

# 以肝功能损伤为首发表现的妊娠合并噬血细胞综合征1例

尹宁宁, 蒲琳, 向攀, 张铭, 郝京京, 刘景院 (首都医科大学附属北京地坛医院 重症监护室, 北京 100015)

**摘要:** 噬血细胞综合征是由免疫功能紊乱引起的一种致命性的临床综合征。主要表现为发热、全血细胞减少及脾大, 可在骨髓或其他组织发现噬血细胞现象, 其诊断主要依据临床表现及实验室的相关检查结果。本文报道1例以肝功能损伤为首发表现的妊娠合并噬血细胞综合征患者, 经糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗后病情好转。

**关键词:** 噬血细胞综合征; 妊娠; 肝功能损伤

## A case report of hemophagocytic lymphohistiocytosis first presenting as liver injury during pregnancy

YIN Ning-ning, PU Lin, XIANG Pan, ZHANG Ming, HAO Jing-jing, LIU Jing-yuan (Intensive Care Unit, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a fatal clinical syndrome which is caused by dysregulated immune response. It is mainly characterized by fever, pancytopenia, splenomegaly and hemophagocytosis in bone marrow or other tissues. The diagnosis of HLH depends on clinical signs and laboratory findings. This article reported a case of HLH first presenting as liver injury during pregnancy who were successfully treated with steroids and gamma-globulin.

**Key words:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Pregnancy; Liver injury

噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种单核巨噬系统反应性增生的组织细胞疾病, 主要是由于细胞毒杀伤细胞及自然杀伤细胞功能缺陷造成抗原清除障碍, 单核巨噬系统接受持续抗原刺激而过度活化增殖, 产生大量炎症细胞因子而导致的一组临床综合征。噬血细胞综合征主要表现为发热、脾大、全血细胞减少、高甘油三酯、低纤维蛋白原以及高血清铁蛋白, 并可在骨髓、脾脏或淋巴结组织活检中发现噬血现象<sup>[1]</sup>。遗传性或获得性免疫功能异常均可引起噬血细胞综合征, 前者多见于婴幼儿时期。穿孔素、突触融合蛋白11(syntaxin-11)、神经突触前膜胞内蛋白MUNC13-4及MUNC18-2在淋巴细胞的细胞毒作用中发挥重要作用<sup>[2]</sup>; 病毒、细菌、淋巴瘤、结缔组织病及免疫抑制剂的应用均可引起获得性噬血细胞综合征<sup>[3]</sup>。妊娠合并噬血细胞综合征较罕见, 病因复杂多样, 临床表现非特异性, 可造成多器官

功能障碍, 甚至导致胎儿及孕妇的死亡, 故早期识别及干预十分重要。本文报道1例以肝功能损伤为首发症状的妊娠合并噬血细胞综合征并分析疾病进展, 总结经验, 以期对妊娠合并噬血细胞综合征的诊疗提供参考。

## 1 病例资料

1.1 主诉 患者女, 29岁, 护士, 孕26<sup>+</sup>周, 因“恶心、呕吐8天, 发热6天, 皮肤黄染3天”于2017年5月15日入院。

1.2 现病史 患者入院8天前恶心、呕吐, 6天前发热, 体温最高38.5℃, 无咳嗽、咳痰, 无腹泻, 无尿频、尿急、尿痛, 当地医院予氨苄西林舒巴坦和青霉素治疗、服用小柴胡退热, 但体温随后再次升高。3天前发现皮肤、巩膜黄染, 尿色深黄, 外院检查肝功能示: ALT 1383 U/L, AST 2088 U/L, TBil 120.1 μmol/L。

1.3 既往史 患者既往体健, 无病毒性肝炎和自身免疫性疾病史, 无高血压、糖尿病和心脏疾病。孕2产0, 末次月经2016年11月9日, 定期孕期检查均正常。1个月前曾食用爆炒花蛤。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.01.016

基金项目: 2016年度首都医科大学附属北京地坛医院内科研基金项目(启航计划)(DTQH201604)

