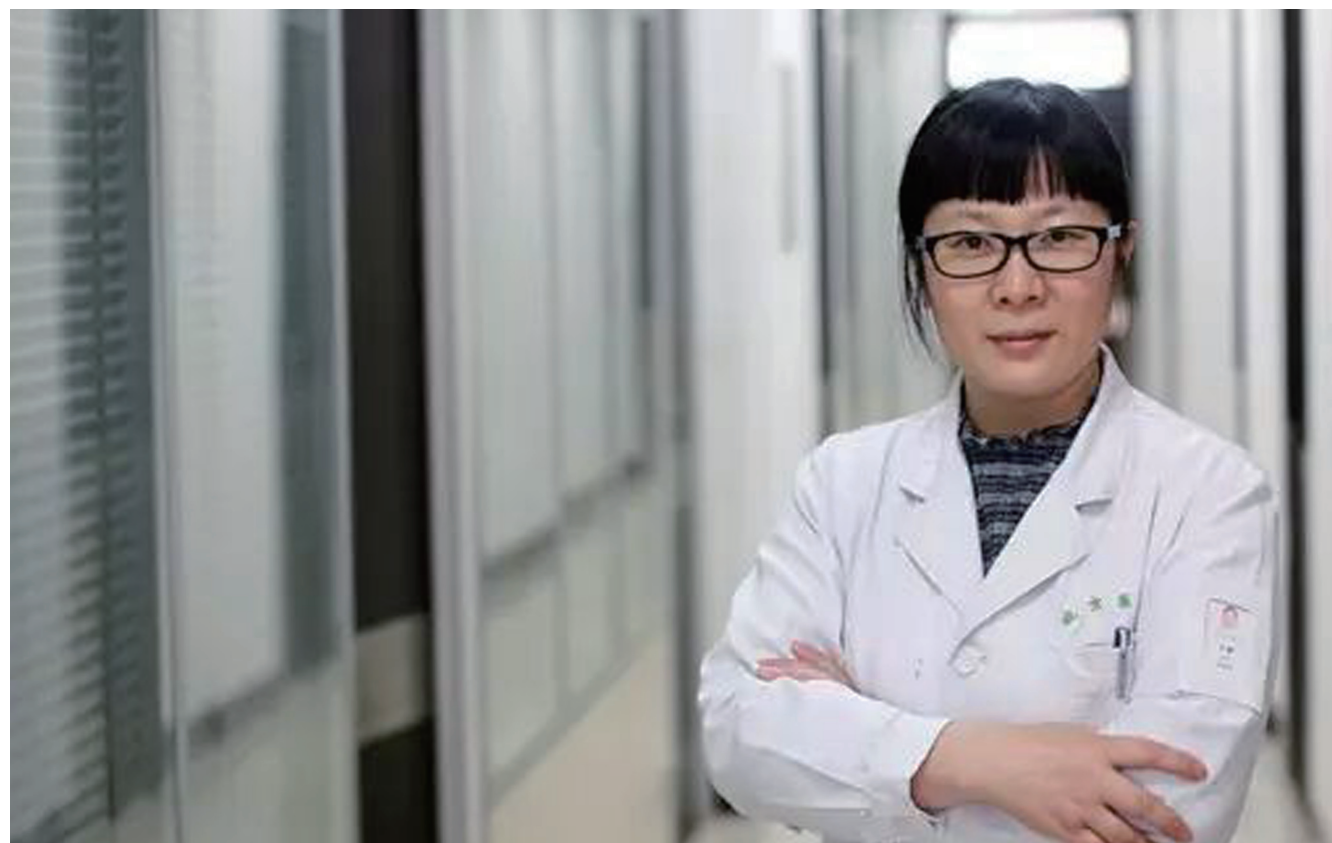


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019年6月8日 第27卷 第11期 (Volume 27 Number 11)



11 / 2019

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

目 次

2019年6月8日 第27卷 第11期 (总第631期)

述评

- 665 调节性T细胞在自身免疫性肝病中的作用机理及治疗进展
孙孟宇, 刘文天

基础研究

- 671 HOXB7基因在胃癌中的表达及预后价值
方红艳, 王群, 张江洲, 黄慧

临床研究

- 676 奥美拉唑联合蛇毒血凝酶在呼吸衰竭并发上消化道出血中的应用
盛怡俊, 涂军伟, 周韧志
- 682 急性脑梗死患者并发胃肠道感染临床特点及危险因素分析
吕水清, 朱德斌, 顾群
- 688 卡培他滨联合多西他赛对乳腺癌肝转移患者肠道菌群、肝功能及临床预后的影响分析
李洪涛, 李昊天, 罗云飞, 卢德宝
- 694 IL-17及其相关细胞因子在腹型过敏性紫癜患儿外周血和肠黏膜中的变化
兰连成, 杨梅雄, 唐清, 吕自力, 云翔, 黄丽, 陈秀奇, 单庆文

文献综述

- 703 从基因调控的角度探讨中医药对慢性萎缩性胃炎癌前病变的作用机制
郑雪, 黄艳, 李璟
- 709 Foxp3/Treg与ROR γ t/Th17失衡在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用
贾冠华, 游晶, 李静, 范晶华
- 715 药物性肝损害病因及诊治研究进展
简鸣, 阳学风, 周爽, 皮益苑, 雷小勇

病例报告

- 721 溃疡性结肠炎并发下肢动脉血栓: 一例报道及文献复习
陈洁, 杜林, 徐永居, 孙超, 柴海娜

消 息

- 670 《世界华人消化杂志》正文要求
675 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
681 《世界华人消化杂志》修回稿须知
702 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
708 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

孔静, 44岁, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 中国医科大学附属盛京医院胆道外科病房副主任. 辽宁省医学会胆道外科专业委员会委员. 2018年沈阳市第一批高层次人才“拔尖人才”. 研究方向: 胆石成因的基础研究以及肝胆道等普通外科疾病的微创治疗. 先后主持国家自然科学基金2项、省自然科学基金1项, 省博士启动基金项目1项. 主编专著1部. 在国内外核心期刊杂志发表论著30余篇, 其中SCI论文十余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2019-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EDITORIAL

- 665 Role of regulatory T cells in pathogenesis and therapy of autoimmune liver disease
Sun MY, Liu WT

BASIC RESEARCH

- 671 Prognostic value of expression of HOXB7 in gastric cancer
Fang HY, Wang Q, Zhang JZ, Huang H

CLINICAL RESEARCH

- 676 Application of omeprazole combined with hemocoagulase in respiratory failure complicated with upper gastrointestinal bleeding
Sheng YJ, Tu JW, Zhou YR
- 682 Clinical characteristics of and risk factors for gastrointestinal infection in patients with acute cerebral infarction
Lv SQ, Zhu DB, Gu Q
- 688 Effect of capecitabine combined with docetaxel on intestinal flora, liver function, and clinical prognosis in patients with breast cancer liver metastases
Li HT, Li HT, Luo YF, Lu DB
- 694 Changes of IL-17 and related cytokines in peripheral blood and intestinal mucosa of children with abdominal Henoch-Schonlein purpura
Lan LC, Yang MX, Tang Q, Lu ZL, Yun X, Huang L, Chen XQ, Shan QW

REVIEW

- 703 Discussion on action mechanism of traditional Chinese medicine on chronic atrophic gastritis from the perspective of gene regulation
- 709 Role of Foxp3/Treg and ROR γ t/Th17 imbalance in chronic hepatitis B virus infection
Jia GH, You J, Li J, Fan JH
Zheng X, Huang Y, Li J
- 715 Etiology, diagnosis, and treatment of drug induced liver injury
Jian M, Yang XF, Zhou S, Pi YY, Lei XY

CASE REPORT

- 721 Ulcerative colitis complicated with lower extremity arterial thrombosis: A case report and review of the literature
Chen J, Du L, Xu YJ, Sun C, Chai HN

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Kong Jing, Professor, Chief Physician, Shengjing hospital of China Medical University, Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 8, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
 7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
 7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

调节性T细胞在自身免疫性肝病中的作用机理及治疗进展

孙孟宇, 刘文天

孙孟宇, 刘文天, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

刘文天, 教授, 主任医师, 主要从事自身免疫性肝病方面的研究.

基金项目: 天津市科委慢性病防治科技重大专项, No. 17ZXMFSY00210; 天津市卫计委卫生行业重点攻关项目, No. 15KG149.

作者贡献分布: 本文由孙孟宇与刘文天共同完成.

通讯作者: 刘文天, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. lwentian64@163.com
电话: 022-60363800

收稿日期: 2019-03-22

修回日期: 2019-04-16

接受日期: 2019-05-15

在线出版日期: 2019-06-08

Role of regulatory T cells in pathogenesis and therapy of autoimmune liver disease

Meng-Yu Sun, Wen-Tian Liu

Meng-Yu Sun, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: Tianjin Science and Technology Major Project of Chronic Disease Control, No. 17ZXMFSY00210; Key Scientific and Technological Project of Tianjin Municipal Commission of Health and Family Planning, No. 15KG149.

Corresponding author: Wen-Tian Liu, Professor, Chief physician, Department of Gastroenterology, General Hospital, Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Received: 2019-03-22

Revised: 2019-04-16

Accepted: 2019-05-15

Published online: 2019-06-08

Abstract

Autoimmune liver disease (AILD) is a group of autoimmune-

mediated hepatobiliary injuries, including autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, and primary sclerosing cholangitis. It has been demonstrated that gene susceptibility, molecular mimicry, and abnormal immune regulation networks contribute to the occurrence and progression of AILD, while the mechanism of the related abnormal immune environment remains undetermined. It is currently believed that autoimmune diseases are mainly caused by the destruction of autoimmune tolerance mechanisms. Regulatory T cell (Treg), as a key factor to peripheral immune tolerance, may play a critical role in AILD. This article aims to elucidate the pathogenesis of AILD from the perspective of Treg cells and provide insight into the application of Treg cells in the therapy of AILD.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune liver disease; Regulatory T cells; Pathogenesis; Immunotherapy

Sun MY, Liu WT. Role of regulatory T cells in pathogenesis and therapy of autoimmune liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 665-670

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/665.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i11.665>

摘要

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一组由自身免疫介导的肝胆损伤, 其包括自身免疫性肝炎, 原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎. 多项研究表明基因易感性、分子模拟、异常的免疫调节网络对AILD的发生与发展具有促进作用, 但其自身免疫环境异常的原因至今尚未明确. 目前认为, 自身免疫性疾病的发生主要由自身免疫耐受机制破坏所致. 调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)是外周免疫耐受的关键, 故可能在AILD中发挥重要的作

用. 本文从Treg细胞角度阐述AILD的发病机制, 并对Treg细胞在AILD治疗中的应用作一阐述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性肝病; 调节性T细胞; 发病机制; 免疫治疗

核心提要: 调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)细胞在自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)中的发病机制是目前研究的热点, 本文简要综述了目前关于Treg在AILD发病机制中的研究, 并总结了目前以Treg为靶点相关治疗的进展.

孙孟宇, 刘文天. 调节性T细胞在自身免疫性肝病中的作用机理及治疗进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(11): 665-670

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/665.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.665>

0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是免疫系统介导的肝脏细胞或胆管细胞损伤的一类疾病总称. AILD发病机制尚不明确, 可能与遗传和环境因素有关. AILD的早期阶段多数患者无临床症状或伴随非特异性症状, 随疾病进展许多患者需要进行肝移植. 目前治疗AILD的策略以抑制免疫系统的免疫调控为主.

调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)在维持体内免疫环境稳态与阻止自身免疫性反应中发挥重要的作用^[1]. Treg细胞通过调节抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)的成熟与功能, 干扰代谢途径和分泌抗炎因子(TGF β 、IL-10和IL35)等途径来调节免疫功^[2]. 研究表明, 其他自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)中, Treg细胞的数量减少、免疫抑制功能受损并且与疾病的发生有密切的联系^[3-5]. AILD病人的Treg在数量与功能上也存在着异常^[6-8]. 目前基于Treg细胞的自体过继治疗已经开展临床实验, 用于治疗移植抗宿主疾病(graft-versus-host disease, GVHD)和SLE^[9].

本文将从Treg细胞角度阐述AILD的发病机制, 并对Treg细胞在AILD治疗中的应用作一阐述.

1 自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种免疫系统介导的慢性炎症性疾病. 目前, 发病机制不清, 主要影响肝脏细胞^[10]. 其特点是界面性肝炎, 高丙种球蛋白血症和血清抗核抗体(anti-nuclear antibodies, ANA)升高.

在西方国家中, AIH的发病率为5-20例/10万^[11]. 多数患者在早期出现非特异性症状, 如疲劳、关节痛和厌食症. 大约25%病人无临床症状, 患者晚期出现肝硬化和门脉高血压症^[12].

1.1 AIH AIH的确切发病机制尚不明确, 宿主易感性、环境、遗传等多种因素均可参与发病过程. T细胞和B细胞在适应性免疫应答中起重要作用^[13]. Treg细胞在免疫稳态与阻止自身免疫反应中至关重要^[1]. Vento等^[14]于1982年首次报道AIH病人中“抑制性”细胞缺陷. 后续研究表明, AIH病人Treg细胞数量减少^[6,15]. 此外, AIH病人Treg细胞抑制T细胞增殖的能力下降, 且抑制T细胞产生炎症因子的能力下降^[16,17]. 这些现象表明, AIH病人Treg细胞不仅数量减少并且免疫抑制功能也存在缺陷.

1.1.1 AIH-1: AIH-1约占AIH病人总数的90%, 其特点为ANA, 抗平滑肌抗体(smooth muscle antibody, SMA)阳性.

最近的研究从分子水平揭示了AIH病人Treg细胞免疫调节受损的原因. Galectin-9与TIM-3通路在免疫调节中发挥了重要的作用, Galectin-9与TIM-3结合后引起短暂的钙内流, 导致Th1细胞的死亡, 从而抑制Th1细胞的增殖^[18]. AIH病人Treg细胞中Galectin-9的表达水平和CD4⁺T细胞中TIM-3的表达水平均低于正常人, 表明AIH的发生可能与Treg细胞免疫调节功能受损有关^[19]. CD39(NTPDase)通过水解ATP和ADP调节免疫应答平衡^[20]. Treg细胞通过ATP-CD39-CD73-腺苷轴发挥免疫抑制功能^[21]. AIH病人CD39^{pos}Treg细胞数量减少, 导致Treg不能水解前炎症因子ATP, 抑制效应T细胞分泌IL17的能力受损, 并且AIH病人CD39^{pos}Treg在炎症环境中表型失去稳定性^[22]. 对AIH-1型病人肝脏标本进行免疫细胞分析发现病人肝脏中存在大量Teff细胞(effector of T cell)并且Treg细胞在肝脏大量的富集. 激素治疗后肝脏内Treg细胞数量减少, 与达到临床缓解的病人相比, 未缓解病人肝脏内Treg/Teff比例下降更加明显. 这表明治疗期间肝内Treg细胞比例减少可能与免疫抑制治疗中断后的复发相关. 以免疫调节为主的治疗方法可能是未来治疗的新方向^[23].

1.2.1 AIH-2: AIH-2是一种罕见的AIH类型, 占到AIH病人的10%, 其特点是肝肾微粒体抗体-1(liver-kidney microsomal antibody type-1, LKM-1)和抗肝胞质1型抗原(anti-liver cytosol type 1 antigen, LC1)水平升高^[24]. 在AIH-2病人体内发现NK细胞数量减少, 但是活化受体表达升高; IFN γ 分泌增多但是IL2分泌下降. 这种体内细胞因子谱系的改变导致Treg细胞的功能发生损害并且伴随数量的减少^[25].

1.2 AIH 治疗的主要策略是抑制持续的炎症, 目前一线的治疗方式为类固醇联合硫唑嘌呤. 以Treg细胞为靶点的生物治疗在动物模型中已取得一些进展, 未来以Treg

为靶点的生物治疗可能成为AIH治疗的一种选择。

1.2.1 AIH-1的治疗: Treg细胞多克隆扩增回输治疗在GVHD治疗领域已经进行了多项临床实验, 2015年第一项Treg过继治疗临床实验在I型糖尿病患者中显示出良好的治疗效果^[26]。自体Treg细胞过继治疗成为目前应用最广泛的治疗方式。

Treg细胞表达的趋化因子受体3(chemokine receptor 3, CXCR3)对其趋化到炎症部位有重要的作用。CXCR3过表达可使Treg向肝脏的趋化能力增强^[27]。AIH动物模型中, 分离CXCR3+Treg细胞, 在体外扩增并证明其具有免疫抑制功能, 回输到AIH小鼠体内可以有效的到达肝脏^[28]。研究表明, AIH-1型患者Treg细胞的CXCR3通路功能正常, 故自体CXCR3+Treg细胞在体外扩增之后可以有效的到达肝脏^[29]。AIH-1型患者Treg/Th17细胞的比例存在异常, 患者的Treg细胞表型发生改变, 向Th17细胞表型分化^[30]。由于AIH-1型患者Treg细胞的功能异常, 所以Treg过继治疗的关键在于能否获得表型稳定的Treg细胞。有研究证明, 利用AIH-1患者新生Treg细胞(newly generated Tregs, ngTreg)进行扩增培养, 在Treg分化期间利用物理方法消除其产生的IL17, 可以获得表型稳定的Treg细胞^[31]。

IL2是T细胞的生长因子, 注射低剂量IL2可以在体内扩增Treg^[32]。但由于Treg表达高水平的CD25(IL-2高亲和力受体), 所以注射低剂量IL-2后优先扩增CD4+Treg^[32]。低剂量IL-2可以促进体内Treg数量增加并且无不良反应, 已用于治疗丙型肝炎病毒诱发的血管炎患者和SLE患者^[32,33]。IL-2亦可以扩增效应T细胞, 由于AIH病程进展中存在大量的效应T细胞, 需要进一步的研究来证明低剂量IL2治疗对调节/效应T细胞平衡和疾病进展的影响。

1.2.2 AIH-2的治疗: AIH-2患者由于Treg数量与功能受损, 体内存在大量细胞色素酶P450IID6(Cytochrome P450IID6, CYP2D6)抗原特异性的Teff细胞。将Treg细胞与表达CYP2D6多肽的树突状细胞共培养, 可以产生CYP2D6抗原特异性的Treg细胞^[34]。这种抗原特异性的Treg细胞在共培养实验中可以有效的抑制CYP2D6抗原特异性的Teff细胞。

视黄酸(retinoic acid, RA)可以诱导Foxp3+Treg的产生同时可以增强Treg细胞的免疫抑制功能^[35]。在体外利用RA扩增AIH-2型患者的Treg细胞, 这种Treg细胞在免疫稳态与炎症环境中都表现出稳定的免疫表型与免疫抑制功能^[36]。

2 原发性胆汁性胆管炎

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)

是一种以免疫系统介导的肝内胆管慢性、进行性损伤为特点的疾病。肝内胆管进行性的破坏导致慢性胆汁淤积, 门脉炎症, 并逐渐发展为肝硬化和肝功能衰竭^[37]。PBC女性高发, 男女比例1:10^[38]。西方国家发病率为2.05例/10万。多数患者在诊断时无症状, 随着疾病的发展, 患者会出现疲劳与瘙痒, 有78%患者存在疲劳症状, 有20%-70%患者存在瘙痒症状^[38]。虽然遗传和环境因素在PBC的发病机制中起重要作用, 但PBC病人中Treg细胞也存在着异常。

1980年首次发现PBC中存在Treg细胞原发性的缺陷^[7]。从PBC病人外周血中分离得到的CD4^{pos}CD25^{pos}Treg细胞没有明显的功能缺陷, 但是Treg细胞CD8^{pos}CD28^{neg}Treg亚群的免疫抑制功能明显减弱^[39]。PBC病人的外周血单个核细胞与Th17相关的基因如IL-1 β , IL-6, IL-23, ROR γ t和IL-17A的表达水平升高, 而与Treg相关的基因如TGF- β 和FOXP3的表达水平下降, 表明在PBC病人中Treg和Th17细胞的比例失调^[40]。最近一项研究^[41]表明, PBC病人的Treg细胞对IL-12敏感性增加, 失去免疫抑制表型与功能, 并可向具有促炎功能的Th1型细胞分化。

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是目前为止唯一批准治疗PBC的药物, 其他药物如苯丁酸氮芥, 环保菌素, 硫唑嘌呤, 沙利度胺, 甲氨喋呤, 秋水仙碱单独用药都没有显示出良好的效果^[42]。目前有多种新药在进行临床实验, 如贝特类药物。以Treg细胞为治疗靶点的生物治疗可能为新药开发提供新的方向。

有报道Treg细胞过继治疗在动物模型中显示可以抑制T细胞的免疫应答, 从而减轻PBC的症状^[43]。万古霉素可通过影响TGF- β 通路发挥免疫调节作用^[44]。一项临床实验中发现口服低剂量万古霉素可以改善PBC病人的临床症状^[45]。进一步研究表明, 万古霉素是通过增加血清TGF- β , 促进Treg数量增加, 从而治疗PBC^[46]。

3 原发性硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是一种罕见的自身免疫性肝疾病。主要影响肝外胆管, 胆管进行性纤维化狭窄导致慢性胆汁淤积, 进而可造成肝硬化和肝功能衰竭^[47]。PSC发病率为0.41例/10万^[48]。约15%-40%患者在病程早期无症状, 病程晚期最常见的症状为黄疸, 瘙痒, 疲劳, 腹痛^[49]。约60%-80%PSC患者存在溃疡性结肠炎^[50]。PSC发病机制不明, 多种因素如, 遗传和环境因素都与PSC相关^[50]。

2004年, Sebode等^[8]报道PSC病人外周循环Treg细胞数量减少, 同时免疫抑制能力受损。对病人进行肝脏组织活检发现, 与PBC病人相比PSC病人肝内Treg细胞数量减少。PSC动物模型显示, 相比于脾脏Treg细胞, 肝脏

Treg细胞的Foxp3表达明显下降并且免疫抑制功能受损。这可能与肝脏Treg细胞IL-12受体上调, IL-12信号通路增强有关^[51]。

目前为止, PSC仍然缺少有效的治疗方法, 晚期PSC唯一治疗方法是肝移植。在PSC小鼠模型中, 低剂量IL-2c可以上调Treg细胞的CD39, 通过嘌呤途径来抑制CD8+T细胞的增殖, 改善PSC的胆管纤维化^[52]。目前临床研究表明万古霉素可改善PSC患者的临床症状^[53,54]。万古霉素作为免疫调节剂可通过增加病人外周血中的CD4^{pos}CD25^{pos}CD127^{neg}Treg数量或通过消除肠道内细菌来源的有害物质^[55]来治疗PSC^[46,55]。

4 结论

Treg细胞功能与数量异常在自身免疫性疾病中的作用是近年来的研究热点。有研究证明Treg细胞在I型糖尿病、红斑狼疮中存在功能异常, 并且出现与Treg相关的免疫治疗方法。近些年大量的研究集中在Treg功能与数量异常在AILD中的作用, 为阐明AILD发病机理提供了新的方向, 同时为AILD的治疗提供了新的思路。Treg细胞在AILD中存在数量的减少, 在炎症环境中表型改变, 向促炎表型分化, 使分泌抗炎因子减少, 抑制T细胞增殖功能减弱。抑制APC细胞抗原提呈功能减弱。Treg细胞在AILD中存在多方面的缺陷, 从而促进了AILD的发生与发展。与Treg相关的治疗思路集中在恢复自身免疫耐受机制, 通过自身Treg细胞过继治疗, 通过细胞因子或具有免疫调节功能的抗生素恢复患者体内的Treg细胞的数量与功能。这些新出现的免疫治疗方法为AILD病人提供了新的希望。

5 参考文献

- 1 Wang P, Zheng SG. Regulatory T cells and B cells: implication on autoimmune diseases. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 2668-2674 [PMID: 24294353]
- 2 Sharabi A, Tsokos MG, Ding Y, Malek TR, Klatzmann D, Tsokos GC. Regulatory T cells in the treatment of disease. *Nat Rev Drug Discov* 2018 [PMID: 30310234 DOI: 10.1038/nrd.2018.148]
- 3 La Cava A. Tregs in SLE: an Update. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20: 6 [PMID: 29464438 DOI: 10.1007/s11926-018-0714-8]
- 4 Malemud CJ. Defective T-Cell Apoptosis and T-Regulatory Cell Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Cells* 2018; 7 [PMID: 30469466 DOI: 10.3390/cells7120223]
- 5 Danikowski KM, Jayaraman S, Prabhakar BS. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 117 [PMID: 28599652 DOI: 10.1186/s12974-017-0892-8]
- 6 Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, Arora SK, Mieli-Vergani G, Vergani D, Ma Y. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol* 2006; 176: 4484-4491 [PMID: 16547287]
- 7 Vento S, O'Brien CJ, McFarlane BM, McFarlane IG, Eddleston AL, Williams R. T-lymphocyte sensitization to hepatocyte

- antigens in autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. Evidence for different underlying mechanisms and different antigenic determinants as targets. *Gastroenterology* 1986; 91: 810-817 [PMID: 2427384]
- 8 Sebode M, Peiseler M, Franke B, Schwinge D, Schoknecht T, Wortmann F, Quaas A, Petersen BS, Ellinghaus E, Baron U, Olek S, Wiegand C, Weiler-Normann C, Lohse AW, Herkel J, Schramm C. Reduced FOXP3(+) regulatory T cells in patients with primary sclerosing cholangitis are associated with IL2RA gene polymorphisms. *J Hepatol* 2014; 60: 1010-1016 [PMID: 24412607 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.027]
- 9 Romano M, Tung SL, Smyth LA, Lombardi G. Treg therapy in transplantation: a general overview. *Transpl Int* 2017; 30: 745-753 [PMID: 28012226 DOI: 10.1111/tri.12909]
- 10 Strassburg CP, Manns MP. Therapy of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 673-687 [PMID: 22117634 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.08.003]
- 11 Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593-608 [PMID: 23419824 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005]
- 12 Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 435-440 [PMID: 24418295 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.11.009]
- 13 Oo YH, Hubscher SG, Adams DH. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatol Int* 2010; 4: 475-493 [PMID: 20827405 DOI: 10.1007/s12072-010-9183-5]
- 14 Vento S, Hegarty JE, Bottazzo G, Macchia E, Williams R, Eddleston AL. Antigen specific suppressor cell function in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1984; 1: 1200-1204 [PMID: 6202994]
- 15 Ferri S, Longhi MS, De Molo C, Lalanne C, Muratori P, Granito A, Hussain MJ, Ma Y, Lenzi M, Mieli-Vergani G, Bianchi FB, Vergani D, Muratori L. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 52: 999-1007 [PMID: 20683931 DOI: 10.1002/hep.23792]
- 16 Longhi MS, Ma Y, Mitry RR, Bogdanos DP, Heneghan M, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Effect of CD4+CD25+ regulatory T-cells on CD8 T-cell function in patients with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005; 25: 63-71 [PMID: 16005184 DOI: 10.1016/j.jaut.2005.05.001]
- 17 Longhi MS, Meda F, Wang P, Samyn M, Mieli-Vergani G, Vergani D, Ma Y. Expansion and de novo generation of potentially therapeutic regulatory T cells in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 47: 581-591 [PMID: 18220288 DOI: 10.1002/hep.22071]
- 18 Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev* 2017; 276: 97-111 [PMID: 28258697 DOI: 10.1111/imr.12520]
- 19 Liberal R, Grant CR, Holder BS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology* 2012; 56: 677-686 [PMID: 22371007 DOI: 10.1002/hep.25682]
- 20 Zhao H, Bo C, Kang Y, Li H. What Else Can CD39 Tell Us? *Front Immunol* 2017; 8: 727 [PMID: 28690614 DOI: 10.3389/fimmu.2017.00727]
- 21 Bynoe MS, Viret C. Foxp3+CD4+ T cell-mediated immunosuppression involves extracellular nucleotide catabolism. *Trends Immunol* 2008; 29: 99-102 [PMID: 18258482 DOI: 10.1016/j.it.2007.12.005]
- 22 Grant CR, Liberal R, Holder BS, Cardone J, Ma Y, Robson SC, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. Dysfunctional

- CD39(POS) regulatory T cells and aberrant control of T-helper type 17 cells in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 1007-1015 [PMID: 23787765 DOI: 10.1002/hep.26583]
- 23 Taubert R, Hardtke-Wolenski M, Noyan F, Wilms A, Baumann AK, Schlue J, Olek S, Falk CS, Manns MP, Jaeckel E. Intrahepatic regulatory T cells in autoimmune hepatitis are associated with treatment response and depleted with current therapies. *J Hepatol* 2014; 61: 1106-1114 [PMID: 24882050 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.034]
 - 24 Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013; 46: 17-24 [PMID: 24016388 DOI: 10.1016/j.jaut.2013.08.001]
 - 25 Mele D, Bossi G, Maggiore G, Oliviero B, Mantovani S, Bonelli B, Mondelli MU, Varchetta S. Altered natural killer cell cytokine profile in type 2 autoimmune hepatitis. *Clin Immunol* 2018; 188: 31-37 [PMID: 29233784 DOI: 10.1016/j.clim.2017.12.004]
 - 26 Romano M, Fanelli G, Albany CJ, Giganti G, Lombardi G. Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Front Immunol* 2019; 10: 43 [PMID: 30804926 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00043]
 - 27 Hasegawa H, Inoue A, Kohno M, Lei J, Miyazaki T, Yoshie O, Nose M, Yasukawa M. Therapeutic effect of CXCR3-expressing regulatory T cells on liver, lung and intestinal damages in a murine acute GVHD model. *Gene Ther* 2008; 15: 171-182 [PMID: 17989707 DOI: 10.1038/sj.gt.3303051]
 - 28 Lapiere P, Beland K, Yang R, Alvarez F. Adoptive transfer of ex vivo expanded regulatory T cells in an autoimmune hepatitis murine model restores peripheral tolerance. *Hepatology* 2013; 57: 217-227 [PMID: 22911361 DOI: 10.1002/hep.26023]
 - 29 Oo YH, Weston CJ, Lalor PF, Curbishley SM, Withers DR, Reynolds GM, Shetty S, Harki J, Shaw JC, Eksteen B, Hubscher SG, Walker LS, Adams DH. Distinct roles for CCR4 and CXCR3 in the recruitment and positioning of regulatory T cells in the inflamed human liver. *J Immunol* 2010; 184: 2886-2898 [PMID: 20164417 DOI: 10.4049/jimmunol.0901216]
 - 30 Liang M, Liwen Z, Yun Z, Yanbo D, Jianping C. The Imbalance between Foxp3+ Tregs and Th1/Th17/Th22 Cells in Patients with Newly Diagnosed Autoimmune Hepatitis. *J Immunol Res* 2018; 2018: 3753081 [PMID: 30050955 DOI: 10.1155/2018/3753081]
 - 31 Longhi MS, Liberal R, Holder B, Robson SC, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Inhibition of interleukin-17 promotes differentiation of CD25 cells into stable T regulatory cells in patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 1526-1535.e6 [PMID: 22387392 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.041]
 - 32 Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 283-294 [PMID: 25882245 DOI: 10.1038/nri3823]
 - 33 He J, Zhang X, Wei Y, Sun X, Chen Y, Deng J, Jin Y, Gan Y, Hu X, Jia R, Xu C, Hou Z, Leong YA, Zhu L, Feng J, An Y, Jia Y, Li C, Liu X, Ye H, Ren L, Li R, Yao H, Li Y, Chen S, Zhang X, Su Y, Guo J, Shen N, Morand EF, Yu D, Li Z. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2016; 22: 991-993 [PMID: 27500725 DOI: 10.1038/nm.4148]
 - 34 Longhi MS, Hussain MJ, Kwok WW, Mieli-Vergani G, Ma Y, Vergani D. Autoantigen-specific regulatory T cells, a potential tool for immune-tolerance reconstitution in type-2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011; 53: 536-547 [PMID: 21274874 DOI: 10.1002/hep.24039]
 - 35 Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-260 [PMID: 17569825 DOI: 10.1126/science.1145697]
 - 36 Holder BS, Grant CR, Liberal R, Ma Y, Heneghan MA, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. Retinoic acid stabilizes antigen-specific regulatory T-cell function in autoimmune hepatitis type 2. *J Autoimmun* 2014; 53: 26-32 [PMID: 24566085 DOI: 10.1016/j.jaut.2014.02.001]
 - 37 Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 441-444 [PMID: 24424173 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.041]
 - 38 Selmi C, Torok NJ, Affronti A, Gershwin ME. Genomic variants associated with primary biliary cirrhosis. *Genome Med* 2010; 2: 5 [PMID: 20193050 DOI: 10.1186/gm126]
 - 39 Bernuzzi F, Fenoglio D, Battaglia F, Fravega M, Gershwin ME, Indiveri F, Ansari AA, Podda M, Invernizzi P, Filaci G. Phenotypical and functional alterations of CD8 regulatory T cells in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2010; 35: 176-180 [PMID: 20638239 DOI: 10.1016/j.jaut.2010.06.004]
 - 40 Lan RY, Cheng C, Lian ZX, Tsuneyama K, Yang GX, Moritoki Y, Chuang YH, Nakamura T, Saito S, Shimoda S, Tanaka A, Bowlus CL, Takano Y, Ansari AA, Coppel RL, Gershwin ME. Liver-targeted and peripheral blood alterations of regulatory T cells in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 729-737 [PMID: 16557534 DOI: 10.1002/hep.21123]
 - 41 Liaskou E, Patel SR, Webb G, Bagkou Dimakou D, Akiror S, Krishna M, Mells G, Jones DE, Bowman SJ, Barone F, Fisher BA, Hirschfield GM. Increased sensitivity of Treg cells from patients with PBC to low dose IL-12 drives their differentiation into IFN- γ secreting cells. *J Autoimmun* 2018; 94: 143-155 [PMID: 30119881 DOI: 10.1016/j.jaut.2018.07.020]
 - 42 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]
 - 43 Tanaka H, Zhang W, Yang GX, Ando Y, Tomiyama T, Tsuneyama K, Leung P, Coppel RL, Ansari AA, Lian ZX, Ridgway WM, Joh T, Gershwin ME. Successful immunotherapy of autoimmune cholangitis by adoptive transfer of forkhead box protein 3(+) regulatory T cells. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 253-261 [PMID: 25041369 DOI: 10.1111/cei.12415]
 - 44 Howden BP, Smith DJ, Mansell A, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Different bacterial gene expression patterns and attenuated host immune responses are associated with the evolution of low-level vancomycin resistance during persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *BMC Microbiol* 2008; 8: 39 [PMID: 18304359 DOI: 10.1186/1471-2180-8-39]
 - 45 Davies YK, Cox KM, Abdullah BA, Safta A, Terry AB, Cox KL. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 61-67 [PMID: 18607270 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31816fee95]
 - 46 Abarbanel DN, Seki SM, Davies Y, Marlen N, Benavides JA, Cox K, Nadeau KC, Cox KL. Immunomodulatory effect of vancomycin on Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol* 2013; 33: 397-406 [PMID: 23054338 DOI: 10.1007/s10875-012-9801-1]
 - 47 Karlsen TH, Schruppf E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 390-400 [PMID: 20172772 DOI: 10.1016/j.dld.2010.01.011]
 - 48 Card TR, Solaymani-Dodaran M, West J. Incidence and mortality of primary sclerosing cholangitis in the UK: a population-based cohort study. *J Hepatol* 2008; 48: 939-944 [PMID: 18433916 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.017]
 - 49 Yimam KK, Bowlus CL. Diagnosis and classification of

primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 445-450 [PMID: 24424180 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.040]

50 Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145: 521-536 [PMID: 23827861 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.052]

51 Schwinge D, von Haxthausen F, Quaas A, Carambia A, Otto B, Glaser F, Höh B, Thiele N, Schoknecht T, Huber S, Steffens N, Lohse AW, Herkel J, Schramm C. Dysfunction of hepatic regulatory T cells in experimental sclerosing cholangitis is related to IL-12 signaling. *J Hepatol* 2017; 66: 798-805 [PMID: 27965154 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.001]

52 Taylor AE, Carey AN, Kudira R, Lages CS, Shi T, Lam S, Karns R, Simmons J, Shanmukhappa K, Almanan M, Chougnet CA, Miethke AG. Interleukin 2 Promotes Hepatic Regulatory T Cell Responses and Protects From Biliary Fibrosis in Murine Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2018; 68: 1905-1921 [PMID: 29698570 DOI: 10.1002/hep.30061]

53 Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, Petz JL, Keach JC, Talwalkar JA, Lindor KD. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 604-612 [PMID: 23384404 DOI: 10.1111/apt.12232]

54 Bunes C, Lindor KD, Miloh T. Oral Vancomycin Therapy in a Child with Primary Sclerosing Cholangitis and Severe Ulcerative Colitis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016; 19: 210-213 [PMID: 27738604 DOI: 10.5223/pghn.2016.19.3.210]

55 Damman JL, Rodriguez EA, Ali AH, Bunes CW, Cox KL, Carey EJ, Lindor KD. Review article: the evidence that vancomycin is a therapeutic option for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 886-895 [PMID: 29411404 DOI: 10.1111/apt.14540]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按 ●、○、■、□、▲、△ 顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为 ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5 \text{ cm} \times 4.5 \text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

HOXB7基因在胃癌中的表达及预后价值

方红艳, 王群, 张江洲, 黄慧

方红艳, 王群, 张江洲, 黄慧, 武汉市第五医院肿瘤科 湖北省武汉市 430050

方红艳, 住院医师, 研究方向为消化道肿瘤的内科治疗.

