

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019年3月8日 第27卷 第5期 (Volume 27 Number 5)



5/2019

ISSN 1009-3079



《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。



述评

- 287 肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗和预后分析中的应用

陈瞧, 李佳忆, 杜顺达

基础研究

- 293 COL6A3基因在胃癌中的表达及临床意义

韩一帆, 朱少俊

临床研究

- 299 气管插管与非气管插管静脉复合麻醉在食管胃静脉曲张内镜治疗中的对比分析

于琳, 尚国臣, 陈丽娜, 陈卫刚

- 305 快速康复外科对肝胆外科手术患者炎症因子、胃肠激素及胃肠功能的影响

周轼瑜, 慎华平, 张国雷, 孙诚

- 311 50例缺血性结肠炎的临床特点分析

贾璐璐, 张连峰

- 318 行微创经皮肾穿刺激光碎石术后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持作用评价

李鹏, 杨荣华, 张明华

文献综述

- 324 基于脑肠轴理论探讨调理胃肠在针灸治疗失眠中的应用

刘涛, 刘维红

- 330 外泌体在肝细胞癌发生进展及诊断治疗中的作用

刘树业

- 336 调节Th17/Treg细胞平衡的因素及其对炎症性肠病的影响

王凯强, 温红珠, 吴清远, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微

- 341 炎症性肠病心脑血管及外周血管风险研究进展

何琼

消 息

- 298 《世界华人消化杂志》参考文献要求
317 《世界华人消化杂志》外文字符标准
323 《世界华人消化杂志》正文要求
329 《世界华人消化杂志》修回稿须知
340 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

王刚, 医学博士、博士后、教授、主任医师、博士研究生导师、硕士研究生导师, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科。擅长肝、胆、胰及胃肠疾病的临床诊治, 主要从事急性慢性胰腺炎和胰腺癌发病机制的基础研究。现任《中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会青委会》副主任委员、《黑龙江省医学会胰腺外科分会青委会》副主任委员、《中华医学会灾难医学分会》全国青年委员、《中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会青委会》委员、《中国医促会神经内分泌肿瘤分会》委员、《中华消化外科菁英会胰腺外科学组》委员和国家自然科学基金通讯评审专家。主持3项国家自然科学基金和7项国家级、省部级的课题研究。已发表学术论文134篇, 第一作者及通讯作者81篇, 其中SCI收录文章24篇, 第一及通讯作者14篇。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 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 2019-03-08

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.

Contents

Volume 27 Number 5 Mar 8, 2019

EDITORIAL

- 287 Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation

Chen Q, Li JY, Du SD

BASIC RESEARCH

- 293 Clinical significance of COL6A3 expression in gastric cancer

Han YF, Zhu SJ

CLINICAL RESEARCH

- 299 Comparative analysis of tracheal intubation anesthesia vs non-tracheal intubation anesthesia for endoscopic treatment of esophago-gastric varices

Yu L, Shang GC, Chen LN, Chen WG

- 305 Impact of fast track surgery on inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and gastrointestinal function in patients undergoing hepatobiliary surgery

Zhou SY, Shen HP, Zhang GL, Sun C

- 311 Clinical characteristics of ischemic colitis: Analysis of 50 cases

Jia LL, Zhang LF

- 318 Partial parenteral nutrition support in elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy

Li P, Yang RH, Zhang MH

REVIEW

- 324 Application of gastrointestinal regulation in acupuncture treatment of insomnia based on the brain-gut axis theory

Liu T, Liu WH

- 330 Role of exosomes in pathogenesis, progression, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

Liu SY

- 336 Factors involved in balance of Th17/Treg cells: Clinical implications in inflammatory bowel disease

Wang KQ, Wen HZ, Wu QY, Zheng QW, Wang MW, Wan ZW, Yang D, Hao WW

- 341 Cardiocerebral and peripheral vascular risks in inflammatory bowel disease

He Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 5 Mar 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Wang, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* 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 March 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Th17/Treg细胞平衡的因素及其对炎症性肠病的影响

