

人巨细胞病毒感染与难治性溃疡性结肠炎相关性的系统评价

赵海明, 赵正兰, 罗玉明, 郭睿, 沈虹

赵海明, 赵正兰, 罗玉明, 郭睿, 沈虹, 四川省医学科学院 四川省人民医院城东病区消化内科 四川省成都市 610101
赵海明, 主治医师, 主要从事溃疡性结肠炎临床治疗及肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由赵海明设计; 文献搜集由赵海明、赵正兰及郭睿操作完成; 数据分析由赵海明与沈虹完成; 论文写作由赵海明与赵正兰完成; 罗玉明审核。

通讯作者: 罗玉明, 主任医师, 610101, 四川省成都市龙泉驿区洪河北路585号, 四川省医学科学院, 四川省人民医院城东病区消化内科。1587198751@qq.com

电话: 028-88424503

收稿日期: 2014-09-18 修回日期: 2014-11-03

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2014-12-28

Relationship between human cytomegalovirus infection and refractory ulcerative colitis: A meta-analysis

Hai-Ming Zhao, Zheng-Lan Zhao, Yu-Ming Luo, Rui Guo, Hong Shen

Hai-Ming Zhao, Zheng-Lan Zhao, Yu-Ming Luo, Rui Guo, Hong Shen, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences & Department of Gastroenterology, East Branch, People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610101, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yu-Ming Luo, Chief Physician, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences & Department of Gastroenterology, East Branch, People's Hospital of Sichuan Province, 585 Honghe North Road, Longquanyi District, Chengdu 610101, Sichuan Province, China. 1587198751@qq.com

Received: 2014-09-18 Revised: 2014-11-03

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2014-12-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between human cytomegalovirus (HCMV) infection and refractory ulcerative colitis (UC), and evaluate the necessity of antiviral therapy in refractory UC patients with HCMV infection.

METHODS: We searched Medline, PubMed, CNKI and Wanfang databases till 2013 to retrieve relevant studies. Meta-analyses were performed for the included case-control studies using RevMan4.2 software after strict screening to estimate odds ratio (OR) and 95% confidence

interval (CI) for the association between HCMV infection and refractory UC. We also performed heterogeneity test, sensitivity analysis and publication bias assessment.

RESULTS: Eighteen eligible studies, including 15 carried out by foreigners and 3 by Chinese researchers, were included in the meta-analysis, involving 831 patients with UC. Seven included studies were analyzed at both blood and intestinal tissue levels. Six studies on HCMV infection and refractory UC were also collected for analysis at intestinal tissue level. The results of meta-analysis showed that there was a significant difference in the HCMV infection rate between patients with refractory UC and health controls (OR = 10.62, 95%CI: 4.79-23.54, $P < 0.00001$). At the blood level, three studies on HCMV infection and refractory UC were collected. It was showed that there was a significant difference in the HCMV infection rate between patients with refractory UC and health controls (OR = 3.22, 95%CI: 1.48-7.00, $P = 0.003$). Six studies on patients with active UC who were infected with HCMV and non-responsive to steroids were collected. The results of meta-analysis showed that the incidence of hormone resistance in patients with refractory UC was positively correlated with the HCMV infection rate (OR = 8.88, 95%CI: 4.43-17.17, $P < 0.00001$). Three studies on whether antiviral therapy could increase platelet count in patients with refractory UC were collected. It was showed that the group treated by antiviral therapy was superior to others in the response rate (OR = 7.53, 95%CI: 1.59-35.72, $P = 0.01$). Funnel plot analysis indicated the existence of publication bias.

CONCLUSION: Patients with refractory UC undergoing steroid treatment are susceptible to HCMV infection. In the presence of HCMV, UC becomes more complex. Patients with active UC who are infected with HCMV are usually non-responders to steroids. The prompt application of antiviral therapy can significantly improve the condition of patients with refractory UC.

■背景资料

近年来, 国内外炎症性肠病的发病率逐渐增高, 临床上将激素(steroid)治疗无效和激素依赖的UC统称为难治性UC。人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)属于疱疹病毒家族中的一员, 能够引起全胃肠道严重的临床疾病, 临床上严重的胃肠道HCMV疾病通常发生在免疫受损的患者中, 在免疫正常人群中感染几乎很少报道。目前许多学者认为感染HCMV的UC患者易发生激素治疗无效, 难治性UC与HCMV感染关系密切。

■同行评议者

杜群, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室

■ 研发前沿

近年来,国内外UC的发病率逐年增高,随着发病率的增高,难治性UC的患者随之增加。目前如何处理难治性UC成为临床医师面临的一大难题。研究表明HCMV与难治性UC有一定相关性,但具体机制还不十分清楚,可能与HCMV的感染再激活产生多种细胞因子有关,有待于进一步深入研究。

High quality, multi-center, prospective randomized controlled studies are needed to confirm our findings.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Human cytomegalovirus; Ulcerative colitis; Inflammatory bowel disease; Refractory; Meta-analysis

Zhao HM, Zhao ZL, Luo YM, Guo R, Shen H. Relationship between human cytomegalovirus infection and refractory ulcerative colitis: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(36): 5721-5731 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5721.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i36.5721>

摘要

目的: 应用Meta分析评价人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染与难治性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的相关性,探讨难治性UC患者合并HCMV感染后抗HCMV治疗的必要性。

方法: 计算机检索中国知网(China National Knowledge Internet, CNKI)、PubMed、Medline、万方等电子数据库,检索时限为1990-01/2013-12。搜集HCMV感染与难治性UC相关性研究文献,逐篇评价纳入文献的质量,采用RevMan4.2版软件进行Meta分析;利用漏斗图对发表偏倚进行分析。

