

中性粒细胞胞外诱捕网在儿童系统性 红斑狼疮的研究进展

李璐 综述 傅海东 审校

(浙江大学医学院附属儿童医院肾内科, 浙江 杭州 310000)

[摘要] 中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 是一种不同于细胞凋亡或坏死的细胞死亡形式, 其形成和降解之间的失衡被认为与系统性红斑狼疮 (SLE) 等自身免疫性疾病的活动程度密切相关。来自烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADPH) 氧化酶途径或线粒体 DNA (mtDNA) 途径的活性氧 (ROS) 被认为对 NETs 形成的初始阶段至关重要。中性粒细胞异常激活导致大量双链 DNA (dsDNA) 等自身抗原暴露, 或其自身抗原不能及时清除, 均可诱导自身抗体识别形成免疫复合物并沉积在局部组织, 进而诱导浆细胞样树突状细胞 (pDCs) 分泌干扰素 α (IFN- α) 等炎症因子引发内皮细胞损伤。本文对 NETs 在 SLE 发病机制中的作用进行综述, 以期儿童 SLE 的诊断和靶向治疗提供理论基础。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(3): 251-254]

[关键词] 中性粒细胞胞外诱捕网; 线粒体 DNA 途径; 系统性红斑狼疮; 儿童

Research advances in the role of neutrophil extracellular traps in childhood-onset systemic lupus erythematosus

LI Lu, FU Hai-Dong. Department of Nephrology, Children's Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310000, China (Email: luli1988@zju.edu.cn)

Abstract: Neutrophil extracellular traps (NETs) represent a form of cell death distinct from apoptosis or necrosis. The imbalance between the formation and degradation of NETs has long been considered to be closely associated with the activity of autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE). Reactive oxygen species derived from the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase pathway or mitochondrial DNA pathway play a key role in the primary stage of NETs formation. The exposure or delayed degradation of abundant autoantigens, such as double-strand DNA, caused by abnormal activation of neutrophils can induce autoantibody to form immune complexes that deposit in local tissues and then induce the plasmacytoid dendritic cells to secrete the interferon alpha and other inflammatory factors. Those inflammatory factors will eventually cause endothelial cell injury. In order to provide a theoretical basis for targeted therapy and diagnosis of childhood-onset SLE, this paper reviews the role of NETs in the pathogenesis of SLE.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(3): 251-254]

Key words: Neutrophil extracellular trap; Mitochondrial DNA pathway; Systemic lupus erythematosus; Child

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以自身抗体产生和免疫复合物沉积为主要特点的自身免疫性疾病。儿童系统红斑狼疮 (childhood-onset systemic lupus erythematosus, cSLE) 发生率较成人低, 每 10 万名儿童中有 6~30 名 cSLE 患儿, 但严重程度更高, 脏器损伤和药物负担也更大^[1]。因此, 了解 SLE 的发病机制对于 cSLE 的管理至关重要。近年来, 固有免疫细

胞, 包括树突状细胞 (dendritic cell, DC)、中性粒细胞 (neutrophil, NEU) 等在自身免疫性疾病中的作用越来越受到关注。中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 是 Brinkmann 等^[2]于 2004 年首次报道的一种中性粒细胞杀菌机制, 激活后的中性粒细胞凋亡或者坏死可释放出一种由 DNA 和组蛋白等构成的纤维网状结构, 它可捕获病原微生物并对其消化加工而起到杀菌作

用,而中性粒细胞因为 NETs 释放而导致的特殊形式细胞死亡的过程称为中性粒细胞胞外诱捕网过程(neutrophil extracellular traposis, NETosis)。NETosis 伴有大量胞内和核内自身抗原暴露,长期的 NETosis 形成与降解失衡可能是导致 SLE 患者系统性损伤的原因^[3-4]。本综述介绍两种 NETs 致病机制假说,并重点阐述其在 SLE 中作用。

