

专家讲座

3月龄内婴儿原发性免疫缺陷病的诊断方案建议

余加林 赵晓东 郭杨杨 何书娟

(重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400016)

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency disease, PID)是指由遗传因素所致的免疫细胞和免疫分子缺陷引起的免疫反应缺陷或降低,导致机体抗感染免疫功能低下的一组临床综合征。虽然PID的临床表现多样且缺乏特异性,但是又具有共同特征:反复发生慢性、难治性感染,易患自身免疫性疾病和恶性肿瘤,致死及致残率高等。目前,关于PID的发病率尚无确切的资料,国外报道有明显症状的PID可高达1/2000活产婴,尚未包括通常无症状的选择性IgA缺陷、甘露糖凝集素缺陷等轻型免疫缺陷,且很多患儿常在婴幼儿时期夭折,因此实际发病率应更高。而我国仅有极少部分PID患儿得到确诊,尚无确切的资料显示我国PID患儿的发病率,如按国外的发病率推算,我国应有存活PID患儿数万例,但实际临床诊断者可能不足1/10,采用分子手段(蛋白质或基因水平)明确的病例更微乎其微^[1]。PID患儿因其反复感染的特点,尤其常见于呼吸道及消化道感染,故绝大部分患儿就诊于呼吸科和消化内科,而非免疫专科医师对该病的认识不足,使得误诊、漏诊及延误治疗的情况突出。而另一方面,免疫重建时间与患儿预后密切相关,有相关报道显示,对于严重联合免疫缺陷病,若在生后3个月内进行造血干细胞移植,患儿的存活率接近95%,而生后3个月后进行造血干细胞移植,存活率下降至76%;不仅仅是严重联合免疫缺陷病,湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征(WAS)及慢性肉芽肿病的预后也与免疫重建的时间密切相关^[2]。对3月龄内婴儿进行PID的临床识别及筛查,是PID得以早期诊断和治疗的关键,将对降低其病死率及改善其生活质量起到积极作用。

1 PID 概述

1.1 PID 的分类

自1952年发现X连锁无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia, XLA)以来,目前已发现的PID临床表型超过250种,其中超过240种已经明确分子遗传学基础^[3-4]。参照2014年免疫学会国际联合会(International Union of Immunological Societies, IUIS)关于PID的分类标准,将PID分为九大类^[3]:(1)联合免疫缺陷病;(2)有典型临床表现的联合免疫缺陷综合征;(3)以抗体缺陷为主的免疫缺陷;(4)免疫调节失衡性疾病;(5)先天性吞噬细胞数量和/或功能缺陷;(6)固有免疫缺陷;(7)自身炎症反应性疾病;(8)补体缺陷;(9)拟表型原发性免疫缺陷病。

1.2 PID 的早期预警症状

在2003年由Jeffrey Model基金会根据临床研究提出了10条PID预警症状^[5],即:(1)1年内发生 ≥ 8 次耳部感染;(2)1年内发生 ≥ 2 次严重鼻窦感染;(3)口服抗生素治疗2个月以上无明显疗效;(4)1年内患过 ≥ 2 次肺炎;(5)婴儿期生长发育迟滞;(6)反复深部组织或脏器脓肿;(7)持续性鹅口疮或皮肤真菌感染;(8)需静脉使用抗生素治疗才能清除感染;(9)超过2次深层感染(败血症);(10)PID家族史。其中,对于新生儿期患儿最具有提示意义的是PID家族史。在反复的临床实践中,有学者发现上述十大预警症状主要针对的是具有抗体缺陷的儿童及青少年患者,并不能完全识别所有具有PID潜在的患儿,且绝大多数严重的PID患儿在生后早

