

论著·临床研究

## $\gamma\delta$ T 细胞在儿童过敏性紫癜免疫微环境中的表达和意义

郭佳琦<sup>1</sup> 刘静<sup>2</sup> 陆彪<sup>2</sup>

(1. 宁夏医科大学, 宁夏 银川 750004;  
2. 宁夏医科大学总医院儿科, 宁夏 银川 750004)

**[摘要]** **目的** 探讨 $\gamma\delta$  T细胞及其细胞亚群在儿童过敏性紫癜(HSP)免疫发病机制中的作用,从调控 $\gamma\delta$  T细胞作为切入点,为儿童HSP的治疗提供新思路。**方法** 以33例HSP患儿(HSP组)和21例健康儿童(健康对照组)为研究对象,比较两组外周血单个核细胞(PBMCs)中 $\gamma\delta$  T及其细胞亚群V $\delta$ 1<sup>+</sup> T、V $\delta$ 2<sup>+</sup> T等表达水平、 $\gamma\delta$  T细胞凋亡率及IL-17水平。**结果** HSP组PBMCs中淋巴细胞比例、 $\gamma\delta$  T细胞中V $\delta$ 2<sup>+</sup> T比例低于健康对照组( $P<0.05$ )。HSP组 $\gamma\delta$  T细胞中V $\delta$ 1<sup>+</sup> T比例、血浆IL-17水平高于健康对照组( $P<0.05$ )。HSP组 $\gamma\delta$  T细胞总凋亡率低于健康对照组( $P<0.05$ ),其中以早期凋亡为著。V $\delta$ 2<sup>+</sup> T表达与 $\gamma\delta$  T细胞总凋亡率呈正相关( $r_s=0.615$ ,  $P<0.05$ ),与IL-17水平呈负相关( $r_s=-0.398$ ,  $P<0.05$ )。**结论**  $\gamma\delta$  T细胞介导的V $\delta$ 1<sup>+</sup>/V $\delta$ 2<sup>+</sup> T免疫失衡及IL-17炎症因子过度激活可能参与HSP的发生,其中V $\delta$ 2<sup>+</sup> T诱导的免疫耐受被打破可能是疾病发生的重要病理生理基础。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(10): 960-965]

**[关键词]** 过敏性紫癜;  $\gamma\delta$  T细胞; 细胞凋亡; IL-17; 儿童

### Expression of gamma-delta T cells in immune microenvironment in children with Henoch-Schönlein purpura

GUO Jia-Qi, LIU Jing, LU Biao. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China (Liu J, Email: 64906393@qq.com)

**Abstract: Objective** To study the role of gamma-delta T ( $\gamma\delta$  T) cells and its subsets in the immunopathogenesis of Henoch-Schönlein purpura (HSP) in children, and to provide new ideas for the treatment of HSP in children from the aspect of  $\gamma\delta$  T cell regulation. **Methods** A total of 33 children with HSP were enrolled as the HSP group, and 21 healthy children were enrolled as the healthy control group. The percentages of  $\gamma\delta$  T cells and its subsets V $\delta$ 1<sup>+</sup> T and V $\delta$ 2<sup>+</sup> T cells among peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were measured, as well as the apoptosis rate of  $\gamma\delta$  T cell and plasma level of interleukin-17 (IL-17). **Results** Compared with the healthy control group, the HSP group had significantly lower percentages of lymphocytes in PBMCs and V $\delta$ 2<sup>+</sup> T cells in  $\gamma\delta$  T cells ( $P<0.05$ ). The HSP group had significantly higher percentage of V $\delta$ 1<sup>+</sup> T cells in  $\gamma\delta$  T cells and plasma level of IL-17 than the healthy control group. The HSP group had a significantly higher overall apoptosis rate of  $\gamma\delta$  T cells than the healthy control group ( $P<0.05$ ), especially early apoptosis. The percentage of V $\delta$ 2<sup>+</sup> T cells was positively correlated with overall apoptosis rate ( $r_s=0.615$ ,  $P<0.05$ ) and was negatively correlated with IL-17 level ( $r_s=-0.398$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusions** V $\delta$ 1<sup>+</sup>/V $\delta$ 2<sup>+</sup> T cell immune imbalance mediated by  $\gamma\delta$  T cells and over-activation of IL-17 may be involved in the development of HSP, among which the disturbance of immune tolerance induced by V $\delta$ 2<sup>+</sup> T cells plays an important role in the pathophysiology of the disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(10): 960-965]

