

· 临床研究 ·

儿童噬血细胞综合征伴中枢神经系统受累临床及生存分析

黄 婕¹, 王 楠¹, 吴 鹏¹, 张晓军², 方拥军^{1*}¹南京医科大学附属儿童医院血液肿瘤科,²放射科,江苏 南京 210008

[摘要] 目的:了解儿童噬血细胞综合征[又称噬血细胞性淋巴细胞组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)]伴中枢神经系统(central nervous system, CNS)受累临床特点及预后。方法:回顾性分析2008年11月—2017年12月就诊于南京医科大学附属儿童医院的112例HLH患儿中发生CNS受累的29例患儿的临床表现、脑脊液检查结果、CNS影像学结果、治疗方案及转归资料,进行预后及生存分析。结果:29例CNS-HLH患儿中22例(84.1%)伴有严重的神经精神症状,多表现为抽搐和意识不清。28例进行脑脊液检查和CNS影像学检查,其中18例(62.0%)伴有脑脊液检查异常,9例(32.1%)头颅CT或MRI出现异常信号,17例(60.7%)出现脑萎缩及脑沟宽深、脑室饱满等表现。112例HLH患儿5年累积生存率为75.9%,生存曲线Log-rank检验提示CNS-HLH总体生存较非CNS受累患儿差($\chi^2=3.936, P=0.047$)。接受HLH-2004/94方案治疗的23例CNS-HLH患儿鞘注组($n=17$)总体生存显著优于未鞘注组($n=6$)($\chi^2=6.003, P=0.014$)。Cox回归多因素分析提示未进行鞘内注射、血红蛋白 ≤ 60 g/L是影响CNS-HLH儿童预后的独立危险因素。结论:CNS-HLH总体预后差,HLH患儿需全面评估CNS受累情况,未接受鞘内注射和重度贫血为CNS-HLH的独立预后因素。

[关键词] 噬血细胞综合征;中枢神经系统;儿童**[中图分类号]** R733.7**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)08-1176-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20200816

Clinical features and outcomes of central nervous system involvement of children with hemophagocytic syndrome

HUANG Jie¹, WANG Nan¹, WU Peng¹, ZHANG Xiaojun², FANG Yongjun^{1*}¹Department of Hematology and Oncology, ²Department of Radiology, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical characteristics and outcomes of central nervous system (CNS) involvement in pediatric patients with hemophagocytic syndrome, also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). **Methods:** A total of 112 pediatric patient who were newly diagnosed with HLH at the Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University during November 2008 to December 2017 were retrospectively evaluated for CNS involvement. Neurological symptoms, cerebrospinal fluid (CSF) findings, neuroradiological results and treatment outcome were analyzed. **Results:** About 84.1% patients (22/29) with CNS-HLH in our study had neurologic manifestation. The most two common symptoms were seizures and disturbance of consciousness. CSF analysis and neuroradiological studies were performed in 28 patients. The results showed that 18 patients (62.0%) had CSF abnormalities, 9 patients (32.1%) presented nodular or diffuse signal abnormalities, while 17 patients (60.7%) had cerebral atrophy, mild ventriculomegaly or other signs of chronic changes. Five-year cumulative survival rate of 112 patients with HLH was 75.9%. Patients with CNS involvement showed poor overall survival compared to those without CNS involvement ($\chi^2=3.936, P=0.047$). Overall survival of CNS-HLH who did not receive intrathecal therapy was inferior to those who received intrathecal therapy ($\chi^2=6.003, P=0.014$). Cox multivariate analysis showed that absence of intrathecal therapy and severe anemia (Hb ≤ 60 g/L) at diagnosis were independent risk factors in pediatric CNS-HLH. **Conclusion:** CNS involvement is associated with poor prognosis in pediatric patients with HLH. Children with HLH require overall assessment of neurological involvement and appropriate therapy. Lack of intrathecal therapy and severe anemia are related to poor prognosis.

