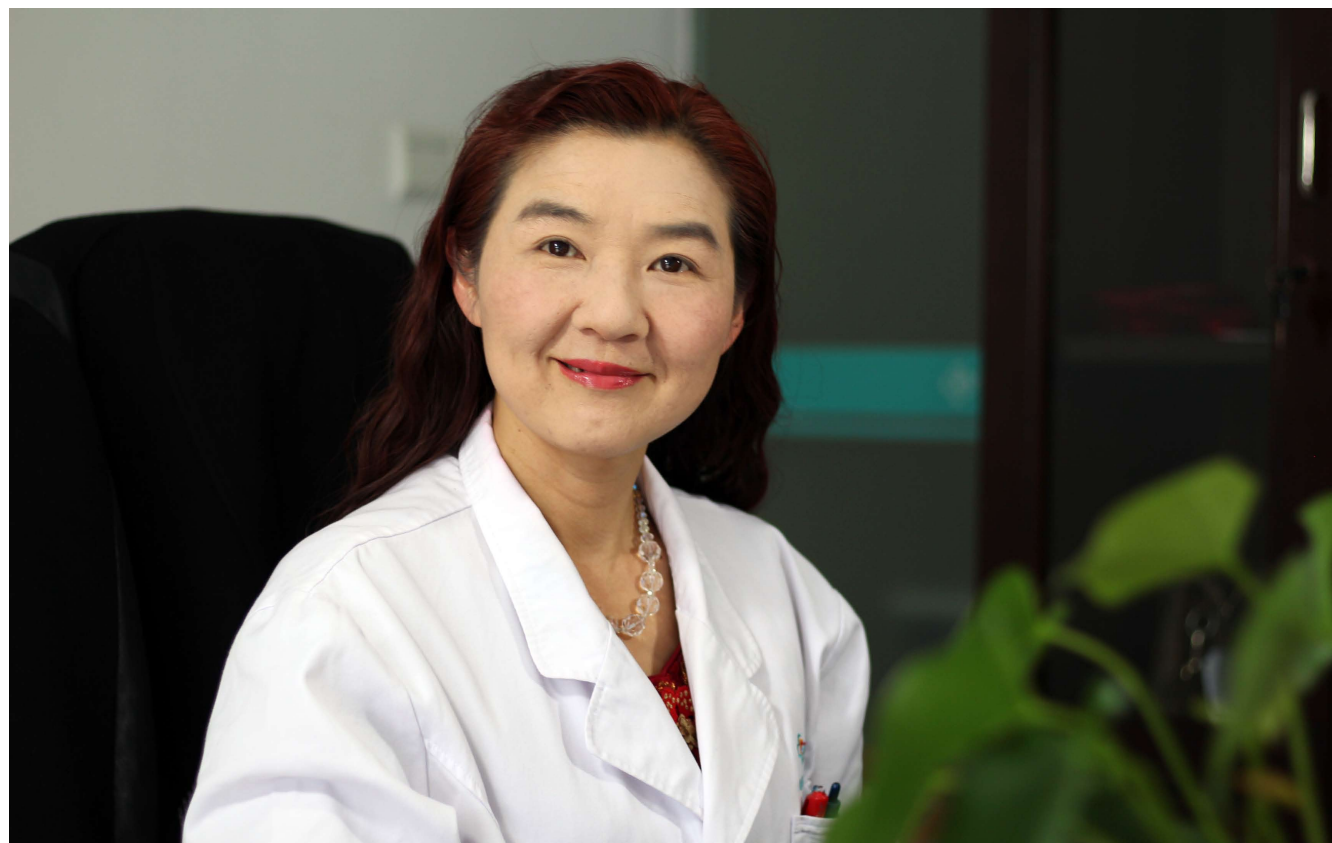


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2019 年 2 月 28 日      第 27 卷      第 4 期      (Volume 27 Number 4)**



**4/2019**

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

- 209 慢性乙型肝炎的评估和治疗进展

张莉, 张福奎

### 基础研究

- 220 七氟烷调节CARMA3靶向NF- $\kappa$ B通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞

- 228 瑞芬太尼通过miR-206/GOLPH3调控胃癌细胞增殖和凋亡的实验研究

陈晓军, 沈鑫宁, 陈亮

### 临床研究

- 238 难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天

### 文献综述

- 245 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展

甄建华, 黄光瑞

- 252 家族性腺瘤性息肉病的外科治疗进展

李凯钰, 刘刚

- 260 淀粉样变性的消化系统表现

齐凤祥, 张颖, 李英兰, 江勇

### 临床实践

- 267 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳

- 276 超声造影定量评估TACE术后原发性肝细胞癌的血流灌注变化

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣

- 282 原发性小肠腺癌的临床特点及文献分析

鲁亚明, 程鹏, 张玲利

## 消 息

- 244 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
259 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
266 《世界华人消化杂志》正文要求  
275 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
281 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

林潮双, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属第三医院感染科. 主攻感染性疾病, 在慢性病毒性肝炎抗病毒治疗、重型肝炎的抢救治疗等方面有丰富的临床经验, 对丙型肝炎的治疗及乙型肝炎的母婴阻断有较深入的研究. 现任广东省医疗行业协会感染管理分会主任委员、广东省肝脏病学会肝炎专业委员会常委、国家科技专家库成员、广东省医学科研基金项目管理评审专家、广州市医药卫生科技项目评审专家. 担任《实用医学杂志》、《临床肝胆病杂志》、《世界华人消化杂志》审稿专家. 先后主持国家自然科学基金2项、省自然科学基金1项, 省科技计划项目2项. 在国内外核心期刊杂志发表论著100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 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 2019-02-28

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](mailto: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](mailto: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 4 Feb 28, 2019

### EDITORIAL

- 209 Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B

*Zhang L, Zhang FK*

### BASIC RESEARCH

- 220 Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF- $\kappa$ B signaling pathway

*Jia XP, Chen XZ, Lou QB, Zhou ZF, Gao L, Zhou PF*

- 228 Remifentanyl regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-206/GOLPH3

*Chen XJ, Shen XN, Chen L*

### CLINICAL RESEARCH

- 238 Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis

*Liu HM, Zhang HW, Lin R, Song Y, Zhou L, Wang BM, Liu WT*

### REVIEW

- 245 Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine

*Zhen JH, Huang GR*

- 252 Progress in surgical treatment of familial adenomatous polyposis

*Li KY, Liu G*

- 260 Gastrointestinal manifestations of amyloidosis

*Qi FX, Zhang Y, Ji YL, Jiang Y*

### CLINICAL PRACTICE

- 267 Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms of different clinical classifications

*Wang ZD, Jiao XX, Peng XQ, Liu L, Zhang LF, Zhou L*

- 276 Quantitative evaluation of blood perfusion in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization by contrast-enhanced ultrasound

*Zhang XR, Ouyang J, Huang JY*

- 282 Clinical characteristics of primary small bowel adenocarcinoma

*Lu YM, Cheng P, Zhang LL*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 4 Feb 28, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chao-Shuang Lin, Professor, Chief Physician, Department of Infections Disease, The Third Affiliated Hospital of Sun-Yat Sen University, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong 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** February 28, 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](mailto: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](mailto: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.