**Key words:** Henoch-Schönlein purpura; Gamma-delta T cell; Apoptosis; Interleukin-17; Child

[收稿日期] 2019-04-20; [接受日期] 2019-06-19

[基金项目] 宁夏医科大学校级项目(XM2018154)。

[作者简介] 郭佳琦,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 刘静,女,副主任医师。Email: 64906393@qq.com。

过敏性紫癜 (Henoch-Schönlein purpura, HSP) 是儿童期最常发生的全身性小血管炎, 四季均可发病, 临床表现为非血小板减少性可触性皮肤紫癜, 伴或不伴腹痛、胃肠出血、关节痛等症状<sup>[1-2]</sup>, 甚至出现肾脏损害, 严重影响患儿生活质量及身心健康。HSP 患儿体内存在一系列免疫紊乱, 其中包括 T 细胞异常以及细胞因子网络失调, 深入探索 HSP 的免疫发病机制, 对诊疗具有重要意义, 也是临床迫切的需求。

1986年, Brenner等<sup>[3]</sup>在应用 T 细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 的  $\gamma$  基因序列编码制备抗体的过程中首次发现并报道了  $\gamma\delta$  T 细胞。在人体内,  $\alpha\beta$  T 细胞可识别由主要组织相容性复合体分子提呈的蛋白质抗原, 是介导细胞免疫及免疫调节的主要细胞, 而  $\gamma\delta$  T 细胞是不同于  $\alpha\beta$  T 细胞的一类特殊淋巴细胞, 在外周血 T 细胞中仅少量存在 (约 0.5%~5%)<sup>[4]</sup>, 通过因子释放、抗原呈递和直接细胞毒性作用发挥其主要功能, 在调节免疫应答、自身免疫性疾病中均有重要作用<sup>[5-6]</sup>, 其主要表型为  $CD3^+CD4^+CD8^-$ , 仅少数为  $CD4^+$  或  $CD8^+$  单阳性细胞。目前有关  $\gamma\delta$  T 细胞与 HSP 免疫发病机制的研究国内外尚无相关文献报道。本研究通过检测 HSP 儿童外周血中  $\gamma\delta$  T 细胞及其细胞亚群表达变化、细胞凋亡率和白细胞介素 -17 (interleukin-17, IL-17) 表达水平, 以探讨该细胞在 HSP 免疫微环境中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2018 年 6~11 月宁夏医科大学总医院儿科确诊的 14 岁以内且院外未使用糖皮质激素及免疫抑制剂治疗的 33 例 HSP 患儿为 HSP 组, 其中男 15 例, 女 18 例, 此次发病年龄  $7 \pm 3$  岁。HSP 诊断标准符合 2013 年中华医学会儿科学分会免疫学组修订的《儿童过敏性紫癜循证诊治建议》<sup>[2]</sup>, 即可触性皮炎 (必要条件) 伴以下任何一条: (1) 弥漫性腹痛; (2) 任何部位活检示 IgA 沉积; (3) 关节炎或关节痛; (4) 肾脏受损表现 (血尿和 / 或蛋白尿)。附: 对于典型皮疹急性发作的患儿排除相关疾病可以临床诊断, 对于皮疹不典型或未见急性期发作性皮疹者, 仍需严格按标准

诊断, 必要时行皮肤活检。

另选取同期在我院进行体检的 21 例健康儿童为健康对照组, 男 11 例, 女 10 例, 入组年龄  $9 \pm 3$  岁。HSP 组与健康对照组性别 ( $\chi^2=0.379, P=0.538$ ) 及年龄 ( $t=0.379, P=0.151$ ) 差异无统计学意义。

