

渗漉过程也控制在 35 ℃ ~ 38 ℃ 温度条件下进行。

通过酶渗法与醇渗法提取颠茄草的结果比较,酶渗法莨菪碱的提取率更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明酶解效应有利于颠茄草中莨菪碱的溶出。应用酶渗法提取颠茄草,可提高莨菪碱的提取率,节约提取时间、降低成本,具有实用价值。

参考文献:

- [1] 常明泉,郝新才,叶立红,等. 颠胃酸口服液的制备与质量控制[J]. 中国药师, 2011, 14(7): 1050-1051.
- [2] 蔡少青. 生药学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 20-24.
- [3] 余刚,胡丽,常明泉. 酶促反应法考察颠胃酸口服液的体外

活力[J]. 医药导报, 2013, 32(6): 704-706.

- [4] 陈芳,常明泉,肖琴,等. 高效液相色谱法测定颠胃酸口服液中莨菪碱含量测定[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(2): 37-39.
- [5] 周华扬,覃志高. 东莨菪碱含量测定概况[J]. 中国医药指南, 2012, 10(12): 73-74.
- [6] 常明泉,杨光义,常晨,等. 人工胃液对五味子甲素的溶出率考察[J]. 中国药师, 2014, 17(11): 1837-1839.
- [7] 董霞,常明泉,黄良永,等. 人工胃液酶解对五味子乙素溶出率影响[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(2): 31-33.
- [8] 王晨,吴晖,李晓凤,等. 胃蛋白酶酶解提取鸡骨胶原蛋白工艺研究[J]. 现代食品科技, 2008, 24(12): 1300-1303.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-11-07 修回日期:2016-02-25)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 12. 018

• 综述 •

自身免疫性淋巴细胞增生综合征的诊断和治疗进展

陆红宇,杨曦 综述,赵晓东 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725. 5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)12-0049-04

Progress of Diagnosis and Treatment of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome

Lu Hongyu, Yang Xi, Zhao Xiaodong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

自身免疫性淋巴细胞增生综合征(autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS)是一种以淋巴细胞大量异常存活为特征的综合征,由 FAS 凋亡通路失活引发,患者可逐渐发展合并为慢性淋巴细胞增生、难治性血细胞减少、自身免疫疾病,同时有较高并发恶性肿瘤的风险。ALPS 最早于 1967 年由 Canale 和 Smith 首先发现,该病一度被认为是一种极其罕见的疾病,随着其分子病理基础研究的不断深入,现全球已有超过 500 例 ALPS 被诊断和发现,相信随着对 FAS 及其相关影响分子探索的不断深入及此病临床认识的加深,被诊断出的 ALPS 患者会不断增多。本文就国内外近年来对该 ALPS 的相关诊断和治疗进展作一综述。

1 发病机制、分类及分子基础

ALPS 是一种由于 FAS 蛋白介导的凋亡通路受阻而导致淋巴细胞非正常活化的综合征^[1]。正常机体在受特异性抗原刺激后,伴随 T、B 淋巴细胞的活化及增生,细胞会表达高水平的 FAS 蛋白,同时活化的 T 细胞又会增强 FAS 配体(FAS ligand, FASL)的表达,FAS 与 FASL 结合后,大量活化的淋巴细胞进入凋亡程序,清除与自身抗原交叉反应的克隆和由自身抗原激活的细胞克

隆,以限制 T 细胞克隆的无限增殖,防止其对自身组织的损伤^[2]。ALPS 患者由于 FAS 蛋白缺乏,不能通过 FAS 激活死亡结构域(FAS-activating death domain, FADD)从而促发半胱天冬酶级联作用,使得 DNA 降解及蛋白水解过程提前结束。不完全的细胞凋亡会导致慢性淋巴细胞增生、自身免疫性疾病及继发性恶性疾病等^[3]。

