

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.008

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.008

## 96例噬血细胞综合征儿童外周血CD4<sup>+</sup>T细胞亚群、 淋巴细胞亚群分析

高海丽, 刘炜, 田亮

[郑州大学附属儿童医院(河南省儿童医院、郑州儿童医院)血液肿瘤科, 郑州 450000]

**[摘要]** 目的: 探究噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)患儿外周血CD4<sup>+</sup>T细胞亚群及淋巴细胞亚群的变化及意义。方法: 选取2010年2月至2017年1月郑州大学附属儿童医院血液肿瘤科收治的96例HPS患儿为研究对象(HPS组), 入院后按照相关推荐方案实施化学治疗(简称化疗), 根据治疗效果将患儿分为预后良好组与预后不良组。另选40名同期入院体检的健康儿童作为对照组。HPS患儿于就诊第2天、治疗结束后, 对照组于体检当天清晨采集空腹静脉血, 采用流式细胞仪测定外周血CD4<sup>+</sup>T细胞亚群Th1, Th2, Th17, Treg, 淋巴细胞亚群CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>。结果: 与对照组相比, HPS组Th2, Th17, Th17/Treg比值均明显升高, Th1/Th2比值、Treg明显降低; 且CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>明显升高, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); CD19<sup>+</sup>水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。HPS组经3个阶段的化疗后, 26例(27.08%)有效、36例(37.50%)疾病缓解、7例(7.29%)疾病活动、3例(3.13%)疾病复发、24例(25.00%)死亡。与预后良好组患儿相比, 预后不良组患儿Th2, Th17, Th17/Treg比值均明显升高, Th1/Th2比值、Treg明显降低; 且CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>明显升高, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); CD19<sup>+</sup>差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: HPS儿童存在外周血CD4<sup>+</sup>T细胞亚群及T细胞亚群异常, 可用于评估患儿免疫功能损害及判断其预后。

**[关键词]** 噬血细胞综合征; 儿童; CD4<sup>+</sup>T细胞亚群; T细胞亚群

## Analysis of peripheral blood CD4<sup>+</sup>T lymphocyte subsets and lymphocyte subsets in 96 children with hemophagocytic syndrome

GAO Haili, LIU Wei, TIAN Liang

[Department of Blood Oncology, Affiliated Children's Hospital of Zhengzhou University (Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital), Zhengzhou 450000, China]

**Abstract Objective:** To analyze the changes and significance of CD4<sup>+</sup>T lymphocyte subsets and lymphocyte subsets in

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-20

通信作者 (Corresponding author): 刘炜, Email: liuweixinxiang123@163.com

基金项目 (Foundation item): 河南省科技发展项目 (122102310449). This work was supported by the Science and Technology Development Project of Henan, China (122102310449).

peripheral blood of 96 children with hemophagocytic syndrome (HPS). **Methods:** A total of 96 children with HPS who were admitted to the department of hematology and oncology of the hospital from February 2010 to January 2017 were selected as the subjects (HPS group). They were treated with chemotherapy after admission according to the relevant recommended regimen. According to the therapeutic effect, the children were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group; 40 healthy children admitted to the hospital at the same time were selected as a control group. The fasting venous blood of children with HPS was collected at the 2nd day after the admission and after the end of treatment, while the fasting venous blood of the control group was collected in the morning on the day of physical examination. The peripheral blood CD4<sup>+</sup>T cell subsets Th1, Th2, Th17 and Treg, lymphocyte subsets CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup> were determined by flow cytometry. **Results:** The Th2, Th17 and Th17/Treg, CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> were significantly higher, while Th1/Th2 and Treg, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were significantly lower in HPS group than in the control group ( $P < 0.05$ ), there was no significant difference in CD19<sup>+</sup> between the two groups ( $P > 0.05$ ). After three stages of chemotherapy, 26 cases (27.08%) were effectively treated, 36 cases (37.50%) were relieved, 7 cases (7.29%) had disease activity, 3 cases (3.13%) had recurrence, and 24 cases (25.00%) died. The Th2, Th17 and Th17/Treg, CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> were significantly higher, while Th1/Th2 and Treg, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were significantly lower in the poor prognosis group than in the good prognosis group ( $P < 0.05$ ), there was no significant difference in CD19<sup>+</sup> between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Children with HPS have abnormal CD4<sup>+</sup>T cells subsets and T cell subsets in peripheral blood, which can be used to evaluate the damage of immune function and prognosis in children.