通讯作者: 蒲琳 Email: pulin1103@163.com

**1.4 辅助检查** 入院时体温37.9℃, 体重48 kg, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 皮肤和巩膜中度黄染, 未见皮疹, 咽部红肿, 口腔黏膜可见粟粒样白斑, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 心脏未闻及病理性杂音, 腹膨隆, 无腹肌紧张, 肝脾未见明显肿大, 胎心135~150次/分, 双下肢无水肿。入院血化验示血常规正常, 血脂、铁蛋白高, AST/ALT升高、高胆红素血症、降钙素原(procalcitonin, PCT)和C反应蛋白升高。肝炎病毒(甲型、乙型、丙型、丁型、戊型)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)病毒及甲型流感病毒阴性, 细小病毒B19 DNA定量< 250拷贝/ml, 血培养、尿培养阴性, 支原体抗体、衣原体抗体、嗜肺军团菌抗体阴性, 可提取性核抗原(extractable nuclear antigen, ENA)谱、抗中性粒细胞胞浆抗体、自身免疫性肝病等指标阴性, 咽拭子可见真菌孢子, 腹部超声示脾大(脾长140 mm, 脾厚38 mm), 肝脏大小、形态正常。产科超声正常。入院后各项检查结果见表1。

**1.5 入院后诊疗经过** 入院后诊断为发热、黄疸原因待查, PCT高, 发热, 胸CT示: 双肺下叶胸膜处斑片、条索影(图1)。予美罗培南1 g/8 h治疗。患者肝酶水平缓慢下降, TBil每日升高速度约23.6 μmol/L, 仍每日发热(体温37.5~38.7℃)。入院后第6天, 患者体温38.7℃, HGB 108 g/L, 白细胞、血小板较前变化不大。考虑病毒感染可能性大, 无明确细菌感染证据, 停用抗生素。入院第9天因高热给予地塞米松5 mg及物理降温, 其后2日未发热。入院第12天, 再次发热, 并发现血液三系较前显著下降(WBC  $3.71 \times 10^9/L$ , HB 87 g/L, PLT  $73.4 \times 10^9/L$ )。行骨髓涂片检查示: 吞噬细胞增多, 占7%, 异淋巴细胞占2%(图2), Fib 1.36 g/L, NK细胞活性4%。根据HLH-2004诊断标准<sup>[4]</sup>, 满足以下2条中任意1条, 诊断即可成立。

患者经分子生物学检查明确存在家族性/已知遗传缺陷(已知的HPS遗传缺陷包括PFR1、UNC13D、SH2D1A、RAB27A、LYST以及STX11等基因突变)即可确立诊断。

至少需满足以下8项标准中的5项: ①发热超过1周, 高峰值达38.5℃以上; ②脾大; ③两系或三系血细胞减少(Hb < 90 g/L, PLT <  $100 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值 <  $1.0 \times 10^9/L$ ); ④血清TG升高( $\geq 3$  mmol/L)和(或)Fib下降(< 1.5 g/L); ⑤血清铁蛋白升高( $\geq 500$  μg/L); ⑥血浆可溶性CD25(可溶性白细胞介素-2受体)升高( $\geq 2400$  U/ml); ⑦自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞活性下降或缺乏; ⑧骨髓、脾、脑脊液或淋巴结发现噬血细胞现象, 未见恶性肿瘤细胞。患者满足其中7条, 诊断噬血细胞综合征明确。给予静脉输注地塞米松10 mg/d, 21天, 静脉输注免疫球蛋白[400 mg/(kg·d)] 20 g/d, 3天, 共应用重组人粒细胞刺激因子3次, 每次300 U, 共输单采血小板7 U。孕29<sup>+</sup>3周时(入院第24天)自然分娩一死胎, 死胎病理检查未见异常。分娩后第5天患者发热, 行胸CT较前变化不大, 予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠1 g/8 h治疗1周。分娩后患者血象逐渐改善, 肝功能逐渐恢复。静脉注射地塞米松3周后, 调整为口服泼尼松40 mg/d治疗。入院第36天复查骨髓涂片和血涂片, 均恢复正常, 好转出院。出院后泼尼松每2周减5 mg, 减量至20 mg/d时, 每2周减2.5 mg, 患者病情未复发。患者治疗过程及实验室检查结果见表2。

