



免疫与过敏性疾病学组

CD2AP 分子 mRNA 和蛋白的表达在肾组织及肾足细胞 损伤中的作用

于生友 王辉阳 陆玮 于力
广州市第一人民医院儿科

【摘要】

目的：观察 CD2AP 分子 mRNA 和蛋白的表达在嘌呤霉素（PAN）肾病模型及肾小球足细胞系损伤的作用。

方法：雄性 SD 大鼠 64 只，随机分为肾病模型组和对照组，每组 32 只。建立嘌呤霉素肾病模型，对照组注射 8mg/kg 生理盐水。分别于第 2、4、6 和 8 周每组各处死 8 只大鼠用于实验。体外培养小鼠肾小球足细胞系（MPC5），分为细胞刺激组和对照组，细胞刺激组给予 PAN 刺激足细胞，于刺激后 12、24 和 48h 收集足细胞用于实验。对照组用 RPMI1640 培养液培养足细胞；光镜下观察肾病模型组，肾组织的病理学改变；观察细胞刺激组足细胞的形态变化。应用荧光定量 PCR、Western blot 和免疫荧光染色检测肾病模型组、细胞刺激组和对照组不同时间点 CD2AP 分子 mRNA、蛋白表达及分布的变化。

结果：（1）肾病模型组病理学变化为系膜和细胞外基质增生，部分或广泛肾小球呈局灶节段性硬化。肾病模型组注射 PAN 后第 2 周 CD2AP 分子 mRNA 和蛋白的表达量明显下降，一直持续至第 8 周；（2）细胞刺激组形态变化为刺激后 12、24 及 48h 足细胞体积明显缩小，主要表现为足突回缩、消失及失去细胞间连接。细胞刺激组在给予 PAN 刺激后 12h CD2AP 分子 mRNA 表达明显下降，mRNA 表达下降持续至 PAN 刺激后 48h；CD2AP 的蛋白表达在刺激足细胞 12h 时无显著改变，在 24 和 48h 时 CD2AP 的蛋白表达明显下降；（3）免疫荧光染色显示，正常情况下 CD2AP 均匀分布于足细胞的细胞核、细胞浆及细胞膜；细胞刺激组 12h 和 24h CD2AP 分布出现异常，在细胞核和细胞浆呈粗颗粒状分布，刺激 48h 后在细胞膜和细胞浆出现分布缺失。

结论：CD2AP 在大鼠嘌呤霉素肾病模型及体外培养肾小球足细胞系中 mRNA 和蛋白的表达明显下调，提示 CD2AP 分子是肾小球足细胞损伤的重要标志。



儿童脓毒症血浆代谢组学分析

欧俊斌 李小琳 刘玉玲 孔宪玲 肖生平 孙智才 杨秀玲

南方医科大学附属中山市博爱医院

【摘要】

目的: 分析脓毒症患儿血浆代谢的水平, 探索其临床意义。

方法: 将 2020 年 1 月 2021 年 12 月入住中山市博爱医院的 38 例脓毒症患儿在入院 24h 内采血, 同期 45 例对照组儿童采血, 用串联质谱仪分析血中血糖、血氨、血脂、氨基酸及肉碱谱, 比较两组血浆代谢水平的差异。

结果: 与对照组相比, 脓毒症患儿血糖、血氨明显增高, 高密度脂蛋白明显降低, 氨基酸分析中, 血丙氨酸、甲硫氨酸明显降低, 缬氨酸及苯丙氨酸明显增高, 酰基肉碱分析中, 游离肉碱、丙酰肉碱、戊二酰肉碱、肉豆蔻酰肉碱、辛烯酰肉碱、葵酰肉碱、十八碳二烯酰肉碱及十八碳烯酰肉碱明显减少, 丙二酰肉碱、丁酰肉碱、异戊酰肉碱及 3-羟基棕榈酰肉碱明显增高, 以上差异均有统计学 ($P < 0.05$)。

