

IL-2RG 基因 c.675 C>A 突变引起 X- 连锁重症联合免疫缺陷病患儿的基因检测及实验室与临床结果分析

朱童^{1a}, 郭泽洪², 王琪², 武万良^{1b}, 谢云^{1a}, 孟改利^{1a} (1. 西北妇女儿童医院 a. 检验科; b. 血液内科, 西安 710061; 2. 西安交通大学第二附属医院检验科, 西安 710004)

摘要: 目的 探讨白细胞介素-2受体共同 γ 链(interleukin 2 receptor gamma, IL-2RG)基因新发变异导致患儿重症联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency, SCID)的分子遗传学特点和临床特征。方法 分析西北妇女儿童医院儿童血液内科收治的一例重症联合免疫缺陷病患儿的临床资料、实验室结果及基因检测数据。结果 一例两个月男婴, 出生后反复感染入院治疗, 患儿血细胞检测结果提示白细胞总数正常, 但淋巴细胞明显减少; 淋巴细胞亚群结果显示总T(CD3+), 辅助T(CD3+CD4+), 杀伤T(CD3+CD8+)和NK(CD3-CD16+CD56+)淋巴细胞占比明显减低, 而B(CD3-CD19+)淋巴细胞占比明显升高; IgG明显减低, IgM和IgA小于检测下限; 该患儿在感染状态下细胞因子水平未明显升高。患儿母亲家系中近3代有9例男性在出生后1岁内因反复感染致死, 核心家系全外显子组测序结果发现, 患儿X染色体IL-2RG基因(chrX: 70329160)存在半合新发错义突变[c.675 C>A, p.S225R (p.Ser225Arg)], 其母亲为携带者。依据以上证据患儿被确诊为X连锁重症联合免疫缺陷病(X-SCID)。随后每月静脉注射免疫球蛋白并服用常规抗生素和抗病毒药物预防感染, 为患者造血干细胞移植做准备。因患儿出生后已接种卡介苗, 患儿6月龄出现了播散性卡介苗病。经治疗后行造血干细胞移植。结论 X-SCID患儿机体免疫功能缺陷严重, 危及生命, 接种活疫苗可能导致严重感染; 该研究发现IL-2RG基因c.675 C>A突变是先证者X-SCID遗传学病因的新发致病变异, 扩充了X-SCID致病基因IL-2RG的基因变异谱。

关键词: 白细胞介素-2受体共同 γ 链基因; X-连锁重症联合免疫缺陷病; 免疫功能缺陷

中图分类号: R722.11; Q754 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 03-103-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.017

Genetic Detection, Laboratory and Clinical Analysis of X-linked Severe Combined Immunodeficiency Caused by the c.675 C>A Mutation of IL-2RG Gene in Children

ZHU Tong^{1a}, GUO Zeqi², WANG Qi², WU Wanliang^{1b}, XIE Yun^{1a}, MENG Gaili^{1a} (1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Pediatric Hematology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

Abstract: **Objective** To investigate the molecular genetic characteristics and clinical characteristics of severe combined immunodeficiency (SCID) in children caused by a novel mutation of interleukin 2 receptor gamma IL-2RG gene. **Methods** The clinical data, laboratory results and genetic testing data of a child with SCID admitted to the Department of Children's Hematology of Northwest Women and Children's Hospital were analyzed. **Results** A two-month-old male infant was admitted to the hospital for treatment due to recurrent infections after birth. The child's blood routine results showed that the total number of white blood cells was normal, but lymphocytes were decreased. The lymphocyte subpopulation results showed a significant decrease in the proportion of total T (CD3+), helper T (CD3+CD4+), killer T (CD3+CD8+), and NK (CD3-CD16+CD56+) lymphocytes, while the proportion of B (CD3-CD19+) lymphocytes were increased. The immunoglobulin levels showed a significant decrease in IgG, and IgM and IgA were below the lower detection limit. The patient's cytokine levels did not significantly increase during infection. In the last three generations of the mother's family, 9 males died of infection within one year after birth. The whole exome sequencing results of the core family revealed a semi zygous new missense mutation [c.675 C>A, p.S225R (p.Ser225Arg)] in the IL-2RG gene on the X chromosome (chrX: 70329160) of the patient, and the mother was a carrier. Based on the above evidence, the child was diagnosed with X-SCID. Subsequently, intravenous immunoglobulin was injected monthly, and routine antibiotics and antiviral drugs were taken to prevent infection, preparing for hematopoietic stem

