

遗传代谢病检测技术及治疗研究进展

彭晓音, 王立文

(首都儿科研究所附属儿童医院 神经内科, 北京 100020)

摘要: 遗传代谢病涉及多种物质代谢异常, 其种类繁多, 临床症状复杂, 往往造成不可逆的神经系统损害。近年来, 这类疾病成为国内外医学领域研究的热点之一, 相关诊断及治疗技术方面不断有新的发展。现对遗传代谢病的传统检测手段及治疗方法予以介绍, 并对基因分析、基因芯片技术、器官移植和酶制剂治疗等新的诊疗方法进行综述。

实用儿科临床杂志, 2009, 24 (20): 1607-1610

关键词: 遗传代谢病; 检测技术; 治疗

中图分类号: R725.8

文献标志码: A

文章编号: 1003-515X(2009)20-1607-04

Study Progress on Detection Technique and Treatment of Inherited Metabolic Disorders

PENG Xiao-yin, WANG Li-wen

(Department of Neurology, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatric, Beijing 100020, China)

Abstract: Inherited metabolic disorders (IMD) involves in multiple substance dysabolism, which usually results in irreversible neurological lesions because of various categories and complicated clinical manifestations. In recent years, IMD became one of the hot spots in medical domain around the world, original diagnostic technique and management progressed unceasingly. This paper provides an overview of the traditional detection and treatment about IMD, and reviews the new techniques such as gene analysis, gene chip, organ transplantation and enzyme replacement therapy at the same time.

J Appl Clin Pediatr, 2009, 24 (20): 1607-1610

Key words: inherited metabolic disorders; detection technique; treatment

随着社会的进步及医学水平的提高, 我国感染和营养不良性疾病的发病率逐渐下降, 遗传代谢病 (IMD) 已位于疾病谱的前列。这类疾病单一病种发病率低, 因种类繁多, 故总体发病率较高。IMD 发病后常呈进行性加重, 往往导致早期夭折或终身残疾, 严重影响人口素质。近年来, 随着检测方法的不断完善, 越来越多的 IMD 在早期得到诊断。尤其在器官移植、酶制剂应用、基因治疗等方面已有了长足的进步。由于规范的病因治疗, 患儿生存率提高, 部分甚至可获得正常的生活质量。鉴于 IMD 目前仍诊断较为困难, 现对其检测技术及治疗方法进行综述。

1 IMD 的概念

IMD 是因维持机体正常代谢所必需的某种酶、运载蛋白、膜或受体等的编码基因发生突变, 使其编码的产物功能发生改变, 而出现相应的病理和临床症状的一类疾病。多为单基因遗传病, 涉及氨基酸、有机酸、脂肪酸、尿素循环、碳水化合物、类固醇、金属等多种物质代谢的异常。

2 IMD 检测方法

IMD 的诊断必须依靠实验室检查。常规的实验室检查可提供诊断的线索, 如无法解释的酸中毒、阴离子间隙增高、低血糖、酮症等均提示需要进一步检测。确诊试验包括异常代谢产物的检测、酶活性的测定以及基因突变分析。近年, 检出的代谢病病种随着诊断技术的提高逐

年增多, 目前可以诊断的 IMD 达到 100 余种^[1]。常用的检测方法包括以下几类。

2.1 尿显色分析 这是一组简易筛查几种常见 IMD 的方法。(1) 三氯化铁试验: 用于典型苯丙酮尿症、组氨酸血症、羟基犬尿酸尿症的筛查。(2) 2,4-二硝基苯肼反应: 用于苯丙酮尿症、枫糖尿症、组氨酸血症的筛查。(3) 偶氮对硝基苯胺试验: 甲基丙二酸血症呈阳性。(4) 氰化硝普钠试验: 胱氨酸尿症、同型胱氨酸尿症呈阳性。(5) 十六烷基溴化铵反应、甲苯胺兰试验: 黏多糖贮积症呈阳性。