结论: 脓毒症患儿可出现多种代谢物水平波动, 提示机体代谢紊乱, 存在线粒体功能障碍, 可作为脓毒症患儿的生物标志物, 与脓毒症患儿预后有关。



IKZF1 基因突变相关单基因狼疮 1 例报告并文献复习

林宏容 唐翠 李敏 孙良忠
南方医科大学南方医院儿科

【摘要】

目的：结合文献复习，探讨 *IKZF1* 基因杂合突变的临床表型与基因突变及其相关性。

方法：收集 1 例临床诊断淋巴增殖并系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎患儿及父母的临床资料和外周血标本，提取 DNA 并进行家系 3 人全外显子测序及一代测序验证。

结果：患儿，女，2 岁时患儿家属触及左颈后外侧一无痛性肿物，约“蚕豆”大小，质韧，表面光滑无破溃，可推动，无发热、皮疹，家属未在意。3 岁时发现颌下一无痛性肿物，初约黄豆大小，性质同前，进行性增大，院外活检示“肉芽肿性炎，未见肿瘤”。4 岁时前至口腔科行颌下肿物（4*3cm）切除术，病理示“淋巴结反应性增生”，术后双侧耳前及颈前肿物继续增大，双侧颈后、腋窝、锁骨上、腹股沟陆续出现多个肿物，性质同前，未予特殊治疗。5 岁时在外院行右侧腋窝淋巴结切除术，病理“淋巴结反应性增生，基因重排克隆性监测均为阴性”，诊断“淋巴结反应性增生”，后至我科进一步治疗。家族史：其父有类似反复淋巴结肿大病史。入院查 C3 0.30g/L, C4 0.00g/L, CH50 1.0U/mL, IgG4 20.300g/L, EB 病毒核抗原 IgG、衣壳抗原 IgG、衣壳抗原 IgA 阳性，衣壳抗原 IgM、早期抗原 IgA、Rta 蛋白抗体 IgG, EB 病毒定<500 copies/mL, ANA (±~+), ds-DNA 抗体阳性。尿常规：蛋白+，红细胞少量。临床诊断淋巴增殖综合征，EB 病毒感染，系统性红斑狼疮，狼疮性肾炎。因在春节期间，未行肾活检。予泼尼松 1mg/kg 联合雷帕霉素治疗，3 个月后复诊，患儿淋巴结较前迅速缩小，自身抗体抗体消退；补体恢复正常。全外显子基因检测：*IKZF1* 杂合错义突变 (c. 388G>A, p. A130T, 父源)，为错义突变，该位点在人群频率极低，为高度保守位点，蛋白功能预测可能有害；考虑 *IKZF1* 为该家系患者的致病基因。

结论：*IKZF1* 编码主转录因子 IKAROS，它在淋巴细胞发育和造血的多个阶段起关键作用，在白血病、免疫缺陷、自身免疫、过敏和淋巴增生表现等报道了 *IKZF1* 的遗传变异。本研究报道了 *IKZF1* 基因杂合突变 1 家系两例患者淋巴增殖性疾病，符合常染色体显性遗传模式，其中 1 例患者达到系统性红斑狼疮诊断，激素及雷帕霉素治疗效果良好。

关键词：*IKZF1* 基因突变；全外显子测序；淋巴增殖性疾病；常染色体显性遗传



1 例以皮肤湿疹和慢性肾脏病起病的 JAK3 基因突变致联合免疫缺陷患儿病例报道

裴瑜馨¹ 容丽萍¹ 姜梦婕¹ 莫樱¹ 蒋小云^{1*}

中山大学附属第一医院

【摘要】

目的：总结 1 例以皮肤湿疹和慢性肾脏病起病的 JAK3 基因突变致联合免疫缺陷患儿的临床特征和基因变异特点。

方法：回顾性分析 2022 年 04 月在中山大学附属第一医院小儿肾脏风湿病中心确诊额 1 例以皮肤湿疹和慢性肾脏病起病的 JAK3 基因突变致联合免疫缺陷患儿的临床特征及基因变异特点。

