

- [5] Carlsson SV ,De Carvalho TM ,Roobol MJ ,et al. Estimating the harms and benefits of prostate cancer screening as used in common practice versus recommended good practice: A microsimulation screening analysis [J]. *Cancer* 2016 ,122( 21) : 3386 - 3393.
- [6] Mustafa M ,Davis JW ,Gorgel SN ,et al. Robotic or open radical prostatectomy in men with previous transurethral resection of prostate [J]. *Urology Journal* 2017 ,14( 1) : 2955 - 2960.
- [7] Perera M ,Lawrentschuk N ,Perera N ,et al. Incidental prostate cancer in TURP specimens in men up to 65 years of age [J]. *Prostate International* 2016 ,4( 1) : 11 - 14.
- [8] Guo RQ ,Meng YS ,Yu W ,et al. Suprapubic cystostomy versus non-suprapubic cystostomy during monopolar transurethral resection of prostate: A propensity score - matched analysis [J]. *Asian Journal of Andrology* 2018 ,20( 1) : 62 - 68.
- [9] XU XX ,LU XX ,HUANG YF ,et al. Effect of cross theoretical model intervention on the quality of life and psychology of patients with radical prostatectomy [J]. *Psychologist* 2016 ,22( 19) : 5 - 6. [许献霞 ,卢杏新 ,黄英凡 ,等. 跨理论模型干预对根治性前列腺切除术患者生活质量与心理的影响 [J]. *心理医生* ,2016 ,22( 19) : 5 - 6. ]
- [10] WANG XH ,LIU TZ. Raise awareness and standardize diagnosis and treatment - Interpretation of Diagnostic Criteria of Prostate Cancer [J]. *China Health Standards Management* 2011 ,02( 4) : 25 - 27. [王行环 ,刘同族. 提高认识规范诊疗 - 《前列腺癌诊断标准》解读 [J]. *中国卫生标准管理* 2011 ,02( 4) : 25 - 27. ]
- [11] Febbo PG ,Richie JP ,George DJ ,et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high - risk localized prostate cancer [J]. *Clinical Cancer Research* ,2016 ,11( 14) : 5233 - 5240.
- [12] Gordetsky J ,Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications [J]. *Diagnostic Pathology* , 2016 ,11( 1) : 1 - 8.
- [13] HE Y ,WU CL ,ZHU F ,et al. Analysis of the efficacy of transurethral resection of the prostate combined with intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer [J]. *China Journal of Modern Medicine* 2016 ,18( 7) : 10 - 12. [何岩 ,吴春磊 ,朱峰 ,等. 经尿道前列腺电切术联合间歇性内分泌治疗晚期前列腺癌的疗效分析 [J]. *中国现代医药杂志* 2016 ,18( 7) : 10 - 12. ]
- [14] Polland A ,Vertosick EA ,Sjoberg DD ,et al. Preoperative symptoms predict continence after post - radiation transurethral resection of prostate [J]. *Canadian Journal of Urology* ,2017 ,24( 4) : 8903 - 8909.
- [15] Li J ,Hart TL ,Aronson M ,et al. Cancer worry ,perceived risk and cancer screening in first - degree relatives of patients with familial gastric cancer [J]. *Journal of Genetic Counseling* 2016 ,25( 3) : 520 - 528.
- [16] Kochenov AV ,Korogod SM. Impact of the ratio of metabotropic and ionotropic components of parasympathetic action on the excitability of a urinary bladder smooth muscle cell: a simulation study [J]. *Neurophysiology* 2016 ,48( 1) : 2 - 10. ( 编校: 谈静)

## ❖造血管·淋巴系肿瘤❖

# 穿孔素和颗粒酶 B 在 EBV 相关噬血细胞综合征中的表达及临床意义

姜涛<sup>1</sup> 李黎平<sup>2</sup> 易思思<sup>2</sup> 李双杰<sup>1</sup> ,欧阳文献<sup>1</sup> ,谭艳芳<sup>1</sup>

## Expression and clinical significance of perforin and granzyme B in Epstein - Barr virus - associated hemophagocytic syndrome

Jiang Tao<sup>1</sup> ,Li Liping<sup>2</sup> ,Yi Sisi<sup>2</sup> ,Li Shuangjie<sup>1</sup> ,Ouyang Wenxian<sup>1</sup> ,Tan Yanfang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hepatopathy Center; <sup>2</sup>Institute of Pediatrics Medicine Hunan Children's Hospital Hunan Changsha 410007 ,China.

