

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.009

遗传性疾病专题

## 家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 分子遗传学及诊疗研究进展

吕茜倩<sup>1</sup> 综述 胡坚<sup>2</sup> 审校

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193; 2. 天津市儿童医院, 天津 300074)

**[摘要]** 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)是一组以淋巴细胞、组织细胞增生伴噬血细胞增多而引起多脏器浸润及全血细胞减少为特征的综合征,多威胁生命。HLH分为原发性(又称家族性)和继发性HLH。家族性HLH发病年龄常见于婴幼儿,多与遗传基因的缺陷有关。本文在分子遗传学基础上主要对PRF1、UNC13D、STX11和STXBP2等9种家族性HLH相关基因最近研究进展进行整理,并总结了家族性HLH诊疗方法,以增强对该病的认识与了解。  
[中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 965-969]

**[关键词]** 家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症; 分子遗传学; 诊断; 治疗

### Research advances in molecular genetics and treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis

LV Xi-Qian, HU Jian. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China (Email: paopao.8818@163.com)

**Abstract:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening syndrome characterized by pancytopenia and multiple organ infiltrations of lymphocytes and histiocytes with proliferation and hemophagocytic activity. HLH is classified as primary (or familial) and secondary. Familial HLH is common in infants and young children, and is related to genetic defects. This article aims to review research advances on PRF1, UNC13D, STX11 and STXBP2, as well as the other 5 genes associated with familial HLH based on molecular genetics, and to summarize diagnosis and treatment methods for this disease.  
[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 965-969]

**Key words:** Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; Molecular genetics; Diagnosis; Treatment

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一组以淋巴细胞、组织细胞增生伴噬血细胞增多而引起多脏器浸润及全血细胞减少为特征的综合征,由异常活化T淋巴细胞和组织细胞增生引起过度炎症反应而又免疫无效引起,临床以发热、皮疹、肝脾肿大、全血细胞减少、多脏器损伤和组织细胞吞噬血细胞现象为主要表现。研究表明其发病机制多与细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、NK细胞的脱颗粒和细胞毒性作用缺陷有关<sup>[1]</sup>。HLH按病因可分为原发性(又称家族性, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)和继发性两类。前者主要与基因缺陷有关,后者常与严重感染、恶性肿瘤、一些代谢性疾病和自身免疫疾

病等相关。

FHL为常染色体隐性或性染色体隐性遗传病,包括6个亚型,也分布于一些免疫缺陷综合征中。本病罕见,年发病率约为0.12/10万,多在婴幼儿期发病,但也有延长至成人期发病的病例,若未经治疗,几乎100%死亡,成年发病的患者存活时间也极短<sup>[2-3]</sup>。

### 1 发病机制及分子遗传学研究

有研究表明, FHL的发生是由于患者体内存在大量的T细胞和巨噬细胞的积累,该现象是由于免疫活性细胞凋亡不能启动所致<sup>[4]</sup>。Fas配体、穿孔素-颗粒酶系统等都是凋亡触发缺陷的主要

[收稿日期] 2013-04-10; [修回日期] 2013-08-20  
[作者简介] 吕茜倩,女,硕士研究生。

途径。针对上述病理学机制研究,已经从遗传方面发现 FHL 一些异常基因的定位,且认为这些基因与上述反应途径相关<sup>[5-6]</sup>。经过对 FHL 的基因筛查和基因编码蛋白质功能的研究,人们对这些基因和蛋白质在 FHL 发病机制中的作用也有了进一步的认识。

Ohadi 等<sup>[7]</sup>在 1999 年研究 4 位有血缘关系的巴基斯坦人中发现 9 号染色体 9q21.3-22 上一个 7.8-cM 区域存在异常基因,由该区域的基因异常引起 FHL 命为 I 型 (FHL-1),但相关基因及蛋白质的功能至今尚不清楚。

### 1.1 FHL-2: PRF1 突变

第一次发现穿孔素蛋白基因 (PRF1) 突变的情况是在研究来自巴黎的 FHL 患者及其家族中<sup>[8]</sup>,此基因突变引起的 FHL 被命为 II 型 (FHL-2),编码穿孔蛋白。其突变约占 FHL 患者的 15%~50%<sup>[9]</sup>。FHL-2 起病年龄通常很小,中位年龄 3 个月,但也可在成年发病<sup>[10]</sup>。PRF1 基因定位于 10q21-22,包括 3 个外显子,编码区在第 2 和 3 外显子,编码的穿孔素蛋白含 555 个氨基酸,该蛋白储存在 CTL 和自然杀伤 (NK) 细胞内囊泡中,诱导细胞毒颗粒进入靶细胞胞质,从而导致细胞凋亡。该基因突变可导致完全或部分穿孔素表达下调,稳定性下降,从而导致 NK 细胞和 T 细胞颗粒-介导细胞毒性受损<sup>[11]</sup>。最终使宿主不能处理由一般病原引起的感染,同时活化的细胞因子过量产生,致使出现 FHL 临床表型。迄今为止,已经发现的 70 多种突变类型均发生在编码区中。PRF1 基因突变发生频率因种族而异,在土耳其 FHL 患者中占 13%,德国占 43%,日本占 19%<sup>[9,12]</sup>。Trizzino 等<sup>[13]</sup>关于 PRF1 基因突变的研究显示,一些特殊突变存在地域和种族的差异性,其中在土耳其人群中常见的突变位点是 c.1122G>A (p.W374X),74% 的 FHL2 患者中都有此突变。而在日本患者中,常见的为 c.1090-1091delCT (p.L364fsX) 突变,占有突变类型的 1/3。而大约 10% 的非洲 (和非洲裔-美国) FHL 患者常体现一种 PRF1 基因的多态性,即 c.50delT (p.L17fsX)。在我国大陆地区 FHL 患儿中发现了 p.C102F、p.S108N 和 p.T450M 的突变,而突变位点 p.C102F 和 p.S108N 目前仅在中国患儿中发现,并且 1 例患儿为复合杂合错义突变 (p.S108N 和 p.T450M)<sup>[14]</sup>,说明我国患儿 PRF1 基因突变具有自身的特点。值得注意的是,最先报道过的 p.A91V (c.272C>T) 突变一直以来都被认定为 PRF1 多态性,最近有研究证明该突变和 FHL 的病理表现密切相关<sup>[15]</sup>。

### 1.2 FHL-3: UNC13D 突变

第二个被发现的是 UNC13D 基因突变,存在该基因突变的类型为 FHL-3,此基因突变编码 Munc 13-4 蛋白。定位于 17q25,包含 32 个外显子,编码的蛋白 Munc13-4 含 1090 个氨基酸,主要参与细胞毒性囊泡与细胞膜的融合过程,然后启动溶细胞颗粒的释放。该蛋白质缺乏可导致细胞毒性颗粒胞吐功能障碍。目前报道的该基因突变位点有 54 个,包括 19 个错义突变,14 个插入或缺失突变,12 个无义突变及 9 个剪接错误<sup>[16]</sup>。该基因突变在种族中频率不同,以韩国居多,其 UNC13D 基因突变频率在 FHL 患者中高达 89%<sup>[17]</sup>。近两年来发现的 UNC13D 基因剪接突变居多,有韩国报道的 c.118-308C>T 和 c.754-1G>C 突变<sup>[18]</sup>。美国 HLH 患儿中发现位于第 15 内含子上的 c.1389+1G > A<sup>[19]</sup>,都是新发现的剪接突变类型。我国 HLH 患者中还没有该基因突变的报道。

### 1.3 FHL-4: STX11 突变

STX11 基因的突变引起的 FHL 被称作 FHL-4,编码突触融合蛋白。定位于 6q24,含有 2 个外显子,编码区存在于外显子 2 上,编码含 287 个氨基酸的突触融合蛋白 (Syntaxin11),是 SNARE 的家族成员,故又名 SNARE (soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptors),与 Munc18 家族蛋白相互作用,Munc18-2 与 Syntaxin11 形成复合体,当膜上颗粒已接触抗原,发挥融合作用的 Munc18-4 可能触发 Munc18-2/ Syntaxin11 复合体由闭合形式到开放形式,继而 SNARE 复合体催化膜囊和靶细胞膜的融合<sup>[20-21]</sup>。FHL-4 患者在疾病进展上较 FHL-2 和 FHL-3 患者表现更轻,是因为 IL-2 刺激可使 NK 细胞脱颗粒和细胞毒性的异常得到部分恢复<sup>[21]</sup>。关于该基因突变的报道很少,几乎全部来自土耳其 / 库尔德人群。突变类型包含 5 bp 缺失和一个无义突变,后一种突变引起编码蛋白的提前终止。研究发现北美 FHL 患儿中 FHL-4 只占 1%<sup>[22]</sup>,而西亚研究仅表明 FHL 患儿此基因突变与其余两大基因突变 (PRF1 和 UNC13D) 共占 80%<sup>[24]</sup>。在亚洲尚未发现 HLH 患者有该基因的突变。

### 1.4 FHL-5: STXBP2 突变

STXBP2 基因突变引起的是 FHL-5,编码突触融合蛋白-结合蛋白-2 (STXBP2)。定位于 19p13.2-p13.3,有 19 个外显子,编码 539 个氨基酸的蛋白质 Syntaxin 结合蛋白 2 (syntaxin binding protein 2, STXBP2/ Munc18-2)。Munc18-2 主要在 NK 细胞、单核细胞和 T 细胞中高表达,

它和 Syntaxin11 相互作用形成复合体, 在 CTL、NK 细胞的细胞毒性囊泡转运与胞膜融合的过程中发挥重要作用。FHL-5 患者的 Munc18-2 与 Syntaxin11 之间相互作用减弱, 蛋白质稳定性下降, NK 细胞和细胞毒性 T 细胞活性降低或丧失。至今发现十余种突变类型, zur Stadt 等<sup>[25]</sup> 在土耳其、德国、沙特阿拉伯、捷克的 HLH 患者中共发现 9 种 STXBP2 基因突变, 包括 5 种错义突变: c.626T>C (p.L209P)、c.875G>A (p.R292H)、c.1213C>T (p.R405W)、c.1214G>A (p.R405E)、c.1430C>T (p.P477L), 1 种缺失突变 c.693-695delGAT (p.I232del), 两种移码突变 260delT (p.L87RfsX)、706delG (p.A236 QfsX24) 和一个影响外显子 15 剪接的突变 (c.1247-1G>C)。另外有新突变在意大利、英国, 科威特以及巴基斯坦患者中被发现: c.395A>C (p.E132A) 以及 c.1621G>A (p.G541S)<sup>[26]</sup>。最近在印度患儿中发现有 p.G566D (c.1697G>A) 的突变<sup>[24]</sup>, 而其余亚洲国家还尚未有对 FHL-5 的基因突变进行研究的报道。

### 1.5 其他基因突变导致有 FHL 表现的遗传疾病

FHL 还可表现于一些遗传性疾病中, 包括: 格里塞利综合征 (Griscelli syndrome, GS2)<sup>[27]</sup>, 白细胞异常色素减退综合征 (Chediak-Higashi syndrome, CHS)<sup>[28]</sup>, Hermansky-Pudlak 综合征 2 型 (Hermansky-Pudlak syndrome type II, HPS II)<sup>[29]</sup> 和 X 连锁淋巴组织增生综合征 (X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP)<sup>[30-31]</sup>。

