

以噬血细胞综合征为首发表现的肝炎相关性再生障碍性贫血五例分析

魏昂 马宏浩 张利平 吴润晖 张蕊 王天有

国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心 儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室 儿科学国家重点学科 儿科重大疾病研究教育部重点实验室 100045

通信作者:张蕊,Email: ruizh1973@126.com

【摘要】 目的 探讨以噬血细胞综合征(HLH)为首发表现的肝炎相关性再生障碍性贫血(HAAA)的临床特点及诊治要点。方法 回顾性分析2017年1月至2019年5月于首都医科大学附属北京儿童医院住院治疗的5例以HLH为首发表现的HAAA患儿的临床病例资料。结果 5例患儿中男4例、女1例,发病年龄6.0(2.7~12.7)岁。所有患儿在发病初期均表现为不明原因的高热、肝肿大、入院前血生化提示肝功能损伤[天冬氨酸转氨酶1 716(1 409~2 570)U/L、丙氨酸转氨酶1 699(937~2 540)U/L],入院后查血细胞减少[白细胞计数 $1.2(0.6\sim 6.7)\times 10^9/L$ 、血红蛋白94(65~111)g/L、血小板计数 $29(10\sim 41)\times 10^9/L$ 、纤维蛋白原降低 $1.3(1.1\sim 2.5)g/L$],甘油三酯 $4.0(2.8\sim 5.1)mmol/L$ 、铁蛋白 $1 766(399\sim 5 253)\mu g/L$ 、可溶性CD25 $[27 457(9 625\sim 44 000)ng/L]$ 明显升高,患儿骨髓涂片中都可见吞噬现象,故急性肝炎、HLH诊断明确。在HLH治疗过程中,患儿血细胞持续减低不缓解,完善骨髓(髂骨)活检提示骨髓增生低下,在除外先天骨髓衰竭性疾病及其他全血细胞减少性疾病后,HAAA诊断成立。HAAA确诊后,1例患儿在北京儿童医院行抗人胸腺免疫球蛋白(ATG)和环孢素治疗,1例外院行造血干细胞移植,2例明确诊断后外院行ATG治疗,1例患儿死亡。结论 HAAA可以HLH为首发表现,临床表现以高热、肝功能损伤、血细胞减少、铁蛋白升高及骨髓吞噬现象为主。若经免疫抑制治疗,HLH以及肝炎相关指标均好转而血常规持续不恢复应考虑HAAA可能。当HAAA符合重型再生障碍性贫血诊断标准或依赖输血时,应尽快行ATG或者造血干细胞移植治疗。

【关键词】 淋巴组织细胞增多症,嗜血细胞性; 贫血,再生障碍性; 肝炎

基金项目: 国家科技重大专项(2017ZX09304029004);国家自然科学基金(81700186);北京市科委委员会首都临床特色应用研究与成果推广(Z171100001017050)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.010

Analysis of five cases of hepatitis associated aplastic anemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis at onset

Wei Ang, Ma Honghao, Zhang Liping, Wu Runhui, Zhang Rui, Wang Tianyou

Hematology Oncology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology, National Key Discipline of Pediatrics (Capital Medical University), Key Laboratory of Major Disease in Children, Ministry of Education, Beijing 100045, China

Corresponding author: Zhang Rui, Email: ruizh1973@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical characteristics and management approaches to hepatitis associated aplastic anemia (HAAA) presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) at onset. **Methods** The clinical data and laboratory results of hospitalized 5 HAAA patients presenting as HLH at onset in Beijing Children's Hospital from January 2017 to May 2019 were analyzed retrospectively. **Results** Among 5 cases, there were 4 males and 1 female. The age of onset was 6.0 (2.7~12.7) years. All patients presented with high fever, hepatomegaly, hepatic dysfunction (aspartate aminotransferase 1 716 (1 409~2 570) U/L, alanine aminotransferase 1 699 (937~2 540) U/L) at onset. After admission, the laboratory results showed pancytopenia (white blood cell $1.2(0.6\sim 6.7)\times 10^9/L$, haemoglobin 94 (65~111) g/L, blood platelet $29(10\sim 41)\times 10^9/L$), decreased fibrinogen $1.3(1.1\sim 2.5)g/L$, significantly elevated triglyceride $4.0(2.8\sim 5.1)mmol/L$, ferritin $1 766(399\sim 5 253)\mu g/L$ and soluble CD25 $(27 457(9 625\sim 44 000)ng/L)$.

