



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190589

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/202103234.pdf>

与家族性系统性红斑狼疮有关的PLD2基因新突变及其功能分析

彭琳¹, 袁新科¹, 陈李笑¹, 陈斯佳¹, 陈科²

(1. 长沙市第一医院肾内科, 长沙 410005; 2. 中南大学湘雅三医院内分泌科, 长沙 410013)

[摘要] **目的:** 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是严重危害人类健康的自身免疫性结缔组织病, 遗传因素在SLE的发病中起关键作用。本研究探讨与家族性SLE有关的磷脂酶D2(phospholipase D2, PLD2)基因新突变, 并进一步探讨该突变致SLE的可能机制。**方法:** 收集SLE患者、患者父母及147例正常对照的静脉血, 抽提全血DNA。对患者及其父母行全基因组高通量测序, 并对测序结果采用多种生物信息学方法进行分析。进一步构建野生型(wild type, wt)、突变型(mutant type, mu)及阴性对照PLD2质粒并转染293细胞, 采用蛋白质印迹法检测各组293细胞中调控PLD2-Ras信号通路的关键基因HRAS的蛋白质表达水平。**结果:** 在该SLE家系中, 女性SLE患者及其母亲、II及III代各1例有典型的SLE临床表现, 且均较早出现狼疮性肾炎, 其遗传特点符合常染色体显性遗传。发现患者及其母亲新的PLD2杂合突变(c.2722C>T), 且患者父亲及其他正常对照中未发现该突变。与转染wtPLD2质粒和阴性对照PLD2质粒比较, 转染muPLD2质粒的293细胞中HRAS的蛋白质表达水平显著上调(均 $P<0.05$)。**结论:** PLD2 c.2722C>T突变可能是导致该SLE家系发病的原因之一。

[关键词] 系统性红斑狼疮; PLD2基因; HRAS; 全基因组高通量测序; PLD2-Ras信号通路

Identification and functional analysis of a novel phospholipase D2 gene mutation associated with familial systemic lupus erythematosus

PENG Lin¹, YUAN Xinke¹, CHEN Lixiao¹, CHEN Sijia¹, CHEN Ke²

(1. Department of Nephrology, First Hospital of Changsha, Changsha 410005;

2. Department of Endocrinology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT

Objective: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a kind of autoimmune inflammatory connective tissue disease which seriously endangers human health. Genetic factors play a key role in the pathogenesis of SLE. This study aims to investigate a novel phospholipase D2 (PLD2) mutation associated with familial SLE, and further explore the underlying

收稿日期(Date of reception): 2019-08-29

第一作者(First author): 彭琳, Email: plin1018@163.com, ORCID: 0000-0003-0463-4556

通信作者(Corresponding author): 陈科, Email: chenke520@yeah.net, ORCID: 0000-0003-2882-9358

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81870589); 湖南省卫生健康委员会科研课题(B2017030, B2019135)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81870589) and the Scientific Research Foundation of Hunan Provincial Health Committee (B2017030, B2019135), China.

mechanism of the mutation in SLE.

Methods: The blood samples from a SLE patient, the patient's parents, and 147 normal controls were collected and DNA was extracted. Whole genome high-throughput sequencing was performed in the patient and her parents and the results were further analyzed by various bioinformatics methods. The wild type (wt), mutant type (mu), and negative control PLD2 plasmids were further constructed and transfected into 293 cells. The expression level of HRAS protein in 293 cells was detected by Western blotting.

Results: In this SLE family, the female SLE patient and her mother, 1 in generation II and 1 in generation III had typical clinical manifestations of SLE, and all of them had lupus nephritis at early stage. The genetic characteristics are consistent with autosomal dominant inheritance. A novel PLD2 heterozygous mutation (c.2722C>T) was found in the patient and her mother, but not in her father and other normal controls. Compared with wtPLD2 plasmid and negative control PLD2 plasmid, the expression of HRAS in 293 cells transfected with muPLD2 plasmid was significantly up-regulated (both $P<0.05$).

Conclusion: PLD2 c.2722C>T mutation may be one of the pathogeny of SLE in this family.

