论著

文章编号:1000-5404(2011)14-1506-05

4例高IgE综合征的临床分析和基因诊断

舒 岚[1],蒋利萍[1],战玉助[1],赵晓东[1],刘 玮[1],栾 佐[2],崔玉霞[3],张璐颖[1],王 墨[1],吴道奇[1],杨锡强[1] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院临床免疫研究室,儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆市(儿童发育重大疾病诊治与预防)国际科技合作基地[1];100037 北京,中国人民解放军海军总医院儿科[2];550002 贵阳,贵州省人民医院儿科[3])

[摘要] **目的** 探讨高IgE综合征(hyper-IgE syndrome,HIES)的临床特征和基因诊断价值。方法 用NIH评分系统对2009年1-7月在重庆医科大学附属儿童医院就诊的4例(男性3例,女性1例)疑似HIES患儿进行评分,总分大于40分为临床诊断标准。用RT-PCR及PCR直接测序法,分析患儿STAT3基因。**结果** 4例患儿均有反复顽固的湿疹、肺炎、血清IgE异常增高及嗜酸性粒细胞增多。除例4外,其余3例均有反复金黄色葡萄球菌感染。例1~4 NIH评分分别为60、48、72、48分。除例4无STAT3基因突变外,例1~3均有STAT3杂合的错义突变,包括1例新型突变,2例热点突变。**结论** 临床诊断的4例HIES中3例有自发性STAT3基因突变,其中1例为新型突变。对临床怀疑HIES患者应进行NIH评分,超过40分者分析STAT3基因可确诊或排除常染色体显性遗传高IgE综合征。

[关键词] 高IgE综合征;NIH评分系统;STAT3;基因突变

[中图法分类号] R593.31;R446.9 [文献标志码] A

Clinical and genetic diagnoses of 4 cases with hyper-IgE syndrome

Shu Lan[1], Jiang Liping[1], Zhan Yuzhu[1], Zhao Xiaodong[1], Liu Wei[1], Luan Zuo[2], Cui Yuxia[3], Zhang Luying[1], Wang Mo[1], Wu Daoqi[1], Yang Xiqiang[1] ([1]Laboratory of Clinical Immunology, Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, [2]Department of Pediatrics, Navy General Hospital of People's Liberation Army, Beijing, 100037, [3]Department of Pediatrics, People's Hospital of Guizhou, Guiyang, Guizhou Province, 550002, China)

[**Abstract**] Objective To explore the value of clinical and genetic diagnoses for hyper-IgE syndrome (HIES). Methods NIH scoring system was performed on 4 children (3 males and 1 female) suspected of HIES, with a total score over 40 points as the clinical diagnostic criteria. The STAT3 gene of the 4 children was analyzed by RT-PCR and PCR-direct sequencing. Results All the 4 children suffered from recurrent eczema and pneumonia, extremely high serum IgE level and eosinophilia increase. Recurrent staphylococcal infections were found in children 1-3. NIH scores of children 1-4 were 60, 48, 72 and 48 points, respectively. Three heterozygous missense mutations in STAT3 gene were identified in children 1-3, including one novel mutation and two hotspot mutations. However, child 4 showed a wild type STAT3 gene. Conclusion Three STAT3 mutations are identified in the 4 cases with HIES, including a novel mutation. NIH scoring is necessary for the suspected HIES patients. STAT3 gene sequencing analysis can confirm the diagnosis or rule out autosomal dominant HIES when the score is over 40 points.