**Keywords** hemophagocytic syndrome; children; CD4<sup>+</sup>T cell subsets; T cell subsets

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymph histiocytosis, HLH),是一组以淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞增生、活化的系统反应性增生疾病,多数患者伴有活跃的自噬血细胞现象<sup>[1]</sup>。目前,HPS的病因复杂多样,其具体发病机制尚未完全阐明,但大量研究<sup>[2-3]</sup>证实该病好发于儿童,多由感染诱发,病情进展迅速、凶险,常导致患儿多个靶器官受累,病死率高。近年来,有学者<sup>[4]</sup>认为巨噬细胞异常持续活化、增生与组织器官免疫损伤密切相关。随着对免疫系统研究的不断深入,CD4<sup>+</sup>T细胞亚群、T细胞亚群在免疫系统中发挥的作用日益引起重视。为此,本研究选取近年来郑州大学附属儿童医院收治的96例HPS患儿为对象,分析其外周血CD4<sup>+</sup>T细胞亚群及T细胞亚群变化情况,并探讨其意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2010年2月至2017年1月郑州大学附属儿童医院血液肿瘤科收治的96例HPS患儿为研究对象(HPS组)。入选标准:1)性别不限,年龄 $\leq 14$ 岁;2)符合国际组织细胞协会HLH-2004诊疗标准<sup>[5]</sup>,

均为继发HPS,体温持续7 d以上超过38.5℃,骨髓、脾、淋巴结中可见噬血细胞,血常规检查显示白细胞明显减少、血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $< 90 g/L$ 、血清铁蛋白 $> 500 mg/L$ ,可溶性白细胞介素(IL)受体增高 $\geq 2500 U/mL$ ,血清纤维蛋白原 $< 1.5 g/L$ ,三酰甘油 $> 3.0 mmol/L$ ,且外周血NK细胞数目减少;3)均配合完成化疗治疗及相关检查;4)患儿家属对本研究的目的和意义知情。排除标准:1)单纯骨髓造血功能降低;2)确诊其他血液疾病,如急性白血病、血友病、血小板减少性紫癜等;3)心、肝、肺、肾功能疾病;4)脓毒症;5)先天免疫缺陷及代谢性疾病;6)近期曾使用过糖皮质激素和免疫抑制剂;7)临床各项随访资料不完善。

另选同期入院体检的健康儿童40名作为对照组。HPS组、对照组性别和年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。HPS组入院时体温38.5~40.2(39.08 $\pm$ 1.03)℃;HPS病因:肿瘤性25例(26.04%)、感染性59例(61.45%)、免疫性12例(12.50%);临床表现为发热者96例(100.00%)、脾肿大者92例(95.83%)、肝肿大者85例(88.54%)、浅表淋巴结肿大者69例(71.88%)、皮肤紫癜者66例(68.75%)、黄疸者64例(66.67%)、面色苍白者62例(64.58%)、胸腹水或心包积液者54例(56.25%)、水

肿者39例(40.63%)、呼吸道症状者36例(37.50%)、消化道出血者30例(31.25%)、肾功能损害者23例(23.96%)。本研究经郑州大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准, 患儿家属均知情同意。

表1 HPS组、对照组临床资料对比

Table 1 Comparison of clinical data between the HPS group and the control group

组别	n	性别(男/女)/例	年龄/岁
HPS组	96	54/42	5.33 ± 1.23
对照组	40	20/20	5.25 ± 0.97
检验值		$\chi^2=0.445$	$t=0.427$
P		0.505	0.670