2.2 枯草杆菌抑制试验 上世纪 60 年代后期, 美国学者 Cuthrie 建立了干血滤纸片测定血苯丙氨酸水平, 并将此方法用于新生儿苯丙酮尿症筛查^[2]。枯草杆菌芽孢的生长对苯丙氨酸有依赖性, β -噻吩丙氨酸为苯丙氨酸的拮抗剂, 滤纸血片含有苯丙氨酸, 在含有一定量 β -噻吩丙氨酸的 Demain's 培养基上保温时, 其中苯丙氨酸扩散到培养基中, 增加了培养基局部苯丙氨酸水平, 当能抵消拮抗作用时, 血片周围即会有枯草杆菌生长。菌环的大小与血液中苯丙氨酸水平呈正相关, 从而筛查出苯丙酮尿症。而后应用该原理开展了枫糖尿症、组氨酸血症、酪氨酸血症等代谢病的筛查。

2.3 酶活性测定 酶活性测定是最常用的可靠诊断方法。根据测定酶, 所用标本可选择血清、白细胞、皮肤成纤维细胞、肝和肾组织等。常用人工显色或荧光底物。微量荧光法所用底物量极少, 效果很好, 但需特殊检测仪器。应用酶活性测定能够诊断黏多糖症 (I、V、VI、VIII 型)、糖原贮积症 II 型、球形细胞脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、岩藻糖贮积症、黏脂贮积症等 20 几种

收稿日期: 2009-08-02。

作者简介: 彭晓音, 女, 主治医师, 硕士学位, 研究方向为神经系统疾病。

通讯作者: 王立文, 女, 主任医师, 研究方向为神经系统疾病, 电子信箱 Wangliwen2@vip.sina.com。

疾病。另外,利用经培养的羊水细胞或绒毛,经酶活性测定还可作出产前诊断^[3]。溶酶体贮积症是目前用酶活性测定方法进行产前诊断最多的一组疾病。

2.4 气相色谱-质谱联用技术(GC-MS) 自1966年Tanaka运用GC-MS发现首例异戊酸血症以来,GC-MS在IMD的筛查与诊断中广泛应用,并成为有机酸尿症的主要诊断方法^[4]。既往对IMD的诊断方法多为一次检查一种物质,效率低,成本高。GC-MS分析技术的应用实现了一次检测多种物质的正确定性、定量,大大提高了诊断效率。与传统的有机酸萃取法相比,该方法诊断的疾病范围增加了近80种,诊断的疾病不仅包括有机酸血症,还包括氨基酸、单糖、二糖、糖醇、卟啉、嘧啶、核酸类等多种成分的代谢性疾病^[5]。

尿液GC-MS分析对IMD检测有其优点,但不足之处为标本处理成本高,分析时间较长,不适合大规模常规筛查。虽然GC-MS检测结果可为IMD诊断提供有价值的线索,但部分代谢病的确诊往往要结合临床表现和其他实验室检查结果进行综合分析才能做出。此外,饮食或药物可干扰GC-MS结果。某些代谢病在发作间歇期代谢异常不明显,而某些代谢病的异常产物不经尿液排泄或此法不能检测,如嘌呤、嘧啶核苷酸类、嘌呤核苷酸类以及酰基肉毒碱,这些物质不能单独由GC-MS的方法检出,而必须配合其他方法^[6]。因此一次GC-MS检查有时不能确定或排除IMD,应在必要时复查或借助他法。

2.5 串联质谱联用技术(MS/MS) MS/MS技术近年来发展较快,只需数滴血,就能在2~3 min对一个标本进行几十种代谢产物分析,可协助诊断30余种IMD。它的价值在于能够在无症状或症状前期发现疾病,从而及时治疗。随着技术的完善,其应用价值日益突出。Oglesbee等^[7]报道了利用MS/MS进行新生儿枫糖尿症筛查的情况,经过试验方法的改良,现已可以对该病的特异性代谢产物D-别异亮氨酸进行检测,大大提高了诊断的准确性。目前,这项技术已在许多国家广泛应用,对氨基酸代谢障碍、有机酸代谢障碍,尿素循环障碍及脂肪酸氧化障碍等疾病的防治起到了重要的作用^[8-10]。研究显示,MS/MS进行新生儿筛查亦具有较高的成本效益比^[11]。然而MS/MS筛查的敏感性很大程度依赖于临界值的选择,并且不能区分同分异构体,因此对于有些疾病仍需进行GC-MS、DNA突变、酶等分析来确定。