结果：患儿男，5 岁，因“反复皮疹 3 年余，发现肌酐升高 1 月余”入院。患儿 3 年余前无明显诱因出现面部散在丘疹，伴脱屑、红斑、瘙痒，外院检查示血 IgE 明显升高，予激素软膏外用后皮疹可消退。3 月余前检查发现血肌酐 72.1 μ mol/L (eGFR 53.7ml/min \cdot 1.73m²)，无水肿、尿少，无排泡沫尿、肉眼血尿，入院后查体发现患儿生长迟缓，身高-2.2SD，体重-0.5SD，查血 WBC 3.16~2.29 \times 10⁹/L，NEUT 1.23~1.90 \times 10⁹/L，LY 0.7~0.9 \times 10⁹/L，Hb 84~95g/L，PLT 正常；血 CREA 78~94 μ mol/L、IgE 2307IU/ml，C3 0.71g/L，CK 20U/L，ALT 88U/L，自身抗体检测均阴性。因患儿存在不明原因多系统受累，予行全外显子基因测序，发现其 JAK3 基因存在 2 个位点杂合突变，既往文献均未有报道。其中第 19 外显子 c.2524_2525delinsTT (p.D842F) 突变来自父亲，第 20 外显子 c.2805G>C (p.K935N) 突变来自母亲。2 个变异位点均为极罕见变异，在普通人携带频率数据库（千人基因组、gnomAD、gnomAD 东亚）中均未收录，经蛋白功能预测软件 mutationtaster、Polyphen2 的预测结果均为致病性变异。查阅文献，JAK3 为一种主要表达于造血干细胞的非受体酪氨酸激酶，与 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 共同受体共同的 γ 链 (γ c) 相结合参与细胞发育与活性调节过程。IL-7 所介导的信号通路对 T 细胞发育起关键作用，IL-2 则促进外周 T 细胞稳定及抗原特异性 T 细胞增殖，IL-15 是 NK 细胞发育必需，而 IL-4 却只对终末 B 细胞分化及同型间转换起作用。因此，JAK3 突变可导致常染色体隐性遗传的



广东省医学会儿科学分会专业学组优秀论文展示

严重联合免疫缺陷症（SCID），患者外周血 T 细胞及 NK 细胞缺乏，B 细胞数量正常，但存在功能障碍。截止 2022 年 1 月，国内外共报道 30 余种 JAK3 基因突变，患者免疫学表型均符合 T-B+ NK-SCID ，但临床表现从经典 SCID 到基本正常均有报道，且无肾脏、肌肉系统受累报道。本例患儿经基因检查发现 JAK3 基因复合杂合突变后，行外周血淋巴细胞分类计数检测，发现患儿免疫表型符合 T-B+ NK- ，但临床无反复或严重感染病史等 SCID 表现，慢性肾脏病及肌肉系统受累可能为 JAK3 基因突变所致新临床表型。

结论：JAK3 缺陷为罕见的联合免疫缺陷症，患者的临床表现呈多样性，对临床表现为不明原因多器官系统受累的患儿，可通过全外显子测序协助罕见病诊断。

关键词：儿童；激素耐药型肾病综合征；核孔蛋白



髓系来源抑制细胞在幼年特发性关节炎中的表达水平 及对 Th17 细胞分化影响的机制研究

程苏云 曾华松

广州市妇女儿童医疗中心、广州市儿童医院

【摘要】

目的: 目前研究已表明髓系来源抑制细胞 (Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 与 T 细胞的免疫耐受有关, 但其在幼年特发性关节炎 (JIA) 中表达水平和功能还未被证实, 在自身免疫性关节炎中对 Th17 细胞分化的影响和致病作用还未阐明。因此, 本研究的目的是通过利用类风湿性关节炎模型胶原诱导关节炎小鼠 (Collange induced arthritis, CIA) 来探讨 MDSCs 对 Th17 细胞分化的影响及机制, 从而为阐明自身免疫性关节炎发病机理和寻找新的治疗靶点提供新的科学理论。