[Key words] hemophagocytic syndrome; central nervous system; child**[基金项目]** 国家自然科学基金(81670155)

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(08): 1176-1180, 1209]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: fuj322@189.cn

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),又称为噬血细胞性淋巴细胞组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是以过度失控的免疫反应介导的包括发热、肝脾肿大、血细胞减少、肝脾淋巴组织见到噬血现象为特点的致命性临床综合征^[1]。HLH病因学分类通常分为原发性或家族性HLH和继发性HLH。无论是原发性还是继发性HLH均有可能出现中枢神经系统(central nervous system, CNS)受累。各个中心报道的HLH出现CNS受累发生率的变异度较大,为10%~73%不等。噬血细胞综合征伴中枢神经系统受累(CNS-HLH)既可以出现于HLH起病初期也可出现于HLH治疗过程中。为了解儿童CNS-HLH临床表现及预后因素,本研究对2008年11月—2017年12月就诊于南京医科大学附属儿童医院的112例HLH患儿病例进行了回顾性分析,报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

2008年11月—2017年12月南京医科大学附属儿童医院血液肿瘤科及重症监护病房依据HLH-2004诊断标准^[2]确诊的112例HLH患儿中,29例(25.8%)符合CNS-HLH诊断标准。其中男22例,女7例,男女比例约为3.1:1,中位年龄1岁5个月(21 d~11岁6个月)。CNS-HLH诊断标准参考噬血细胞综合征中国专家联盟和中华医学会儿科学分会血液学组制定的噬血细胞综合征诊治中国专家共识(2018版):①神经和/或精神症状,如易激惹、惊厥、癫痫、脑膜刺激征、意识改变、共济失调、偏瘫等;②CNS影像学异常,头颅MRI提示脑实质或脑膜异常改变;③脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)异常,CSF细胞>5个/ μL 和/或蛋白质升高>350 mg/L^[2](排除电解质紊乱、心脏疾病)。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,研究起点为确诊HLH日期,研究终点为末次随访或死亡日期。收集患儿性别、年龄、CNS临床表现、脑脊液检查结果、CNS影像学结果、脑电图、治疗方案及转归信息。本研究得到南京医科大学附属儿童医院伦理委员会批准。

1.3 统计学方法

采用SPSS20.0进行统计分析,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验分析组间差异。对CNS-HLH受累危险因素用Logistic回归进行分析,对CNS-HLH预后危险因素用Cox回归进行单因

素和多因素分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病因分析

29例CNS-HLH患儿中有20例(68.9%)为感染相关,感染相关中15例为EB病毒感染,3例巨细胞病毒感染,2例支原体感染,1例同时血培养结果为流感嗜血杆菌,7例(24.1%)病因不明,1例复发后骨髓提示侵袭性淋巴瘤。由于早期没有开展二代测序,未对所有患儿进行原发性HLH相关基因检测,仅1例发现STXBP2基因突变,确诊为原发性HLH。

2.2 临床表现及辅助检查

2.2.1 临床症状

29例中22例(81.4%)伴有神经和/或精神症状,主要表现为抽搐或局部抽搐(17例)、昏迷/意识不清(4例)、精神症状(2例)、肢体静止性震颤(1例)、口齿不清(1例)。排除电解质紊乱、心脏疾病。