## 1.2 治疗方案

采用HLH-2004推荐的化疗方案<sup>[5]</sup>, 即早期(第1~8周): 静脉滴注地塞米松, 并逐渐减量至停药; 配合静脉滴注依托泊苷(第1~2周)、口服环孢素A(第3~8周)。中期(第9~40周): 静脉滴注地塞米松、依托泊苷, 隔1周1次, 口服环孢素A(第3~8周)。后期(40周后): 静脉滴注地塞米松和口服环孢素A, 若仍未见改善, 可采用甲氨蝶呤、地塞米松鞘内注射。治疗期间给予抗病毒抗感染药物, 予以输注血小板、血红蛋白支持等。

## 1.3 检测方法

HPS患儿于就诊第2天、治疗结束(整个治疗周期结束后), 对照组于体检当天清晨采集空腹静脉血3 mL于抗凝管, 3 000 r/min离心5 min后取上层血清, 采用流式细胞仪测定CD4<sup>+</sup>T细胞亚群Th1, Th2, Th17, Treg比例, 测定淋巴细胞亚群CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>比例, 并计算Th1/Th2,

Th17/Treg比值。

## 1.4 疗效评定

患儿治疗结束后均进行定期复查及随访, 随访日期截至2018年1月31日。参考国际组织细胞协会HLH-2004诊疗标准<sup>[5]</sup>, 根据发热、脾脏情况、血常规、铁蛋白、血脂、谷丙转氨酶、可溶性白细胞介素受体恢复及骨髓噬血现象消失情况将患儿分为有效(在诱导治疗阶段上述指标即已恢复)、疾病缓解(上述指标基本恢复)、疾病活动(出现新的中枢神经系统症状)及疾病复发(治疗后评估达到疾病缓解, 但随访期内再次出现相关症状及体征), 将有效、疾病缓解的患儿归为预后良好组, 疾病活动、疾病复发及死亡归为预后不良组。

## 1.5 统计学处理

选用SPSS 19.0统计学软件分析和处理研究数据, 计数资料采取率(%)表示, 组间一般资料对比进行 $\chi^2$ 检验; 计量资料采取均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间外周血CD4<sup>+</sup>T细胞及T细胞亚群对比做两独立样本t检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HPS组、对照组CD4<sup>+</sup>T细胞亚群比较

与对照组相比, HPS组Th2, Th17, Th17/Treg比值均明显升高, Th1/Th2比值、Treg明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2)。

### 2.2 HPS组、对照组淋巴细胞亚群比较

与对照组相比, HPS组CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>明显升高, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), CD19<sup>+</sup>比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表3)。

表2 HPS组、对照组CD4<sup>+</sup>T细胞亚群比较

Table 2 Comparison on CD4<sup>+</sup>T cell subsets between the HPS group and the control group

组别	n	Th1/%	Th2/%	Th1/Th2	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
HPS组	96	5.17 ± 0.72	4.30 ± 0.83	1.35 ± 0.40	2.64 ± 0.39	1.56 ± 1.37	1.53 ± 0.32
对照组	40	4.96 ± 0.80	2.05 ± 0.52	2.42 ± 0.61	0.58 ± 0.12	4.31 ± 6.71	0.14 ± 0.04
t		1.499	15.876	12.074	32.705	3.846	27.325
P		0.136	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

## 2.3 治疗效果

HPS组96例患儿中, 3个阶段治疗结束后, 26例(27.08%)有效、36例(37.50%)疾病缓解、7例(7.29%)疾病活动、3例(3.13%)疾病复发、24例(25.00%)死亡。

## 2.4 CD4<sup>+</sup>T细胞亚群与预后的关系

与预后良好组患儿相比, 预后不良组患儿

Th2, Th17, Th17/Treg比值均明显升高, Th1/Th2比值、Treg明显降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表4)。