[收稿日期] 2016-08-31; [接受日期] 2016-09-28

[作者简介] 余加林,男,博士,教授。

期已出现临床表现,如严重联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency disease, SCID)、噬血细胞淋巴组织细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)、X连锁多内分泌腺病伴免疫失调综合征(immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome, IPEX)、慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)、湿疹、WAS等,故建议用12条预警症状评估婴儿期PID^[6],即:(1)严重的和/或持续的真菌感染(如鹅口疮、肺孢子虫肺炎)、病毒感染(如呼吸道合胞病毒)或细菌感染;(2)接种活疫苗后发生不良反应,尤其是接种卡介苗;(3)持续的糖尿病或其他自身免疫性和/或炎症性表现;(4)有败血症样临床表现但未分离出病原菌;(5)广泛的皮肤损害;(6)持续性腹泻;(7)先天性心脏病(伴异常面孔表现);(8)脐带脱落延迟(>30 d);(9)有PID家族史或家族中有因感染致早期夭折病史;(10)持续淋巴细胞减少(<2500个/mm³)或其他血细胞减少,或在无明确感染情况下白细胞数增高;(11)伴或不伴惊厥的低钙血症;(12)胸部X线示胸腺影缺如。重庆医科大学附属儿童医院也于近年提出过我国PID早期识别线索^[7]:(1)活疫苗接种后感染;(2)慢性破坏性气道感染;(3)反复皮肤软组织感染;(4)男性、早发、血小板顽固性减少;(5)婴儿期外周血淋巴细胞计数明显降低(<3.0×10⁹/L);(6)男性婴儿糖尿病伴严重水样腹泻;(7)男性重症EB病毒感染;(8)婴幼儿HLH;(9)良性淋巴结、脾脏肿大伴自身免疫反应;(10)严重过敏伴高IgE现象。

1.3 3月龄内婴儿PID的一般诊断程序

1.3.1 临床表现 PID的临床表现由于病因不同而极为复杂,但其具有共同特征,即反复感染、易患肿瘤和自身免疫性疾病,其中反复、严重、持久的感染是3月龄内婴儿PID最常见的症状。回顾性分析重庆医科大学附属儿童医院收治的发病年龄<3个月的149例PID患儿^[8],发现以肺部感染、发热、腹泻为主要感染表现,尤以肺部感染突出,占83.89%,有发热者69例(46.31%),迁延性腹泻22例(14.77%),慢性腹泻19例(12.75%),且虽都有感染的共同特点,但每种类型的PID其感染有其各自的特征。例如其中具有早发顽固性

腹泻伴有生长落后临床表现的小婴儿应怀疑IPEX综合征,尤其是新生儿期表现出严重的水样泻,且予腹泻奶粉喂养、止泻等治疗无效,肠黏膜活检提示黏膜萎缩、淋巴细胞浸润及抗黏膜蛋白自身抗体增多,对于此类患儿应提高警惕^[9]。除了反复感染以外,出现男性新生儿早发血小板顽固性减少、新生儿期发生的皮肤过敏症、甲状旁腺功能减退所致的新生儿低血钙手足抽搐、先天性心血管异常及面部形态异常等表现也应提高警惕,予以进一步病史采集及实验室筛查。

1.3.2 既往史 我国新生儿出生后常规接种的卡介苗是减毒活疫苗,若接种后出现异常反应,尤其是播散性卡介苗病应引起高度重视,这种卡介苗不良反应与输血及血制品引起的不良反应如移植物抗宿主反应常提示细胞免疫或联合免疫缺陷^[10]。3月龄内婴儿由于有来自母体的免疫力,一般在6个月内不会发生麻疹及水痘病,但若母体既往未感染过麻疹,新生儿也无被动免疫,或是母亲在分娩前或分娩后1周患水痘,新生儿也有出现麻疹及水痘病的可能,若病情严重,常提示细胞免疫缺陷。另外,脐带延迟脱落(>30 d)是黏附分子缺陷的重要线索。与此同时,还应注意排除使用免疫抑制剂、肾病综合征、病毒感染等引起的继发性免疫功能低下。

