

铁蛋白在噬血细胞综合征中的应用

陈 岚, 李叶琼, 冶秀鹏*

宁夏医科大学第三临床学院(宁夏回族自治区人民医院) 宁夏银川

【摘要】噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistocytosis, HLH), 是由遗传性或获得性免疫调节异常导致的过度炎症反应综合征, 发病率低, 病死率高, 进展迅速, 严重可危及生命。其诊断的非特异性特点, 使其易与众多疾病混淆, 从而延误诊断和治疗。血清铁蛋白通常和 HLH 疾病活动度呈正相关, 在 HLH 的早期诊断和治疗监测中有重要意义。本文着重对 HLH 的诊断、实验室检查, 尤其铁蛋白应用及治疗新进展进行综述。

【关键词】噬血细胞综合征; 实验室检查; 铁蛋白; 治疗

Application of ferritin in hemophagocytic syndrome

Lan Chen, Yeqiong Li, Xiupeng Ye*

Oncology Department of the Third Clinical Medical College Affiliated to Ningxia Medical University (Oncology Department of the people's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region), China

【Abstract】 Hemophagocytic syndrome, also known as hemophagocytic lymphohistocytosis (HLH), which is an excessive inflammatory response syndrome caused by genetic or acquired immune regulation. It has low incidence rate, high mortality rate, and rapid progress, which can seriously endanger life. It is easy to be confused because of nonspecific diagnosis, thus delaying the diagnosis and treatment. Serum ferritin is usually positively correlated with HLH disease activity, which is of great significance in the early diagnosis, treatment and monitoring of HLH. This paper focuses on review the diagnosis and laboratory examination of HLH, especially the application of ferritin and advance in treatment in HLH.

【Keywords】 Hemophagocytic syndrome; Laboratory examination; Ferritin; Treatment

HLH 主要分为原发性和继发性两类, 可在各年龄段发病。儿童中每年发病率约(1-10)/100万^[1], 成人约1.2/100万^[2]。原发性多见于婴幼儿期, 最早有出生7天即诊断为HLH的报道^[3], 也可延迟至青少年或成人期发病, 现国内外发现原发性HLH年龄最大分别为62岁、78岁, 且HLH具发病年龄越小, 病死率越高的特点^[4]。继发性常伴多种基础疾病, 主要有感染相关HLH、肿瘤相关HLH、巨噬细胞活化综合征(MAS)等。HLH一旦发生, 进展迅速危及生命, 故提倡在机体受到高细胞因子血症的不可逆损伤之前开始治疗, 早期诊断HLH, 及时评估疗效进而调整治疗方案对该病预后尤为重要。

1 HLH 的诊断现状

HLH 诊断主要采用 HLH-2004 标准: (1) 分子诊断符合 HLH: 目前已知相关基因, 如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、BIRC4、ITK、AP3B1、MAGT1、XIAP、SH2D1A 等发现病理性突变^[5]。基因病理性突变多见于原发性, 但继发性也不能排除病理性突变可能, 对缺乏致病性基因突变的 HLH, 常将临床表现与实验室检查结合以明确诊断。(2) ①发热超过一周(高峰值 $t > 38.5^{\circ}\text{C}$); ②脾大; ③非骨髓造血功能减低所致的三系或两系血细胞减少(中性粒细胞 $< 1 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 $< 90\text{g/L}$, 血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$); ④高甘油三酯血症 ($> 3\text{mmol/L}$) 和(或)低纤维蛋白原血症 ($< 1.5\text{g/L}$); ⑤骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结中找到噬血细胞; ⑥NK 细胞活性减低或缺如; ⑦铁蛋白