## 2.5 淋巴细胞亚群与预后的关系

与预后良好组患儿相比, 预后不良组患儿CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>明显升高, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表5)。

表3 HPS组、对照组淋巴细胞亚群比较

Table 3 Comparison of lymphocyte subsets between the HPS group and the control group

组别	<i>n</i>	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup> /%
HPS组	96	75.93 ± 10.01	24.43 ± 6.11	46.60 ± 9.04	0.64 ± 0.17	13.66 ± 2.91
对照组	40	70.10 ± 8.79	33.34 ± 5.43	24.35 ± 5.22	1.43 ± 0.44	13.34 ± 2.72
<i>t</i>		3.203	7.997	14.577	15.144	0.595
<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001	<0.001	0.553

表4 CD4<sup>+</sup>T细胞亚群与预后的关系

Table 4 Relationship between CD4<sup>+</sup>T cell subsets and prognosis

组别	<i>n</i>	Th1/%	Th2/%	Th1/Th2	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
预后良好组	62	5.55 ± 1.79	4.04 ± 0.77	1.37 ± 0.50	2.43 ± 0.44	1.70 ± 0.34	1.37 ± 0.33
预后不良组	34	5.93 ± 1.01	5.43 ± 1.11	1.06 ± 0.24	2.84 ± 0.47	1.33 ± 0.29	2.40 ± 0.49
<i>t</i>		1.260	8.368	3.740	4.853	5.026	14.271
<i>P</i>		0.209	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 淋巴细胞亚群与预后的关系

Table 5 Relationship between lymphocyte subsets and prognosis

组别	<i>n</i>	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup> /%
预后良好组	62	74.24 ± 9.17	25.27 ± 5.28	24.46 ± 6.04	0.99 ± 0.19	13.79 ± 2.51
预后不良组	34	78.46 ± 10.87	21.36 ± 4.11	27.33 ± 6.46	0.86 ± 0.16	14.06 ± 3.48
<i>t</i>		2.313	4.182	2.434	3.800	0.445
<i>P</i>		0.022	<0.001	0.016	<0.001	0.657

## 3 讨论

随着临床对HPS认识的不断深入及国内外儿科HPS病例报道的积累, 免疫功能紊乱导致的组织细胞和淋巴细胞活化增生在儿童HPS的发生、发展

过程中的关键性作用日益显现。通常, 人体可通过免疫器官、免疫细胞、免疫分子发挥自身免疫防御、自稳及监视的作用。一旦外来病原生物入侵时, 机体可通过局部单核-巨噬细胞或其他辅佐细胞吞噬、处理或递呈特异性抗原决定簇给初始T



淋巴细胞, 然后由T淋巴细胞发挥调动其他免疫细胞产生应答的作用, 最终促使致病因素、靶细胞被杀灭, 此时机体的免疫反应也暂时随之停止<sup>[6]</sup>。HPS包括原发性、继发性两类, 前者多与基因缺陷(*RAB27A*, *Uncl3D*, *Syntaxin11*, *STXBP2*等基因突变)和免疫缺陷有关, 后者主要与后天感染(常见病病原体为EB病毒、单纯疱疹病毒、水痘病毒、细菌、真菌等)或肿瘤等相关<sup>[7]</sup>。由此可见, 在HPS发病过程中, 免疫功能缺陷可直接影响疾病进展, 而基因突变、感染因素及肿瘤等均可直接或间接导致或诱发原发存在的免疫缺陷, 如*RAB27A*基因属于鸟苷三磷酸酶家族成员, 此基因突变可导致其编码的囊泡运动调控蛋白小三磷酸鸟苷酶功能障碍, 由此导致NK细胞出现细胞毒作用缺陷<sup>[8]</sup>。患儿机体发生EB病毒感染时, 大量炎性因子释放, 并活化单核巨噬细胞, 继而影响免疫功能。

