[16] 山淇, 王宏宇, 李春晖, 等. 羟考酮在小儿扁桃体, 腺样体切除术中的应用[J]. 辽宁医学杂志, 2016, 30(4): 4-6.
[17] LEE Y S, BAEK C W, KIM D R, et al. Comparison of hemodynamic response to tracheal intubation and postoperative pain in patients undergoing closed reduction of nasal bone fracture under general anesthesia: a randomized controlled trial comparing fentanyl and oxycodone [J]. BMC Anesthesiol, 2016, 16(1): 115.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2022-06-02 修回日期:2022-08-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.009

· 论著 ·

川崎病患儿治疗前后抗体分泌细胞和免疫球蛋白样受体水平的变化

秦彦,文一州,刘青,左文旻(电子科技大学附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院,成都 611731)

[摘要]**目的**:探讨川崎病(KD)患儿 B 细胞亚群特异性抗体分泌细胞(ASC)、免疫球蛋白样受体(LILR)表达特征。**方法**:选取我院 2018 年 1 月至 2021 年 3 月收治的急性期 KD 患儿 32 例为观察组及体检健康儿童 19 例为对照组。其中 11 例 KD 患儿(类固醇组)Egami 评分>3 分,预测可能存在静脉注射免疫球蛋白(IVIG)无反应,采用类固醇药物治疗,其余 21 例患儿(IVIG 组)均给予 IVIG 治疗,比较对照组与观察组治疗前后 $CD19^+$ B 细胞群中 ASC、白细胞 LILR 表达情况。**结果**:观察组 KD 患儿外周血单核细胞(PBMC)水平、B 细胞亚群中 ASC 水平高于对照组($P<0.05$)。IVIG 组及类固醇组患儿治疗后 PBMC 水平、PBMC 中 $CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞水平均高于治疗前($P<0.05$),ASC 水平低于治疗前($P<0.05$),且类固醇组 ASC 占比低于 IVIG 组($P<0.05$)。流式细胞术检查显示,4 种抑制性 LILR 亚型在单核细胞上表达,LILRB1 在每个 B 细胞亚群上表达,而 LILRB2 或 LILRB3 在 B 细胞亚群上的表达在急性期和治疗后均较少;LILRB4 在 ASC 上呈现唯一表达,其急性期水平低于单核细胞;观察组 ASC 的 LILRB1、LILRB4 水平高于对照组,且治疗后低于治疗前($P<0.05$)。**结论**:KD 患儿急性期 ASC 呈升高趋势且富含 LILRB4 表达,治疗结果不受类固醇给药影响。ASC 可能在 KD 发生发展过程中发挥着重要作用。

[关键词]川崎病;特异性抗体分泌细胞;免疫球蛋白样受体;B 细胞
[中图分类号]R725.4 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)09-0033-05

Changes of Antibody-Secreting Cells and Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor Levels in Children with Kawasaki Disease before and after Treatment

Qin Yan, Wen Yizhou, Liu Qing, Zuo Wenmin (*Women's and Children's Hospital Affiliated to University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu* 611731, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the expression characteristics of B cell subset specific antibody-secreting cells (ASC) and leukocyte immunoglobulin-like receptors (LILR) in children with Kawasaki disease (KD). **Methods**: Thirty-two children with acute KD admitted into our hospital from Jan. 2018 to Mar. 2021 were extracted as the observation group and 19 healthy children were selected as the control group. Egami score of 11 KD children (steroid group) was greater than 3 points, predicting that intravenous immunoglobulin (IVIG) was not responsive, and steroid drugs were administered. The remaining 21 children (IVIG group) received IVIG treatment. Expression of ASC and LILR in $CD19^+$ B cells was compared before and after treatment between the control group and observation group. **Results**: In the observation group, peripheral blood mononuclear cell (PBMC) and ASC in B cell subsets of children with KD were higher than those in the control group ($P<0.05$). In the IVIG group and steroid group, PBMC levels, $CD4^+$ T cells and $CD8^+$ T cells in PBMC after treatment were higher than those before treatment ($P<0.05$), while ASC levels were lower than those before treatment ($P<0.05$), and ASC in the steroid group was lower than that in the IVIG group ($P<0.05$). Flow cytometry analysis showed that all four inhibitory LILR subtypes were expressed on monocytes, LILRB1 was expressed on each B cell subset, while the expression of LILRB2 or LILRB3 on B cell subsets was lower during the acute phase and after treatment. LILRB4 was uniquely expressed on ASC, and its level during the acute phase was lower than that on monocytes. The levels of LILRB1 and LILRB4 on ASC in the observation group were higher than those in the control group and decreased after treatment ($P<0.05$). **Conclusion**: In the acute stage, ASC of children with KD shows an elevated trend and is enriched in LILRB4 expression, the treatment outcome is not affected by steroid administration. ASC cells may play an important role in the occurrence and progression of KD.

