

儿童恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征



扫码阅读电子版

周芬 尹甜甜

华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科, 武汉 430020

通信作者:周芬, Email: daisy_may@163.com

【摘要】 噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),是一种由遗传因素或获得性免疫调节异常导致的过度炎症反应综合征。恶性肿瘤相关性 HLH 可继发于淋巴瘤、白血病等,以 HLH 导向或恶性肿瘤导向的联合化疗是其主要的治疗方案,但总体疗效欠佳,预后差。现就儿童恶性肿瘤相关性 HLH 的发病机制、临床表现、诊断及治疗的研究进展进行阐述,旨在进一步提高对恶性肿瘤相关性 HLH 的认识。

【关键词】 儿童;噬血细胞综合征;恶性肿瘤

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20200717-01200

Malignancy – associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children

Zhou Fen, Yin Tiantian

Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Zhou Fen, Email: daisy_may@163.com

【Abstract】 Hemophagocytic syndrome, also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), is a highly stimulated and defective inflammatory response caused by genetic inheritance or acquired immune regulation abnormalities. Malignancy – associated HLH can be secondary to lymphoma, leukemia, etc. HLH – directed or malignancy – directed combination chemotherapy is the main regimen and the prognosis is poor. Now the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of malignancy – associated HLH will be reviewed in children, in order to increase understanding of the disease.

【Key words】 Child; Hemophagocytic syndrome; Malignancy

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20200717-01200

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),是由于细胞毒 T 淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞及巨噬细胞异常活化而引起的过度炎症反应综合征。临床上以持续性发热、肝脾大、全血细胞减少及骨髓、肝、脾、淋巴组织发现噬血现象为主要特征^[1]。HLH 按病因分为遗传性和获得性,获得性 HLH 可由感染、肿瘤、自身免疫性疾病、药物、妊娠、器官或造血干细胞移植等多种因素诱发。

恶性肿瘤相关性 HLH 可继发于淋巴瘤、白血病或实体瘤。罕见情况下,可能会在发生恶性肿瘤之前诊断 HLH。根据 HLH 发生时间的不同分为恶性肿瘤触发 HLH 和化疗期间的 HLH。HLH 和血液系统恶性肿瘤的临床特征有大量的相似之处,因此,早期识别恶性肿瘤患者是否合并 HLH 或 HLH 患者排除恶性肿瘤有时候显得非常困难。肿瘤相关性 HLH 病程进展迅速,其治疗缺乏前瞻性研究,尽管给予积极治疗,但部分患者仍会在短期内死亡^[2]。现对儿童恶性肿瘤相关性 HLH 的发病机制、临床表现及诊治进展作一介绍,旨在帮助临床诊治。

1 流行病学

恶性肿瘤相关性 HLH 常见于淋巴瘤和白血病^[3]。成人 HLH 中恶性肿瘤相关性 HLH 的发生率约 45%,其

中 73% 继发于淋巴瘤,6% 继发于白血病,少数还可见于实体瘤。在儿童患者中,恶性肿瘤相关性 HLH 的发生率较低,更常继发于 T 细胞恶性肿瘤,如外周 T 细胞淋巴瘤、原发性皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤等^[2]。化疗期间的 HLH 可发生于恶性肿瘤治疗的任何阶段,大多数是由于并发感染而触发。一项回顾性研究结果显示,在继发 HLH 的血液系统恶性肿瘤患者中发现了以下感染: BK 病毒(54%)、人疱疹病毒(HHV)-6 型(33%)、EB 病毒(EBV)(28%)、巨细胞病毒(CMV)(24%)、腺病毒(17%)及细小病毒 B 型(17%)^[4]。