## 2 讨论

**2.1 疾病的诊断** 患者为青年女性, 既往体健, 孕期检查指标正常, 曾在进食可疑不洁海产品后出现消化道症状, 以持续性发热和肝功能损伤为主要表现。临床上, 妊娠期合并肝损伤的相关疾病主要包括: 妊娠期肝内胆汁淤积症、HELLP综合征、妊娠期急性脂肪肝、药物性肝损伤以及妊娠合并病毒性

表1 患者入院后的相关检查结果

项目	数值	项目	数值	项目	数值
血常规		TP (g/L)	54.6	降钙素原 (ng/ml)	9.18
WBC ( $\times 10^9/L$ )	7.99	ALB (g/L)	26.4	C反应蛋白 (mg/L)	51.8
HGB (g/L)	123	LDH (U/L)	1336	红细胞沉降率 (mm/h)	20
PLT ( $\times 10^9/L$ )	133	AKP (U/L)	238.4	甘油三酯 (mmol/L)	5
肝功能		凝血功能		铁蛋白 (ng/ml)	> 1500
ALT (U/L)	1554.2	PT (s)	17.7	G试验 (pg/ml)	97
AST (U/L)	2794.3	PTA (%)	52	网织红细胞 (%)	2
TBil (μmol/L)	116.5	Fib (g/L)	4.62	异淋巴细胞 (%)	1
DBil (μmol/L)	98.8	APTT (s)	30.8	β2-微球蛋白 (mg/L)	4.34

肝炎，而本例患者的临床表现及实验室检查结果均不符合上述疾病的诊断标准。另外，该患者发病后3周内的血常规检查结果均在正常范围内，但降钙素原高，不明原因发热，广谱抗生素治疗无效，使得早期诊断较困难。

在诊断过程中反复检查铁蛋白，其数值>500 μg/L，引起铁蛋白升高因素较多，如炎症、肝硬化及不恰当的铁剂治疗等。Kotoh等<sup>[5]</sup>研究显示，高铁蛋白血症与急性肝炎有高度相关性，在肝损伤患者中，高铁蛋白血症或许可起到提示作用。另外，本例患者的肾功能和尿常规正常，但β2-微球蛋白高于正常值，Jiang等<sup>[6]</sup>研究表明，HLH患者的β2-微球蛋白水平显著高于正常人（4.05 mg/L vs 1.5 mg/L， $P < 0.001$ ），淋巴瘤相关噬血细胞综合征（lymphoma associated hemophagocytic syndrome, LAHS）患者的β2-微球蛋白水平高于其他HLH患者，是影响其预后的一个独立因素。

病毒、细菌、肿瘤和炎症均可引起继发性噬血

细胞综合征，临床表现非特异性，可导致多器官功能损伤，甚至出现死亡<sup>[7,8]</sup>。EB病毒、疱疹病毒和CMV病毒是导致继发性噬血细胞综合征的常见病毒，Mayama等<sup>[9]</sup>报道了1例细小病毒19引起的妊娠合并噬血细胞综合征，还有研究发现患者曾患有淋巴结炎<sup>[8,10]</sup>。妊娠合并噬血细胞综合征的病例较少，本文总结了肝功能异常的妊娠合并噬血细胞综合征共19篇文献<sup>[7,8,11,10,12-26]</sup>（表3），其中14篇为英文文献。19篇文献中共报道了22例妊娠合并噬血细胞综合征，死亡7例，其中3例患者合并多脏器功能衰竭<sup>[7,13,21]</sup>，3例为EB病毒感染<sup>[13,21,23]</sup>，3例患有淋巴结炎<sup>[8,10,13]</sup>，1例确诊为黑热病<sup>[25]</sup>。在不明原因肝损伤患者中，噬血细胞综合征可诱发急性肝功能衰竭，肝脏活检时可见大量肝细胞坏死<sup>[27]</sup>。HLH导致肝损伤的具体机制尚未明确，噬血细胞被激活或细