本研究经宁夏医科大学总医院伦理委员会批准 (2019-207), 所有研究对象监护人均知情同意。

### 1.2 主要试剂与仪器

鼠抗人多甲藻黄素叶绿素蛋白 (PerCP) - Cy<sup>TM</sup>5.5-CD3、鼠抗人别藻青蛋白 (APC) -  $\gamma\delta$  TCR、鼠抗人藻红蛋白 (PE) - V $\delta$ 2 TCR (美国 Becton Dickinson 公司); 鼠抗人异硫氰酸荧光素 (FITC) - V $\delta$ 1 TCR (德国 Miltenyi Biotec 公司); FITC-膜联蛋白 (Annexin) V / 碘化丙啶 (PI) 双染细胞凋亡检测试剂盒 (江苏凯基生物技术股份有限公司); 人 IL-17 ELISA 试剂盒 (美国 Abbkine 公司); 人外周血淋巴细胞分离液、红细胞裂解液 (北京索莱宝科技有限公司)。FACSCalibur 型流式细胞仪 (美国 Becton Dickinson 公司); 酶标仪 (美国 Thermo 公司)。

### 1.3 标本采集

入院当日或次日清晨空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL 于 EDTA 抗凝管, Ficoll ( $\rho=1.077$ ) 密度梯度离心法分离外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 和血浆后放置  $-80^\circ\text{C}$  冰箱保存备用。

### 1.4 流式细胞术检测 PBMCs 中淋巴细胞、 $\gamma\delta$ T、V $\delta$ 1<sup>+</sup> T、V $\delta$ 2<sup>+</sup> T 细胞比例

磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤 PBMCs, 调整细胞浓度为  $2 \times 10^7/\text{mL}$ , 取细胞悬液 100  $\mu\text{L}$ , 分别加入抗 CD3-PerCP-Cy<sup>TM</sup>5.5 20  $\mu\text{L}$ 、抗  $\gamma\delta$  TCR-APC 5  $\mu\text{L}$ 、抗 V $\delta$ 1 TCR-FITC 2  $\mu\text{L}$ 、抗 V $\delta$ 2 TCR-PE 5  $\mu\text{L}$ , 对照管加相应的同型荧光标记的单克隆抗体, 常温避光下静置 20 min; PBS 洗涤细胞 2 次 (1800 r/min, 5 min), 弃上清; 加 1% PBS 甲醛固定液固定细胞。1 h 内用流式细胞分析仪测定  $\gamma\delta$  T 细胞及其细胞亚群的表达。

### 1.5 $\gamma\delta$ T 细胞的凋亡检测

取上述已调整细胞浓度的 PBMCs 100  $\mu\text{L}$ , 加入抗  $\gamma\delta$  TCR-APC 5  $\mu\text{L}$ , 常温避光下静置 20 min, PBS 洗涤细胞 2 次 (1800 r/min, 5 min), 弃上清; 对携带 APC 标记抗体的 PBMCs 进行 FITC-Annexin

V/PI 双染色。1 h 内用流式细胞分析仪测定  $\gamma\delta$  T 细胞的凋亡率。

### 1.6 ELISA 法检测 IL-17 水平

ELISA 法定量检测试剂盒由美国 Abbkine 公司提供，实验步骤按说明书进行。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。正态分布计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，两组间比较采用独立样本  $t$  检验；非正态分布计量资料采用中位数 (范围) 表示，两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以百分比 (%) 表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用

Spearman 法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HSP 组和健康对照组 $\gamma\delta$ T 及其细胞亚群水平

HSP 组 PBMCs 中淋巴细胞比例、 $\gamma\delta$  T 细胞中  $V\delta 2^+$  T 比例低于健康对照组， $\gamma\delta$  T 细胞中  $V\delta 1^+$  T 比例、 $V\delta 1^+/V\delta 2^+$  T 比值高于健康对照组，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组淋巴细胞中  $\gamma\delta$  T 细胞比例、 $\gamma\delta$  T 细胞中  $V\delta 1^- \delta 2^-$  T 比例差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1、图 1。

