

• 国家自然科学基金进展综述 •

恶性肿瘤相关噬血细胞综合征的研究新进展*

周玉兰 张荣艳 李菲

摘要 噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是由感染、风湿免疫和恶性肿瘤等多种致病因素引发的高炎症反应综合征。其中恶性肿瘤相关的噬血细胞综合征(malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, MAHS)起病凶险、误诊率和死亡率均较高,之前对其诊断和治疗尚未达成共识。为了更好地指导临床,2015 年国际组织细胞协会(HLH)对 MAHS 的认识达成专家共识。本文将结合近些年 MAHS 的研究进展和 2015 年 MAHS 专家共识做一综述。

关键词 恶性肿瘤 噬血细胞综合征 诊断 治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.21.606

Research progress on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

Yulan ZHOU, Rongyan ZHANG, Fei LI

Correspondence to: Fei LI; E-mail: yx021021@sina.com

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81560036) and the Young Scientist Training Program of Jiangxi Province (No. 20153BCB23040)

Abstract Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a hyperinflammatory response syndrome induced by various pathogenic factors, such as infection, rheumatic disease, and malignancy. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (MAHS) is a life-threatening disease with high rates of misdiagnosis and mortality. The diagnosis and treatment of MAHS have not been standardized until consensus recommendations were developed by the Study Group on Hemophagocytic Lymphohistiocytosis subtypes of the Histiocyte Society in 2015. This article reviews the consensus recommendations and recent advances in MAHS.

Keywords: malignancy, hemophagocytic lymphohistiocytosis, diagnosis, treatment

噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是由多种潜在病变引起细胞毒T细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞的过度活化,产生细胞因子风暴,引起多器官高炎症反应和组织损伤的临床综合征。临床上以发热、肝脾肿大等症状以及一系列实验室指标异常(如血细胞减少、铁蛋白升高和可溶性CD25升高等)为主要特征。根据病因不同,HLH可分为原发性和继发性两大类。原发性HLH为常染色体隐性遗传性疾病,具有明确的分子生物学病变,目前噬血相关的基因缺陷已更新至12种^[1];继发性HLH可由恶性肿瘤、感染、自身免疫性疾病、药物和器官移植等因素引起,其中恶性肿瘤相关的噬血细胞综合征(malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, MAHS)起病凶险、误诊率和死亡率非常高,为了提高对该病的认识,有利于指导临床诊断和治疗,2015年国际组织协会HLH小组就该病达成了专家共识,本文将结合近年来MAHS的研究进展和专家共识作一综述。

1 流行病学特征和病因

MAHS发病率相对较低,目前尚无确切的流行病学调查资料。瑞典单中心研究曾报道MAHS年发病率约为3.6/100万,可发生在各个年龄段,成人较多见,儿童和青少年MAHS的比例较低,发生率约为8.4%^[2-3]。日本一项研究也提示随着年龄的增大,肿瘤相关的HLH发病率越高,该研究调查了799名HLH患者,68%的患者年龄≥60岁,26%年龄在30~59岁,6%发生在15~29岁,无14岁以下儿童发生MAHS^[4]。淋巴瘤是导致MAHS的主要病因,一项大样本研究总结2197例成人HLH患者的数据,MAHS占成人HLH的48%,93.7%为血液恶性肿瘤所致,其中T细胞或NK细胞淋巴瘤占35%,B细胞淋巴瘤占32%,其他血液肿瘤占14%,白血病和霍奇金淋巴瘤各占6%,实体瘤和其他肿瘤各占3%^[5]。Machaczka等^[2]单中心研究资料显示在B和T细胞淋巴瘤患者中,MAHS的发病率能达到20%。在T细胞肿瘤中,以外周T细胞淋巴瘤、原发性皮肤γδT细胞淋巴瘤、

作者单位:南昌大学第一附属医院血液科(南昌市330006)

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81560036)和江西省青年科学家培养项目(编号:20153BCB23040)资助