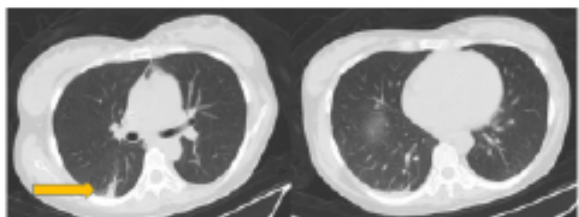


图1 胸CT示双肺下叶胸膜处斑片、条索影（箭头所示）

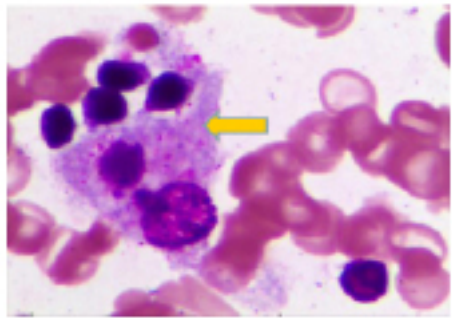


图2 骨髓涂片中可见吞噬细胞（箭头所示）（瑞氏染色，×1000）

表2 患者入院后临床表现及实验室结果的动态变化

项目	住院时间（天）											
	1	6	10	12	16	19	24	27	29	30	33	35
临床事件	血液三系下降						分娩					
体温℃	37.8	38.7	37	38.7	36.7	36.8	37.8	37	37.8	37	36.8	36.8
化验结果												
WBC（×10 <sup>9</sup> /L）	7.99	4.36	5.65	3.71	5.66	3.26	2.13	16.25	23.91	18.99	13.29	9.01
N（×10 <sup>9</sup> /L）	6.46	3.07	4.98	2.89	1.61	1.35	0.13	12.87	17.73	14.06	6.89	4.84
Hb（g/L）	123	108	98	87	82	66.2	79.2	103	94	91	87	87
PLT（×10 <sup>9</sup> /L）	133	199.4	121	73.4	10.4	11.4	36.4	15.4	51	40	154	202
ALT（U/L）	1554.2	930.8	565.3	563.7	378.7	194.5	123.3	123.6	181.3	-	86.4	66.9
AST（U/L）	2794.3	1311.9	894.1	729.5	278.7	103	58.5	79.5	41.9	-	31	27.8
TBil（μmol/L）	116.5	173.2	197.6	156.5	172.5	109	62.4	46.5	40.5	-	33.4	30.2
DBil（μmol/L）	98.8	143.6	171.4	135.2	143.3	91	52.4	36.5	32.6	-	24.5	19.9
LDH（U/L）	1336	882.9	-	-	693	-	-	-	-	-	-	-
治疗												
地塞米松（mg）	-	-	-	10	10	10	10	10	10	10	-	-
泼尼松（mg）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	40

