

# 噬血细胞综合征与基因多态性关系的研究进展

江莉 薛红漫



**通讯作者简介:**薛红漫, 副主任医师, 副教授、硕士生导师, 医学博士。现职中山大学孙逸仙纪念医院儿科, 长期从事儿科临床工作, 擅长组织细胞病及各种儿童血液病的诊治。研究 EB 病毒感染相关疾病, 如噬血细胞综合征、淋巴增殖性疾病、慢性活动性 EB 病毒感染等已达 10 年, 治疗该类疾病的技术达国内领先水平。同时开展朗格罕组织细胞增生症的诊治, 能使难治性、复发性朗格罕组织细胞增生症患者获得较好的治疗效果。主持多项广东省级科研基金项目, 参与多项国家自然科学基金的研究工作。先后发表论文 30 余篇, 参编专著 4 本。

**【摘要】** 噬血细胞综合征是发生在免疫缺陷基础之上的致命性临床综合征, 其病因及发病机制尚未完全明确, 近年来的研究显示基因多态性可能参与了噬血细胞综合征的发病过程。通过研究基因多态性与噬血细胞综合征的关系, 可以在基因层面对该病的个体易感性、临床表现异质性等方面有更全面的认识, 为临床个体化治疗提供依据。该文主要就穿孔素及颗粒酶 B 基因、UNC13D (MUNC13-4) 基因、X 染色体连锁凋亡抑制蛋白、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 基因、干扰素调节因子 5 基因及细胞因子基因的基因多态性与噬血细胞综合征关系的研究进展作一介绍。

**【关键词】** 噬血细胞综合征; 基因多态性; 易感性

**Advances in the association between hemophagocytic syndrome and gene polymorphism** Jiang Li, Xue Hongman. Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author, Xue Hongman, E-mail: hongmanxue@126.com

**【Abstract】** Hemophagocytic syndrome is a fatal clinical syndrome resulting from immunodeficiency. The etiology and pathogenesis are still elusive. Recent investigations have demonstrated that gene polymorphism is probably involved with the incidence of hemophagocytic syndrome. Analyzing the association the relationship between hemophagocytic syndrome and gene polymorphism contributes to comprehensive understanding of individual susceptibility and clinical heterogeneity at the genetic level, providing evidence for individualized therapy of hemophagocytic syndrome. In this article, research progresses on the association between hemophagocytic syndrome and the polymorphism of multiple genes including perforin, granzyme B, UNC13D (MUNC13-4) gene, X-linked inhibitor of apoptosis protein, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, interferon regulatory factor 5 and cytokines were briefly introduced.

**【Key words】** Hemophagocytic syndrome; Gene polymorphism; Susceptibility

噬血细胞综合征 (HPS) 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (HLH), 是由于淋巴细胞和组织细胞过度活化, 分泌过量的细胞因子所引发的致命性炎症损伤, 其病情凶险, 病死率高。HPS 按病因可分为原发性和获得性, 前者主要包

括家族性 HPS (FHL) 和免疫缺陷综合征相关 HPS, 后者可由感染、风湿免疫疾病、肿瘤等多种因素诱发<sup>[1]</sup>。至今为止, HPS 的病因及具体发病机制尚未完全明确<sup>[2]</sup>。目前已有研究表明, 基因多态性在 HPS 的发生与发展过程中起一定的