2.6 基因分析 核DNA和线粒体DNA基因突变分析均可用于IMD的诊断,通过突变基因分析还可进行遗传咨询或产前诊断。部分IMD必须通过突变基因检测才能诊断或分型。如甲基丙二酸尿症,可根据甲基丙二酰位酶A编码基因及腺苷钴胺素编码基因的突变种类分型。随着研究的不断深入,新的基因突变类型被陆续找到。在甲基丙二酸尿症mut0、mut-型中又分别有3、4种新的基因突变被发现^[12]。肝豆状核变性由于基因序列分析具有较高的疾病检出率和精确性,有学者推荐其为此

类疾病的首选筛查手段^[13]。

许多代谢病基因型和表型的关系尚不完全清楚,部分代谢病的基因突变存在组织特异性。如线粒体脑肌病基因突变,肌组织突变与外周血白细胞中基因突变比例存在差异。基因突变分析采集标本时需加以注意。

2.7 基因芯片技术 基因芯片是根据碱基互补的原理,利用基因探针到混合物中识别特定基因。这项技术在疾病诊断方面具有独特的优势,可在一张芯片上同时对多例患者进行多种疾病的检测,也可以一次对被检测对象进行多个指标检验。用极少量的样品,在短时间内向临床医师提供大量的诊断信息。作为一种先进的、大规模、高通量检测技术,基因芯片代表了未来分子诊断的发展趋势。它在早期、个性化诊断IMD 2个方面有着巨大的应用前景。但基因芯片要成为实验室可以普遍采用的技术目前尚有一些关键问题亟待解决。如怎样提高特异性,简化样本制备和操作程序等问题,已成为当今国内外研究的热点。

3 先天性代谢性缺陷病的治疗

3.1 急性发作期治疗 部分IMD安定期无症状或仅有一些非特异性症状,在某种诱因刺激下出现急性代谢紊乱导致急性发病。直接死因可能为低血糖,能量代谢障碍,以及高氨血症等急性代谢产物中毒。急性期治疗目的在于提高血糖、纠正酸中毒、高血氨。可根据病种予静脉补液、药物与饮食治疗。腹膜透析或血液透析治疗作为肾脏替代治疗的方法,是代谢病急性发作期十分有效的治疗方法之一。目前已在有机酸代谢性疾病及尿素循环障碍性疾病中应用。文献报道经血液滤过治疗后,患儿神经系统症状可得到改善,生存期明显延长^[14]。

3.2 饮食治疗 1953年,德国Bickel首先开展了低苯丙氨酸饮食治疗。此后,这种疗法被逐步推广,成为氨基酸、有机酸、脂肪酸、碳水化合物等多种代谢性疾病治疗的核心^[15]。当过量储积的底物对机体有害,而储积的底物又主要来源于食物时,可通过饮食控制解决。须注意的是,治疗期间要考虑到患儿热量、蛋白质及各种营养素的供给,以保证其生长发育。有学者建议,无蛋白饮食仅应用于疾病急性期的最初几天,一旦体内毒性代谢产物减少,就可增加定量的奶制品或复合氨基酸,以保证机体最小需求^[16]。目前,新的饮食治疗理念可获得良好的效果。如苯丙酮尿症患儿在给予无苯丙氨酸奶粉的同时坚持母乳喂养,患儿的生长发育指标明显好于单纯饮食控制患儿,并且母乳喂养增进了母子间情感交流,有利于患儿身心健康^[17]。

3.3 维生素治疗 很多维生素作为辅酶参与物质代谢,而一些疾病即为辅酶代谢障碍所致。因此,某些维生素在临床上可用于IMD患者的治疗。如维生素B12用于治疗甲基丙二酸尿症患儿,维生素B1可治疗枫糖尿症。特别是生物素(又称维生素H)治疗多羧酶缺乏症效果显

著,起效迅速,应用 10~40 mg/d 即可终止疾病进展,修复神经损害。Rathi 等^[18]报道了 3 例生物素酶缺乏的婴儿,早期诊断后及时予生物素口服治疗,均得以康复,患者脱发、皮疹等症状完全缓解,生长发育逐步趋于正常。

