

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.10.014

50 例嗜血细胞综合征患者的实验室诊断及临床分析

王春玉, 彭 静, 刘为勇, 朱耀武, 王 雄, 鲁艳军, 孙自镛

(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北武汉 430000)

摘 要:目的 分析收集的 50 例嗜血细胞综合征(HPS)患者的实验室诊断结果及其相关的临床信息,以提高对该类疾病的认识,从而更好地为临床服务。方法 对 2014 年 6 月至 2018 年 7 月该院确诊为 HPS 的 50 例患者的实验室检测结果及其临床特点等进行分析。结果 50 例 HPS 患者中,原发性 HPS 4 例,感染相关 HPS 26 例,血液相关 HPS 15 例,自身免疫性疾病 3 例,原因未明 2 例。临床表现以发热(100.0%)、肝脾大(74.0%)及淋巴结肿大(56.0%)为主。实验室检查结果以血细胞减少、铁蛋白升高、碱性磷酸酶升高、纤维蛋白原降低、三酰甘油升高、低钠血症等为主。结论 HPS 的病因很多,临床表现也多种多样,而对于怀疑 HPS 的患者需及时、准确地进行相关实验室检查,以达到早期诊断的目的;而该疾病的严重程度与患者是否合并其他相关疾病有关。

关键词:嗜血细胞综合征; 实验室检查; 病因学; 预后

中图分类号:R551.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)10-1362-04

Laboratory diagnosis and clinical analysis of 50 cases of hemophagocytic syndrome

WANG Chunyu, PENG Jing, LIU Weiyong, ZHU Yaowu, WANG Xiong, LU Yanjun, SUN Ziyong

(Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the laboratory diagnosis results and related clinical information of 50 patients with hemophagocytic syndrome (HPS) for improving the understanding of the disease and providing better service to the clinic. **Methods** The laboratory diagnosis results and clinical features of HPS patients were analyzed from June 2014 to July 2018 in Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology. **Results** Among the 50 patients with HPS, there were 4 cases of primary HPS, 26 cases of infection-related diseases, 15 cases of hematological diseases, 3 cases of autoimmune diseases, and 2 cases of unknown causes. The main clinical manifestations were high fever (100.0%), hepatosplenomegaly (74.0%) and lymphadenopathy (56.0%). The laboratory results mainly showed cytopenia, serum ferritin elevation, alkaline phosphatase elevation, hypofibrinogenemia, hypertriglyceridemia and hyponatremia. **Conclusion** There are many etiologies and diverse clinical manifestations of HPS. For those patients suspected with HPS, relevant laboratory tests should be conducted timely and accurately to achieve the purpose of early diagnosis. The severity of the disease is consistent with patient's co-morbidity.

Key words: hemophagocytic syndrome; laboratory examination; etiology; prognosis

嗜血细胞综合征(HPS)又称为嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症,是一种免疫介导的临床特征复杂多样、严重危害患者健康,甚至危及生命的疾病。HPS是由原发性或者继发性免疫调节异常导致的一类过度炎症反应综合征,因此,可以分为原发性和继发性两大类。该病发病迅速,病死率高,且发病机制尚未完全明确。为了提高对该病的认识,现对本院收集的 50 例 HPS 患者的实验室诊断结果及相关临床表现进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2014 年 6 月至 2018 年 7 月在本院确诊的 50 例 HPS 患者纳入研究组,其中男 33 例,女 17 例;年龄 1~58 岁,平均(27.69±8.9)岁,其中

成年人 36 例,未成年人 14 例。另外将 2018 年 1—7 月在本院体检的 50 例体检健康者纳入对照组,其中男 28 例,女 22 例;平均(35.36±4.2)岁,均为成年人。