作用。本文主要对 HPS 与基因多态性关系的研究进展进行介绍。

### 一、穿孔素及颗粒酶 B 基因多态性

穿孔素 (Perforin) 又称孔形成蛋白, 是一种存在于细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞胞质颗粒中的糖蛋白, 是参与细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤靶细胞的重要效应分子<sup>[3]</sup>。人穿孔素基因定位于染色体 10q21-22, 共包含 3 个外显子。1999 年, Stepp 等<sup>[4]</sup>证实了穿孔素基因突变与 FHL2 的关系, 至今为止已发现穿孔素基因包含 100 多个突变位点, 约占 FHL 总发病率的 20%~40%<sup>[5]</sup>。穿孔素基因突变可导致穿孔素蛋白表达缺失或功能不全, 无法诱导靶细胞凋亡, 组织细胞和淋巴细胞大量活化, 产生细胞因子风暴, 引发 FHL2<sup>[6]</sup>。大量文献报道 FHL2 的发病具有一定异质性, 绝大部分患者发病年龄早, 中位发病年龄约 3 月龄, 但也存在青少年甚至成年发病者, 即迟发型 (非典型) FHL2, 这一发病异质性可能与穿孔素的基因多态性有关<sup>[2,7]</sup>。穿孔素第二外显子位点 C272T (A91V) 是白种人群穿孔素最常见也是最具有争议性的与 HPS 有关的基因多态性位点<sup>[8]</sup>。A91V 基因在健康人群中出现的频率达 4%~8%, 部分文献报道高达 17%, 故最初 A91V 基因被认为是一种中性基因多态性位点<sup>[2,9]</sup>。然而近年来越来越多的研究提示 A91V 基因可能在 HPS 的发病过程中起一定的作用。Clementi 等<sup>[10]</sup>报道了两同胞姐妹, 均为 A91V/Trp374 杂合子, 她们最终均发展为非典型 FHL, 分别于 25 岁和 27 岁发病。Busiello 等<sup>[11]</sup>报道了 A91V 基因在正常人群中出现的频率为 3.7%, 而在 FHL 患者中这一等位基因频率高达 26.2%, 这提示 A91V 基因多态性可能是 HPS 重要的遗传易感因素之一。有学者分别将野生型穿孔素和 A91V 基因型穿孔素表达于大鼠嗜碱性白血细胞中, 结果发现携带 A91V 基因细胞表达的穿孔素蛋白减少, 细胞毒功能部分下降<sup>[8]</sup>。有研究表明, A91V 基因突变可导致穿孔素蛋白折叠错误, 蛋白稳定性下降, 依赖穿孔素的细胞毒活性也部分下降, 易于诱发迟发型 (非典型) FHL2<sup>[12]</sup>。近年来国内也相继有穿孔素基因多态性的报道。黄小花等<sup>[13]</sup>通过对 48 例 HPS 患儿及 100 名健康儿童的穿孔素基因进行多态性位点筛查, 共发现 12 个单核苷酸多态性 (SNP) 位点,

但均与 HPS 发病的易感性关联不大。Lu 等<sup>[14]</sup>对 50 例中国 HPS 患儿及 50 名健康对照者进行穿孔素基因检测, 发现了穿孔素编码区 2 个 SNP 位点 (A274A、H300H), 但综合分析两者与 HPS 的发病均无明显相关性。且在此两项研究中, 学者们并未检测出在白种人群中最多见的 A91V 位点, 这可能与民族及地域差异有关。关于穿孔素基因多态性与 HPS 的关系尚有待于更全面、多中心的进一步研究。

颗粒酶 B 与穿孔素共同介导穿孔素/颗粒酶-细胞凋亡途径。在清除病毒感染、自身免疫及抗肿瘤等过程中发挥至关重要的作用<sup>[15]</sup>。人颗粒酶基因位于 14q11, 包含 4 个内含子和 5 个外显子。颗粒酶 B 的基因多态性位点如 Q55R、P94A 及 Y247H 已经被证实可以影响颗粒酶 B 的活性, 进而改变其诱导细胞凋亡的功能<sup>[16]</sup>。Zaitsu 等<sup>[17]</sup>对 20 例 HPS 患儿及健康对照组颗粒酶 B 基因进行了检测, 也发现了 Q55R、P94A 及 Y247H 三大基因多态性位点, 且它们所组成的单倍型 QPY 在 HPS 患儿中出现的频率明显高于健康对照组。这提示颗粒酶 B 基因单倍型 QPY 可能在 HPS 的发病过程中起一定作用。

