17.5, 171.75) U/L，谷草转氨酶 75.5 (33.25, 563.5) U/L，碱性磷酸酶 124 (67.75, 199.5) U/L，γ-谷氨酰基转移酶 71.5 (33.5, 133.5) U/L，乳酸脱氢酶 560.5 (356.5, 921.25) U/L。甘油三脂 2.855 (2.16, 3.47) mmol/L，其中≥3 mmol/L 8 例；纤维蛋白原 2.485 (0.9, 5.308) g/L，其中≤1.5 g/L 7 例 (43.8%)。ESR 35 (18.75, 83.75) mm/h；CRP 109.35 (52.99, 135.05) mg/L；铁蛋白>500 μg/L 16 例，其中≥1 500 μg/L 15 例；sCD25 2 799.5 (2 403, 7 209.25) U/ml，其中≥2 400 U/ml 12 例 (75%)，≥7 500 U/ml 4 例；IL-6 13.5 (7.75, 44.5) pg/ml，IL-10 37.75 (27.15, 252.25) pg/ml，TNF-α 32.6 (21.375, 46.65) pg/ml。两例患者完善淋巴细胞亚群检查提示 NK 细胞活性均降低。高球蛋白血症 (免疫球蛋白 IgG 大于正常上限值的 50%) 6 例。9 例 (56.3%) 患者骨髓涂片检查有成熟的单核巨噬细胞吞噬血细胞现象。病原学检查 EB 病毒感染患者 8 例，对比 EB 病毒感染组与未感染组临床表现、实验室检查及预后，骨髓发现噬血现象在感染组与未感染组差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，EB 病毒未感染者骨髓更易发现噬血现象，其他指标未发现统计学差异。

2.3 治疗及转归

16 例患者在积极抗感染、抗病毒、对症支持治疗基础上，其中 14 例根据 HLH-2004 方案予以地塞米松 10 mg/ (m^2·d)，连续 2 周，第 3 周开始减半量，连续 2 周，以后每隔 2 周减半直至第 8 周减停；1 例使用甲强龙 500 mg 冲击治疗 3 d 后改 1 mg/ (kg·d) 泼尼松继续治疗。14 例患者中联合使用依托泊苷 (VP-16) 6 例，联合使用环孢素 7 例，联合使用人免疫球蛋白静脉输注者 6 例；1 例使用保肝、对症治疗。经上述治疗后存活 12 例，病情恶化自动出院 3 例 (2 例 SLE，1 例 UCTD，电话随访 3 例患者均死亡)，在院死亡 1 例 (UCTD，死于多器官功能衰竭及感染性休克)，总体病死率为 25%，男性病死率 50%，女性病死率 21% (表 1)。对预后可能有影响的各项实验室检查对比显示 (表 2)，sCD25 在存活组与死亡组的差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，其他指标未发现统计学差异。

3 讨论

Ramos-Casals 等[5]报道 2 197 例 HLH 患者，其中继发性 HLH 的病因为自身免疫性疾病占 10%；Fukaya 等[6]报道自身免疫性疾病的 HLH 患病率约为 3%；年龄越大，发生率可能更高，65 岁以上自身免疫性疾病人群的 HLH 患病率增至约 9%[6-7]。既往文献报道，不同自身免疫性疾病 HLH 患病率各异，最常见为成人斯蒂尔病 (adult onset still's disease, AOSD)、DM、pSS、SLE[6,8-10]。自身免疫性疾病并发 HLH 患者中 SLE 占 55%，AOSD 占 22%，RA 占 7%，血管炎患者占 5%，UCTD 占 11%[5]。本研究 AAHLH 基础疾病以 SLE 多见，约占 50%，活动期 SLE 更易导致 HLH 的发生；其次为 UCTD，约占 31.3%，较文献报道多，且本研究无 AOSD 患者，数据差异可能与本研究的样本量少有关系。

HLH 是由巨噬细胞过度活化所致，而巨噬细胞主要分布于人体的骨髓、肝、脾、淋巴结、肺、脑、疏松结缔组织以及腹膜等处，因此临床表现是以发热、血细胞减少、凝血障碍及肝、脾、淋巴结肿大为特征，也可出现肺、中枢神经系统、皮肤、肾脏受累[5,11-14]，一般为急性或亚急性 (1~4 周) 起病。文献报道，近 80% 的 HLH 患者伴肝功能异常，少数患者可发生肝窦阻塞综合征以及急性肝衰竭[11]，本研究肝功能异常患者占 87.5%，然而未