注：“-”为无相关数据或未给予相关药物

表3 妊娠合并肝功能异常的噬血细胞综合征

文献	年龄 (岁)	孕周 (周)	基础 疾病	发病 原因	临床表现	并发症	治疗	患者预 后	胎儿 预后	分娩方式
Gill <sup>[11]</sup>	30	不详	不明	不明	发热、呕吐、肌痛	-	丙种球蛋白	康复	存活	不详
Nakabayashi <sup>[12]</sup>	30	23	不明	不明	发热、头痛、关节痛	DIC, 先兆子痛	凝血酶 1500 U/d	康复	存活	孕29 <sup>+2</sup> 周剖宫产
Chmait <sup>[13]</sup>	24	29 <sup>+6</sup>	坏死性淋巴 结炎	EB病毒	下颌下淋巴结	HELLP、 AKI、 ARDS、 DIC	免疫球蛋白 阿昔洛韦	死亡	存活	孕30周剖宫产
Hanaoka <sup>[14]</sup>	33	23	-	胎盘组织, B 细胞非霍奇金 淋巴瘤	腰痛, 发热	-	糖皮质激素治疗 失败, 产后第8天 R-CHOP, 造血干细 胞移植	康复	存活	孕28 <sup>+5</sup> 周, 剖 宫产
Teng <sup>[15]</sup>	28	23	自身免疫性 溶血性贫血	-	发热	-	倍他米松效果不佳, 终止妊娠后病情改善	康复	死亡	孕29周剖宫产
宋蕊 <sup>[16]</sup>	26	26	-	-	厌油、乏力、纳 差、尿黄, 发热	-	糖皮质激素 免疫球蛋白 泼尼松 (40 mg/d) 7 天, 无效, 甲泼尼龙 (1 g/d) 3天, 泼尼松 100 mg/d维持, 并逐 渐减量	死亡	不详	不详
Dunn <sup>[17]</sup>	41	19	成人Still	-	皮疹, 发热, 头 痛	-	糖皮质激素 免疫球蛋白 泼尼松 (40 mg/d) 7 天, 无效, 甲泼尼龙 (1 g/d) 3天, 泼尼松 100 mg/d维持, 并逐 渐减量	康复	存活	孕30周剖宫产
陈宝花 <sup>[18]</sup>										
例1	27	22+2	不明	-	乏力, 发热, 淋 巴结肿大	心功能衰竭	依托泊苷+地塞米松	死亡	不明	不明
例2	31	39 <sup>+1</sup>	不明	-	腹胀	-	糖皮质激素 丙种球蛋白	康复	存活	急诊剖宫产
例3	24	22+3	带状疱疹, 肥达试验 (+)	-	发热, 持续黄染	剖宫产术后高 热, 肺部感染	糖皮质激素	康复	存活	孕33 <sup>+6</sup> 周剖宫 产
Shukla <sup>[19]</sup>	23	10	不明	-	发热, 黄染		泼尼松冲击治疗无 效	流产后 康复	流产	流产
Kim <sup>[20]</sup>	29	12	SLE, 卵巢 囊肿	-	发热	-	氟康唑, 泼尼松龙, 丙种球蛋白, 环孢素 A	脾切除 后康复		孕14周流产
Klein <sup>[21]</sup>	39	30	健康	切除的空肠、 胎盘及骨髓示 EB病毒	血性水样便	消化道出血, 多脏器功能衰 竭, 脑出血	糖皮质激素, 环孢素 A, 依托泊苷, 利妥 昔单抗	死亡	存活	孕31周剖宫产
Goulding <sup>[22]</sup>	27	23 <sup>+5</sup>	查体示宫颈 硬结	宫颈炎, HSV- 2	呕吐、腹泻、发 热、乏力	-	糖皮质激素 阿昔洛韦 伐昔洛韦 膦甲酸钠	康复	死亡	急诊剖宫产
李静怡 <sup>[23]</sup>	22	12	不明	EB病毒	发热, 全血细胞 减少	糖皮质激素减 量中病情加重	甲泼尼龙 脾切除 HLH-2004	康复	死亡	引产
焦蕊丽 <sup>[24]</sup>										
例1	30	31	不明	不明	发热, 淋巴结肿 大	-	终止妊娠后予甲泼尼 龙、依托泊苷、丙种 球蛋白	康复	存活	孕31 <sup>+1</sup> 周剖宫产
例2	29	30 <sup>+3</sup>	不明	单纯疱疹病毒 I型抗体IgG 阳性	尿黄, 咽痛, 咳 嗽, 乏力	-	术后抗感染, 甲泼尼 龙, 终止妊娠后病情 好转	康复	存活	32 <sup>+5</sup> 周剖宫产
Tumian <sup>[7]</sup>	35	38	HELLP	直肠活检示 CMV包涵体	呕吐, 黄染, 瘙 痒	直肠出血DIC AKI	地塞米松, 环孢素, 更昔洛韦	死亡	不详	急诊剖宫产
Pawar <sup>[25]</sup>	30	24	无	杜氏利什曼原 虫	发热, 乏力	-	补充维生素B <sub>12</sub> , 两性 霉素B, 糖皮质激素	康复	存活	孕38周顺娩
丛婷婷 <sup>[8]</sup>	26	16 <sup>+1</sup>	5个月前颈部 淋巴结炎	-	发热, 黄染	失血性休克	抗感染、输血、化学 治疗, 终止妊娠	死亡	不详	不详
Giard <sup>[10]</sup>	35	19	KF淋巴结炎	-	发热, 黄染	肺栓塞	糖皮质激素+依托泊 苷	死亡	死亡	自然流产
Takada <sup>[26]</sup>	35	11	DLE	-	发热	-	糖皮质激素	康复	存活	孕35周分娩