[**Key words**] Hyper-IgE syndrome; NIH scoring system; STAT3; gene mutation

Corresponding author: Jiang Liping, Tel: 86-23-63633254, E-mail: jianglp2005@126.com

高IgE综合征(hyper-IgE syndrome, HIES)是一种罕见的原发性免疫缺陷病,有免疫系统、骨骼、牙齿等多系统异常。主要临床特征为金黄色葡萄球菌、真菌

[通信作者] 蒋利萍,电话:(023)63633254,E-mail: jianglp2005@126.com

感染、肺炎伴肺大泡形成和血清 IgE 异常增高,同时有湿疹、脊柱侧凸、保留乳牙等[1]。其临床表现的多样性、缺乏实验室检测手段使诊断困难,目前临床诊断用 NIH 的评分系统[2],大于 40 分者才考虑本病。骨髓移植 HIES 并不乐观[3]。患者对金黄色葡萄球菌、真菌易感,如没有早期诊断、积极预防感染,可能发生致命性感染。2007 年研究发现信号转导与转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)突变是散发的常染色体显性遗传高 IgE 综合征(AD-HIES)的病因[4]。目前全球报道 STAT3 基因突变的 HIES 病例仅 200 多例。我们对 4 例散发的 HIES 患儿进行了 STAT3 基因分析,旨在提高临床医师对本病的认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009 年 1 - 7 月在重庆医科大学附属儿童医院就诊的 4 例疑似 HIES 的患儿,其中男性 3 例,女性 1 例,年龄 3 ~ 11 岁,分别来自贵州、山东、广东和山西。50 例健康对照儿童选自 2009 年 1 - 6 月至重庆医科大学附属儿童医院体检的儿童。所有研究对象的家属对研究内容签字同意。本研究经重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会批准。

1.2 临床表型及评分

按 NIH 制定的 HIES 临床评分标准[2]对 4 例患儿的临床表型评分,总分大于 40 分可临床诊断 HIES[4]。

1.3 STAT3 基因序列分析

采集患儿及父母外周静脉血各 3 ml(肝素钠抗凝),用血液总 RNA 快速提取试剂盒(购于百泰克公司)提取总 RNA,逆转录为 cDNA(逆转录试剂盒购于大连 TaKaRa 公司),用血液基因组 DNA 提取试剂盒(购于天根公司)提取外周血 DNA。根据人类基因组数据库(HGNC)获得 STAT3 基因组序列(NC_000017.10)及 mRNA 序列(NM_139276.2),应用引物设计软件 Primer Premier 5.0 自行设计引物,由上海英骏生物技术有限公司合成。由 cDNA PCR 产物测序发现的 STAT3 突变,经对应部位的 DNA 序列测序进一步证实。RT-PCR 及 PCR 产物用琼脂糖胶回收试剂盒(购于美国 AXYGEN 公司)回收后,送重庆医科大学感染性疾病分子生物学实验室完成双向序列测定(ABI 3100 测序仪),测序结果用 BioEdit 软件分析。

