

MonoMAC 综合征

陈照龙 综述 安云飞 赵晓东 审校

(重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] MonoMAC 综合征为新近发现的一种免疫缺陷综合征, 是由 GATA-2 基因突变所致的常染色体显性遗传病。MonoMAC 综合征有典型的免疫细胞异常, 常伴有严重的感染, 易转化为恶性血液系统疾病。该病目前主要依靠对症治疗及造血干细胞移植。该文对 MonoMAC 综合征的临床表现、实验室检查、发病机制及诊断和治疗的研究进展进行综述。
[中国当代儿科杂志, 2014, 16(8): 869-873]

[关键词] 原发性免疫缺陷病; GATA-2 缺陷; 单核细胞缺乏症; 非结核分枝杆菌病

MonoMAC syndrome

CHEN Zhao-Long, AN Yun-Fei, ZHAO Xiao-Dong. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Email: chentcm@163.com)

Abstract: MonoMAC syndrome is a newly discovered immune deficiency syndrome caused by GATA-2 mutation, which is an autosomal dominant genetic disease. MonoMAC syndrome has typical immune cell abnormalities, with severe infection and is prone to develop into a hematological disease. Therapeutics for this disease mainly relies on symptomatic treatment and hematopoietic stem cell transplantation. In this paper, the research advances in clinical manifestations, laboratory tests, pathogenesis, diagnosis and treatment of MonoMAC syndrome are reviewed.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(8): 869-873]

Key words: Primary immunodeficiency disease; GATA-2 defect; Mononuclear cell deficiency; Nontuberculous mycobacteria infection

近年来的研究发现了一种新的原发性免疫缺陷综合征—MonoMAC 综合征 (monocytopenia and mycobacterial infection syndrome), 由 GATA-2 基因突变所致, 为常染色体显性遗传或散发, 发病年龄为 7~60 岁, 平均发病年龄 31 岁, 临床上以严重的单核细胞、NK 细胞、树突状细胞 (DC) 和 B 淋巴细胞减少, 以及鸟结核分枝杆菌复合物 (MAC) 感染为特征, 伴有播散性人乳头瘤病毒 (HPV) 感染或 (和) 真菌感染, 部分伴有肺泡蛋白沉积症 (PAP), 如果不予治疗, 患者一般会出现难治性感染、呼吸衰竭或转化为白血病^[1]。本文将简述该病的临床特征、免疫表型及诊断、治疗等。

1 临床表现

1.1 非结核分枝杆菌病

非结核分枝杆菌病是 MonoMAC 综合征最主要的临床特征, 97% 的患者患有或者曾经患有非结核分枝杆菌病^[2]。MonoMAC 综合征患者检测到的非结核分枝杆菌包括缓慢生长型 (*M. avium*、*M. kansasii*、*M. scrofulaceum*) 和快速生长型 (*M. fortuitum*、*M. abscessus*), 超过 50% 为 *M. avium*, 可存在缓慢型和快速型混合感染。鸟分枝杆菌病是 MAC 感染引起的人兽共患性传染病。MAC 感染后可侵害多种组织器官, 包括肺、骨髓和淋巴结等。临床病症主要包括单一的结节、结节状的支气管

[收稿日期] 2013-12-19; **[接受日期]** 2014-04-07

[基金项目] 国家自然科学基金 (81172878)。

[作者简介] 陈照龙, 男, 硕士研究生。

扩张、结节样的浸润和在免疫力低下患者中的扩散性浸润4种类型。痰培养和支气管肺泡灌洗可找到细菌。MAC在体内传播时,它可以导致血液播散、肝炎、肺炎等严重感染。MonoMAC综合征患者对分枝杆菌的易感性增强,或许与单核细胞及NK细胞缺陷,以及细胞缺陷所致IL-12/IFN- γ 分泌减少有关^[3]。

1.2 病毒和真菌感染

97%的患者有HPV的感染,表现为播散性或顽固性皮肤疱疹,或者为生殖器疱疹。其他病原体有单纯疱疹病毒(10%)、水痘-带状疱疹病毒(10%)、EB病毒(10%)^[2]。所有患者血清巨细胞病毒(CMV)检测都为阳性,但是几乎没有患者有CMV感染临床症状,血清检测CMV滴度也无升高^[2]。部分患者也可有细小病毒B₁₉的感染。免疫缺陷及反复感染导致的免疫力下降致使患者易发生真菌感染,16.7%患者出现荚膜组织胞浆菌感染,16%的患者有霉菌感染^[2]。