### 二、UNC13D (MUNC13-4) 基因多态性

最早于 2003 年, Feldmann 等<sup>[18]</sup>报道了 UNC13D 基因突变可以引发 HPS, 这种 HPS 被定义为 FHL3, 约占 FHL 的 30%~35%<sup>[19]</sup>。UNC13D 基因位于染色体 17q25, 共有 32 个外显子, 编码 MUNC13-4 蛋白。MUNC13-4 蛋白是一种“突触前膜蛋白”, 在穿孔素/颗粒酶-细胞凋亡途径中促进囊泡与靶细胞融合, 在细胞毒颗粒的出胞过程中起重要作用<sup>[18]</sup>。

Zhang 等<sup>[20]</sup>对 18 例全身型幼年特发性关节炎 (SJIA) 合并巨噬细胞活化综合征 (MAS) 患儿进行 UNC13D 基因测序, 其中 9 例检测出相同的 12 种 SNP 位点, 这 12 种 SNP 位点组合体从一种单倍型上遗传而来。对比之下, 这一单倍型在单纯 SJIA 者中的出现频率为 8.2%, 在健康对照组为 12%。这表明, UNC13D 基因的某些 SNP, 可能增加 SJIA 并发 MAS 的风险。国内有学者在 UNC13D 基因上发现了 8 个 SNP, 其中 K867E (rs1135688) 多态性位点的 AG 基因型可能会增加 HPS 的易感性<sup>[21]</sup>。但这些 SNP 是否可引发相应蛋白表达异常而导致 HPS 发病, 仍需

进一步研究。

### 三、X 染色体连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 基因多态性

Rigaud 等<sup>[22]</sup>在 2006 年报道了 BIRC4 基因突变导致 XLAP 缺乏是 X-连锁淋巴细胞异常增生症的病因之一。缺乏 XIAP 的患者 90% 最终发展为 HPS<sup>[23]</sup>。实验证明,在 XIAP 基因上 1268A>C 突变会导致 Q423P 氨基酸替换,其可通过影响单核细胞的功能而促进 TNF- $\alpha$  分泌,从而增加特发性周期热的发病易感性<sup>[24]</sup>。Ou 等<sup>[25]</sup>对 100 例 HPS 患儿及 100 名健康对照者 XIAP 基因的 Q423P 位点进行了检测,结果显示 2 组在 Q423P 位点的等位基因频率、基因型频率均无明显差异,所以 Q423P 基因多态性可能不参与 HPS 的发病过程。国内有学者对中国 HPS 患儿 XIAP 基因外显子进行了测序,仅发现 Q423P 这一 SNP,且并未发现其与 HPS 发病相关<sup>[26]</sup>。这与 Luo 等<sup>[25]</sup>的结论基本一致。

### 四、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 基因多态性

CTLA-4 是 T 淋巴细胞活化及增殖的负性调节蛋白<sup>[27]</sup>。人 CTLA-4 基因定位于染色体 2q33,目前已有大量文献报道提示 CTLA-4 基因多态性与 T 淋巴细胞介导的自身免疫性疾病易感性有关。有研究表明,CTLA-4 可以通过活化 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞而影响干扰素- $\gamma$  的分泌<sup>[28]</sup>。CTLA-4 基因多态性还可以调节健康儿童细胞因子的产生量<sup>[29]</sup>。日本学者 Yoshiyama 等<sup>[30]</sup>由此推测 CTLA-4 可能参与了 HPS 的发病过程,他们分别在 43 例 HPS 患儿及 100 名健康儿童中检测 CTLA-4 基因的 4 个多态性位点: -318CT、+ 49AG、CT60 和 3' 非转录区 (AT) n 重复序列。结果提示 (AT) n 重复序列基因型和 (AT) n 重复序列长等位基因 (AT>7) 在病例组中出现的频率较健康组明显高,且携带 AT>7 纯合子的患儿血清乳酸脱氢酶及可溶性白介素 2 受体水平也明显增高。这提示 CTLA-4 基因多态性可能在日本儿童 HPS 的发生发展中起重要作用。

### 五、干扰素调节因子 5 (IRF5) 基因多态性

IRF5 是干扰素调节因子家族中的一员,在 TLR/MyD88 信号通路中起作用,可调节促炎细胞因子的转录过程<sup>[31]</sup>。近年来有研究提示 IRF5 基因的某些多态性位点可以影响 mRNA 的表达

