论著·临床研究

儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的预后因素分析

陆文娴　罗建明

（广西医科大学第一附属医院儿科，广西 南宁　530021）

［摘　要］ **目的**　通过总结儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）的临床特征，分析相关因素与预后的关系，探索影响 HLH 患儿预后的因素。**方法**　回顾性分析 63 例 HLH 患儿的病例资料，使用 Kaplan－Meier 法绘制生存曲线，采用 COX 模型对影响预后的相关因素进行单因素分析，筛选出有意义的因素进行多因素 COX 回归分析。**结果**　患儿的 3 年及 5 年生存率均为 62.9%；确诊后第 1 天至 4 个月，生存率由 98.4% 降至 73.2%。影响疾病预后单因素分析中，具有统计学意义的因素只有治疗后 2～3 周血小板恢复情况（$P=0.002$）；在使用依托泊苷治疗的患儿中，治疗 1 d 后体温恢复情况对预后的影响具有统计学意义（$P=0.016$）。**结论**　HLH 患儿的预后较为满意，但确诊后的前 4 个月生存率下降快。治疗 2～3 周后血小板恢复情况以及使用依托泊苷 1 d 后体温恢复情况影响患儿预后。　［中国当代儿科杂志，2012，14（8）：593－597］

［关　键　词］ 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症；预后；儿童

［中图分类号］ R725.5　　［文献标识码］ A　　［文章编号］ 1008－8830（2012）08－0593－05

Prognostic factors for hemophagocytic lymphohistiocytosis in children

LU Wen-Xian, LUO Jian-Ming. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, *China* (*Luo J-M, Email: luojm*06@163.*com*)

Abstract: Objective　To study the main factors influencing prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children by summarizing the clinical features of HLH and investigating the relationship between relevant factors and prognosis. **Methods**　The medical data of 63 children with HLH were retrospectively reviewed. Kaplan-Meier method was employed to draw survival curves. Factors influencing prognosis were assessed with Cox univariate analysis, and Cox multivariate analysis was done on statistically significant factors. **Results**　The 3-year and 5-year survival rates were both 62.9%. The survival rate decreased from 98.4% at 1 day after definite diagnosis to 73.2% at 4 months. Univariate analysis demonstrated only one factor, which was that the condition of platelet recovery after treatment of 2 to 3 weeks was significantly related to prognosis ($P=0.002$). In children receiving etoposide therapy, temperature recovery after one day of treatment was significantly related to prognosis ($P=0.016$). **Conclusions**　Children with HLH have a satisfactory prognosis, but the survival rate reduces rapidly in the first 4 months after definite diagnosis. Platelet recovery after treatment of 2 to 3 weeks and temperature recovery after one day of treatment are factors influencing prognosis of HLH in children.　[**Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(8): 593－597**]

Key words:　Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Prognosis; Child

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）是一组单核－巨噬细胞系统反应性增生，进而发生过度的炎症反应，造成多组织器官损害的综合征。促炎症反应的细胞因子不断生成，巨噬细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞浸润多组织是 HLH 最显著的特点[1]。HLH 最常见的临床表现包括发热、脾大、三系血细胞减少等[2]，其临床特点与多种疾病相似，如细菌、病毒感染、结缔组织病、恶性肿瘤等，因而给诊断带来了一定的难度[1]。家族性 HLH 年发病率约 0.12/10 万[3]，若不治疗，其中位生存期仅为 2 个月[4]。虽然部分继发性 HLH 可自发缓解，但其死亡率仍相当高[5]。为了更好地观察疾病活动情况，及时制定治疗措施，需要了解影响疾病发展和预后的因素，本研究通过对在我院确诊为 HLH 患儿的临床特征进行总结，分析对 HLH 预后有影响的危险因素，并进行生存分析了解其长期生存率。

［收稿日期］2012－02－25；［修回日期］2012－04－17
［作者简介］陆文娴，女，硕士研究生。
［通信作者］罗建明，主任医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2005 年 1 月至 2010 年 12 月在我院确诊为 HLH 患儿 63 例,其中男 42 例,女 21 例;年龄 7 个月至 14 岁,平均年龄 4.3 岁。63 例患儿均无 HLH 家族史。

