

EB 病毒相关噬血细胞综合征与其他 EB 病毒相关疾病的临床分析

杜兴冉,徐 晓,周 晗,施启鹏,章莉莉*

(南京医科大学第一附属医院感染病科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:分析 EB 病毒相关噬血细胞综合征(EBV-HLH)及其他 EB 病毒相关疾病的临床特点,以助于早期诊断。方法:回顾性分析 EBV-HLH 组(34 例)与 EBV-非 HLH 组(45 例)患者的临床资料,进行统计学分析。结果:EBV-HLH 组预后差,诊断后半年内病死率高达 76.5%。EBV-HLH 组患者外周血细胞两系或三系减少、肝功能异常、高铁蛋白血症及低纤维蛋白原血症出现率较 EBV-非 HLH 组明显增高 ($P < 0.001$)。EBV-HLH 组和 EBV-非 HLH 组出现骨髓噬血现象者分别为 83.3%及 26.7%。EBV-HLH 组中 100%患者 sCD25 高于 2 400 pg/ml,81.8%患者 NK 细胞比例减低。ROC 曲线分析显示血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) $\geq 3\ 025\ \mu\text{g/L}$ 可以作为 EBV-HLH 向淋巴瘤/白血病转归的预测因素。结论:EB 病毒感染应尽早检测 sCD25 及 NK 细胞比例, sCD25 水平升高及 NK 细胞比例减低有助于 EBV-HLH 的诊断及鉴别诊断;噬血现象对 EBV-HLH 诊断具有重要价值,但并不是确诊的必要指标;血清铁蛋白是反映病情程度的预测因子。

[关键词] EB 病毒感染;噬血细胞综合征;临床表现;诊断指标

[中图分类号] R512.39

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)06-797-06

doi:10.7655/NYDXBNS20130616

Retrospective analysis of EBV associated Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other EBV-related diseases

Du Xingran, Xu Liang, Zhou Han, Shi Qipeng, Zhang Lili*

(Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical features of EBV-associated Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other EBV-related diseases to improve early diagnosis of EBV-HLH. **Methods:** 34 cases in EBV-HLH group and 45 cases in EBV-non HLH group were enrolled for a retrospective study. **Results:** The prognosis of EBV-HLH was very poor with the mortality rate of 76.5% within six months after diagnosis. Compared with the EBV-non HLH group, the incidence of cytopenia, hepatic dysfunction, elevated serum ferritin, and hypofibrinogenemia in EBV-HLH group was significantly higher. Hemophagocytic phenomenon in bone marrow was discovered in 83.3% of the cases in EBV-HLH group and 26.7% in EBV-non HLH group. The sCD25 levels were detected as higher as 2 400.0 pg/ml in 100% cases and the percentage of NK cells were reduced in 81.8% of HLH patients. The result of ROC curve analysis showed that SF $\geq 3\ 025\ \mu\text{g/L}$ could be a predictor of the EBV-HLH cases developing into lymphoma/leukemia. **Conclusion:** A multiple of clinical data should be considered to make a diagnosis of EBV-HLH. sCD25 and the proportion of NK cells should be detected as early as possible of patients with EBV infection, elevated sCD25 level and reduced NK cell percentage contribute to the diagnosis and differential diagnosis of EBV-HLH; Hemophagocytic phenomenon is an important but not a necessary indicator of HLH; Serum ferritin is a predictor of prognosis.

[Key words] Epstein-Barr virus infection; hemophagocytic lymphohistiocytosis; clinical feature; diagnostic indicator

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(6): 797-801, 811]

EB 病毒是一种嗜人类淋巴细胞及上皮细胞的 DNA 疱疹病毒,可引起多种疾病及临床综合征,如

传染性单核细胞增多症、慢性活动性 EB 病毒感染、EB 病毒相关噬血细胞综合征(EBV-HLH)、淋巴瘤、鼻咽癌等^[1]。其中,EBV-HLH 起病凶险,进展迅速,预后差,未经治疗者病死率高^[2],由于该病临床表现无特异性,早期诊断率不高。因此,选择灵敏性和特

[基金项目] 江苏卫生厅“兴卫工程”开放项目(XK15200901)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: lilyzh@njmu.edu.cn