作者简介: 陈岚(1997-), 女, 四川, 血液内科在读硕士研究生。

*通信作者: 冶秀鹏(1980-), 男, 宁夏, 副主任医师, 肿瘤科, 主要从事恶性肿瘤诊断及治疗工作。

≥500μg/L; ⑧可溶性 CD25 (sIL-2R) ≥2400U/mL。因 HLH 是无病理特征的排除性诊断, 故其诊断只需满足上述标准中的 5 项^[5]。近几年提出的 2014Hscore 评分, 是用于评估继发性 HLH 的加权诊断标准, 积分越高则表明 HLH 概率越大, 最佳截断值为 169 分(敏感性 93%, 特异性 86%)^[6], 有研究^[7]得分≥250 与获得性 HLH 高概率相关 (>99.0%)。

综上, HLH 诊断涉及基因、临床表现及实验室检查, 基因改变常与原发相关, 继发性则常结合临床表现及实验室检查综合诊断。诊断继发性 HLH 并与其高概率相关的 Hscore 评分, 更是以积分形式将 HLH 的诊断指标量化, 以更具诊断科学性与准确性的综合得分来诊断继发性 HLH。

2 HLH 的实验室检查

2.1 铁蛋白

铁蛋白可用于 HLH 诊断且其对预后判断有显著统计学意义。HLH 形成的全身炎症反应, 可从多角度促进铁蛋白增加, 巨噬细胞可吞噬溶解红细胞产生血红蛋白, 降解为亚铁离子参与铁蛋白的合成; 可破坏肝脾等铁蛋白广泛分布组织; 炎症反应使铁蛋白受体表达受限, 限制血清中铁蛋白的清除, 从而使铁蛋白增加^[8]。虽然 HLH 诊断标准中仅要求铁蛋白>500ug/L, 但由于多次输血、肾病、肝病、感染等均可使铁蛋白>500ug/L, 故铁蛋白截断值在 2000ug/L、10000ug/L、50000ug/L 时, 被认为对 HLH 诊断更具特异性^[7]。高伟波^[9]等研究高铁蛋白血症(铁蛋白>10000ug/L)患者发现随铁蛋白增高, 诊断为 HLH 的可能性增大。cher^[10]等的队列研究也发现, 单用铁蛋白诊断 HLH, 铁蛋白>2000ug/L 和>10000ug/L 的特异性分别为 37.0%、78.0%, 而加上四项诊断标准, 则能将特异性增高到 88.0%、94.0%, 可知铁蛋白与 HLH 呈正相关性, 且在其他诊断标准的协助下可显著提高诊断特异性。铁蛋白具有较高临床价值, 检测方便快捷, 结果回报迅速, 经常在 HLH 恶化前升高, 可在一定程度上反应疾病的发展和转归。有学者^[11]直接通过铁蛋白水平统计 HLH 患者死亡率, 以 5000ug/L 为界, 低于和高于此值者死亡率分别在 10.0%、30.0%左右。Abou^[12]等同样发现 HLH 患者铁蛋白浓度高峰下降超过 35.0%以上更容易存活。综上可知, 铁蛋白水平和变化值都可对 HLH 死亡风险提供评估价值。且因铁蛋白成本低效益高的特点, 使其被广泛应用于 HLH, 又因其可受多种因素影响, 故还需将临床表现及其他实验室检查综合应用以提高诊断准确性, 排除因其他疾病而导致的检查结果