表 2 存活组与死亡组实验室检查对比 [n (%)]

Table 2 Comparison of laboratory tests between the survival group and the death group [n (%)]

分组	CRP>95 mg/L	铁蛋白≥1 500 μg/L	sCD25>7 500 U/ml	骨髓发现噬血现象	TG≥3 mmol/L	EB 病毒感染
存活组	6 (50)	11 (92)	1 (8)	6 (50)	7 (58)	7 (58)
死亡组	4 (100)	4 (100)	3 (75)	3 (75)	1 (25)	1 (25)
P 值	0.187	0.681	0.027	0.392	0.285	0.285

万方数据

CRP：C 反应蛋白；sCD25：可溶性 CD25；TG：甘油三酯

并发 HLH 的 SLE 和 UCTD 患者肝损并不常见，因此当 SLE 或 UCTD 患者出现肝脏损伤并发发热、DIC 时需警惕并发 HLH。文献报道，大于 25%～30%的 HLH 患者出现中枢神经系统受累[12]，当患者同时出现血小板下降、DIC、肝衰竭时，中枢神经系统受累和消化道出血风险很高，本研究尚未发现中枢神经系统受累患者，可能与样本量少有关。文献报道，95%的 HLH 患者并发 DIC[11]，本研究中并发 DIC 的患者占 18.8%，两者比例差异大，可能与 AAHLH 预后比 HLH 预后好有关。本研究血细胞减少、皮疹、肺受累比例较文献报道的一般 HLH 患者多[5,12-14]，可能系自身免疫性疾病本身易累及血液系统、皮肤黏膜、肺，而且自身免疫性疾病患者免疫力低下，容易并发感染以及肺部感染可能诱发 HLH。本研究 16 例患者发热、肝脾肿大、低纤维蛋白原、甘油三酯>3.0 mmol/L、铁蛋白>500 μg/L、sCD25>2 400 U/ml 的比例与文献报道的 HLH 患者基本一致[5,15]。

AAHLH 的诱因包括自身免疫性疾病本身活动、感染、使用免疫抑制及并发肿瘤等，SLE、AOSD 常与疾病本身活动有关，而 RA、混合性结缔组织病、原发性干燥综合征、结节性多动脉炎、系统性硬化病与感染有关。任何感染均可导致 AAHLH，包括病毒、细菌、真菌、寄生虫，以病毒感染最常见，尤其是 EB 病毒[16]。本研究单纯 EB 病毒感染及 EB 病毒并发细菌感染导致肺炎或败血症者为最常见伴发因素。究其原因如下：EB 病毒的受体是 B 细胞表面标志之一 CD21，人感染 EB 病毒后 EB 病毒就终生存在于 B 细胞里，只是大部分免疫功能正常的人 EB 病毒感染处于静止期，而自身免疫性疾病患者的 B 细胞过度增殖、活化，导致部分患者 EB 病毒持续感染或诱发 EB 病毒激活；同时，EB 病毒感染后可造成 B 细胞异常增殖，激活针对自身抗原的 B 细胞克隆，从而引起自身免疫性损伤[17-18]。文献报道免疫抑制剂的使用也可以导致本病[19-20]，但本研究尚未发现与药物相关的 AAHLH。

Park 等[21]研究表明 AAHLH 患者巨噬细胞的过度活化是由机体 NK 细胞缺陷导致。同时，Nagafuji 等[22]报道由于穿孔素和颗粒酶 B 的低表达导致 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞功能缺陷，使得细胞因子 IFN-γ、粒细胞-巨噬细胞刺激因子（GM、CSF）、TNF-α、IL-1、IL-6、IL-18 等大量分泌，活化淋巴细胞、巨噬细胞，巨噬细胞吞噬功能增强，导致 HLH 发生。研究发现，AAHLH 的促炎性因子 IL-1、IL-6、TNF-α 水平均高于其他类型 HLH[23]，本研究 IL-6、IL-10 升高者占 87.5%，普遍存在 TNF-α 升高（100%）。此外，自身免疫性疾病患者也可以由自身抗体或免疫复合物的 Fc 段与组织细胞受体结合引起 HLH 的发生[24]。