1.2 HLH 的诊断标准

63 例患儿均符合 HLH-2004 诊断标准[2]:分子诊断符合 HLH 或满足以下诊断标准 8 项中的 5 项:(1)发热;(2)脾脏肿大;(3)血细胞减少(两系或两系以上细胞减少),Hb < 90 g/L(小于 4 周的婴儿 Hb < 100 g/L),PLT < 100×10^9/L,中性粒细胞 < 1.0×10^9/L;(4)高甘油三酯血症(空腹甘油三酯 ≥3.0 mmol/L)或低纤维蛋白原血症(纤维蛋白原 ≤1.5 g/L);(5)在骨髓、脾脏或淋巴结中发现噬血现象,但无恶性疾病表现;(6)NK 细胞活性降低或缺失;(7)铁蛋白 ≥500 μg/L;(8)可溶性 CD25(即可溶性 IL-2 受体)≥2400 U/mL。

1.3 治疗

根据病情程度制定不同治疗方案。轻者仅予病因治疗或加用地塞米松,病情严重者按照 HLH-2004 中的化疗方案[2]给予治疗,即地塞米松、依托泊苷及环孢素 A 联合化疗。63 例患儿中,57 例接受了化疗,仅接受地塞米松治疗者 7 例,同时使用地塞米松、依托泊苷治疗者 23 例,联合使用地塞米松、依托泊苷及环孢素 A 者 27 例;5 例只予抗感染治疗,1 例仅予对症治疗。

1.4 预后判断

患儿的预后分为缓解、疾病活动、疾病复发及死亡。缓解的判断标准为:(1)无发热;(2)无脾脏肿大;(3)无血细胞减少(Hb ≥90 g/L,PLT ≥ 100×10^9/L,中性粒细胞 ≥ 0.5×10^9/L);(4)无高甘油三酯血症;(5)铁蛋白低于 500 μg/L;(6)脑脊液检查正常(针对既往存在异常的患儿)。未能满足缓解条件者为疾病活动。患者已获得缓解状态,但又出现以下情况中 3 项者为疾病复发:(1)发热;(2)脾大;(3)PLT < 100×10^9/L;(4)高甘油三酯;(5)噬血现象;(6)铁蛋白水平升高。若出现新的神经系统症状可作为独立的复发条件。

1.5 资料的收集及统计学分析

以确诊 HLH 为观察起点,死亡日期作为观察终点,失访、末次随访时仍存活(包括缓解、疾病活动、疾病复发的患儿)的病例则确定为截尾病例。收集入选 63 例患儿相关临床表现、实验室检查、治疗情况及疗效等资料。采用 SPSS 16.0 软件进行数据统计,其中使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 COX 模型对相关因素进行单因素分析,筛选出有意义的因素进行多因素 COX 回归分析,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

2.1.1 性别与年龄分布 63 例 HLH 患儿中男女比例为 2∶1。婴儿期患儿 4 人(6%),幼儿期 38 人(60%),学龄前期 8 人(13%),学龄期 8 人(13%),青春期 5 人(8%)。

2.1.2 临床症状 63 例(100%)患儿持续发热超过 1 周,62 例(98%)出现肝肿大,55 例出现脾肿大(87%),34 例(54%)出现淋巴结肿大,11 例(17%)出现皮肤黏膜出血,19 例(30%)皮肤巩膜黄染,13 例(21%)水肿,9 例(14%)出现皮疹,6 例(10%)出现神经系统症状。6 例存在神经系统症状的患儿中,两例存在 HLH 脑病。

2.1.3 实验室检查 粒细胞减少 49 例(78%),粒细胞缺乏 27 例(43%),Hb < 90 g/L 43 例(68%),PLT < 100×10^9/L 45 例(71%),纤维蛋白原 ≤1.5 g/L 30 例(48%),甘油三酯 ≥3.0 mmol/L 39 例(62%),谷丙转氨酶(ALT)升高 50 例(79%),低白蛋白血症 43 例(68%),总胆红素大于 34 μmol/L 31 例(49%),NK 比值低于 6% 共 49 例(78%),铁蛋白 ≥500 μg/L 59 例(94%),乳酸脱氢酶升高 60 例(95%)。骨髓细胞学提示存在噬血现象 55 例(87%)。