与疾病转归不符的情况。

2.2 NK 细胞活性和 NK 细胞释放的 γ -干扰素

国内外现已将 NK 细胞活性纳入 HLH 诊断中。NK 细胞释放的 γ -干扰素(简称为 NKA- $\text{INF}\gamma$)可反应活化的 NK 细胞功能, 当 NK 细胞活性降低或缺如时, NKA- $\text{INF}\gamma$ 也会相应降低。目前主要采用新型荧光技术和流式细胞术检测 NK 细胞活性, 多数医疗机构不能开展, 而 NKA- $\text{INF}\gamma$ 却较易获得。NK Vue 实验(一种韩国试剂盒)可使用夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测试活化的 NKA- $\text{INF}\gamma$, 用工程重组细胞因子刺激全血, 特异性激活全血中的 NK 细胞后最终测量活化的 NKA- $\text{INF}\gamma$ ^[13]。Oh^[14]等收集了有发热和血细胞减少或骨髓噬血现象的患者, 发现确诊 HLH 患者的 NK 细胞活性显著低于 non-HLH, 且该研究中的 γ -干扰素虽与 NK 细胞相关, 却对 HLH 诊断无统计学意义。Lee^[15]等除统计分析出 HLH 患者 NK 细胞活性明显低于 non-HLH 外, 还检测了 NKA- $\text{INF}\gamma$, 发现 HLH 患者 NKA- $\text{INF}\gamma$ 明显低于 non-HLH, 且 NK 细胞活性、NKA- $\text{INF}\gamma$ 预测 HLH 敏感性均在 90.0%以上, 特异性均在 40.0%以下, 当将 NKA- $\text{INF}\gamma$ 与高铁蛋白(>10000ug/L)结合则能将特异性提高至 94.2%, 此方法可将 NKA- $\text{INF}\gamma$ 诊断 HLH 的敏感性和特异性均提高到 90.0%以上, 具显著临床应用前景。

2.3 sCD25 和 IL-2

sCD25 与巨噬细胞活化相关, HLH 患者巨噬细胞大量增加, 相应的细胞因子也随之增加, 且与 HLH 严重程度的即刻状态密切相关, 即在 HLH 临床明显恶化之前即可上升, 而在炎症反应恢复过程中快速下降。故可通过检测 sCD25 和 IL-2 的水平来早期识别诊断 HLH 和动态观察患者的病情变化。Leonard^[16]等统计的 HLH 其 sCD25>2400U/ml 者在 85.0%以上, 处于高敏感性水平。他们将 HLH 患者与主要诊断为脓毒症、风湿病、血液学疾病等 non-HLH 组比较时, 平均 sCD25 值却并无显著统计学差异, 可见 sCD25 虽可辅助诊断 HLH, 但其与 HLH 诊断特异性较弱。董文渊^[17]等的研究, sCD25、IL-2 诊断感染相关性 HLH 患儿的敏感度和特异性均分别在 70.0%、60.0%以上, 存活组缓解期血清 sCD25、IL-2 明显低于疾病高峰期, 死亡患儿 sCD25、IL-2 较存活组均增高, 可见 sCD25、IL-2 也可用于诊断 HLH 和判断其预后。

2.4 血细胞减少和噬血现象

正常组织细胞被巨噬细胞吞噬后, 可在患者肝脾淋巴结等组织病理活检中发现噬血现象, 造血干细胞

被巨噬细胞吞噬后, 患者的血细胞会下降, 据吞噬能力强弱, 常相应出现两系或三系减低。血小板不仅对诊断 HLH 有高度敏感性, 也可用于判断预后。Zhang^[18]等统计的 HLH 患者, 血小板 $<100\times 10^9/L$ 者占比达到了 97.1% 的高敏感性, 且血小板检测易得、价格低廉, 使其具有广泛应用价值。Kwak^[19]等更是研究确定血小板和潜在肿瘤一样, 是 HLH 预后不良的危险因素。沈子园^[20]等在对成人 HLH 进行临床预后分析时, 发现相较于其他影响预后的因素, 血小板的 P 值最低至 0.001, 可见血小板与 HLH 预后判断的高度相关性与准确性。巨噬细胞噬血细胞症在骨髓、肝脾等通常不是最初的现象, 并非能持续显示于所有 HLH 中, 有的患者甚至在晚期也不会发现噬血现象。黄亮^[21]等对研究的 HLH 患者进行了 3 次骨髓穿刺, 分别有 6、1、0 次未在骨髓中发现噬血现象, 可以推断噬血现象的发生与患者疾病的进展程度有一定正相关性, 没有噬血细胞症并不能排除 HLH, 噬血细胞现象并非 HLH 的特异性表现。