GS2 是由 RAB27A 基因突变引起, 其定位于 15q21, 编码含有 221 个氨基酸的 Rab27a, 主要在囊泡的融合及运输过程中发挥作用<sup>[27]</sup>。RAB27A 基因异常引起的 GS2 在临床表现 (包括存活率、体温、血清肝酶水平和 IFN- $\gamma$  滴度) 的严重程度位于 FHL-1 型和 FHL-4 型之间, 对提高 HLH 的临床存活率有指导意义<sup>[32]</sup>。LYST 基因突变是 CHS 的病因, 该基因定位于 1q42.1-42.2, 编码含 3801 个氨基酸的调节蛋白 LYST, 参与溶酶体形成和细胞内运输过程<sup>[28]</sup>。该基因突变导致细胞毒性颗粒不能正常释放, 致使患者的 CTL 和 NK 细胞功能障碍, 中性粒细胞和单核细胞趋化性减慢, 患儿在 CHS 病程加速期常表现为 HLH。HPS II 是由 AP3B1 基因突变引起的, AP3B1 是  $\beta$ -链结合蛋白-3 复合体, 作用为调节溶酶体酶的运输, 并且是溶酶体酶整装必需的。XLP 分为 2 型: XLP1 和 XLP2, XLP1 和 XLP2 的突变基因分别是 SH2D1A 基因<sup>[31]</sup> 和 XIAP/BIRC4 基因<sup>[31]</sup>, 其中 XLP1 约占 80%, XLP2 占 20%<sup>[33]</sup>。SH2D1A 基因和 XIAP 基因都定位于

Xq25。SH2D1A 基因主要表达于 T 细胞、NK 细胞及一些 EB 病毒阳性 Burkitt 淋巴瘤来源的 B 细胞。XIAP 基因是抑制凋亡蛋白家族的成员, 主要在淋巴细胞、骨髓细胞和 NK 细胞中表达。SH-2D1A 突变和 XIAP 突变均不影响它们的协同表达<sup>[31]</sup>。

## 2 临床诊疗

目前临床诊断多用 2004 年国际组织细胞学会指定的 HPS 诊断标准 (HLH-2004)<sup>[34]</sup>, 临床上为持续的发热、肝脾肿大和全血细胞减少; 特异性实验指标包括甘油三酯、铁蛋白、转氨酶类、胆红素水平的升高和低纤维蛋白原; 免疫学方面的诊断指标是血浆中 sCD25 浓聚和 NK 细胞活性受损。以上临床诊断指标均适用于 FHL 和继发性 HLH, 不能很好地区分两种类型。继发性 HLH 通常不存在基因缺陷, 包括的 3 种疾病, 即感染或病毒相关性噬血细胞综合征 (IAHS)、风湿性疾病相关性噬血综合征以及恶性相关性噬血细胞综合征 (MAHS) 多与 EB 病毒感染、风湿病活动期和恶性肿瘤相关<sup>[35-37]</sup>。因此想要准确地区分 FHL 和继发性 HLH, 需要作进一步的 NK 细胞活性、穿孔蛋白表达和脱颗粒作用的检测<sup>[38]</sup>。

在 HLH-94 方案基础上修订的 HLH-04 方案是现在主要的治疗方法, 包括初始治疗和维持治疗, 基本药物包括地塞米松 (DXM)、环孢霉素 (CsA) 和足叶乙甙 (VP-16), 理论上均适用于 FHL 和继发性 HLH, 治疗理念在于抑制淋巴细胞活化和高细胞因子风暴<sup>[39-40]</sup>。近年来, 新的免疫抑制药物也在尝试和应用, 并取得较好疗效<sup>[41]</sup>, 但是, 目前唯一有效的方法还是骨髓移植。

