[10] VICKERY B P, LIN J, KULIS M, et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens [J]. Journal of allergy and clinical immunology, 2013, 131(1): 128-134.
[11] 杨智勇, 阿祥仁. 食物特异性 IgG 抗体检测的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2020(4): 400-401.
[12] CARR S, CHAN E, LAVINE E, et al. CSACI Position statement on the testing of food-specific IgG [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2012, 8(1): 12.
[13] HAMAD A, BURKS W. Oral tolerance and allergy [J]. Semin Immunol, 2017, 30(7): 28-35.
[14] BURGESS J A, DHARMAGE S C, ALLEN K, et al. Age at introduction to complementary solid food and food allergy and sensitization: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(6): 754-769.
[15] 胡燕. 婴幼儿科学喂养与肠道健康[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(10): 1041-1043.
[16] RODUIT C, FREI R, DEPNER M, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(4): 1056-1064.
[17] VENTER C, GREENHAWT M, MEYER R W, et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: novel concepts and implications for studies in allergy and asthma [J]. Allergy, 2020, 75(3): 497-523.
[18] D'AURIA E, PERONI D G, SARTORIO M, et al. The role of diet diversity and diet indices on allergy outcomes [J]. Front Pediatr, 2020, 8: 545. doi: 10.3389/fped.2020.00545.
[19] 郑跃杰, 王晓川, 冯录召, 等. 儿童新型冠状病毒疫苗接种专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(18): 1361-1367.
[20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新冠病毒疫苗接种技术指南(第一版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(2): 89-90.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2021-12-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.S1.012

· 综述 ·

原发性免疫缺陷病病理机制和精准防治

周丽娜,安云飞,张志勇,吴俊峰,杜鸿强,舒洲,杨曦,戴荣欣,赵晓东(重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童感染免疫重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)S1-0028-04

Precise Prevention and Treatment and Pathological Mechanism of Primary Immunodeficiency Disease

Zhou Lina, An Yunfei, Zhang Zhiyong, Wu Junfeng, Du Hongqiang, Shu Zhou, Yang Xi, Dai Rongxin, Zhao Xiaodong (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, International Science and Technology Cooperation Development and Disorders, Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing* 400014, *China*)

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency disease, PID)是一组严重威胁儿童生命健康的罕见病,主要由单基因突变引发免疫细胞和(或)免疫分子功能缺陷导致。目前,已发现 10 类共 430 种 PID,临床表现为反复/严重感染、免疫功能失衡和恶性肿瘤,活产婴儿平均发病率为 1/5 000 ~ 1/1 000[1-3],以此估算我国有存活 PID 患者 200 000 ~ 600 000 例。多数患者诊断/治疗前即夭折,并作为耐药、高致病病原的容留宿主,为公共安全带来威胁[2]。近年来,国家多项政策和科技规划在罕见病精准诊治方面给予支持,使其成为国家在卫生健康领域的重点。

我国儿童免疫学科始建于 20 世纪 80 年代,PID 防治水平总体较低,导致大量患者死于感染,生存质量低下。近 20 年来,重庆医科大学赵晓东课题组围绕 PID 精准诊治技术、发病机制和干预靶点开展了系列研究,本文就已取得的研究成果作一综述。

1　构建 PID 精准诊断体系,大幅提高诊断率,阐释中国 PID 疾病特征

PID 具有高度异质性。不同免疫缺陷由免疫系统不同组分异常导致,症状各异;同样疾病不同患者、不同突变方式,免疫表型和临床表现也有差异[2],使 PID 诊断

作者简介:周丽娜(1988.11-),女,硕士,助理研究员,主要从事免疫相关技术体系开发和建立研究,E-mail: rachelzhou88@qq.com。
通讯作者:赵晓东(1970.05-),男,博士,教授,主任医师,主要从事免疫缺陷病关键防治技术研究,E-mail: zhaoxd530@aliyun.com。

