

- [20] ASHMORE T, ROBERTS LD, MORASH AJ, et al. Nitrate enhances skeletal muscle fatty acid oxidation via a nitric oxide – cGMP – PPAR – mediated mechanism[J]. BMC Biology, 2015, 13:110.
- [21] EVANS M, GUTHRIE N, PEZZULLO J, et al. Efficacy of a novel formulation of L – Carnitine, creatine, and leucine on lean body mass and functional muscle strength in healthy older adults; a randomized, double – blind placebo – controlled study[J]. Nutrition & Metabolism, 2017, 14:7.
- [22] CESPEDES FELICIANO EM, KROENKE CH, MEYERHARDT JA, et al. Association of systemic inflammation and sarcopenia with survival in nonmetastatic colorectal cancer[J]. JAMA Oncology, 2017, 3(12):e172319.
- [23] LIN J, ZHANG W, HUANG Y, et al. Sarcopenia is associated with the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in operable gastric cancer patients: a prospective study[J]. Cancer Management and Research, 2018, 10:4935 – 4944.
- [24] BARRET M, ANTOUN S, DALBAN C, et al. Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Nutr Cancer, 2014, 66(4):583 – 589.
- [25] DURHAM WJ, DILLON EL, SHEFFIELD – MOORE M. Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia[J]. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2009, 12(1):72 – 77.
- [26] OKUGAWA Y, TOIYAMA Y, YAMAMOTO A, et al. Clinical impact of muscle quantity and quality in colorectal cancer patients: A propensity score matching analysis[J]. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2018, 42(8):1322 – 1333.
- [27] 周晓宁, 许金海, 王国栋, 等. 肌少症治疗[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(3):272 – 279.
- ZHOU XN, XU JH, WANG GD, et al. Treatment of sarcopenia[J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Disease, 2020, 13(3):272 – 279.
- [28] CONCEICAO MS, UGRINOWITSCH C. Exercise with blood flow restriction; an effective alternative for the non – pharmaceutical treatment for muscle wasting[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2019, 10(2):257 – 262.
- [29] ATHERTON PJ, ETHERIDGE T, WATT PW, et al. Muscle full effect after oral protein: time – dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2010, 92(5):1080 – 1088.
- [30] PADHI D, HIGANO CS, SHORE ND, et al. Pharmacological inhibition of myostatin and changes in lean body mass and lower extremity muscle size in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014, 99(10):E1967 – E1975.

(编校:张西敏)

## ❖ 血液系统肿瘤 ❖ 【Hematological Malignancy】

### 儿童噬血细胞综合征 70 例临床分析

辛 琪<sup>1</sup>, 王贤柱<sup>2</sup>, 郝良纯<sup>1</sup>

#### Clinical analysis of 70 children with hemophagocytic lymphoblastocytosis

XIN Qi<sup>1</sup>, WANG Xianzhu<sup>2</sup>, HAO Liangchun<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology; <sup>2</sup>PICU, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning Shenyang 110000, China.

**【Abstract】 Objective:** To investigate the clinical characteristics of hemophagocytic lymphoblastocytosis (HLH) in children with different prognosis. **Methods:** A retrospective analysis was performed which contained 70 cases of HLH that admitted to the pediatric department of our hospital from August 2014 to July 2020. The clinical data of the survival group and the death group were compared and analyzed. **Results:** Patients in the death group had more significant thrombocytopenia, higher level of ALT, AST and serum ferritin. **Conclusion:** PLT lower than  $50 \times 10^9/L$  and serum ferritin greater than 1 500 ng/mL were independent prognostic factors for HLH in children.

**【Key words】** hemophagocytic lymphoblastocytosis, clinical analysis, prognosis, risk factors, children

Modern Oncology 2022, 30(19):3543 – 3546

**【摘要】 目的:** 探讨分析不同预后的儿童噬血细胞综合征临床特点。 **方法:** 回顾性分析 2014 年 08 月至 2020 年 07 月我院儿科病房收治的噬血细胞综合征患者临床资料共 70 例, 根据不同预后分为生存组 (53 例) 和死亡组 (17 例), 对两组患者的一般资料、实验室检查及临床症状进行比较分析。 **结果:** 与生存患者相比, 儿童噬血