作者贡献分布: 主要数据分析和文章起草由方红艳与王群完成; 课题设计、文章修改及审阅由张江洲与黄慧完成.

通讯作者: 黄慧, 主治医师, 430050, 湖北省武汉市汉阳区显正街122号, 武汉市第五医院肿瘤科. 14423687@qq.com
电话: 027-84466615

收稿日期: 2019-02-13

修回日期: 2019-03-24

接受日期: 2019-05-15

在线出版日期: 2019-06-08

Prognostic value of expression of HOXB7 in gastric cancer

Hong-Yan Fang, Qun Wang, Jiang-Zhou Zhang, Hui Huang

Hong-Yan Fang, Qun Wang, Jiang-Zhou Zhang, Hui Huang, Department of Oncology, Wuhan Fifth Hospital, Wuhan 430050, Hubei Province, China.

Corresponding author: Hui Huang, Attending Physician, Department of Oncology, Wuhan Fifth Hospital, 122 Xianzheng Street, Hanyang District, Wuhan 430050, Hubei Province, China. 14423687@qq.com

Received: 2019-02-13

Revised: 2019-03-24

Accepted: 2019-05-15

Published online: 2019-06-08

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is the fifth most common cancer and the third leading cause of cancer death worldwide. Identifying new targets for the treatment and predictive

evaluation of GC is of great significance, especially for improving the prognosis. Few studies have focused on the clinical significance of homeobox B7 (HOXB7) expression in GC.

AIM

To assess the prognostic value of HOXB7 expression in GC.

METHODS

HOXB7 data were retrieved from the Oncomine GC database. The prognostic value of HOXB7 was assessed using an online survival analysis tool (KM Plotter database).

RESULTS

Based on the Oncomine database, HOXB7 expression in GC was significantly higher than that in normal tissue ($P < 0.05$). Further analysis revealed that the expression of HOXB7 gene in both intestinal and diffuse GCs was significantly higher than that in normal tissue. Moreover, KM Plotters of overall survival indicated that high HOXB7 expression was closely associated with poor survival in GC ($P < 0.05$). Furthermore, high HOXB7 expression was also related with overall survival in different GC subtypes (Lauren subtype) ($P < 0.05$).

CONCLUSION

High HOXB7 expression might be an important biological event during gastric oncogenesis, and could be a novel prognostic predictive factor for GC.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach neoplasms; HOXB7; Oncomine; KM Plotter; Tumor marker

Fang HY, Wang Q, Zhang JZ, Huang H. Prognostic value of expression of HOXB7 in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 671-675
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/671.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.671>

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是严重危害人体健康的恶性肿瘤,其发病率和死亡率分别占世界恶性肿瘤的第5位和第3位,因此,寻找GC治疗的新靶点和预后的新标志对改善患者预后至关重要。目前,HOXB7在GC中的表达及预后价值鲜有报道。

目的

分析HOXB7基因在GC中的表达模式及预后价值。

方法

利用Oncomine数据库分析HOXB7基因在GC及正常胃黏膜组织中的表达。利用KM Plotter数据库分析HOXB7表达与预后的关系。

结果

对Oncomine数据库中关于GC和正常胃黏膜组织HOXB7基因芯片数据集进行分析发现GC组织中HOXB7基因的表达显著高于正常胃黏膜组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步分析发现HOXB7基因在肠型GC和弥漫型GC中的表达均显著高于正常胃黏膜组织。KM Plotter数据库分析显示,GC组织中HOXB7高表达与患者总体生存率显著相关($P < 0.05$)。且HOXB7高表达与不同亚型GC患者(Lauren亚型)总体生存率仍显著相关($P < 0.05$)。

结论

HOXB7的表达变化可能是正常胃黏膜上皮转变为GC的重要分子生物学事件,HOXB7或可作为GC预后的标志物。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; HOXB7; Oncomine数据库; KM Plotter数据库; 肿瘤标志物

核心提要: 本文利用国外公共数据库分析了HOXB7在胃癌(gastric cancer, GC)中的表达及临床意义,提示HOXB7在GC中可能是一种可靠的生物标志物。同时,本文所使用的研究方法,也为其它疾病中生物标志物的挖掘提供了借鉴。

方红艳, 王群, 张江洲, 黄慧. HOXB7基因在胃癌中的表达及预后价值. *世界华人消化杂志* 2019; 27(11): 671-675
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/671.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.671>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是全球常见的恶性肿瘤,并且预后较差。根据国际癌症研究机构的统计数据,2012年全球GC新发病例约95.1万例,因GC死亡病例约72.3万例,分别位于恶性肿瘤发病率第5位、死亡率第3位^[1],据我国国家癌症中心统计,2015年约有66.7万GC新发病例,是我国癌症患者死亡的主要原因^[2],严重危害人类的健康。

同源异形盒基因HOXB7定位于17q21.3人类染色体,属于同源异形盒HOX家族B簇,其编码的同源蛋白可作为转录调节因子,在正常情况下参与相关细胞分裂周期的DNA修复,与细胞或器官的正常发育和分化相关。而其在异常情况下,如过度表达则可促使上皮细胞发生恶性转化^[3],HOXB7因此被认为是一种原癌基因。目前,已有研究表明在结直肠癌^[4]、胰腺癌^[5]、骨肉瘤^[6]中,HOXB7表达异常增高,并与恶性肿瘤进展及预后不良相关。尽管既往研究表明HOXB7在多种肿瘤组织中表达增高,但是在GC组织中鲜有系统研究。

目前生物信息学正飞速发展,肿瘤研究处于信息大爆炸时代。各种高通量技术产生了大量的细胞系和组织生物学表达谱数据及高通量测序数据,存储在各大数据库中。Oncomine数据库(<http://www.oncomine.org>)是由美国密歇根大学创建的用于分析基因表达、基因共表达、突变、耐药、预后等的重要的肿瘤数据库,目前共包含715个数据集,86733个样本^[7]。Kaplan-Meier Plotter数据库(KM Plotter, <http://kmplot.com/analysis/>)中包含10461个肿瘤样本,可以评估54675个基因对生存的影响^[8]。利用数据挖掘可分析靶基因在肿瘤组织及其相应正常组织中的表达差异,同时也可获得靶基因表达与患者的总生存时间等临床资料的关系,供学者挖掘潜在的肿瘤标志物^[9-12]。

本研究利用国外公共基因芯片数据库分析HOXB7在GC中的表达和预后价值,为后续HOXB7作为GC诊治标志物提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 利用Oncomine数据库分析GC及正常胃黏膜组织HOXB7基因表达情况。共3个数据集(GSE19826、

GSE13861和GSE13911)纳入此次研究. 利用KM Plotter数据库的GC数据集进行生存分析. 共5个数据集(GSE14210, GSE15459, GSE22377, GSE29272, GSE51105)纳入此次研究中.

1.2 方法 利用Oncomine数据库分析GC及正常胃黏膜组织HOXB7基因表达情况. 共3个数据集(GSE19826、GSE13861和GSE13911)纳入此次研究. 基因表达差异倍数大于2且 P 值小于0.05视为差异具有统计学意义.

利用KM Plotter数据库的GC数据集进行生存分析. 根据HOXB7表达量的中位值, GC病人被分为高表达组和低表达组, 通过计算logrank P 值和HR及95%区间来估算总体生存期, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 在这项研究中, 由于GSE62254数据集和其他数据集有明显不同的特征, 因此被排除.

统计学处理 正常组织与GC病例组之间HOXB7表达的差异采用 t 检验. HOXB7表达与GC预后的关系采用Kaplan-Meier模型分析, 采用log-rank检验法. 以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 HOXB7基因在不同GC研究芯片中的差异表达 利用Oncomine数据库分析HOXB7的表达, 发现HOXB7基因在GC组织中的表达显著高于正常胃黏膜组织($P = 9.08E-06$, $FC = 4.894$)(图1A).

对不同类型GC中HOXB7的表达进行分析, 发现HOXB7在弥漫型GC($P = 5.69E-05$, $FC = 2.293$)和肠型GC($P = 9.31E-07$, $FC = 2.801$)中的表达均显著高于正常胃黏膜组织(图1B和C).

2.2 HOXB7基因与GC患者预后的相关性 KM Plotter数据结果显示: HOXB7基因的高表达与GC患者总生存呈负相关, HOXB7表达越高, GC患者总体生存期越短($HR = 1.38$, $95\%CI: 1.14-1.68$, $P = 0.00087$), 见图2A.

进一步分析发现, HOXB7高表达在弥漫型GC患者($HR = 2.03$, $95\%CI: 1.21-3.39$, $P = 0.0059$)和肠型GC患者($HR = 1.56$, $95\%CI: 1.05-2.32$, $P = 0.027$)中均有预后价值(图2B和C).

3 讨论

HOXB7基因编码的同源蛋白作为转录调节因子, 不仅与细胞或器官的正常发育和分化相关, 还在肿瘤细胞或组织中高表达, 并对肿瘤的发生发展起着关键作用. 目前, 已有研究表明在结直肠癌^[4]、胰腺癌^[5]、骨肉瘤^[6]中, HOXB7表达异常增高, 并与恶性肿瘤进展及预后不良相关. 在结直肠癌中, HOXB7可加速G0/G1向S期转化,

并上调cyclin D1的表达水平, 进而调控细胞周期^[4]. 在胰腺癌中, 对HOXB7进行基因沉默后细胞凋亡显著增加^[5]. 在骨肉瘤中, HOXB7表达的下调显著抑制细胞活力, 增殖, 迁移和上皮-间质的转化, 以及MG63细胞系中的基质金属蛋白酶MMP2和MMP7蛋白水平^[6].

为探索HOXB7基因在GC中的表达和临床意义, 我们选择了目前世界上最大的基因芯片数据库Oncomine数据库, 研究分析了186例GC芯片样本, 发现HOXB7在GC组织的表达明显高于正常胃黏膜组织, 这与Tu等^[13]的RT-PCR和蛋白质印迹结果相一致. 进一步分析发现HOXB7基因在肠型GC和弥漫型GC中的表达均显著高于正常胃黏膜组织, 提示HOXB7的表达程度与Lauren分型无关. 我们再通过KM Plotter数据库分析HOXB7在GC中的预后价值. 结果显示, HOXB7的表达量与GC总体生存呈负相关($HR = 1.38$, $95\%CI: 1.14-1.68$, $P = 0.00087$), 高表达组的死亡风险是低表达组的1.38倍. 进一步分析发现HOXB7对不同亚型GC患者(Lauren亚型)的预后均有一定的指导意义. 由此看来, HOXB7基因在GC中可能作为一个癌基因的角色. 研究^[14,15]显示HOXB7基因可能通过调节PTEN-PI3K/AKT信号通路活性促进GC细胞发生周期阻滞, 诱导细胞发生凋亡, 降低GC的侵袭、迁移和增殖能力. He等^[16]研究表明HOXB7的高表达可能在促进GC发展中起重要作用, 其可能通过激活AKT和MAPK通路进行增殖, 迁移和侵袭导致GC进展和预后不良.

总之, 我们通过对GC组织HOXB7相关信息的深入挖掘, 提出HOXB7在GC组织中高表达, 且与GC预后相关. 结合目前已有的研究结果我们可以推知HOXB7在GC的发展中起癌基因的作用, 有望成为GC治疗的新靶点和预后的新标志. 关于HOXB7在GC疾病发展中的具体作用机制, 未来尚需要更多的实验来探索证明.

文章亮点

实验背景

寻找胃癌(gastric cancer, GC)治疗的新靶点和预后的新标志对改善患者预后至关重要.

实验动机

目前, HOXB7在GC中的表达情况及预后价值鲜有报道.

实验目标

明确HOXB7在GC中的表达及对预后的影响, 为GC患者预后以及治疗策略提供新的靶点做铺垫.

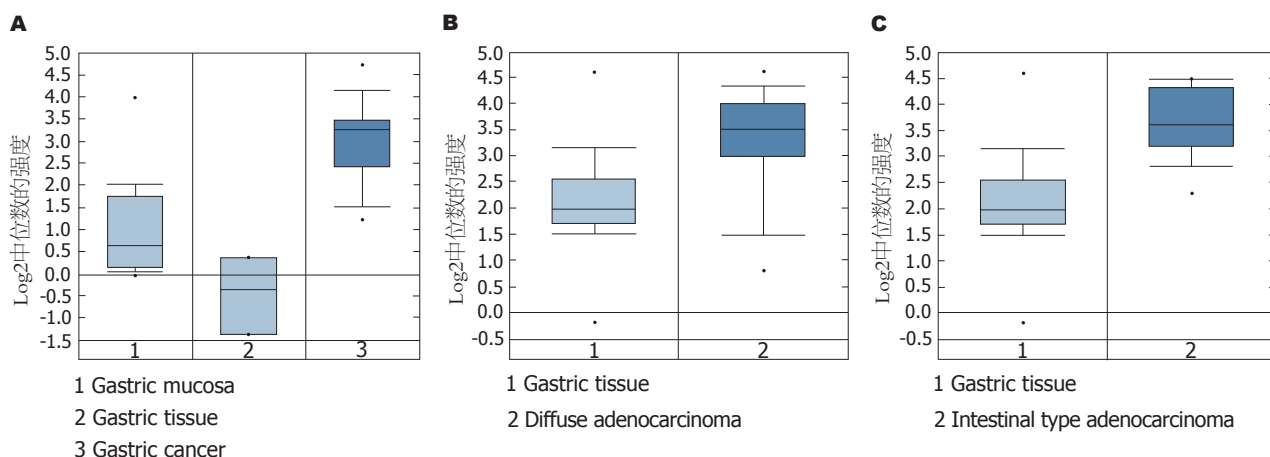


图 1 HOXB7在胃癌中的表达. A: HOXB7在胃癌(gastric cancer, GC)与正常胃黏膜组织中的表达; B: HOXB7在弥漫型GC与正常胃黏膜组织中的表达; C: HOXB7在肠型GC与正常胃黏膜组织中的表达.

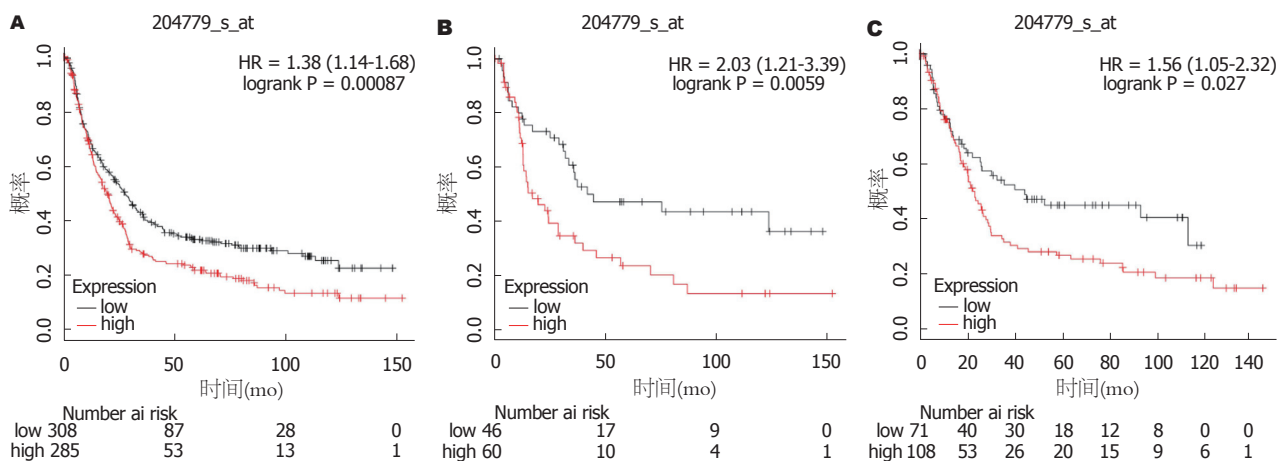


图 2 HOXB7在胃癌患者的预后价值. A: HOXB7高表达在所有胃癌(gastric cancer, GC)患者中的预后模式; B: HOXB7高表达在弥漫型GC中的预后模式; C: HOXB7高表达在肠型GC中的预后模式.

实验方法

首先, 我们利用基因芯片数据, 分析HOXB7在GC与正常组织中的表达差异, 然后分析了HOXB7表达水平与GC预后的关系.

实验结果

HOXB7在GC组织中高表达, 且与GC预后负相关.

实验结论

HOXB7在GC中具有较大的临床意义.

展望前景

HOXB7在GC中具有较大临床意义, 值得进一步深入研究.

4 参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Liu S, Jin K, Hui Y, Fu J, Jie C, Feng S, Reisman D, Wang Q, Fan D, Sukumar S, Chen H. HOXB7 promotes malignant progression by activating the TGFβ signaling pathway. *Cancer Res* 2015; 75: 709-719 [PMID: 25542862 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3100]

4 Liao WT, Jiang D, Yuan J, Cui YM, Shi XW, Chen CM, Bian XW, Deng YJ, Ding YQ. HOXB7 as a prognostic factor and mediator of colorectal cancer progression. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3569-3578 [PMID: 21474578 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2533]

5 Chile T, Fortes MA, Correa-Giannella ML, Brentani HP, Maria DA, Puga RD, de Paula Vde J, Kubrusly MS, Novak EM, Bacchella T, Giorgi RR. HOXB7 mRNA is overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinomas and its knockdown induces cell cycle arrest and apoptosis. *BMC Cancer* 2013; 13: 451 [PMID: 24088503 DOI: 10.1186/1471-2407-13-451]

6 Yang Y, Chen J, Chen Q. Upregulation of HOXB7 promotes proliferation and metastasis of osteosarcoma cells. *Mol Med Rep* 2017; 16: 2773-2778 [PMID: 28677742 DOI: 10.3892/

- mnr.2017.6906]
- 7 Rhodes DR, Kalyana-Sundaram S, Mahavisno V, Varambally R, Yu J, Briggs BB, Barrette TR, Anstet MJ, Kincead-Beal C, Kulkarni P, Varambally S, Ghosh D, Chinnaiyan AM. Oncomine 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles. *Neoplasia* 2007; 9: 166-180 [PMID: 17356713 DOI: 10.1593/neo.07112]
 - 8 Szasz AM, Lanczky A, Nagy A, Forster S, Hark K, Green JE, Boussioutas A, Busuttill R, Szabo A, Gyorffy B. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients. *Oncotarget* 2016; 7: 49322-49333 [PMID: 27384994 DOI: 10.18632/oncotarget.10337]
 - 9 Rung J, Brazma A. Reuse of public genome-wide gene expression data. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 89-99 [PMID: 23269463 DOI: 10.1038/nrg3394]
 - 10 Pepe MS, Feng Z. Improving biomarker identification with better designs and reporting. *Clin Chem* 2011; 57: 1093-1095 [PMID: 21666069 DOI: 10.1373/clinchem.2011.164657]
 - 11 Rudy J, Valafar F. Empirical comparison of cross-platform normalization methods for gene expression data. *BMC Bioinformatics* 2011; 12: 467 [PMID: 22151536 DOI: 10.1186/1471-2105-12-467]
 - 12 Slonim DK, Yanai I. Getting started in gene expression microarray analysis. *PLoS Comput Biol* 2009; 5: e1000543 [PMID: 19876380 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000543]
 - 13 Tu W, Zhu X, Han Y, Wen Y, Qiu G, Zhou C. Overexpression of HOXB7 is associated with a poor prognosis in patients with gastric cancer. *Oncol Lett* 2015; 10: 2967-2973 [PMID: 26722273 DOI: 10.3892/ol.2015.3630]
 - 14 Joo MK, Park JJ, Yoo HS, Lee BJ, Chun HJ, Lee SW, Bak YT. The roles of HOXB7 in promoting migration, invasion, and anti-apoptosis in gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1717-1726 [PMID: 26968988 DOI: 10.1111/jgh.13330]
 - 15 Cai JQ, Xu XW, Mou YP, Chen K, Pan Y, Wu D. Upregulation of HOXB7 promotes the tumorigenesis and progression of gastric cancer and correlates with clinical characteristics. *Tumour Biol* 2016; 37: 1641-1650 [PMID: 26307396 DOI: 10.1007/s13277-015-3948-3]
 - 16 He X, Liu Z, Xia Y, Xu J, Lv G, Wang L, Ma T, Jiang L, Mou Y, Jiang X, Ma J, Zhao Z, Ni H, Xu W, Ru G, Huang D, Tao H. HOXB7 overexpression promotes cell proliferation and correlates with poor prognosis in gastric cancer patients by inducing expression of both AKT and MARKs. *Oncotarget* 2017; 8: 1247-1261 [PMID: 27901487 DOI: 10.18632/oncotarget.13604]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会.将主要报道消化护理学的基础研究,临床研究,临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会,由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成,分布在24个省市.其中上海市11位,陕西省8位,山东省7位,黑龙江省7位,辽宁省6位,北京市5位,广东省5位,河北省3位,贵州省3位,湖北省2位,浙江省2位,四川省2位,福建省2位,江苏省2位,云南省2位,新疆维吾尔自治区2位,甘肃省1位,海南省1位,江西省1位,山西省1位,天津市1位,安徽省1位,河南省1位和吉林省1位.均来自高等院校和附属医院,其中主任护师16位,教授1位,副主任护师49位,副教授4位,主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议,开放获取和在线出版的一份学术刊物.我们真心欢迎消化内科,消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》.请在线投稿,网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇.出版手稿937篇(42.7%),退稿1220篇(55.7%).邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作,包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》.

奥美拉唑联合蛇毒血凝酶在呼吸衰竭并发上消化道出血中的应用

盛怡俊, 涂军伟, 周韧志

盛怡俊, 涂军伟, 周韧志, 金华市中心医院呼吸内科 浙江省金华市 321000

盛怡俊, 主治医师, 研究方向为呼吸内科.

作者贡献分布: 此课题由盛怡俊、涂军伟及周韧志设计; 研究过程由盛怡俊、涂军伟及周韧志操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由涂军伟提供; 数据分析由周韧志完成; 本论文写作由盛怡俊完成.

通讯作者: 盛怡俊, 主治医师, 321000, 浙江省金华市明月街351号, 金华市中心医院呼吸内科. leix7306@163.com

收稿日期: 2019-03-18

修回日期: 2019-04-18

接受日期: 2019-05-20

在线出版日期: 2019-06-08

Application of omeprazole combined with hemocoagulase in respiratory failure complicated with upper gastrointestinal bleeding

Yi-Jun Sheng, Jun-Wei Tu, You-Ren Zhou

Yi-Jun Sheng, Jun-Wei Tu, You-Ren Zhou, Department of Respiratory Medicine, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yi-Jun Sheng, Attending Physician, Department of Respiratory Medicine, Jinhua Central Hospital, No. 351, Mingyue Street, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. leix7306@163.com

Received: 2019-03-18

Revised: 2019-04-18

Accepted: 2019-05-20

Published online: 2019-06-08

Abstract

BACKGROUND

Patients with respiratory failure usually have elevated

partial pressure of carbon dioxide and decreased partial pressure of oxygen, and hypoxia occurs when respiratory failure symptoms worsen. When patients suffer from hypoxia, the sympathetic nerve in brain tissue will be more excited, and the secretion of gastric hormones and catecholamines will increase, which will lead to contraction and spasm of small blood vessels in the gastric wall and significantly reduce the blood in tissues. As a result, the metabolism in gastric mucosal cells will be abnormal, the secretion of mucus will be affected, and the barrier of the gastric mucosa will be damaged. Due to the damage to the gastric mucosa, erosion, bleeding, edema, and congestion will occur. In addition, CO₂ retention leads to the occurrence of hypercapnia, improves the biological activity of carbonic anhydrase, increases gastric hydrogen ions, and breaks the acid-base balance of the stomach and the protective barrier of gastric mucosa, leading to gastrointestinal bleeding symptoms.

AIM

To investigate the efficacy of omeprazole combined with hemocoagulase in the treatment of respiratory failure complicated with upper gastrointestinal bleeding.

METHODS

Eighty patients with respiratory failure complicated with upper gastrointestinal bleeding were randomly divided into either a control group or a study group. The control group was treated with lufutidine, and the study group was treated with omeprazole combined with hemocoagulase. Therapeutic efficacy, mortality, and incidence of side effects were compared between the two groups.

RESULTS

The general data of the two groups were comparable (*P*

> 0.05). The effective rate was significantly better in the study group than in the control group (95.0% vs 80.0%, $P < 0.05$). The mortality rate of the study group was significantly lower than that of the control group (10.0% vs 30.0%, $P < 0.05$). The incidence of side effects was also significantly lower in the study group than in the control group (2.5% vs 17.5%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Omeprazole combined with hemocoagulase is effective in the treatment of respiratory failure complicated with upper gastrointestinal hemorrhage.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Omeprazole; Hemocoagulase; Respiratory failure; Upper gastrointestinal bleeding

Sheng YJ, Tu JW, Zhou YR. Application of omeprazole combined with hemocoagulase in respiratory failure complicated with upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 676-681

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/676.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.676>

摘要

呼吸衰竭患者通常有二氧化碳分压升高, 氧分压降低的现象, 且在呼吸衰竭症状加重时会出现缺氧。当患者出现缺氧时脑部组织的交感神经就会比较兴奋, 胃激素、儿茶酚胺的分泌量就会增加, 从而会导致胃壁小血管发生收缩、痉挛, 组织处的血液就会明显减少, 最终使得胃黏膜细胞代谢发生异常, 粘液分泌受到影响, 胃黏膜屏障受到损伤等, 同时会使胃黏膜发生糜烂、渗血、水肿、充血等。另外, CO₂潴留导致高碳酸血症发生, 提高了碳酸酐酶的生物活性, 增加了胃氢离子, 打破了胃部的酸碱平衡状态与胃黏膜保护屏障, 导致消化道出现了出血症状。

目的

探讨奥美拉唑联合蛇毒血凝酶在呼吸衰竭并发上消化道出血中的应用效果。

方法

选取2015-10/2017-10金华市中心医院收治的呼吸衰竭并发上消化道出血患者80例, 随机分为两组, 对照组采用拉夫替丁治疗, 研究组在对照组条件下采用奥美拉唑联合蛇毒血凝酶治疗。比较两组患者一般资料、治疗疗效、死亡情况、副反应发生率。

结果

两组患者一般资料具有可比性($P > 0.05$); 研究组有效

率为95.0%, 对照组有效率为80.0%, 研究组疗效优于对照组($P < 0.05$); 研究组死亡率为10.0%, 对照组死亡率为30.0%, 研究组死亡率低于对照组($P < 0.05$); 研究组副反应发生率为2.5%, 对照组副反应发生率为17.5%, 研究组副反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。

结论

呼吸衰竭并发上消化道出血的治疗过程中, 奥美拉唑联合蛇毒血凝酶的治疗效果满意, 值得在临床上多加推广与应用。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 奥美拉唑; 蛇毒血凝酶; 呼吸衰竭; 上消化道出血

核心提要: 此次研究分析了奥美拉唑联合蛇毒血凝酶在呼吸衰竭并发上消化道出血中的应用效果, 同时对呼吸衰竭并发上消化道出血死亡情况、副反应发生情况进行了分析, 从而为临床治疗呼吸衰竭并发上消化道出血患者提供了一定的依据, 有利于改善患者预后, 提高生活质量。

盛怡俊, 涂军伟, 周初志. 奥美拉唑联合蛇毒血凝酶在呼吸衰竭并发上消化道出血中的应用. *世界华人消化杂志* 2019; 27(11): 676-681

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/676.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.676>

0 引言

通常情况下, 引发呼吸衰竭的因素与肺心病、肺疾病有关, 当患者发生呼吸衰竭后, 极易并发上消化道出血症状, 这与患者发生缺氧有明显的关系, 一般在发生上消化道出血后患者的病情会更加严重, 显著提高了患者的死亡率^[1]。蛇毒血凝酶从蛇毒中提取而来, 它是一种含有类凝血酶、凝血酶的混合制剂, 它可以发挥有效地止血作用, 发挥作用的机制为促使纤维蛋白生成, 吸附血管破损处的血小板, 以促进血栓的形成, 它属于靶向作用药物, 仅仅针对出血部位发挥功效, 且不会使血液发声高凝^[2]。奥美拉唑属于质子泵抑制剂的一种, 它主要作用于胃腺壁细胞发挥功效, 它可以有选择性的抑制胃酸分泌, 且奥美拉唑的作用时间非常长, 可24 h对胃酸分泌进行抑制^[3]。本次研究金华市中心医院在呼吸衰竭并发上消化道出血治疗过程中, 应用奥美拉唑联合蛇毒血凝酶进行治疗, 目的是为了探讨二者联合使用时对呼吸衰竭并发上消化道出血的治疗疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-10/2017-10金华市中心医院收治的呼吸衰竭并发上消化道出血患者80例, 随机分为两组,

纳入标准: (1)80例患者均符合有关呼吸衰竭并发上消化道出血的诊断标准; (2)80例患者的氧分压(PaO_2)均 <60 mmHg, 二氧化碳分压(PaCO_2) >50 mmHg; (3)80例患者均知晓同意此次研究. 排除标准: (1)存在血液疾病的患者; (2)处于怀孕或者是哺乳期的患者; (3)对治疗过程中使用的药物存在过敏现象的患者; (4)存在肝肾功能异常的患者; (5)由于其他原因而发生出血的患者. 对照组40例, 男25例, 女15例, 年龄51-81岁, 平均年龄63.2岁 ± 4.4 岁, 病程7-29年, 平均病程11.6年 ± 3.9 年. 研究组40例, 男27例, 女13例, 年龄52-81岁, 平均年龄62.1岁 ± 3.9 岁, 病程8-31年, 平均13.4年 ± 4.2 年. 80例患者一般资料具有可比性($P>0.05$).

1.2 方法 两组患者入院后均对其进行平喘、化痰、抗感染、吸氧等常规治疗.

1.2.1 对照组: 对照组采用拉夫替丁(国药准字: 050114, 江苏润邦公司生产)治疗, 让患者口服10 mg, 2次/d, 饭后服用^[4]. 连续治疗2 wk.

1.2.2 研究组: 研究组在对照组相同条件上采用奥美拉唑(国药准字: H20083793, 金华康恩贝生物制药有限公司生产)联合蛇毒血凝酶(国药准字: H20041730, 锦州奥鸿药业有限责任公司生产)治疗, 为患者静脉推注, 奥美拉唑40 mg, 2次/d; 给予患者蛇毒血凝酶1 kU, 1次/d^[5]. 连续治疗2 wk.

1.3 观察指标: (1)比较两组患者一般资料. (2)比较两组患者治疗疗效, 显效: 治疗后3 d对患者的血常规进行检查发现红细胞、血红蛋白数量略有增加且比较稳定, 胃液稍有浅绿色或澄清, 患者的大便为黄色, 血压、脉搏稳定, 隐血呈现阴性; 有效: 治疗后5 d对患者的血常规进行检查发现红细胞、血红蛋白数量无下降, 胃液稍有浅绿色或比较澄清, 隐血呈现阴性, 血压、脉搏比较稳定; 无效: 治疗后7 d对患者的血常规进行检查发现红细胞、血红蛋白数量明显下降胃液为淡红色或者是咖啡色, 大便为黑色, 隐血呈现阳性^[6]. (3)比较两组患者呼吸衰竭并发上消化道出血死亡情况. (4)比较两组患者头晕、恶心、头痛等副反应发生率.

统计学处理 数据应用SPSS 18.0进行分析, 其中计数进行 χ^2 (%)检验, 计量进行 t 检测 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 检验, $P<0.05$ 提示有显著差异.

2 结果

2.1 两组患者一般资料对比 两组患者一般资料具有可比性($P>0.05$), 见表1.

2.2 两组患者治疗疗效对比 研究组有效率为95.0%, 对照组有效率为80.0%, 研究组疗效优于对照组($P<0.05$), 见表2.

2.3 两组患者呼吸衰竭并发上消化道出血死亡情况对比 研究组死亡率为10.0%, 对照组死亡率为30.0%, 研究组死亡率低于对照组($P<0.05$), 见表3.

2.4 两组患者副反应发生率对比 研究组副反应发生率为2.5%, 对照组副反应发生率为17.5%, 研究组副反应发生率低于对照组($P<0.05$), 见表4.

3 讨论

呼吸衰竭患者通常有二氧化碳分压升高, 氧分压降低的现象, 且在呼吸衰竭症状加重时会出现缺氧^[7,8]. 如果患者的缺氧症状、高碳酸血症比较严重则会使血液发生高凝, 在此期间血管内会发生弥漫性凝血, 进而会消耗较多的凝血因子, 增加溶解纤维蛋白的生物活性, 最终会导致凝血功能异常, 且血液发生高凝后, 进一步加重了患者的缺氧症状、高碳酸血症, 这些原因均会使患者发生呼吸衰竭并发上消化道出血^[9].

通常患者发生呼吸衰竭并发上消化道出血时, 尤其在出血早期, 症状往往不明显, 因此增加了临床诊断难度. 如果患者发生呼吸衰竭并发上消化道出血时就表明患者的病情较为严重, 临床治疗过程中不仅要有效缓解患者呼吸衰竭症状, 而且要做好上消化道出血预防工作, 以免加重患者病情^[10]. 常规的治疗方法虽然可以缓解患者症状, 但是最终的疗效却不显著, 而应用奥美拉唑联合蛇毒血凝酶治疗, 可以有效降低患者的上消化道出血率, 提高治疗疗效^[11]. 研究显示, 研究组有效率为95.0%, 对照组有效率为80.0%, 研究组疗效优于对照组($P<0.05$), 因此, 应用奥美拉唑联合蛇毒血凝酶治疗呼吸衰竭并发上消化道出血患者, 疗效满意.

