

· 述评 ·

开启噬血细胞综合征精准诊断新时代

王晶石 王昭

首都医科大学附属北京友谊医院血液科, 北京 100050

通信作者: 王昭, Email: wangzhao@ccmu.edu.cn

【摘要】 噬血细胞综合征是一种进展迅速的高致死性疾病, 缺乏特异性临床表现, 潜在病因多种多样, 及时启动恰当的治疗方案是改善预后的关键。及时、准确和完整地诊断噬血细胞综合征需要遵循疑似诊断-确定诊断-病因诊断的三步骤原则。随着诊断新技术和新方法的研发, 噬血细胞综合征规范化诊断体系的建立和临床路径的建设, 这一致死性疾病的诊断效率不断提高, 噬血细胞综合征已经进入规范化、路径化和个体化的精准诊断时代。

【关键词】 噬血细胞综合征; 诊断; 精准

基金项目: 国家自然科学基金(81871633、81901982); 首都卫生发展科研专项重点攻关项目(首发 2020-1-2022)

New era of accurate diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis

Wang Jingshi, Wang Zhao

Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Wang Zhao, Email: wangzhao@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a rapidly progressive and highly fatal disease with no specific clinical manifestations and multiple potential etiologies. Timely initiation of appropriate treatment is the key to improvement of the prognosis. Timely, accurate, and complete diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis requires the three-step principle, which is suspected diagnosis, confirmed diagnosis, and etiological diagnosis. With the development of new diagnostic technologies and methods, the establishment of a standardized diagnostic system and the construction of clinical pathways for hemophagocytic lymphohistiocytosis, the diagnostic efficiency of the fatal disease has been continuously improved, and hemophagocytic lymphohistiocytosis has entered an era of standardized, path-based and individualized accurate diagnosis.

【Key words】 Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Diagnosis; Accuracy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871633, 81901982); Key Scientific Project for Capital's Health Development Research (2020-1-2022)

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS), 又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的严重炎症反应综合征。HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病, 缺乏特异性临床表现, 潜在病因多种多样, 及时

启动恰当的治疗方案是改善预后的关键。探索 HLH 的精准诊断及分层治疗是目前面临的挑战和需求。《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)》^[1]制定了 HLH 临床诊断路径, 疑似 HLH 患者建议依路径进行诊断。及时、准确和完整地诊断 HLH 需要遵循疑似诊断-确定诊断-病因诊断的三

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220605-01245

收稿日期 2022-06-05 本文编辑 周阳

引用本文: 王晶石, 王昭. 开启噬血细胞综合征精准诊断新时代[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(28):

2137-2141. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220605-01245.



步骤原则^[1]。

一、疑似诊断——尽早发现 HLH 疑似患者

当患者出现不明原因的持续发热,外周血细胞减少,伴脾肿大或肝功能异常时应怀疑 HLH 的可能。发热是 HLH 患者最常见的临床表现,通常体温 $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,持续超过一周,无法用感染或其他原因解释。区分 HLH 和其他不明原因引起的发热比较困难,当患者接受常规的临床诊治后发热症状无改善,且同时出现外周血细胞的减少时,HLH 的可能性增加。脾肿大可见于大多数的 HLH 患者,可能与淋巴细胞及组织细胞浸润有关,但需除外其他疾病本身导致的脾肿大。部分患者还伴有肝脏肿大及多发淋巴结肿大。血细胞减少通常为两系及以上血细胞减少。血红蛋白 $<90\text{ g/L}$ (<4 周婴儿,血红蛋白 $<100\text{ g/L}$),血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$,其中白细胞和血小板的减少更为多见。血细胞的减少并非由骨髓造血衰竭导致,而是由于 HLH 患者体内持续抗原呈递导致以干扰素(interferon, IFN)- γ 为核心的多种细胞因子过度产生,引起造血系统功能异常。此外,大多数 HLH 患者均有肝炎表现,这可能因为活化的巨噬细胞组织浸润并产生大量炎症细胞因子造成组织损伤,引起肝细胞功能的损害,其严重程度不等,可从轻度的转氨酶升高到暴发性肝功能衰竭。