## 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展

甄建华, 黄光瑞

甄建华, 黄光瑞, 北京中医药大学生命科学院 北京市 100029

甄建华, 中西医结合专业在站博士后, 主要从事中医免疫学相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金重点项目, No. 81430099; 国家国际科技合作专项, No. 2014DFA32950; 国家自然科学基金青年基金项目, No. 31500704.

作者贡献分布: 本论文的文献整理及写作由甄建华完成; 论文的审核、润色及修改由黄光瑞完成.

通讯作者: 黄光瑞, 副教授, 100029, 北京市朝阳区北三环东路11号, 北京中医药大学生命科学院. [hgr@bucm.edu.cn](mailto:hgr@bucm.edu.cn)  
电话: 010-64286526

收稿日期: 2018-11-08

修回日期: 2018-11-29

接受日期: 2019-01-22

在线出版日期: 2019-02-28

### Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine

Jian-Hua Zhen, Guang-Rui Huang

Jian-Hua Zhen, Guang-Rui Huang, School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81430099 and No. 31500704; National Special Program for International Cooperation in Science and Technology, No. 2014DFA32950.

Corresponding author: Guang-Rui Huang, Associate Professor, School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, 11 Beisanhuan East Road, Chaoyang District, Beijing 100029, China. [hgr@bucm.edu.cn](mailto:hgr@bucm.edu.cn)

Received: 2018-11-08

Revised: 2018-11-29

Accepted: 2019-01-22

Published online: 2019-02-28

### Abstract

According to the modern medical research on ulcerative colitis (UC), many factors, including environmental and psychological factors as well as hereditary susceptibility, participate in the pathogenesis of UC, which is a complex process involving chronic inflammation. Intestinal mucosal barrier damage and disorder of neuroendocrine immune network, such as dysfunction of biological barrier, immune barrier, and brain-gut peptide, play a critical role in this process. Meanwhile, we suggest that the microbiome-gut-brain axis is the key to elucidating the pathogenesis of UC.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Etiology; Pathogenesis

Zhen JH, Huang GR. Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 245-251

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/245.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.245>

### 摘要

通过整理现代医学研究文献, 总结溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的发病是以遗传易感性为背景, 环境、心理等多种因素共同作用的结果, 是以肠黏膜屏障(以生物屏障、免疫屏障为核心)损伤为中心, 涉及“神经-内分泌-免疫”网络(以脑肠肽为代表)的复杂慢性炎症过程, 并提出“菌-肠-脑轴”或可成为阐释UC发病机制的突破点.

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 病因学; 发病机制

**核心提要:** 本文主要通过文献查阅与总结, 认为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生是以肠黏膜屏障损伤为核心, 涉及“神经-内分泌-免疫”网络的复杂慢性炎症过程, 并提出“菌-肠-脑轴”或可成为阐释UC发病机制的突破点。

甄建华, 黄光瑞. 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 245-251

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/245.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.245>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的范畴, 是主要累及直肠、结肠黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症, 临床以腹痛、腹泻、黏液脓血便等为主要表现, 以发作、缓解及复发交替为疾病特点, 好发于直肠和乙状结肠, 多见于20-40岁青壮年人群, 是消化系统的常见病、多发病、疑难病。目前有关UC的病因、发病机制尚不明确, 现代医学认为其是在遗传、环境、心理等多种因素的共同影响下, 导致肠黏膜屏障损伤, 神经内分泌功能失调和免疫失衡, 从而引起肠黏膜局部溃疡而发病。

## 1 现代医学对UC病因的认识

目前认为UC的发生是多因素共同作用的结果, 主要与遗传易感性、环境因素及心理因素有关, 现分述如下。

**1.1 遗传易感性** UC的发病具有种族差异性和家族聚集性, 多见于白种人, 而黄种人和黑种人的发病率则相对较低, 且不同人种的病变程度、患病部位及肠外表现亦有所差别。据一项来自泰国某国际医院的就诊资料显示, 在2005至2010年间, 白种人的UC发病率为2.82%, 黑种人的UC发病率仅为0.92%, 且前者中有11.90%的患者表现为重度UC, 45.35%为全结肠炎, 9.30%伴发肠外症状, 而后者中则几乎全部为轻中度UC, 但有60%的患者为全结肠炎, 40%伴发肠外症状<sup>[1]</sup>。另有文献研究表明, UC患者中IBD家族史阳性率高达12%<sup>[2]</sup>。近年来的遗传学研究显示UC具有多基因联合的复杂遗传背景, 基因的多态性和异质性与其易感性密切相关, 如白介素(interleukin, IL)及其受体、人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)及其受体的基因多态性均在UC的发病密切相关。目前已有研究证据支持的与UC发病相关的基因包括HLA-DR<sub>2</sub>、HLA-DRB<sub>1</sub>、IL-6R、IL-10、IL-17、IL-23R、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、死

亡受体4(death receptor 4, DR4)、维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)、溶质相关载体26A3(solute-linked carrier family 26 member A3, SLC26A3)、岩藻糖基转移酶3(fucosyltransferase 3, FUT3)、亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、甲硫氨酸合成酶(methionine synthetase, MS)、酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2, PTPN2)、PTPN-22、MT-ND4、MAGI3、PTEN、TJP1、GSTM1等<sup>[3-19]</sup>。

