

Omenn 综合征致病基因的研究进展

金星昊 综述, 张志勇[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] Omenn 综合征(OS)是一种罕见的常染色体隐性遗传的免疫缺陷病,是重症联合免疫缺陷的一种。其临床表现主要以红皮病、肝脾和淋巴结肿大、反复感染为特征,并可伴有自身免疫表现。常伴有 IgE 以及嗜酸性粒细胞增多, B 淋巴细胞缺如。OS 的发生与抗原受体 V、D、J 的重组异常有关,最常见的是重组激活基因的突变。V、D、J 重组过程还有 Artemis、DNA 连接酶 IV 等物质的参与,相应基因突变也会导致 OS。该文主要讨论关于 OS 致病基因的研究进展,帮助理解 OS 发生的病理过程,并为 OS 的诊断提供思路。

[关键词] Omenn 综合征; RAG; Artemis; DNA 连接酶 IV; IL-7 受体; ADA; 22q11 微重复; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.029

中图法分类号:R593.3

文章编号:1009-5519(2024)12-2118-04

文献标识码:A

Advances in pathogenic genes of Omenn syndrome

JIN Xinghao, ZHANG Zhiyong[△]

(Department of Rheumatology Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Developmental and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Omenn Syndrome(OS) is a rare autosomal recessive immunodeficiency disease, which is a kind of severe combined immunodeficiency. Its clinical manifestations are mainly characterized by erythroderma, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy, recurrent infection, and may be accompanied by autoimmune manifestations. It is often accompanied by IgE and eosinophilia, and the absence of B lymphocytes. The occurrence of OS is associated with abnormal recombination of antigen receptor V, D, J, the most common of which is the mutation of recombination activating gene. The V, D, J recombination process also involves Artemis, DNA ligase IV and other substances, and the corresponding gene mutation can also lead to OS. This article mainly discussed about the research progress of OS disease genes that help understand the pathological process of OS, and provide ideas for the diagnosis of OS.

[Key words] Omenn syndrome; RAG; Artemis; DNA ligase IV; IL-7 receptor; ADA; 22q11 micro repetition; Review

Omenn 综合征(OS)是常染色体隐性遗传的重症联合免疫缺陷病,1965 年由 OMENN 首先发现并报道^[1]。主要临床特征包括红皮病、脱屑、脱发、慢性腹泻、生长发育迟缓、肝脾及淋巴结肿大、血清 IgE 水平升高、嗜酸性粒细胞增多等。OS 患儿发生嗜酸性粒细胞增多和高 IgE 的原因尚不完全清楚,可能是 Th2 免疫调节的结果,伴有异常的白细胞介素(IL)-4、IL-5 和 IL-13 生成^[2-3]。患者对真菌、细菌和病毒都高度易感。OS 起病早,通常在 3 月龄内起病,甚至出生后就起病^[4]。无法得到有效治疗的患儿大多在 1 岁内死亡。造血干细胞移植可以治疗本病,但由于匹配供体的选择范围存在限制,很多患儿感染重,导致移植无法进行。且移植存在自身免疫并发症,移植后死亡率达

40%^[5],因此 OS 是一种致死性的原发性免疫缺陷病。

OS 的发生是因为可变区(V)、多样区(D)、连接区(J)的重组异常。V、D、J 重组是使 BCR 和 TCR 的抗原结合位点产生多样性的重要机制,而抗原结合位点的多样性是产生特异性免疫的基础^[6]。在 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞分化成熟的过程中,串联排列的 V、D、J 基因会随机选择片段连接在一起。每一种编码特异性抗原受体的对应基因都有 V 和 J 片段,部分含有 D 片段^[7]。

V、D、J 的重组异常,外周血中 B 淋巴细胞减少且活化的 T 淋巴细胞克隆异常,导致类似移植抗宿主病(GVHD)的症状。但是 OS 患儿的皮肤组织学不符合 GVHD,确诊时也要排除母源性 T 淋巴细胞的