二、确定诊断——诊断标准和辅助诊断指标

HLH-2004 诊断标准是目前唯一国际公认,纳入国际共识和中国指南的 HLH 诊断标准^[2]。《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)》中指出,当患者临床指标符合 HLH-2004 诊断标准 8 项指标中 5 项及以上时即可诊断 HLH,并进一步完善 HLH 病因的相关检查^[1]。由于 HLH-2004 诊断标准的制定主要基于儿童患者群体,而事实上 HLH 可以影响各年龄人群,与多种潜在疾病相关。因此,近年来关于 HLH-2004 诊断标准适用性的讨论日趋热烈,例如儿童和成人患者群体、不同亚型 HLH 群体和各项指标的 cut-off 值等。但是,HLH-2004 诊断标准是经过多年的临床试验的研究结果,每一条诊断指标都经过灵敏度和特异度的研究,其可行性依然值得肯定。尽管不同亚型 HLH 的确有各自的特点,但现阶段提出的不同病因相关 HLH 的诊断建议都基于有明确诱发因素前提下的回顾性研究结论。事实上,更多的 HLH 在临床初诊时,其潜在病因并不明确。因此过分强调不同亚型 HLH 的独有的诊断标准并不利于临床实际应

用,而 HLH-2004 诊断标准却依然可以发挥其诊断的前瞻价值。因此,HLH 作为一个有明确定义的疾病种类,在更优秀的诊断标准出台之前,HLH-2004 诊断标准仍是被广泛应用的金标准。

有研究认为,HLH 评分系统 HScore^[3] 比 HLH-2004 诊断标准更适用于继发性 HLH。该积分系统由 9 个临床简单易得的参数组成,包括已知潜在的免疫抑制、体温、器官肿大、细胞减少、铁蛋白、甘油三酯、纤维蛋白原、天冬氨酸转氨酶和骨髓穿刺发现噬血现象^[3]。积分越高,发生 HLH 的概率就越大,169 分被认为是 HScore 最佳的 cut-off 值,研究认为,该积分系统对 90% 的继发性 HLH 患者可以做出精准的诊断。但是,HScore 的研究结果来自于回顾性研究,导致结果不可避免地存在偏倚。因此,HScore 对于 HLH 的诊断意义以及其与 HLH-2004 诊断标准的优劣有待更多的前瞻性临床研究去证实^[4]。

目前主流学术观点认为,HLH 的发生是以细胞毒细胞不能杀伤和消除受感染的抗原呈递细胞为基础,各种免疫细胞持续活化,不断分泌细胞因子和趋化因子,如 IFN- γ 、肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-18 和巨噬细胞集落刺激因子等,产生严重的“炎症因子风暴”^[5]。HLH 相关细胞因子谱检测可以协助提高诊断 HLH 的灵敏度和特异度。Henter 等^[6]最早在 1991 年报道了 HLH 患儿血清中 IL-6 和 IFN- γ 显著升高,疾病缓解后迅速降至正常。徐晓军和汤永民^[7]团队发现,细胞因子谱在 HLH 的早期快速诊断、与其他“炎症因子风暴”相关疾病的鉴别、亚型判别、分层治疗、疗效和预后判断等方面均具有重要意义。而且,针对这些炎症因子的多种阻断药物如芦可替尼等已应用于临床治疗^[8]。蒋学琴等^[9]研究发现,血液净化可降低 HLH 患者体内炎症因子水平,改善器官功能,降低死亡率。

三、病因诊断——发现 HLH 背后的线索

HLH 由于触发因素不同,通常被分为“原发性”和“继发性”两大类^[10]。原发性 HLH 具有明确的家族遗传和(或)基因缺陷,多于婴幼儿和年幼时发病,被认为是有固定的细胞毒功能缺陷。继发性 HLH 则无家族史或已知的基因缺陷,常常由感染、肿瘤或风湿免疫性疾病等潜在疾病触发。伴随分子遗传学研究的不断深入,部分原发性免疫缺陷病以及先天性代谢缺陷病表现为 HLH 易感,同时原发性 HLH 新的候选基因也在逐步拓展。此外,继



