

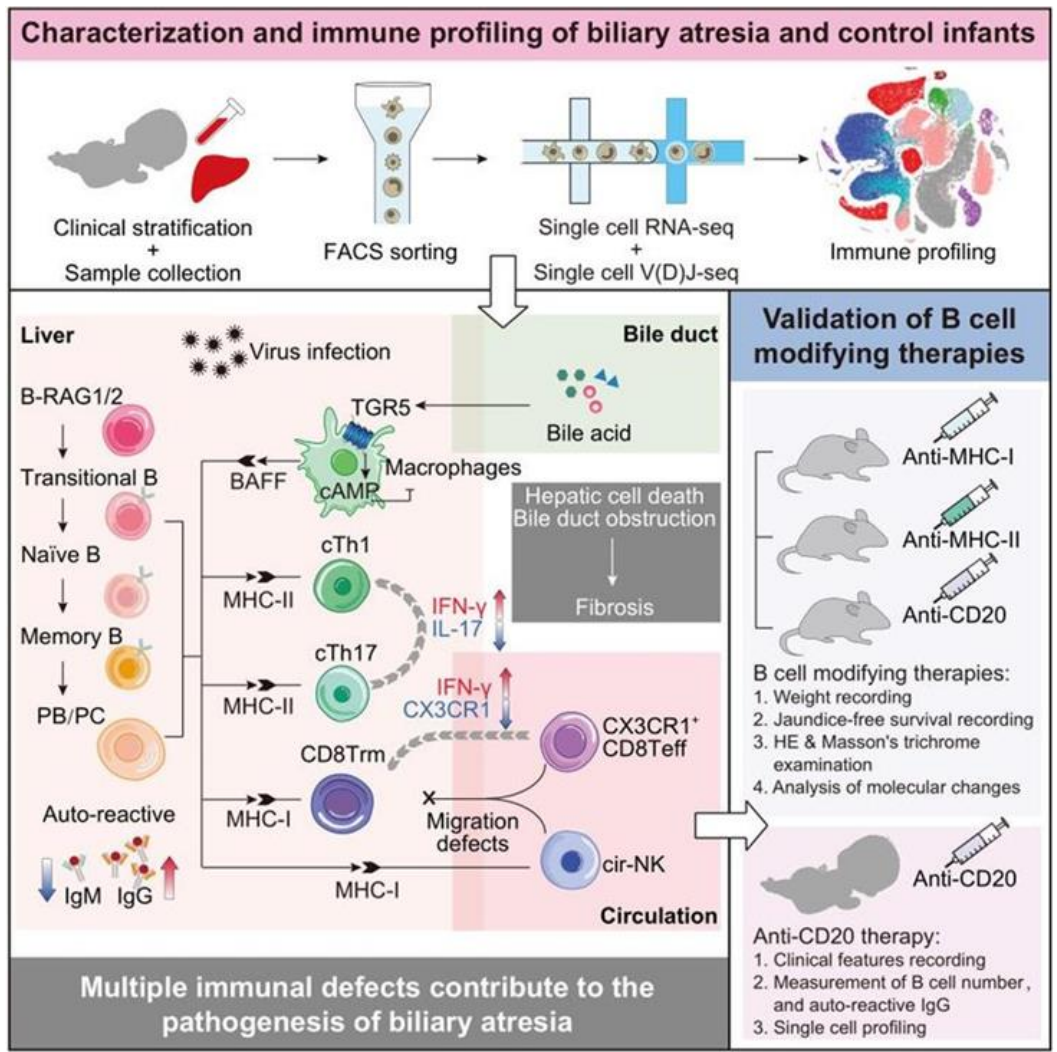
## 张玉霞团队《Cell》发文揭示新生儿胆道闭锁发病机制及免疫疗法

作者: 张玉霞 来源: 中国免疫学会 点击数: 39936 发布时间: 2021-01-04

人类的免疫系统起始于受精2-3周时的卵黄囊 (Yolk sac) , 在3-4周时胚胎的Aorta-Gonad-Mesonephros (AGM, 主动脉-性腺-中肾) 区也出现造血干细胞。随后, 卵黄囊和主动脉干细胞迁移至胎肝, 胎肝造血功能在7-17周达到峰值, 在20周左右衰退。在11周时, 前体细胞进入骨髓, 20周后骨髓成为主要的造血器官。