KEY WORDS

systemic lupus erythematosus; phospholipase D2 gene; HRAS; high-throughput genome-wide sequencing; phospholipase D2-Ras signaling pathway

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是严重危害人类健康的自身免疫性结缔组织病, 常见于20至40岁的育龄期女性^[1]。临床上可表现为多系统、多脏器功能受损, 但发病机制仍不清楚, 目前普遍认为多因素共同导致SLE的发生, 即在遗传、内分泌、环境、免疫、感染等的相互作用下, 机体发生免疫紊乱, 产生大量自身抗体, 在体内与相应的自身抗原结合形成免疫复合物, 免疫复合物沉积在皮肤、关节、小血管、肾小球等部位, 与补体共同作用导致机体多系统的损害^[1-2]。遗传因素在SLE的发病中起关键作用, SLE家族成员的患病率远高于正常人群, 且在SLE家系中, 10%~20%的SLE患者发生在先证者的一级亲属中。研究^[3]报道: 同卵双生的个体同时患SLE的概率为24%~69%, 明显高于双卵双生个体同时患SLE的概率(2%~5%)。现已有HLA, Fas/FasL, TSA, Cbl-b, CTLA-4, SLE1和Ras GRP1等80多个单基因突变导致SLE的报道^[4-5]。SLE的发病机制包括多基因的功能失调和表观遗传学的改变等^[6-8]。

磷脂酶D2(phospholipase D2, PLD2)是PLD家族成员之一, 参与免疫细胞的趋化、吞噬、迁移等功能调节^[9]。PLD2可能通过抑制Ras信号通路导致下游靶基因表达的下调, 并进一步引起免疫细胞骨架蛋白的功能紊乱, 从而参与SLE的发病^[10]。Ras基因家族有HRAS、KRAS、NRAS 3个成员。本研究对长

沙市第一医院(以下简称为我院)收治的1例SLE患者及其父母进行全基因组高通量测序, 并进一步研究PLD2新突变对PLD2-Ras信号通路的影响, 探讨该突变致SLE的机制。

1 对象与方法

1.1 对象

以SLE患者、患者父母及147例正常对照(其中男性80例, 女性67例)为研究对象。SLE患者的诊断符合2017年美国风湿病学会(ARC)SLE诊断与治疗指南。本研究经长沙市第一医院医学伦理委员会批准, 受试者均签署知情同意书。

1.2 材料

Lipofectamine™ 3000 购自美国 Invitrogen 公司; RIPA 裂解液、BCA 蛋白质定量试剂盒及 ECL 显影试剂盒均购自上海碧云天生物科技有限公司; 高糖 DMEM 培养基、胎牛血清、胰酶、PVDF 均购自上海赛默飞世尔科技公司; HRAS 一抗、GAPDH 一抗及二抗均购自美国 Proteintech 公司; QIAamp DNA 提取试剂盒购自德国 QIAGEN 公司; 293 细胞由中南大学湘雅三医院内分泌实验室保存; 电泳仪、电泳槽、转膜仪、Gel Doc XR+凝胶成像分析系统均购自美国 Bio-Rad 公司; PCR 仪购自美国 Applied Biosystems 公司。

1.3 方法

1.3.1 临床资料及标本收集

收集SLE患者及其父母的相关临床资料。采集所有研究对象的EDTA抗凝全血各3 mL, 保存于-80 ℃。

1.3.2 全血DNA抽提及全基因组高通量测序

抽提所有研究对象的基因组DNA, 保存于-80 ℃。患者及其父母全基因组高通量测序由长沙金域医学检验所有限公司完成。

1.3.3 生物信息学分析

首先采用人类基因突变数据库(human gene mutation database, HGMD)、在线人类孟德尔遗传(online Mendelian inheritance in man, OMIM)数据库及GeneTests(www.genetests.org)的在线突变分析软件等寻找可能与SLE有关的突变位点; 进一步采用1000 Genomes(<http://www.internationalgenome.org/>)、ExAC(<http://exac.broadinstitute.org/>)及gnomAD exomes(<http://gnomad.broadinstitute.org/about>)的在线突变频率分析软件筛选等位基因频率小于0.01的突变位点; 最后采用在线突变有害性分析软件[SIFT(<http://sift.jcvi.org/>)、LRT(<http://www.genetics.wustl.edu/jflab/>)、MutationTaster(<http://www.mutationtaster.org/>)、Polyphen2 HVAR及Polyphen2 HDIV(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)]对突变的有害性进行预测。SIFT及LRT分值越小, MutationTaster、Polyphen2 HVAR及Polyphen2 HDIV分值越大, 表明该突变导致蛋白质结构或功能改变的可能性越大, 越“有害”。