### 2.1 FHL 诊疗特点

FHL 发病年龄早, 起病越早预后越差, 临床上通常需用严格的 HLH-04 方案治疗, 诱导缓解后也易复发。可呈慢性、反复、持续的进展过程, 并累及多重器官。有的 FHL 并无神经系统的症状, 但在病程衍变中会出现严重的中枢神经损伤, 干细胞移植为最有效的治疗方法。FHL 表现有家族性和性遗传性的特征, 在分类中, 单基因遗传免疫缺陷病常可伴 HLH 的发生, 更需要做患儿以及家族的基因检测, 以与 FHL 相鉴别。

### 2.2 继发性 HLH 诊疗特点

继发性 HLH 起病年龄范围广, 从婴儿到儿童甚至到成年都可发病, 没有突出的性别特征, 通常由于细胞内的感染 (以病毒、支原体为主), 在感染后起病, EB 病毒和支原体感染在儿童期尤

为多见。继发性 HLH 可在其原发病的任何阶段起病,但通常发生在急性感染期。低龄婴幼儿要更加注意原发免疫缺陷病(如 X 连锁无丙种球蛋白血症、伴高 IgM 免疫球蛋白缺乏症、IgA 缺陷等)。治疗上可采取针对原发病、自身免疫性疾病(如 MAS)或部分 HLH-04 方案的治疗(单独 DXM 或 DXM+CsA 或 DXM+CsA+VP-16),不需要长期支持治疗。

### 2.3 几种特殊类型的 HLH

2.3.1 XLP XLP 在临床上具备遗传背景,有 HLH 和 XLP 的双重特征,要注意性连锁和非性连锁的区分和对原发病的考虑,进行原发病和 HLH 基因的检测。

2.3.2 自身免疫缺陷病(以 MAS 为主)合并 HLH 根据临床回顾性资料比较,一般认为,该类型不需要完全的 HLH-04 治疗方案,加强对原发病的治疗可使多数病例获得预期的疗效。治疗可选择增加激素剂量(冲击剂量)或更换激素类别(DXM,按 HLH-04 方案剂量给药)和联合免疫抑制剂(环孢菌素);甲氨蝶呤(MTX)+DXM 鞘内注射(HLH-04)可针对发生中枢神经系统的病变;根据患儿原发病的严重程度和现症感染的风险,决定临床是否需要 VP-16 和拮抗炎症因子(IL-1、IL-6, TNF)或受体生物制剂的应用<sup>[42]</sup>。

2.3.3 严重 EB 病毒感染合并的 HLH 这种类型的 HLH 常发生在疾病进程中,最初可表现为传染性单核细胞增多症,或病程之初就表现为 HLH,严重病例还可能出现中枢神经系统病变的异常影像<sup>[43]</sup>(有的影像学上类似脑脓肿),因此治疗需以免疫调节治疗为基础,应用完整的 HLH-04 方案或糖皮质激素联合 CsA 免疫抑制手段,对于非常严重的 EB 病毒感染并 HLH 可选择 B 细胞单抗(rituximab, anti-CD20)<sup>[44]</sup>。

## 3 小结

FHL 常急性发病,患儿年龄较小,进展凶险,化疗效果不佳,病死率高,在成年发病的 FHL 更有致命性,需要靠家族史和相关基因缺陷筛查进行区分。家族性 HLH 的患者都存在不同类型的基因缺陷,其中主要的表现为 PRF1、UNC13D、STX11 以及 STXBP2 基因的突变。虽然国内由于患儿多散在发病且常为独生子女等原因,关于 FHL 基因突变的报道较少且尚不完善,但是从以上分析整理的内容可以看出,该病基因突变存在较集中的地域和人群分布,对于临床已经诊断为 HLH 的患儿,根

据有研究显示的亚洲人群基因突变位点做已知目标基因缺陷筛查,较为简便和快速,能为患儿争取更多的治疗时间,指导临床选择相应治疗方案,提高 HLH 患儿的生存率,但此方法容易遗漏新的突变。另外,对临床上起病年龄小、病情严重、病程反复的患儿进行早期的相关基因测序,以确定患儿的临床类型,帮助临床医生及时选择干细胞移植等有效治疗措施提高治疗效果,降低 HLH 的病死率。再者针对有 HLH 先证者的亲属给予必要的遗传指导干预,也能在产前乃至孕前提早检出婴儿的身体状况,对该病发生风险有一定的预测,及早处理,提升健康婴儿的出生比例。