Hemophagocytosis was found in the bone marrow smears of all 5 patients. The diagnosis of acute hepatitis and HLH was confirmed. During the treatment of HLH, the blood cells remain below normal level and the further biopsy of bone marrow (iliac bone) indicated low myeloproliferation. After exclusion of congenital bone marrow failure syndromes and other pancytopenic diseases, HAAA was confirmed. After the diagnosis of HAAA, 1 patient received antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporin treatment in our hospital, 1 patient received allogeneic stem cell transplantation (HSCT) in other hospital, 2 patients received ATG in other hospitals. Only 1 patient died of severe infection. **Conclusions** HAAA can present as HLH at onset. It is mainly manifested by high fever, acute severe hepatitis, pancytopenia, elevated ferritin and hemophagocytosis in the bone marrow. The diagnosis of HAAA should be considered whenever cytopenia could not completely corrected while apparent improvement of HLH and hepatitis related complications were improved after immunosuppressive therapy. ATG or HSCT treatment should be performed as soon as the diagnosis of severe or transfusion dependent aplastic anemia is confirmed.

【 Key words 】 Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Anemia, aplastic; Hepatitis

Fund program: National Science and Technology Key Projects (2017ZX09304029004); National Natural Science Foundation of China (81700186); Beijing Municipal Science & Technology Commission Capital Clinical Application Research and Achievements Promotion Project (Z171100001017050)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.010

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 与骨髓干细胞凋亡增加有关, 根据病因可以分为先天性 AA 和获得性 AA, 大多数为获得性^[1]。肝炎相关性再生障碍性贫血 (hepatitis associated aplastic anemia, HAAA) 是指与肝炎同时或相继发生的一种特殊类型的 AA, 主要表现为黄疸性肝炎、全血细胞减少, 骨髓增生低下, 该类型 AA 多为重型或极重型, 预后不佳^[2]。噬血细胞综合征 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 是淋巴细胞和组织细胞异常活化导致高细胞因子血症而引发的一组临床表现多样、脏器功能严重损伤的综合征^[3]。HLH 多见于青少年和儿童, 可分为原发性 (遗传性) 和继发性 (获得性)。原发性 HLH 多为基因缺陷导致机体免疫功能紊乱所致, 获得性 HLH 多继发于感染、血液系统肿瘤及自身炎症性疾病, 但 AA 合并 HLH 的病例报道较为少见^[4-6]。合并 HAAA 的 HLH 与常规 HLH 治疗和预后均不同, 临床需注意鉴别, 现将首都医科大学附属北京儿童医院收治的 5 例以 HLH 为首发表现的 HAAA 患儿的临床资料进行回顾性分析, 以提高临床医师对此类疾病的认识。

对象和方法

一、对象

回顾性病例总结。以 2017 年 1 月至 2019 年 5 月首都医科大学附属北京儿童医院收治的 5 例以 HLH 为首发表现的 HAAA 患儿为研究对象。本研究经首都医科大学附属北京儿童医院伦理审查委员会批准 (2019-k-335), 并豁免患儿或家长知情

同意。

二、方法

1. 诊断标准: (1) 继发性 HLH 参照国际组织细胞协会 HLH-2004 诊断标准^[7]。同时完善基因学检查, 除外家族性 HLH。(2) AA 的诊断、分型及疗效评估标准参照中华医学会儿科学分会血液学组 2014 年制定的儿童获得性 AA 诊疗建议^[8]。(3) HAAA 参照国外文献对 HAAA 的定义和诊断标准, 即发生在急性肝炎 2~4 周后的获得性 AA, 急性肝炎是指急性期血清丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和 (或) 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 至少 3 次高于正常值 5 倍及以上^[9]。