【收稿日期】 2020 – 11 – 06

【作者单位】 <sup>1</sup>中国医科大学附属盛京医院小儿血液内科; <sup>2</sup>PICU, 辽宁 沈阳 110000

【作者简介】 辛琪 (1988—), 女, 辽宁人, 医师, 硕士, 主要从事小儿血液系统疾病研究。 E – mail: xinqi7788@126.com

【通讯作者】 郝良纯 (1966—), 男, 辽宁人, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事小儿血液系统疾病研究。 E – mail: haolc@sj – hospital.org

细胞综合征死亡患者存在更显著的血小板减少,丙氨酸氨基转移酶及门冬氨酸氨基转移酶升高,以及更高的血清铁蛋白水平。**结论:**血小板 $\leq 50 \times 10^9/L$ 及血清铁蛋白 $> 1\ 500\ ng/mL$ 是儿童噬血细胞综合征预后的独立影响因素。

**【关键词】**噬血细胞综合征;临床分析;预后;危险因素;儿童

**【中图分类号】**R730.6

**【文献标识码】**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-4992.2022.19.019

**【文章编号】**1672-4992-(2022)19-3544-04

噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种以过度的免疫炎症反应和免疫调节失控为特征的疾病,可由感染及肿瘤所致,多见于淋巴瘤、胃癌、肺癌等肿瘤性疾病导致的嗜血细胞活化,临床表现多样,缺乏特征性的实验室指标,临床诊断往往存在滞后,又因病情进展迅速,成为威胁儿科患者生命的急重症之一。针对 HLH 不良预后的危险因素的探索是研究的热点,但目前尚无定论。本文对我院儿科收治的 70 例儿童 HLH 病例进行回顾性临床分析,寻找影响 HLH 预后的危险因素,从而为尽快识别重症病例采取积极措施提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例收集

回顾性分析 2014 年 08 月至 2020 年 07 月我院儿科病房收治的 HLH 患者临床资料共 70 例作为研究对象,按照不同预后分为生存组 53 例(75.7%),死亡组 16 例(24.3%),所有入选的 HLH 患者符合国际组织细胞病协会 HLH-2004 诊断标准<sup>[1]</sup>。

### 1.2 检测方法

收集患者临床资料,包括性别及发病年龄等一般资料、临床表现、治疗过程及预后。收集实验室资料,包括确诊时的白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(absolute neutrophil count, ANC)、血红蛋白(haematoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、甘油三酯(triglyceride, TG)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)、NK 细胞百分比、 $CD4^+/CD8^+$  比值、病原学结果、骨髓细胞学检查及 HLH 相关基因突变检测结果,分析患者临床特点与不同预后的相关性。

### 1.3 统计学方法

符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间进行两个独立样本的 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数、四分位间距[M(Q)]表示,组间进行 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以频数、百分数(%)表示,组间资料进行卡方检验。对单因素分析中具有统计学意义的因素进行二元 Logistic 回归分析。应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料及病因分析

入组患者共 70 例,其中男 36 例,女 34 例,年龄 0.5~13 岁,中位年龄 2.04 岁,生存组与死亡组间性别、年龄无统计学差异( $P > 0.05$ )。70 例患者中,10 例行 HLH 相关基因检测,检测范围包括 AP3B1、BLOC1S6、CD27、IL2RG、ITK、LYST、MAGT1、PRF1、RAB27A、SH2D1A、STX11、STXBP2、TCN2、UNC13D、XIAP,2 例检测到阳性突变,STXBP2 错义突变 1 例,UNC13D 杂合突变 1 例;继发性 HLH 59 例,其中感染相关 50 例,川崎病 3 例,幼年特发性关节炎全身型 2 例,肿瘤

相关 HLH 4 例(其中淋巴瘤 2 例、急性髓细胞白血病 1 例、朗格罕细胞组织细胞增生症 1 例);其他不明原因 9 例。病原学检查显示,EB 病毒感染 32 例,其中慢性活动性 EB 病毒感染 2 例,腺病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、轮状病毒等其他病毒感染 9 例,细菌感染 4 例,真菌感染 3 例,肺炎支原体感染 10 例,病原菌不明确的重症感染 2 例,部分患者存在混合感染。