表 1 HSP 组和健康对照组  $\gamma\delta$  T 细胞及其细胞亚群水平

组别	例数	淋巴细胞 / PBMCs ( $\bar{x} \pm s$ , %)	$\gamma\delta$ T / 淋巴细胞 ( $\bar{x} \pm s$ , %)	$V\delta 1^+/\gamma\delta$ T ( $\bar{x} \pm s$ , %)	$V\delta 2^+/\gamma\delta$ T [中位数 (范围), %]	$V\delta 1^-V\delta 2^-/\gamma\delta$ T ( $\bar{x} \pm s$ , %)	$V\delta 1^+/V\delta 2^+$ T [中位数 (范围)]
健康对照组	21	47 $\pm$ 12	2.0 $\pm$ 0.9	40 $\pm$ 15	12.7(4.2~69.4)	40 $\pm$ 8	2.6(0.3~13.6)
HSP 组	33	36 $\pm$ 12	2.0 $\pm$ 1.2	48 $\pm$ 13	6.0(2.1~17.9)	45 $\pm$ 12	7.4(2.0~32.5)
$t/Z$ 值		3.507	0.053	-2.139	3.701	-1.749	-3.185
$P$ 值		0.001	0.957	0.037	<0.001	0.086	<0.001

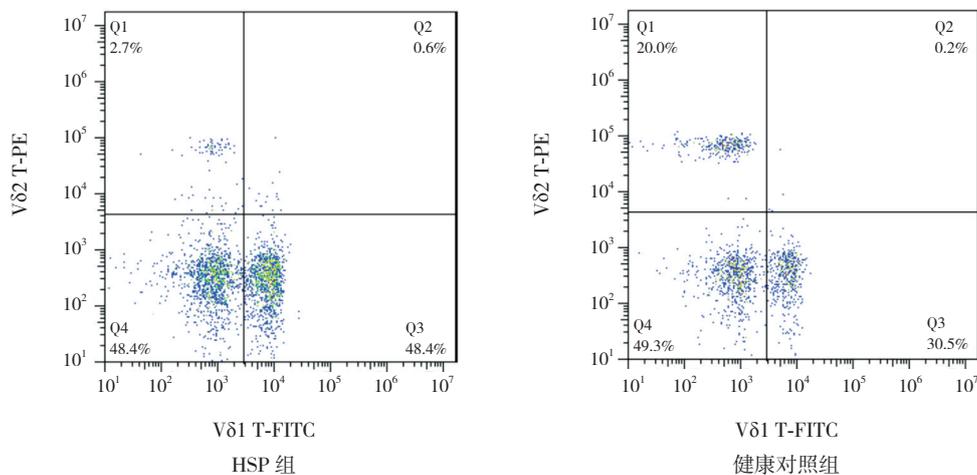


图 1 淋巴细胞中  $\gamma\delta$  T 细胞和  $V\delta 1^+/V\delta 2^+$  亚型的鉴定和表征 分析  $V\delta 1^+$  T、 $V\delta 2^+$  T 细胞以及  $V\delta 1^-V\delta 2^-$  T (即  $V\delta 3^8^+$ ) 细胞各自在  $\gamma\delta$  T 细胞中的百分比 (左上象限区域代表  $V\delta 2^+$  T 细胞表达, 右下象限区域代表  $V\delta 1^+$  T 细胞表达, 左下象限区域为  $V\delta 1^-V\delta 2^-$  T 细胞表达),  $V\delta 2^+$  T 细胞表达明显低于健康对照组。

### 2.2 HSP 组和健康对照组 $\gamma\delta$ T 细胞凋亡分析

HSP 组  $\gamma\delta$  T 细胞的早期凋亡率 (36%  $\pm$  10%) 低于健康对照组 (49%  $\pm$  8%), 差异有统计学意义 ( $t=4.830$ ,  $P < 0.001$ )。HSP 组总凋亡率 (40%  $\pm$  11%) 低于健康对照组 (55%  $\pm$  8%), 差异有统计学意义 ( $t=5.105$ ,  $P < 0.001$ )。两

组间晚期凋亡率差异无统计学意义 ( $Z=1.044$ ,  $P=0.297$ )。

### 2.3 HSP 组和健康对照组 IL-17 水平比较

HSP 组 IL-17 表达 (286  $\pm$  30 pg/mL) 高于健康对照组 (258  $\pm$  9 pg/mL), 差异有统计学意义 ( $t=-4.220$ ,  $P < 0.001$ )。

## 2.4 $\gamma\delta$ T 细胞总凋亡率、IL-17 水平与 $V\delta 2^+$ T 细胞表达的相关性分析

外周血  $V\delta 2^+$  T 细胞表达与 IL-17 表达水平呈

负相关 ( $r_s = -0.398, P < 0.05$ )，与  $\gamma\delta$  T 细胞总凋亡率呈正相关 ( $r_s = 0.615, P < 0.05$ )，见图 2。