1.3 PAP

33%的患者可并发PAP,PAP平均发病年龄为42岁(发病年龄25~60岁)。表现为限制性通气障碍和弥散障碍,高分辨率CT及活检可明确诊断。若同时有肺部感染,患者可发生呼吸困难或者呼吸衰竭。患者体内抗粒-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)抗体阴性,GM-CSF治疗效果不佳,肺泡灌洗疗效比较肯定^[4]。MonoMAC综合征患者肺泡巨噬细胞数量与正常人相比无明显的减少,但是肺泡巨噬细胞的功能缺陷,导致易于发生PAP^[5-6]。

1.4 脂膜炎

脂膜炎或肉芽肿性炎症见于50%的患者,临床表现为四肢远端的皮肤损害,炎性结节、硬性结节、红斑丘疹等,一般症状较轻,病理组织学检测没有微生物感染迹象,皮肤活检有巨噬细胞和浆细胞浸润,有多种炎性渗出物^[2]。

1.5 骨髓增生异常综合征/急性髓细胞白血病

50%的MonoMAC综合征患者有渐进发展为骨髓增生异常综合征/急性髓细胞白血病(MDS/AML)的趋势,但一般多见于晚期患者,平均诊断年龄为32岁(7~54岁)。发生MDS或者AML的患者多有染色体异常,一般为7号染色体单倍、8号染色体三倍或者6号染色体双着丝粒等^[2]。

Ostergaard等^[7]报道GATA-2基因突变是导致患者易患白血病的一个重要原因。

1.6 原发性淋巴水肿

30%患者除了非结核分枝杆菌病外,还可伴有原发性淋巴水肿,表现为反复感染后皮下纤维结缔组织增生,脂肪硬化,也可表现为肢体增粗。GATA-2已被证明有调节内皮细胞基因增强子(PECAM1、Kdr、ANGPT2和EMCN)活性的作用^[8-9],也有研究发现GATA-2缺失导致淋巴管发育异常,从而引起原发性淋巴水肿^[10]。

2 实验室检查

2.1 骨髓异常

MonoMAC患者骨髓细胞结构变化范围较大,骨髓活检多系发育不良,均显示单核祖细胞发育不良,CD38⁺CD10⁺B/NK祖细胞几乎完全缺失,72%的患者有粒-巨噬系祖细胞(GLP)的发育不良^[2-4]。已发展为MDS的患者,72%骨髓象显示低增生并伴有网状纤维化,78%的患者有异常红细胞造血(双核形成、核碎裂、巨幼变),11%的患者出现再生障碍性贫血,61%患者外周血小板减少,但没有明显出血症状。33%的患者巨核祖细胞减少,67%的患者巨核祖细胞形态异常^[4]。10%的患者红系祖细胞减少,但40%患者有红系祖细胞不典型增生^[2]。免疫学检测显示中性粒细胞等在发育成熟过程中伴有形态发育不良或颗粒异常,或者同时伴有免疫表型表达异常^[2,4]。

2.2 免疫细胞异常

单核细胞明显减少是MonoMAC综合征的显著特征。患者外周血单核细胞计数在0~29个/ μ L(平均13.3个/ μ L),正常值为210~660个/ μ L。但在皮肤和肺组织内,可有数量大致正常的朗格汉斯细胞(LC)和肺泡巨噬细胞,可能与局部环境内自我更新有关^[11]。另有证据表明,皮肤和肺泡的巨噬细胞寿命极长,循环中祖细胞缺失的情况下仍可持续存在^[12-13],另一种可能是由其他前体细胞发育而来。多发性皮肤损害及PAP的发生提示LC及肺泡巨噬细胞功能受损。体外PHA刺激单核细胞显示细胞因子产生和细胞增殖均受损^[2]。

NK细胞显著减少也是本病的特征。患者外周血NK细胞计数0~69个/ μ L(平均13.3个/ μ L),

正常值为 87~505 个/ μL 。NK 细胞具有抗肿瘤、抗感染、免疫调节功能。NK 细胞数量减少,导致患者易于感染细菌、真菌和病毒^[4]。研究发现,GATA-2 是 NK 细胞发育和成熟所必须的,GATA-2 突变致外周血 NK 细胞明显减少^[14]。NK 细胞介导的细胞毒作用也需要 GATA-2 的参与^[14]。