异性的诊断指标,对于EBV-HLH的早期诊断及与EBV-非HLH的鉴别诊断有重要意义。

本研究通过回顾性分析79例因“发热待查”入院且EBV-DNA阳性患者的临床资料,对EBV-HLH组(34例)与EBV-非HLH组(45例)患者的临床特点及实验室检查结果进行统计学分析。选择恰当的实验室检查指标,以助于EBV-HLH的早期诊断及预后预测。

1 对象和方法

1.1 对象

2011年1月~2012年12月因“发热待查”就诊于南京医科大学第一附属医院,EBV-DNA滴度 $> 5\ 000$ 拷贝/ml的患者79例,其中EBV-HLH组34例,EBV-非HLH组45例。EBV-HLH组男22例,女12例,男女比例1.83;年龄17~81岁,平均 (38.91 ± 18.77) 岁;EBV-非HLH组男27例,女18例,男女比例1.50,年龄10个月~81岁,平均 (31.60 ± 25.20) 岁,两组患者年龄及性别构成无统计学差异。另设正常对照组30例,为同期于本院进行健康体检的志愿者,均签署知情同意书,对照组年龄、性别与其余两组匹配。

诊断标准:EBV-DNA $> 5\ 000$ 拷贝/ml诊断为EBV感染,EBV-HLH的诊断采用国际组织细胞协会制定的HLH2004诊断标准^[3]。排除标准:合并其他病原体感染,如乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、巨细胞病毒(CMV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、肾综合征出血热病毒、支原体感染;既往明确诊断为淋巴瘤或白血病的患者。

1.2 方法

EBV-DNA采用荧光定量PCR方法检测外周血(PBMC)中EB病毒载量,血常规检测采用VCS法,生化检测采用吸收光谱法,凝血机制检测采用凝固法,铁蛋白检测用散色比浊法,淋巴细胞亚群检测采用流式细胞法,血清CD25(sCD25)检测采用酶联免疫吸附法。对EBV-HLH组(34例)与EBV-非HLH组(45例)患者的临床资料及实验室检查结果进行统计学分析。统计资料包括:一般信息(性别、年龄等)、临床表现(阳性症状、体征等)、实验室检查(血常规、肝功能、凝血功能、血清铁蛋白、淋巴细胞亚群、骨髓细胞分布等)。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0统计学软件,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数比较采用独立样本 t

检验或非参数检验中的Mann-Whitney U检验,组间计数资料比较行卡方检验或精确概率法统计, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。应用ROC曲线对各指标进行分析评价,筛选预测指标。

2 结果

2.1 诊断分布

EBV-HLH组34例,EBV-非HLH组中传染性单核细胞增多症21例(46.7%)、自身免疫性疾病7例(15.6%),17例(37.8%)未进一步分型,出院诊断为EB病毒感染。

2.2 临床表现

2.2.1 症状或体征

两组患者病程中不同程度地出现发热、畏寒/寒战、乏力、肌肉关节酸痛、咳嗽咳痰、咽痛等症状,伴有肝脾淋巴结肿大、腹部压痛、皮疹等体征。两组患者均以发热、肝脾淋巴结肿大为最常见临床表现。EBV-HLH组70.6%(24/34)患者伴有畏寒/寒战,47.1%(16/34)出现消化道症状(恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻等),均高于EBV-非HLH组($P < 0.05$)。EBV-HLH组64.7%(22/34)出现脾大,明显高于EBV-非HLH组35.6%(16/45)($\chi^2 = 6.59, P = 0.01$);EBV-非HLH组64.4%(29/45)出现淋巴结肿大,33.3%(15/45)出现皮疹,均高于EBV-HLH组($P < 0.05$)。

2.2.2 预后及转归

EBV-HLH组34例患者中住院期间死亡8例,因经济或其他原因放弃治疗、自动出院者21例,好转5例。电话随访21例自动出院患者,半年内死亡18例,症状反复者2例,好转1例。EBV-非HLH组患者治愈出院12例,好转出院33例。EBV-HLH组中有17例患者最终转归为淋巴瘤/白血病。