2 发病机制

目前恶性肿瘤相关性 HLH 的发病机制尚未明确。肿瘤触发 HLH 可能与肿瘤细胞过度分泌细胞因子,如干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-10、IL-12、IL-18)等有关^[5]。化疗期间 HLH 的发生则与免疫抑制及感染相关,发病机制可能是:(1)潜在的恶性肿瘤、化疗或造血干细胞移植使患者免疫稳态丧失,联合免疫缺陷则可以进一步加重 T 淋巴细胞功能障碍,降低 HLH 的触发阈值,因此,化疗期间患者更易发生 HLH;(2)恶性肿瘤引起的免疫缺陷联合化学治疗容易导致患者合并感染,这可能是患者化疗期间出现 HLH 的独立诱因^[6]。Delavigne 等^[7]在 32 例接受诱导

缓解治疗的急性白血病相关 HLH 患者中发现,其中 24 例患者(75%)存在包括病毒、侵袭性真菌和细菌感染的诱因。

3 临床表现

恶性肿瘤相关性 HLH 的临床表现和其他获得性 HLH 的临床表现大致相同,主要表现为发热(多为持续不规则高热)、肝脾大、全血细胞减少及骨髓、肝脾、淋巴结组织内发现噬血细胞^[8]。杨学兵等^[9]按病因将 HLH 患者分为感染组、免疫系统疾病组和恶性肿瘤组,分析了不同原因继发 HLH 患者的临床表现,结果发现免疫系统疾病相关 HLH 患者淋巴结大发生率最低,血小板水平较其他 2 组升高,天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)和乳酸脱氢酶(LDH)较感染组降低;感染组的 AST 和 LDH 水平较恶性肿瘤组明显升高,除此以外各组间的临床特征差异无统计学意义。恶性肿瘤相关性 HLH 常见于淋巴瘤,淋巴瘤相关性 HLH 常伴 EBV 感染,病情凶险,预后极差。HLH 患者的体温、脾脏大小、血小板计数、铁蛋白、纤维蛋白原、可溶性 CD₂₅ (sCD₂₅) 和 LDH 可作为疾病活动和治疗反应的标志物。血小板计数有助于快速反映 HLH 活动水平,血小板数量的下降表明疾病的爆发。铁蛋白在活动性 HLH 中迅速升高;炎症消退后,铁蛋白水平恢复缓慢^[2]。肿瘤和 HLH 的临床症状有一些重叠,所以当肿瘤患者出现 HLH 可疑症状时应立刻完善相关检查,尽早识别诊断出 HLH,从而提高患者预后。

4 诊断

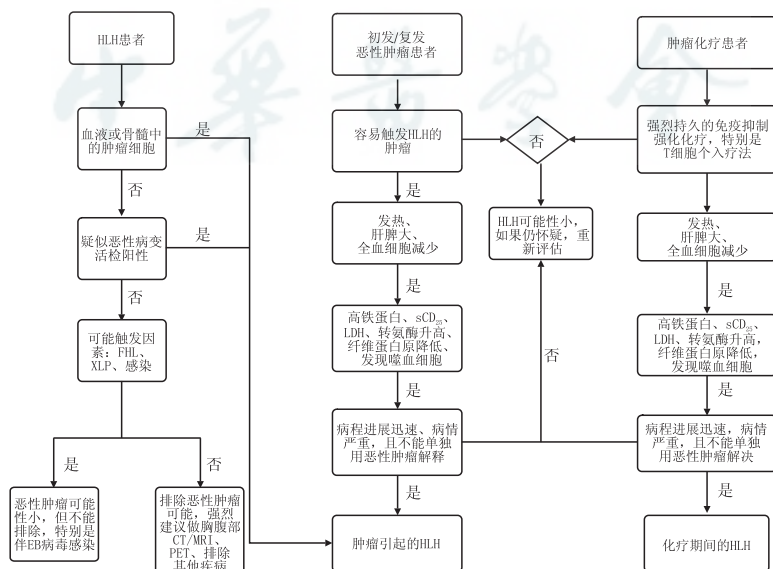
目前对于肿瘤触发 HLH 和化疗期间的 HLH 没有公认的定义,其诊断仍参考 HLH-2004 标准^[10]:满足以