1.3.4 PCR

采用Primer Premier 5.0软件在PLD2(NM_002663.4)突变点(c.2722C>T)的两侧设计正向引物和反向引物, 引物由湖南擎科生物技术有限公司合成。PLD2正向引物: 5'-GGGAAGGGGTCTAGCCTAGT-3', 反向引物: 5'-CTCCCCAGATCTCAAAGGGC-3'。PCR扩增条件为: 95 ℃预变性3 min; 95 ℃变性30 s, 60 ℃退火5 min, 72 ℃延伸1 min, 共35个循环; 72 ℃延伸5 min, 产物置于4 ℃保存。取3 μL PCR产物行1%琼脂糖凝胶电泳。所有研究对象的PCR产物送湖南擎科生物技术有限公司行Sanger法测序。

1.3.5 质粒构建及细胞转染

野生型(wild type, wt)PLD2、突变型(mutant, mu)PLD2 c.2722C>T及阴性对照(negative control, NC)质粒由上海吉凯基因科技有限公司构建及合成。将全长PLD2编码区(coding sequence, CDS)构建入GV141真核表达质粒, 得到GV141-wtPLD2、GV141-muPLD2及GV141-NC。采用Lipofectamine™ 3000将质粒分别转染293细胞, 6 h后更换高糖

DMEM培养基。

1.3.6 蛋白质印迹法

转染72 h后收集各组细胞, 加入350 μL PIPA裂解液, 30 min后在4 ℃下以12 000 r/min离心15 min, 取上清液, 采用BCA蛋白质定量试剂盒测定蛋白质浓度。将蛋白质煮沸变性后取50 μg总蛋白质行SDS-PAGE, PVDF转膜, 用5%脱脂奶粉封闭2 h, 加入HRAS(1:1 000)和GAPDH(1:5 000)一抗, 在4 ℃下孵育过夜, 加入二抗(1:10 000), 在室温下孵育2 h, 采用ECL显影, Gel Doc XR+凝胶成像分析系统进行分析。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件进行数据处理和分析, 计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

SLE患者, 女, 33岁, 父母为非近亲婚配, 出生、生长发育均正常。患者23岁时因反复发热5个月伴有脱发, 在2009年7月第1次就诊于长沙市第一医院。既往体健。体格检查: 鼻翼及面颊部少许散在红斑。诊断为“SLE、狼疮性肾炎”, 给予糖皮质激素及环磷酰胺治疗。2011年10月患者因工作劳累及感染致肾功能逐渐下降, 于2012年5月至2019年7月一直接受规律的血液透析治疗。患者母亲于1986年确诊为“SLE、狼疮性肾炎”, 后因“狼疮性肾炎、尿毒症”于2006年2月起在我院行规律性血液透析。患者外公、外婆已去世(原因不详), 患者妹妹1岁时去世(原因不明)。其家系中II3(姨妈)及III3(表妹)均在当地医院确诊为“SLE、狼疮性肾炎”, 且均因“狼疮性肾炎、尿毒症”去世。在该家系中, 3代成员中有2代4例SLE患者, 患者舅舅(II1)、2位姨妈(II4和II5)及其后代均未患SLE(图1), 该家系遗传模式符合常染色体显性遗传的特点。患者及其母亲的临床资料见表1。

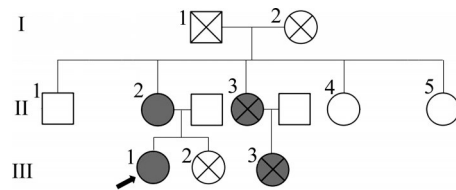


图1 SLE患者家系图

Figure 1 Pedigree map of the patient with SLE

Arrow indicates the patients.

表1 患者及其母亲的临床资料

Table 1 Clinical data of the patient and her mother

标本来源	白细胞/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	红细胞/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	尿隐血	尿蛋白
患者*	3.31	2.06	87	62	2+	2+
患者†	4.31	3.6	100	101	2+	2+
患者母亲	5.92	3.36	105	112	2+	2+
参考值范围	3.6~10	3.9~5.9	99~303	116~179	阴性	阴性
标本来源	白蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	红细胞沉降率/($mm \cdot h^{-1}$)	三酰甘油/($mmol \cdot L^{-1}$)	谷丙转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	谷草转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	SCr/($\mu mol \cdot L^{-1}$)
患者*	27.9	142	3.7	140	128	110
患者†	35	40	1.6	40.4	65	730
患者母亲	37.9	37	1.9	39	42	680
参考值范围	35~55	0~20	0.55~1.71	0~42	0~37	44~101
标本来源	抗核抗体	抗ds-DNA	抗SS-A抗体	抗SS-B抗体	补体3/($g \cdot L^{-1}$)	24 h尿蛋白定量/g
患者*	阳性	阳性	阳性	阳性	0.29	0.97
患者†	阳性	阴性	阳性	阳性	0.79	—
患者母亲	阳性	阴性	阳性	阳性	0.89	—
参考值范围	阴性	阴性	阴性	阴性	0.8~1.6	<0.15