作者简介: 朱童 (1981-), 女, 学士, 主管技师, 主要从事感染与免疫研究, E-mail: 42845560@qq.com。

通讯作者: 孟改利 (1986-), 女, 硕士, 副主任技师, 研究方向: 感染与免疫, E-mail: mg1170618@sina.com。

cell transplantation. Because the child was vaccinated with BCG after birth, the child developed disseminated BCG disease at the age of 6 months. After treatment, hematopoietic stem cell transplantation was performed. **Conclusion** The immune function of the X-SCID patient was severely compromised, which endangered the patient's life, and vaccination with live vaccines may lead to severe infections. This study found that the c. 675 C>A mutation of the IL-2RG gene was a novel pathogenic variation of the genetic cause of X-SCID, expanding the mutation spectrum of the X-SCID pathogenic gene IL-2RG.

Keywords: IL-2RG gene; X-linked severe combined immunodeficiency; immunodeficiency

重症联合免疫缺陷病 (severe combined immunodeficiency, SCID) 是由免疫功能相关基因异常所致的危及生命的疾病, 涉及细胞和体液免疫系统^[1], 其中由白细胞介素-2受体共同 γ 链 (interleukin-2 receptor common gamma chain, IL-2RG) 基因突变所导致的X连锁重症联合免疫缺陷病 (X-SCID) 是最常见的SCID类型, 约占50%~60%^[2]。

X-SCID患儿特异性免疫系统的特征是: 细胞免疫特点为成熟的T淋巴细胞和NK淋巴细胞缺乏或显著降低, 而体液免疫特点为B淋巴细胞数量虽然正常或增加, 但功能缺陷, 免疫球蛋白产生缺乏或显著降低^[3]。患儿大多在出生后3个月发病, 出现反复呼吸道感染、肠道感染。感染的病原种类可涵盖细菌、病毒、各种条件致病菌, 甚至为接种的减毒活疫苗, 且常规治疗效果不佳, 病情已反复, 多数因感染死于婴儿期^[4-5]。早期明确诊断并进行干细胞移植是提高患儿生存率的关键。

本研究就西北妇女儿童医院医学检验中心发现的一例由IL-2RG基因新发突变导致的X-SCID患儿, 通过回顾分析其临床资料、基因检测结果以及临床治疗过程, 以提高儿科临床医生对X-SCID的认识。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2022年1月在西北妇女儿童医院就诊的一例重症联合免疫缺陷病患儿作为研究对象。该患儿, 男性, 2月, 体重6kg。因“发热2天, 咳嗽、咳痰不爽”主诉入院。入院前2天出现发热, 最高达39℃, 伴咳嗽, 有痰鸣。自行口服“头孢克洛”, 夜间体温升至39℃。患儿系第1胎第1产, 足月顺产, 出生体重3.7kg, 出生后配方奶粉喂养。已接种卡介苗、乙肝疫苗2针。入院后查体: 体温38℃, 心率123次/分, 呼吸24次/分。精神反应尚好, 偶有咳嗽, 无气喘。双肺呼吸音粗, 可闻及少量湿罗音。头颅、颈部、胸部、腹部、心脏和神经系统未见异常, 脊柱、四肢无畸形。本研究通过西北妇女儿童医院伦理审批, 经患儿父母知情同意。

1.2 仪器与试剂 BloodGen Midi Kit基因组提取试剂盒购自北京康为世纪生物科技有限公司; IDT全外显子捕获试剂盒(xGen Exome Research Panel, 美国丹纳赫公司); Illumina hiseq2500第二代测序

仪(美国Illumina公司)。

1.3 方法

1.3.1 资料收集: 收集患者临床资料及入院后血常规分析、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、体液及细胞免疫检测指标和细胞因子等指标结果, 胸片及CT等辅助检查结果。