植入。编码了参与 V、D、J 重组过程的蛋白质基因的突变都可能导致 OS。目前,发现的能导致 OS 的相关蛋白质有重组激活基因蛋白、Artemis、DNA 连接酶 IV、IL-7 受体、腺苷脱氢酶等,相对应的基因突变既可能导致 OS,也可能导致其他的原发性免疫缺陷病。

此外,B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞在分化和成熟过程中会发生双链断裂的 DNA 损伤。由于部分参与 V、D、J 重组过程的蛋白质同时也参与 DNA 修复,因此 OS 患儿还会出现生长发育迟缓、对放射更敏感的临床表现。放射敏感性也可以用于帮助判断 OS 患儿属于哪种基因突变。

1 重组激活基因

RAG1 和 RAG2 位于人类染色体 11p13,各由 2 个外显子组成,分别编码 1 043 和 527 氨基酸,而重组激活基因(RAG)蛋白形成的复合物是最重要的重组酶之一。参与重组的各个 V、D、J 基因的附近都有高度保守的 DNA 序列重组信号序列(RSS)。重组开始时,局部染色质结构重塑,V、D、J 基因片段会聚集在一起,此时 RSS 就位于编码区的侧面,以便重组的进行。由 RAG1 和 RAG2 编码的重组激活基因蛋白产生的复合物识别并结合到 RSS 后,该部位的 DNA 发生双链断裂^[8],产生信号末端(SE)和编码末端(CE)。信号末端重新连接形成信号连接点(SJ),编码末端则形成编码连接点(CJ)。断裂重连后不再需要的 SJ 片段所形成的 T 淋巴细胞受体删除环(TRECs)是胸腺生成 T 淋巴细胞的标志。OS 患儿 TRECs 的水平往往远低于同龄健康儿童。新生儿干血斑 TRECs 测定也用于重症联合免疫缺陷疾病(SCID)的新生儿筛查^[9]。

1.1 RAG 完全缺陷 当 RAG1/RAG2 完全缺陷时,无法发生 V、D、J 重排,B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞均无法发育,导致免疫表型为 B⁻T⁻NK⁺ 的 SCID^[10]。

1.2 RAG 部分缺陷 当 RAG 蛋白的活性部分保留,即发生亚型突变的情况下,B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的分化就具有低克隆和功能受限的特点,导致 OS。也有保留部分 RAG 功能,但没有 OS 临床表现的患儿,即“非典型”或“泄漏”SCID。

目前,报道的大多数 OS 患儿 RAG 基因至少一条等位基因携带错义突变,编码的蛋白保留部分活性。OS 患儿的外周血中 NK 细胞数量正常,B 淋巴细胞明显降低或缺如,T 淋巴细胞数量不等。外周血中活化的单克隆或寡克隆 T 淋巴细胞浸润皮肤、胃肠道、肝脾等器官,出现淋巴肿大、浸润性红皮病皮疹和嗜酸性粒细胞增多等移植抗宿主样症状^[11]。

OS 患儿 IgE 升高和嗜酸性粒细胞增多表明 CD4⁺T 淋巴细胞向辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2)倾斜。Th2 主要分泌细胞因子 IL-4、IL-5、IL-10 等,且有试验发现 OS 患儿的 CD4⁺CD45RO⁺ 细胞在体外自发产生高水平的 IL-5^[12]。

不同的突变对 V、D、J 重组的影响不同,一些特定的突变可能使得部分 RSS 优于其他 RSS,诱导患儿发生自身免疫,使 T 淋巴细胞浸润患儿器官^[13]。

2 DNA 交联修复蛋白 1C 基因

2.1 DCLRE1C 的功能 V、D、J 重排时,DNA 断裂处会产生钝性 SE 和共价封闭的发夹结构 CE。SE 可以直接连接,而 CE 需要先打开发夹结构,添加或去除核苷酸,才能重新连接,这也进一步增加了受体的多样性。DCLRE1C 编码的 Artemis 是包含金属-β-内酰胺酶(MBL)和 β-CASP 结构域(CPSF-Artemis-SNM1-Pso2)的核酸酶超家族,是一种核酸外切酶,能从切割的残端和平端去除多余的碱基,再通过 DNA-PKcs 的磷酸化,由外切酶转变成内切酶^[14],切割发夹结构,并修饰序列的 3' 端。ARTEMIS 是通过其 MBL 的 C 末端自身抑制来调节其作用的。包含催化结构域的 N 末端既可以与自身相互作用,也可以与 C 末端相互作用(N 端和 C 端结构域之间的相互作用不依赖于 DNA-PKcs)。全长型 ARTEMIS 的 C 末端蛋白质结合域中存在特定的氨基酸交换,导致构象变化,使 V、D、J 重组中 ARTEMIS 的活性增加。

