

# Hermansky-Pudlak 综合征研究进展

刘腾, 魏爱华

**[摘要]** Hermansky-Pudlak 综合征 (Hermansky-Pudlak syndrome, HPS) 是一种综合征型白化病, 多呈常染色体隐性遗传, 具有典型的遗传异质性, 主要表现眼或眼皮肤白化症状、出血倾向以及由溶酶体相关细胞器功能缺陷引起的其他症候群。本文对 HPS 的发病率、基因变异种类、表型、发生机制以及基因型与表型之间的关系等进行综述。

**[关键词]** Hermansky-Pudlak 综合征, 基因变异, 基因型, 表型

## Advances in Hermansky-Pudlak Syndrome

LIU Teng, WEI Aihua

(Department of Dermatology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

**[Corresponding author]** WEI Aihua, Email: [weiaihua3000@163.com](mailto:weiaihua3000@163.com)

**[Abstract]** Hermansky-Pudlak syndrome (HPS), is an autosomal recessive and genetically heterogeneous disorder characterized by hypopigmentation, bleeding diathesis, and other symptoms due to multiple defects in lysosome-related organelles. Here we review the frequency of HPS, the genetic variations and phenotypes, the mechanisms and the relationship between genotype and phenotype in HPS.

**[Key words]** Hermansky-Pudlak syndrome; Genetic variation; Genotype; Phenotype.

白化病 (albinism) 是一组由于调控黑色素或黑素小体合成、转运的相关基因突变, 导致黑色素缺乏的遗传性疾病, 患者通常表现为眼或眼、皮肤、毛发等部位色

---

[作者单位] 首都医科大学附属北京同仁医院皮肤科, 北京 100730

[通讯作者] 魏爱华, E-mail: [weiaihua3000@163.com](mailto:weiaihua3000@163.com)

素减退或缺失，可伴有眼球震颤、畏光、视力低下、中央凹发育不良、屈光不正等眼部症状<sup>[1,2]</sup>。根据临床表型和涉及基因的不同，白化病可以分为非综合征型和综合征型两大类，目前至少包括十八种亚型。非综合征型白化病包括眼皮肤白化病 1~4、6、7 型（oculocutaneous albinism, OCA1~4, 6, 7）和眼白化病（ocular albinism, OA）；综合征型白化病包括 Hermansky-Pudlak 综合征 1~10 型（HPS1~10）及 Chediak-Higashi 综合征（CHS1）<sup>[3-5]</sup>。HPS 于 1959 年被首次报道<sup>[6]</sup>，多呈常染色体隐性遗传，具有典型的遗传异质性，主要表现为眼或眼皮肤白化症状、出血倾向以及由溶酶体相关细胞器功能缺陷引起的其他症候群<sup>[7,8]</sup>。本文对 HPS 的发病率、基因变异种类、表型、发生机制以及基因型与表型之间的关系等进行综述。

### HPS 发病率及常见亚型

迄今已鉴定出 10 种人类 HPS 亚型（HPS1~10），其致病基因分别为 *HPS1~10*<sup>[4,9]</sup>。世界各地 HPS 发病率及常见亚型不同，既往文献报道 HPS 发病率最高的地区为波多黎各各岛，HPS-1 为该地区西北部最常见亚型，发病率约为 1:1800，携带率高达 1:21；HPS-3 是其中部最常见亚型，发病率约为 1:4000<sup>[10]</sup>。非波多黎各地区发病率约为 1:500,000 ~ 1:1,000,000<sup>[11]</sup>。Lasseaux<sup>[12]</sup>等在对 990 例法国白化病患者的研究中发现，HPS-1、HPS-3~HPS-8 各亚型的发病率分别为 2.4%、0.3%、0.3%、1.4%、1.7%、0.1% 和 0.3%。日本人中，HPS-1 是最常见的亚型<sup>[13]</sup>。中国目前已鉴定报道了 5 种 HPS 亚型，分别为 HPS-1、HPS-3、HPS-4、HPS-5 和 HPS-6，其中 HPS1 最常见，发病率约为 1.2%<sup>[8,14-16]</sup>。