### [参 考 文 献]

- [1] Behrens EM. Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: What is the role of the antigen presenting cell?[J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 7(4): 305-308.
- [2] Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation[J]. *Blood*, 2002, 100(23): 67-73.
- [3] Sieni E, Cetica V, Piccin A, Gherlinzoni F, Sasso FC, Rabusin M, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(9): e44649.
- [4] Henter JI. Biology and treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: importance of perforin-mediated cytotoxicity and triggering of apoptosis[J]. *Med Pediatr Oncol*, 2002, 38(5): 305-309.
- [5] Pachlopnik Schmid J, Cote M, Menager MM, Burgess A, Nehme N, Menasche G, et al. Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity[J]. *Immunol Rev*, 2010, 235(1): 10-23.
- [6] Cetica V, Pende D, Griffiths GM, Arico M. Molecular basis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2010, 95(4): 538-541.
- [7] Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, Zhao J, Dearlove AM, Shiach C, et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(1): 165-171.
- [8] Dufourcq-Lagelouse R, Jabado N, Le Deist F, Stephan JL, Souillet G, Bruin M, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis to 10q21-22 and evidence for heterogeneity[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(1): 172-179.
- [9] zur Stadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, et al. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A[J]. *Hum Mutat*, 2006, 27(1): 62-68.
- [10] Voskoboinik I, Dunstone MA, Baran K, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin: structure, function, and role in human immunopathology[J]. *Immunol Rev*, 2010, 235(1): 35-54.
- [11] Chia J, Yeo KP, Whisstock JC, Dunstone MA, Trapani JA, Voskoboinik I. Temperature sensitivity of human perforin