1.2 HPS 诊断标准 目前公认的 HPS 诊断标准是国际组织细胞协会于 2004 年修订的^[1],符合以下两个条件之一即可诊断为 HPS:(1)分子诊断符合 HPS,在目前已知的 HPS 相关致病基因上发现病理性突变,如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3β1、MAGT1、CD27 等。(2)符合以下 8 条指标中的 5 条,①发热,即体温大于 38.5℃,持续 7 d 以上;②脾大;③血细胞减少(累及外周血两系或三系),即血红蛋

白 $<90\text{ g/L}$,血小板计数 $<100\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$,且非骨髓造血功能减退所致;④高三酰甘油血症和(或)低纤维蛋白原血症,即三酰甘油 $>3\text{ mmol/L}$ 或高于同年龄 3 个标准差,纤维蛋白原 $<1.5\text{ g/L}$ 或低于同年龄 3 个标准差;⑤在骨髓、肝脏、脾脏或淋巴结中找到嗜血细胞;⑥血清铁蛋白升高,即铁蛋白 $>500\text{ }\mu\text{g/L}$;⑦自然杀伤(NK)细胞活性降低或缺如;⑧可溶性白细胞介素-2 受体(sCD25)升高。另外,2018 年由 HPS 中国专家联盟发表的《嗜血细胞综合征诊治中国专家共识》进一步对当前 HPS 的诊断与治疗形成标准与规范。其中,该专家共识增加了新的检测手段,如 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)的功能学检查,特别是脱颗粒功能($\Delta\text{CD}107\text{a}$)检测将成为诊断 HPS 的重要手段之一,穿孔素、颗粒酶 B、SAP、XIAP 等与 HPS 相关的缺陷基因相对应的蛋白表达量的检测,也成为一种快速检测原发性 HPS 的手段。

1.3 方法 收集患者的住院信息(如性别、年龄、住

院日期、入院诊断、出院诊断、治疗效果等),以及相关实验室检查结果[血常规、肝肾功能、血脂、凝血功能、铁蛋白、乳酸脱氢酶、电解质、突变基因、 $\Delta\text{CD}107\text{a}$ 、CRP、白细胞介素(IL)-6、IL-2 受体、外周血单个核细胞 EB 病毒核酸载量及血浆 EB 病毒核酸载量等]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 入院临床症状 50 例患者中,均有发热的临床症状(100.0%),多呈不规则热型,而且持续时间均较长,最长可达数月。另外,50 例患者中均有肝脾大、淋巴结肿大的症状,其中肝脾大 37 例(74.0%),浅表和(或)腹腔淋巴结肿大 28 例(56.0%)。另外,出现皮疹 3 例(6.0%),呼吸系统症状 2 例(4.0%),神经系统症状 3 例(6.0%)。

表 1 实验室检查结果

组别	<i>n</i>	红细胞 ($\times 10^{12}/\text{L}$)	白细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	血小板 ($\times 10^9/\text{L}$)	乳酸脱氢酶 (U/L)	丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	天门冬氨酸氨基 转移酶(U/L)	清蛋白 (g/L)
研究组	50	3.316 $\pm$ 0.841	2.920 $\pm$ 1.894	70.300 $\pm$ 21.933	1 002.170 $\pm$ 722.711	459.200 $\pm$ 85.737	398.600 $\pm$ 116.117	28.840 $\pm$ 6.782
对照组	50	4.705 $\pm$ 0.498	5.812 $\pm$ 1.393	205.000 $\pm$ 15.094	184.500 $\pm$ 19.947	21.400 $\pm$ 13.435	20.900 $\pm$ 6.822	53.050 $\pm$ 13.442
<i>P</i>		0.003	0.007	0.000	0.039	0.001	0.011	0.000

组别	<i>n</i>	C 反应蛋白 (mg/L)	红细胞沉降率 (mm/h)	三酰甘油 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	血清钠离子 (mmol/L)	外周血单个核细胞 EB 病毒核酸(copy/mL)	血浆 EB 病毒核酸 (copy/mL)
研究组	50	31.371 $\pm$ 32.137	34.500 $\pm$ 4.000	2.287 5 $\pm$ 0.816 3	0.366 $\pm$ 0.105	129.663 $\pm$ 6.555	(3.923 $\pm$ 4.528) $\times 10^6$	(1.908 $\pm$ 2.605) $\times 10^6$
对照组	50	0.400 $\pm$ 0.311	22.687 $\pm$ 2.000	1.196 0 $\pm$ 0.528	1.325 $\pm$ 0.325	145.000 $\pm$ 10.357	(1.277 $\pm$ 2.954) $\times 10^3$	38.580 $\pm$ 11.950
<i>P</i>		0.044	0.023	0.010	0.000	0.027	0.034	0.005

2.2 实验室检查 50 例 HPS 患者均有血清铁蛋白和乳酸脱氢酶升高的情况,且升高的幅度很大,血清铁蛋白大于 2 000 $\mu\text{g/L}$ 有 41 例(82.0%),纤维蛋白原降低的患者有 34 例(68.0%),对照组无铁蛋白和纤维蛋白原指标,因此未做统计。

在肝功能实验室检查中,研究组患者中丙氨酸氨基转移酶升高 41 例(82.0%),两组研究对象丙氨酸氨基转移酶水平比较,差异有统计学意义($P=0.001$)。同时,研究组患者中天门冬氨酸氨基转移酶升高 39 例(78.0%),两组研究对象天门冬氨酸氨基转移酶水平比较,差异有统计学意义($P=0.011$)。研究组患者中清蛋白降低 43 例(86.0%),两组研究对象清蛋白水平比较,差异有统计学意义($P=0.000$)。

研究组患者中高三酰甘油血症 26 例(52.0%),两组研究对象三酰甘油水平比较,差异有统计学意义($P=0.010$);研究组患者中高密度脂蛋白低的患者 23 例(46.0%),两组研究对象高密度脂蛋白水平比较,差异有统计学意义($P=0.000$);研究组患者中低

钠血症 35 例(70.0%),两组研究对象血清钠离子水平比较,差异有统计学意义($P=0.027$)。

血常规的检查结果显示,研究组患者中三系减少 21 例(42.0%),两系减少的 12 例(24.0%),血小板减少的 36 例(72.0%),有部分患者血常规结果正常。其中研究组白细胞、红细胞、血小板水平与对照组比较,差异均有统计学意义($P=0.007$ 、0.003、0.000)。

感染性指标检测结果显示,研究组患者中 C 反应蛋白升高 40 例(80.0%),红细胞沉降率升高 32 例(64.0%),研究组患者中 C 反应蛋白、红细胞沉降率与对照组比较,差异均有统计学意义($P=0.044$ 、0.023)。研究组患者中降钙素原水平升高 32 例(64.0%),氨基末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)升高 19 例(38.0%),但此两项指标无对照组标本,未参与比较。细胞因子检测结果显示,IL-6 升高 31 例(62.0%),IL-2 受体升高 28 例(56.0%)。研究组患者中外周血单个核细胞 EB 病毒核酸 DNA 阳性 42 例(84.0%),血浆 EB 病毒核酸 DNA 阳性 32 例

(64.0%),且研究组患者外周血单个核细胞 EB 病毒核酸及血浆 EB 病毒核酸水平与对照组比较,差异有统计学意义($P=0.034,0.005$)。

骨髓涂片中发现研究组患者中有嗜血现象 46 例(92.0%)。由于大部分患者未进行 $\Delta CD107a$ 和突变基因检测,导致结果无法统计,但所有检查的患者其 $\Delta CD107a$ 检查均存在缺陷。突变基因检测 13 例 HPS 患者中有 11 例存在相关基因突变。两组各项实验室检查结果见表 1。

2.3 诊断及预后 50 例 HPS 患者中慢性活动性 EB 病毒感染 24 例,侵袭性 NK 细胞白血病 8 例,淋巴瘤 5 例,成人 still 病 3 例,原发性 HPS 4 例,经典型霍奇金淋巴瘤 1 例,颈部淋巴结转移癌 1 例,重症肺炎 1 例,乙肝 1 例,原因未明的 2 例。治疗后死亡 3 例,情况未好转放弃治疗的 5 例,其余 42 例均有好转。

3 讨 论

HPS 主要由原发性或继发性免疫异常导致机体过度的炎症反应,淋巴细胞或组织细胞过度活化,而导致细胞因子大量分泌,进而引起炎症损伤^[2]。该疾病进展迅速,病情凶险,病死率高^[3]。HPS 分为原发性和继发性两种类型,原发性包括家族性 HPS (FHL)和免疫缺陷综合征相关 HPS。原发性 HPS 是一种常染色体或性染色体隐性遗传病。继发性主要是由感染、肿瘤、风湿性疾病等其他病因导致的一种反应性疾病,但迄今具体致病机制尚未完全明确。

本研究中的 50 例 HPS 患者,按照 HPS 2004 年的 8 条诊断标准及 2018 年由我国专家达成的《嗜血细胞综合征诊治中国专家共识》,均满足其中的至少 5 条,发热特点均是持续不规则的高热,患者可能在发热早期使用了抗菌药物治疗,但效果不明显。在实验室检查中可以发现,铁蛋白是与 HPS 直接相关的指标,本研究中可见 50 例 HPS 患者均存在铁蛋白升高,而且水平很高。但是铁蛋白的特异性不强,在许多疾病中均有可能升高,诸如慢性炎症、感染、肿瘤和肾功能不全等疾病,因此,铁蛋白可以作为 HPS 的参考指标,而非特异性指标。有研究发现将铁蛋白 $> 2\,000\ \mu\text{g/L}$ 作为诊断儿童 HPS 的标准,其灵敏度达 70%,特异度为 68%,提高铁蛋白数值无疑会提高诊断的特异性^[4];国外学者一般建议将铁蛋白 $> 3\,951\ \mu\text{g/L}$ 作为诊断严重 HPS 的临界值。我国研究者也认为铁蛋白的升高,尤其是急剧的升高,对诊断 HPS 有着很好的提示作用^[5]。根据《嗜血细胞综合征诊治中国专家共识》,当患者出现持续发热、血细胞减少、肝脾大及不明原因的肝功能损伤时,如果伴有铁蛋白的明显升高,就高度怀疑 HPS,可见该指标对诊断 HPS 具有重要的临床意义。本研究发现乳酸脱氢酶在所有患者中均有所升高,且水平较高,可能是由于患者肝功能受损引起的,当然在肝功能损伤的指标中,包括丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶升高及清蛋白降低。研究结果还显示患者多数存在

高三酰甘油血症、低纤维蛋白原血症、低钠血症。另外,根据《嗜血细胞综合征诊断中国专家共识》, $\Delta CD107a$ 是诊断 HPS 的重要手段之一。

在年龄分布中,可发现 6 岁以下的儿童 HPS 有 11 例,6~18 岁的少年 4 例,未成年人占 30.0%,尤其是低龄儿童,需引起儿科医生的高度重视,其中儿童多以感染为主,尤其是 EB 病毒感染(11 例儿童中有 9 例均为 EB 病毒感染相关 HPS)。年轻人(35 岁以下)有 17 例,占 34.0%,65 岁以上的老年人仅有 1 例,由此可见,HPS 在各个年龄层均有可能发生,但以年轻人为主。因此,当患者一旦出现高热、铁蛋白升高、血象异常、肝功能损伤等症状,不管年龄如何,均可怀疑 HPS。