2 结果

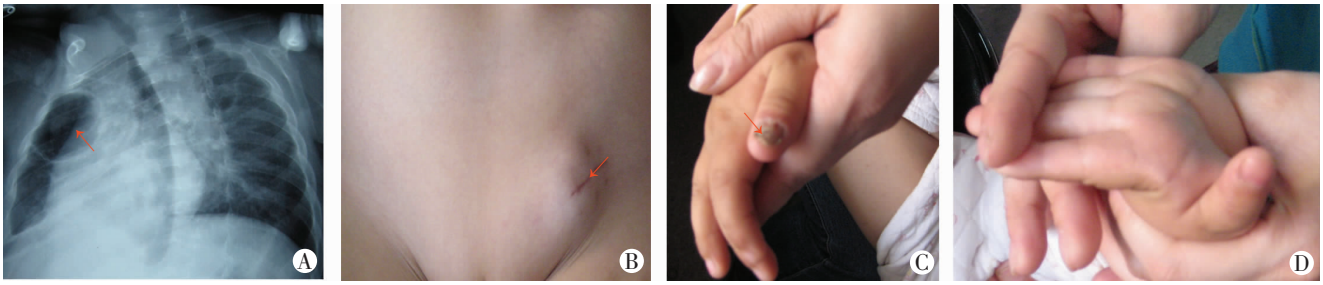
2.1 临床特点及 NIH 评分

例 1,男性,4 岁 2 个月,因“反复发热咳嗽 2 个月,哭吵后面色发绀数分钟”入院,2 个月前患儿出现发热伴阵发性咳嗽,胸闷乏力。当地医院 X 线片示“右侧胸腔积液”,“双肺多发肺脓肿”,抗感染治疗 5 d 后无明显好转,高热达 40 ℃,出现肺大泡(图 1A),转省级医院住院约 2 个月,行开胸引流、部分肺组织切除及右上肺大泡切开修补术,期间痰培养有金黄色葡萄球菌、白色念珠菌生长。病情好转转诊于我院门诊时突然出现哭吵,面色发绀,呼吸困难,神志不清,立即予气管插管机械通气,胸腔闭式引流等抢救,胸片证实为“左侧气胸”,经引流和抗感染治疗 18 d 后出院。既往有湿疹、脓皮病、头皮脓肿和化脓性左膝关节炎病史。

例 2,女性,3 岁,因“反复皮肤多处脓肿半年”来诊,半年前患儿无明显诱因出现右颈部无痛性包块,局部不红,无明显发热,在当地医院予抗感染、穿刺抽液及脓肿切开引流等治疗,脓液培养为金黄色葡萄球菌。3 个月前及 2 个月前又相继出现左腹股沟(图 1B)及左颈部包块,在当地医院再次切开引流,脓液培养亦为金黄色葡萄球菌。3 处包块在术后短暂消退后仍有生长倾向。既往有肺炎、鹅口疮、真菌性外阴炎和甲癣(图 1C)病史。

例 3,男性,8 岁,主诉为“反复右颊部肿胀 1 年,发热咳嗽 1 周”,1 年前患儿右侧面颊部出现肿胀,诊为“右颊脓肿”,多次引流,脓肿仍反复出现。1 周前出现发热,最高 38 ℃,伴咳嗽,入院后查胸片示“右肺炎症,右侧胸腔积液”,穿刺后脓液培养示“耐甲氧西林金黄色葡萄球菌”。住院期间曾发生“右侧气胸”,经抢救后予抗感染治疗好转出院,复查胸片示“左下肺多发薄壁空洞”。既往有头癣、湿疹、脓疱疮和先天性右髋关节脱位病史。

例 4,男性,11 岁,因“反复皮疹 11 年,淋巴结肿大 5 年,牙龈肿胀 1 年”入院,患儿出生后 3 d 出现全身皮疹,反复治疗未愈,1 岁曾行皮肤病理活检,诊为“特应性皮炎”,口服激素治疗有效。5 年前患儿出现双颌下、颈部、腹股沟数个淋巴结肿大,局部不疼不红,皮疹严重时淋巴结肿大明显。1 年前患儿无明显诱因出



A:例 1 胸片示右侧肺大泡(箭头示);B:例 2 左腹股沟“冷脓肿”复发(箭头示);C:例 2 甲癣(箭头示);D:例 2 掌指关节过伸

图 1 HIES 患儿肺部病变及体征

现左上、左下、右上牙龈肿胀,多次行牙龈切除术及激素局部注射治疗,仍复发。切除的牙龈肿物病理检查提示"右上、左上、左下牙龈黏膜重度慢性炎,可见较多嗜酸性粒细胞",当时查IgE >5 000 IU/ml,未予明确诊断。既往有2次肺炎病史。

4例患儿父母均非近亲婚配,无类似疾病家族史。体检均有特殊面部特征(面部皮肤粗糙、眼距宽、鼻翼肥大)和四肢关节过度伸展(图1D),例3和例4均有保留乳牙现象。4例患者均未发生过轻微外伤后骨折。多次查血清IgE和嗜酸性粒细胞均显著高于正常水平(表1)。其余免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、淋巴细胞分类和硝基四唑氮蓝试验(NBT)均正常。4例患儿NIH评分均超过40分(表2),临床诊断为HIES。