极具挑战。

在国家卫生健康委员会公益性行业专项支持下，团队组建多学科合作平台，建立靶向 PID 免疫 Panel 测序技术，提高 PID 诊断速度；牵头在我国西部、华北、华东和华南地区建立 4 个区域性 PID 诊断中心，基本形成初筛-诊断-治疗-预防-研究联合体；产出一系列临床诊疗规范和行业标准[4-6]；逐步建立 PID 免疫功能评估体系；率先建立中国儿童全年龄段淋巴细胞亚群参考值范围[7]，填补了多项国内 PID 诊断领域的空白，授权国家发明专利 4 项。

团队近年来在国内首先发现 33 种 PID 疾病，鉴定 PID 致病基因新发位点 200 余个；建立全球最大单中心湿疹-血小板减少-免疫缺陷综合征（Wiskott-Aldrich syndrome，WAS）综合征队列（300 余例），使我国 PID 分子诊断水平跃升至亚洲前列[8]。团队总结 WAS 综合征[9-15]、*STAT1* 突变[16]、PI3Kδ 活化综合征（APDS）[17-19]、ZAP70 蛋白（Zeta-chain-associated protein kinase 70）缺陷[20]、核因子 κB 激酶 β 亚基抑制分子（IKBKB）缺陷[21]、DNA 连接酶 4[22]、DOCK8 免疫缺陷综合征[23]等各种 PID 患者的临床、免疫学和基因突变特点，发现诸多中国人群特有突变位点、特征及基因型-表现型关系，为指导我国 PID 临床实践、提高疾病防治水平提供参考。

2 利用 PID 模型解析人体免疫系统运行机制

PID 作为单基因遗传病，是解析人体免疫功能运行的绝佳模型。团队基于 PID 精准诊断平台和临床研究基础，结合动物模型，开展 PID 发病机制及干预靶点研究。

2.1 WAS 蛋白参与 T/B 细胞分化、记忆形成机制

WAS 是一种 X-连锁隐性遗传免疫缺陷病，影响细胞骨架及免疫突触形成。有研究首次发现 WAS 患者记忆 T 细胞亚群 T 细胞受体（TCR）多样性明显受限，导致 WAS 患者细胞和体液免疫记忆形成效率降低[24]。有研究发现 WAS 中 CD8 T 细胞再次免疫应答功能受损，效应细胞存活和分化为记忆 T 细胞障碍，说明 WASp 在 CD8 记忆 T 细胞分化和功能维持中发挥着内在作用[25]。

辅助 B 细胞产生抗体的滤泡辅助性 T 细胞（Tfh）在体液免疫中发挥着重要作用。团队发现 WASp 缺失下调转录因子 Bcl-6 表达，导致 Tfh 分化缺陷，为阐明 Tfh 发育分化规律提供新线索[26]。

WAS 综合征在诱发 B 细胞记忆性反应过程中存在缺陷，采用全内反射荧光显微技术，首次发现 WASp 能够通过调控 CD19 转录影响记忆性 B 细胞的早期激活[27]。WASp 参与 B 细胞亲和力成熟，WASp 减少可导致生发中心 B 细胞（GCB）机动蛋白数量和稳定性降低，使抗原识别过程中 GCB 胞膜扩张和抗原簇剧集减少，揭示 WAS 蛋白在 GCB 免疫突触形成过程中的关键作用[28]。另外，WAS 调节性 B 细胞数量明显下降，参与 WAS 自身免疫性结肠炎发生[29]。

2.2 免疫细胞代谢及其调节机制研究

APDS 是新近发现的 PID，根据突变基因不同分为 1 型和 2 型 APDS。2020 年，团队报道 1 例由于节段性单亲二倍体和母体染色体嵌合导致的 *E1021K* 纯合突变患者，首次揭示本突变具有等位基因剂量依赖性[30]。

APDS 患者初始 T 细胞减少、效应 T 细胞增多，研究发现 APDS 中初始 T 细胞糖酵解增强而线粒体有氧呼吸减弱，使用小分子抑制剂 2-DG 成功逆转小鼠模型 T 细胞过度活化表型，肝脾肿大症状明显改善，为 APDS 提供一种潜在靶向治疗方法[31]。