[**Keywords**] Kawasaki disease; antibody-secreting cells; immunoglobulin-like receptor; B cell

作者简介:秦彦(1988.09-),女,硕士,主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: ayay1122@163.com。
通信作者:左文旻(1964.07-),男,大学本科,主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: 382559635@qq.com。

川崎病(Kawasaki disease, KD)作为一种患儿自身免疫障碍引发的急性自限性系统性血管炎,已成为儿童后天性心脏病的主要影响因素之一。儿童患上 KD 后,常出现持续发热、非化脓性结膜炎等临床症状[1]。自 1967 年川崎对 KD 的最初描述以来,研究人员和临床医师均致力于确定 KD 的病因,但 KD 发病机制等尚未阐明。有文献表明,急性期 KD 患儿外周血单核细胞(PBMC)中 $CD19^+$占比升高[2]。此外,单克隆免疫球蛋白 A(IgA)浆细胞在 KD 急性期浸润血管壁,表明患儿存在对传染原的体液免疫反应[3]。但 KD 是一种自限性疾病,不直接归因于自身抗体的产生。对 KD 患儿的全基因组关联研究确定了 KD 的易感基因,包括 *FCGR2A*、*ITPKC*、*CASP3*、*HLA*、*BLK* 和 $CD4^+$ T 细胞,其中 *BLK* 和 $CD4^+$ T 细胞与 B 细胞功能密切相关,单克隆免疫球蛋白 G(IgG)低亲和力受体 FCGR2A 的非同义基因多态性与 KD 发病机制和静脉注射丙种球蛋白(IVIG)有效性相关[4-5]。白细胞免疫球蛋白样受体(LILR)又称免疫球蛋白样转录子(ILT),是具有免疫调节功能的先天免疫受体家族,LILRB1、LILRB2 和 LILRB5 与主要组织相容性复合体Ⅰ类分子结合并在免疫系统中发挥调节作用[6]。因此,本研究推测 KD 患儿 PBMC 中 B 细胞亚群及急性期和 IVIG 后免疫抑制受体表达可能具有差异,从分子水平定义 B 细胞病理作用水平对于更好地了解 KD 和开发新治疗策略具有重要意义。

1　资料和方法

1.1　一般资料

选取我院 2018 年 1 月至 2021 年 3 月收治的急性期 KD 患儿 32 例为观察组及体检健康儿童 19 例为对照组。纳入标准:(1)符合《儿童风湿性疾病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之五——川崎病篇》[7]中 KD 诊断标准;(2)年龄 0~5 岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并肝肾功能或免疫功能障碍;(2)合并先天性心脏病;(3)合并严重感染或肢体残疾;(4)合并严重精神疾病。32 例 KD 患儿中,11 例(类固醇组)Egami 评分>3 分,预测可能存在 IVIG 无反应,在 IVIG 治疗基础上加用类固醇药物治疗,其余 21 例患儿(IVIG 组)均给予 IVIG 治疗。本研究经我院医学伦理委员会批准[伦审 2017(13)号],患儿家属均已签署知情同意书。样本量计算公式 $n=Z^2\times\sigma^2/d^2$,Z 为置信区间、n 为样本容量、d 为抽样误差范围、σ 为标准差取 0.5。

