

· 标准 · 方案 · 指南 ·

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议

中华医学会儿科学分会血液学组

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 (hemophagocytic syndrome, HPS), 是一组由活化的淋巴细胞和组织细胞过度增生但免疫无效, 引起多器官高炎症反应的临床综合征。HLH 以发热、肝脾肿大、肝功能损害、血细胞减少和组织细胞噬血现象 (主要见于骨髓、肝脾和淋巴结) 为主要临床特征, 起病急、病情进展迅速、病死率高。目前认为主要发病机制在于 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 功能低下, 不能及时有效地清除病毒或其他抗原而持续刺激和活化免疫细胞, 导致淋巴细胞和组织细胞增殖并大量释放多种细胞因子 (所谓“细胞因子风暴”), 引起多器官高炎症反应和组织损伤^[1-3]。

自 1991 年国际组织细胞协会制定了 HLH 的诊疗指南并在世界范围内广泛实施以来^[4], HLH 的诊治水平不断提高, 但是死亡率仍然很高 (国际组织细胞协会报道的 5 年总体生存率为 54%, 国内报道的采用 HLH-94 或 2004 方案治疗的有效率在 31.7% ~ 56.1%)^[5-11]。HLH 的病因极为复杂, 预后差异很大, 而且我国各地医疗机构的诊治水平很不平衡, 误诊和漏诊不在少数, 治疗方案参差不齐。为了提高我国儿童 HLH 的诊疗水平, 降低死亡率, 中华医学会儿科学分会血液学组制订该诊疗建议, 便于我国各地医院参考使用, 并进行总结分析。由于对 HLH 近 10 年来才开始有较为深入的认识, 且发病率低, 故高质量的临床研究不多, 部分诊治措施缺少有力的循证医学证据支持。同时考虑到 HLH 病情复杂多样, 方案中的有些检查手段在部分单位难以开展。因此, 本建议仅适用于具有一定经验的儿科医师在临床诊疗过程中根据患儿具体情况作为参考。

一、诊断

虽然对 HLH 发病机制和免疫学异常等方面的了解不断深入, 但临床上 HLH 的诊断仍主要基于非特异性临床表现和实验室检查结果。目前国际上权威和广泛采用的 HLH 诊断标准是国际组织细胞协会制定的 HLH-2004 方案 (表 1)^[12]。

根据国际组织细胞协会诊疗指南, HLH 分为原发性和继发性 (sHLH) 两种类型^[12]。原发性 HLH 主要包括家族性 HLH (FHL) 和具有 HLH 相关基因缺陷的免疫缺陷综合征^[1, 13]。目前已知多种基因突变与 HLH 密切相关

(表 2)^[1]。研究表明, PRF1 基因缺陷与穿孔素的功能异常有关, 而 *MUNC13-4*、*STX11*、*STXBP2*、*RAB27A*、*LYST*、*AP3B1* 基因缺陷均可导致 NK 细胞和 CTL 脱颗粒异常, 细胞表面 CD107a 表达水平降低^[14-15]。鉴于目前仍有 20% ~ 50% 原发性 HLH 病例无明确基因异常^[16], 建议有条件的单位在基因检测的同时采用流式细胞术检测 NK 细胞和 CTL 穿孔素、CD107a、SAP 和 XIAP 等蛋白表达水平, 以辅助原发性 HLH 的诊断。

表 1 HLH 的诊断标准 (HLH-2004)^[12]

满足以下 1. 或 2. 两条任 1 条的可诊断为 HLH:
1. 发现 HLH 相关的分子遗传学异常
2. 满足下列诊断标准 8 条中的 5 条:
①发热
②脾肿大
③血细胞减少 (两系或三系):
Hb < 90 g/L (新生儿 < 100 g/L)
ANC < $1.0 \times 10^9/L$
PLT < $100 \times 10^9/L$
④高甘油三酯血症和 (或) 低纤维蛋白原血症: 甘油三酯 (空腹) $\geq 3.0 \text{ mmol/L}$, 纤维蛋白原 $\leq 1.5 \text{ g/L}$
⑤骨髓检查 ^a /活检或脾、淋巴结、皮肤穿刺/活检发现噬血细胞, 无恶性病证据
⑥NK 细胞活性降低或完全缺少
⑦血清铁蛋白增高 ($\geq 500 \mu\text{g/L}$) ^b
⑧可溶性 CD25 (IL-2 受体) 增高 ($\geq 2400 \text{ U/ml}$)