发性 HLH 也被认为存在一定的基因背景。病因诊断对选择合理的治疗手段,纠正潜在的免疫缺陷和控制原发病,达到防止 HLH 复发的目的至关重要。

(一)原发性 HLH

目前报道的 HLH 相关基因 100 余种,相对明确的 HLH 致病基因有 17 种^[11-12]。年龄已不再作为诊断依据,原发性 HLH 被证实也可延迟至青少年期或成人期发病^[13]。HLH-2004 诊断标准明确指出基因筛查是原发性 HLH 的确诊金标准^[2]。快速免疫学功能检测主要包括脱颗粒功能(CD107a)试验、自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性以及基因缺陷蛋白(穿孔素、颗粒酶、SAP 和 XIAP)表达等,其由于较优的时效性被国际推荐作为快速筛查原发性 HLH 的有效手段^[14]。各项免疫学指标的提示意义及适用范围不同,各自的灵敏度及特异性也各异,适当的 cut-off 值对判定原发性 HLH 具有重要意义。张嘉等^[15]回顾性分析了 295 例行基因筛查的 HLH 确诊患者,发现 CD107a 和穿孔素测定对涉及细胞毒功能受损的原发性 HLH 具有较好的早期预判意义,选取适当的 cut-off 值,可为临床提供更为精准的诊断指导。但是,快速免疫学检测不能完全替代基因检测,一旦上述免疫学功能指标提示 HLH 患者可能存在基因缺陷,需进一步进行基因筛查和家系验证^[16]。基因筛查和快速免疫学功能检测相互结合可快速准确判定原发性 HLH。影响蛋白功能的纯合/半合子突变或复合杂合突变(以及少数显性遗传的杂合突变)是目前国际公认的原发性 HLH 基因缺陷。此外,国际上也有关于隐性遗传的单个位点杂合错义突变可产生显性负效应从而确诊为原发性 HLH 的报道,以及深内含子突变和双基因遗传方式导致原发性 HLH 的报道,目前虽不作为主流判定标准但需要加以重视。

Sieni 等^[17]研究表明约 40% 的原发性 HLH 患者在发病时并不完全符合 HLH-2004 诊断标准,例如以急性肝衰竭或孤立性中枢神经系统受累等为主要临床表现的患者。因此,与符合 HLH-2004 诊断标准相比,疾病表现的严重性和进展更应被关注,并及时进行 HLH 疑似诊断。积极对症治疗后病情无好转、反复发作以及原因不明的 HLH 患者,无论年龄大小都应警惕是否存在原发性 HLH 可能,及时进行免疫学功能检测及基因筛查是提高早期诊断、制定合理治疗方案的关键。

(二)继发性 HLH

由感染、肿瘤和风湿免疫性疾病等多种诱因所

致的严重炎症反应综合征,通常无已知的 HLH 致病基因缺陷及家族史。随着基因突变鉴定及认识的不断进步,继发性 HLH 和原发性 HLH 二者之间的界限变得模糊,目前认为很多继发性 HLH 也存在一定的基因背景,如原发性 HLH 相关基因的杂合改变及多态性,并且在遭受外界触发因素(如病毒感染等)的“二次打击”后表现出 HLH 发病^[10-13]。

1. 感染相关 HLH: 感染相关性 HLH 是继发性 HLH 最常见的形式,包括病毒、细菌、真菌以及原虫感染等,可以表现为感染触发和(或)宿主免疫损害时的机会致病。

EB 病毒(EB virus, EBV)是 HLH 常见病因之一,既可以作为 HLH 的直接病因,也可以作为诱发因素与其他类型的 HLH 合并存在,推动病情的发展。无论原发性 HLH、肿瘤相关 HLH 还是风湿免疫性疾病相关 HLH,EBV 感染都可能参与在复杂的疾病过程中。血清学检测方法可以协助判断 EBV 的感染是处于急性感染期还是 EBV 的再激活,但是其对诊断存在一定局限性,例如结果判断的困难、不能反映病毒感染的活动情况和 EBV 载量的变化及不能很好地指导治疗。EBV-DNA(单个核细胞和血浆)检测并定量,不仅有助于 EBV-HLH 的诊断,而且有助于疗效的评估、病情变化的监测和预后的判断。EBV 感染淋巴细胞亚群检测可根据 EBV 感染细胞群的不同进行鉴别诊断、指导治疗及判断预后。EBV 主要感染 B 淋巴细胞亚群预后较好,而主要感染 T 淋巴细胞及 NK 细胞亚群预后较差。EBERs(EBER1/EBER2)是 EBV 编码的小分子 RNA,原位杂交检测 EBERs 能够定位 EBV 感染的细胞,是明确疾病与 EBV 感染相关性的重要标记物。