2.2 DCLRE1C 突变 DCLRE1C 突变会损害 N 端与 C 端的相互作用,影响 Artemis 的稳定性,也导致发夹异常开放,影响 V、D、J 重组过程。

Artemis 还是维持正常的 DNA 损伤诱发性细胞周期停滞的必需蛋白^[15]。在非同源末端连接途径中,参与修复病理性的 DNA 双链断裂。缺乏 Artemis 的细胞具有放射敏感性和染色体不稳定性,这可能是 DNA 损伤后细胞周期反应缺陷导致的。DCLRE1C 突变会导致免疫表型为 T⁻B⁻NK⁺ SCID 的 Artemis 缺乏型 SCID,又称为放射敏感型 SCID^[16]。Artemis 缺陷引发的放射敏感性也可以用于将 OS 患儿中 DCLRE1C 突变与 RAG 突变区分开来^[17]。

3 DNA 连接酶 IV 基因

3.1 LIG4 的功能 在 V、D、J 重组的 DNA 修复阶段,DNA 连接酶 IV、Cernunnos 和 X 射线交叉互补组 4(XRCC4)对 SJ 和 CJ 进行末端连接^[18],以修复 DNA 双链。DNA 连接酶 IV 一次连接一条 DNA 链,而 XRCC4 作为支架蛋白帮助吸引其他修复蛋白到 DNA 断裂处,还可以稳定 DNA 连接酶 IV 并增强其活性^[19]。

3.2 LIG4 突变 LIG4 复合杂合亚型突变可以造成小头畸形相关的 SCID^[20]。目前,报道的 1 例 LIG4 突变导致 OS 的患儿,6 月龄进行了 HLA 匹配的不相关供体骨髓移植,移植后 3 年评估显示实现了完全的供体嵌合,T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞数量正常,TRECs 检测、T 淋巴细胞多样性检测正常,免疫球蛋白生成正常,但她仍有小头畸形、颅内压高、身材矮小等一系列异常^[21]。

OS 患儿的突变类型中,除了 DCLRE1C 突变,LIG4 突变也可能产生放射敏感性^[22]。

4 IL-7 受体基因

4.1 IL-7 的功能 IL-7 对胸腺中的 T 淋巴细胞发育及维持成熟 T 淋巴细胞所需的内环境稳定至关重要^[23],但对 B 淋巴细胞和 NK 细胞的发育则没有直接的影响。在胸腺细胞、T 淋巴细胞和早期 B 淋巴细胞

祖细胞及成熟 T 淋巴细胞上表达的 IL-7 受体由一条特定的 α 链 (CD127) 和一条共同的 γ 链组成, γ 链是与其他细胞因子受体 (IL-2、IL-4、IL-9、IL-15 和 IL-21) 共享的。美国 IL7Ra 缺乏所导致的 SCID 病例中, 大多数免疫表型为 $T^{-}B^{+}NK^{+}$ [24]。

4.2 IL-7 突变 1 例报道的 IL7Rp. C118Y 纯合突变的宫内起病的 OS 患儿, 她在孕 28 周时出生, 皮肤有广泛的大疱性红皮病表现, 仅存活 48 h [25]。尸检发现她的胸腺没有明显的皮质层, 几乎完全由髓质组成, 髓质区有 B 淋巴细胞聚集及少量的 $CD3^{+}$ 胸腺细胞。心脏有密集的嗜酸性粒细胞的炎性浸润, 并伴有心肌纤维变性。由于患儿没有感染病灶, 她可能死于嗜酸性粒细胞对心脏的炎性浸润和心肌纤维变性引起的心力衰竭, 以及肺不成熟引起的呼吸衰竭。