1 NETs 的致病机制假说

1.1 NETs 的形成和活化异常

NETosis 的特征在于激活的中性粒细胞形成氧爆发和特殊形式的细胞死亡^[4]。它分为两个连续的步骤:1)中性粒细胞对病原体趋化及吞噬形成早期 NETosis;2)细胞质、细胞膜破裂,核酸和颗粒蛋白复合物释放到胞外并展开成纤维网状结构,形成晚期自杀性的 NETosis^[5-6]。早期的 NETosis 至关重要,通常由金黄色葡萄球菌感染介导的补体受体和 Toll 样受体 2(Toll like receptor-2, TLR2)诱导激活^[7-8],以及由大肠杆菌感染直接介导的 Toll 样受体 4(Toll like receptor-4, TLR4)或间接介导的 TLR4 激活血小板诱导激活^[5,9]。此外,由胆固醇结晶诱导的晚期自杀性 NETosis 不仅可导致中性粒细胞释放 NETs 并活化巨噬细胞产生白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),白介素-18(interleukin-18, IL-18),而且在炎症小体激活后胆固醇结晶还会通过与巨噬细胞膜表面蛋白(如 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、CD14、CD36)结合诱导动脉粥样硬化斑块形成^[10-11]。而巨噬细胞分泌的 IL-1 β 、IL-18 可诱导激活固有免疫系统,包括中性粒细胞 NETosis 的发生。类似现象在 NETs 活化浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)介导的 I 型干扰素 α (interferon- α , IFN- α)分泌过程中也有发现^[12-13]。肽酰基精氨酸脱亚胺酶-4(peptidylarginine deiminases-4, PAD-4)、微管聚合、肌动蛋白和自噬等介导的组蛋白瓜氨酸化途径也参与 NETosis 形成^[14-15]。

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是 NETosis 形成的关键因子。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶和线粒体呼吸链是 ROS 的两个不同来源途径^[16]。NADPH 的氧化酶抑制剂二联

苯碘(diphenyleneiodonium, DPI)可以阻止 NETs 的发生^[17]。此外,慢性肉芽肿患者体内的中性粒细胞因具有 NADPH 氧化酶突变,也不能形成 NETs^[18]。Lood 等^[19]发现,线粒体可在免疫复合物介导下去极化而诱导 ROS 生成,更重要的是可引发线粒体向细胞表面动员外排线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA),并通过自身介导的 ROS 氧化 mtDNA;该研究还表明,mtDNA 在 NETosis 过程中氧化,而氧化的 mtDNA 在诱导编码促炎细胞因子 mRNA 转录的作用中更具活性。

1.2 NETs 的降解途径异常

NETs 是由 DNA 骨架所构成的复合物,因此脱氧核糖核酸酶(deoxyribonuclease, DNase)可能参与 NETs 的降解途径。2010 年, Hakkim 等^[20]发现 SLE 患者血清中的 DNase I 负责降解 NETs,但部分血清中的 NETs 未得到显著降解;进一步在血清中加入微球菌核酸酶后,部分患者的 NETs 可降解。这可能与血清中存在 DNase I 抑制剂或者 DNA 保护性抗体有关。Leffler 等^[21]研究发现补体 C1q 可与 NETs 大量结合而保护 NETs 免遭降解;部分 SLE 患者抗双链 DNA 抗体水平升高,并与 NETs 的 DNA 结合,使其降解受损^[13-22]。对于 NETs 的清除,一些不具备吞噬作用的细胞也可能参与,如纤维母细胞和内皮细胞的膜表面表达 A 型清道夫受体可直接识别 DNA 并使其内化降解^[23]。

2 NETs 在 SLE 发病机制中的作用

通过肽酰精氨酸脱亚胺酶抑制剂和细胞外氧化线粒体 DNA 方式诱导狼疮易发小鼠,最终导致 NETs 的形成^[19]。然而, Campbell 等^[24]发现, Nox2(NADPH 的亚单位)缺陷的 MRL FasLpr 小鼠的中性粒细胞不能进行 NETosis,而且狼疮易感症状加剧。这表明, Nox2 依赖的 NETosis 并不是狼疮和 NADPH 氧化酶的驱动因素,而是起到保护作用。类似的矛盾现象也在血管炎研究有所报道^[25]。