结果: 共纳入18篇文献(外文15篇,中文3篇),涉及831例患者。对其中纳入的7篇文献分别从结肠组织和血液分子水平两方面进行分析。对纳入的有关HCMV感染与UC的相关性6篇文献在结肠组织水平方面进行分析,结果提示:UC组与对照组的HCMV感染率差异有统计学意义($OR = 10.62$, 95%CI: 4.79-23.54, $P < 0.00001$);对纳入的有关HCMV感染与UC的相关性3篇文献在血液分子水平方面进行分析,结果提示:UC组与对照组的HCMV感染率差异有统计学意义($OR = 3.22$, 95%CI: 1.48-7.00, $P = 0.003$);对纳入的有关HCMV感染与UC出现激素耐药的相关性6篇文献进行分析,结果提示: HCMV感染与UC患者发生激素难治呈正相关,有统计学意义($OR = 8.88$, 95%CI: 4.43-17.17, $P < 0.00001$);对纳入有对照试验的3篇有关抗HCMV治疗与UC有效性文献进行分析,结果提示,抗HCMV治疗HCMV阳性的难治性UC组与对照组比较,差异有统计学意义($OR = 7.53$, 95%CI: 1.59-35.72, $P =$

0.01)。15篇文献评价了抗HCMV治疗对CMV阳性激素难治性UC患者的有效性,结果显示总体缓解率可达74%。漏斗图提示所有文献均存在发表性偏倚。

结论: 难治性UC与HCMV感染(无论在血液分子水平还是结肠组织病理标本)呈正相关, HCMV可以使难治性UC的病情变复杂,出现激素抵抗。进行抗病毒治疗可以提高HCMV阳性激素难治性UC患者的总体缓解率,但尚需更多高质量、大样本、前瞻性、多中心的研究结果来支持上述结论。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 人巨细胞病毒; 溃疡性结肠炎; 炎症性肠病; 难治性; Meta分析

核心提示: 本文系统评价了多个小样本临床对照试验,结果表明难治性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者中感染人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)阳性率高, HCMV可以使难治性UC的病程变得更加复杂,甚至出现激素抵抗;进行抗病毒治疗可以提高HCMV阳性激素难治性UC患者的总体缓解率。

赵海明, 赵正兰, 罗玉明, 郭睿, 沈虹. 人巨细胞病毒感染与难治性溃疡性结肠炎相关性的系统评价. *世界华人消化杂志* 2014; 22(36): 5721-5731 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5721.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i36.5721>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病,主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)两大类疾病^[1,2]。近十年来,该病在我国的发病率逐年上升^[3],严重危害我国人民身体健康。其中UC是指发生于结肠的一种慢性、弥漫性、连续性和局限于黏膜层的非特异性炎症性肠病。临床上将激素(steroid)治疗无效和激素依赖的UC统称为难治性UC^[4]。随着医学技术不断的进步,关于UC研究的不断深入,目前国内外多项研究证实感染人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)的UC患者易发生激素治疗无效,难治性UC与HCMV感染关系密切^[5,6]。尽管国内外有不少研究支持难治性UC合并HCMV感染需要抗病毒治疗,但证据多建立在小样本病例研究的

基础上, 不足以为临床提供很好的治疗建议; 另外还有少量研究^[7]并不支持UC合并HCMV感染时需要抗病毒治疗. 为客观评价HCMV与难治性UC相关性, 探讨难治性UC患者合并HCMV感染后抗病毒治疗的必要性, 本文通过全面检索相关文献, 对符合标准的临床研究进行了系统评价, 为临床制定合理的治疗决策提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 通过互联网计算机检索PubMed、EMBASE、Medline、中国知网(China National Knowledge Internet, CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献光盘数据库和中国重要会议论文全文数据库等数据库, 收集CMV与难治性UC相关性的回顾性病例-对照研究, 中文检索词为“溃疡性结肠炎”、“炎症性肠病”、“巨细胞病毒”, 英文检索词为“Ulcerative colitis”、“Inflammatory bowel disease”、“Cytomegalovirus”. 检索时限设定为1990-01/2013-12.

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)以英文和中文发表的涉及HCMV与难治性UC相关性的回顾性/前瞻性病例研究文献; (2)研究对象, 我国文献UC患者诊断符合2007年或2012年中华医学会炎症性肠病诊断治疗规范^[2,8]; 英文文献UC患者诊断符合临床、电子结肠镜和影像学标准; (3)UC的严重程度采用Truelove标准; (4)确诊HCMV感染检测方法: 结肠镜下活检组织HE染色找巨细胞包涵体或免疫组织化学, 血CMV-PCR检测^[9]; (5)病例组与对照组的人口学特征(年龄及性别上匹配)相似.

1.2.2 排除标准: (1)排除综述; (2)排除失访率超过20%的文献; (3)排除重复发表的文献; (4)排除不能提供HCMV与难治性UC相关性所需有效数据的临床试验; (5)排除研究方法设计不符合病例对照的试验.

1.2.3 文献筛选与评价: 两位研究者分别独立按照流行病学Meta分析指南对文献进行筛选及质量评价, 对质量较差、重复报告、报道信息过少等无法使用的文献给予剔除, 如遇分歧, 通过讨论解决或咨询第三方. 文献质量评价采用Cochrane协作网推荐的“偏倚风险评价工具”对纳入的研究进行方法学质量评价. 数据提取包括: 主要作者、题目、发表时间、杂志名称、研究

方法、对照组的选择、HCMV检测方法、UC诊断方法、病例组及对照组病例数、总病例数、HCMV感染病例数、失访数、平均年龄、是否使用过抗病毒药物、是否使用类固醇类激素.

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的Revman4.2软件进行Meta分析: 所有评价指标均计算(95%CI). 计算HCMV与UC相关性的比值比(odds ratio, OR)值及95%可信区间(95%CI). 为判断联合各试验进行分析的合理性, 对效应量进行异质性检验(Q检验), 检验水准 $\alpha = 0.05$. 如果存在异质性, 用随机效应模型(random effect model, REM)计算总结结果的OR值, 如果同质性好, 采用固定效应模型(fixed effect model, FEM)进行合并分析. 应用漏斗图分析发表性偏倚.