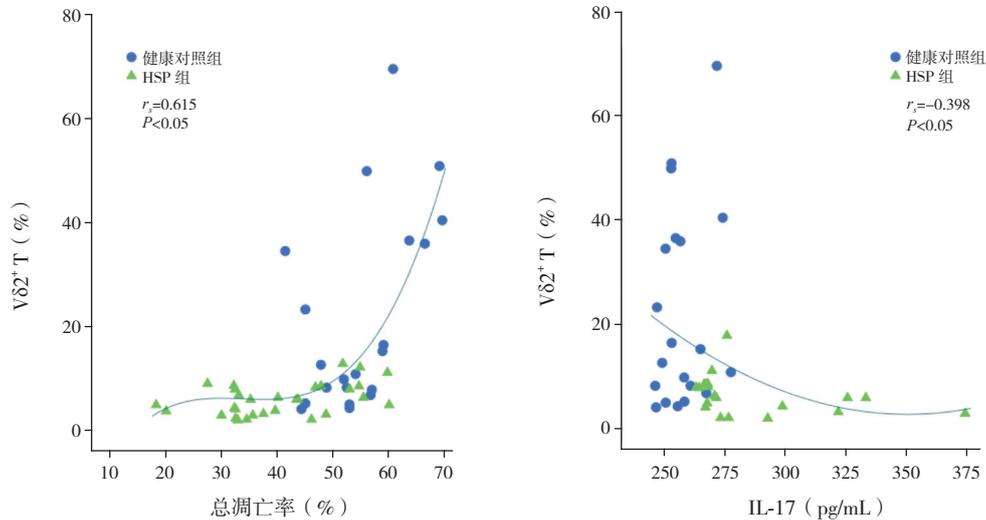


图 2  $\gamma\delta$  T 细胞总凋亡率、IL-17 水平与  $V\delta 2^+$  T 细胞表达的相关性分析

## 3 讨论

HSP 是儿童时期常见病，既往研究认为  $CD4^+$  T 细胞作为适应性免疫的重要环节，接受不同抗原抗体刺激后，在不同条件下可分化为不同亚型 T 细胞参与免疫应答，如  $Th1/Th2$ 、 $Treg/Th17$  免疫失衡<sup>[7]</sup>。近年来随着对 HSP 的深入研究，发现经典  $CD4^+/CD8^+$  T 平衡理论已不能完全解释其发病机制。本研究进一步将重点定位于  $\gamma\delta$  T 淋巴细胞，通过研究外周血  $\gamma\delta$  T 淋巴细胞及其细胞亚群表达变化、细胞凋亡率和 IL-17 水平，探讨  $\gamma\delta$  T 淋巴细胞免疫网络失调在 HSP 病理机制中的调控作用。

$\gamma\delta$  T 细胞是近 20 年来新发现的 T 细胞亚群，主要分布于外周血、脾脏及皮肤和肠黏膜等上皮组织，在宿主防御系统中发挥重要作用。目前多项临床研究显示，在感染<sup>[8]</sup>、肿瘤<sup>[9-10]</sup>及自身免疫性疾病<sup>[11-12]</sup>等方面，患者外周血或组织中可检测出  $\gamma\delta$  T 细胞水平异常，但有关  $\gamma\delta$  T 细胞与 HSP 免疫发病机制的研究，目前国内外尚无相关文献报道。本研究显示，HSP 组外周血淋巴细胞占 PBMCs 比例低于健康对照组，而淋巴细胞中  $\gamma\delta$  T 细胞比例较健康对照组差异无统计学意义。既往研究证实， $\gamma\delta$  T 细胞在识别与病原体接触的上皮

细胞后迅速向上皮内迁移，提供第一道防线，是宿主防御系统至关重要的环节<sup>[13]</sup>。HSP 诊断标准中可触性皮炎是必要条件，因此推测患儿外周血中  $\gamma\delta$  T 细胞数目表达正常，但病变皮肤部位  $\gamma\delta$  T 细胞数目可能明显增多。