3.4 整合、补充治疗 在某些 IMD 中,药物可与体内毒性代谢产物整合排出,改变了代谢途径,有利于去除体内有毒代谢产物。如肝豆状核变性患儿,大量铜沉积于角膜、肝脏、肾脏组织,导致器官功能障碍,青霉胺与铜整合可促使铜排除,疗效显著。Enns 等^[19]对 299 名确诊尿素循环障碍患者,采用静脉注射苯甲酸钠及苯乙酸钠,结果总体存活率高达 84%。另外,有些 IMD 患者体内常缺乏一些生理活性物质,可通过药物补充。如苯丙酮尿症患儿中,四氢生物蝶呤(BH4)缺乏发病者,尽早应用左旋多巴、5-羟色胺、BH4 联合治疗可取得满意效果。重金属补充治疗有效的代表性疾病是 Menkes 病,该病患儿体内铜缺乏,需注射组氨酸铜或硫酸铜。文献报道,新生儿期开始治疗可取得较好的预后,特别是那些不完全基因突变患儿,往往对药物有更佳反应^[20]。

3.5 酶补充治疗 酶缺陷是 IMD 的病因之一,理论上说,补充缺失的酶可纠正代谢紊乱。国外文献报道 8 例 Pompe 病患儿中 6 例在经过 52 周的酶制剂治疗后存活,心功能明显好转,肥厚的心肌恢复至接近正常^[21]。由于静脉注射的酶不能通过血脑脊液屏障进入脑内,使酶补充治疗在神经退行性溶酶体病中的应用受到很大限制。Wraith 等^[22]报道酶制剂在小于 5 岁的黏多糖症 I 型患儿中应用可以耐受,但对器官组织已发生的不可逆损伤没有效果,且长期疗效及抗体产生等问题仍未确定。由于酶制剂价格昂贵,须终生补充,且其运输、保存条件苛刻,易引起药物变质,影响治疗。因此,酶补充疗法日前还受到较大的限制。

3.6 细胞及器官移植治疗 细胞移植治疗,尤其是已成熟的造血干细胞移植,已成为溶酶体贮积症和肾上腺脑白质营养不良等 IMD 的有效治疗方法。文献报道,对于溶酶体贮积病,我国已有多家医院可进行造血干细胞移植^[23]。这一治疗的机制包括:(1)通过细胞胞饮作用转运酶;(2)通过细胞间接触转运酶;(3)定植于器官或组织的细胞替代作用;(4)代谢替代作用。目前,此项技术已应用于多种代谢病,如黏多糖症、各种脑白质营养不良、戈谢病等^[24]。近年来,岩藻糖苷贮积症、Fabry 病、神经节苷脂沉积症、神经元蜡质样脂褐质沉积症患者等也有造血干细胞移植成功的报告。

同种器官移植可提高患者体内酶的活性,导入正常的遗传信息,修正患者器官功能。骨髓移植在 IMD 中的应用最为广泛,黏多糖症、过氧化物酶体病、腺苷脱氨酶缺乏症等疾病早期输注健康人骨髓,可显著提高淋巴细胞等血液细胞的酶活性。肝、肾移植近年来也实验性应用于临床,文献报道可治疗的疾病包括糖原贮积症^[25]、肝豆状核变性^[26]、有机酸血症及尿素循环障碍^[27]等。通过

移植,患儿症状得以部分缓解。但器官移植治疗现阶段仍具有较高风险,移植本身病死率高达 20%,移植对宿主的免疫反应也会使临床症状恶化。应用免疫抑制剂后造成的脑白质病成为主要的移植并发症。因此,此项技术真正广泛应用于临床尚需时日。

3.7 基因治疗 基因治疗是一种应用基因工程技术和分子遗传学原理对人类疾病进行治疗的新方法。理论上,通过这一方法修正缺陷基因是治疗单基因遗传病的根本途径,适用于所有的 IMD。在实验室及临床研究水平,此法用于腺苷脱氨酶缺乏症和镰状红细胞病等疾病已取得了成功。但基因治疗需病毒作为载体,缺陷基因克隆,基因转染率及潜在致瘤性等问题均未能妥善解决,真正应用于临床还有很长的路要走。