2. 回顾性分析 5 例以 HLH 为首发表现的 HAAA 患儿的临床资料, 包括基本信息、临床症状、实验室检查、诊断及治疗情况等。

三、统计学处理

描述性分析, 计量资料用 M (范围) 表示。

结 果

一、一般资料

以 HLH 为首发表现的 HAAA 患儿共 5 例, 其中男 4 例、女 1 例, 发病年龄 6.0 (2.7~12.7) 岁。5 例 HAAA 患儿的一般资料见表 1。

二、临床表现及实验室检查

5 例患儿在入院前均无明显诱因出现高热, 伴有黄疸, 血清 AST 1 716 (1 409~2 570) U/L、ALT 1 699 (937~2 540) U/L, 总胆红素 91 (27~295) $\mu\text{mol/L}$,

表 1 5 例 HAAA 患儿的一般资料

例序	性别	发病年龄(岁)	起病至首次就诊时间(d)	起病至入院时间(d)	起病至诊断 HLH 时间(d)	起病至诊断 HAAA 时间(d)	诊断
1	男	4.6	15	22	25	44	重型
2	男	10.4	7	20	23	35	非重型, 输注依赖
3	女	6.0	6	12	14	25	重型
4	男	12.7	4	15	20	28	非重型, 输注依赖
5	男	2.7	4	20	31	42	重型

注: HAAA 为肝炎相关性再生障碍性贫血; HLH 为噬血细胞综合征

均明显升高。在起病后 1~2 周, 部分患儿出现了不同程度的一系或两系血细胞减低, 白细胞计数 $2.6(1.5\sim7.1)\times 10^9/L$, 血红蛋白 $112(73\sim137)g/L$, 血小板计数 $21(7\sim106)\times 10^9/L$, 其中 4 例患儿有不同程度的皮肤黏膜出血的表现(例 1~4)。5 例患儿均以“血细胞减少原因待查, 肝功能损伤”收入院。

入院后完善检查, 5 例患儿均有肝肿大, 2 例有脾肿大(例 4、5), 5 例均伴有不同程度的两系及两系以上的血细胞减少, 甘油三酯、铁蛋白、可溶性 CD25(soluble CD25, sCD25) 升高, 纤维蛋白原、NK 细胞活性下降。行髂后骨髓穿刺, 5 例骨髓涂片中均可见噬血现象, 2 例骨髓增生低下(例 1、3), 3 例骨髓增生活跃(例 2、4、5)。细胞因子检查提示 3 例干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 水平升高(例 2、3、5), 4 例白细胞介素(interleukin, IL)6 水平升高(例 1、2、3、5)(表 2)。患儿在使用激素和(或)丙种球蛋白治疗后, 发热、肝功能损伤、铁蛋白、甘油三酯、sCD25、纤维蛋白原指标较前好转, 但患儿仍有肝大、持续两系及两系以上血细胞减低。诊断 HAAA 时, 5 例患儿仍有两系及两系以上血细胞减低, 4 例患儿有肝肿大(例 1、3、4、5), 但较前缩小。淋巴细胞检测提示 CD8⁺T 细胞比例升高, CD4⁺/CD8⁺ 明显降低。部分患儿外周血网织红细胞水平低(例 1、4、5)。复查骨髓活检提示 5 例患儿均表现为骨髓增生降低, 2 例有核细胞增生 <20%(例 2、5), 3 例有核细胞增生 <40%(例 1、3、4), 2 例未见骨髓巨核细胞, 2 例巨核细胞减少(表 2)。5 例患儿入院后多次完善 EB 病毒、巨细胞病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒等嗜肝病毒检查, 完善肝血吸虫、黑热病等寄生虫检查均未见异常。完善全外显子基因测序, 未发现与 HLH、AA 相关的基因突变, 完善 DNA 断裂试验、彗星试验均为阴性。5 例患儿均未见先天性免疫功能异常。