1.3.2 基因组DNA提取: 用EDTA抗凝管, 抽取患儿及其父母的外周血2ml, 采用基因组提取试剂盒按照试剂盒说明书步骤对血液基因组DNA进行提取。

1.3.3 全外显子组测序与变异分析: 全外显子组测序的文库富集使用IDT全外显子捕获试剂盒。然后使用Illumina Hiseq 2500测序仪对富集的样品进行测序。至少占有所有读数20%的变异被鉴定为质量变异。所有质量变异都通过生物信息学工具进行评估, 包括Polyphen2, PROVEAN和MaxEntScan等。Varcad在线工具(<http://159.226.67.237/sun/varcards/>)通过23种计算机预测算法, 包括SIFT, Polyphen-2和MutationTaster, 用于预测错义突变对蛋白质的影响。此外, SPCards (<http://www.genemed.tech/spcards/>)用于预测选择性剪接突变的影响。所有质量变异的致病性均采用美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)遗传变异分类标准与指南评价突变致病性。致病性变异通过Sanger测序进行验证。

2 结果

2.1 常规实验室指标及辅助检查结果 入院后血常规检测: WBC ($9.50 \times 10^9/L$) 正常, Lymph% (10.4%) 和Lymph计数 ($0.99 \times 10^9/L$) 明显减少; CRP (25.72mg/L), hs-CRP (>6.00mg/L) 和降钙素原 (0.32ng/ml) 均略有升高。免疫球蛋白定量检测: IgG: 2.82g/L; IgM: <0.20g/L (明显降低); IgA: <0.10 g/L。淋巴细胞亚群结果: CD3+T淋巴细胞占比8.37%, CD3+CD4+T淋巴细胞占比2.74%, CD3+CD8+T淋巴细胞占比4.70%, CD3-CD16+CD56+NK淋巴细胞占比2.48%, 以上4群淋巴细胞均明显降低, 而CD3-CD19+B淋巴细胞占比86.98%, 相对显著增高。巨细胞病毒(CMV) IgM阴性, IgG弱阳性。血CMV-DNA和EB-DNA定量检测均小于检测下限(500copies/ml)。细胞因子检测: 除IL-6和IL-8略有升高外, IFN- γ 和IL-10水平偏低, IL-2, IL-17, IL-4, TNF- α , INF- α , IL-5, IL-12p70和IL-1均小于检测下限。尿常规、粪常规、

肝功、肾功、心肌酶检测、咽拭子培养均未见异常。肝炎病毒、艾滋病毒、梅毒抗体均阴性。X线胸部正位片提示支气管炎。胸部CT：提示胸腺缺如。

2.2 基因检测结果 外显子测序及 Sanger 测序结果显示患儿X染色体 (chrX: 70329160) 上 IL-2RG 基因存在 (c.675 (exon5) C>A) 半合错义突变, 进而导致氨基酸改变 (p.S225R (p.Ser225Arg, NM-000206), 目前尚无数据库 (HGMD 和 ClinVar) 收录上述突变, 一代测序结果见图1。基因检测结果证实该名患儿为 X-SCID。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American college of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 遗传变异分类标准与指南, 患儿突变致病证据为 PM1+PM2+PP3+PS4, 综合判断属于可能致病突变。该变异遗传自患儿表型正常的母亲 (杂合), 患儿父亲为野生型。调查患儿母亲的家族史发现, 其仅有的两个舅舅都在出生后一年内因感染 (死前均有严重鹅口疮) 病死, 其母亲的其他4个姐妹 (表型

正常) 的子代6个男性中3个死亡时 (1岁内) 也都伴有相同临床表现。但因其地区偏远等因素, 未能拿到其家系的基因。

2.3 文献复习 检索至2023年 PubMed 及中国知网文献数据库, 以“X-SCID”为主题词, 并全文中含有“IL-2RG”进行检索, 结果共获取英文文献121篇, 中文文献44篇。以欧美洲报告病例较多, 绝大部分 X-SCID 患儿的免疫分型为典型的 T-B+NK-, 少部分为不典型的 T-B+NK+, 其中报道中大部分的患儿都进行了造血干细胞移植, 有显著疗效, 且部分已开展基因治疗^[6]; 国内报道不足50例, 多为零星病例报告, 以北京、四川及上海报告较多, 其中报道中少部分的患儿进行了造血干细胞或骨髓移植, 但目前尚未有基因治疗的报道^[7]。在 ClinVar 数据库中检索“X-SCID and IL-2RG”, 共检索到412条记录。IL-2RG 基因突变中单核苷酸突变约占87%, 突变所导致的可能致病或有致病性的临床实验室分类约占30%, 见表1。

