

❖ 血液系统肿瘤 ❖ *[Hematological Malignancy]*

EB病毒相关噬血细胞综合症的临床特征及预后分析

王亚茹,贺建霞,耿 晔,白斯君,史殷雪,高轶男,张彩霞

山西省人民医院血液科,山西 太原 030012

【摘要】 目的:分析EB病毒相关噬血细胞综合症(Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH)患者的临床特征和预后因素,提高对该病的认识和诊治水平。方法:回顾性分析本中心诊治的41例EBV-HLH患者的临床特征和生存资料。结果:41例患者无明显性别差异,中位年龄53(15~77)岁。单纯EBV感染27例。所有患者以发热、脾肿大、呼吸系统症状为主,血清LDH、sCD25、铁蛋白、炎症指标均升高,骨髓噬血现象比较常见,严重血小板减少及凝血障碍少见。中位生存时间为4(1.3~8)个月,1、3、6、12个月总生存(OS)率分别为73.1%、58.5%、39.0%、21.9%。接受HLH-94/2004方案治疗的患者预后更好($P=0.031$)。单因素分析显示,初诊LDH水平 ≥ 600 U/L、PCT ≥ 1 ng/mL、纤维蛋白原 < 1.5 g/L、未系统接受HLH-94/2004方案治疗的患者预后更差。多因素分析显示,血浆纤维蛋白原 < 1.5 g/L及未系统接受HLH-94/2004方案治疗是影响患者OS的独立危险因素。结论:EBV-HLH患者早期死亡率高,初诊时LDH水平 ≥ 600 U/L、PCT ≥ 1 ng/mL、纤维蛋白原 < 1.5 g/L的患者预后不良。HLH-94/2004方案治疗能有效改善患者生存情况,应尽早系统治疗。

【关键词】 EB病毒;感染;噬血细胞综合症;临床特征;预后

【中图分类号】 R733 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.20.023

【文章编号】 1672-4992-(2023)20-3840-04

Clinical features and prognosis of Epstein-Barr virus associated hemophagocytic syndrome

WANG Yaru, HE Jianxia, GENG Ye, BAI Sijun, SHI Yinxue, GAO Yinan, ZHANG Caixia

Department of Hematology, Shanxi Provincial People's Hospital, Shanxi Taiyuan 030012, China.

【Abstract】 Objective: To analyze the clinical characteristics and prognostic factors of patients with Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH), and to improve the understanding, diagnosis and treatment of EBV-HLH. **Methods:** The clinical characteristics and survival data of 41 patients with EBV-HLH diagnosed and treated in our center were retrospectively analyzed. **Results:** There was no significant gender difference in 41 patients, with a median age of 53 (15~77) years old. Simple EBV infection was observed in 27 cases. All patients presented with fever, splenomegaly and respiratory symptoms. The serum LDH, sCD25, ferritin and inflammatory indicators were elevated, bone marrow hemophagy was common, and severe thrombocytopenia and coagulopathy were rare. The median survival time was 4 (1.3~8) months, and the overall survival (OS) rates at 1, 3, 6 and 12 months were 73.1%, 58.5%, 39.0% and 21.9%, respectively. Patients treated with HLH-94/2004 had better outcomes ($P=0.031$). Univariate analysis showed that patients with initial LDH level ≥ 600 U/L, PCT ≥ 1 ng/mL, fibrinogen < 1.5 g/L and who did not receive HLH-94/2004 regimen had worse prognosis. Multivariate analysis showed that plasma fibrinogen < 1.5 g/L and failure to systematically receive HLH-94/2004 regimen were independent risk factors affecting OS. **Conclusion:** EBV-HLH patients have high early mortality, and patients with LDH level ≥ 600 U/L, PCT ≥ 1 ng/mL and fibrinogen < 1.5 g/L at initial diagnosis have poor prognosis. HLH-94/2004 regimen can effectively improve the survival of patients, so systematic treatment should be given as soon as possible.