2.2.2 脑脊液检查

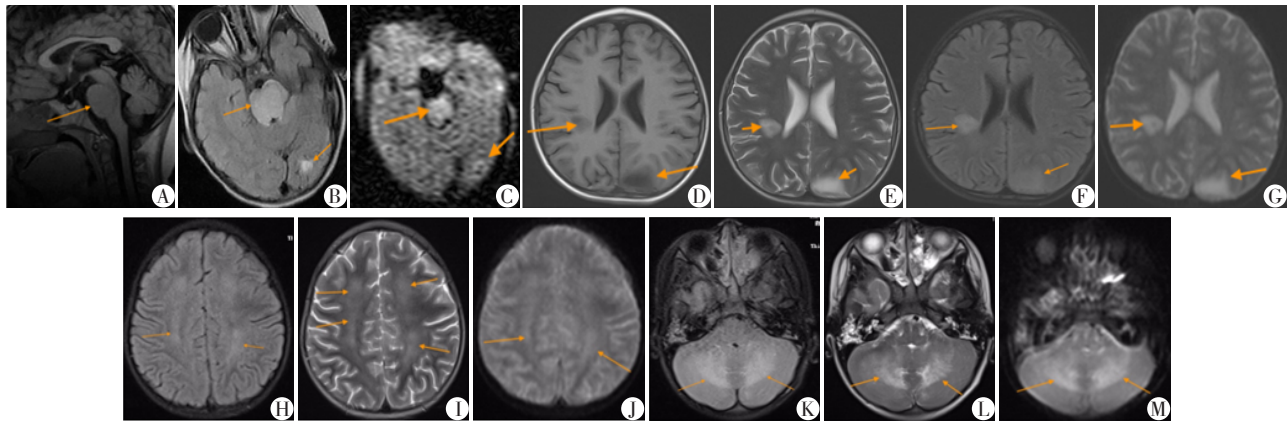
29例中1例因入院时病情危重凝血异常未行腰穿,无脑脊液资料,余28例中18例(62.0%)伴有脑脊液检查异常,其中17例细胞数升高,8例脑脊液蛋白升高,2例脑脊液细胞形态学见到噬血现象。2例脑脊液培养阳性,均为屎肠球菌。

2.2.3 神经影像学及脑电图

29例中1例未做头颅影像学评估,余28例中9例(32.1%)头颅核磁共振出现异常信号,表现为多发异常信号影,多发长T2信号或T2信号增高,低密度影、脑干弥漫肿胀等,典型病例表现见图1。17例(60.7%)头颅CT或MRI出现脑萎缩及脑沟宽深、脑室饱满等表现。2例(7.1%)头颅CT未见异常。5例进行脑电图检查,其中1例为界限脑电图,其余4例提示异常,表现为痫样放电、正常背景活动消失、广泛慢波发放。

2.3 治疗及转归

由于病情危急程度不同,29例CNS-HLH患儿中23例接受HLH-2004/94方案治疗(均未接受造血干细胞移植),6例予抗感染对症及丙种球蛋白、糖皮质激素、血液净化等治疗。接受HLH2004方案的患儿中17例行甲氨蝶呤+地塞米松鞘内注射,6例未进行鞘内注射。未进行鞘注主要原因,3例病情过于危重,进展迅速,或伴有严重凝血能障碍而无条件鞘注;另3例因仅有发热过程中一过性抽搐,无其他神经系统表现及脑脊液和影像学检查异常未常规鞘注。



A~C:病例3头颅MRI(A:T1WI矢状位示桥脑肿胀、增粗,信号偏低;B:T2WI横断位示脑干及左侧枕叶斑片状高信号;C:DWI横断位示脑干及左侧枕叶斑片状高信号);D~G:病例28头颅MRI示左枕叶及右侧侧脑室旁可见斑片状异常信号(D:T1WI低信号;E:T2WI高信号;F:FLAIR高信号;G:DWI高信号);H~M:病例19头颅MRI示双侧半卵圆中心斑片状高信号(H:FLAIR横断位;I:T2WI横断位;J:DWI横断位),双侧小脑半球皮层及皮层下斑片状高信号(K:FLAIR横断位;L:T2WI横断位;M:DWI横断位)。

图1 儿童HLH伴CNS受累头颅MRI影像

Figure 1 Magnetic resonance images of pediatric HLH with CNS involvement

所有112例HLH患儿随访至2018年12月31日,中位随访时间21个月(最短3d,最长113个月),存活70例,死亡24例,失访18例。29例CNS-HLH患儿存活14例,死亡11例,失访4例。存活14例中4例存在继发性癫痫并伴脑电图异常,治疗过程中服用抗癫痫药,2例治疗结束后顺利停用抗癫痫药未出现反复,另2例存在神经系统后遗症,均表现为继发性癫痫,其中1例伴有下肢瘫痪。

2.4 预后因素分析

用Logistic回归对112例患儿的发病初期临床指标与CNS受累的发生进行分析,结果表明年龄<1岁($P=0.047$)、脾脏 ≥ 5 cm($P=0.036$)为CNS-HLH的危险因素(表1)。