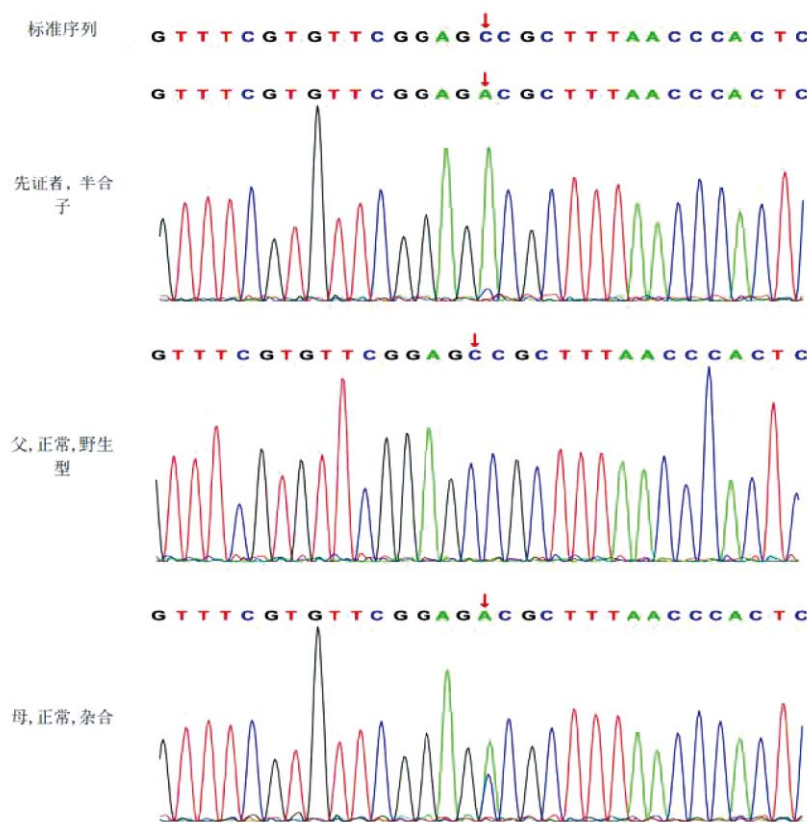


图1 患儿家系 IL-2RG 基因突变位点 Sanger 测序图

2.4 治疗过程及预后 入院后给予抗感染、雾化吸入和降温等综合治疗, 患儿于3天后, 体温正常。在等待配型移植期间, 给予丙种球蛋白支持治疗 (500mg/kg·次), 3~4周一次提高患儿的免疫力。在患儿6月龄, 以“发热、双下肢多发皮下结节、右膝关节屈曲挛缩”再次入院, 查体: 体温最高38.4℃, 偶有轻咳, 左臂卡介苗接种处可见

1.5cm×1cm 结痂, 无渗液。双侧大腿远端和胸部皮下可触及数枚结节, 大小约0.5cm×1cm, 质韧, 活动度欠佳。右膝呈屈曲位, 不能被动伸直。膝关节X线片和膝关节MRI均提示: 软组织感染。给予头孢哌酮舒巴坦钠及美罗培南抗感染加免疫球蛋白支持治疗无效。PPD 试验: 阴性; 外周血结核分枝杆菌DNA定量结果: 小于检测下限 (500 copies/