王凯强, 温红珠, 吴清远, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微

王凯强, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科 上海市 200437

温红珠, 吴清远, 郝微微, 上海市中医药研究院脾胃病研究所 上海市 200032

王凯强, 研究生, 主要从事消化系统疾病中炎症性肠病的实验研究。

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81874450, 81403362, 81703986; 中医药适宜技术社区提升项目(上海市虹口区“国医强优”三年行动计划); “治未病”预防保健服务人员培训现状和体系研究(上海市三年行动计划“治未病”项目子项目)。

作者贡献分布: 文本综述由王凯强撰写; 温红珠与郝微微共同指导; 选题由郝微微与温红珠共同完成; 文献收集由郑沁薇、吴清远、王孟然、苑致维及杨丹共同完成; 郝微微审校。

通讯作者: 郝微微, 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消化内科。
hao2364@hotmail.com

收稿日期: 2018-10-02

修回日期: 2018-11-02

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2019-03-08

Factors involved in balance of Th17/Treg cells: Clinical implications in inflammatory bowel disease

Kai-Qiang Wang, Hong-Zhu Wen, Qing-Yuan Wu, Qin-Wei Zheng, Meng-Wan Wang, Zhi-Wei Wan, Dan Yang, Wei-Wei Hao

Kai-Qiang Wang, Qin-Wei Zheng, Meng-Wan Wang, Zhi-Wei Wan, Dan Yang, Wei-Wei Hao, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Hong-Zhu Wen, Qing-Yuan Wu, Wei-Wei Hao, Research Institute of Spleen and Stomach Diseases, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874450, No. 81403362, and No. 81703986; Community Promotion Project on Traditional Chinese Medicine Appropriate

Technology (Three-year Plan for Improvement of Traditional Chinese Medicine in Hongkou District of Shanghai); Current Situation and Systematic Research on Training of Preventive Health Care Service Personnel (Subproject of Three-year Plan for Preventive Treatment of Diseases in Shanghai).

Corresponding author: Wei-Wei Hao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200437, China. hao2364@hotmail.com

Received: 2018-10-02

Revised: 2018-11-02

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2019-03-08

Abstract

T-helper 17 (Th17) cells promote tissue inflammation and T-regulatory (Treg) cells inhibit autoimmunity in inflammatory bowel disease (IBD). Thus, the balance between Th17 and Treg cells is crucial. Many factors that influence the generation and maintenance of these cells are also important for appropriate regulation of the Th17/Treg balance; these include TCR signals, costimulatory signals, cytokine signals, Foxp3 stability, metabolic processes, and the microbiota. This article will focus on what we know about these factors, their roles in regulating the Th17/Treg balance, and their clinical implications in IBD.

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

Key Words: T-helper 17; T-regulatory; Balance; Inflammatory bowel disease

Wang KQ, Wen HZ, Wu QY, Zheng QW, Wang MW, Wan ZW, Yang D, Hao WW. Factors involved in balance of Th17/Treg cells: Clinical implications in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 336-340

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/336.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.336>

摘要

在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中, 自身免疫由辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)细胞驱动并被调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)抑制, 因此重塑Th17/Treg细胞的平衡对于治疗IBD至关重要. 有许多因素参与影响了Th17/Treg平衡, 其中包括TCR信号, 共刺激信号, 细胞因子信号, 代谢水平, 微生物群等. 下面, 本文将讲述它们在调节Th17/Treg平衡中的作用以及对IBD的影响.

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

关键词: 辅助性; T细胞17; 调节性T细胞; 平衡; 炎症性肠病

核心提要: 在近几年的实验研究中有大量证据表明炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与辅助性T细胞17(T-helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)平衡受损有关, 且近来的动物模型中人们发现了各种新颖的分子有利于重新塑造Th17/Treg的平衡. 本文就将它们从它们在调节Th17/Treg平衡中的作用以及对IBD的影响进行论述.