【Key words】 Epstein-Barr virus, infection, hemophagocytic syndrome, clinical features, prognosis

Modern Oncology 2023, 31(20):3840-3843

【收稿日期】 2023-03-21

【修回日期】 2023-06-06

【作者简介】 王亚茹(1992—),女,山西太原人,主治医师,博士,主要从事血液肿瘤研究。E-mail:372652293@qq.com

【通信作者】 贺建霞(1970—),女,山西太原人,主任医师,硕士生导师,主要从事血液肿瘤研究。E-mail:hejianxia125@163.com

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)又称噬血细胞综合征,是一种由家族性或获得性免疫调节缺陷引起的全身炎症反应综合征,起病急,死亡率高^[1]。主要表现为长期发热、脾肿大、血细胞减少、高铁蛋白血症和造血器官中的噬血细胞^[2]。感染在获得性HLH中起着重要作用,占成人HLH的15%,其中EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染最为多见,约占感染相关HLH(IAHLH)的70%^[3-4]。恶性肿瘤和自身免疫性疾病也是HLH常见的易感因素,其临床表现及治疗预后均与原发病密切相关^[5]。而EBV-HLH给予抗病毒治疗并无显著的临床获益,有其相对独立的临床特征及预后特点^[3-4]。因此,本研究对本中心确诊的41例EBV-HLH患者进行回顾性分析,探讨其临床特征及预后因素,为该病的认识和诊治提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集2017年04月至2023年02月我院血液科收治的41例初治EBV-HLH患者。所有受试者均知情同意。基线资料和生存评估数据相对完整,包括性别、年龄、实验室检查(血常规、生化、血脂、LDH、CRP、ESR、PCT、凝血功能、铁蛋白、病原学、sCD25、骨髓细胞形态学)、临床表现及体征、治疗方案、生存时间等。通过我院门诊、病房或电话随访,患者死亡则随访结束。如存活,则随访时间截止至2023年03月01日。总生存(overall survival, OS)时间定义为自发病至随访截止日期因各种原因死亡的时间。

1.2 诊断标准

根据国际组织细胞协会HLH-2004指南^[6]:诊断符合以下8条指标中的5条:①发热:体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$,持续 $>7\text{d}$;②脾大;③血细胞2系或3系减少:中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$,Hb $<90\text{g/L}$,PLT $<100\times 10^9/\text{L}$;④血清甘油三酯(TG) $>3\text{mmol/L}$ 或纤维蛋白原 $<1.5\text{g/L}$;⑤骨髓、肝、脾或淋巴结中发现噬血细胞;⑥血清铁蛋白 $\geq 500\mu\text{g/L}$;⑦NK细胞活性降低或缺如;⑧血浆sCD25升高^[7]。由于本院未开展NK细胞活性检测,所有患者需符合HLH-2004诊断标准中其余7项中的5项。除此之外,EBV-HLH患者诊断需满足荧光定量PCR测定血清EBV-DNA拷贝数明显增高($>1000\text{copies/mL}$),合并其他病原菌感染者需满足ELISA法检测血清中病原菌抗体阳性,并做血培养。所有患者均除外明确存在HLH相关基因突变、合并自身免疫性疾病或恶性肿瘤的病例。

1.3 治疗方案

41例患者中,23例接受HLH-94/2004方案(依托泊苷、环孢素A、糖皮质激素)治疗,18例未系统接受HLH-94/2004方案治疗(其中3例接受糖皮质激素,9例接受单纯抗感染治疗,6例仅对症支持治疗如护肝、成分输血等)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0统计软件进行统计分析。计量资料用中位数表示;分类资料采用例数表示;生存率的估计采用Kaplan-Meier法,采用对数秩检验比较生存曲线。采用Cox回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

