

## 外周血淋巴细胞计数对成人噬血细胞综合征患者死亡风险的预测价值\*

董宁,周军<sup>△</sup>,谢梦晓,徐华国

(江苏省人民医院检验科/国家医学检验临床医学研究中心分中心,南京 210029)

**[摘要]** **目的** 评估入院外周血淋巴细胞计数(ALC)对成人噬血细胞综合征(HLH)患者 6 个月死亡风险的预测价值。**方法** 回顾性收集 2012 年 1 月至 2018 年 6 月入住本院的 171 例初诊成人 HLH 患者首次入院的临床和实验室资料。首先依据患者初次诊断为 HLH 后 6 个月内的生存状态,利用受试者工作特征(ROC)曲线确定 ALC 的最佳界值,将患者分为高 ALC 组和低 ALC 组,比较两组患者间的差异;再经过单因素和多因素 logistic 回归分析确定影响 HLH 患者 6 个月死亡风险的独立因素;最后通过 Kaplan-Meier 生存曲线进一步验证 ALC 与患者生存时间的关系。**结果** 取 ALC 最佳界值  $0.51 \times 10^9/L$  时,ROC 曲线下面积为 0.740(0.668,0.804)。低 ALC 组( $\leq 0.51 \times 10^9/L$ )和高 ALC 组( $> 0.51 \times 10^9/L$ )患者铁蛋白大于  $500 \mu\text{g/L}$  者百分比、中性粒细胞计数、血小板计数、血红蛋白、尿素氮(UREA)和肌酐(CREA)水平有明显差异( $P < 0.05$ ),且低 ALC 组死亡率明显高于高 ALC 组(77.8% vs. 34.3%, $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析结果显示,ALC、血小板计数和 UREA 是 HLH 患者 6 个月死亡风险的独立影响因素。Kaplan-Meier 生存曲线表明,在 HLH 及其亚类[感染相关的 HLH(IAHS)、肿瘤相关的 HLH(MAHS)、混合病因的 HLH(Mixed)]患者中,高 ALC 组和低 ALC 组 6 个月生存期有明显差异( $P < 0.05$ )。**结论** ALC 对成人 HLH 患者 6 个月死亡风险的预测具有重要价值。

**[关键词]** 噬血细胞综合征;淋巴细胞计数;预后;成人

**[中图分类号]** R593.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)04-0574-05

## Predictive value of peripheral blood absolute lymphocyte count for mortality risk in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis\*

DONG Ning, ZHOU Jun<sup>△</sup>, XIE Mengxiao, XU Huaguo

(Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Provincial People's Hospital/Branch of National Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the predictive value of peripheral blood absolute lymphocyte count (ALC) on admission for 6-month mortality in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). **Methods** The clinical and laboratory data on admission of 171 adult patients with newly diagnosed HLH from January 2012 to June 2018 were retrospectively collected. Firstly, according to the survival status of patients within 6 months after the initial diagnosis of HLH, the optimal cut-off value of ALC was determined by the receiver operating characteristic (ROC) curve. Then, the patients were divided into the high ALC group and the low ALC group, and the differences between the two groups were compared. Secondly, univariate and multivariate logistic analysis was conducted to determine the independent factors affecting the 6-month risk of mortality of HLH patients. Finally, the Kaplan-Meier survival curve was used to further verify the relationship between ALC and survival time. **Results** When the optimal cut-off value of ALC was  $0.51 \times 10^9/L$ , the area under the ROC curve was 0.740 (0.668, 0.804). There were statistically significant differences between the low ALC group ( $\leq 0.51 \times 10^9/L$ ) and the high ALC group ( $> 0.51 \times 10^9/L$ ) in the percentage of patients with ferritin  $> 500 \mu\text{g/L}$ , neutrophil count, platelet count, levels of hemoglobin, urea nitrogen (UREA) and creatinine (CREA) ( $P < 0.05$ ), and the mortality rate in the low ALC group was significantly higher than that in the high ALC group (77.8% vs. 34.3%,  $P < 0.05$ ). The results of multivariate logistic regression analysis showed that ALC, platelets count and UREA were independent influencing factors of 6-month risk