3 实施 PID 精准治疗

PID 作为免疫系统单基因遗传性疾病，有明确的病因和干预靶点，是精准医学的绝佳实践和应用模型[32]。目前造血干细胞移植是国内 PID 唯一可行的治愈方法。2007 年，团队联合重庆医科大学附属儿童医院血液科率先开展 PID 造血干细胞移植，目前已完成 191 例移植，涉及 10 余种 PID 病种，尤其是 WAS 综合征移植方面经验丰富，成为了全国 WAS 移植中心。移植总体生存率达 89%，各项数据可比肩欧美 PID 移植中心。基于发病机制开展雷帕霉素治疗 APDS、阿巴西普治疗调节性 T 细胞（Treg）缺陷病[33]、JAK 通路抑制剂治疗 STAT1 功能获得性突变、IFN-γ 治疗孟德尔式易感分枝杆菌病等新精准治疗方案。

4 存在问题及展望

经过 20 余年的坚持与努力，在国家及部委各种科技项目的支持下，团队围绕 PID 精准诊治技术和发病机制开展转化研究，初步建立起我国 PID 精准诊治体系。尽管取得了一定原创性成果，但目前 PID 防治干预主要在明显临床症状期，大量患者可能游离于防治体系外；基因治疗是一种具有广阔前景的 PID 根治方式，欧美已有数种 PID 基因治疗应用于临床，而国内尚未开展。目前，团队正在局部地区试点建立 PID 新生儿筛查体系和开展基因治疗临床前研究及备案工作，力争尽快开展临床实验，进一步完善我国 PID 防治体系。

作为当今儿科临床危重疑难病例的主要来源之一，PID 已引起广大儿科医师的关注。进行深入、细致的 PID 临床和基础研究，不仅能够提升 PID 防治能力，满足不断增长的 PID 病患和家庭的要求，更是我国儿科医师应为国际人体免疫学研究作出的贡献。

志谢：感谢重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科、血液科、小儿临床免疫科研团队及合作伙伴的大力支持和辛勤付出！

参考文献：

[1] TANGYE S G, AL-HERZ W, BOUSFIHA A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee [J]. Journal of clinical immunology, 2020, 40(1): 24-64.

[2] NOTARANGELO L D. Primary immunodeficiencies [J]. Journal of allergy and clinical immunology, 2010, 125(2): S182-S194.

[3] VAN ZELM M C, CONDINO-NETO A, BARBOUCHE M R. Primary immunodeficiencies worldwide [J]. Frontiers in immunology, 2020, 10: 3148. doi: 10.3389/fimmu.2019.03148.

[4] 蒋利萍, 赵晓东. 原发性免疫缺陷病的早期识别线索(征求意见稿)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(12): 893-897.

[5] 宋红梅. 免疫功能异常患者的预防接种专家共识(试行稿): 原发性免疫缺陷病[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(12): 898-902.

[6] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 原发性免疫缺陷病抗感染治疗与预防专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(4): 248-255.

[7] DING Y, ZHOU L, XIA Y, et al. Reference values for peripheral blood lymphocyte subsets of healthy children in China [J]. Journal of allergy and clinical immunology, 2018, 142(3): 970-973.

[8] LEUNG D, CHUA G T, MONDRAGON A V, et al. Current perspectives and unmet needs of primary immunodeficiency care in Asia Pacific [J]. Frontiers in immunology, 2020, 11: 1605. doi: 10.3389/fimmu.2020.01605.

[9] 蒋利萍, 徐西华, 杨锡强, 等. 两种新型 Wiskott-Aldrich 综合征蛋白基因突变的鉴定[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(8): 590-593.

[10] 李文言, 刘大玮, 张璇, 等. Wiskott-Aldrich 综合征 132 例临床特点及基因型分析[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(12): 925-930.

[11] LIU D W, ZHANG Z Y, ZHAO Q, et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia in China: clinical characteristic and genotype-phenotype correlation[J]. Pediatric blood & cancer, 2015, 62(9): 1601-1608.

[12] 罗贤泽, 杜潇, 李文言, 等. 湿疹-血小板减少伴免疫缺陷综合征临床特征及危险因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(7): 576-581.

