

# 噬血细胞综合征所致 肝功能异常1例并文献复习

孙丹<sup>1</sup>, 苟海梅<sup>2</sup>, 王显飞<sup>1</sup>, 冯迎春<sup>1</sup>, 冯志松<sup>1</sup> (1. 川北医学院附属医院 消化内科, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院附属医院 检验科, 四川 南充 637000)

**摘要:** 噬血细胞综合征是一个罕见的、危及生命的疾病, 其主要特征为免疫系统过度刺激所致的系统性炎症、细胞因子风暴及多器官衰竭。根据促发因素的不同, 噬血细胞综合征被分为原发性和继发性两类。噬血细胞综合征的治疗包括病因治疗及诱导缓解治疗, 但治疗效果差。本文报道了1例继发性噬血细胞综合征导致的肝功能异常的诊治过程, 并复习噬血细胞综合征所致的临床表现、诊断、治疗及预后以及噬血细胞综合征所致的肝功能异常的特点。

**关键词:** 噬血细胞综合征; 发热; 感染; 肝功能损伤

## Liver dysfunction caused by hemophagocytic syndrome: a case report and literature review

Sun Dan<sup>1</sup>, Gou Haimei<sup>2</sup>, Wang Xianfei<sup>1</sup>, Feng Yingchun<sup>1</sup>, Feng Zhisong<sup>1</sup> (1. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China)

**Abstract:** Hemophagocytic syndrome is a rare and life-threatening disease characterized by systemic inflammation, cytokine storm and multiple organ dysfunction caused by overstimulation of the immune system. According to precipitating factor, hemophagocytic syndrome are classified as “primary” and “secondary”. The treatment of hemophagocytic syndrome includes etiological treatment and induction of remission, however, the therapeutic effect is poor. This article reported the diagnosis and treatment of a case of liver dysfunction caused by secondary hemophagocytic syndrome, and reviewed the clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of hemophagocytic syndrome and the characteristics of liver dysfunction caused by hemophagocytic syndrome.

**Key words:** Hemophagocytic syndrome; Fever; Infection; Liver dysfunction

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种危及生命的少见病, 是由基因突变或者感染、肿瘤、自身免疫性疾病等导致免疫过度激活, 从而造成细胞毒性T淋巴细胞的持续异常活化及炎症因子释放引起的临床综合征, 临床主要表现为发热、肝脾大、血细胞减少、凝血功能障碍、肝功能异常, 极少患者甚至以肝衰竭为主要表现。HLH进展快, 死亡率

高, 以肝功能异常为主要临床表现时不易识别。本文报道1例继发性HLH导致的肝功能异常患者的诊治过程, 并复习HLH的临床表现、诊断、治疗及预后以及HLH所致肝功能异常的特点, 以期进一步提高临床医生对HLH及HLH所致肝功能异常的认识。

### 1 病例资料

1.1 主诉 患者男, 67岁, 农民。因“咳嗽、咳痰2周, 身黄10 d”于2020年10月28日入院。

1.2 现病史 2周前无明显诱因出现咳嗽、咳痰, 痰液为黄脓痰, 自觉发热, 体温未测, 不伴呼吸困难及胸痛, 伴食欲不振、乏力, 于当地诊所就诊, 口服“感冒药”后症状无明显缓解。10 d前, 患者

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.011

基金项目: 四川省基层卫生事业发展研究中心2020年立项项目(SWFZ20-Z-003)

通信作者: 孙丹 Email: echobell@126.com

出现皮肤发黄,伴腹胀、发热,最高体温38℃,于外院就诊,检查发现肝功能异常、血小板降低、双肺炎,予以抗感染、保肝等治疗后,患者咳嗽、咳痰好转,但转氨酶仍高,厌油、食欲不振症状明显,患者为求进一步治疗,于本院门诊就诊,门诊以“肝功能异常”收入院。

1.3 既往史 无肝炎病史,无饮酒史,2年前骑车摔伤右侧髌关节并行关节内固定。

1.4 体格检查 体温38.5℃,心率98次/min,呼吸频率19次/min,血压110/74 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),皮肤轻度黄染,巩膜无黄染,右眼周可见少许瘀斑,右侧髌关节处可见陈旧手术瘢痕。双下肺可闻及湿啰音,未闻及干啰音及胸膜摩擦音。心界无扩大,心率98次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显器质性杂音。腹软,全腹无压痛、反跳痛及肌紧张,肝区无叩痛,肝脾肋下未扪及。肠鸣音正常。双下肢无水肿。