已有的荟萃分析<sup>[9-10]</sup>证实:  $CD4^+$ T细胞亚群及淋巴细胞亚群作为评估机化免疫功能的常用指标, 其状态对辅助分析HPS的发病机制和临床疗效的评估具有重要作用。对HPS患儿而言, T细胞被过度活化和过度增殖, 导致 $CD4^+$ T细胞亚群中Th1/Th2比值失衡, 继而引起大量干扰素, IL-1, IL-6等分泌, 持续刺激巨噬细胞, 巨噬细胞又导致细胞因子持续分泌, 形成恶性循环。Th17是最新发现的 $CD4^+$ T细胞亚群, 也是一种促炎性细胞, 被认为是可分泌IL-17, IL-17F等细胞因子的效应性T细胞; 作为抗氧化细胞和免疫系统活化机制的调控者, Treg可发挥调控免疫反应、抑制免疫应答及维持免疫稳态等作用; 同时, 其与Th17细胞具有相互拮抗作用。彭艳辉等<sup>[11]</sup>认为外周血Th17/Treg比值失衡与HPS的发病相关, 且失衡程度可能在HPS的病情进展中发挥重要作用。本研究显示与对照组相比, HPS组Th2, Th17, Th17/Treg比值均明显升高, Th1/Th2比值、Treg明显降低, 差异有统计学意义, 提示HPS患儿存在 $CD4^+$ T细胞亚群异常, 尤其是Th1/Th, Th17/Treg比值失衡。此外, T淋巴细胞根据表面抗原可分为 $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ 细胞等, 通常情况下,  $CD3^+$ 下降提示T细胞免疫功能下降,  $CD4^+$ 降低往往提示淋巴因子产生受限(细胞免疫减弱),  $CD8^+$ 与B细胞产生抗体相关,  $CD19^+$ 则主要反映体液免疫水平, 可调节B淋巴细胞的生长激活和活化,  $CD4^+/CD8^+$ 比值升高、降低分别提示免疫功能下降、亢进<sup>[12]</sup>。EB病毒

靶细胞方向主要为 $CD4^+$ T、T淋巴细胞及NK细胞, 当NK细胞和HPS相关细胞毒功能缺陷时, EB病毒出现清除障碍并持续性刺激免疫应答, 引起 $CD4^+$ T, T淋巴细胞异常活化和增生, 大量细胞因子分泌, 导致HPS发生。同时, 有学者<sup>[13]</sup>认为: EB病毒可使介导T细胞和NK细胞表面表达信号淋巴细胞活化分子相关蛋白基因*SH2D1A*突变, 或使T细胞受感染后表达的EB病毒潜在膜蛋白1介导*SH2D1A*基因下调。本研究发现: 与对照组相比, HPS组 $CD3^+$ ,  $CD8^+$ 明显升高,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ 比值明显降低, 差异有统计学意义, 提示患儿存在淋巴细胞亚群比例失调, 与郑湧智等<sup>[14]</sup>的观点具有一致性。值得关注的是, 本研究未发现两组 $CD19^+$ 差异有统计学意义, 可能与患儿B淋巴细胞的生长激活与活化状态改变不显著有关, 亦或与入选样本量及患儿的个体差异有关。