构建Cox回归模型对影响CNS-HLH预后的危险因素进行单因素和多因素分析,单因素分析结果表明,是否进行鞘内注射、血红蛋白(Hb) ≤ 60 g/L、总胆红素(TBIL) ≥ 34.2 $\mu\text{mol/L}$ (2倍正常参考值)具有统计学意义。将这些因素再次引入Cox回归模型进行多因素分析,结果表明是否鞘内注射、Hb ≤ 60 g/L是影响CNS-HLH的独立预后因素(表2)。

用Kaplan-Meier法进行生存分析,结果显示112例患儿5年累积生存率为75.9%(图2A),CNS受累组和非CNS受累组5年累积生存率分别为65.3%和79.4%,两者差异有统计学意义($\chi^2=3.936, P=0.047$,图2B)。对CNS-HLH组接受HLH-2004/94方案治疗的病例($n=23$)是否接受鞘内注射进一步用Ka-

表1 CNS-HLH患儿受累风险因素分析

Table 1 Risk factors of CNS involvement in children with HLH

风险因素	B	SE	Wald	P值	OR(95%CI)
年龄<1岁	-1.325	0.668	3.932	0.047	0.266(0.072~0.985)
脾脏 ≥ 5 cm	-2.252	1.072	4.414	0.036	0.105(0.013~0.860)

表2 CNS-HLH预后影响因素Cox回归分析结果

Table 2 Results of Cox regression analysis of prognostic factors on pediatric HLH with CNS involvement

影响因素	B	SE	Wald	P值	OR(95%CI)	
单因素 Cox	脾脏 ≥ 5 cm	1.630	0.842	3.749	0.053	5.103(0.980~26.567)
	鞘注	-1.576	0.718	4.813	0.028	0.207(0.051~0.845)
	Hb ≤ 60 g/L	2.364	0.742	10.139	0.001	10.628(2.481~45.529)
	TBIL ≥ 34.2 $\mu\text{mol/L}$	1.566	0.739	4.425	0.035	4.738(1.112~20.185)
多因素 Cox	鞘注	-1.971	0.961	4.630	0.031	0.139(0.023~0.839)
	Hb ≤ 60 g/L	2.674	0.874	9.352	0.002	14.494(2.612~80.424)

plan-Meier法进行生存分析,鞘注组($n=17$)和未鞘注组($n=6$)5年累积生存率分别为70.6%和33.3%,Log-rank检验提示两组生存曲线存在显著性差异,鞘注组总生存显著优于未鞘注组($\chi^2=6.003, P=0.014$,图2C)。

3 讨论

HPS或HLH是由于机体存在细胞毒T淋巴细胞和NK细胞功能失调,在感染及其他因素的触发下,Th1细胞、单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞持续