[13] ZHOU L, LI W, ZHANG X, et al. Abnormal distribution of distinct lymphocyte subsets in children with Wiskott-Aldrich syndrome [J]. Human immunology, 2017, 78(9): 565-573.

[14] XIE J W, ZHANG Z Y, WU J F, et al. In vivo reversion of an inherited mutation in a Chinese patient with Wiskott-Aldrich syndrome [J]. Human immunology, 2015, 76(6): 406-413.

[15] CHEN N, ZHANG Z Y, LIU D W, et al. The clinical features of autoimmunity in 53 patients with Wiskott-Aldrich syndrome in China: a single-center study [J]. European journal of pediatrics, 2015, 174(10): 1311-1318.

[16] CHEN X, XU Q, LI X, et al. Molecular and phenotypic characterization of nine patients with *STAT1 GOF* mutations in China [J]. Journal of clinical immunology, 2020, 40(1): 82-95.

[17] 唐文静, 王薇, 罗颖, 等. *PIK3CD* 基因突变致 PI3Kδ 过度活化综合征临床及免疫学特点分析[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(1): 19-24.

[18] 杨秋韵, 贾彦军, 王艳平, 等. 2 型 PI3Kδ 过度活化综合征临床与免疫学特征分析[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(5): 413-417.

[19] WANG Y, YANG Q, CHEN X, et al. Phenotypic characterization of patients with activated PI3Kδ syndrome 1 presenting with features of systemic lupus erythematosus [J]. Genes & Diseases, 2020, 8(6): 907-917.

[20] LIU Q, WANG Y P, LIU Q, et al. Novel compound heterozygous mutations in *ZAP70* in a Chinese patient with leaky severe combined immunodeficiency disorder [J]. Immunogenetics, 2017, 69(4): 199-209.

[21] QIN T, JIA Y, LIU Y, et al. A novel homozygous mutation destabilizes IKKβ and leads to human combined immunodeficiency [J]. Frontiers in immunology, 2021, 11: 517544. doi: 10.3389/fimmu.2020.517544.

[22] JIANG J, TANG W, AN Y, et al. Molecular and immunological characterization of DNA Ligase Ⅳ deficiency [J]. Clinical immunology, 2016, 163: 75-83. doi: 10.1016/j.clim.2015.12.016.

[23] QIN T, AN Y, LIU C, et al. Novel *DOCK8* gene mutations lead to absence of protein expression in patients with hyper-IgE syndrome [J]. Immunologic research, 2016, 64(1): 260-271.

[24] WU J, LIU D, TU W, et al. T-cell receptor diversity is selectively skewed in T-cell populations of patients with Wiskott-Aldrich syndrome [J]. Journal of allergy and clinical immunology, 2015, 135(1): 209-216.

[25] LIU Q, ZHANG L, SHU Z, et al. WASp is essential for effector-to-memory conversion and for maintenance of $CD8^+$ T cell memory [J]. Frontiers in immunology, 2019, 10: 2262. doi: 10.3389/fimmu.2019.02262.

[26] ZHANG X, DAI R, LI W, et al. Abnormalities of follicular helper T-cell number and function in Wiskott-Aldrich syndrome [J]. Blood, 2016, 127(25): 3180-3191.

[27] BAI X, ZHANG Y, HUANG L, et al. The early activation of memory B cells from Wiskott-Aldrich syndrome patients is suppressed by CD19 downregulation [J]. Blood, 2016, 128(13): 1723-1734.

[28] LI Y, BHANJA A, UPADHYAYA A, et al. WASp is crucial for the unique architecture of the immunological synapse in germinal center B-cells [J]. Frontiers in cell and developmental biology, 2021, 9: 1488. doi: 10.3389/fcell.2021.646077.