治疗 2 ~ 3 周后,血小板恢复情况分为以下几种:(1)治疗后血小板降低或原来降低者无回升趋势,共 24 人(38%);(2)血小板原来降低者有回升趋势,但未达到正常水平,共 8 人(13%);(3)血小板处于正常水平,共 31 人(49%)。

治疗 2 ~ 3 周后,谷丙转氨酶变化情况如下:(1)谷丙转氨酶较前升高 13 人;(2)谷丙转氨酶无变化 1 人;(3)谷丙转氨酶较前下降率低于 20% 者 2 人;(4)谷丙转氨酶率下降 20% ~ 50% 者 7 人;(5)谷丙转氨酶率下降 50% ~ 80% 者 19 人;(5)谷丙转氨酶率下降 80% ~ 100% 者 14 人。其中 1 周内死亡者或1 个月内未复查谷丙转氨酶者未列入分析(7 例)。

2.1.4 合并症 合并感染共 14 例。巨细胞病毒及乙型肝炎病毒感染 1 例,好转出院但已失访。巨细胞病毒感染 5 例,4 人缓解,1 人死亡。EB 病毒感染 1 例,已死亡。血培养阳性 6 例,1 人死亡,4 人缓

解,1 人失访。恙虫病 1 例,已缓解。

合并肿瘤 3 例,其中淋巴瘤 2 例,1 例初诊为 B 细胞淋巴瘤,未进行治疗,已失访,另 1 例经治疗后 HLH 仍活动,在外院诊断为非霍奇金淋巴瘤,至随访结束疾病仍活动;急性髓细胞性白血病 1 例,患儿确诊 HLH 时骨髓无白血病表现,经治疗后缓解,两年后复发并同时诊断存在急性髓细胞白血病(M3b),已死亡。合并系统性红斑狼疮 1 例,好转出院,已失访。

因各种合并症例数较少,未单独列入 COX 模型分析。

2.1.5 预后情况 至随访结束,处于缓解状态的患儿共 30 人(48%),未缓解的人数 22 人(35%),其中死亡 20 人,复发 1 人,活动 1 人。

死亡患儿中,13 人死于初诊阶段,7 人死于复发阶段。而 1 名患儿复发后重新获得缓解,但已失访。因此,实际共有 9 名患儿复发,其中 78% 的患儿最终死亡。复发出现的中位时间为确诊后 2 个月(3 周至 2 年)。

2.2 单因素分析

将相关因素列入单因素 COX 模型,分析结果显示(表 1),只有治疗 2 ~ 3 周后血小板恢复情况对预后的影响有显著性。同时,从图 1 可以看出,治疗后不同血小板恢复情况对患儿生存率有影响($\chi^2 = 14.065$, $P = 0.001$),即治疗后 2 ~ 3 周血小板有上升或恢复正常者其生存率较高。

将使用依托泊苷的病例单独建立模型,使用 1 d 后体温是否恢复正常作为研究因素(体温正常者记为"1",体温未恢复正常者记为"0"),采用 log-rank 进行单因素生存分析。从图 2 可以看出,体温恢复正常者生存率较体温未恢复正常者高,两者之间的差异性具有统计学意义($\chi^2 = 5.808$, $P = 0.016$)。

2.3 多因素分析

单因素 COX 模型分析中,只有 1 个因素对预后的影响有统计学意义,因此,未再进一步行多因素分析。

2.4 生存曲线

本组患儿的平均生存时间为 1294 ± 120 d。从图 3 看,患儿 3 年生存率及 5 年生存率均为 62.9%;而在确诊后的前 4 个月生存率下降明显,确诊后第 1 日至 4 个月,生存率由 98.4% 降至 73.2%(1 名患儿确诊当天即死亡),4 个月以后生存率下降较缓慢。20 名死亡患儿中,有 16 名(80%)发生在前 4 个月,其主要的死亡原因为感染及出血。4 名死于治疗 4 个月以后,其中 2 名患儿死亡原因分别为感染休克、弥漫性血管内凝血,另 2 名死因不明(在外院治疗)。