本研究共纳入41例EBV-HLH患者,男22例,女19例,中位年龄53(15~77)岁;单纯EBV感染27例(65.9%),其余为EBV合并其他病原菌感染,分别为流感病毒B3例,HCMV1例,耐甲氧西林溶血性葡萄球菌1例,表皮葡萄球菌/金黄色葡萄球菌1例,耐甲氧西林表皮葡萄球菌/鲍曼不动杆菌1例,马尔他布鲁菌1例,白色念珠菌2例,烟曲霉菌1例,白色念珠菌/屎肠球菌1例,真菌/杜氏利什曼原虫1例,利什曼虫1例。38例患者有发热症状,其中发热 $>38.5^{\circ}\text{C}$,持续7d以上者34例(82.9%);脾肿大33例(80.5%);呼吸系统受累33例(咳嗽、咳痰、咽痛等);15例出现消化道症状(恶心、呕吐、纳差、腹痛、腹泻、腹胀等)。41例患者EB病毒载量中位数为 $7.4\times 10^3(1\times 10^3\sim 3.53\times 10^6)\text{copies/mL}$ 。

2.2 实验室检查

3系减少22例(53.7%),2系以上减少29例(70.7%),中性粒细胞减少($<1.0\times 10^9/\text{L}$)19例,严重贫血($<90\text{g/L}$)16例,严重血小板减少($<20\times 10^9/\text{L}$)8例。约半数患者出现肝功能损害,表现为低白蛋白血症(48.8%)和转氨酶升高(51.2%)。仅有9例患者血清甘油三酯升高。血浆纤维蛋白原 $<1.5\text{g/L}$ 11例,PT延长3秒以上10例,APTT延长10秒以上5例,D-二聚体升高16例。铁蛋白升高33例,其中高铁蛋白血症($>2000\mu\text{g/L}$)9例。21例检测sCD25中17例明显升高 $\geq 2400\text{U/mL}$ (81.0%)。骨髓出现噬血现象28例(68.3%)。此外,LDH升高36例(87.8%),超半数以上患者ESR、CRP和PCT等炎症指标明显升高。

2.3 预后分析

至随访截止日期,41例中失访9例,存活7例,死亡25例,严重脓毒症、感染性休克、重要脏器出血、多器官功能衰竭是导致死亡的主要原因。中位生存时间为4(1.3~8)个月,1、3、6、12个月总生存(OS)率分别为73.1%、58.5%、39.0%、21.9%(图1A)。比较不同治疗方案对患者OS的影响,结果显示,HLH-94/2004方案组($n=23$)患者中位OS(4个月)明显高于未系统接受HLH-94/2004方案组($n=18$)(1.4个月, $P=0.031$,图1B)。

单因素分析显示,初诊LDH水平 $\geq 600\text{U/L}$ ($P=0.022$)、PCT $\geq 1\text{ng/mL}$ ($P=0.041$)、纤维蛋白原 $<1.5\text{g/L}$ ($P=0.031$)、未系统接受HLH-94/2004方案治疗($P=0.031$)是影响患者预后的不良因素(表1)。采用Cox回归多因素分析,结果显示,血浆纤维蛋白原 $<1.5\text{g/L}$ ($P=0.033$)及未系统接受HLH-94/2004方案治疗($P=0.033$)是影响患者OS的独立危险因素(表2)。

3 讨论

文献报道,EBV不仅直接导致HLH,还作为驱动因子促进其他类型HLH的疾病进展,包括最常见的淋巴瘤相关HLH和家族性HLH^[8]。淋巴瘤相关HLH伴EBV感染与EBV-HLH难以区分,需要多部位病理活检或PET/CT排除淋巴瘤^[9]。因此,在EBV感染的HLH患者诊断EBV-HLH之前,应排除家族性HLH及淋巴瘤相关HLH,尤其是疗效欠佳及EBV-DNA持续阳性的患者^[7]。本中心41例EBV-HLH患者均除外明确存在HLH相关基因突变、合并自身免疫性疾病或恶性肿瘤。并且发现多种既往鲜有报道的病原体类型,如马尔他布鲁菌、杜氏利什曼原虫等^[10-11]。