奥美拉唑属于质子泵抑制剂, 它通过抑制H-K-ATP酶活性, 达到了抑制胃酸分泌的效果, 且它的作用时间较长, 有效降低了胃酸浓度, 减轻了对胃黏膜的损伤, 同时它还具有诱导血小板发挥止血的功效^[12]. 奥美拉唑还可以明显缓解患者胃黏膜血管痉挛症状, 提高胃黏膜处的血流量, 有效恢复胃黏膜上皮细胞的功能等. 蛇毒血凝酶主要来源于蛇毒, 它是一种提取出来的止血剂, 它有类凝血酶的功效, 在存在钙离子的条件下, 可以有效激活凝血因子, 使血小板发生聚集; 同时它可以促使纤维蛋白原分解形成纤维蛋白丝, 以便增强凝血作用, 发挥止血作用等^[13]. 血凝酶的特点是既能止血, 又可凝血, 可以在短时间内将血止住. 当呼吸衰竭患者并发上消化道出血时, 机体的止血功能会严重下降, 会抑制凝血块地形成与抑制血小板的聚集, 当患者的胃液pH值低于5 h, 凝血块就会被立即消化. 而奥美拉唑联合蛇毒血凝酶治疗呼吸衰竭并发上消化道出血患者时, 可以有效改善患者胃液的pH值, 另外两者联合可以促进血凝块生成, 尽

表 1 两组患者一般资料对比($n = 40$)

分组	男	女	年龄(岁)	病程(年)
对照组	25 (62.5)	15 (37.5)	63.2 ± 4.4	11.6 ± 3.9
研究组	27 (67.5)	13 (32.5)	62.1 ± 3.9	13.4 ± 4.2
t/χ^2	1.121	1.123	11.225	12.435
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 2 两组患者治疗疗效对比($n = 40, n (%)$)

分组	显效	有效	无效	有效率
对照组	13 (32.5)	19 (47.5)	8 (20.0)	80.0%
研究组	15 (37.5)	23 (57.5)	2 (5.0)	95.0%
χ^2	1.555	4.670	5.307	6.507
P 值	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 3 两组患者呼吸衰竭并发上消化道出血死亡情况对比($n = 40, n (%)$)

分组	死于呼吸衰竭并发上消化道出血	其他原因	死亡率
对照组	4 (10.0)	8 (20.0)	30.0%
研究组	1 (2.5)	3 (7.5)	10.0%
χ^2	4.196	5.888	6.621
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 4 两组患者副反应发生率对比($n = 40$)

分组	头晕	恶心	头痛	发生率
对照组	2 (5.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	17.5%
研究组	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	2.5%
χ^2	1.103	5.593	4.222	6.765
P 值	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

快发挥止血作用,且两者联合治疗安全性高,可以显著降低副反应的发生率^[14]。

呼吸衰竭是呼吸内科疾病的一种,而上消化道出血是呼吸衰竭常见的并发症,当并发上消化道出血时会加重患者的病情,甚至会导致其他器官发生衰竭,大大提高了患者的死亡率。而应用奥美拉唑联合蛇毒血凝酶治疗呼吸衰竭并发上消化道出血患者可以有效降低患者的死亡率。

奥美拉唑属于脂溶性弱碱质子泵抑制剂,它通过胃黏膜壁细胞内的分泌小管发挥其功效,它可以在酸性环境较高的条件下与H-K-ATP酶结合,从而抑制了酶活性,阻断了胃酸分泌过程。奥美拉唑不仅可以抑制基础胃酸的生成,而且还可以抑制诱导胃酸生成的刺激因子发挥作用,且奥美拉唑可以24 h对胃酸的分泌进行抑制。

拉呋替丁属于H₂组胺受体拮抗药物的一种,它是临床上一种新型的非竞争性组胺H₂受体拮抗药物,它的特点是不易引发不良反应,疗效较好。拉呋替丁可以有效阻断H₂受体,有效抑制胃酸的分泌,且时间较久。拉呋替丁发挥的优点主要有:(1)阻断H₂受体,抑制胃酸的分泌;(2)促使胃黏膜修复,促使胃黏膜再生;(3)通过保护胃黏膜减小上消化道出血的发生率;(4)通过刺激胃部敏感神经提高胃黏膜的血流量,促使胃黏液的分泌,增加胃黏膜胶质层厚度等。拉呋替丁虽然有以上效果,但是他不能直接胃酸的分泌,且单独使用效果并不是非常好^[15]。奥美拉唑与血浆的结合率也非常高,停止给药后,药效依然可以维持3-5 d。因此,与拉呋替丁相比较,奥美拉唑可以直接抑制胃酸分泌,且时间也更长久。而将奥美拉唑与蛇毒凝血酶联合使用,可以发挥更好的效果,

两者联合增强了抑酸作用, 通过对胃酸分泌进行抑制有效提高了患者胃液的pH值, 有效防止了胃黏膜发生病变以及溃疡的发生率, 同时促进血小板发生了聚集, 加快了凝血作用的发挥, 促进了血凝块的加快形成, 两者联合为血小板、血凝块共同发挥止血作用提供了机会。奥美拉唑在进入人体后, 可立即被患者吸收, 且在0.5 h后药物浓度达到最高, 而对患者应用拉呋替丁, 药物浓度需要90 min才可到达最高, 且拉呋替丁与血浆蛋白的结合率较低, 因此, 奥美拉唑与拉呋替丁相比, 奥美拉唑联合蛇毒血凝酶治疗呼吸衰竭并发上消化道出血患者更加具有优势。

综上所述, 呼吸衰竭并发上消化道出血的治疗过程中, 奥美拉唑联合蛇毒血凝酶的治疗效果满意, 值得在临床上多加推广与应用。

文章亮点

实验背景

临床呼吸内科常见急危重症中, 呼吸衰竭较为多发和常见, 上消化道出血为其常见并发症, 常加重或诱发多器官功能衰竭, 是引发病情恶化和患者死亡的原因。

实验动机

随着社会经济的发展, 我国呼吸衰竭并发上消化道出血的发病率明显上升。当前治疗呼吸衰竭并发上消化道出血的常用方法(平喘、化痰、抗感染、吸氧、拉呋替丁)在一定程度上可以缓解患者症状, 但最终的治疗效果并不显著。呼吸衰竭并上消化道出血发病机制复杂, 主要与下列因素有关: 严重二氧化碳潴留和缺氧、应激性溃疡、凝血机制障碍、解热止痛药、激素、氨茶碱药物的刺激与呼吸衰竭并发上消化道出血的发生、发展密切相关。近年来, 奥美拉唑联合蛇毒血凝酶在呼吸衰竭并发上消化道出血相关的研究取得了较好进展, 本次研究对此进行了分析。

实验目标

此次研究试图对奥美拉唑联合蛇毒血凝酶在呼吸衰竭并发上消化道出血的效果与呼吸衰竭并发上消化道出血死亡情况、副反应发生情况进行分析, 主要是为了对临床治疗提供一定的依据与参考价值。

实验方法

选取2015-10/2017-10金华市中心医院收治的呼吸衰竭并发上消化道出血患者80例, 随机分为两组, 对照组采用拉呋替丁治疗, 研究组在对照组条件下采用奥美拉唑联合蛇毒血凝酶治疗。比较两组患者一般资料、治疗疗

效、死亡情况、副反应发生率。

实验结果

本研究结果证明, 研究组疗效优于对照组($P<0.05$); 研究组死亡率低于对照组($P<0.05$); 研究组副反应发生率低于对照组($P<0.05$)。

实验结论

在呼吸衰竭并发上消化道出血, 应用奥美拉唑联合蛇毒血凝酶治疗, 可以显著提高疗效, 改善患者生活质量, 提高预后。

展望前景

虽然奥美拉唑联合蛇毒血凝酶治疗呼吸衰竭并发上消化道出血的效果较好, 但是具体的发病因素并不是非常明确, 在今后的研究治疗中, 仍然需要进行更加深入、深刻的研究。

4 参考文献

- 1 贺海波, 张永峰, 李小妹, 李小琴, 罗涛, 张继红, 周琴, 蔡三金. 木瓜三萜片与奥美拉唑胶囊联用治疗非甾体抗炎药致上消化道出血临床研究. *中药药理与临床* 2017; 8: 209-212
- 2 陈新贵, 许勋良, 段礼兴, 王小庆. 生长抑素及凝血酶在上消化道溃疡出血治疗中的应用及安全性分析. *中国普通外科杂志* 2016; 25: 307-310 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.027]
- 3 Santos RVD, Villalartomero F, Stanisic D, Borro L, Tasic L. Citrus bioflavonoid, hesperetin, as inhibitor of two thrombin-like snake venom serine proteases isolated from *Crotalus simus*. *Toxicon* 2018; 11: 36-43 [DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.01.005]
- 4 乔月芹, 许洪伟, 王青, 赵慧琳. 泮托拉唑钠注射剂联合氯吡格雷片治疗急性心肌梗死伴消化道出血的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2017; 33: 483-485 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.06.001]
- 5 李明恒, 于鑫, 邵本春, 贺平, 马卫东. 蛇毒血凝酶减少拔牙术后出血的临床研究. *口腔医学研究* 2016; 32: 189-190
- 6 Kang SR, Choi JH, Kim DW. A bifunctional protease from green alga *Ulva pertusa*, with anticoagulant properties: partial purification and characterization. *J Appl Phycol* 2016; 28: 599-607 [DOI: 10.1007/s10811-015-0550-4]
- 7 孙菁, 袁耀宗. 注射用雷贝拉唑钠治疗非食管胃静脉曲张上消化道出血的随机、盲法、阳性药物平行对照、多中心临床试验. *中华消化杂志* 2016; 36: 826-830
- 8 谢伟, 张巍巍, 孟欣颖, 孙昕, 马晓莹, 曲海霞, 耿长新. 残胃并发上消化道出血的临床特征和处理. *解放军医学杂志* 2016; 41: 36-40 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2016.01.08]
- 9 Mladic M, Zietek BM, Iyer JK, Hermarij P, Niessen WM, Somsen GW, Kini RM, Kool J. At-line nanofractionation with parallel mass spectrometry and bioactivity assessment for the rapid screening of thrombin and factor Xa inhibitors in snake venoms. *Toxicon* 2016; 110: 79-89 [PMID: 26708656 DOI: 10.1016/j.toxicon.2015.12.008]
- 10 张波, 钟志军, 谢巍, 宋世宾, 杨华, 刘健. 康复新液联合泮托拉唑治疗高血压性脑出血并发上消化道出血的疗效分析. *中成药* 2016; 38: 1914-1917 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2016.09.008]
- 11 杨美荣, 邓莉莉, 刘斌, 张国顺, 杨立新, 方正亚, 孟冬梅. 生长抑素联合丹参治疗肝硬化并发上消化道出血与门静脉血栓形成

- 的临床研究. 中国现代医学杂志 2017; 27: 63-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.13.012]
- 12 Sartim MA, Costa TR, Laure HJ, Espindola MS, Frantz FG, Sorgi CA, Cintra AC, Arantes EC, Faccioli LH, Rosa JC, Sampaio SV. Moojenactivase, a novel pro-coagulant PIII^d metalloprotease isolated from Bothrops moojeni snake venom, activates coagulation factors II and X and induces tissue factor up-regulation in leukocytes. *Arch Toxicol* 2016; 90: 1261-1278 [PMID: 26026608 DOI: 10.1007/s00204-015-1533-6]
- 13 梁文京, 符应田, 黎燕锋, 陈燕京. 内镜下套扎联合药物注射治疗肝硬化合并上消化道出血的疗效. 实用医学杂志 2016; 32: 2017-2019 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.12.038]
- 14 聂军, 吴伟民. 生长抑素与泮托拉唑联合凝血酶治疗急性上消化道出血的疗效分析. 中国药房 2016; 27: 4656-4658 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.17]
- 15 Lee KE, Shim KN, Tae CH, Ryu MS, Choi SY, Moon CM, Kim SE, Jung HK, Jung SA. Multidisciplinary Approach to Refractory Upper Gastrointestinal Bleeding: Case Series of Angiographic Embolization. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 1552-1557 [PMID: 28776354 DOI: 10.3346/jkms.2017.32.9.1552]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

急性脑梗死患者并发胃肠道感染临床特点及危险因素分析

吕水清, 朱德斌, 顾群

吕水清, 顾群, 湖州市第一人民医院神经内科 浙江省湖州市 313000

Published online: 2019-06-08

朱德斌, 湖州市第一人民医院消化内科 浙江省湖州市 313000

吕水清, 讲师, 主要从事于脑血管病相关研究.

基金项目: 湖州市科技局公益性研究项目, No. 2017GYB56.

作者贡献分布: 吕水清与朱德斌对此文所作贡献两均等; 此课题由吕水清与朱德斌设计; 研究过程由吕水清、朱德斌与顾群操作完成; 数据分析由朱德斌完成; 本论文写作由吕水清完成; 朱德斌协助部分内容.

通讯作者: 吕水清, 讲师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州市第一人民医院神经内科. 814339356@qq.com

收稿日期: 2019-03-19

修回日期: 2019-04-02

接受日期: 2019-05-20

在线出版日期: 2019-06-08

Clinical characteristics of and risk factors for gastrointestinal infection in patients with acute cerebral infarction

Shui-Qing Lv, De-Bin Zhu, Qun Gu

Shui-Qing Lv, Qun Gu, Department of Neurology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

De-Bin Zhu, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Supported by: Public Welfare Research Project of Huzhou Science and Technology Bureau of Zhejiang Province, No. 2017GYB56.

Corresponding author: Shui-Qing Lv, Lecturer, Department of Neurology, Huzhou First People's Hospital, 158 Guangchanghou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 814339356@qq.com

Received: 2019-03-19

Revised: 2019-04-02

Accepted: 2019-05-20

Abstract BACKGROUND

Acute cerebral infarction (ACI) is a common acute and critical disease in clinical practice. A large number of studies have confirmed that the respiratory tract and urinary tract are common sites for infection, but we have found that many patients are complicated with gastrointestinal tract infection during hospitalization, which affects the prognosis of the disease and extends the hospitalization time. However, there are few studies on such patients.

AIM

To investigate the clinical characteristics of and risk factors for gastrointestinal infection in patients with ACI during hospitalization.

METHODS

From January 2018 to January 2019, a total of 931 hospitalized patients with ACI at Huzhou First People's Hospital were enrolled. Of these patients, 41 were complicated with gastrointestinal infection during hospitalization, and 890 were not. Detailed patient information was collected and the relevant clinical data were compared to identify the risk factors for gastrointestinal infection.

RESULTS

There were statistically significant differences in concurrent chronic obstructive pulmonary disease (COPD), National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score, albumin, and early enteral nutrition between the two groups. The above variables were included in logistic regression analysis, and the results showed that concurrent COPD and NIHSS score ≥ 15 were independent risk factors for gastrointestinal infection in

patients with ACI, and early enteral nutrition was helpful in avoiding gastrointestinal infection.

CONCLUSION

Concurrent COPD and NIHSS score ≥ 15 are independent risk factors for gastrointestinal infection in patients with ACI, and early enteral nutrition during hospitalization is helpful in reducing the incidence of gastrointestinal infection.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute cerebral infarction; Gastrointestinal infection; Risk factors

Lv SQ, Zhu DB, Gu Q. Clinical characteristics of and risk factors for gastrointestinal infection in patients with acute cerebral infarction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 682-687
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/682.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.682>

摘要 背景

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)为临床常见急危重症, 患者多有高龄、基础疾病多等特点, 住院期间常出现多部位感染。已有大量研究证实呼吸道及泌尿道为常见感染灶, 但临床发现, 有不少患者住院期间并发胃肠道感染, 影响疾病预后, 并延长住院时间, 但尚无文献对这部分患者进行研究报道。本研究旨在明确这部分患者临床特点及危险因素。

目的

探讨ACI患者住院期间并发胃肠道感染的危险因素。

方法

收集2018-01/2019-01在湖州市第一人民医院收治的ACI患者931例, 其中住院期间并发胃肠道感染患者41例, 未并发胃肠道感染患者890例, 详细收集患者信息, 比较患者相一般情况及实验室检查, 明确并发胃肠道感染的危险因素。

结果

ACI患者合并胃肠道感染组与未合并感染组在合并慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)、白蛋白、早期肠内营养方面存在统计学差异。将以上变量纳入Logistic回归分析, 结果显示合并COPD、NIHSS ≥ 15 为ACI患者合并胃肠道感染独立危险因素, 而早期肠内营养有助于避免并发胃肠道感染。

结论

ACI患者合并COPD、NIHSS ≥ 15 为ACI患者合并胃

肠道感染独立危险因素, 而住院期间早期进行肠内营养有助于降低胃肠道感染发生率。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性脑梗死; 胃肠道感染; 危险因素

核心提要: 急性脑梗死患者合并慢性阻塞性肺病、美国国立卫生研究院卒中量表 ≥ 15 为急性脑梗死患者合并胃肠道感染独立危险因素, 而住院期间早期进行肠内营养有助于降低胃肠道感染发生率。

吕水清, 朱德斌, 顾群. 急性脑梗死患者并发胃肠道感染临床特点及危险因素分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(11): 682-687

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/682.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.682>

0 引言

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是临床常见脑血管疾病^[1,2], 有起病急, 病情危重, 死亡率及致残率高的特点^[3]。ACI住院患者合并感染发生率约为15%-65%^[4], 且与预后密切相关, 因此尽早诊断及处理有助于改善预后及缩短住院时间。临床多见感染为肺部感染、泌尿道感染及胃肠道感染^[5]。肺部感染多因误吸所致, 意识障碍、吞咽困难是导致误吸主要危险因素。泌尿道感染多发于因尿失禁或尿潴留留置尿管的患者。但对于ACI合并胃肠道感染研究却鲜有报道, 本文旨在分析ACI患者合并胃肠道感染的临床特点及危险因素。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2018-01/2019-01在湖州市第一人民医院神经内科确诊为ACI的住院患者, 纳入标准: (1)确诊为ACI患者, 诊断参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[6]; (2)住院期间出现胃肠道感染。排除标准: (1)医源性或颅脑创伤并发脑梗死; (2)合并其他颅内病变(如硬膜下血肿、颅内肿瘤)、严重痴呆; (3)住院前已存在胃肠道感染; (4)本身合并导致腹泻器质性疾病, 包括: 胃肠道肿瘤、炎症性肠病、肠结核; (5)有慢性功能性腹泻病史。

1.2 方法 记录所有患者的性别、年龄、美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)、伴发疾病、是否胃早期肠内营养、住院时间, 患者入院时均常规查血常规、尿常规、大便常规+隐血, 肝功能、肾功能、电解质、血糖、血脂等相关实验室指标。当患者出现恶心、呕吐、大便次数增多、大便性状改变时监测患者体温, 再次抽取血常规、C反应蛋白、降钙素原, 送检大便常规+隐血及大便培养明确是

否存在胃肠道感染. 根据是否合并胃肠道感染^[6]将ACI患者分为合并胃肠道感染组及未合并胃肠道感染组, 比较两组患者一般资料及相关实验室检查结果, 将有统计学差异指标纳入Logistic多因素分析, 明确ACI患者合并胃肠道感染的危险因素.

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行统计学处理. 数据符合正态分布的计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用成组设计资料的 t 检验. 计数资料则采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法. 当 $P < 0.05$, 表示对比较组之间的差异有统计学意义. 以ACI患者合并胃肠道感染为因变量, 以单因素分析差异有统计学意义的因素为自变量, 采用Logistic回归分析, $P < 0.05$ 有统计学差异.

2 结果

2.1 一般资料 共收集ACI住院患者945例, 符合标准的患者931例, 其中合并结肠癌患者3例, 合并慢性腹泻患者5例, 1例入院前已存在胃肠道感染, 5例住院期间自动出院, 未纳入本研究. ACI合并胃肠道感染患者共41例, 890例未合并胃肠道感染, 两组患者在慢性阻塞性肺病、早期肠内营养、NIHSS评分方面存在统计学差异见表1.

2.2 实验室检查 ACI患者合并胃肠道感染组白蛋白低于未合并感染组, 且有统计学差异, 两组在白细胞、血红蛋白、血小板计数、胆红素、尿素氮、肌酐、血糖、血脂差异均无统计学意义见表2.

2.3 根据NIHSS评分分组 根据NIHSS评估疾病严重程度, 将患者分为NIHSS < 15 以及NIHSS ≥ 15 两组, 比较合并慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、白蛋白、早期肠内营养三项有统计学差异的指标, 结果显示NIHSS ≥ 15 组的患者白蛋白低, 且大部分患者未进行早期肠内营养, 结果有统计学差异见表3.

2.4 多因素Logistic回归分析 将白蛋白、合并COPD、NIHSS评分、早期肠内营养纳入Logistic回归分析, 结果显示合并COPD、NIHSS评分 ≥ 15 为独立危险因素, 早期肠内营养为保护因素见表4.

3 讨论

ACI患者中约5.6%的患者合并肺炎^[7], 误吸是主要原因. 肺炎是卒中患者死亡的主要原因之一, 15%-25%患者死于细菌性肺炎. 其次为泌尿道感染^[8], 这与ACI患者多存在排尿障碍密切相关, 留置尿管易造成导管感染. 此外, 胃肠道感染在临床也较为多见, 但目前仍缺少相关文献对ACI患者合并胃肠道感染患者进行研究, 因此, 本研究旨在明确ACI患者合并胃肠道感染的临床特点及危

险因素分析.

本研究发现合并慢性阻塞性肺病、白蛋白、NIHSS评分、早期肠内营养与ACI患者住院期间是否并发胃肠道感染密切相关.

ACI患者以老年人为主, 这部分患者存在伴发疾病多的特点, 而合并有慢性阻塞性肺病的ACI患者易并发胃肠道感染. 慢性阻塞性肺病患者因长期使用激素而导致免疫下降, 因此易合并肺部感染、泌尿道感染、胃肠道感染^[9].

研究显示, 外科大手术后、创伤、感染、急性胰腺炎等都广泛存在低蛋白血症情况, 且较多疾病人血白蛋白浓度与预后明显相关, 入院后的白蛋白浓度与感染的转归相平行. 李维勤等^[10]报道感染是影响血清白蛋白水平的重要独立因素. 血清白蛋白水平取决于白蛋白的合成、分解、分布等因素, 当患者发生ACI时, 导致营养摄取不足, 或者肝脏合成急性相蛋白增多, 从而导致白蛋白合成减少. 因此, 有低蛋白血症的患者在ACI病程中易并发胃肠道感染, 但并非独立危险因素.

本研究发现, 早期进行肠内营养是ACI患者合并胃肠道感染的保护因素. ACI患者机体应激时存在循环障碍、氧供不足、肠黏膜损伤、屏障破坏、内毒素易位, 容易出现MODS、SIRS等严重并发症^[11], 早期肠内营养有助于保护肠黏膜屏障, 增加肠黏膜血流, 直接为肠黏膜提供营养物质, 刺激肠道激素和消化液的分泌. 刺激肠黏膜增殖, 促进肠上皮修复, 刺激肠蠕动, 维护肠道原籍菌^[12,13]. 因此, ACI患者因在早期进行肠内营养^[14], 如存在吞咽困难患者可留置胃管或行胃造瘘进食^[15].

NIHSS评分用于评估神经功能缺失情况^[16], 评分 ≥ 15 分的患者为中重度卒中患者, 病情重, 预后差. ACI患者急性期机体为应激状态, NIHSS评分越高神经功能缺失情况越严重, 病情越危重, 应激状态下循环障碍、氧供不足等情况也随之加重^[17,18]. 研究显示这部分患者多存在吞咽障碍, 不能自主进食, 而其中仅少部分患者予以留置胃管或胃造瘘早期肠内营养, 治疗上大多为肠外营养. 此外, NIHSS ≥ 15 的患者白蛋白低, 营养状况差, 且长期不能进行肠内营养进一步恶化营养状况. 因此, NIHSS评分 ≥ 15 患者易合并胃肠道感染, 且为独立危险因素.

总之, 合并COPD、NIHSS评分 ≥ 15 是ACI患者住院期间并发胃肠道感染的危险因素, 而早期肠内营养有助于降低胃肠道感染的发生率. 因此, 对存在相关危险因素的ACI患者需详细评估病情, 采取措施避免胃肠道感染以缩短住院时间、改善预后.

表 1 急性脑梗死患者合并胃肠道感染组与未合并胃肠道感染组一般资料比较 n (%)

一般资料	合并胃肠道感染组($n = 41$)	未合并胃肠道感染组($n = 890$)	统计值	P 值
性别(男/女)	29/12	563/327	$\chi^2 = 0.053$	0.457
年龄(岁, mean \pm SD)	81.45 \pm 15.92	75.32 \pm 19.45	$t = 2.259$	0.132
高血压	35 (85)	821 (92)	$\chi^2 = 1.601$	0.206
糖尿病	10 (24)	269 (30)	$\chi^2 = 0.006$	0.939
慢性阻塞性肺病	20 (48)	299 (34)	$\chi^2 = 12.875$	< 0.01
代谢综合征	37 (90)	819 (92)	$\chi^2 = 1.601$	0.206
NIHSS评分			$\chi^2 = 3.121$	0.012
≤ 5	13	547		
5-15	14	264		
≥ 15	14	79		
早期肠内营养	38 (93)	765 (86)	$\chi^2 = 7.563$	0.010
住院时间	14.21 \pm 3.27	11.79 \pm 2.51	$t = 4.026$	< 0.01

表 2 急性脑梗死患者合并胃肠道感染组与未合并胃肠道感染组实验室检查情况比较 n (%)

项目	合并胃肠道感染组($n = 41$)	未合并胃肠道感染组($n = 890$)	统计值	P 值
白细胞计数($\times 10^9/L$, mean \pm SD)	3.17 \pm 1.02	3.34 \pm 1.24	$t = 0.829$	0.396
血红蛋白(g/L, mean \pm SD)	110.37 \pm 13.28	114.32 \pm 15.32	$t = 0.563$	0.328
血小板计数($\times 10^9/L$, mean \pm SD)	179.21 \pm 82.21	201 \pm 79.31	$t = 0.721$	0.577
总胆红素(mmol/L, mean \pm SD)	24.25 \pm 11.34	23.48 \pm 13.98	$t = 0.566$	0.708
白蛋白(g/L, mean \pm SD)	27.87 \pm 7.16	31.87 \pm 9.32	$t = 6.125$	< 0.01
尿素氮(mmol/L, mean \pm SD)	11.86 \pm 6.87	9.87 \pm 4.81	$t = -2.958$	0.912
肌酐(μ mol/L, mean \pm SD)	83.81 \pm 24.89	79.48 \pm 27.12	$t = -0.082$	0.287
空腹血糖(mmol/L, mean \pm SD)	6.01 \pm 3.21	5.93 \pm 2.49	$t = 5.773$	0.372
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L, mean \pm SD)	1.23 \pm 0.36	1.48 \pm 0.24	$t = 6.127$	0.102
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L, mean \pm SD)	2.58 \pm 0.41	2.08 \pm 0.37	$t = 1.887$	0.821
三酰甘油(mmol/L, mean \pm SD)	1.79 \pm 0.55	1.34 \pm 0.26	$t = 0.832$	0.418

表 3 根据NIHSS评分分组比较患者危险因素 n (%)

项目	NIHSS评分 < 15($n = 838$)	NIHSS评分 \geq 15($n = 93$)	统计值	P 值
白蛋白(g/L, mean \pm SD)	35.71 \pm 5.53	25.71 \pm 5.53	$t = 15.603$	0.031
COPD	289 (34)	30 (32)	$\chi^2 = 3.237$	0.901
早期肠内营养	797 (95)	6 (6)	$\chi^2 = 1.563$	0.010

COPD: 慢性阻塞性肺病。

文章亮点

实验背景

随着社会老龄化, 急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)发病率也明显升高。作为临床常见的脑血管疾病, ACI有起病急, 病情变化快, 预后差的临床特点, 多与患者为高龄老年人相关。ACI患者住院时间久, 住院期间易并发多部位感染。最新指南指出, 呼吸道及泌尿道为最

常见感染部位。而ACI患者多合并吞咽功能障碍, 早期不能主动进食, 易出现肠道菌群异位, 感染, 严重者出现脓毒血症情况。因此, 胃肠道也是ACI患者常见感染灶, 且临床发现, 不少患者住院期间并发胃肠道感染, 出现呕吐、腹泻等症状。一旦并发胃肠道感染, 可影响患者预后, 延长住院时间, 增加院内感染风险, 但尚无文献对这部分患者进行报道研究, 本研究旨在明确ACI患者合并胃肠道感染的临床特点及危险因素。

表 4 急性脑梗死患者合并胃肠道感染的多因素分析

危险因素	回归系数	标准误	Wald	自由度	P值	OR值	95%CI
白蛋白 < 30 g/L	-0.629	0.757	0.691	1	0.533	1.406	1.164-3.762
合并COPD	1.526	0.390	15.308	1	< 0.01	3.598	2.131-9.867
NIHSS评分	2.039	0.481	17.827	1	0.010	5.685	2.995-19.722
早期肠内营养	-4.482	0.239	14.807	1	< 0.01	0.781	0.001-0.831

COPD: 慢性阻塞性肺病.

实验动机

本研究旨在关注ACI住院期间患者并发胃肠道感染的情况, 拟预防ACI患者住院期间出现胃肠道感染、早期诊断、早期治疗, 改善患者预后, 缩短住院时间。

实验目标

本研究旨在明确ACI患者并发胃肠道感染的临床特点及危险因素, 发现ACI患者合并慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)≥15为ACI患者合并胃肠道感染独立危险因素, 而住院期间早期进行肠内营养有助于降低胃肠道感染发生率。

实验方法

本研究收集2018年全年湖州市第一人民医院ACI住院患者共945例, 严谨设置纳入排除标准, 详细收集研究对象数据, 采用单因素、多因素分析, 数据分析得出有临床意义结论。

实验结果

合并COPD、NIHSS评分≥15是ACI患者住院期间并发胃肠道感染的危险因素, 而早期肠内营养有助于降低胃肠道感染的发生率。因此, 对存在相关危险因素的ACI患者需详细评估病情, 采取措施避免胃肠道感染以缩短住院时间、改善预后。

实验结论

本研究首次关注ACI合并胃肠道感染患者, 明确其临床特点及危险因素, 发现合并COPD、NIHSS评分≥15是ACI患者住院期间并发胃肠道感染的危险因素, 而早期肠内营养有助于降低胃肠道感染的发生率的结论。大部分ACI患者存在不同程度的吞咽功能障碍, 但入院后仍需早期开放饮食, 进行肠内营养, 如患者不能自主进食, 也需早期留置胃管或行胃造瘘进行肠内营养, 有助于减少胃肠道感染, 且避免肠道细菌异位有助于降低住院期

间并发其他部位感染风险。

展望前景

临床医师对ACI合并肺部感染或泌尿道感染由足够的认识, 采取相关措施预防感染发生, 但易忽略胃肠道感染, 且患者一旦合并感染, 对疾病治疗效果及预后都有影响, 因此, 临床上, 需关注ACI患者合并胃肠道感染的危险因素, 预防感染的发生。

4 参考文献

- 1 Wang W, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, Wang L, Jiang Y, Li Y, Wang Y, Chen Z, Wu S, Zhang Y, Wang D, Wang Y, Feigin VL; NESS-China Investigators. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480687 Adults. *Circulation* 2017; 135: 759-771 [PMID: 28052979 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250]
- 2 Wang D, Liu J, Liu M, Lu C, Brainin M, Zhang J. Patterns of Stroke Between University Hospitals and Nonuniversity Hospitals in Mainland China: Prospective Multicenter Hospital-Based Registry Study. *World Neurosurg* 2017; 98: 258-265 [PMID: 27838433 DOI: 10.1016/j.wneu.2016.11.006]
- 3 Wang Z, Li J, Wang C, Yao X, Zhao X, Wang Y, Li H, Liu G, Wang A, Wang Y. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry. *PLoS One* 2013; 8: e56459 [PMID: 23418571 DOI: 10.1371/journal.pone.0056459]
- 4 俞羚, 李焰生. 卒中相关感染的危险因素分析. *中国脑血管病杂志* 2010; 7: 21-25 [DOI: 10.1038/scientificamericanmind0110-25]
- 5 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018. *中华神经科杂志* 2018; 51: 666-682 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004]
- 6 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行). *中华医学杂志* 2001; 5: 314-320 [DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027]
- 7 Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008; 7: 341-353 [PMID: 18339349 DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70061-9]
- 8 田蕾. 急性脑梗死住院患者医院感染的临床特点及危险因素分析. *中国实用神经疾病杂志* 2016; 2: 75-76 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.02.045]
- 9 赵春柳, 黄靓雯, 张利, 张秋蕊, 李庆民, 周敏. 慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者呼吸道感染与炎症细胞因子的相关性. *中华结核和呼吸杂志* 2018; 41: 942-948 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.12.009]
- 10 李维勤, 王新颖, 朱虹, 谈恒山, 芮建中, 鲍扬, 全竹富, 李宁, 黎介寿. 严重感染患者血清白蛋白分解和分布动力学研究. *中华外科杂志* 2003; 6: 423-426 [DOI: 10.3760/j.issn:0529-5815.2003.06.008]
- 11 Su YY, Gao DQ, Zeng XY, Sha RJ, Niu XY, Wang CQ, Zhou

- D, Jiang W, Cui F, Yang Y, Pan SY, Zhang X, Li LD, Gao L, Peng B, Zhong CL, Liu ZC, Li LH, Tan H, Lv PY. A survey of the enteral nutrition practices in patients with neurological disorders in the tertiary hospitals of China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25: 521-528 [PMID: 27440686 DOI: 10.6133/apjcn.092015.20]
- 12 Wirth R, Smoliner C, Jager M, Warnecke T, Leischker AH, Dziewas R; DGEM Steering Committee. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. *Exp Transl Stroke Med* 2013; 5: 14 [PMID: 24289189 DOI: 10.1186/2040-7378-5-14]
- 13 Zou L, Ke L, Li W, Tong Z, Wu C, Chen Y, Li G, Li N, Li J. Enteral nutrition within 72 h after onset of acute pancreatitis vs delayed initiation. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 1288-1293 [PMID: 25117988 DOI: 10.1038/ejcn.2014.164]
- 14 中华医学会肠外肠内营养学分会神经疾病营养支持学组. 神经系统疾病肠内营养支持操作规范共识(2011版). *中华神经科杂志* 2011; 44: 787-791 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.11.018]
- 15 Correction to: 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e138 [PMID: 29483362 DOI: 10.1161/STR.000000000000163]
- 16 蒋颖, 李晓娜, 岳春贤, 叶丹, 刘猛, 吴坚, 盛世英, 练学淦. e-NIHSS量表对延髓梗死功能障碍的评估价值研究. *中华神经医学杂志* 2017; 16: 1117 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.11.007]
- 17 Hao Y, Yang D, Wang H, Zi W, Zhang M, Geng Y, Zhou Z, Wang W, Xu H, Tian X, Lv P, Liu Y, Xiong Y, Liu X, Xu G; ACTUAL Investigators (Endovascular Treatment for Acute Anterior Circulation Ischemic Stroke Registry). Predictors for Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2017; 48: 1203-1209 [PMID: 28373302 DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016368]
- 18 陈荣华, 曹洁, 宣井岗, 朱旭成, 邵华明, 彭亚. 急性前循环大血管闭塞血管内治疗效果及影响因素分析. *中华神经医学杂志* 2018; 17: 784 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.08.005]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



卡培他滨联合多西他赛对乳腺癌肝转移患者肠道菌群、肝功能及临床预后的影响分析

李洪涛, 李昊天, 罗云飞, 卢德宝

李洪涛, 李昊天, 罗云飞, 卢德宝, 天津市泰达医院普外科 天津市 300457

李洪涛, 副主任医师, 研究方向为乳腺甲状腺.

作者贡献分布: 李洪涛、李昊天、罗云飞及卢德宝对此文所作贡献两均等; 此课题由李洪涛、李昊天、罗云飞及卢德宝设计; 研究过程由李洪涛、李昊天、罗云飞及卢德宝操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由李洪涛提供; 数据分析由李昊天与罗云飞完成; 本论文写作由李洪涛与卢德宝完成.

通讯作者: 卢德宝, 副主任医师, 300457, 天津市经济技术开发区第三大街 65号, 天津市泰达医院普外科. stoty77@163.com

收稿日期: 2018-12-28

修回日期: 2019-05-09

接受日期: 2019-05-20

在线出版日期: 2019-06-08

Effect of capecitabine combined with docetaxel on intestinal flora, liver function, and clinical prognosis in patients with breast cancer liver metastases

Hong-Tao Li, Hao-Tian Li, Yun-Fei Luo, De-Bao Lu

Hong-Tao Li, Hao-Tian Li, Yun-Fei Luo, De-Bao Lu, Department of General Surgery, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

Corresponding author: De-Bao Lu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Tianjin TEDA Hospital, No. 65, Third Avenue, Economic and Technological Development Zone, Tianjin 300457, China. stoty77@163.com

Received: 2018-12-28

Revised: 2019-05-09

Accepted: 2019-05-20

Published online: 2019-06-08

Abstract

BACKGROUND

The prevalence of breast cancer is currently on the rise. Although the development of medical technology has resulted in effective control of breast cancer, lymphatic metastasis of breast cancer reduces the lifespan of patients to 9 mo to 2 years. Breast cancer liver metastasis is a common form of metastasis and is very serious. At present, chemotherapy as an effective treatment for liver metastasis, has many side effects, and adjuvant chemotherapy drugs are used clinically to reduce the side effects of the patients. Currently, capecitabine and endocrine drugs are commonly used in maintenance chemotherapy. Capecitabine, one of the effective drugs for the treatment of liver metastasis of breast cancer, can somewhat improve liver function parameters such as alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) and has a positive effect on patient survival.

AIM

To investigate the effect of capecitabine combined with docetaxel on intestinal flora, liver function, and clinical prognosis in patients with liver metastases from breast cancer.