2.5 低纤维蛋白原

纤维蛋白原会被巨噬细胞及多种炎症因子激活的纤溶酶原分解, 形成低纤维蛋白血症和 FDP 水平升高。同时, 肝脏合成纤维蛋白原和凝血因子的能力下降, 清除活化的凝血因子和纤溶酶功能受损, 平衡状态被打破后可导致低凝或高凝状态。Divya^[22]等发现约半数的 HLH 患者出现低纤维蛋白原血症。有研究^[9]统计铁蛋白 $>10000\mu\text{g/L}$ 的患者, 更是出现了低纤维蛋白原在 HLH 患者的实验室检测中占比最高的现象。也有研究^[23]发现 HLH 患者治疗后病情缓解者铁蛋白减低, 纤维蛋白原则升高, 病情恶化者铁蛋白增高, 纤维蛋白原则减低, 由此推断纤维蛋白原不仅有助于 HLH 诊断及预后判断, 还与铁蛋白之间存在着某种联系, 高铁蛋白的 HLH 患者会有纤维蛋白原的负相关降低。

2.6 高甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇减低

HLH 可因多种因素造成甘油三酯 (TG) 增高和相应的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 减低, 巨噬细胞吞噬白细胞, 分解产生大量 TG; TNF- α 和干扰素均可降低脂蛋白酶活性, 从而抑制脂蛋白合成并刺激 TG 合成^[24]。研究^[25]发现, 当 HLH 得到有效控制后, TG 水平也随之下降, 故我们认为它对诊断 HLH 和评估治疗反应是有意义的。HDL-C 是 TG 的成分之一, 主要在肝脏合成, HLH 患者常有肝脏损害、TG 增高, 相应的也会有 HDL-C 减低。Zhou^[26]等分析了儿童 HLH 后发现, 高 TG 占比约半数左右, 而 HDL-C 减低者占

比却高达 99.1%。虽然高 TG 可用于诊断 HLH, 但其敏感性却远不及 HDL-C 减低, 若是此观点能得到更多 HLH 临床实验证实, 那么 HDL-C 未尝不可广泛应用于 HLH 诊断及预后判断中。

2.7 乳酸脱氢酶、氨基转移酶、胆红素

HLH 患者常有肝脏损害, 从而导致乳酸脱氢酶、氨基转移酶和胆红素升高, 目前的研究认为 LDH、AST、胆红素可辅助诊断 HLH 并判断其预后。黄亮^[21]研究的成人 HLH 患者, LDH 升高占 100.0%, 氨基转移酶升高占 72.2%, 且在治疗后, 死亡组的 LDH 和 AST 水平明显高于存活组。Bichon^[27]等回顾分析了位于重症监护室的 HLH 患者, 发现存活组相较于死亡组来说, LDH 和 AST 值有统计学差异, 而 ALT 值却并无统计学差异。他们对存活组和死亡组运用 SPSS 比较分析后的胆红素 p 值为 0.002, 显著低于 LDH 和 AST 的 0.03, 可见胆红素对 HLH 预后判断具有高敏感性。

3 HLH 的治疗

HLH 是由失控的免疫反应引起的综合征, 早期识别至关重要, 如不及时治疗, 通常是致死性的。HLH 的短期治疗策略是以控制过度炎症状态为主, 初始诱导治疗的应答率影响着患者的近期生存, 远期治疗策略以纠正潜在的免疫缺陷和免疫刺激、原发病的控制为主。依托泊苷、地塞米松和 HSCT 是治疗 HLH 的三大基石。

3.1 免疫化学治疗

HLH 目前的基本治疗方案为依托泊苷+地塞米松+环孢素, 诱导治疗 8 周并维持治疗 32 周, 若诱导 2-3 周末未达到部分应答疗效, 则需采用脂质体多柔比星+依托泊苷+大剂量甲基强的松龙的 DEP 方案进行挽救^[5]。也有医疗机构用环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松的 CHOP/CHOP-like 方案, 且有研究^[20]比较了 DEP 和 CHOP/CHOP-like, 发现两者患者 1 年总生存期并无明显差别, 故目前还是提倡对 HLH 患者进行个体化治疗。Ruxolitinib 对治疗继发性 HLH 有较好疗效, 研究^[28]发现 Ruxolitinib 治疗后获得缓解患者的细胞因子水平在治疗 2-4 周内显著降低, 有效改善了 HLH 的炎症状态, 但其缓解深度欠缺, 有条件者应在 8 周内接受 allo-HSCT。