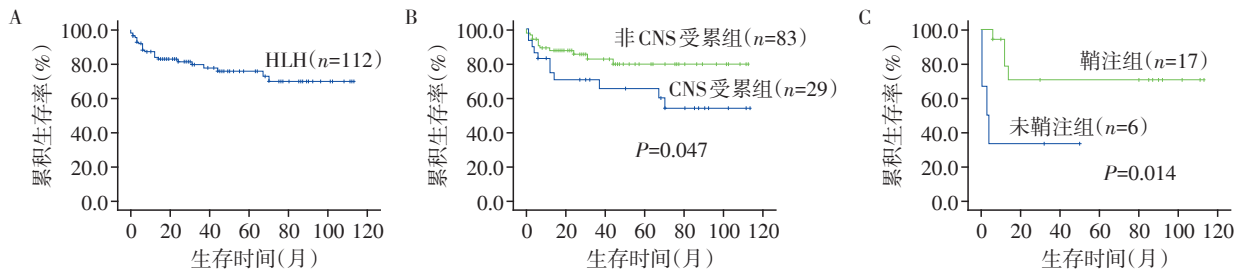


图2 Kaplan-Meier生存曲线分析

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of pediatric HLH

活化,分泌大量细胞因子,产生高细胞因子血症,导致多器官过度的炎症反应和组织损伤所引起的一系列严重的临床综合征。随着对HLH认识的加深,HLH患者CNS受累有陆续报道,且CNS受累发生率各不相同。本研究CNS受累患儿在同期诊断的HLH中发生率为25.8%。来自我国的一项针对成年CNS-HLH患者的单中心研究报道CNS受累的发病率为20.7%^[3]。另一项中国儿童HLH多中心临床回顾性研究则报道了14.2%的儿童HLH伴有CNS受累^[4]。CNS受累发生率差异的原因在于:首先,部分患者因病情危重或进展迅速无条件进行脑脊液检查或CNS影像学检查;其次,已有研究多为回顾性研究,早期对CNS受累的认识不足,也导致一些医疗中心仅对出现CNS临床表现的患者进行脑脊液检查及影像学评估;此外,对HLH逐步认识的过程中CNS受累的诊断标准不统一,也可能导致CNS-HLH发病率的差异。

儿童HLH最常见的诱发因素为感染,本组29例CNS-HLH患儿68.9%在起病时均有感染,EB病毒感染最为多见,1例患儿接受系统治疗40周疗程结束后复发,骨髓提示侵袭性NK细胞淋巴瘤可能,仅1例患儿基因结果STXP2提示为原发性HLH。需要重视的是尽管儿童HLH最多见的触发因素是感染,尤其EB病毒感染^[5],但对2年内起病的危重HLH,需要尽早进行基因检查以排除原发性HLH。

HLH所致CNS受累临床表现多样。本研究中82.1%(22例)的CNS-HLH患儿伴有神经精神症状,表现多样,其中抽搐或局部抽搐最为常见,其次为昏迷/意识不清和精神症状,其他表现有凝视、口齿

不清、肢体运动障碍、静止性震颤等。一项对179例HLH患儿CNS受累情况的研究也同样发现最多见的神经系统表现为抽搐和意识障碍,同时约半数患儿伴有不止一种神经系统表现^[6]。HLH发生CNS受累可导致脑脊液检查异常,主要表现为脑脊液细胞数升高和/或蛋白水平升高。本研究中CNS-HLH患儿62%(22例)伴有脑脊液异常,细胞数升高较蛋白升高更为多见,其中2例(6.8%)CNS-HLH患儿脑脊液细胞形态学见到噬血现象。国内其他研究未对CSF噬血现象进行描述^[6-8]。噬血现象是巨噬细胞吞噬红细胞、血小板和白细胞的现象,镜下病理可见到巨噬细胞胞浆内吞噬的血细胞或血细胞碎片。噬血现象可以出现在HLH患者的骨髓、肝脾、淋巴结中,也被列入了HLH的诊断标准^[9]。一项来自原发性HLH伴有CNS受累的研究报道,在24%的患者脑脊液中发现噬血现象^[10]。脑脊液中的噬血现象是否与HLH的严重程度和持续时间相关尚不清楚,还需要更多研究予以证实。

神经影像学在CNS-HLH诊断中起到非常重要的作用。本研究发现32.1%的CNS-HLH患者出现明显CNS影像学异常,表现为不同区域的异常信号,包括T2信号异常和低密度影,部分病例有脑干弥漫性肿胀、脑水肿等严重表现,2例患儿伴有颅内出血。除上述异常信号外,不少患儿还出现一些慢性改变,如脑萎缩、脑沟宽深等。一项来自澳大利亚的研究发现,原发性HLH患者出现脑萎缩伴有白质信号异常、脑室扩大及硬膜下积液^[11],该研究也同时发现MRI改变随着病情进展而加剧,但1例患者在接受造血干细胞移植后随着HLH病情的改

善, MRI 表现获得一定程度的恢复^[11]。可见 HLH 神经影像学表现多样,对确诊 HLH 的患者均应尽早进行 CNS 影像学评估,重视影像学改变,对有 CNS 影像学异常的患者应注意治疗后的追踪随访。

本研究对 HLH 儿童发生 CNS 受累的危险因素进行了分析,结果表明诊断时年龄 ≤ 1 岁及脾脏肋下 ≥ 5 cm 是发生 CNS-HLH 的危险因素。CNS 受累的发生机制可能与儿童中枢神经系统的发育特点(低年龄)及炎症风暴强度(脾肿大)有关,但还需要更多的临床数据及基础研究予以证实。但本研究也存在一定局限性,由于是回顾性分析近 10 年的临床资料,受制于检查条件的限制,本组患儿仅 4 例送检二代测序,以检测原发性 HLH,其中 1 例确诊为原发性 HLH(STXBP2 基因突变),无法分析基因突变对 CNS 受累的影响。