随着近年来对 ALPS 疾病的认识和了解,除了 FAS 基因突变导致的相关疾病外,与 FAS 蛋白凋亡途径相关的基因缺陷包括 FASL、FADD、CASP8、CASP10,甚至 KRAS 和 NRAS 等也纳入了 ALPS 的疾病范畴。2013 年,Guo Q 等^[4]通过对过度表达 miR-146a 转基因小鼠研究发现,miR-146 蛋白的过度表达会降低 FAS 的活性,使小鼠产生类似人类 ALPS 的相关疾病特征,如肝脾淋巴结肿大、浸润性肝脏、肺部炎症、外周血双阴性 T 细胞(double-negative T cell, DNT)水平上升及血清 IgG 水平上升。

ALPS 患者中超过 70% 都存在 FAS 基因突变。FAS 发生纯和基因突变时因其突变的严重性,导致其发生胎儿期流产或生后不久继发严重的感染而死亡。目前存活患儿中,最多见的为 FAS 杂合突变,占患儿总数的

60%~70%。有 10% 的患儿存在体细胞 *FAS* 基因突变, 主要影响 DNTs 细胞。少数患儿可能有 *FASL* (<1%)、*CASP8* (2%~3%) 突变, 极少数患儿可发生 *CASP10*、*FADD-DD*、*CARD11*、*PRKCD*、*KRAS* 或 *NRAS* 基因突变。另外, 有 20%~30% 临床怀疑的 ALPS, 且其功能实验也

证实其 *FAS* 凋亡途径受损患儿, 未发现明确的相关基因突变, 这提示着环境或其他因素或其他目前未知的基因突变可能对 ALPS 的发病存在影响。近年来, ALPS 及其相关性疾病的命名根据基因分类又被重新定义及修正 (见表 1)。

表 1 ALPS 及其相关疾病分类^[5-6]

旧命名	新命名	相关基因	描述	比例
ALPS 0	ALPS-FAS	<i>FAS</i>	<i>FAS</i> 基因纯合突变	少见
ALPS Ia	ALPS-FAS	<i>FAS</i>	<i>FAS</i> 基因杂合突变	60%~70%
ALPS Im	ALPS-sFAS	<i>FAS</i>	<i>FAS</i> 基因体细胞突变	10%
ALPS Ib	ALPS-FASL	<i>FASL</i>	<i>FASL</i> 基因突变	<1%
ALPS IIa	ALPS-CASP10	<i>CASP10</i>	<i>CASP10</i> 基因突变	2%~3%
ALPS III	ALPS-U	不明或不能确定	未发现的已知基因突变	少见
ALPS IIb	CEDS	<i>CASP8</i>	<i>CASP8</i> 基因突变	少见
ALPS IV	RALD	<i>NRAS/KRAS</i>	<i>NRAS</i> 或 <i>KRAS</i> 基因突变	少见
		<i>FADD-DD</i>	<i>FADD-DD</i> 基因突变	少见
		<i>CARD11</i>	<i>CARD11</i> 基因 GOF 处突变	少见
		<i>PRKCD</i>	<i>PRKCD</i> 基因突变	20%~30%

FAS 蛋白是一个跨膜蛋白, 其中外显子 1 至部分外显子 6 位于细胞外区, 剩余部分外显子 6 位于胞膜区, 而外显子 7~9 则位于细胞内区。ALPS-FAS 患儿中 70% 的突变可在细胞内区 (即外显子 7~9 区域), 所以这也被称为 *FAS* 的死亡区域 (*FAS-death domain*, *FAS-DD*)。Straus S E 等^[7]指出, 发生在 *FAS-DD* 区域突变的 ALPS 患儿有更高继发血液系统恶性疾病的风险, 可分别增加非霍奇金及霍奇金淋巴瘤的风险约 14 倍和 51 倍, 同时, 在 14.5% 的非霍奇金淋巴瘤患儿中发现有 *CASP10* 基因突变, 因此, *CASP10* 基因可能与 ALPS 患儿发生非霍奇金淋巴瘤相关。胚系 *FAS* 基因突变的患儿及体细胞 *FAS* 基因突变的患儿在临床表现的实验室功能检测方面都较相似。目前已知的区别在于胚系 *FAS* 突变的患者普遍发病时间相对较早, 且发生脾肿大及淋巴结病变的概率增加^[8]。