*患者2009年7月的检查结果, †患者2019年7月的检查结果。

2.2 基因突变分析

通过全基因组高通量测序及多种生物信息学方法分析, 最终得到患者及其母亲PLD2 c.2722C>T的杂合突变。通过Sanger法测序证实该突变在患者及其母亲中存在, 而在患者父亲及147例正常对照中均未发现该突变(图2)。搜索HGMD, 未见该突变导致SLE的报道。该位点等位基因频率在1000 Genomes中为0.000199681, 其中东亚人群为0.001; 在ExAC中为0.000041, 其中东亚人群为0.000579; 在gnomAD

exomes中为 4.06128×10^{-5} , 其中东亚人群为0.000579845。突变有害性分析结果显示: SIFT、Polyphen2 HDIV、Polyphen2 HVAR、LRT、MutationTaster的分值分别为0.176、0.963、0.86、<0.000001、1.0。突变位点保守性分析显示该位点高度保守(图3), 且等位基因频率极低, 多个软件预测为有害突变。突变位点位于氨基酸序列908位(p.Leu908Phe), 造成其亮氨酸突变为苯丙氨酸。除PLD2基因突变外, 未发现已报道的与SLE有关的基因突变。

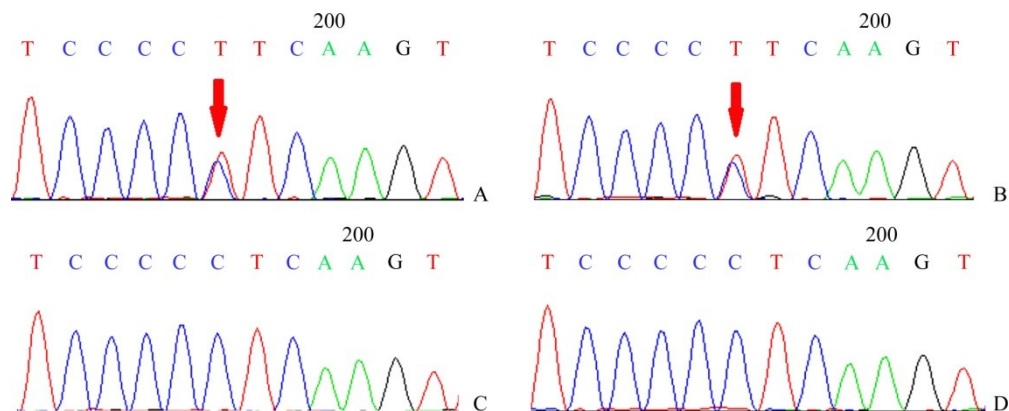


图2 患者、患者父母及正常对照的PLD2测序图

Figure 2 DNA sequencing map of PLD2 in the patient, the patient's parents, and a normal control

A: PLD2 c.2722C>T heterozygous mutation of the patient; B: PLD2 c.2722C>T heterozygous mutation of the patient's mother; C: DNA sequencing of PLD2 in the patient's father; D: DNA sequencing of PLD2 in a normal control. Arrows indicate PLD2 heterozygous mutation c.2722C>T.

2.3 HRAS 蛋白质表达水平

与 GV141-NC 组及 GV141-muPLD2 组比较, GV141-wtPLD2 组 HRAS 蛋白质表达水平显著上调(均 $P < 0.05$, 图4)。