本研究 16 例患者的存活率为 75%，与文献报道的 AAHLH 存活率相当，但较其他病因导致的 HLH 患者存活率明显升高[6,12]。文献报道，AAHLH 患者总死亡率约为 12.9%～38.5%，男性、皮肌炎、Hb<80 g/L、CRP>50 mg/L 提示与不良预后密切相关[6,12]。本研究样本量少，但根据本研究数据，sCD25 水平高的患者可能死亡率较高。

自身免疫性疾病患者常伴发热、全血细胞减少、脾大等类似 HLH 的临床表现，两者临床表现部分重叠，易造成误诊或漏诊。在临床工作中若自身免疫性疾病患者出现持续高热、肝脾大、肝功能损伤等表现时，应警惕 HLH 的发生，及时筛查 HLH 相关的实验室指标，如乳酸脱氢酶、铁蛋白、纤维蛋白原、甘油三酯、sCD25。

综上，AAHLH 临床表现多样，容易并发感染，病死率高。无 EB 病毒感染的患者，骨髓可能更易发现噬血现象，sCD25 水平高可能是 AAHLH 的预后不良因素。

参 考 文 献

[1] Halyabar O，Chang MH，Schoettler ML，et al. Calm in the midst of cytokine storm：a collaborative approach to the diagnosis and treatment ofhemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome [J]. Pediatr Rheumatol Online J，2019，17：7.

[2] Esteban YM，de Jong JLO，Tesher MS. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Ann，2017，46：309-313.

[3] Janka GE. Hemophagocytic syndrome [J]. Blood Rev，2007，21：245-253.

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

[5] Ramos-Casals M，Brito-Zerón P，López-Guillermo A，et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. Lancet，2014，383：1503-1516.

[6] Fukaya S，Yasuda S，Hashimoto T，et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases：analysis of 30 cases [J]. Rheumatology，2008，47：

万方数据

1686-1691.

[7] Tabata R, Tabata C, Terada M, et al. Hemophagocytic syndrome in elderly patients with underlying autoimmune diseases [J]. Clin Rheumatol, 2009, 28: 461-464.

[8] Hot A, Toh ML, Coppéré B, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients [J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89: 37-46.

[9] Yajima N, Wakabayashi K, Odai T, et al. Clinical features of hemophagocytic syndrome in patients with dermatomyositis [J]. J Rheumatol, 2008, 35: 1838-1841.

[10] Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome [J]. Medicine (Baltimore), 2006, 85: 169-182.

[11] Chang Y, Cui M, Fu X, et al. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome: A single-center retrospective study [J]. Oncol Lett, 2018, 16: 1275-1284.

[12] Shunichi K, Yohko M. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults [J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66: 2297-2307.

[13] Cai G, Wang Y, Liu X, et al. Central nervous system involvement in adults with haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center study [J]. Ann Hematol, 2017, 96: 1279-1285.

[14] Rubio Barbón S, González García ME, Cienfuegos Basanta Mdel C, et al. Hemophagocytic syndrome. Study of 16 cases [J]. Med Clin (Barc), 2009, 133: 74-75.

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

[16] 吴道香, 王旖旎. 风湿免疫相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症发病机制的研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51: 243-245.

[17] Sabbatini A, Bombardieri S, Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA I [J]. Eur J Immunol, 1993, 23: 1146-1152.

[18] Lu JJ, Chen DY, Hsieh CW, et al. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan [J]. Lupus, 2007, 16: 168-175.

[19] Atteritano M, David A, Bagnato G, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16: 1414-1424.

[20] Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review [J]. Arthritis Rheum, 2003, 49: 633-639.

[21] Park YW, Kee SJ, Cho YN, et al. Impaired differentiation and cytotoxicity of natural killer cells in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60: 1753-1763.

[22] Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Haematologica, 2007, 92: 978 -981.

[23] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Eur J Pediatr, 2006, 166: 95-109.

[24] Kwon CM, Jung YW, Yun DY, et al. A case of acute pericarditis with hemophagocytic syndrome, cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatol Int, 2008, 28: 271-273.

(收稿日期: 2018-08-19)

万方数据