**1.2 环境因素** UC发病率的种族差异, 除与遗传易感性有关外, 当属环境因素的影响最为明确, 其中又以饮食结构和吸烟状态的作用最为突出。如有研究表明, UC患者的高脂饮食率显著高于健康对照组(49.73%与20.13%,  $P<0.01$ )<sup>[20]</sup>, 且卡拉胶摄入量是UC复发的诱因<sup>[21]</sup>, 另外以反式脂肪、饱和脂肪为代表的促炎性饮食亦是UC发病的危险因素<sup>[22,23]</sup>; 而吸烟对于UC发病率的影响则是与GSTP1基因的多态性相关: 吸烟对UC发病的促进作用主要表现在GSTP1(GG/AG)个体中, 而在GSTP1(AA)个体中则表现得不甚明显<sup>[24]</sup>。

**1.3 心理因素** 目前尚无明确的证据证明精神心理因素是UC发病的直接原因, 但不可否认的是, 精神心理状态与UC的病情之间具有双向作用<sup>[25]</sup>。情绪紧张或低落抑郁均可加重UC患者的肠易激样症状<sup>[26]</sup>, 而UC患者的消极应对情绪和压力感知水平也明显高于健康对照者<sup>[27,28]</sup>, 并且也表现出更加明显的不安全感和依赖感<sup>[29]</sup>。

## 2 现代医学对UC发病机制的认识

上已述及, UC的发病具有复杂的遗传背景, 在基因多态性和异质性的基础上, 环境、心理等多种因素共同作用, 导致肠黏膜局部屏障功能受损, 上皮通透性改变, 神经内分泌调节紊乱, 肠道菌群易位, 其代谢产物侵入肠黏膜, 甚至入血, 激发或加重肠黏膜局部炎症反应, 最终导致溃疡形成。

**2.1 肠道局部免疫紊乱** UC患者结肠黏膜固有层内可见大量炎性细胞浸润, 且在其发病过程中伴随有多种IL、TNF等炎症因子的表达异常, 由此可见, 免疫失衡是UC发病的重要环节。

**2.1.1 免疫细胞:** 作为机体免疫调节的核心环节, T淋巴细胞据其功能的不同可分为辅助性T细胞(help T cell, Th)、抑制性T细胞(regulatory T cell, Treg)和细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, Tc), 目前有关UC发病机制的研究中主要涉及前两者, 即Th细胞和Treg细胞。Th细胞通过分泌相关细胞因子, 分别参与调节细胞免疫(Th1)、体液免疫(Th2)及自身免疫(Th17), 且各种细胞因子间保持动态平衡。Treg细胞则具有抑制炎症反应、避免免疫过

度损伤机体的作用。在正常肠道黏膜中, T淋巴细胞各组分处于动态平衡, 从而保持肠道黏膜免疫反应的稳定性, 若其中任何一种组分出现功能紊乱, 表现为亢进或低下, 均可导致平衡状态被打破而引起炎症的发生。如有研究指出, UC患者肠黏膜炎症组织中可检测出Th17、Treg细胞的富集, 且伴随有Th1、Th2、Th17细胞相关转录因子(T-bet、GATA-3、ROR $\gamma$ t)含量的增高, 但外周血中Th17与Treg细胞含量的变化则不甚一致, 表现为Th17细胞比例的上调和Treg细胞比例的下调<sup>[30-34]</sup>。

树突状细胞(Dendritic cells, DC)是目前所知功能最强大的抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC), 通过高效摄取、加工处理和递呈抗原, 激活T细胞从而参与机体的免疫应答, 处于启动、调控、维持免疫的中心环节。据其来源可分为髓样DC(myeloid Dendritic cells, mDC)和浆细胞样DC(Plasmacytoid dendritic cells, pDC)。未成熟的DC通常分布于与外界接触的皮肤黏膜部位, 包括结肠黏膜上皮, 当其被外界抗原活化时即可迁移至肠黏膜淋巴组织中, 通过多种共刺激因子、跨膜糖蛋白的表达, 如CD11c、CD80、CD83、CD86、CD200/CD200R1等, 与其他免疫细胞相互作用, 刺激细胞因子的分泌, 从而导致炎症的发生。已有研究表明, UC患者外周血中mDC和pDC的含量均较健康对照者明显减少, 但其细胞表面的CD80、CD86、CD200表达率明显上升<sup>[34-36]</sup>; 另有研究表明, UC患者肠黏膜局部的CD83mRNA含量明显上升, 表明活化的DC于肠黏膜内聚集并启动免疫反应<sup>[37,38]</sup>。

**2.1.2 细胞因子:** 作为免疫反应中的重要信号传递者, 长期而持久的细胞因子分泌失衡可使炎症反应呈现慢性化表现。目前已知与UC发病密切相关的细胞因子主要涉及IL、TNF、干扰素(interferon, IFN)和转化生长因子(transforming growth factor, TGF), 如已知UC模型大鼠结肠组织及血清中的促炎性因子IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-23、TNF- $\alpha$ 及IFN- $\gamma$ 含量均显著升高, 而IL-4、IL-13、TGF- $\beta$ 1含量显著降低<sup>[39-42]</sup>, 结肠组织中IL-8含量显著升高<sup>[43,44]</sup>, 外周血清中IL-8、IL-17、IL-18含量显著升高, 而IL-10含量显著降低<sup>[45-47]</sup>; UC患者中也表现出相同的变化趋势<sup>[48-52]</sup>。

**2.2 神经内分泌功能失调** 神经内分泌功能主要由神经内分泌细胞分泌的神经激素介导调控, 是神经系统与内分泌系统之间协同作用、维持机体内部稳态的表现, 其既可以神经递质的形式调节神经反馈, 又能发挥内分泌激素的局部调节作用, 同时还可结合免疫细胞上的相关受体参与免疫应激, 因此又称为“神经-内分泌-免疫”网络。目前UC相关发病机制研究中涉及的神经内分泌

激素以脑肠轴相关多肽, 即脑肠肽, 为主要切入点。如已有研究表明, UC患者血清中的胃动素(motilin, MTL)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)较之对照者显著升高, 而神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)则显著降低, 其结肠黏膜组织中的VIP mRNA含量却显著降低<sup>[53,54]</sup>。脑肠肽分泌紊乱, 一方面作用于肠神经系统, 导致肠道平滑肌收缩、痉挛, 肠黏膜缺血, 另一方面以自分泌或旁分泌的形式作用于肠黏膜免疫系统, 促进其对肠道菌群的免疫应答, 引起多种促炎性因子的释放, 从而导致局部炎症的形成。