下 1 或 2 条的任何 1 条可诊断为 HLH:(1)分子生物学检查符合 HLH,存在目前已知的 HLH 相关致病基因,如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、CD₂₇等突变。(2)满足以下 8 项指标中的 5 项:①发热,持续时间≥7 d,最高体温≥38.5℃;②脾大;③外周血细胞减少(累及外周血两系或三系),其中血红蛋白<90 g/L(<4 周的婴儿血红蛋白<100 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高三酰甘油血症和/或低纤维蛋白原血症,空腹三酰甘油≥3.0 mmol/L,或高于同年龄的 3 个标准差;纤维蛋白原≤1.5 g/L,或低于同年龄的 3 个标准差;⑤骨髓、脾、肝或淋巴结中发现噬血细胞;⑥NK 细胞活性减低或缺乏;⑦血清铁蛋白含量≥500 μg/mL;⑧ sCD₂₅升高。

大部分血液系统恶性肿瘤患者在起病时伴发热、血细胞减少、肝脾大等,这为临床判断肿瘤患者是否合并 HLH 或 HLH 患者是否合并恶性肿瘤带来了极大的困难。对于 HLH 患者,在诊疗过程中要借助骨髓检查、可疑淋巴结等组织的活检、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)等尽量查找恶性肿瘤尤其是淋巴瘤的证据。对于肿瘤相关性 HLH,要考虑是否 EBV 相关肿瘤可能,对于病情反复者,还需要鉴别原发性 HLH 和其他原发性免疫缺陷病如 X 连锁淋巴细胞异常增生症(XLP)^[11]。以下是肿瘤相关 HLH 的诊断流程图(图 1)。

5 治疗

5.1 肿瘤触发 HLH 的治疗 恶性肿瘤相关性 HLH 的治疗缺乏前瞻性研究,是首先采用 HLH 导向还是恶性肿



注:HLH;噬血细胞性淋巴组织细胞增生症;MRI;磁共振成像;FHL;家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症;XLP;X 连锁淋巴细胞增殖综合征;PET;正电子发射型计算机断层显像;LDH;乳酸脱氢酶;sCD₂₅;可溶性 CD₂₅ HLH;hemophagocytic lymphohistiocytosis;MRI;magnetic resonance imaging;FHL;familial hemophagocytic lymphohistiocytosis;XLP;X-linked lymphoproliferative syndrome;PET;positron emission computed tomography;LDH;lactate dehydrogenase;sCD₂₅;soluble CD₂₅

图 1 HLH 诊断流程图
Figure 1 Flow chart of HLH diagnosis

瘤导向或联合的策略治疗,尚没有明确的结论,仍需要积极探索个体化的治疗,但恶性肿瘤相关性 HLH 往往较肿瘤本身更加迫切危及生命。

(1)HLH 导向治疗:目前有 HLH-1994 和 HLH-2004 2 种方案,治疗 HLH 患者的 5 年生存率分别为 62% 和 56%,差异无统计学意义($P=0.15$)^[12]。环孢素作为一种强效的免疫抑制剂,对自身免疫相关 HLH 的疗效较好,但应用于淋巴瘤相关 HLH 患者的风险和收益尚不明确,因此,淋巴瘤相关 HLH 以 HLH-1994 方案作为首选诱导治疗。当 HLH 得到控制后,应积极过渡到原发病的治疗即标准的淋巴瘤化疗或异基因造血干细胞移植。