通信作者:李菲 yx021021@sina.com

间变性大细胞淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤较为多见^[6]。而 B 细胞淋巴瘤中,以弥漫大 B 细胞淋巴瘤最常见,B-前体急性淋巴细胞白血病也有散在报道^[7]。

随着对 MAHS 认识的提高,发生在儿童和青少年的 MAHS 也不容忽视。儿童继发性 HLH 的病因分布谱与成人相似,也以血液肿瘤特别是淋巴瘤为主。一项研究分析 23 例儿童继发性 HLH,有 17 例(74%)的患者为淋巴瘤相关的噬血细胞综合征(lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, LAHS),其余病因为急性单核细胞白血病、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、系统性红斑狼疮、糖尿病和不明原因。另一项回顾性研究分析 52 例继发性 HLH 儿童患者,约 50% 的患者为 MAHS,其中 60% 为 T 细胞淋巴瘤,其余为急性白血病、MDS、朗格汉斯组织细胞增生症和组织细胞肉瘤等^[8]。其他引发 HLH 的肿瘤还包括 EBV-相关的 T/NK-细胞淋巴瘤增殖性疾病、多中心 Castleman 病、肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤和生殖细胞肿瘤等^[9-14]。

2 分类

MAHS 分为两类:1)发生在肿瘤的起病和复发阶段,称之为肿瘤诱发的 HLH,肿瘤本身或病毒感染(如 EB 病毒和 CMV 病毒)是主要的诱发因素;2)发生在肿瘤化疗期间,多见于白血病和淋巴瘤治疗中,可以是诱导、巩固甚至维持阶段,化疗引发的免疫抑制和继发感染(病毒、侵袭性真菌或细菌)是主要诱因,称为化疗相关的 HLH。Delavigne 等^[15]回顾性分析 343 例急性髓系白血病患者,9.3% 的患者在接受治疗期间出现发热、血清铁蛋白升高,骨髓中出现噬血现象、肝肾损害、血细胞减少等,这些患者合并 HLH 通常预示着诱导治疗的失败和短期生存。在临床中,肿瘤和感染因素往往共存导致难以区分 HLH 是肿瘤本身还是化疗后感染所致。

3 发病机制

MAHS 发生机制尚不十分明确,肿瘤诱发的 HLH 和化疗相关的 HLH 发病机制有所不同,肿瘤诱发的 HLH 可能与恶性肿瘤细胞自身分泌细胞因子、肿瘤浸润转移和病毒感染有关。而化疗相关的 HLH 则由肿瘤化疗后免疫缺陷继发病原体,如病毒、细菌、真菌等感染有关。机体清除感染及肿瘤监测的主要途径是通过 NK 细胞和细胞毒 T 细胞介导的颗粒-胞吐途径的溶细胞作用,此过程任一环节的异常都会导致病原体或衰老、死亡组织细胞所形成的自身抗原难以被免疫系统清除,从而持续刺激免疫系统,使细胞毒 T 细胞大量活化增殖,活化的 T 细胞刺激单核巨噬细胞活化,从而使单核巨噬细胞吞噬功能增强,分泌大量细胞因子如 IL-18、IL-10、IL-12、TNF- α 等^[16],

或肿瘤细胞自身分泌细胞因子(如淋巴瘤细胞系分泌干扰素- γ 和 IL-6),这些细胞因子可进一步正反馈激活细胞毒 T 细胞和单核巨噬细胞,分泌更大量的细胞因子,造成恶性循环,最终因过量细胞因子的释放引起细胞因子风暴,导致组织细胞的损伤和 HLH 的发生。