### HPS 基因型及变异

不同的 HPS 基因编码相应的蛋白质，并分属于不同的溶酶体相关细胞器生物合成复合体（BLOC）或衔接蛋白-3 复合体（AP-3），分别为 BLOC-1（HPS7、HPS8 & HPS9），BLOC-2（HPS3、HPS5 & HPS6），BLOC-3（HPS1 & HPS4）及 AP-3（HPS2 & HPS10）<sup>[17]</sup>。（表 1）

HPS1 由 *HPS1* 基因变异所致。*HPS1* 基因定位于 10q24.2，包含 20 个外显子（NCBI

RefSeq: NM\_000195), 编码700个氨基酸。人类基因突变数据库(The Human Gene Mutation Database, HGMD)数据库(2019.12)已收录了*HPS1*基因的68种变异, 大多数为移码突变(52.9%, 36/68)。内含子区IVS5+5G>A可影响mRNA的剪切, 是日本HPS-1患者中具有建立者效应的最常见变异; 第15号外显子上, 编码密码子311~322的等位基因移码变异是波多黎各西北部地区HPS1患者最常见的突变热点<sup>[13, 18, 19]</sup>。魏爱华等<sup>[16]</sup>2009年鉴定并报道了中国首例HPS1患者及其新变异, 先证者为一2岁女孩, *HPS1*基因第19号外显子c.1932delC纯合移码突变, 功能实验证实, 移码突变c.1932delC不仅没有使多肽链提前终止, 反而使其向后延长了23个氨基酸。推测此移码突变所致的HPS1蛋白C-末端延长, 可能与该先证者无明显出血倾向的临床表型有关<sup>[8, 20]</sup>。目前, 在中国人群中共鉴定出18种*HPS1*基因变异, 第11号外显子可能是潜在的突变热点, 但仍需更大样本进一步证实。

HPS-2致病基因*HPS2/AP3BI*, 定位于染色体5q14.1, 编码蛋白质AP-3 $\beta$ 3A, 包含27个外显子(NCBI RefSeq: NM\_003664)。目前HGMD数据库已收录了38种*HPS2*基因变异, 大部分为移码突变和无义突变。AP-3 $\beta$ 3A属于AP-3复合体, 该复合体有两种基本形式: 常见模式由 $\beta$ 3A、 $\delta$ 、 $\mu$ 3A以及 $\sigma$ 3(A或者B)组成, 另一种模式与神经系统相关, 由 $\beta$ 3B、 $\mu$ 3B、 $\delta$ 、 $\sigma$ 3(A或者B)构成。*AP3BI*基因变异引起编码的 $\beta$ 3A蛋白表达异常, 影响AP-3复合体常见四聚体的稳定性。HPS-2患者除白化症状、出血时间延长等表现外, 还可伴有粒细胞集落刺激因子(G-CSF)相关的中性粒细胞减少症, 易出现感染等并发症<sup>[9, 21]</sup>。

HPS-3致病基因*HPS3*定位于3q24, 包含17个外显子(NCBI RefSeq: NM\_032383), 编码的HPS3蛋白包含1004个氨基酸。HGMD数据库收录了20种*HPS3*变异, 包括移码突变和内含子区变异各6种, 无义突变和错义突变各4种。魏爱华<sup>[3, 8]</sup>、Power<sup>[20]</sup>等分别鉴定出3例和1例中国HPS-3患者, 共6种变异, 其中移码突变和无义突变共4种。

*HPS4*基因变异导致HPS-4亚型, 该基因定位于染色体22q12.1, 包含14个外显子(NCBI RefSeq: NM\_022081), 编码708个氨基酸的HPS4蛋白。HGMD数据库收录了29种*HPS4*变异, 最常见的是无义突变和移码突变(68.9%, 20/29)。基因变异对HPS4蛋白表达产生影响, 同时影响复合体BLOC-3的功能。复合体内HPS1及HPS4蛋白间存

在相互作用的区域，其中一部分蛋白的异常可影响另一部分蛋白的稳定性，从而影响BLOC-3的功能<sup>[7, 22]</sup>。迄今，HPS-4在中国人群中仅报道2例，2018年，魏爱华等<sup>[8]</sup>鉴定并报道了中国首例HPS4患者及其两种新变异（c.1713+5G>C&c.148C>T），Power<sup>[20]</sup>等在领养的中国白化病患儿中鉴定出第2例HPS-4患者（c.416G > A纯合错义突变）。