ALPS 的严重程度与其凋亡功能的缺陷严重程度呈正相关, 重型 ALPS 大多起病于新生儿或妊娠期, 多由 *FAS* 凋亡通路功能完全丧失引起, 如发生纯合突变的 ALPS-FAS 病人大多表现为重型^[9]。根据 2014 年 Price S 等^[10]在 Blood 上的定义, 认为病人在发病时间两年内合并发展为 III~IV 级细胞减少症则可定义为重型 ALPS, 即起病两年之内, 病人出现白细胞 $<2 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞 $<1 \times 10^9/L$ 或血红蛋白 $<80 g/L$ 或血小板 $<50 \times 10^9/L$ 的情况, 该患者即为 ALPS 重型, 从而对治疗及预后采取不同的方案及预估。在 *FAS* 基因相关的 ALPS 中, 约有 37% 的患者表现为重型, 并无性别差异; 约 25% 重症患者可发展为淋巴瘤, 且因为其严重的血细胞减少情况, 大多数重型 ALPS 都需要做脾切除手术^[10]。

2 临床表现

ALPS 平均起病年龄为 2 岁, 目前已有 36 周胎龄儿

及生后 3 周起病的病例报道^[11], 其临床表现呈多样性, 常见临床表现为淋巴细胞增生 (100%)、慢性淋巴结病 (87%)、脾肿大 (90%)、肝肿大 (45%) 及自身免疫性疾病^[12], 患儿起病比较隐匿, 最初多由体格检查发现, 因此极易发生漏诊。同时由于 ALPS 的临床表现和实验室检查与许多血液系统疾病有较多重叠交叉, 极易误诊^[13]。淋巴细胞增生是 ALPS 最常见的临床表现, 超过 80% 的 ALPS 患儿发生淋巴结硬性肿大, 可累及颈部、腋下、颌下、腹股沟及腹膜后淋巴结^[14]。需要指出的是, ALPS 患儿出现的淋巴结及脾脏增生通常是以 DNTs 为主的 T 细胞增生区, 有经验的病理医生在淋巴结活检时也可以发现此特点, 随着年龄的增大, 患儿的淋巴结病、肝脾肿大症状会有改善。自身免疫性疾病也是该病重要的临床表现之一, 约 70% 的患儿可合并其他临床症状, 最多见为自身免疫相关的慢性难治性血细胞减少, 值得注意的是, 血细胞减少程度和 ALPS 的严重性呈正相关。2010 年, Seif A E 等^[15]通过对 45 例 Evans 综合征 (两种或以上类型的自身免疫性血细胞减少) 患儿研究发现, 其中 47% 确诊为 ALPS。自身免疫性表现也可累及包括关节、肝脏、肾脏、肺脏等脏器, 其临床表现可与系统性红斑狼疮相似^[16]。自身免疫性神经系统疾病也可出现在 ALPS 患儿中, 目前已有 ALPS 合并格林-巴利综合征、横贯性脊髓炎等相关病例的报道^[17]。异常丙种球蛋白血症在 ALPS 患儿中也较常见, 主要表现为高丙种球蛋白血症, 主要为 IgG 水平异常增高^[18]。但仍有部分 ALPS 患儿出现低丙种球蛋白血症, 甚至有合并普通变异型免疫缺陷病 (CVID) 的报道^[19]。

ALPS 患儿发生恶性肿瘤的风险较高, 据报道, 该风险较普通人群增加了 10%~20%^[20]。Poppema S 等^[21]在长期随访 ALPS 患儿及其家系的过程中发现, 具有 *FAS* 基因突变但没有出现临床症状的家族成员中, 淋巴瘤患病率也高于一般人群, 因此, *FAS* 基因突变也是发