Midgley 等^[26-28]研究显示, cSLE 患者的中性粒细胞在体外经历了一个加速的自发凋亡过程,可能与 SLE 患者的血清利于凋亡有关。而中性粒细胞凋亡将导致核 ds-DNA、抗菌肽 LL-37 等抗原表达增加,进而促进自身抗体产生并诱导 NETs 生成,进一步激活 pDCs 产生 IFN- α 。反之, IFN- α

又可诱导中性粒细胞更多的核抗原暴露及 NETs 生成。Garcia-Romo 等^[29]研究表明, cSLE 患儿的抗核糖核蛋白 (ribonucleoprotein, RNP) IgG 也可导致中性粒细胞释放 NETs, 而 NETs 则激活 pDCs 分泌 IFN- α 。

SLE 患者单个核细胞中的低密度粒细胞 (low density granulocytes, LDGs) 百分比增加^[30]。LDGs 吞噬能力缺陷却具更强的刺激 pDCs 分泌 IFN- α 的能力和对内皮细胞的损伤能力^[31]。Carmona-Rivera 等^[32]研究表明, LDGs 介导的内皮损伤与诱导基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 外化激活 MMP-2 相关, 而且 SLE 患者血清 MMP-9 和抗 MMP-9 自身抗体的免疫复合物能诱导 NETosis 并增强 MMP-9 活性。

狼疮患者的免疫复合物沉积在皮肤、关节、小血管、肾小球等部位, 可被补体系统识别攻击, 导致局部组织坏死从而引发急慢性炎症表型, 或自身抗体直接与组织细胞抗原结合导致机体多系统受累。NETs 作为一种宿主防御机制, 对狼疮患者所致的系统损伤以末端小血管内皮细胞损伤最常见, 并可促进血栓形成^[25]。除小血管受累以外, 各种炎症的病理过程中均可观察到 NETs 沉积, 且 NETs 沉积与血浆和血清中的循环无细胞 DNA (circulating cell-free DNA, cfDNA) 水平相关^[33-34]。有研究^[35]证明中性粒细胞释放 NETs 会直接导致 cfDNA 水平提高, 并进一步形成 DNA 免疫复合物诱导 pDCs 等分泌 IFN- α , 因此 cfDNA 相比 IFN- α 更适合用于监测 SLE 等自身免疫疾病活动程度和疗效评估。但 Truszevska 等^[36]认为 SLE 患者 cfDNA 水平异常升高与各种抗体滴度有关, 与疾病活动程度无关。

3 调控 NETs 对 SLE 的影响

调控 NETs 作为 SLE 的一种潜在治疗手段目前还处在临床前试验阶段, 比如基质金属蛋白酶抑制剂可以抑制 LDGs 介导的 MMP-9 对内皮细胞 MMP-2 的激活, 因此可用于 SLE 治疗^[32]。Wang 等^[37]研究表明, 二甲双胍可下调 mtDNA-pDCs-IFN α 通路并抑制 PMA 诱导的 NETs 形成, 缩短激素疗程并降低 SLE 复发率。Pieterse 等^[38]发现, 组蛋白乙酰化可增强 SLE 患者 NETs 的免疫刺激潜能, 而

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 抑制剂如菌素 A (trichostatin A, TSA) 可以非竞争性地抑制 HDACs 而抑制组蛋白乙酰化, 可能成为 SLE 的一种治疗手段。Huang 等^[39]发现, 重组乳脂球表皮生长因子 8 能下调 SLE 患者中性粒细胞 CXCR2 表达, 减少中性粒细胞迁移和 NETs 产生。此外, Handono 等^[40]发现, 维生素 D 可抑制 SLE 患者 NETosis 介导的中性粒细胞早期凋亡, 从而减少 NETs 所致的内皮损伤。