1.3.3 家族史 接近半数PID有家族史,因此家族中曾有因感染死于婴幼儿时期者或有反复感染者是诊断3月龄内婴儿PID的重要线索。约有30%的SCID患儿的家长卡介苗接种后发生分枝杆菌播散性感染。Roxo-Junior等^[11]研究表明,有严重甚至致命性卡介苗接种不良反应的家族史是早期诊断SCID或其他严重PID的重要预警信号。X连锁PID更为明显,通常可问及母系男性早年夭折史,但常染色体隐性遗传的PID家族史则很难有阳性发现。一旦发现家族中有可疑为PID患儿,则应进行家谱调查。但该PID患儿也可能是基因突变的开始者,家族中并无类似患者。同时还应了解家族中是否有患自身免疫性疾病及肿瘤患者,以帮助评估诊断该患儿病情。

1.3.4 体格检查 患有PID的3月龄内婴儿感染严重或反复发作,故可出现营养不良,轻-中度贫血,体重下降或不增,发育迟缓,肝脾大,还可能存在皮肤疖肿、瘢痕、口腔炎、牙周炎和

鹅口疮等感染证据。重庆医科大学儿童医院发病年龄 <3 个月的 149 例 PID 中, 最常见的阳性体征是皮疹, 占 27.52% (41 例), 其次是肝脏肿大 (24.83%, 37 例), 出血倾向 35 例 (23.49%), 脾脏肿大 25 例 (16.78%), 湿疹 24 例 (12.62%), 浅表淋巴结肿大 16 例 (10.74%), 营养发育落后 7 例 (4.70%), 其中 WAS 综合征以皮肤出疹性改变 (包括皮疹和湿疹) 及出血倾向为突出表现^[8]。B 细胞缺乏者的周围淋巴组织如扁桃体和淋巴结变小或缺如。Omenn 综合征、X-连锁淋巴组织增生性疾病患儿全身淋巴结肿大^[10]。另外, 当新生儿及小婴儿出现营养不良、贫血、体重不增或下降及鹅口疮等感染相关证据时也应考虑 PID, 对临床表现及病史提示 PID 的患儿体格检查时则应注意这些体征。

1.3.5 初步筛查 当临床怀疑 PID 时, 可根据其病史、体征及家族史选择相应的实验室检查进行初步筛查。美国 PID 信息中心推荐的 4 项实验室筛查步骤: (1) 外周血白细胞计数和分类计数及血清 IgG、IgM、IgA 定量 (与年龄相配); (2) 特异性抗体反应 (白喉、破伤风) 及肺炎疫苗注射反应 (接种前后比较, >3 岁儿童); (3) IgG 亚类分析; (4) 补体筛查 (CH50、C3、C4、AH50)、酶 (ADA、PNP)、吞噬细胞功能 (标记、移动、吞噬)、NK 细胞毒性、抗新抗原的抗体、细胞因子及其受体和基因学分析^[12]。因此, 在 3 月龄内婴儿 PID 诊断中的初步筛查可归纳如下。

(1) B 细胞缺陷: 初筛可选择 IgG、IgM、IgA 水平、同族凝集素、嗜异凝集素、抗链球菌溶血素 O 抗体、IgG 亚类水平、侧位 X 线片咽部腺样体影。由于新生儿年龄特点, 免疫球蛋白和抗体水平多有生理性低下, 此非怀疑 PID 线索, 需在 2~3 岁后复查确定。另外, 进一步检查可选择外周血成熟 B 细胞计数 (CD19 或 CD20) 早期发现抗体缺陷。

(2) T 细胞缺陷: 初筛可选择外周淋巴细胞计数及形态、胸部 X 线片胸腺影、迟发皮肤超敏反应。进一步检查可选择 T 细胞亚群计数 (CD3、CD4、CD8)、丝裂原增殖反应或淋巴细胞培养、人类白细胞抗原配型、染色体分析。