2 结果

2.1 文献筛查结果 初检出有关HCMV与难治性UC相关性的文献580篇(中文138篇, 英文442篇), 通过阅读题录和摘要, 进行第一次筛选, 共纳入22篇文献, 其中有2篇文献重复报道; 1篇文献不能得到全文; 1篇文献质量较低; 经过第二次筛选, 最终纳入18个研究, 英文文献15篇, 中文文献3篇, 共涉及831例患者. 纳入的文献分别来自中国(3篇)、希腊(1篇)、芬兰(1篇)、美国(4篇)、意大利(2篇)、法国(2篇)、韩国(1篇)、日本(3篇)、西班牙(1篇).

2.2 纳入原始研究的基本特征 所有试验均为非随机对照病例研究. 前瞻性研究7篇, 回顾性研究11篇. 13篇英文文献对纳入病例的基线有比较详细描述, 3篇中文及2篇英文文献描述不够详细. 1篇研究描述了失访情况, 其余17篇研究无失访, 其中失访1例, 失访率为0.12%. 15篇文献均在结肠组织标本应用免疫组织化学及血PCR分析了CMV感染情况, 其中只有在血标本中检测了HCMV-PCR文献3篇(表1).

2.3 Meta分析结果 将纳入研究的文献给予分组分析, 选择分析有关HCMV检测阳性率和难治性UC发生率的文献7篇, 纳入文献的研究结果如表2.

2.3.1 在结肠标本中检出HCMV感染与难治性UC的相关性分析: 共纳入7篇有关肠道标本中检测出HCMV感染与难治性UC相关性的文献, 免疫组织化学检测HCMV阳性161例, 阳性率44.1%, 异质性检验提示各研究间无异质性($P = 0.43$, $I^2 = 0\%$), 采用FEM分析, Meta分析结果显示, $OR = 8.94$, 95%CI: 5.43-14.71, $P < 0.00001$, 森林

■相关报道

研究显示, 从HCMV阴性、HCMV轻微感染到HCMV重度感染, UC患者的病情逐渐加重. 与HCMV阴性UC患者相比, HCMV阳性患者手术指征更强, 手术时机更为迫切, 术后并发症更常见, 术后住院时间延长, 而适当的抗病毒治疗可降低对UC相关结肠切除术的需求和死亡率, 并可缩短术后住院时间.

■创新盘点

本文严格评价难治性UC与HCMV感染相关性, 抗病毒治疗能改善激素的敏感性, 纳入研究证据可靠, 结果的真实性和可靠性好。本研究为难治性UC需要抗病毒治疗提供一定证据, 具有一定创新性。

表 1 纳入原始研究的基本特征

文献	国家	样本数 (n)	平均年龄 (岁)	性别 (男/女)	失访数	研究方法	CMV 检测方法	诊断方法	文献质量评价 ¹
Roblin等 ^[11] 2011	法国	42	43.6	20/22	0	前瞻性研究	免疫组织化学	临床, 内镜,	B
李甜甜等 ^[10] 2010	中国	76	男38.5±11.0 女40.0±10.5	38/38	0	回顾性病例 对照研究	免疫组织化学	临床, 内镜, 影像学, 组 织学	B
赵可等 ^[11] 2011	中国	52	41±10	32/20	0	回顾性病例 对照研究	免疫组织化学 血PCR-CMV 基因	临床, 内镜, 放射学, 组 织学	B
柯贤胜 ^[12] 2013	中国	75	54.6±5.4	39/36	0	回顾性研究	血HCMV-PCR 肠段活检 HCMV-DNA	未描述	C
Cottone等 ^[13] 2001	意大利	55	37.1	-	1	前瞻性病例 对照研究	结肠组织标本 PCR	内镜	B
Kambham等 ^[14] 2004	美国	80	-	-	0	回顾性病例 对照研究	标本免疫组织 化学, HE 染色	内镜	B
Dimitroulia等 ^[15] 2006	希腊	43	47.4±19.4	36/22	0	前瞻性研究	免疫组织化学 血PCR	内镜	B
Sipponen等 ^[16] 2011	芬兰	47	-	26/21	0	回顾性病例 对照研究	免疫组织化学	内镜	B
Domènech等 ^[17] 2008	美国	114	48.0	-	0	前瞻性观察 性研究	免疫组织化学	临床, 内镜,	C
Wada等 ^[18] 2003	日本	47	-	-	0	前瞻性观察 性研究	免疫组织化学	临床, 内镜, 放射学	C
Kim等 ^[19] 2012	韩国	72	-	-	0	前瞻性研究	免疫组织化学	临床, 内镜,	B
Yoshino等 ^[20] 2007	日本	30	41.0±18.0	14/16	0	回顾性病例 对照研究	结肠组织行实 时定量PCR	临床, 内镜,	B
Minami等 ^[21] 2007	日本	23	-	14/9	0	回顾性	免疫组织化学	临床, 内镜, 放射学	C
Vega等 ^[22] 1999	西班牙	9	-	-	0	回顾性病例	免疫组织化学	临床, 内镜,	B
Papadakis等 ^[23] 2001	美国	5	-	-	0	回顾性研究	免疫组织化学	临床, 内镜,	B
Crisuolo等 ^[24] 2004	意大利	38	-	-	0	回顾性病例 对照	免疫组织化学 血PCR	临床, 内镜,	C
Piton等 ^[25] 2008	法国	2	18.5	1/1	0	回顾性研究	PCR	临床, 内镜, 放射学	B
Herfarth等 ^[26] 2010	美国	21	-	-	0	前瞻性研究	PCR	临床, 内镜, 放射学	B

¹文献质量分A、B、C 3个等级。A级为所有质量评价标准均完全满足Cochrane系统评价员手册(5.0版)提供评价标准, 偏倚可能性最小; B级为任何一条或多条质量评价标准部分满足, 偏倚可能性为中度; C级为任何一条或多条质量评价标准完全不满足, 偏倚可能性为高度。HCMV: 人巨细胞病毒; UC: 溃疡性结肠炎。