ml); 病原微生物宏基因 (NGS) 检测提示检测到结核分枝杆菌复合群, 检测值高于同类标本的 96.66% (父亲曾患肺结核, 已治愈; 母亲无肺结核病史)。胸、腹部 CT 和头部 MRI 提示脑炎、胰头脓肿、左肺部小结节、脾脏增大 (肋下 2cm)。考虑播散性卡介苗病: 卡介苗脑病 (脑脊液 NGS 结果提示: 结核分枝杆菌复合群, 校正人源背景后该微生物的含量高于 24.86% 的同类标本)、卡介苗肺炎、卡介苗胰腺炎、卡介苗关节炎。依据儿童结核病管理指南给予: 利福平 (静滴) + 异烟肼 (口服) + 阿米卡星 (口服) 三联抗结核治疗, 用药 7 天后, 患儿体温基本正常, 无咳嗽, 卡介苗接种处凹陷, 结痂脱落, 双侧大腿远端和胸部皮下结节较前缩小。调整治疗方案: 利福平 (口服) + 异烟肼 (口服) + 吡嗪酰胺 (口服) 三联抗结核维持治疗。抗结核治疗 1 月余, 患儿卡介苗病, 特别是肺部和脑部感染相对平稳 (外周血、肺泡灌洗液、脑脊液 NGS 检测提示未检测到结核分枝杆菌) 后, 患儿 8 月龄, 进行了造血干细胞移植。截至目前患儿整体情况较好。

表 1 IL-2RG 基因突变汇总

基因变异类型	数量	临床实验室分类	数量
缺失	32	良性	34
重复	8	可能是良性	163
插入缺失	3	意义不明的	86
插入	6	可能致病性	46
单核苷酸	360	致病性	77
其他	3	相互矛盾	6
合计	412	合计	412

3 讨论

X 连锁严重联合免疫缺陷病 (X-SCID), 是一组罕见的单基因遗传性疾病, 属伴性遗传病, 免疫系统特征为 T 细胞减少, 并发 B 细胞功能异常, 患儿多在婴儿早期表现为反复感染, 若未及时诊断和有效治疗, 多在 1 岁内死于严重感染。本文报道的患儿以“呼吸道感染”入院, 患儿的血细胞检测淋巴细胞计数 ($0.99 \times 10^9 / L$) 明显减少, 完善免疫系统评估: 淋巴细胞亚群结果符合 T 淋巴细胞、NK 淋巴细胞数量明显减少, B 淋巴细胞数目正常或增高的特征; 免疫球蛋白: IgG 2.82g/L, IgM<0.20g/L, IgA<0.10 g/L, 符合 B 淋巴细胞功能缺陷、无法产生免疫球蛋白或者数量明显减少的特征 (IgG 可能为患儿出生后携带的来自母体的水平); 辅助检查胸部 CT: 提示胸腺缺如, 符合 T 淋巴细胞分化发育受阻特征。本文患儿母亲家族 3 代中 7 例男性均因反复感染、严重感染在 1 岁内死亡, 也为本病的诊断提供了重要的线索。进一步完善基因检测, 结

果回报: 本例患儿 X 染色体 (chrX: 70329160) 上 IL-2RG 基因存在 (c.675 (exon5) C>A) 半合错义突变, 进而导致氨基酸改变 (p.S225R (p.Ser225Arg) (NM-000206), 依据美国 ACMG (2019 版) 指南, 变异为可能致病 (依据 PM1+PM2+PP3+PS4-Suppoting), 且目前尚无数据库收录此突变。同时结合患儿家族中 7 例男婴均在出生不久后死亡, 符合诊断为 X-SCID。但由于多种原因无法获得其家系中其他成员的一代测序验证, 这是本研究的不足之处。从现有的家系调查来看, 患儿母亲的外祖母为初代携带者的可能性较大。为避免其家族中再降生 X-SCID 患儿, 需在孕前对其家系中所有女性进行携带者筛查, 对携带者在怀孕后采用三代试管技术进行阻断。