与大部分 OS 病例不同的是, 该患儿的所有淋巴组织中都可以观察到 B 淋巴细胞。因此, 不能因为没有 B 淋巴细胞降低或缺失就排除 OS 的可能, 应结合临床表现及基因检测进行诊断。

5 腺苷脱氨酶 (ADA) 基因

5.1 ADA 的功能 ADA 是腺苷代谢途径中的关键酶, 在淋巴组织中含量较多 [26]。ADA 活性的遗传缺陷会导致腺苷和 2'-脱氧-腺苷的浓度异常 [27], 这些底物对 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞有毒, 继而导致免疫缺陷。由 ADA 缺陷引起的免疫缺陷可能存在时间依赖性, 这为一些选择性的 T 淋巴细胞克隆成熟提供了机会, 导致皮肤炎症和淋巴组织增大。

5.2 ADA 突变 在报道的 ADA 突变导致的 OS 患者中, 发现有微量的腺苷脱氨酶活性, 这可能导致了 T 淋巴细胞选择性的克隆, 继而导致 OS 的系统性炎症表现, 患儿胸部 X 线检查也都发现了胸腺阴影, 提示 T 淋巴细胞没有完全停止发育。其中 1 例患者进行了皮肤活检, 所观察到的病理改变与其他 OS 病例是一致的 [28]。此外, 患儿的 PHA 刺激促进有丝分裂的刺激指数也明显低于正常儿童。

6 染色体 22q11 微重复

近期报道了 1 例同时患 VACTERL、DiGeorge 综合征以及 OS 的患儿 [29]。VACTERL 综合征代表一组先天的畸形, 由脊柱畸形 (V)、先天性肛门直肠畸形 (A)、心血管畸形 (C)、气管食管瘘 (TE)、肾脏缺陷 (R) 及肢体畸形 (L) 组成, 存在至少 3 种畸形即可诊断 [30]。

本病例于产前发现脊椎畸形、单侧肾发育不全、气管食管瘘伴食管闭锁、先天性心脏病、小头畸形和胸壁畸形, 生后存在低钙血症, 胸片提示胸腺缺失, 随后新生儿 SCID 筛查结果提示异常。病初患儿诊断为 DiGeorge 综合征 (DGS) 叠加 VACTER, 8 月龄患儿开始出现淋巴肿大、脾肿大、全身鳞状红皮病皮疹和全身性脱发, 并伴有嗜酸性粒细胞增多, 对患儿进行 T 淋巴细胞受体 (TCR)- $V\beta$ 检测提示寡克隆 T 淋巴细胞增加。患儿已除外母源 T 淋巴细胞植入可能, 综合患儿临床表现及各项检查结果, 诊断为 OS。患

儿除染色体 22q11 微重复外, 全外显子测序检出 WNT10A 杂合突变 (父系的致病突变 p. F228I、母系的不确定显著性变异体 p. D217N), 该基因突变通常与外胚层发育不良相关, 并不涉及 V、D、J 重组过程。

DGS 患儿存在不同程度的胸腺发育不全, 这可能是引起 T 淋巴细胞缺陷, 继而导致该患儿产生自身免疫性寡克隆 T 淋巴细胞的原因。

7 长链非编码 RNA 基因

7.1 RMRP 的功能 RMRP 编码线粒体 RNA 加工核糖核酸内切酶的 RNA 组分, 位于 9 号染色体短臂上, 是第 1 个发现的可致遗传性疾病的非编码 RNA 基因。该基因编码的 RNA 不翻译成蛋白质, 但与大蛋白 RMRP 相结合, 形成一个复合体, 能够裂解线粒体 DNA 复制所需的引物 RNA, 并加工 5.8S 核糖体 RNA。RMRP 基因的突变已被证实与软骨毛发育不良 (CHH) 有关。这种短肢侏儒症可能与细胞免疫缺陷有关, 偶尔也与体液缺陷有关。在罕见的情况下, CHH 患者会出现与 SCID 无法区分的严重 T 淋巴细胞缺乏, 导致致命的水痘, 并需要骨髓移植。