[29] DU H Q, ZHANG X, AN Y F, et al. Effects of Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency on IL-10-producing regulatory B cells in humans and mice [J]. Scandinavian journal of

immunology, 2015, 81(6): 483-493.
[30] WANG Y, CHEN X, YANG Q, et al. E1021K homozygous mutation in *PIK3CD* leads to activated PI3K-delta syndrome 1 [J]. Journal of clinical immunology, 2020, 40(2): 1-10.
[31] JIA Y, YANG Q, WANG Y, et al. Hyperactive PI3Kδ predisposes naive T cells to activation via aerobic glycolysis programs [J]. Cellular & molecular immunology, 2021, 18(7): 1783-1797.
[32] 杨锡强, 赵晓东. 原发性免疫缺陷病的诊疗: 一个精准医学的范例[J/OL]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 12(5): 501-505.
[33] YANG L, XUE X, CHEN X, et al. Abatacept is effective in Chinese patients with LRBA and CTLA4 deficiency [J]. Genes & Diseases, 2021, 8(5): 662-668.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2021-12-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.S1.013

· 综述 ·

儿童常见先天性泌尿生殖系统畸形

何兴跃,刘星,魏光辉 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R726.9 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)S1-0031-02

Common Congenital Genitourinary Malformations in Children

He Xingyue, Liu Xing, Wei Guanghui (*Children's Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing* 400014, *China*)

小儿泌尿外科疾病以泌尿生殖系先天畸形最为多见,常见的畸形包括鞘膜积液、隐睾、尿道下裂、肾积水等。既往研究资料显示,泌尿生殖系畸形占所有儿童出生缺陷的较大比重,其中隐睾约占 10%,尿道下裂约占 12%,这意味着每 10 个出生缺陷的儿童中就有一个是隐睾或尿道下裂[1-2]。泌尿生殖系畸形直接影响器官的发育和功能,导致成年后不育,严重时甚至危及生命。同时,疾病也会影响患儿社会心理的正常发育,患儿家长也越来越重视疾病的早诊断早治疗,因此,对泌尿生殖系畸形进行早期干预已是学界的共识。

经过半个多世纪的发展,现代小儿泌尿外科治疗策略已能治愈绝大多数的泌尿系统畸形,恢复其正常或接近正常的形态与功能。但仍有少数疾病存在挑战,如神经源性膀胱及膀胱外翻的功能重建、提高泌尿生殖系恶性肿瘤的长期生存率等。本研究重点论述隐睾、尿道下裂与先天性肾积水三种最常见小儿泌尿生殖系畸形的临床特点和治疗进展。

1 隐睾

隐睾是指阴囊内无睾丸,包括睾丸缺如、睾丸异位及睾丸未降或下降不全,是指睾丸未按照正常发育过程,从腰部腹膜后下降至阴囊内(图 1)。双侧均不能扪及的隐睾,或伴有其他性别分化异常迹象的病人,需进行内分泌及染色体方面的检查,以除外性别畸形。出生后未下降的睾丸仍有自行下降可能,到 1 岁时只有约 1.0%~1.8% 的睾丸没有下降。

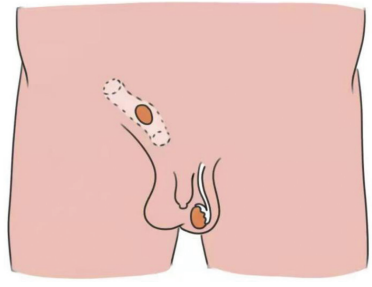


图 1 右侧隐睾示意图

专业小儿泌尿外科医师对患儿的体格检查十分重要,体格检查是唯一能区分可扪及与不可扪及隐睾的方法。超声检查虽然经常使用,但是在诊断隐睾方面价值小,不能作为诊断隐睾的标准。无需 CT 或 MRI 检查。大多数(约 80%)未下降的睾丸是可以被触及的,60%~70% 的隐睾为单侧(右侧隐睾更为常见),8% 睾丸位于腹腔内,63% 睾丸位于腹股沟管[3]。

生后 6 个月,如睾丸仍未自然下降,则自行下降的机会已经很小,不可再盲目等待。外科治疗可以改善睾丸的功能,避免患儿心理和精神上的创伤;中断进一步的病理损害,可能改善生育能力,降低睾丸恶变的潜在风险。不育是隐睾患者最常见的问题,约 2.5%~9.0% 的不育男性是隐睾导致[4-5]。

作者简介:何兴跃,男,硕士,主要从事儿童泌尿外科临床工作,E-mail: ghwei@cqmu.edu.cn。