**2.3 肠黏膜屏障损伤** 肠黏膜屏障分为机械屏障、生物屏障、免疫屏障和化学屏障四部分, 各屏障之间既相互独立, 又相互影响, 形成了一个能够共同抵抗外来致病物质侵害的复杂防御体系。

**2.3.1 机械屏障:** 机械屏障是指完整的彼此紧密连接的肠黏膜上皮细胞及其分泌的黏液, 其结构基础为肠黏膜上皮细胞的完整性及其之间的紧密连接, 可有效防止外源性物质侵入组织深部, 是肠黏膜屏障的重要组成部分。肠黏膜上皮为单层柱状上皮, 其间分布有杯状细胞, 可分泌由水分、黏蛋白(mucin, MUC)、肠三叶因子(intestinal trefoil factor, ITF)等为主要成分的粘液<sup>[55]</sup>, 除润滑肠道之外, 尚可避免肠道微生物与肠上皮直接接触, 减少机械性、化学性损伤的风险; 肠黏膜上皮细胞间的紧密连接由咬合蛋白occludin、闭合蛋白claudin、连接黏附分子(junction adhesion molecule, JAMs)三种完整的跨膜蛋白和闭合小环蛋白(ZO-1、ZO-2、ZO-3)等外周胞浆蛋白组成, 能有效阻止病原微生物通过上皮细胞, 是固有免疫的主要组成部分。既往研究提示, 在UC的发病过程中, 伴随有肠黏膜上皮细胞损伤, 杯状细胞数量明显减少, 且伴有线粒体肿胀、内质网扩张等结构破坏, 黏蛋白合成量也明显降低, 同时伴有紧密连接蛋白occludin、claudin及ZO-1表达异常<sup>[56-61]</sup>。

**2.3.2 生物屏障:** 肠道微生态, 即定植于肠道内的正常细菌、病毒、真菌等微生物的总称, 总数可达 $10^{14}$ , 共同参与宿主的营养代谢与免疫应激, 并具有生物屏障功能。其中以肠道菌群为当前研究的热点。一方面, 肠道菌群可将饮食中的植物纤维分解为多种氨基酸、维生素及短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)等, 除为宿主提供必需的营养成分之外, 以丁酸为代表的SCFAs亦是肠黏膜上皮细胞合成紧密连接蛋白的必要条件, 且可通过肠黏膜上皮细胞表面蛋白受体参与炎症反应; 另一方面, 肠道菌群亦可分泌多种抗菌肽抑制外来致病菌的定植与生长; 此外, 肠道菌群作为原驻优势微生物, 占据了主要的生存、定植空间, 在维持群落微生物稳态的情况下, 产生定植抗力以抵抗致病菌的侵袭。已有研究证实,



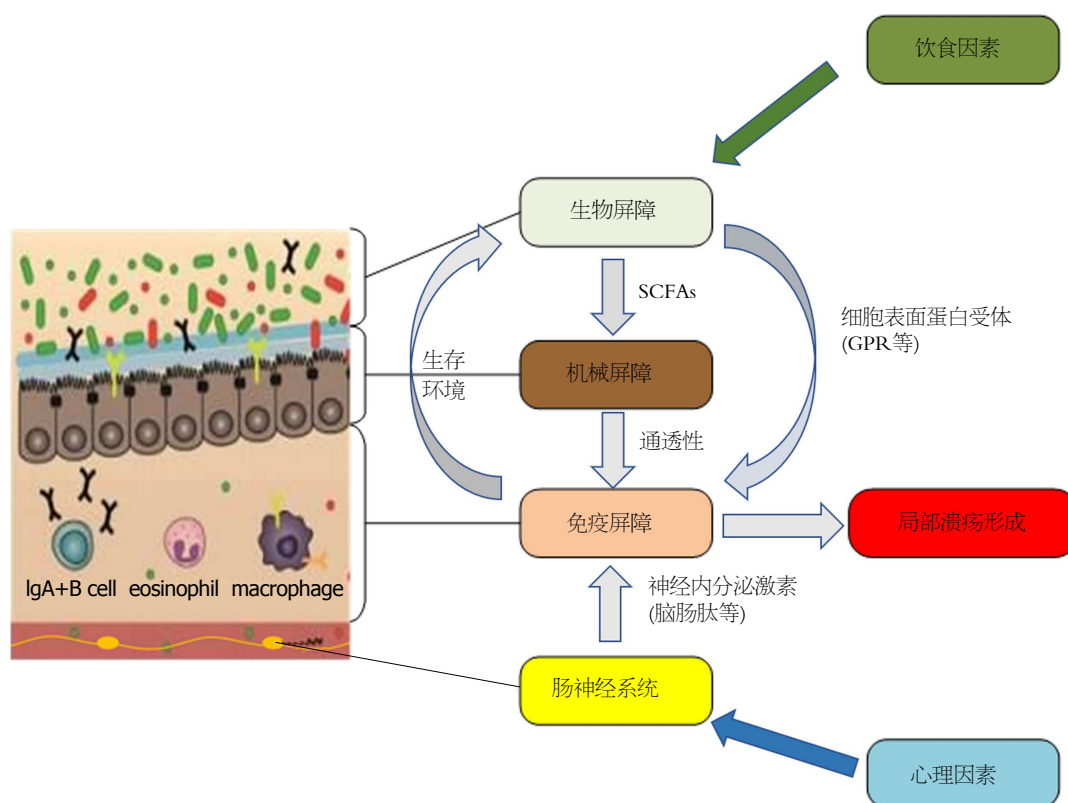


图1 溃疡性结肠炎发病机制推测导图。

UC患者伴有肠道菌群失调, 主要表现为菌群多样性的减少及优势菌群丰度的变化, 优势菌群涉及厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门及梭杆菌门<sup>[62-65]</sup>, 其中以Faecalibacterium为代表的丁酸产生菌丰度显著下降, 即可导致肠道机械屏障障碍、免疫失衡而引起UC发病。