2.3 实验室检查

2.3.1 EBV病毒载量

EBV-HLH组患者EBV-DNA载量为 (5.42 ± 1.09) (lg拷贝/ml),EBV-非HLH组为 (5.19 ± 0.96) (lg拷贝/ml)。EBV-HLH组与EBV-非HLH组相比,EB病毒载量无统计学差异($t = 1.58, P = 0.118$)。

2.3.2 血常规

EBV-HLH组与EBV-非HLH组患者外周血细胞计数相比,白细胞、血小板计数及血红蛋白水平均低于后者($P < 0.001$)。EBV-HLH组有23例(67.6%)患者外周血有两系或两系以上血细胞减少,显著高于EBV-非HLH组2例(4.44%)($\chi^2 =$

35.77, $P < 0.001$)。

2.3.3 生化学指标

共有 62 例(78.5%)患者肝功能异常,其中 EBV-HLH 组 33 例 (97.1%),EBV-非 HLH 组 29 例 (64.4%), 两组相比有统计学差异 ($\chi^2 = 12.20, P = 0.001$)。EBV-HLH 组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、甘油三酯(TG)及总胆红素(TB)水平高于 EBV-非 HLH 组 ($P < 0.01$); 而血清白蛋白 (ALB)、总胆固醇(TC)及血钠(Na^+)水平低于 EBV-非 HLH 组($P < 0.01$, 图 1)。

2.3.4 骨髓涂片及血涂片

EBV-HLH 组中 25 例(25/30)患者骨髓涂片中出现噬血现象 (图 2A),EBV-非 HLH 组中 4 例(4/15)出现骨髓噬血现象,两组相比有统计学差异($P = 0.001$)。EBV-HLH 组中转归为淋巴瘤/白血病的患者 17 例,100%(17/17)有骨髓噬血现象,与未转归者(8/13)相比有统计学差异($P = 0.009$)。骨髓中出现噬血现象的患者血清铁蛋白中位数 5 230(282.3~205 000) $\mu\text{g/L}$, 明显高于骨髓中未出现噬血现象的患者 535.3(106~8 617) $\mu\text{g/L}$ ($Z = 3.53, P < 0.01$); 其 LDH 中位数 859(106~8 617)U/L,较骨髓中未出现噬血现象者 476.5(205~1 003)U/L 明显增高($Z = 1.99, P = 0.046$)。

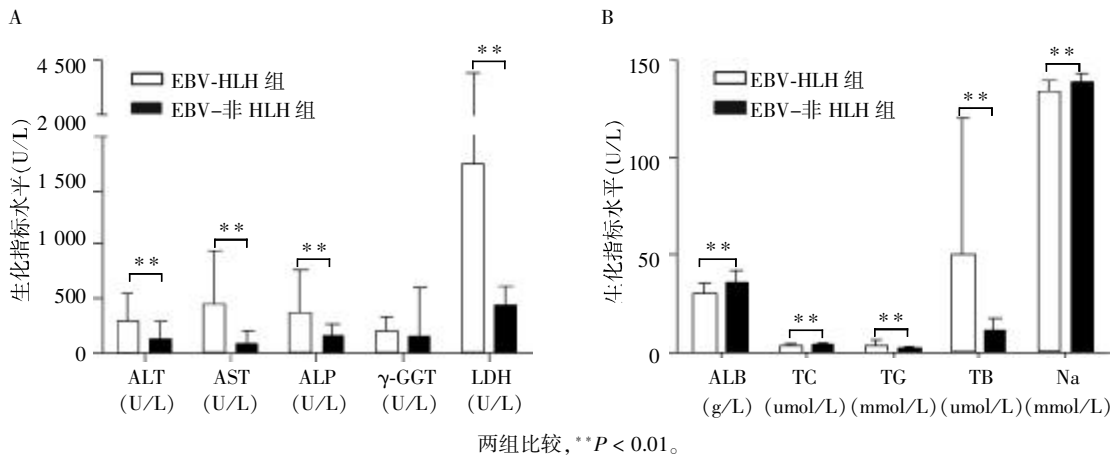
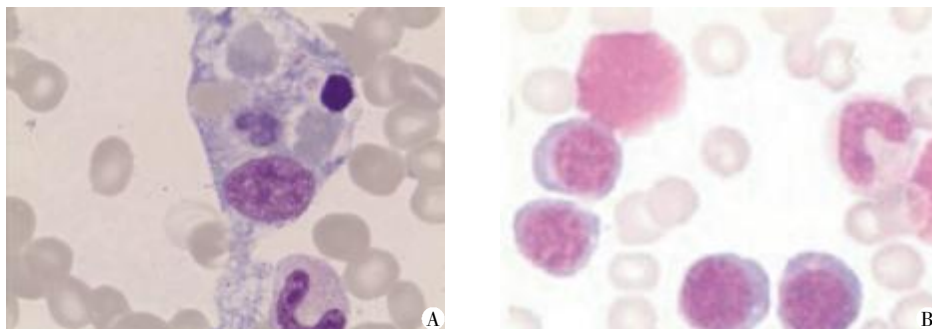