(2)恶性肿瘤导向的化疗:肿瘤的化疗应根据肿瘤的亚型选择相应的化疗方案。淋巴瘤相关 HLH 使用的方案有 CHOP(多柔比星、环磷酰胺、长春新碱和泼尼松),含依托泊苷的 ECHOP 等。CD₂₀阳性的 B 细胞淋巴瘤 HLH 患者可联合使用 CD₂₀单抗(利妥昔单抗);NK/T 细胞淋巴瘤 HLH 患者可加用门冬酰胺酶治疗。在家族性 HLH 2 型小鼠模型(穿孔素缺乏症)中,急性 HLH 接受多柔比星、氟达拉滨、克拉底滨、长春花碱、氟达拉滨治疗的小鼠没有存活,而接受依托泊苷、环磷酰胺或甲氨蝶呤治疗的小鼠存活^[13],因此提出含有后 3 种药物的 ECHOP 方案有可能同时治疗 HLH 和淋巴瘤。

(3)HLH 的挽救治疗:目前 HLH-1994 和 HLH-2004 均没有提出对治疗无效患者的挽救方案^[14]。Marsh 等^[15]提出阿仑单抗对难治性 HLH 是一种有效的抢救治疗,可提高儿童患者的应答率和向异基因造血干细胞移植的转化率。利妥昔单抗是一种 CD₂₀单克隆抗体,Chellapandian 等^[16]在研究中发现含有利妥昔单抗的 HLH 疗法能显著降低 EBV 负荷和高炎症反应症状,对一些没有恶性肿瘤的 EBV 驱动的 HLH 患者有积极的影响。Wang 等^[17]提出 DEP/L-DEP 方案(脂质体多柔比星、依托泊苷、大剂量甲泼尼龙、培门冬酶)可应用于难治性 HLH 的患者。有研究中心提出 DEP 治疗的有效率为 76%,L-DEP 治疗有效率为 85.7%^[18],可使更多的患者达到缓解,为行异基因造血干细胞移植建立了良好的条件。DEP 方案持续时间短,且有胃肠道出血的风险;L-DEP 方案调整了 DEP 方案中甲泼尼龙的剂量和持续时间,并与聚乙二醇-门冬酰胺酶联合,较 DEP 方案更加安全有效。Mahlaoui 等^[19]对 38 例使用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)联合类固醇、环孢素和鞘内化疗方案的儿童进行了评估,结果显示完全缓解率 73%,部分缓解率 24%。卢索替尼(Ruxolitinib)是一种 JAK1/JAK2 抑制剂,Maschalidi 等^[20]在 HLH 小鼠模型中发现卢索替尼能明显缓解 HLH 的临床和实验室表现,还有降低免疫病理和延长生存的作用。Das 等^[21]也在小鼠模型中发

现卢索替尼可通过抑制信号转导和转录激活因子(STAT)的激活,抑制 CD8 阳性 T 淋巴细胞的扩增,降低促炎细胞因子水平。INF- γ 单克隆抗体 NI-0501 对复发难治性 HLH 可能有效,是首个针对 HLH 的靶向单克隆治疗,临床试验(NCT01818492)结果显示:治疗 8 周后,27 例患者中 63% 得到完全缓解或部分缓解^[22],该抗体在 2018 年已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。

(4)异基因造血干细胞移植治疗:自从 1986 年第 1 例 HLH 患者进行异基因造血干细胞移植成功后,越来越多的研究者开始关注其在 HLH 治疗中的作用。有研究显示,异基因造血干细胞移植是治疗淋巴瘤相关 HLH 最有效的方法,且是唯一治愈的途径^[23]。异基因造血干细胞移植可用于侵袭性淋巴瘤导致的 HLH 及复发/难治性淋巴瘤相关 HLH,应尽可能在患者药物治疗达到临床缓解后及时进行。Bertaina 等^[24]提出在进行移植之前选择性去除 TCR $\alpha\beta$ -T 细胞/CD₁₉⁺ 细胞后输注移植细胞可以预防急性和慢性移植物抗宿主病。

5.2 化疗相关 HLH 的治疗 感染性诱因在化疗相关 HLH 中很常见,因此,感染的预防和治疗在其中起关键作用。化疗期间 HLH 患者通常具有粒细胞减少和免疫抑制,额外的免疫抑制治疗对 HLH 症状的积极控制作用必须要与对感染治疗可能的消极影响进行权衡。因此,首先应该考虑推迟后续化疗或中断维持治疗,HLH 导向治疗的强度和持续时间取决于 HLH 的严重程度和潜在的诱因。