注: DLE: 盘状红斑狼疮 (discoid lupus erythematosus); HSV: 单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus); 菊池-藤本病 (或组织细胞性坏死性淋巴结炎) (Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis, KF lymphadenitis); R-CHOP: 利妥昔单抗 (rituximab), 环磷酰胺 (cyclophosphamide), 阿霉素 (doxorubicin), 长春新碱 (vincristine), 泼尼松 (prednisone); SLE: 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus)

胞因子大量释放可能是其主要原因,CD163或可溶性CD163水平升高与高炎症反应有关<sup>[28]</sup>。骨髓穿刺或肝组织活检有助于诊断噬血细胞综合征,但部分患者早期可能观察不到噬血细胞<sup>[10,24,29]</sup>,骨髓穿刺或肝组织活检可能需反复进行,无法找到明确致病原因且分娩后病情无改善者可考虑全身PET检查<sup>[20]</sup>。

**2.2 治疗方案的差异** 在治疗方面,HLH-2004方案主要针对噬血细胞综合征的患儿,成人治疗并无标准化方案。鉴于药物对患者胎儿的影响,临床上多采用糖皮质激素和(或)免疫球蛋白治疗。本例应用丙种球蛋白联合糖皮质激素,终止妊娠后患者病情逐步得到改善,在糖皮质激素减量过程中,患者病情未复发。Gill等<sup>[11]</sup>研究表明应用高剂量免疫球蛋白可改善临床预后;依托泊苷联合地塞米松治疗中,1例死于心功能衰竭<sup>[18]</sup>,1例死于肺栓塞<sup>[10]</sup>。李静怡等<sup>[23]</sup>采用HLH-2004方案,患者最终好转出院。目前对于妊娠合并噬血细胞综合征并无标准治疗方案,但及时终止妊娠有助于病情改善。

综上,噬血综合征的诊断依据患者的临床表现及相关实验室检查或基因诊断,死亡风险大,妊娠合并不明原因发热、肝功能损伤,血液两系或三系减少,建议尽早完善骨髓穿刺,以明确是否为噬血细胞综合征;目前针对妊娠合并噬血细胞综合征的治疗,并无标准化治疗方案,糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗和及时终止妊娠有助于患者病情的改善。

