

炎症性肠病相关噬血细胞综合征的研究进展

贺程程¹ 郑奕枫¹ 陈秋三¹ 青青¹ 李明松¹

[摘要] 炎症性肠病(IBD)是噬血细胞综合征(HLH)发生的危险因素。病因分型中,IBD 可以与 HLH 同属一种原发性免疫缺陷疾病,如 2 型 X 连锁淋巴组织细胞异常增生症(XLP-2),也可以是继发性 HLH 的触发因素。目前有关 IBD 相关 HLH 的病例逐渐增多,这类情况下出现的 HLH 与 IBD 的诊疗非常复杂,因为一开始出现的 HLH 症状可能被认为是感染或是 IBD 疾病本身的恶化,疾病的延迟诊断会导致治疗不及时,最终可能解释 HLH 的高病死率。因此,此文对 IBD 相关 HLH 的研究进展进行综述,详细对此类人群的发病特征、机制、治疗及预后等方面进行总结分析,旨在为 IBD 合并 HLH 的诊疗管理提供思路与线索。

[关键词] 炎症性肠病;噬血细胞综合征;2 型 X 连锁淋巴组织细胞异常增生症;克罗恩病;溃疡性结肠炎

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.03.06

[中图分类号] R574 **[文献标志码]** A

Research progress of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with inflammatory bowel diseases

HE Chengcheng ZHENG Yifeng CHEN Qiusan QING Qing LI Mingsong

(Department of Gastroenterology, Inflammatory Bowel Diseases Research Center, the Third Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510150, China)

Corresponding author: LI Mingsong, E-mail: lims661216@163.com

Abstract Inflammatory bowel diseases (IBD) is a risk factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). In the etiological classification, either IBD/HLH can be the same primary immunodeficiency disease, such as X-linked lymphoproliferative disease 2(XLP-2), or IBD is the trigger of secondary HLH. At present, the number of cases related to IBD associated with HLH is increasing gradually. The diagnosis and treatment of HLH and IBD in such cases is very complicated, because the initial symptoms of HLH may be considered as infection or the deterioration of the IBD itself. The delayed diagnosis of the disease leads to the delayed treatment, which may ultimately explain the high mortality rate of HLH. Therefore, this paper reviews the research progress of IBD-related HLH, and summarizes and analyzes the pathogenesis, mechanism, treatment and prognosis of this population in detail, aiming to provide ideas and clues for the diagnosis and treatment management of IBD associated with HLH.

Key words inflammatory bowel diseases; hemophagocytic lymphohistiocytosis; X-linked lymphoproliferative disease 2; Crohn's disease; ulcerative colitis

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎性疾病,分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)及未分型炎症性肠病(inflammatory bowel diseases unclassified, IBDU)。IBD 的发病机制目前尚不完全明确,可能与遗传易感性、免疫因素、肠道微生态、环境、心理因素等相关^[1-2]。其临床表现为腹痛、腹泻、营养不良等等及多种肠外表现,目前尚无法治愈 IBD,因病程反复、进行性加重以及致残性等,IBD 已成为全球公共卫生系统的重大负担。

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),是一类由遗传或获得性免疫异常导致的严重炎症反应综合征,其主要临床特征为持续发热、血细胞减少、肝脾大以及骨髓、肝脾、淋巴组织中出现噬血现象^[3]。HLH 的发生十分凶险,过度炎症会导致机体各器官功能障碍,因此需要及时识别和积极治疗。IBD 是 HLH 中最常见的相关疾病之一,近年来关于 IBD 相关 HLH 的报道越来越多,这种凶险 HLH 的出现为 IBD 与 HLH 的共同诊疗管理带来了巨大的挑战^[4-6]。因此,本文针对 IBD 相关 HLH 的研究进展进行综述,特别将这类人群中的以下特征进行汇总,旨在加深认识并为其下一步的诊疗提供

¹广州医科大学附属第三医院消化内科炎症性肠病中心(广州,510150)