4 临床表现

除了恶性肿瘤本身的症状外,MAHS 临床表现与其他继发性 HLH 大致相同,主要表现为发热、肝脾肿大、浅表淋巴结肿大、黄疸、肾功能损害、皮肤瘀点瘀斑等;实验室检查可发现血细胞减少,自然杀伤细胞活性降低或缺如,铁蛋白、sCD25、甘油三酯升高,纤维蛋白原降低以及骨髓或其他组织中发现噬血现象等。包维莺等^[17]比较 30 例伴 HLH 和 50 例不伴 HLH 的 T 细胞淋巴瘤患者的临床特点,合并 HLH 的患者高热、脾肿大、血细胞减少、骨髓噬血现象、低纤维蛋白血症、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和甘油三酯升高和脏器损害的发生率明显更高,但浅表淋巴结肿大的发生率却类似,大部分患者起病时往往合并病毒、细菌或真菌感染,症状交互重叠,加上肿瘤证据不明显时容易导致误诊和漏诊。

5 诊断

目前尚无通用的 MAHS 诊断标准,其诊断仍沿用 HLH-2004 治疗指南的诊断标准,首先根据组织及器官活检、免疫组织化学染色明确恶性肿瘤类型,同时需符合以下 8 项指标中的 5 项^[18]:1)发热:持续>1 周,体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$;2)脾大(肋下 $\geq 3\text{ cm}$);3)血细胞减少(累及外周血 2 系或 3 系):Hb $< 90\text{ g/L}$ (婴儿 Hb $< 100\text{ g/L}$),PLT $< 100\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $< 1.0\times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致;4)高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症,甘油三酯 $> 3\text{ mmol/L}$,或高于同年龄的 3 个标准差,纤维蛋白原 $< 1.5\text{ g/L}$ 或低于同年龄的 3 个标准差;5)骨髓、肝、脾或淋巴结中发现噬血现象;6)自然杀伤细胞活性降低或缺如;7)铁蛋白 $> 500\text{ }\mu\text{g/L}$;8)血浆 sCD25 升高 $> 2\text{ }400\text{ U/mL}$ 。既往研究将骨髓或其他组织中出现噬血现象作为金标准,但目前发现在 HLH 发病初始,往往无噬血现象,需经反复穿刺才有可能发现。由于 HLH-2004 治疗指南的诊断标准主要依据儿科专家意见及小儿数据制定,以此作为成人 HLH 的诊断标准存在一定弊端,近年一些学者对诊断标准提出一些修改建议,如诊断成人 LAHS 除了符合 HLH-2004 治疗指南诊断标准外,建议加入 LDH 及 D-二聚体这两项指标。2014 年 Fardet 等^[19]对 312 例患者进行研究,制定 HLH 评分系统,评分指标与 HLH-2004 治疗指南类似,包括:体温、脾脏大小、血细胞数、铁蛋白值、sCD25 水平、LDH 值及对治疗的反

应等,但目前这些提议均未被广泛认可。

对不明原因的 HLH 患者,获取淋巴结和脾脏病理能提高淋巴瘤的诊断率,Wang 等^[20]对 19 例不明原因反复发作的 HLH 患者进行脾脏切除,结果 7 例患者经病理确诊为淋巴瘤。2015 年 MAHS 专家共识认为,凡诊断为 HLH 的患者,即便存在明显的感染(尤其是 EB 病毒感染)或风湿病,仍需排除恶性肿瘤的可能。对于淋巴瘤可疑的患者,推荐做胸片、腹部或淋巴结的 B 超和 CT 检查,可疑的皮下结节需行组织活检,必要时行磁共振或 PET/CT 检查。另外在恶性肿瘤治疗过程中,如果出现发热、肝脾肿大、血细胞减少、LDH 升高和凝血功能障碍等需警惕 HLH 的诊断^[21]。

6 治疗

HLH 一旦确诊应立即治疗,旨在控制高炎症细胞因子血症导致危及生命的炎症反应。目前对于 MAHS 治疗的前瞻性研究较少,无明确的结论初始治疗应针对 HLH,还是针对恶性肿瘤化疗,或是二者兼顾。对于肿瘤诱发的 HLH,诸多研究者认为若初始使用 HLH 治疗,则在 HLH 控制后应尽快给予肿瘤化疗,化疗方案视不同肿瘤类型而定。而化疗相关的 MAHS 主要的诱发因素为感染,应暂停化疗或中断维持治疗,重点抗感染治疗和纠正细胞因子风暴^[15,22]。