1.2　方法

1.2.1　外周血样本采集　在 IVIG 治疗前,使用 Hemogard 采血管从观察组及对照组儿童获得外周血样本(0.5~2.0 mL)。在 1 次高剂量 IVIG(2 g/kg 持续 12~20 h)治疗 4~12 d 后,再次从观察组 KD 患儿中采集血液样本。

1.2.2　主要试剂　用于纯化 PBMC 的细胞密度梯度分离液购自默克生物。PE 标记的小鼠抗人 $CD8^+$ T 细胞 5j(ILT2/LILRB1,克隆 GHI/75)抗体购自 BD Biosciences(Franklin Lakes, NJ)。PerCP-Cy5.5 标记的小鼠抗人 CD19(HIB19)、别藻蓝蛋白标记的小鼠抗人 CD27(0323)、Pacific Blue 标记的小鼠抗人 $CD8^+$ T 细胞(RPA-T8)、FITC 标记的小鼠抗人 $CD4^+$ T 细胞(RPA-T4)、PE-标记的大鼠抗人 $CD8^+$ T 细胞 5d(ILT4/LILRB2)(42D1)和 PE 标记的大鼠抗人 $CD8^+$ T 细胞 5a(ILT5/LILRB3)(MKT5.1)抗体购自 BioLegend (San Diego, CA)。PE 标记的小鼠抗人 $CD8^+$ T 细胞 5k(ILT3/LILRB4)抗体购自 eBioscience(San Diego, CA)。使用 CD27 作为 B 细胞标志物,可一步识别主要的 B 细胞亚群,包括 CD27-naïve 和 $CD27^+$记忆 B 细胞及抗体分泌细胞(ASC)。

1.2.3　细胞分离　采用细胞密度梯度分离液通过密度梯度分离获得单核细胞。采用磷酸盐缓冲液将新鲜血液样本稀释至 4 mL 的总体积,将稀释的血液以 4 mL 增量分层到 15 mL 离心管中的 3 mL 聚蔗糖淋巴细胞分离液上,然后离心管室温下以 430×g 离心 40 min。收集所得单核细胞层并以磷酸盐缓冲液洗涤 2 次。流式细胞术分析和细胞分选如前所述,对 PBMC 进行免疫荧光染色并在流式细胞仪上分选纯化。使用 FACS Diva 和 FlowJo 分析数据。根据生产商说明,通过对前向散射宽度与前向散射高度进行门控从而去除双联细胞。

1.3　观察指标

(1)对照组和观察组 B 细胞亚群表达;(2)PBMC 表达;(3)PBMC 中 ASC 占比;(4)B 细胞亚群中 ASC 占比;(5)观察组患儿 LILR 表达情况。