表 1 单因素分析结果

因素	$\hat{\beta}$ 值	$SE(\beta)$ 值	P 值	RR 值	95% CI
年龄	0.000	0.005	0.942	1.000	0.991, 1.009
性别	0.117	0.464	0.802	1.124	0.453, 2.789
脾脏大小	−0.018	0.081	0.827	0.983	0.839, 1.151
中性粒细胞	−0.002	0.056	0.976	0.998	0.894, 1.115
血红蛋白	−0.006	0.013	0.654	0.994	0.969, 1.020
血小板	−0.001	0.004	0.779	0.999	0.991, 1.007
治疗 2 ~ 3 周后血小板恢复	−0.845	0.279	0.002	0.429	0.248, 0.742
纤维蛋白原	−0.306	0.331	0.355	0.736	0.385, 1.408
甘油三酯	−0.094	0.121	0.435	0.910	0.718, 1.153
谷丙转氨酶	0.001	0.001	0.191	1.001	1.000, 1.002
治疗后谷丙转氨酶恢复	−0.005	0.003	0.127	0.995	0.989, 1.001
NK 细胞比值	0.000	0.029	0.977	0.999	0.944, 1.057
铁蛋白	0.000	0.000	0.538	1.000	1.000, 1.000
乳酸脱氢酶	0.000	0.000	0.948	1.000	1.000, 1.000
确诊时间	−0.002	0.004	0.556	0.998	0.989, 1.006
确诊至治疗时间	0.051	0.051	0.318	1.052	0.952, 1.162
是否化疗	12.842	539.610	0.981	3.778	0
是否使用依托泊苷	1.032	1.045	0.323	2.805	0.362, 21.732
是否使用环孢素 A	0.026	0.467	0.956	1.026	0.411, 2.560

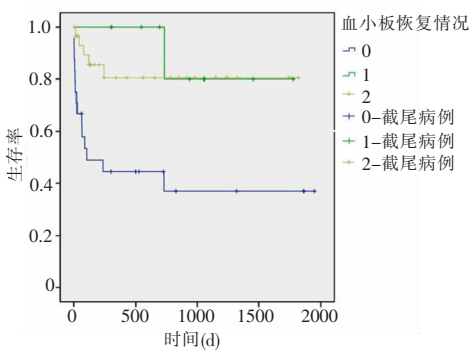

图 1 治疗后血小板恢复情况生存曲线 注:图例中"0"示治疗后血小板降低或原来降低无回升者;"1"示治疗前血小板降低者治疗后有回升,但未达到正常水平;"2"示治疗后血小板处于正常水平者。

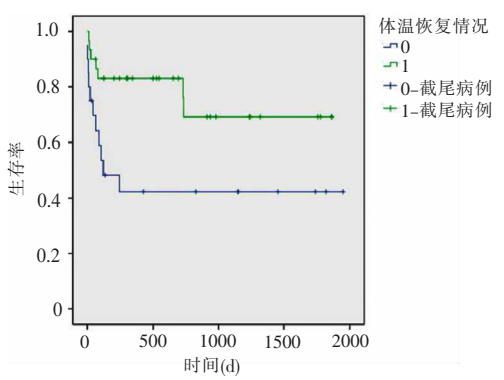

图 2 使用依托泊苷 1 d 后体温恢复情况生存曲线
注:图例中"1"示体温正常者;"0"示体温未恢复正常者。

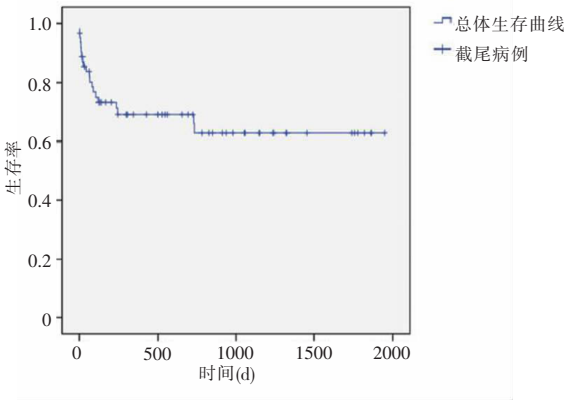

图 3　HLH 患儿生存曲线

3　讨论

HLH 可在任何年龄段发病，文献报道多见于 2 岁前[6-7]，其中家族性 HLH 发病多在 1 岁以内，男性发病略占优势[8]。本组病例多见于 1 ~ 3 岁幼儿，男性患儿为女性的 2 倍，但年龄及性别对疾病预后无明显影响。本组病例中男性患儿比例较高，可能存在以下原因：(1)病例来源造成的偏差：病人多来自乡镇地区，女性患儿就诊率相对较低；(2)区域性基因染色体异常，有待进一步的基因研究。