通信作者:李明松, E-mail: lims661216@163.com

思路与线索。

1 HLH 的病因与发病机制

HLH 是一种过度炎症反应综合征,由于参与炎症调节的单核巨噬细胞、细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cells, CTLs)及自然杀伤(natural killer, NK)细胞异常激活,分泌出大量炎症细胞因子而引起一系列炎症风暴反应^[7]。HLH 的病因根据触发因素不同可分为原发性 HLH 与继发性 HLH,原发性 HLH 是一种常染色体或性染色体隐性遗传疾病,目前已知的原发性 HLH 相关基因有 12 种,其中 XIAP、STXBP2 和 CD40LG 也是导致单基因 IBD 的致病基因^[8]。

原发性 HLH 相关 IBD 的病例现今已有大量报道,其中致病基因 XIAP 的报道最多,由 XIAP 基因突变导致的 2 型 X 连锁淋巴组织细胞异常增生症(X-linked lymphoproliferative disease 2, XLP-2)可以 HLH 和 IBD 作为疾病表型^[9]。XIAP 蛋白是一种凋亡抑制因子,它直接参与了先天免疫以及对炎症的负调控作用。同时,作为一种 E3 泛素连接酶, XIAP 在 NF- κ B、TGF β 及 MAPK 信号通路的激活中发挥重要作用,还被证实是细菌感染细胞内传感器 NOD2 通路激活所必须的蛋白因子。因此, XIAP 缺失的单核细胞中 NOD2 功能受损,且 XIAP 缺失 T 细胞(如 NK 细胞等)对于细胞凋亡则是过敏的^[10-11]。同时,家族性 HLH 的缺陷基因 STXBP2 亦被报道与单基因 IBD 的发病密切相关。STXBP2 蛋白的功能是在 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞中与 STX11 形成 SNARE 复合体,负责参与细胞毒性蛋白的脱粒,包括穿孔素。同时该蛋白与肠上皮细胞中的 STX3 互作,且与多种转运蛋白的表达有关,如葡萄糖转运蛋白、Na⁺/H⁺ 交换蛋白等,而这些蛋白质的破坏与 HLH 和 IBD 的发生密切相关^[12]。这些单基因导致 IBD 与 HLH 的机制在很大程度上是串绕的,每一种潜在突变都影响参与颗粒介导细胞溶解途径的不同蛋白质,根据受影响的细胞毒性相关蛋白的不同,疾病严重程度和发病时间也不同,这些基因突变可以通过不同细胞和蛋白分别影响 IBD 和 HLH 的发生,或通过影响同一个炎症通路参与了 IBD 和 HLH 的发生。

至于继发性 HLH,其与各种潜在疾病有关,是由感染、肿瘤及自身免疫病等多种病因致免疫系统异常所引起的,其中感染是继发性 HLH 最常见的形式。IBD 是一类免疫紊乱性疾病,在此基础上使用免疫抑制剂、生物制剂、激素等治疗的过程中,可能会出现机会性感染,如常见的 Epstein-Barr 病毒(EBV)、巨细胞病毒感染等,这些均可能会触发 HLH 的发生^[13-15]。病毒引起的继发 HLH 被认为是病毒感染的 T 淋巴细胞克隆增殖产生高水平的

促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6 等),细胞因子水平升高刺激巨噬细胞活化,进而导致噬血细胞增多。同时,IBD 患者长期使用免疫抑制剂可能会罹患淋巴瘤等淋巴增殖性疾病,淋巴瘤亦是触发 HLH 的高危因素,特别是以 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤多见。因此,IBD 可涉及 HLH 诱发因素的多种组合(即遗传背景、基础疾病、免疫抑制、感染等),通过不断累积直达到一定的阈值,导致不受控制的炎症,最终导致 HLH 的发生。

综上,IBD 与 HLH 属于关联性疾病。IBD 与原发性 HLH 拥有相同的易感基因及免疫学背景机制,它们可归属于一种基因缺陷疾病(XLP-2)。同时,IBD 亦是继发性 HLH 相关的潜在疾病,IBD 可以通过机会性感染、淋巴瘤及自身免疫调节等方面涉及继发性 HLH 的发生。但无论 IBD 合并原发性还是继发性 HLH,其涉及机制均为易感基因缺陷或后天免疫功能调节异常导致淋巴细胞及单核巨噬细胞异常激活、增殖进而分泌大量炎症细胞因子引起炎症风暴。