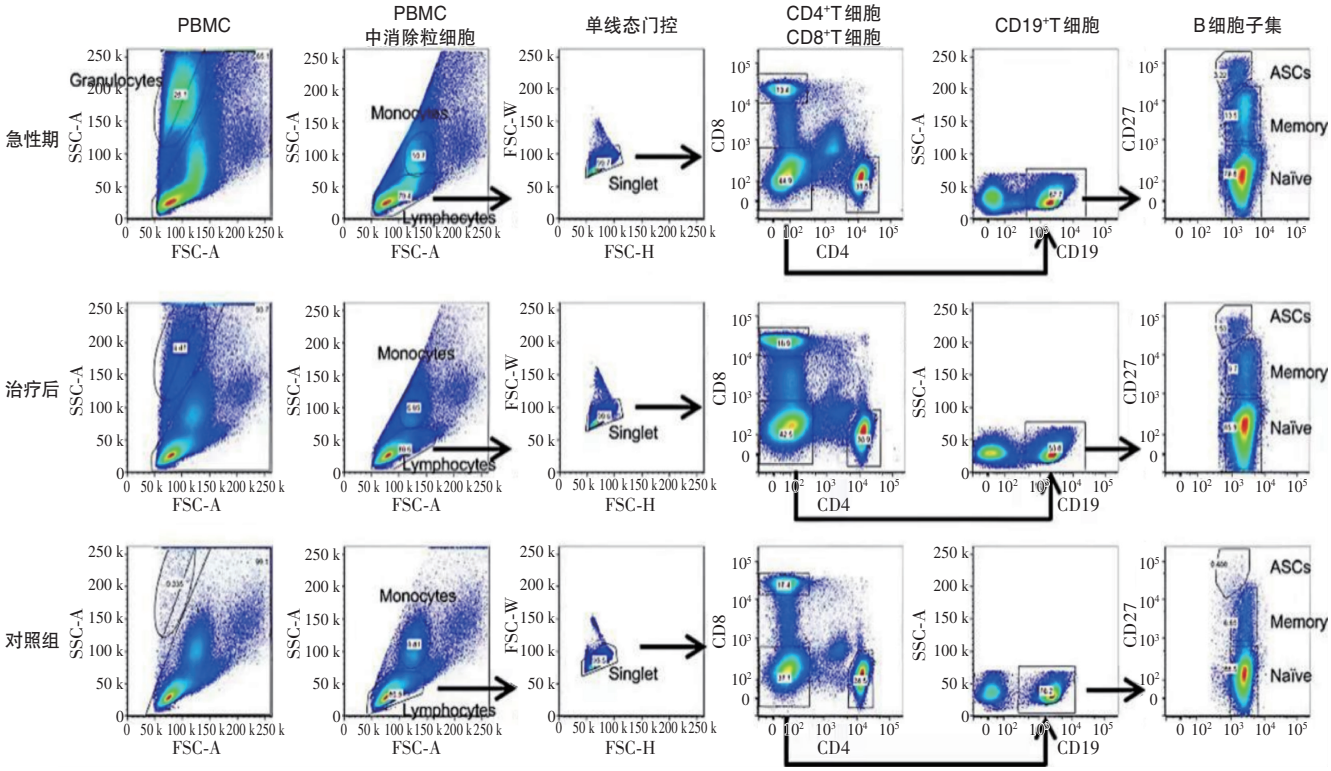
1.4　统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验或 F 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　对照组和观察组 B 细胞亚群表达情况

通过流式细胞术在总活 PBMC 中门控淋巴细胞以及作为 LILR 阳性对照的单核细胞,见图 1。排除来自 KD 患儿的粒细胞,以免错误估计 PBMC 中淋巴细胞亚群的表达(图 1 左二列)。为精确检查淋巴细胞亚群,对淋巴细胞门中的细胞进行双重细胞消除(图 1 左三列)。单线态淋巴细胞进一步对 $CD4^+$和 $CD8^+$及 $CD4^+$-$CD8^+$-$CD19^+$进行门控,然后对 3 个主要 B 细胞亚群进行门控,即 $CD19^+$ CD27-未活化 B 细胞、$CD19^+$ $CD27^+$记忆 B 细胞和 $CD19^+$ $CD27^+$ ASC(图 1 右一列)。



FSC 为细胞大小;SSC 为细胞颗粒度

图 1　对照组和观察组 B 细胞亚群表达

2.2　各组 PBMC 水平比较

观察组 KD 患儿 PBMC 水平低于对照组。IVIG 组及类固醇组患儿治疗后 PBMC 水平高于治疗前($P<0.05$),且两组治疗后 PBMC 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　各组 PBMC 水平比较　　$\times10^6$/mL