2.2 基因分析

4例患儿中有3例发现STAT3基因突变。例1为STAT3基因编码区第19外显子1 859位核苷酸C/G错义杂合突变(T620S),NCBI的SNP数据库查询显示该位点为非多态性位点,STAT3基因突变数据库(http://bioinf.uta.fi/STAT3base/)和相关文献尚未报道该突变,进一步分析了100个等位基因(50例健康儿童)该外显子序列,结果显示所有健康儿童该位点为C/C纯合,排除该位点基因多态性可能,确定为新型突变。例2和例3发生的突变是已经报道过的热点突变[4]。例4 STAT3 cDNA编码区测序分析没有发现突变。见表3,图2。

表1 4例患儿临床资料

临床表现	例1	例2	例3	例4
起病年龄	3个月	6个月	生后3 d	生后3 d
皮疹(部位)	湿疹(头面部、四肢躯干、臀部)	湿疹(头面部)	新生儿皮疹、湿疹(背部、头部、大腿内侧、尿布区)	新生儿皮疹、湿疹(头面部、颈后、四肢、躯干、腹股沟、肛周)
金黄色葡萄球菌肺炎次数(并发症)	至少3次(肺脓肿、气胸)	无	至少3次(肺脓肿、液气胸)	无
皮肤脓肿(病原菌)	头皮	头皮、颈部、腹股沟(金黄色葡萄球菌)	右颊、胸壁、肝(金黄色葡萄球菌)、大腿内侧、会阴	拇指
真菌感染(病原菌)	口腔、呼吸道(白色念珠菌)	口腔、指甲、外阴	口腔(白色念珠菌)、头皮(红色酵母菌)	无
其他感染	中耳炎、脓皮病、化脓性膝关节炎、口腔溃疡、脐炎	中耳炎、肺炎、脐炎	脓皮病、中耳炎、乳突炎	支气管炎、中耳炎、副鼻窦炎、左眼麦粒肿、肺炎
保留乳牙(颗)	-	-	>3	>3
脊柱侧凸,最大角度	-	-	腰椎侧弯<10°	腰椎侧弯6°
IgE(IU/ml)	1 008.4	5 106	272~38 900	856.8~3 000
嗜酸性粒细胞计数(/μl)	365~2 610	198~2 175	90~3 930	365~10 045

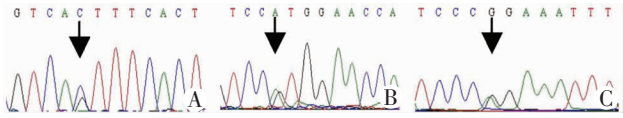
表2 NIH评分标准及4例患儿评分细则

临床表现	分值										4例患儿评分			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	1	2	3	4
最高血清IgE(IU/ml)	<200	200~500			501~1 000				1 001~2 000	>2 000	8	10	10	10
皮肤脓肿	无		1~2		3~4				>4		4	8	8	2
肺炎(一生总次数)	无		1		2		3		>3		8	6	8	4
肺实质异常改变	缺乏						支气管扩张		肺大泡		8	0	8	0
保留乳牙(颗)	无	1	2		3				>3		0	0	8	8
脊柱侧凸最大曲率(°)	<10		10~14		15~20				>20		0	0	0	0
轻微外伤引起骨折(次)	无				1~2				>2		0	0	0	0
最高嗜酸性粒细胞计数(/μl)	<700			700~800			>800				6	6	6	6
特征性面容	缺乏		轻微存在			存在					2	2	2	2
中线异常	缺乏					存在					0	0	0	0
新生儿皮疹	缺乏				存在						0	0	4	4
湿疹(最重阶段)	缺乏	轻度	中度		严重						4	4	4	4
每年上呼吸道感染(次)	1~2	3	4~6		>6						4	4	1	4
白色念珠菌感染	无	口腔	指甲		全身性						1	1	1	0
其他严重感染	无				严重						4	0	4	0
致命性感染	缺乏				存在						4	0	4	0
关节过度伸展	缺乏				存在						4	4	4	4
淋巴瘤	缺乏				存在						0	0	0	0
鼻翼增宽	<1SD	1~2SD		>2SD							0	0	0	0
高腭弓	缺乏		存在								0	0	0	0
年龄矫正(岁)	>5			2<年龄≤5		1<年龄≤2		≤1			3	3	0	0
总分											60	48	72	48