2. 肿瘤相关 HLH: 肿瘤相关 HLH 是以肿瘤作为主要诱因导致的 HLH 或是在肿瘤治疗过程中出现的 HLH。HLH 可能为恶性肿瘤的初期表现(恶性肿瘤诱导的 HLH)或出现在化疗的免疫抑制期(化疗期合并的 HLH)^[18]。肿瘤诱导的 HLH 主要发生在 T 和 NK 细胞淋巴瘤或白血病、弥漫大 B 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤等。HLH 患者随年龄增长潜在恶性肿瘤的可能性提高^[18]。此外,肿瘤相关 HLH 也可能存在原发 HLH 基因缺陷或其他原发免疫缺陷基因^[18]。赵艾琳等^[19]回顾性分析了 94 例淋巴瘤相关 HLH (lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, LAHS)患者的临床资料,87.2% 的 LAHS 患者的 HLH 表现先于或者与淋巴瘤表现同时出

现,提示对于HLH患者均需全面筛查潜在的淋巴瘤背景。最常见的依次为T/NK细胞淋巴瘤(78.7%)、B细胞淋巴瘤(16.0%)和霍奇金淋巴瘤(5.3%),T/NK细胞LAHS比例高于西方国家,可能与我国结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤发病率更高和EBV感染更常见相关。总体LAHS患者中位总生存时间(overall survival, OS)为61 d, T/NK细胞LAHS患者中位OS为56 d。HLH治疗后序贯淋巴瘤治疗者总体反应率(overall response rate, ORR)及中位OS最优,显著优于单纯HLH治疗者,并且有优于单纯抗淋巴瘤治疗的趋势。结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤或侵袭性NK/T细胞白血病是LAHS预后的危险因素^[19]。

2017年成人恶性肿瘤相关HLH国际专家共识指出,HLH-2004诊断标准对成人恶性肿瘤相关HLH有一定局限性,且综合既往文献及专家意见提出了HLH密切相关的18个变量,满足这18项标准中的任何5项的患者都被认为有恶性肿瘤相关HLH的高度可能性,虽然不能取代现有的诊断标准,但强调加入额外的诊断变量,特别是那些通过常规实验室或体检容易快速评估的变量,可能会促进疑似肿瘤相关HLH的患者早期诊断^[18]。

3. 风湿免疫性疾病相关HLH: 风湿免疫性疾病相关HLH又称巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)。迄今为止,国际上尚无公认的适用于MAS的诊断标准,常采用HLH-2004标准诊断。MAS与其他类型HLH的发病机制不同,临床表现也不尽相同,HLH-2004诊断标准MAS的灵敏度仅为56.6%,不利于MAS的早期诊断^[20-21]。因此有学者提出巨噬细胞活化综合征/幼年特发性关节炎评分(macrophage activation syndrome/juvenile idiopathic arthritis, MS-Score)应用于对MAS的早期识别^[22]。彭昭等^[23]探究MS-Score评分和HScore评分对于早期诊断成人斯蒂尔病(adult-onset Still's disease, AOSD)合并MAS的临床应用价值,发现与HLH-2004诊断标准相比,MS-Score能更早期诊断AOSD合并MAS,而HScore的诊断获益尚未明确。此外,有研究发现全身型幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA)合并MAS患者基因筛查出现原发性HLH相关基因杂合突变比例高达40%,Minoia等^[24]开发并验证了一种有助于鉴别原发性HLH和sJIA-MAS/HLH的诊断评分工具,称为MH评分。MH评分包括6个变量:

发病年龄、中性粒细胞计数、纤维蛋白原、脾肿大、血小板计数和血红蛋白。MH评分范围为0~123,原发性HLH和MAS的中位数分别为97和12。原发性HLH诊断的概率范围从<11分的<1%到≥123分的>99%。当cut-off值≥60时(灵敏度91%,特异度93%),原发性HLH和MAS的鉴别效果最好。MH评分系统可以识别更有可能为原发性HLH的患者,这些患者可以优先进行免疫学功能检测和基因筛查。

总之,HLH不是一个独立的疾病,而是一个复杂的临床条件下达到的共同终点—过度的病理性炎症反应。了解HLH的临床特点,合理利用检测技术和方法,掌握HLH诊断的路径并仔细鉴别潜在在HLH背后的原发病,做出及时且正确的精准诊断,是制定合理治疗方案和改善预后的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(20): 1492-1499. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220310-00488.
- [2] 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.
- [3] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(9): 2613-2620. DOI: 10.1002/art.38690.
- [4] Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):244. DOI: 10.1186/s13054-020-02941-3.
- [5] Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment[J]. *Scientific World Journal*, 2011, 11:697-708. DOI: 10.1100/tsw.2011.62.
- [6] Henter JI, Elinder G, Söder O, et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 1991, 78(11):2918-2922.
- [7] 徐晓军, 汤永民. 以细胞因子谱指导噬血细胞综合征的精准诊治[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(28): 2142-2147. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220101-00003.
- [8] 魏昂, 马宏浩, 张利平, 等. 芦可替尼联合脂质体阿霉素、依托泊苷、甲泼尼龙和/或培门冬酶对儿童复发/难治性噬血细胞综合征的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(28): 2167-2172. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211224-02888.
- [9] 蒋学琴, 黄娇娇, 黄成双, 等. 儿童重型噬血细胞综合征的临床特征及预后相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(28):

- 2181-2188. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220214-00308.
- [10] Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(3): 263-280. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.10.001.
- [11] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(2): 95-109. DOI: 10.1007/s00431-006-0258-1.
- [12] Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(5): 1253-1259. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.053.
- [13] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1503-1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- [14] Hines MR, Nichols KE. Go with the flow: perforin and CD107a in HLH[J]. *Blood*, 2017, 129(22):2954-2955. DOI: 10.1182/blood-2017-04-773192.
- [15] 张嘉,孙媛,张蕊,等. CD107a 及穿孔素蛋白检测对原发性噬血细胞综合症的诊断效能[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(28): 2161-2166. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220221-00346.
- [16] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2020, 135(16):1332-1343. DOI: 10.1182/blood.2019000936.
- [17] Sieni E, Cetica V, Piccin A, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e44649. DOI: 10.1371/journal.pone.0044649.
- [18] 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.
- [19] 赵艾琳,李萌,李林峰,等. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征临床特征和预后分析[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(28):2173-2180. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220221-00349.
- [20] 李彩凤,何晓琥. 风湿性疾病的一种严重并发症——巨噬细胞活化综合征[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(11):824-827. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2006.11.006.
- [21] Batu ED, Erden A, Seyhoğlu E, et al. Assessment of the HScore for reactive haemophagocytic syndrome in patients with rheumatic diseases[J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(1): 44-48. DOI: 10.3109/03009742.2016.1167951.
- [22] Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10): 1357-1362. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215211.
- [23] 彭昭,高学敏,周爽,等. MS-Score 和 Hscore 诊断成人 Still 病合并巨噬细胞活化综合症的时效性评估[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(28): 2210-2214. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220321-00602.
- [24] Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and initial validation of the macrophage activation syndrome/primary hemophagocytic lymphohistiocytosis score, a diagnostic tool that differentiates primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome[J]. *J Pediatr*, 2017, 189: 72-78. e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.06.005.

中华医学会 · 读者·作者·编者·

本刊有关文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如 ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在首次出现不常用的法定计

量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用 mmHg 或 cmH_2O ,但文中首次出现时用括号加注 ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d 、 h 、 min 、 s ,而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母。

