

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.016

· 综述 ·

幼年特发性关节炎发病机制研究进展

史春莲 综述,唐雪梅 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)12-0059-04

Progress on Pathogenesis of Juvenile Idiopathic Arthritis

Shi Chunlian, Tang Xuemei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是一种 16 岁前起病,病因不明,以慢性(持续时间 ≥ 6 周)关节炎为主要特征,可伴有其他组织、器官损害的慢性全身性疾病,并除外其他疾病所致关节炎^[1]。近年来,临床对 JIA 发病机制的研究取得了一定的成效,现就 JIA 发病机制的研究进展作一综述。

1 遗传学与 JIA

目前,对 JIA 发病机制的了解与风湿病研究方法的进步是同步的,典型案例为将对少量候选基因的研究转向全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS),然后将这些 GWAS 预测的疾病易感性单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)精确定位到免疫细胞中进行调节标记,从而更好地识别疾病机制。

1.1 GWAS 与 JIA 分类

目前对 JIA 的分类为基于受累关节数、血清学、关节外表现、银屑病或 HLA-B27 相关疾病家族史^[1]。越来越多的证据表明以上分类未考虑潜在发病机制,不利于指导疾病的治疗选择及预后评估。因此,为更好地应用于临床试验、科学研究及临床工作,国际儿童风湿病试验组织(the Pediatric Rheumatology International Trials Organization, PRINTO)提出对现行 JIA 分类标准进行修订和完善^[2]。

GWAS 加上通过多中心获得的大样本量,越来越多与 JIA 相关的易感位点被识别,通过分析这些遗传信息, JIA 已逐渐被纳入自身免疫性关节炎的分类中。近期有研究从全身型 JIA(sJIA)队列中发现了与少关节型和 RF 阴性多关节型 JIA 所不同的独特遗传结构,而在非全身型 JIA 中,不同于 RF 阳性多关节型 JIA,少关节型和 RF 阴性多关节型的 HLA 具有遗传相似性^[3,4]。有研究^[5]对少关节型与 RF 阴性多关节型 JIA 的 GWAS 分析发现, PRR9 位点可能为疾病相关易感位点,但已知该位点在皮肤中高表达,对尚未出现皮肤症状的银屑病相关关节炎的诊断具有警示作用。进一步提示 JIA 基于分子基础分类的必要性。

1.2 遗传学与 JIA 临床及预后

一项针对奥地利 95 例 JIA 患者的研究表明,HLA-DR2/

DQ8 基因缺失患者发生乳糜泻的风险较低^[6]。Alberdi S M 等^[7]对北欧 193 例 JIA 患者(不包括 sJIA)进行长达 8 年的随访,发现 STATA4、ADAD1、PTPN2 和 VTCN1 等 17 个 SNP 与疾病缓解、关节炎活动、关节活动受限、关节或非关节损坏及葡萄膜炎的发生之间存在相关性。以上研究均突出了利用遗传信息预测疾病结局的潜力。

1.3 遗传学与 JIA 治疗选择

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是治疗 JIA 的一线抗风湿药物(disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD)。早期预测患者是否存在对 MTX 无应答可有效指导治疗方案的选择。目前,已有 3 种方法检测 MTX 应答情况:(1)研究药物代谢相关基因。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate, MTHFR)是 MTX 代谢途径所需酶。一项对德国 58 例 JIA 患者的研究表明, MTHFR 1298A>C(Rs1801131)与疗效相关,而 677C>T(Rs1801133)与药物毒性相关^[8]。随后的研究证实 MTHFR 1298A/C 多态性可能参与其他 MTX 代谢途径,而与疗效无相关性。提示靶向基因研究方法在多基因遗传疾病中的局限性^[9]。(2)GWAS 方法。一项通过 GWAS 对来自英国、荷兰和捷克的 759 例 JIA 患者的遗传多态性研究发现, MTX 代谢相关基因与治疗反应无明显关联,表明 MTX 可能存在一些新途径发挥药理作用^[9]。(3)基因表达(转录)谱方法。Moncrieffe H 等^[10]在使用 MTX 前检查 JIA 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)转录谱的研究显示,按照 ACR-PED 标准 MTX 的应答率为 61.70%(29/47), MTX 应答者在治疗前的基因表达特征与健康对照组相似,但不同于 MTX 无应答者。提示 MTX 治疗反应性与基因表达的转录调控有关。