2 HLH 的发病人群特点

自 1995 年报道了第 1 例 IBD 发生 HLH 的病例^[16],截止目前,国内外有关 IBD 合并 HLH 的病例报道(Pubmed、EMBASE)共 72 例。针对已报道的 72 例患者及我们中心的 1 例患者,现总结分析这些发病人群的临床特征。73 例患者中,其中亚洲 23 例(日本 12 例,韩国 4 例,中国 4 例,越南 1 例,土耳其 1 例,黎巴嫩 1 例),欧洲 29 例(法国 9 例,西班牙 4 例,英国 3 例,德国 2 例,挪威 2 例,荷兰 2 例,罗马尼亚 1 例,葡萄牙 1 例,意大利 1 例,匈牙利 1 例,丹麦 1 例,奥地利 1 例,比利时 1 例),北美洲 12 例(美国 8 例,加拿大 3 例,墨西哥 1 例),南美洲 1 例(巴西 1 例),大洋洲 6 例(澳大利亚 5 例,新西兰 1 例),非洲 2 例(摩洛哥 2 例)。基线资料中,男 52 例,女 21 例;IBD 平均发病年龄为 18.3 岁,HLH 平均发病年龄为 26.6 岁;IBD 平均病程为 5.6 年;出现 HLH 时合并现症感染 48 例,其中 EBV 18 例,巨细胞病毒感染 24 例,结核 2 例,细小病毒 B19 1 例^[17],生殖器疱疹感染 1 例,荚膜组织胞浆菌 1 例^[18],艾滋病毒 1 例^[19],无机会性感染证据 8 例。3 例患者存在既往 EBV、巨细胞病毒感染,余患者未进行检测。在基础疾病中,1 例患者有银屑病病史,1 例有家族性地中海热病史。

3 IBD 和 HLH 的特征

在 IBD 病程里出现 HLH 的人群中,47 例为 CD,18 例为 UC,8 例未分型(其中 4 例为及早发 IBD)。21 例 CD 患者记录了疾病类型,其中 L1(回肠型)4 例,L2(结肠型)7 例,L3(回结肠型)8 例,L4(上消化道型)2 例。同时 2 例 CD 患者合并肛周病变,1 例患者为穿透型。UC 患者中 2 例为中毒

性巨结肠。针对 IBD 既往用药中,34 例患者暴露过激素,50 例患者使用过免疫抑制剂(使用硫唑嘌呤 42 例,6-巯基嘌呤 5 例,甲氨蝶呤 1 例,环孢素 1 例,他克莫司 1 例),30 例患者暴露过生物制剂(使用英夫利昔单抗 25 例,阿达木单抗 6 例,维得利珠单抗 4 例,乌司奴单抗 1 例),23 例患者暴露过氨基水杨酸类药物。

HLH 的发病症状中,最常见的症状是发热(57 例,其中 47 例存在现症感染),还有一些类似流感的症状,如咽喉痛、咳嗽、流涕、头痛、肌肉酸痛等。出现 HLH 症状到实验室检验指标异常之间的时间间隔平均为 4.8 d。检验指标中,31 例患者出现血红蛋白、血小板及中性粒细胞数均降低,7 例患者仅出现白细胞降低。22 例患者检测到骨髓噬血现象,1 例患者在淋巴组织中观察到噬血现象,1 例脾脏病理提示噬血。10 例出现脾大,17 例出现低纤维蛋白原,15 例出现铁蛋白升高,8 例 sCD25 升高,7 例 NK 细胞活性降低。在病因分型中,18 例为原发性 HLH,其中 16 例为 XIAP 缺陷引起,1 例为 CD40LG 突变引起^[20],1 例为 STX-BP2 突变^[12]。