### 2.2 症状及体征

全部 70 例(100%)患者均有发热,对两组患者主要症状、体征进行比较分析,结果显示脾大(34 例 vs 15 例,  $P = 0.114$ )、皮疹(18 例 vs 10 例,  $P = 0.069$ )、黄疸(8 例 vs 6 例,  $P = 0.143$ )、多浆膜腔积液(16 例 vs 7 例,  $P = 0.401$ )、中枢神经系统受累(7 例 vs 4 例,  $P = 0.526$ ) HLH 主要症状体征组间差异无统计学意义(表 1)。此外在全部患者中,29 例(41.4%)存在不同程度的肺炎、胆囊炎 4 例(5.7%)、心肌损伤 3 例(4.3%)、迁延性腹泻 2 例(2.9%)、1 例(1.4%)伴发腮腺炎。

### 2.3 实验室检查

入组患者均存在不同程度的血细胞减少,表现为全血细胞减少或两系减少,生存组与死亡组比较,白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白组间无统计学差异( $P > 0.05$ );而血小板数生存组为  $91.0(53.0, 125.5)(\times 10^9/L)$ ,死亡组为  $35.0(25.5, 61.0)(\times 10^9/L)$ ,组间具有统计学差异( $P = 0.000$ )。生化检查的统计资料显示,大部分患者表现出肝功能异常,ALT 升高 65 例(92.9%),AST 增高 61 例(87.1%),乳酸脱氢酶增高 65 例(92.9%),高甘油三酯血症 22 例(31.4%)。血清铁蛋白大于  $500\ ng/mL$  共 61 例(87.1%),其中  $> 1\ 500\ ng/mL$  共 46 例(65.7%),低纤维蛋白原血症 44 例(62.9%)。所有患者均行骨髓检查,其中 51 例(72.9%)可见噬血细胞;NK 细胞百分比 42 例(60.0%)低于 5%; $CD4^+/CD8^+$  下降 21 例(30.0%),生存组和死亡组之间无统计学差异( $P > 0.05$ )。

单因素分析显示,血小板计数、ALT、AST、纤维蛋白原、血清铁蛋白在生存组和死亡组之间存在统计学差异( $P < 0.05$ ),其他实验室指标无统计学差异(表 1)。对单因素分析中具有统计学差异的指标进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,血小板 $\leq 50 \times 10^9/L$ ( $B = 2.012, OR = 7.475, 95\% CI: 1.996 \sim 27.986, P = 0.003$ )及血清铁蛋白 $> 1\ 500\ ng/mL$ ( $B = 1.545, OR = 4.688, 95\% CI: 1.041 \sim 21.099, P = 0.044$ )是决定 HLH 预后的独立影响因素(表 2)。

### 2.4 治疗与转归

确诊患者主要应用以依托泊苷为主的 HLH-2004 方案治疗,部分患者仅应用糖皮质激素联合丙球蛋白治疗,同时根据不同病因及并发症,在治疗原发病的基础上进行抗感染治疗、给予保护脏器功能药物、血液支持治疗等。3 例行血浆置换,2 例行持续肾脏替代治疗,4 例应用呼吸机辅助通气治疗。随访截止 2020 年 08 月 31 日,生存 53 例,死亡 17 例,死亡组患者死因多为脓毒症休克及多脏器功能衰竭。

表 1 不同预后 HLH 患者临床资料分析  $n(\%) / M(Q)$   
Tab. 1 Clinical data of HLH patients with different prognosis  $n(\%) / M(Q)$