**【Abstract】 Objective:** To dynamically observe the changes of perforin and granzyme B in CD8<sup>+</sup>T and NK cells in peripheral blood of children with EB virus associated hemophagocytic syndrome ( EBV - HLH) and to explore its clinical significance. **Methods:** 60 cases of infectious mononucleosis ( IM) ,30 cases of EBV - HLH without PRF1 gene defection and 30 cases of healthy children were studied. The expression of perforin and granzyme B in CD8<sup>+</sup>T and NK cells in peripheral blood was analyzed by flow cytometry with cell surface labeling and intracellular cytokine staining , including before and after treatment in EBV - HLH patients. **Results:** Compared with the normal control group ,the expression level of perforin and granzyme B in CD8<sup>+</sup>T cells in the EBV - HLH and IM children increased gradually ( *P* < 0.05) . The expression of perforin and granzyme B in NK cells was significantly increased in IM children ( *P* < 0.05) . However ,there was no significant increase in children with EBV - HLH. The level of perforin and granzyme B

**【收稿日期】** 2019 - 01 - 05

**【基金项目】** 湖南省卫生计生委资助项目( 编号: C2015 - 59)

**【作者单位】** <sup>1</sup>湖南省儿童医院肝病中心; <sup>2</sup>儿科医学研究所 ,湖南 长沙 410007

**【作者简介】** 姜涛( 1983 - ) ,女 ,湖南益阳人 ,副主任医师 ,主要从事儿童肝病和 EB 病毒感染相关疾病研究。E - mail: 156095128@ qq. com

in CD8<sup>+</sup> T cells decreased in EBV - HLH children after treatment ,but increased significantly in NK cells ( *P* < 0.05) . **Conclusion:** Perforin and granzyme B were differentially expressed in CD8<sup>+</sup> T/NK cells in children with EBV - HLH. The high expression of perforin and granzyme in NK cells was beneficial to the recovery of the disease.

**【Key words】**EB virus ,infectious mononuclear ,hemophagocytic syndrome ,perforin ,granzyme B ,children

Modern Oncology 2019 27( 18) : 3293 - 3296

**【摘要】** 目的: 动态观察 EB 病毒相关噬血细胞综合征( EBV - HLH) 患儿外周血 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞穿孔素和颗粒酶 B 的表达变化, 探索其临床意义。方法: 以传染性单核细胞增多症( IM) 患儿 60 例、排除 PRF1 基因缺陷的 EBV - HLH 患儿 30 例及同期体检的健康儿童 30 例为研究对象, 采用流式细胞术分析健康对照组、IM 组以及 EBV - HLH 患儿治疗前后外周血中 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞穿孔素和颗粒酶 B 的表达。结果: EBV - HLH、IM 患儿 CD8<sup>+</sup> T 细胞的穿孔素和颗粒酶 B 的表达水平均高于健康对照组( *P* < 0.05) , 以 IM 患儿表达水平最高( *P* < 0.05) , IM 患儿 NK 细胞穿孔素和颗粒酶 B 的水平高于 EBV - HLH 和健康对照组( *P* < 0.05) 。与治疗前比, 治疗后存活的 20 例 EBV - HLH 患儿 CD8<sup>+</sup> T 细胞中穿孔素和颗粒酶 B 的表达下降( *P* < 0.05) , 而 NK 细胞中穿孔素和颗粒酶 B 水平升高( *P* < 0.05) 。结论: EBV - HLH 患儿体内 CD8<sup>+</sup> T/NK 细胞中穿孔素和颗粒酶 B 存在差异性表达, NK 细胞穿孔素和颗粒酶 B 的高表达有利于疾病的恢复。