注: 以下临床表现支持诊断: 脑脊液单核细胞数和 (或) 蛋白增高、黄疸、肝酶增高、低蛋白血症、低钠血症、LDH 增高^[5]; ^a骨髓中未发现噬血现象并不能排除 HLH, 必要时可定期监测复查; ^b血清铁蛋白 $\geq 10\,000 \mu\text{g/L}$ 对于 HLH 的诊断敏感性及其特异性均在 90% 以上^[17]; Hb: 血红蛋白; ANC: 嗜中性粒细胞绝对计数; PLT: 血小板

sHLH 主要继发于以下情况: (1) 感染: 各种感染 (细菌、病毒、真菌、结核、原虫感染) 均可引起 sHLH, 其中病毒感染尤其 EBV 感染最常见; (2) 风湿免疫性疾病: 系统性幼年型特发性关节炎、系统性红斑狼疮、川崎病、自身免疫性淋巴细胞增生综合征 (ALPS) 等可以合并 HLH, 发生巨噬细胞活化综合征 (MAS), 现一般将其归属于 sHLH 范畴; (3) 血液病: 恶性淋巴瘤 (尤其 T 细胞或 NK 细胞淋巴瘤)、白血病 (尤其 T 细胞型)、造血干细胞移植 (HSCT) 后均可能继发 HLH。

二、鉴别诊断

1. 原发性和 sHLH 的鉴别: 原发性和 sHLH 在发病机制、治疗及预后方面有所差别。原发性 HLH 具有家族遗传倾向

DOI:10.3760/ema.j.issn.0578-1310.2012.11.005

通信作者: 汤永民, 310003 杭州, 浙江大学医学院附属儿童医院血液肿瘤科 (Email: y_m_tang@zju.edu.cn)

和基因缺陷,一般发病年龄较早、病情较重、易于反复,HSCT 为目前惟一根治性治疗手段。sHLH 一般无家族史或基因缺陷,但多有明确的诱因或基础疾病,病情相对较轻,一般不需要 HSCT 治疗。故即使符合 HLH 临床诊断标准,也需尽量及时检查是否存在 HLH 相关基因的突变,明确 HLH 类型,指导临床合理治疗。对于 sHLH,应积极寻找病因(常见的如感染、肿瘤及风湿免疫性疾病),并治疗原发病。对病因不明者,通过系统随访观察可能发现原发病。一般可根据特殊临床表现、免疫学和分子遗传学分析对两者加以鉴别。NK 细胞活性检测及 sCD25 测定对于 HLH 具有较高的敏感性和特异性,但一般的实验室开展有困难。血清铁蛋白 $\geq 10\ 000\ \mu\text{g/L}$ 对于 HLH 的诊断有较高的特异性^[17]。而干扰素(IFN)- γ 、白介素(IL)-10 明显增高,IL-6 正常或轻度增高的细胞因子谱对于 HLH 有很高的特异性,对于 HLH 与病毒感染、细菌感染的鉴别及肿瘤、自身免疫性疾病合并 HLH 的判断具有重要的价值^[18-20]。但另外需要强调的是,即使未检测出 HLH 相关基因突变或明确诱发因素,并不能完全排除原发性 HLH。