王凯强, 温红珠, 吴清远, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微. 调节Th17/Treg细胞平衡的因素及其对炎症性肠病的影响. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 336–340

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/336.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.336>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因及发病机制尚不十分明确的慢性非特异性肠道炎症, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD)^[1]; 其病因可能包括环境、感染、免疫和遗传因素等. 近年来的研究发现肠黏膜免疫系统异常反应在炎症性肠病的发生、发展、转归过程中发挥着重要的作用, 其中辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)失衡与IBD密切相关已经大量研究证实; 而影响Th17/Treg平衡的因素主要包括以下5个方面: T细胞受体信号、共刺激信号、细胞因子信号、代谢水平和肠道菌群. 本文将结合近年来的研究热点, 对上述5个因素及其对IBD的影响进行概述.

1 Th17/Treg平衡

Th17细胞和Treg细胞均为CD4⁺T细胞的重要亚群. 初始CD4⁺T淋巴细胞接受抗原信号的刺激, 在共刺激信号以及共刺激分子的共同作用下被活化, 在不同的条件下分

化为不同的T淋巴细胞, 包括传统的Th1、Th2型效应细胞和辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)、调节性T细胞(regulatory cells, Tregs). 胸腺来源的Treg细胞称为tTreg细胞, 而外周组织中由抗原刺激T细胞分化出来的Treg细胞称为pTreg细胞, 其分化依赖于TGF-β的参与^[2]. 初始CD4⁺T细胞在TGF-β的诱导下分化为Treg细胞, 在TGF-β和IL-6或IL-21的共同作用下分化为Th17细胞, Th17细胞产生IL-17, IL-22和IL-23, 募集中性粒细胞, 并在感染部位促进炎症. 相反, Treg细胞在被同源抗原激活后发挥着负性免疫调节作用, 主要分泌IL-10、TGF-β等抗炎细胞因子, 抑制多种免疫细胞的活性, 从而抑制免疫应答^[3].

2 炎症性肠病中的Th17/Treg平衡

Th17和Treg细胞在分化上相互联系, 在功能上相互抑制, 共同维持着机体免疫微环境的平衡, 一旦这种平衡被打破, 多种自身免疫性疾病包括IBD就随之发生^[4]. Th17细胞是炎症性肠病的主要参与者, 研究发现, 与正常组织相比, IBD患者的肠黏膜中Th17细胞大量浸润, 并且由Th17细胞特异性分泌的细胞因子IL-17数量增加^[5]. 而经流式细胞术分析显示, 在UC小鼠模型中, 小鼠外周血中同样出现了Th17细胞数量的上升^[6]. 与Th17细胞相反, Treg细胞除了具有抑制自身免疫性疾病发生的能力, 同时还具有控制肠道炎症的作用^[7]. 在UC小鼠模型中, 小鼠外周血Treg细胞的数量下降^[8], 而通过增加IL-10、TGF-β的分泌可以使小鼠腹泻症状得到显著改善^[5], 故Treg细胞可能是通过调节IL-10、TGF-β以及其它抗炎因子的分泌来抑制肠道炎症级联和放大反应, 从而改善IBD的临床症状^[9]. 相关的临床观察和动物实验显示Treg细胞及其抑制机制对抑制自发性肠道炎症至关重要^[10,11], 因此Treg细胞缺陷可能是IBD发病机制的中心环节^[12].

3 Th17/Treg细胞平衡的影响因素

3.1 T细胞受体信号 幼稚T细胞的激活需要接受来自T细胞受体(T cell receptor, TCR)的信号. 当TCR与共受体CD4或CD8一起结合抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)表面上的肽-MHC复合物时, 会激活CD3链尾部于细胞质中的基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)^[13], 之后通过一系列复杂的化学反应最终激活幼稚T细胞. 研究表明, 在Itk^{-/-}细胞中衰减的TCR信号可以通过抑制Akt/mTOR途径将幼稚T淋巴细胞诱导优先分化为Treg细胞而非Th17细胞^[14], 从而调节Th17/Treg平衡. 此外, 在对活动期UC患者体外黏膜T细胞的研究中发现, N-乙酰氨基葡萄糖(GlcNAc)可导致T细胞受体支

