

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2412173

论著·临床研究

72例朗格汉斯细胞组织细胞增生症患儿临床分析

蒋文轩 叶芳华 肖逸心 邓文军 俞燕 杨良春

(中南大学湘雅医院小儿血液科, 湖南长沙 410008)

[摘要] **目的** 分析儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) 的临床特点、疗效和预后。**方法** 对72例初发LCH患儿进行回顾性分析。**结果** 72例患儿中位年龄为5岁 (范围: 0~14岁), 颅骨受累最常见 (56例, 78%); *BRAF-V600E*突变与临床特征、疗效及预后无关 ($P>0.05$); 5年总生存率 $91.6\% \pm 4.2\%$, 5年无事件生存 (event-free survival, EFS) 率 $67.5\% \pm 5.8\%$ 。危险器官受累组6周化疗有效率和5年EFS率低于无危险器官受累组 ($P<0.05$); 多系统受累组、血小板 $\geq 450 \times 10^9/L$ 组5年总生存率分别低于单系统受累组和血小板 $< 450 \times 10^9/L$ 组 ($P<0.05$)。其中危险器官受累是影响5年EFS的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论** 颅骨是儿童LCH最常累及部位。*BRAF-V600E*突变与其临床特征、疗效及预后无关。血小板增高、危险器官受累、多系统受累与预后不良相关, 危险器官受累为5年EFS的独立危险因素。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (5): 555-562]

[关键词] 朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 临床特征; *BRAF*基因; 预后; 儿童

Clinical analysis of 72 children with Langerhans cell histiocytosis

JIANG Wen-Xuan, YE Fang-Hua, XIAO Yi-Xin, DENG Wen-Jun, YU Yan, YANG Liang-Chun. Department of Pediatric Hematology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China (Yang L-C, Email: 405010@csu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics, efficacy, and prognosis of pediatric Langerhans cell histiocytosis (LCH). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 72 children with newly diagnosed LCH. **Results** The median age of the 72 children was 5 years (range: 0-14 years), with skull involvement being the most common (56 cases, 77.8%). The *BRAF-V600E* mutation was not associated with clinical characteristics, efficacy, or prognosis ($P>0.05$). The 5-year overall survival rate was $91.6\% \pm 4.2\%$, and the 5-year event-free survival (EFS) rate was $67.5\% \pm 5.8\%$. The 6-week chemotherapy response rate and 5-year EFS rate were lower in the risk organ involvement group compared to the no risk organ involvement group ($P<0.05$). The five-year overall survival rates for the group with multi-system involvement and the group with platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$ were respectively lower than those for the single-system involvement group and the group with platelet count $< 450 \times 10^9/L$ ($P<0.05$). Risk organ involvement is an independent risk factor for 5-year EFS ($P<0.05$). **Conclusions** Skull is the most commonly affected site in pediatric LCH. The *BRAF-V600E* mutation is not related to clinical characteristics, efficacy, or prognosis. Elevated platelet count, risk organ involvement, and multisystem involvement are associated with poor prognosis, with risk organ involvement being an independent risk factor for 5-year EFS. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(5): 555-562]

Key words: Langerhans cell histiocytosis; Clinical characteristics; *BRAF* gene; Prognosis; Child

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) 是一种较为罕见的病因不明的组织细胞病, 与克隆增殖等因素相关^[1], 超过

50%的LCH病理组织中可见致癌性*BRAF-V600E*基因突变^[2]。其临床表现多样, 治疗方案也在不断优化, 在治疗完成后, 约有1/3的患者观察到疾病

[收稿日期] 2024-12-31; [接受日期] 2025-02-27

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目 (2024JJ5598); 长沙市科技计划项目 (kq2403024)。

[作者简介] 蒋文轩, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 杨良春, 男, 副主任医师。Email: 405010@csu.edu.cn。

的再激活。因此，更深入地了解该疾病和探索影响预后的因素对临床医生极其重要。本研究回顾性分析了中南大学湘雅医院小儿血液科2013年11月—2024年6月收治的LCH患儿的临床特点、治疗反应及预后情况，并对LCH的疾病特点、实验室检查、*BRAF-V600E*突变与临床特征和预后之间的关系进行探讨，为后续的诊断和治疗提供可参考的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年11月—2024年6月中南大学湘雅医院小儿血液科收治的初诊并进行规律化治疗的LCH患儿作为研究对象。纳入标准：(1)符合2009年国际组织细胞协会LCH诊治指南^[3]的诊断标准，且符合2022年《朗格汉斯细胞组织细胞增生症病理诊断专家共识》中的病理诊断标准^[4]；(2)年龄0~18岁；(3)临床资料完整。排除标准：(1)外院确诊并治疗后再次就诊于我院；(2)病理活检未完善或未达到诊断标准；(3)初诊时合并其他肿瘤性恶性疾病；(4)失访。本研究由中南大学湘雅医院医学伦理审查委员会批准（批准文号：2025020222），并豁免知情同意。

1.2 疾病分组

根据病变部位主要分为单系统受累组和多系统受累组^[5]，单系统受累指单一器官/系统的单发或多发病灶，如骨骼、皮肤、淋巴结等，多系统受累指≥2个器官/系统受累，伴或不伴危险器官受累^[6]（肝、脾、肺、血液造血异常）。

1.3 治疗方案及疗效评定

所有患儿初始一线治疗参照改良的LCH-III化疗方案^[7]，长春碱类药物选用长春新碱替代长春花碱。按照国际组织细胞协会制定的疗效标准^[8]对疾病状态进行评价，分为完全缓解（没有任何疾病征象，所有症状和体征均恢复正常）、好转（症状、体征好转但未完全恢复，且无新病变）、稳定（原有症状体征持续存在，无新发病灶）、混合（部分病灶好转，部分加重或出现新发病灶）、疾病进展（病变活动进展）和复发（疾病缓解阶段再度发作或反复发作）。疾病状态评估为良好

（完全缓解、好转）认为治疗有效，反之为治疗无效。部分疾病进展患儿，视具体情况行二线个体化治疗方案^[9]：日本JLSG-96/02方案^[10]、LCH-S-98（克拉屈滨）方案^[11]、LCH-S-2005（克拉屈滨联合阿糖胞苷）方案^[12]、针对*BRAF-V600E*突变的靶向药治疗^[13-15]等。

1.4 随访

采用门诊复查或电话询问的方式进行随访，末次随访时间截至2024年9月30日。无事件生存（event-free survival, EFS）期为确诊至事件（指疾病进展、复发及死亡）发生的时间，总生存（overall survival, OS）期为确诊至随访终点或任何原因引起的患儿死亡的时间。

1.5 统计学分析

采用SPSS 27.0统计软件进行数据统计处理，正态分布计量资料采用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间对比采用两样本*t*检验；非正态分布计量资料用中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，组间比较采用非参数检验。计数资料采用例数、率或百分比（%）表示，组间比较采用Pearson卡方检验或Fisher确切概率法。以Kaplan-Meier方法计算患儿的5年OS率及5年EFS率，生存率的组间比较采用log-rank检验，并将单因素分析中 $P < 0.05$ 及其他可能影响预后（ P 值接近0.05）的因素纳入Cox比例风险回归模型进行多因素分析。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入72例LCH患儿，其中男性45例（63%），女性27例（37%），中位年龄为5岁（范围：0~14岁）。病变累及骨骼（69/72，96%）、皮肤（7/72，10%）、造血系统（4/72，6%）、肝脏（4/72，6%）、垂体（4/72，6%）等。骨骼受累常见为颅骨（56/72，78%），其中单纯颅骨受累41例（57%）。多系统受累组危险器官、四肢长骨、椎体、淋巴结、皮肤、垂体受累的比例明显高于单系统受累组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表1。

表 1 患儿的临床特征比较 [例 (%)]

临床特征	单系统受累组 (n=53)	多系统受累组 (n=19)	χ^2 值	P 值
性别				
男性	34(64)	11(58)	0.234	0.629
女性	19(36)	8(42)		
年龄				
≤2 岁	12(23)	7(37)	1.425	0.228
>2 岁	41(77)	12(63)		
CNS 危险部位				
有	31(58)	15(79)	2.537	0.111
无	22(42)	4(21)		
侵犯危险器官				
是	0(0)	8(42)	-	<0.001*
否	53(100)	11(58)		
组织 BRAF-V600E 基因 ^a				
阳性	15(47)	7(41)	0.146	0.703
阴性	17(53)	10(59)		
血 BRAF-V600E 基因 ^b				
阳性	10(28)	4(22)	-	0.751*
阴性	26(72)	14(78)		
受累部位				
颅骨	42(79)	14(74)	0.032	0.858
四肢长骨	12(23)	9(47)	4.139	0.042
肋骨	4(8)	4(21)	1.396	0.237
椎体	6(11)	7(37)	4.553	0.033
淋巴结	0(0)	4(21)	-	0.004*
肺	0(0)	3(16)	-	0.016*
肝脏	0(0)	4(21)	-	0.004*
脾脏	0(0)	1(5)	-	0.264*
皮肤	0(0)	7(37)	-	<0.001*
造血系统	0(0)	4(21)	-	0.004*
垂体	0(0)	4(21)	-	0.004*
胸腺	0(0)	2(11)	-	0.067*
眼	10(19)	5(26)	0.127	0.721
耳	2(4)	1(5)	-	1.000*

注: [CNS] 中枢神经系统, CNS 危险部位示颅面骨 (眼眶、颞骨、乳突、蝶骨、颧骨、筛骨、上颌窦或鼻旁窦, 或颅窝损害, 伴有颅内组织受压)、眼、耳、口腔 (口腔黏膜、牙龈、腭骨、上颌骨、下颌骨) 受损^[6]; 眼受累表现为眼球突出、突眼、眼眶损害、颧骨或蝶骨损害^[6]; 耳受累表现为外耳炎、中耳炎、耳漏, 或颞骨、乳突、岩部骨损害^[6]。a 示单系统受累组检测 32 例, 多系统受累组检测 17 例; b 示单系统受累组检测 36 例, 多系统受累组检测 18 例。*示采用 Fisher 确切概率法。

2.2 BRAF-V600E 突变情况

72 例患儿中, 49 例患儿完善外周血及病灶组

织 BRAF-V600E 基因检测, 将其分成 3 组 (表 2), 比较 3 组间的性别、年龄、累及系统、是否侵犯危险器官、是否累及 CNS 危险部位、初始化疗 6 周疗效、治疗后有无复发及预后等临床特征, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 3 组 OS 率及 EFS 率的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 1。此外, 检测到 MAP2K1 合并 TP3 突变的患儿 1 例, 结局为复发死亡; TP53 基因突变 2 例, MAP3K1、MAP2K1、CDKN2A、NTRK1 基因突变各 1 例, 其中 CDKN2A 基因突变的患儿复发存活, 余 5 例患儿均无事件存活。

表 2 BRAF-V600E 基因与 LCH 患儿临床特点的关系

(n=49)

临床特征	BRAF-V600E 基因			χ^2 值	P 值
	组织 (+) 外周血 (+) (n=14)	组织 (+) 外周血 (-) (n=8)	组织 (-) 外周血 (-) (n=27)		
性别					
男性	9(64)	5(62)	17(63)	0.009	0.995
女性	5(36)	3(38)	10(37)		
年龄 (岁)					
≤2	3(21)	3(38)	5(19)	-	0.571*
>2	11(79)	5(62)	22(81)		
累及系统					
单系统	10(71)	5(62)	17(63)	-	0.919*
多系统	4(29)	3(38)	10(37)		
侵犯危险器官					
是	1(7)	2(25)	4(15)	-	0.475*
否	13(93)	6(75)	23(85)		
CNS 危险部位					
有	11(79)	6(75)	18(67)	-	0.760*
无	3(21)	2(25)	9(33)		
6 周化疗评估					
有效	8(57)	2(25)	17(63)	-	0.157*
无效	6(43)	6(75)	10(37)		
有无复发					
有	3(21)	1(12)	5(19)	-	1.000*
无	11(79)	7(88)	22(81)		
是否存活					
是	13(93)	8(100)	24(89)	-	1.000*
否	1(7)	0(0)	3(11)		

注: *示采用 Fisher 确切概率法。[CNS] 中枢神经系统。

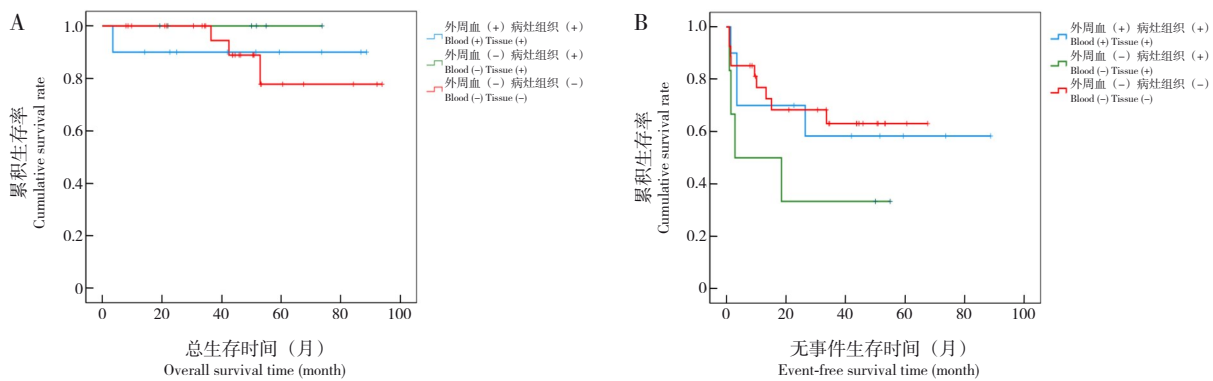


图 1 BRAF基因突变各组间生存率的比较 A: 总生存率; B: 无事件生存率。

2.3 治疗方案、疗效及生存分析

72 例患儿 6 周后评估治疗有效 44 例 (61%), 治疗无效 28 例 (39%)。年龄 ≤ 2 岁组、危险器官受累组患儿 6 周化疗有效率分别低于 > 2 岁患儿、危险器官未受累组, 差异均具有统计学意义 ($P=0.034$ 、 0.009), 见表 3。30 例患儿完成了第 2 疗程诱导化疗, 评估较好反应 10 例 (10/30, 33%), 中度反应 14 例 (14/30, 47%), 疾病进展 6 例 (6/30,

20%), 其中疾病进展或后续复发的患儿, 予调整治疗方案为个体化二线治疗。中位随访时间为 50.8 (范围: 3.3~94.6) 个月, 通过 Kaplan-Meier 方法计算, 5 年 OS 率为 $(91.6 \pm 4.2) \%$, 5 年 EFS 率为 $(67.5 \pm 5.8) \%$, 见图 2A, 并采用 log-rank 检验分析得出单系统受累组 5 年 OS 率高于多系统受累组, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.765$, $P=0.029$), 见图 2B。

表 3 患儿的疗效分析 [例 (%)]

临床特征	初始 6 周治疗有效 (n=44)	初始 6 周治疗无效 (n=28)	χ^2 值	P 值
发病年龄				
≤ 2 岁	10(23)	9(32)	4.470	0.034
> 2 岁	34(77)	19(68)		
累及系统			2.051	0.152
单系统	35(80)	18(64)		
多系统	9(20)	10(36)		
是否存在危险器官受累			6.796	0.009
是	1(2)	7(25)		
否	43(98)	21(75)		
CNS 危险部位累及			2.452	0.117
是	25(57)	21(75)		
否	19(43)	7(25)		
BRAF V600E 基因 ^a			-	0.157*
外周血(+)/病灶组织(+)	8(30)	6(27)		
外周血(-)/病灶组织(+)	2(7)	6(27)		
外周血(-)/病灶组织(-)	17(63)	10(45)		
预后			0.000	1.000
存活	42(95)	26(93)		
死亡	2(5)	2(7)		

注: [CNS] 中枢神经系统。a 示送检 BRAF V600E 基因检查的患儿。* 示采用 Fisher 确切概率法。

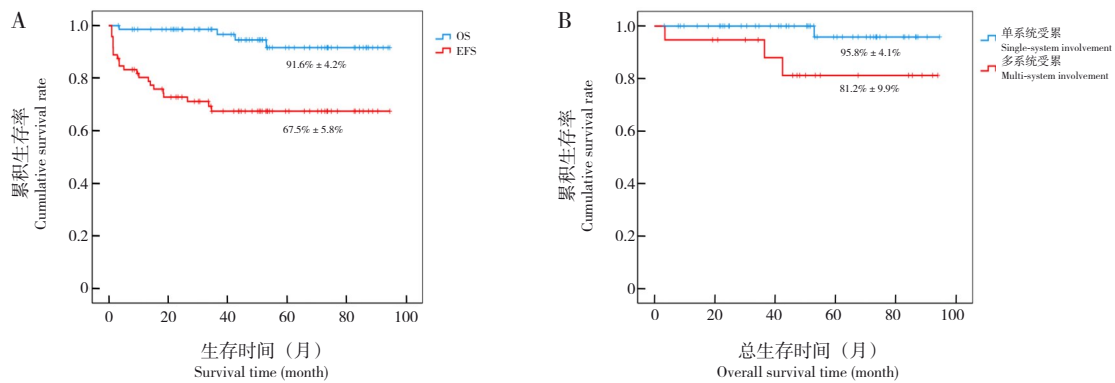


图2 LCH 患儿生存曲线图 A: LCH 患儿 OS 率及 EFS 率; B: 单系统受累组与多系统受累组 OS 率。

2.4 预后相关因素分析

通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析及 log-rank 检验, 针对 72 例 LCH 患儿的临床特点及实验室检查进行预后因素相关分析, 结果显示, 单系统受累、初诊血小板计数 $<450 \times 10^9/L$ 患儿 5 年 OS 率显著优于多系统受累及血小板计数 $\geq 450 \times 10^9/L$ 患儿 (分

别 $P=0.029$ 、 0.032), 危险器官受累组患儿的 5 年 EFS 率显著低于危险器官未受累组患儿 ($P=0.002$), 见表 4。进一步采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析显示, 危险器官受累是影响 LCH 患儿 5 年 EFS 的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表 5~6。

表 4 临床特征对患儿 5 年 OS 率及 EFS 率的影响 (%)

临床特征	5 年 OS 率			5 年 EFS 率		
	OS 率	χ^2 值	P 值	EFS 率	χ^2 值	P 值
性别						
男性	85.7 ± 6.9	2.952	0.086	62.0 ± 7.6	1.692	0.193
女性	100.0			76.3 ± 8.6		
发病年龄						
≤2 岁	94.7 ± 5.1	0.108	0.742	54.7 ± 12.0	1.184	0.277
>2 岁	98.2 ± 6.2			72.1 ± 6.4		
系统受累						
单系统	95.8 ± 4.1	4.765	0.029	71.6 ± 6.5	1.266	0.261
多系统	81.2 ± 9.9			56.1 ± 11.9		
是否存在危险器官受累						
有	87.5 ± 11.7	0.630	0.427	25.0 ± 15.3	10.003	0.002
无	90.2 ± 4.5			73.3 ± 5.8		
血红蛋白浓度						
<100 g/L	100.0	0.196	0.658	33.3 ± 27.2	3.314	0.069
≥100 g/L	91.2 ± 4.4			68.9 ± 5.9		
血小板计数						
<450 × 10 ⁹ /L	98.1 ± 1.8	4.600	0.032	71.6 ± 6.2	0.433	0.510
≥450 × 10 ⁹ /L	76.6 ± 12.1			57.8 ± 12.2		
乳酸脱氢酶						
≤250 U/L	90.4 ± 6.7	0.004	0.952	69.6 ± 8.1	0.167	0.683
>250 U/L	92.9 ± 5.0			65.3 ± 8.3		
红细胞沉降率						
≤26 mm/h	97.5 ± 2.5	1.760	0.185	72.7 ± 7.4	0.981	0.322
>26 mm/h	83.8 ± 8.7			61.3 ± 8.9		
血清铁蛋白						
≤336.2 ng/mL	91.4 ± 4.2	0.128	0.720	67.5 ± 5.9	0.004	0.948
>336.2 ng/mL	100.0			66.7 ± 27.2		

注: 以上乳酸脱氢酶、红细胞沉降率、血清铁蛋白分组标准均为我院实验室检查结果正常界限高值。

表 5 影响 LCH 患儿 5 年 OS 率的多因素回归分析

影响因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
多系统受累	1.809	1.239	2.131	0.144	6.102(0.538~69.209)
血小板计数 $\geq 450 \times 10^9/L$	2.022	1.236	2.674	0.102	7.554(0.669~85.236)

表 6 影响 LCH 患儿 5 年 EFS 率的多因素回归分析

影响因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
危险器官受累	2.149	0.910	5.582	0.018	8.577(1.442~51.000)
血红蛋白浓度 $< 100 g/L$	0.113	0.667	0.029	0.866	1.120(0.303~4.140)

3 讨论

LCH 可发生于任何年龄^[16]，儿童及青少年（15 岁以下）的发病率为（2.6~8.9）/100 万^[17]，男性高于女性。本研究中 LCH 患儿男女比为 5 : 3，中位年龄为 5（范围：0~14）岁；颅骨为最常受侵犯的部位，其次为躯干骨及长骨，与既往文献^[18]报道一致。危险器官受累、四肢长骨、椎体、淋巴结、皮肤、垂体受累主要集中在多系统受累组，且其 EFS 率低于单系统受累组，说明病变累及这些部位的患儿病情进展、复发或死亡事件发生率可能有所增加。

BRAF-V600E 基因突变是 LCH 中最常见的基因突变，有研究发现约 50% 的 LCH 存在 *BRAF-V600E* 基因突变^[19]。近年来 Bhatia 等^[20]指出，有该基因突变的患儿的生存率较低^[21]。但本研究发现 *BRAF-V600E* 基因突变与患儿性别、发病年龄、疾病发生部位及分组、初始治疗 6 周后疗效以及复发均无相关性，与 5 年 OS 率和 EFS 率也无相关性。此外，Chakraborty 等^[22]发现 *MAK2P1* 基因突变也在 LCH 中起作用，它们都导致有丝分裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路基因反复发生体细胞突变^[23]。同时，*NTRK1* 是一种已知致癌基因^[24]，*TP53*、*CDKN2A* 基因是重要的抗癌基因，与预后不良相关。本研究中 3 例 *TP53* 基因突变阳性患儿化疗后存活率为 66.7%，检测出 *CDKN2A* 基因突变患儿停药后出现复发，目前持续化疗中，可能与该基因突变存在关联，暂未见临床数据分析报道，由于样本量少，需进一步扩大样本量行前瞻性研究探究基因在 LCH 预后中的关系。

随着对 *BRAF-V600E* 突变的认识加深，*BRAF* 抑制剂（如达拉非尼）靶向治疗成为研究热点。遗憾的是，本研究中靶向药的使用并不完全以 *BRAF-V600E* 突变为原则，14 例外周血及病灶组织

均阳性的患儿中，有 4 例患儿使用了达拉非尼靶向治疗，时间 1 年至 3 年不等，其中 1 例患儿复发存活，其余 3 例无事件存活，部分基因阳性患儿初始治疗效果良好或家庭经济原因未使用靶向药物，所以伴 *BRAF-V600E* 基因阳性病例对靶向药物的使用和疗程经验仍需进一步开展多中心大样本研究。

国外研究发现，低龄、危险器官受累、中枢神经系统受累患儿主要集中于多系统受累组，认为多系统受累患儿初始治疗疗效不佳，除疾病本身恶性程度高外，还可能与低龄、合并高风险器官侵犯有关^[18]。本研究中，年龄 ≤ 2 岁组及危险器官受累组患儿初始 6 周治疗有效率低，与该研究^[18]得出的结论相一致。72 例患儿 5 年 OS 率为（91.6 \pm 4.2）%，EFS 率为（67.5 \pm 5.8）%，且本研究发现，初诊时血小板增高（ $\geq 450 \times 10^9/L$ ）是预后不良的因素之一。Calming 等^[25]研究发现，血小板增加可能表示疾病的活化。已有研究提出细胞因子参与 LCH 的发病机制^[26]。LCH 病变组织主要包括病理性树突状细胞和炎症细胞^[27]，这些细胞产生的细胞因子构成一个细胞因子风暴，白血病抑制因子存在其中，已证明白血病抑制因子可增加血小板计数^[28-29]，从而引起 LCH 的活动，导致疾病进展或复发，降低患儿的 OS 率。本研究病例数量较少，且暂未见相关临床报道，血小板增高与 LCH 的直接关系需要更多前瞻性研究及证据支持。除初诊血小板增高外，多系统受累、危险器官受累均为预后不良的因素之一，其中危险器官受累为 LCH 患儿 5 年 EFS 率的独立危险因素，与文献报道^[30]一致。

综上所述，儿童 LCH 接受常规化疗可获得较好的长期生存，年龄 < 2 岁或病变累及危险器官会降低初始治疗有效率，多系统受累、初诊时血小板增高、危险器官受累明显降低其生存率，尤其是危险器官受累为预后的独立危险因素，对其评

估预后具有指导意义，期待更大样本和更长随访时间来验证 LCH 患儿的预后与 *BRAF-V600E* 基因突变的关系。

作者贡献声明：蒋文轩负责数据收集、整理和分析、论文撰写；叶芳华负责文章的构思、设计与修改；肖逸心负责辅助数据收集、整理和分析；邓文军、俞燕、杨良春负责文章最终提供修改意见。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Silva Rosas C, Angus-Leppan H, Lemp MB, et al. Langerhans cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of the skull mimicking nummular headache. Report of two cases[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(4): 794-797. PMID: 28490189. DOI: 10.1177/0333102417708772.
- [2] Rollins BJ. Genomic alterations in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(5): 839-851. PMID: 26461146. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.06.004.
- [3] Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(6): 1047-1056. PMID: 29754886. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.060.
- [4] 中华医学会病理学分会儿科病理学组, 福棠儿童医学发展研究中心病理专业委员会, 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会病理学组. 朗格罕细胞组织细胞增生症病理诊断专家共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(8): 696-700. PMID: 35922157. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20220317-00194.
- [5] 蒋俊晔, 高怡瑾, 王宏胜, 等. 82 例朗格罕细胞组织细胞增生症临床分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2014, 19(1): 21-25, 20. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2014.01.006.
- [6] 吴升华. 郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南介绍[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(2): 155-158. PMID: 22455643. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.02.016.
- [7] Gardner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2013, 121(25): 5006-5014. PMID: 23589673. DOI: 10.1182/blood-2012-09-455774.
- [8] Gardner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification[J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2556-2562. PMID: 18089850. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106211.
- [9] Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, et al. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): e113-e125. PMID: 28214412. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30031-1.
- [10] Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study[J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(1): 99-109. PMID: 27040279. DOI: 10.1007/s12185-016-1993-3.
- [11] Weitzman S, Braier J, Donadieu J, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(7): 1271-1276. PMID: 19731321. DOI: 10.1002/pbc.22229.
- [12] Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(17): 2682-2689. PMID: 16291085. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.02.007.
- [13] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the *BRAF V600E* mutation[J]. *Blood*, 2013, 121(9): 1495-1500. PMID: 23258922. DOI: 10.1182/blood-2012-07-446286.
- [14] Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for *BRAF V600*-mutant Erdheim-Chester disease and langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the Histology-Independent, phase 2, open-label VE-BASKET study[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 384-388. PMID: 29188284. PMID: PMC5844839. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5029.
- [15] Baumann M, Cerny T, Sommacal A, et al. Langerhans cell histiocytosis with central nervous system involvement--complete response to 2-chlorodeoxyadenosine after failure of tyrosine kinase inhibitor therapies with sorafenib and imatinib[J]. *Hematol Oncol*, 2012, 30(2): 101-104. PMID: 21732400. DOI: 10.1002/hon.1005.
- [16] Papo M, Cohen-Aubart F, Trefond L, et al. Systemic histiocytosis (Langerhans cell histiocytosis, Erdheim-Chester disease, Destombes-Rosai-Dorfman disease): from oncogenic mutations to inflammatory disorders[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(7): 62. PMID: 31115724. DOI: 10.1007/s11912-019-0810-6.
- [17] Papadopoulou M, Panagopoulou P, Papadopoulou A, et al. The multiple faces of Langerhans cell histiocytosis in childhood: a gentle reminder[J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 8(3): 489-492. PMID: 29468064. PMID: PMC5791420. DOI: 10.3892/mco.2017.1539.
- [18] Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces[J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(6): 536-545. PMID: 31456157. DOI: 10.1007/s12519-019-00304-9.
- [19] Gao XM, Li J, Cao XX. Signaling pathways, microenvironment, and targeted treatments in Langerhans cell histiocytosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 195. PMID: 36536400. PMID: PMC9764551. DOI: 10.1186/s12964-022-00917-0.
- [20] Bhatia P, Singh M, Sharma M, et al. *BRAF V600E* mutation in childhood Langerhans cell histiocytosis correlates with

- multisystem disease and poor survival[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2020, 82: 102356. PMID: 32171112. DOI: 10.1016/j.bcmd.2019.102356.
- [21] 罗琳琳, 张爱萍, 王平, 等. 92 例儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床特点及疗效分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2022, 27(3): 173-177, 183. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2022.03.006.
- [22] Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in *MAP2K1* and *BRAF* support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis[J]. *Blood*, 2014, 124(19): 3007-3015. PMID: 25202140. PMCID: PMC4224195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577825.
- [23] Han HX, Chang L, Lang M, et al. Clinical characteristics, genomic profiling and outcomes of single system multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults with bone involvement[J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 135. PMID: 37669958. PMCID: PMC10480212. DOI: 10.1038/s41408-023-00913-8.
- [24] 秦浩仁, 杨向红. *NTRK* 基因融合与肿瘤的发生及相关诊疗的研究进展[J]. *精准医学杂志*, 2022, 37(1): 1-6. DOI: 10.13362/j.jpmed.202201001.
- [25] Calming U, Henter JI. Elevated erythrocyte sedimentation rate and thrombocytosis as possible indicators of active disease in Langerhans' cell histiocytosis[J]. *Acta Paediatr*, 1998, 87(10): 1085-1087. PMID: 9825978. DOI: 10.1080/080352598750031437.
- [26] Kannourakis G, Abbas A. The role of cytokines in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis[J]. *Br J Cancer Suppl*, 1994, 23: S37-S40. PMID: 8075004. PMCID: PMC2149713.
- [27] Berres ML, Lim KP, Peters T, et al. *BRAF*-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(4): 669-683. PMID: 24638167. PMCID: PMC3978272. DOI: 10.1084/jem.20130977.
- [28] Metcalf D, Nicola NA, Gearing DP. Effects of injected leukemia inhibitory factor on hematopoietic and other tissues in mice[J]. *Blood*, 1990, 76(1): 50-56. PMID: 2114187.
- [29] Waring P, Wall D, Dauer R, et al. The effects of leukaemia inhibitory factor on platelet function[J]. *Br J Haematol*, 1993, 83(1): 80-87. PMID: 8435339. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb04635.x.
- [30] Cui L, Wang CJ, Lian HY, et al. Clinical outcomes and prognostic risk factors of Langerhans cell histiocytosis in children: results from the BCH-LCH 2014 protocol study[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(4): 598-607. PMID: 36594188. DOI: 10.1002/ajh.26829.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2025 中国当代儿科杂志)