图中显示OR合并的95%CI横线在无效的右侧, 提示难治性UC和对照组比较差异有统计学意义(图1A), HCMV感染与难治性UC的发生呈正相关。在REM下绘制漏斗图, 漏斗图显示均显示不对称, 提示纳入的文献存在发表性偏倚(图1B)。

2.3.2 在血液分子水平的HCMV感染与难治性UC的相关性分析: 共纳入3篇有关在血液分子水平检测出的HCMV感染与难治性UC相关性的文献, 在血液标本中, 分子水平(PCR)的HCMV阳性86例, 阳性率81.1%, 异质性检验提示各研究

间无异质性($P = 0.95$, $I^2 = 0\%$), 采用FEM分析得出, $OR = 3.52$, 95%CI: 2.11-5.87, $P < 0.00001$, 森林图中显示OR合并的95%CI横线在无效的右侧, 提示难治性UC和对照组比较差异有统计学意义(图2A), HCMV感染与UC的发生呈正相关。在REM下绘制漏斗图, 漏斗图均显示不对称, 且纳入的文献少, 提示纳入的文献存在发表性偏倚(图2B)。

2.3.3 HCMV感染与UC发生激素耐药的相关性分析: 共纳入6篇有关HCMV感染与UC发生激

表 2 纳入文献的研究结果 $n/N(\%)$

文献	UC样本数 (n)	激素难治发生率		HCMV 检测阳性率			
		HCMV阳性	HCMV阴性	观察组		对照组	
				血液标本中 HCMV阳性率	结肠组织中 HCMV阳性率	血液标本中 HCMV阳性率	结肠组织中 HCMV阳性率
李甜甜等 ^[10] 2010	76	9/11(81.8)	21/65(32.3)	0	11/76(14.47)	0	2/46(4.35)
赵可等 ^[11] 2011	52	7/12(58.3)	4/19(21.1)	16/52(30.8)	18/52(34.6)	5/40(12.5)	1/40(2.5)
柯贤胜 ^[12] 2013	75	29/52(55.8)	3/23(13.0)	52/75(69.3)	59/75(78.7)	28/75(37.3)	19/75(25.3)
Cottone等 ^[13] 2001	55	5/5(100.0)	11/49(22.4)	0	5/17(29.4)	0	5/38(13.2)
Kambham等 ^[14] 2004	80	10/11(90.9)	30/69(43.5)	0	10/40(25)	0	1/40(2.5)
Dimitroulia等 ^[15] 2006	43	7/9(77.8)	13/34(38.2)	18/58(31.0)	20/58(34.5)	5/42(11.9)	1/42(2.4)
Sipponen等 ^[16] 2011	47	—	—	0	38/47(81)	0	6/15(40)