图 1 EBV-HLH 组与 EBV-非 HLH 组各生化指标比较

Figure 1 The comparison of Biochemical indicators between EBV-HLH group and EBV-non HLH group



A: 1 例 44 岁女性 EBV-HLH 患者的骨髓涂片,可见噬血细胞; B: 1 例 26 岁男性传染性单核细胞增多症患者的骨髓涂片,可见增生的单核细胞。

图 2 EBV-HLH 患者及传染性单核细胞增多症患者典型骨髓涂片(瑞士-吉姆萨染色, $\times 1\ 000$)

Figure 2 Typical bone marrow smears of patient with EBV-HLH or infectious mononucleosis(Switzerland-Giemsa Staining, $\times 1\ 000$)

2.3.5 血清铁蛋白(serum ferritin, SF)

本研究中,行 SF 检查者 58 例,EBV-HLH 组 93.9%(31/33) 患者出现高铁蛋白血症 ($SF > 500 \mu\text{g/L}$),明显高于 EBV-非 HLH 组(9/25)($\chi^2 = 22.31, P < 0.001$);EBV-HLH 组 SF 水平 282.3~205 000.0 ($27\ 757.49 \pm 46\ 539.37$) $\mu\text{g/L}$,EBV-非 HLH 组

58.7~4 320 (642.67 ± 895.97) $\mu\text{g/L}$, 两者相比差异有统计学意义($Z = 3.53, P < 0.001$)。

EBV-HLH 组转归为淋巴瘤/白血病的 17 例患者 SF 中位数为 20 200(596.0~205 000) $\mu\text{g/L}$,显著高于未转归者 2 505(282.3~67 000) $\mu\text{g/L}$ ($Z = 2.38, P = 0.017$)。对转归为淋巴瘤/白血病组及未转归组

患者的血清铁蛋白水平进行受试者工作特征曲线(ROC)分析,血清铁蛋白的临界值(cut-off值)为3 025 $\mu\text{g/L}$ 时,ROC曲线下的面积为 0.743 ± 0.087 (95%CI:0.571~0.914), $P = 0.017$, $\text{SF} \geq 3\ 025\ \mu\text{g/L}$ 预测EBV-HLH向淋巴瘤/白血病转归的敏感性为82.4%,特异性为62.5%。

2.3.6 凝血机制

51例患者行纤维蛋白原检测,EBV-HLH组55.9%(19/34)出现低纤维蛋白原血症($\text{FIB} < 1.5\ \text{g/L}$),显著高于EBV-非HLH组1例(1/17)($\chi^2 = 11.89, P = 0.001$)。EBV-HLH组患者纤维蛋白原平均水平明显低于EBV-非HLH组($Z = 4.39, P < 0.001$);而部分凝血酶原时间(APTT)及凝血酶时间(TT)较EBV-非HLH组明显延长($P < 0.05$,表1)。

表1 EBV-HLH组与EBV-非HLH组凝血功能比较

Table 1 The comparison of coagulation between EBV-HLH group and EBV-non HLH group