参考文献:

- [1] Han LS, Ye J, Qiu WJ, et al. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: A four-year report [J]. *J Inher Metab Dis*, 2007, 30(4): 507-514.
- [2] 穆莹. 遗传代谢病诊治的过去和未来 [J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(4): 241-242.
- [3] Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): A clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy [J]. *Eur J Pediatr*, 2008, 167(3): 267-277.
- [4] Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, et al. Methylmalonic and propionic aciduria [J]. *Am J Med Genet*, 2006, 142C(2): 104-112.
- [5] 郝虎, 宋元宗, 肖昕, 等. 尿素酶预处理-气相色谱-质谱法在甲基丙二酸尿症诊断中的应用 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(8): 574-576.
- [6] Kuhara T. Noninvasive human metabolome analysis for differential diagnosis of inborn errors of metabolism [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 855(1): 42-50.
- [7] Oglesbee D, Sanders KA, Lacey JM, et al. Second-tier test for quantification of alloisoleucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD) [J]. *Pediatr Clin Chem*, 2008, 54(3): 542-549.
- [8] Turgeon C, Magera MJ, Allard P, et al. Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids, and acylcarnitines in dried blood spots [J]. *Pediatr Clin Chem*, 2008, 54(4): 657-664.
- [9] Abdel-Hamid M, Tisocki K, Sharaf L, et al. Development, validation and application of tandem mass spectrometry for screening of inborn metabolic disorders in Kuwaiti infant [J]. *Med Princ Pract*, 2007, 16(3): 215-221.
- [10] Yokoi K, Ito T, Maeda Y, et al. Acylcarnitine profiles during carnitine-loading and fasting tests in a Japanese patient with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 213(4): 351-359.
- [11] Carroll AE, Downs SM. Comprehensive Cost-Utility analysis of newborn screening strategies [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5 pt 2): 287-295.
- [12] Lempp TJ, Suormala T, Siegenthaler R, et al. Mutation and biochemical analysis of 19 probands with mut 0 and 13 with mut - methylmalonic aciduria: Identification of seven novel mutations [J]. *Mol Genet Metab*, 2007, 90(3): 284-290.
- [13] Ye S, Gong L, Shui QX, et al. Wilson disease: Identification of two novel mutations and clinical correlation in eastern Chinese patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(38): 5147-5150.
- [14] Lai YC, Huang HP, Tsai JJ, et al. High-volume continuous venovenous hemofiltration as an effective therapy for acute management of inborn errors of metabolism in young children [J]. *Blood Purif*, 2007, 25(4): 303-308.
- [15] 顾学范. 苯丙酮尿症防治现状 & 进展 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2000, 15(5): 297-299.
- [16] de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, et al. Methylmalonic and propionic acidemias: Management and outcome [J]. *J Inher Metab Dis*, 2005,

- 28(3):415-423.
- [17] Kanufre VC, Starling AL, Leão E, et al. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2007, 83(5): 447-452.
- [18] Rathi N, Rathi M. Biotinidase deficiency with hypertonia as unusual feature[J]. *Indian Pediatr*, 2009, 46(1): 65-67.
- [19] Enns GM, Berry SA, Berry GT, et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2282-2292.
- [20] Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 605-614.
- [21] Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, et al. Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid α -Glucosidase for infants with Pompe disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29(6): 1033-1042.
- [22] Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: Results of a multinational study of recombinant human α -L-Iduronidase (Laronidase)[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(1): e37-46.
- [23] 施惠平. 溶酶体贮积症[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(8): 561-563.
- [24] 桑佐. 造血干细胞移植在遗传代谢病中的应用[J]. 临床儿科学杂志, 2006, 24(12): 950-952.
- [25] Iyer SG, Chen CL, Wang CG, et al. Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(6): 848-852.
- [26] Pabón V, Dumortier J, Gincul R, et al. Long-term results of liver transplantation for Wilson's disease[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2008, 32(4): 378-381.
- [27] Spada M, Riva S, Maggiore G, et al. Pediatric liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(6): 648-674.