表 2 HLH 的分类及基因突变

分类	位点	基因	蛋白
一、原发性 HLH			
1. 家族性 HLH (FHL)			
FHL-1	9q21.3-22	未知	未知
FHL-2	10q21-22	<i>PRF1</i>	Perforin
FHL-3	17q25	<i>UNC13D</i>	Munc13-4
FHL-4	6q24	<i>STX11</i>	Syntaxin11
FHL-5	19p13	<i>STXBP2</i>	Munc18-2
2. 免疫缺陷综合征			
GS 2	15q15-21.1	<i>RAB27A</i>	Rab27a
CHS	1q42.1-42.2	<i>LYST</i>	Lyst
HPS II	5q14.1	<i>AP3B1</i>	Ap3 β 1
XLP 1	Xq25	<i>SH2D1A</i>	SAP
XLP 2	Xq25	<i>BIRC4</i>	XIAP
二、继发性 HLH			
感染 (IAHS)			
肿瘤 (MAHS)			
风湿免疫性疾病 (MAS)			
免疫抑制、造血干细胞或器官移植、AIDS			

注:GS:格里塞利综合征 (Griscelli syndrome);CHS:契-东综合征 (Chediak-Higashi syndrome);HPS II: Hermansky-Pudlak 综合征 II 型 (Hermansky-Pudlak syndrome type II);XLP:X-连锁淋巴增生综合征 (X-linked lymphoproliferative syndrome);IAHS:感染相关性 HLH;MAHS:肿瘤相关性 HLH;MAS:巨噬细胞活化综合征;AIDS:获得性免疫缺陷综合征

2. HLH 与其他疾病的鉴别:目前 HLH,尤其是 sHLH 的诊断主要基于非特异性的临床表现和实验室检查,因此需对下述临床表现与 HLH 相似的疾病进行鉴别,并警惕该疾病继发 HLH 的可能:①重症感染:重症感染、全身炎症反应综合征 (SIRS)、多器官功能衰竭综合征 (MODS) 等。同时,HLH 治疗过程中可能再次发热,应注意鉴别是 HLH 复发抑

或是继发感染。②血液病:朗格罕细胞组织细胞增生症 (LCH)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、自身免疫性溶血性贫血等可有血象改变、肝脾肿大、肝功能异常等类似于 HLH,需加以鉴别。