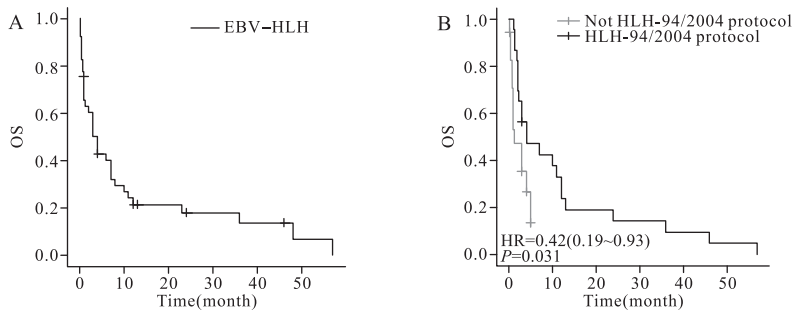


图 1 EBV-HLH 患者的预后分析

A:EBV-HLH 患者总生存期;B:HLH-94/2004 方案组与未系统接受 HLH-94/2004 方案组患者的总生存期比较。

Fig. 1 Prognostic analysis of EBV-HLH patients

A:Total survival time of EBV-HLH patients. B:Comparison of overall survival between patients in the HLH-94/2004 protocol group and those who did not systematically receive the HLH-94/2004 protocol group.

表 1 EBV-HLH 患者预后的单因素分析

Tab. 1 Univariate analysis for risk factors of EBV-HLH patients

Characteristics	χ^2	P
Gender	0.005	0.946
Age(years)	0.011	0.915
Fever	0.262	0.609
Splenomegaly	2.146	0.054
Hemophagocytosis in bone marrow	0.021	0.885
WBC($<4 \times 10^9/L$)	0.389	0.533
Hb($<90 g/L$)	0.064	0.800
PLT($<20 \times 10^9/L$)	1.684	0.194
LDH($\geq 600 U/L$)	5.255	0.022
PCT($\geq 1 ng/mL$)	4.177	0.041
CRP($\geq 40 mg/L$)	1.810	0.178
ESR($\geq 30 mm/h$)	2.596	0.054
FIB($<1.5 g/L$)	4.672	0.031
D-Dimer($\geq 1000 ng/L$)	2.785	0.095
ALB($<30 g/L$)	0.012	0.911
Ferritin($\geq 1000 \mu g/L$)	0.523	0.470
TG($\geq 3 mmol/L$)	0.400	0.527
sCD25($\geq 2400 U/mL$)	0.855	0.652
EB($\geq 1 \times 10^4$ copies/mL)	0.645	0.422
Treatment protocol	5.081	0.031

表 2 EBV-HLH 患者预后的多因素分析

Tab. 2 Multivariate analysis for risk factors of EBV-HLH patients

factors	B	s_x	Wald	P	Exp(95% CI)
FIB	0.923	0.432	4.571	0.033	2.516(1.080 ~ 5.863)
LDH	-0.359	0.429	0.700	0.403	0.698(0.301 ~ 1.619)
PCT	-0.739	0.440	2.821	0.093	0.477(0.202 ~ 1.131)
Treatment	-0.859	0.404	4.523	0.033	0.423(0.192 ~ 0.935)

既往多中心报道,EBV-HLH 患者男性及年轻人更为多见^[12]。本中心 41 例患者无明显性别差异,男:女=1.1:1,中位年龄 53 岁,≤60 岁患者占 70.7%,与文献报道基本一致^[12]。与 HLH 一致,长期高热是最常见的临床表现^[2]。文献报道 IAHLH 患者 49%~58% 出现脾大。但本研究中,高达 80.5% 的患者初诊时脾大,差异可能是本研究患者均为 EB 病毒相关 HLH,且 34.1% 的患者为 EB 合并其他病原菌感染,即与本研究样本量和遗传背景有关。70.7% 的患者在