HPS-5由*HPS5*基因变异所致，*HPS5*定位于11p15.1，包括23个外显子（NCBI RefSeq: NM\_181507），编码含有1129个氨基酸的HPS5蛋白。HGMD数据库收录的33种*HPS5*变异种大部分为移码变异（16种）和错义变异（10种），目前仅鉴定报道了2例中国HPS-5患者，共4种变异，均为未见文献报道和数据库收录的新变异<sup>[3, 8]</sup>。*HPS5*基因变异可以引起HPS5蛋白mRNA的严重缩短，从而导致蛋白缺失，同时会影响BLOC-2复合体的其它蛋白的表达<sup>[23, 24]</sup>。

HPS-6由定位于10q24.32的*HPS6*基因变异引起，只包含一个外显子（NCBI RefSeq: NM\_024747），编码含755个氨基酸的HPS6蛋白。HGMD数据库收录的42种*HPS6*变异中，移码突变20种，无义突变11种，尚未发现突变热点。魏爱华<sup>[3, 8]</sup>等鉴定出6例中国HPS-6患者及10种变异，其中移码突变和无义突变共9种。

HPS-7由*HPS-7/DTNBPI*基因变异所致，*HPS-7*定位于染色体6p22.3，包含10个外显子（NCBI RefSeq: NM\_032122）。HGMD收录了*HPS7*基因的5种变异，其中无义突变3种，错义突变和小片段缺失突变各1种。有研究发现，HPS-7患者中无义突变所介导的mRNA衰减并未发生，但HPS7蛋白的表达水平下降，同时会影响BLOC-1复合体的稳定性，从而对复合体内其他成分的表达产生影响<sup>[17]</sup>。

HPS-8由定位于19q13.32的*HPS8/BLOC1S3*基因变异所致，*HPS8*只包含一个外显子（NCBI RefSeq: NM\_212550），编码包含202个氨基酸的BLOC1S3蛋白。HGMD数据库收录的*HPS8*基因变异有4种，以移码突变和无义突变为主（共3种），影响蛋白质BLOC1S3的表达从而影响BLOC-1复合体的稳定性，使复合体其他成分的表达下降或者缺失<sup>[25]</sup>。

HPS-9的致病基因*HPS9/BLOC1S6*定位于15q21.2，包含5个外显子（NCBI RefSeq: NM\_012388），编码172个氨基酸的HPS9蛋白。HGMD数据库收录的*HPS9*基因变异仅2种：c.285\_286dupTC&p.Q78X<sup>[4, 26]</sup>。BLOC1S6蛋白与 BLOC1S3蛋白、DTNBPI蛋白

同属于BLOC-1复合体，复合体任何成分缺失或变异均可引起其余成分表达下降，复合体整体也呈现不稳定性<sup>[4]</sup>。

HPS-10由*HPS10/AP3D1*基因变异所致，*HPS10*包含32个外显子（NCBI RefSeq: NM\_001261826.3），编码的AP-3 $\delta$ 蛋白，是复合体AP-3常见模式（ $\beta$ 3A、 $\delta$ 、 $\mu$ 3A、 $\sigma$ 3A/B）和神经元模式（ $\beta$ 3B、 $\mu$ 3B、 $\delta$ 、 $\sigma$ 3A/B）的共同成分。*HPS10*基因变异可引起AP-3 $\delta$ 蛋白表达下降，严重破坏AP-3复合体的稳定性，使复合体其他成分AP-3 $\beta$ 3A、AP-3 $\sigma$ 和AP-3 $\mu$ 的表达下降<sup>[9]</sup>。HGMD收录的*HPS10*基因变异仅4种，其中，错义突变2种、移码突变及内含子区变异各1种。

## HPS表型及机制

HPS典型表现为白化症状和出血倾向，伴有肺纤维化、结肠炎、免疫系统损伤、神经症状及其他系统症候群<sup>[9, 27]</sup>。HPS的色素减退与黑素小体合成缺陷相关，仅发生于眼部或同时出现于眼、皮肤和毛发，引起眼白化或眼皮肤白化症状。出血倾向与血小板致密体缺乏相关，电镜检查时血小板致密体缺乏是临床诊断HPS的金标准<sup>[23, 28]</sup>；溶酶体的蜡样脂质沉积可引起肺纤维化、结肠炎和心脏疾病等并发症<sup>[7, 29]</sup>。研究表明，不同HPS蛋白在脂质代谢过程中具有不同的功能，如HPS6和HPS9蛋白在脂滴形成及转运过程中发挥作用，HPS1蛋白在脂滴融合、分类及降解中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。HPS的免疫功能缺陷与DC细胞功能破坏所引起的细胞因子分泌缺陷有关，NK细胞功能破坏与HPS神经症状的出现相关<sup>[29, 31]</sup>。