METHODS

From August 2015 to August 2018, 72 patients with liver metastases from breast cancer were randomly divided into two groups (A and B), with 36 patients in each group. Group A was treated with capecitabine combined with docetaxel, and group B was treated with capecitabine combined with vinorelbine. The changes of intestinal flora and liver function and clinical prognosis were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the changes in intestinal flora were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). Compared with the pretreatment values, there were significant improvements in plasma endotoxin and liver function parameters (ALT and AST) in both groups A and B after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of plasma endotoxin, ALT, and AST in group A were significantly higher than those in group B ($P < 0.05$). There was no significant difference in clinical prognosis between the two groups after treatment ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Capecitabine combined with docetaxel has a slightly more active effect in the treatment of metastatic breast cancer than capecitabine combined with vinorelbine, because capecitabine combined with docetaxel has a positive effect on intestinal flora, liver function, and clinical prognosis in these patients.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capecitabine; Breast cancer liver metastasis; Intestinal flora; Clinical prognosis

Li HT, Li HT, Luo YF, Lu DB. Effect of capecitabine combined with docetaxel on intestinal flora, liver function, and clinical prognosis in patients with breast cancer liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 688-693
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/688.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.688>

摘要 背景

目前乳腺癌的患病率一直处于上升的趋势。虽然医疗技术发展乳腺癌得到有效的控制,但乳腺癌淋巴道转移使得患者寿命缩减至9 mo到2年不等。乳腺癌肝转移为其中转移高发的一种,且恶化程度最为严重。目前作为对肝转移有效的治疗方法为化疗,而化疗的副作用较多,临床上应用辅助化疗药物以减少其副作用对患者自身影响。目前维持化疗常用的有卡培他滨及内分泌药物等。本研究中使用卡培他滨,它是目前治疗乳腺癌肝转移的有效药物之一,对患者的肝脏起到一定的积极作用,可以提高肝脏的少部分功能如谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST),对患者的寿命增长有一定的积极意义。

目的

探究卡培他滨联合多西他赛对乳腺癌肝转移患者肠道菌群、肝功能及临床预后的影响及分析。

方法

选取天津市泰达医院2015-08/2018-08临床资料齐全的乳腺癌肝转移患者72例,随机分成两组,各36例,分别进行不同药物治疗,A组给予卡培他滨联合多西他赛进行治疗,B组给予卡培他滨联合长春瑞滨进行治疗,比较两组患者治疗前肠道菌群、肝功能及临床预后的各项相关指标变化。

结果

两组治疗后肠道菌群比较差异显著,有统计学意义($P < 0.05$),其中肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌菌落计数A组显著高于B组,葡萄球菌菌落计数A组显著低于B组。两组治疗后血浆内毒素、ALT和AST水平与治疗前对比,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中A组血浆内毒素、ALT和AST水平的下降幅度大于B组。两组治疗后疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

根据两组在肠道菌群、肝功能及临床预后各项相关得到指标比较,可以得出卡培他滨联合多西他赛组在治疗乳腺癌肝转移患者的疗效上略微比卡培他滨联合长春瑞滨取得更积极的作用。所以,卡培他滨联合多西他赛对乳腺癌肝转移患者肠道菌群、肝功能及临床预后具有一定的积极作用。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 卡培他滨; 乳腺癌肝转移患者; 肠道菌群; 临床预后

核心提要: 乳腺癌肝转移为转移高发的一种,恶化程度最为严重,严重威胁着乳腺癌转移者的寿命。本研究中使用到卡培他滨治疗乳腺癌肝转移患者对患者的肝起到一定的积极作用,对患者的寿命增长有一定的积极意义。

李洪涛, 李昊天, 罗云飞, 卢德宝. 卡培他滨联合多西他赛对乳腺癌肝转移患者肠道菌群、肝功能及临床预后的影响分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(11): 688-693

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/688.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.688>

0 引言

自上世纪70年代末以来,全世界乳腺癌的患病率一直呈上升的趋势^[1]。随着对乳腺癌发病原因不断深入了解以及医疗技术水平发展,乳腺癌得到更有效的控制,但乳腺癌转移等恶化情况出现,患者生存时间缩减至9 mo到2年不等^[2]。乳腺癌肝转移为其中转移高发的一种,且恶性程度最为严重,严重威胁着乳腺癌转移者的寿命。目

前化疗作为对肝转移有效的治疗方法,其本身会给患者身体带来巨大的伤害,辅助化疗的药物出现改善了化疗本身的副作用。目前维持化疗常用的有卡培他滨及内分泌药物等^[3]。而本研究应用卡培他滨,它是目前治疗乳腺癌肝转移患者的有效药物之一,对患者的肝脏起到一定的保护作用,可以提高肝脏的少部分功能如谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST),对患者的寿命增长有一定的积极意义^[4,5]。现报导如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取天津市泰达医院2015-08/2018-08临床资料齐全的乳腺癌肝转移患者72例,随机分成两组,各36例,分别进行不同药物治疗,A组给予卡培他滨联合多西他赛进行治疗,B组给予卡培他滨联合长春瑞滨进行治疗。其中A组男1例,女35例,平均年龄为45.15岁±5.24岁,B组男0例,女36例,平均年龄48.42岁±4.36岁。一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。患者诊断标准:所有纳入研究患者均确诊为乳腺癌;由病理检查确诊为乳腺癌肝转移者^[6]。纳入标准:在乳腺癌肝转移期间;全程在天津市泰达医院进行治疗。排除标准:存在其他癌症并发症;存在脑、心脏等恶性疾病;存在药物禁忌^[7]。

1.2 方法

1.2.1 干预方法:两组患者的医护相关工作均由同一组医护人员进行护理治疗,避免医护人员技术水平不均带来误差。在乳腺癌肝转移患者化疗期间,两组患者均进行卡培他滨给药,疗程为3 wk^[8]。A组第一天多西他赛给药,B组第一、第5 d进行长春瑞滨给药。化疗时常规给予止吐等辅助用药,不良反应按常规处理。

1.2.2 检测方法:根据患者世纪情况记录数据:(1)采用微生物方法对患者粪便进行检查^[9],并对肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌、葡萄球菌进行计数并记录,结果以每克粪便中菌落形成单位的对数值(l g CFU/g)表示。(2)采用患者清晨空腹血备用,利用现代全自动生化分析仪对患者的肝功能测定,包括ALT、AST水平^[9];用鲎试验检测血浆内毒素水平,并记录数据。(3)采用流式细胞仪检测外周血中CD4+、CD8+、自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞占外周血淋巴细胞的比值。(4)记录两组患者治疗后疗效。

1.2.3 观察指标:准确记录在患者接受化疗期间肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌、葡萄球菌的数量变化,ALT、AST水平,血浆内毒素水平,外周血中CD4+、CD8+NK细胞占外周血淋巴细胞的比值^[10],两组患者治疗后疗效。

统计学处理 采用BIM SPSS 22.0软件对记录的研究

对象的相关数据资料进行统计分析,计量资料以mean±SD表示,选择独立样本t检验对两组结果进行比较;计数资料以百分号(%)表示,选择 χ^2 检验对两组结果进行比较,以0.05为检测标准, $P<0.05$ 表示存在显著性差异。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肠道菌群的变化 A组与B组患者在治疗前菌群比较水平相当,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后肠道菌群比较差异显著,有统计学意义($P<0.05$),其中肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌、肠球菌菌落计数A组显著高于B组,葡萄球菌菌落计数A组显著低于B组。见表1。

2.2 两组患者治疗前后血浆内毒素、肝功能的变化 两组治疗前血浆内毒素、肝功能(ALT、AST)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后血浆内毒素、ALT和AST水平与治疗前对比,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中A组血浆内毒素、ALT和AST水平的下降幅度大于B组。见表2。

2.3 两组乳腺癌肝转移患者治疗前后免疫学指标比较 两组治疗前后各项免疫指标差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组治疗效果比较 两组治疗后效果差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

3 讨论

自本世纪初以来,我国人民生活水平不断攀升,日益美好的生活和医疗条件使得人们的寿命大大延长,随之而来的是人口老龄化问题^[11],使疾病发生率明显增高,其中,癌症为死亡率最高的疾病之一,也是全世界正在面临攻克的难题。虽然人们对癌症认识不断的加深,科学技术在进步,已经能够治愈目前一些原发性、早期性的癌症,但并未解决癌症的根本问题,只能缓解一些晚期癌、恶性癌的病发,短暂地延长患者的寿命^[12]。乳腺癌以女性高发,而肝转移是其中一种恶性转移的癌症,它是乳腺癌发生后癌细胞进行了淋巴道转移,转移到肝脏,形成的一种转移癌,属癌症晚期,死亡率高^[13]。目前针对性治疗方法通常为化疗,但化疗给予患者巨大的身心伤害是常人难以承受的,药物辅助治疗能减轻副作用的出现。本研究中的卡培他滨联合多西他赛就是药物联合应用中的一种。

本研究采用卡西他滨联合多西他赛与卡培他滨联合长春瑞滨的对比研究该治疗方案对乳腺癌肝转移患者的肠道菌群、肝功能及临床预后效果^[14]。研究肠内菌群的变化主要是两组患者在进行联合性给药^[15]时会给肠道带来怎样的副反应,肝功能直接与乳腺癌肝转移相

表 1 两组患者治疗前后肠道菌群的变化(mean ± SD, lg CFU/g)

分组	肠杆菌	肠球菌	双歧杆菌	乳杆菌	葡萄球菌
A组(n = 36)					
治疗前	11.63 ± 1.43	8.10 ± 0.73	9.53 ± 1.01	9.25 ± 0.73	8.13 ± 0.90
治疗后	12.53 ± 1.33	12.63 ± 1.12	13.82 ± 1.28	12.59 ± 1.32	7.21 ± 1.23
P值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
B组(n = 36)					
治疗前	11.32 ± 0.35	8.26 ± 0.83	9.23 ± 0.28	9.15 ± 0.83	8.45 ± 1.20
治疗后	12.12 ± 0.45	8.73 ± 0.82	9.46 ± 0.48	9.28 ± 0.90	7.53 ± 1.12
P值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 2 两组患者治疗血浆内毒素、谷丙转氨酶以及谷草转氨酶的变化

分组	内毒素(EU/ml)	谷草转氨酶(U/L)	谷丙转氨酶(U/L)
A组(n = 36)			
治疗前	0.35 ± 0.05	66.24 ± 11.23	71.18 ± 9.20
治疗后	0.17 ± 0.12	41.15 ± 11.91	45.91 ± 14.21
P值	< 0.05	< 0.05	< 0.05
B组(n = 36)			
治疗前	0.33 ± 0.04	64.39 ± 12.67	72.14 ± 9.78
治疗后	0.30 ± 0.03	53.79 ± 10.26	59.75 ± 13.78
P值	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 3 两组乳腺癌肝转移患者治疗前后免疫学指标比较(mean ± SD, %)

分组	CD4+	CD8+	NK细胞
A组(n = 36)			
治疗前	47.09 ± 5.67	31.19 ± 8.15	19.42 ± 9.57
治疗后	52.02 ± 8.11	27.29 ± 5.75	26.56 ± 6.79
P值	< 0.05	< 0.05	< 0.05
B组(n = 36)			
治疗前	46.89 ± 8.79	31.68 ± 6.79	19.88 ± 8.67
治疗后	41.78 ± 7.09	32.89 ± 7.03	14.89 ± 7.62
P值	< 0.05	< 0.05	< 0.05

NK细胞: 自然杀伤细胞.

表 4 两组治疗效果比较(n = 36, n (%))

分组	痊愈	显效	进步	无效
A组	1 (2.9)	19 (52.8)	15 (41.6)	1 (2.9)
B组	1 (2.9)	17 (47.3)	14 (39.0)	2 (5.8)

关, 是对患者进行治疗效果的评价标准之一, 而免疫学指标是为了更加方便评价机体在经药物治疗后免疫功能是否达到正常人标准的预期^[6], 最后对上述数据联合进行评价. 肠内有益菌肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌、肠

球菌^[7]等在治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$), 说明两种联合药物运用方案均对肠道有益菌群的恢复起到了一定的积极效果, 对肠内感染菌群如葡萄球菌的增长起到抑制作用, 同时还发现卡培他滨联合多西他赛组

比卡培他滨联合长春瑞滨组的上述作用更加明显一些. 两组患者经治疗后血浆内毒素水平^[18]均明显降低; 两组患者治疗后ALT和AST水平显著下降, 且卡培他滨联合多西他赛组比卡培他滨联合长春瑞滨组的肝功能恢复作用更加强, 说明卡培他滨联合多西他赛组在恢复肝功能水平方面能起到更加积极的作用^[19]. 由两组患者治疗前后的免疫学指标对比, 两组CD4+、CD8+、NK cells所占淋巴细胞的值在治疗后均显著提高. 两组患者在经治疗后, 无效的人数比例占2.9%, 说明药物起到了一定的效果, 适于用来治疗乳腺癌肝转移患者.

总之, 在对临床上乳腺癌肝转移患者的治疗中, 卡培他滨联合多西他赛联合用药方案在肠道菌群水平恢复、肝功能水平恢复及临床预后均具有一定的积极作用, 对减少乳腺癌肝转移的疾病痛苦具有重要的意义^[20].

文章亮点

实验背景

随着对乳腺癌发病的原因不断深入和科技水平的发展, 乳腺癌得到更有效的控制, 但仍有乳腺癌患者因淋巴道转移使病情进一步的恶化, 使得患者寿命大大缩减至9 mo到2年不等. 乳腺癌肝转移为其中转移高发的一种, 且恶化程度最为严重, 严重威胁着乳腺癌转移者的寿命. 目前作为对肝转移有效的治疗方法就是对患者进行化疗, 本研究中使用卡培他滨治疗乳腺癌肝转移患者, 对患者的肝起到一定的积极作用, 对患者的寿命增长有一定的积极意义.

实验动机

本研究中使用到的是卡培他滨, 它是目前治疗乳腺癌肝转移患者的有效药物之一, 对患者的肝起到一定的积极作用, 可以提高肝脏的少部分功能如谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST), 对患者的健康有一定的积极意义.

实验目标

提高肝脏的少部分功能如ALT及AST, 有利于患者的康复.

实验方法

本篇论文为了达到目标采用了随机抽样的方法, 同时进行数据比较时选择独立样本 t 检验对两组结果进行比较, 选择 χ^2 检验对两组结果进行比较

实验结果

A组与B组治疗前血浆内毒素、肝功能(ALT、AST)比较差异均有统计学意义($P<0.05$). A、B两组治疗后血浆

内毒素、ALT和AST水平与治疗前对比, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 且A组血浆内毒素、ALT和AST水平的下降均高于B组. A组与B组治疗前血浆内毒素、肝功能(ALT、AST)比较差异均有统计学意义($P<0.05$). A、B两组治疗后血浆内毒素、ALT和AST水平与治疗前对比, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 且A组血浆内毒素、ALT和AST水平的下降均高于B组. 两组治疗后疗效差异无统计学意义($P>0.05$).

实验结论

根据两组在肠道菌群、肝功能及临床预后各项相关得到指标比较, 可以得出卡培他滨联合多西他赛组在治疗乳腺癌肝转移患者的疗效上略微比卡培他滨联合长春瑞滨取得更积极的作用. 所以, 卡培他滨联合多西他赛对乳腺癌肝转移患者肠道菌群、肝功能及临床预后具有一定的积极作用.

展望前景

卡培他滨联合多西他赛对乳腺癌肝转移患者肠道菌群、肝功能及临床预后具有一定的积极作用, 在注意禁忌症的情况下使用有较好疗效, 在临床值得大力推广.

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 2 万豪光, 徐浩, 顾玉明, 王慧, 许伟, 祖茂衡, 王勇, 宗迎迎. GP73和AFP单项与联合诊断对原发性肝癌诊断应用的Meta分析. *中华检验医学杂志* 2014; 37: 378-382 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.05.015]
- 3 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]
- 4 徐雅莉, 孙强, 单广良, 张瑾, 廖海波, 李世拥, 姜军, 邵志敏, 蒋宏传, 沈念春, 石岳, 尉承泽, 张保宁, 陈妍华, 段学宁, 李波. 中国女性乳腺癌发病相关危险因素: 病例对照研究. *协和医学杂志* 2016; 2: 7-14 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2011.01.002]
- 5 田新庆, 王文珍, 王小娜. 多西紫杉醇联合替吉奥治疗蒽环类药物晚期乳腺癌的疗效观察. *肿瘤基础与临床* 2015; 27: 116-118 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2014.02.008]
- 6 Fabi A, Russillo M, Ferretti G, Metro G, Nistico C, Papaldo P, De Vita F, D'Auria G, Vidiri A, Giannarelli D, Cognetti F. Maintenance bevacizumab beyond first-line paclitaxel plus bevacizumab in patients with Her2-negative hormone receptor-positive metastatic breast cancer: efficacy in combination with hormonal therapy. *BMC Cancer* 2012; 12: 482 [PMID: 23083011 DOI: 10.1186/1471-2407-12-482]
- 7 李小平, 黄雯霞, 刘鲁明. 乳腺癌肝转移诊断和治疗现状. *临床肿瘤学杂志* 2016; 8: 299-301; 308 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2003.04.027]
- 8 Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, Syrigos K, Kakolyris S, Ziras N, Kouroussis C, Malamos N, Polyzos A,

- Christophyllakis C, Kentepozidis N, Georgoulas V; Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 48-54 [PMID: 19906761 DOI: 10.1093/annonc/mdp498]
- 9 王博, 王宇, 胡少军, 田寅. 卡培他滨联合多西他赛对乳腺癌肝转移患者血管内皮生长因子、肝细胞生长因子及预后的影响. *中国免疫学杂志* 2017; 33: 1706-1708; 1712 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.11.022]
 - 10 王英哲, 司文, 令狐锐霞, 张兴洋, 吉铁凤, 赵冬梅, 杨俊兰. 卡培他滨联合吉西他滨或长春瑞滨治疗复发转移性乳腺癌的疗效观察. *解放军医学院学报* 2016; 36: 1085-1086 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.11.007]
 - 11 李杰, 李凤虎, 常建英, 李杰慧, 袁佳, 刘诗苑, 冉立. 卡培他滨单药或联合方案治疗转移性乳腺癌临床疗效观察. *临床医学进展* 2014; 4: 85-90 [DOI: 10.12677/ACM.2014.44016]
 - 12 王佳玉, 徐兵河, 田丽军, 王燕. 乳腺癌肝转移的临床病程与预后分析. *中华肿瘤杂志* 2018; 28: 612-616 [DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2006.08.014]
 - 13 Leonard R, Hennessy BT, Blum JL, O'Shaughnessy J. Dose-adjusting capecitabine minimizes adverse effects while maintaining efficacy: a retrospective review of capecitabine for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 349-356 [PMID: 21856245 DOI: 10.1016/j.clbc.2011.06.005]
 - 14 刘瑞磊, 张鹏, 张艳玲, 许尔蛟, 汤溢, 张翹楚, 李玺. 射频消融和手术切除治疗乳腺癌肝转移疗效比较. *中华肝脏外科手术学* 2015; 4: 297-300 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2015.05.010]
 - 15 翟福林. 吉西他滨联合卡培他滨治疗耐药乳腺癌肝转移患者疗效分析. *当代医学* 2012; 18: 151-152 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2012.19.107]
 - 16 Bachelot T, Bajard A, Ray-Coquard I, Provencal J, Coeffic D, Agostini C, Boisseau M, Kaphan R, Dramais D, Oprea C, Ferri-Dessens RM, Guastalla JP, Perol D. Final results of ERASME-4: a randomized trial of first-line docetaxel plus either capecitabine or epirubicin for metastatic breast cancer. *Oncology* 2011; 80: 262-268 [PMID: 21734418 DOI: 10.1159/000329066]
 - 17 胡夕春, 郭海宜, 杨新苗, 李进. 乳腺癌肝转移患者预后的多因素分析. *中国癌症杂志* 2015; 15: 438-441 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2005.05.010]
 - 18 姜丽, 傅国平, 王忻妍, 薛春燕, 王雅杰. BRCA1、BRCA2和DBC2基因突变与华东地区早发性乳腺癌发病关系. *中华临床医师杂志* 2015; 4: 67-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0785.2010.02.018]
 - 19 金小民, 孙岩, 李菁. 卡培他滨联合多西紫杉醇对局部晚期乳腺癌患者的临床疗效及免疫功能的影响. *中国基层医药* 2017; 24: 1543-1546 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.10.027]
 - 20 陈冬梅. 吉西他滨联合卡培他滨治疗蒽环类和紫杉类治疗失败的晚期乳腺癌的近期疗效观察. *肿瘤基础与临床* 2009; 22: 400-403 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2009.05.013]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



IL-17及其相关细胞因子在腹型过敏性紫癜患儿外周血和肠黏膜中的变化

兰连成, 杨梅雄, 唐清, 吕自力, 云翔, 黄丽, 陈秀奇, 单庆文

兰连成, 杨梅雄, 唐清, 云翔, 黄丽, 陈秀奇, 单庆文, 广西医科大学第一附属医院儿科 广西壮族自治区南宁市 530021

吕自力, 广西医科大学第一附属医院病理科 广西壮族自治区南宁市 530021

兰连成, 硕士, 主要从事儿童消化系统疾病研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA11243.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由兰连成与杨梅雄完成; 病例选择、样本取材及临床资料整理由唐清、云翔、黄丽及陈秀奇完成; 病理分析与免疫组化分析由吕自力完成; 课题设计、文章修改及审阅由单庆文完成.

通讯作者: 单庆文, 主任医师, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院儿科. shanqw333@163.com
电话: 0771-5356505

收稿日期: 2019-02-02

修回日期: 2019-04-25

接受日期: 2019-05-15

在线出版日期: 2019-06-08

Changes of IL-17 and related cytokines in peripheral blood and intestinal mucosa of children with abdominal Henoch-Schonlein purpura

Lian-Cheng Lan, Mei-Xiong Yang, Qing Tang, Zi-Li Lu, Xiang Yun, Li Huang, Xiu-Qi Chen, Qing-Wen Shan

Lian-Cheng Lan, Mei-Xiong Yang, Qing Tang, Xiang Yun, Li Huang, Xiu-Qi Chen, Qing-Wen Shan, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zi-Li Lu, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guangxi Natural Science Foundation of China, No.

2014GXNSFAA11243.

Corresponding author: Qing-Wen Shan, Chief Physician, Professor, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyou Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. shanqw333@163.com

Received: 2019-02-02

Revised: 2019-04-25

Accepted: 2019-05-15

Published online: 2019-06-08

Abstract BACKGROUND

Intestinal mucosal barrier injury and immune system disorder may be important in the pathogenesis of abdominal Henoch-Schonlein purpura (HSP). However, the relationship between immune factors and intestinal mucosal barrier injury remains unclear.

AIM

To investigate the role of changes of interleukin-17 (IL-17) and its related cytokines in peripheral blood and intestinal mucosa in the pathogenesis of abdominal HSP, and to analyze the relationship between intestinal dysbacteriosis and the pathogenesis of abdominal HSP.

METHODS

Twenty-six children with acute abdominal HSP were included into an observation group and 16 healthy children were included into a healthy control group. Peripheral blood and fecal samples were collected from subjects of the two groups. Twenty children with acute abdominal HSP who underwent gastroscopy were selected as a case group, and eight children without obvious mucosal lesions were selected as a control group. The duodenal mucosal tissues of the two groups were collected. Flow cytometry was used to detect the

percentages of Th17 cells and Tc17 cells in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). ELISA was used to detect the contents of IL-17, IL-6, IL-23, and IFN- γ in plasma. HE staining was used to observe the pathological changes in the duodenal mucosa. RT-qPCR and immunohistochemistry were used to detect the mRNA and protein expression levels of IL-17, IL-6, IL-23, and IFN- γ in the duodenal mucosa, respectively. Bacterial 16S rDNA was used to detect the number of Bifidobacterium and Escherichia coli in feces.

RESULTS

The percentages of Th17 and Tc17 cells in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Plasma concentrations of IL-17, IL-6, and IL-23 in the observation group were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). The pathological changes in the duodenal mucosa in the case group were non-specific chronic inflammation, with vascular inflammatory lesions observed in some cases. The expression of IL-17, IL-6, and IFN- γ mRNAs and proteins in the duodenal mucosa in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The quantity of Bifidobacterium and Bifidobacterium/Escherichia coli ratio in the observation group were significantly lower than those in the healthy control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

IL-17 and its related cytokines are involved in systemic and intestinal mucosal inflammation in children with abdominal HSP. Intestinal dysbacteriosis may promote the IL-17-mediated inflammatory reaction, which is related to the pathogenesis of abdominal HSP and intestinal mucosal barrier injury.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-17; Th17 cell; Tc17 cell; Intestinal flora; Abdominal Henoch-Schonlein purpura; Intestinal mucosal barrier

Lan LC, Yang MX, Tang Q, Lu ZL, Yun X, Huang L, Chen XQ, Shan QW. Changes of IL-17 and related cytokines in peripheral blood and intestinal mucosa of children with abdominal Henoch-Schonlein purpura. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 694-702
 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/694.htm>
 DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.694>

摘要

背景

肠黏膜屏障的损伤、免疫系统紊乱可能是腹型过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)的重要发病机制之一, 然而免疫因子与肠黏膜屏障损伤的关系尚

不清楚。

目的

探讨外周血、肠黏膜白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)及其相关细胞因子的变化在腹型HSP发病机制中的作用, 以及了解肠道菌群失调与腹型HSP发病机制的关系。

方法

选取26例急性期腹型HSP患儿为观察组, 16例健康体检儿童为健康对照组, 收集两组儿童外周血、粪便标本; 选取20例接受胃镜检查的急性期腹型HSP患儿为病例组, 8例胃镜检查无明显黏膜病变的儿童为对照组, 收集两组儿童十二指肠黏膜组织。采用流式细胞术检测外周血单个核细胞中辅助性T细胞-17(Th17)、细胞毒性T细胞-17(Tc17)细胞比例; ELISA检测血浆IL-17、IL-6、IL-23、 γ -干扰素(IFN- γ)细胞因子含量; HE染色观察十二指肠黏膜活组织病理改变; RT-PCR及免疫组化法检测十二指肠黏膜IL-17、IL-6、IL-23、IFN- γ mRNA及蛋白表达水平; 细菌16S rDNA法检测肠道粪便中双歧杆菌、大肠杆菌的数量。

结果

观察组Th17与Tc17细胞比例均较健康对照组显著增高($P < 0.05$)。观察组血浆IL-17、IL-6、IL-23水平均较健康对照组显著增高($P < 0.05$)。病例组十二指肠黏膜组织病理改变主要为非特异性慢性炎症, 部分可见血管炎性病变。病例组十二指肠黏膜IL-17、IL-6、IFN- γ mRNA及蛋白表达水平较对照组显著增高($P < 0.05$)。观察组双歧杆菌数量、双歧杆菌/大肠杆菌比值较健康对照组显著下降($P < 0.05$)。

结论

IL-17及其相关细胞因子参与了腹型HSP患儿全身及肠黏膜局部的炎症反应, 肠道菌群失调可能促进IL-17介导的炎症反应过程。与腹型HSP的发病及肠黏膜屏障损伤有关。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 白细胞介素-17; Th17细胞; Tc17细胞; 肠道菌群; 腹型过敏性紫癜; 肠黏膜屏障

核心提要: 急性期腹型过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)患儿Th17、Tc17细胞表达增高, IL-17在全身及肠黏膜局部一致性表达增高, 提示IL-17与腹型HSP的发病及肠黏膜损伤具有相关性; 患儿肠道双歧杆菌数量减少, 双歧杆菌/大肠杆菌比值 <1 , 提示肠道菌群失调与腹型HSP发病机制有关。

兰连成, 杨梅雄, 唐清, 吕自力, 云翔, 黄丽, 陈秀奇, 单庆文. IL-17及其相关细胞因子在腹型过敏性紫癜患儿外周血和肠黏膜中的变化. 世界华人消化杂志 2019; 27(11): 694-702

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/694.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i11.694>

0 引言

过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)是儿童时期最常见的出血性疾病之一,是由免疫复合介导的累及全身多个器官,以小血管炎症为主要病变的系统性血管炎;其临床分型有单纯皮肤型、腹型、肾型、关节型以及混合型HSP.该病的发生率呈逐年上升趋势,而以皮肤紫癜伴有腹痛、恶心、呕吐、便血等消化道症状为主要表现的腹型HSP可占本病的50%-75%^[1,2],造成胃肠黏膜不同程度的损害.近年研究发现细胞免疫失调及细胞因子紊乱、肠道微生物屏障菌群结构改变与腹型HSP的发病及病程有关^[3].

IL-17是一种强大的前炎性细胞因子,在介导炎症反应过程中发挥中枢性调节作用^[4].Th17与Tc17细胞是IL-17的两大主要来源细胞,Th17细胞产生的IL-17与多种细胞因子协同作用参与体内固有免疫、黏膜免疫、血管新生等多种生理病理反应^[5].Tc17细胞主要通过分泌IL-17、IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子增强T细胞、中性粒细胞和巨噬细胞在炎症部位的聚集.两者的分化及在疾病中的作用受细胞因子微环境的调节.IL-6与转录生长因子- β (tissue growth factor- β , TGF- β)是启动Th17、Tc17细胞的分化的关键,IL-23对已分化的Th17、Tc17细胞起稳定和维持其细胞特性的作用^[6].IFN- γ 是Th1细胞的主要效应因子,研究表明IFN- γ 与IL-17之间即相互协调又相互拮抗.两者之间的平衡紊乱可导致组织免疫病理的发生^[5].

目前已有多项研究表明IL-17及Th17细胞在外周血中高表达与HSP的发病机制有关,IL-17可能通过介导炎症反应促进HSP患者靶器官皮肤及肾小球的病理损伤^[7,8].但关于IL-17与腹型HSP的发病及肠黏膜屏障损伤的研究较少,本研究通过检测急性期腹型HSP患儿外周血Th17、Tc17细胞比例和外周血及十二指肠黏膜中IL-17及其相关细胞因子的表达以及肠道菌群结构变化,旨在探讨外周血、肠黏膜IL-17及其相关细胞因子的变化在腹型HSP发病机制中的作用,以及了解肠道菌群失调与腹型HSP发病机制的关系,以期为临床免疫治疗腹型HSP提供一定的理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-11/2018-02在广西医科大学第一附

属医院儿科病区住院的确诊为腹型HSP的急性期患儿26例为观察组,其中男19例,女7例;年龄7.46岁 \pm 3.01岁.另取健康体检儿童16例为健康对照组,其中男9例,女7例;年龄5.6岁 \pm 3.0岁.于清晨空腹时采集肘静脉血3 mL,并留取粪便标本.两组儿童在年龄、性别上的差异无统计学意义.选取20例接受胃镜检查的急性期腹型HSP患儿为病例组,其中男18例,女2例;年龄8.2岁 \pm 3.1岁.8例胃镜检查示无明显黏膜病变的儿童为对照组,其中男3例,女5例;年龄10.62岁 \pm 3.72岁.于胃镜检查时采集十二指肠黏膜活检组织标本.所有腹型HSP患儿的临床诊断均符合《诸福棠实用儿科学》第八版诊断标准^[9].排除其他自身免疫性疾病、过敏性疾病或感染、肿瘤性疾病.该临床研究已经通过医院伦理委员会审核,受试者及家属对该研究均已知情同意.

1.2 方法

1.2.1 流式细胞术:取所收集外周血,经Ficoll密度梯度离心法分离获得单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs),加佛波酯离子霉素混合物、布雷非德菌素A/莫能霉素混合物于培养液混合,于37 $^{\circ}$ C的体积分数为5%的CO₂培养箱中刺激培5 h,收集培养后的细胞混合液.取上述细胞培养后的混合液,以CD3-PreCP、CD4-FITC、CD8-APC设门,固定破膜,17A-PE避光染色30 min, PBS洗涤后重新悬浮细胞上机检测(FACSCanto II流式细胞仪).

1.2.2 ELISA:血浆按照人IL-17、IL-6、IL-23、IFN- γ ELISA试剂盒说明书进行操作;使用全自动酶标仪检测OD值, Curve Expert 1.4软件绘制标准曲线,计算IL-17、IL-6、IL-23、IFN- γ 的蛋白浓度.

1.2.3 HE染色:石蜡切片常规HE染色,由病理科两位资深老师阅片,于光学显微镜下观察十二指肠黏膜病理学改变.

1.2.4 RT-qPCR:按试剂盒说明提取组织RNA,逆转录合成cDNA.采用SYBR Green I 嵌合荧光法,应用美国ABI 7500荧光定量PCR仪进行扩增检测.引物序列为: β -actin上游引物序列5'-GGCACCACACCTTCTACAATGAGC-3', β -actin下游引物序列5'-GATAGCACAGCCTGGATAGCAACG-3';IL-6上游引物序列5'-GGTGTGTCCTGCTGCCTTCC-3',IL-6下游引物序列5'-GTTCTGAAGAGGTGAGTGGCTGTC-3';IL-17上游引物序列5'-GTGTCAGTCTACTGCTGCTGAG-3',IL-17下游引物序列5'-GT-GAGGTGGATCGGTTGTAGTAATCTG-3';IL-23上游引物序列5'-AGTGCCAGCAGCTTTCA CAGA-3',IL-23下游引物序列5'-AATCAGACCC TGGTGGATCCTT-3';IFN- γ 上游引物序列5'-AGT

GATGGCTGAACTGTCGC-3', IFN- γ 下游引物序列5'-ACTGGGATGCTCTTCGAC-CT-3'. 结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各目的基因mRNA的相对表达量.

1.2.5 免疫组织化学染色法: 石蜡切片行免疫组织化学染色SP法检测十二指肠黏膜中各细胞因子的表达, 光镜下观察结果, 细胞染色呈棕黄色或棕褐色颗粒为阳性, 不着色为阴性. 应用Image-Pro Plus 6.0病理图像分析仪, 采用光密度值法对其进行计量, 求得平均值.

1.2.6 16S rDNA qPCR: 所收集的粪便标本经室温溶解后于电子分析天平上称取0.2 g湿便, 按试剂盒说明书要求提取DNA. 标准菌株复活、接种培养后用试剂盒提取DNA作为标准品; 双歧杆菌上游引物序列5'-GGCTCGTAGGCGGTTTCGTC-3', 下游引物序列5'-GCCTTCGCCAT TGGTGTCTTC-3'; 大肠杆菌上游引物序列5'-CATGCC GCGTGTATGAAGAA-3', 下游引物序列5'-CGGGTAAC GTCAATGAGCAA-3'; 根据两种标准菌株DNA吸光度(A_{260} 值), 配制各细菌DNA 10^6 copies/ μ L- 10^{10} copies/ μ L浓度梯度的标准品溶液; PCR仪上设置采用绝对定量标准曲线法进行qPCR扩增. 扩增结束时, 根据7500 PCR仪分析系统软件software v2.0所生成的标准曲线及其相关系数建立标准曲线方程(双歧杆菌: $Y = -3.42X + 51.236$, $R^2 = 0.999$, $Eff\% = 96.06\%$; 大肠杆菌: $Y = -3.286X + 47.258$, $R^2 = 0.994$, $Eff\% = 101.53\%$). 每份粪便标本所含的两种细菌数量可通过循环数(CT值)与标准曲线比较得到, 结果以每克湿便的细菌基因拷贝数的对数值表示. 并计算双歧杆菌/大肠杆菌(*bifidobacterium and bifidobacterium/ escherichia coli*, B/E)比值以反应儿童肠道功能状态及对健康的影响. 当B/E比值 ≥ 1 , 表示肠道定植抗力正常; 当B/E比值 < 1 , 表示肠道定植抗力降低, 菌群结构发生紊乱(菌群失调).

统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件进行分析, 计量资料结果均采用mean \pm SD表示, 两组间均数比较若方差齐采用t检验, 若方差不齐采用t'检验, 所有假设检验用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 外周血中Th17、Tc17细胞比例 观察组腹型HSP患儿外周血PBMCs中CD3⁺CD4⁺IL-17⁺T细胞(Th17细胞)比例、CD3⁺CD8⁺IL-17⁺T细胞(Tc17细胞)比例均较健康对照组儿童显著升高, 差异有统计学($P < 0.05$); Th17/Tc17比值较健康对照组儿童差异无统计学意义($P > 0.05$, 见表1).

2.2 血清IL-6、IL-17、IL-23、IFN- γ 蛋白含量 观察组腹型HSP患儿血清IL-17、IL-23、IL-6较健康对照组儿童显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); IFN- γ 较健康对照组儿童稍高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2).

2.3 腹型HSP组患儿十二指肠黏膜组织病理形态改变 经HE常规染色后显微镜下观察, 结果示病例组腹型HSP患儿十二指肠黏膜主要表现为非异性慢性炎症, 20例患儿中有1例表现为轻度炎症, 19例表现为中度炎症; 伴或不伴糜烂或溃疡等. 黏膜内及黏膜下层可见炎细胞浸润、出血、间质水肿、血栓形成、组织坏死等. 其中有1例病例可见明显的黏膜下层血管壁破坏及纤维素样坏死, 血管周围中性粒细胞、嗜酸性细胞浸润的血管炎性病变(图1).

2.4 十二指肠黏膜组织IL-17、IL-6、IL-23、IFN- γ mRNA表达 病例组腹型HSP患儿较对照组儿童十二指肠黏膜IL-17、IL-6、IFN- γ mRNA表达水平显著增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), IL-23较对照儿童组稍高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$, 表3).

2.5 十二指肠黏膜组织IL-6、IL-17、IL-23、IFN- γ 蛋白表达 免疫组织化学染色结果示IL-6、IL-17、IL-23、IFN- γ 蛋白阳性表达主要分布于黏膜上皮细胞胞质. 其中, IL-6、IFN- γ 在对照组中基本不表达, 在病例组阳性表达; IL-17、IL-23在对照组及病例组中均为阳性表达, 见(图2). 光密度分析结果示病例组腹型HSP患儿较对照组儿童十二指肠黏膜IL-17、IL-6、IFN- γ 平均光密度值显著增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), IL-23平均光密度值较对照儿童组稍高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$, 表4).

2.6 肠道双歧杆菌、大肠杆菌数量及B/E比值 观察组腹型HSP患儿粪便中双歧杆菌数量及双歧杆菌/大肠杆菌(B/E)比值较健康对照组儿童明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 大肠杆菌数量较健康对照组儿童差异无统计学意义($P > 0.05$, 表5).

3 讨论

Th17、Tc17细胞是体内重要的免疫调节细胞, 在致病原的刺激下其细胞活化增强并产生大量的IL-17介导炎症免疫应答. 研究已证实Th17、Tc17细胞比例增加与银屑病、免疫性血小板减少性紫癜、哮喘、变态反应性接触性皮炎、流感、黑色素瘤等疾病的发病有关^[10]. 国内外研究表明HSP患者外周血存在Th17细胞及IL-17高表达^[3,11,12], 但其作用机制尚未明确. 且关于Tc17细胞的表达变化与HSP发病的关系的研究未见报道. 本研究结果显示腹型HSP患儿外周血中Th17、Tc17细胞比例均显著增高, Th17/Tc17细胞比值无显著改变; 提示腹型HSP患儿存在Tc17和Th17细胞分化异常, 但两者各自分化的程度可能并无相关性. 而血浆中IL-17、IL-6、IL-23水平显著增高, IFN- γ 水平无显著改变. 提示了该细胞因子微环境促进Th17、Tc17细胞分化增加, 并引起全身性(系统性)的IL-17表达增高, 可能与腹型HSP发病密切相关.

表 1 健康对照组及观察组PBMCs中Th17、Tc17细胞比例(mean ± SD)

分组	n	Th17(%)	Tc17(%)	Th17/Tc17
健康对照组	16	0.29 ± 0.24	0.03 ± 0.04	17.60 ± 15.74
观察组	26	1.82 ± 0.96	0.41 ± 0.34	8.43 ± 8.13
t值		7.82	5.64	1.95
P值		0.000	0.000	0.070

PBMCs: 外周血单个核细胞; Th17: 辅助性T细胞-17; Tc17: 细胞毒性T细胞-17.

表 2 健康对照组及观察组血浆IL-6、IL-17、IL-23、IFN-γ含量(mean ± SD)

分组	n	IL-6 (pg/ml)	IL-17 (pg/ml)	IL-23 (pg/ml)	IFN-γ (pg/ml)
健康对照组	16	1.91 ± 1.39	1.69 ± 1.59	13.82 ± 8.03	2.19 ± 1.40
观察组	26	4.36 ± 4.36	4.46 ± 4.40	27.23 ± 18.32	3.36 ± 2.63
t值		2.15	2.27	2.98	3.90
P值		0.047	0.034	0.006	0.109

IL-6: 白细胞介素-6; IL-17: 白细胞介素-17; IL-23: 白细胞介素-23; IFN-γ: γ-干扰素.

表 3 对照组及病例组十二指肠黏膜组织IL-6、IL-17、IL-23、IFN-γ mRNA的表达(mean ± SD)

分组	n	IL-6	IL-17	IL-23	IFN-γ
对照组	8	0.27 ± 0.33	0.26 ± 0.32	0.31 ± 0.34	0.15 ± 0.34
病例组	20	4.41 ± 3.48	12.22 ± 9.27	0.64 ± 0.77	2.18 ± 2.38
t值		3.74	3.64	1.12	2.66
P值		0.004	0.008	0.282	0.025

IL-6: 白细胞介素-6; IL-17: 白细胞介素-17; IL-23: 白细胞介素-23; IFN-γ: γ-干扰素.

表 4 对照组及病例组十二指肠黏膜组织IL-6、IL-17、IL-23、IFN-γ平均光密度(mean ± SD)

分组	n	IL-6	IL-17	IL-23	IFN-γ
对照组	8	0.07 ± 0.00	0.24 ± 0.04	0.13 ± 0.03	0.11 ± 0.01
病例组	20	0.16 ± 0.04	0.33 ± 0.06	0.15 ± 0.05	0.13 ± 0.03
t值		8.29	3.14	1.02	3.23
P值		0.000	0.002	0.317	0.004

IL-6: 白细胞介素-6; IL-17: 白细胞介素-17; IL-23: 白细胞介素-23; IFN-γ: γ-干扰素.

腹型HSP患儿消化道症状表现明显, 与胃肠黏膜屏障受损有关. 本研究发现腹型HSP患儿的十二指肠黏膜组织病理改变为非特异性的炎症改变, 少部分病例可观察到血管壁纤维素样坏死及炎症细胞渗出的血管炎症改变, 与Louie等^[13]研究结果一致, 提示腹型HSP患儿肠黏膜损伤的病理生理基础为炎症反应状态. Zhu等^[14]研究发现IBD患儿血清和肠黏膜中IL-17和IL-23水平平均增高, 并且与疾病的严重程度呈正相关. 近年研究

发现机体组织病理损伤与炎症状态下IL-23的表达水平增加导致致病性Th17细胞(IL-17⁺IFN-γ⁺Th17细胞)分化增加有关. 该细胞产生的IL-17和IFN-γ协同介导的炎症反应在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental allergic encephalitis, EAE)及炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等自身免疫性及炎症性疾病中发挥重要作用^[15]. Li等^[16]研究发现IBD患者肠黏膜组织细胞中致病性Th17细胞占Th17细胞一定的比例, 在活动性

表 5 健康对照组及观察组肠道双歧杆菌、大肠杆菌细菌量和B/E比值(mean ± SD)

分组	n	双歧杆菌	大肠杆菌	B/E
健康对照组	16	9.61 ± 0.79	9.28 ± 0.66	1.04 ± 0.09
观察组	26	8.23 ± 1.38	9.38 ± 0.71	0.88 ± 0.14
t值		3.61	0.46	4.08
P值		0.001	0.646	0.000

细菌量: 拷贝数对数值/g湿便; B/E: 双歧杆菌/大肠杆菌.

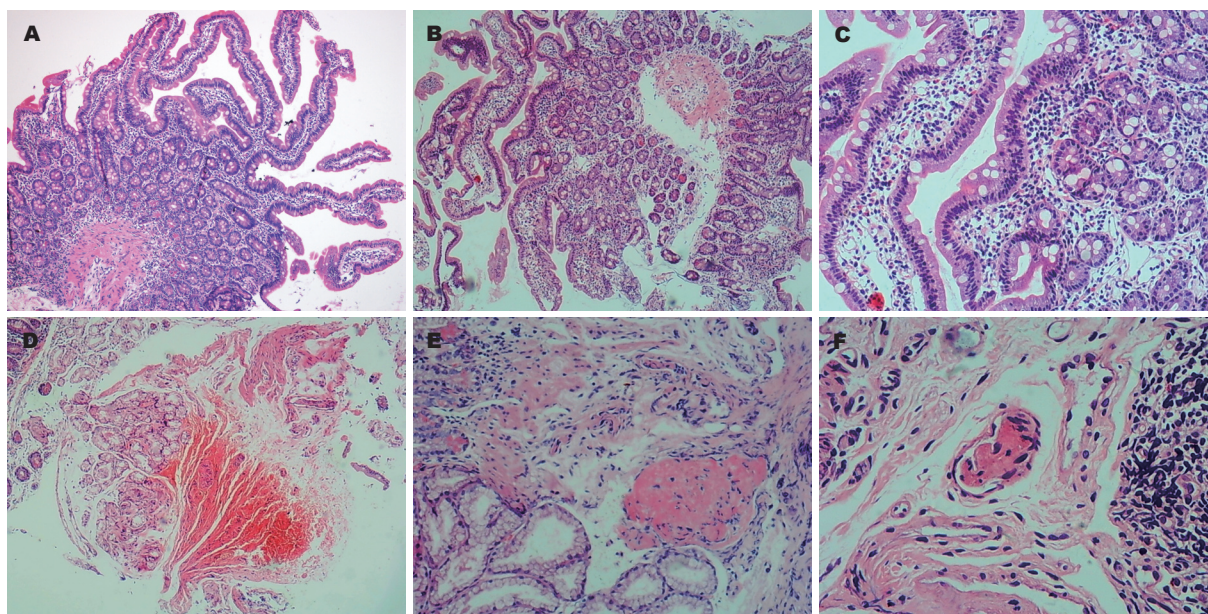


图 1 十二指肠黏膜组织HE染色. A: 正常对照组黏膜(×40); B: 病例组黏膜大量炎症细胞浸润(×40); C: 病例组黏膜中性粒细胞、嗜酸性细胞浸润(×100); D: 病例组黏膜下层出血(×40); E: 病例组黏膜下层小血管管壁破坏及纤维素样坏死(×100); F: 病例组黏膜肌层小血管腔内血栓形成(×100).

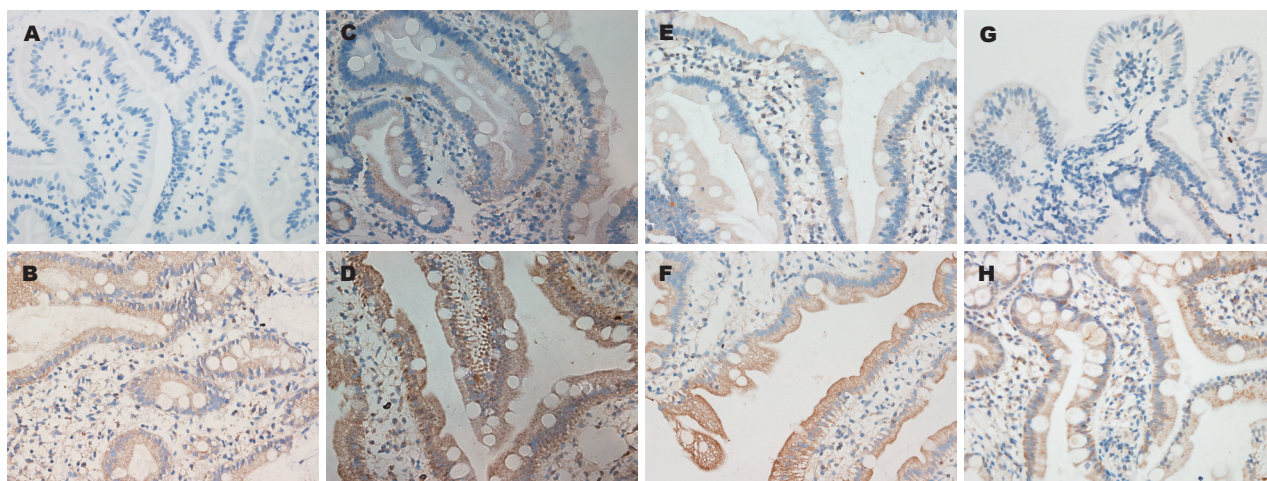


图 2 十二指肠黏膜组织免疫组织化学染色. A、C、E、G: 对照组; B、D、F、H: 病例组; A、B: IL-6在十二指肠黏膜中的表达(×400); C、D: IL-17在十二指肠黏膜中的表达(×400); E、F: IL-23在十二指肠黏膜中的表达(×400); G、H: IFN-γ在十二指肠黏膜中的表达(×400).

炎症病变部位发生累积. 目前关于IL-17和IFN- γ 在HSP发病机制中作用关系尚不明确. 国内外研究报道HSP患儿外周血Th17细胞及IL-17表达增加而Th1和IFN- γ 表达下降^[3,11], 因此, 一般认为Th17细胞及IL-17与HSP的发病有关, 而Th1和IFN- γ 与HSP的发病可能无明显相关性. 然而, Gülhan等^[17]通过免疫组化法检测则发现HSP患者肾组织中IFN- γ 和IL-17的表达显著增高, 并推测IFN- γ 和IL-17可能通过促进炎症反应在HSP肾炎中起一定作用. 本研究通过RT-qPCR及免疫组化法检测发现病例组腹型HSP患儿十二指肠黏膜IL-17、IL-6、IFN- γ mRNA及蛋白表达水平均显著增高, IL-23mRNA及蛋白表达水平表达略高, 因此推测十二指肠黏膜中产生IL-17的Th17细胞分化增强, 可能与部分Th17细胞转变成致病性Th17细胞有关, 导致IL-17与IFN- γ 表达增高, 两者协同作用可能介导腹型HSP肠黏膜炎症反应, 促进肠黏膜损伤过程.

本研究通过探讨各细胞因子在外周血及十二指肠黏膜中表达的变化趋势, 结果发现腹型HSP患儿IL-17、IL-6表达水平在局部及全身的表达呈一致性增高, 证实了IL-17在腹型HSP的全身性免疫及局部黏膜免疫均发挥重要作用. 然而, IFN- γ 、IL-23表达水平在局部及全身性的表达均存在一定的差异. 本研究病例组及对照组儿童十二指肠黏膜组织均表达IL-23, 病例组十二指肠黏膜IL-23mRNA及蛋白表达水平较对照组略增高, 但血浆中的IL-23蛋白表达水平较对照组显著增高, 考虑可能与本研究中十二指肠黏膜样本量较小有关, 有待扩大样本进一步证实. 另外, 本研究观察组血浆IFN- γ 蛋白的表达较健康对照组并无明显变化, 与国内外研究结果一致^[11,18], 然而病例组IFN- γ mRNA及蛋白表达水平在十二指肠黏膜组织中表达显著增高, 我们推测腹型HSP患儿肠黏膜局部可能存在同时分泌IL-17、IFN- γ 的致病性Th17细胞, 该细胞多在肠道炎症部位累积, 但其确切原因及机制有待进一步探讨.

近年来, 研究发现IL-17与肠道共生微生物在维持胃肠黏膜屏障的稳态发挥重要作用^[19,20]. 肠道共生菌尤其是分段丝状细菌(segmented filamentous bacteria, SFB)可以产生细胞外三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)及血清淀粉样蛋白A(serum amyloid protein A, SAA)等分子, 通过各类Toll样受体(toll like receptor, TLR)等相关信号通路调节肠黏膜固有层Th17细胞的发育. Th17细胞产生的IL-17则通过刺激上皮细胞分泌抗菌肽以增强上皮细胞屏障功能, 从而阻止致病菌的繁殖. 双歧杆菌可上调肠道Treg细胞的分化以恢复肠黏膜免疫耐受功能, 抑制Th17细胞的过度活化, 从而减轻IL-17介导的炎症反应^[21]. 反之, 肠道菌群失调时, 肠黏膜屏障受损, 一

些致病菌侵袭力增强, 诱导Th17细胞过度活化、增殖并产生大量的效应因子IL-17, IL-17通过募集炎症细胞及炎症因子等介导炎症反应以清除病原菌, 但强烈及持续的炎症反应则造成肠黏膜局部病理损伤^[22]. 本研究发现腹型HSP患儿肠道有益菌双歧杆菌数量明显下降, 潜在致病菌大肠杆菌数量无明显变化, B/E比值下降且B/E比值 <1 , 证实了肠道存在菌群失调. 由此推测腹型HSP患儿肠道菌群失调, 致病菌侵袭力增强可能刺激Th17细胞分泌IL-17增加, 从而扩大了IL-17介导的肠黏膜免疫及炎症反应过程, 进而加重了肠黏膜屏障损伤.

总之, 本研究发现腹型HSP患儿外周血及肠黏膜均存在IL-17的高表达, IL-17及其相关细胞因子参与了腹型HSP患儿全身及肠黏膜局部的炎症反应, 肠道菌群失调可能促进IL-17介导的炎症反应过程. 与腹型HSP的发病及黏膜屏障损伤机制密切相关, 但其具体的作用途径与机制尚有待深入研究探讨. 此外, 因本研究为小样本研究, 所获结论有待将来扩大样本进一步研究证实.

文章亮点

实验背景

肠黏膜屏障的损伤、免疫系统紊乱、肠道菌群失调可能是腹型过敏性紫癜(henoch-schonlein purpura, HSP)的重要发病机制之一, 然而对于免疫因子与肠黏膜屏障损伤的关系尚不清楚.

实验动机

本研究主要探讨急性期腹型HSP患儿外周血及十二指肠黏膜中IL-17及其相关细胞因子的表达变化及其与肠黏膜防御屏障(简称黏膜屏障)的关系, 拟明确全身及局部黏膜IL-17等免疫细胞因子在腹型HSP发病机制中的作用, 同时了解肠道菌群失调与腹型HSP的关系. 所获的结果将有可能为临床探索新的腹型HSP治疗策略提供一定的理论依据.

实验目标

本研究旨在明确全身及局部黏膜IL-17等免疫细胞因子在腹型HSP发病机制中的作用, 同时了解肠道菌群失调与腹型HSP的关系. 研究表明IL-17及其相关细胞因子可能介导全身性及肠黏膜局部的炎症反应, 肠道菌群失调则可能加重了IL-17的炎症反应, 与腹型HSP的发病及黏膜屏障损伤机制具有相关性. 进一步扩大样本及研究肠黏膜机械屏障的损伤情况, 分析肠道免疫屏障、生物屏障、机械屏障三者之间的相关性, 将有可能为本研究结论提供更有力的依据, 甚至为临床特异性免疫治疗及益生菌治疗腹型HSP提供更多依据.

实验方法

本研究(1)采用了流式细胞术: 流式细胞术可以检测某种细胞的不同细胞亚群的百分比(比例). (2)ELISA检测: 操作简便、灵敏度高、特异性高, 可定量检测蛋白含量. (3)(RT-PCR): 特异性检测不同基因的表达情况, 可计算基因的相对表达量. (4)免疫组化法: 可对待测指标在组织中的表达进行定位检测, 通过软件可进行定量分析. (5)组织HE染色: 是观察组织病理学改变的常用方法. (6)细菌16S rDNA法: 特异度高, 可以定量检测待测细菌的含量.

实验结果

本研究已达到预期的实验目标. 本研究结果主要发现了腹型HSP患儿表达Th17、Tc17细胞明显增高; 腹型HSP患儿外周血IL-17、IL-6、IL-23水平增高, IFN- γ 水平无明显改变; 腹型HSP患儿十二指肠黏膜组织病变主要为非特异性慢性炎症, 部分可见血管炎性病变; 腹型HSP患儿十二指肠黏膜IL-17、IL-6、IFN- γ mRNA及蛋白表达水平均明显增高, IL-23mRNA及蛋白表达水平增高不明显; 腹型HSP患儿双歧杆菌数量、双歧杆菌/大肠杆菌(B/E)比值下降($P < 0.05$). 大肠杆菌数量无明显改变. 本研究结果提示了IL-17及其相关细胞因子通过介导全身性及肠黏膜局部的炎症反应, 肠道菌群失调则可能扩大了IL-17介导的炎症反应过程, 与腹型HSP的发病及黏膜屏障损伤机制密切相关. 可能为临床特异性免疫治疗和(或)益生菌治疗腹型HSP提供一定的理论依据.

实验结论

本研究发现Tc17细胞在腹型HSP患儿外周血中高表达; IL-17在腹型HSP患儿黏膜组织中高表达, 与外周血高表达趋势一致; IFN- γ 在腹型HSP患儿黏膜组织中高表达. 可能与炎症部位的致病性Th17细胞(IFN- γ^+ IL-17 $^+$ T细胞)产生IFN- γ 有关.

展望前景

在获取足够大的研究样本例数的基础上. 对不同指标间可能存在的作用关系进行更深的探索. 本研究未来研究的方向是: (1)完成肠黏膜机械屏障相关指标的研究. 进一步探讨肠道机械屏障、免疫屏障、生物屏障三者之间的关系. (2)研究IL-17及其相关细胞的表达水平与肠黏膜炎症程度是否存在相关性.

4 参考文献

1 Lee YH, Kim YB, Koo JW, Chung JY. Henoch-Schonlein Purpura in Children Hospitalized at a Tertiary Hospital during 2004-2015 in Korea: Epidemiology and Clinical Management.

Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2016; 19: 175-185 [PMID: 27738599 DOI: 10.5223/pghn.2016.19.3.175]

2 Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-Schonlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 1160-1166 [PMID: 28654132 DOI: 10.2340/00015555-2733]

3 梁庆红, 王焯, 张莹, 张琳. 过敏性紫癜儿童肠黏膜屏障与Treg/Th17作用关系的研究. *中国微生态学杂志* 2015; 27: 1022-1026

4 Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A). *Gene* 2017; 614: 8-14 [PMID: 28122268 DOI: 10.1016/j.gene.2017.01.016]

5 Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol* 2017; 18: 612-621 [PMID: 28518156 DOI: 10.1038/ni.3742]

6 Srenathan U, Steel K, Taams LS. IL-17+ CD8+ T cells: Differentiation, phenotype and role in inflammatory disease. *Immunol Lett* 2016; 178: 20-26 [PMID: 27173097 DOI: 10.1016/j.imlet.2016.05.001]

7 Xu H, Pan Y, Li W, Fu H, Zhang J, Shen H, Han X. Association between IL17A and IL17F polymorphisms and risk of Henoch-Schonlein purpura in Chinese children. *Rheumatol Int* 2016; 36: 829-835 [PMID: 27021337 DOI: 10.1007/s00296-016-3465-8]

8 侯小芳, 夏海龙. Th17细胞、IL-17和MMP-13在过敏性紫癜发病机制中的作用. *中国实验血液学杂志* 2018; 26: 1502-1506

9 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学(下). 第8版. 北京: 人民卫生出版社 2015; 773-774

10 李健, 陈渊, 张鹏. Tc17细胞: 一组新型的细胞毒性T细胞. *天津医科大学学报* 2015; 21: 182-185

11 Li YY, Li CR, Wang GB, Yang J, Zu Y. Investigation of the change in CD4 T cell subset in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int* 2012; 32: 3785-3792 [PMID: 22187057 DOI: 10.1007/s00296-011-2266-3]

12 Wang Q, Shi YY, Cao M, Dong W, Zhang JB. Role of Imbalance between Th17 Cells and Treg Cells in the Pathogenesis of Children with Henoch-Schonlein Purpura. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2015; 23: 1391-1396 [PMID: 26524044 DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.05.032]

13 Louie CY, Gomez AJ, Sibley RK, Bass D, Longacre TA. Histologic Features of Gastrointestinal Tract Biopsies in IgA Vasculitis (Henoch-Schonlein Purpura). *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 529-533 [PMID: 29438165 DOI: 10.1097/PAS.0000000000001036]

14 Zhu XM, Shi YZ, Cheng M, Wang DF, Fan JF. Serum IL-6, IL-23 profile and Treg/Th17 peripheral cell populations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Pharmazie* 2017; 72: 283-287 [PMID: 29441874 DOI: 10.1691/ph.2017.6957]

15 Globig AM, Hennecke N, Martin B, Seidl M, Ruf G, Hasselblatt P, Thimme R, Bengsch B. Comprehensive intestinal T helper cell profiling reveals specific accumulation of IFN- γ +IL-17+coproducing CD4+ T cells in active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2321-2329 [PMID: 25248005 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000210]

16 Li J, Doty AL, Tang Y, Berrie D, Iqbal A, Tan SA, Clare-Salzler MJ, Wallet SM, Glover SC. Enrichment of IL-17A IFN- γ and IL-22 IFN- γ T cell subsets is associated with reduction of Nkp44 ILC3s in the terminal ileum of Crohn's disease patients. *Clin Exp Immunol* 2017; 190: 143-153 [PMID: 28586085 DOI: 10.1111/cei.12996]

17 Gulhan B, Orhan D, Kale G, Besbas N, Qzen S. Studying cytokines of T helper cells in the kidney disease of IgA vasculitis (Henoch-Schonlein purpura). *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1269-1277 [PMID: 25648880 DOI: 10.1007/s00467-015-3051-4]

18 王焯, 梁庆红, 张莹, 张琳. CD4+T淋巴细胞亚群在儿童过敏性紫癜病理机制中的调控作用. *中华实用儿科临床杂志* 2015; 21: 1614-1618 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.21.005]

19 Ahluwalia B, Magnusson MK, Ohman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between

- the good and the bad. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1185-1193 [PMID: 28697651 DOI: 10.1080/00365521.2017.1349173]
- 20 Kayama H, Takeda K. Functions of innate immune cells and commensal bacteria in gut homeostasis. *J Biochem* 2016; 159: 141-149 [PMID: 26615026 DOI: 10.1093/jb/mvv119]
- 21 Zhang D, Wei C, Yao J, Cai X, Wang L. Interleukin-10 gene-carrying bifidobacteria ameliorate murine ulcerative colitis by regulating regulatory T cell/T helper 17 cell pathway. *Exp Biol Med* (Maywood) 2015; 240: 1622-1629 [PMID: 25956685 DOI: 10.1177/1535370215584901]
- 22 Atarashi K, Tanoue T, Umesaki Y, Honda K. Regulation of Th17 cell differentiation by intestinal commensal bacteria. *Benef Microbes* 2010; 1: 327-334 [PMID: 21831771 DOI: 10.3920/BM2010.0026]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

从基因调控的角度探讨中医药对慢性萎缩性胃炎癌前病变的作用机制

郑雪, 黄艳, 李璟

郑雪, 李璟, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院针灸科 上海市 200437

黄艳, 上海中医药大学上海市针灸经络研究所 上海市 200030

郑雪, 硕士研究生, 研究方向为针灸治疗胃肠疾病.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 8167151276.

作者贡献分布: 本文综述郑雪撰写; 黄艳及李璟审核修改.

通讯作者: 李璟, 教授, 主任医师, 200437, 上海市虹口区甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院针灸科. 1971921250@qq.com

收稿日期: 2019-03-13

修回日期: 2019-04-28

接受日期: 2019-05-15

在线出版日期: 2019-06-08

Discussion on action mechanism of traditional Chinese medicine on chronic atrophic gastritis from the perspective of gene regulation

Xue Zheng, Yan Huang, Jing Li

Xue Zheng, Jing Li, Department of Acupuncture and Moxibustion, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Yan Huang, Shanghai Institute of Acupuncture and Moxibustion, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200030, China

Supported by: National Natural Science Foundation, No. 8167151276.

Corresponding author: Jing Li, Professor, Chief Physician, Department of Acupuncture and Moxibustion, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200437, China. 1971921250@qq.com

Received: 2019-03-13

Revised: 2019-04-28

Accepted: 2019-05-15

Published online: 2019-06-08

Abstract

At present, research on tumor genes related to chronic atrophic gastritis (CAG), a form of precancerous lesion of gastric cancer, has become a hot topic. In this paper, we discuss the mechanism of action of traditional Chinese medicine treatment on CAG from the aspects of protooncogenes, tumor suppressor genes, and apoptosis-related genes, with an aim to provide new ideas for clinical treatment and prevention of CAG.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Word: Chronic atrophic gastritis; Precancerous lesions of gastric cancer; Traditional Chinese medicine; Gene; Functional mechanism

Zheng X, Huang Y, Li J. Discussion on action mechanism of traditional Chinese medicine on chronic atrophic gastritis from the perspective of gene regulation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 703-708

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/703.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i11.703>

摘要

目前关于慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)癌前病变相关肿瘤基因的研究已成为热点. 本文分别从原癌基因、抑癌基因、细胞凋亡相关基因3个方面来探讨中医药治疗CAG癌前病变的相关机制, 以期为临床上治疗以及预防CAG癌前病变提供新的思路.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 胃癌前病变; 中医药; 基因; 作用机制

核心提要:慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是临床上常见的一种消化系统疾病, 本文分别从原癌基因、抑癌基因、细胞凋亡相关基因3个方面来探讨中医药治疗CAG癌前病变的相关机制, 以期从分子生物学角度上为中医药治疗CAG癌前病变提供科学依据。

郑雪, 黄艳, 李璟. 从基因调控的角度探讨中医药对慢性萎缩性胃炎癌前病变的作用机制. 世界华人消化杂志 2019; 27(11): 703-708

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/703.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.703>

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是临床上常见的一种消化系统疾病, 具有反复发作、迁延不愈等特点, 表现为胃黏膜固有腺体的减少, 伴或不伴肠上皮化生(intestinal epithelial metaplasia, IM)与异型增生(atypical proliferation, ATP)的一种慢性胃部疾病^[1]。世界卫生组织将其列为胃癌(gastric cancer, GC)的癌前疾病, 其中在此基础上伴有IM与ATP属于GC前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLCG), 且与GC发生具有密切的关系。目前现代医学对其病因、发病机制尚不明确, 尚缺乏有效的干预手段, 因此寻求延缓甚至逆转PLCG治疗方法迫在眉睫。近年来大多数学者对CAG癌前病变相关肿瘤基因的研究已成为热点, 本文通过总结CAG癌前病变相关肿瘤基因以及中医药在CAG癌前病变相关肿瘤基因表达上发挥的调控机制, 以期从分子生物学角度上为中医药治疗CAG癌前病变提供科学依据。

1 CAG癌前病变的相关肿瘤基因

1.1 原癌基因 CAG的癌前病变是一个多阶段、多步骤、多因素的一系列复杂的过程, 肿瘤的发生是多因素共同导致的结果, 目前公认的模式是正常胃黏膜→浅表性胃炎→萎缩性胃炎→IM→不典型增生→肠型GC。GC不是从一个正常细胞直接转变为癌细胞, 而是原癌基因和抑癌基因之间的平衡失调, 导致信号通路异常激活形成肿瘤。另外各个信号通路的基因之间并非独立个体, 彼此可能存在一定关联性。

目前研究颇多的原癌基因为β连环蛋白(β-catenin)、细胞周期蛋白(CyclinD1)、c-myc等。β-catenin为环连蛋白家族中的一员, 在细胞粘附链接发挥作用, 同时也

是Wnt经典信号通路的下游的核心因子。正常状态下, β-catenin受到蛋白酶介导呈降解状态, 通过糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3β)、APC蛋白、Axin结合形成复合体。当Wnt信号通路激活时, GSK3β激酶活性降低, β-catenin作为Wnt信号通路中关键的核转录因子, 在细胞内积聚并转至细胞核内, 激活转录因子LEF/TCF家族, 启动下游靶基因c-myc、cyclinD1、E-cadherin等转录, 促进细胞增殖和侵袭, 最终导致肿瘤的发生^[2,3]。陈婉珍等^[4]研究表明, 与正常组比较, PIGC大鼠胃黏膜组织中β-catenin、Cyclin D1蛋白阳性表达升高, GSK3β蛋白表达明显下降, 提示GSK3β、β-catenin、Cyclin D1蛋白的异常表达可能是诱导PLCG的重要因素之一。

c-Myc原癌基因在控制细胞周期、细胞增殖和分化中起重要作用, 并在一定条件下诱导细胞凋亡^[5]。研究表明, c-Myc在PLCG的胃黏膜细胞中呈高表达^[6]。CyclinD1不仅是细胞周期过程中的正调控因子, 也是Wnt信号通路的下游关键靶蛋白, 其过度表达促进G1/S期, 促进细胞增殖, 在多种肿瘤中高度表达, 目前已被公认是一种原癌基因^[7]。刘庆生等^[8]研究报道在CAG不同中医证型中, 癌基因c-myc甲基化率表达有差异性表达, 依次为胃热伤阴>瘀毒内阻>痰湿凝结>脾胃虚寒>气血双亏>肝胃不和, 提示c-mycDNA甲基化率与CAG中医分型密切相关。

1.2 抑癌基因 肿瘤抑制基因在癌症中发生突变通常具有促进凋亡的作用。如p53、第10号染色体上缺失磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)等。PTEN是至今为止发现的首个具有脂质和蛋白磷酸酶活性的抑癌基因, 由于基因突变、杂合性缺失、启动子高甲基化、microRNA介导的负调控等遗传和非遗传改变, 导致PTEN的缺失使致癌的PI3K/Akt/mTOR信号通路激活, 促进肿瘤的发生发展^[9]。已有研究表明, 与正常胃黏膜组织比较, 在CAG伴肠化生、GC中, 患者胃黏膜组织PTEN的mRNA和蛋白表达均呈低表达, 提示PTEN基因表达降低和缺失可能是CAG诊断与预后判断的重要标志^[10]。

TP53(tumor protein p53)又称为p53, 是迄今发现与人类肿瘤的发生高度相关的基因。p53可分为野生型p53(wt-p53)及突变型p53(mt-p53)两种。其中野生型p53是肿瘤抑制基因, 在调节细胞周期阻滞、细胞凋亡、衰老和DNA修复发挥重要作用^[11]。穆桂芳等^[12]发现在正常胃组织, IM, 不典型增生以及GC中mt-p53基因的表达呈递增的趋势, 证实突变型p53的异常表达可能与胃组织发生癌变有一定关联性。

1.3 细胞凋亡相关基因 此外, 细胞凋亡异常是导致CAG

发生癌变的重要环节, 不同的基因家族如caspases、Bcl-2基因家族、p53基因家族等都参与和/或协同凋亡过程^[13]. 细胞凋亡相关基因包括抑制细胞凋亡基因、促细胞凋亡基因两类, 目前研究较多的促细胞凋亡基因因为caspase-3、c-myc等, 抑制细胞凋亡基因有bcl-2、Ras等.

Caspase-3作为caspase家族中诱导细胞凋亡的重要蛋白酶, 在细胞凋亡过程中, caspase-3被上游的caspases裂解活化, 转位到细胞核中, 裂解其核底物4, 5, 导致DNA降解、染色质凝集、核分裂等典型的凋亡核变化, 损伤细胞, 其表达异常与许多肿瘤的发生密切相关^[14]. 杨彬等^[15]采用免疫组化IHC法观察到Caspase-3蛋白在慢性非萎缩性胃炎(90.00%)、CAG无肠化(53.33%)、CAG伴肠化(46.67%)、GC(30.00%)中阳性表达逐渐下降, 由此可见Caspase-3高表达促进胃黏膜细胞凋亡, 防止其发生PLCG.

Bcl-2蛋白家族成员是参与调控细胞凋亡的内在通路, 并介导各种细胞应激, 家族中Bcl-2和Bax是一组调节细胞凋亡的关键蛋白质, 促凋亡Bax或Bak的激活是通过外线粒体膜的渗透性使细胞凋亡^[16]. 张沥等^[17]采用免疫荧光和激光共聚焦显微镜技术两种方法观察55 °C热水灌胃诱导的CAG大鼠胃黏膜组织Bcl-2蛋白的表达, 激光共聚焦显微镜结果表明, 造模24 wk时, 可观察到萎缩性胃炎组大鼠胃黏膜组织的细胞浆中Bcl-2蛋白表达, 呈均质颗粒状, 第32 wk、65 wk时, Bcl-2蛋白表达尤其显著; 免疫荧光的方法显示, 大鼠胃黏膜组织萎缩后, 上调Bcl-2蛋白表达水平; 提示Bcl-2蛋白的过度表达诱发CAG大鼠胃黏膜组织的凋亡.