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82101902);江苏省自然科学基金项目(SBK2020042441)。 作者简介:董宁(1980—),主管技师,本科,主要从事免疫性疾病相关研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: a815693373@163.com。

of mortality in patients with HLH. Kaplan-Meier survival curve showed that there was a significant difference in 6-month survival time between the low ALC group and the high ALC group in patients with HLH and its subtypes, including infection-associated HLH (IAHS), tumor-associated (MAHS), and mixed etiology HLH (Mixed) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** ALC is of great value in predicting 6-month risk of mortality in adult patients with HLH.

**[Key words]** hemophagocytic lymphohistiocytosis; absolute lymphocyte count; prognosis; adult

噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种罕见且致死率高的炎性反应综合征,其发病主要是由异常活化的T淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)和巨噬细胞释放过多的细胞因子所致<sup>[1]</sup>。HLH由原发性HLH和获得性HLH两部分组成<sup>[2]</sup>。虽然HLH的具体发病机制还不明确,但是免疫功能异常是其发病的重要因素<sup>[3]</sup>。淋巴细胞亚群可以作为评价肺癌患者预后的指标。在儿童HLH患者可以检测到淋巴细胞亚群失衡和细胞免疫功能紊乱<sup>[3]</sup>。但是,淋巴细胞亚群检测费用较高,难以普遍开展,而外周血淋巴细胞计数(absolute lymphocyte count, ALC)检测简单易行。有研究表明,低ALC是可切除胃癌患者预后和预测复发的独立因素<sup>[4]</sup>。因此,本研究回顾性分析了本院171例成人HLH患者资料,探讨ALC对成人HLH患者6个月死亡风险的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以2012年1月至2018年6月本院收治的首次诊断为HLH的患者为研究对象。所有病例均符合HLH-2004诊断标准,年龄 $\geq 18$ 岁,共纳入171例,男93例,女78例,中位年龄50(18~79)岁。HLH-2004诊断标准<sup>[5]</sup>即存在明确的HLH遗传学缺陷或满足以下8条指标中的5条:(1)发热大于或等于 $38.5^{\circ}\text{C}$ ;(2)脾肿大;(3)外周血至少两系血细胞减少[(中性粒细胞绝对计数小于 $1.0 \times 10^9/\text{L}$ ,血红蛋白小于 $90\text{ g/L}$ ,血小板计数小于 $100 \times 10^9/\text{L}$ ]且排除骨髓造血功能降低所致;(4)高三酰甘油(triglyceride, TG)血症(空腹 $\text{TG} \geq 3\text{ mmol/L}$ )和/或低纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)血症( $\text{FIB} \leq 1.5\text{ g/L}$ );(5)骨髓、脾或淋巴结中可见噬血细胞;(6)自然杀伤细胞活性降低或缺失;(7)血清铁蛋白大于或等于 $500\text{ }\mu\text{g/L}$ ;(8)可溶性CD25(sCD25) $\geq 2\text{ }400\text{ ng/mL}$ 。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(批准号:2019-SR-066)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验室检查

所有患者入院均采集静脉血,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血进行全血细胞计数;枸橼酸钠抗凝血,分离血浆,进行凝血功能检测(FIB);含分离胶的促凝血,分离血清,进行肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)]、肾功能指标[尿素氮(UREA)、肌酐(CREA)]、铁蛋白和风湿免疫

学指标检测;骨髓常规检查和活检。

#### 1.2.2 随访

通过门诊、住院病历查阅及电话进行随访,随访截止时间为2019年6月30日。总生存期(OS)定义为首次确诊至随访截止或患者死亡的时间(6个月生存时间)。

#### 1.3 统计学处理

采用SPSS21.0统计软件进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;非正态分布计量资料以中位数及范围[M(范围)]表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线确定最佳临界点值。采用单因素及多因素logistic回归分析确定影响患者预后的因素。采用Kaplan-Meier法进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ALC与临床指标的相关性