MonoMAC 患者 B 淋巴细胞除了数量明显减少,同时有表面抗原表达异常^[4]。患者外周血 B 淋巴细胞计数 0~51 个/ μL (平均 9.4 个/ μL), 83% 的患者低于 30 个/ μL (正常值 49~424 个/ μL)。虽然 B 淋巴细胞显著减少,但患者体内丙种球蛋白水平基本正常,10% 的患者 IgA 水平可减少。患者骨髓 B 淋巴细胞明显减少,但 44% 的患者有骨髓浆细胞增多 ($\geq 5\%$ 骨髓细胞总数),免疫学检测为 CD19⁺CD56⁺ 阳性的异常浆细胞。

MonoMAC 患者体内 T 细胞变异度较大,50% 患者 CD4⁺ 细胞减少 (37~345 个/ μL , 正常范围 362~1725 个/ μL), 50% 患者 CD8⁺ 细胞减少 (64~330 个/ μL , 正常范围 344~911 个/ μL), 38.9% 的患者可同时有 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ 细胞的减少^[2,4]。

Bigley 等^[3]对 4 例 MonoMAC 患者进行了免疫功能研究,发现树突状细胞 (DC) 细胞在 MonoMAC 患者外周血和骨髓中几乎检测不到,并伴有功能缺陷,故将这种免疫缺陷病命名为 DMCL。DC 细胞在维持免疫功能中,诱导单核-巨噬细胞发挥作用。DC 细胞减少与骨髓祖细胞减少、Flt3 配体增多相关^[15]。

此外, MonoMAC 患者可有中性粒细胞形态学发育不良、细胞内颗粒数目异常、伴有表面抗原表达异常^[4]。晚期患者转化为 MDS 后可伴红细胞、血小板减少^[4]。

3 发病机制和遗传学研究进展

MonoMAC 综合征是 2010 年 Vinh 等首先描述和报道的一类免疫缺陷病,关于 MonoMAC 的发病机制和遗传学研究已经取得了部分进展,但具体的机制仍在探索当中。Vinh 等^[2]通过对 5 个无亲缘关系的家族进行分析,总结出 MonoMAC 综合征为常染色体显性遗传,也可见散发病例^[16-17]。

GATA 转录因子一般结合于染色体上含有 WGATTA 序列的顺式作用元件的位点,通过调节

基因的转录和表达来调节细胞的生成及调节细胞功能。GATA 家族包括 GATA-1、GATA-2、GATA-3、GATA-4、GATA-5、GATA-6, GATA-1 主要表达于红系细胞、肥大细胞、巨核细胞, GATA-1 对红系细胞的发育有重要的作用。GATA-3 主要表达于 T 淋巴细胞,影响 T 淋巴细胞的生长发育。GATA-4、GATA-5、GATA-6 主要表达于心肌细胞。GATA-2 包含两个高度保守的锌指结构,该基因编码一种 474 个氨基酸组成的转录因子,故其亦属于锌指结构家族的成员,具有识别和结合 DNA 序列所需的高度稳定的蛋白结构域,该结构域由两个同源的指状区组成。每一个指状结构区由两个 [Cys-X-Cys] (Cys 为半胱氨酸, X 为可变氨基酸) 结构组成,中间有 17 个氨基酸间隔,即 Cys-X-Cys-X17-Cys-X-Cys, 其中 4 个半胱氨酸与 1 个锌离子组成四面体结构即锌指结构^[18],能够调节 DNA-蛋白质相互作用以及蛋白质-蛋白质之间的相互作用^[17]。

GATA-2 主要表达造血干细胞 (HSCs)、祖细胞及肥大细胞中,在造血干/祖细胞的增殖和分化中起着重要的作用^[19-21], GATA-2 缺失可致严重造血缺陷和胚胎死亡。在胚胎细胞 (ES 细胞) 中,定位敲除 GATA-2 基因后,出现整个造血系统的发育障碍。GATA-2 在早期的造血干/祖细胞中表达,骨髓和脐血来源的 CD33⁺CD34⁺ 细胞和 CD33⁻CD34⁺ 细胞中都有 GATA-2 高度表达^[22],并随着造血细胞的分化、发育成熟表达下调。在血细胞分化中存在着 GATA-2 剂量依赖效应。GATA-2 表达下调对于体内干细胞促成血细胞生成十分重要。过量表达 GATA-2 可以阻止多潜能造血细胞的扩增和分化^[23]。GATA-2 还表达于内皮细胞、胎盘、前列腺、脑垂体及部分神经元内。GATA-2 单倍剂量不足的小鼠,其淋巴细胞和单核细胞缺如^[24]。也有研究发现 GATA-2 通过 HES-1 信号通路影响粒-巨核系祖细胞的自我更新^[25],另外 GATA-2 可通过与 C/EBP-a 结合,影响粒细胞的形成^[26]。