HPS多伴有不同程度的眼球震颤、畏光、视力低下、虹膜半透明等表型，根据是否伴皮肤、毛发色素减退，临床诊断为眼白化病OA或眼皮肤白化病OCA。不同亚型色素减退程度不同，HPS-1患者的毛发和皮肤颜色可随年龄增长而逐渐加深，HPS-3、HPS-5和HPS-6患者具有相似表现<sup>[4]</sup>。出血倾向是各型HPS患者的常见表型之一，多表现为皮下淤血或皮肤易淤青，严重出血可能仅发生于拔牙、手术或大的创伤后，女性患者可能伴月经量过多或产后出血<sup>[11, 20]</sup>，因此避免外伤及手术前做好相应止血措施，预防可能出现的大出血对HPS患者至关重要。

肺纤维化最常见于HPS-1及HPS-4患者，也可见于HPS-2患者。主要表现为肺实质

及肺间隔进行性不可逆性纤维化，最终可因呼吸衰竭而死亡<sup>[32]</sup>。HPS-1患者的肺纤维化症状多出现于中年，平均生存年龄小于50岁<sup>[33]</sup>。HPS-2多于儿童时期起即可出现肺纤维化，且症状严重，呈慢性进展性，可伴有气胸、反复感染及进行性脊柱侧弯等，早期CT有助于临床诊断。而小于20岁的HPS-1患者肺部CT多无明显改变，30岁以上患者可出现明显肺部症状<sup>[34]</sup>。

HPS-2和HPS-9患者多易并发免疫系统的损伤，以多种感染为主要表现，伴淋巴细胞及粒细胞减少。HPS-2患者典型的临床表现是慢性粒细胞缺乏症，具有发展为噬血细胞综合征的风险，其他常见表型有白化症状、头面部畸形、髋关节发育不良、持续肝脾肿大以及呼吸道感染倾向等<sup>[9]</sup>。AP-3复合体功能异常引起的嗜中性粒细胞噬天青颗粒蛋白的异常定位可能与HPS2患者粒细胞缺乏症有关<sup>[21]</sup>。HPS-2患者免疫功能下降与HPS2基因变异引起自然杀伤细胞分泌的TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 等细胞因子及树突状细胞分泌的IFN-1等细胞因子减少有关<sup>[31, 35]</sup>。

HPS-7、HPS-8和HPS-9的临床表现之一是神经系统受损，表现为颅内出血及运动、语言发育迟缓等，进一步的神经损伤评估常因神经受损引起的颅内出血而无法进行<sup>[17]</sup>。与精神分裂症相关的dysbindin蛋白与BLOC1S6蛋白同属于BLOC-1，BLOC1S6蛋白的表达下降可影响BLOC-1其余成分的表达，因此，HPS9基因变异可能与精神分裂症的发生有关，但两者之间的具体关系尚不明确<sup>[4]</sup>。

HPS10基因表达的AP3 $\delta$ 蛋白是复合体AP-3普通模式（ $\beta$ 3A、 $\delta$ 、 $\mu$ 3A、 $\sigma$ 3A/B）和神经元模式（ $\beta$ 3B、 $\mu$ 3B、 $\delta$ 、 $\sigma$ 3A/B）的共同成分，HPS10基因变异引起AP3 $\delta$ 蛋白表达缺失；神经元模式AP-3复合体功能损伤，引起HPS-10患者神经系统损伤症状，表现为明显的神经发育迟缓、癫痫及听力损伤等症状<sup>[9, 27]</sup>。

HPS患者炎症性肠病的发生率约为15%<sup>[36]</sup>，多见于HPS-1及HPS-4，表现为肉芽肿性直肠炎、小肠直肠炎、回肠炎、肠痿及肉芽肿性肛周病变等，与克罗恩病相似，具有发病早、症状严重且病程慢性等特点<sup>[37]</sup>。Sofia等<sup>[38]</sup>推测HPS-1及HPS-4出现的克罗恩病症状可能与BLOC-3复合体调节的Rab蛋白缺失所引起的黏膜炎症有关。