针对 HLH 的治疗主要依据 HLH-2004 治疗指南^[18],包括初始治疗和维持治疗(联合应用地塞米松+依托泊苷+环孢素 A)。初始治疗旨在抑制 T 细胞活化和巨噬细胞功能,减少细胞因子风暴的产生,从而缓解病情,减少急性期死亡,并为后续治疗和造血干细胞移植赢得时间。

针对 LAHS 的常见治疗方案有 CHOP(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松)和 CHOP 样方案,韩国一项研究分析使用 CHOP 方案治疗的 17 例 HLH 患者,40% 为 LAHS,2 个疗程获得部分缓解(partial response, PR)以上疗效的患者比例是 70%^[8]。另一项单中心研究使用 CHOP 和 CHOP 样方案治疗 LAHS,总反应率为 45.8%,但仍有 64.3% 的 T 细胞淋巴瘤和 40% 的 B 细胞淋巴瘤对治疗原发耐药^[23]。MAHS 患者一旦出现耐药或复发,预后较差,常见的挽救治疗的方案有 DHAP(地塞米松+大剂量阿糖胞苷+顺铂)、ESHAP(依托泊苷+甲基强的松龙+大剂量阿糖胞苷+顺铂)和造血干细胞移植等。Wang 等^[24]报道 DEP 方案(脂质体阿霉素+依托泊苷+甲基强的松龙)治疗 63 例成人复发 HLH 患者的一项多中心前瞻性研究结果,总有效率为 76.2%,完全缓解率(complete remission rate, CRR)为 27.0%,从而为这些患者提供延长生存获得进一步治疗原发病或进行造血干细胞移植的机会。

对于合并 EB 病毒感染的淋巴瘤患者,推荐联合运用 CD20 单抗治疗。近些年也有抗 CD52 抗体和抗 IL-1 抗体用于 HLH 患者挽救治疗的报道,但缓解率较低,仅有部分患者能获得部分缓解(partial response, PR)^[25]。

7 预后

HLH 对治疗反应差、死亡率高、生存期短,尤以 MAHS 预后最差,30 天生存率约为 56%~70%,3 年生存率为 18%~55%,中位生存期约为 40 d^[11, 26-28]。Dholaria 等^[29]通过回顾性分析 40 例 HLH 患者,发现恶性肿瘤组患者 30 d 内死亡率明显高于非恶性肿瘤组(50% vs. 33%)。恶性淋巴瘤患者出现 HLH 是预后不良的重要指标,体温、脾脏大小、血细胞计数、铁蛋白、纤维蛋白原、sCD25 和 LDH 均能作为反映疾病进展和治疗反应的指标。部分研究还显示高胆红素、高 EB 病毒复制、血小板减少、高铁蛋白和脑脊液异常能预示着患者的早期死亡和短生存期^[30]。

T 细胞淋巴瘤引发的 HLH 患者预后更差,有研究比较 30 例 LAHS 患者,13 例为 B 细胞淋巴瘤,17 例为 T 细胞淋巴瘤,T 或 B 细胞淋巴瘤的患者在年龄、体能状况、EB 病毒感染、IPI 评分、播散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)发生率、甘油三酯、纤维蛋白原和 LDH 水平无明显差异,但 T 细胞淋巴瘤患者血清铁蛋白水平高于 B 细胞淋巴瘤患者,提示前者可能存在更加严重的细胞因子风暴,生存分析显示 B 细胞淋巴瘤患者的中位生存期优于 T 细胞淋巴瘤患者(330 d vs. 96 d),原因可能与 B 细胞淋巴瘤患者使用利妥昔单抗有关^[31]。控制原发病后行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)有望能提高 HLH 患者长期生存期,甚至有可能获得治愈,经过免疫化疗和 Allo-HSCT,5 年生存率约为 45%~75%,而仅接受免疫化疗的患者 1 年以上生存率仅为 20%^[27,32]。