诊断时出现 2 系以上减少,输血是必不可少的,应注意与易引起骨髓衰竭的疾病相鉴别^[13]。本研究一半患者出现肝功能损害,主要表现为低白蛋白血症和转氨酶升高,这可能与 EBV 主要感染 NK/T 细胞,并刺激其扩增以及释放大量细胞因子,产生级联效应,导致大量异常活化的 T 细胞和组织细胞积聚并浸润肝脏有关^[14]。唐伟萍等^[15]报道肝功能的损害程度与 HLH 的预后有关,本研究显示肝功能与预后无统计学意义,考虑与本中心肝损害患者比例较低有关,低于既往报道的 91.5%。FLICK 等^[16]报道,纤维蛋白原可调控免疫细胞的抗微生物功能,以达到限制病原体扩散的作用,其降低是预后的不良因素。本研究 26.8% 的患者出现纤维蛋白原降低。生存分析显示,初诊时血浆纤维蛋白原 $<1.5 g/L$ 的患者预后更差,是影响患者生存时间的独立危险因素。既往研究发现,血清铁蛋白水平 $>50\ 000 \mu g/L$ 早期死亡率更高^[17]。本研究显示血清铁蛋白与预后无明显相关性,考虑与本中心 22% 的患者 SF $>2\ 000 \mu g/L$,其中仅有 1 例 SF 达最高(15 000 $\mu g/L$)有关,均低于既往报道水平。在 HLH 患者中,关于可能的感染诱因、ESR、CRP 和 PCT 的系统数据很少,甚至缺失。既往研究发现,CRP 和 PCT 与铁蛋白值相关,这表明这些炎症参数是 HLH 细胞因子模式的一部分。本研究半数以上患者 ESR、CRP、PCT 水平均明显升高,这与全身炎症一致。并且发现 PCT $\geq 1 ng/mL$ 是影响 EBV-HLH 患者预后的不良因素。文献报道,血清 LDH 水平显著升高是 HLH 急性期的标志之一,并可作为 HLH 缓解及复发的预测标志^[18]。本研究中 87.8% 的患者初诊时 LDH 水平升高,单因素分析显示初诊 LDH 水平 $\geq 600 U/L$ 是影响患者预后的不良因素,与周玉兰等^[7]报道一致。sCD25 是反映 T 细胞活化的替代指标,sCD25 水平升高与疾病状态具有高度特异性,本研究 21 例检测 sCD25 患者中 17 例(81.0%)表达明显升高,与之前的数据一致^[19]。然而,只有 22% 的 EBV-HLH 患者甘油三酯水平升高,远低于之前报道的 HLH 患者的 70%^[14],生存分析显示甘油三酯水平与预后无明显相关性。

文献报道,EBV-HLH 患者预后差,多在 3 个月内死亡,1 年生存率低于 20%^[20]。本组患者中位生存时间为 4(1.3~8)个月,1、3、6、12 个月总生存(OS)率分别为 73.1%、58.5%、39.0%、21.9%,生存期短,死亡率高,与李硕等^[20]报道一致。进一步生存分析显示,血浆纤维蛋白原 $<1.5 g/L$ 及未系统接受 HLH-94/2004 方案治疗是影响本组患者 OS

的独立预后不良因素。本研究结果显示,早期给予系统 HLH - 94/2004 方案治疗的患者生存期明显延长,这可能与依托泊苷可非特异性地选择作用于单核系统,抑制 EBV 核心抗原决定簇的合成以及能选择性清除 HLH 患者异常活化的 T 淋巴细胞,而不影响非活化的淋巴细胞有关,这与曾祥宗等^[21]报道一致。因此,早期识别 EBV - HLH,尽早阻断 EBV 感染淋巴细胞后大量复制有利于减少早期死亡率,改善患者预后^[7]。

综上所述,EBV - HLH 患者死亡率高,应早期识别,尽早接受 HLH - 94/2004 方案治疗可以改善患者生存情况。血清 LDH 水平 ≥ 600 U/L, PCT ≥ 1 ng/mL, 纤维蛋白原 < 1.5 g/L 的患者预后不良。