(3) 吞噬细胞缺陷: 初筛可选择中性粒细胞

计数、四唑氮兰试验、呼吸风暴试验。进一步检查可选择化学发光试验、特殊形态学、移动和趋化性、吞噬功能测定、杀菌功能测定等。

(4) 补体缺陷: 初筛可选择血清总补体溶血活性及 C3、C4 水平。进一步检查包括调理素测定、各补体成分测定、补体活化成分测定、同种异体分析等。

另外, 流式细胞术诊断 PID 具有需血量小, 简便快速, 特异性高等特点, 特别适用于 PID 的初步筛查, 若 T 细胞、B 细胞减少和 NK 细胞减少, 则应考虑 T 细胞、B 细胞和 T 细胞缺陷、B 细胞联合缺陷。目前流式细胞术在辅助诊断 PID 中的应用主要集中于 3 个方面: (1) 细胞表型测定: 可用于筛查以抗体缺陷为主的体液免疫缺陷如 XLA 和普通变异性免疫缺陷病 (common variable immunodeficiency disease, CVID)、以 T 细胞缺陷为主的细胞免疫缺陷如先天性胸腺发育不全综合征 (Di George 综合征)、SCID; (2) 细胞内外特定蛋白的测定: 如 CD40 配体 (CD40L) 缺陷、IL2RG 缺陷、WASP 缺陷、IL-12/IL-23- γ 轴系异常和白细胞黏附分子缺陷 (leukocyte adhesion deficiency, LAD); (3) 细胞功能测定: 主要用于诊断 CGD, 近年来流式细胞术已逐渐取代四唑氮兰试验而成为较准确和迅速的方法^[2]。

新生儿筛查 (newborn screening) 在 PID 筛查中的应用被逐渐得到重视。SCID 患儿同时存在细胞免疫和体液免疫缺陷, 鉴于该病的特殊性及治疗的重要性, 使该病成为首先被考虑作为新生儿正式筛查项目的 PID。美国 Wisconsin 州从 2008 年开始针对 SCID 进行新生儿筛查, 利用定量 PCR 法检测 T 细胞受体切除环 (T-cell receptor excision circles, TRECs) 的量来作为检测 SCID 的新生儿筛查方法, 对全州 1 年内出生的 71000 名新生儿进行筛查, 结果发现 17 例存在 TRECs 异常, 最后经重复验证及流式细胞仪分析最后确诊的 8 例均存在 T 细胞减少。在最初为期 1 年的筛查中, 所有 SCID 患儿均被检出 TRECs 异常, 并且对其他任何原因引起的 T 细胞减少均具有高度特异性。经过持续 3 年的筛查, 结果显示, 采用该筛查方法的特异性为 99.98%, 假阳性率为 0.018%, 提示利用 TRECs 对 SCID 进行新生儿筛查的特异性和敏感性均较高^[13-14]。近来, 一种类似的方法 κ RECs 也逐

渐发展起来,能通过识别 B 细胞减少的患儿,从而对 XLA 进行新生儿筛查^[15]。

1.3.6 确诊诊断 目前大多数 PID 可通过对致病基因进行序列分析得以确诊,因此基因分析对于 PID 的确诊非常重要。而随着部分 PID 致病基因及发病机制的逐渐明确,基于功能学或蛋白质水平的快速诊断手段已成为现实,为部分病情严重、进展迅速而不能等待基因诊断的患儿提供了有效的快速诊断手段,有利于尽早促成免疫重建。

2 3 月龄内婴儿常见 PID 的诊断思路

2.1 WAS

WAS 是由 WAS 蛋白基因突变所致的单基因遗传病。由于该病起病早,临床表现突出,因此易引起家属重视,以致对该病的诊断相对较早,故临床相对常见。重庆医科大学儿童医院 1998 年 7 月至 2014 年 4 月收治的发病年龄 <3 个月的 149 例 PID 患儿中 WAS 最多见,且多有阳性家族史,占 45.71% (16/35)^[18]。临床上若遇到出现反复感染、湿疹或皮疹、出血倾向的 3 月龄内婴儿,且实验室检查以血小板减少为主,尤其是男性患儿,应高度怀疑 WAS 相关疾病。此时可采用 WAS 蛋白流式细胞术快速诊断,若外周血单个核细胞不表达 WAS 蛋白,则能确定 WAS 的诊断,可在基因分析确诊之前积极准备造血干细胞移植。