一项对 IL1RN SNP 与重组人白介素(IL)-1 受体拮抗剂(anakinra)或抗 IL-6(tocilizumab)疗效相关性的研究发现,纯合子 IL1RN 高表达与 anakinra 治疗反应密切相关,而与 tocilizumab 的应答性无关^[11]。这一前瞻性生物标记物的识别具有指导 JIA 治疗选择的潜在希望,但需扩大样本量采用标准的治疗监测方案进一步证实。

Spreafico R 等^[12]对达到临床缓解标准后停用抗肿瘤坏死因子(TNF)- α 治疗的 JIA 患者的研究发现,停药后疾病反复与持续缓解患者体内参与 T 细胞受体(TCR)信号传递

和激活基因 DNA 甲基化存在明显差异,表明患者 CD4⁺ T 细胞可能存在疾病持续活动的表观遗传易感性,对治疗减停药具有一定参考价值。

2 sJIA 相关发病机制

sJIA 临床表型与其他亚型 JIA 不同,表现出自身炎症的临床特征、显著的天然免疫参与(单核/巨噬细胞、NK 细胞和中性粒细胞等),以及 IL-6 和 IL-1 细胞因子信号通路所致全身受累^[13]。约 5%~8% 的 sJIA 合并巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS),53% 的 sJIA 患者虽无 MAS 临床表现,骨髓中亦可见吞噬血细胞现象^[14]。以上 sJIA 特征均与其免疫学发病机制相关。

2.1 microRNA 与 M2 型巨噬细胞极化

单核细胞是 sJIA 致病的主要效应细胞之一,具有不同极化表型,包括分泌炎症因子表现出较强杀伤能力的 M1 表型及参与组织重塑、消退炎症反应和沉默清道夫功能的 M2 表型。而 sJIA 患者单核细胞具有 M1 表型和 M2 表型交替激活的特征,调节这种极化的分子机制尚不明确。有研究发现小非编码 RNA(microRNA)对单核/巨噬细胞极化具有调节作用,在活动期、非活动期 sJIA 患者及健康对照组的单核细胞中发现了 100 多个差异表达的 microRNA,其中许多 microRNAs 与巨噬细胞极化有关,如 miRNA-125a-5p 和 miRNA-181c 在活动期 sJIA 患者中显著升高,而巨噬细胞 CD163(一种清道夫受体)表达降低,提示 miRNA-125a-5p 和 miRNA-181c 可能具有调节巨噬细胞偏向 M2 表型极化的作用,同时,一些在活动期 sJIA 患者中升高的 microRNA 在非活动期时仍持续存在,提示尽管达到了临床症状缓解目的,sJIA 患者巨噬细胞中仍可能存在潜在的亚临床炎症^[15]。

2.2 Toll 样受体(toll like receptor, TLR)与 IL-1 β 表达

Cepka A M 等^[16]通过全血刺激的多维分析方法检测健康成人血液,从合并数据中生成可供参考的免疫诱导网络,并分别应用于 5 例非活动未治疗 sJIA 患者(sIU)、5 例接受 IL-1R 拮抗剂治疗的非活动 sJIA 患者(sIA)、2 例活动未治疗患者和 6 例健康对照儿童,结果显示未经治疗的活动期 sJIA 患者表现出富含 IL-1 β 诱导转录本(IL1B 和 CASP1)的促炎信号,并伴白细胞、中性粒细胞和单核细胞增多,而 sIU 和 sIA 患者免疫特征和细胞组成与健康对照组相似。为排除激活状态或治疗的干预作用,进一步研究 sIU 患者,发现缓解期 sJIA 患者存在对 IL-1 β 诱导的 TLR4 和 TLR8 配体高反应性及对干扰素(interferon, IFN)诱导的 TLR7 配体低反应性的基因模块,提示 sJIA 患者 IL-1 β 和 IFN 途径之间的不平衡可能导致炎症发生。此外,sJIA 患者经刺激后的单核细胞低表达编码芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)信号增强的 *IVNS1ABP* 基因,AHR 可促进免疫耐受,抑制 NLRP3 转录和 IL-1 β 分泌。同时,对 AHR 缺乏的单核细胞体外分化,发现其主要发育成巨噬细胞,而非树突状细胞表型,这种向巨噬细胞表型的倾斜可能是导致 sJIA 患者易患 MAS 的重要原因。