HCMV: 人巨细胞病毒; UC: 溃疡性结肠炎。

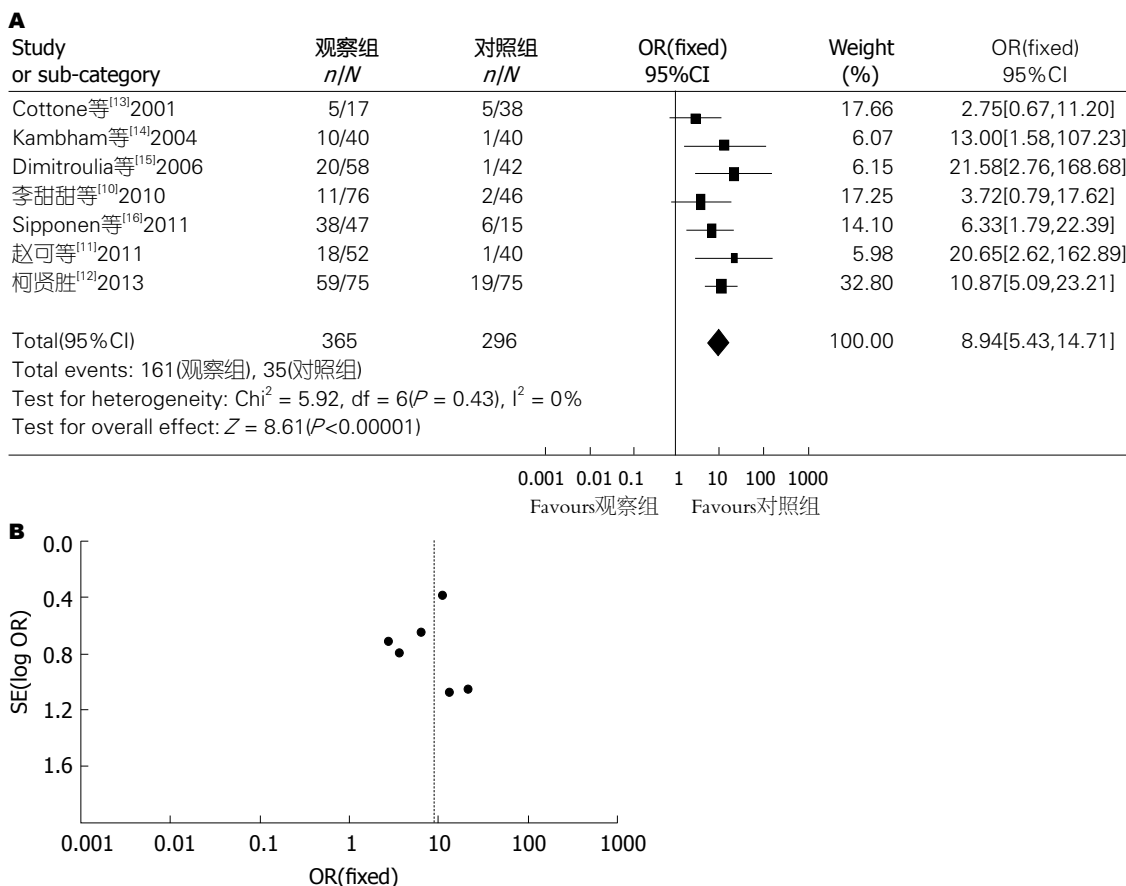


图 1 在结肠标本中检出HCMV感染与难治性UC的相关性. A: 森林图; B: 漏斗图. HCMV: 人巨细胞病毒; UC: 溃疡性结肠炎。

素难治的相关性文献, 异质性检验提示各研究间无异质性($P = 0.89$, $I^2 = 0\%$), 采用FEM分析得出, $OR = 8.88$, $95\%CI: 4.43-17.17$, $P < 0.00001$, 森林图中显示OR合并的95%CI横线在无效的右侧, 提示难治性UC和对照组比较差异有统计学意义(图3A), HCMV感染与UC发生激素难治的发生呈正相关. 在REM下绘制漏斗图, 漏斗图均显

示不对称, 提示纳入的文献存在发表性偏倚(图3B).

2.3.4 抗HCMV治疗与难治性UC的有效性系统分析: 经过检索有关抗HCMV治疗HCMV阳性的难治性UC的相关文献, 共纳入15篇文献研究, 基本特征如表3. 其中检索到有病例对照研究的文献3篇, 对这3篇文献进行异质性检验提示各

■应用要点

本文进一步证实了难治性UC与HCMV的相关性, 难治性UC患者应常规评估是否存在HCMV感染, 以避免延误病情, 合并有HCMV感染的难治性UC患者抗病毒治疗的必要性. 本文为难治性UC的合理诊治提供参考.

■名词解释

实时荧光定量PCR法: 指在PCR反应体系中加入荧光基团, 利用荧光信号积累实时监测整个PCR进程, 最后通过标准曲线对未知模板进行定量分析的方法。

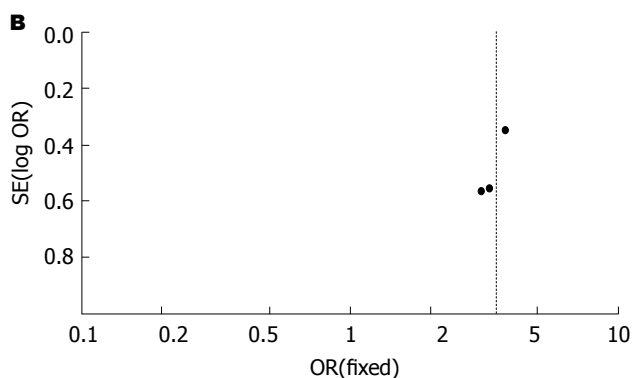
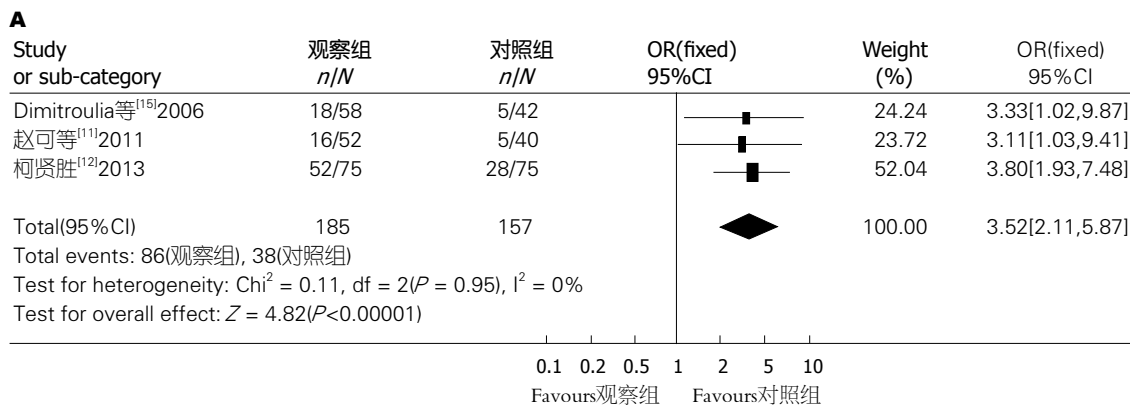


图2 在血液标本中分子水平检出HCMV感染与UC的相关性. A: 森林图; B: 漏斗图. HCMV: 人巨细胞病毒; UC: 溃疡性结肠炎.