$\gamma\delta$  T 细胞几乎是最早出现的 T 细胞，具有桥接先天性和适应性免疫应答的能力，可识别小分子非肽抗原及主要组织相容性复合体非依赖性抗原，直接溶解靶细胞或发挥吞噬作用，通过 Fas/FasL、TNF 相关凋亡诱导配体及穿孔素/颗粒酶等途径发挥细胞毒性作用，还可通过改变局部微环境，分泌多种细胞因子和免疫调节因子，调节机体免疫应答反应<sup>[16,14]</sup>。多数病例中 HSP 是自限性的，其中 20%~80% 儿童出现肾脏受累<sup>[15-16]</sup>， $\gamma\delta$  T 细胞可以通过与 T-B 细胞共同作用杀伤 B 细胞，使其产生抗 dsDNA 抗体明显受到抑制，起到保护肾脏的作用<sup>[17]</sup>。本研究显示 HSP 组外周血  $\gamma\delta$  T 细胞凋亡率降低，这与 HSP 细胞凋亡紊乱的病理变化一致。HSP 存在细胞凋亡失调，其凋亡缺陷是导致 HSP 的基本病理条件，凋亡过程中可能存在自身抗原被修饰等异常。活化的  $\gamma\delta$  T 细胞可由于 TCR 的过度刺激或交联，经 Fas/FasL 途径而凋亡，这可能是  $\gamma\delta$  T 细胞维持免疫自稳的一种机制。

根据  $V\delta$  的不同区域结构，将  $\gamma\delta$  T 细胞分为

V $\delta$ 1<sup>+</sup>及V $\delta$ 2<sup>+</sup>两种主要亚型。V $\delta$ 1<sup>+</sup>T细胞主要分布在皮肤和肠黏膜上皮组织中，而V $\delta$ 2<sup>+</sup>T细胞主要存在于外周血液循环和淋巴系统中，V $\delta$ 2链几乎完全与V $\gamma$ 9（也称为V $\gamma$ 2）配对，激活主要通过TCR依赖的小分子焦磷酸化物，大多在出生后1年内活化并分化为记忆细胞，甚至在脐血中已存在相当比例的非初始细胞，而这部分细胞可能针对自身发生免疫反应<sup>[9,18]</sup>。血液中V $\delta$ 2<sup>+</sup>T和V $\delta$ 1<sup>+</sup>T细胞亚群的补偿性变化表明了 $\gamma\delta$ T细胞稳态的平衡机制，其平衡对于维持机体内环境稳定，预防免疫性疾病发挥着重要作用。以系统性红斑狼疮为例，患者病变皮肤部位 $\gamma\delta$ T细胞明显增多，主要表达V $\gamma$ 9 $\delta$ 2T细胞，多见于受累的基底细胞层，但同时患者在患者外周血中表达降低，可能涉及该细胞向皮肤和/或黏膜外渗<sup>[11,19]</sup>。Tham等<sup>[12]</sup>在研究类风湿关节炎与外周血 $\gamma\delta$ T细胞相关性时发现V $\delta$ 2<sup>+</sup>/V $\delta$ 1<sup>+</sup>T比例下降，且主要与V $\delta$ 2<sup>+</sup>T比例降低有关。相关研究也证实，V $\delta$ 1<sup>+</sup>/V $\delta$ 2<sup>+</sup>T失调与自身免疫性疾病、炎症性和过敏性疾病存在关联<sup>[11,20-22]</sup>。本研究HSP组外周血 $\gamma\delta$ T细胞中V $\delta$ 2<sup>+</sup>T细胞比例降低，V $\delta$ 1<sup>+</sup>T细胞比例升高，存在V $\delta$ 1<sup>+</sup>/V $\delta$ 2<sup>+</sup>T免疫失调，即V $\delta$ 1<sup>+</sup>/V $\delta$ 2<sup>+</sup>T比例失调，且V $\delta$ 2<sup>+</sup>T细胞诱导的免疫耐受被打破是导致HSP免疫紊乱的重要原因，进一步揭示了HSP免疫功能紊乱的状态，其原因可能与病理状态下外周血V $\delta$ 2<sup>+</sup>T细胞迁徙至组织有关。