组别	治疗前	治疗后
对照组	5.75±1.28	–
观察组	2.24±0.96	4.07±1.05*
t	10.349	–
P	<0.01	–
IVIG 组	2.31±0.98	3.92±1.03*
类固醇组	2.17±0.95	4.19±1.11*
t	0.392	0.700
P	>0.05	>0.05

注:* 与治疗前比较,$P<0.05$

2.3　各组 PBMC 中 ASC 占比比较

观察组患儿 PBMC 中 $CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞占比低于对照组,ASC 占比高于对照组($P<0.05$)。IVIG 组及类固醇组治疗后,PBMC 中 $CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞占比升高,ASC 占比降低($P<0.05$),且两组治疗后 PBMC 中 $CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞占比比较差异无统计学意义($P>0.05$)。类固醇组 ASC 占比低于 IVIG 组($P<0.05$)。见表 2。

2.4　各组 B 细胞亚群中 ASC 占比比较

观察组 KD 患儿 B 细胞亚群中 ASC 占比高于对照组。IVIG 组及类固醇组患儿治疗后 ASC 占比均低于治疗前($P<0.05$),且治疗后类固醇组 ASC 占比低于 IVIG 组($P>0.05$)。见表 3。

表 2　各组 PBMC 中 ASC 占比比较　　%

组别	$CD4^+$ T 细胞		$CD8^+$ T 细胞		初始 B 细胞		记忆 B 细胞		ASC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39.14±4.07	–	13.27±2.66	–	17.08±3.42	–	3.27±1.06	–	0.14±0.02	–
观察组	27.52±2.98	35.54±3.98*	10.08±2.03	11.52±2.23*	16.83±3.27	16.98±3.39	3.55±1.18	3.57±1.21	0.59±0.05	0.12±0.03*
t	10.839	–	4.506	–	0.257	–	0.874	–	48.186	–
P	<0.01	–	<0.01	–	>0.05	–	>0.05	–	<0.01	–
IVIG 组	28.14±3.23	35.21±3.95*	10.14±2.12	11.59±2.31*	16.75±3.25	17.05±3.41	3.04±1.02	3.29±1.14	0.53±0.05	0.17±0.04*
类固醇组	26.29±2.95	35.73±4.01*	10.03±2.05	11.47±2.19*	16.91±3.31	16.95±3.34	3.59±1.21	3.58±1.19	0.62±0.08	0.11±0.03*
t	7.181	0.350	0.143	0.145	0.131	0.114	1.257	0.664	3.400	4.773
P	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:* 与治疗前比较,$P<0.05$

表 3　各组 B 细胞亚群中 ASC 占比比较　　%

组别	治疗前	治疗后
对照组	0. 38±0. 6	–
观察组	2. 65±0. 27	0. 40±0. 08 *
t	43. 885	–
P	<0. 01	–
IVIG 组	2. 69±0. 29	0. 41±0. 09 *
类固醇组	2. 60±0. 26	0. 35±0. 05 *
t	0. 893	2. 423
P	>0. 05	<0. 05

注：* 与治疗前比较，*P*<0. 05

2. 5　观察组患儿 LILR 表达

采用流式细胞术检查每个 B 细胞亚群 LILRB1～B4（又称 ILT2/CD8$^+$ T 细胞 5j、ILT4/CD8$^+$ T 细胞 5d、ILT5/CD8$^+$ T 细胞 5a 和 ILT3/CD8$^+$ T 细胞 5k）的表达谱，以及作为阳性对照的单核细胞。4 种抑制性 LILR 亚型在单核细胞上表达，LILRB1 在每个 B 细胞亚群上表达，而 LILRB2 或 LILRB3 在 B 细胞亚群上的表达在急性期和治疗后均较少。LILRB4 在 ASC 上呈现唯一表达，在急性期水平低于单核细胞。同时，比较平均荧光强度发现观察组 ASC 的 LILRB1、LILRB4 水平高于对照组，且治疗后低于治疗前（*P*<0. 05）。见图 2、表 4。