生淋巴瘤的重要危险因素之一。淋巴瘤类型以 B 细胞淋巴瘤为主,包括霍奇金淋巴瘤、滤泡 B 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤及富于 T 细胞的 B 细胞淋巴瘤。值得注意的是,发生淋巴瘤的患儿 FAS 基因突变主要集中在 FAS-DD 区域内^[10]。ALPS 患儿及其家系淋巴瘤活检结果常提示肿瘤细胞呈多克隆增生状态,而其他淋巴瘤肿瘤细胞则多呈单克隆状态^[22],这也在一定程度上为鉴别 ALPS 病及原发淋巴瘤提供了依据。

3 诊断

2009 年美国国立卫生研究院发布了最新修订的 ALPS 诊断标准,除必要条件之外,凋亡功能检测、细胞因子检测、家族史等也作为 ALPS 的辅助诊断条件。必要诊断条件包括:(1)慢性病程(>6 个月)、非恶性、非感染性的淋巴细胞增生和(或)脾肿大;(2)外周血中 DNTs 细胞比例大于总淋巴细胞的 1.5% 或总 CD3⁺T 细胞的 2.5%。辅助诊断条件包括首要辅助条件和次要辅助条件。首要辅助条件有:(1)体外淋巴细胞凋亡功能缺陷(两次独立检测以上);(2)发现体细胞或胚系 FAS、FASL、CASP10 基因突变。次要辅助条件有:(1)血浆中升高的细胞因子,sFASL>200 pg/mL 或 IL-10>20 pg/mL 或 IL-18>500 pg/mL 或 Vit B₁₂(血清或血浆中)>1 500 ng/L;(2)淋巴结活检结果出现典型的免疫病理学变化,如淋巴滤泡及附皮质区的增生;(3)发生自身免疫性血细胞减少(包括溶血性贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少症)及血清 IgG 水平增高(多呈多克隆性增高);(4)有非恶性非感染性淋巴细胞增生相关疾病的家族病史。满足两条必要及至少一条首要辅助诊断条件为确诊,满足两条必要及至少一条次要诊断条件为疑似诊断。

DNTs 又称双阴性 T 细胞,是一种表型为 TCR α / β ⁺、CD3⁺、CD4⁻、CD8⁻的 T 细胞亚型。在正常外周血中数量极少,在部分 ALPS 患儿外周血中会明显增加。DNTs 的增加一度被认为是 ALPS 的偶发症状,但随着对 ALPS 的了解和认识,以及越来越多病例的发现,现在认为 DNTs 细胞的增加在 ALPS 的发病中起着重要的作用,而且其比例和血清中的 IL-10、IL-18、FasL、Vit B₁₂水平呈正相关。目前,对 DNTs 的作用机制尚不明确,但普遍认为 DNTs 比例增加会导致异常的 B 细胞活动,从而发生一系列的自身免疫性疾病^[23]。DNTs 检测在 ALPS 诊断中起到举足轻重的作用。值得注意的是,服用类固醇激素及免疫抑制剂或有淋巴细胞减少症的患儿该检测提供的诊断帮助较少,因为前者可能会出现假阳性,后者可出现假阴性。同时在临床工作中,需强调 DNTs 是在 TCR α / β ⁺中检测发现的,T 细胞亚群中的 $\gamma\delta$ T 细胞计数在感染和部分免疫系统疾病中会增加,从而影响 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺的检测结果,因此,需要警惕相同表型的其他 T 细胞亚型对临床诊断的干扰^[5]。

凋亡功能检测也是非常重要的辅助诊断方法,它可

用于检测 FAS 凋亡通路激活后的活化淋巴细胞百分数,大部分 ALPS 患儿的 T 细胞凋亡功能受损,出现凋亡细胞减少。值得注意的是,部分 ALPS 相关疾病如 RALD,患儿的 FAS 相关凋亡功能不会受损,而活化诱导后 T 细胞凋亡功能会出现明显受损。少部分如体细胞 FAS 及 FASL 突变类型患儿的凋亡功能可能正常^[24]。