HLH 曾经是生存率极低的疾病，患儿 1 年生存率仅为 5%[4]。HLH-94 方案制定后，HLH 患儿总体 5 年生存率达(54 ± 6)%[7]。本研究病例生存分析结果示 3 年及 5 年生存率均为 62.9%。而其他地区的临床研究报告也提示 HLH 患儿的治疗效果较前改善[9-10]。同时，本研究发现 63 名患儿在确诊后的前 4 个月生存率下降明显，80% 的死亡病例发生在确诊后的前 4 个月，而复发出现的中位时间为确诊后 2 个月。HLH-2004 方案也指出，在 HLH 治疗最初的 8 周内病情最严重且容易复发。而本组患儿在前 4 个月的主要死亡原因为感染及出血，这可能与疾病本身及化疗所引起的免疫力降低、粒细胞及血小板减少均有关系。因此，在诊治的最初阶段，应密切监测相关指标，给予必要的对症支持治疗；对于出院的患儿，应强调规则用药，定期复诊，以降低复发率或病死率。

本组患儿诊断时血小板水平与预后无明显相关性，而治疗 2 ~ 3 周后血小板恢复情况对预后有影响，治疗 2 ~ 3 周后血小板有上升或恢复正常者其预后较好。血小板在机体的止血过程中起着重要作用，包括维持血管完整性及形成血栓参与止血过程。而 HLH 患儿存在高细胞因子血症，尤其是血清 TNF-α 及 INF-γ 升高，以及巨噬细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞过度增生活化导致的噬血现象，均可使血小板等血细胞减少[8]。血小板的减少增加了出血的风险，可导致多脏器的出血，危及生命，本组死亡病例的主要死因之一即为出血，包括消化道、颅内及肺部的出血。国外研究亦指出血小板的变化可作为观察病情变化的指标，疾病缓解或恶化时，首先观察到的是血小板升高或下降[5]。国内相关文献也认为血小板减少者预后不佳，死亡危险度升高[11]。本研究结果提示诊断时血小板计数可能对疾病预后无明显影响，但需要注意动态监测血小板情况，若血小板持续下降或无上升趋势，其预后可能不佳。

依托泊苷为细胞毒类药物，对单核 - 巨噬细胞及组织细胞的选择性作用最强，此外也是细胞凋亡诱导剂，在 HLH 治疗中占有重要地位。相关报道指出，在使用其他药物(如地塞米松、静脉用丙种球蛋白等)仍不能控制病情，或确诊时病情已经很重的情况下，应选择包含依托泊苷的治疗方案[12-13]。但是，在本研究中，依托泊苷的使用对 HLH 患儿的预后无明显影响，部分患儿使用依托泊苷后病情仍得不到控制。因而本研究将使用依托泊苷的病例单独建立模型分析，结果提示使用依托泊苷 1 d 后体温恢复情况对预后有影响，体温恢复正常者预后较好。高细胞因子血症，尤其是血清 IFN-γ 增高，是导致发热的主要原因[8]，而依托泊苷可抑制活动的淋巴细胞及高细胞因子血症，进而达到临床症状及体征的缓解[14]。临床上观察到体温能迅速控制的患儿，治疗效果好，预后相对良好，且单因素分析亦得到相同结果。由此可见，体温可作为观察使用依托泊苷效果的观察指标，体温可迅速控制者预后较好。

本研究存在神经系统症状的 6 例患儿中，确诊为 HLH 脑病的 2 例患儿均已死亡，而其他 4 例有神经系统症状患儿中，2 例已死亡，1 例缓解但存在后遗症，提示若侵犯至神经系统，患儿预后不佳。相关临床研究亦发现伴有神经系统损害的 HLH 患儿的生存率低于无神经系统损害的患儿，认为神经系统损害是影响 HLH 患儿预后的高危因素之一[15-16]，而伴有神经系统损害的存活者可存在不同程度的神经系统后遗症[8,17]。因此在诊疗过程中，对存在神经系统症状的患儿应予以重视，应进行相关检查并及时干预治疗；如条件许可，应对所有初诊 HLH 患儿常规进行脑脊液检查，及早发现神经系统损害。

本研究中，能发现相关病因的病例较少，其中与感染相关的例数最多，第二位为肿瘤，这与日本全国范围回顾性调查的结果一致[18]。其中合并细菌或巨细胞病毒感染的患儿预后较好，但合并 EB 病毒感染或恶性肿瘤的患儿预后均不佳。有报道指出

EB 病毒相关性 HLH 患儿的病死率为 24.4%，甚至可达 56.7%[19-20]。而 B 细胞性淋巴瘤相关性 HLH 及 T/NK 细胞性淋巴瘤相关性 HLH 5 年生存率分别为 48%、12%[18]。结合相关文献，可以发现合并 EB 病毒及恶性肿瘤的患儿病情凶险，且 EB 病毒感染相关性 HLH 在亚洲国家较常见并较严重[21]，需引起临床医生的重视，应积极寻找相关病因，及时制定相应的治疗措施，改善预后。

综上所述，HLH 患儿的预后进一步改善，但前 4 个月时生存率下降明显，病情最重且易反复。HLH 患儿预后与多因素相关，本研究显示治疗后 2～3 周患儿血小板下降或无回升趋势者，使用依托泊苷治疗后 1 d 体温不能恢复正常者，预后均较差。此外，患儿合并神经系统浸润、EB 病毒感染或恶性肿瘤时，病情凶险，应引起重视。

[参 考 文 献]

[1] Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, Gaspar HB. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management[J]. Clin Exp Immunol, 2011, 163(3): 271-283.

[2] Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.

[3] Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Acta Paediatr Scand, 1991, 80(4): 428-435.

[4] Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Eur J Pediatr, 1983, 140(3): 221-230.

[5] Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1998, 12(2): 435-444.

[6] 广东省小儿噬血细胞综合征协作组. 儿童噬血细胞综合征 68 例临床研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2009, 14(1): 20-22.

[7] Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. Blood, 2011, 118(17): 4577-4584.

[8] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(2): 95-109.

[9] Ramachandran B, Balasubramanian S, Abhishek N, Ravikumar KG, Ramanan AV. Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children in a tertiary care hospital in India[J]. Indian Pediatr, 2011, 48(1): 31-35.

[10] Kim HK, Kim HG, Cho SJ, Hong YM, Sohn S, Yoo ES, et al. Clinical characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis related to Kawasaki disease[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2011, 28(3): 230-236.

[11] 石杨，王丽杰. 小儿噬血细胞综合征临床特点及预后危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(5):645-651.

[12] Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Br J Haematol, 2004, 124(1): 4-14.

[13] Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome[J]. Rev Med Virol, 2010, 20(2): 93-105.

[14] Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment[J]. Sci World J, 2011, 11(3): 697-708.

[15] Imashuku S, Hyakuna N, Funabiki T, Ikuta K, Sako M, Iwai A, et al. Low natural killer activity and central nervous system disease as a high-risk prognostic indicator in young patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Cancer, 2002, 94(11): 3023-3031.

[16] 王冠玲，胡群，张柳清，刘爱国，刘双又，张耀东，等. 儿童噬血细胞综合征死亡相关因素分析[J]. 临床儿科杂志，2010，28(5):438-441.

[17] Horne A, Trottestam H, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Br J Haematol, 2008, 140(3): 327-335.

[18] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan[J]. Int J Hematol, 2007, 86(1): 58-65.

[19] 金颖康，谢正德，杜忠东，杨双，申昆玲. 儿童 Epstein-Bar 病毒相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的回顾性分析[J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(2):192-196.

[20] Imashuku S, Teramura T, Tauchi H, Ishida Y, Otoh Y, Sawada M, et al. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Haematologica, 2004, 89(2): 183-188.

[21] Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 44(3): 259-272.

（本文编辑：邓芳明）