三、诊断

根据患儿存在发热、两系及两系以上血细胞减

少, 甘油三酯 >3 mmol/L、铁蛋白 >500 $\mu g/L$ 、sCD25 升高、NK 细胞活性下降, 骨髓噬血现象, 故 HLH 诊断明确。根据患儿存在重度肝功能损伤, 在急性肝炎 2~4 周后, 持续出现两系及两系以上血细胞减少, 完善骨髓(髂骨)活检提示骨髓增生低下, 在除外先天骨髓衰竭性疾病及其他全血细胞减少性疾病后, 诊断为 HAAA。

四、治疗

HAAA 诊断明确后, 停用 HLH 相关治疗。例 3 在北京儿童医院行抗胸腺免疫球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)联合环孢素治疗, 第 3 个月脱离输注, 血常规稳定。例 1、4 在外院行 ATG 治疗, 分别于第 17、11 个月随访示血常规稳定, 均已脱离输注(具体时间不详)。例 2 在外院行造血干细胞移植, 移植后 1 年随访存活。例 5 在保肝、控制机体炎症反应期间继发感染并出现严重肺水肿, 家长放弃治疗, 患儿出院后死亡。

讨 论

HAAA 是一种罕见的血液病, 是急性肝炎后出现的 AA, 该病病因不明, 部分可能与肝炎病毒感染相关^[2]。AA 合并 HLH 较为少见, 目前国内外仅有 5 例相关报道, 3 例是以重症肝炎合并 HLH 为主要表现的 HAAA, 2 例是慢性 AA 感染继发 HLH^[4-6]。本组 5 例 HAAA 与其他类型的 AA 不同, 同时具备 HLH、急性肝炎和急性 AA 的表现, 并且以急性肝炎和 HLH 为首发表现。早期表现为不明原因的急性重症肝炎、高热及血细胞减少, 骨髓中可见噬血细胞, 抗感染治疗无效, 并伴有不同程度的肝肿大。目前考虑肝肿大可能与肝细胞免疫损伤所致肝脏炎性水肿以及噬血细胞浸润肝脏相关, 由于 AA 患儿通常不伴有肝脾肿大, 持续肝肿大可能会导致 AA 被延误诊断。由于 HAAA 骨髓造血衰竭为进行性加重, 骨髓活检的时机非常重要, 早期患儿的骨

表2 5例HAAA患儿的实验室检查及辅助检查

例序及时间	肝脏(cm)	WBC ($\times 10^9/L$)	Neu ($\times 10^9/L$)	Ret ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Tbil ($\mu\text{mol/L}$)
例1									
入院时	肋下5.0	0.6	0.02	-	65	29	46	94	267
诊断HAAA	肋下3.0	1.1	0.20	5.0	91	7	160	173	151
例2									
入院时	肋下4.0	6.7	5.57	-	65	13	110	124	25
诊断HAAA	肝不大	4.1	3.19	34.0	65	27	44	59	10
例3									
入院时	肋下8.0	0.8	0.20	-	96	10	522	509	96
诊断HAAA	肋下4.0	1.6	1.04	57.0	93	48	180	337	30
例4									
入院时	肋下6.0	1.2	0.43	-	111	41	1 298	1 453	224
诊断HAAA	肋下4.5	1.8	0.90	7.6	132	93	68	32	37
例5									
入院时	肋下7.0	1.7	0.45	-	94	39	569	660	251
诊断HAAA	肋下3.8	1.2	0.91	7.1	106	18	383	532	32
例序及时间	TG (mmol/L)	Fib (g/L)	SF ($\mu\text{g/L}$)	sCD25 (ng/L)	IFN- γ (ng/L)	IL-6 (ng/L)	NK细胞 活性(%)	CD4+/ CD8+	骨髓涂片、活检
例1									
入院时	4.2	1.3	2 176	21 641	0.75	388.00	11.17	-	可见吞噬现象,骨髓增生减低,可见非造血细胞
诊断HAAA	3.7	2.7	978	12 253	-	-	-	0.78	骨髓增生低下,有核细胞增生30%~40%,未见巨核细胞
例2									
入院时	5.1	2.3	1 766	9 625	21.4	15.12	14.12	-	可见吞噬现象,骨髓增生活跃,可见巨核细胞、血小板
诊断HAAA	2.9	7.5	1 755	7 357	-	-	-	0.12	骨髓增生低下,有核细胞增生<20%,未见巨核细胞
例3									
入院时	2.8	1.1	1 058	27 457	41.49	766.82	10.08	-	可见吞噬现象,骨髓增生减低,粒系统各阶段比值减低
诊断HAAA	1.2	2.3	586	5 834	-	-	-	0.17	骨髓增生低下,有核细胞增生<40%,巨核细胞数量减少
例4									
入院时	4.0	2.5	399	33 524	2.12	8.18	14.41	-	可见吞噬现象,骨髓增生活跃,粒红系统各阶段比值大致正常,可见巨核细胞及血小板
诊断HAAA	1.1	1.9	-	1 756	-	-	-	0.17	骨髓增生低下,可见吞噬现象,有核细胞增生20%~40%,巨核细胞数量减少
例5									
入院时	3.8	1.3	5 253	44 000	5.86	103.38	15.07	-	可见吞噬现象,骨髓增生活跃,粒系统各阶段细胞构成比偏低,红系统增生尚可,血小板偶见
诊断HAAA	1.9	1.8	820	23 704	-	-	-	0.13	骨髓增生低下,有核细胞增生<20%,全片共见1个巨核细胞