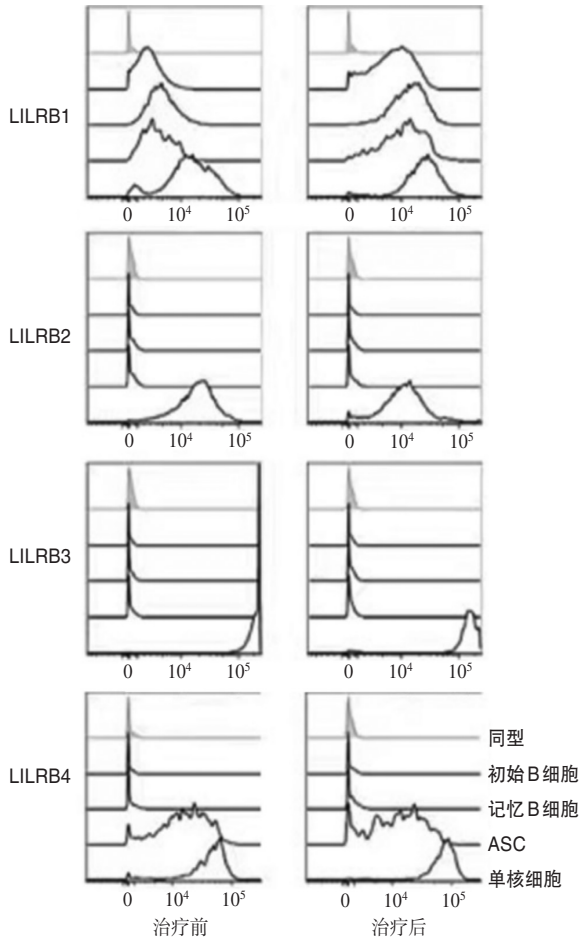


图 2　观察组患儿 LILR 表达情况

表 4　观察组和对照组 LILRB1、LILRB4 平均荧光强度比较

指标	组别	治疗前	治疗后	*t*	*P*
LILRB1	对照组	107. 21±21. 45	–	–	–
	观察组	349. 58±60. 07 *	172. 49±33. 83	14. 531	<0. 01
LILRB4	对照组	252. 33±39. 71	–	–	–
	观察组	769. 84±152. 43 *	463. 25±97. 74	9. 578	<0. 01

注：与对照组比较，*P*<0. 01

3　讨论

KD 作为一种临床常见的婴幼儿出血性疾病，其发病及病情发展机制尚不明确，冠状动脉损害是其较为严重的并发症之一，也是患儿后天性心脏病的主要致病因素，严重可导致患儿死亡，且 KD 发病率呈逐年上升趋势[8]。随着全球卫生事业的发展，临床对 KD 的认识逐渐加深，其治疗已逐步进入标准化阶段疗效较佳，但目前国内对于 KD 患儿机体 B 细胞亚群分子层面的研究仍处于起步阶段。本研究结果显示，观察组 KD 患儿 PBMC 水平低于对照组；IVIG 组及类固醇组患儿治疗后 PBMC 水平均高于治疗前（*P*<0. 05），且两组治疗后 PBMC 水平比较差异无统计学意义（*P*>0. 05）；观察组 PBMC 中 CD4$^+$ T 细胞、CD8$^+$ T 细胞水平低于对照组，ASC 水平高于对照组（*P*<0. 05）；IVIG 组及类固醇组治疗后，PBMC 中 CD4$^+$ T 细胞、CD8$^+$ T 细胞水平升高，ASC 水平降低（*P*<0. 05），且两组治疗后 PBMC 中 CD4$^+$ T 细胞、CD8$^+$ T 细胞水平比较差异无统计学意义（*P*>0. 05），类固醇组 ASC 占比低于 IVIG 组（*P*<0. 05）。