水平,IRF5 基因多态性与多种自身免疫性疾病易感性相关<sup>[32]</sup>。Yanagimachi 等<sup>[33]</sup>发现 IFR5 基因在编号 rs2004640 位点的 GT/TT 基因型、IFR5 基因的 ATT 单倍型 (编号 rs729302 A, rs2004640 T 和 rs2280714 T) 可增加继发性 HPS 的易感性。Yanagimachi 等<sup>[34]</sup>还发现 IRF5 是 SJIA 合并 MAS 的遗传易感因素之一,它可能参与了 MAS 的发病过程。

### 六、细胞因子基因多态性

活化的淋巴细胞分泌过量细胞因子形成细胞因子风暴是 HPS 发病的核心<sup>[1]</sup>。大量研究表明细胞因子基因多态性可以通过转录水平及翻译水平影响细胞因子的产生量。目前已经有报道提示 TNF- $\alpha$ 、IL-10 等细胞因子的基因多态性与 HPS 相关。

#### 1. TNF- $\alpha$ 基因多态性

TNF- $\alpha$  是介导炎性反应的重要细胞因子,具有强大的免疫调节功能,是介导 HPS 发病的重要细胞因子之一。目前关于 TNF- $\alpha$  基因多态性的研究主要集中在其基因启动子区域。Chang 等<sup>[35]</sup>采用 Taqman 探针法对韩国继发性 HPS 患儿 TNF- $\alpha$  基因启动区 (-1031/-857/-308/-238) 4 个位点进行检测,结果提示与健康对照组相比,病例组的 TNF- $\alpha$  基因启动子的 -1031 位点 C 等位基因出现频率明显高。既往也有研究显示 TNF- $\alpha$ -1031C 等位基因是 TNF- $\alpha$  转录调节位点之一,其可提高 TNF- $\alpha$  的转录水平<sup>[36]</sup>。这提示 TNF- $\alpha$ -1031C 等位基因及其相关的单倍型可能可以增加韩国儿童继发性 HPS 的发病易感性。

#### 2. IL-10 基因多态性

IL-10 是由活化的单核细胞产生的 Th2 型细胞因子,可以抑制 IFN- $\gamma$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子的产生,是重要的免疫负调节因子。IL-10 在 HPS 发病时明显升高,是 HPS 发病的中心环节之一。IL-10 基因多态性与 IL-10 表达水平增高有关。IL-10 基因启动区 (-592/-819/-1082) 位点已成为近年来的研究热点,这 3 个位点可形成单倍型来影响 IL-10 的表达<sup>[37]</sup>。国内 Wang 等<sup>[38]</sup>对 EB 病毒相关性 HPS 患儿 IL-10 基因启动区位点进行筛查,结果提示 IL-10-592 位点 C 等位基因及 CC 基因型频率在 EB 病毒相关性 HPS 患儿中明显升高。这表明 IL-10-592 位点可能与中国儿童 EB 病毒相关性 HPS 的易感性相

关。

## 七、结语及展望

HPS 的发病机制目前尚未完全明确, 受其发病率的影响, 大部分基因多态性的研究报道为单中心、小样本的研究, 且研究人群具有种族及地域差异、基因检测方法不同及对照组的设立标准不同等差异, 故研究结果具有一定的争议性。未来我们需要进行更多 HPS 与基因多态性的多中心、大样本的研究, 以进一步明确 HPS 的发病机制, 为该病的临床治疗提供依据。