GATA-2 基因突变除了导致单核、NK、B 和树突状细胞减少,还导致患者易患 MDS 和 AML^[19]。Hahn 等^[27]研究发现, GATA-2 基因突变是导致 MDS 和 AML 的新的易患病基因, Ostergaard 等^[7]同样报道 GATA-2 基因突变导致淋巴水肿,并导致患者易于发生 AML。MonoMAC 患者有免疫缺陷及

反复的感染，从而刺激 HSC 增殖，因为 GATA-2 基因突变，祖细胞功能同样出现缺陷，长期的增殖刺激导致 HSC 耗竭和 MDS 的发生。动物实验中，GATA-2 单倍剂量不足的小鼠 HSC 减少，且凋亡增加^[23]。MonoMAC 患者发生 AML，同时多伴有染色体异常提示除了 GATA-2 突变，可能需要其他基因突变诱发 AML 的发生，这也是 AML 在 GATA-2 突变发病较晚的缘故。但另一方面，在 AML 中 GATA-2 表达上调常提示预后不良^[28]。GATA-2 表达上调还可能通过调节雄激素受体和调节雄激素主要调节基因，促进前列腺癌的发生^[29]。转录因子基因往往具有原癌基因的一般特点，即正常情况下，它参与细胞正常的生长代谢过程，维持细胞在某一发育阶段的正常功能，在细胞增殖与分化过程中不可缺少；但在某些内源性或外源性因素作用下，当它在不适当的空间或时间被激活，导致异常表达或突变时，可通过不同的途径或方式改变细胞的生长和分化程序，以渐进的方式诱发细胞的癌变^[30]。另外，GATA-2 过量表达还可以导致异型巨核细胞生成^[31]。

MonoMAC 患者中现已报道的 GATA-2 基因突变中，点突变 c.1192 C → T (R398W)、c.1061 C → T (T354M)、c.1113 C → G (N371K)、c.751 C → T (P254L)、c.1018 - 1 G → A (D340 - 381) c.1186 C → T (R396W)，c.1187 G → A (R396Q)，也有插入 / 缺失突变 c.1083_1094del 12 bp (R361delIRNAN)，c.1 - 200_871_527del 2033 bp (M1del290) c.778_779ins 10 bp (D259fs)，c.951_952ins 11 bp N317fs，c.243_244delAinsGC G81fs，见图 1。c.1061 C → T (T354M) 在已报道患者中出现频率较高，可能为高频突变。c.1061 C → T (T354M) 突变可能与 MDS/AML 的发病相关，分子模型表明 T354 能够稳定 GATA-2 C 端锌指结构，T354W 突变导致 GATA-2 与 DNA 的亲合力降低，转录活性降低^[19]。Hsu 等^[32]的研究发现，GATA-2 保守内含子的突变也可致单倍剂量不足，导致 MonoMAC 综合征的发病。

综上所述，GATA-2 突变或者缺失导致 MonoMAC 免疫缺陷病的发生，同时又可以使患者患 MDS 和 AML 以及其他肿瘤的几率增加，故 GATA-2 可能是导致免疫缺陷患者发生恶性肿瘤的重要基因，而 GATA-2 突变在免疫缺陷和恶性肿瘤