注:HAAA为肝类相关性再生障碍性贫血;WBC为白细胞计数;Neu为中性粒细胞;Ret为网织红细胞计数;Hb为血红蛋白;PLT为血小板计数;AST为天冬氨酸转氨酶;ALT为丙氨酸转氨酶;Tbil为总胆红素;TG为甘油三酯;Fib为纤维蛋白原;SF为血清铁蛋白;sCD25为可溶性CD25;IFN- γ 为干扰素 γ ;IL-6为白细胞介素6;NK为自然杀伤;-为未检测

髓活检结果可能不典型,但该病早期诊断对治疗和预后十分重要。

AA患儿粒细胞减少或缺乏,容易继发感染,重症感染可导致HLH的发生。但本组5例患儿均无明确感染,抗感染治疗无效,而激素等免疫抑制治疗有效,故感染不是本组患儿发生HLH的主要原因。本组5例患儿CD8⁺T细胞比例均升高,4例患儿CD4⁺/CD8⁺明显减低,提示体内细胞毒T细胞活

化可能是导致AA和HLH两者发病的共同基础。CD4⁺T细胞数目降低,会降低对造血细胞的刺激,而CD8⁺T细胞数目增加则会抑制造血干细胞^[10]。患儿体内持续存在的高水平CD8⁺T细胞,可以产生大量的IFN- γ ,导致细胞因子风暴的发生,最终引起HLH。同时IFN- γ 可以通过诱导CD34⁺细胞Fas的表达,促进造血干细胞的凋亡,引起全血细胞减少^[11-12]。此外IFN- γ 可导致造血干细胞的疲惫和损