8 结语

综上所述,MAHS 起病凶险,临床症状错综复杂,容易误诊和漏诊,死亡率高。尽管发病率较低,对其诊断和治疗尚未达成共识,但随着对 MAHS 认识和诊断水平的不断提高,以及 Allo-HSCT 的运用,患者的生存期已有明显改善。未来需要开展一些多中心前瞻性研究和制定临床治疗指南亦以进一步提高 MAHS 患者的治疗疗效和生存期。

参考文献

- [1] Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. J Pediatr, 2013, 163(5):1253-1259.
- [2] Machaczka M, Vaktnäs J, Klimowska M, et al. Malignancy-associated

- ed hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(4):613-619.
- [3] Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4):539-549.
- [4] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65.
- [5] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927):1503-1516.
- [6] Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases[J]. *Blood*, 2008, 111(2):838-845.
- [7] Kelly C, Salvi S, McClain K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with precursor B acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(4):658-660.
- [8] Mehta RS. Lymphohistiocytosis SH: A review of literature[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(4):740.
- [9] Celkan T, Berrak S, Kazanci E, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric cases: a multicenter study from Turkey[J]. *Turk J Pediatr*, 2009, 51(3):207-213.
- [10] 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.
- [11] Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(3):220-224.
- [12] Murphy EP, Mo J, Yoon JM. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with favorable histology wilms tumor[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(8):e494-496.
- [13] Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(5):609-622.
- [14] Kounami S, Nakayama K, Yoshiyama M, et al. Early-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis after the start of chemotherapy for advanced neuroblastoma[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 29(1): 99-103.
- [15] Delavigne K, Bérard E, Bertoli S, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy[J]. *Haematologica*, 2014, 99(3):474-480.
- [16] 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[J]. *Br J Haematol*, 2008, 143(1):84-91.
- [17] Bao WY, Zhao WL, Hu XM, et al. Clinical features and prognostic analysis of T-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome[J]. *J Leuk Lymph*, 2013, 22(5):272-277.[包维莺,赵维莅,胡喜梅,等.伴噬血细胞综合征的T细胞淋巴瘤临床特点及生存分析[J].*白血病·淋巴瘤*,2013,22(5):272-277.]
- [18] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131.
- [19] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome[J]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 2014, 66(9):2613-2620.
- [20] Wang JS, Wang YN, Wu L, et al. Splenectomy as a treatment for adults with relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(5):753-760.
- [21] Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies[J]. *Haematologica*, 2015, 100(8):997-1004.
- [22] Lackner H, Seidel MG, Strenger V, et al. Hemophagocytic syndrome in children with acute monoblastic leukemia-another cause of fever of unknown origin[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(12):3519-3523.
- [23] Yu JT, Wang CY, Yang Y, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience in adults from a single institution[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(11):1529-1536.
- [24] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2015, 126(19):2186-2192.
- [25] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1):101-109.
- [26] Li F, Yang Y, Jin F, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10(1):1-9.
- [27] Trottestam H, Horne A, Aricó M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. *Blood*, 2011, 118(17):4577-4584.
- [28] Li F, Li P, Zhang RY, et al. Retrospective analysis of clinics and the prognosis of 58 adult patients with hemophagocytic syndrome in a single center[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2014, 41(5):324-327.[李 菲,李蒲,张荣艳,等.58例成人噬血细胞综合征回顾性临床和预后分析[J].*中国肿瘤临床*,2014,41(5):324-327.]
- [29] Dholaria B, Hammond W, Shreders A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: retrospective analysis for prognostic factors[J]. *Haematologica*, 2016, 101(S1):581.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Yoon HS, Im HJ, Moon HN, et al. The outcome of hematopoietic stem cell transplantation in Korean children with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(6):735-740.

(2016-05-23 收稿)

(2016-09-02 修回)

(编辑:孙喜佳 校对:郑莉)

作者简介

周玉兰 专业方向为血液恶性肿瘤的研究。

E-mail:wenxin_yi@163.com