关于 KD 患儿 ACS 表达，近年有研究表明，传染病对照患者和 KD 患者的 CD19$^+$ CD27$^+$ ASC 水平相似，两组 CD19$^+$ CD27$^+$ ASC 占比均升高，峰值出现在第 4～6 天，其认为 CD4$^+$ T 细胞相对于 CD8$^+$ T 细胞的优势可能会抑制 B 细胞向 ASC 分化[9]。本研究中，ASC 表达在治疗前的急性期 KD 患儿中增加，而在 IVIG 后减少。提示 ASC 可能在 KD 治疗过程中发挥着重要作用。同时，B4 表达在急性期 KD 中的 ASC 上增加，并在 IVIG 后下调且不受类固醇给药影响。提示 B4 可作为免疫抑制或致耐受受体。在抗原呈递细胞（APC）上表达的 B4 诱导 CD4$^+$ T 细胞辅助细胞无反应性，并在与 T 细胞上的配体结合后引发 CD4$^+$ T 细胞和 CD8$^+$ T 细胞向调节性 T 细胞的分化。APC 上 B4 的过表达抑制了核因子（NF）-κB 激活、炎症细胞因子和共刺激分子的转录[10]。B4 也存在于源自肿瘤诱导的髓源性抑制细胞（MDSC），且其可通过靶向调节 MDSC 抗肿瘤免疫反应加快肿瘤进程[11]。推测 B4 也会抑制健康个体的 ASC，其作用机制类似于 B4 原位表达的髓系细胞。有研究从急性糖尿病（DM）患者获得的 ASC 通路分析数据显示，与 B4 low/-细胞比较，B4 high ASC 中的几种 B 细胞信号下调，与 B4 可能至少部分抑制 ASC 的推测一致[12]。

进一步分析 LILRB4 表达，近年来有研究指出，B4

中的两种遗传多态性与系统性红斑狼疮(SLE)患者树突状细胞表面表达降低、Ⅰ型干扰素和肿瘤坏死因子-α 水平升高有关,提示 B4 在 SLE 中具有生物学作用[13]。证实 B4 表达水平在其与包括自身免疫性疾病和白血病在内的疾病关系中的重要性。有研究表明,在响应沙门菌感染或用沙门菌成分刺激 Toll 样受体时,也观察到树突状细胞和巨噬细胞上 B4 表达升高,表明其在限制感染期间的炎症反应方面具有生理作用[14-15]。本研究结果显示,急性期 KD 中 ASC 上 B4 表达升高且在 IVIG 后下调。提示在 KD 患儿中 ASC 上的 B4 具有类似于在沙门菌感染的树突细胞上观察到的抑制功能的可能性,表明 LILRB4 在 KD 治疗过程中限制炎症反应中的作用。基于此结果,检查先天免疫受体的刺激是否可上调 ASC 上 B4 的表达可能具有重要价值[16]。此外,本研究评估了类固醇对 PBMC 的影响,且治疗后类固醇组 ASC 占比低于 IVIG 组($P<0.05$)。接受类固醇治疗的 KD 患儿在治疗前倾向于具有较高的中性粒细胞百分比和较低的淋巴细胞百分比。与 IVIG 治疗后和对照组比较,急性期 KD 患儿 ASC 占比更高。在用类固醇治疗的 KD 患儿中观察到类似趋势;与 IVIG 治疗后比较,急性期 ASC 中的 B4 水平升高,与接受类固醇治疗的 KD 患儿 ASC 变化一致。提示使用类固醇不会影响结果。因此,在 KD 患儿中,受其免疫受体分泌影响,ASC 表达升高,$CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞向调节性 T 细胞的分化且 APC 上 B4 的过表达抑制了 NF-κB 激活、炎症细胞因子和共刺激分子的转录,急性期 KD 患儿 ASC 上 B4 表达增加。

综上所述,KD 患儿急性期 ASC 呈升高趋势且其富含 LILRB4 表达,$CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞向调节性 T 细胞的分化且 APC 上 B4 的过表达抑制了 NF-κB 激活、炎症细胞因子和共刺激分子的转录,治疗结果不受类固醇给药影响。ASC 细胞可能在 KD 病情发生发展过程中发挥着重要作用。

参考文献:

[1] 江彦秋, 黄先玫. 川崎病的免疫与遗传学发病机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(9): 717-720.