首次由 NOGUCHI 等^[8-9]将 X-SCID 的致病基因定位于 X 染色体 q13.1 上的 IL-2RG 基因区。IL-2RG 基因横跨由 8 个外显子组成的 4.5kb 的基因组 DNA, 编码 369 个氨基酸的蛋白质。到目前为止, 世界上已报道了 400 余种 IL-2RG 基因变异导致的 X-SCID。在受影响患者中发现的最常见的致病性变异是主要位于 IL-2RG 外显子 1 至 5 编码的细胞外显子的错义突变, 其次是无义突变和移码突变^[10]。IL-2R γ 由 IL-2RG 基因编码, 它不仅是 IL-2 受体的重要组成部分, 参与 IL-2 细胞信号的转导, 还作为重要细胞因子的共受体, 参与 IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 和 IL-21 等细胞因子的信号转导^[11-12]。IL-2RG 基因突变可致 IL-2R γ 缺失或功能缺陷, 会导致包括 IL-2 等多种细胞因子信号转导受阻。细胞因子 IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 等是 T 细胞、NK 细胞正常发育所必需的刺激因子, 这些细胞因子信号转导受阻后, 导致 T 淋巴细胞和 NK 淋巴细胞缺乏或显著降低; 细胞因子 IL-4 和 IL-21 等是 B 淋巴细胞发育后期所必需的, 信号转导受阻后, 导致 B 淋巴细胞发育功能缺陷, 免疫球蛋白产生缺乏或显著降低^[13]。本例患儿的细胞因子水平结果显示: 除 IL-6 和 IL-8 略有升高外, IFN- γ 和 IL-10 水平偏低, IL-2, IL-17, IL-4, TNF- α , INF- α , IL-5, IL-12p70 和 IL-1 均小于检测下限。IL-2 在体内是重要的 T 淋巴细胞的生长因子, 主要由 CD4+T 淋巴细胞产生, CD8+T 淋巴细胞和 NK 淋巴细胞也可以产生少量的 IL-2, 患儿 CD4+T 淋巴细胞、CD8+T 淋巴细胞和 NK 淋巴细胞数量明显减少, 相应的 IL-2 水平明显减低。IL-4 和 IL-5 被认为是由 T 淋巴细胞产生的 B 淋巴细胞分化因子, 具有诱导 B 淋巴细胞 Ig 类型转换的功能, 患儿 T 淋巴细胞数量明显减少, 相应的 IL-4 水平明显减低, 相应的 B 淋巴细胞无法分化成熟, 无法产生正常 Ig。IL-17 被认为是由

T淋巴细胞产生,包括 $\gamma\delta$ T,自然杀伤T和辅助性T17,患儿T淋巴细胞数量明显减少,相应的IL-17水平明显减低。IL-12p70, IL-1 β , TNF- α 和INF- α 的水平受到T细胞的调节,患儿T淋巴细胞数量明显减少,对应的水平明显减低。结合本例患儿的淋巴细胞亚群和免疫球蛋白的结果,本例X-SCID属于典型的免疫分析:T-B+NK-。

X-SCID的患儿不能进行活疫苗接种,本例患儿接种过卡介苗,在6月龄发生了严重的卡介苗感染:播散性卡介苗病(卡介苗脑病,卡介苗肺炎,卡介苗胰腺炎,卡介苗关节炎)。但PPD试验显示阴性,PPD试验是一种皮肤迟发型变态反应试验,可间接反应T细胞功能,存在结核感染而PPD试验阴性进一步提示患儿T细胞功能严重缺陷。

目前对于X-SCID患儿根本治疗主要是骨髓或造血干细胞移植、重建其免疫系统,在患儿发生危及生命的感染前及早进行骨髓或造血干细胞移植,也是提高生存率的关键^[14-15]。有研究表明,在出生后3个月对X-SCID患儿进行骨髓或造血干细胞移植,其移植生存率可达95%^[16]。本例患儿在出生后8月龄,进行了造血干细胞移植,截至目前患儿未发生移植物抗宿主病,外周血淋巴细胞计数和T淋巴细胞亚群计数均有稳步提升,整体情况较好。