及两者间的具体细胞和分子机制需要进一步研究。

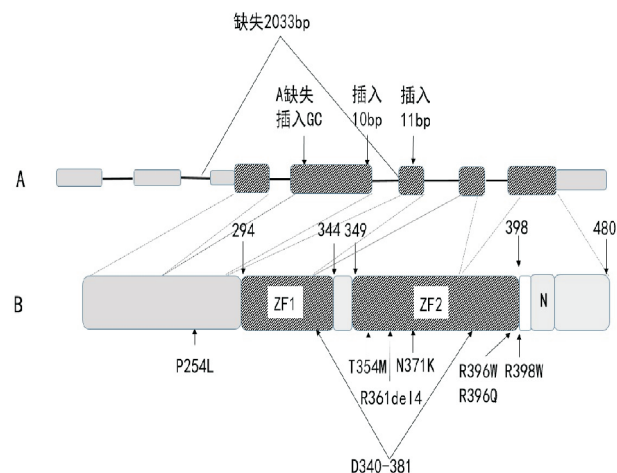


图 1 GATA2 分子模式图 A: GATA2 基因结构显示有 2 个 5' 端非翻译外显子和 5 个编码外显子，阴影方块代表编码区，插入或缺失突变导致的无效等位基因在图中标出。B: 蛋白结构示意图，包括 2 个锌指结构 ZF1 和 ZF2，错义突变和缺失突变位置由黑色箭头标示。

4 诊断和治疗

MonoMAC 综合征临床特征比较明显：反复的呼吸和消化道感染，非结核分枝杆菌病、播散性 HPV 感染等，即可初步疑诊，结合进一步的实验室检测（特征性的实验室检测为严重的单核细胞、NK 细胞减少，DC 减少，B 淋巴细胞减少但免疫球蛋白水平基本正常，T 淋巴细胞正常或者轻微减少）和 GATA-2 序列分析可以确诊。但是由于患者之间个体差异较大，患者可表现为骨髓发育不良或急性白血病，有的患者只表现为持续性感染。目前尚无统一诊断标准，而且没有特异性治疗方案^[2]，只有针对患者的临床表现进行对症治疗。最近 Cuellar-Rodriguez 等^[33]对 6 名 MonoMAC 患者进行了非清髓异基因造血干细胞移植，移植后所有患者都有较高水平造血功能和免疫功能恢复，临床症状也有很大改善。除 1 名患者死于急性急性移植物抗宿主病 (GVHD) 外，其他 5 名患者生存，已经随访平均生存时间 17.4 个月 (10~25 个月)，提示在短期随访中，移植效果较好，远期效果则尚进一步随访。未来的研究中，随着 MonoMAC 综合征的发病机制逐步被阐明，针对 MonoMAC 综合征的诊断及初筛标准会被明确，相对应的治疗也会具体化和个体化。

[参 考 文 献]