2 CAG癌前病变相关肿瘤基因之间的相关性研究

研究报道发现, 从正常胃黏膜发展到GC的一系列复杂过程中, PTEN阳性表达率逐渐降低, 而P53在异性增生中随着病变程度的加重而逐渐升高, 具体如下: 正常胃黏膜(100%、0%)→浅表性胃炎(100%、0%)→萎缩性胃炎无肠化(93%、0%)→萎缩性胃炎伴肠化(91%、0%)→轻度ATP (77%、7%)→中度异性增生(70%、30%)→重度ATP(63%、63%)→GC(60%、68%)^[18]. 朱玉侠等^[19]研究表明, 在CAG组、和伴IM组、ATP组、GC组中, p53的阳性表达呈升高趋势; 与CAG组和伴IM组相比, GC组Bcl-2阳性表达率上升; CAG组Bax表达水平高于CG组; p53的过度表达是导致CAG癌前病变发生的早期事件, Bcl-2的表达逐渐上调, 而Bax的表达逐渐下调, 两者呈负相关, 表明从CAG发展到GC过程中可能存在凋亡抑制. 通过上述相关研究文献表明, 多个癌基因的突变和抑癌基因的缺失在信号通路中平衡失调可能是促进CAG向癌前病变甚至GC转变的重要途径.

3 中医药对CAG癌前病变相关肿瘤基因表达的有关研究

祖国医学并没有CAG这一病名, 可归属中医学“胃脘痛”“嘈杂”“反酸”“痞满”等范畴. CAG病因病机复杂, 多由外邪犯胃、饮食失调、情志不畅和脾胃虚弱等因素损伤胃腑, 引起脾胃虚弱, 气机失常, 运化失职, 从而诱发此病. 临床表现常轻重不一, 以胃脘痛、上腹部不适、食欲不振、泛酸、饱胀、恶心呕吐等为主, 伴随乏力、嗝气、抑郁、焦虑等症状^[20]. 大量的文献报道中医药对于改善CAG症状效果显著, 其中针灸作为最具传统医学特色的外治法之一, 在传统中医药治疗CAG中占据重要的地位, 在防治CAG癌前病变方面有着很好的疗效, 临床运用灸法明显改善患者胃脘疼痛症状、恢复脾胃功能及条畅气机等方面都表现出较好的临床效果^[21], 现论述中医药在CAG癌前病变相关肿瘤基因发挥的调控机制.

3.1 单味中药制剂 朱方石等^[22]报道以CAG大鼠为研究对象, 观察云母单体颗粒剂对CAG大鼠癌前病变相关基因表达的变化情况, 发现低、中、高剂量组的云母单体颗粒剂均能抑制CAG大鼠胃黏膜p53、bcl-2过度表达, 中、高剂量组尤甚, 从而改善胃黏膜的炎症及萎缩的情况. 赵唯含等^[23]研究发现与模型组比较, 黄芪甲苷高剂量组和Purmorphamine组CyclinD1表达水平升高, 大鼠胃黏膜萎缩程度明显改善, 结果显示在CAG发生发展过程中, 黄芪及三七的主要单体成分黄芪甲苷、人参皂苷Rg1可能激活Hedgehog信号通路关键因子, 进而改善CAG大鼠的胃黏膜病变. 王霞^[24]研究证实, 猫人参醇提取物逆转PLGC的作用机制可能是其降低PLGC大鼠胃黏膜bcl-2、CyclinD1蛋白的高表达, 上调Caspase-3的表达, 抑制胃黏膜恶性增殖, 促进细胞凋亡. 另有文献报道穿心莲内酯能下调Bcl-2表达、上调Bax、caspase-3表达来抑制肿瘤增殖, 诱导细胞凋亡^[25]. 这些研究结果表明, 单味中药有效提取物具有作用范围广, 副作用小的效果, 使中医药在治疗CAG乃至GC方面发挥更大的优势.

3.2 复方制剂 在临床研究上, 黄婷婷等^[26]研究发现, 二参三草汤明显改善CAG癌前病变患者的临床症状和病理学表现, 其提高抑癌基因PTEN和降低蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的表达可能是二参三草汤治疗CAG癌前病变的作用机理. 在基础研究方面, 韦玉娜等^[27]研究发现, 与正常对照组相比, CAG大鼠模型组 β -catenin和cyclin D1表达增加($P<0.01$), 与模型组相比, 胃炎I号组 β -catenin和cyclin D1表达降低($P<0.01$), 因此推断胃炎I号方可能通过抑制 β -catenin和cyclin D1来阻碍PLCG的发生发展. 另有研

究报道通过药物干预治疗后, 丹芪祛瘀止痛颗粒组和维酶素组甲基化比率均下调, 且丹芪祛瘀止痛颗粒组基因甲基化比率明显低于维酶素组, 丹芪祛瘀止痛颗粒可明显改善PLGC大鼠胃黏膜组织萎缩、IM及ATP的病理学状况, 其逆转机制可能是通过降低PTEN基因甲基化比率, 上调PTEN mRNA基因表达实现的, 并且通过该机制进一步阻断PLGC向GC的转变^[28]. 苗莉莉等^[29]通过研究表明, 中药自拟方可抑制CAG癌前病变大鼠胃黏膜中癌基因c-myc的表达, 激活胃黏膜上皮细胞凋亡调控基因caspase-3, 促进CAG癌前病变细胞凋亡, 这可能是中药治疗CAG癌前病变发挥作用的关键机制之一. 由上述文献研究表明, 中药在阻碍或逆转CAG癌前病变疗效上具有特色优势, 通过多靶点、多途径的方式参与调控细胞凋亡、细胞周期及衰老等, 它并非单独作用于单一肿瘤基因, 可能调控两个及多个相关基因, 其作用机制可能是通过抑制原癌基因的转录和促进抑癌基因的表达, 从而防止肿瘤的发生发展.

3.3 针灸疗法 大量的研究表明^[30], 针灸治疗CAG的作用机理, 主要是通过多种活性物质, 多途径、多环节调整CAG机体的失衡状态, 从而保护胃黏膜, 逆转异常病理变化. 江庆淇等^[31]通过艾灸对大鼠胃黏膜血流量的变化的观察, 发现艾灸神阙穴促进大鼠胃黏膜血流量, 从而改善胃黏膜的损伤状况, 起到保护胃黏膜的作用. 通过文献检索发现目前关于针灸治疗CAG癌前病变相关肿瘤基因的基础研究报道颇少, 据研究报道, 艾灸梁门、足三里穴可调节PI3K、P53等多种相关信号蛋白质的磷酸化水平, 促进胃黏膜的损伤修复, 进一步说明艾灸梁门、足三里穴可加速胃黏膜细胞的增殖能力及增生, 从而改善胃黏膜的损伤状况^[32]. 杨宗保等^[33]研究发现, 电针胃经组上调CAG大鼠胃黏膜细胞Bcl-2表达水平, 下调P53表达, 提示电针胃经组对CAG大鼠胃黏膜细胞的凋亡起到抑制作用, 并修复CAG大鼠胃黏膜损伤, 揭示了电针在干预CAG及阻断向GC发展起到一定作用, 由此可以推断针灸可以通过调控CAG相关基因来阻止CAG向GC转变.

3.4 其他疗法 杨跃平等^[34]通过探讨He-Ne激光对CAG大鼠胃黏膜的影响, 发现小剂量3.36 J/cm²的He-Ne激光照射治疗后CyclinD1的阳性表达率升高, 大鼠胃黏膜增厚, 炎症减少, 细胞结构接近正常, 表明He-Ne激光照射能改善CAG大鼠胃黏膜的损伤情况. 邵雪辉等^[35]观察红外线照射在CAG大鼠中对Bcl-2的表达, 探讨红外线照射对胃黏膜癌前病变、细胞凋亡的作用, 结果提示在模型对照组胃黏膜中Bcl-2呈高表达, 但红外线组大鼠胃黏膜Bcl-2表达适当降低, 预后效用不显著, 尚需今后进一步

分析验证(表1).

4 结论

综上所述, CAG癌前病变相关肿瘤基因的表达异常是导致GC的关键因素, CAG癌前病变相关肿瘤基因并非独立存在的个体, 彼此之间以及其信号通路有一定关联性, 这正符合中医的整体观念. 同时我们发现中医药可以修复CAG胃黏膜损伤, 改善萎缩、IM及不典型增生的病理状态, 阻止甚至逆转其向GC发展, 但中医药对CAG癌前病变相关肿瘤基因的表达的调控机制研究仍有一些的不足之处: (1)目前大多学者研究的都是单个癌基因和(或)抑癌基因的表达, 对肿瘤相关基因之间的关联性研究较少, 今后的研究可以从两个及多个具有协同作用的基因或信号通路作为研究指标, 探索CAG癌前病变相关肿瘤基因的关联性以及在众多信号通路之间是否存在联系. (2)针灸作为一个多靶点、多环节, 多方位的治疗方法, 其治疗效果也不可小觑, 但针灸治疗CAG癌前病变的报道大部分停留在临床疗效观察研究, 缺乏严谨的临床实验设计和科学的实验数据作为依据, 专门研究针灸治疗CAG癌前病变相关机理研究以及对有关信号通路的因子实验和临床研究较少, 今后学者可以从此角度上探讨CAG癌前病变发病机理, 从而为临床上治疗以及预防CAG癌前病变提供新的方向.

5 参考文献

- 1 李军祥, 陈喆, 吕宾, 王彦刚. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年). 中国中西医结合消化杂志 2018; 26: 121-131 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.03]
- 2 Persad A, Venkateswaran G, Hao L, Garcia ME, Yoon J, Sidhu J, Persad S. Active β -catenin is regulated by the PTEN/PI3 kinase pathway: a role for protein phosphatase PP2A. *Genes Cancer* 2016; 7: 368-382 [PMID: 28191283 DOI: 10.18632/genesandcancer.128]
- 3 Shin HR, Islam R, Yoon WJ, Lee T, Cho YD, Bae HS, Kim BS, Woo KM, Baek JH, Ryou HM. Pin1-mediated Modification Prolongs the Nuclear Retention of β -Catenin in Wnt3a-induced Osteoblast Differentiation. *J Biol Chem* 2016; 291: 5555-5565 [PMID: 26740630 DOI: 10.1074/jbc.M115.698563]
- 4 陈婉珍, 严展鹏, 刘宇旻, 朱方石, 张秀华. 胃癌前病变大鼠胃组织GSK-3 β 、 β -catenin及Cyclin D1的表达及意义. 辽宁中医杂志 2018; 45: 1278-1281; 1343 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.06.051]
- 5 Evan GI, Wyllie AH, Gilbert CS, Littlewood TD, Land H, Brooks M, Waters CM, Penn LZ, Hancock DC. Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein. *Cell* 1992; 69: 119-128 [PMID: 1555236 DOI: 10.1016/0092-8674(92)90123-T]
- 6 朱飞叶, 徐珊, 谢冠群. 乐胃饮加味方对胃癌前病变中NF- κ B和STAT3共调控因子表达的影响. 中华中医药杂志 2018; 33: 350-352
- 7 Ru Y, Chen XJ, Zhao ZW, Zhang PF, Feng SH, Gao Q, Gao SG, Feng XS. CyclinD1 and p57 kip2 as biomarkers in differentiation, metastasis and prognosis of gastric cardia adenocarcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 73860-73870 [PMID: 29088752 DOI: 10.18632/oncotarget.18008]

表 1 中医药对慢性萎缩性胃炎癌前病变相关肿瘤基因表达的有关研究

分类	作者	干预方法	结果	结论
单味中药制剂	朱方石等 ^[22]	云母单体颗粒	与CAG模型大鼠比较, p53、Bcl-2 ↓	云母单体颗粒改善CAG胃黏膜的炎症及萎缩
	赵唯含等 ^[23]	黄芪甲苷	CyclinD1表达 ↑	黄芪及三七的主要单体成分黄芪甲苷、人参皂苷Rg1改善CAG大鼠的胃黏膜病变
	王霞等 ^[24]	猫人参醇提取物	Bcl-2、CyclinD1蛋白 ↓, Caspase-3的表达 ↑	抑制胃黏膜恶性增殖, 促进细胞凋亡
复方制剂	黄婷婷等 ^[26]	二参三草汤	抑癌基因PTEN ↑, 癌基因Akt、ERK ↓	改善CAG癌前病变患者的临床症状和病理学表现
	韦玉娜等 ^[27]	胃炎 I 号方	与CAG模型组比较, 胃炎 I 号组 β-catenin和cyclinD1表达均 ↓	胃炎 I 号方可能通过抑制β-catenin和cyclinD1来阻断胃癌的发生发展
	王炳予等 ^[28]	丹芪祛瘀止痛颗粒	PTEN基因甲基化比率 ↓, PTEN mRNA基因表达 ↑	丹芪祛瘀止痛颗粒明显改善PLGC大鼠胃黏膜组织萎缩、肠上皮化生及异型增生的病理学状况
针灸疗法	苗莉莉等 ^[29]	中药自拟方	CAG癌前病变大鼠胃黏膜中癌基因c-myc表达 ↓, 凋亡调控基因caspase-3 ↑	促进CAG癌前病变细胞凋亡
	刘琼等 ^[32]	艾灸	PI3K、P53磷酸化水平 ↓	艾灸梁门、足三里穴可加速胃黏膜细胞的增殖能力及增生, 改善胃黏膜的损伤情况
	杨宗保等 ^[33]	电针	CAG大鼠胃黏膜细胞Bcl-2表达 ↑, P53表达 ↓	电针胃经组抑制CAG大鼠胃黏膜细胞的凋亡, 并修复CAG大鼠胃黏膜损伤
其他疗法	杨跃平等 ^[34]	He-Ne激光	小剂量3.36J·cm ⁻² 的He-Ne激光照射治疗后, CyclinD1表达 ↑	CAG大鼠胃黏膜增厚, 炎症减少, 细胞结构接近正常, He-Ne激光照射能改善CAG大鼠胃黏膜的病理状况
	邵雪辉等 ^[35]	红外线	CAG大鼠胃黏膜中Bcl-2表达 ↑, 红外线组大鼠胃黏膜Bcl-2表达 ↓	红外线照射促进细胞凋亡, 抑制CAG胃黏膜癌前病变

CAG: 慢性萎缩性胃炎.

- 8 刘庆生, 桑怡, 蔡丹莉, 陈芝芸, 来丽群, 张洁. 慢性萎缩性胃炎中医证型与胃黏膜c-mycDNA甲基化水平差异研究. *中华中医药学刊* 2016; 34: 132-135 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2016.01.036]
- 9 Xi Y, Chen Y. Oncogenic and Therapeutic Targeting of PTEN Loss in Bone Malignancies. *J Cell Biochem* 2015; 116: 1837-1847 [PMID: 25773992 DOI: 10.1002/jcb.25159]
- 10 王茂林, 阿拉坦高勒, 陈吉. PTEN基因在胃癌组织中的表达及临床意义. *疾病监测与控制* 2013; 7: 716-718
- 11 Qin JJ, Li X, Hunt C, Wang W, Wang H, Zhang R. Natural products targeting the p53-MDM2 pathway and mutant p53: Recent advances and implications in cancer medicine. *Genes Dis* 2018; 5: 204-219 [PMID: 30320185 DOI: 10.1016/j.gendis.2018.07.002]
- 12 穆桂芳, 穆雪峰, 毕海静, 曲玲, 谭悦菊, 孙光喜, 董崇海, 白厚桥, 高才华, 周利克, 陈文军. VEGF和突变型p53在胃癌组织表达及意义. *中国免疫学杂志* 2016; 32: 90-91; 96 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2016.01.019]
- 13 Kiraz Y, Adan A, Kartal Yandim M, Baran Y. Major apoptotic mechanisms and genes involved in apoptosis. *Tumour Biol* 2016; 37: 8471-8486 [PMID: 27059734 DOI: 10.1007/s13277-016-5035-9]
- 14 He Z, Pu L, Yuan C, Jia M, Wang J. Nutrition deficiency promotes apoptosis of cartilage endplate stem cells in a caspase-independent manner partially through upregulating BNIP3. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2017; 49: 25-32 [PMID: 27864279 DOI: 10.1093/abbs/gmw111]
- 15 杨彬, 赵瑛, 王丽华, 曹洁莉, 陈玉梅. Livin、Caspase-3蛋白在不同胃病组织中表达及其临床意义. *中国煤炭工业医学杂志* 2015; 18: 1469-1473 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2015.004]
- 16 Edlich F, Martinou J C. Bcl-2 Protein Interplay on the Outer Mitochondrial Membrane. *Mitochon Cell Dea* 2016 [DOI: 10.1007/978-1-4939-3612-0_4]
- 17 张沥, 张玲霞, 陶梅, 王春梅, 陈丹, 宋瑛, 江梅, 曹广周. 免疫荧光及激光共聚焦检测萎缩性胃炎大鼠胃黏膜组织细胞Bcl-2及cox-2蛋白表达. *中国临床康复* 2006; 10: 112-113; 231 [DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2006.46.060]
- 18 夏雪雁, 李连宏. Survivin、PTEN、p53、Ki-67在胃癌前病变中的表达及相关性. *实用肿瘤学杂志* 2006; 20: 290-293 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2006.04.010]
- 19 朱玉侠, 赵明星, 姜登鹤, 时永全. 抑癌基因p53、凋亡抑制基因Bcl-2、促凋亡基因Bax在胃癌及癌前病变中的表达. *胃肠病学和肝病杂志* 2016; 25: 1040-1043 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.09.019]
- 20 龚新宇, 饶贞权, 张教明, 熊燕, 张良梅, 吕莉, 刘兴艳. 针刀松解术结合穴位埋线治疗慢性胃炎临床观察. *中医药临床杂志* 2016; 28: 83-85 [DOI: 10.16448/j.jctcm.2016.0034]
- 21 Zhu HW, Ruan CX, Cao SF, Wu HG, Li J. Review on Clinical and Mechanism Studies of Moxibustion Therapy for Chronic Gastritis. *Acupunct Tuina Sci* 2014; 12: 203-210 [DOI: 10.1007/s11726-014-0774-x]
- 22 朱方石, 姒健敏, 王良静, 王冬飞, 陈萍. 云母单体颗粒对萎缩性胃炎大鼠胃黏膜癌相关基因蛋白表达的影响. *中国中药杂志* 2006; 31: 312-316 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-5302.2006.04.013]
- 23 赵唯含, 史瑞, 杨美娟, 高康丽, 李宁飞, 李军祥. 黄芪甲苷、人参皂苷Rg1对慢性萎缩性胃炎大鼠Hedgehog信号通路的调控影响. *环球中医药* 2017; 10: 1428-1433 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2017.12.003]
- 24 王霞. 猫人参醇提取物对胃癌前病变大鼠干预的机制研究. 南京中医药大学 2014
- 25 李曙光, 彭涛, 赵轶峰, 杨永江, 黄迪. 穿心莲内酯体内诱导人胃癌BGC823细胞凋亡作用及机制探讨. *中华肿瘤防治杂志* 2013; 20: 656-660 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjct.2013.09.009]
- 26 黄婷婷, 周晓虹. 二参三草汤治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床观察及其对PTEN、ERK、AKT表达影响的研究. *中医药信息* 2016; 33: 49-52 [DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.2016.01.015]
- 27 韦玉娜, 覃潇, 郭亚蕾, 刘友章. 胃炎 I 号对慢性萎缩性胃炎的疗效及其分子机制. *中国实验方剂学杂志* 2013; 19: 276-279 [DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2006.46.060]

10.11653/syfy2013110276]

28 王炳予, 袁星星, 刘长发, 张雅丽. 丹芪祛瘀止痛颗粒对慢性萎缩性胃炎癌前病变大鼠PTEN、RUNX3基因甲基化的影响. 中华中医药学刊 2017; 35: 3121-3125 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.12.036]

29 苗莉莉, 杨振国, 王晓妍, 曹志群. 中药自拟方对慢性萎缩性胃炎癌前病变模型大鼠胃黏膜组织中c-myc、caspase-3表达的影响. 国际中医中药杂志 2016; 38: 724-727 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2016.08.015]

30 蒋文杰, 吴璐一, 陆嫒, 施征, 李璟. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的实验及临床研究进展. 上海针灸杂志 2013; 32: 229-232 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0957.2013.03.229]

31 江庆淇, 许文波, 杨丹红. 艾灸对大鼠胃粘膜血流量的影响及与胃肠激素的关系. 中国临床康复 2000; 4: 40-41

32 刘琼, 杨宗保, 王晨光, 龚安, 谢宇锋, 李长明, 汪文丽, 陈华. 艾灸“梁门”“足三里”穴对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞相关蛋白磷酸化水平的影响. 中医杂志 2014; 55: 2129-2133 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.24.016]

33 杨宗保, 王亚东, 常小荣, 王晨光, 刘密. 电针抑制慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞凋亡的作用机制研究. 中华中医药杂志 2016; 31: 3005-3008

34 杨跃平, 王建国, 邵雪辉, 戴洁. He-Ne激光对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜的影响. 生物医学工程学杂志 2005; 22: 926-929

35 邵雪辉, 王建国, 张晓丽, 杨跃平, 戴洁. 红外线对萎缩性胃炎大鼠PCNA及Bcl-2表达的影响. 北京生物医学工程 2012; 31: 87-89 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3208(2012)01.19]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为l/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{1/2}或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

Foxp3/Treg与ROR γ t/Th17失衡在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用

贾冠华, 游晶, 李静, 范晶华

贾冠华, 游晶, 范晶华, 昆明医科大学第一附属医院感染科 云南省昆明市 650032

李静, 昆明医科大学 云南省昆明市 650500

贾冠华, 研究生, 主要从事肝病的机制及临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81760111; 昆明医科大学研究生创新基金, No. 2018S103.

作者贡献分布: 本文综述由贾冠华完成; 李静与范晶华查阅部分资料; 游晶审核.

通讯作者: 游晶, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院感染科. jingyoukm@126.com
电话: 0871-65336015

收稿日期: 2019-03-04

修回日期: 2019-05-06

接受日期: 2019-05-20

在线出版日期: 2019-06-08

Role of Foxp3/Treg and ROR γ t/Th17 imbalance in chronic hepatitis B virus infection

Guan-Hua Jia, Jing You, Jing Li, Jing-Hua Fan

Guan-Hua Jia, Jing You, Jing-Hua Fan, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Jing Li, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81760111; Graduate Innovation Fund of Kunming Medical University, No. 2018S103.

Corresponding author: Jing You, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. jingyoukm@126.com

Received: 2019-03-04

Revised: 2019-05-06

Accepted: 2019-05-20

Published online: 2019-06-08

Abstract

A wide range of immune-mediated liver damage can be seen during infection with hepatitis B virus (HBV). Failure of HBV immune clearance leads to chronic hepatitis and greatly increases the risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Recently, there have been many studies on the relationship between the outcome of HBV infection and the immune status of patients. The immune response of T lymphocytes in HBV infection plays an important role, especially the imbalance of regulatory T cells (Treg)/Helper T cell 17 (Th17). The imbalance between the Treg and Th17 is an important mechanism of persistent HBV infection and inflammatory injury of the liver. To better reveal the underlying mechanisms, we systematically review the roles of Treg and Th17 and discuss the relationship between Treg and Th17 during HBV infection as well as the changes in the two related specific transcription factors, retinoid-related orphan nuclear receptor γ t (ROR γ t) and forkhead/winged helix family transcription factor 3 (Foxp3). The research on HBV immunotargeting therapy in recent years has suggested the role of Foxp3/Treg and ROR γ t/Th17 imbalance in HBV infection. Such findings provide new ideas for the treatment of chronic hepatitis B.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Forkhead/winged helix family transcription factor 3; Regulatory T cell; Retinoid-related orphan nuclear receptor γ t; Helper T cell 17; Hepatitis B virus; Imbalance

Jia GH, You J, Li J, Fan JH. Role of Foxp3/Treg and ROR γ t/Th17 imbalance in chronic hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 709-714
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/709.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.709>

摘要

在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染期间可见到广泛的免疫介导的肝损伤。HBV免疫清除的失败从而导致慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB),并大大增加肝硬化和肝细胞癌的风险。T淋巴细胞在HBV感染中的免疫反应起重要作用,尤其是调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)失衡的问题,二者的平衡失调是HBV持续感染与肝脏炎性损伤的重要机制。为了更好地揭示潜在的机制,在本综述中,我们系统地回顾了Treg和Th17,讨论了在HBV感染后Treg与Th17两者之间的关系,并对特异性转录因子维甲酸相关核孤儿受体 γ (retinoid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)和叉头/翅膀状螺旋转录因子3(forkhead/winged helix family transcription factor 3, Foxp3)两者之间的变化,随着近几年对HBV免疫靶向治疗研究的不断深入,Foxp3/Treg与ROR γ t/Th17的平衡似乎对HBV的感染至关重要,以此为契机可以为CHB的治疗提供新的思路。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 叉头/翅膀状螺旋转录因子3; 调节性T细胞; 维甲酸相关核孤儿受体 γ t; 辅助性T细胞17; 乙型肝炎病毒; 失衡

核心提要: 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染期间可见到广泛的免疫介导的肝损伤,随着近几年对HBV免疫靶向治疗研究的不断深入,叉头/翅膀状螺旋转录因子3/调节性T细胞与维甲酸相关核孤儿受体 γ t/辅助性T细胞17的平衡似乎对HBV的感染至关重要,以此为契机可以为慢性乙型肝炎的治疗提供新的思路。

贾冠华, 游晶, 李静, 范晶华. Foxp3/Treg与ROR γ t/Th17失衡在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用. *世界华人消化杂志* 2019; 27(11): 709-714
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/709.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.709>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是对人类的健康构成严重的威胁。当今全球大约有20亿人感染了HBV,全世界有超过3.7亿患者为慢性感染者。HBV是慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌的主要原因,每年有约100万人因肝硬化、肝细胞癌死亡^[1]。HBV感染后的临床结

果是多变的。成人中大多数HBV感染(急性或隐性)最终会自发恢复。大约5%的HBV感染者成为慢性感染,是肝硬化和肝细胞癌的重要危险因素。HBV感染结局是由于不同的CD4+T细胞反应,这是目前被认为在抗HBV治疗中免疫调节起关键作用^[2]。

HBV是一种重要的人类病原体,隶属于嗜肝DNA病毒科正嗜肝DNA病毒属,通过逆转录的方式进行复制的核糖核酸,HBV包括一个包膜和一个含有部分双链的核衣壳。从基因组结构及编码蛋白来看,HBV是由不完全的环状双链DNA组成,HBV基因组中有4个开放读码框均位于长链,分别是S区、C区、P区、X区来表达;当HBV进入肝细胞后,包膜脱落,核衣壳进入细胞核,部分双链松弛的环状DNA被修复,行成共价闭合的环状DNA(cccDNA);之后cccDNA与染色质结合后被逆转录成前体RNA,继续在细胞核中复制乙型肝炎病毒,因此就目前治疗手段HBV很难从肝脏内完全清除^[3]。但有研究发现^[4]慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的致病因素是免疫系统的紊乱或失衡引起的CD4+T细胞通过释放不同的细胞因子,产生两个亚群即(regulatory T cell, Treg)和CD4+辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17),近年来,Th17/Treg平衡在CHB患者中的研究越来越多,有研究表明^[5,6]Th17和Treg及其特异性转录因子维甲酸相关核孤儿受体 γ (retinoid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)和叉头/翅膀状螺旋转录因子3(forkhead/winged helix family transcription factor 3, Foxp3)在炎症性疾病治疗中可作为免疫稳态的关键调节因子。ROR γ t是促进Th17分化的最特异性转录因子,而Foxp3是Treg特异性转录因子。许多研究发现^[7],在Treg和Th17之间存在不平衡,两者之间的失衡与慢性炎症、自身免疫性疾病和癌症的发展密切相关。Treg和Th17失衡可能是引起CHB发病的免疫因素。

1 Foxp3/Treg

1.1 Treg Treg细胞以及其他T细胞亚群,通过刺激胸腺自身抗原这些Treg被称为胸腺Treg细胞或天然Treg细胞。Sakaguchi等^[8]和Takahashi等^[9]发现了一个具有强效抑制活性的CD4+T细胞亚群可以表达CD25并将这些CD4+CD25+细胞称为Treg。后来,他们发现这些细胞表达了高水平的FOXP3,CD4+CD25+T细胞可以转化为Treg表型并特异性表达FOXP3^[10]。CD4+CD25+Treg细胞是CD4+T细胞的谱系,其特征在于TGF- β 的产生和转录因子FoxP3的表达。Treg细胞通过细胞接触和细胞分泌抑制细胞因子如IL-10, TGF- β 和IL-35而表现出免疫抑制和自身免疫耐受功能^[11]。维持Treg抑制功能需要转录因子Foxp3的表达,其功能本身是由多种翻译后调节修饰,

Treg谱系稳定性也取决于Treg细胞特异性CPG低甲基化模式T细胞受体刺激诱导^[12]。Treg细胞是免疫应答负调节的重要组成部分, 维持免疫平衡和免疫耐受^[13]。通过限制肝脏免疫应答或抑制保护性T细胞, 从而促进HBV复制和存活, Treg细胞反应可能是导致HBV持续感染的免疫机制^[14]。

1.2 Foxp3 Foxp3是一种转录因子, 属于该家族叉头盒(FOX)蛋白质。FOX蛋白首先是在果蝇胚胎中被发现^[15], 将其定位于细胞核调节基因表达。所有家庭成员有一个叉头(FKH)域, 作为转录激活因子或抑制因子。FOX的FKH结构域可以调节转录大约700个基因。Foxp3最初被发现是开发中的主要调节器和Treg的功能^[16]。已经在免疫环境中广泛发现了Foxp3的表观遗传修饰, 包括甲基化, 乙酰化和磷酸化。在Treg稳定性中起到正面和负面作用Treg特异性去甲基化区域是高度保守的CpG基序和保守的非编码序列^[17], Foxp3的乙酰化, 可以准确定量通过邻近连接测定^[18], 是一种稳定的Treg修饰^[19]。相反, 表观遗传修饰磷酸化, 介导了Treg的不稳定性, 在存在磷酸化诱导物Pim-2激酶的情况下, Treg减少了Foxp3的表达和抑制功能^[20]。翻译后修饰和Foxp3的外源调控共同决定了Treg的稳定性, 前者改变其质量, 而后者使其表达水平波动^[21]。

高迁移率族蛋白-1维持了CHB感染患者的Treg稳定性, 这降低了对HBV的免疫力, 通过减少Treg自噬来激活特异性抗HBV免疫^[22]。

2 ROR γ t/Th17

2.1 Th17 二十年前发现了白介素17(Interleukin-17, IL-17)及其在免疫中的潜在作用^[23], 然后Th17细胞在2005年被定义为T辅助细胞的独立谱系^[24,25]。Th17细胞是分化簇CD4+Th细胞的子集, 其特征产生以下细胞因子: 白细胞介素IL-17, IL-21, IL-22, IL-26和肿瘤坏死因子。Th17细胞代表促炎细胞亚型, Th17细胞的形成, 发育和功能不同于Th1和Th2细胞^[23,24]。当幼稚CD4+T细胞在抗原活化过程中暴露于转化生长因子TGF- β 和IL-6时, 在Th17细胞分化过程中起着至关重要的初始作用, Th17细胞特异性转录因子是ROR γ t^[24]。

Th17细胞和Th17相关细胞因子具有诱导肝细胞损伤或保肝作用^[26]。Th17细胞已被证明在许多肝脏疾病中发挥作用, 包括酒精性肝病, 原发性胆汁性肝硬化和CHB^[27,28]。CHB患者存在免疫紊乱或失衡, 辅助CD4+T细胞可通过释放Treg和Th17来协调宿主进行免疫应答^[29]。

Th17细胞主要基于IL-17的产生和ROR γ t转录因子的存在而区别于其他T细胞。Th17驱动的免疫反应被证明在急性HBV感染的发病机制中起重要作用, 并且加

剧了CHB的炎症进展, 而且由Th17衍生的细胞因子的促炎活性导致肝细胞的持续损伤^[30]。

2.2 ROR γ t 核激素受体的ROR家族通常包含三个不同的成员: ROR α , ROR β 和ROR γ 。虽然ROR γ mRNA存在于各种外周组织中, 但其表达同型ROR γ t仅限于淋巴组织和某些类型的淋巴样细胞。ROR γ t被认为是Th17谱系的主转录因子, 已有一些研究开始对ROR γ t/Th17轴可以作为潜在抑制剂进行试验^[31]。有研究说明^[32]TMP778和TMP920被鉴定为ROR γ t的反向激动剂。两种分子都是通过分化的Th17细胞有效抑制Th17细胞的产生和IL-17的体外分泌。

ROR γ t的翻译后修饰机制, 包括乙酰化和泛素化^[33]。ROR γ t是一种核受体和转录因子, 研究证明^[34]氧固醇和时钟基因之间的联系使ROR γ t成为连接免疫的潜在节点来调控两者之间的新陈代谢和昼夜节律。随着免疫学的不断扩展, ROR γ t可以作为一个调控靶点对HBV形成新的治疗思路。

3 Treg与Th17失衡在慢性HBV感染中的作用

如上所述, Treg和Th17细胞是重要的CD4+T细胞亚群, 其在炎症期间发育相关并且功能上相互作用。最近的报道证明了他们的密切互动和过渡。因此, Treg和Th17细胞之间存在平衡。由于Treg和Th17细胞之间的平衡在HBV的发病机制中很重要。

许多研究^[35-37]发现, Treg和Th17细胞之间的不平衡与慢性炎症, 自身免疫性疾病和癌症的发展密切相关。Su等^[38]发现Treg的增加低于患有低至中度CHB的患者中的Th17细胞, 其导致Treg/Th17细胞比例降低。严重CHB患者的Tregs频率显著增加, 而Th17细胞的频率略有增加, 导致Treg/Th17细胞比例增加。Treg/Th17的平衡在介导抗HBV治疗的免疫应答中起重要作用, 研究表明Th17细胞及其相关细胞因子与肝脏炎症程度呈正相关, 并参与肝损伤过程和HBV的清除^[28]。因此观察Treg/Th17比值的变化可为观察宿主和抗病毒治疗的免疫状态提供参考^[1]。Th17和Treg细胞在免疫应答中是相互作用的。在HBV感染期间, Treg细胞通过Treg细胞的细胞毒性或通过抑制性细胞因子如IL-10, TGF- β 或IL-35来抑制Th17细胞。Treg细胞的消耗会增强Th17细胞反应, 导致更严重的肝损伤^[39]。越来越多的证据表明Treg细胞也会上调Th17细胞相关促炎细胞因子的产生, 主要是IL-17和IL-22^[40,41]。HBV感染的患者存在Th17/Treg失衡, 并且Treg/Th17比值与炎症程度呈负相关, 因此Th17和Treg细胞之间的平衡可能是免疫稳态的关键指标, 其至少部分地反映了促炎症和抗炎过程之间的平衡。总之, Th17/Treg比率可能是评估疾病严重程度的有用标志物。

ROR γ t、FoxP3分别作为Th17和Treg的特异性转录因子也可能是HBV感染和免疫反应的调节靶点. 高浓度的TGF- β 在幼稚CD4+T细胞中诱导FoxP3表达, 促使其分化为Treg细胞^[11]. 相反,TGF- β 加IL-6或IL-21诱导表达ROR γ t的信号转导和转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription 3, STAT3), 促进Th17细胞分化^[42]. IL-21通过调节TGF- β 信号传导抑制FoxP3表达并促进Th17细胞分化^[43]. 维生素A代谢产物ROR γ t是TGF- β 介导的Treg细胞分化的关键调节因子, 通过直接抵抗IL-6的活性来抑制Th17细胞分化. IL-2与TGF- β 一起可以驱动Treg细胞分化, IL-2通过STAT5依赖性途径抑制Th17细胞分化^[44]. 一些研究^[2]还表明, Foxp3参与了CHB的发病机制, 而且CHB患者中Foxp3的mRNA表达水平增加. 表明Foxp3表达增加与疾病预后不良有关. 最近的一项研究表明^[45], Th17/Treg细胞的相互分化也受TEAD转录因子TAZ和TEAD1的调节. 由Th17细胞表达的TAZ充当ROR γ t的辅因子, 并使Foxp3不稳定, 而由Treg细胞表达的TEAD1隔离TAZ.