**2.3.3 免疫屏障:** 肠黏膜免疫屏障由肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)构成, 包含有黏膜相关淋巴样组织及弥散免疫细胞, 前者主要是指分布于消化道内的集合淋巴小结, 即Peyer结, 及黏膜下淋巴组织, 后者主要是指分布于黏膜固有层及上皮下的相对密集或散在的免疫细胞, 以上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IELs)和固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocytes, LPLs)为代表<sup>[66,67]</sup>。Peyer结内包含B细胞及Th细胞, 主要行使免疫诱导与活化作用; IELs主要为Tc细胞, 具有较强的细胞毒性作用, 并能分泌多种细胞因子, 如IL、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TGF等, 参与炎症免疫; LPLs包括B细胞、T细胞、巨噬细胞等, 主要功能为合成、分泌免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)和IgM, 其中部分IgA以外分泌的形式与黏膜上皮细胞的分泌片(secretory component, SC)结合形成分泌型IgA(secretory immunoglobulin A, sIgA), 与肠腔内的病原微生物形成抗原抗体复合物, 继而发挥免疫效应, 是肠黏膜局部免疫的重要组分<sup>[67,68]</sup>。已有研究表明, 较之健康对照者,

UC患者肠黏膜固有层中的CD3<sup>+</sup> T细胞明显增多, IELs增高虽无统计学意义, 但其主导分泌的IL-1 $\beta$ 含量明显升高<sup>[69,70]</sup>; 而在UC动物模型中, IELs亚群比例发生改变, LPLs凋亡率降低, 且结肠组织内的sIgA含量明显降低<sup>[71-74]</sup>。由此可知, 肠道免疫屏障受损是UC炎症持续存在的关键。

**2.3.4 化学屏障:** 消化系统内分泌的肠液、胆汁、胰液及各种消化酶等均汇聚于肠道内, 共同构成化学屏障, 发挥一定的抗菌作用。但由于取样方法的限制及肠道环境的复杂性等因素, 目前尚无相关研究涉及于此。

前已述及, 肠黏膜屏障各部分之间存在相互联系; 如化学屏障构成的酸碱平衡为保持机械屏障完整性的重要条件, 也是免疫屏障中sIgA发挥效用的外环境, 直接影响其生物活性; 生物屏障产生的SCFAs既参与了机械屏障中紧密连接蛋白的合成<sup>[61]</sup>, 亦是构成化学屏障的组分, 同时还可通过肠黏膜上皮细胞表面的蛋白受体参与炎症调节, 此外, 生物屏障中的微生物个体本身亦可作为免疫刺激源介导GALT内的免疫应答, 参与免疫屏障功能的发挥, 而化学屏障、机械屏障、免疫屏障也共同构成了生物屏障的生存环境, 对其群落结构具有调节作用。由此可知, 肠黏膜屏障是一个复杂的防御体系, 而以肠道菌群为代表的生物屏障及免疫屏障处于其核心地位。

在上述UC相关病因、发病机制研究的基础上, 我们推测: 在遗传易感性的背景下, 饮食、心理等因素或直接作用于肠道菌群, 引起肠黏膜生物屏障损伤, 进而导致机械屏障功能障碍, 肠黏膜通透性增高, 外源性致病菌或肠道正常菌群及其代谢产物侵入肠黏膜上皮, 诱发免疫屏障紊乱而形成局部溃疡; 或通过影响神经内分泌激素参与调节免疫应答, 导致肠黏膜免疫屏障功能损伤, 进而引起肠道微环境的改变, 影响肠道菌群在肠黏膜及肠腔内的定植, 诱发生物屏障障碍, 加重免疫炎症损伤, 形成闭合环路反应而促进局部溃疡的发生(图1)。由此可见, UC的发生是以肠黏膜屏障损伤为中心, 涉及“神经-内分泌-免疫”网络的复杂慢性炎症过程; 但当前研究多局限于单一视角、单一环节、单一靶点, 并未将肠黏膜屏障与“神经-内分泌-免疫”网络作为统一整体进行研究及阐述, 从而导致研究结果的不全面性与偏颇性。

### 3 结论

前已述及, UC发病过程中伴随着脑肠肽的分泌紊乱, 并通过“神经-内分泌-免疫”网络调节炎症反应, 导致局部溃疡形成; 肠道菌群失调亦可通过对肠黏膜机械、免疫屏障的影响, 诱发免疫失衡而形成局部溃疡。但近年来有研究提示, 肠道菌群可通过分泌神经递质, 如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 $\gamma$ -氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA)等, 直接作用于肠神经系统, 调控脑肠轴相关活动; 而脑肠轴分泌的多种肽类物质, 如MTL、VIP等, 亦可通过调节炎症因子的合成与分泌, 影响肠腔内环境, 从而对肠道菌群结构产生一定的影响<sup>[75]</sup>。因此, “菌-肠-脑轴”(microbiome gut brain axis, MGBA)这一双向调节概念应运而生, 为肠黏膜屏障与“神经-内分泌-免疫”网络的结合性研究提供了一个可能的切入点。目前关于MGBA的研究多为理论探索, 预期所涉疾病主要涵盖消化系统疾病及神经系统疾病, 如肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、帕金森病(parkinson's disease, PD)、抑郁症等<sup>[76-78]</sup>, 但尚无临床证据对其相关内容进行系统阐释。既往研究中提示, UC患者的疾病活动与情绪心理障碍之间具有双向作用, 焦虑情绪可将UC复发风险提高6倍以上, UC患者的焦虑抑郁情绪也较之健康人明显升高<sup>[25,27-29]</sup>, 因此, MGBA或可成为阐释UC发病机制的突破口。

### 4 参考文献

- 1 Permpoon V, Pongpirul K, Anuras S. Ethnic variations in ulcerative colitis: Experience of an international hospital in Thailand. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 428-433 [PMID: 27602244 DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i3.428]
- 2 Childers RE, Eluri S, Vazquez C, Weise RM, Bayless TM,