- [1] Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome[J]. *Blood*, 2011, 118(10): 2653-2655.
- [2] Vinh DC, Patel SY, Uzel G, et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia[J]. *Blood*, 2010, 115(8): 1519-1529.
- [3] Bigley V, Haniffa M, Doulatov S, et al. The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(2): 227-234.
- [4] Calvo KR, Vinh DC, Maric I, et al. Myelodysplasia in autosomal dominant and sporadic monocytopenia immunodeficiency syndrome: diagnostic features and clinical implications[J]. *Haematologica*, 2011, 96(8): 1221-1225.
- [5] Randolph GJ, Jakubzick C, Qu C. Antigen presentation by monocytes and monocyte-derived cells[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(1): 52-60.
- [6] Villadangos JA. Hold on, the monocytes are coming![J]. *Immunity*, 2007, 26(4): 390-392.
- [7] Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome) [J]. *Nature Genet*, 2011, 43(10): 929-931.
- [8] Gumina RJ, Kirschbaum NE, Piotrowski K, et al. Characterization of the human platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 promoter: identification of a GATA-2 binding element required for optimal transcriptional activity[J]. *Blood*, 1997, 89(4): 1260-1269.
- [9] Kappel A, Schlaeger TM, Flamme I, et al. Role of SCL/Tal-1, GATA, and ets transcription factor binding sites for the regulation of flk-1 expression during murine vascular development[J]. *Blood*, 2000, 96(9): 3078-3085.
- [10] Kazenwadel J, Secker GA, Liu YJ, et al. Loss-of-function germline GATA2 mutations in patients with MDS/AML or MonoMAC syndrome and primary lymphedema reveal a key role for GATA2 in the lymphatic vasculature[J]. *Blood*, 2012, 119(5): 1283-1291.
- [11] Merad M, Manz MG. Dendritic cell homeostasis[J]. *Blood*, 2009, 113(15): 3418-3427.
- [12] Murphy J, Summer R, Wilson AA, et al. The prolonged life-span of alveolar macrophages[J]. *Am J Resp Cell Mol Biol*, 2008, 38(4): 380.
- [13] Haniffa M, Ginhoux F, Wang XN, et al. Differential rates of replacement of human dermal dendritic cells and macrophages during hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(2): 371-385.
- [14] Mace EM, Hsu AP, Monaco-Shawver L, et al. Mutations in GATA2 cause human NK cell deficiency with specific loss of the CD56bright subset[J]. *Blood*, 2013, 121(14): 2669-2677.
- [15] McKenna HJ, Stocking KL, Miller RE, et al. Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells[J]. *Blood*, 2000, 95(11): 3489-3497.
- [16] Ishida H, Imai K, Honma K, et al. GATA-2 anomaly and clinical phenotype of a sporadic case of lymphedema, dendritic cell, monocyte, B-and NK-cell (DCML) deficiency, and myelodysplasia[J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(8): 1273-1276.
- [17] Dickinson RE, Griffin H, Bigley V, et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency[J]. *Blood*, 2011, 118(10): 2656-2658.
- [18] Pedone PV, Omichinski JG, Nony P, et al. The N-terminal fingers of chicken GATA-2 and GATA-3 are independent sequence-specific DNA binding domains[J]. *EMBO J*, 1997, 16(10): 2874-2882.
- [19] Rodrigues NP, Tipping AJ, Wang Z, et al. GATA-2 mediated regulation of normal hematopoietic stem/progenitor cell function, myelodysplasia and myeloid leukemia[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(3): 457-460.
- [20] Tsai FY, Keller G, Kuo FC, et al. An early haematopoietic defect in mice lacking the transcription factor GATA-2[J]. *Nature*, 1994, 371(6494): 221-226.
- [21] Tsai FY, Orkin SH. Transcription factor GATA-2 is required for proliferation/survival of early hematopoietic cells and mast cell formation, but not for erythroid and myeloid terminal differentiation[J]. *Blood*, 1997, 89(10): 3636-3643.
- [22] Ikonomi P, Noguchi CT, Miller W, et al. Levels of GATA-1/GATA-2 transcription factors modulate expression of embryonic and fetal hemoglobins[J]. *Gene*, 2000, 261(2): 277-287.
- [23] Persons DA, Allay JA, Allay ER, et al. Enforced expression of the GATA-2 transcription factor blocks normal hematopoiesis[J]. *Blood*, 1999, 93(2): 488-499.
- [24] Rodrigues NP, Janzen V, Forkert R, et al. Haploinsufficiency of GATA-2 perturbs adult hematopoietic stem-cell homeostasis[J]. *Blood*, 2005, 106(2): 477-484.
- [25] Rodrigues NP, Boyd AS, Fugazza C, et al. GATA-2 regulates granulocyte-macrophage progenitor cell function[J]. *Blood*, 2008, 112(13): 4862-4873.
- [26] Tong Q, Tsai J, Tan G, et al. Interaction between GATA and the C/EBP family of transcription factors is critical in GATA-mediated suppression of adipocyte differentiation[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(2): 706-715.
- [27] Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. *Nature Genet*, 2011, 43(10): 1012-1017.
- [28] Vicente C, Vazquez I, Conchillo A, et al. Overexpression of GATA2 predicts an adverse prognosis for patients with acute myeloid leukemia and it is associated with distinct molecular abnormalities[J]. *Leukemia*, 2011, 26(3): 550-554.
- [29] Böhm M, Locke WJ, Sutherland RL, et al. A role for GATA-2 in transition to an aggressive phenotype in prostate cancer through modulation of key androgen-regulated genes[J]. *Oncogene*, 2009, 28(43): 3847-3856.
- [30] 吴秀丽, 李扬秋. 造血转录因子 GATA-2 的研究进展 [J]. 现代临床医学生物工程杂志, 2003, 9(5): 387.
- [31] Huang Z, Dore L C, Li Z, et al. GATA-2 reinforces megakaryocyte development in the absence of GATA-1[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(18): 5168-5180.
- [32] Hsu AP, Johnson KD, Falcone EL, et al. GATA2 haploinsufficiency caused by mutations in a conserved intronic element leads to MonoMAC syndrome[J]. *Blood*, 2013, 121(19): 3830-3837.
- [33] Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman A F, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency[J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3715-3720.

(本文编辑: 邓芳明)