链N-糖基化的增强, 从而抑制Th1/Th17免疫应答并减弱其细胞活性^[15]。

3.2 共刺激信号 共刺激分子是由参与适应性免疫的免疫细胞表面所表达的不同共刺激分子及其受体相互结合而产生的。幼稚T细胞的激活和分化需要来自APC的共刺激信号。APC表面上的共刺激分子B7.1(CD80)和B7.2(CD86)与幼稚T细胞上的CD28结合。CD28的细胞质尾部含有信号分子的对接位点, 其中膜近端YMN基序与PI3K结合, 远端PYAP基序与Grb2和Lck结合^[16]。tTreg和pTreg细胞生成都需要共刺激信号。多项研究表明, 缺乏CD28信号传导的小鼠Treg数量减少或者丧失了抑制活性^[17,18], 从而导致自身免疫性疾病的发生。然而, 有研究表明, 选择性共刺激调节剂阿巴西普(abatacept)对中重度CD和UC患者无明显作用^[19]。这可能与Treg细胞的抑制活性有关^[20], 又或者阿巴西普未靶向的其他共刺激分子如OX40/OX40L可能在肠道炎症中发挥了重要作用^[21]。

3.3 细胞因子 细胞因子是细胞分泌的具有多重生物活性的、采用自分泌与旁分泌作用方式的小分子蛋白和多肽。研究发现参与Th17/Treg平衡调节的细胞因子包括TGF- β 、IL-6和IL23等^[5,22]。TGF- β 作用于初始CD4⁺T细胞诱导Th17和Treg细胞发育, 而IL-6则在后续细胞增殖分化中起着关键作用。IL-6通过磷酸化和激活STAT3, 诱导Th17细胞特异性基因, 驱动Th17细胞分化RORC、IL17和IL23R^[22,23]。另一方面, TGF- β 和IL-2对于Treg细胞的分化是必需的, 同时IL-2信号传导也是维持Treg细胞稳态的重要因素。有趣的是, 在IBD患者的肠道中, TGF- β 高度产生但其介导的免疫抑制却明显受损。研究者发现这与Smad7有关, Smad7是一种细胞内蛋白质, 可与TGF- β 受体结合并抑制TGF- β 1驱动的Smad依赖性信号传导。有研究表明, 用特异性反义寡核苷酸沉默Smad7可恢复TGF- β 1/Smad信号传导, 从而下调炎症细胞因子的产生并改善小鼠的实验性结肠炎^[24]。最新有关CD患者的研究显示, 其结肠组织中肿瘤抑制因子(cylindromatosis, CYLD)的剪接形式增加, 而sCYLD可介导Smad7的泛素化和核转位, 从而减少Treg细胞中TGF- β 的信号传导^[25]。此外有研究发现STAT3可通过下调Foxp3中TGF- β 表达抑制Treg细胞分化^[26]。

3.4 代谢途径 当T细胞被TCR及共刺激分子等信号激活后, 细胞代谢由静息状态下的分解代谢(异化作用)转变成成为合成代谢(同化作用)。这主要是因为初始T细胞所需的能量仅用于维持自身代谢平衡, 而活化的效应T细胞则需要大量的能量及生物原料进行增殖分化, 形成新一代的子细胞。静息状态下初始T细胞的无氧酵解代谢活性降低, 主要通过葡萄糖的有氧氧化或脂肪酸氧化