三、治疗

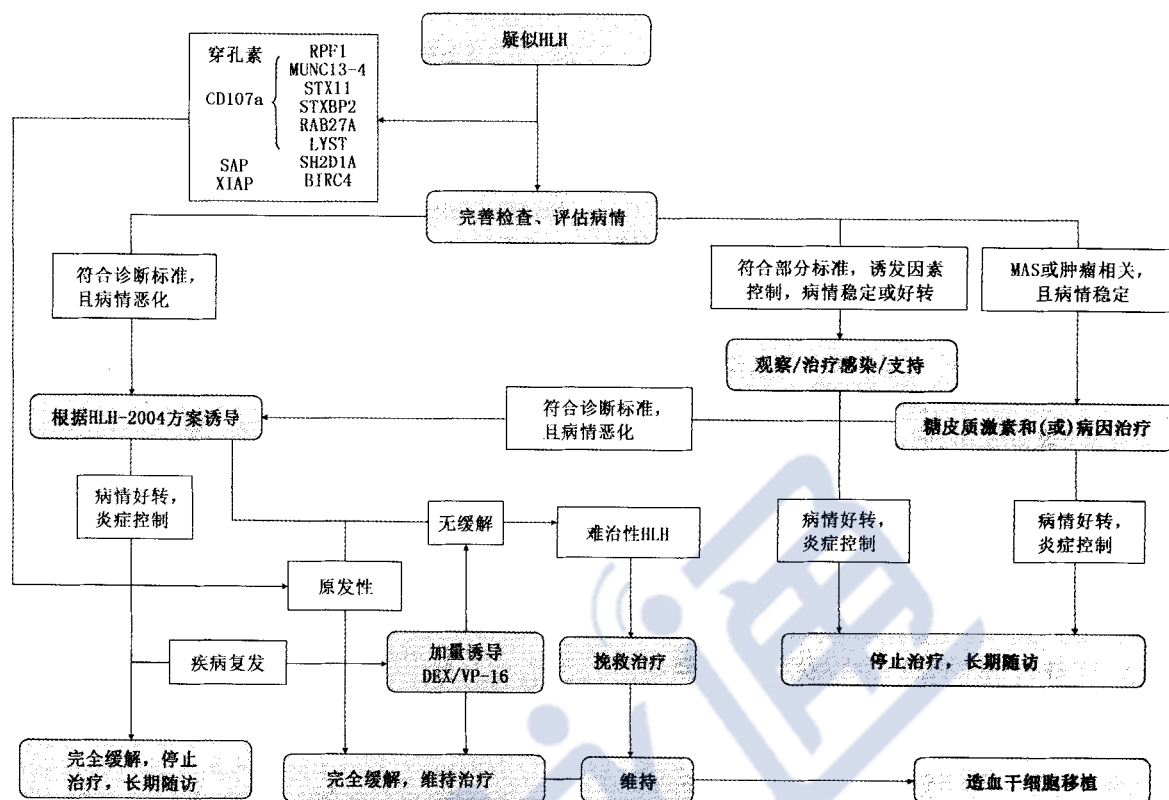
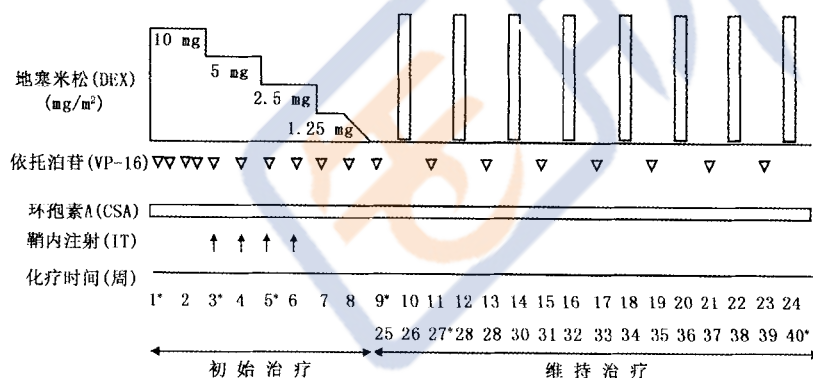
HLH 病情进展迅速,病势凶险,FHL 如不及时治疗其生存时间很少超过 2 个月^[21]。所以早期、恰当和有效的治疗非常重要。疑诊 HLH,建议尽早由儿科血液病专科医师会诊。符合 HLH 临床诊断标准,或高度怀疑 HLH 而未完全达到诊断标准但病情进展迅速者,应立即开始治疗^[22];病情进展较为缓慢的患儿,可观察至达到诊断标准后开始采用 HLH 方案治疗。

1. 原发性 HLH 的治疗:一旦确诊,尽早按 HLH-2004 方案治疗,有条件的应尽早行 HSCT 方能根治。HLH-2004 方案是目前国际上最常用的 HLH 治疗方案(图 1)^[12],主要由糖皮质激素、依托泊苷 (VP-16) 和环孢素 A (CSA) 组成,其主要理念在于抑制淋巴细胞和巨噬细胞活化,控制细胞因子风暴和高炎症反应。该方案包括前 8 周的诱导治疗和后续的维持治疗两个阶段,具体用法详见图 2。

2. sHLH 的治疗:由于 HLH 病因复杂、疾病轻重差别较大,部分病例可不需要完全按照 HLH-2004 方案进行治疗。对于感染相关的 HLH,应重点根据病因治疗原发病,在治疗基础疾病的基础上酌情使用 HLH-2004 方案。对于病情稳定、临床症状轻,可先加用糖皮质激素^[13,15]。如不能控制者,可加用 CSA 及 VP-16。但临床资料表明 EBV 相关 HLH,早期应用 VP-16 效果较好。对于 MAS,强烈免疫抑制治疗(如大剂量甲泼尼龙、CSA/DEX 方案)及大剂量内球应用一般效果良好,无效才推荐采用 HLH-2004 方案治疗^[1,15]。对于肿瘤相关的 HLH,既要积极治疗原发肿瘤,也要针对 HLH 进行治疗以控制炎症反应,但具体用药及顺序需要根据患者病情个体化制定^[13,15,23]。对于 HLH-2004 方案治疗无效或复发者(超过 1 次),建议尽早进行 HSCT。