1.5 入院后辅助检查 血常规:白细胞(white blood cell, WBC)  $1.95 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞(neutrophil, NEU)  $1.73 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比88.7%,血小板(platelet, PLT)  $52 \times 10^9/L$ ,红细胞(red blood cell, RBC)  $3.27 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白(hemoglobin, Hb) 96 g/L;肝功能:天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 388 U/L,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 310 U/L,总胆红素(total bilirubin, TBil)  $26.0 \mu\text{mol}/L$ ,直接胆红素(direct bilirubin, DBil)  $13.0 \mu\text{mol}/L$ ,白蛋白28.1 g/L;甘油三酯1.56 mmol/L;血浆纤维蛋白原浓度7.35 g/L;C反应蛋白(C reactive protein, CRP) 157.86 mg/L;降钙素原(procalcitonin, PCT) 1.382 ng/ml;红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 59 mm/h;乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎病毒e抗体(hepatitis B virus e antibody, HBeAb)及乙型肝炎病毒核心抗体(hepatitis B virus core antibody, HbcAb)阳性;HBV DNA阴性;抗甲型肝炎病毒抗体、抗戊型肝炎病毒抗体阴性;单纯疱疹病毒IgM、抗EB病毒IgM及抗巨细胞病毒IgM均为阴性;EB病毒及巨细胞病毒DNA亦均为阴性;自身免疫性肝病抗体谱阴性;肿瘤标志物未见异常;甲型流感病毒和乙型流感病毒抗原及呼吸道感染病原体六联检均阴性;多次痰查抗酸杆菌及痰培养均为阴性;血培养阴性;腹部彩超未见明显异常。

1.6 入院后诊断经过 入院当晚患者体温升高至40℃,结合患者咳嗽、咳痰病史,双下肺湿啰音,院外血常规提示中性粒细胞百分比升高,考虑患者肺部感染诊断明确,予以头孢他啶2 g,每12 h一次抗感染治疗,患者肝功能异常予以还原性谷胱甘肽及多烯磷脂

酰胆碱保肝。入院后患者血常规提示WBC、RBC及PLT均降低,不能除外血液系统疾病,予以完善骨髓涂片、培养及流式细胞检查。入院后第2天胸部CT(图1)提示双肺多发感染,双侧胸膜增厚,双侧胸腔少量积液;血气分析:吸氧4 L/min情况下患者氧分压为64 mmHg,考虑重症肺炎及I型呼吸衰竭,与感染科医师沟通后将患者抗生素及时更换为亚胺培南及万古霉素。患者发热、WBC、RBC及PLT降低,完善骨髓穿刺检查:有核细胞增生活跃,粒系比例正常,红系比例减低,巨细胞产板不良,可见吞噬细胞骨髓象(图2);骨髓培养阴性;流式细胞检查:未见异常淋巴瘤细胞。考虑HLH可能,但患者脾脏大小正常,甘油三酯水平正常,纤维蛋白原浓度升高,未达到诊断标准,予以完善铁蛋白、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)活性及可溶性CD25检查,同时继续予以抗感染治疗,入院后第4天开始,患者体温高峰开始逐渐下降,咳白色黏痰,再次复查痰涂片,连续2次均可见大量酵母样真菌,但痰培养、血培养及真菌-D-葡聚糖检查均为阴性。同时,患者症状好转,且真菌-D-葡聚糖检查阴性,考虑污染可能性较大,未加用抗真菌药物。入院后第9天体温完全恢复正常,同时患者外送的NK细胞活性检查及可溶性CD25检查示: NK细胞活性降低(10.46%)(图3),可溶性CD25升高(19185 pg/ml)。结合患者铁蛋白水平( $>1650 \mu\text{g}/L$ ),根据HLH-2004诊断标准<sup>[1]</sup>,患者HLH诊断明确,并考虑为感染所致的继发性HLH。