为进一步探究 $CD4^+$ T细胞亚群及淋巴细胞亚群变化的临床意义, 本研究根据HPS化疗效果及随访结果将患儿分为预后良好组与预后不良组, 进一步分析二者就诊时 $CD4^+$ T细胞及淋巴细胞亚群水平, 结果显示: 与预后良好组患儿相比, 预后不良组患儿Th2, Th17, Th17/Treg比值均明显升高, Th1/Th2比值、Treg明显降低; 且 $CD3^+$ ,  $CD8^+$ 明显升高,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ 比值明显降低, 差异均有统计学意义, 提示HPS儿童外周血 $CD4^+$ T细胞亚群及淋巴细胞亚群异常可能影响其预后, 与王华等<sup>[15]</sup>、陈容欣等<sup>[16]</sup>的部分观点类似, 可能原因为免疫缺陷或损伤严重的患儿免疫功能状态的恢复需要更漫长的过程, 在此过程中, 治疗效果受到影响。同时, HPS的继发性疾病如感染(如有无EB病毒感染)、肿瘤及自身免疫性疾病等可能均是导致预后不良的影响因素。既往报道<sup>[17-18]</sup>表明: 此类继发性疾病易可导致外周血 $CD4^+$ T细胞亚群及淋巴细胞亚群异常, 这也从另一个角度佐证了 $CD4^+$ T细胞亚群、淋巴细胞亚群可影响HPS患儿预后的观点。事实上, 临床中影响HPS患儿预后的因素复杂多样, 外周血 $CD4^+$ T细胞亚群及淋巴细胞亚群异常程度对HPS患儿预后的预测作用仍需进一步探究。可以明确的是,  $CD4^+$ T细胞亚群、淋巴细胞亚群与HPS的发病及预后密切相关, 生物免疫调节剂或可用于HPS的辅助治疗, 张家奎等<sup>[19]</sup>、刘艳芳等<sup>[20]</sup>的报道均曾证实生物免疫调节剂治疗HPS可发挥一定的增益效果, 但其具体选择及应用效果仍需后期深入论证。