3. 对症支持治疗:HLH 病情危重,加强对症支持治疗,合理处理出血、感染和多脏器功能衰竭等并发症是降低死亡率的关键。治疗过程中要加强血常规、凝血功能、肝肾功能、电解质的监测。对于凝血功能异常者,应适当应用止血药物,积极补充凝血因子,必要时输注红细胞、血小板。要加强脏器功能保护,预防真菌、卡氏肺囊虫等机会性感染。对于持续病毒感染者,可每 4 周输注丙种球蛋白 0.5 g/(kg·次)。血浆置换或血液灌流可以去除血液中的细胞因子,对于重症病例可能有一定帮助。

4. HSCT:HSCT 为 HLH 重要治疗手段,尤其是提高原发性 HLH 患者生存率的关键。HSCT 的指征包括:原发性 HLH;NK 细胞活性持续降低;虽无明确阳性家族史或基因突变,但诱导治疗 8 周仍未缓解;HLH 停药后复发者^[15]。移植方式方面骨髓移植、脐带血移植、外周血干细胞移植国际上均有采用^[24-25]。关于移植时机,是否疾病缓解后进行移植成功率高于疾病活动期移植尚有争议^[15,26-28]。

图1 HLH的治疗策略流程图^[14-15]图2 HLH-2004 治疗方案^[12]

DEX: 初始治疗阶段每日应用, 静脉滴注或用片剂分次口服, $10 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 连续 2 周, 第 3 周开始减半量, 连续 2 周, 以后每隔 2 周减半直至第 8 周减停。维持治疗阶段 $10 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 第 10 周开始, 隔周应用, 连用 3 天。

CSA: 从 $6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 开始口服 (分两次), 定期检测血药浓度, 调整剂量, 维持血药谷浓度在 $200 \mu\text{g}/\text{L}$ 左右。

VP-16: 初始治疗阶段 $150 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 第 1, 2 周每周 2 次, 第 3 周开始每周 1 次, 共 8 周; 维持阶段每 2 周 1 次, 第 9 周开始, 剂量同前。

IT: IT 仅在治疗后神经系统症状进展或脑脊液仍异常的情况下施行, 一般不超过 4 次。具体剂量: MTX: <1 岁 $6 \text{ mg}/\text{次}$, $1 \sim 2$ 岁 $8 \text{ mg}/\text{次}$, $2 \sim 3$ 岁 $10 \text{ mg}/\text{次}$, >3 岁 $12 \text{ mg}/\text{次}$;

DEX: ≤ 3 岁 $2 \text{ mg}/\text{次}$; >3 岁 $4 \text{ mg}/\text{次}$

* 表示该周需要进行病情评估

巨大成功, 但仍有相当一部分患者治疗效果欠佳或复发。对于治疗反应不佳的患者, 应尽早采用更为强烈的治疗方案。与难治性 HLH 不同的是, 对于 HLH 标准治疗反应良好而停药后复发的患者, 若再次采用初始的标准方案治疗一般仍有效^[15]。目前关于难治性及复发性 HLH 的挽救治疗经验不多, 现列出部分方案供参考:

(1) 抗人胸腺球蛋白 (ATG): 根据病情轻重分别给予总剂量 $25 \text{ mg}/\text{kg}$ 或 $50 \text{ mg}/\text{kg}$, 分为 5 d 应用。应用初始应逐渐加量至患儿能完全耐受。同时给予甲泼尼龙 $4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 连用 5 d 后缓慢减量。一线和二线治疗的一个疗程缓解率为 82% 和 50%^[29]。