4 总结与展望

NETs 是一种不同于凋亡或坏死的细胞死亡形式, 展现出独特的宿主防御机制。然而, 在儿童自身免疫性疾病中, 如 cSLE、类风湿性关节炎、ANCA 相关血管炎等, 通常可观察到 NETs 的过度生成^[41]。过度生成的 NETs 会通过暴露自身抗原诱导并释放大量自身抗体和干扰素, 激活补体级联反应, 从而参与到自身免疫性疾病的发病机制。而且 cSLE 的活动程度和肾脏受累与 NETs 关系密切。因此, NETs 可能作为监测 SLE 疾病活动程度、预测 IFN- α 水平的指标^[42]。但目前 NETs 的研究还处在起步阶段, 淋巴细胞刺激诱导 DNA 释放也与 NETosis 现象极其相似, 自身免疫性疾病的发病机制变得更为复杂^[43]。最近有研究^[44-45]指出, 通过遗传学方法敲除 NADPH 氧化酶功能亚单位或者药理学抑制 NADPH 氧化酶对于狼疮小鼠的发病没有影响, 对于肾小球肾炎模型小鼠的终末器官损伤也没有影响。这直接挑战了 NETs 促进 SLE 自身免疫和靶器官损伤的概念, 正如缺乏 NADPH 氧化酶的慢性肉芽肿患者也很少发生 SLE。因此, NETs 在 SLE 等自身免疫性疾病发病机制的作用还需进一步研究, 以期 SLE 的治疗提供新的治疗靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2009, 5(4): 391-403.
- [2] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [3] Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(3): 173-182.
- [4] Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, et al. Neutrophil

- extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity[J]. *Blood*, 2012, 120(15): 3007-3018.
- [5] Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes[J]. *Immunity*, 2010, 33(5): 657-670.
- [6] Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it[J]. *Blood*, 2013, 122(16): 2784-2794.
- [7] Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8): 519-531.
- [8] Pilsczek FH, Salina D, Poon KK, et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to staphylococcus aureus[J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7413-7425.
- [9] Hu N, Westra J, Kallenberg CG. Dysregulated neutrophil—endothelial interaction in antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitides: implications for pathogenesis and disease intervention[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(9): 536-543.
- [10] Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis[J]. *Science*, 2015, 349(6245): 316-320.
- [11] Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure[J]. *Science*, 2013, 339(6116): 161-166.
- [12] Mitroulis I, Kambas K, Chrysanthopoulou A, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1 and autophagy-related signaling in gout[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e29318.
- [13] Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(73): 73-92.
- [14] Li P, Li M, Lindberg MR, et al. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(9): 1853-1862.
- [15] Rother N, Pieterse E, Lubbers J, et al. Acetylated histones in apoptotic microparticles drive the formation of neutrophil extracellular traps in active lupus nephritis[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1136.
- [16] Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(12): 691-699.
- [17] Gupta AK, Joshi MB, Philippova M, et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(14): 3193-3197.
- [18] Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*, 2007, 176(2): 231-241.
- [19] Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease[J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 146-153.
- [20] Hakkim A, F rnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(21): 9813-9818.
- [21] Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease[J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3522-3531.
- [22] Zykova SN, Tveita AA, Rekvig OP. Renal Dnase1 enzyme activity and protein expression is selectively shut down in murine and human membranoproliferative lupus nephritis[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12096.
- [23] Wermeling F, Chen Y, Pikkarainen T, et al. Class A scavenger receptors regulate tolerance against apoptotic cells, and autoantibodies against these receptors are predictive of systemic lupus[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2259-2265.
- [24] Campbell AM, Kashgarian M, Shlomchik MJ. NADPH oxidase inhibits the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(157): 157ra141.
- [25] S derberg D, Segelmark M. Neutrophil extracellular traps in vasculitis, friend or foe?[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(1): 16-23.
- [26] Midgley A, McLaren Z, Moots RJ, et al. The role of neutrophil apoptosis in juvenile systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(8): 2390-2401.
- [27] Midgley A, Beresford MW. Cellular localization of nuclear antigen during neutrophil apoptosis: mechanism for auto-antigen exposure?[J]. *Lupus*, 2011, 20(6): 641-646.
- [28] Midgley A, Beresford MW. PREs-FINAL-2339: Blocking interferon alpha signaling can reduce neutrophil extracellular trap formation in juvenile onset systemic lupus erythematosus[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2013, 11(Suppl 2): 329.
- [29] Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducer of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(73): 73ra20.
- [30] Bennett L, Palucke AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood[J]. *J Exp Med*, 2003, 197(6): 711-723.
- [31] Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity[J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(4): 455-463.
- [32] Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7): 1417-1424.
- [33] Sur Chowdhury C, Giaglis S, Walker UA, et al. Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(3): R122.
- [34] Wang Y, Xiao Y, Zhong L, et al. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 and augmented NETosis are closely associated with beta-cell autoimmunity in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4239-4248.
- [35] Bai Y, Tong Y, Liu Y, et al. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(1): 1-10.