Item	Total ( $n = 70$ )	Survival group ( $n = 53$ )	Death group ( $n = 17$ )	<i>P</i>
General data				
Gender				0.886
Male	36 (51.4)	27 (50.9)	9 (52.9)	
Female	34 (48.6)	26 (49.1)	8 (47.1)	
Age (years)	2.04 (0.76, 3.50)	2.00 (1.13, 3.13)	2.25 (1.08, 8.29)	0.579
Signs and symptoms				
Splenomegaly	49 (70.0)	34 (64.2)	15 (88.2)	0.114
Erythra	28 (40.0)	18 (34.0)	10 (58.8)	0.069
Jaundice	14 (20.0)	8 (15.1)	6 (35.3)	0.143
Polyserositis	23 (32.9)	16 (30.2)	7 (41.2)	0.401
Central lesion	11 (15.7)	7 (13.2)	4 (23.5)	0.526
Pneumonia	29 (41.4)	22 (41.5)	7 (41.2)	1.000
Laboratory examination				
WBC ( $\times 10^9/L$ )	2.40 (1.58, 3.93)	2.54 (1.65, 3.90)	3.14 (1.05, 3.95)	0.551
ANC ( $\times 10^9/L$ )	0.70 (0.30, 1.40)	0.70 (0.30, 1.15)	1.26 (0.33, 1.55)	0.298
Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	92.2 $\pm$ 17.0	93.1 $\pm$ 17.9	89.3 $\pm$ 13.7	0.423
PLT ( $\times 10^9/L$ )	73.0 (41.5, 110.3)	91.0 (53.0, 125.5)	35.0 (25.5, 61.0)	0.000
LDH (U/L)	768.5 (415.3, 1605.3)	733.0 (414.5, 1456.0)	1063.0 (436.0, 2151.0)	0.356
ALT (U/L)	250.5 (82.5, 598.5)	187.0 (67.0, 435.5)	347.0 (229.0, 2039.5)	0.007
AST (U/L)	293.0 (95.5, 709.0)	207.0 (80.0, 651.5)	338.0 (244.0, 1385.0)	0.049
TG (mmol/L)	2.36 (1.72, 3.38)	2.33 (1.82, 3.37)	2.46 (1.62, 3.60)	0.956
Fib (g/L)	1.23 (1.00, 1.69)	1.37 (1.06, 1.72)	1.00 (0.76, 1.35)	0.022
SF (ng/mL)				0.025
$\leq 1500$	24 (34.3)	22 (41.5)	2 (11.8)	
$> 1500$	46 (65.7)	31 (58.5)	15 (88.2)	
NK (%)	4.20 (1.98, 6.33)	4.20 (2.15, 6.25)	3.00 (1.40, 6.80)	0.489
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> descend	21 (30.0)	14 (26.4)	7 (41.2)	0.248
Bonemarrow involvement	51 (72.9)	42 (79.2)	9 (52.9)	0.070

表 2 HLH 死亡风险影响因素的 Logistic 回归分析

Tab. 2 Logistic regression analysis of death risk in HLH

Factor	<i>B</i>	<i>s<sub>x</sub></i>	<i>P</i>	OR	95% CI
PLT $\leq 50 \times 10^9/L$	2.012	0.674	0.003	7.475	1.996 ~ 27.986
ALT $> 200 U/L$	0.369	0.890	0.172	1.446	0.253 ~ 8.278
AST $> 200 U/L$	0.811	0.981	0.409	2.249	0.329 ~ 15.381
Fib $< 1.0 g/L$	0.714	0.761	0.348	2.042	0.459 ~ 9.083
SF $> 1500 ng/mL$	1.545	0.768	0.044	4.688	1.041 ~ 21.099

### 3 讨论

HLH 分为原发性和继发性,原发性 HLH 也称为家族性 HLH,以特定基因的突变为特点<sup>[2]</sup>,继发性 HLH 由感染诱发较为多见,尤其是包括 EB 病毒和巨细胞病毒在内的疱疹病毒属常导致感染相关 HLH,其次是自身免疫病和肿瘤<sup>[3]</sup>。多数儿童 HLH 患者病情进展迅速,部分患者预后不良<sup>[4]</sup>,因此近年来,学者们试图通过分析 HLH 临床特点来探讨提示不良预后的相关危险因素,但目前尚无定论。本研究为单中心回顾性研究,收集我院既往 6 年来收治的儿童 HLH 患者临床信息共 70 例,其中感染相关性 HLH 共 50 例,占全部入组病例的 71.4%,其次是自身免疫相关疾病 5 例,肿瘤相关 4 例。但对于儿童,应考虑到感染作为触发因素使机体产生过度免疫活化,从而启动家族性 HLH 发病的可能性。由于实验室检测水平及患者经济因素等条件限制,入组患者中仅 10 例进行了 HLH 突变基因检查,2 例检测到阳性突变,尚有 9 例未找到发病的明确原因。因此对于符合诊断 HLH 的儿童患者,应尽可能进行 HLH 突变基因筛查,以便区分家族性还是继发性。家族性 HLH 应尽早行异基因造血干细胞移植<sup>[5]</sup>,使其获得长期生存的机会。