2.2 SCID

SCID 是以 T 细胞生长和 / 或功能缺陷为共同特征的 PID。根据 B 淋巴细胞和 / 或 NK 细胞的不同缺陷,SCID 可以主要分为 4 类: $T^+B^-NK^-$ 、 $T^+B^+NK^+$ 、 $T^+B^-NK^+$ 及 $T^+B^+NK^-$ 等^[16]。患儿出生时基本正常,但常在出生后不久即发生反复严重感染,且常为致死性,反复感染还易导致生长发育落后。因此在临床上若遇到生后不久即发生发热、肺炎、接种卡介苗后出现异常反应、慢性腹泻、口腔慢性霉菌感染的患儿,体查时需注意有无皮疹、营养不良及肝脾肿大,采集病史时应详细询问有无接种卡介苗后出现严重分枝杆菌播散的家族史,对于这类患儿应警惕 SCID,可选择淋巴细胞绝对计数对该病进行初步筛查,若患儿外周血淋巴细胞绝对计数 $<3 \times 10^9/L$,需对其进一步进行免疫学检测和基因分析。还可运用 TRECs 对 SCID 进行

新生儿筛查,对初步筛选的 SCID 阳性病例进行确诊,以尽早行造血干细胞移植,提高患儿的存活率。

2.3 CGD

CGD 是先天性吞噬细胞功能缺陷的典型疾病,由基因突变导致吞噬细胞清除微生物功能丧失而反复发生严重细菌、真菌感染及肉芽肿形成^[17]。若在临床中遇到病史中有反复脓肿、肉芽肿形成、接种卡介苗后发生感染的患儿,体查时应注意卡介苗接种部位卡瘢直径是否大于 10 mm,有无生长发育落后及肝脾肿大,进一步询问有无新生儿期家族史,对于此类患儿应警惕 CGD,可选择四氮唑蓝试验或呼吸风暴试验进行初步筛查。近年来流式细胞术也逐渐取代四氮唑蓝试验,以用于 CGD 的筛查。若四氮唑蓝试验或呼吸风暴试验为异常 (低于对照的 5%),应怀疑 CGD,可进一步行吞噬功能测定及基因突变分析明确。

2.4 Di George 综合征

Di George 综合征是典型的原发性 T 细胞免疫缺陷,由胸腺发育不全所致。根据胸腺发育程度,有各种不同阶段的 T 细胞系统免疫缺陷。稍有 T 细胞功能者称为部分性 Di George 综合征。若在临床中遇到具有以下表现的 3 月龄内婴儿应怀疑 Di George 综合征: (1) 特殊型面貌,如眼间距增宽、下颌过小、耳位低、上唇人中变短等; (2) 先天性心血管异常,尤其是大血管及房室间隔,如主动脉弓或心室中隔缺损、法乐四联症、肺动脉闭锁等; (3) 甲状旁腺功能减退导致的低钙血症,在出生 24~48 h 发生手足搐搦; (4) 新生儿后期容易反复性发生肺炎、口腔霉菌感染、腹泻等感染表现; (5) 多数患儿有尿路畸形和肾盂积水^[18]。该病的实验室检查主要表现为外周血 T 淋巴细胞数降低,胸片可表现为胸腺影缺如。对于怀疑该病的患儿,可运用流式细胞术进行筛查。进一步可选择 T 细胞亚群计数及染色体分析等检查明确诊断。

2.5 IPEX 综合征

IPEX 综合征是一种罕见的免疫系统遗传疾病,在 2009 年 PID 分类中,该病被归类于免疫调节失衡大类中的自身免疫综合征^[19]。该病是由人类 FOXP3 基因突变所致^[20]。2003 年研究发现 FOXP3 基因是 $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ 调节性 T 细胞 (Treg) 发育过程中重要的转录因子,该因子的突