7.2 RMRP 突变导致的可疑 OS 病例 有文献报道, 2 例临床特征与 OS 一致且患有 CHH 的 RMRP 突变患者 [31]。他们的胸腺有残留的成熟 T 淋巴细胞, 胸腺活检提示皮质髓质结构异常和 Hassall 小体完全缺失。胸腺渗漏可能导致一些 T 淋巴细胞克隆向循环中偏向释放, 引起 OS 的临床表现。2 例患儿也存在着淋巴结组织的结构异常, 且他们的皮肤活检结果与其他 OS 病例表现一致, 包括真皮内大量单核细胞浸润, 朗格汉斯细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞对皮肤造成的损伤。目前 RMRP 突变导致 OS 的病例报道仅 1 篇, 但报道中未说明患儿有无进行母源 T 淋巴细胞植入的检测, 因此不能确定 2 例患儿是否为真正的 OS 患儿。

8 小 结

OS 通常起病早、感染重、死亡率高。当患儿出现弥漫性红皮病、反复感染、肝脾淋巴肿大和生长发育迟缓的临床表现, 并伴有实验室检查嗜酸性粒细胞及血清 IgE 增多、B 淋巴细胞减少、TREC_s 异常, 再排除母源 T 淋巴细胞植入, 结合基因诊断及家系基因分析, 可以诊断 OS。当对可疑患儿进行基因检查时, 除直接参与 V、D、J 重组过程的酶的基因 (如 RAG、DCLRE1C), 通过影响胸腺、T 淋巴细胞发育, 间接影响 V、D、J 重组的基因 (如 ADA、IL-7) 也应考虑。关注患儿 OS 典型表现以外的临床特征 (如放射敏感性、肢体畸形), 也对判断患儿的突变基因有一定的指导意义。开展新生儿筛查, 尽早诊断, 减少误诊和漏诊, 可以提高本病患儿的存活率 [32]。

参考文献

- [1] KATO M, KIMURA H, SEKI M, et al. Omenn syndrome: review of several phenotypes of Omenn syndrome and RAG1/RAG2 mutations