HLH 临床表现多样,症状累及多系统,一些病例临床表现不典型,使得该病临床诊断存在困难。持续性发热、肝脾肿大、黄疸、皮疹、多浆膜腔积液及中枢神经系统症状是 HLH 常见临床表现<sup>[6]</sup>。70 例患者发热症状发生率为 100%,值得注意的是,个别病例并非以常见的典型症状为首表现,也未表现出持续反复的高热,因此在早期诊疗中并未首先考虑 HLH 诊断。对一般资料以及各主要临床表现的分析显示,脾大、皮疹、黄疸、多浆膜腔积液及中枢神经系统受累在生存组与死亡组的比例并无统计学差异。此外,在 70 例患者中,29 例存在不同程度的肺炎,其中 23 例 (79.3%) 发生于感染相关性 HLH 患者,但预后不同的两组在肺炎发生率上无统计学差异,这主要是由于感染相关性 HLH 在本组患者中占据较大的比率,而呼吸系统本身就是儿童常见的感染部位。70 例 HLH 患者中尚有一些不典型临床表现值得注意,如迁延性腹泻、胆囊炎及腮腺炎等。国外学者近年来还曾报道以腹胀、肌张力下降、感觉神经性耳聋等症状为主要表现的 HLH<sup>[7-8]</sup>,提示针对不易查明原因的不典型表现需在临床中关注是否存在 HLH 的趋势。

HLH 的另一诊断难点是缺乏特异性的实验室指标。对入组病例的实验室检查数据进行分析,两组血小板计数、ALT、AST、纤维蛋白原、血清铁蛋白指标存在统计学差异。其中血小板计数中重度减低即  $\leq 50 \times 10^9/L$  和血清铁蛋白  $> 1500 ng/mL$  为影响 HLH 患者预后的独立因素。

HLH 患者可表现出以血小板显著下降为特点的血细胞三系或两系减少,若同时存在低纤维蛋白原血症,出血风险增高,重症患者出现弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC),产生急剧的血小板消耗,增加死亡

风险。因此需密切监测血小板计数趋势及凝血功能,关注血小板计数的下降速度,对下降趋势进行预判,积极进行血液支持治疗。

铁蛋白是由重链亚基和轻链亚基组成的多组分血清铁蛋白,其主要作用是调节铁的贮存,除此之外,应激反应和促炎细胞因子也影响血清铁蛋白重链的转录和翻译,因此血清铁蛋白也被看作是反应炎症反应严重程度的标志<sup>[9]</sup>。ALLEN 等人<sup>[10]</sup>的研究显示,血清铁蛋白含量大于 10 000 ng/mL 对于 HLH 诊断具有高度敏感性和特异性(敏感性为 90%,特异性为 96%)。本组研究中,对于不同预后的两组患者比较,发现铁蛋白大于 1 500 ng/mL 为 HLH 预后的独立影响因素。提示临床对于发热伴血清铁蛋白显著升高的病例需完善 HLH 相关实验室指标的评估。李蕙等人<sup>[11]</sup>通过对不同年龄的 85 例儿童 HLH 病例的研究认为甘油三酯 > 3.5 mmol/L、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> < 1.24 以及骨髓粒红比 < 1.02 为 HLH 死亡的独立危险因素。分析本研究与其他研究者结论不尽相同的原因是存在样本数量的局限以及可能存在的因病因不同所致的病情差异。

目前,骨髓细胞学检查已普遍应用于 HLH 诊断,但敏感性仅为 60%<sup>[12]</sup>,本组患者中阳性率 72.9%,骨髓细胞学及其他组织病理中的“噬血现象”并非诊断 HLH 金标准。HLH 在临床表现上有时很难与脓毒症等疾病区别<sup>[13]</sup>,近年来一些细胞因子的研究逐渐提高了我们对于 HLH 的诊断水平。可溶性 IL-2 受体 α(即 sCD25)作为 T 淋巴细胞活化的标志,近年来已应用于 HLH 患者的诊断和评估,但其升高也可见于急性肝衰竭等其他疾病。为了帮助区分 HLH 和其他疾病所致的 sCD25 升高,有研究指出,血清 IL-2R 水平超过 2 500 U/mL 时诊断 HLH 具有 100.0% 的敏感性和 72.5% 的特异性,当浓度超过 10 000 U/mL 时,特异性增加到 93.0%<sup>[14]</sup>。此外,可溶性 CD163 是单核细胞、巨噬细胞活化的标志,已有报道应用于 HLH 的诊断<sup>[15]</sup>,并可作为鉴别 HLH 和脓毒症的有价值的生物学标志<sup>[16]</sup>。目前这些细胞因子检测尚受到实验室水平和检测时效性的制约而未能得到普遍开展。