表 3　3 例 HIES 患儿 STAT3 基因序列分析

编号	基因型				突变类型	STAT3 蛋白功能区
	外显子	突变	密码子变化	氨基酸改变		
1	19	1 859 C > G	ACT > AGT	T620S	错义	SH2
2	20	1 909 G > A	GTG > ATG	V637M	错义	SH2
3	13	1 145 G > A	CGG > CAG	R382Q	错义	DBD

SH2：Src 同源-2 结构域；DBD：DNA 结合域



A：例 1；B：例 2；C：例 3

图 2　3 例患儿 STAT3 基因突变测序结果　（↑：突变位点）

3　讨论

高 IgE 综合征最初称为 Job 综合征（OMIM 147060），发病率 $<10^{-6}$，发病无性别和种族差异，多为散发，表现为 AD-HIES[1-2]。而常染色体隐性遗传的病例（AR-HIES，OMIM 243700）少见[3]。AD-HIES 临床表现复杂多样，反复的肺、皮肤金黄色葡萄球菌感染和真菌感染是本病突出的特点。HIES 发病机制尚不清楚。研究发现 STAT3 突变的 AD-HIES 患者 Th17 分化发育障碍，不能分泌 IL-17 来抵御胞外菌和真菌[5-6]。金黄色葡萄球菌是致急性肺炎的主要病原体[1]，金黄色葡萄球菌肺炎易并发肺脓肿、肺大泡和气胸，危及生命。如例 1 在当地医院治疗肺脓肿及肺大泡后仍突发气胸，例 3 发生了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎并发气胸，突发气胸可能与他们确诊前不规则治疗有关。HIES 的皮肤感染是金黄色葡萄球菌引起的脓皮病，如例 1 和例 3。HIES 典型的皮肤脓肿通常是局部不红、不痛、皮温不高的“冷脓肿”[4]，亦无全身发热，如例 2 的反复全身多处“冷脓肿”，易被家属及医生忽视。B 超可见低回声结构，切开引流后脓液培养大多为金黄色葡萄球菌。黏膜和甲床真菌感染（如鹅口疮和甲癣）在例 2 表现较明显，例 1 和例 3 也都有不同程度的真菌感染。HIES 发生的金黄色葡萄球菌、真菌感染易与慢性肉芽肿病（CGD）混淆，CGD 是由于还原型辅酶Ⅱ氧化酶（NADPH）缺陷，导致吞噬细胞不能杀伤过氧化物酶阳性细菌与真菌，引起严重感染，NBT 可鉴别两者[7]，CGD 患者 NBT 阳性率≤1%，而 HIES 患儿 NBT 正常（NBT 阳性率 >50%）。

3/4 的 HIES 患者发生新生儿皮疹，持续 3 ~ 12 个月，可能发展为湿疹[8]。如例 3 和例 4 生后 3 d 发生始于头面部的全身性皮疹。几乎所有患者幼年都有轻微或严重的湿疹[1]，与普通湿疹不同，HIES 患者的湿疹出现在头皮、躯干、四肢末端等处[3,9]，发病早（生后数周），罕见个人和家族过敏史[10]，皮肤病理活检有显著的嗜酸性粒细胞浸润[9-10]。本组 4 例患儿最初都是以新生儿皮疹或湿疹发病，这些表现可为早期诊断提供依据。