1.7 治疗及转归 该患者积极抗感染治疗后症状明显好转,复查血常规: WBC  $3.76 \times 10^9/L$ , NEU  $3.19 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比85%, PLT  $112 \times 10^9/L$ , RBC  $3.47 \times 10^{12}/L$ , Hb 101 g/L;肝功能: AST 244 U/L, ALT 201 U/L, TBil  $16.9 \mu\text{mol}/L$ , DBil  $9.7 \mu\text{mol}/L$ ,白蛋白20.2 g/L; PCT 1.038 ng/ml。血常规明显改善,肝功能亦有所改善,考虑抗感染治疗对抑制过度的炎症反应有效,所以未加用地塞米松、依托泊苷等药物治疗,患者白蛋白明显降低,考虑疾病消耗大,予以输注白蛋白支持治疗。抗感染治疗2周后复查PCT正常, WBC及中性粒细胞百分比恢复正常,复查胸部CT: 双肺多发感染,较前病变减轻,停用万古霉素,调整亚胺培南为莫西沙星。治疗1周后再次复查,血常规: WBC  $3.77 \times 10^9/L$ , NEU  $2.20 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比58.3%, PLT  $242 \times 10^9/L$ , RBC  $3.56 \times 10^{12}/L$ , Hb 109 g/L;肝功能: AST 27 U/L, ALT 31 U/L, TBil  $11.2 \mu\text{mol}/L$ , DBil  $2.8 \mu\text{mol}/L$ ,白蛋白30.4 g/L。患者无咳嗽、咳痰及发热症状,肝功完全恢复正常,血常规、铁蛋白基本正常,考虑治疗有效,予以安排出院。

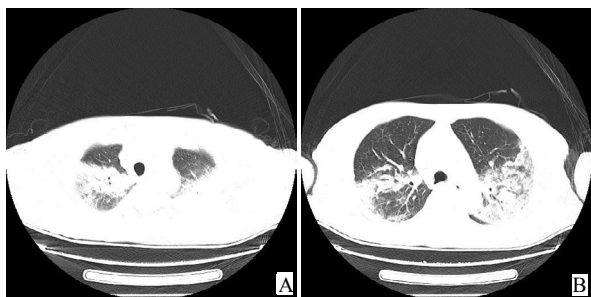


图1 胸部CT可见双肺散在斑片状及条索状密度增高影，双肺上叶及右肺下叶部分肺组织实变

注：A为双肺上叶肺组织实变，B为双肺上叶斑片状及条索状密度增高影及部分实变影。

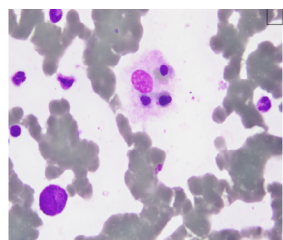
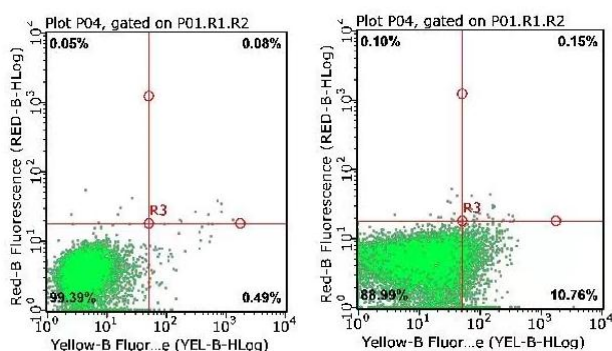


图2 患者骨髓涂片可见吞噬细胞骨髓象（瑞氏染色，×1000）



单纯靶细胞自然凋亡背景 送检样本NK细胞对靶细胞的杀伤比例

图3 NK细胞活性流式细胞图

注：流式细胞术检测NK细胞对转染荧光靶细胞的杀伤活性降低，提示NK细胞活性降低。

## 2 讨论

临床上可导致转氨酶中度升高（ALT或AST升高超过正常上限的5~10倍）的疾病较多，包括：病毒性肝炎、代谢功能障碍相关的脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性疾病（如遗传性血色病、Wilson病及 $\alpha$ -抗胰蛋白酶缺乏症）、药物性肝损伤等<sup>[2]</sup>，其中我国最常见的病因为病毒性肝炎、酒精性肝病及代谢功能障碍相关的脂肪性肝病，HLH所致的肝功能异常少见。

HLH是一个危及生命的少见病，其主要特征是细胞毒性T淋巴细胞、NK细胞及巨噬细胞过度活化，导致高细胞因子血症和多器官损伤。由于触发因素的不同，HLH被分为原发性及继发性<sup>[3]</sup>：原发性主要

发生在儿童<sup>[4]</sup>，是一种常染色体或性染色体隐性遗传病，根据基因缺陷的类型，原发性HLH又分为家族性HLH、免疫缺陷综合征相关HLH和EB病毒驱动HLH；继发性HLH与各种潜在疾病有关，如感染、肿瘤、自身免疫性疾病等，其中感染是常见的诱因<sup>[5,6]</sup>，在所有感染中，病毒感染最为常见，尤其是疱疹病毒及EB病毒，细菌感染所致的HLH较少<sup>[7]</sup>。