由于Th17和Treg细胞的分化受共享和不同细胞因子的相互调节, 并且由于每个亚组在某些炎症条件下可以转化为另一种, 因此Th17/Treg平衡在许多自身免疫疾病中起着至关重要的作用^[46]. 实际上, 患有类风湿性关节炎, 牛皮癣, 多发性硬化症和炎症性肠病的患者的Th17/Treg比率增加. 其中, 从Th17/Treg平衡的角度对类风湿性关节炎进行了广泛的研究. 类风湿性关节炎的特征在于关节滑膜的慢性炎症, 其导致骨和软骨的破坏. Th17细胞被认为是通过激活炎症关节内许多细胞类型(包括巨噬细胞, 树突状细胞和滑膜细胞)引发炎症的发病机制的主要驱动因素^[33]. 累积的证据表明, Th17/Treg平衡是驱动自身免疫性疾病的致病机制的基础. 在纠正平衡的治疗方法已被证明是有效的, 并已被批准用于治疗类风湿性关节炎, 牛皮癣, 牛皮癣和银屑病关节炎, 强直性脊柱炎, 系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病. 例如在使用单克隆抗体中和Th17相关细胞因子(包括IL-6, TNF- α , IL-17和IL-23)的治疗方法已经非常成功^[43]. 还有抗人IL-6R的单克隆抗体通过降低Th17但增加类风湿性关节炎患者的Treg细胞水平来影响Th17/Treg细胞的比例^[47]. 此外, 正在开发针对使用小分子靶向ROR γ t, STAT3, Foxp3和Foxo1的疗法. 地高辛是ROR γ t的抑制剂, 通过降低Th17/Treg比率, 改善了胶原诱导的关节炎^[48]. 因此在CHB的治疗中开拓新的思路, 新的靶点, 通过抑制ROR γ t/FoxP3, 降低Th17/Treg比率使之达到免疫状态的平衡, ROR γ t/Foxp3比率可能代表潜在的预后标志物. Treg和Th17细胞之间的相互作用直接影响它们的平衡. 因此, Treg和Th17细胞之间的平衡不仅对指示肝损伤的

严重程度具有重要意义, 而且具有潜在的治疗价值.

4 结论

目前HBV感染仍是危害人类健康的重要因素, 使HBV感染者患肝硬化、肝癌的风险大大增加. Th17/Treg的失衡对许多慢性炎性和自身免疫性疾病的发生、发展和转归均具有重要影响, 而且Th17/Treg的平衡对人体正常的免疫应答、促炎和抗炎都具有重要作用. Th17/Treg平衡的靶向治疗性修饰以及功效方面取得了进展, ROR γ t/Foxp3比率也可能作为潜在的衡量治疗预后的标志物, 但目前的机制尚未研究清楚. 因此通过继续研究Treg和Th17细胞之间的相互作用实现对HBV的彻底清除, 以及CHB的完全治愈提供了新的思路.

5 参考文献

- 1 Yang X, Li J, Liu J, Gao M, Zhou L, Lu W. Relationship of Treg/Th17 balance with HBeAg change in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving telbivudine antiviral treatment: A longitudinal observational study. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e7064 [PMID: 28591041 DOI: 10.1097/MD.0000000000007064]
- 2 Xia Y, Jin X, Yu X, Li X, Du B, Liu Z, Shi Y, Li N, Zhang S. Expression profiles of transcription factors for special CD4+ T-cell subsets in peripheral blood mononuclear cells from patients with hepatitis B virus infection. *Medicine* (Baltimore) 2018; 97: e11438 [PMID: 30045265 DOI: 10.1097/MD.00000000000011438]
- 3 Suk-Fong Lok A. Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched. *Hepatol Commun* 2018; 3: 8-19 [PMID: 30619990 DOI: 10.1002/hep4.1281]
- 4 Wang M, Chen F, Wang J, Zeng Z, Yang Q, Shao S. Th17 and Treg lymphocytes in obesity and Type 2 diabetic patients. *Clin Immunol* 2018; 197: 77-85 [PMID: 30218707 DOI: 10.1016/j.clim.2018.09.005]
- 5 Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006; 126: 1121-1133 [PMID: 16990136 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.035]
- 6 Banham AH, Powrie FM, Suri-Payer E. FOXP3+ regulatory T cells: Current controversies and future perspectives. *Eur J Immunol* 2006; 36: 2832-2836 [PMID: 17051620 DOI: 10.1002/eji.200636459]
- 7 涂琛, 游晶, 刘怀鄂, 陈红英, 洪敏, 刘子杰, 姜鸣. 乙型肝炎肝硬化患者辅助性T淋巴细胞17和调节性T淋巴细胞及维甲酸相关核孤儿受体 γ t和叉状头/翅膀状螺旋转录因子3 mRNA表达水平的变化及其临床意义研究. *中国全科医学* 2016, 19: 2130-2134 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.18.004]
- 8 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Pillars article: immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1995. *J Immunol* 2011; 186: 3808-3821 [PMID: 21422251]
- 9 Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, Mak TW, Sakaguchi S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)/CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2000; 192: 303-310 [PMID: 10899917]
- 10 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell

- development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061 [PMID: 12522256 DOI: 10.1126/science.1079490]
- 11 Walker MR, Kasprowicz DJ, Gersuk VH, Benard A, Van Landeghen M, Buckner JH, Ziegler SF. Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1437-1443 [PMID: 14597769 DOI: 10.1172/JCI19441]
 - 12 Deng G. Tumor-infiltrating regulatory T cells: origins and features. *Am J Clin Exp Immunol* 2018; 7: 81-87 [PMID: 30498624]
 - 13 Cepika AM, Sato Y, Liu JM, Uyeda MJ, Bacchetta R, Roncarolo MG. Tregopathies: Monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1679-1695 [PMID: 30527062 DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.026]
 - 14 Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Janssen HL. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 41: 771-778 [PMID: 15791617 DOI: 10.1002/hep.20649]
 - 15 Jia H, Qi H, Gong Z, Yang S, Ren J, Liu Y, Li MY, Chen GG. The expression of FOXP3 and its role in human cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1871: 170-178 [PMID: 30630091 DOI: 10.1016/j.bbcan.2018.12.004]
 - 16 Weinberg SE, Singer BD, Steinert EM, Martinez CA, Mehta MM, Martinez-Reyes I, Gao P, Helmin KA, Abdala-Valencia H, Sena LA, Schumacker PT, Turka LA, Chandel NS. Mitochondrial complex III is essential for suppressive function of regulatory T cells. *Nature* 2019; 565: 495-499 [PMID: 30626970 DOI: 10.1038/s41586-018-0846-z]
 - 17 Zhuo C, Li Z, Xu Y, Wang Y, Li Q, Peng J, Zheng H, Wu P, Li B, Cai S. Higher FOXP3-TSDR demethylation rates in adjacent normal tissues in patients with colon cancer were associated with worse survival. *Mol Cancer* 2014; 13: 153 [PMID: 24938080 DOI: 10.1186/1476-4598-13-153]
 - 18 Jiao J, Han R, Hancock WW, Beier UH. Proximity Ligation Assay to Quantify Foxp3 Acetylation in Regulatory T Cells. *Methods Mol Biol* 2017; 1510: 287-293 [PMID: 27761829 DOI: 10.1007/978-1-4939-6527-4_21]
 - 19 Kumar S, Naqvi RA, Ali R, Rani R, Khanna N, Rao DN. CD4+CD25+ T regs with acetylated FoxP3 are associated with immune suppression in human leprosy. *Mol Immunol* 2013; 56: 513-520 [PMID: 23911408 DOI: 10.1016/j.molimm.2013.04.015]
 - 20 Deng G, Nagai Y, Xiao Y, Li Z, Dai S, Ohtani T, Banham A, Li B, Wu SL, Hancock W, Samanta A, Zhang H, Greene MI. Pim-2 Kinase Influences Regulatory T Cell Function and Stability by Mediating Foxp3 Protein N-terminal Phosphorylation. *J Biol Chem* 2015; 290: 20211-20220 [PMID: 25987564 DOI: 10.1074/jbc.M115.638221]
 - 21 Qiu R, Zhou L, Ma Y, Zhou L, Liang T, Shi L, Long J, Yuan D. Regulatory T Cell Plasticity and Stability and Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018 [PMID: 30449014 DOI: 10.1007/s12016-018-8721-0]
 - 22 Cheng LS, Li J, Liu Y, Wang FP, Wang SQ, She WM, Wu SD, Qi XL, Zhou YP, Jiang W. HMGB1-induced autophagy: a new pathway to maintain Treg function during chronic hepatitis B virus infection. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131: 381-394 [PMID: 28082516 DOI: 10.1042/CS20160704]
 - 23 Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, Cohen JL, Spriggs MK. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *J Immunol* 2011; 187: 4392-4402 [PMID: 22013205]
 - 24 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-1132 [PMID: 16200070 DOI: 10.1038/ni1254]
 - 25 Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141 [PMID: 16200068 DOI: 10.1038/ni1261]
 - 26 Bao S, Zheng J, Shi G. The role of T helper 17 cells in the pathogenesis of hepatitis B virus-related liver cirrhosis (Review). *Mol Med Rep* 2017; 16: 3713-3719 [PMID: 28731149 DOI: 10.3892/mmr.2017.7044]
 - 27 Ge J, Wang K, Meng QH, Qi ZX, Meng FL, Fan YC. Implication of Th17 and Th1 cells in patients with chronic active hepatitis B. *J Clin Immunol* 2010; 30: 60-67 [PMID: 19756987 DOI: 10.1007/s10875-009-9328-2]
 - 28 Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, Fu JL, Shi F, Shi M, Wang HF, Wang FS. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 81-91 [PMID: 19842207 DOI: 10.1002/hep.23273]
 - 29 Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 821-852 [PMID: 17201677 DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557]
 - 30 Parfieniuk-Kowerda A, Jaroszewicz J, Flisiak R. Immune regulation and viral diversity as correlates of natural and treatment induced immune control in persistent hepatitis B virus (HBV) infection. *Clin Exp Hepatol* 2015; 1: 35-38 [PMID: 28856253 DOI: 10.5114/ceh.2015.51805]
 - 31 Cook DN, Kang HS, Jetten AM. Retinoic Acid-Related Orphan Receptors (RORs): Regulatory Functions in Immunity, Development, Circadian Rhythm, and Metabolism. *Nucl Receptor Res* 2015; 2 [PMID: 26878025 DOI: 10.11131/2015/101185]
 - 32 Xiao S, Yosef N, Yang J, Wang Y, Zhou L, Zhu C, Wu C, Baloglu E, Schmidt D, Ramesh R, Lobera M, Sundrud MS, Tsai PY, Xiang Z, Wang J, Xu Y, Lin X, Kretschmer K, Rahl PB, Young RA, Zhang Z, Hafler DA, Regev A, Ghosh S, Marson A, Kuchroo VK. Small-molecule ROR γ t antagonists inhibit T helper 17 cell transcriptional network by divergent mechanisms. *Immunity* 2014; 40: 477-489 [PMID: 24745332 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.04.004]
 - 33 Fasching P, Stradner M, Graninger W, Dejaco C, Fessler J. Therapeutic Potential of Targeting the Th17/Treg Axis in Autoimmune Disorders. *Molecules* 2017; 22 [PMID: 28098832 DOI: 10.3390/molecules22010134]
 - 34 Eberl G. ROR γ t, a multitask nuclear receptor at mucosal surfaces. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 27-34 [PMID: 27706126 DOI: 10.1038/mi.2016.86]
 - 35 Li J, Qiu SJ, She WM, Wang FP, Gao H, Li L, Tu CT, Wang JY, Shen XZ, Jiang W. Significance of the balance between regulatory T (Treg) and T helper 17 (Th17) cells during hepatitis B virus related liver fibrosis. *PLoS One* 2012; 7: e39307 [PMID: 22745730 DOI: 10.1371/journal.pone.0039307]
 - 36 Zhang GL, Xie DY, Lin BL, Xie C, Ye YN, Peng L, Zhang SQ, Zhang YF, Lai Q, Zhu JY, Zhang Y, Huang YS, Hu ZX, Gao ZL. Imbalance of interleukin-17-producing CD4 T cells/regulatory T cells axis occurs in remission stage of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 513-521 [PMID: 23215950 DOI: 10.1111/jgh.12082]
 - 37 Amedei A, Munari F, Bella CD, Niccolai E, Benagiano M, Bencini L, Cianchi F, Farsi M, Emmi G, Zanotti G, de Bernard M, Kundu M, D'Elia MM. Helicobacter pylori secreted peptidyl prolyl cis, trans-isomerase drives Th17 inflammation in gastric adenocarcinoma. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 303-309 [PMID: 23054412 DOI: 10.1007/s11739-012-0867-9]
 - 38 Su ZJ, Yu XP, Guo RY, Ming DS, Huang LY, Su ML, Deng Y,

- Lin ZZ. Changes in the balance between Treg and Th17 cells in patients with chronic hepatitis B. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76: 437-444 [PMID: 23747030 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.026]
- 39 Cheng LS, Liu Y, Jiang W. Restoring homeostasis of CD4+ T cells in hepatitis-B-virus-related liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10721-10731 [PMID: 26478664 DOI: 10.3748/wjg.v21.i38.10721]
- 40 Pandiyan P, Conti HR, Zheng L, Peterson AC, Mathern DR, Hernandez-Santos N, Edgerton M, Gaffen SL, Lenardo MJ. CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells promote Th17 cells in vitro and enhance host resistance in mouse *Candida albicans* Th17 cell infection model. *Immunity* 2011; 34: 422-434 [PMID: 21435589 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.002]
- 41 Lin S, Yang X, Liang D, Zheng SG. Treg cells: a potential regulator for IL-22 expression? *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 474-480 [PMID: 24551268]
- 42 Cho J, Kim S, Yang DH, Lee J, Park KW, Go J, Hyun CL, Jee Y, Kang KS. Mucosal Immunity Related to FOXP3+ Regulatory T Cells, Th17 Cells and Cytokines in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Korean Med Sci* 2018; 33: e336 [PMID: 30584414 DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e336]
- 43 Lee GR. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 29510522 DOI: 10.3390/ijms19030730]
- 44 Li Y, Liu X, Wang W, Wang S, Zhang J, Jiang S, Wang Y, Li L, Li J, Zhang Y, Huang H. Low-dose IL-2 expands CD4+ regulatory T cells with a suppressive function in vitro via the STAT5-dependent pathway in patients with chronic kidney diseases. *Ren Fail* 2018; 40: 280-288 [PMID: 29619880 DOI: 10.1080/0886022X.2018.1456462]
- 45 Geng J, Yu S, Zhao H, Sun X, Li X, Wang P, Xiong X, Hong L, Xie C, Gao J, Shi Y, Peng J, Johnson RL, Xiao N, Lu L, Han J, Zhou D, Chen L. The transcriptional coactivator TAZ regulates reciprocal differentiation of TH17 cells and Treg cells. *Nat Immunol* 2017; 18: 800-812 [PMID: 28504697 DOI: 10.1038/ni.3748]
- 46 Singh B, Summers KL, Kerfoot SM. Novel regulatory Th17 cells and regulatory B cells in modulating autoimmune diseases. *Cell Immunol* 2018 [PMID: 30249342 DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.09.002]
- 47 Li S, Wu Z, Li L, Liu X. Interleukin-6 (IL-6) Receptor Antagonist Protects Against Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2113-2118 [PMID: 27322646]
- 48 Lee J, Baek S, Lee J, Lee J, Lee DG, Park MK, Cho ML, Park SH, Kwok SK. Digoxin ameliorates autoimmune arthritis via suppression of Th17 differentiation. *Int Immunopharmacol* 2015; 26: 103-111 [PMID: 25819229 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.03.017]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



药物性肝损害病因及诊治研究进展

简鸣, 阳学风, 周爽, 皮益苑, 雷小勇

简鸣, 周爽, 皮益苑, 雷小勇, 南华大学药物药理研究所 湖南省衡阳市 421001

阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

简鸣, 在读硕士研究生, 研究方向为药理学.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81373465; 湖南省自然科学基金省市联合基金, No. 2016JJ5010; 湖南省卫生计生委科研课题, No. A2017015.

作者贡献分布: 本文综述由简鸣完成; 周爽与皮益苑协助本文撰写; 雷小勇与阳学风指导与审校.

通讯作者: 雷小勇, 教授, 421001, 湖南省衡阳市蒸湘区常胜西路28号, 南华大学药物药理研究所. 1622214323@qq.com
电话: 0734-8281408

收稿日期: 2019-04-16

修回日期: 2019-05-10

接受日期: 2019-05-24

在线出版日期: 2019-06-08

Etiology, diagnosis, and treatment of drug induced liver injury

Ming Jian, Xue-Feng Yang, Shuang Zhou, Yi-Yuan Pi, Xiao-Yong Lei

Ming Jian, Shuang Zhou, Yi-Yuan Pi, Xiao-Yong Lei, Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Nanhua Hospital, Nanhua University, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465; Hunan Provincial Natural Science Province Joint Fund, No. 2016JJ5010; Research topics of Hunan Provincial Health Family Planning Commission, No. A2017015.

Corresponding author: Xiao-Yong Lei, Professor, Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, 28 Changsheng West Road, Xiangxiang District, Hengyang 421001, Hunan Province, China. 1622214323@qq.com

Received: 2019-04-16

Revised: 2019-05-10

Accepted: 2019-05-24

Published online: 2019-06-08

Abstract

Drug induced liver injury (DILI) is a common adverse effect in clinical practice, which can cause acute liver failure and even threaten the life. Currently, there are over 1000 commonly used drugs that are clearly capable of causing DILI, which has become a world medical safety issue of great concern. This article reviews the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of DILI, with an aim to provide a reference for prevention and prognosis and further research of this disease.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Drug induced liver injury; Etiology; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

Jian M, Yang XF, Zhou S, Pi YY, Lei XY. Etiology, diagnosis, and treatment of drug induced liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 715-720

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/715.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i11.715>

摘要

药物性肝损害(drug induced liver injury, DILI)是临床常见的一种药物不良反应, 严重会引起急性肝衰竭甚至危及生命. 目前常用且明确可以引起DILI的药物已经超过1000种, 已经成为当今一项重点关注的世界医疗安全问题. 本文对DILI发病因素、发病机制, 诊断和治疗方法进行了综述, 为改善DILI的预防和预后提供参考.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 药物性肝损害; 病因; 发病机制; 诊断; 治疗

核心提要: 药物性肝损害(drug induced liver injury, DILI)是临床常见的一种药物不良反应, 严重程度从轻度血清转氨酶升高到可发展为急性肝衰竭。本文综述了DILI的病因、发病机制、诊断及治疗, 以期能对改善DILI的预防治疗提供参考。

简鸣, 阳学风, 周爽, 皮益苑, 雷小勇. 药物性肝损害病因及诊治研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(11): 715-720

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/715.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.715>

0 引言

药物性肝损害(drug induced liver injury, DILI)是一种在药物使用过程中因药品本身及其代谢产物引起的肝脏毒性反应或机体对药物及其代谢产物发生过敏反应所导致的肝脏毒性损害。一般将其分为可预测的固有型肝损害和不可预测的特异型肝损害两类。作为发生在肝脏的一种较为常见且严重的药物不良反应, DILI一直是医生在治疗疾病时需要面对的最具有挑战性的难题。相关流行病学研究显示^[1], DILI的年发病率为每十万居民中有14-19例, 占整个药物不良反应的10%-15%, 死亡病例数量已位居世界第五位。在美国和欧洲一些国家, DILI已经超过病毒性肝炎成为ALF发生的主要原因^[2]。DILI的发生受诸多因素影响, 发病机制复杂, 发病率难以确定, 缺乏特异性的诊断治疗方法。本文综合相关文献, 重点介绍DILI的发病因素、诊断标准和治疗方法, 以加强对DILI的认识, 提高诊疗水平。

1 DILI发病机制

DILI不是单一的疾病, 主要表现为多种作用机制的前后或共同作用。目前对于DILI的作用机制主要分为两类: 固有型肝损害和特异型肝损害。

1.1 固有型肝损害 又称中毒性肝损害, 一般是由药物本身及其毒性代谢产物引起。在肝脏CYP450作用下, 药物转化生成亲电子基、氧自由基等活性代谢产物, 造成肝细胞膜脂质过氧化, 破坏细胞骨架, 导致线粒体损伤, 损害程度与药物剂量大小紧密相关。常见的代表药物有对乙酰氨基酚^[3], 这类病例中大约有一半是由于过量服用造成。因此由其引起的死亡在很大程度上是可以预防的。

1.2 特异型肝损害 一般有免疫系统和炎症介质的参与, 可将其分为两种亚型即代谢特异型和免疫特异型。表现为药物代谢产物改变与肝细胞蛋白质结合形成新抗原, 启动机体细胞免疫或体液免疫而导致肝损伤。存

在个体差异, 大多数病例是轻微的自限性损伤, 主要表现为停药可恢复, 不可预测, 动物实验模型无法复制, 与用药剂量无关。特定的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因型与特定的药物之间存在许多关联, 例如阿莫西林-克拉维酸是诱导特异型药物肝损害的常见原因, 研究表明与HLA I类和II类等位基因相关, 为免疫介导的肝损伤^[4]。

2 DILI发病因素

多因素机制是DILI发病的基础。近年来关于DILI发病因素的研究有很多, 主要分为药物、宿主和环境相关的三个方面。

2.1 药物因素

2.1.1 药物相互作用: 联合用药是发生DILI的重要原因。亲脂性药物和一些外源性物质可以显著刺激肝药酶的合成, 从而增强肝脏对其他药物的代谢能力, 可能造成DILI的发生率和致癌率增长。有数据证明, 亲脂性药物是DILI的强风险因素, 目前已知的能导致肝损伤的亲脂性药物已经超过两百种(如苯妥英钠)^[5]。一些药物则能通过抑制肝药酶活性从而延缓其他药物的代谢, 并增强这种药物的药理作用。研究显示^[6], 丙戊酸通过抑制拉莫三嗪的葡萄糖醛酸化而延长拉莫三嗪的半衰期, 肝毒性发生风险增加。

2.1.2 药物浓度与疗程: 高浓度药物的服用易发生肝损伤, 相关研究发现^[7], 用量>50 mg/d药物的DILI的病例占所有特异性DILI的77%。如对乙酰氨基酚引发肝损害一般是由于过量服药超过体内谷胱甘肽还原能力, 代谢产物积累引发肝细胞坏死。疗程长的药物如维生素A长期低剂量服用可导致严重肝损伤^[8]。

2.2 宿主因素

2.2.1 代谢基因多态性: 部分研究认为DILI的发生风险与个体差异密切相关。机体遗传基因的变异可使得体内药物代谢酶如N-乙酰转移酶2、肝脏P₄₅₀酶等酶系呈现多态性而导致药物代谢能力的个体差异产生, 这种差异能够直接影响机体对特定药物的敏感性强弱、药物的作用机制和不良反应的发生及严重程度。例如^[9]体内N-乙酰转移酶2水平较低时, 异烟肼的代谢产物乙酰肼可以被CYP450进一步代谢生成毒性产物, 若N-乙酰转移酶2水平正常, 则会代谢生成毒性较小的产物, 不易发生DILI。这种个体差异导致的肝损伤在不同地域和种族人群的药物代谢能力、疾病易感性与致癌率上都有所体现。

2.2.2 HLA基因多态性: HLA基因编码是人类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的基因簇, 具有抗原识别和免疫功能, 在改变特异型DILI发病风险中起到了重要作用。调查研究显示HLA-I、

II类基因能够诱导某些DILI^[10]。机体内特定的HLA基因型与特定的药物存在许多关联, 例如^[11]抗菌药阿莫西林克拉维酸钾与HLA基因编码是导致特异型DILI的常见原因, 携带HLA-DRB1*1501的患者服用阿莫西林克拉维酸钾有较高几率发生肝损害; HLA-B*5701已被证实常见于氟氯西林诱导的DILI患者体内。

2.2.3 年龄与性别: 年龄已经被证实是DILI发生的危险因素^[12], 但一般仅适用于特定药物。如儿童DILI发生率较低, 但合用丙戊酸与阿司匹林时肝毒性风险增加。50岁以上人群合用异烟肼与阿莫西林增加DILI发病率。DILI是否进展为严重肝损伤具有一定性别差异, 研究显示女性患DILI的风险并未显著高于男性, 但更容易发展为急性肝衰竭。在对771名西班牙DILI患者的研究中发现, 64%发展为ALF的患者为女性^[13]。

2.2.4 原发疾病: 糖尿病和潜在的肝脏慢性疾病均是发生严重DILI的独立危险因素, 这可能与药物代谢动力学受损, 肝脏CYP₄₅等代谢酶和药物清除率改变, 药物代谢异常有关^[14]。

2.3 环境因素

2.3.1 饮食类型: 长期高脂与高碳水化合物的饮食会改变CYP450表达, 引起脂肪氧化增多, 自由基大量生成, 导致组织损伤而影响细胞代谢, 产生肝脏毒性发生肝损伤。

2.3.2 营养状况与饮酒: 机体缺乏营养和饮酒都会导致体内如谷胱甘肽等具有保护作用分子减少, 增加对DILI的易感性^[15]。研究显示营养状况差的患者服用抗结核药后肝损害程度更加严重。营养过剩引起的肥胖是DILI的重要危险因素, 肥胖容易患上各种肝脏疾病影响药物代谢。

3 DILI诊断

由于缺乏特异的生物标志物, DILI的发生与相关致病药物联系隐秘不易检出。DILI的诊断主要是通过详细的临床病史、生化检测和肝活检等方面分析, 一方面是要排除肝病产生的其他原因, 另一方面是要将药物和肝病联系起来。目前国际上达成共识根据生化指标变化将肝损害分为胆汁淤积型、肝细胞型和混合型, 通过血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)与碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的比值 $R = (ALT/ULN)/(ALP/ULN)$ 得出 $ALT \geq 3 \times ULN$ 且 $R \geq 5$ 为肝细胞损伤型, $ALP \geq 2 \times ULN$ 且 $R \leq 2$ 为胆汁淤积型肝损伤, $ALT \geq 3 \times ULN$ 、 $ALP \geq 2 \times ULN$ 且 $2 < R < 5$ 为混合型肝损伤。这在制定DILI治疗方案时具有参考意义^[16]。

3.1 国外诊断标准 1978年日本“药物与肝脏”研究会的以变态反应作为发生机制的诊断标准与1981年提出的Naranjo不良反应量表法(adverse drug reactions probability scale, NADRPS)作为最早提出的诊断标准^[17]。前者仅适

用于过敏反应导致的DILI, 后者虽简单可行, 但仅用于诊断非特异型肝损伤, 灵敏性低, 两者均具有一定的局限性。1988年提出的“急性DILI欧洲共识会议诊断标准”, 对患者病情、症状, 所用药物等因素进行临床量化分析, 此诊断标准实际操作较为繁琐^[18]。1993年国际共识会议上通过对此标准改良, 提出了Roussel Uclaf因果关系评估法(the roussel uclaf causality assessment method, RUCAM), 此标准是第一个专为肝脏损伤设计的CAM, 也是目前全球最常用的DILI评估工具。1997年, Maria通过在RUCAM标准进行了简化, 制定的Maria and Victorino(M and V)标准具有更强的操作性, 但其对潜伏期长、慢性肝损伤和胆汁淤积性肝损伤的诊断结果符合率较低。刘建锋等^[19]在对256例DILI患者的回顾性分析研究中发现, 相比于RUCAM评分标准诊断符合率达到97.3%, Maria诊断标准符合率只有43.7%。2004年DDW日本会议通过对RUCAM评分系统进行改进, 包括服药后发病时间、联合用药和肝外疾病等, 增加了药物淋巴细胞刺激实验(drug lymphocyte stimulation test, DLST), 制定了DDW-J(Digestive Disease Week-Japan)标准。Hanatani等^[20]研究显示, 相比于RUCAM标准与Maria标准, DDW-J标准具有更高的准确性。通过DDW-J标准将DILI病例中可能存在的其他病因与肝损伤病例进行比较, 结果表明, 此标准能有效地排除病毒性肝炎等替代病因。但由于缺乏标准化, 可重复性不足, 可能导致一些病例DILI发生风险被低估。此外, 有关于DDW-J诊断标准的研究主要发表在日语期刊上, 这使得日本以外的研究人员难以评估和研究使用DDW-J量表。

3.2 我国常用诊断标准 2015-10中华医学会发布的《药物性肝损伤诊治指南》中推荐采用RUCAM作为我国DILI的诊断标准^[21]。此标准通过综合评估药物与肝损伤的因果关系, 包含的内容有用药史、病程时间长短、合并应用的其他药物、药物再激发反应等。最后根据评分结果将药物与肝损伤的因果关系分为5级: 极可能(highly probable): >8分; 很可能(probable): 6-8分; 可能(possible): 3-5分; 不太可能(unlikely): 1-2分; 可排除(excluded): ≤0分, 以此判断患有DILI的几率。2016年, RUCAM根据饮酒状况和戊型肝炎病毒生物标志物的具体情况进行了简化和更新, 以进一步降低观察者之间的差异性。实践证明, RUCAM是目前全球范围内设计最合理、要素最全面、操作最方便、诊断准确率相对较高的DILI诊断工具, 这归功于其客观和标准化的鉴定方法^[22]。但RUCAM无法弥补临床诊断中质量低或缺失的数据, 这需要在临床中不断加强数据的完整性。

3.3 辅助诊断方法

3.3.1 病理学检查: DILI病理学表现多样, 以坏死、炎

症、淤胆和变性最为常见. 肝细胞脂肪变性、肉芽肿、肝炎引起的胆汁淤积、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞增多以及静脉周围肝细胞坏死均提示可能发生DILI^[23]. 但由于DILI的临床特征可以模拟几乎所有的其他肝脏疾病, 导致DILI的病理学诊断缺乏特异性组织学特征, 例如小叶中心性炎症坏死是DILI的发病特征, 但同时也是严重自身免疫性肝炎的组织学特征^[24]. 从而限制了病理学诊断在DILI诊断中的价值.

在病史不详、停用可疑药物症状无改善或无法排除其他肝损害诊断等原因的情况下, 肝组织病理活检能够发现服用特定药物后的组织学特征, 例如长期服用胺碘酮导致的脂肪性肝炎^[25], 有助于排除其他原因导致的肝损伤, 是DILI诊断的重要组成部分.

3.3.2 影像学检查: 近年相关报道中, 对DILI的诊断中采用影像技术可有效提升诊断的准确性、优化DILI的治疗方案以及评估治疗效果. 卫李等^[26]对117例DILI的研究中发现CT技术一定程度上可以反映DILI肝细胞受损程度, 主要表现为病灶坏死面积的变化. 由于不同患者生理差异性和肝损伤组织病理学的多样性, CT影像中对DILI表达缺少特异型, 可结合MRI检查结果进一步诊断. 有研究显示^[27], 超声影像学检查中, 轻度DILI表现正常, 脏器无器质性改变. 当进展为中重度肝损害后, 受损细胞会发生充血、坏死、变性一系列改变, 这种改变能被捕捉并显示在超声声像图上. 此外, 超声影像技术中的造影技术、介入超声技术等创新技术可进一步量化肝损伤程度^[28], 为治疗方案的合理选择, 准确评估预后提供客观依据.

4 DILI治疗方法

关于DILI的治疗方法, 目前推荐的主要有: (1)发生肝损伤时及时停用可疑药物; (2)根据DILI的特异型选择合适的药物进行治疗; (3)脱敏治疗、肝脏辅助装置等非药物疗法.

4.1 停药 DILI临床表现多样, 从轻度的ALT水平升高到严重的肝衰竭. FDA建议在没有任何临床症状的情况下, ALT超过正常上限(upper limits of normal, ULN)3倍, 可在监测下继续使用. 当ALT升至ULN的8倍以上, 临床医生需结合药物对原发病的重要性和继续服药的风险考虑是否停药. 如原发病的治疗无有效地替代疗法, 则酌情控制用药剂量. 大多数患者停药后恢复, 少数发展为慢性肝损伤, 只有极少数发展为ALF等严重肝脏疾病. 停药后要避免再次接触其他潜在的肝毒性药物和酒精等易加重肝损伤的物质.

4.2 药物治疗

4.2.1 N-乙酰半胱氨酸(N-Acetyl-L-cysteine, NAC): 20世

纪70年代, 科学家发现肝细胞内对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)代谢的活性代谢物N-乙酰基对苯醌亚胺(nacetyl-P-benzoquinoneimine, NAP-QI)能够被细胞内的谷胱甘肽还原, 产生解毒作用, 但如果药物过量使用就会导致代谢产物积累并超过谷胱甘肽的还原能力, NAP-QI与肝细胞内结构共价结合, 导致肝细胞坏死. N-乙酰半胱氨酸作为2004年被美国FDA批准用来治疗APAP引起的肝损伤唯一解毒剂, 能够促进谷胱甘肽再生, 起到解毒作用, 需要在摄入APAP后8 h内给药可发挥最大作用. 一项随机对照试验显示预防性的服用NAC能有效降低使用抗结核药的患者肝毒性发生率^[2]. 在另外一项针对173名非APAP相关患者的双盲随机对照试验中显示^[29], 与安慰剂治疗的患者相比, 用NAC治疗的患者在无移植存活率方面有显著改善. 然而, NAC对非APAP相关的儿童患者的ALF无效.

4.2.2 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA): 通过对大量病例报告的观察证明^[30], UDCA用于胆汁淤积性DILI患者, 降低肝脏细胞的毒性, 促进胆汁酸的排泄和吸收, 加速肝损伤的恢复. UDCA还可以缩短阿莫西林-克拉维酸导致的急性肝损伤的持续时间和帮助抑制胆管消失综合征的发展.

4.2.3 水飞蓟素: 这是一种黄酮木脂素类化合物, 主要的活性成分有水飞蓟宾(Silybin)、异水飞蓟宾(Isosilybin)、水飞蓟亭(Silychristin)和水飞蓟宁(Silydianin)等四种同分异构体. 科学家研究发现水飞蓟素可以预防抗结核药物导致的DILI, 具有明显的保护和稳定肝细胞的作用^[31]. 还能防止化学毒素、食物毒素等对肝脏造成的损伤, 促进肝细胞的再生和修复, 被誉为“天然的保肝药”.

4.2.4 甘草(Glycyrrhiza glabra): 具有多种活性成分, 可作为单一药物或与还原型谷胱甘肽联合用于DILI的治疗, 在日本和印度常用于治疗急性DILI^[32]. 甘草甜素是甘草提取物, 是目前临床常用的保肝药, 具有抗炎、抗氧化、抗肝脏毒物、稳定细胞膜等多种功效.

4.2.5 多烯磷脂酰胆碱: 帮助受损的肝细胞功能和肝药酶活性的恢复, 调节肝脏内部的能量平衡, 促进肝组织再生^[33].

4.2.6 左旋肉碱 研究发现丙戊酸(valproic acid, VPA)过量会导致体内肉碱消耗过大, 长链脂肪酸向线粒体基质的转运受损, ATP减少肉碱转运效率下降, 导致毒性产物的过量产生和积累. 补充左旋肉碱已被证明可有效治疗儿童和成人的VPA过量导致的肝损伤^[34].