## HPS的治疗及预后

目前尚无针对HPS的有效治疗手段，强调预防保护为主。紫外线防护如防晒服、防晒霜等，是防止灼伤、日光性角化病及其他皮肤损害的重要手段，宽帽檐遮阳帽及紫外线防护眼镜对眼部保护至关重要<sup>[39, 40]</sup>。75%的HPS患者死于相关并发症，尤其是肺纤维化、出血及结肠炎<sup>[32]</sup>。血小板置换用于威胁生命的恶性出血，抗纤维溶解药物去氧加压素及重组因子VIIa止血效果有限，多用于手术或拔牙时的止血<sup>[28, 40]</sup>。2013年发布的HPS国际治疗指南中，建议对于HPS患者，术前应利用去氨加压素（DDAVP）静脉给药，可以通过刺激血管性血友病因子（vWF）的释放，预防其出血倾向<sup>[40]</sup>。而魏爱华<sup>[3]</sup>等研究发现，中国HPS患者以HPS-1、HPS-3和HPS-6常见，对于DDAVP刺激后vWF的释放无明显反应，需考虑其它止血措施。

肺移植及体外膜肺氧合技术是HPS肺纤维化可选择的治疗方式之一，但HPS的出血倾向及移植术后自身免疫排斥是需要解决的难题<sup>[41]</sup>。营养支持及尽早行整形手术纠正脊柱侧弯有利于改善HPS-2患者的预后，但目前尚缺乏针对HPS-2患者早期肺纤维化的治疗措施<sup>[34]</sup>。针对HPS患者伴发的炎症性肠病，目前仍多采用传统克罗恩病的治疗方法<sup>[37]</sup>。

## HPS基因型与表型关系的探讨

不同HPS基因编码的蛋白属于不同的复合体，具有不同的作用机制：BLOC-2在体内导管转运体回收入成熟黑素细胞的过程中发挥重要作用，BLOC-2蛋白的缺失，可引起黑素细胞中色素颗粒的代谢加快。黑素细胞内SNARE蛋白循环依赖于BLOC-3，属于SNARE蛋白类的VAMP7蛋白调节黑素细胞与BLOC-1复合体相关转运物质的融合。以上表明HPS变异引起的BLOC复合体功能异常，可能与HPS患者色素减退表型的发生有关<sup>[23, 42, 43]</sup>。在BLOC-2缺陷的细胞中，物质转运功能减退而不是完全缺失，这可能与BLOC-2相关亚型表型轻微有关<sup>[44]</sup>。AP-3调节致密体物质转运，并参与BLOC-1转运膜蛋白入成熟黑素细胞的过程，具有普通及神经元两种模式，其表达下降可引起HPS患者出血倾向、色素减退及神经系统受损等症状<sup>[27, 45, 46]</sup>。

除外白化病及出血倾向等共同的临床表现外，HPS各亚型的并发症不尽相同<sup>[11]</sup>，

属于不同复合体的各亚型并发症的严重程度亦有明显不同：HPS-3、HPS-5和HPS-6患者的临床表现相对较轻，HPS-7、HPS-8和HPS-9患者的临床表现相对较重，HPS-1和HPS-4患者的临床表现中等<sup>[4, 11, 47]</sup>。属于相同复合体的各亚型具有相似的临床表现，如HPS-1及HPS-4均可能出现肺纤维化及胃肠道病变，但严重程度及发病机制有所不同。同一表型可出现于不同亚型，且严重程度可能不同：HPS-2及HPS-10患者均可出现神经系统受损，但HPS-10可能症状更明显，出现癫痫及神经系统发育迟缓等表现，但出血倾向较HPS-2患者轻<sup>[27]</sup>。

## 总结及展望

迄今已鉴定出10种人类HPS亚型（HPS-1~HPS-10），基因型分别为*HPS1~HPS10*，我国已鉴定出其中的5种共34例HPS（HPS-1, HPS-3, HPS-4, HPS-5和HPS-6），尚未发现已在欧美人群中报道的HPS-2、HPS-7、HPS-8、HPS-9和HPS-10等亚型。