- in Japan[J]. *Allergol Int*, 2006, 55(2): 115-119.
- [2] MILNER J D, FASTH A, ETZIONI A. Autoimmunity in severe combined immunodeficiency (SCID): lessons from patients and experimental models[J]. *J Clin Immunol*, 2008, 28 (Suppl 1): S29-S33.
- [3] VILLA A, NOTARANGELO L D, ROIFMAN C M. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(6): 1082-1086.
- [4] 魏于斯. 4 例重组激活基因 1 突变免疫缺陷患儿的临床及免疫学分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [5] COOPER A R, LILL G R, SHAW K, et al. Cytoreductive conditioning intensity predicts clonal diversity in ADA-SCID retroviral gene therapy patients[J]. *Blood*, 2017, 129(19): 2624-2635.
- [6] ASAI E, WADA T, SAKAKIBARA Y, et al. Analysis of mutations and recombination activity in RAG-deficient patients[J]. *Clin Immunol*, 2011, 138(2): 172-177.
- [7] BRAAMS M, PIKE-OVERZET K, STAAL F J. The recombinase activating genes: architects of immune diversity during lymphocyte development[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1210818.
- [8] HOOLEHAN W, HARRIS J C, RODGERS K K. Molecular mechanisms of DNA sequence selectivity in V(D)J recombination[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(38): 34206-34214.
- [9] SHINWARI K, BOLKOV M, TUZANKINA I A, et al. Newborn screening through TREC, TREC/KREC system for primary immunodeficiency with limitation of TREC/KREC. comprehensive review[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2021, 20(2): 132-149.
- [10] BOSTICARDO M, PALA F, NOTARANGELO L D. RAG deficiencies: Recent advances in disease pathogenesis and novel therapeutic approaches[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(5): 1028-1038.
- [11] 王媛, 吴俊峰, 戴荣欣, 等. 2 例 Omenn 综合征患儿临床、免疫学特征及基因突变分析[J]. *免疫学杂志*, 2013, 29(8): 668-671.
- [12] SCHANDENÉ L, FERSTER A, MASCARTE-LEMONE F, et al. T helper type 2-like cells and therapeutic effects of interferon-gamma in combined immunodeficiency with hyper eosinophilia (Omenn's syndrome)[J]. *Eur J Immunol*, 1993, 23(1): 56-60.
- [13] NOTARANGELO L D, KIM M S, WALTER J E, et al. Human RAG mutations: biochemistry and clinical implications[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(4): 234-246.
- [14] MA Y M, PANNICKE U, SCHWARZ K, et al. Hairpin opening and overhang processing by an Artemis/DNA-dependent protein kinase complex in nonhomologous end joining and V(D)J recombination[J]. *Cell*, 2002, 108(6): 781-794.
- [15] ZHANG X, SUCCI J, FENG Z, et al. Artemis is a phosphorylation target of ATM and ATR and is involved in the G2/M DNA damage checkpoint response[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(20): 9207-9220.
- [16] WATANABE G, LIEBER M R, WILLIAMS D R. Structural analysis of the basal state of the Artemis:DNA-PKcs complex[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(13): 7697-7720.
- [17] EGE M, MA Y M, MANFRAS B, et al. Omenn syndrome due to Artemis mutations[J]. *Blood*, 2005, 105(11): 4179-4186.
- [18] JAUCH A J, BIGNUCOLO O, SEKI S, et al. Autoimmunity and immunodeficiency associated with monoallelic LIG4 mutations via haploinsufficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(2): 500-516.
- [19] RUIS B, MOLAN A, TAKASUGI T, et al. Absence of XRCC4 and its paralogs in human cells reveal differences in outcomes for DNA repair and V(D)J recombination[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2020, 85: 102738.
- [20] HE J, TIAN X, LUO T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation corrects ligase IV deficiency[J]. *Transpl Immunol*, 2023, 80: 101897.
- [21] GRUNEBAUM E, BATES A, ROIFMAN C M. Omenn syndrome is associated with mutations in DNA ligase IV[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(6): 1219-1220.
- [22] VAN DER BURG M, VAN VEELLEN L R, VERKAIK N S, et al. A new type of radiosensitive T-B-NK+ severe combined immunodeficiency caused by a LIG4 mutation[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(1): 137-145.
- [23] PAIVA R A, RAMOS C V, LEIRIA G, et al. IL-7 receptor drives early T lineage progenitor expansion[J]. *J Immunol*, 2022, 209(10): 1942-1949.
- [24] YU G P, NADEAU K C, BERK D R, et al. Genotype, phenotype, and outcomes of nine patients with T⁻B⁺NK⁺ SCID[J]. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(7): 733-741. (下转第 2125 页)