【参考文献】

- [1] NGUYEN MHN, BAKER M, SPODEN T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients: Perspectives from a tertiary care center [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 127(4): 507 - 509.
- [2] PONNATT TS, LILLEY CM, MIRZA KM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146(4): 507 - 519.
- [3] IMASHUKU S, MORIMOTO A, ISHII E. Virus - triggered secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Acta Paediatr*, 2021, 110(10): 2729 - 2736.
- [4] 谢正德, 申昆玲. 重视儿童非肿瘤性 EB 病毒感染疾病的研究 [J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(2): 213 - 216.
XIE ZD, SHEN KL. The study of non - neoplastic Epstein - Barr virus infection in children [J]. *Journal of Capital Medical University*, 2010, 31(2): 213 - 216.
- [5] HINES MR, VON BGT. Consensus - based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5): 860 - 872.
- [6] HENTER JI, HORNE A, ARICO M, et al. HLH - 2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124 - 131.
- [7] 周玉兰, 李菲, 张荣艳, 等. 59 例成人 EB 病毒相关噬血细胞综合征临床特点和预后分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(2): 657 - 662.
ZHOU YL, LI F, ZHANG RY, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of 59 adult patients with Epstein - Barr virus - associated hemophagocytic syndrome [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2020, 28(2): 657 - 662.
- [8] KOUMADORAKI E, MADOUROS N, SHARIF S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and infection: A literature review [J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22411.
- [9] YAO S, WANG Y, SUN Y, et al. Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 342.
- [10] AL NJ, AL BI, AL HM. Brucellosis - induced hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Cureus*, 2021, 13(6): e15677.
- [11] NEYCHEVA S, OPARANOV B, KAMBUROVA A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by leishmaniasis: A case report and literature review [J]. *Am J Case Rep*, 2021, 22: e933012.
- [12] SPESSOTT WA, SANMILLAN ML, MCCORMICK ME, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by dominant negative mutations in STXBP2 that inhibit SNARE - mediated membrane fusion [J]. *Blood*, 2015, 125(10): 1566 - 1577.
- [13] 尤亚红, 王晶石, 王昭. 非 EB 病毒病原体所致感染相关噬血细胞综合征的临床特征及预后 [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(2): 128 - 133.
YOU YH, WANG JS, WANG Z. Characteristic and prognosis of patients with non - EBV infection - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43(2): 128 - 133.
- [14] ZENG Z, LI M, XIE Y. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis characterized by liver injury [J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 157(11): 548 - 549.
- [15] 唐伟萍, 钟楠, 陈志未, 等. 噬血细胞综合征患者肝功能损害的临床特点分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(4): 1297 - 1304.
TANG WP, ZHONG N, CHEN ZW, et al. Clinical characteristics of liver dysfunction in patients with hemophagocytic syndrome [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2019, 27(4): 1297 - 1304.
- [16] FLICK MJ, DU X, WITTE DP, et al. Leukocyte engagement of fibrin (ogen) via the integrin receptor alphaMbeta2/Mac - 1 is critical for host inflammatory response in vivo [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(11): 1596 - 1606.
- [17] XU XJ, WANG HS, JU XL, et al. Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: A retrospective multicenter study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(2): S55 - S56.
- [18] 高伟波, 石茂静, 宋小静, 等. 81 例成人噬血细胞性淋巴组织细胞增生症临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(3): 248 - 249.
GAO WB, SHI MJ, SONG XJ, et al. Clinical analysis of 81 cases of adult hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Chin J Hematol*, 2020, 41(3): 248 - 249.
- [19] 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.
- [20] 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, 569.
LI S, WANG JS, WANG YN, et al. Analysis of etiology and prognosis of 147 cases of hemophagocytic syndrome [J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2014, 27(7): 559 - 563, 569.
- [21] 曾祥宗, 魏娜, 王旖旎, 等. 61 例 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者的疗效及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(6): 507 - 510.
ZENG XZ, WEI N, WANG YN, et al. Clinical efficacy and prognosis of 61 patients with EBV - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Chin J Hematol*, 2015, 36(6): 507 - 510.

(编校: 谈静)