2.3 中性粒细胞增高与 IL-1 受体拮抗剂治疗

Haar N M 等^[17]探索了中性粒细胞在 sJIA 发病中的作用及重组 IL-1 受体拮抗剂(anakinra, rIL-1ra)的疗效,发现活动期 sJIA 患者中性粒细胞计数显著升高,与急性期蛋白

(CRP 和铁蛋白)水平呈正相关,经 rIL-1ra 治疗后急性期蛋白水平恢复正常。中性粒细胞相关蛋白 S100A8/A9、S100A12、基质金属蛋白酶-8(MMP-8)、MMP-9、弹性蛋白酶、中性粒细胞粘附和趋化相关蛋白水平显著升高,并与中性粒细胞计数呈正相关,与单核细胞计数无相关性。炎症活动时中性粒细胞表现为未成熟但已激活表型,即 CD16 和 CD62L 低表达,CD25 和 CD64 高表达(增强呼吸爆发和脱颗粒)。同时发现急性期(病程<1 个月)中性粒细胞计数和幼稚/成熟中性粒细胞比例显著升高的患者对 rIL-1ra 治疗反应较好,提示 sJIA 急性期中性粒细胞计数显著升高可作为选择 rIL-1ra 治疗的指征。

2.4 NK 细胞转录及功能

NK 细胞在 sJIA 发病中的作用,尤其是在继发 MAS 中的作用,已引起临床的广泛关注。Put K 等^[18]对活动期 sJIA 的 NK 细胞进行研究,发现 sJIA 患者中参与 NK 细胞激活的细胞因子 IL-15 和 IL-18 水平显著升高,而 NK 细胞中 IL-18 诱导 IFN- γ 分泌的下游信号 ERK1/2 和 p38-MAPK 磷酸化受损,IFN- γ 分泌减少,导致 sJIA 患者血浆 IFN- γ /IL-18 较健康对照组低。采用 ⁵¹Cr 释放法和 CD107a 脱颗粒法进一步检测 sJIA 患者的 NK 细胞对肿瘤靶细胞的杀伤功能,提示 CD56bright NK 细胞颗粒酶 k 表达下降,但裂解作用比较差异无统计学意义。

2.5 疾病活动与免疫调控缺陷

近年来,与自身免疫相关的免疫调控成为研究热点,如程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1, CD279)及其同源配体 PD-L1(B7-H1, CD274)和 PD-L2(B7-DC, CD273)。PD-1 表达于活化的 T 细胞、双阴性 T 细胞、B 细胞、胸腺细胞和 NK 细胞,可诱导幼稚 CD4⁺ T 细胞向 Foxp3⁺ 的调节 T 细胞(iTreg)分化,iTreg 是效应性 T 细胞(Teff)维持外周免疫耐受的主要调节因子。Cai L 等^[19]探讨了 PD-1/PD-L 通路在 sJIA 发病机制中的作用,发现活动期 sJIA 患者 CD4⁺ T 细胞比例低于健康对照组,而髓系树突状细胞(mDC)比例高于健康对照组。CD4⁺ T 细胞及 mDC 上 PD-1/PD-L1 水平与 JIA 疾病活动性评分(JADAS-27)呈负相关。CD4⁺ T 细胞上 PD-1 的表达水平与关节受累数量呈负相关,与是否发热无关,而发热 sJIA 患者 mDC 上 PD-L1 表达水平低于无发热患者。PD-1/PD-L1 在这些细胞上差异表达的机制尚不明确,但 PD-1/PD-L 通路在 sJIA 发病机制中的作用值得进一步研究。

3 非全身型 JIA 相关发病机制

随着临床对非全身型 JIA 发病机制研究的不断深入,对患者的治疗方式也在逐步演变。生物制剂及小分子药物(JAK 抑制剂等)的应用使疾病结局得以显著改善。有研究^[20]表明,抗 TNF- α 的应用缓解了近 50% 的 JIA 患者的临床症状,其中约 37% 患者在停止治疗 8 个月内出现疾病反复。因此,进一步认识亚临床疾病的本质有利于更好地控制 JIA 的自身免疫过程,提高临床疗效。

3.1 非经典 Th1 细胞与疾病炎症反应

近年来,Th17 和 Th1 在 JIA 发病中的作用成为临床研究热点,一个重要的里程碑是非经典 Th1 表型的鉴定。根据人体效应 CD4⁺ T 淋巴细胞可分为 3 个主要亚群:(1)Th1 淋巴细胞表达转录因子 T-bet,分泌 IFN- γ ,保护机体免受细