3.2 支持治疗

支持治疗通过增加患者抵抗力, 最终以一种全身炎症反应的消退及全身系统的相对稳态对抗疾病。主要是对过度炎症和活化因子两方面的治疗, 现常采用皮质类固醇、环孢菌素 A、抗胸腺细胞免疫球蛋白等

控制过度炎症和去除活化因子^[29]。还包括对原发病的对症治疗: ①EB 病毒引起 HLH:Rituximab、免疫球蛋白静脉注射; ②累及中枢神经系统:地塞米松、甲氨蝶呤鞘内注射; ③弥漫大 B 细胞相关 HLH:Rituximab; ④风湿相关 HLH:anakinra^[9]。

3.3 移植治疗

造血干细胞移植是彻底治愈原发性 HLH 的唯一方法, 对继发性 HLH, HSCT 也有较高疗效, 其生存率高于只接受免疫化学治疗的患者, 符合条件时首选 allo-HSCT。移植治疗要求高、条件多, 不仅要评估生命状态, 还需有合适供者, 费用也显著升高, 但其疗效显著性使其成为 HLH 治疗最受青睐的手段。

3.4 基因治疗

HLH 的基因治疗仍需进一步研究, Ghost^[30]构建动物模型时发现, T 细胞经过基因校正之后, 在重建细胞毒细胞功能和在穿孔素缺乏症中对 HLH 的保护具有重要作用。我们可以猜测, 若是对 HLH 患者予以 T 基因校正, 保护 HLH 患者, 可提高生存率。除 T 基因校正外, 基因治疗有运用于 HLH 治疗的前景, 值得更多探索研究。

4 总结和展望

HLH 进展迅速, 危及生命, 国内外在早期诊断 HLH 上仍有缺陷, 当患者出现典型临床表现时, 最佳治疗时间往往已经过去, 建立有效且易得的生物标志物早期诊断 HLH 刻不容缓。随着科学技术的进步, 基因检测、染色体分析、分子免疫学等新兴诊断技术层出不穷, 铁蛋白与 HLH 疾病活动呈正相关, 因其易得性在临床应用中显现出一定优势。目前在 HLH 的研究上取得了巨大进步, 新诊断标准帮助临床工作者诊断出众多 HLH 患者, 能对诊断明确的患者及时对症、对症治疗, 极大地提高了患者的生存率。

参考文献

- [1] 祝鹏英, 么颖, 柴艳芬. 噬血细胞综合征 1 例临床报告分析及文献复习[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(7):136.
- [2] Chen TY, Hsu MH, et al. Outcome analysis of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1 Pt 1):172-179.
- [3] Bi SH, Jiang LL, Dai LY, Wang LL, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 2 in a female Chinese neonate: A case report and review of the literature[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(21):6056-6066.
- [4] 张婷. 噬血细胞综合征治疗进展[J]. 医学信息, 2019, 32(22): 46-48.
- [5] 刘香君, 张红宾. 噬血细胞综合征的诊治进展[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(19):3012-3015.
- [6] 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 Rheumatol. 2014, 66(9):2613-20.
- [7] Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Am J Hematol, 2015, 90(3): 220-4.
- [8] 邹文婷, 青胜兰, 张娜, 等. 8 例成人噬血细胞综合征临床分析[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(1):44-46, 48.
- [9] 高伟波, 石茂静, 张海燕, 等. 显著高铁蛋白血症与噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的相互关系[J]. 北京大学学报(医学版), 2021, 53(5):921-927.
- [10] Wen Qi Cher, Ragavendra Kalyanasundaram, Mei Yoke Chan, et al. Profound hyperferritinemia may not be specific for the diagnosis of haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in Asian children[J]. Pediatric Hematology Oncology Journal, 2020, 5(3):96-99.
- [11] Kohli S, Chadha R, Rastogi N, et al. High serum ferritin alone as a predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. eJHaem, 2021, 2(1):94-96.
- [12] Abou Shaar R, Eby CS, van Dorp S, et al. Increasing ferritin predicts early death in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Int J Lab Hematol, 2021, 00:1-8.
- [13] Lee SB, Cha J, Kim IK, et al. A high-throughput assay of NK cell activity in whole blood and its clinical application[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 445(3): 584-90.
- [14] Oh EJ, Yoon JH, Park KH, et al. Natural-killer cell cytotoxicity as a diagnostic and prognostic marker for adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a prospective phase II observational study[J]. Ther Adv Hematol, 2021, 12.
- [15] Lee H, Kim HS, Lee JM, et al. Natural killer cell function tests by flow cytometry-based cytotoxicity and IFN- γ production for the diagnosis of adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21):5413.
- [16] Naymagon L, Tremblay D, Troy K, et al. Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2r) level is a limited test for the

- diagnosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *European journal of haematology*, 2020, 105(3): 255-261.
- [17] 董文渊,楼方,舒秀兰,等.血清白细胞介素-2 及可溶性白细胞介素-2 受体水平对儿童感染相关性噬血细胞综合征的诊断及与预后相关性的研究[J].*实用医院临床杂志*,2020,17(4):44-47.
- [18] Zhang FJ, Huang GQ, Li J, et al. Clinical characteristics of adult hemophagocytic lymphohistiocytosis in the emergency department[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 4687-4694.
- [19] Kwak A, Jung N, Shim YJ, et al. A retrospective analysis of etiology and outcomes of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adults[J]. *Yeungnam Univ J Med*, 2021,38(3):208-218.
- [20] 沈子园,贺晨露,孙倩,等.124 例成人噬血细胞综合征临床预后分析:一项淮海淋巴瘤协作组多中心回顾性研究. *中华血液学杂志*,2021,42(10):800-806.
- [21] 黄亮.18 例噬血细胞综合征临床特点分析[J].*江西医药*,2019,54(7),772-774,780.
- [22] Nandhakumar D, Loganatha A, Sivasankaran M, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children[J]. *Indian J Pediatr*, 2020,87(7):526-531.
- [23] 李佩章,王英,黄玲莎,等.铁蛋白和纤维蛋白原在噬血细胞综合征疗效评价中的意义[J]. *医学研究杂志*,2016(3),58-60.
- [24] 贺小慧,钱素云,李志刚,等.细菌相关性噬血细胞综合征的研究进展[J].*中国小儿急救医学*,2018,25(11):849-853.
- [25] Zhou J,Zhou J,Wu ZQ,et al.Ferritin index is a strong prognostic marker in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J].*International journal of clinical practice*, 2021, 75(3):e13704.
- [26] Zhou YH, Han XR, Xia FQ, et al. Clinical features and prognostic factors of early outcome in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective analysis of 227 Cases[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44(1): e217-e222.
- [27] Bichon A, Bourrenne J, Allardet-servent J, et al. Features of hemophagocytic lymphohistiocytosis in the intensive care unit (ICU): a 260-patient retrospective analysis[J]. 2021.
- [28] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2020, 105(5): e210-e212.
- [29] Bhatt NS, Oshrine B, An Talano J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(1):19-28.
- [30] Ghosh S, Carmo M, Calero-Garcia M, et al. T-cell gene therapy for perforin deficiency corrects cytotoxicity defects and prevents hemophagocytic lymphohistiocytosis manifestations[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142: 904-913.

收稿日期: 2022 年 6 月 12 日

出刊日期: 2022 年 7 月 14 日

引用本文: 陈岚, 李叶琼, 冶秀鹏, 铁蛋白在噬血细胞综合征中的应用[J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(5): 7-11.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220194

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS