

Rosai-Dorfman 病的诊治进展

刘 婷, 曹欣欣*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 血液内科, 北京 100730)

摘要: 罗道病(RDD)是一种罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增生症,其病因及发病机制尚未完全阐明,临床表现具有高度异质性,极易误诊、漏诊,目前尚无统一的治疗方法。本文通过文献回顾,就近年来有关 RDD 的发病机制、诊断和治疗进展进行综述,并总结了 RDD 的治疗原则。RDD 的治疗需个体化,对于单纯淋巴结型或仅皮肤受累的无症状 RDD 患者,可先予观察,密切随诊;对于结外孤立性病灶或造成局部器官压迫的 RDD 患者,建议手术切除病灶;对于全身性及复发难治性 RDD 患者,可考虑全身药物治疗。

关键词: Rosai-Dorfman 病;临床表现;治疗

中图分类号:R559 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2022.11.1785

Progress in the diagnosis and treatment of Rosai-Dorfman disease

LIU Ting, CAO Xin-xin*

(Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: Rosai-Dorfman disease (RDD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis. Its etiology and pathogenesis are yet incompletely elucidated. The clinical manifestations of RDD are highly heterogeneous. It is easy to be misdiagnosed or missed diagnosis. There is no standard treatment at present. Therefore, the progression in pathogenesis, diagnosis and treatment are reviewed. The treatment of RDD is best tailored to the individual clinical circumstances. Observation is suitable for patients with uncomplicated lymphadenopathy or asymptomatic cutaneous RDD. For RDD patients with extra nodal unifocal disease or organ compression, surgery is recommended. Systemic therapy can be considered for patients with systemic, recurrent or refractory RDD.

Key words: Rosai-Dorfman disease; clinical manifestations; treatment

罗道病(Rosai-Dorfman disease, RDD),又称窦组织细胞增生症伴巨大淋巴结肿大,是一种罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增生症,发病率约为1/20万^[1]。其临床表现异质性高,从无痛性淋巴结肿大到危及生命的多脏器功能衰竭均可出现。既往研究认为 RDD 是一种多克隆的、反应性的、非肿瘤性的

自限性疾病,但近年发现 RDD 患者中存在丝裂原活化蛋白激酶通路(mitogen-activated protein kinase, MAPK)基因突变,表明此疾病是一种肿瘤性疾病^[2]。由于该病的罕见性及临床表现的高度异质性,临床上漏诊、误诊率较高,目前尚无标准治疗方法。本文就近年来 RDD 的诊治进展进行综述,以

收稿日期:2021-08-06 修回日期:2021-12-08

基金项目:北京市自然科学基金(7202160);中国医学科学院基本科研业务费健康长寿项目(2019-RC-HL-001)

*通信作者(corresponding author):caoxinxin@pumch.cn

提高临床医师对此病的认识。

1 病因和发病机制

目前 RDD 确切病因及发病机制尚不明确。人类疱疹病毒 6 型、细小病毒 B19、巨细胞病毒、EB 病毒等病毒感染可能与 RDD 发病相关,但确切的机制尚不清楚^[3]。

MAPK 信号通路(RAS/RAF/MEK/ERK)在细胞增殖、分化和凋亡过程中发挥着重要作用,该信号通路中多种基因突变(包括 *MAP2K1*、*ARAF*、*KRAS*、*NRAS*、*BRAF* 突变等)可驱动组织细胞肿瘤的发生^[4]。2017 年一项研究表明高达 33% 的 RDD 病例携带 *KRAS* 或 *MAP2K1* 突变,且 *KRAS* 和 *MAP2K1* 存在互斥性,不同时出现^[2]。Durham 等^[5]通过对 17 例 RDD 患者进行全外显子测序,发现了 *KRAS* (4/17)、*MAP2K1* (2/17)、*NRAS* (1/17)、*ARAF* (1/17)和 *CSF1R*(1/17)等基因突变,同时发现了参与细胞内转运(*SNX24*)、转录调控(*CIC*、*INTS2*、*SFR1*、*BRD4*、*PHOX2B*)、细胞周期调控(*PDS5A*、*MUC4*)、DNA 错配修复(*ERCC2*、*LATS2*、*BRCA1*、*ATM*)和泛素蛋白酶体通路(*USP35*)等基因突变。2018 年研究者在 1 例淋巴结型 RDD 患者中首次发现了 *BRAF*^{V600E} 突变^[6]。2021 年,本中心对 28 例 RDD 患者进行二代测序,发现 5 例携带 *MAP2K1* 突变,4 例携带 *KRAS* 突变,1 例携带 *BRAF*^{Y472C} 突变,另 1 例携带 *BRAF*^{R188G} 突变^[7]。随着多种驱动基因突变的发现,目前认为 RDD 是一种肿瘤性疾病。

2 临床表现

RDD 多见于儿童和青壮年,平均发病年龄 20.6 岁,但也可发生于老年人^[8]。其临床表现多种多样,可累及全身各个系统,根据其病变累及范围分为经典淋巴结型和结外型,其中以经典淋巴结型最常见,43% 的 RDD 患者存在淋巴结外受累,单系统受累为主,19% 的患者为多器官受累^[9]。

2.1 经典淋巴结型

病变仅局限于淋巴结内,最常见的表现为颈部无痛性淋巴结肿大,伴或不伴间歇性发热、盗汗和体重减轻^[8]。病变可累及纵膈、腋窝和腹股沟淋巴结,而腹膜后淋巴结受累少见。

2.2 结外型 RDD

2.2.1 皮肤:10% 的结外型 RDD 病例累及皮肤,典型的病变为生长缓慢的、无痛性和非瘙痒性结节、斑块或丘疹,皮疹颜色可为黄色、红色或棕色不等^[8]。

2.2.2 头颈部:11% 的 RDD 患者累及鼻腔和鼻窦,可出现鼻塞、鼻衄、鼻背畸形、面部不对称和耳部肿胀等症状^[9]。口腔受累可表现为软腭和硬腭结节、牙龈和口腔黏膜肿胀、舌头肿大、口咽黏膜增厚或扁桃腺肿大^[9]。唾液腺、腮腺、甲状腺受累少见^[8]。

2.2.3 中枢神经系统(central nervous system, CNS):不到 5% 的病例累及中枢神经系统(CNS),其中 75% 为颅内病变,25% 为脊髓病变^[8]。颅内受累临床症状可表现为头痛、癫痫发作、步态异常、运动或感觉异常以及颅神经功能缺陷^[10],最常见的影像学表现是孤立的均匀强化的硬脑膜肿块,类似于脑膜瘤,也可表现为弥漫性硬脑膜炎或脑实质病变^[8]。脊髓硬膜或硬膜外病变最常见于颈椎和胸椎,表现为脊髓病变或脊髓受压症状。CNS 受累 RDD 可快速进展甚至死亡^[8]。

2.2.4 肾脏:4% 的 RDD 病例累及肾脏,表现为孤立性肿块或弥漫性浸润,可出现血尿、腰痛、肾病综合征、肾静脉血栓、肾功能衰竭、肾积水和输尿管梗阻等^[8]。

2.2.5 骨:5%~10% 的 RDD 患者出现骨受累^[9],常累及干骺端或骨干部位,呈溶骨性或混合性溶骨性和硬化性病变。骨痛常见,但很少引起病理性骨折。

2.2.6 其余部位:2% 的患者存在胸腔病变,可累及肺^[9]。心脏、消化道、肝脏、胰腺和睾丸受累者极其罕见。

3 诊断

RDD 的诊断依赖组织病理学,RDD 的病理诊断要点为^[11]:患者一般有缓慢肿大的淋巴结或结外肿块。若表现为淋巴结肿大,则多数淋巴结被膜增厚,结构部分或完全破坏,结内颜色深浅相间,深色区见大量浆细胞和淋巴细胞,局部可见反应性淋巴滤泡形成,浅染区为扩张的窦,其内见大量胞质丰富的大组织细胞(可见淋巴细胞、浆细胞或红细胞被吞噬)。若表现为结外肿块,病变类似伴纤维化的慢性炎性病变,其中浆细胞较多,可见散在或小簇胞质丰富的大组织细胞(可见淋巴细胞、浆细胞或红细胞被吞噬)。一些病灶纤维组织增生,可形成栅栏

状排列。高倍视野下可观察到特征性的 Rosai-Dorfman 细胞;细胞体积异常大,类似朗格汉斯巨细胞样,细胞质呈淡红色,细胞核大而圆,呈空泡状,核仁清晰可见,可见巨大的组织细胞内吞噬的淋巴细胞,称为淋巴细胞伸入现象;浆细胞、中性粒细胞和红细胞也可在大组织细胞中出现。淋巴窦内偶尔出现炎症坏死或积脓,淋巴窦间有浆细胞和 Russel 小体。细胞免疫组织化学表型为:S-100、CD68、CD163 阳性和 CD1 α 阴性。

根据 2016 年组织细胞分类标准^[12],RDD 属于 R 组,并可分为家族性、肿瘤相关性、自身免疫相关性、经典型和结外型 RDD,其中经典型和结外型可分为 IgG4 相关型和 IgG4 无关型,这表明 RDD 亦可能是多种疾病的一种病理表现。因此,诊断 RDD 除特征性的组织病理学表现外,还需结合临床和影像学表现,以及筛查患者是否存在其他潜在疾病,如肿瘤和自身免疫性疾病。

4 治疗

由于 RDD 的病因、发病机制不明,且临床表现

具有高度异质性,目前没有统一的治疗方法,治疗需根据不同分型及临床受累范围而选择个体化方案(表 1)。同时,由于 RDD 的罕见性,目前 RDD 的治疗多为个案报道,回顾性队列研究较少,目前最大宗回顾性队列研究也仅纳入 64 例 RDD 患者^[13],尚无前瞻性队列研究的报道。

4.1 观察

既往文献报道 20%~50% 淋巴结型或仅皮肤受累 RDD 患者可自行缓解^[14-15],这表明部分 RDD 患者具有自限性。故对于无并发症的淋巴结型或无症状皮肤型的 RDD 患者,可先予观察,密切随访^[8]。

4.2 手术

对于孤立性病灶或造成局部器官压迫的 RDD 患者,建议手术切除病灶。文献回顾表明手术切除是皮肤型 RDD 最有效的治疗方法^[16]。研究发现部分孤立性颅内病变的 RDD 患者在单独手术切除后可获得长期缓解^[17]。但约 1/3 的 RDD 患者在初次手术后出现病情复发,需要接受二次治疗,故接受手术治疗的患者在术后需密切随访^[13]。

表 1 Rosai-Dorfman 病的主要治疗
Table 1 Main treatment of Rosai-Dorfman disease

治疗	指征	文献依据
观察	无并发症的淋巴结型 无症状皮肤型	20%~50% 淋巴结型或仅皮肤受累 RDD 患者可自行缓解 ^[14-15]
手术	结外单病灶 造成局部器官压迫者	手术切除适用于结外单病灶或造成局部器官压迫者 ^[8] 对孤立性皮肤及颅内病变 RDD 有效 ^[16-17]
糖皮质激素		
泼尼松/地塞米松	需要全身治疗者	累及眼眶、中枢神经系统、骨或合并自身免疫性溶血的 RDD 患者部分或完全有效 ^[32-34] 17 例病例:总体有效率 56%,复发型 53% ^[13]
西罗莫司	需要全身治疗者	1 例 RDD 合并严重自身免疫性细胞减少症的患者达到完全缓解 ^[18]
化学治疗		
克拉屈滨	难治复发性、多系统受累者	11 例病例:7 例完全缓解,1 例部分缓解,3 例无效进展 ^[8, 20]
阿糖胞苷	CNS 受累者	2 例患者达到部分缓解 ^[19]
长春花碱类+甲氨蝶呤 \pm 6-巯鸟嘌呤	多系统受累者	多个病例报道提示部分缓解 ^[8]
免疫调节药物		
沙利度胺/来那度胺	需要全身治疗者	多个病例报道提示对难治性皮肤、多发淋巴结和骨受累患者有效 ^[21-22]
靶向治疗		
考比替尼	难治复发性 RDD	4 例患者均达到部分缓解 ^[23-25]
放射治疗	造成局部器官压迫者 无法手术切除的病灶	多个病例报道提示放疗可减轻局部症状 ^[8]

4.3 糖皮质激素

糖皮质激素可用于 RDD 的一线治疗,有助于缩小肿大淋巴结和减轻局部症状,常用药物为泼尼松和地塞米松,但具体剂量和使用时间尚无定论^[8]。糖皮质激素对累及眼眶、中枢神经系统、骨或合并自身免疫性溶血的 RDD 患者部分或完全有效^[8]。2019 年一项回顾性病例系列研究中^[13],17 例患者使用糖皮质激素作为一线治疗,9 例(56%)的患者达到缓解,其中 7 例为淋巴结型 RDD,2 例患者存在 CNS 受累,最长症状缓解持续时间为 71 个月,复发率为 53%。有研究认为^[8]结外型 RDD 患者单用糖皮质激素通常不会有持久反应,治疗后容易复发。

4.4 西罗莫司

西罗莫司通过作用于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)从而发挥抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号作用,这是控制多种免疫细胞增殖和细胞因子产生的关键途径。本中心曾在 1 例 RDD 患者中检测到 *PIK3CA* 和 *PIK3R2* 突变^[7]。有研究报道^[18]了 1 例 RDD 合并严重自身免疫性细胞减少症的患者,使用西罗莫司后达到完全缓解,且停药后疗效维持时间长达 23 个月。该研究提示 RDD 患者可能存在 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控异常。

4.5 化学治疗(化疗)

化疗可用于难治复发性 RDD 患者,也可作为多系统受累、病情严重的 RDD 患者的初始治疗选择。蒽环类药物和烷化剂治疗 RDD 基本无效,部分患者使用长春花碱类药物后有一定疗效^[14]。化疗方案如长春新碱/甲氨蝶呤/6-硫鸟嘌呤、长春新碱/泼尼松/甲氨蝶呤/6-硫鸟嘌呤、长春瑞滨/甲氨蝶呤、CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松)等均有有效治疗 RDD 患者的报道^[8]。本中心既往报道了 2 例中枢神经系统受累的 RDD 患者,使用阿糖胞苷治疗后临床症状消失,影像学达到部分缓解^[19]。核苷类似物克拉屈滨和氟达拉滨通过抑制白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 前体和肿瘤坏死因子- α 的产生而发挥损害单核细胞的功能,可作为复发难治性 RDD 患者的挽救性治疗^[20]。

4.6 免疫调节治疗

免疫调节药物沙利度胺和来那度胺也有用于治疗 RDD 的报道。一项研究表明,低剂量沙利度胺(100 mg/d)对难治性皮肤 RDD 有效^[21]。但 RDD

患者对沙利度胺的反应并不普遍,该药物的最佳剂量和持续时间尚不清楚^[8]。来那度胺在 1 例难治性多发淋巴结和骨受累的 RDD 患者中显示出极好的疗效,其神经毒性和皮肤不良反应较沙利度胺轻,但骨髓抑制较强^[22]。

4.7 靶向治疗

MEK 抑制剂考比替尼及 BRAF 抑制剂维莫非尼既往主要用于恶性黑色素瘤,最近也被用于治疗组织细胞疾病,其通过阻断 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路从而抑制导致细胞增殖和炎性反应的基因表达(图 1)。有研究报道^[23]了 1 例 *KRAS* 突变阳性的 RDD 患者,使用糖皮质激素无效,后改用考比替尼后肾周包块较前明显缩小。将考比替尼用于 2 例肺受累的 RDD 患者,2 例患者均无 *BRAF*^{V600E} 突变,使用考比替尼后均达到部分缓解^[24]。将考比替尼用于 1 例脉络膜受累 RDD 患者,该患者临床症状得到部分改善^[25]。尽管已发现 RDD 患者中存在 *BRAF*^{V600E} 突变,但目前仅有 *BRAF* 抑制剂用于 LCH 及 RDD 混合型患者的报道^[6, 26]。由于 ERK 抑制剂尚未上市,目前无 ERK 抑制剂用于 RDD 的报道。

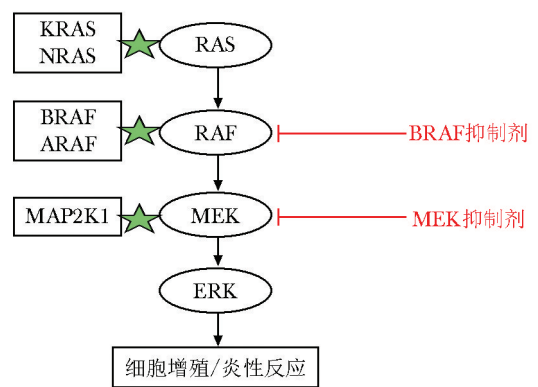


图 1 MAPK 通路示意图及药物作用靶点
Fig 1 Schematic diagram of MAPK pathway and drug action targets

4.8 放射治疗(放疗)

放疗非 RDD 治疗首选,但对于难治性软组织病变、伴有视力减退的眶周病变、难治性气道阻塞的患者可减轻局部症状^[8]。放疗也适用于除孤立性病灶手术切除后症状持续或复发的患者,以及不适合手术和/或其他治疗的患者。

4.9 总结

RDD 的治疗需个体化,对于单纯淋巴结型或仅

皮肤受累的无症状 RDD 患者,可先予观察,密切随访;对于结外孤立性病灶或造成局部器官压迫的 RDD 患者,建议手术切除病灶;对于全身性及复发难治性 RDD 患者,可考虑全身药物治疗。

5 问题与展望

RDD 属于罕见病范畴,病因和发病机制尚未完全明确,在诊断和治疗方面均存在许多挑战。

参考文献:

- [1] Mahzoni P, Zavareh MHT, Bagheri M, *et al.* Intracranial Rosai-Dorfman disease[J]. *J Res Med Sci*, 2012, 17: 304-307.
- [2] Garces S, Medeiros LJ, Patel KP, *et al.* Mutually exclusive recurrent KRAS and MAP2K1 mutations in Rosai-Dorfman disease[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30: 1367-1377.
- [3] Levine PH, Jahan N, Murari P, *et al.* Detection of human herpesvirus 6 in tissues involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease)[J]. *J Infect Dis*, 1992, 166: 291-295.
- [4] Diamond EL, Durham BH, Haroche J, *et al.* Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6: 154-165.
- [5] Durham BH, Lopez Rodrigo E, Picarsic J, *et al.* Activating mutations in CSF1R and additional receptor tyrosine kinases in histiocytic neoplasms[J]. *Nat Med*, 2019, 25: 1839-1842.
- [6] Fatobene G, Haroche J, Hélias-Rodziewicz Z, *et al.* BRAF V600E mutation detected in a case of Rosai-Dorfman disease[J]. *Haematologica*, 2018, 103: e377-e379.
- [7] Chen J, Zhao AL, Duan MH, *et al.* Diverse kinase alterations and myeloid-associated mutations in adult histiocytosis [J]. *Leukemia*, 2021. doi: 10.1038/s41375-021-01439-3.
- [8] Abila O, Jacobsen E, Picarsic J, *et al.* Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease [J]. *Blood*, 2018, 131: 2877-2890.
- [9] Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity[J]. *Semin Diagn Pathol*, 1990, 7: 19-73.
- [10] Sandoval-Sus JD, Sandoval-Leon AC, Chapman JR, *et al.* Rosai-Dorfman disease of the central nervous system: report of 6 cases and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93: 165-175.
- [11] 刘旭, 胡余昌, 唐立华. Rosai-Dorfman 病研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46: 443-446.
- [12] Emile JF, Abila O, Fraitag S, *et al.* Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages[J]. *Blood*, 2016, 127: 2672-2681.
- [13] Goyal G, Ravindran A, Young JR, *et al.* Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai-Dorfman disease[J]. *Haematologica*, 2020, 105: 348-357.
- [14] Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, *et al.* Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case and literature review [J]. *Am J Hematol*, 2002, 69: 67-71.
- [15] Lima FB, Barcelos PS, Constâncio APN, *et al.* Rosai-Dorfman disease with spontaneous resolution: case report of a child [J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2011, 33: 312-314.
- [16] Al-Khateeb THH. Cutaneous Rosai-Dorfman disease of the face: a comprehensive literature review and case report [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 74: 528-540.
- [17] Forest F, N'Guyen AT, Fesselet J, *et al.* Meningeal Rosai-Dorfman disease mimicking meningioma [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93: 937-940.
- [18] Cooper SL, Arceci RJ, Gamper CJ, *et al.* Successful treatment of recurrent autoimmune cytopenias in the context of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy using sirolimus [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63: 358-360.

- [19] Wang W, Sun J, Zhang W, *et al.* Successful treatment of intracranial Rosai-Dorfman disease with cytarabine and dexamethasone; case report and review of literature [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99: 1157-1159.
- [20] Simko SJ, Tran HD, Jones J, *et al.* Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61: 479-487.
- [21] Chen E, Pavlidakey P, Sami N. Rosai-Dorfman disease successfully treated with thalidomide [J]. *JAAD Case Rep*, 2016, 2: 369-372.
- [22] Rubinstein M, Assal A, Scherba M, *et al.* Lenalidomide in the treatment of Rosai Dorfman disease—a first in use report [J]. *Am J Hematology*, 2016, 91: E1. doi: 10.1002/ajh.24225.
- [23] Jacobsen E, Shanmugam V, Jagannathan J. Rosai-Dorfman disease with activating KRAS mutation—response to cobimetinib [J]. *N Eng J Medicine*, 2017, 377: 2398-2399.
- [24] Moyon Q, Boussouar S, Maksud P, *et al.* Lung involvement in Destombes-Rosai-Dorfman disease: clinical and radiological features and response to the MEK inhibitor cobimetinib [J]. *Chest*, 2020, 157: 323-333.
- [25] Giuffrè C, Giuffrè G. Choroidal involvement in Rosai-Dorfman disease successfully treated with cobimetinib [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68: 2051-2053.
- [26] Mastropolo R, Close A, Allen S W, *et al.* BRAF-V600E-mutated Rosai-Dorfman-Destombes disease and Langerhans cell histiocytosis with response to BRAF inhibitor [J]. *Blood Adv*, 2019, 3: 1848-1853.

本刊稿件格式要求(3)

3.1 参考文献:应为正式发表的论文或书籍。按正文中引用的先后排序。在选取参考文献时,应优先选择最新发布的文献;尽量使用最近10年内发表的相对较新的参考文献;尽量不参考过于陈旧的科研文献,除非该文献对于研究十分必要。

引用期刊格式:

[文献序号]. 著者. 文献题名[J]. 刊名, 出版年, 卷号: 起页-止页。

-外国人名格式:姓在前/名在后、姓用全称/名用首字母缩写;3位以内作者须写全,3位以上作者列前3位,后加“等”或“et al.”。

-外文刊名格式:按照PubMed的格式规范缩写。

【例】[1] Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, *et al.* Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B [J]. *N Engl J Med*, 1975, 292: 767-770.

[2] 杨汀, 王辰, 庞宝森, 等. 比较地塞米松和色甘酸钠对哮喘豚鼠气道重建的作用 [J]. *基础医学与临床*, 2004, 24: 633-636.

引用书籍格式:

[文献序号]. 析出文献著者. 析出文献题名[M]//专著著者(或编者). 专著书名. 版次(第1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页。

【例】[1] 章静波. 癌细胞行为的分子基础[M]//柳惠图, 王永潮, 桑建利. 分子细胞生物学. 北京: 高等教育出版社, 2012: 501-505.

引用电子期刊:

按“引用期刊格式”要求,另需注明doi号。

引用学位论文:

[文献序号]. 作者. 学位论文题目[D]. 学校所在城市: 学校名称, 出版年: 所引用的起页-止页。