分组	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体($\mu\text{g/ml}$)	TT(s)	INR
EBV-HLH组(n=34)	16.64 \pm 18.42	43.90 \pm 16.75	1.76 \pm 1.77	1.61 \pm 2.88	28.41 \pm 19.95	1.18 \pm 0.22
EBV-非HLH组(n=17)	12.77 \pm 1.04	30.99 \pm 4.11	3.69 \pm 1.39	1.25 \pm 2.12	17.55 \pm 3.09	1.10 \pm 0.88
P值	0.336	< 0.001	< 0.001	0.908	0.001	0.320

2.3.7 免疫学指标及 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)

EBV-HLH组81.8%(18/22)患者外周血NK细胞比例较正常值减低($P = 0.005$),T淋巴细胞、B淋巴细胞比例与正常对照组相比无统计学差异(表2)。100%(12/12例)EBV-HLH患者sCD25水平高于2 400,中位数为17 447.55(3 688.1~4 7961.5)pg/ml,较正常对照组[(1 232 \pm 671)pg/ml]显著增高($Z =$

4.39, $P < 0.001$)。

EBV-HLH组 $\beta 2$ -MG水平 [(5.54 \pm 1.53)mg/L, $n = 12$]mg/L明显高于正常对照组 [(1.62 \pm 0.34)mg/L, $n = 17$]mg/L,($Z = 4.52, P < 0.001$)。

3 讨论

EB病毒在世界范围内普遍流行,95%的成年人

表2 EBV-HLH组与正常对照组间淋巴细胞亚群、sCD25水平比较

Table 2 The comparison of lymphocyte subset and soluble CD25 level between EBV-HLH group and normal control group

检测项目	CD4 ⁺ CD3 ⁺ T (%)	CD8 ⁺ CD3 ⁺ T (%)	CD19 ⁺ (%)	CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 (%)
正常对照组(n=30)	34.54 \pm 7.54	26.96 \pm 7.61	9.40 \pm 3.27	18.87 \pm 9.71
EBV-HLH组(n=22)	38.13 \pm 15.31	28.94 \pm 11.52	9.52 \pm 9.83	9.60 \pm 12.54
P值	0.338	0.501	0.960	0.005

感染过EBV,一旦感染,EB病毒无法完全清除,常表现为潜伏感染状态^[4]。在一定的条件或某些诱导因子的作用下,潜伏的EB病毒基因组被激活,从而导致慢性活动性EB病毒感染,临床上可表现为HLH、淋巴瘤、白血病、自身免疫性疾病等EB病毒相关疾病,其中EBV-HLH是原发感染或感染再激活所致的噬血细胞增生症,与其他EB病毒相关疾病相比,起病急,病情重,预后差^[2,5]。本研究中34例EBV-HLH患者,17例转归为淋巴瘤/白血病,随访半年内病死率高达76.5%。由于EBV-HLH发病机制尚未完全阐明,早期临床表现无特异性,本研究中两组患者均以发热为主要临床表现,同时伴有肝脾淋巴结肿大,因此,选择适当的实验室检测指标对EBV-HLH的早期诊断及预后判断有重要意义。

本研究EBV-HLH组有67.6%的患者出现外周血细胞两系或两系以上减低,97.1%的患者伴有肝功能异常,与EBV-非HLH组相比有显著性差异($P <$

0.01)。EBV导致HLH的发生主要与病毒侵犯T或(和)NK淋巴细胞有关,其结果是使杀伤性T淋巴细胞(CTL)及NK细胞失去清除病毒能力,致使淋巴细胞大量活化、增殖引起细胞因子的大量释放及其级联反应,激活巨噬细胞,诱发巨噬细胞吞噬血细胞^[6-7],引起外周血细胞减少;细胞因子风暴的结果可以导致多个器官功能受损,临床上出现肝功能损害及凝血功能障碍。本研究发现,EBV-HLH组患者ALT、AST、ALP、LDH、甘油三酯及总胆红素水平较EBV-非HLH组明显升高,而白蛋白、血钠及胆固醇水平较EBV-非HLH组明显减低($P < 0.01$,图1)。本组中55.9%出现低纤维蛋白原血症,其平均水平明显低于EBV-非HLH组,且APTT及TT较EBV-非HLH组明显延长($P < 0.01$,表1)。提示EBV感染患者需动态监测血常规、肝功能、凝血功能,警惕HLH的发生。

本研究中,100%(12/12)EBV-HLH组患者

sCD25 水平在起病初期即高于 2 400 pg/ml。sCD25 (sIL-2R)是一种重要的免疫抑制因子,主要来源于激活的淋巴细胞、NK 细胞及单核细胞,可与 mIL-2R 竞争结合 IL-2,从而抑制淋巴细胞克隆性扩增,并伴有 NK 细胞活性降低^[8-9]。EBV-HLH 患者 sCD25 水平升高主要是由于巨噬细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞过度激活所致,本组 sCD25 中位数为 17 447.55 (3 688.1~4 7961.5)pg/ml,死亡组高于非死亡组 (20 742.5 pg/ml vs 12 364.87 pg/ml),提示高水平的 sCD25 是 HLH 早期诊断的敏感指标,其升高水平与预后相关。本研究发现,81.8% (18/22)EBV-HLH 患者 NK 细胞比例减低,这与 EB 病毒直接侵犯 NK 细胞,致使细胞数量及活性减低相关。Filipovich 等^[10]认为 HLH 患者在 NK 细胞数量下降前可能已经出现 NK 细胞活性的减低,且 NK 细胞活性降低的发生率为 100%^[11],因此,NK 细胞比例及活性减低亦是 HLH 早期诊断的重要指标。

新版 HLH 诊断标准中对骨髓、脾脏或淋巴结中噬血现象的诊断价值进行了修订。1991 年版^[12]认为诊断 HLH 必须在肝、脾、淋巴结或骨髓中发现噬血现象。随着对疾病认识的进一步深入,2004 年国际组织细胞协会修订的 HLH 诊断标准^[3]及 2009 年美国血液病学会制定的诊断标准^[10]中,噬血现象仅作为诊断标准之一。本研究结果亦支持这一观点,EBV-HLH 组中有 83.3% (25/30) 的患者有骨髓噬血现象,而 EBV-非 HLH 组也有 26.7% (4/15) 患者骨髓中出现噬血细胞,可见,噬血现象并不是 HLH 的特有表现。本研究发现 EBV-HLH 组中转归为淋巴瘤/白血病的患者 17 例,100% (17/17) 发现有骨髓噬血现象,与未转归者 (8/13) 相比有统计学差异 ($P = 0.009$),提示骨髓噬血现象与疾病发生发展的程度相关。

血清铁蛋白是一种急性时相反应蛋白,主要分布在肝脏、脾脏和骨髓等网状内皮系统,具有调节铁代谢平衡、抗氧化等功能^[13]。HLH 时细胞因子风暴致肝细胞损害及骨髓中噬血细胞增多,受损肝细胞及骨髓中可释放铁蛋白至外周血,因此认为铁蛋白水平与炎症反应程度密切相关,是反映病情程度的重要预测因子。本研究中 EBV-HLH 组 SF 水平 282.3~205 000 (27 757.49 ± 46 539.37)μg/L,EBV-非 HLH 组 58.7~4 320 (642.67 ± 895.97)μg/L,两者相比有统计学差异 ($Z = 3.53, P < 0.001$),17 例转归为淋巴瘤或白血病的 EBV-HLH 患者的铁蛋白水平高于未转归者 ($P < 0.01$);ROC 曲线分析显示 SF ≥

3 025 μg/L 可以作为 EBV-HLH 向淋巴瘤/白血病转归的预测因素。本研究发现有骨髓噬血现象的患者,其 SF 及 LDH 水平明显高于无骨髓噬血现象者,两组相比有统计学差异。提示 SF 及 LDH 水平与骨髓噬血现象有相关性,两者水平越高,病情越重。

有报道噬血细胞综合征患者外周血 β2-MG 水平升高,且 β2-MG 升高程度与预后相关^[14-15],这一结果与本研究相一致。β2-MG 是细胞表面淋巴细胞抗原(HLA)的 β 链(轻链)部分,位于所有有核细胞的细胞膜上,特别是淋巴细胞和肿瘤细胞,使淋巴细胞增殖的各种情况均可使血清 β2-MG 浓度升高,因此本文认为动态观察 β2-MG 水平可作为判断病情程度的指标之一。

综上,EB 病毒感染患者应尽早进行 sCD25 及淋巴细胞亚群检测,sCD25 水平升高及 NK 细胞比例减低有助于 EBV-HLH 的诊断及鉴别诊断;EBV-HLH 患者病程中应监测血清铁蛋白变化,血清铁蛋白是反映病情程度的预测因子。

[参考文献]

- [1] Jeffrey I, Cohen MD. Epstein-barr virus infection [J]. N Engl J Med, 2000, 343(7): 481-492
- [2] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. Int J Hematol, 2007, 86(1): 58-65
- [3] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131
- [4] Young LS, Rickinson B. Epstein-Barr virus: 40 years on [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(10): 757-768
- [5] Xiao L, Xian Y, Dai B, et al. Clinical features and outcome analysis of 83 childhood Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-2004 protocol [J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2011, 32(10): 668-672
- [6] Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases [J]. Blood, 2012, 119(3): 673-686
- [7] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010 [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33(1): 35-39
- [8] Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S, et al. Regulatory CD56 (bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R alpha-targeted therapy

- multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Eur Rev Med Pharmac Sci, 2012, 16(13):1834-1839
- [6] Ho PL, Ho AY, Chow KH, et al. Epidemiology and clonality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from a healthcare region in Hong Kong [J]. J Hosp Infect, 2010, 74(4):358-364
- [7] Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a University Hospital, Taiwan [J]. Emerg Infect Dis, 2002, 8(8):827-832
- [8] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2):76-85
- [9] Rosenbaum P, Aureden K, Cloughessy M, et al. Guide to the elimination of multidrug-resistant acinetobacter baumannii transmission in Healthcare Settings [M]. Washington, DC: APIC, 2010
- [10] Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, et al. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States [J]. Microb Drug Resist, 2010, 16(3):209-215
- [11] Ye IJ, Huang CT, Shie SS, et al. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*; risk factors for appearance of imipenem resistant strains on patients formerly with susceptible strains [J]. PLoS one, 2010, 5(4):e9947
- [12] Hsu LY, Tan TY, Yam VH, et al. Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-Negative bacteria in Singaporean Hospitals [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(3):1173-1178
- [13] 王 敏, 覃章顺, 李先平, 等. 鲍曼不动杆菌喹诺酮类耐药基因突变分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(2):86-90
- [14] 郭 萍, 曹 彬, 刘颖梅, 等. 2007~2009 年住院患者临床分离菌耐药性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 10(6):462-467
- [15] 赵旺胜, 江淑芳, 顾 兵, 等. 南京地区鲍曼不动杆菌喹诺酮类药物耐药基因突变的研究 [J]. 临床检验杂志, 2007, 25(2):90-92
- [16] 徐小用, 马立苏, 苏建荣. 多重耐药鲍曼不动杆菌耐药情况及治疗选药 [J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10:572-574
- [17] 朱建洲, 林广民, 张晓红. 鲍曼不动杆菌临床分布及耐药性变迁 [J]. 中国临床研究, 2012, 25(9):904-905
- [收稿日期] 2013-01-19

(上接第 801 页)

- (daclizumab) in multiple sclerosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(15):5941-5946
- [9] 张丽娟, 仇红霞. 可溶性白细胞介素-2 受体在恶性血液病中的表达及意义 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2010, 33(5):453-455
- [10] Filipevich A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2009, 1(1):127-131
- [11] 王菱菱, 胡映歆, 陈纬凤. 可溶性 IL-2 受体及 NK 细胞活性在噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症中的意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(2):401-404
- [12] Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. The FHL Study Group of the Histiocyte Society Semin Oncol, 1991, 18(1):29-33
- [13] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(6):1227-1235
- [14] Tong H, Ren Y, Liu H, et al. Clinical characteristics of T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison of T-cell lymphoma with and without hemophagocytic syndrome [J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49(1):81-87
- [15] Nagura E. Prognostic factors in multiple myeloma [J]. Nihon Rinsho, 2007, 65(12):2351-2356
- [收稿日期] 2013-02-17