胞内感染;(2)Th2 细胞表达转录因子 GATA-3,产生 2 型细胞因子(IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13),保护机体免受寄生虫等感染;(3)Th17 亚群表达转录因子 ROR- γ T 和凝集素受体 CD161,产生 IL-17A、IL-17F 和 IL-22。在细胞因子 IL-12 和 TNF- α 诱导下,Th17 细胞亦可分泌 IFN- γ 。首先,细胞表现为 Th17/Th1 型的中间表型,同时分泌 IFN- γ 和 IL-17,其后迅速失去分泌 IL-17 功能,单纯分泌 IFN- γ 。这些源于 Th17 的 Th1 细胞被定义为非经典 Th1 细胞,与经典 Th1 细胞不同的是,非经典 Th1 细胞仍保持 Th17 亚群表达典型分子 ROR- γ T、CD161 和 CCR6 的能力(见表 1)^[21]。Capone M 等^[22]对少关节 JIA 患者的研究发现,滑膜液中包括纯 Th17 细胞及其衍生表型 Th17/Th1,以及非经典 Th1 细胞均高表达 CHI3L1,并与炎症指标呈正相关,表明 Th17 细胞的任何表型均可能参与炎症过程。

表 1 人类 Th1 和 Th17 细胞特征

指标	Th17	Th17/Th1	非经典 Th1	经典 Th1
ROR- γ T	+++	++	+	-
Tbet	+	+	+++	+++
Eomes	-	-	++	+++
CD161	+++	+++	+++	-
CXCR3	-	+	+++	+++
CCR6	+++	+++	+++	-
IL-17A	+	+	-	-
IFN- γ	-	+	+	+

3.2 循环池 T 细胞与滑膜 T 细胞共性

Spreafico R 等^[23]报道循环池 CD4⁺ T 细胞包含一组循环致病样淋巴细胞(CPL)亚群,该群细胞存在滑膜 CD4⁺ T 细胞的炎症免疫表型(CD25、Ki67、CCR5、CCR6、CTLA4、LAG3、PD1),在抗 TNF- α 和 MTX 治疗耐药的活跃期 JIA 患者中 CPLs 比例明显升高。从循环池 CD4⁺ T cell 分离出来的 CPL 与滑膜 CD4⁺ T 细胞 TCR 谱系具有相似性,表明血 CPL 与滑膜炎症微环境之间存在关联。另一项对多关节/少关节型 JIA 患者的研究表明,在 Treg 细胞中一种被称为炎症相关 Tregs(iaTregs)的亚群,在对治疗无效的 JIA 活动期患者中表达明显增多。iaTregs 与滑膜 T 细胞有明显的 TCR 重叠,提示 JIA 发病与微环境有较强的关联^[24]。因此,CPLs 和 iaTregs 均可能成为监测 JIA 活动性的有效指标。

3.3 调节 T 细胞抑制的抗性和 TCR 多样性

调节 T 细胞(Tregs)是 CD4⁺ T 细胞的一个亚群,几种自身免疫性疾病均与 Tregs 的损伤有关。Petrelli A 等^[25]研究表明,活动期 JIA 患者滑膜和血液中的 CD4⁺和 CD8⁺ T cell 对 Treg 抑制具有抗性,其中细胞因子 TNF- α 或 IFN- γ 是产生抗性的主要原因。采用抗 TNF- α 阻断剂可同时消除 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的抗性,从而保留 Treg 抑制作用;而抗 IFN- γ 阻断剂仅消除了 CD8⁺ T 细胞的抵抗力。因此,阻断 TNF- α 诱导产生抗性的下游通路是否可能增加 Treg 抑制作用,从而减少炎症活动,尚有待进一步研究。

对于药物治疗(DMARDs 或生物制剂)无效的 JIA 患者,自体造血干细胞移植(HSCT)重置免疫系统可能是唯一方法。Delemarre E M 等^[26]在蛋白多糖诱导的关节炎小鼠模型中发现骨髓移植(bone marrow transplantation,BMT)可成功地将正常 Treg 细胞渗透到小鼠滑膜,而移植治疗后维持缓解的 sJIA 患者与复发者比较,血液中 Treg 的 TCR 多样性可

增加。Henderson L A 等^[27]发现,与健康对照组比较,少关节型 JIA 患者 Tregs 的 TCR 多样性较少。因此,由共同抗原触发因子驱动的 TCR 多样性限制可能会导致 Treg 功能障碍,恢复 TCR 多样性可能会恢复 T 细胞的稳态。