4.3 其他疗法

4.3.1 脱敏治疗: 对于某些与超敏反应相关的且没有替代疗法却威胁生命的疾病, 如卡马西平诱导的肝损伤, 可选择内固醇类激素进行脱敏疗法短期治疗^[35], 可以继

续使用原本药物用于疾病的治疗, 待缓解病情再酌情减量。此外, 类固醇也可用于治疗药物诱导的自身免疫性肝炎。

4.3.2 排出体内药物: 急性对乙酰氨基酚过量和重金属中毒常应用胃灌流、导泄和活性炭吸附, 促进体内药物的排出。水杨酸类等水溶性强, 分子量小的药物可选择血液透析, 抗生素, 镇静催眠药等分子量较大的药物常用血液灌流来降低血浆药物浓度。

4.3.3 支持疗法: 建议体内脂溶性维生素缺乏或热量摄入不足的住院重症胆汁淤积患者, 考虑口服肠内营养剂, 稳定内环境, 维护体内器官的基本功能。

4.3.4 血浆置换: 常用与治疗急性肝衰竭。通过排出肝脏中累积的毒素和添加凝血因子以治疗肝损伤引起的凝血障碍。多项研究表明血浆置换在降低含氮废物(氨和尿素)水平、和改善肌酐方面具有功效^[36]。因此, 血浆置换对DILI继发急性肝功能衰竭患者的预后和生存价值高于单纯症状治疗。

4.3.5 人工肝和肝移植: 人工肝治疗用于肝功能衰竭、重型肝炎、高胆红素血症、肝肾综合征等。对于合并肝性脑病或严重凝血障碍的肝功能衰竭, 以及失常性肝硬化, 可考虑肝移植^[37]。

5 结论

DILI作为急性肝衰竭发病的原因之一, 也是临床前研究期间停止药物开发以及药品撤出市场最常见的原因。DILI的发病机制复杂, 发病因素多样, 日常研究中DILI的各种组织学模式以及特定组织学特征的缺乏, 导致缺乏DILI特异性诊断已经成为最具有挑战性的临床难题, 目前常使用因果关系评估提高诊断准确性。DILI的治疗主要是停止使用可疑致病药物和支持措施。临床上用药时要更加严格按照病情的需要合理选择药物的种类、剂量和疗程, 减少多药并用。基因检测、蛋白质组学技术和生物标志物都能增加对DILI的预防和诊断准确性和加深对DILI的理解, 这需要进一步的随机对照试验来确定。

6 参考文献

- 1 Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 33-38 [PMID: 16054882 DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.004]
- 2 Garcia-Cortes M, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos GEHAM) I Drug-induced liver injury: a safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 795-804 [PMID: 30059261 DOI: 10.1080/14740338.2018.1505861]
- 3 Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol* 2018; 17: 274-283 [PMID: 29753208

- DOI: 10.1016/j.redox.2018.04.019]
- 4 Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int* 2019; 39: 31-41 [PMID: 30003672 DOI: 10.1111/liv.13931]
- 5 张盛, 熊枝繁. 药物性肝病的研究进展. *中国民康医学* 2013; 25: 87-91; 121 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369]
- 6 Fan WL, Shiao MS, Hui RC, Su SC, Wang CW, Chang YC, Chung WH. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017; 2017: 3186328 [PMID: 29333460 DOI: 10.1155/2017/3186328]
- 7 Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacol Rev* 2013; 65: 779-808 [PMID: 23476052 DOI: 10.1124/pr.113.007450]
- 8 Yamashita YI, Imai K, Mima K, Nakagawa S, Hashimoto D, Chikamoto A, Baba H. Idiosyncratic drug-induced liver injury: A short review. *Hepatol Commun* 2017; 1: 494-500 [PMID: 29404475 DOI: 10.1002/hep4.1064]
- 9 Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 2010; 369-405 [PMID: 20020268 DOI: 10.1007/978-3-642-00663-0_12]
- 10 Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, Barnhart HX, Bondon-Guitton E, Hayashi PH, Bessone F, Carvajal A, Cascorbi I, Cirulli ET, Chalasani N, Conforti A, Coulthard SA, Daly MJ, Day CP, Dillon JF, Fontana RJ, Grove JI, Hallberg P, Hernandez N, Ibanez L, Kullak-Ublick GA, Laitinen T, Larrey D, Lucena MI, Maitland-van der Zee AH, Martin JH, Molokhia M, Pirmohamed M, Powell EE, Qin S, Serrano J, Stephens C, Stolz A, Wadelius M, Watkins PB, Floratos A, Shen Y, Nelson MR, Urban TJ, Daly AK; International Drug-Induced Liver Injury Consortium, Drug-Induced Liver Injury Network Investigators, and International Serious Adverse Events Consortium. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology* 2017; 152: 1078-1089 [PMID: 28043905 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.016]
- 11 Stephens C, Lopez-Nevot MA, Ruiz-Cabello F, Ulzurrun E, Soriano G, Romero-Gomez M, Moreno-Casares A, Lucena MI, Andrade RJ. HLA alleles influence the clinical signature of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity. *PLoS One* 2013; 8: e68111 [PMID: 23874514 DOI: 10.1371/journal.pone.0068111]
- 12 Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol* 2015; 63: 503-514 [PMID: 25912521 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.016]
- 13 Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014; 147: 109-118.e5 [PMID: 24704526 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050]
- 14 Chomchai S, Chomchai C. Being overweight or obese as a risk factor for acute liver injury secondary to acute acetaminophen overdose. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2018; 27: 19-24 [PMID: 29148111 DOI: 10.1002/pds.4339]
- 15 Mosedale M, Watkins PB. Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 469-480 [PMID: 27861792 DOI: 10.1002/cpt.564]
- 16 Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz

- N, Bjornsson E, Daly AK. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 806-815 [PMID: 21544079 DOI: 10.1038/clpt.2011.58]
- 17 席兰艳, 阳国平, 黄志军, 张桂香, 袁洪. 药物性肝损害诊断研究进展. *现代预防医学* 2010; 37: 2171-2175
- 18 王青青, 胡晓娜, 保志军. 药物性肝损伤诊断进展. *实用肝脏病杂志* 2014; 17: 441-444 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069]
- 19 刘建锋, 雷建平, 吴于青, 邓群, 徐小花, 裘亿俊. 3种诊断标准在初治结核病药物性肝损伤诊断的对比分析. *江西医药* 2015; 50: 927-930 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238]
- 20 Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 984-988 [PMID: 24596340 DOI: 10.1002/pds.3603]
- 21 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1752-1769 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256]
- 22 Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2014; 146: 914-928 [PMID: 24389305 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.032]
- 23 Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, Lucena MI, Castiella A, Lindor K, Bjornsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54: 931-939 [PMID: 21674554 DOI: 10.1002/hep.24481]
- 24 Khoury T, Rmeileh AA, Yosha L, Benson AA, Daher S, Mizrahi M. Drug Induced Liver Injury: Review with a Focus on Genetic Factors, Tissue Diagnosis, and Treatment Options. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3: 99-108 [PMID: 26356634 DOI: 10.14218/JCTH.2015.00007]
- 25 Keng LT, Liao MT. Amiodarone-induced hepatic and pulmonary toxicity. *Postgrad Med J* 2018; 94: 603 [PMID: 29743186 DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-135779]
- 26 卫李, 李云芳, 刘明明, 李宏军, 孟庆华. 药物性肝损伤临床分型与影像特点的相关性分析. *北京医学* 2018; 40: 927-931 [DOI: 10.15932/j.0253-9713]
- 27 罗乐. 超声影像学检查在药物性肝损伤诊断与治疗中的应用价值. *世界最新医学信息文摘* 2018; 18: 168 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141]
- 28 刘覃俊, 余晓梅. 超声影像学检查在药物性肝损伤诊断与治疗中的应用价值. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 26: 303-306 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.03.016]
- 29 Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in "non-acetaminophen" acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 594-599 [PMID: 25732608 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.01.003]
- 30 程振彪, 程红艳. 熊去氧胆酸治疗药物性肝病的临床疗效观察. *临床医药文献杂志* 2018; 5: 167-169 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2018.20.096]
- 31 Gu J, Tang SJ, Tan SY, Wu Q, Zhang X, Liu CX, Gao XS, Yuan BD, Han LJ, Gao AP, Wu MY, Huang LH, Ma J, Xiao HP. An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 4320-4327 [PMID: 26064348]
- 32 Koga K, Kawashima S, Shibata N, Takada K. [Novel formulations of a liver protection drug glycyrrhizin]. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 1103-1114 [PMID: 17603270]
- 33 张婉玲, 张春燕, 覃志先, 陈倩儿, 关江伟. 还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱治疗急性药物性肝损伤的临床疗效观察. *黑龙江医药* 2016; 29: 884-886 [DOI: 10.14035/j.cnki.hljyy.2016.05.032]
- 34 Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 517-536 [PMID: 26633044 DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756]
- 35 Avancini J, Maragno L, Santi CG, Criado PR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical features of 27 patients. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 851-859 [PMID: 26271788 DOI: 10.1111/ced.12682]
- 36 Teschke R, Danan G. Diagnosis and Management of Drug-Induced Liver Injury (DILI) in Patients with Pre-Existing Liver Disease. *Drug Saf* 2016; 39: 729-744 [PMID: 27091053 DOI: 10.1007/s40264-016-0423-z]
- 37 付晓琳, 王小东, 路立业, 赵蕊. 人工肝支持系统对药物性肝病的临床疗效及安全性分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 670-672 [DOI: 10.3969/j.issn.10065709]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



溃疡性结肠炎并发下肢动脉血栓: 一例报道及文献复习

陈洁, 杜林, 徐永居, 孙超, 柴海娜

陈洁, 徐永居, 孙超, 柴海娜, 苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

杜林, 扬州大学附属第一人民医院心血管内科 江苏省扬州市 225001

陈洁, 副主任医师, 主要研究炎症性肠病, 肠内及肠外营养.

作者贡献分布: 所有作者贡献均等; 此课题由陈洁、徐永居及杜林设计; 研究过程由杜林、孙超及柴海娜共同操作完成; 论文写作由陈洁与杜林完成; 徐永居审校.

通讯作者: 杜林, 副主任医师, 225001, 江苏省扬州市邗江区邗江中路368号, 扬州大学附属第一人民医院心血管内科. 1530467018@qq.com

收稿日期: 2019-03-08

修回日期: 2019-05-09

接受日期: 2019-05-20

在线出版日期: 2019-06-08

Ulcerative colitis complicated with lower extremity arterial thrombosis: A case report and review of the literature

Jie Chen, Lin Du, Yong-Ju Xu, Chao Sun, Hai-Na Chai

Jie Chen, Yong-Ju Xu, Chao Sun, Hai-Na Chai, Department of Gastroenterology, North Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Lin Du, Department of Cardiology, First People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Lin Du, Associate Chief Physician, Department of Cardiology, First People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, No. 368, Minjiang Middle Road, Hanjiang District, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. 1530467018@qq.com

Received: 2019-03-08

Revised: 2019-05-09

Accepted: 2019-05-20

Published online: 2019-06-08

Abstract

BACKGROUND

Thromboembolic disease (TED) is one of the extra-intestinal manifestations of ulcerative colitis (UC). Deep venous thrombosis in the lower limbs and pulmonary embolism are common in clinical practice, although embolism can also occur in other organs such as the cerebrum, kidney, and liver. However, arterial TED, mainly occurring in the mesenteric artery, is rare. Despite evidence that there is a real connection between ATED and UC, controversy exists over the relationship between ATED and inflammatory bowel disease.

CASE SUMMARY

A 63-year-old female patient was diagnosed with UC in 2014. She was initially treated with salazopyridine, which was then switched to mesalazine for long-term maintenance treatment, and his condition was stable. In April 2017, her UC was active again, and the symptoms were relieved after treatment with prednisone. Prednisone treatment was discontinued 2 mo later, and the maintenance treatment with mesalazine continued. At this time, her platelet count was elevated but no attention was paid. After that, the patient did not come to the hospital regularly for follow-up, during which there was an aggravation of bloody diarrhea, and she took prednisone irregularly. Six months later, the patient suddenly presented pain in the left lower limb with local necrosis of the toe, and the platelet count was as high as $735 \times 10^9/L$. Lower limb CT angiography showed no filling of contrast agent in the lumen of the left popliteal artery and the upper end of the left tibial anterior, tibial posterior, and peroneal arteries, and the lumen of the left tibial anterior, tibial posterior, and middle and distal peroneal arteries. A diagnosis of UC with left lower limb arterial embolism was made. Left lower limb artery

thrombectomy was performed, but left foot dorsal and toe necrosis was not improved. After left foot toe amputation, multiple left foot debridements, and skin grafting, her symptoms were controlled.

CONCLUSION

Lower limb arterial thrombosis may be associated with active UC. Once happened, it will lead to serious and even life-threatening complications. During the treatment of UC, platelet count and coagulopathy should be closely monitored so that timely intervention could be given.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Lower extremity arterial thrombosis; Inflammatory bowel disease; Thrombocytosis

Chen J, Du L, Xu YJ, Sun C, Chai HN. Ulcerative colitis complicated with lower extremity arterial thrombosis: A case report and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 721-726
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/721.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.721>

摘要

背景

血栓栓塞性疾病(thromboembolic disease, TED)是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的肠外表现之一,但是临床上常见的是下肢深静脉血栓和肺栓塞,其他部位如大脑、肾、肝、肠系膜静脉等也可发生栓塞,动脉TED较为少见,而且多发于肠系膜动脉。虽然有证据表明两者之间存在真正的关联,但在大规模队列研究中,人们对ATED与炎症性肠病之间的关联并没有达成共识。

病例概述

63岁女性患者,体型正常,既往体健,无高血压糖尿病冠心病等病史,无手术病史,无烟酒等不良嗜好。2014年诊断UC,初使用柳氮磺吡啶1.0 tid,后换成美沙拉嗪(莎尔福1.0 tid)长期维持治疗,病情稳定。2017-04病情再次活动,加用糖皮质激素治疗后症状缓解,逐步减量使用强的松,2 mo后停用强的松,继续莎尔福1.0 tid维持治疗,此时发现血小板计数偏高,但未加以重视。之后患者并未定期来院随访,期间有腹泻血便加重现象,自行不规则服用强的松。6 mo后患者突然出现左下肢疼痛伴脚趾局部坏死,血小板计数高达 $735 \times 10^9/L$,下肢血管CT血管造影示左侧腘动脉及左侧胫前、胫后动脉、腓动脉上端管腔未见造影剂充盈,左侧胫前、胫后动脉、腓动脉中远段管腔变细。诊断UC合并左下肢动脉血栓。行左下肢动脉取栓术,但仍不能改善左足背和脚趾坏死症状,又行左足1-5趾截断术、多次左足扩创术以及植皮手术,症状才得以控制。

结论

下肢动脉血栓可能与UC活动有关,一旦发生,会导致严重并发症,严重时危及生命。在治疗UC的同时,要警惕血小板计数升高及凝血异常的现象,及时干预并密切随访。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 下肢动脉血栓形成; 炎症性肠病; 血小板增多

核心提要: 本文介绍一例极少见的并发下肢动脉血栓的溃疡性结肠炎病例,分享其病情演变和治疗过程,并复习了炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和血栓栓塞性疾病(thromboembolic disease, TED)相关性分析的一些文献。旨在引起医生对TED风险的认识,说明在诊治IBD时及时发现和处理血栓并发症非常重要。

陈洁, 杜林, 徐永居, 孙超, 柴海娜. 溃疡性结肠炎并发下肢动脉血栓: 一例报道及文献复习. *世界华人消化杂志* 2019; 27(11): 721-726

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/721.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.721>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)有多种肠外表现,血栓栓塞性疾病(thromboembolic disease, TED)是其一,但多以静脉血栓或肺栓塞为主,下肢动脉血栓及其少见,但往往会引起严重后果,期待临床医生及早发现,及早干预,以减少致残和死亡的风险。

1 病例报告

患者, 陈某, 女, 63岁, 正常体型。既往体健, 无高血压糖尿病冠心病等病史, 无手术病史, 无烟酒等不良嗜好。2014年因“反复粘液血便2 mo余”, 诊断溃疡性结肠炎, 初使用柳氮磺吡啶1.0 tid, 后换成美沙拉嗪(莎尔福1.0 tid)长期维持, 病情较稳定(图1)。2017-04因再次出现“频繁粘液血便1 wk伴腹痛”考虑病情活动(图2), 加用强的松20 mg qd, 病情控制后逐步减量, 2017-06停强的松, 继续使用美沙拉嗪(莎尔福1.0 tid)维持治疗。期间发现血小板升高($431 \times 10^9/L$), 未加以重视, 之后未定期门诊随访, 大便次数2-4次/d, 偶尔因大便次数多自行服用强的松2片, 无发热消瘦腹痛等不适。2017-11突然因“突发左下肢疼痛1 wk伴脚趾局部坏死”入院, 此时血小板计数达 $735 \times 10^9/L$, 凝血功能提示血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)210%, D-D聚体 $2.5 \mu g/mL$, 均较正常值升高。下肢CTA示左侧腘动脉及左侧胫前、胫后动脉、腓动脉上端管腔未见造影剂充盈, 左侧胫前、胫后

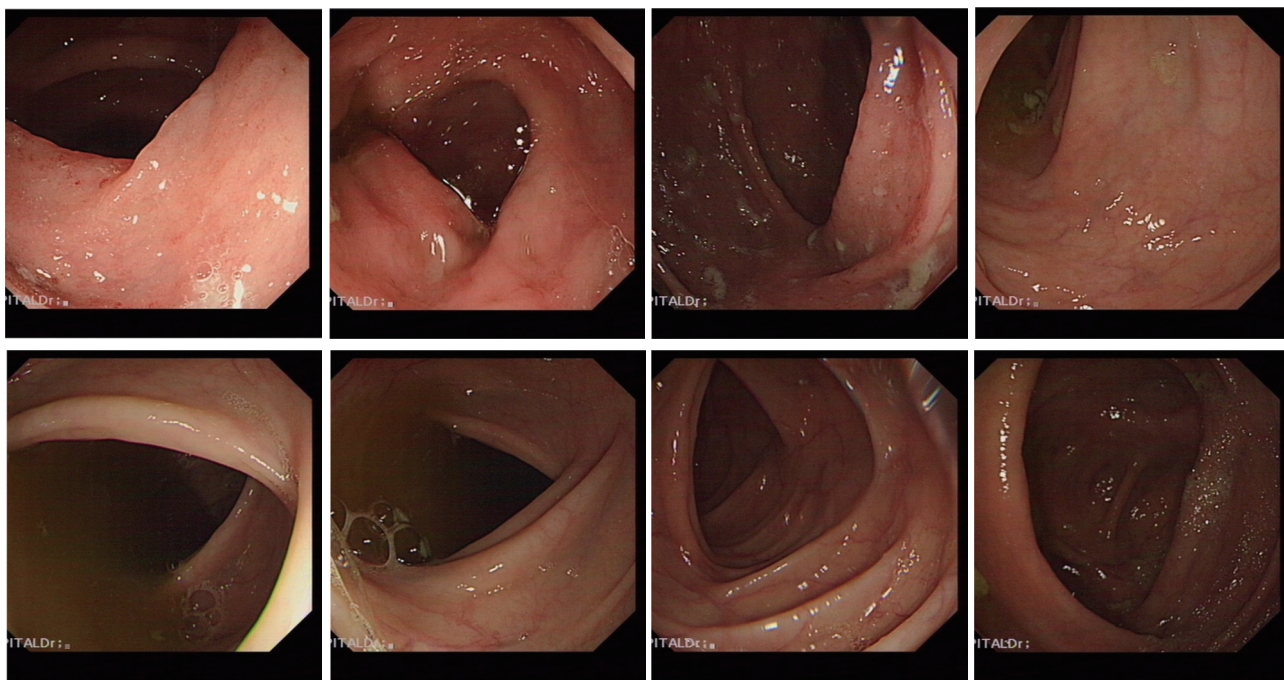


图 1 2015-8-24 内镜下所见: 直肠、乙状结肠、降结肠黏膜水肿, 呈细颗粒样改变, 有脓性分泌物附着, 无明显糜烂, 无自发性出血和接触性出血, 横结肠、升结肠、回盲部黏膜正常。

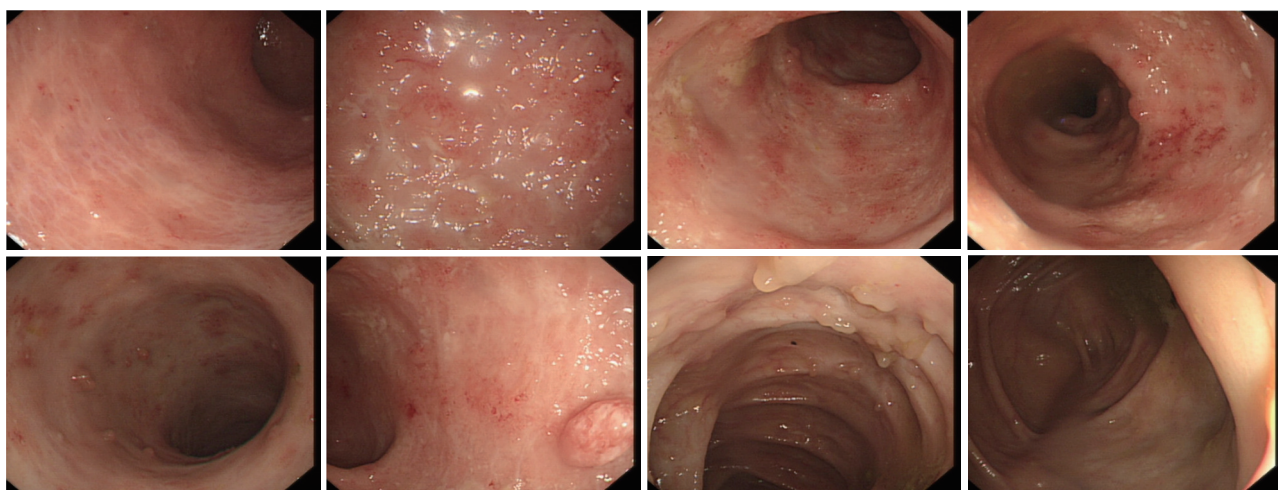


图 2 2017-4-24 内镜下所见: 直肠、乙状结肠、降结肠、横结肠黏膜水肿, 颗粒样改变, 部分黏膜糜烂, 可见红斑, 质脆, 接触性出血, 升结肠有炎性息肉样改变, 回盲部黏膜正常。

动脉、腓动脉中远段管腔变细(图3)。

2 最后诊断

左下肢动脉栓塞和血栓形成(左侧腓动脉, 左侧胫前、胫后动脉, 腓动脉上端管腔), 溃疡性结肠炎(慢性复发型, 轻度活动期, 左半结肠为主)。

3 治疗

给予西洛他唑100 mg *bid*治疗, 并行左下肢动脉取栓术(左侧股总动脉取出长约15 cm血栓, 股深动脉取出散

碎栓子), 术后左下肢疼痛逐步缓解, 但左足背及脚趾持续坏死, 又于2017-11-14行左足扩创+负压封闭吸引技术(vacuum sealing drainage, VSD)+1-5趾截断术, 后又因创面修复不良, 分别于2017-11-23行左足扩创+VSD, 2017-11-29行左足扩创+VSD+植皮术。

4 结果和随访

术后左足疼痛缓解, 创面愈合, 继续服用西洛他唑100 mg *bid*和美沙拉嗪1.0 *tid*, 凝血功能检查(2018-03)示vWF190%、D-D聚体0.85 $\mu\text{g/mL}$, 血小板计数逐步下降恢复正常后停

表 1 炎症性肠病患者血栓栓塞并发症的处理

血栓栓塞并发症的一级预防	
门诊患者	住院患者
一般措施	一般措施
医生意识	疾病活动改善
病人教育	早期动员
积极的疾病治疗和缓解维持	导管的明智使用
识别、消除或修改危险因素	恢复脱水或营养不良
类固醇使用	用药修改
吸烟	围手术期或严重的非手术病人预防性抗凝(普通肝素或低分子肝素)
口服避孕药	当血栓形成风险增加或仅当抗凝血禁忌症伴高出血风险时, 加机械措施
心血管危险因素和其他合并症	
长时间飞行	
弹力袜?	
治疗血栓栓塞事件	
改善疾病活动	
血液病科会诊和血栓性血友病筛查	
治疗性抗凝(普通肝素或低分子肝素)	
溶栓-介入放射学/外科会诊	
血栓栓塞并发症的二级预防	
在一次血栓栓塞事件发作之后	
活动性疾病-自发性事件	
短期内抗凝治疗? 3-6 mo	
在随后的疾病发作时加上抗凝剂?	
非活动期的疾病-自发性事件	
长期抗凝治疗?	
复发性TE或遗传性血栓性血友病	
血液病科会诊	
长期抗凝	



图 3 左侧腘动脉及左侧胫前、胫后动脉、腓动脉上端管腔未见造影剂充盈, 左侧胫前、胫后动脉、腓动脉中远段管腔变细。

用西洛他唑, 并继续使用美沙拉嗪 1.0 *tid* 维持治疗。目前随访 15 mo, 未再发生新的血栓事件, 血小板计数持续正常。溃疡性结肠炎症状稳定(图4)。

5 讨论

溃疡性结肠炎是 IBD 两个临床类型之一, 隶属于自身免

疫系统疾病, 病因不明, 除了肠道表现外, 还可以有一系列的肠外表现。常见有肠外表现有皮肤、黏膜、关节、眼、肝胆疾病、血栓 TED 等。可能出现中毒性巨结肠、肠穿孔、下消化道出血、上皮内瘤变以及癌变等并发症。以往我们临床医生对血栓 TED 缺乏认识, 但是随诊近年来 IBD 发病率的升高, 临床医生对 IBD 疾病的认识以及诊治经验的积累, 我们已经发现血栓 TED 是 IBD 的一项严重并发症。但是临床上常见的是下肢深静脉血栓和肺栓塞^[1](90.4%), 其他部位如大脑、肾、肝、肠系膜静脉等也可发生栓塞^[2-4]。动脉血栓 TED 非常罕见, 目前的文献多见于一些零星的病例报道, 可能涉及脑、视网膜、颈动脉、冠状动脉、内脏、髂、肾、上下肢体动脉或主动脉的血栓形成和/或闭塞。通常在介入或外科手术后更为常见, 但也可能自发发生^[5]。虽然有证据表明两者之间存在真正的关联^[6], 但在大规模队列研究中, 人们对 ATED 与 IBD 之间的关联并没有达成共识^[7]。ATED 发病率最高的是肠系膜缺血, 其风险是对照组的 3.5 倍^[5]。就冠状动脉疾病、缺血性心脏病和心肌梗死而言, 多

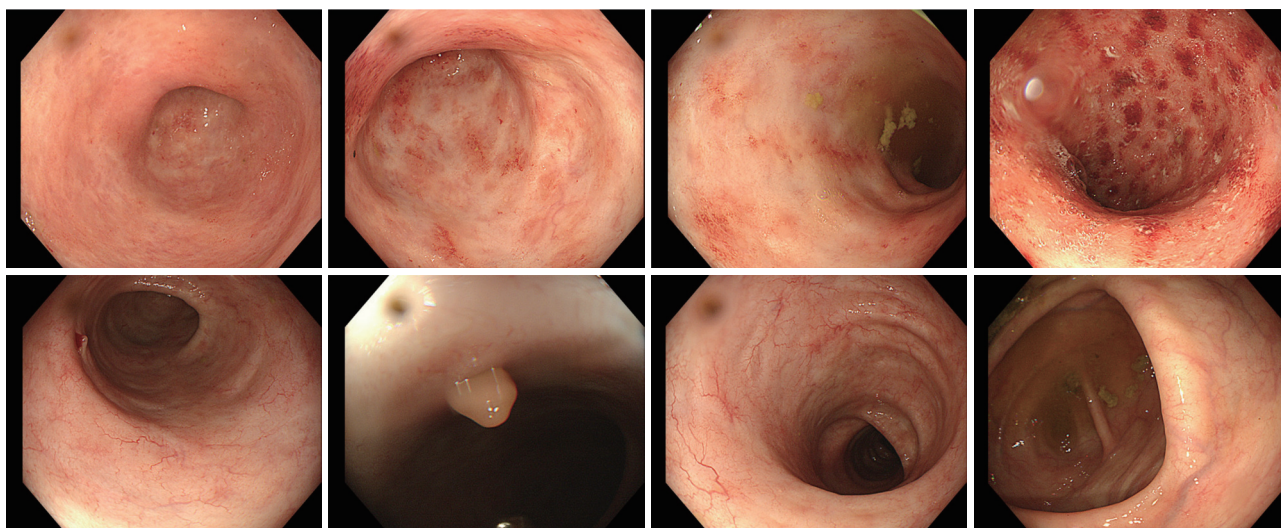


图 4 2019-03-08 内镜下所见: 黏膜病损改善, 呈治疗后改变, 直肠、乙状结肠、降结肠黏膜可见疤痕形成, 血管网模糊, 横结肠脾区可见黏膜红斑, 无接触性出血, 横结肠肝曲有一枚息肉增生, 活检夹除。病理示增生性息肉, 升结肠及回盲部黏膜正常。

份研究报告显示^[6,8-12], 患病风险比对照组高1.22-2.85之间。唯一一项研究回顾了住院IBD患者与周围血管疾病(peripheral vascular disease, PVD)的关系发现IBD与PVD的发展呈反比关系^[13]。下肢动脉血栓的报道比较少见, 北京协和医院报道的13例IBD并发血栓事件中仅有1例是下肢动脉血栓^[14]。

目前我们已发现多种导致ATE致病因素, 包括内皮功能障碍、炎症介导的动脉介质钙沉积、高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症、血小板活化、凝血和纤溶改变。活动期IBD患者可能会造成体内抗凝与凝血系统失衡, 若未及时治疗, 体内凝血系统大量被激活, 可以导致微动脉和微静脉现象, 严重者大动脉和大静脉血栓可以形成。柳氮磺吡啶为二氢叶酸还原酶的抑制剂, 致叶酸缺乏, 形成高同型半胱氨酸血症, 血中Hcy浓度升高可直接或间接损伤血管内皮细胞(endothelial cells, EC)功能, 引起脂蛋白和胆固醇在血管壁沉积, 灭活一氧化氮, 激活血小板, 导致体内凝血系统失衡, 抑制纤溶系统, 促进动脉粥样硬化和血栓形成^[15,16]。糖皮质激素可对EC有损伤, 促进血小板释放大量血小板源性微粒, 可以激活和启动内、外源性凝血途径, 降低纤维蛋白溶解能力, 造成血液处于高凝状态, 促进血栓性疾病发生^[17]。

对于IBD患者血栓栓塞的治疗包括首次血栓栓塞并发症的一级预防、血栓栓塞并发症的治疗和血栓栓塞并发症复发的二级预防(表1)^[5]。目前我国已经制定了《中国住院IBD患者静脉血栓栓塞症防治的专家共识意见》, 但是国内外文献针对动脉血栓栓塞症均没有明确的指南性意见。

此例报道中患者既往无高血压、心脏病、糖尿病病史, 无吸烟饮酒肥胖高龄等高危因素。仅病程中有长

达5 mo血小板计数升高的病史, 但遗憾的是并没有得到干预。回顾分析: 该患者在发生下肢动脉血栓之前存在溃疡性结肠炎慢性活动, 糖皮质激素的不规则使用, 血小板进行性异常升高, 不得不考虑该患者下肢动脉血栓栓塞与其基础疾病溃疡性结肠炎有一定联系。经西洛他唑治疗, 左下肢动脉取栓以及维持西洛他唑治疗后目前血小板计数正常, 未再有新的血栓栓塞事件发生。

总之, 这个病例仅反应了一例溃疡性结肠炎患者同时合并下肢动脉血栓栓塞事件的发生。动脉血栓TED与IBD的关系仍需要大样本数据来明确。监测IBD患者的血小板计数, 重视IBD患者血液的高凝状态, 早期快速诊断及干预血栓栓塞性事件, 对于改善IBD患者预后及降低致残率、病死率有着十分重要的意义。

6 参考文献

- Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Sobala A, Weltermann A, Eichinger S, Novacek G. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 723-729 [PMID: 23127785 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.008]
- Katsanos AH, Kosmidou M, Giannopoulos S, Katsanos KH, Tsigoulis G, Kyritsis AP, Tsianos EV. Cerebral arterial infarction in inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 37-44 [PMID: 24028931 DOI: 10.1016/j.ijim.2013.08.702]
- Vayalambone D, Ivanova T, Misra A. Nonischemic central retinal vein occlusion in an adolescent patient with ulcerative colitis. *Case Rep Ophthalmol Med* 2011; 2011: 963583 [PMID: 22606483 DOI: 10.1155/2011/963583]
- Landman C, Nahon S, Cosnes J, Bouhnik Y, Brixi-Benmansour H, Bouguen G, Colombel JF, Savoye G, Coffin B, Abitbol V, Filippi J, Laharie D, Moreau J, Veyrac M, Allez M, Marteau P, Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires

- du Tube Digestif. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 582-589 [PMID: 23385240 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827eea5f]
- 5 Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13863-13878 [PMID: 25320522 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13863]
- 6 Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardtsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death—a Danish nationwide cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e56944 [PMID: 23457642 DOI: 10.1371/journal.pone.0056944]
- 7 Feng W, Chen G, Cai D, Zhao S, Cheng J, Shen H. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Ischemic Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 [PMID: 28768646 DOI: 10.1161/JAHA.117.005892]
- 8 Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 741-747 [PMID: 21386828 DOI: 10.1038/ajg.2011.63]
- 9 Haapamaki J, Roine RP, Turunen U, Farkkila MA, Arkkila PE. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 41-47 [PMID: 21272803 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.09.008]
- 10 Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut* 2013; 62: 689-694 [PMID: 22961677 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303285]
- 11 Inamdar S, Altafi S, Sultan S. Increased risk of coronary artery disease among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 142: 792-793 [DOI: 10.1016/s0016-5085(12)63078-9]
- 12 Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol* 2012; 12: 41 [PMID: 22708578 DOI: 10.1186/1471-2377-12-41]
- 13 Sridhar AR, Parasa S, Navaneethan U, Crowell MD, Olden K. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 287-294 [PMID: 21683298 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.01.011]
- 14 董旭暘, 吕红, 陈轩馥, 李骥, 李玥, 谭蓓, 舒慧君, 张慧敏, 钱家鸣, 杨红. 炎症性肠病13例血栓并发症临床特点分析. *中国实用内科杂志* 2018; 38: 213-216 [DOI: 10.19538/j.nk2018030110]
- 15 Dayal S, Baumbach GL, Arning E, Bottiglieri T, Faraci FM, Lentz SR. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia. *PLoS One* 2017; 12: e0175732 [PMID: 28414812 DOI: 10.1371/journal.pone.0175732]
- 16 Keshteli AH, Baracos VE, Madsen KL. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1081-1090 [PMID: 25632180 DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1081]
- 17 Coelho MC, Santos CV, Vieira Neto L, Gadelha MR. Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: M11-M21 [PMID: 25971647 DOI: 10.1530/EJE-15-0198]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: yj.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: <https://www.baishideng.com/>.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*M*_r 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*_r (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^3 g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如:通讯作者:黄缘,教授,330006,江西省南昌市民德路1号,南昌大学第二附属医院消化内科,江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话:0351-4078656

传真:0351-4086337

3.8 中文摘要 举例:基础和临床研究文章的摘要必须在350字.摘要包括背景、目的、方法、结果和结论.背景应简要阐述研究的基本原理和设想.目的应阐明研究所要达到的预期效果.方法必须包括材料或对象,应描述课题的基本设计,例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法,如何进行分组和对照,数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则,对照组匹配的特征;如研究对象是患者,应阐明其临床表现和诊断标准,如何筛选分组,有多少例进行过随访,有多少例因出现不良反应而中途停止研究.结果应列出主要结果,包括主要数据,有什么新发现,说明其价值和局限,叙述要真实、准确和具体,所列数据经用何种统计学方法处理,应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P 后应写出相应显著性检验值).结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例:基础和临床研究文章书写格式包括0引言;1材料和方法(1.1材料,1.2方法);2结果;3讨论;4参考文献.序号一律左顶格写,后空1格写标题;2级标题后空1格接正文.正文内序号连排用(1),(2),(3),以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短,但应让其他有经验的研究者能够重复该实验.对新的方法应该详细描述,以前发表过的方法引用参考文献即可,有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示,在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明,应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述,也不应是大量文献的回顾.图表的数量要精选,表应有表序和表题,并有足够具有自明性的信息,使读者不查阅正文即可理解该表的内容.表内每一栏均应有表头,表内非公知通用缩写应在表注中说明,表格一律使用三线表(不用竖线),在正文中该出现的地方应注出.图应有图序、图题和图注,以使其容易被读者理解,所有的图应在正文中该出现的地方注出.同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图,统一用一个注解分别叙述,如:图1萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … . 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号.统计学显著性用 $^aP<0.05$ 或 $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注).如同一表中另有一套 P 值,则用 $^cP<0.05$ 和 $^dP<0.01$;第3套为 $^eP<0.05$ 和 $^fP<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字,如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等,注在表的左下方.表内采用阿拉伯数字,共同的计量单位符号应注在表的右上方,表内个位数、小数点、±、-应上下对齐.“空白”表示无此项或未测,“-”代表阴性未发现,不能用同左、同上等.表图勿与正文内容重复.表图的标目尽量用 $t/\text{min}, c/(\text{mol/L}), p/\text{kPa}, V/\text{mL}, t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号,排在讨论后及参考文献前,左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码,如马连生[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7].文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献.期刊引用格式为:序号,作者(列出全体作者).文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍引用格式为:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅,方便检索,以不超过10个实词为宜,应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为:先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wjcd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