目前HPS基因型与表型之间的关系尚不十分明确，分析原因有以下几点：一是病例积累相对较少，尚缺乏大样本量的系统研究；二是各亚型临床表型的判断缺乏统一客观量化的评判标准。例如，眼底和毛发色素缺乏程度的判断有一定主观性，了解黄斑区发育情况的OCT检查，部分患者因年龄小，无法配合等原因无法进行。因此如何完善HPS临床表型的相关检查方法，制定出客观量化的评判标准，是探索HPS基因型及表型关系的重要基础和研究方向。

随着分子生物学的迅猛进展和对HPS研究的进一步深入，相信新的HPS致病基因及其新的亚型会不断被挖掘出来。随着研究病例的不断积累和检查方法的不断完善，HPS基因型与表型之间的关系也有望得到进一步揭示。

## [参考文献]

- [1] Kruijt CC, De Wit GC, Bergen AA, et al. The Phenotypic Spectrum of Albinism [J]. *Ophthalmology*, 2018. 125(12): p. 1953-1960.
- [2] Montoliu L, Grønskov K, Wei AH, et al. Increasing the complexity: new genes and new types of albinism [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014. 27(1): p. 11-18.



- [3] Wei A, Yuan Y, Bai D, et al. NGS-based 100-gene panel of hypopigmentation identifies mutations in Chinese Hermansky-Pudlak syndrome patients [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016. 29(6): p. 702-706.
- [4] Okamura K, Abe Y, Araki Y, et al. Characterization of melanosomes and melanin in Japanese patients with Hermansky-Pudlak syndrome types 1, 4, 6, and 9 [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018. 31(2): p. 267-276.
- [5] Wei A, Zang D, Zhang Z, et al. Exome sequencing identifies SLC24A5 as a candidate gene for nonsyndromic oculocutaneous albinism [J]. *J Invest Dermatol*, 2013. 133(7): p. 1834-1840.
- [6] Hermansky F, Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies [J]. *Blood*. 1959; 14(2): 162-169.
- [7] Sandrock-Lang K, Böckelmann D, Eberl W, et al. A novel nonsense mutation in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 4 [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2018. 69: p. 113-116.
- [8] Wei A, Yuan Y, Qi Z, et al., Instability of BLOC-2 and BLOC-3 in Chinese Patients with Hermansky-Pudlak Syndrome [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018. 32(3): p. 373-380.
- [9] Ammann S, Schulz A, Krägeloh-Mann I, et al. Mutations in AP3D1 associated with immunodeficiency and seizures define a new type of Hermansky-Pudlak syndrome [J]. *Blood*, 2016. 127(8): p. 997-1006.
- [10] El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome [J]. *Clin Chest Med*, 2016. 37(3): p. 505-511.
- [11] Andres O, Wiegering V, König EM, et al. A novel two-nucleotide deletion in HPS6 affects mepacrine uptake and platelet dense granule secretion in a family with Hermansky-Pudlak syndrome [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 64: e26320.

- [12] Lasseaux E, Plaisant C, Michaud V, et al. Molecular characterization of a series of 990 index patients with albinism [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018. 31(4): p. 466-474.
- [13] Ito S, Suzuki T, Inagaki K, et al. High frequency of Hermansky-Pudlak syndrome type 1 (HPS1) among Japanese albinism patients and functional analysis of HPS1 mutant protein [J]. *J Invest Dermatol*, 2005. 125(4): p. 715-720.
- [14] Wei A, Wang Y, Long Y, et al. A comprehensive analysis reveals mutational spectra and common alleles in Chinese patients with oculocutaneous albinism[J]. *J Invest Dermatol*, 2010. 130(3): p. 716-724.
- [15] Wei A, Yang X, Lian S, et al. Implementation of an optimized strategy for genetic testing of the Chinese patients with oculocutaneous albinism [J]. *J Dermatol Sci*, 2011. 62(2): p. 124-127.
- [16] Wei A, Lian S, Wang L, et al. The first case report of a Chinese Hermansky–Pudlak syndrome patient with a novel mutation on HPS1 gene [J]. *Journal of Dermatological Science*, 2009. 56(2): p. 130-132.
- [17] Bryan MM, Tolman NJ, Simon KL, et al. Clinical and molecular phenotyping of a child with Hermansky-Pudlak syndrome-7, an uncommon genetic type of HPS [J]. *Mol Genet Metab*, 2017. 120(4): p. 378-383.
- [18] Oh J, Ho L, Ala-Mello S, et al. Mutation analysis of patients with Hermansky-Pudlak syndrome: a frameshift hot spot in the HPS gene and apparent locus heterogeneity [J]. *Am J Hum Genet*, 1998. 62(3): p. 593-598.
- [19] Ghafouri-Fard S, Hashemi-Gorji F, Yassaee VR, et al. A Novel Splice Site Mutation in HPS1 Gene is Associated with Hermansky-Pudlak Syndrome-1 (HPS1) in an Iranian Family [J]. *Int J Mol Cell Med*, 2016. 5(3): p. 192-195.
- [20] Power B, Ferreira CR, Chen D, et al. Hermansky-Pudlak syndrome and oculocutaneous albinism in Chinese children with pigmentation defects and easy bruising [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2019. 14(1): p. 52.