6 预后

整体而言,恶性肿瘤相关 HLH 的预后差。研究显示急性期 30 d 的生存期为 56%~70%,中位总生存期为 36~230 d;3 年生存期为 18%~55%(取决于亚型)。NK/T 淋巴瘤相关 HLH 患者的中位生存期为 1~2 个月,由 T 细胞淋巴瘤引发的 HLH 比发生于 B 细胞淋巴瘤的 HLH 预后更差^[25]。在淋巴瘤患者中,HLH 的存在提示预后较差和早期死亡^[26]。对于儿童患者,在 HLH 急性期后 56% 存活,5 年后 36% 存活。

7 总结

恶性肿瘤和化疗免疫抑制过程中的感染是肿瘤相关性 HLH 的主要触发事件。肿瘤本身和化疗期间出现的一些临床表现和实验室指标与 HLH 的有重叠之处,只有提高对肿瘤相关性 HLH 的认识,才能及时诊断并指导后续治疗。由于缺乏关于最佳治疗干预选择的有力证据,目前只能根据具体情况拟定治疗方案,亟须相关前瞻性研究数据以帮助临床诊治。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Tamamyian GN, Kantarjian HM, Ning J, et al. Malignancy-associated he-

- mophagocytic lymphohistiocytosis in adults: relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes [J]. *Cancer*, 2016, 122 (18) : 2857-2866. DOI:10. 1002/cncr. 30084.
- [2] Lehmberg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (8) : 997-1004. DOI:10. 3324/haematol. 2015. 123562.
- [3] Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Cancer*, 2017, 123 (17) : 3229-3240. DOI:10. 1002/cncr. 30826.
- [4] Strenger V, Merth G, Lackner H, et al. Malignancy and chemotherapy induced haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents—a single centre experience of 20 years [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97 (6) : 989-998. DOI:10. 1007/s00277-018-3254-4.
- [5] Xu XJ, Tang YM, Song H, et al. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children [J]. *J Pediatr*, 2012, 160 (6) : 984-990. e1. DOI:10. 1016/j. jpeds. 2011. 11. 046.
- [6] Celkan T, Berrak S, Kazanci E, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases; a multicenter study from Turkey [J]. *Turk J Pediatr*, 2009, 51 (3) : 207-213.
- [7] Delavigne K, Bérard E, Bertoli S, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (3) : 474-480. DOI:10. 3324/haematol. 2013. 097394.
- [8] Zhang Z, Wang JD, Ji B, et al. Clinical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults is less typical than in children [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016, 71 (4) : 205-209. DOI:10. 6061/clinics/2016(04)05.
- [9] 杨学兵, 陆雯萍, 余先球, 等. 不同诱因噬血细胞综合征患者的临床特征及预后分析 [J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2019, 29 (6) : 545-548. DOI:10. 13312/j. issn. 1671-7783. y190184.
- Yang XB, Lu WP, Yu XQ, et al. Clinical characteristics and prognosis of hemophagocytic syndrome patients with different predisposing factors [J]. *J Jiangsu Univ (Med Edit)*, 2019, 29 (6) : 545-548. DOI:10. 13312/j. issn. 1671-7783. y190184.
- [10] Henter JI, Horne A, Arió 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.
- [11] Pan H, Huo Y, Sun LR. Comparison between clinical features and prognosis of malignancy- and non-malignancy-associated pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19 (1) : 468. DOI:10. 1186/s12887-019-1702-5.
- [12] 张焱, 汤永民. 儿童噬血细胞综合征的研究进展 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2020, 25 (2) : 112-117. DOI:10. 3969/j. issn. 1673-5323. 2020. 02. 014.
- Zhang Y, Tang YM. Research progress of hemophagocytic syndrome in children [J]. *J China Pediatr Blood Cancer*, 2020, 25 (2) : 112-117. DOI:10. 3969/j. issn. 1673-5323. 2020. 02. 014.