(2) 环磷酰胺 + 长春地辛 + 泼尼松 (COP 方案): 初始治疗 8 周, 方案为环磷酰胺 (CTX) $0.3 \text{ g}/\text{m}^2$ 、长春新碱 (VCR) $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$, 两者均静脉应用, 每周 1 次, 连用 8 周。泼尼松 $60 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 口服, 每两周减半量, 第 8 周减停。维持治疗 CTX 及 VCR 剂量同前, 每疗程第 1 天、第 8 天应用, 泼尼松 $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 口服, 连用 14 d, 4 周

5. 挽救治疗: 尽管 HLH-94 方案在治疗 HLH 上取得了

天、第 8 天应用, 泼尼松 $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 口服, 连用 14 d, 4 周

为 1 个疗程,共应用 4~6 个疗程。治疗成人 HLH 的 1 年生存率为 66.7%^[30]。

(3) 氟达拉滨联合大剂量激素:氟达拉滨:25 mg/(m²·d),第 1~3 天;甲泼尼龙:5 mg/(kg·d),后逐渐减量;可选择加用丙种球蛋白:0.4 g/(kg·d),第 1~7 天。治疗成人 HLH 的总体生存率为 63.0%^[31]。

另外也有采用抗 CD52 单抗、抗 CD25 单抗、TNF 抑制剂等成功治疗 HLH 的病例报道^[32-33],但仅限于个例报道,更大规模的治疗试验还有待开展。

6. 疗效评估:评估的内容包括常规体检、血常规、生化指标(转氨酶、甘油三酯、肌酐)、纤维蛋白原、血清铁蛋白、CSA 浓度。活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)根据临床需要进行复查。对于 HLH-2004 方案治疗者,胸部、腹部及头颅的影像学检查在第 1、9、27 和 40 周进行。疗效评价标准主要分成以下几类:

(1) 有效(clinical response):在第 2 周和第 4 周评估,需达到以下标准:①体温正常;②脾脏体积缩小;③ PLT ≥ 100 × 10⁹/L;④纤维蛋白原水平正常;⑤血清铁蛋白下降 > 25%。

(2) 疾病缓解(non-active disease):需达到以下标准:①体温正常;②脾脏大小恢复(少数患者可持续存在单纯性脾脏轻度肿大);③外周血象恢复(Hb ≥ 90 g/L, PLT ≥ 100 × 10⁹/L, ANC ≥ 0.5 × 10⁹/L);④甘油三酯水平恢复(< 3 mmol/L);⑤血清铁蛋白 < 500 μg/L;脑脊液正常(针对初诊时脑脊液阳性的病例);⑥对于有检测条件者:sCD25 水平下降。

(3) 未达到上述标准者,为疾病活动(active disease)。

(4) 疾病复发(reactivation of disease):处于缓解状态的患儿再次出现以下 8 条中的 3 条及以上(包括 3 条):①发热;②脾脏肿大;③ PLT < 100 × 10⁹/L;④高甘油三酯血症(空腹水平 ≥ 3 mmol/L);⑤低纤维蛋白原血症 ≤ 1.5 g/L;⑥发现噬血现象;⑦血清铁蛋白升高;⑧血清 sCD25 ≥ 2400 U/ml。出现新的中枢神经系统(CNS)症状可以作为疾病复发的一条标准。

四、预后

HLH 曾经是一个致命性的疾病。在国际组织细胞协会的方案出台之前,儿童 HLH 的 1 年生存率接近于 0^[21]。HLH-94 方案引入之后,患者的 5 年总体生存率达到 54%,FHL 患儿 HSCT 后的总体生存率为 62%^[15]。随着减低剂量预处理方案的采用和治疗经验的积累,部分治疗中心的 HSCT 存活率可以达到 92%^[34]。而继发性 HLH 中,据报道 EBV 相关 HLH 的死亡率在 18%~24%^[35]。临床研究表明年龄小(< 6 月龄)、病程大于 1 个月、中枢神经系统受累、白蛋白水平低(< 25 g/L)、LDH 明显升高(> 2000 U/L)、NK 细胞比例明显下降(< 3%)、EBV 感染相关 HLH 预后较差^[5,8,11]。