- [21] De Boer M, Van Leeuwen K, Geissler J, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 2: Aberrant pre-mRNA splicing and mislocalization of granule proteins in neutrophils [J]. *Hum Mutat*, 2017. 38(10): p. 1402-1411.
- [22] Carmona-Rivera C, Simeonov DR, Cardillo ND et al. A divalent interaction between HPS1 and HPS4 is required for the formation of the biogenesis of lysosome-related organelle complex-3 (BLOC-3) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013. 1833(3): p. 468-478.
- [23] Michaud V, Lasseaux E, Plaisant C, et al. Clinico-molecular analysis of eleven patients with Hermansky-Pudlak type 5 syndrome, a mild form of HPS [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2017. 30(6): p. 563-570.
- [24] Huizing M, Hess R, Dorward H, et al. Cellular, molecular and clinical characterization of patients with Hermansky-Pudlak syndrome type 5 [J]. *Traffic*, 2004. 5(9): p. 711-722.
- [25] Cullinane AR, Curry JA, Golas G, et al. A BLOC-1 mutation screen reveals a novel BLOC1S3 mutation in Hermansky-Pudlak Syndrome type 8 [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012. 25(5): p. 584-591.
- [26] Cullinane AR, Curry JA, Carmona-Rivera C, et al. RETRACTED: A BLOC-1 Mutation Screen Reveals that PLDN Is Mutated in Hermansky-Pudlak Syndrome Type 9 [J]. *Am J Hum Genet*, 2011. 88(6): p. 778-787.
- [27] Mohammed M, Al-Hashmi N, Al-Rashdi S, et al. Biallelic mutations in *AP3D1* cause Hermansky-Pudlak syndrome type 10 associated with immunodeficiency and seizure disorder [J]. *Eur J Med Genet*, 2019. 62(11):103583.
- [28] Wei A, Li W. Hermansky-Pudlak syndrome: pigmentary and non-pigmentary defects and their pathogenesis [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2013. 26(2): p. 176-192.
- [29] Sandrock-Lang K, Bartsch I, Buechele N, et al. Novel mutation in two brothers with Hermansky Pudlak syndrome type 3 [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017. 67: p. 75-80.