## 参考文献

- 姜中兴, 马花, 孙慧, 等. 噬血细胞综合征临床特点与预后因素研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(7): 963-965.  
JIANG Zhongxing, MA Hua, SUN Hui, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of hemophagocytic syndrome[J]. Chongqing Medicine, 2017, 46(7): 963-965.
- Gupta V, Arava S, Bakhshi S, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome in a child[J]. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(2): e72-e76.
- Esmaili H, Mostafidi E, Mehramuz B, et al. An update on renal involvement in hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome)[J]. *J Nephropathol*, 2016, 5(1): 8-14.
- 沈伟, 邹霞, 罗德幸, 等. 儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生综合征13例实验室诊断分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(2): 194-195.  
SHEN Wei, WU Xia, LUO Dexing, et al. The laboratory diagnoses of children hemophagocytic lymph histiocytosis[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2016, 37(2): 194-195.
- Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymph histiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- Santoriello D, Hogan J, D'Agati VD. Hemophagocytic syndrome with histiocytic glomerulopathy and intraglomerular hemophagocytosis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(6): 978-983.
- 胡益飞, 袁青, 庄顺红. Th17、Th22/Treg细胞及相关细胞因子在儿童噬血细胞综合征外周血中的变化及意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(15): 2202-2204.  
HU Yifei, YUAN Qing, ZHUANG Shunhong. Changes and significance of Th17, Th22/Treg cells and related cytokines in peripheral blood of children with hemophagocytic syndrome[J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2017, 27(15): 2202-2204.
- Elliot MG, Crespi BJ. Genetic recapitulation of human pre-eclampsia risk during convergent evolution of reduced placental invasiveness in eutherian mammals[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015, 370(1663): 20140069.
- 于程, 李长钢. 儿童噬血细胞综合征发病机制研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(3): 357-360.  
YU Cheng, LI Changgang. Research progress on pathogenesis of children with hemophagocytic syndrome[J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2017, 28(3): 357-360.
- Al-Hussaini A, Faqeih E, El-Hattab AW, et al. Clinical and molecular characteristics of mitochondrial DNA depletion syndrome associated with neonatal cholestasis and liver failure[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(3): 553-559.e1-2.
- 彭艳辉, 殷小成. 噬血细胞综合征患儿外周血辅助T细胞17与调节性T细胞的变化[J]. 广东医学, 2014, 35(14): 2199-2200.  
PENG Yanhui, YIN Xiaocheng. Changes of peripheral blood helper T cells 17 and regulatory T cells in children with hemophagocytic syndrome[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2014, 35(14): 2199-2200.
- 陈阵, 王恩洁, 管敏昌. 哮喘患儿外周血淋巴细胞亚群和CD4<sup>+</sup>T细胞亚群的变化情况[J]. 中华全科医学, 2017, 15(5): 811-813.  
CHEN Zhen, WANG Enjie, GUAN Minchang. Changes of peripheral blood lymphocyte subsets and CD4<sup>+</sup>T cell subsets in children with asthma[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2017, 15(5): 811-813.
- 张嘉, 王旖旎, 王晶石, 等. 家系基因筛查及免疫学指标在原发性噬血细胞综合征诊断中的意义[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(7): 565-570.  
ZHANG Jia, WANG Yini, WANG Jingshi, et al. The significance of pedigree genetic screening and rapid immunological parameters in the diagnosis of primary hemophagocytic lymph histiocytosis[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2016, 37(7): 565-570.
- 郑湧智, 郑浩, 李健, 等. 儿童NK/T细胞淋巴瘤相关噬血细胞综合征6例临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1764-1770.  
ZHENG Yongzhi, ZHENG Hao, LI Jian, et al. Children's NK/T cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical analysis of 6 cases[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2016, 24(6): 1764-1770.
- 王华, 高文瑾, 刘安生, 等. 儿童噬血细胞综合征54例临床及预后因素分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013, 18(1): 31-34.  
WANG Hua, GAO Wenjin, LIU Ansheng, et al. Clinical and prognostic factors of 54 children with hemophagocytic syndrome[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2013, 18(1): 31-34.
- 陈容欣, 熊熙, 崔云, 等. CD163对儿童感染相关性噬血细胞综合征的诊断及预后判断价值[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(3): 204-207.  
CHEN Rongxin, XIONG Xi, CUI Yun, et al. The value of CD163 in the diagnosis and prognosis judgement of children with infection-related hemophagocytic syndrome[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2017, 32(3): 204-207.
- 谢静, 王焕玲, 邱志峰, 等. 成人传染性单核细胞增多症和慢性活动性EB病毒感染外周血淋巴细胞亚群分析[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(6): 455-459.  
XIE Jing, WANG Huanling, QIU Zhifeng, et al. An analysis of immunophenotyping of peripheral lymphocytes in adult patients with infectious mononucleosis and chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2016, 55(6): 455-459.
- 李秋菊, 蒋茂林. T淋巴细胞亚群在儿童免疫性疾病病理机制

- 中的调控作用[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(2): 271-274.
- LI Qiuju, JIANG Maolin. Regulation effects of T lymphocyte subsets in the pathogenesis of childhood immune diseases[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2018, 25(2): 271-274.
19. 张家奎, 熊术道, 王会平, 等. 小剂量IL-2对获得性噬血细胞综合征的治疗[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(4): 443-446.
- ZHANG Jiakui, XIONG Shudao, WANG Huiping, et al. Low dose of IL-2 for the treatment of acquired hemophagocytic syndrome[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2013, 48(4): 443-446.
20. 刘艳芳, 张建华, 杨林花. 噬血细胞综合征的临床诊治进展[J]. 中华全科医师杂志, 2016, 15(7): 565-568.
- LIU Yanfang, ZHANG Jianhua, YANG Linhua. Clinical advances of hemophagocytic syndrome[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2016, 15(7): 565-568.

**本文引用:** 高海丽, 刘炜, 田亮. 96例噬血细胞综合征儿童外周血CD4<sup>+</sup>T细胞亚群、淋巴细胞亚群分析[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(11): 2394-2400. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.008

**Cite this article as:** GAO Haili, LIU Wei, TIAN Liang. Analysis of peripheral blood CD4<sup>+</sup>T lymphocyte subsets and lymphocyte subsets in 96 children with hemophagocytic syndrome[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(11): 2394-2400. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.008