

细胞因子对继发性噬血细胞综合征和重型肝炎合并感染具有早期鉴别意义*

刘薇 张梦 徐欣 王洪武 吴迪 齐俊英*

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科,湖北武汉 430030

摘要 目的:评价细胞因子在早期诊断继发性噬血细胞综合征中的临床意义。方法:收集华中科技大学同济医学院附属同济医院2018年1月~2020年12月收治的50例继发性噬血细胞综合征患者(HLH组)及50例重型肝炎合并感染(重肝组)患者的临床资料,通过单因素及多因素二元 Logistic 回归分析法分析疾病的独立危险因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析其诊断价值。结果:HLH组的血细胞减少患者构成比、乳酸脱氢酶(LDH)、超敏C反应蛋白、铁蛋白、白细胞介素(IL)-2受体、IL-10和肿瘤坏死因子- α 水平显著高于重肝组,IL-1 β 、IL-8水平明显低于重肝组(P 均 <0.05)。二元 Logistic 回归显示LDH、IL-2受体为独立危险因素,ROC曲线下面积(AUC)分别为0.910、0.908,当LDH ≥ 398 U/L时,其诊断HLH的灵敏度为78%,特异度为93.9%;当IL-2受体 ≥ 2861 U/mL时,其诊断HLH的灵敏度为78%,特异度为95.9%。联合细胞因子谱诊断时AUC为0.911,灵敏度为74%,特异度为100%。结论:在HLH早期,LDH、IL-2受体具有很高的诊断价值,且细胞因子谱在HLH及重型肝炎合并感染患者中的表现差别较大,联合诊断价值更高。

关键词 噬血细胞综合征; 细胞因子; 乳酸脱氢酶; 早期诊断

中图分类号 R575.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20220105

Clinical significance of cytokines in early differentiation of secondary hemophagocytic syndrome and severe hepatitis with infection LIU Wei, ZHANG Meng, XU Xin, WANG Hong-wu, WU Di, QI Jun-ying*. Infectious Disease Department, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: QI Jun-ying, E-mail: jyqi007@126.com

Abstract Objective: To evaluate the clinical significance of cytokines in the early diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome. Method: The clinical data of 50 patients with secondary hemophagocytic syndrome (HLH group) and 50 with severe hepatitis with infection (severe hepatitis with infection group) were collected from January 2018 to December 2020. The independent risk factors of HLH were analyzed by univariate and binary logistic regression analysis, and ROC curves were drawn to analyze the diagnostic value of them. Results: In HLH group, the levels of hematocytopenia, LDH, hs-CRP, SF, IL-2R, IL-10 and TNF- α were significantly higher and the levels of IL-1 β and IL-8 were obviously lower than those in control group ($P < 0.05$). Binary logistic regression analysis showed that LDH and IL-2R were independent risk factors of HLH and their AUC was 0.910 and 0.908 respectively. Patients whose LDH ≥ 398 U/L (sensitivity: 78%, specificity: 93.9%) or IL-2R ≥ 2861 U/mL (sensitivity: 78%, specificity: 95.9%) had higher risk of HLH. The AUC of the joint detection of 5 cytokines was 0.911, sensitivity was 74%, specificity was 100%. Conclusions: In the early stage of HLH, LDH and IL-2R have high diagnostic value. The expression of cytokines varies greatly in patients with HLH and severe hepatitis with infection, and the joint detection of cytokines has higher diagnostic value.

Key words Hemophagocytic syndrome; Cytokine; LDH; Early diagnosis

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种由产生高水平细胞因子的淋巴细胞和巨噬细胞过度激活引起的过度炎症反应综合征。HLH在临床上主要表现为持续高热、全血细胞减少、铁蛋白升高、肝功能异常和纤维蛋白原降低等^[1],如不及时干预,易

导致多器官功能衰竭,死亡风险极高。

目前,HLH在早期诊断上仍然具有挑战性,因为缺乏一套统一成熟的诊断标准来区分HLH和潜在的全身炎症状态^[2]。本研究收集HLH及重型肝炎合并感染患者的临床病历资料,分析细胞因子水平在HLH和一般炎症反应中的差异,为HLH的早期诊断提供帮助。

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81700529)

*通信作者:齐俊英,E-mail:jyqi007@126.com,湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

资料与方法

一般资料 收集华中科技大学同济医学院附属同济医院2018年1月-2020年12月住院确诊为继发性HLH患者50例(HLH组)及同期乙型重型肝炎合并感染患者50例(均为自发性腹膜炎,部分多部位感染,重肝组)的临床资料。本研究经医院医学伦理委员会批准。

HLH组病例均符合HLH-2004诊断标准^[3]及HLH诊治中国专家共识^[4],重肝组病例肝衰竭诊断均符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》诊断标准^[5]。

取HLH组患者出现HLH相关表现时前一次的检验数据,如连续高热48h、胸闷或意识障碍等。重肝组则取自入院24h内数据。凝血功能中基于凝血酶原时间得到的国际标准化比值(international normalized ratio, INR)及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)的波动值为疾病进展1周内的数据。血常规检测使用全自动血细胞分析仪,凝血功能采用磁珠凝固法,乳酸脱氢酶(LDH)采用紫外分光光度法,超敏C反应蛋白(hs-CRP)采用免疫比浊法,降钙素原(PCT)采用化学发光法,血清铁蛋白(serum ferritin, SF)采用免疫比浊法,细胞因子谱包括白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2受体(IL-2 receptor, IL-2R)、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)使用化学发光法。

统计学分析 用SPSS 21.0统计学软件,对正态分布的计量资料以中位数和四分位数[M(P25, P75)]表示,进行独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料采用曼-惠特尼 U 检验。计数资料以百分数

(%)表示,使用 χ^2 检验或Fisher's精确检验(当四格表中 $n < 5$ 时)进行统计分析。将单因素分析显示差异有统计学意义的变量纳入多因素二元Logistic回归方程,根据分析所得的独立危险因素绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并计算最佳截断值,评估其对疾病的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般资料、病死率、病因及症状 HLH组平均住院日(27 ± 19)d,其中好转37例(74%),死亡病例13例(26%),死亡病例平均住院时间为(12 ± 8)d,其中12例(92%)病程短于2周,最短为5d。重肝组平均住院日(24 ± 17)d,其中好转45例(90%),死亡患者5例(10%),死亡患者病程在2~43d不等。HLH组及重肝组间的性别构成、年龄分布及病程差异无统计学意义(P 均 > 0.05),但HLH组的病死率明显高于重肝组($P < 0.05$),见表1。

HLH组中,25例患者为细菌、病毒及真菌等各种感染所致(50%),11例为自身免疫性疾病(22%),8例为肿瘤相关HLH(16%),6例患者未明确病因(12%)。50例重肝组患者均合并有自发性腹膜炎,合并肺部感染14例(28%),胆系感染5例(10%),脓毒血症4例(8%)。

与重肝组比较,HLH组患者更容易出现发热及皮疹,且体温峰值明显高于重肝组(P 均 < 0.05),见表1。

实验室指标

1. 血常规、凝血功能、LDH、炎症指标。HLH组血细胞减少(二系及以上)患者比例、LDH、hs-CRP、

表1 2组的一般资料及症状比较

项目	HLH组($n=50$)	重肝组($n=50$)	检验值	P 值
死亡病例[例(%)]	13(26)	5(10)	Fisher's 精确检验	0.022
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48 \pm 18	50 \pm 13	0.892	0.375
男[例(%)]	24(48)	28(56)	0.641	0.432
女[例(%)]	26(52)	22(44)	0.641	0.432
病程(d, $\bar{x} \pm s$)	27 \pm 19	24 \pm 17	0.240	0.331
发热[例(%)]	49(98)	26(52)	28.213	0.000
最高体温($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	39.3 \pm 0.6	38.2 \pm 0.9	5.971	0.000
乏力[例(%)]	19(38)	33(66)	7.853	0.005
纳差[例(%)]	11(22)	33(66)	19.634	0.000
恶心呕吐[例(%)]	5(10)	11(22)	2.679	0.102
皮疹[例(%)]	14(28)	4(8)	Fisher's 精确检验	0.017

SF、FIB及FIB波动值明显高于重肝组,重肝组INR明显高于HLH组(P 均 <0.05),见表2。

2. 炎症因子谱。HLH组患者IL-2R、IL-10及TNF- α 水平明显高于重肝组,IL-1 β 、IL-8水平明显低于重肝组(P 均 <0.05),见表3。

3. 多因素二元Logistic回归分析结果。血细胞减少及LDH、IL-2R升高为HLH的独立危险因素(P 均 <0.05),其OR值分别为13.131、4.042和6.753,见表4。

ROC曲线评价诊断效能 ROC曲线显示LDH和IL-2R的AUC分别为0.910、0.908($P < 0.05$)。LDH的截断值为398 U/L,此时灵敏度和特异度分别为78%、93.9%;IL-2R的截断值为2861 U/mL,此时灵敏度和特异度分别为78%、95.9%。联合IL-1 β 、IL-2R、IL-8、IL-10及TNF- α 建立回归方程,

即联合诊断得分 = $-2.758 - 0.019 \times (\text{IL-1}\beta) + 0.001 \times (\text{IL-2R}) + 0.003 \times (\text{IL-10}) + 0.016 \times (\text{TNF-}\alpha)$ 。AUC可提高至0.911,联合诊断得分的截断值为2.9,此时灵敏度和特异度分别为74%、100%。若联合细胞因子谱及LDH诊断,在截断点处灵敏度和特异度分别为88%、95.9%,见表5、图1。

讨论

噬血细胞综合征是一种致命的高炎症反应综合征^[6],HLH临床表现不典型,与重肝组比较,HLH组患者更容易出现皮疹和高热,体温峰值为 $(39.3 \pm 0.6)^\circ\text{C}$,明显高于重肝组的 $(38.2 \pm 0.9)^\circ\text{C}$ (P 均 < 0.05),提示其炎症因子反应更剧烈,本组多项细胞因子检测明显增高也得到证实。

表2 2组实验室指标比较

项目	HLH组($n=50$)	重肝组($n=50$)	检验值	P 值
血细胞减少[例(%)]	27(54)	4(8)	Fisher's精确检验	0.000
LDH(U/L, $\bar{x} \pm s$)	729 \pm 402	255 \pm 85	-8.157	0.000
INR($\bar{x} \pm s$)	1.26 \pm 0.21	2.12 \pm 0.84	6.243	0.000
INR波动值	0.15(0.04~0.20)	0.56(0.24~1.09)	-4.217	0.000
FIB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.67 \pm 1.56	1.84 \pm 0.88	-3.311	0.001
FIB波动值(g/L)	0.90(0.33~2.00)	0.48(0.20~0.83)	-2.518	0.012
hs-CRP(mg/L)	51.15(23.65~93)	8.95(6.83~18.23)	-5.522	0.000
PCT(ng/mL)	0.44(0.18~1.17)	0.50(0.35~0.87)	-0.979	0.328
SF(g/L)	6813.9(2890.3~17354.5)	1823.1(1031.5~3015.3)	-4.699	0.000

注: INR为患者凝血酶原时间与正常对照凝血酶原时间之比的ISI次方(ISI:国际敏感度指数)

表3 2组细胞因子谱比较

指标	正常值	HLH组	重肝组	Z值	P 值	Beta系数
IL-1 β (pg/mL)	<5.0	5.0(5.0~9.0)	9.7(5.0~21.7)	-3.372	0.001	-0.019
IL-2R(U/mL)	223-710	7164(2954~7500)	1235(909~2014)	-7.102	0.000	0.001
IL-6(pg/mL)	<7.0	42.1(12.8~93.0)	25.4(14.5~52.1)	-1.172	0.241	-
IL-8(pg/mL)	<62	36.5(20.0~94.1)	184.5(51.4~403.3)	-4.285	0.000	0.000
IL-10(pg/mL)	<9.1	76.0(23.7~752.3)	8.1(5.2~19.9)	-6.255	0.000	0.003
TNF- α (pg/mL)	<8.1	26.2(16.6~53.2)	19.1(14.1~25.3)	-3.254	0.001	0.016
截距	-	-	-	-	-	-2.758

表4 2组多因素二元Logistic回归分析

指标	B	$S.E$	$Wals$	P	$Exp(B)$	EXP(B)的95%置信区间	
						下限	上限
血细胞减少	2.575	1.086	5.618	0.018	13.131	1.561	110.432
LDH	1.397	0.465	9.019	0.003	4.042	1.625	10.059
SF	0.351	0.322	1.192	0.275	1.421	0.756	2.670
IL-2R	1.910	0.870	4.820	0.028	6.753	1.227	37.157
IL-10	0.002	0.005	0.151	0.697	1.002	0.992	1.013
TNF- α	-0.014	0.019	0.517	0.472	0.986	0.950	1.024

表5 LDH、单一细胞因子及细胞因子联合诊断 HLH 的诊断效能

指标	AUC	95% 置信区间	P	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
LDH	0.910	0.850 ~ 0.970	0.000	398.0	78	93.9
IL-1 β	0.323	0.216 ~ 0.430	0.002	-	-	-
IL-2R	0.908	0.848 ~ 0.968	0.000	2861.0	78	95.9
IL-8	0.253	0.153 ~ 0.352	0.000	-	-	-
IL-10	0.860	0.786 ~ 0.934	0.000	20.7	84	78.0
TNF- α	0.690	0.586 ~ 0.793	0.001	28.5	46	88.0
细胞因子谱联合诊断	0.911	0.850 ~ 0.971	0.000	2.9	74	100.0
LDH、细胞因子谱联合诊断	0.974	0.950 ~ 0.999	0.000	1.5	88	95.9

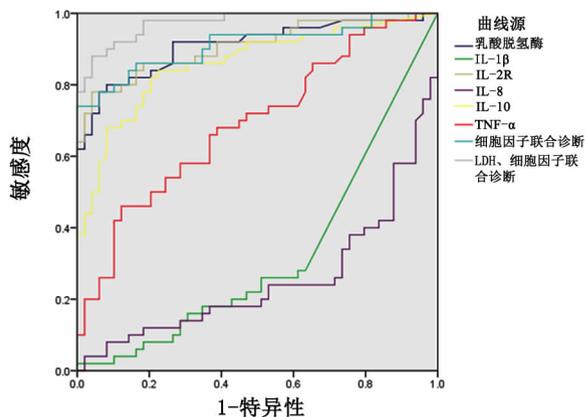


图1 LDH、单一细胞因子及细胞因子联合诊断 HLH 的 ROC 曲线

HLH 组的血细胞减少患者的构成比、LDH、hs-CRP、SF、IL-2R、IL-10 和 TNF- α 显著高于重肝组,而 IL-1 β 、IL-8 明显低于重肝组(P 均 < 0.05)。独立危险因素 LDH、IL-2R 的 AUC 分别为 0.910 和 0.908,提示上述指标对 HLH 组和重症肝炎合并感染组患者有较好的早期鉴别意义。多数凝血因子包括 II、V、VII、X 和 FIB 等由肝细胞合成,重肝组凝血酶原时间(PT)的 INR 明显高于 HLH 组,系因其肝功能严重受损合成显著减少,使 PT 显著延长,凝血酶原活动度 $< 40\%$ 、INR > 1.5 。而 HLH 患者则主要由于继发弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)消耗凝血因子,在疾病早期 FIB 反而会升高,随病情进展 INR 升高及 FIB 值下降明显。

LDH 广泛存在于多种器官和组织中,被认为是器官损伤和肿瘤负荷的标志,HLH 患者 LDH 明显升高,且显著高于重肝组,提示 HLH 早期有严重的肝组织损伤。美国血液学会曾提出肝损伤可作为 HLH 的早期诊断指标之一^[7]。Takahashi 等^[8]通过研究 142 例 HLH 患者,建议将 LDH 水平纳入诊断标准。本研究提示当 LDH ≥ 398 U/L 时考虑患 HLH 风险较大,此时灵敏度和特异度分别为 78%、

93.9%。

继发于感染、恶性肿瘤或自身免疫性疾病的 HLH,其发病机制是抗原提呈细胞如巨噬细胞、组织细胞、CD8 + T 细胞异常激活后的持续活化、增生,导致全身多系统处于持续激活的炎症状态,过量产生的 IL-1 β 通过自分泌的方式进一步导致干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)、TNF- α 、IL-6、IL-10 等分泌,形成细胞因子风暴和过度炎症反应的恶性循环,引发多脏器损伤^[9]。而重型肝炎多为细胞免疫介导为主,合并各种细菌感染时,尤其是自发性腹膜炎,均可出现各种细胞因子增加,但远不如 HLH 出现的炎症因子风暴剧烈,且某些炎症因子指标具有一定的特异性。

虽然 HLH 组和重肝组患者均有细胞因子谱整体升高,但具体表现差别很大。HLH 患者 IL-2R、IL-10 和 TNF- α 较重肝组显著升高,而重肝组 IL-1 β 、IL-8 水平明显高于 HLH 组(P 均 < 0.05),IL-6 水平则无显著差异($P > 0.05$)。HLH 中 IL-1 的来源尚不清楚,相关动物实验分析,中性粒细胞可能比单核细胞更能产生 IL-1 β ^[10],而 IL-1 β 作为促炎因子诱导肝脏急性期蛋白合成,IL-8 则是一种中性粒细胞激活肽,具有吸引和活化中性粒细胞的作用^[11],故表现出在肝炎合并感染的患者中表达更多。在感染的状态下,血清中的 IL-6 会呈现出不同程度的上升,且早于其他炎症指标。因此,IL-6 被认为是早期诊断炎症反应及判断严重程度的灵敏指标。尽管在各种感染中,IL-6 水平都有所上升,但在革兰氏阴性菌感染时尤其明显^[12]。托珠单抗是一种靶向 IL-6R 的单克隆抗体,在治疗急性干燥综合征等风湿性疾病方面取得了成功,但治疗后的患者仍有发生 HLH 的风险。因此 IL-6 在 HLH 发病机制中的作用尚有争议,它可能导致细胞因子风暴,但仅阻断 IL-6 不足以控制炎症的级联反应^[13~15]。

- 化血清蛋白的临床探究[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(22): 47-48.
- 11 侯丹, 余丹, 杨国帅. 视黄醇结合蛋白4与急性缺血性脑卒中患者脑梗死体积的关系及对病情严重程度的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(24): 3818-3822.
 - 12 王潇, 潘一龙, 付茜, 等. 视黄醇结合蛋白4早期评估冠状动脉粥样硬化的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(12): 1328-1332.
 - 13 Won KB, Park GM, Lee SE, et al. Relationship of insulin resistance estimated by triglyceride glucose index to arterial stiffness[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 268.
 - 14 陈桂芳, 翟翼方, 楚华星, 等. 糖化血清蛋白和糖化血红蛋白联合检测在糖尿病诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(15): 2122-2124.
 - 15 孙青菊. 糖化白蛋白检测在糖尿病诊治中的应用进展及标准化现状[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(9): 851-854.
 - 16 Zhu R, Xie J. Effect of aerobic exercise combined with ginkgo polysaccharide on weight, blood glucose and glycosylated serum protein? in diabetic rats[J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31(3): 1045-1050.
 - 17 何兢, 周晓惠, 王广宇, 等. 体质指数与2型糖尿病患者糖化白蛋白及糖化白蛋白与糖化血红蛋白比值的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(6): 48-52.
 - 18 Mallat Z, Simon T, Benessiano J, et al. Retinol binding protein 4 and prediction of incident coronary events in healthy men and women[J]. J Clin Endocrine Metab, 2009, 94(1): 255-260.

(2020-04-16 收稿 2022-01-13 修回)

(上接第27页)

IL-2R的 α 链从Treg细胞表面脱落, 形成可溶性CD25^[6], 国际组织细胞协会曾定义IL-2R ≥ 2400 U/mL作为HLH的诊断标准之一^[4]。有临床报道, IL-2R对于HLH的诊断、治疗评价和预后都是一种敏感的生物标志物, 而且在继发性HLH中, EB病毒相关和肿瘤相关的HLH患者的IL-2R可能高于感染相关HLH, 但缺乏具体区分标准和早期诊断参考价值^[17]。本研究显示当患者IL-2R ≥ 2861 U/mL时患HLH可能性大, 此时灵敏度和特异度分别为78%、95.9%。细胞因子谱联合LDH, 灵敏度可提升至88%。有研究根据性别、精神状态改变、SF和IL-6建立HLH预测模型^[18]。本研究发现LDH、IL-2R也具有极高的诊断效能, 在今后的研究中可在扩大样本的基础上, 将二者同时纳入预测模型, 并且开展前瞻性研究, 以得到更有指导意义结果。

参考文献

- 1 Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013, 2013(1): 605-611.
- 2 Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome[J]. Front Immunol, 2019, 10: 119.
- 3 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.
- 4 王昭, 王天有. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(2): 91-95.
- 5 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(2): 164-171.
- 6 梁钧昱, 林进. 特发性炎症性肌病合并噬血细胞综合征的诊治进展[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(2): 113-115.
- 7 Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009, 2009(1): 127-131.
- 8 Takahashi N, Chubachi A, Miura I, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome in Japan[J]. Rinsho Ketsueki, 1999, 40(7): 542-549.
- 9 Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. J Pediatr, 2013, 163(5): 1253-1259.
- 10 Weiss ES, Girard-Guyonvarch C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome[J]. Blood, 2018, 131(13): 1442-1455.
- 11 Baggolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils[J]. J Clin Invest, 1989, 84(4): 1045-1049.
- 12 Ozdemir A, Oygür N, Gültekin M, et al. Neonatal tumor necrosis factor interleukin-1 alpha interleukin-1 beta and interleukin-6 response to infection[J]. Am J Perinatol, 1994, 11(4): 282-285.
- 13 De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(25): 2385-2395.
- 14 Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with tocilizumab[J]. J Rheumatol, 2015, 42(4): 712-722.
- 15 Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(5): 259-268.
- 16 Pedersen AE, Lauritsen JP. CD25 shedding by human natural occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells does not inhibit the action of IL-2[J]. Scand J Immunol, 2009, 70(1): 40-43.
- 17 Zhang LJ, Zhang SJ, Xu J, et al. Significance of soluble interleukin-2 receptor in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(7): 1360-1362.
- 18 Lu MX, Xie YH, Guan XX, et al. Clinical analysis and a novel risk predictive nomogram for 155 adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Ann Hematol, 2021, 100(9): 2181-2193.

(2021-07-19 收稿 2021-09-22 修回)