## 参 考 文 献

- [1] Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child*, 2011, 96 (7): 688-693.
- [2] Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol*, 2013, 161 (5): 609-622.
- [3] Voskoboinik I, Trapani JA. Addressing the mysteries of perforin function. *Immunol Cell Biol*, 2006, 84 (1): 66-71.
- [4] Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, Henter JI, Bennett M, Fischer A, de Saint Basile G, Kumar V. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*, 1999, 286 (5446): 1957-1959.
- [5] Mhatre S, Madkaikar M, Desai M, Ghosh K. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) patients in India. *Blood Cells Mol Dis*, 2015, 54 (3): 250-257.
- [6] An O, Gursay A, Gurgey A, Keskin O. Structural and functional analysis of perforin mutations in association with clinical data of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 2 (FHL2) patients. *Protein Sci*, 2013, 22 (6): 823-839.
- [7] Ueda I, Kurokawa Y, Koike K, Ito S, Sakata A, Matsumura T, Fukushima T, Morimoto A, Ishii E, Imashuku S. Late-onset cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with missense perforin gene mutations. *Am J Hematol*, 2007, 82 (6): 427-432.
- [8] Voskoboinik I, Thia MC, Trapani JA. A functional analysis of the putative polymorphisms A91V and N252S and 22 missense perforin mutations associated with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2005, 105 (12): 4700-4706.
- [9] Zur Stadt U, Beutel K, Weber B, Kabisch H, Schneppenheim R, Janka G. A91V is a polymorphism in the perforin gene not causative of an FHLH phenotype. *Blood*, 2004, 104 (6): 1909, author reply 1910.
- [10] Clementi R, Emmi L, Maccario R, Liotta F, Moretta L, Dane-sino C, Aricó M. Adult onset and atypical presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood*, 2002, 100 (6): 2266-2267.
- [11] Busiello R, Fimiani G, Miano MG, Aricó M, Santoro A, Ursini MV, Pignata C. A91V perforin variation in healthy subjects and FHLH patients. *Int J Immunogenet*, 2006, 33 (2): 123-125.
- [12] Martínez-Pomar N, Lanio N, Romo N, Lopez-Botet M, Matamoros N. Functional impact of A91V mutation of the PRF1 perforin gene. *Hum Immunol*, 2013, 74 (1): 14-17.
- [13] 黄小花, 罗建明, 宾琼, 唐利娟, 袁媛, 蒋玉凤. 穿孔素基因多态性与儿童噬血细胞综合征的相关性研究. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17 (7): 677-682.
- [14] Lu G, Xie ZD, Shen KL, Ye LJ, Wu RH, Liu CY, Jin YK, Yang S. Mutations in the perforin gene in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122 (23): 2851-2855.
- [15] Trapani JA, Sutton VR. Granzyme B: pro-apoptotic, antiviral and antitumor functions. *Curr Opin Immunol*, 2003, 15 (5): 533-543.
- [16] Mhaidat NM, Al-zazzam SI, Alzoubi KH, Khabour OF, Gharaibeh BF. Granzyme B gene polymorphisms, colorectal cancer risk, and metastasis. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10 (3): 587-590.
- [17] Zaitzu M, Yamamoto K, Ishii E, Teramura T, Nakadate N, Sako M, Sakata N, Wakiguchi H, Hirose M, Imayoshi M, Ogata Y, Imashuku S, Hamasaki Y, Yasukawa M. High frequency of QPY allele and linkage disequilibrium of granzyme-B in Epstein-Barr-virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Tissue Antigens*, 2004, 64 (5): 611-615.
- [18] Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Du-mont C, Lambert N, Ouachée-Charadin M, Chedeville G, Tamary H, Minard-Colin V, Vilmer E, Blanche S, Le Deist F, Fischer A, de Saint Basile G. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*, 2003, 115 (4): 461-473.
- [19] Pachlopnik Schmid J, Côte M, Ménager MM, Burgess A, Nehme N, Ménasché G, Fischer A, de Saint Basile G. Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. *Immunol Rev*, 2010, 235 (1): 10-23.
- [20] Zhang K, Biroschak J, Glass DN, Thompson SD, Finkel T, Passo MH, Binstadt BA, Filipovich A, Grom AA. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-4 polymorphisms. *Arthritis Rheum*, 2008, 58 (9): 2892-2896.
- [21] 袁媛. 儿童噬血细胞综合征的 UNC13D 和 STX11 基因研究. 广西医科大学, 2013.
- [22] Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, Galicier L, Le Deist F, Rieux-Laucat F, Revy P, Fischer A, de Saint Basile G, Latour S. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*, 2006, 444 (7115): 110-114.
- [23] Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, Mody R, McClimon B, Jordan MB, Bleesing JJ, Zhang K, Filipovich AH. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*, 2010, 116 (7):