近 20 年来,HLH 的诊治有了明显的进步,尤其近年来出现了一些新进展可能对 HLH 的诊疗具有重要意义。如通过穿孔素、CD107a 等蛋白的检测能快速准确鉴别原发性和 sHLH^[14-15]。通过细胞因子谱检测对 HLH 进行诊断和鉴别诊断及判断疾病活动与复发^[2,15,18,36]。HSCT 仍是治疗关键,而减剂量预处理(RIC)能明显提高存活率^[13,34]。总之,只有

各地医疗机构共同努力,通过科学而有效的协作,改进诊疗方案,规范诊断和治疗,才能进一步提高 HLH 治愈率。

(汤永民 徐晓军 执笔)

参加本建议讨论专家(按姓名汉语拼音排序):高举 高怡瑾 郝良纯 胡群 胡绍燕 金润铭 李春富 陆勤 孙媛 唐锁勤 汤永民 吴敏媛 王宁玲 郑胡铺 周翊 竺晓凡 朱易萍

参加本建议审稿专家(按姓名汉语拼音排序):陈静 方建培 汤静燕 李文益 李志光 罗建明 王天有 谢晓恬 谢建军 于洁 赵卫红

参 考 文 献

- [1] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 233-246.
- [2] Risma K, Jordan MB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. *Curr Opin Pediatr*, 2012, 24: 9-15.
- [3] Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment. *Sci World J*, 2011, 11: 697-708.
- [4] Henter JL, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol*, 1991, 18: 29-33.
- [5] Trottestam H, Horne A, Arico M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*, 2011, 118: 4577-4584.
- [6] 卢根, 谢正德, 申昆玲, 等. 儿童 EB 病毒相关性噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症的临床特征和预后危险因素分析. *中华儿科杂志*, 2010, 48: 121-126.
- [7] 郭霞, 李强, 周晨燕, 等. 儿童噬血细胞综合征 41 例临床分析. *中华血液学杂志*, 2007, 28: 449-453.
- [8] 李彦格, 毛彦娜, 刘炜, 等. 儿童噬血细胞综合征预后危险因素分析. *中华血液学杂志*, 2011, 32: 836-839.
- [9] 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. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2009, 14: 20-22.
- [10] 石淑文, 潘斌华, 汤永民, 等. 小儿噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症 41 例诊断及预后分析. *临床儿科杂志*, 2008, 26: 327-330.
- [11] 肖莉, 宪莹, 戴碧涛, 等. HLH-2004 方案治疗 83 例 EB 病毒相关噬血淋巴瘤组织细胞增生症患儿疗效分析. *中华血液学杂志*, 2011, 32: 668-672.
- [12] Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48: 124-131.
- [13] Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 178-183.
- [14] Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood*, 2012, 119: 2754-2763.
- [15] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2011, 118: 4041-4052.
- [16] Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16: S82-89.
- [17] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50: 1227-1235.
- [18] Xu XJ, Tang YM, Song H, et al. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in Children. *J Pediatr*, 2012, 160: 984-990.