根据随访结果,将患者分为死亡组和存活组。ROC曲线结果表明,ALC是一个较好的预测患者6个月死亡风险的指标,当ALC取值为 $0.51 \times 10^9/\text{L}$ 时,曲线下面积(AUC)为0.740(0.668, 0.804),灵敏度和特异度分别为80.25%和62.22%,见图1。因此,将 $\text{ALC} > 0.51 \times 10^9/\text{L}$ 的患者纳入高ALC组, $\text{ALC} \leq 0.51 \times 10^9/\text{L}$ 的患者纳入低ALC组。

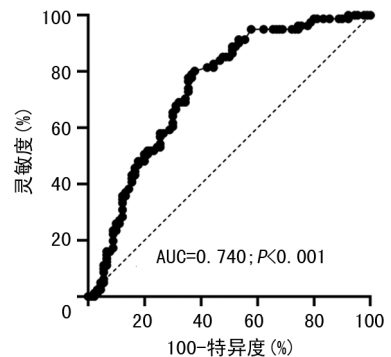


图1 ALC预测HLH患者6个月死亡风险的ROC曲线

高ALC组患者99例,中位年龄52(18,78)岁;低ALC组患者72例,中位年龄51(19,79)岁。两组铁蛋白大于 $500\text{ }\mu\text{g/L}$ 患者百分比、中性粒细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数、UREA和CREA水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且低ALC组死亡率明显高于高ALC组(77.8% vs. 34.3%,  $P < 0.05$ ),两组性别、年龄、各临床特征(发热、肝脾肿大、淋巴结肿大、皮疹、黄疸、水肿、噬血现象)患者百分

比、TG、FIB、ALT、AST 水平均无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

## 2.2 死亡与存活患者 ALC 水平比较

进一步将 HLH 患者按病因分为感染相关的 HLH (IAHS)、肿瘤相关的 HLH (MAHS)、混合病因的 HLH (Mixed) 和病因不明的 HLH (Uclear), 结果显示, 在 HLH 及 IAHS、MAHS、Mixed 亚类患者中, 死亡组和存活组 ALC 均有明显差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 2.3 预测患者 6 个月死亡风险的因子

单因素分析结果显示, 患者性别、年龄、ALC、中

性粒细胞计数、血红蛋白、血小板计数、ALT、UREA 和 CREA 与 HLH 患者 6 个月死亡风险相关; 多因素分析结果显示, ALC、血小板计数和 UREA 是 HLH 患者 6 个月死亡风险的独立影响因素, 见表 3。

## 2.4 ALC 与 HLH 患者 OS 的关系

将 ALC 按最佳界值进行二分类处理, 绘制生存函数曲线, 结果显示,  $ALC > 0.51 \times 10^9/L$  的患者 6 个月生存期明显优于  $ALC \leq 0.51 \times 10^9/L$  的患者 ( $P < 0.001$ )。在 IAHS、MAHS 和 Mixed 亚类患者中也得到类似结果, 见图 2。