- 1079-1082.
- [24] Ferretti M, Gattorno M, Chiocchetti A, Mesturini R, Orilieri E, Bensi T, Sormani MP, Cappellano G, Cerutti E, Nicola S, Biava A, Bardelli C, Federici S, Ceccherini I, Baldi M, Santoro C, Dianzani I, Martini A, Dianzani U. The 423Q polymorphism of the X-linked inhibitor of apoptosis gene influences monocyte function and is associated with periodic fever. *Arthritis Rheum*, 2009, 60 (11): 3476-3484.
- [25] Ou DY, Luo JM, Yuan Y. XIAP Q423P polymorphism and susceptibility to childhood hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61 (2): 196-197.
- [26] 欧丹艳, 罗建明, 袁媛. 儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 XIAP 基因突变筛查. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16 (3): 255-258.
- [27] Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol*, 2002, 3 (7): 611-618.
- [28] Pandiyan P, Hegel JK, Krueger M, Quandt D, Brunner-Weinzierl MC. High IFN-gamma production of individual CD8 T lymphocytes is controlled by CD152 (CTLA-4). *J Immunol*, 2007, 178 (4): 2132-2140.
- [29] Walldén J, Ilonen J, Roivainen M, Ludvigsson J, Vaarala O; ABIS Study Group. Effect of HLA genotype or CTLA-4 polymorphism on cytokine response in healthy children. *Scand J Immunol*, 2008, 68 (3): 345-350.
- [30] Yoshiyama M, Kounami S, Nakayama K, Okutani T, Aoyagi N, Yoshikawa N. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 gene polymorphisms in Japanese children with infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Haematol*, 2010, 123 (3): 186-190.
- [31] Gutierrez-Roelens I, Lauwerys BR. Genetic susceptibility to autoimmune disorders: clues from gene association and gene expression studies. *Curr Mol Med*, 2008, 8 (6): 551-561.
- [32] Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, Reddy MV, Plenge RM, Bauer JW, Ortmann WA, Koeuth T, González Escribano MF; Argentine and Spanish Collaborative Groups, Pons-Estel B, Petri M, Daly M, Gregersen PK, Martín J, Altshuler D, Behrens TW, Alarcón-Riquelme ME. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*, 2006, 38 (5): 550-555.
- [33] Yanagimachi M, Goto H, Miyamae T, Kadota K, Imagawa T, Mori M, Sato H, Yanagisawa R, Kaneko T, Morita S, Ishii E, Yokota S. Association of IRF5 polymorphisms with susceptibility to hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *J Clin Immunol*, 2011, 31 (6): 946-951.
- [34] Yanagimachi M, Naruto T, Miyamae T, Hara T, Kikuchi M, Hara R, Imagawa T, Mori M, Sato H, Goto H, Yokota S. Association of IRF5 polymorphisms with susceptibility to macrophage activation syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2011, 38 (4): 769-774.
- [35] Chang YH, Lee DS, Jo HS, Cho SI, Yoon HJ, Shin S, Yoon JH, Kim HY, Hong YJ, Hong SI, Cho HI. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism associated with increased susceptibility to secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in the Korean population. *Cytokine*, 2006, 36 (1-2): 45-50.
- [36] Higuchi T, Seki N, Kamizono S, Yamada A, Kimura A, Kato H, Itoh K. Polymorphism of the 5'-flanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene in Japanese. *Tissue Antigens*, 1998, 51 (6): 605-612.
- [37] 胡瑞成, 徐永健, 张珍祥, 谢俊刚. 白细胞介素-10 基因启动子多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性的关系. *中华医学遗传学杂志*, 2003, 20 (6): 504-507.
- [38] Wang Y, Ai J, Xie Z, Qin Q, Wu L, Liu Y, Liu C, Shen K. IL-10-592 A/C polymorphisms is associated with EBV-HLH in Chinese children. *Hematology*, 2015 Jul 29; 1-4. [Epub ahead of print]

(收稿日期: 2016-02-12)

(本文编辑: 洪悦民)