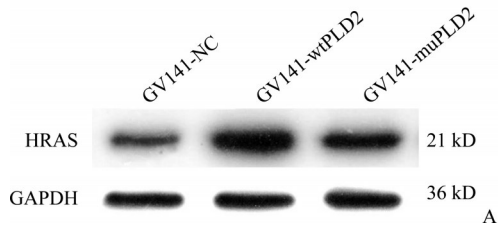


图4 蛋白质印迹法检测GV141-NC、GV141-wtPLD2和GV141-muPLD2分别转染293细胞72 h后 HRAS 蛋白的表达情况

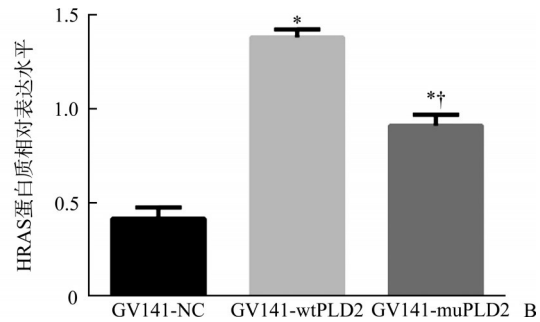
Figure 4 Protein expression of HRAS in 293 cells transfected with GV141-NC, GV141-wtPLD2, and GV141-muPLD2 transfected for 72 h, respectively

A: Electrophoretogram; B: Histogram. * $P < 0.05$ vs the group of GV141-NC; † $P < 0.05$ vs the group of GV141-wtPLD2.

Human 5'...TCCCCCTCAAGT...-3'
 Gorilla 5'...TCCCCCTCAAGT...-3'
 Mouse 5'...TCCCCCTCAAGT...-3'
 Rat 5'...TCCCCCTCAAGT...-3'
 Rabbit 5'...TCCCCCTCAAGT...-3'
 Pig 5'...TCCCGCTCAAGT...-3'
 Sheep 5'...TCCCCCTCAAGT...-3'
 Horse 5'...TCCCTCTCAAGT...-3'
 Cat 5'...TCCCCCTCAAGT...-3'
 Dog 5'...TCCCCCTCAAGT...-3'

图3 不同物种 PLD2 碱基序列比较

Figure 3 Comparison of PLD2 base sequences in different species



3 讨论

随着全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)的深入,越来越多的SLE易感基因被发现^[4-5]。本研究采用全基因组高通量测序的方法研究SLE家系可能的突变基因。

在本研究报道的这个SLE家系中,有4位成员具有典型的SLE临床表现,且均并发狼疮性肾炎,其中2例因严重并发症死亡,SLE在此家系的遗传方式符合常染色体显性遗传。本研究采用全基因组高通量测序和多种生物信息学分析方法,结果发现:患者及其母亲均具有PLD2 c.2722C>T杂合突变,造成亮氨酸突变为苯丙氨酸(p.Leu908Phe),但在患者父亲及147例正常对照中并未发现该突变,且除PLD2基因突变外,未发现已报道的与SLE有关的基因突变。

PLD2的多态性最近被报道与SLE密切相关。多项研究^[12-14]均显示:PLD2(rs2286672)与欧洲及中国北方人群SLE的发生密切相关,但与韩国人群SLE的发生不相关。PLD2是PLD家族的一员,催化磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)水解产生游离胆碱和磷脂酸(lipid phosphatidic acid, PA)。PA是多条信

号通路的重要的第二信使,参与一系列的细胞内过程,而PLD2是脂代谢信号通路酶超家族的一员,广泛参与机体内的调控过程,如细胞的生长、增殖、分化、迁移,囊泡的运输和细胞骨架重塑等,在炎症、肿瘤的发生和发展过程中扮演重要作用^[9, 15-16]。

近年来研究^[17]显示:PLD2也参与自身免疫性疾病的发生,在免疫细胞的趋化、吞噬、扩散和迁移中具有重要作用。PLD2主要通过调控Ras信号通路参与SLE的发病。Ras是一种GTP结合蛋白,下调Ras的活性会激活T细胞并使其分化为Th1细胞或Th2细胞,激活的Th2细胞进一步引起免疫紊乱,诱导SLE的发生^[18]。PLD2为Ras信号通路的上游调控分子,PLD2通过PLD2-Ras信号通路调控Ras及其下游的一系列靶基因的表达,机制如下:1)下调PLD2后细胞膜内二酰甘油减少,二酰甘油为重要的第二信使,可使细胞内Ras的活性下降;2)下调PLD2可通过SOS Ras/Rac鸟嘌呤核苷酸交换因子1(SOS Ras/Rac guanine nucleotide exchange factor 1, SOS1)来降低Ras活性^[8, 19]。