HLH 临床进展迅速,临床表现和病因异质性强,因此不同的研究均对影响 HLH 预后的危险因素进行了分析。本研究显示,CNS-HLH 患儿总体生存显著差于无 CNS 受累患儿。来自不同国家的多个研究对 HLH 预后因素进行分析,结果均提示 CNS 受累为 HLH 独立预后因素^[4,12-13]。目前单纯针对 CNS-HLH 的治疗并无循证指南,也无专门研究 CNS-HLH 的前瞻性临床研究数据。HLH 全身治疗方案的基本组成药物地塞米松和依托泊苷均有较好的血脑屏障通过率,有利于 CNS-HLH 的控制。同时,在当前的 HLH 系统治疗指南中鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松已成为 CNS-HLH 的初始基本治疗^[12,14]。既往对 CNS-HLH 的界定不明确,部分患者起病急,进展迅速,病初伴有严重凝血功能障碍等原因均导致部分患者未接受鞘内注射。本组 23 例接受 HLH-2004 方案治疗的 CNS-HLH 患儿进行 Cox 回归多因素分析结果表明,是否鞘注及 Hb ≤ 60 g/L 为独立预后因素。23 例患儿中 17 例接受了每周 1 次共 4 次的鞘内注射,其余 6 例未接受鞘注。未接受鞘注者总体生存明显较接受鞘注者差,与国内其他中心报道相似^[8]。当前大多数研究均揭示鞘注对 CNS-HLH 预后有良好的影响作用,但由于 HLH 常常起病时即病情危重,治疗常以挽救生命为目标,难以设计随机对照研究,所以现有资料均为非随机对照研究数据,鞘内注射甲氨蝶呤和糖皮质激素的疗程个体化和对脑实质侵犯的作用尚需要更多的研究予以探索。对基础全身化疗加鞘内注射后 CNS 受累表现进展和持续的患者,也可尝试选择脉冲式大剂量糖皮质激素、阿仑单抗(Alemtuzumab)、鲁索尼替尼(Ruxoli-

tinib)和抗 γ 干扰素抗体等靶向治疗方法^[15]。CNS 受累不但影响 HLH 患者的生存,还可能导致严重的神经系统后遗症。本组存活的 14 例 CNS-HLH 患儿中 2 例(14.2%)伴有神经系统后遗症,均表现为癫痫发作,其中 1 例下肢瘫痪无法行走。另一项对 HLH-94 方案治疗效果的长期随访研究表明,19% 的患者遗留神经系统后遗症,而家族性 HLH 中这一比例更高(31%)^[16]。

在 HLH 发病初期和病程中准确识别 CNS-HLH,并给予及时适宜的治疗,有助于改善 CNS-HLH 患者的总体生存。应加强对儿童患者不典型神经精神异常表现的觉察,对于确诊 HLH 的患者无论是否有神经精神症状均需将 CNS 影像学评估做为基线评估内容之一,对病情允许无禁忌证的 HLH 患儿需尽早进行脑脊液检查。每周 1 次甲氨蝶呤和地塞米松鞘内注射有利于改善 CNS-HLH 儿童的预后,而对影像学异常则需进行定期随访。原发性 HLH 伴 CNS 受累患者或可受益于早期造血干细胞移植。最新 HLH 诊疗规范已将 CNS 受累作为造血干细胞移植的适应证,但也应注意患儿 CNS 受累表现的复杂性和异质性,治疗策略的选择需分析是否存在 HLH 相关基因异常,除临床表现外是否同时存在 CSF 和影像学异常、NK 细胞功能缺陷等等因素进行综合判断。同时,尤其对于儿童 HLH,除癫痫、瘫痪等神经系统严重后遗症外,还需重视 CNS 受累对存活者神经认知发育的影响。亟待更多多中心、大样本的临床研究对 CNS-HLH 的预后因素进行深入分析,为未来 HLH 诊治提供参考依据。