- [19] Tang Y, Liao C, Xu X, et al. Evaluation of Th1/Th2 cytokines as a rapid diagnostic tool for severe infection in paediatric haematology/oncology patients by the use of cytometric bead array technology. Clin Microbiol Infect, 2011, 17: 1666-1673.
- [20] Chen Y, Shang S, Zhang C, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis at initiation of kawasaki disease and their differential diagnosis. Pediatr Hematol Oncol, 2010, 27: 244-249.
- [21] Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr, 1983, 140: 221-230.
- [22] Henter JI, Arico M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol, 1997, 28: 342-347.
- [23] Arceci RJ. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. Curr Opin Hematol, 2008, 15: 359-367.
- [24] Cesaro S, Locatelli F, Lanino E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective analysis of data from the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP). Haematologica, 2008, 93: 1694-1701.
- [25] Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood, 2002, 100: 2367-2373.
- [26] Baker KS, Filipovich AH, Gross TG, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Bone Marrow Transplant, 2008, 42: 175-180.
- [27] Jordan MB, Filipovich AH. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles begins with a single (big) step. Bone Marrow Transplant, 2008, 42: 433-437.
- [28] Sparber-Sauer M, Honig M, Schulz AS, et al. Patients with early relapse of primary hemophagocytic syndromes or with persistent CNS involvement may benefit from immediate hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant, 2009, 44: 333-338.
- [29] Mahlaoui N, Ouachee-Chardin M, de Saint Basile C, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. Pediatrics, 2007, 120: e622-628.
- [30] Hu Y, Xu J, Wang L, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. Swiss Med Wkly, 2012, 142: w13512.
- [31] 王旖旎, 王昭, 吴林, 等. 多中心 72 例噬血细胞综合征诊疗分析. 中华血液学杂志, 2009, 30: 793-798.
- [32] Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M, et al. Successful use of the anti-CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hematol, 2008, 83: 747-749.
- [33] Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hematol, 2006, 81: 59-61.
- [34] Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood, 2010, 116: 5824-5831.
- [35] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH), update 2010. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33: 35-39.
- [36] Tang Y, Xu X, Song H, et al. Early diagnostic and prognostic significance of a specific Th1/Th2 cytokine pattern in children with haemophagocytic syndrome. Br J Haematol, 2008, 143: 84-91.

(收稿日期:2012-02-21)

(本文编辑:关卫屏)

· 会议 · 征文 · 消息 ·

《中华儿科杂志》博叶杯有奖征文通知

《中华儿科杂志》编辑委员会与西安安健药业有限公司于 2012 年共同举办《中华儿科杂志》博叶杯有奖征文活动, 现将有关事项通知如下。

1. 征文背景:2005 年 WHO 和联合国儿童基金会联合发表了新修订的《腹泻病治疗指南》, 推荐使用新的低渗口服补液盐(ORS)配方取代原配方;2009 年中华医学会儿科学分会消化学组、中华医学会儿科学分会感染学组和《中华儿科杂志》编辑委员会制定了我国《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》, 同样推荐用新的低渗 ORS 配方代替传统 ORS 配方。为进一步推动低渗 ORS 在临床的合理使用, 现举办有奖征文活动, 欢迎从事相关领域工作的医务人员踊跃参与。

2. 征文内容:有关补液疗法在儿童腹泻的临床经验总结和基础研究。包括:(1)抗生素性腹泻的治疗对策;(2)发热儿童或其他因素引起的体液丢失的治疗对策;(3)低渗 ORS 的临床应用经验等。可为论著或病例报告形式, 具体书写要求和格式请参考本刊稿约(刊登于本刊 2012 年第 1 期第 79 页), 以及在本刊刊出的论著和病例报告类论文。

3. 征文时间:2012 年 7 月开始, 2013 年 6 月 30 日截止。

4. 征集方式:稿件请以“第一作者姓名+论文题目”命名, Email 至 anjianyaoye@126.com, 邮件主题注明“博叶征文”。

5. 投稿注意事项:(1)尚未公开发表的论文;(2)内容须具有科学性、先进性和实用性, 数据须准确无误;(3)为方便联系, 稿件上请注明:单位、地址、邮编、电话、邮箱以及所有作者姓名。

6. 评审办法:征文结束后经本活动专家委员会对征文进行评审, 论文第一作者视为获奖者, 获奖名单刊登于《中华儿科杂志》。

7. 奖项设置:

一等奖 10 名 赞助参加全国级别儿科学术会议;
二等奖 20 名 赞助参加省级儿科学术会议;
三等奖 30 名 奖励儿科专业书籍, 价值人民币 1000 元;
入围奖 50 名 奖励儿科专业书籍, 价值人民币 500 元;
参与奖 不限 赠送价值 100 元的精美礼品一份或书籍。

获奖论文经编委会再次评审通过后, 可在《中华儿科杂志》发表。

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议

作者: [中华医学会儿科学分会血液学组](#),
作者单位:
刊名: [中华儿科杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Pediatrics](#)
年, 卷(期): 2012, 50(11)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhek201211005.aspx