- [36] Truszevska A, Foronczewicz B, Paczek L. The role and diagnostic value of cell-free DNA in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(2): 330-336.
- [37] Wang H, Li T, Chen S, et al. Neutrophil extracellular trap mitochondrial DNA and its autoantibody in systemic lupus erythematosus and a proof-of-concept trial of metformin[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(12): 3190-3200.
- [38] Pieterse E, Hofstra J, Berden J, et al. Acetylated histones contribute to the immunostimulatory potential of neutrophil extracellular traps in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 179(1): 68-74.
- [39] Huang W, Wu J, Yang H, et al. Milk fat globule-EGF factor 8 suppresses the aberrant immune response of systemic lupus erythematosus-derived neutrophils and associated tissue damage[J]. Cell Death Differ, 2017, 24(2): 263-275.
- [40] Handono K, Sidarta YO, Pradana BA, et al. Vitamin D prevents endothelial damage induced by increased neutrophil extracellular traps formation in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Acta Med Indones, 2014, 46(3): 189-198.
- [41] Giaglis S, Hahn S, Hasler P. "The NET Outcome": Are neutrophil extracellular traps of any relevance to the pathophysiology of autoimmune disorders in childhood?[J]. Front Pediatr, 2016, 4: 97.
- [42] Midgley A, Watson L, Beresford MW. New insights into the pathogenesis and management of lupus in children[J]. Arch Dis Child, 2014, 99(6): 563-567.
- [43] Rocha Arrieta YC, Rojas M, Vasquez G, et al. The lymphocytes stimulation induced DNA release, a phenomenon similar to NETosis[J]. Scand J Immunol, 2017, 86(4): 229-238.
- [44] Gordon RA, Herter JM, Rosetti F, et al. Lupus and proliferative nephritis are PAD4 independent in murine models[J]. JCI Insight, 2017, 2(10): 92926.
- [45] Jacob CO, Yu N, Yoo DG, et al. Haploinsufficiency of NADPH oxidase subunit neutrophil cytosolic factor 2 is sufficient to accelerate full-blown lupus in NZM 2328 Mice[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(8): 1647-1660.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

第二届国际脑瘫基因组学联盟 (ICPGC2018) 学术会议通知

第二届国际脑瘫基因组学联盟学术会议将于2018年4月12~15日在中国郑州举办。本次会议将汇聚儿童神经病学、儿童康复学、新生儿医学、围产医学等相关领域的国际著名医生以及神经科学、遗传学、生物信息学、儿童健康管理等方面的国际专家,针对儿童脑瘫的危险因素、病因、早期筛查、精准诊断、登记与管理、临床前转化研究等方面进行研讨,为从事儿童脑瘫及神经系统发育障碍性疾病的临床医生、科研工作者、研究生提供一个交流与合作的平台。本次会议将致力于促进临床数据和科研成果等信息的共享,提高脑瘫的早期诊断以及早期干预效果。本次会议涵盖面广、内容丰富、可接纳的人数有限,欢迎各位同仁积极投稿,尽早注册。会议详细信息以及投稿、注册、旅馆预定等信息请访问会议网址 <http://icpgc2018.medmeeting.org>。

国际脑瘫基因组学联盟
郑州大学第三附属医院
复旦大学生物医学研究院
2018年1月12日