- Huttlless S. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1480-1497 [PMID: 24974207 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.05.008]
- 3 Venkateswaran S, Prince J, Cutler DJ, Marigorta UM, Okou DT, Prahalad S, Mack D, Boyle B, Walters T, Griffiths A, Sauer CG, LeLeiko N, Keljo D, Markowitz J, Baker SS, Rosh J, Pfefferkorn M, Heyman MB, Patel A, Otley A, Baldassano R, Noe J, Rufo P, Oliva-Hemker M, Davis S, Zwick ME, Gibson G, Denson LA, Hyams J, Kugathasan S. Enhanced Contribution of HLA in Pediatric Onset Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 829-838 [PMID: 29562276 DOI: 10.1093/ibd/izx084]
- 4 王丽英, 王江滨, 杨俊玲. HLA基因多态性与溃疡性结肠炎遗传易感关系的研究. *中国免疫学杂志* 2007; 23: 131-133 [DOI: 10.3321/j.issn:1000-484X.2007.02.010]
- 5 Parisinos CA, Serghiou S, Katsoulis M, George MJ, Patel RS, Hemingway H, Hingorani AD. Variation in Interleukin 6 Receptor Gene Associates With Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 303-306.e2 [PMID: 29775600 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.022]
- 6 沈凤, 李德中. IL-10基因多态性与溃疡性结肠炎易感性的关系及对临床预后的影响. *中国免疫学杂志* 2016; 32: 1369-1373 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2016.09.028]
- 7 侯江涛, 曾志荣, 陈斌, 柯斌. IL-17F 7488A/G基因多态性与溃疡性结肠炎发病及虚实证候关系研究. *广州中医药大学学报* 2016; 33: 159-163 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2016.02.001]
- 8 崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华. 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2109-2116 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i23.2109]
- 9 常廷民, 张超贤, 张利利, 李秀敏. 溃疡性结肠炎患者TNF- $\alpha$ 基因启动子-308G/A单核苷酸多态性观察. *山东医药* 2017; 57: 20-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.47.006]
- 10 姜利佳, 朱丽明, 胡向跃, 李成安, 金捷, 杜君彦, 黄志养, 黄春伟, 蔡静, 周晴接. 溃疡性结肠炎患者DR4和DR5基因单核苷酸多态性分析. *实用医学杂志* 2015; 31: 3684-3687 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.22.017]
- 11 蓝德云, 焦军强, 王永波, 陶育育. 死亡受体DR4基因多态性与溃疡性结肠炎易感性的关系. *中国现代医生* 2015; 53: 4-7
- 12 郑波, 闵小彦, 王建璋, 裴继华, 徐昌隆, 蒋益. 维生素D受体基因Bsm I、Apa I、Taq I单核苷酸多态性与溃疡性结肠炎的相关性分析. *中华全科医学* 2016; 14: 368-370 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.03.009]
- 13 陈一鹏, 杨威, 吴超群, 吴小丽, 金捷, 余俐琴, 蒋益. 291例溃疡性结肠炎患者中溶质相关载体26A3基因多态性分析. *医学研究杂志* 2017; 46: 105-111 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.027]
- 14 吴昊, 叶方鹏, 王文星, 林秀清, 林道波, 金捷, 蒋益. FUT2和FUT3基因多态性及其表达与溃疡性结肠炎的关系. *解放军医学杂志* 2017; 42: 34-40 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.01.07]
- 15 鞠红艳, 白洋. 同型半胱氨酸及代谢酶基因遗传多态性、叶酸和维生素B12与溃疡性结肠炎的相关性. *中国老年学杂志* 2014; 8: 2113-2115 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.08.043]
- 16 刘昌恩, 黄玉红, 孙明军. PTPN22基因单核苷酸多态性与中国东北地区人群溃疡性结肠炎的关系. *解剖医学进展* 2015; 21: 522-526 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2015.05.016]
- 17 Dankowski T, Schröder T, Möller S, Yu X, Ellinghaus D, Bär F, Fellermann K, Lehnert H, Schreiber S, Franke A, Sina C, Ibrahim SM, König IR. Male-specific association between MT-ND4 11719 A/G polymorphism and ulcerative colitis: a mitochondria-wide genetic association study. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 118 [PMID: 27716073 DOI: 10.1186/s12876-016-0509-1]
- 18 Norén E, Almer S, Söderman J. Genetic variation and expression levels of tight junction genes identifies association between MAGI3 and inflammatory bowel disease. *BMC*