综上所述,随着对 JIA 发病机制的深入研究、生物制剂等 DMARDs 及新的小分子药物(JAK 抑制剂)的临床应用,JIA 的临床疗效及预后可显著改善。但仍存在疾病反复活动及耐药等问题,尚需进一步了解 JIA 潜在免疫发病机制以指导治疗选择。

参考文献:

- [1] 周纬, 赖建铭, 唐雪梅, 等. 全身型幼年特发性关节炎诊断与治疗中国专家共识(2019 年版)[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12): 969-976.
- [2] MARTINI A, RAVELLI A, AVICIN T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus [J]. J Rheumatol, 2019, 46(2): 190-197.
- [3] HINKS A, BOWES J, COBB J, et al. Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(4): 765-772.
- [4] 谢建军. 幼年特发性关节炎的分子遗传学及其临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(21): 1608-1615.
- [5] MCINTOSH L A, MARION M C, SUDMAN M, et al. Genome-wide association meta-analysis reveals novel juvenile idiopathic arthritis susceptibility loci [J]. Arthritis rheumatol, 2017, 69(11): 2222-2232.
- [6] SKRABL B A, CHRISTINE H A, ERWA W, et al. HLA genotyping as first-line screening tool for coeliac disease in children with juvenile idiopathic arthritis [J]. Arch Dis Child, 2017, 102(7): 607-611.
- [7] ALBERDI S M, ENEVOLD C, ZAK M et al. Non-HLA gene polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis: associations with disease outcome [J]. Scand J Rheumatol, 2017, 46(5): 369-376.
- [8] SCHMELING H, BIBER D, HEINS S, et al. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms on efficacy and toxicity of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis [J]. J Rheumatol, 2005, 32(9): 1832-1836.
- [9] COBB J, CULE E, MONCRIEFFE H, et al. Genome-wide data reveal novel genes for methotrexate response in a large cohort of juvenile idiopathic arthritis cases [J]. Pharmacogenomics J, 2014, 14(4): 356-364.
- [10] MONCRIEFFE H, BENNETT M F, TSORAS M, et al. Transcriptional profiles of JIA patient blood with subsequent poor response to methotrexate [J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(9): 1542-1551.
- [11] ARTHUR V L, SHULDINER E, REMMERS E F, et al. IL1RN variation influences both disease susceptibility and response to recombinant human interleukin-1 receptor antagonist therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. Arthritis rheumatol, 2018, 70(8): 1319-1330.
- [12] SPREAFICO R, ROSSETTI M, WHITAKER J W, et al. Epipolymorphisms associated with the clinical outcome of autoimmune arthritis affect CD4⁺ T cell activation pathways [J]. Proc Natl Acad Sci, 2016, 113(48): 13845-13850.
- [13] 李艳蝶, 卢美萍. 托珠单抗治疗全身型幼年特发性关节炎的疗效和安全性[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(2): 99-103.
- [14] BEHRENS E M, BEUKELMAN T, PAESSLER M, et al. Occult

macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(5): 1133-1138.

[15] SCHULERT G S, FALL N, HARLEY J B, et al. Monocyte microRNA expression in active systemic juvenile idiopathic arthritis implicates microRNA-125a-5p in polarized monocyte phenotypes [J]. *Arthritis rheumatol*, 2016, 68(9): 2300-2313.

[16] CEPIKA A M, BANCHEREAU R, SEGURA E, et al. A multidimensional blood stimulation assay reveals immune alterations underlying systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(11): 3449-3466.

[17] HAAR N M T, TAK T, MOKRY M, et al. Reversal of sepsis-like features of neutrophils by interleukin-1 blockade in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis rheumatol*, 2018, 70(6): 943-956.

[18] PUT K, VANDENHAUTE J, AVAU A, et al. Inflammatory gene expression profile and defective interferon- γ and granzyme K in natural killer cells from systemic juvenile idiopathic arthritis patients [J]. *Arthritis rheumatol*, 2017, 69(1): 213-224.

[19] CAI L, ZHANG C X, WU J, et al. Decreased PD-1 expression on circulating CD4 T cell and PD-L1 expression on myeloid dendritic cell correlate with clinical manifestations in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2019, 86(1): 61-68.