近日, 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心儿科研究所的张玉霞教授团队、与该中心外科实验室的温哲、夏慧敏教授团队、以及北京大学生命科学学院生物医学前沿创新中心 (BIOPIC) 的白凡教授团队发现新生儿肝脏中的B细胞前体与在骨髓中进行发育的B细胞有相似的基因表达, 虽然随着年龄的增长, 肝脏B细胞前体细胞在减少, 但是至少在出生后3-4个月内肝脏B细胞发育仍没有停止 (仍然存在造血功能)。在新生儿胆道闭锁疾病 (Biliary atresia, BA) 肝脏中, 这群B细胞体细胞超突变以及抗体类型转变水平降低, 提示BA肝脏中B细胞耐受缺陷, 具有自身免疫的特性。BA肝脏中B细胞激活因子 (BAFF) 以及抗Ro/SSA特异性自身抗体IgG的升高都验证了自身免疫性B细胞参与介导了BA肝脏损伤。在BA肝脏中, 自身免疫性B细胞不仅分泌自身抗体, 还与免疫系统中其他细胞相互作用, 介导免疫反应。在使用RRV病毒建立的BA小鼠模型中, 使用抗CD20抗体清除B细胞或者抗MHC-I/MHC-II抗体阻断B细胞与CD8T/CD4T/NK细胞的相互作用, 可以显著降低黄疸的发生率, 改善小鼠体重, 肝脏致炎性毒性细胞因子IFN- $\gamma$ 表达降低, 具有清除病原体功能的Kupffer细胞在肝脏中显著增多同时伴随着Kupffer吞噬功能的增强。这些结果提示在胆道闭锁模型中B细胞修饰疗法可以抑制胆道闭锁的发生。

在接下来的探索性临床试验中, 使用利妥昔单抗 (Rituximab) 对4例胆道闭锁 (BA) 患儿的B细胞进行了清除性治疗, 发现利妥昔单抗治疗可以纠正BA患者肝脏中存在的免疫失调现象, 抑制免疫损伤, 促进免疫修复。



以上研究“Liver immune profiling reveals pathogenesis and therapeutics for biliary atresia”于2020年11月27日发表于Cell（《细胞》）杂志上，该研究以临床队列为研究对象，借助单细胞转录组学、动物及临床试验，系统描绘了BA患儿肝脏免疫图谱，提出B细胞耐受缺陷、杀伤性T细胞扩增、巨噬细胞低炎状态、Kupffer细胞清道夫功能障碍、组织修复性CX3CR1+CD8T/NK细胞的缺乏等肝脏中存在的免疫紊乱共同促进了BA患儿的肝硬化和肝衰竭进展，在BA疾病缺少特异性药物治疗措施以及高病

关于学会  
学会概况  
学会职责  
学会章程  
资质证明  
学会历史  
学会学术奖

组织机构  
理事会  
理事会动态  
专业分会  
专业分会动态  
工作委员会  
工作委员会动态  
省市学会  
省市学会动态  
分支机构办事指南

会员中心  
会员相关  
会员系统登入  
个人会员申请  
入会须知

学术活动  
全国免疫学学术大会  
品牌国际会议  
两岸四地研讨会  
继续教育  
会议通知  
会议纪要



科普公众号

电话: 010-69156451、85113258  
地址: 北京市东单三条5号  
E-mail: weiwei@csi.org.cn  
jie.yao@csi.org.cn  
chenzhuo@csi.org.cn