**【关键词】**EB 病毒; 传染性单核细胞增多症; 噬血细胞综合征; 穿孔素; 颗粒酶 B; 儿童

**【中图分类号】**R733

**【文献标识码】**A

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672 - 4992. 2019. 18. 030

**【文章编号】**1672 - 4992 - ( 2019) 18 - 3293 - 04

EB 病毒是一种嗜淋巴细胞的 DNA 病毒, 属疱疹病毒的  $\gamma$  亚科, 其感染后可累及全身多个系统诱发多种疾病, 临床表现多样, 病情轻重不一, 典型的临床表现为传染性单核细胞增多症( infectious mononucleosis, IM) , 大部分患儿预后良好, 少数患儿预后欠佳, 可发展为爆发性肝炎、噬血细胞综合征、慢性感染及肿瘤等而危及生命。EB 病毒相关噬血细胞综合征( EB virus associated hemophagocytic syndrome, EBV - HLH) 病情进展快, 预后欠佳, 死亡率高<sup>[1]</sup>, 其病理生理机制为 EBV 感染的 CTL 和 NK 细胞功能缺陷, 并异常增生, 产生高细胞因子血症及巨噬细胞活化, 造成广泛的组织损伤。穿孔素( perforin, PRF) 和颗粒酶 B( granzyme B, GrzB) 在 CTL 和 NK 细胞杀伤及细胞毒性作用中起到重要作用。本研究采用流式细胞术检测 IM、EBV - HLH 患儿体内 CD8<sup>+</sup> T 和 NK 细胞中穿孔素和颗粒酶 B 的变化, 以探讨其在 EBV - HLH 发病机制中的作用, 为临床治疗提供指导作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以 2014 年 1 月至 2017 年 6 月在湖南省儿童医院住院治疗的 IM 患儿 60 例、排除 PRF1 基因缺陷的 EBV - HLH 患儿 30 例及同期医院体检的健康儿童 30 例为研究对象( EB 病毒抗体均阴性, 无慢性病史及家族遗传病史) 。

60 例 IM 中, 男性 28 例, 女性 32 例, 平均年龄 5 岁( 1 ~ 14 岁) ; 30 例 EBV - HLH 患儿中, 男 17 例, 女 13 例, 平均年龄 5.5 岁( 1 ~ 12 岁) 。60 例 IM 患儿治疗后均痊愈, EBV - HLH 患儿予以 2004 方案化疗, 随访半年, 约 20 例患儿( 2/3) 得到缓解, 10 例( 1/3) 患儿死亡或放弃治疗。

IM 诊断参照文献<sup>[1]</sup>: 满足发热、咽峡炎、颈淋巴结大、肝脏肿大、脾脏肿大和眼睑浮肿等临床症状中的 3 项; 以及下述条件的 1 项: ①抗 EBV - CA - IgM 和抗 EBV - CA - IgG 抗体阳性, 且抗 EBV - NA - IgG 阴性; ②抗 EBV - CA - IgM 阴性, 抗 EBV - CA - IgG 抗体阳性且为低亲和力抗体; ③双份血清抗 EBV - CA - IgG 抗体滴度 4 倍以上升高。

EBV - HLH 诊断参照<sup>[1]</sup> HLH - 2004 方案; 而且具有

EBV 感染的证据, 即符合下述条件的任一项: ①血清学抗体检测提示原发性急性 EBV 感染或活动性感染; ②分子生物学方法包括 PCR、原位杂交和 Southern blot 杂交从患者血清、骨髓、淋巴结等受累组织检测 EBV 阳性, 如血清和( 或) 血浆 EBV - DNA 阳性, 受累组织中 EBV - EBERs 原位杂交或 EBV - LMP1 免疫组织化学染色阳性。

本研究获得医院伦理委员会审查通过, 以及研究对象监护人知情同意。

### 1.2 流式细胞术检测穿孔素和颗粒酶 B 的表达

采集被研究者外周静脉血 2 ml, 置于 EDTA 抗凝管中( 12 h 内处理) , 采用人外周血淋巴细胞分离液分离单个核细胞( PBMC) , 加入以下表面抗体进行染色: anti - CD3 - PerCP、anti - CD8 - FITC、anti - CD56 - APC( CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> CTL 细胞、CD3<sup>-</sup> CD56<sup>+</sup> NK 细胞) 。常规固定、破膜、洗涤后加入 PE 标记的穿孔素或颗粒酶 B 抗体或其相应的同型抗体, 室温下避光孵育 1 h 后洗涤, 24 h 内上流式细胞仪( 三激光八色流式细胞分析仪, 型号: FACS Cantoll, 产地: 美国) 进行分析。以穿孔素或颗粒酶 B 阳性细胞率表示穿孔素或颗粒酶 B 水平。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理。正态分布的计量资料采用均数  $\pm$  标准差(  $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用方差分析, 非正态分布的数据采用 P50( P25, P75) 表示, 多组间采用非参数检验 Wilcoxon 秩和检验, 治疗前后的统计学比较采用 *t* 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 IM、EBV - HLH 患儿及健康对照组 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞中穿孔素和颗粒酶 B 表达的比较