(本文编辑:王家勤)

支气管哮喘中 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞作用的研究进展

冯琳琳, 代继宏, 符 州

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心, 重庆 400014)

摘要: 支气管哮喘是一种儿童时期最常见的慢性疾病, 单纯的 Th1/Th2 应答失衡并不能完全解释支气管哮喘的发生, 伴随着 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T (Treg) 细胞的研究进展, 人们发现与 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞相关的因素如叉头/翼状螺旋转录因子、血红蛋白加氧酶-1、转化生长因子 β 、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 与支气管哮喘均有密切的联系。

实用儿科临床杂志, 2009, 24(20): 1610-1612

关键词: 支气管哮喘; CD4⁺ CD25⁺ T 细胞; 叉头/翼状螺旋转录因子; 血红蛋白加氧酶-1; 转化生长因子 β ; 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4

中图分类号: R725.6 文献标志码: A 文章编号: 1003-515X(2009)20-1610-03

Research Progress on CD4⁺ CD25⁺ Regulatory T Cells in Bronchial Asthma

FENG Lin-lin, DAI Ji-hong, FU Zhou

(Center of Respiratory Diseases, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Bronchial asthma is the most common chronic diseases in children. Asthma can not be fully explained by imbalance of Th1/Th2. With the research progress of CD4⁺ CD25⁺ Treg cell, it has been found that CD4⁺ CD25⁺ Treg cell related factors such as forkhead/winged helix transcription factor, heine oxygenase-1, transforming growth factor- β , cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 are closely linked to asthmatic mechanisms.

J Appl Clin Pediatr, 2009, 24(20): 1610-1612

Key words: bronchial asthma; CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell; forkhead/winged helix transcription factor; heine oxygenase-1; transforming growth factor- β ; cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4

支气管哮喘(哮喘)是一种儿童时期最常见的慢性疾病, 呼吸道炎症反应和呼吸道重塑是哮喘的 2 个主要病理学特征^[1], 儿童哮喘由包括遗传、环境、免疫、自身因素等参与发病。在免疫调节方面, Th1/Th2 应答失衡、Th2 优势应答在哮喘发病中发挥着重要作用, 研究表明单纯的 Th1/Th2 应答失衡并不能完全解释哮喘的发生。表达 IL-2 受体 α 链 (CD25) 的 CD4⁺ T 细胞亚群数量减少和功能缺陷可引起自身免疫性疾病, 这群高表达 CD25 的细胞被命名为调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)^[2-3], 参与自身免疫性疾病、变态反应、移植排斥反应、肿瘤等的发生发展。随着 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的研究进展, 发现它在哮喘的发生发展中同样起重要的作用, 它可以抑制 Th2

对变应原的应答, 因此研究其在哮喘中的作用具有重要意义。

1 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞

1.1 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的来源和表面标志 根据 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的来源不同将其分为固有性 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞 (natural regulatory T cells) 和适应性 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞 (adaptive regulatory T cells)。固有性 Treg 细胞主要是指那些在胸腺发育成熟后进入外周淋巴组织的 Treg 细胞, 适应性 Treg 细胞是由成熟 T 细胞在外周淋巴组织中接触特异性抗原或免疫抑制因子的作用下活化而形成的。CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞是调节性 T 细胞亚群中的重要组成成分, 占小鼠或人外周血 CD4⁺ T 细胞数的 5%~10%, 而且这个比例保持相对稳定^[4]。

CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的表面标志 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞可表达许多细胞表面分子, 其中包括 CD25、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4)、糖皮质激素诱导 TNF 受

收稿日期: 2009-07-25。

基金项目: 重庆市委自然科学基金项目资助 (CSTC2007BB0268)

作者简介: 冯琳琳, 女, 硕士生, 研究方向为小儿哮喘的免疫发病机制。

通讯作者: 代继宏, 男, 副主任医师, 副教授, 硕士学位, 研究方向为呼吸系统疾病, 电子信箱 jhdai@cqmu.edu.cn。

遗传代谢病检测技术及治疗研究进展

刊名: 实用儿科临床杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: JOURNAL OF APPLIED CLINICAL PEDIATRICS
年, 卷(期): 2009, 24(20)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_syeklczz200920024.aspx