[2] KOIZUMI K, HOSHIAI M, MORIGUCHI T, et al. Plasma exchange downregulates activated monocytes and restores regulatory T cells in Kawasaki disease [J]. Therapeutic apheresis and dialysis, 2018, 23(1): 92-98.

[3] KIM J J, KIM H J, YU J J, et al. IgA levels are associated with coronary artery lesions in Kawasaki disease [J]. Korean circulation journal, 2021, 51(3): 267-278.

[4] 张清友, 杜军保. 川崎病诊断中的若干问题[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(13): 961-964.

[5] FERDOSIAN F, DASTGHEIB S A, HOSSEINI-JANGJOU S H, et al. Association of *TNF-α* rs1800629, *CASP3* rs72689236 and *FCGR2A* rs1801274 polymorphisms with susceptibility to Kawasaki disease: a comprehensive Meta-analysis [J]. Fetal and pediatric pathology, 2021, 40(4): 320-336.

[6] ZHIYONG Z, HIROKO H, JACQUELINE S, et al. The leukocyte immunoglobulin-like receptor family member LILRB5 binds to HLA-class Ⅰ heavy chains [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129063.

[7] 郝胜. 儿童风湿性疾病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之五——川崎病篇[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(11): 23-27.

[8] 钱为国, 范秋红, 严文华, 等. 川崎病患儿外周血髓细胞相关蛋白-8/髓细胞相关蛋白-14 的表达变化[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 28(13): 993-996.

[9] MEGHAN M, BRIAN H, WROTNIAK M, et al. Suppressed plasma blast responses in febrile infants, including children with Kawasaki disease [J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0193539.

[10] VLAD G, SUCIU-FOCA N. Induction of antigen-specific human T suppressor cells by membrane and soluble ILT3 [J]. Experimental and molecular pathology, 2012, 93(3): 294-301.

[11] SINGH L, MUISE E S, BHATTACHARYA A, et al. ILT3 (LILRB4) promotes the immunosuppressive function of tumor-educated human monocytic myeloid-derived suppressor cells [J]. Molecular cancer research, 2020, 19(4): 702-716.

[12] MASANORI I, AKIKO S T, HIROSHI F, et al. Tolerogenic immunoreceptor ILT3/LILRB4 paradoxically marks pathogenic auto-antibody-producing plasmablasts and plasma cells in non-treated SLE [J]. International immunology, 2016, 28(12): 597-604.

[13] LIU J, WU Q, SHI J, et al. LILRB4, from the immune system to the disease target [J]. American journal of translational research, 2020, 12(7): 3149-3166.

[14] ZHANG S, WANG M, WANG X, et al. *Salmonella* infection leads to severe intestinal inflammation and increased $CD4^+$ $FoxP3^+$ Treg cells in streptozotocininduced hyperglycemic mice [J]. Molecular medicine reports, 2019, 19(6): 5377-5385.

[15] SU M T, INUI M, WONG Y L, et al. Blockade of checkpoint ILT3/LILRB4/gp49B binding to fibronectin ameliorates autoimmune disease in BXSB/Yaa mice [J]. International immunology, 2021, 33(8): 447-458.

[16] CHIEN K S, CLASS C A, MONTALBAN-BRAVO G, et al. LILRB4 expression in CMML and MDS based on response to hypomethylating agents [J]. Journal of clinical oncology, 2019, 37(15_Suppl): e18550-e18550.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-12-09 修回日期:2022-03-14)

《儿科药学杂志》投稿网址:http://www.ekyxzz.com.cn。