## 参考文献

- [1] Janka GE. Hemophagocytic syndromes[J]. *Blood Rev*,2007,21(5):245-253.
- [2] de Saint Basile G, Ménasché G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules[J]. *Nat Rev Immunol*,2010,10(8):568-579.
- [3] Bode SF, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Arthritis Res Ther*,2012,14(3):213.
- [4] Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*,2007,48(2):124-131.
- [5] Kotoh K, Ueda A, Tanaka M, et al. A high prevalence of extreme hyperferritinemia in acute hepatitis patients[J]. *Hepat Med*,2009,1:1-8.
- [6] Jiang T, Ding X, Lu W. The prognostic significance of beta 2 microglobulin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Dis Markers*,2016,2016:1523959.
- [7] Tumian NR, Wong CL. Pregnancy-related hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with cytomegalovirus infection: A diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*,2015,54(4):432-437.
- [8] 丛婷婷,刘思琪,贾胜男,等.妊娠合并噬血细胞综合征1例报告[J]. *临床肝胆病杂志*,2016,12(32):2369-2370.
- [9] Mayama M, Yoshihara M, Kokabu T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a parvovirus B19 infection during pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*,2014,124(2 Pt 2 Suppl 1):438-441.
- [10] Giard JM, Decker KA, Lai JC, et al. Acute liver failure secondary to hemophagocytic lymphohistiocytosis during pregnancy[J]. *ACG Case Rep J*,2016,3(4):e162.
- [11] Gill DS, Spencer A, Cobcroft RG. High-dose gamma-globulin therapy in the reactive haemophagocytic syndrome[J]. *Br J Haematol*,1994,88(1):204-206.
- [12] Nakabayashi M, Adachi T, Izuchi S, et al. Association of hypercytokinemia in the development of severe preeclampsia in a case of hemophagocytic syndrome[J]. *Semin Thromb Hemost*,1999,25(5):467-471.
- [13] Chmait RH, Meimin DL, Koo CH, et al. Hemophagocytic syndrome in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*,2000,95(6 Pt 2):1022-1024.
- [14] Hanaoka M, Tsukimori K, Hojo S, et al. B-cell lymphoma during pregnancy associated with hemophagocytic syndrome and placental involvement[J]. *Clin Lymphoma Myeloma*,2007,7(7):486-490.
- [15] Teng CL, Hwang GY, Lee BJ, et al. Pregnancy-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis combined with autoimmune hemolytic anemia[J]. *J Chin Med Assoc*,2009,72(3):156-159.
- [16] 宋蕊,丁静秋.妊娠合并嗜血细胞综合征1例并文献复习[J]. *中国实用内科杂志*,2010,30(9):841-842.
- [17] Dunn T, Cho M, Medeiros B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy: a case report and review of treatment options[J]. *Hematology*,2012,17(6):325-328.
- [18] 陈宝花,李会云,徐先明,等.妊娠合并噬血细胞综合征三例临床分析[J]. *中华妇产科杂志*,2012,47(4):301-302.
- [19] Shukla A, Kaur A, Hira H S. Pregnancy induced haemophagocytic syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol India*,2013,63(3):203-205.
- [20] Kim JM, Kwok SK, Ju JH, et al. Macrophage activation syndrome resistant to medical therapy in a patient with systemic lupus erythematosus and its remission with splenectomy[J]. *Rheumatol Int*,2013,33(3):767-771.
- [21] Klein S, Schmidt C, La Rosee P, et al. Fulminant gastrointestinal bleeding caused by EBV-triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of a case[J]. *Z Gastroenterol*,2014,52(4):354-359.
- [22] Goulding EA, Barnden KR. Disseminated herpes simplex virus manifesting as pyrexia and cervicitis and leading to reactive hemophagocytic syndrome in pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2014,180:198-199.
- [23] 李静怡,邓琦,肖霞,等.妊娠合并EB病毒感染相关性噬血细胞综合征一例[J]. *中华医学杂志*,2015,95(26):2124-2125.
- [24] 焦蕊丽,王明,庞秋梅,等.妊娠合并噬血细胞综合征2例报告[J]. *北京医学*,2015,37(12):1214-1215.
- [25] Pawar S, Ragesh R, Nischal N, et al. Unique triad of 'pregnancy, Kala Azar and hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome from a non-endemic region[J]. *J Assoc Physicians India*,2015,63(6):65-68.
- [26] Takada H, Kimura N, Yoshihashi-Nakazato Y, et al. Discoid lupus erythematosus complicated with pregnancy-induced hemophagocytic syndrome[J]. *Intern Med*,2017,56(12):1581-1583.
- [27] Lacey B. An unexpected cause of acute liver failure[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*,2014,2(3):239-241.
- [28] Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options[J]. *Br J Haem*,2016,174(2):175-187.
- [29] Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review[J]. *Arth C Res*,2003,49(5):633-639.

收稿日期: 2017-09-28

尹宁宁,蒲琳,向攀,等.以肝功能损伤为首表现的妊娠合并噬血细胞综合征1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2018,10(1):78-82.