目前,我国尚未开展SCID的筛查,虽然X-SCID患儿的发病率及其罕见,约为1/(50 000~10 000)^[17],但我国每年约分娩1 500万新生儿,基数大,诊断出的比例很少,可能与临床医生对本病的认识不足有关。因为X-SCID患儿出生时往往生命指标表现正常,但由于正常婴幼儿外周血淋巴细胞比例高于中性粒细胞,同时淋巴细胞中约70%~80%为T淋巴细胞,X-SCID患儿由于T淋巴细胞发育缺陷,数量缺乏,因此可通过血常规进行筛查,表现为白细胞计数正常,而淋巴细胞计数明显减少。如符合,临床医生应及时评估患儿的免疫功能。对于疑似病例尽早进行X-SCID基因筛查或者遗传咨询,可尽早明确诊断,不仅可以避免因接种活疫苗导致感染,还可以争取尽早进行骨髓或造血干细胞移植,提高生存率。

参考文献:

- [1] YEGANEH M, HEIDARZADE M, POURPAK Z, et al. Severe combined immunodeficiency: a cohort of 40 patients[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2008, 19(4): 303-306.
- [2] RAVICHANDRAN K S, BURAKOFF S J. The adapter protein Shc interacts with the interleukin-2 (IL-2) receptor upon IL-2 stimulation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(3): 1599-1602.
- [3] 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.
- [4] DE RAVIN S S, MALECH H L. Partially corrected X-linked severe combined immunodeficiency: long-term problems and treatment options[J]. *Immunologic Research*, 2009, 43(1/3): 223-242.
- [5] NOTARANGELO L D. Primary immunodeficiencies[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 125: S182-94.
- [6] ZHANG Zhiyong, THRASHER A J, ZHANG Fang. Gene therapy and genome editing for primary immunodeficiency diseases[J]. *Genes & Diseases*, 2020, 7(1): 38-51.
- [7] XIA Yu, HE Tingyan, LUO Yin, et al. Targeted next-generation sequencing for genetic diagnosis of 160 patients with primary immunodeficiency in South China[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2018, 29(8): 863-872.
- [8] NOGUCHI M, YI H, ROSENBLATT H M, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans[J]. *Cell*, 1993, 73(1): 147-157.
- [9] PUCK J M, DESCHÊNES S M, PORTER J C, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain maps to Xq13.1 and is mutated in X-linked severe combined immunodeficiency, SCIDX1[J]. *Human Molecular Genetics*, 1993, 2(8): 1099-1104.
- [10] LIM C K, ABOLHASSANI H, APPELBERG S K, et al. IL-2RG hypomorphic mutation: identification of a novel pathogenic mutation in exon 8 and a review of the literature[J]. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*, 2019, 15: 2.
- [11] 张慧,袁远宏,欧阳文献,等. IL-2RG基因新突变致重症联合免疫缺陷病的临床表型和基因分析[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(8):591-593.
ZHANG Hui, YUAN Yuanhong, OUYANG Wenxian, et al. Clinical phenotype and gene analysis of severe combined immunodeficiency caused by novel mutation of IL-2RG gene[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2019, 37(8):591-593.
- [12] LEONARD W J, LIN Jianxin, O'SHEA J J. The γ c family of cytokines: basic biology to therapeutic ramifications[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 832-850.
- [13] LIN Jianxin, LEONARD W J. The common cytokine receptor γ chain family of cytokines[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(9): a028449.
- [14] BURROUGHS L, WOOLFREY A. Hematopoietic cell transplantation for treatment of primary immune deficiencies[J]. *Cellular Therapy and Transplantation*, 2010, 2(8): 10.3205/ctt-2010-en-000077.01.
- [15] DEAL C, THAULAND T J, STIEHM E R, et al. Intact B-Cell signaling and function with host B-Cells 47 years after transplantation for X-SCID[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11:415.