在本研究中,原发性 HPS 仅有 4 例,其余 46 例均是继发性 HPS。目前发现有 12 种基因与原发性 HPS 相关,本研究中发现的 4 例原发性 HPS 患者,均做了相关基因检测,如其中 1 例就检测到 LYST 基因第 18 号外显子存在杂合错义突变,PRF1 基因第 2 号外显子存在杂合错义突变,UNC13D 基因第 18 号外显子存在杂合错义突变。而临床上多以继发性 HPS 多见,与多种潜在疾病直接相关,包括肿瘤、感染、风湿性疾病等,感染是引发 HPS 最常见的形式^[6],这与本研究得到的结果是一致的。而且感染以 EB 病毒感染为主,本研究中可以发现有 24 例慢性活动性 EB 病毒感染,比例很高。有研究发现,原发性 EB 病毒感染,病毒多在 B 淋巴细胞内复制,而 NK 细胞和 CTLs 则负责调节和清除感染的 B 淋巴细胞,同时产生记忆细胞。在少数 EB 病毒感染病例中,EB 病毒侵入 NK/T 细胞,导致其清除病毒的能力下降,持续性 EB 病毒感染诱导出现单克隆或寡克隆的淋巴细胞增殖。在 EB 病毒相关 HPS 中,EB 病毒感染原始 $CD8^+$ 细胞^[7],导致免疫系统无法产生足够的 EB 病毒 CTLs,同时伴有 NK/T 细胞功能不全。单克隆或寡克隆的淋巴细胞增殖,引起持续性 T 淋巴细胞和巨噬细胞激活,产生大量的细胞因子如干扰素(IFN)- γ 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-18 和巨噬细胞克隆刺激因子等。其中 $\text{IFN}-\gamma$ 在巨噬细胞激活和噬血现象的出现中发挥重要作用^[8],这也导致 EB 病毒相关的 HPS 预后较差,国内外均有相关数据支持^[9]。当然还有其他形式的感染,包括巨细胞病毒、疱疹病毒、支原体、衣原体、细菌、真菌及寄生虫等,这些均是导致 HPS 的诱因。在肿瘤引发的 HPS 中,多以血液系统肿瘤为主,多见于急性白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤等,其中以淋巴瘤,尤其是 T 细胞淋巴瘤和 NK 细胞淋巴瘤最为常见,当然偶尔可见胸腺瘤、胃癌等实体肿瘤^[10]。在风湿感染类疾病中,有超过 30 种系统性或器官特异性自身免疫性疾病与 HPS 相关。其中,全身性青少年特发性关节炎(sJIA)是最多见的病因,系统性红斑狼疮(SLE)和成人 still 病也是常见病因。还有比

较罕见的 HPS 可能是由妊娠、药物、器官移植等因素诱发的,本研究中有 1 例 HPS 就是妊娠引起的。针对诸多诱因,需引起临床医生高度重视,一旦患者出现不明原因的持续高热,以及无法解释的血细胞减少、肝功能损伤、凝血功能障碍等症状时,需警惕 HPS 的出现,由于 HPS 的进展迅速,病死率高,一旦发现,需找到病因并做相应的治疗。因此,为了及时发现导致 HPS 的可能因素,需要对患者仔细询问病史、查体,以及完善相关实验室检查,《嗜血细胞综合征诊治中国专家共识》里特别提到 EB 病毒的检测,因为 EB 病毒可能参与各种类型的 HPS,诊断 EB 病毒相关的 HPS 需要全血和(或)血浆中检测出 EB 病毒 DNA,以及活体组织病理检查 EB 病毒编码的小 RNA (EBER)阳性,并排除其他可能导致 HPS 的原因。当然血清 EB 病毒抗体阳性可作为 EB 病毒感染的参考。可见 EB 病毒感染在 HPS 中的普遍性。