- [30] Ma J, Wang R, Lam SM, et al. Plasma lipidomic profiling in murine mutants of Hermansky-Pudlak syndrome reveals differential changes in pro- and anti-atherosclerotic lipids [J]. *Biosci Rep*, 2019. 39(2). doi: 10.1042/BSR20182339.
- [31] Gil-Krzewska A, Murakami Y, Peruzzi G, et al. Natural killer cell activity and dysfunction in Hermansky-Pudlak syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2017. 176(1): p. 118-123.
- [32] Vicary GW, Vergne Y, Santiago-Cornier A, et al. Pulmonary Fibrosis in Hermansky-Pudlak Syndrome [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016. 13(10): p. 1839-1846.
- [33] McElvaney OJ, Huizing M, Gahl WA, et al. Hermansky-Pudlak syndrome with a novel genetic variant in HPS1 and subsequent accelerated pulmonary fibrosis: significance for phenocopy diseases [J]. *Thorax*, 2018. 73(11): p. 1085-1088.
- [34] Hengst M, Naehrlich L, Mahavadi P, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 2 manifests with fibrosing lung disease early in childhood [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018. 13(1): p. 42.
- [35] Prandini A, Salvi V, Colombo F, et al. Impairment of dendritic cell functions in patients with adaptor protein-3 complex deficiency [J]. *Blood*, 2016. 127(26): p. 3382-3386.
- [36] Christensen S, Wagner L, Coleman MM, et al. The lived experience of having a rare medical disorder: Hermansky-Pudlak syndrome [J]. *Chronic Illn*, 2017. 13(1): p. 62-72.
- [37] Lozynska LY, Plawski A, Lozynska MR, et al. Variant of rare Hermansky-Pudlak syndrome associated with granulomatous colitis: diagnostics, clinical course and treatment [J]. *Exp Oncol*, 2018. 40(1): p. 73-78.
- [38] Sofia MA, Sakuraba A, Rubin DT. Two Complex Cases of Hermansky-Pudlak Syndrome Highlight a Potential Biologic Explanation for an Associated Crohn's Disease Phenotype [J]. *ACG Case Rep J*, 2017. 4.
- [39] Loredana Asztalos M, Schafernak KT, Gray J, et al. Hermansky-Pudlak syndrome: Report of two patients with updated genetic classification and management recommendations [J]. *Pediatr Dermatol*, 2017. 34(6): p. 638-646.

- [40] Seward SL Jr, Gahl WA.. Hermansky-Pudlak syndrome: health care throughout life [J] . Pediatrics, 2013. 132(1): p. 153-160.
- [41] El-Chemaly S, O'Brien KJ, Nathan SD, et al. Clinical management and outcomes of patients with Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis evaluated for lung transplantation [J]. PLoS One, 2018. 13(3): p. e0194193.
- [42] Sitaram A, Marks MS. Mechanisms of protein delivery to melanosomes in pigment cells [J]. Physiology (Bethesda), 2012. 27(2): p. 85-99.
- [43] Dennis MK, Delevoye C, Acosta-Ruiz A. BLOC-1 and BLOC-3 regulate VAMP7 cycling to and from melanosomes via distinct tubular transport carriers [J]. J Cell Biol, 2016. 214(3): p. 293-308.
- [44] Dennis MK, Mantegazza AR, Snir OL, et al. BLOC-2 targets recycling endosomal tubules to melanosomes for cargo delivery [J]. J Cell Biol, 2015. 209(4): p. 563-577.
- [45] Huizing M, Helip-Wooley A, Westbroek W, et al. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics [J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2008. 9: p. 359-386.
- [46] Ambrosio AL, Di Pietro SM. Storage pool diseases illuminate platelet dense granule biogenesis [J]. Platelets, 2017. 28(2): p. 138-146.
- [47] Stephen J, Yokoyama T, Tolman NJ, et al. Cellular and molecular defects in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 5 [J]. PLoS One, 2017. 12(3): p. e0173682.

表 1. 人类 HPS 基因

Tab. 1 HPS genes and proteins in human

HPS 基因	染色体 定位	综合征 类型*	OMIM 编号	编码的蛋白	功能
<i>HPS1</i>	10q24.2	HPS-1	604982	HPS1 蛋白	BLOC-3 亚基
<i>HPS2/</i> <i>AP3B1</i>	5q14.1	HPS-2	603401	$\beta$ 3A adaptin	AP-3 亚基
<i>HPS3</i>	3q24	HPS-3	606118	HPS3 蛋白	BLOC-2 亚基
<i>HPS4</i>	22q12.1	HPS-4	606682	HPS4 蛋白	BLOC-3 亚基
<i>HPS5</i>	11p15.1	HPS-5	607521	HPS5 蛋白	BLOC-2 亚基
<i>HPS6</i>	10q24.32	HPS-6	607522	HPS6 蛋白	BLOC-2 亚基
<i>HPS7/</i> <i>DTNBP1</i>	6p22.3	HPS-7	607145	dysbindin	BLOC-1 亚基
<i>HPS8/</i> <i>BLOC1S3</i>	19q13.32	HPS-8	609762	BLOS3 蛋白	BLOC-1 亚基
<i>HPS9/</i> <i>BLOC1S6</i>	15q21.1	HPS-9	604310	pallidin	BLOC-1 亚基
<i>HPS10/</i> <i>AP3D1</i>	19p13.3	HPS-10	607246	$\delta$ adaptin	AP-3 亚基