HLH 是一种可致命的免疫调节紊乱疾病,进展迅猛,部分患者具有潜在遗传缺陷,任何年龄均可发病<sup>[2]</sup>。因此,重视 HLH 的非典型表现,评估 HLH 患者时应充分考虑继发因素<sup>[17]</sup>,积极行相关基因筛查。HLH 发病率低,开展多中心大样本研究将会更准确的为 HLH 的诊疗提供依据,以逐步改善预后。

#### 【参考文献】

- [1] HENTER JI, HOME A, ARICO M, et al. HLH - 2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124 - 131.
- [2] FILIPOVICH AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment [J]. *The Journal of Pediatrics*, 2013, 163(5): 1253 - 1259.
- [3] CARL E ALLEN, KENNETH L McCLAIN. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 1: 117 - 182.
- [4] 李佩章, 王英, 庞乃奇, 等. 噬血细胞综合征临床特征及预后因素分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(4): 597 - 598.

*Modern Oncology*, 2018, 26(4): 597 - 598.

- [5] GHOLAM C, GRIGORIADOU S, GILMOUK KC, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management [J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 163: 271 - 283.
- [6] SUZUKI N, MORIMOTO A, OHGA S, et al. HLH/LCH Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. Characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis in neonates; a nationwide survey in Japan [J]. *J Pediatr*, 2009, 155: 235 - 238.
- [7] SAEED BAHABRI, AMMAR C AL RIKABI. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Epstein - Barr virus infection; case report and literature review [J]. *Journal of Surgical Case Reports*, 2019, 6: 1 - 3.
- [8] OUEDERNI M, BEN KHALED M, REKAYA S, et al. A nine - month - old - boy with atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2017, 9(1): e2017057.
- [9] TSUJI Y, AYAKI H, WHITMAN SP, et al. Coordinate transcriptional and translational regulation of ferritin in response to oxidative stress [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 5818 - 5827.
- [10] ALLEN CE, YU X, KOZINETZ CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(6): 1227 - 1235.
- [11] 李蕙, 李丹, 贺玉磊, 等. 不同年龄组儿童噬血细胞综合征的临床特点及预后研究 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(22): 3092 - 3096.
- [12] LI H, LI D, HE YL, et al. Characteristics and prognosis of child hemophagocytic syndrome in different age groups [J]. *Chongqing Medicine*, 2017, 46(22): 3092 - 3096.
- [13] GUPTA A, WEITZMAN S, ABDELHALEEM M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50: 192 - 194.
- [14] 姜敏, 金润铭. 全身炎症反应综合征及脓毒症与噬血细胞综合征 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(10): 748 - 751.
- [15] JIANG M, JIN RM. Comparison of systemic inflammatory response syndrome and sepsis with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2012, 27(10): 748 - 751.
- [16] HAYDEN A, LIN M, PARK S, et al. Soluble interleukin - 2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(26): 2529 - 2534.
- [17] 王颖超, 刘冬杰, 朱桂英, 等. 可溶性 CD163 和 CD25 在儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊治中的意义 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(11): 824 - 829.

WANG YC, LIU DJ, ZHU GY, et al. Significance of soluble CD163 and soluble CD25 in diagnosis and treatment of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2015, 53(11): 824 - 829.

- [16] CUI Y, XIONG X, REN Q, et al. CD163 as a valuable diagnostic and prognostic biomarker of sepsis - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019 Oct, 66(10): e27909.

- [17] ESTEBAN YM, DE JONG JLO, Teshler MS. An overview of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Ann*, 2017, 46: e309 - e313.

(编校: 张西敏)