尽管本研究发现的突变位点不在PLD2的5个功能结构域中,且并未见该突变与其他疾病有关联的报道,但该位点在进化上高度保守,且多个软件预

测其为有害突变, 该突变可能通过影响PLD2的蛋白质结构来影响PLD2的功能。本研究进一步探讨PLD2突变后对Ras基因家族成员HRAS蛋白质表达水平的影响, 结果表明: 突变的PLD2 c.2722C>T导致HRAS蛋白质表达水平下调, 从而可能激活PLD2-Ras信号通路, 并最终导致SLE的发生。PLD2不仅通过调控PLD2-Ras信号通路导致SLE的发生, 还与其他调控因子共同参与免疫细胞骨架的重构, 并影响免疫细胞的功能^[19-20]。

综上所述, 本研究在一个SLE家系中发现新的PLD2 c.2722C>T突变, 尽管我们并不能完全证明该突变为该SLE家系的致病原因, 但该突变有助于我们进一步理解SLE的发病机制, 并丰富了SLE可能的突变基因谱。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus[J]. *Lancet*, 2019, 393(10188): 2344-2358.
- [2] Teruel M, Alarcón-Riquelme ME. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned[J]. *J Autoimmun*, 2016, 74: 161-175.
- [3] Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: Recent progress from GWAS[J]. *J Autoimmun*, 2013, 41: 25-33.
- [4] Durcan L, O’Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10188): 2332-2343.
- [5] Chen LY, Morris DL, Vyse TJ. Genetic advances in systemic lupus erythematosus: An update[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(5): 423-433.
- [6] Rees F, Doherty M, Grainge MJ, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(11): 1945-1961.
- [7] Almlöf JC, Nystedt S, Leonard D, et al. Whole-genome sequencing identifies complex contributions to genetic risk by variants in genes causing monogenic systemic lupus erythematosus[J]. *Hum Genet*, 2019, 138(2): 141-150.
- [8] Surace AEA, Hedrich CM. The role of epigenetics in autoimmune/inflammatory disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1525.
- [9] Gomez-Cambronero J. New concepts in phospholipase D signaling in inflammation and cancer[J]. *Scientific World Journal*, 2010, 10: 1356-1369.
- [10] Rudge SA, Wakelam MJ. Inter-regulatory dynamics of phospholipase D and the actin cytoskeleton[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(9): 856-861.
- [11] Gomez-Cambronero J. Biochemical and cellular implications of adual lipase-GEF function of phospholipase D2 (PLD2)[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(3): 461-467.
- [12] Zhang YM, Zhou XJ, Nath SK, et al. Evaluation of 10 SLE susceptibility loci in Asian populations, which were initially identified in European populations[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41399.
- [13] Bentham J, Morris DL, Graham DSC, et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(12): 1457-1464.
- [14] Kwon KS, Cho HY, Chung YJ. Recapitulation of candidate systemic lupus erythematosus-associated variants in Koreans [J]. *Genomics Inform*, 2016, 14(3): 85-89.
- [15] Frohman MA. The phospholipase D superfamily as therapeutic targets[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(3): 137-144.
- [16] Gomez-Cambronero J. Phospholipase D in cell signaling: from a myriad of cell functions to cancer growth and metastasis [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(33): 22557-22566.
- [17] Ghim J, Chelakkot C, Bae YS, et al. Accumulating insights into the role of phospholipase D2 in human diseases[J]. *Adv Biol Regul*, 2016, 61: 42-46.
- [18] Yamashita M, Kimura M, Kubo M, et al. T cell antigen receptor-mediated activation of the Ras/mitogen-activated protein kinase pathway controls interleukin 4 receptor function and type-2 helper T cell differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(3): 1024-1029.
- [19] Zhao C, Du G, Skowronek K, et al. Phospholipase D2-generated phosphatidic acid couples EGFR stimulation to Ras activation by Sos[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 706-712.
- [20] Mor A, Philips MR, Pillinger MH. The role of Ras signaling in lupus T lymphocytes: biology and pathogenesis[J]. *Clin Immunol*, 2007, 125(3): 215-223.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 彭琳, 袁新科, 陈李笑, 陈斯佳, 陈科. 与家族性系统性红斑狼疮有关的PLD2基因新突变及其功能分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(3): 234-239. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190589

Cite this article as: PENG Lin, YUAN Xinke, CHEN Lixiao, CHEN Sijia, CHEN Ke. Identification and functional analysis of a novel phospholipase D2 gene mutation associated with familial systemic lupus erythematosus[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2021, 46(3): 234-239. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190589