- [16] 刘朴宁, 李虹, 李强. 白细胞介素-2受体共同 γ 链基因突变致X-连锁重症联合免疫缺陷病的临床分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10(3): 70-74.
LIU Poning, LI Hong, LI Qiang. Gene mutation of interleukin-2 receptor common gamma chain in four male infants with X-linked severe combined immunodeficiency[J]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics (Electronic Edition), 2014, 10(3): 70-74.
- [17] DIAMOND C E, SANCHEZ M J, LABELLE J L. Diagnostic criteria and evaluation of severe combined immunodeficiency in the neonate[J]. Pediatric Annals, 2015, 44(7): e181-e187.
收稿日期: 2024-03-06
修回日期: 2024-04-10
-
- (上接第52页)
- [10] 陈映含. 糖尿病肾脏病患者血清Let-7d mRNA的相对表达量与肾功能进展的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 77-81.
CHEN Yinghan. Study on the correlation between relative expression of serum Let-7d mRNA and renal function progression in patients with diabetic nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 77-81.
- [11] KAHN R M, GORDHANDAS S, MADDY B P, et al. Universal endometrial cancer tumor typing: how much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population?[J]. Cancer, 2019, 125(18): 3172-3183.
- [12] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID H R, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [13] MORIDIKIA A, MIRZAEI H, SAHEBKAR A, et al. MicroRNAs: potential candidates for diagnosis and treatment of colorectal cancer [J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233(2): 901-913.
- [14] LU Nanhang, WEI Chuanyuan, QI Fazhi, et al. Hsa-let-7b suppresses cell proliferation by targeting UHRF1 in melanoma[J]. Cancer Investigation, 2020, 38(1): 52-60.
- [15] TANG Huan, MA Meng, DAI Jie, et al. MiR-let-7b and miR-let-7c suppress tumorigenesis of human mucosal melanoma and enhance the sensitivity to chemotherapy [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2019, 38(1): 212.
- [16] LIU Yujie, HU Xing, HU Liang, et al. Let-7i-5p enhances cell proliferation, migration and invasion of ccRCC by targeting HABP4[J]. BMC Urology, 2021, 21(1): 49.
- [17] 邹震海, 程琪, 李中, 等. MiR-let-7g-3p靶向HMGB2调控膀胱癌细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(9): 1335-1343.
ZOU Zhenhai, CHENG Qi, LI Zhong, et al. MicroRNA let-7g-3p regulates proliferation, migration, invasion and apoptosis of bladder cancer cells by targeting HMGB2 [J]. Journal of Southern Medical University, 2022, 42(9): 1335-1343.
- [18] 龙玲艳, 王晴, 张蓓. MiR-let-7b, IMP3, HMGA2在宫颈鳞癌中的表达及临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 539-546.
LONG Lingyan, WANG Qing, ZHANG Bei. Expression and clinical significance of miR-let-7b, IMP3, and HMGA2 in cervical squamous cell carcinoma [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(3): 539-546.
- [19] 董玉科, 李玉杰, 黄炜, 等. 喉癌组织中Let-7a表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(7): 1055-1057.
DONG Yuke, LI Yujie, HUANG Wei, et al. Expression of Let-7a in laryngeal carcinoma and its clinical significance[J]. Practical Journal of Cancer, 2023, 38(7): 1055-1057.
- [20] ZHAO Shuangshuang, CHEN Lingli, ZANG Yuqin, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome[J]. International Journal of Cancer, 2022, 150(1): 7-17.
- [21] 高显华, 张卫, 刘连杰, 等. 林奇综合征的筛查策略和综合应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(7): 684-688.
GAO Xianhua, ZHANG Wei, LIU Lianjie, et al. Comprehensive application of various screening strategies of Lynch syndrome[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2019, 22(7): 684-688.
- [22] 慕庆玲, 夏宝国, 刘莹, 等. MMR蛋白在Lynch综合征相关子宫内膜癌初筛中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(7): 495-497.
MU Qingling, XIA Baoguo, LIU Ying, et al. Application of MMR protein in primary screening of Lynch syndrome-related endometrial carcinoma[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2019, 28(7): 495-497.
- [23] 郗智萍, 周洁, 庄晓丹, 等. MMR蛋白表达结合林奇综合征肿瘤家族史在林奇综合征相关子宫内膜癌筛查中的临床应用[J]. 中国现代医药杂志, 2022, 24(09): 1-5.
QIE Zhiping, ZHOU Jie, ZHUANG Xiaodan, et al. Clinical application of MMR protein expression combined with Lynch syndrome tumor family history in Lynch syndrome associated endometrial cancer screening[J]. Modern Medicine Journal of China, 2022, 24(9): 1-5.
- 收稿日期: 2023-09-20
修回日期: 2023-12-27