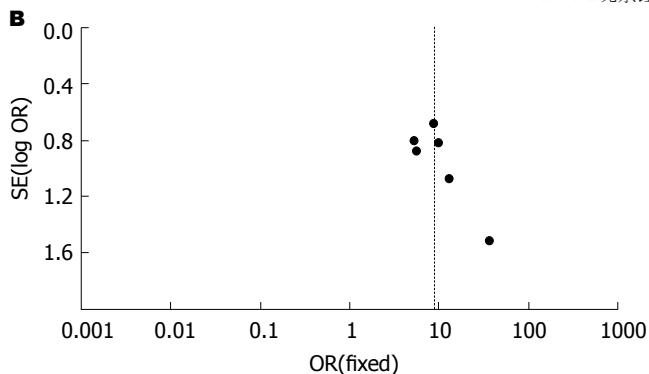
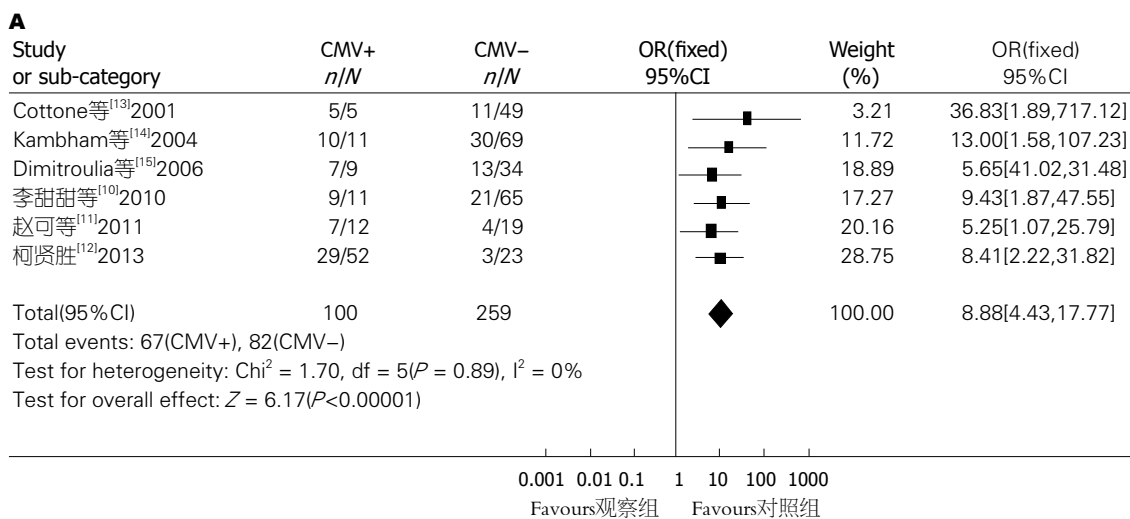
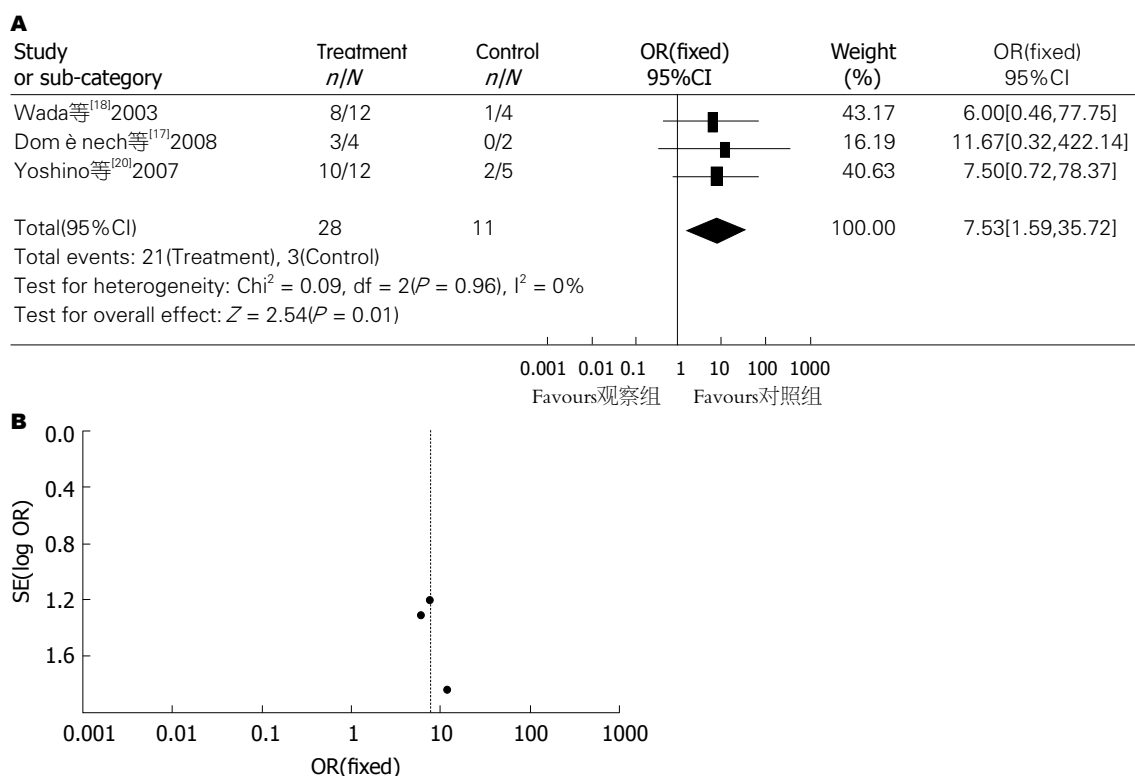


图3 HCMV感染与UC发生激素难治的相关性. A: 森林图; B: 漏斗图. HCMV: 人巨细胞病毒; UC: 溃疡性结肠炎.



同行评价

本研究应用Meta分析评价HCMV感染与难治性UC的相关性,并探讨了难治性UC患者合并HCMV感染后抗HCMV治疗的必要性。方法选择适合,结论恰当,具有一定的学术价值。

图4 抗HCMV治疗与难治性UC有效性。A: 森林图; B: 漏斗图。HCMV: 人巨细胞病毒; UC: 溃疡性结肠炎。

研究间无异质性($P = 0.96$, $I^2 = 0\%$), 采用FEM分析得出, $OR = 7.53$, 95%CI: 1.59-35.72, $P = 0.01$, 森林图中显示OR合并的95%CI横线在无效的右侧, 提示抗HCMV治疗HCMV阳性的难治性UC组与对照组比较差异有统计学意义(图4A), 抗HCMV治疗可提高HCMV阳性的难治性UC组的有效率。在REM下绘制漏斗图, 漏斗图均显示不对称, 提示纳入的文献存在发表性偏倚(图4B)。

对所采集到的15文献数据根据统计学基本原理归纳分析, 抗HCMV治疗对HCMV阳性的难治性UC的总体缓解率可达74.4%(67/90), 使用更昔洛韦抗HCMV治疗的研究共12项, 使用膦甲酸钠2项, 使用伐昔洛韦1项, 使用缙更昔洛韦1项, 1项研究未具体说明药物名称。所有文献记录抗HCMV治疗药物均无明显毒性作用及严重不良反应记录。