- [13] 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 (1) : 84-91. DOI:10. 4049/jimmunol. 1302282.
- [14] Ehl S, Astigarraga I, Von Bahr GT, et al. Recommendations for the use of Etoposide-Based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH steering committee of the histiocyte society [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6 (5) : 1508-1517. DOI:10. 1016/j. jaip. 2018. 05. 031.
- [15] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60 (1) : 101-109. DOI:10. 1002/pbc. 24188.
- [16] Chellapandian DB, Das R, Zelle KA, 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. DOI:10. 1111/bjh. 12386.
- [17] 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.
- [18] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. PEG-asparaginase and DEP regimen combination therapy for refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9 (1) : 84. DOI:10. 1186/s13045-016-0317-7.
- [19] Mahlaoui N, Ouachée-Charadin M, de Saint Basile G, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients [J]. *Pediatrics*, 2007, 120 (3) : e622-628. DOI:10. 1542/peds. 2006-3164.
- [20] Maschalidis S, Sepulveda FE, Garrigue A, et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice [J]. *Blood*, 2016, 128 (1) : 60-71. DOI:10. 1182/blood-2016-02-700013.
- [21] Das R, Guan P, Sprague L, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2016, 127 (13) : 1666-1675. DOI:10. 1182/blood-2015-12-684399.
- [22] Locatelli F, Jordan MB, Allen CE, et al. Safety and efficacy of emapalumab in pediatric patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2018, 132 : LBA-6-LBA-6.
- [23] Brito-Zerón P, Bosch X, Pérez-De-Lis M, et al. Infection is the major trigger of hemophagocytic syndrome in adult patients treated with biological therapies [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45 (4) : 391-399. DOI:10. 1016/j. semarthrit. 2015. 07. 004.
- [24] Bertaina A, Merli P, Rutella S, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta$ + T and B cells in children with nonmalignant disorders [J]. *Blood*, 2014, 124 (5) : 822-826. DOI:10. 1182/blood-2014-03-563817.
- [25] 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 (1) : 63-68. DOI:10. 1111/bjh. 13102.
- [26] Han AR, Lee HR, Park BB, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome [J]. *Ann Hematol*, 2007, 86 (7) : 493-498. DOI:10. 1007/s00277-007-0278-6.

(收稿日期:2020-07-17)

(本文编辑:单卫华)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华实用儿科临床杂志》被 Elsevier 出版集团 Scopus 数据库收录

2020 年 3 月 18 日接到 Elsevier 出版集团通知, 决定从 2020 年开始收录《中华实用儿科临床杂志》(Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics)。

入选 Scopus 数据库标志着我刊学术质量和影响力均达到了较高水平, 这将使我刊在国际上的显示度、传播力和影响力开启新的篇章。入选 Scopus 也是一个崭新的起点, 在此感谢所有编委、作者、读者对我刊的支持, 我刊将继续努力为我国儿科学事业的发展做出更大的贡献。

Scopus 数据库是由 Elsevier 出版集团推出的具有科研管

理、学术评价功能的数据库, 是规模最大的同行评议文献(科学期刊、书籍和会议记录)的摘要和引文数据库, 收录来自全球 5000 家出版社出版的 23000 多种同行评审的学术期刊、700 多万篇学术会议论文, 15 万种图书。覆盖 100% 的 Medline 期刊、100% 的 EI 期刊、约 97% 的 Web of Science 期刊。Scopus 提供全球科学、技术、医学、社会科学、艺术和人文等领域研究成果的全面概述, 并提供跟踪、分析和可视化研究的智能工具, 是研究者跟踪学科发展、学科规划的重要工具。