EBV - HLH、IM 患儿 CD8<sup>+</sup> T 细胞穿孔素和颗粒酶 B 的表达水平均高于健康对照组( *P* < 0.05) , 以 IM 患儿的表达水平最高( *P* < 0.05) , IM 患儿 NK 细胞的穿孔素和颗粒酶 B 的表达水平明显高于 EBV - HLH 和健康对照组( *P* < 0.05) ( 表 1) 。

表1 IM、EBV-HLH及健康对照组CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞中穿孔素和颗粒酶B表达水平的比较 [ $\bar{x} \pm s$ , P50(P25, P75), %]

Tab.1 Comparison of perforin and granzyme B levels in CD8<sup>+</sup>T and NK cells in IM, EBV-HLH and normal controls [ $\bar{x} \pm s$ , P50(P25, P75), %]

Group	n	CD8 <sup>+</sup> T		NK	
		PRF	GrzB	PRF	GrzB
Normal group	30	5.61(2.47, 7.59)	30.08 ± 16.40	63.35 ± 17.45	72.49 ± 14.66
IM group	60	15.08(8.61, 17.99) <sup>a</sup>	86.74 ± 18.66 <sup>a</sup>	73.63 ± 11.95 <sup>a</sup>	83.72 ± 12.39 <sup>a</sup>
EBV-HLH group	30	10.89(9.27, 12.19) <sup>ab</sup>	73.45 ± 24.54 <sup>ab</sup>	62.48 ± 11.90 <sup>b</sup>	73.27 ± 10.49 <sup>b</sup>
F/Chi-square value		9.34	82.871	9.466	11.192
P		0.009	<0.001	<0.001	<0.001

注: a: 与正常组相比, P < 0.05; b: 与IM组相比, P < 0.05。

Note: a: Compared with normal group, P < 0.05. b: Compared with IM group, P < 0.05.

### 2.2 EBV-HLH患儿治疗前后CD8<sup>+</sup>T和NK细胞中穿孔素和颗粒酶B表达的比较

与治疗前比, 治疗后存活的20例EBV-HLH患儿

CD8<sup>+</sup>T中穿孔素和颗粒酶B的表达下降(P < 0.05), 而NK细胞中穿孔素和颗粒酶B水平升高(P < 0.05)(表2)。

表2 EBV-HLH患儿治疗前后CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞中穿孔素和颗粒酶B表达的比较 ( $\bar{x} \pm s$ , %)

Tab.2 Comparison of perforin and granzyme B levels in CD8<sup>+</sup>T and NK cells before and after treatment in children with EBV-HLH ( $\bar{x} \pm s$ , %)

Group	CD8 <sup>+</sup> T		NK	
	PRF	GrzB	PRF	GrzB
Before treatment	12.02 ± 4.88	75.57 ± 25.26	64.38 ± 11.68	73.99 ± 10.62
After treatment	9.30 ± 4.20 <sup>a</sup>	48.97 ± 19.43 <sup>a</sup>	75.25 ± 9.76 <sup>a</sup>	85.04 ± 10.01 <sup>a</sup>
F	7.955	9.213	-8.037	-5.661
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: a: 治疗前组相比, P < 0.05。

Note: a: Compared with before treatment, P < 0.05.

### 3 讨论

EBV相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症又称为噬血细胞综合征, 是由于淋巴和组织细胞过度增生活化、细胞因子风暴形成引起多脏器炎症反应而导致损伤的综合征, 临床表现为发热、肝脾肿大、外周血细胞减少、肝功能异常及凝血障碍等<sup>[2]</sup>。HLH按病因可分为原发性和继发性噬血细胞综合征, 其中原发性HLH包括家族性HLH和免疫缺陷综合征相关性HLH; 继发性HLH常继发于感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等<sup>[3]</sup>, 感染性疾病中最常见的为EB病毒相关性噬血细胞综合征<sup>[3, 4]</sup>, 部分原发性HLH可由EB病毒感染诱发<sup>[5]</sup>。此病进展快, 预后差, 目前人们对其发病机制了解不是很透彻, 多数学者认为免疫功能异常在EBV-HLH中起着主要作用<sup>[2]</sup>。陶小娟的研究表明EBV-HLH患儿中NK细胞数量和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T比例下降<sup>[6]</sup>, 由此可见NK和CD8<sup>+</sup>T细胞在EBV-HLH发病中起到一定作用。

CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞主要由两种途径介导细胞杀伤及细胞毒性作用, 其中一条为穿孔素及颗粒酶介导的细胞杀伤及细胞毒性作用。NK和CTL细胞一旦和靶细胞黏附, 细胞毒性颗粒沿着微管组织中心被运送至免疫突触并脱颗粒, 颗粒酶B进入靶细胞, 并激活半胱天冬酶依赖型和半胱天冬酶非依赖型凋亡通路, 使被病原体感染细胞和肿瘤细胞等发生凋亡, 在控制感染和肿瘤中起着重要作用<sup>[7]</sup>。国内外越来越多的研究显示<sup>[4, 8, 9]</sup>, NK/CTL介导的细胞毒性在HLH的发病机制中起着重要的作用, PRF1基因突变可导致穿孔素/颗粒酶依赖的细胞毒性途径受到损害, 与家族性HLH患者发病有关<sup>[10]</sup>。周娟等<sup>[11]</sup>的研究发现巨噬细胞活化综合征患儿体内NK细胞杀伤活性和穿孔素、颗粒酶B表达降低,

Brose等<sup>[12]</sup>报道的PRF1有义突变患者治疗后CD8<sup>+</sup>T/NK细胞GrzB表达高于正常水平。而目前关于穿孔素和颗粒酶B在EBV-HLH发病机制中的作用机制研究甚少。

本研究对IM和EBV-HLH患儿的研究结果显示, IM患儿CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞中穿孔素和颗粒酶B的表达明显升高, 而EBV-HLH患儿体内CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞中穿孔素和颗粒酶B的分泌水平不足, 机体无法清除病毒, 抗原持续刺激, 产生过量、失控、致命的T细胞扩增; 增殖活化的CD8<sup>+</sup>T细胞可产生大量的IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ 刺激巨噬细胞增殖活化, 巨噬细胞又释放大量的炎性细胞因子, 如IL-12、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-1、IL-6、IL-10、GM-CSF等, 导致高细胞因子风暴, 从而导致全身各个脏器功能受损, 甚至死亡<sup>[2]</sup>。随着EBV-HLH患儿病情的恢复, NK细胞穿孔素和颗粒酶B的分泌增加, 有助于机体进一步抗病毒, 从而有利于病情恢复。由此可见CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞和NK细胞, 尤其是NK细胞分泌的穿孔素和颗粒酶B在EBV-HLH发病中起着重要作用, NK细胞中持续性低穿孔素和颗粒酶B的表达不利于病情恢复。而秦强等<sup>[13]</sup>对8例EBV-HLH患儿的研究显示, EBV-HLH患儿NK和CD8<sup>+</sup>T细胞表面穿孔素表达率无异常, 这可能与选取的研究对象不同有关, 有待于大样本研究。

EBV-HLH的治疗除了常规的对症支持治疗外, 主要依靠化疗和骨髓移植治疗, 自HLH-2004方案应用以来, 患者的预后获得很大改善。本研究中EBV-HLH患儿经2004化疗方案后, 约2/3得到缓解, 早期诊断、治疗, 抑制机体的炎症反应是关键, EBV-HLH患儿早期治疗后死亡率下降, 但有些患者则病情反复, 单纯化疗后不能缓解, 最后仍死于多器官功能衰竭及感染, 这类患者可行造血干细胞移植<sup>[14]</sup>。

另外,一些新的免疫抑制剂如 IFN- $\gamma$ <sup>[15]</sup>、JAK1/2<sup>[16,17]</sup> 等也在研究中,并取得一定疗效,Ghosh S<sup>[18]</sup> 的研究表明输注 PRF<sup>-/-</sup> 基因校正的 CD8<sup>+</sup>T 细胞后,如同移植野生型 CD8<sup>+</sup>T 细胞一样有效地消除了肿瘤,这些数据显示了 T 细胞基因治疗在细胞毒性功能重建和穿孔素缺乏症相关 HLH 中的潜在应用,单独或联合使用造血干细胞或 T 细胞的自体基因治疗可能是一种替代的治疗方案。