- (5):26-33.
- [5] 杜吉辉, 苏云, 刘广菊, 等. 智能防寒手套温控系统设计及热舒适性研究[J]. 纺织学报, 2023, 44(4):172-178.
- [6] 方舒涵, 张泽鑫, 黄子怡, 等. 一款多功能的类风湿性腕关节炎护理手套[J]. 广东化工, 2021, 48(3):143-144.
- [7] 陈建辉, 陈建清, 赵德强. 一种类风湿关节炎患者预防关节变形手套[P]. 广东省: CN215535443U, 2022-01-18.
- [8] 俱阳阳, 周元, 叶霖, 等. 面向生命医学应用的氧气传感器研究进展[J]. 生命科学仪器, 2021, 19(6):14-21.
- [9] 汪长岭, 申倩, 李治, 等. 移动医疗中生物医学传感器及电极研究进展[J]. 中国医学装备, 2016, 13(3):139-142.
- [10] 哈铁军, 陈昌海, 孙晋科. 多源信息融合在医学领域的应用研究[J]. 医学信息, 2007, 20(5):706-709.
- [11] 许振丹, 范文强, 吴洁, 等. 互联网平台互动慢病管理模式对类风湿关节炎患者预后的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2023, 29(15):17-20.
- [12] 卜祥伟, 张红红, 张建萍, 等. 类风湿关节炎的中医药研究进展[J]. 环球中医药, 2019, 12(2):297-303.
- [13] 曹慧. 中药熏蒸在类风湿性关节炎患者中的护理价值研究[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(9):109-112.
- [14] 刘秀锦, 韦艳珍, 史明, 等. 基础药物合壮药药熨与护理干预对风寒湿型膝关节骨性关节炎的临床影响[J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(1):13-16.
- [15] 潘云. 中药熏蒸治疗 60 岁以上女性类风湿关节炎患者关节疼痛护理[J]. 中文科技期刊数据库: 医药卫生, 2022(10):157-160.
- [16] 刘丽君, 岳慧玉, 刘文君, 等. 中药熏蒸联合微波治疗仪治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(7):127-129.
- [17] 张莉莉, 马将, 韦宇, 等. 川乌的临床应用及其用量探析[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(3):429-432.
- [18] 尹谢添, 赵诗超, 向楠, 等. 桂枝附子汤调控 AGEs/RAGE/NF- κ B 信号通路对类风湿关节炎大鼠的影响[J]. 中成药, 2023, 45(6):1809-1815.
- [19] 王松, 李应刚, 黄鑫华, 等. 碳纤维增强复合材料夹芯板的砰击损伤特性[J]. 高压物理学报, 2023, 37(1):106-116.
- [20] 杨小平, 荣浩鸣, 陆泽栋. 碳纤维导电复合材料的电学性能研究[J]. 材料工程, 2000(9):11-14.
- [21] 卜胤, 周昌, 王斯倩, 等. 碳纤维发热桥面热量耗散分析[J]. 中外公路, 2020, 40(5):311-315.
- [22] 杨帆, 徐军, 吴振生, 等. 基于 Web 端多节点红外热成像传感系统设计[J]. 激光杂志, 2022, 43(2):154-157.
- [23] 温建成, 王延红. 医学监测器[J]. 国外医学情报, 2002, 23(4):16-18.
- [24] 曾文强. 一种石墨烯发热线康复保健床垫[P]. 广东省: CN215686210U, 2022-02-01.
- [25] 徐靖贻, 施春香, 陈茹, 等. 类风湿关节炎患者晨僵评估及干预的研究进展[J]. 护理学报, 2022, 29(19):30-34.

(收稿日期:2023-10-20 修回日期:2023-12-21)

(上接第 2121 页)

- [25] ZAGO C A, JACOB C M A, DE ALBUQUERQUE DINIZ E M, et al. Autoimmune manifestations in SCID due to IL7R mutations: Omenn syndrome and cytopenias[J]. Hum Immunol, 2014, 75(7):662-666.
- [26] SHI T, DING Q, LIU X L, et al. Concordance of adenosine deaminase with immunoglobulins and lymphocyte subsets in EBV-related diseases[J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1):49.
- [27] GAO Z W, WANG X, ZHANG H Z, et al. The roles of adenosine deaminase in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(1):102709.
- [28] ROIFMAN C M, ZHANG J Y, ATKINSON A, et al. Adenosine deaminase deficiency can present with features of Omenn syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(4):1056-1058.
- [29] PANGLI B K, BRADDOCK S R, KNUTSEN A P. Omenn syndrome in a 10-month-old male with athymia and VACTERL association[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 2(4):100153.
- [30] 张益玮, 王征莹, 赵红光, 等. 婴幼儿 VACTERL 综合征与抗磷脂综合征 1 例[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(17):3053-3055.
- [31] ROIFMAN C M, GU Y P, COHEN A. Mutations in the RNA component of RNase mitochondrial RNA processing might cause Omenn syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(4):897-903.
- [32] 刘超凡, 钱晓文, 王宏胜, 等. 脐血干细胞移植对儿童重组活化基因突变重症联合免疫缺陷病疗效分析[J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10(2):76-81.

(收稿日期:2023-11-29 修回日期:2024-01-21)