来产生ATP^[27,28]。细胞一旦被激活后, 体积明显增大, 并且对葡萄糖的利用从原先的有氧氧化途径向糖酵解途径转变。在这过程中, 一些细胞因子如IL-2和共刺激分子CD28可以引起PI3K介导的AKT通路的激活, 激活的AKT可以引起mTOR信号通路转导, 从而促进氨基酸和葡萄糖代谢^[29]。通过检测mTOR, 我们可以发现代谢重编程对T细胞分化和功能的影响。当幼稚T细胞被激活时, mTOR会被激活并作为调节T细胞分化和功能的关键调节因子^[30]。研究发现在离体培养细胞和人类移植模型中, 雷帕霉素(一种mTOR抑制剂)可将Th17/Treg平衡转向Tregs^[31]。另一项实验发现AZD8055(一种mTOR抑制剂)能抑制UC小鼠的CD4⁺T、CD8⁺T细胞的增殖和Th1、Th17细胞的分化, 从而促进Treg细胞生成, 并通过调节T辅助细胞极化和增殖发挥抗炎作用^[32]。另一项研究亦发现mTOR抑制剂INK128可能通过调节骨髓来源的抑制性细胞来促进Treg细胞生成从而减弱DSS诱导的结肠炎^[33]。

3.5 肠道菌群 肠道微生物是指定植于肠道内各种微生物的组合, 近年来的研究表明菌群失调可能与IBD相关。如在无菌饲养和使用抗生素的条件下, 肠道的Th17细胞显著降低^[34]。还有研究发现某些肠道菌群能驱动Th17/Treg细胞平衡的转化, 如分段丝状菌、脆弱拟杆菌等^[35]。分段丝状菌(SFB)可通过诱导肠道中Th17细胞的分化产生自身免疫性炎症^[36,37]。脆弱拟杆菌可通过释放多糖A(PSA), 可促进Foxp3⁺Treg细胞生成从而缓解实验性结肠炎症状^[38]。虽然肠道菌群如何在肠道中诱导Treg/Th17细胞分化的机制目前尚不明确, 但微生物代谢物在触发Treg细胞分化中的作用正变得越来越清晰^[36]。现认为肠道菌群所产生的短链脂肪酸Clostridiales可诱导Treg细胞分化^[37,39]。有实验表明SCFAs(短链脂肪酸)的口服给药通过诱导G蛋白受体(GPR)15促进Treg细胞向结肠运输^[40], 从而将Th17/Treg平衡倾向于Th17细胞。

4 结论

Th17/Treg失衡在IBD的发生发展中起着重要作用。Th17/Treg平衡主要受到TCR信号、共刺激信号、细胞因子信号、代谢水平和肠道菌群等因素的影响, 目前已有研究证实可通过调节这些影响因素, 进而恢复Th17/Treg失衡, 从而治疗IBD, 这些研究结果为IBD的治疗提供了新的方向。但是目前研究多在动物模型层面, 未来需要开展更多高质量的临床研究进一步探讨调节Th17/Treg平衡影响因素治疗IBD的有效性及安全性。

5 参考文献

- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Geary R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair

- AW, Malfertheiner, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124 [PMID: 19653289 DOI: 10.1002/ibd.21048]
- 2 Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, Lu Q, Yoshimura A. Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications. *Trends Immunol* 2016; 37: 803-811 [PMID: 27623114 DOI: 10.1016/j.it.2016.08.012]
- 3 Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell* 2010; 140: 845-858 [PMID: 20303875 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.021]
- 4 Zhu J, Paul WE. Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. *Immunol Rev* 2010; 238: 247-262 [PMID: 20969597 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00951.x]
- 5 Zenewicz LA, Antov A, Flavell RA. CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med* 2009; 15: 199-207 [PMID: 19362058 DOI: 10.1016/j.molmed.2009.03.002]
- 6 Yao J, Wei C, Wang JY, Zhang R, Li YX, Wang LS. Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6572-6581 [PMID: 26074695 DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6572]
- 7 Lord JD. Promises and paradoxes of regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11236-11245 [PMID: 26523099 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11236]
- 8 Xu Z, Wei C, Zhang RU, Yao J, Zhang D, Wang L. Epigallocatechin-3-gallate-induced inhibition of interleukin-6 release and adjustment of the regulatory T/T helper 17 cell balance in the treatment of colitis in mice. *Exp Ther Med* 2015; 10: 2231-2238 [PMID: 26668622 DOI: 10.3892/etm.2015.2824]
- 9 王程玉林, 孙车刚, 耿煜, 吴巧凤, 余曙光. Treg/Th17平衡轴在溃疡性结肠炎发病中的意义及流式细胞术检测进展. *免疫学杂志* 2015; 31: 541-544 [DOI: 10.13431/31/j.cnki.immunol.j.2j.20150115]
- 10 Geem D, Harusato A, Flannigan K, Denning TL. Harnessing regulatory T cells for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1409-1418 [PMID: 25793328 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000343]
- 11 Boehm F, Martin M, Kesselring R, Schiechl G, Geissler EK, Schlitt HJ, Fichtner-Feigl S. Deletion of Foxp3+ regulatory T cells in genetically targeted mice supports development of intestinal inflammation. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 97 [PMID: 22849659 DOI: 10.1186/1471-230X-12-97]
- 12 Elshal MF, Aldahlawi AM, Saadah OI, McCoy JP. Reduced Dendritic Cells Expressing CD200R1 in Children with Inflammatory Bowel Disease: Correlation with Th17 and Regulatory T Cells. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 28998-29010 [PMID: 26690123 DOI: 10.3390/ijms161226143]
- 13 Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 591-619 [PMID: 19132916 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132706]
- 14 Kim HS, Jang SW, Lee W, Kim K, Sohn H, Hwang SS, Lee GR. PTEN drives Th17 cell differentiation by preventing IL-2 production. *J Exp Med* 2017; 214: 3381-3398 [PMID: 29018045 DOI: 10.1084/jem.20170523]
- 15 Dias AM, Correia A, Pereira MS, Almeida CR, Alves I, Pinto V, Catarino TA, Mendes N, Leander M, Oliva-Teles MT, Maia L, Delerue-Matos C, Taniguchi N, Lima M, Pedroto I, Marcos-Pinto R, Lago P, Reis CA, Vilanova M, Pinho SS. Metabolic control of T cell immune response through glycans in inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E4651-E4660 [PMID: 29720442 DOI: 10.1073/pnas.1720409115]
- 16 Esensten JH, Helou YA, Chopra G, Weiss A, Bluestone JA. CD28 Costimulation: From Mechanism to Therapy. *Immunity* 2016; 44: 973-988 [PMID: 27192564 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.020]
- 17 Mahmud SA, Manlove LS, Schmitz HM, Xing Y, Wang Y, Owen DL, Schenkel JM, Boomer JS, Green JM, Yagita H, Chi H, Hogquist KA, Farrar MA. Costimulation via the tumor-necrosis factor receptor superfamily couples TCR signal strength to the thymic differentiation of regulatory T cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 473-481 [PMID: 24633226 DOI: 10.1038/ni.2849]
- 18 Zhang R, Huynh A, Whitcher G, Chang J, Maltzman JS, Turka LA. An obligate cell-intrinsic function for CD28 in Tregs. *J Clin Invest* 2013; 123: 580-593 [PMID: 23281398 DOI: 10.1172/JCI65013]
- 19 Sandborn WJ, Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Targan SR, Panaccione R, Bressler B, Geboes K, Schreiber S, Aranda R, Gujrathi S, Luo A, Peng Y, Salter-Cid L, Hanauer SB. Abatacept for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 62-69.e4 [PMID: 22504093 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.010]
- 20 Hovhannisyan Z, Treatman J, Littman DR, Mayer L. Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 957-965 [PMID: 21147109 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.002]
- 21 Griseri T, Asquith M, Thompson C, Powrie F. OX40 is required for regulatory T cell-mediated control of colitis. *J Exp Med* 2010; 207: 699-709 [PMID: 20368580 DOI: 10.1084/jem.20091618]
- 22 Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat Immunol* 2008; 9: 641-649 [PMID: 18454151 DOI: 10.1038/ni.1610]
- 23 Durant L, Watford WT, Ramos HL, Laurence A, Vahedi G, Wei L, Takahashi H, Sun HW, Kanno Y, Powrie F, O'Shea JJ. Diverse targets of the transcription factor STAT3 contribute to T cell pathogenicity and homeostasis. *Immunity* 2010; 32: 605-615 [PMID: 20493732 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.003]
- 24 Sedda S, Marafini I, Dinallo V, Di Fusco D, Monteleone G. The TGF- β /Smad System in IBD Pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2921-2925 [PMID: 26230862 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000542]
- 25 Tang Y, Reissig S, Glasmacher E, Regen T, Wanke F, Nikolaev A, Gerlach K, Popp V, Karraam K, Fantini MC, Schattenberg JM, Galle PR, Neurath MF, Weigmann B, Kurschus FC, Hövelmeyer N, Waisman A. Alternative Splice Forms of CYLD Mediate Ubiquitination of SMAD7 to Prevent TGFB Signaling and Promote Colitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 692-707.e7 [PMID: 30315770 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.023]
- 26 Li Y, de Haar C, Chen M, Deuring J, Gerrits MM, Smits R, Xia B, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis. *Gut* 2010; 59: 227-235 [PMID: 19926618 DOI: 10.1136/gut.2009.184176]
- 27 Barbi J, Pardoll D, Pan F. Metabolic control of the Treg/Th17 axis. *Immunol Rev* 2013; 252: 52-77 [PMID: 23405895 DOI: 10.1111/imr.12029]
- 28 MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 259-283 [PMID: 23298210 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095956]
- 29 Waickman AT, Powell JD. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. *Immunol Rev* 2012; 249: 43-58 [PMID: 22889214 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01152.x]
- 30 Chi H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell

- fate decisions. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 325-338 [PMID: 22517423 DOI: 10.1038/nri3198]
- 31 Kim KW, Chung BH, Kim BM, Cho ML, Yang CW. The effect of mammalian target of rapamycin inhibition on T helper type 17 and regulatory T cell differentiation in vitro and in vivo in kidney transplant recipients. *Immunology* 2015; 144: 68-78 [PMID: 24974886 DOI: 10.1111/imm.12351]
- 32 Zou Y, Dai SX, Chi HG, Li T, He ZW, Wang J, Ye CG, Huang GL, Zhao B, Li WY, Wan Z, Feng JS, Zheng XB. Baicalin attenuates TNBS-induced colitis in rats by modulating the Th17/Treg paradigm. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 1873-1887 [PMID: 25269538 DOI: 10.1007/s12272-014-0486-2]
- 33 Zhang L, Zhang Y, Zhong W, Di C, Lin X, Xia Z. Heme oxygenase-1 ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute murine colitis by regulating Th17/Treg cell balance. *J Biol Chem* 2014; 289: 26847-26858 [PMID: 25112868 DOI: 10.1074/jbc.M114.590554]
- 34 Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 337-349 [PMID: 18854238 DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009]
- 35 Kamada N, Núñez G. Role of the gut microbiota in the development and function of lymphoid cells. *J Immunol* 2013; 190: 1389-1395 [PMID: 23378581 DOI: 10.4049/jimmunol.1203100]
- 36 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
- 37 Goto Y, Panea C, Nakato G, Cebula A, Lee C, Diez MG, Laufer TM, Ignatowicz L, Ivanov II. Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. *Immunity* 2014; 40: 594-607 [PMID: 24684957 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.005]
- 38 Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 12204-12209 [PMID: 20566854 DOI: 10.1073/pnas.0909122107]
- 39 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veen J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]
- 40 Kim SV, Xiang WV, Kwak C, Yang Y, Lin XW, Ota M, Sarpel U, Rifkin DB, Xu R, Littman DR. GPR15-mediated homing controls immune homeostasis in the large intestine mucosa. *Science* 2013; 340: 1456-1459 [PMID: 23661644 DOI: 10.1126/science.1237013]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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。



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