免疫抑制剂的使用已被证实为 IBD 患者出现 HLH 的高危因素^[21],而生物制剂在 IBD 相关 HLH 中的作用目前尚不明确^[22-23],Coburn 等^[24]指出目前所有已上市生物制剂类型均在 IBD 合并 HLH 人群中报道暴露过,而这些生物制剂的药物作用机制是不同的,提示也许 HLH 并非与生物制剂本身相关,而是与 IBD 疾病状态下进行生物免疫治疗后机体出现免疫紊乱、功能受损相关。同时,他指出更多的 IBD 人群是在疾病诱导缓解阶段出现的 HLH,这个阶段相比于维持缓解而言,亦会有更多概率出现机会性感染等,提示 HLH 应该在 IBD 诱导缓解过程中被作为一种疾病鉴别而引起重视。此外,大部分的研究中并未进行常规基因检测排查 HLH 病因,这可能导致原发性 HLH 的发现率不足,从而影响了最终的治疗方案与预后。

4 HLH 的诊断

基于 IBD 人群病程中出现 HLH 的诊断,目前依旧是通过 HLH-2004 的诊断标准,包括分子诊断与临床诊断标准,符合两条标准中任何一条均可诊断^[25]。分子诊断符合主要是基因分析发现符合目前已知 HLH 相关致病基因的病理突变。而临床诊断标准有 8 条,包括:①发热:体温 $> 38.5^{\circ}\text{C}$,持续 > 7 d;②脾大;③血细胞减少:血红蛋白 < 90 g/L,血小板 $< 100 \times 10^9$ /L,中性粒细胞 $< 1.00 \times 10^9$ /L,且非骨髓造血功能减低所致;④高甘油三酯(triglyceride, TG)和(或)低纤维蛋白原: TG > 3 mmol/L 或高于同年龄 3 个标准差,纤维蛋白原 < 1.5 g/L 或低于同年龄 3 个标准差;⑤在骨

髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞;⑥血清铁蛋白 > 500 $\mu\text{g/L}$;⑦NK 细胞活性降低或缺如;⑧可溶性白细胞介素-2 受体升高。符合以上 8 条指标中的 5 条即可诊断。

值得注意的是,82% 的发热患者存在现症感染,而原发性 EBV 感染与 HLH 的症状很难鉴别。且在临床诊治过程中,可能刚开始无法满足 HLH 的诊断标准,但在患者病情进展的过程中会逐渐接近 HLH 的诊断标准,比如刚开始患者发热仅出现了白细胞降低,在监测追踪的过程中,血细胞逐渐下降,纤维蛋白原开始降低等。这提示临床医生在诊治 IBD 患者时,对于持续无法解释的发热、血细胞减少、脾大或肝功能异常时,应高度怀疑并始终警惕 HLH 的发生,通过积极复查指标,并对于高度可疑的患者进行 TG、铁蛋白、可溶性白介素 2 受体、NK 活性等监测,以确保能及时发现问题并积极进行下一步的诊治。

HLH 诊断一旦成立,在积极救治的过程中需立即对病因进行排查,特别对涉及感染病原学、肿瘤性疾病及风湿免疫疾病等进行详细筛查,最重要的是通过基因测序对原发性 HLH 进行排查。既往有关原发性 HLH 的报道多累及儿童,而目前有关成人发生原发性 HLH 的报道与研究越来越多^[26-27],所以无论任何年龄段的患者均应在条件允许的情况下进行二代测序对原发性 HLH 进行诊断与鉴别,以更加有效地评估制定后续治疗方案。

5 HLH 的治疗与预后

针对 HLH 的治疗中,47 例患者使用激素治疗,13 例使用依托泊苷,6 例进行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplant, allo-HSCT),4 例进行利妥昔单抗注射。总体预后中,13 例患者在使用 HLH 方案(激素、化疗)治疗期间死亡,58 例治疗后缓解(包括 6 例 allo-HSCT),但其中 4 例出现了复发性 HLH(均为 XIAP 缺陷)^[28]。

HLH 是一种严重且通常致命的免疫过激反应,需要及早诊断和紧急治疗。HLH 的治疗分为两个阶段,首先是需要立即诱导缓解以控制炎症风暴进展,其次是针对病因治疗以纠正原发病和改善潜在的免疫缺陷。目前 HLH 的一线治疗推荐方案为 HLH-1994 方案,包括使用依托泊苷和地塞米松进行 8 周诱导治疗。挽救治疗方案包括 DEP 方案、芦可替尼、依帕伐单抗及针对细胞因子靶向治疗(如 CD52 单抗)和免疫治疗(如 IL-1 受体拮抗剂)。而对于原发性 HLH 和难治性 HLH 的患者,应积极进行 allo-HSCT。此外,对于脏器功能的支持治疗以及病因治疗(抗感染等)均应同步进行^[29]。

6 总结

IBD 可以与 HLH 同属一种原发性免疫缺陷疾病,也可以是继发性 HLH 的病因。IBD 合并原发 HLH 最常见的突变基因为 XIAP。临床特征中,患者大部分为青年男性、CD 患者、暴露过免疫抑制剂者,HLH 出现在 IBD 5 年病程左右,且半数以上合并了现症感染,最常见的病原学为巨细胞病毒、EBV。HLH 最常见的症状为发热,与流感类似,从症状出现到实验室指标异常的时间间隔差约为 5 d,因此对于持续发热的可疑患者需积极进行 HLH 相关指标的监测与检测,这对于尽早诊治 HLH 极为重要。

IBD 相关 HLH 的整体治疗方案(诱导缓解与维持)制定中,对于 HLH 的类型、严重程度、患者的经济情况以及原有 IBD 治疗方案及应答效果等均应该评估。对凶险 HLH 的治疗除了需迅速诱导缓解炎症风暴外,对于后续 IBD 的治疗选择也需要慎重评估。尽管目前指南已明确指出免疫抑制剂或生物制剂治疗 IBD 过程中对于长期合并症的预防及管理措施,但针对 IBD 人群出现 HLH 后的治疗用药调整及整个诊疗管理措施,特别针对原有生物制剂、免疫抑制剂的延续等,目前缺乏系统评估及明确的指南推荐。因这类人群重新开始免疫抑制与生物制剂治疗的安全性是未知的,而既往报道了在恢复 IBD 生物制剂治疗后再次复发出现 HLH 的病例。考虑到这类患者的复杂性,亟需消化内科与血液内科两个学科制定涉及这类患者从诊断到治疗管理等方面的相关指南。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006, 3(7): 390-407.
- [2] Malik TA. Inflammatory bowel disease: historical perspective, epidemiology, and risk factors[J]. Surg Clin North Am, 2015, 95(6): 1105-1122.
- [3] George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management[J]. J Blood Med, 2014, 5: 69-86.
- [4] West J, Stilwell P, Liu HH, et al. Temporal trends in the incidence of hemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide cohort study from England 2003-2018[J]. Hemasphere, 2022, 6(11): e797.
- [5] Chávez-Aguilar LA, Flores-Villegas V, Zaragoza-Arévalo GR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a presentation of inflammatory bowel disease[J]. Bol Med Hosp Infant Mex, 2020, 77(4): 207-211.
- [6] Brambilla B, Barbosa AM, Scholze CDS, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and inflammatory bowel disease: case report and systematic review[J]. Inflamm Intest Dis, 2020, 5(2): 49-58.
- [7] Zhang HQ, Yang SW, Fu YC, et al. Cytokine storm and targeted therapy in hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Immunol Res, 2022, 70(5): 566-577.
- [8] Nambu R, Warner N, Mulder DJ, et al. A systematic review of monogenic inflammatory bowel disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(4): e653-e663.
- [9] He CC, Li HJ, Zhou PR, et al. A novel XIAP mutation in an adult Chinese patient with refractory Crohn's disease[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46(4): 101845.
- [10] Aguilar C, Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome[J]. J Clin Immunol, 2015, 35(4): 331-338.
- [11] Goncharov T, Hedayati S, Mulvihill MM, et al. Disruption of XIAP-RIP2 association blocks NOD2-mediated inflammatory signaling[J]. Mol Cell, 2018, 69(4): 551-565. e7.
- [12] Fujikawa H, Shimizu H, Nambu R, et al. Monogenic inflammatory bowel disease with STXBP2 mutations is not resolved by hematopoietic stem cell transplantation but can be alleviated via immunosuppressive drug therapy[J]. Clin Immunol, 2023, 246: 109203.
- [13] Brito-Zerón P, Bosch X, Pérez-de-Lis M, et al. Infection is the major trigger of hemophagocytic syndrome in adult patients treated with biological therapies[J]. Semin Arthritis Rheum, 2016, 45(4): 391-399.
- [14] Zhang H, Zhao SL, Cao ZJ. Impact of Epstein-Barr virus infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1001055.
- [15] Rolsdorph LA, Mosevoll KA, Helgeland L, et al. Concomitant hemophagocytic lymphohistiocytosis and Cytomegalovirus disease: a case based systemic review[J]. Front Med(Lausanne), 2022, 9: 819465.
- [16] Posthuma EF, Westendorp RG, van der Sluis Veer A, et al. Fatal infectious mononucleosis: a severe complication in the treatment of Crohn's disease with azathioprine[J]. Gut, 1995, 36(2): 311-313.
- [17] Debels L, Reynders M, Cauwelier B, et al. Parvovirus B19-triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Crohn's disease[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2022, 85(3): 522-524.
- [18] Dao L, He R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to iatrogenic disseminated histoplasmosis[J]. Blood, 2016, 127(22): 2775.
- [19] Cockbain BC, Mora Peris B, Abbara A, et al. Disseminated CMV infection and HLH in a patient with well-controlled HIV and ulcerative colitis[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(2): e227916.
- [20] Qiu KY, Liao XY, Wu RH, et al. X-linked hyper-IgM syndrome: a phenotype of crohn's disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2017, 34(8): 428-434.
- [21] Miura M, Shimizu H, Saito D, et al. Multicenter,

- cross-sectional, observational study on Epstein-Barr viral infection status and thiopurine use by age group in patients with inflammatory bowel disease in Japan (EBISU study) [J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(12): 1080-1091.
- [22] Sáez-González E, Salavert M, Cerrillo E, et al. Secondary haemophagocytic syndrome and overlapping immune reconstitution syndrome: life-threatening complications of anti-TNF- α treatment for crohn's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): 177-179.
- [23] Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, et al. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(8): 1901-1914. e3.
- [24] Coburn ES, Siegel CA, Winter M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis occurring in inflammatory bowel disease: systematic review [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(3): 843-854.
- [25] 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.
- [26] Yang L, Booth C, Speckmann C, et al. Phenotype, genotype, treatment, and survival outcomes in patients with X-linked inhibitor of apoptosis deficiency [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(2): 456-466.
- [27] Morita M, Takeuchi I, Kato M, et al. Intestinal outcome of bone marrow transplantation for monogenic inflammatory bowel disease [J]. *Pediatr Int*, 2022, 64(1): e14750.
- [28] Abdrabou SSMA, Toita N, Ichihara S, et al. Absent X-linked inhibitor of apoptosis protein expression in T cell blasts and causal mutations including non-coding deletion [J]. *Pediatr Int*, 2022, 64(1): e14892.
- [29] Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, et al. Haemophagocytic syndromes: the importance of early diagnosis and treatment [J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2018, 89(2): 124. e1-124. e8.

(收稿日期: 2023-01-12)

(上接第 182 页)

- [12] Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, et al. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in phase 3 randomised controlled induction and maintenance studies [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(1): 139-140.
- [13] 黄丹, 陈芳, 胡韬韬. 老年 CKD 患者生存质量及影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(7): 1744-1747.
- [14] 刘宸希, 殷文静, 王砚丽. 不同年龄段结直肠癌患者生存质量及其影响因素 [J]. *中国卫生工程学*, 2021, 20(5): 781-782.
- [15] 吕民, 李苓. 甲状腺癌患者生存质量调查及影响因素 [J]. *中国卫生工程学*, 2021, 20(4): 611-612.
- [16] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(6): 649-670.
- [17] Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(3): 239-254.
- [18] Portela F, Ministro P, de Deus J, et al. Health-related quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis: surgical intervention versus immunomodulatory therapy [J]. *Digestion*, 2020, 101(5): 631-637.

(收稿日期: 2023-01-12)