- Gastroenterol* 2017; 17: 68 [PMID: 28545409 DOI: 10.1186/s12876-017-0620-y]
- 19 Moini M, Saadat M, Saadat H, Esmailnejad A, Safarpour A. Association Study of Glutathione S-transferases Gene Polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in the South of Iran. *Adv Biomed Res* 2017; 6: 67 [PMID: 28626742 DOI: 10.4103/2277-9175.190981]
  - 20 张超贤, 郭李柯, 郭晓凤. 环氧合酶-2-1195G/A和锰超氧化物歧化酶9Ala/Val基因多态性与高脂饮食的交互作用及其与溃疡性结肠炎的关系. *中国医学科学院学报* 2015; 37: 37-43 [DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.01.007]
  - 21 Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, Halline AG, Goldstein JL, Hanauer SB, Tobacman JK. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutr Healthy Aging* 2017; 4: 181-192 [PMID: 28447072 DOI: 10.3233/NHA-170023]
  - 22 Shivappa N, Hébert JR, Rashvand S, Rashidkhani B, Hekmatdoost A. Inflammatory Potential of Diet and Risk of Ulcerative Colitis in a Case-Control Study from Iran. *Nutr Cancer* 2016; 68: 404-409 [PMID: 27030369 DOI: 10.1080/01635581.2016.1152385]
  - 23 Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1689-1696 [PMID: 23941862 DOI: 10.1017/S1368980013002115]
  - 24 Ananthakrishnan AN, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Xavier RJ. Genetic polymorphisms in metabolizing enzymes modifying the association between smoking and inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 783-789 [PMID: 24651583 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000014]
  - 25 Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1635-1646.e3 [PMID: 29366841 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.027]
  - 26 Jonefjäll B, Öhman L, Simrén M, Strid H. IBS-like Symptoms in Patients with Ulcerative Colitis in Deep Remission Are Associated with Increased Levels of Serum Cytokines and Poor Psychological Well-being. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2630-2640 [PMID: 27636379 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000921]
  - 27 Kuroki T, Ohta A, Aoki Y, Kawasaki S, Sugimoto N, Ootani H, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Stress maladjustment in the pathoetiology of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 522-527 [PMID: 17653646 DOI: 10.1007/s00535-007-2042-z]
  - 28 潘淑慧, 杨丽萍, 颜伟萍, 王飞. 溃疡性结肠炎患者生存质量调查及心理社会影响因素分析. *医学与社会* 2012; 25: 80-82 [DOI: 10.3870/YXYSH.2012.05.028]
  - 29 Agostini A, Spuri Fornarini G, Ercolani M, Campieri M. Attachment and perceived stress in patients with ulcerative colitis, a case-control study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2016; 23: 561-567 [PMID: 27624586 DOI: 10.1111/jpm.12331]
  - 30 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- $\gamma$ +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]
  - 31 吴昊, 夏盛隆, 夏宣平, 徐昌隆, 胡定元, 邵晓晓, 蒋益. 结肠组织中Th1/Th2和Th17细胞失衡与溃疡性结肠炎的关系. *解放军医学杂志* 2017; 42: 793-798 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.09.08]
  - 32 Li J, Ueno A, Fort Gasia M, Luider J, Wang T, Hirota C, Jijon HB, Deane M, Tom M, Chan R, Barkema HW, Beck PL, Kaplan GG, Panaccione R, Qian J, Iacucci M, Gui X, Ghosh S. Profiles of Lamina Propria T Helper Cell Subsets Discriminate Between Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1779-1792 [PMID: 27243594 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000811]
  - 33 陈孝国, 王荣芋, 施培华. Th17、Treg细胞及其相关细胞因子对溃疡性结肠炎发病的影响. *皖南医学院学报* 2018; 37: 325-327; 331 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0217.2018.04.006]
  - 34 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]
  - 35 郑天送, 贾妮娜, 王香莉, 肖晋美, 高虹, 张继萍, 张桓虎. 树突状细胞及TLR2、TLR9表达在溃疡性结肠炎中的作用研究. *临床医药实践* 2016; 25: 7-10 [DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2016.01.002]
  - 36 王香莉, 郑天送, 贾妮娜, 肖晋美, 高虹, 张继萍, 张桓虎. 活动期溃疡性结肠炎患者外周血中CD11c+髓样树突状细胞频数和细胞表型的变化. *中国继续医学教育* 2016; 8: 33-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2016.05.022]
  - 37 田志颖, 王丽华, 苏新爱, 李炜, 班海玲, 王彦红, 孙建顺, 袁双珍. 溃疡性结肠炎患者树突状细胞及IL-6、IL-12研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 1036-1039 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.11.026]
  - 38 巫华志, 蔡曼妮, 谭玲婵, 肖倩, 孙晓宁. RunX3基因调节TGF- $\beta$ 1介导的树突状细胞在溃疡性结肠炎中的作用. *海南医学院学报* 2014; 20: 1305-1308; 1312 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20140616.026]
  - 39 殷银霞, 许雅清, 李海龙, 邱家权, 程小丽, 明海霞, 梁永林, 吴玉泓. IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 及IFN- $\gamma$ 在脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠血清及组织中的表达. *中国实验动物学报* 2015; 23: 139-142 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.02.007]
  - 40 Zhang H, Gong C, Qu L, Ding X, Cao W, Chen H, Zhang B, Zhou G. Therapeutic effects of triptolide via the inhibition of IL-1 $\beta$  expression in a mouse model of ulcerative colitis. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1279-1286 [PMID: 27588050 DOI: 10.3892/etm.2016.3490]
  - 41 何兰娟, 朱向东, 王燕, 郭婷婷, 王迪. 相关炎症因子在脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠血清和结肠组织的动态表达. *中国中医药信息杂志* 2017; 24: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.01.015]
  - 42 Pervin M, Hasnat MA, Lim JH, Lee YM, Kim EO, Um BH, Lim BO. Preventive and therapeutic effects of blueberry (*Vaccinium corymbosum*) extract against DSS-induced ulcerative colitis by regulation of antioxidant and inflammatory mediators. *J Nutr Biochem* 2016; 28: 103-113 [PMID: 26878787 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.10.006]
  - 43 丁凌辉, 贾育新, 成映霞, 马文, 段永强, 明海霞, 万生芳, 程小丽. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠IL-13、IL-23及COX-2、CREB表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2018; 24: 67-72 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20181058]
  - 44 陈刚, 颜玉, 鲍秀琦, 姜威, 韩宇鹏, 杨川江. 美沙拉嗪联合布拉氏酵母菌散对大鼠溃疡性结肠炎IL-8、IFN- $\gamma$ 的表达. *黑龙江医药科学* 2018; 41: 73-75
  - 45 周天宇, 王宏利, 宫照东. 中药清肠愈疡汤对TNBS溃疡性结肠炎大鼠血清IL-17、IL-18、IL-23影响. *辽宁中医药大学学报* 2018; 20: 5-8 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.03.001]
  - 46 赵欣. 平溃灌肠方对溃疡性结肠炎大鼠双歧杆菌mRNA、IL-8、IL-13影响的实验研究. *南京中医药大学*, 2018
  - 47 张瑞芳, 陈朝晖, 李灿, 刘海棠, 刘漪沁, 刘卫华. 白头翁复方灌肠对溃疡性结肠炎模型大鼠MUC2、IL-6及IL-10的影响. *成都医学院学报* 2018; 13: 135-141 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2018.02.004]
  - 48 张海峰, 周国雄, 张彬. IL-1 $\beta$ 在溃疡性结肠炎中的表达及意义. *南通大学学报(医学版)* 2016; 36: 417-420 [DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2016.05.014]
  - 49 王青, 沃铭毅, 沈彦, 贾鹏强. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化及与TNF- $\alpha$ 、IL-10、NO的关系. *现代实用医学* 2018; 30:



- 320-322 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2018.03.017]
- 50 马旭园, 代志峰, 王慧超, 杨静楠, 唐向阳, 康玉华, 丁春生, 李玉霞, 杨瑞林, 林旭红. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群的变化及其与IL-23/IL-17轴的关系. 中国病理生理杂志 2018; 34: 884-892 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.05.017]
  - 51 刘明军, 王升. 血清IL-23、IL-17、Hcy、D-二聚体水平的变化在溃疡性结肠炎的早期诊断价值. 实验与检验医学 2018; 36: 196-198 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2018.02.020]
  - 52 Spagnuolo R, Dattilo V, D'Antona L, Cosco C, Talerico R, Ventura V, Conforti F, Camastra C, Mancina RM, Catalogna G, Cosco V, Iuliano R, Carbone E, Perrotti N, Amato R, Doldo P. Deregulation of SGK1 in Ulcerative Colitis: A Paradoxical Relationship Between Immune Cells and Colonic Epithelial Cells. *Inflamm Bowel Dis* 2018 [PMID: 29788407 DOI: 10.1093/ibd/izy158]
  - 53 吕飞, 田书芳, 卢光新. 溃疡性结肠炎患者中神经肽Y的检测意义分析. 中国实验诊断学 2017; 21: 967-970 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.06.011]
  - 54 徐敏仪, 郑丰平, 彭小婕, 陶金, 吴斌. VIP通过VPAC1/AKT通路抑制溃疡性结肠炎的肠道炎症反应. 新医学 2017; 48: 87-93 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.02.005]
  - 55 董文道, 曹海龙, 王邦茂. 杯状细胞在肠道疾病发病中作用的研究进展. 国际消化病杂志 2015; 35: 244-246; 269 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2015.04.005]
  - 56 洪流东, 黄会云, 陈玉, 陈思羽, 张涛. 健脾清热活血类方药对溃疡性结肠炎肠黏膜功能障碍及claudin-2、claudin-5的影响. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 599-603; 607 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2015.09.01]
  - 57 Poritz LS, Harris LR 3rd, Kelly AA, Koltun WA. Increase in the tight junction protein claudin-1 in intestinal inflammation. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2802-2809 [PMID: 21748286 DOI: 10.1007/s10620-011-1688-9]
  - 58 谭悦, 郑长清. 紧密连接蛋白occludin、ZO-1在溃疡性结肠炎中的表达及其临床意义. 现代药物与临床 2018; 33: 1803-1808 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.055]
  - 59 卫江鹏, 刘刚, 张霆, 王建林, 刘彤. 溃疡性结肠炎患者肠道机械屏障变化与STAT3信号通路关系的研究. 胃肠病学与肝病学杂志 2016; 25: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.01.011]
  - 60 Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Kondratiuk RB. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 431231 [PMID: 23737764 DOI: 10.1155/2013/431231]
  - 61 Devriese S, Eeckhaut V, Geirnaert A, Van den Bossche L, Hindryckx P, Van de Wiele T, Van Immerseel F, Ducatelle R, De Vos M, Laukens D. Reduced Mucosa-associated Butyricococcus Activity in Patients with Ulcerative Colitis Correlates with Aberrant Claudin-1 Expression. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 229-236 [PMID: 27484096 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw142]
  - 62 余今菁, 李欢, 胡邱宇, 魏舒, 王强, 方沈应, 吴清明. 基于高通量测序技术的溃疡性结肠炎患者肠道菌群多样性研究. 华中科技大学学报(医学版) 2018; 47: 460-465 [DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2018.04.015]
  - 63 姜洋, 赵秋枫, 王实, 罗灵和, 徐平珍. 基于16S rRNA序列分析肠道菌群失调与溃疡性结肠炎的相关性. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3191-3202 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i36.3191]
  - 64 Shah R, Cope JL, Nagy-Szakal D, Dowd S, Versalovic J, Hollister EB, Kellermayer R. Composition and function of the pediatric colonic mucosal microbiome in untreated patients with ulcerative colitis. *Gut Microbes* 2016; 7: 384-396 [PMID: 27217061 DOI: 10.1080/19490976.2016.1190073]
  - 65 Duranti S, Gaiani F, Mancabelli L, Milani C, Grandi A, Bolchi A, Santoni A, Lugli GA, Ferrario C, Mangifesta M, Viappiani A, Bertoni S, Vivo V, Serafini F, Barbaro MR, Fugazza A, Barbara G, Gioiosa L, Palanza P, Cantoni AM, de'Angelis GL, Barocelli E, de'Angelis N, van Sinderen D, Ventura M, Turrone F. Elucidating the gut microbiome of ulcerative colitis: bifidobacteria as novel microbial biomarkers. *FEMS Microbiol Ecol* 2016; 92 [PMID: 27604252 DOI: 10.1093/femsec/fiw191]
  - 66 颜帅, 乐音子, 杨丽丽, 卞尧尧, 曾莉. 活血通腑方对术后腹腔粘连大鼠肠黏膜免疫屏障功能的影响. 南京中医药大学学报 2017; 33: 519-523 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0519]
  - 67 余树山, 于庆生, 彭辉, 张琦, 刘举达, 周富海, 范文华. 中医药保护肠黏膜免疫屏障研究进展. 安徽中医药大学学报 2017; 36: 93-96 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7246.2017.04.027]
  - 68 于庆生, 袁以洋, 刘举达, 张琦, 王振, 黄龙. 芪黄煎剂对大鼠胃切除后肠黏膜免疫屏障的影响. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 1358-1363 [DOI: 10.7661/CJIM.2016.11.1358]
  - 69 Torrente F, Barabino A, Bellini T, Murch SH. Intraepithelial lymphocyte eotaxin-2 expression and perineural mast cell degranulation differentiate allergic/eosinophilic colitis from classic IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 300-307 [PMID: 24813533 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000432]
  - 70 Regner EH, Ohri N, Stahly A, Gerich ME, Fennimore BP, Ir D, Jubair WK, Görg C, Siebert J, Robertson CE, Caplan L, Frank DN, Kuhn KA. Functional intraepithelial lymphocyte changes in inflammatory bowel disease and spondyloarthritis have disease specific correlations with intestinal microbiota. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 149 [PMID: 30029674 DOI: 10.1186/s13075-018-1639-3]
  - 71 蒲爱民, 张治草, 韩宾, 杨桦. 姜黄素通过调节肠道IEL亚群缓解DSS诱导的小鼠溃疡性结肠炎. 第三军医大学学报 2016; 38: 1276-1280 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201511154]
  - 72 李志晋, 詹丽英, 胡俊, 郑国, 徐燕琴, 马春曦. 地塞米松对溃疡性结肠炎鼠外周血及肠黏膜固有层淋巴细胞凋亡的影响. 江西医药 2013; 48: 386-387; 396 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2013.05.005]
  - 73 韩桂华, 王春敏, 孙雪丹, 遇常红, 郑强, 陈刚, 颜玉, 鲍秀琦. 低聚果糖对溃疡性结肠炎模型小鼠肠黏膜屏障影响的研究. 中国微生态学杂志 2017; 29: 139-141 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201702004]
  - 74 傅永锦, 张小收, 连大卫, 吕俊华, 梁基智, 潘竞骅. 肠炎清对溃疡性结肠炎模型大鼠中分泌型免疫球蛋白A和P选择素的影响. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 148-152 [DOI: 10.11653/syjf2014030148]
  - 75 黄艳, 高凌. 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3032-3037 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i34.3032]
  - 76 Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2018; 168: 62-66 [PMID: 28887729 DOI: 10.1007/s10354-017-0592-0]
  - 77 Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: [PMID: 29882798 DOI: 10.3390/ijms19061689]
  - 78 Cepeda MS, Katz EG, Blacketer C. Microbiome-Gut-Brain Axis: Probiotics and Their Association With Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017; 29: 39-44 [PMID: 27539375 DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15120410]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁







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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