- mutants unmasks subtotal loss of cytotoxicity, delayed FHL, and a predisposition to cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(24): 9809-9814.
- [12] Ueda I, Morimoto A, Inaba T, Yagi T, Hibi S, Sugimoto T, et al. Characterisation perforin gene mutations of haemophagocytic lymphohistiocytosis patients in Japan[J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(3): 503-510.
- [13] Trizzino A, zur Stadt U, Ueda I, Risma K, Janka G, Ishii E, et al. Genotype-phenotype study of study familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations[J]. *J Med Genet*, 2008, 45(1): 15-21.
- [14] 卢根, 申昆玲, 谢正德, 吴润辉, 杨双, 刘春艳. 儿童噬血细胞增生征穿孔素基因突变筛查及临床研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(1): 29-32.
- [15] Martinez-Pomar N, Lanio N, Romo N, Lopez-Botet M, Matamoros N. Functional impact of A91V mutation of the PRF1 perforin gene[J]. *Human Immunol*, 2013, 74(1): 14-17.
- [16] Sieni E, Cetica V, Santoro A, Beutel K, Mastrodicasa E, Meeths M, et al. Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 3[J]. *J Med Genet*, 2011, 48(5): 343-352.
- [17] Yoon HS, Kim HJ, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kang HJ, et al. UNC13D is the predominant causative gene with recurrent Splicing mutations in Korean patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2010, 95(4): 622-626.
- [18] Seo JY, Song JS, Lee KO, Won HH, Kim JW, Kim SH, et al. Founder effects in two predominant intronic mutations of UNC13D c.118-308C>T and c.754-1G>C underlie the unusual predominance of type 3 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3) in Korea[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(3): 357-364.
- [19] Garrett JP, Fung I, Rupon J, Knight A, Mizesko M, Paessler M, et al. Presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis due to a novel MUNC 13-4 mutation masked by partial therapeutic immunosuppression[J]. *Pediatr Rheumatol*, 2012, 10(13): 1-8.
- [20] Jahn R, Scheller RH. SNAREs-engines for membrane fusion[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(9): 631-643.
- [21] de Saint Basile G, Menasche G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(8): 568-579.
- [22] Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, Edner J, Ma D, Wood SM, et al. Defective cytotoxic lymphocyte degranulation in syntaxin-11 deficient familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 4(FHL4) patients[J]. *Blood*, 2007, 110(6): 1906-1915.
- [23] Marsh RA, Satake N, Biroschak J, Jacobs T, Johnson J, Jordan MB, et al. STXII mutations and clinical phenotypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in North America[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(1): 134-140.
- [24] Jain R, Puliyl M, Moses PD, Sieni E. Novel STXBP2 mutation causing familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Indian Pediatr*, 2012, 49(6): 488-490.
- [25] zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, Koch F, Grieve S, Pagel J, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5(FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(4): 482-492.
- [26] Cetica V, Santoro A, Gilmour KC, Sieni E, Beutel K, Pende D, et al. STXBP2 mutations in children with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 5[J]. *J Med Genet*, 2010, 47: 595-600.
- [27] Menasche G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome[J]. *Nat Genet*, 2000, 25(2): 173-176.
- [28] Rihani R, Barbar M, Faqih N, Halalshah H, Hussein AA, Al-Zaben AH, et al. Unrelated cord blood transplantation can restore hematologic and immunologic functions in patients with Chediak-Higashi Syndrome[J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16(4): E99-E105.
- [29] Enders A, Zieger B, Schwarz K, Yoshimi A, Speckmann C, Knoepfle EM, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II[J]. *Blood*, 2006, 108(1): 81-87.
- [30] Engel P, Eck MJ, Terhorst C. The SAP and SLAM families in immune responses and X-linked lymphoproliferative disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(10): 813-821.
- [31] Rigaud S, Fondaneche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome[J]. *Nature*, 2006, 444(7115): 110-114.
- [32] Sepulveda FE, Debeurme F, Menasche G, Kurowska M, Cote M, Pachlopnik Schmid J, et al. Distinct severity of HLH in both human and murine mutants with complete loss of cytotoxic effector PRF1, RAB27A, and STX11[J]. *Blood*, 2013, 121(4): 595-603.
- [33] Latour S. Natural killer T cells and X-linked lymphoproliferative syndrome[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007, 7(6): 510-514.
- [34] Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnosis and therapeutic guideline for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [35] Imoshuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 44(3): 259-272.
- [36] Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(12): 814-822.
- [37] Lackner H, Urban C, Sovinz P, Benesch M, Moser A, Schwinger W. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as severe adverse event of antineoplastic treatment in children[J]. *Haematologica*, 2008, 93(2): 291-294.
- [38] Meeths M, Entesarian M, Al-Herz W, Chiang SC, Wood SM, Al-Ateeqi W, et al. Spectrum of clinical presentations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients with mutations in STXBP2[J]. *Blood*, 2010, 116(26): 35-43.
- [39] 卢根, 申昆玲. 儿童噬血细胞淋巴组织细胞增生症[J]. *中国循证儿科杂志*, 2008, 3(2): 143-150.
- [40] 张景荣, 梁筱灵, 靳蓉, 卢根. HLH-2004 方案诊治儿童噬血细胞综合征临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(8): 686-688.
- [41] 王旖旎, 王昭, 吴林, 岑溪南, 李渤涛, 宁丰, 等. 多中心 72 例噬血细胞综合征诊疗分析[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(12): 793-798.
- [42] Kessler EA, Vora SS, Verbsky JW. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2012, 10(1): 30.
- [43] Chung TW. CNS involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: CT and MR findings[J]. *Korean J Radiol*, 2007, 8(1): 78-81.
- [44] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis(EBV-HLH)[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(1): 35-39.

( 本文编辑: 邓芳明 )