耗,对髓系、红系、巨核系等多集落形成有直接抑制作用^[9,13-14]。转移至肝脏内的高水平 CD8⁺T 细胞,可以产生的大量的肿瘤坏死因子 α 和 IFN- γ ,对肝细胞造成持续损伤^[14]。但本组 5 例只有 3 例血清 IFN- γ 升高,可能与患儿检查前使用激素抑制了细胞因子的表达,或者与其他细胞因子的参与有关,如 IL-6。5 例中有 4 例 IL-6 水平升高,其中 3 例显著升高。IL-6 可以促进 T 细胞向细胞毒性 T 细胞转换,诱导细胞毒性 T 细胞分泌产生更多细胞因子,导致 HLH 的发生^[15]。同时小鼠实验证明高水平的 IL-6 会破坏骨髓基质细胞的增殖,并影响骨髓造血微环境的稳定性^[16]。此外 IL-6 还可以诱导肝细胞中脂肪的生成,产生高甘油三酯的表现^[17]。综上,体内免疫机制的紊乱、细胞因子的异常升高可能是导致重症肝炎、HAAA 和 HLH 三者发病的共同基础。重症肝炎、HAAA 以及 HLH 均可由活化 T 细胞释放的大量炎症因子所致,三者之间发病的先后顺序无法确定,给临床诊断和治疗工作带来困扰。尤其是以重症肝炎合并 HLH 为主要表现的 HAAA,在前期未确诊 AA,而需紧急化疗治疗 HLH 时,不宜使用大量依托泊甙等对骨髓有抑制作用的化疗药物,可先选择糖皮质激素或环孢素等对骨髓抑制较弱的药物。当 AA 诊断明确时,符合重型 AA 诊断或依赖输注的非重型 AA 应尽快按照相应的诊疗指南进行治疗,行 ATG 或者造血干细胞移植。对于 HLH 难以控制、骨髓增生低下、持续血细胞减低的 HAAA 患儿,激素治疗无效时也可考虑尽早进行 ATG 治疗,ATG 可清除活化的 T 细胞,对于 HAAA 和 HLH 均有治疗作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [2] 吴瑞丽, 杨景玉. 肝炎相关性再生障碍性贫血的诊疗进展[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(1): 251-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2016.z1.128.
- [3] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13: 27-49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625.
- [4] Celkan T. Aplastic anemia presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Turk J Haematol, 2010, 27(1): 38-42.
- [5] Min KW, Jung HY, Han HS, et al. Ileal mass-like lesion induced by Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with aplastic anemia[J]. APMIS, 2015, 123(1): 81-86. DOI: 10.1111/apm.12308.
- [6] 宋敏, 王建宁, 孟庆奇, 等. 噬血细胞综合征合并慢性再生障碍性贫血 1 例报告并文献复习[J]. 中国误诊学杂志, 2012, 12(5): 1012-1014.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会儿科学分会血液学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(2): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.02.006.
- [9] Rauff B, Idrees M, Shah SA, et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review[J]. Virol J, 2011, 8: 87. DOI: 10.1186/1743-422X-8-87.
- [10] Ikeda T, Morimoto A, Nakamura S, et al. A marked decrease in CD4-positive lymphocytes at the onset of hepatitis in a patient with hepatitis-associated aplastic anemia [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2012, 34(5): 375-377. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31822bf699.
- [11] Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation[J]. J Exp Med, 2011, 208(6): 1203-1214. DOI: 10.1084/jem.20102538.
- [12] Morales-Mantilla DE, King KY. The role of interferon-gamma in hematopoietic stem cell development, homeostasis, and disease[J]. Curr Stem Cell Rep, 2018, 4(3): 264-271. DOI: 10.1007/s40778-018-0139-3.
- [13] Welsh JP, Rutherford TR, Flynn J, et al. In vitro effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on CD34+ bone marrow progenitor cells from aplastic anemia patients and normal donors[J]. Hematol J, 2004, 5(1): 39-46. DOI: 10.1038/sj.thj.6200340.
- [14] Chatterjee S, Dutta RK, Basak P, et al. Alteration in marrow stromal microenvironment and apoptosis mechanisms involved in aplastic anemia: an animal model to study the possible disease pathology[J]. Stem Cells Int, 2010, 2010: 932354. DOI: 10.4061/2010/932354.
- [15] Canna SW, Behrens EM. Making sense of the cytokine storm: a conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes[J]. Pediatr Clin North Am, 2012, 59(2): 329-344. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.03.002.
- [16] Chen YF, Wu ZM, Xie C, et al. Expression level of IL-6 secreted by bone marrow stromal cells in mice with aplastic anemia[J]. ISRN Hematol, 2013, 2013: 986219. DOI: 10.1155/2013/986219.
- [17] Madkaikar M, Ghosh K, Gupta M, et al. Ex vivo expansion of umbilical cord blood stem cells using different combinations of cytokines and stromal cells[J]. Acta Haematol, 2007, 118(3): 153-159. DOI: 10.1159/000108630.

(收稿日期: 2019-05-22)

(本文编辑: 孙艺倩)