3 讨论

HCMV是人类疱疹病毒 β 亚科中病毒体结构最大的成员, 发生在40%-100%的普通成人中, 发达国家成人血清HCMV阳性超过70%^[26], 中国成人感染率亦达95%以上。HCMV具有线性双链DNA, 全长约240 kb, 其外包被衣壳蛋白、壳蛋白和囊膜蛋白, 这些蛋白有助于HCMV逃避

宿主的免疫反应, 并可调节宿主基因转录和翻译^[6,27]。HCMV病毒通过血液循环到达靶器官, 通过内吞作用进入内皮细胞, 使感染细胞肿胀并在内皮细胞核内形成巨大的包涵体^[28]。HCMV的传播途径: 主要为接触传播(如密切接触唾液、血液、尿液、精液等体液, 以及移植的器官和组织)^[29]。HCMV是机会致病性病毒, 大多数情况下, HCMV感染人体后表现为隐性或潜伏感染, 大多数感染者无临床症状, 然而在免疫低下患者中, 如人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者、实体器官移植者或因为患有自身免疫性疾病(如UC)^[30]而接受免疫抑制治疗者, HCMV可以逃避宿主免疫监视而重新激活, 发展为肠炎、心肌炎、脑炎及其他特定器官疾病, 甚至会引起严重终末器官疾病, 从而导致HCMV感染者死亡。

UC是一种以结肠黏膜弥漫性病变为特征的慢性非特异性肠道炎症性疾病^[8], 目前大多数UC患者经过5-氨基水杨酸制剂和激素的治疗, 能使患者症状缓解, 但仍有约30%的住院患者对激素治疗无应答, 属于激素难治性UC, 需通过免疫调节剂和/或英夫利昔单抗等生物制剂来缓解症状, 甚至需要手术治疗切除结肠^[31]。

目前HCMV在UC病情发展变化中的确切作

表 3 纳入文献的研究结果

文献	国家	总样本数(n)	抗CMV治疗药物	抗CMV治疗药物有效率n1/n(%)	
				观察组	对照组
Roblin等 ^[1] 2011	法国	42	更昔洛韦	7/8(87.5)	—
赵可等 ^[11] 2011	中国	52	不详	6/6(100)	无
Cottone等 ^[13] 2001	意大利	55	更昔洛韦、膦甲酸钠	5/7(71.4)	—
Kambham等 ^[14] 2004	美国	80	更昔洛韦和伐昔洛韦	3/3(100)	—
Domènech等 ^[17] 2008	美国	114	更昔洛韦	3/4(75)	0/2
Wada等 ^[18] 2003	日本	47	更昔洛韦	8/12(66.7)	1/4
Kim等 ^[19] 2012	韩国	72	更昔洛韦	11/14(78.6)	—
Yoshino等 ^[20] 2007	日本	30	更昔洛韦	10/12(83.3)	2/5(40)
Minami等 ^[21] 2007	日本	23	更昔洛韦	3/3(100)	—
Vega等 ^[22] 1999	西班牙	9	更昔洛韦	5/6(83.3)	—
Papadakis等 ^[23] 2001	美国	5	更昔洛韦	5/5(100)	—
Criscuolo等 ^[24] 2004	意大利	38	更昔洛韦和膦甲酸	2/3(66.7)	—
Piton等 ^[25] 2008	法国	2	更昔洛韦	2/2(100)	—
Herfarth等 ^[26] 2010	美国	21	缬更昔洛韦	3/5(60)	—

CMV: 巨细胞病毒。

用尚不十分明确。由于UC自身的这类炎症反应特征,患者常需要使用免疫抑制剂治疗,加上自身营养状况差,以及HCMV对炎性组织的侵袭性,使得UC患者与HCMV感染有很高的相关性,尤其在病情加重或激素难治性患者中更为明显。Mariani等^[32]研究表明,环氧酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)与UC的发病密切相关。COX-2的表达与病情严重程度亦呈正相关, HCMV感染会导致COX-2表达量增加,而生成多种前列腺素类物质,导致严重的炎症反应,加重感染状态和疾病恶化程度。亦有越来越多的研究^[33,34]表明,在炎症环境中多种细胞因子如IFN- γ 和TNF- α 能激活潜伏的HCMV,从而使UC恶化。近年来,有多项研究证据表明, UC患者中HCMV感染率为10%左右,难治性UC患者中HCMV阳性检出率可达25%,激素治疗有效的UC患者中HCMV阳性检出率仅有2.5%,感染HCMV的UC患者易发生激素治疗无效, HCMV与激素难治性UC密切相关的观点已被越来越多的医生所接受^[6]。Hamlin等^[35]研究表明: HCMV感染参与了UC的发生发展过程,甚至能导致部分UC患者发展为中毒性巨结肠,在这些患者中, HCMV检出的延迟可能是最终导致结肠切除系重要原因。Wada等^[18]报道, HCMV阳性UC患者中的重症者比例显著高于HCMV阴性患者($P = 0.016$)。Suzuki等^[36]回顾性调查发现: 大约70% HCMV阳性的IBD(UC占%)患者出现临床症状的急性加重期,需要紧急

手术治疗;在5%-21%行结肠切除术的UC患者的手术标本中能检出HCMV, HCMV感染可能是需要手术治疗的一个危险因素。Kishore等^[37]亦发现: UC患者合并HCMV感染,需接受手术治疗和死亡结局将更为常见。这些研究均表明与HCMV阴性UC患者相比, HCMV阳性UC患者手术指征更强,手术治疗时机更为紧急。通过本系统评价亦显示:在血液分子水平与结肠标本病理水平进行Meta分析,结果显示难治性UC患者HCMV感染率无论在血液分子水平还是结肠组织病理标本中均高于对照组,大多数合并有HCMV感染的难治性UC患者对激素治疗无应答, HCMV阳性UC患者的激素耐药发生率远高于HCMV阴性者UC。