HLH临床表现包括发热、脾大、神经系统功能障碍，实验室检查可见凝血功能障碍、血细胞减少、高甘油三酯血症、高铁蛋白血症、噬血细胞增多及NK细胞活性降低、肝功能不全<sup>[8]</sup>。其中肝功能不全以轻中度损害为主，主要表现为乳酸脱氢酶和AST明显升高，白蛋白显著下降，超过一半的患者可见TBil升高，以DBil升高为主<sup>[9-11]</sup>。但也有以肝衰竭为主要表现的病例报告<sup>[12,13]</sup>。目前HLH导致肝功能异常的原因尚不明确，可能与淋巴细胞和组织细胞器官浸润有关<sup>[4]</sup>。

在噬血细胞的诊断标准中，最常用的是国际组织细胞协会2004年修订的诊断标准（HLH-2004）<sup>[15]</sup>，即符合以下2条标准中的任何1条即可诊断：①分子诊断符合，目前已知的HLH相关致病基因发生病理性突变；②符合以下8项指标中的5项，a.发热（体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ ，持续 $>7\text{d}$ ）；b.脾大；c.血细胞减少（血红蛋白 $<90\text{g/L}$ ， $\text{PLT}<100\times10^9/\text{L}$ ， $\text{NEU}<1.0\times10^9/\text{L}$ ）且非骨髓造血功能减低所致；d.高甘油三酯血症和（或）低纤维蛋白原血症（甘油三酯 $>3\text{mmol/L}$ 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）；e.在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞；f.血清铁蛋白升高（铁蛋白 $\geq500\mu\text{g/L}$ ）；g.NK细胞活性降低或缺如；h.可溶性白细胞介素-2受体升高。

本病例患者入院后的主要问题为发热、肝功能异常及血细胞减少，但既往无饮酒史，嗜肝病毒、非嗜肝病毒及自身免疫性肝病抗体谱均为阴性，肝功能异常原因不明；同时患者脾脏大小正常，甘油三酯正常，纤维蛋白原升高，HLH的诊断依据亦不充分。幸运的是患者的骨髓穿刺看到了噬血现象，通过进一步完善铁蛋白、NK细胞活性检查及可溶性CD25检查，HLH诊断明确。结合患者年龄及肺部感染情况，考虑为重症肺炎所致的继发性HLH。

根据HPS中国专家联盟及中华医学会儿科学分会血液学组制定的《HPS诊治中国专家共识》，HLH的治疗分为控制过度炎症状态及纠正潜在的免疫缺陷和控制原发病<sup>[16]</sup>。其中被广泛用于控制过度炎症状态的标准方案是HLH-1994<sup>[17]</sup>及HLH-2004<sup>[1]</sup>，治疗药物包括：地塞米松、依托泊苷、甲氨蝶呤及环孢素等。复发性、难治性的患者，中枢神经系统受累的患者以及

家族性/遗传性的患者可进行异体基因造血干细胞移植。继发性HLH的治疗根据病因不同而不同:免疫相关的使用激素及免疫球蛋白治疗;原因不明的大多采用激素、免疫球蛋白及支持治疗;感染导致的需选用合适的抗生素,并可同时静脉输注免疫球蛋白。但也有研究提出即使是感染(除利什曼原虫外)所致的HLH也应该积极采用标准治疗方案,因为既往有单独使用脂质体两性霉素治疗成功的案例<sup>[14]</sup>。然而,在复习既往文献时发现,布鲁氏菌也有单纯抗感染治疗有效的病例<sup>[18, 19]</sup>。除了上述治疗方案外,亦有报导使用芦可替尼及高通量血液滤过治疗继发性HLH的病例<sup>[20-22]</sup>,具有一定效果。对于发生急性肝衰竭的患者,部分患者进行了肝移植,但是移植后HLH可能复发<sup>[23-25]</sup>。