本病的特殊面容在 16 岁以上患者较明显[1]，而本组 4 例患儿均有 HIES 的面部特点。四肢关节过度伸展较常见，4 例患儿都有此表现。例 3 有“先天性右髋关节脱位”，可能是本病先天骨骼肌肉异常的表现。脊柱侧凸发生在 16 岁以上患者，一半以上曲率 >10°[1]，例 3 和例 4 的脊柱侧凸角度 <10°，需要随访。对疑似 HIES 幼儿应定期作脊柱摄片，利于早期诊断和预防脊柱侧弯。

HIES 的口腔表现包括保留乳牙、腭弓高拱、口腔软组织病变等[11]。大于 8 岁的例 3 和例 4 均有保留乳牙现象，牙齿断层 X 线片可清楚显示乳牙、恒牙并存现象[1,11]。高腭弓标准尚难把握，4 例患儿并未见明显高腭弓。Domingo 等[11]发现口腔软组织病变在 AR-HIES 病例较常见，如广泛硬腭角化、舌裂、唇和颊黏膜角化斑等，没有临床症状，不易察觉。例 4 的牙龈“增生”是否为 AR-HIES 的表现尚不清楚。

HIES 实验室检查特点是血清 IgE 和外周血嗜酸性粒细胞增高。研究发现 IgE 水平及嗜酸性粒细胞数量变化与感染、湿疹症状没有关联[1]。97% 的患者血清 IgE 高于 2 000 IU/ml，婴儿期 HIES 患儿血清 IgE 未必会达到 2 000 IU/ml 的水平，但是患儿的 IgE 值总是比同龄儿童高，特别是高于正常 10 倍水平应该引起重视[3]。4 例患儿血清最高 IgE 水平均高于正常人 10 倍以上，例 3 的 IgE 水平波动很大，但与临床表现轻重程度无明显关联。4 例患儿多次检查有嗜酸性粒细胞增高，偶尔正常。血清 IgE 和外周血嗜酸性粒细胞增高原因尚不清楚，推测与荨麻疹患者血清总 IgE 增高的原因和机制不同[12]。

目前临床诊断 HIES 主要用 NIH 评分系统，40 分是诊断的分水岭，分值为 20 ~ 40 分的患儿需要随访，小于 20 分基本不考虑本病。该系统有如下特点：①与年龄有关，因年龄小，有些临床表现缺乏，如保留乳牙和脊柱侧凸在婴幼儿观察不到，所以年龄越小加分越多；②多元记分制，HIES 的每种表现并非其特有，常常与其他疾病重叠，也缺乏特异的实验室检查手段，仅有

1项指标得分高不一定能最终诊断[3]。

STAT3基因位于染色体17q21,含23个外显子,编码770个氨基酸的STAT3蛋白,包括N端保守序列、卷曲螺旋区、DNA结合域(DBD)、连接区、SH2区和转录活性区域,是Th17细胞发育必需的转录因子及多种细胞因子(IL-6、IL-10、IL-23等)信号途径的中心因子[5-6]。Th17发育障碍使患者对金黄色葡萄球菌和真菌的免疫功能受损[6],急性炎症因子IL-6信号通路受损或许可以解释HIES"冷脓肿",突变的STAT3与野生STAT3共表达发挥着显著负性的作用,部分抑制正常蛋白功能,可能与患者免疫功能低下及多系统发育异常有关[13]。目前文献报道的STAT3突变HIES病例多为散发,我国仅有3例报道[14-15]。热点突变区位于STAT3蛋白DBD和SH2结构域。最常见的错义突变是R382W/Q和V637M,也有剪接位点突变、缺失突变[4-6],没有无义突变。目前尚无基因型和表现型关系的报道。本组3例STAT3突变患儿家族中没有类似患者,可能都是自发突变。例4的HIES临床诊断成立但未发现STAT3基因突变,需进一步明确是否为AR-HIES。AR-HIES除了湿疹、肺炎、IgE和嗜酸性粒细胞增高的表现外,还伴病毒感染和中枢神经系统病变[3]。近年发现酪氨酸激酶2(Tyk2)基因突变是AR-HIES的病因[16]。文献[6]报道有些临床评分很高的HIES患者无STAT3突变,暗示本病分子机制复杂,可能与STAT3参与的细胞因子网络复杂有关,有待新致病基因的发现。