[20] LOVELL D J, JOHNSON A L, BIN H, et al. Risk, timing, and predictors of disease flare after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis with clinically inactive disease [J]. *Arthritis rheumatol*, 2018, 70(9): 1508-1518.

[21] MAGGI L, COSMI L, SIMONINI G, et al. T cell subpopulations in juvenile idiopathic arthritis and their modifications after biotherapies [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(12): 1141-1144.

[22] CAPONE M, MAGGI L, SANTARLASCIO V, et al. Chitinase 3-like-1 is produced by human Th17 cells and correlates with the level of inflammation in juvenile idiopathic arthritis patients [J]. *Clin Mol Allergy*, 2016, 75(2): 459-465.

[23] SPREAFICO R, ROSSETTI M, VAN L J, et al. A circulating reservoir of pathogenic-like CD4⁺ T cells shares a genetic and phenotypic signature with the inflamed synovial micro-environment [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2): 459-465.

[24] ROSSETTI M, SPREAFICO R, CONSOLARO A, et al. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2): 435-441.

[25] PETRELLI A, WEHRENS E J, SCHOLMAN R C, et al. Self-sustained resistance to suppression of CD8⁺ T_H1 cells at the site of autoimmune inflammation can be reversed by tumor necrosis factor and interferon- γ blockade [J]. *Arthritis rheumatol*, 2016, 68(1): 229-236.

[26] DELEMARRE E M, VAN D B T, MIJNHEER G, et al. Autologous stem cell transplantation aids autoimmune patients by functional renewal and TCR diversification of regulatory T cells [J]. *Blood*, 2016, 127(1): 91-101.

[27] HENDERSON L A, VOLPI S, FRUGONI F, et al. Next-generation sequencing reveals restriction and clonotypic expansion of Treg cells in juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis rheumatol*, 2016, 68(7): 1758-1768.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-04-09 修回日期:2020-04-29)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.017

• 经验交流与病例报道 •

舍曲林致儿童炎症性脱髓鞘性神经病综合征 1 例

闫广义, 刘鑫, 翁丽洪, 张行 (吉林大学第一医院, 长春 130012)

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2022)12-0062-02

1 病例资料

患儿,男,11岁,2019年11月因“行走、蹲起障碍1年,加重4个月”于我院小儿神经科就诊后入院。患儿3岁时(2010年11月)于我院小儿肿瘤科确诊霍奇金淋巴瘤(混合细胞型、ⅢA期),给予COMP/ABV方案(长春新碱+甲氨蝶呤+泼尼松+多柔比星+博莱霉素+长春地辛)规律化疗联合放疗后肿瘤达到临床缓解标准并已停药实现无病生存8.5年,其间每年定期小儿肿瘤科复查均未发现肿瘤复发。2018年患儿开始出现抑郁症状,反复出现厌世、自杀倾向情绪,2019年6月在我院心理卫生科诊断为抑郁症,口服盐酸舍曲林片(浙江京新药业)“25mg,qd”对症治疗。患儿服药约4周后逐渐出现行走无力、下蹲起立困难等行为障碍,家长同时反映其间自行停药3d,感觉肢体症状好转后恢复用

药,恢复用药后症状明显加重。

入院查体:体温36.5℃,心率83次/分,呼吸20次/分,血压125/70mmHg;精神状态不佳,面部无表情,问答不回应,肢体无力状,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,右侧眼球内收障碍;听诊双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心音有力,心律齐,心脏各瓣膜未闻及异常杂音;腹软,肝脾肋下未触及,肠鸣音正常;右侧上肢近端、右侧下肢近端、双下肢远端肌力4级,上肢腱反射减弱,下肢腱反射未引出,巴氏征阳性, Gowers征阳性。

实验室检查:白细胞 $4.59 \times 10^9/L$,血红蛋白126g/L,血小板 $198 \times 10^9/L$,心肌酶及肌酸激酶未见明显异常。心电图提示正常;肌电图提示上下肢周围神经损害;头颅核磁共振平扫+弥散可见脑内双侧半卵圆中心、放射冠、侧脑室旁可见斑片状异常信号, T₁WI呈稍低及等信号, T₂WI呈高信号,

作者简介:闫广义(1990.04-),男,大学本科,药师,主要从事药品调剂及医院药学工作,E-mail: 415546195@qq.com。

通讯作者:张行(1990.09-),女,大学本科,药师,主要从事医院药学工作,E-mail: 331564600@qq.com。