由此可见,EBV-HLH 患儿体内 CD8<sup>+</sup>T/NK 细胞中穿孔素和颗粒酶 B 存在差异性表达,NK 细胞穿孔素和颗粒酶的高表达有利于疾病的恢复,为治疗提供一定新理论依据。当然,本研究也存在一定局限性,非大样本研究,且对于 EBV-HLH 病情变化患儿未进行穿孔素和颗粒酶 B 的检测,有待于进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] Group of Infectious Diseases, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, National Cooperative Group on Infection of EB Virus in Children. Principles and suggestions for diagnosis and treatment of major non-tumorous EB virus infection-related diseases in children[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2016, 54(8): 563-568. [中华医学会儿科学分会感染学组,全国儿童EB病毒感染协作组.儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J].中华儿科杂志,2016,54(8):563-568.]
- [2] AN Q, FANG DH, XUAN CM, et al. Changes of lymphocyte subsets and their significance in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Clin Pediatr, 2015, 33(10): 876-879. [安琪,方代华,玄承敏,等.儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症淋巴细胞亚群变化及临床意义[J].临床儿科杂志,2015,33(10):876-879.]
- [3] Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. Cancer, 2017, 123(17): 3229-3240.
- [4] Rebecca A, Marsh. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Front Immunol, 2017(8): 1902.
- [5] Asano T, Kogawa K, Morimoto A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: A nationwide survey in Japan [J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(1): 110-114.
- [6] TAO XJ, CHENG SQ, QIAN XH, et al. Characteristics study of serology and immunology of non-malignant diseases associated with Epstein-Barr virus infection in children [J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2017, 24(6): 434-437. [陶小娟,成胜权,钱新宏,等.儿童非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的血清学和免疫学特征分析[J].中国小儿急救杂志,2017,24(6):434-437.]
- [7] Thierry J, Lieberman J. Perforin: A key pore-forming protein for immune control of viruses and cancer [J]. Subcell Biochem, 2014, 80(1): 197-220.
- [8] Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Pathogenesis and treatment [J]. Front Pediatr, 2016(4): 47.
- [9] ZHOU XH, LUO JM, BIN Q, et al. Expression of perforin and granzyme B in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Chin J Hematol, 2016, 37(3): 227-231. [周晓姮,罗建明,宾琼,等.噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患儿及其家系穿孔素和颗粒酶 B 的表达[J].中华血液学杂志,2016,37(3):227-231.]
- [10] Ishii E, Ueda I, Shirakawa R, et al. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions [J]. Blood, 2005, 105(9): 3442-3448.
- [11] ZHOU J, TANG XM, LIU W, et al. Functional analysis of natural killer cells in children with macrophage activation syndrome [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2014, 34(1): 57-61. [周娟,唐雪梅,刘玮,等.巨噬细胞活化综合征患儿自然杀伤细胞功能分析[J].中华微生物学和免疫学杂志,2014,34(1):57-61.]
- [12] Brose N, Hofmann K, Hata Y, et al. Mammalian homologues of Caenorhabditis elegans unc-13 gene define novel family of C2-domain proteins [J]. J Biol Chem, 1995, 270(42): 25273-25280.
- [13] QIN Q, XIE ZD, LIU CY, et al. Expression of NK cell surface receptors and CD107a in Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis children [J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2012, 7(2): 136-140. [秦强,谢正德,刘春艳,等.儿童EB病毒相关噬血细胞淋巴组织细胞增生症NK细胞表面受体和CD107a表达[J].中国循证儿童杂志,2012,7(2):136-140.]
- [14] Fu L, Wang J, Wei N, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult and adolescent hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center analysis [J]. Int J Hematol, 2016, 104(5): 628-635.
- [15] Horne A, Wickström R, Jordan MB, et al. How to treat involvement of the central nervous system in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Curr Treat Options Neurol, 2017, 19(1): 3.
- [16] Das R, Guan P, Sprague L, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 2016, 127(13): 1666-1675.
- [17] Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice [J]. Blood, 2016, 128(1): 60-71.
- [18] Ghosh S, Carmo M, Calero M, et al. T-cell gene therapy for perforin deficiency corrects cytotoxicity defects and prevents hemophagocytic lymphohistiocytosis manifestations [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(3): 904-913.

( 编校:谈静)