表 1 低 ALC 与高 ALC 组 HLH 患者临床指标比较

临床指标	低 ALC 组 ( $n=72$ )	高 ALC 组 ( $n=99$ )	$P$
年龄 [ $M$ (范围), 岁]	51(19, 79)	49 (18, 78)	0.217
性别(男/女, $n/n$ )	44/29	51/49	0.235
发热 [ $n$ (%)]	67(93.0)	95(96.0)	0.793
肝脾肿大 [ $n$ (%)]	28(38.9)	31(31.3)	0.168
淋巴结肿大 [ $n$ (%)]	16(22.2)	17(17.2)	0.412
皮疹 [ $n$ (%)]	9(12.5)	18(18.2)	0.124
黄疸 [ $n$ (%)]	10(13.9)	17(17.2)	0.620
水肿 [ $n$ (%)]	16(22.2)	11(11.1)	0.050
噬血现象 [ $n$ (%)]	58(80.6)	73(73.7)	0.173
铁蛋白大于 $500 \mu\text{g/L}$ [ $n$ (%)]	61(84.7)	73(73.7)	0.045
中性粒细胞计数 [ $M$ (范围), $\times 10^9/L$ ]	1.03(0.11, 73)	3.61(0.32, 54)	$< 0.001$
血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	84.36 $\pm$ 18.94	98.28 $\pm$ 17.41	$< 0.001$
TG [ $M$ (范围), mmol/L]	2.04(0.42, 9.69)	1.68(0.46, 9.29)	0.241
FIB [ $M$ (范围), g/L]	1.67(0.46, 6.15)	2.23(0.64, 5.28)	0.167
血小板计数 [ $M$ (范围), $\times 10^9/L$ ]	31(2, 233)	99(8, 594)	$< 0.001$
ALT [ $M$ (范围), U/L]	57.0(8.3, 3 462.2)	40.2(7.9, 594.0)	0.486
AST [ $M$ (范围), U/L]	53.7(9.4, 3 384.5)	48.3(10.5, 1 636.1)	0.579
UREA [ $M$ (范围), mmol/L]	7.60(1.63, 40.90)	5.40(1.89, 37.70)	$< 0.001$
CREA [ $M$ (范围), $\mu\text{mol/L}$ ]	60.8(18.9, 824.8)	49.3(14.5, 341.5)	0.007
死亡率 [ $n$ (%)]	56(77.8)	34(34.3)	$< 0.001$

表 2 HLH 及其亚分类的死亡与存活患者 ALC 比较 [ $M$ (范围),  $\times 10^9/L$ ]

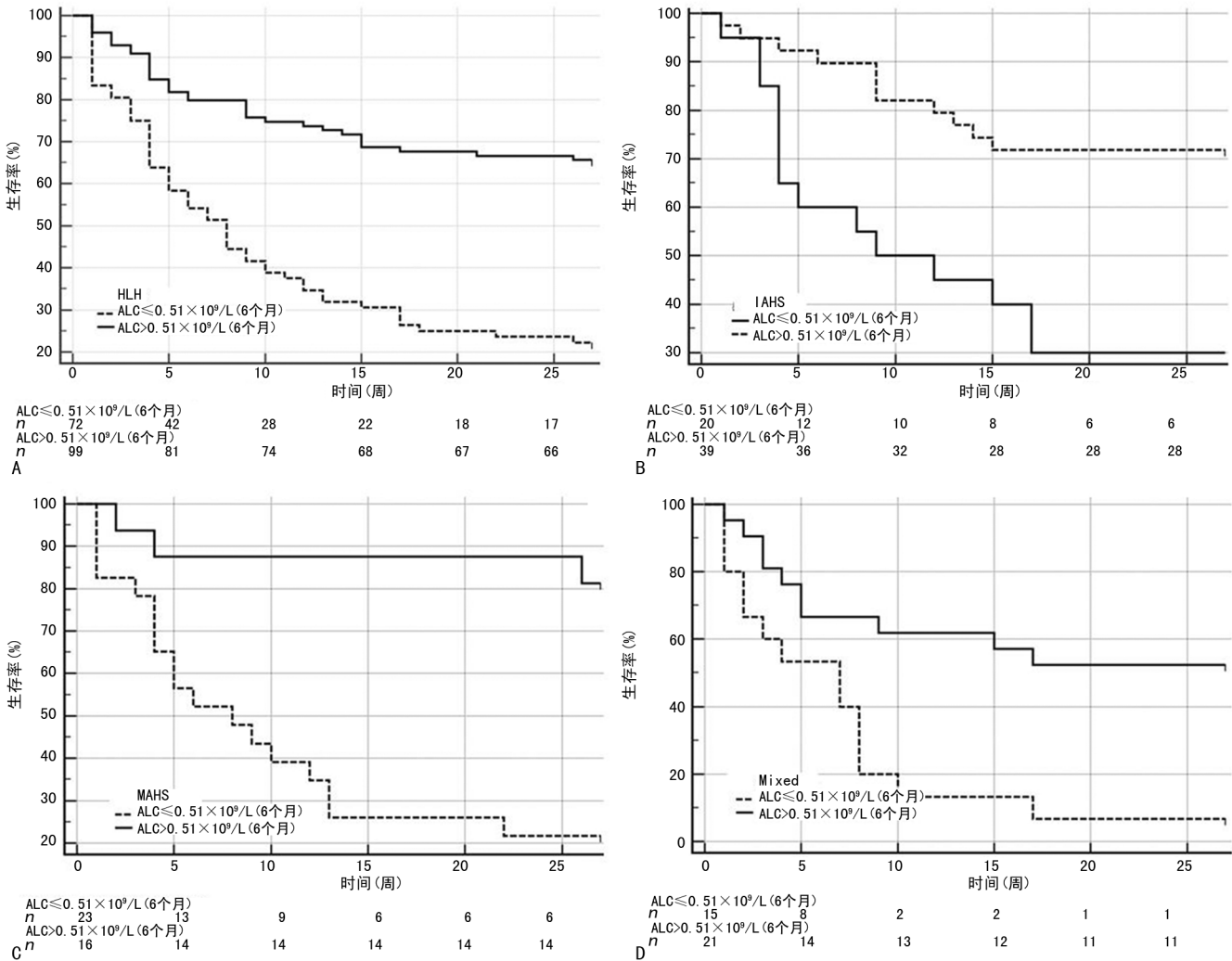
HLH 类型	死亡组		存活组		$P$
	$n$	ALC	$n$	ALC	
HLH	90	0.45(0.01, 9.45)	81	0.96(0.06, 7.25)	$< 0.001$
IAHS	25	0.51(0.10, 8.83)	34	1.16(0.20, 4.54)	0.001
MAHS	21	0.29(0.02, 1.02)	18	0.76(0.16, 7.25)	$< 0.001$
Mixed	24	0.47(0.01, 5.46)	12	1.03(0.15, 2.81)	0.013
Uclear	20	0.51(0.03, 9.45)	17	0.73(0.06, 2.38)	0.437

表 3 HLH 患者 6 个月死亡风险的影响因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	$P$	HR(95%CI)	$P$
性别	2.159(1.170, 3.986)	0.015		
年龄	3.215(1.597, 6.452)	0.001		

续表3 HLH患者6个月死亡风险的影响因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
ALC	6.691(3.345,13.385)	<0.001	4.152(1.873,9.201)	<0.001
中性粒细胞计数	5.540(2.379,12.900)	<0.001		
血红蛋白	4.263(2.245,8.096)	<0.001		
血小板计数	7.404(3.557,15.412)	<0.001	3.139(1.350,7.298)	0.008
ALT	2.000(1.072,3.731)	0.041		
UREA	7.407(3.267,16.667)	<0.001	4.115(1.669,10.204)	0.002
CREA	13.157(1.681,100.000)	0.002		



A:不同 ALC 水平 HLH 患者生存曲线;B:不同 ALC 水平 IAHS 患者生存曲线;C:不同 ALC 水平 MAHS 患者生存曲线;D:不同 ALC 水平 Mixed 患者生存曲线。

图2 不同 ALC 水平 HLH 及各亚类患者的生存曲线分析

### 3 讨论

HLH 的病因及机制尚不明确,可能与大量炎性细胞的活化和不可控的细胞因子分泌密切相关<sup>[6-7]</sup>。成人 HLH 起病急,且常伴有不同的基础疾病,进展快、病死率高,所以需要评估疾病病情,预测患者预后<sup>[8]</sup>。但是,目前临床上缺少灵敏度和特异度高的指标来预测患者预后,因此,需要一些新的指标来

辅助临床医生进行诊疗。淋巴细胞是人体免疫细胞的重要组成部分,包括不同的亚型,每个亚型又具有不同的作用,其在抗肿瘤、炎症免疫反应中的作用十分复杂<sup>[9-11]</sup>。但是淋巴细胞亚群检测费用较高,普通医院难以开展;而 ALC 虽然不能完全反映机体抗炎机制及其子集的功能和数量,但是其具有结果获得方便快捷、价格低廉、易于推广等优势,因此可作为机体免疫

的一项重要指标<sup>[12-14]</sup>。韩国的一项大队列研究表明,伴有低 ALC 的乳腺癌患者预后较 ALC 正常的患者差<sup>[15]</sup>。此外,对肾移植伴腺病毒感染的患者,高水平的 ALC 有助于机体对腺病毒的清除<sup>[16]</sup>。另有研究表明,炎症在 HLH 患者疾病的发生、发展中发挥了重要作用<sup>[17]</sup>。

本研究结果表明,低 ALC 与 HLH 患者的 6 个月死亡风险相关。本研究共纳入 171 例成人 HLH 患者,结果表明,低 ALC 组 HLH 患者 6 个月死亡率明显高于高 ALC 组患者(77.8% vs. 34.3%);进一步通过单因素和多因素 logistic 回归分析表明,ALC 是 HLH 患者 6 个月死亡风险的独立影响因素;Kaplan-Meier 生存曲线证实,ALC $>0.51 \times 10^9/L$  的 HLH 患者 6 个月生存期明显优于 ALC $\leq 0.51 \times 10^9/L$  的患者。因此,ALC 可以作为一项评估 HLH 患者 6 个月死亡风险和病情监测的指标。此外,ALC 为血常规检测指标之一,是一项经济实惠、快速的常规检查,便于对成人 HLH 患者进行筛查。但是由于 ALC 在成人 HLH 患者诊断和预后中的研究较少,临床医师对淋巴细胞在 HLH 中的价值认识普遍不足。因此,通过本研究可提示临床医生关注患者 ALC 水平,辅助评估患者的预后。

综上所述,ALC 减少是成人 HLH 患者 6 个月死亡风险的一个独立危险因素,临床医生应该监测患者的 ALC 水平,以便于评估患者预后和病情。

## 参考文献

- [1] ZHOU J, ZHOU J, SHEN D T, et al. Development and validation of the prognostic value of ferritin in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):71.
- [2] ZHOU J, ZHOU J, WU Z Q, et al. A novel prognostic model for adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15:215.
- [3] AN Q, FANG D H, XUAN C M, et al. Lymphocyte subsets in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and its clinical significance[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22:2000-2004.
- [4] PARK S J, LEE J, KIM H, et al. Association between absolute lymphocyte count and overall mortality in patients with surgically resected gastric cancer[J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(3):679-688.
- [5] HENTER J I, HORNE A, ARICO M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131.
- [6] JANKA G E, LEHMBERG K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013:605-611.
- [7] JANKA G E. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63:233-246.
- [8] CUI Y, SHI J, LU G, et al. Prognostic death factors in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis children with multiple organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy: a multicenter prospective nested case-control study [J/OL]. *Ther Apher Dial*. (2021-11-07) [2021-12-10]. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13775>.
- [9] READING J L, GÁLVEZ-CANCINO F, SWANTON C, et al. The function and dysfunction of memory CD8<sup>+</sup> T cells in tumor immunity[J]. *Immunol Rev*, 2018, 283(1):194-212.
- [10] FANG F, XIAO W, TIAN Z. NK cell-based immunotherapy for cancer [J]. *Semin Immunol*, 2017, 31:37-54.
- [11] GENÇ D, GÜNAYDIN B, SEZGIN S, et al. Immunoregulatory effects of dental mesenchymal stem cells on T and B lymphocyte responses in primary Sjögren & apos; s syndrome [J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(4):225-247.
- [12] JOSHUA D, SUEN H, BROWN R, et al. The T Cell in myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(10):537-542.
- [13] ZHOU W, SONG L, WANG X, et al. Cardiac injury prediction and lymphocyte immunity and inflammation analysis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 326:237-242.
- [14] MATSUMOTO S, NAKAYAMA M, GOSHOM, et al. Inflammation-based score (combination of platelet count and neutrophil-to-lymphocyte ratio) predicts pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy [J/OL]. *Laryngoscope*. (2021-11-06) [2021-12-10]. <https://doi.org/10.1002/lary.29970>.
- [15] KO S M, LEE J, BAE S J, et al. Body mass index and absolute lymphocyte count predict disease-free survival in Korean (下转第 583 页)

- GGIO L, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage; a comparison of 4 national guidelines [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(1): 76. e1-76. e10.
- [2] HENRIQUEZ D D C A, BLOEMENKAMP K W M, VAN DER BOM J G. Management of postpartum hemorrhage; how to improve maternal outcomes? [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(8): 1523-1534.
- [3] REVERT M, ROZENBERG P, COTTENET J, et al. Intrauterine balloon tamponade for severe postpartum hemorrhage [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(1): 143-149.
- [4] SHIH J C, LIU K L, KANG J, et al. 'Nausicaa' compression suture; a simple and effective alternative to hysterectomy in placenta accreta spectrum and other causes of severe postpartum haemorrhage [J]. *BJOG*, 2019, 126(3): 412-417.
- [5] The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 183 summary: postpartum hemorrhage [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(4): 923-925.
- [6] JÓNASDÓTTIR E, AABAKKE A J M, COLMORN L B, et al. Lessons learnt from anonymized review of cases of peripartum hysterectomy by international experts: a qualitative pilot study [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(8): 955-957.
- [7] CALÌ G, D'ANTONIO F. Radical surgery including the role of an interval hysterectomy [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2021, 72: 75-83.
- [8] WRIGHT J D, DEVINE P, SHAH M, et al. Morbidity and mortality of peripartum hysterectomy [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(6): 1187-1193.
- [9] KAWAKITA T, MOKHTARI N, HUANG J C, et al. Evaluation of risk-assessment tools for severe postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134(6): 1308-1316.
- [10] BUTWICK A J, RAMACHANDRAN B, HEGDE P, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage after cesarean delivery: case-control studies [J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(2): 523-532.
- [11] SAY L, CHOU D, GEMMILL A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(6): e323-333.
- [12] BIGUZZI E, FRANCHI F, AMBROGI F, et al. Risk factors for postpartum hemorrhage in a cohort of 6 011 Italian women [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(4): e1-7.
- [13] SHELDON W R, BLUM J, VOGEL J P, et al. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health [J]. *BJOG*, 2014, 121(Suppl 1): S5-13.
- [14] SIDHU H K, PRASAD G, JAIN V, et al. Pelvic artery embolization in the management of obstetric hemorrhage [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89(8): 1096-1099.
- [15] YU S C H, CHENG Y K Y, TSE W T, et al. Perioperative prophylactic internal iliac artery balloon occlusion in the prevention of postpartum hemorrhage in placenta previa: a randomized controlled trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(1): 117. e1-117. e13.
- (收稿日期: 2021-06-30 修回日期: 2021-11-02)
- (上接第 578 页)
- breast cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(1): 119-125.
- [16] BRUMINHENT J, APIWATTANAKUL N, HON GENG S, et al. Absolute lymphocyte count and human adenovirus-specific T-cell immune restoration of human adenovirus infection after kidney transplantation [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(8): 1432-1439.
- [17] KIDDER K, BIAN Z, SHI L, et al. Inflammation unrestrained by SIRP $\alpha$  induces secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis independent of IFN- $\gamma$  [J]. *J Immunol*, 2020, 205(10): 2821-2833.
- (收稿日期: 2021-09-11 修回日期: 2021-12-11)