[参考文献]

- [1] EMILE J F, ABLA O, FRAITAG S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages [J]. *Blood*, 2016, 127(22): 2672-2681
- [2] 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组. 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
- [3] SONG Y, PEI R J, WANG Y N, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective analysis of 96 patients in a single center [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(7): 776-783
- [4] XU X J, WANG H S, JU X L, et al. Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: a retrospective multicenter (下转第 1209 页)

- (12): 1119-1120
- [5] 倪国骅, 吴学健, 张德洪, 等. 足部奇养指与足背皮瓣联合移植再造拇指及修复手部皮肤缺损[J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(9): 1097-1101
- [6] 周志忠, 谭杰文, 刘河军. 星状神经节阻滞对脑血流影响的 Meta 分析[J]. 中国康复医学杂志[J], 2012, 27(7): 648-650
- [7] SHALE C M, TIDWELL J E 3rd, MULLIGIAN R P, et al. A nation wide review of the treatment patterns of traumatic thumb amputations[J]. *Ann Hast Surg*, 2013, 70(6): 647-651
- [8] 韩流, 王宏宇, 石莉, 等. 超声引导颈横突旁阻滞与颈浅丛复合臂丛阻滞在锁骨手术中的对比研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(12): 1544-1546
- [9] SÁNCHEZ A J, HERNÁNDEZ - HERNÁNDEZ M A, JÁUREGUI SOLÓRZANO R A, et al. Stellate ganglion block as rescue therapy in refractory vasospasm after sub-arachnoid hemorrhage[J]. *Med Intensiva*, 2017, 43(7): 437-439
- [10] 白志勇, 李水清, 张华斌, 等. 超声引导下星状神经节阻滞联合药物治疗颈源性头痛的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(6): 434-436
- [11] ŞAHİN Ö F, TARIKÇI KILIÇ E, AKSOY Y, et al. The importance of perfusion index monitoring in evaluating the efficacy of stellate ganglion blockage treatment in Raynaud's disease[J]. *Libyan J Med*, 2018, 13(1): 1422666
- [12] 王彬, 张高峰, 尹曾, 等. 连续星状神经节阻滞对老年髋关节置换术患者血浆 S-100 β 、NSE 蛋白和术后认知功能的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(17): 7780-7783

[收稿日期] 2019-09-04

(上接第 1180 页)

- study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(4). doi: 10.1002/pbc.26264
- [5] 杜兴冉, 徐晓, 周晗, 等. 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[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(6): 797-811
- [6] ZHAO Y Z, ZHANG Q, LI Z G, et al. Central nervous system involvement in 179 Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(15): 1786-1792
- [7] CAI G, WANG Y, LIU X, et al. Central nervous system involvement in adults with haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center study[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(8): 1279-1285
- [8] 文凤云, 肖莉, 宪莹, 等. 中枢神经系统受累的噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(10): 848-852
- [9] GARS E, PURINGTON N, SCOTT G, et al. Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2018, 103(10): 1635-1641
- [10] DEIVA K, MAHLAOUI N, BEAUDONNET F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Neurology*, 2012, 78(15): 1150-1156
- [11] GUANDALINI M, BUTLER A, MANDELSTAM S. Spectrum of imaging appearances in Australian children with central nervous system hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(2): 305-310
- [12] KOH K N, IM H J, CHUNG N G, et al. Clinical features, genetics, and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Korea: report of a nationwide survey from Korea Histiocytosis Working Party[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94(1): 51-59
- [13] TROTTESTAM H, BERGLOF E, HORNE A, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101(3): 313-318
- [14] EHL S, ASTIGARRAGA I, VON BAHR GREENWOOD T, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: Consensus statements by the HLH steering committee of the histiocyte society[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5): 1508-1517
- [15] HORNE A, WICKSTROM R, JORDAN M B, et al. How to treat involvement of the central nervous system in hemophagocytic lymphohistiocytosis? [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(1): 3
- [16] TROTTESTAM H, HORNE A, ARICO M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4577-4584

[收稿日期] 2019-12-25