方法: 建立 CIA 小鼠模型。CIA 和正常小鼠脾脏中 MDSCs 和 Th17 细胞的频率, 血浆中 IL- β 、IL-17、IL-10 的水平分别用流式细胞术和 ELISA 法测定, MDSCs 在 CIA 小鼠致病作用和对 Th17 细胞分化的影响通过在 Th17 细胞分化培养条件下共培养 MDSCs 和小鼠幼稚 CD4+T 细胞来确定, 并在培养过程中采用 IL-1 β 中和体和拮抗剂的方法阻断 IL-1 β 信号作用来观察对 Th17 细胞分化影响。

结果: 与正常小鼠比较, 在 CIA 小鼠中 MDSCs 的含量明显升高, 炎症因子 IL- β 、IL-17 升高, 抑炎因子 IL-10 降低, 并且 MDSCs 含量与 Th17 细胞数量成正相关。尽管 CIA 小鼠中 MDSCs 能抑制 CD4+T 细胞增殖和减少 IFN- γ 分泌, 体外共培养 MDSCs 和 CD4+T 细胞显示能促进 T17 细胞分化和疾病进展, 并且 STAT3、ROR γ t 基因表达上调和培养液中 IL-1 β 水平升高。促分化机制研究表明阻断 IL-1 β 信号可以减少 MDSCs 对 Th17 细胞分化的作用。

结论: 我们的研究表明 CIA 小鼠模型中 MDSCs 具有促炎症反应的作用, 且 MDSCs 依靠 IL-1 β 促进 Th17 细胞分化, 可能是自身免疫性关节炎发病过程中的一个关键因素。

关键词: 髓系来源抑制细胞; 幼年特发性关节炎; IL-1 β ; 胶原诱导关节炎; Th17 细胞; 胶原诱导关节炎小鼠模型;



转录组测序分析炎症环境下免疫复合物对 内皮细胞功能的影响

王琳琳 杨军

深圳市儿童医院风湿免疫科

【摘要】

目的：狼疮性肾炎是典型的免疫复合物介导的肾脏损伤。狼疮性肾炎患者外周血及肾脏内部致炎细胞因子表达升高。本文对不同刺激下内皮细胞进行转录组测序分析，以了解炎症环境下免疫复合物对肾小球血管内皮细胞的影响。

方法：体外培养肾小球血管内皮细胞（GEC），分别给予 PBS，免疫复合物，肿瘤坏死因子，免疫复合物及肿瘤坏死因子，培养 24 小时后，用 Trizol 法提取总 RNA，进行转录组分析。使用 R 包分析差异基因表达，并进行富集分析。

结果：内皮细胞存在 FCGRIIA 的表达，在 TNF- α 刺激下，FCGRIIA 的表达明显升高。免疫复合物使内皮细胞上模式识别受体 dectin1 基因、补体受体 1 样蛋白 CR1L 基因、GM-CSF 基因、及神经导向因子 Netrin-1 基因表达升高，同时 JPH2 基因表达下降。和对照相比，TNF- α 和免疫复合物的共同刺激，使内皮细胞中 1195 个基因表达发生显著改变。通过富集分析，发现差异基因主要富集在细胞粘附分子、氧化磷酸化、脂质及动脉粥样硬化、流体剪切力和粥样硬化、细胞骨架等通路。其中和细胞连接相关的 PECAM1, GJA4/5, VEGFR2 表达明显下降。

结论：炎症环境下免疫复合物会引起内皮细胞功能的巨大改变，包括能量代谢及细胞粘附功能的改变。保护内皮细胞功能，可能是治疗狼疮性肾炎的重要靶点和内容。

关键词：肿瘤坏死因子；免疫复合物；肾小球血管内皮细；转录组测序