由于 HPS 可能由不同病因引起,故治疗方案也存在差异性,尚未出现标准化的治疗方案。目前治疗 HPS 主要针对两个方面:(1)控制过度炎症反应,以控制 HPS 快速进展;(2)找到病因,控制原发病,纠正相应免疫缺陷,从而防止 HPS 的复发。目前广泛使用的标准治疗方案是 HPS-1994 或 HPS-2004 方案。本研究中的 50 例 HPS 患者,医生在治疗过程中多使用化疗(VP-16)、激素(地塞米松、甲强龙)、免疫抑制剂(环孢素 A)的联合治疗,大部分患者在治疗过程中加入针对性的抗感染治疗(喷昔洛韦、优他能、美罗培南、普妥利康等)及丙种球蛋白的输注,针对血细胞较少、血小板低的患者,会采用血浆置换,输血小板、新鲜冰冻血浆等方式,最后可能会采用异基因造血干细胞移植。其中 JORDAN 等^[11]研究发现继发性 HPS 的早期病死率高达 20.8%,应用 VP-16 可以降低早期病死率。HPS 发病中的重要一环是 CD8⁺T 细胞的异常活化及 IFN- γ 的异常分泌^[12],这些均与 HPS-2004 方案一致,当然,对于继发性 HPS 患者应在 HPS 诱导治疗后病情得到有效控制的基础上,同时积极针对原发病进行治疗。同时应充分评估患者的脏器储备功能,并给予对症支持治疗,严密监测脏器功能。本研究中,发现治疗以后好转的患者有 42 例,好转的比率达到 84%,其余有 3 例死亡,5 例放弃治疗,占 26%,这些比例与相关文献中的报道不太一致^[13],可以发现本院在治疗 HPS 方面有长足的经验及完善的治疗手段,能够早期发现,及时治疗,并且在控制原发病等方面做得比较好。

当然,越来越多的研究开始着眼于基因方面,有研究发现 HPS 与基因多态性有关,包括穿孔素和颗粒酶 B 基因多态性、UNC13D 基因多态性、CTLs 相关抗原 4 基因多态性、IFN 调节因子 5 基因多态性和细胞因子基因多态性等,但均见于小样本量的报道,争议性较大,需要大样本量的研究以明确 HPS 的发

病机制。

综上所述,HPS 是一种发病机制复杂的综合征,临床需要做到早期诊断,以便及时治疗,而患者的临床表现及相关实验室检查是辅助医生诊断的重要依据。当患者一旦确诊 HPS,就需要针对病因采取有效干预措施,以改善患者的预后。

参考文献

[1] HENTER J I, HORNE A, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48 (2):124-131.

[2] RISMA K, JORDAN M B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2012, 24(1):9-15.

[3] 刘燕鹰,周株含,张莉,等.嗜血细胞综合征 77 例临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(9):681-684.

[4] LEHMBERG K, MCCLAIN K L, JANKA G E, et al. Determination of an appropriate cut-off value for ferritin in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(11):2101-2103.

[5] 郝红,黄士红,杨志云.儿童 EB 病毒相关性疾病及诊疗进展[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2017, 5(28):13-14.

[6] 肖莉,宪莹,戴碧涛,等. HLH-2004 方案治疗 83 例 EB 病毒相关噬血淋巴组织细胞增生症患儿治疗分析[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(10):668-672.

[7] ZOLLER E E, LYKENS J E, TERRELL C E, et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(6):1203-1214.

[8] 曾祥宗,魏娜,王旖旎,等. 61 例 EB 病毒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.

[9] 李菲,李蒲,张荣艳,等. 58 例成人噬血细胞综合征回顾性临床和预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(5):324-327.

[10] 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.

[11] JORDAN M B, HILDEMAN D, KAPPLER J, et al. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8⁺T cells and interferon gamma are essential for the disorder[J]. *Blood*, 2004, 104(3):735-743.

[12] 黄文秋,王旖旎,王晶石,等. T 淋巴细胞相关是学习包淋巴细胞增多症 71 例临床分析[J]. *中国内科杂志*, 2015, 54(2):142-144.

[13] 黄小花,罗建明,宾琼,等.穿孔素基因多态性与儿童嗜血细胞综合征的相关性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(7):677-682.