尽管目前用于治疗HLH的药物及手段较多,但是治疗效果却不尽人意,文献报道的继发性HLH死亡率为20.8%~74.8%<sup>[10, 26-28]</sup>,导致预后不佳的因素包括男性、发病年龄大、血清肌红蛋白升高、白蛋白降低、PLT < 40 × 10<sup>9</sup>/L、凝血酶原时间 > 3 s、继发于肿瘤、存在神经系统症状等<sup>[5, 10, 27, 29]</sup>。本例患者病因为重症感染,但血培养、痰涂片及痰培养均未找到病原学依据,考虑HLH进展快、预后差,予以亚胺培南及万古霉素联合抗感染治疗,治疗后患者症状好转、复查血常规较前恢复,故未加用地塞米松、依托泊苷等药物。最终患者症状完全缓解,复查肝功完全正常,血常规、铁蛋白基本正常,治疗有效。除了利什曼原虫及布鲁氏菌外,目前的文献中尚未见仅靠抗感染治疗治愈继发性HLH的报道。该病例的诊断及治疗提示原因不明的肝功能异常患者如果同时存在血细胞减少和(或)发热等表现时,需警惕HLH的可能并进一步搜索更多的证据明确诊断;在继发性HLH的治疗中,尤其是继发于感染者,病因治疗相当重要。

#### 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] KWO P Y, COHEN S M, LIM J K. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(1): 18-35.
- [3] JANKA G E. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 233-246.
- [4] CHANDRAKASAN S, FILIPOVICH A H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(5): 1253-1259.
- [5] OTROCK Z K, EBY C S. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(3): 220-224.
- [6] 王旖旎, 王昭, 吴林, 等. 多中心72例噬血细胞综合征诊疗分析[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(12): 793-798.
- [7] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERON P, LOPEZ-GUILLERMO A, et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1503-1516.
- [8] AI-SAMKARI H, BERLINER N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Ann Rev Pathol*, 2018, 13: 27-49.
- [9] 唐伟萍, 钟楠, 陈志未, 等. 噬血细胞综合征患者肝功能损害的临床特点分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(4): 1297-1304.
- [10] ZHOU M, LI L, ZHANG Q, et al. Clinical features and outcomes in secondary adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *QJM*, 2018, 111(1): 23-31.
- [11] BOOTH A L, OSEHOB P, RODGERS-SORIANO D, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Secondary to Unknown Underlying Hodgkin Lymphoma Presenting with a Cholestatic Pattern of Liver Injury[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2018, 12(1): 99-108.
- [12] HATTORI A, HAMADA Y, KAWABATA H, et al. Acute liver injury secondary to hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by Epstein-Barr virus infection[J]. *JGH Open*, 2020, 5(1): 166-168.
- [13] LIN S, LI Y, LONG J, et al. Acute liver failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a case report and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(47): e5431.
- [14] GEORGE M R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management[J]. *J Blood Med*, 2014, 5: 69-86.
- [15] HAYDEN A, PARK S, GIUSTINI D, et al. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: a systematic scoping review[J]. *Blood Rev*, 2016, 30(6): 411-420.
- [16] 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.
- [17] HENTER J I, ARICÓ M, EGELER R M, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society[J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(5): 342-347.
- [18] 王新梅, 钟敏, 蒋玉凤, 等. 布鲁氏菌继发噬血细胞综合征1例并文献复习[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2002, 22(1): 51-55.
- [19] 童晶晶, 赵伟, 胡瑾华, 等. 布鲁氏菌病并发噬血细胞综合征的临床特征分析[J]. *传染病信息*, 2013, 26(1): 32-34, 38.
- [20] SIN J H, ZANGARDI M L. Ruxolitinib for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: First case report[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2019, 12(3): 166-170.
- [21] AHMED A, MERRILL S A, ALSAWAH F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(12): e630-e637.
- [22] CUI Y, ZHANG Y C, KANG Y L, et al. High-volume hemofiltration in critically ill patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome: a prospective study in the PICU[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(10): e437-e443.
- [23] AMIR A Z, LING S C, NAQVI A, et al. Liver transplantation for children with acute liver failure associated with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(9): 1245-1253.
- [24] CAPPELL M S, HADER I, AMIN M. Acute liver failure secondary to severe systemic disease from fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis: Case report and systematic literature review[J]. *World J Hepatol*, 2018, 10(9): 629-636.
- [25] JAGTAP N, SHARMA M, RAJESH G, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Masquerading as Acute Liver Failure: A Single Center Experience[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7(3): 184-189.
- [26] OGUZ M M, SAHIN G, ACOGLU E A, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 36(1): 1-16.
- [27] APODACA E, RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ S, TUNA-AGUILAR E J, et al. Prognostic factors and outcomes in adults with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(10): e373-e380.
- [28] LI J, WANG Q, ZHENG W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(2): 100-105.
- [29] LI X, YAN H, ZHANG X, et al. Elevated serum myoglobin levels at hospital admission and the risk of early death among patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: evidence from 155 pediatric patients[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(5): 963-971.

收稿日期: 2022-06-29