4 治疗

虽然大多 ALPS 不会危及患儿生命,但大部分患儿仍需要免疫抑制治疗,特别是合并难治性血细胞减少的患儿。短期的皮质类固醇激素冲击治疗对大多数患儿疗效较好,但长期服用激素对患儿负担过大,停药后复发的患儿也较多。

利妥昔单抗和脾切除术是在难治性自身免疫性血细胞减少中常用的治疗手段。利妥昔单抗在治疗大多 ALPS 患儿中是较有效的,当其他药物无效时或不能耐受时也可以使用利妥昔单抗。但长期使用会导致严重的低丙种球蛋白血症,需要进行长期的丙种球蛋白替代治疗^[25]。同时较多患儿在停用利妥昔单抗后,会出现疾病复发情况,因此利妥昔单抗不推荐单独应用于 ALPS 患儿中。因为顽固性血细胞减少脾切除也常被应用于 ALPS 患儿中,尤其在重症 ALPS 中,90% 以上患儿都需要或在专科诊疗前都已经行脾切除术缓解血细胞减少表现^[26]。值得指出的是,ALPS 患儿在脾切除后发生致死性败血症的概率非常高。导致这种情况的原因可能与机体循环中 CD27⁺记忆 B 细胞缺乏或 ALPS 患儿中存在抗多聚糖 IgM 抗体产生缺陷有关^[19]。所以,在脾切除后,患儿需终身行抗生素预防治疗。因此,目前只推荐对不能控制的脾功能亢进患儿行脾切除术。对于这些患儿,脾部分切除或脾栓塞术是更为合适的治疗手段^[27]。

麦考酚酸酯(MMF)及西罗莫司是两种治疗儿童 ALPS 研究较深入并有效的药物。MMF 可降低肌苷酸的活性以阻碍嘌呤合成^[28],约 80% 的 ALPS 患儿使用 MMF 后自身免疫性疾病有明显的好转。应用 MMF 时需同时服用大剂量皮质类固醇(逐渐减量至小剂量口服),皮质类固醇使用时间需要至少维持 2 周,以使 MMF 达到有效的治疗浓度。西罗莫司是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂,应用于难治性血细胞减少以及自身免疫疾病效果良好。Farruggia P 等^[29]报道了 4 例使用西罗莫司治疗自身免疫性细胞减少的病例,效果显著,其中 2 例患有自身免疫性关节炎、结肠炎的患儿也有明显好转。西罗莫司对 DNTs 减少也有一定的作用。

目前唯一可治愈 ALPS 的方法为造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HTC)。由于其条件严苛,极少有相关案例的报道。随着新的靶向治疗的发展,HTC 会逐渐倾向使用于 ALPS 合并高度难治性疾病的患儿。

参考文献:

- [1] RIEUX-LAUCAT F, LE DEIST F, FISCHER A. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways [J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(1): 124-133.
- [2] NAGATA S, GOLSTEIN P. The Fas death factor [J]. *Science*, 1995, 267(5203): 1449-1456.
- [3] SNELLER M C, STRAUS S E, JAFFE E S, et al. A novel lymphoproliferative/autoimmune syndrome resembling murine lpr/gld disease [J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(2): 334-341.
- [4] GUO Q, ZHANG J, LI J, et al. Forced miR-146a expression causes autoimmune lymphoproliferative syndrome in mice via downregulation of Fas in germinal center B cells [J]. *Blood*, 2013, 121(24): 4875-4883.
- [5] OLIVEIRA J B, BLEESING J J, DIANZANI U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop [J]. *Blood*, 2010, 116(14): e35-e40.
- [6] AL-HERZ W, BOUSFIHA A, CASANOVA J L, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 162. doi:10.3389/fimmu.2014.00162.
- [7] STRAUS S E, JAFFE E S, PUCK J M, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis [J]. *Blood*, 2001, 98(1): 194-200.
- [8] SIEGEL R M, FREDERIKSEN J K, ZACHARIAS D A, et al. Fas preassociation required for apoptosis signaling and dominant inhibition by pathogenic mutations [J]. *Science*, 2000, 288(5475): 2354-2357.
- [9] MAGERUS-CHATINET A, STOLZENBERG M C, LANZAROTTI N, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by a homozygous null FAS ligand (FASLG) mutation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2): 486-490.
- [10] PRICE S, SHAW P A, SEITZ A, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations [J]. *Blood*, 2014, 123(13): 1989-1999.
- [11] RAO V K, STRAUS S E. Causes and consequences of the autoimmune lymphoproliferative syndrome [J]. *Hematology*, 2006, 11(1): 15-23.
- [12] HANSFORD J R, PAL M, POPLAWSKI N, et al. In utero and early postnatal presentation of autoimmune lymphoproliferative syndrome in a family with a novel FAS mutation [J]. *Haematologica*, 2013, 98(4): e38-e39.
- [13] VAN DER WERFF TEN BOSCH J. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: etiology, diagnosis, and management [J]. *Paediatr Drugs*, 2003, 5(3): 185-193.
- [14] WORTH A, THRASHER A J, GASPAR H B. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(2): 124-140.
- [15] SEIF A E, MANNO C S, SHEEN C, et al. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study [J]. *Blood*, 2010, 115(11): 2142-2145.
- [16] TEACHEY D T, SEIF A E, GRUPP S A. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) [J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(2): 205-216.
- [17] MADKAIKAR M, MHATRE S, GUPTA M, et al. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 87(1): 1-9.
- [18] SNELLER M C, DALE J K, STRAUS S E. Autoimmune lymphoproliferative syndrome [J]. *Current opinion in rheumatology*, 2003, 15(4): 417-421.
- [19] NEVEN B, MAGERUS-CHATINET A, FLORKIN B, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation [J]. *Blood*, 2011, 118(18): 4798-4807.
- [20] TEACHEY D T. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2012, 24(1): 1-8.
- [21] POPPEMA S, MAGGIO E, VAN DEN BERG A. Development of lymphoma in Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) and its relationship to Fas gene mutations [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(3): 423-431.
- [22] MUPPIDI J, PORTER M, SIEGEL R M. Measurement of apoptosis and other forms of cell death [J]. *Curr Protoc Immunol*, 2004. doi: 10.1002/0471142735.im0317s59.
- [23] OHGA S, NOMURA A, TAKAHATA Y, et al. Dominant expression of interleukin 10 but not interferon gamma in CD4⁺CD8⁺ alpha beta T cells of autoimmune lymphoproliferative syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2002, 119(2): 535-538.
- [24] TEACHEY D T, MANNO C S, AXSOM K M, et al. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) [J]. *Blood*, 2005, 105(6): 2443-2448.
- [25] CAMINHA I, FLEISHER T A, HORNING R L, et al. Using biomarkers to predict the presence of FAS mutations in patients with features of the autoimmune lymphoproliferative syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(4): 946-949.
- [26] COOPER N, DAVIES E G, THRASHER A J. Repeated courses of rituximab for autoimmune cytopenias may precipitate profound hypogammaglobulinaemia requiring replacement intravenous immunoglobulin [J]. *Br J Haematol*, 2009, 146(1): 120-122.
- [27] NEVEN B, BRUNEAU J, STOLZENBERG M C, et al. Defective antipolysaccharide response and splenic marginal zone disorganization in ALPS patients [J]. *Blood*, 2014, 124(10): 1597-1609.
- [28] RAO V K, DUGAN F, DALE J K, et al. Use of mycophenolatemofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(4): 534-538.
- [29] FARRUGGIA P, MACALUSO A, TROPIA S, et al. Effectiveness of cyclosporine and mycophenolatemofetil in a child with refractory evans syndrome [J]. *Pediatr Rep*, 2011, 3(2): e15.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-04-14 修回日期:2015-04-30)