目前尚无根治HIES的手段,即使造血干细胞移植也不能纠正其他系统的损害。治疗的重点是积极预防感染和加强皮肤护理,常用双氯青霉素或复方新诺明预防金黄色葡萄球菌感染[3],即使没有发生严重金黄色葡萄球菌肺炎也需预防,用伊曲康唑预防真菌感染,如例2在明确诊断后用复方新诺明及伊曲康唑后未发生冷脓肿和甲癣等。

本组资料提示临床上发现患者有以下表现并排除其他免疫缺陷病时应考虑HIES:反复出现金黄色葡萄球菌肺炎及皮肤脓肿、真菌感染,自幼出现湿疹,血清IgE水平增高和嗜酸性粒细胞增多。以NIH评分系统评分,大于40分时作STAT3基因分析,以明确诊断并给予相应的治疗。

参考文献:

[1] Grimbacher B, Holland S M, Gallin J I, *et al*. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder [J]. N Engl J Med, 1999, 340(9): 692-702.

[2] Grimbacher B, Schaffer A A, Holland S M, *et al*. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4[J]. Am J Hum Genet, 1999, 65(3): 735-744.

[3] Ochs H D, Smith C I E, Puck J M. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach[M]. 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 2007: 496-504.

[4] Holland S M, DeLeo F R, Elloumi H Z, *et al*. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome[J]. N Engl J Med, 2007, 357(16): 1608-1619.

[5] Renner E D, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, *et al*. Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced T(H)17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(1): 181-187.

[6] Milner J D, Brenchley J M, Laurence A, *et al*. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome [J]. Nature, 2008, 452(7188): 773-776.

[7] 李淑娟,蒋利萍,刘玮,等. 12例X连锁慢性肉芽肿病的基因诊断[J]. 免疫学杂志,2010, 26(6): 512-516.

[8] Eberting C L, Davis J, Puck J M, *et al*. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome[J]. Arch Dermatol, 2004, 140(9): 1119-1125.

[9] Chamlin S L, McCalmont T H, Cunningham B B, *et al*. Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children[J]. J Pediatr, 2002, 141(4): 572-575.

[10] Erlewyn-Lajeunesse M D. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2000, 11(3): 133-141.

[11] Domingo D L, Freeman A F, Davis J, *et al*. Novel intraoral phenotypes in hyperimmunoglobulin-E syndrome[J]. Oral Dis, 2008, 14(1): 73-81.

[12] 黄海, 王儒鹏, 何云志. 荨麻疹患者血清特异性IgE检测结果分析[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(1): 52, 59.

[13] Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, *et al*. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome [J]. Nature, 2007, 448(7157): 1058-1062.

[14] Tang I M S, Lee T L, Chan K W, *et al*. Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) Gene Mutations in Two Patients with Hyperimmunoglobulin E Syndrome[J]. HK J Paediatr (New Series), 2009, 14(1): 4-10.

[15] Xie L, Hu X, Li Y, *et al*. Hyper-IgE syndrome with STAT3 mutation: a case report in Mainland China[J]. Clin Dev Immunol, 2010, 2010: 289873.

[16] Minegishi Y, Saito M, Morio T, *et al*. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity[J]. Immunity, 2006, 25(5): 745-755.

(**收稿**:2011-01-09;**修回**:2011-03-14)

(编辑 龙 亮)