此外， $\gamma\delta$ T细胞可进一步通过分泌IL-17、IFN- $\gamma$ 等细胞因子激活JAK-STAT或Ras等信号通路，下调淋巴细胞比例改变免疫微环境。而HSP患儿存在IL-10、IFN- $\gamma$ 及IL-17分泌紊乱，其中以IL-17促炎因子为著。IL-17能够诱导一些其它趋化因子及细胞因子的产生并发挥生理功能，主要由Th17细胞产生， $\gamma\delta$ T细胞、NKT细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞等亦可产生<sup>[23]</sup>。 $\gamma\delta$ T细胞作为IL-17重要来源之一，维持其产生不足和过度产生之间的精细平衡<sup>[8]</sup>。本研究中HSP组IL-17水平较健康对照组升高，提示IL-17在HSP发生和发展中有重要作用， $\gamma\delta$ T细胞分泌IL-17的信号通路可作为未来研究方向及潜在治疗靶点。

综上，本研究证实HSP患儿存在 $\gamma\delta$ T细胞免疫失调及凋亡失调，表现为V $\delta$ 1<sup>+</sup>/V $\delta$ 2<sup>+</sup>T分化失衡，并与 $\gamma\delta$ T细胞凋亡趋势相关；IL-17水平升高与

V $\delta$ 2<sup>+</sup>T细胞比例降低相关。V $\delta$ 2<sup>+</sup>T诱导的免疫耐受被打破，可能是疾病发生的重要病理生理基础。期待今后动态观察治疗前后 $\gamma\delta$ T细胞的变化及不同临床表型HSP的 $\gamma\delta$ T细胞差异，进一步系统性研究其在HSP发生发展及治疗中所起的作用，并通过阻断或加强某关键性调控因子调节V $\delta$ 2<sup>+</sup>T细胞数量和功能，扶正 $\gamma\delta$ T细胞相关亚群失衡理论，可为HSP发病机制提供新的依据与方向，为相关免疫治疗开拓更为广阔的前景。

#### [参 考 文 献]

- [1] Lei WT, Tsai PL, Chu SH, et al. Incidence and risk factors for recurrent Henoch-Schönlein purpura in children from a 16-year nationwide database[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018, 16(1): 25.
- [2] 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. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(7): 502-507.
- [3] Brenner MB, McLean J, Dialynas DP, et al. Identification of a putative second T-cell receptor[J]. *Nature*, 1986, 322(6075): 145-149.
- [4] Latha TS, Reddy MC, Durbaka PV, et al.  $\gamma\delta$ T cell-mediated immune responses in disease and therapy[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 571.
- [5] Mo WX, Yin SS, Chen H, et al. Amino-bisphosphonates,  $\gamma\delta$ T cells, and their roles in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(9): e58.
- [6] Wu YL, Ding YP, Tanaka Y, et al.  $\gamma\delta$ T cells and their potential for immunotherapy[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(2): 119-135.
- [7] 王焯, 梁庆红, 张莹, 等. CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞亚群在儿童过敏性紫癜病理机制中的调控作用[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(21): 1614-1618.
- [8] Fay NS, Larson EC, Jameson JM. Chronic inflammation and  $\gamma\delta$ T cells[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 210.
- [9] de Bruin RCG, Veluchamy JP, Loughheed SM, et al. A bispecific nanobody approach to leverage the potent and widely applicable tumor cytolytic capacity of V $\gamma$ 9V $\delta$ 2-T cells[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(1): e1375641.
- [10] Wistuba-Hamprecht K, Martens A, Haehnel K, et al. Proportions of blood-borne V $\delta$ 1<sup>+</sup> and V $\delta$ 2<sup>+</sup>T-cells are associated with overall survival of melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 64: 116-126.
- [11] Ma H, Yuan Y, Zhao L, et al. Association of  $\gamma\delta$ T cell compartment size to disease activity and response to therapy in SLE[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157772.
- [12] Tham M, Schlör GR, Yerly D, et al. Reduced pro-inflammatory profile of  $\gamma\delta$ T cells in pregnant patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 26.
- [13] Edelblum KL, Singh G, Odenwald MA, et al.  $\gamma\delta$  intraepithelial lymphocyte migration limits transepithelial pathogen invasion and systemic disease in mice[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7):

- 1417-1426.
- [14] Lo Presti E, Pizzolato G, Gulotta E, et al. Current advances in  $\gamma\delta$  T cell-based tumor immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1401.
- [15] Pillebout E, Jamin A, Ayari H, et al. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188718.
- [16] Wang K, Sun X, Cao Y, et al. Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 Chinese children with Henoch-Schönlein purpura: a retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38): e12520.
- [17] Fujii T, Okada M, Craft J. Regulation of T cell-dependent autoantibody production by a  $\gamma\delta$  T cell line derived from lupus-prone mice[J]. *Cell Immunol*, 2002, 217(1-2): 23-35.
- [18] Salim M, Knowles TJ, Baker AT, et al. BTN3A1 discriminates  $\gamma\delta$  T cell phosphoantigens from nonantigenic small molecules via a conformational sensor in its B30.2 domain[J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(10): 2631-2643.
- [19] Robak E, Niewiadomska H, Robak T, et al. Lymphocytes T $\gamma\delta$  in clinically normal skin and peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with disease activity[J]. *Mediators Inflamm*, 2001, 10(4): 179-189.
- [20] Mo WX, Yin SS, Chen H, et al. Chemotaxis of V $\delta$ 2 T cells to the joints contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(12): 2075-2084.
- [21] Cairo C, Arabito E, Landi F, et al. Analysis of circulating  $\gamma\delta^+$  T cells in children affected by IgE-associated and non-IgE-associated allergic atopic eczema/dermatitis syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 141(1): 116-121.
- [22] Yin S, Mao Y, Li X, et al. Hyperactivation and in situ recruitment of inflammatory V $\delta$ 2 T cells contributes to disease pathogenesis in systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14432.
- [23] Jiang X, Park CO, Geddes Sweeney J, et al. Dermal  $\gamma\delta$  T cells do not freely re-circulate out of skin and produce IL-17 to promote neutrophil infiltration during primary contact hypersensitivity[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169397.

( 本文编辑: 王颖 )

· 消息 ·

## 湘雅儿科国际会议暨中国当代儿科杂志 20 周年庆典 第二轮通知

由中南大学湘雅医院、湘雅二医院、湘雅三医院、中国当代儿科杂志编辑委员会、湖南省湘雅医学期刊社及湖南省医学会儿科学专业委员会联合主办的“湘雅儿科国际会议暨中国当代儿科杂志 20 周年庆典”将于 2019 年 11 月 8~10 日在长沙世纪金源大饭店召开。同时召开《中国当代儿科杂志》第五届编委会会议。

本次大会的宗旨为“反映当代，面向世界”，为中国的儿科医师提供一个与国内外儿科专家面对面交流的平台。我们邀请了美国、澳大利亚、加拿大、意大利、新加坡等国家的儿科专家及国内知名儿科专家就儿科和新生儿科领域的最新研究热点、前沿问题作专题报告。本次大会设立了儿科和新生儿科两个分会场。会议结束后授予参会代表国家级继续医学教育项目 I 类学分 8 分。

十一月的长沙秋风送爽，气候宜人，热忱欢迎全国儿科同仁来到最具幸福感的长沙，来到百年湘雅学习交流。现将大会有关事项通知如下。

1. 会议时间：11 月 8 日 10:00~22:00 报到，19:30~22:00 召开中国当代儿科杂志第五届编委会会议；11 月 9 日全天及 10 日上午大会；11 月 10 日下午撤离。

2. 会议地点：长沙世纪金源大饭店（长沙市开福区金泰路 199 号）。

3. 费用：会务费 600 元（含资料费）。食宿统一安排，费用回单位报销。

4. 注册方式：通过电子邮件、电话、传真、短信等方式登记注册。

通讯地址：长沙市湘雅路 87 号中国当代儿科杂志编辑部，邮编 410008；

电话：0731-84327402；传真：0731-84327922；Email：ddek@vip.163.com；

联系人：邓芳明（13974851764）、万 静（15874930322）、段浩林（13187091946）。

欢迎登录中国当代儿科杂志网站（www.zgddek.com）或微信公众号了解会议具体信息。

中国当代儿科杂志编辑委员会

2019 年 10 月 8 日