变将导致 Treg 的发育缺陷或功能失调,引起严重的系统性自身免疫功能紊乱,未经过正规治疗的患儿大多在2岁以内死亡,但多项研究均提示及早的免疫抑制治疗和造血干细胞移植对于该病的预后具有重要意义^[9]。因此,我们应对这种罕见的免疫失调性疾病做到早期识别,提高患儿的生存率。IPEX 综合征常具有早发顽固性腹泻、多发内分泌病、特应性皮炎、自身免疫现象及生长发育落后等临床特征,其中肠病是该病患儿最一致的表现。因此2015年中华医学会儿科学分会免疫学组初拟的PID早期识别线索的专家共识中提出,对于婴儿期出现顽固性腹泻(有或无明确的病原体)伴生长障碍应怀疑IPEX综合征^[21]。本诊断方案建议在临床中对于以下表现的小婴儿及时行免疫学初筛:(1)早至新生儿期出现顽固性腹泻伴生长发育落后;(2)内分泌疾病如1型糖尿病、甲状腺炎;(3)皮炎:湿疹最为常见,也可见新生儿红皮病及牛皮癣样皮疹等;(4)自身免疫病或慢性炎症:自身免疫性血小板减少、自身免疫性溶血性贫血、肝炎、肾炎、血浆IgE和炎性细胞因子升高等。

总之,临床医生应掌握PID的临床特征及预警症状,临床诊断应结合病史及家族史,按疾病的发生率及严重程度进行考虑,然后可先运用简单、廉价的血液检测有目的地进行初步筛查,再应用免疫学检测和基因分析手段进一步明确诊断。只有临床医生对3月龄内婴儿PID的认知不断提高,使PID得到尽早的诊断,早期对其进行干预,才能改善此类疾病的预后,提高PID患儿的存活率。

[参 考 文 献]

- [1] 赵晓东.原发性免疫缺陷病的诊断与治疗进展[J].实用儿科临床杂志,2008,23(21):1633-1635.
- [2] 陈同辛.原发性免疫缺陷病早期诊断和临床干预[J].中国实用儿科杂志,2011,26(11):808-811.
- [3] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for primary immunodeficiency[J]. J Clin Immunol, 2015, 35(8): 696-726.
- [4] Bousfiha AA, Jeddane L, El Hafidi N, et al. First report on the

- Moroccan registry of primary immunodeficiencies: 15 years of experience (1998-2012)[J]. J Clin Immunol, 2014, 34(4): 459-468.
- [5] Cooper MA, Pommering TL, Korányi K. Primary immunodeficiencies[J]. Am Fam Physician, 2003, 68(10): 2001-2008.
- [6] Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2011, 22(3): 345-346.
- [7] 吴俊峰,赵晓东.原发性免疫缺陷病早期识别[J].中国实用儿科杂志,2011,26(11):805-807.
- [8] 何书娟.发病年龄<3个月婴儿原发性免疫缺陷病149例临床分析[D].重庆:重庆医科大学,2015.
- [9] 罗晓波,安云飞,赵晓东.X-连锁多内分泌腺病、肠病伴免疫失调综合征1例分子与临床特征研究[J].免疫学杂志,2013,29(5):410-415.
- [10] 杨锡强.原发性免疫缺陷病的诊断和治疗[J].广东医学,2010,31(1):3-5.
- [11] Roxo-Junior P, Silva J, Andrea M. A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe primary immunodeficiency[J]. Ital J Pediatr, 2013, 39: 54.
- [12] 谢晓红,杨锡强.原发性免疫缺陷病分类[J].中华儿科杂志,2008,46(12):942-951.
- [13] Chase NM, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for T-cell deficiency[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010, 10(6): 521-525.
- [14] Chase NM, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: three years of experience[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1238: 99-105.
- [15] Hammarström L. Primary immunodeficiencies screening: neonatal screening for T/B cell disorders – a triplex PCR method for quantitation of TRECs and KRECs in newborns[J]. Clin Exp Immunol, 178(Suppl): 14-15.
- [16] 赵晓东,张志勇.关注新生儿原发性免疫缺陷病筛查及早期诊断[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2014,10(4):434-436.
- [17] 蒋丽萍,田雯.慢性肉芽肿病研究进展[J].实用儿科临床杂志,2012,27(21):1628-1630.
- [18] 松冈芳子,矢田纯一.新生儿免疫缺陷[J].最新医学,1982,37(5):864.
- [19] Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(6): 1161-1178.
- [20] Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3 [J]. Nat Genet, 2001, 27(1): 20-21.
- [21] 中华医学会儿科学分会免疫学组.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.

(本文编辑:邓芳明)