近年来,多项回顾性和前瞻性病例研究报告,对于重度或激素难治性UC患者,抗HCMV治疗可诱导缓解,避免肠段切除。因此,对于重度或激素难治性UC患者,尽早确诊HCMV感染非常重要,但由于受条件限制,广大医师易于忽略在重度或激素难治性UC患者中对HCMV感染的筛查。目前,确诊HCMV感染有赖于多种实验室检测技术,具体方法包括:血清HCMV特异性抗体;血清HCMV pp65检测;组织病理学HE染色查核内包涵体;组织病理学单克隆抗体检测HCMV早期抗原的免疫组织化学法;血浆HCMV DNA检测技术;肠黏膜组织PCR检测HCMV DNA;实时荧光定量PCR法检测

HCMV^[38]. 目前普遍认为诊断HCMV感染的金标准是组织病理学免疫组织化学法单克隆抗体检测HCMV. 对于重度或难治性UC患者, 在进一步药物拯救治疗或手术治疗前, 建议常规免疫组织化学检测HCMV^[15], 以确定是否存在HCMV感染, 这有助于为临床医生制定合理的治疗方案. 实时荧光定量PCR法能快速、早期、精确诊断HCMV感染, 其意义在于可区分潜伏性感染与活动性感染, 有利于指导临床医生及时调整治疗方案^[39]. 但对于如何选择最佳的样本类型(全血、血浆、白细胞)仍存在很大的争议, 目前还未普遍应用于临床. 实时荧光定量PCR法检测HCMV是检测HCMV感染的发展方向之一. 总之, 难治性UC与HCMV感染有关, 但是否进行抗病毒治疗, 能否改善激素的敏感性, 目前尚未达成共识. 一些回顾性和前瞻性研究报道显示: 对于合并HCMV感染的激素难治性UC患者, 抗HCMV治疗后可使患者的病情得以明显缓解. Hommes等^[40]的一项系统回顾研究显示: 在急性重度结肠炎中, HCMV的感染率为21%-34%, 经静脉更昔洛韦抗病毒治疗后, 缓解率达67%-100%, 并可避免肠段切除; Criscuoli等^[7]研究指出: 隐蔽的HCMV感染与激素难治性UC高死亡率相关, 积极抗HCMV治疗后, 死亡率可由71%降到14.5%-17.6%, 延缓抗HCMV治疗的代价是肠切除术甚至是死亡. 然而, 并非所有研究均会显示出一致的结果. Lévêque等^[41]的一项回顾性研究显示, GCS依赖和需手术治疗与结肠组织检出HCMV无统计学相关性. Criscuoli等^[7]研究显示: 在活动性UC中, 83%的HCMV感染患者接受了免疫抑制治疗而未抗HCMV治疗, 病情不但没有恶化, 反而好转. 本系统评价显示: 抗HCMV治疗HCMV阳性的难治性UC组的有效率高于对照组, 抗病毒治疗对HCMV阳性激素难治性UC患者的总体缓解率可达74%. 但是文献显示支持抗HCMV治疗的证据多是建在小样本病例研究的基础上, 并非随机对照研究, 所以对纳入的文献进行Meta分析结果欠可靠, 不足以为临床提供很好的合理治疗建议. 总之, 抗HCMV治疗对于合并HCMV感染的中重度UC患者的有效性仍需要大样本的前瞻性临床随机对照试验来论证.

本研究在设计阶段, 拟从患者年龄、UC病理类型、对照组的选择、UC的诊断方法、抗HCMV治疗方案等几个方面进行亚组分析, 但

由于筛选到的文献数量较少, 不能获取足够的原始数据来进行Meta分析. 最后, 我们将纳入文献按血液分子水平、结肠标本病理水平和HCMV感染、UC发生激素难治与抗HCMV治疗四亚组分析. 同时, 本系统评价也存在一定的局限性: (1)纳入的研究文献数量较少, 并且是病例对照研究, 对病因学的论证强度不高, 因此结论的强度受到一定的影响, 在指导临床方面有待进一步研究; (2)各研究间校正的混杂因素不一, 如难治性UC诊断标准、生活环境等因素, 且目前无统一的衡量标准; (3)漏斗图提示HCMV感染与UC的相关性研究存在发表偏倚.

总之, 难治性UC患者中感染HCMV阳性率高, HCMV可以使难治性UC的病程变复杂, 出现激素抵抗. 激素难治性UC患者应常规评估是否存在HCMV感染, 以避免延误病情. 进行抗病毒治疗可以提高HCMV阳性激素难治性UC患者的总体缓解率. 上述结论尚需大样本、前瞻性、双盲、多中心的基础和临床研究成果来支持.

4 参考文献

- 1 Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, Chambonnière ML, Garraud O, Peyrin-Biroulet L, Pozzetto B. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2001-2008 [PMID: 21788989]
- 2 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). *胃肠病学* 2012; 17: 763-781
- 3 王墨飞, 李春雨, 许广大, 邹素云, 张德巍. 双吻合器法回肠储袋肛管吻合治疗溃疡性结肠炎11例报道. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 435-436
- 4 李世荣. 难治性溃疡性结肠炎的生物靶向治疗. *中华医学杂志* 2008; 88: 3099-3101
- 5 郭丽丽, 许红梅. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展. *国际检验医学杂志* 2010; 31: 1131-1133
- 6 薛猛, 似健敏. 巨细胞病毒: 激素难治性溃疡性结肠炎的一个可能病因. *胃肠病学* 2013; 18: 580-585
- 7 Criscuoli V, Rizzuto MR, Montalbano L, Gallo E, Cottone M. Natural history of cytomegalovirus infection in a series of patients diagnosed with moderate-severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 633-638 [PMID: 21350712 DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.633]
- 8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007年, 济南). *中华消化杂志* 2007; 27: 545-550
- 9 Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2857-2865 [PMID: 17026558 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00869.x]
- 10 李甜甜, 吕宗舜, 王邦茂, 张洁. 难治性溃疡性结肠炎与巨细胞病毒的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1174-1177
- 11 赵可, 李弼民, 邸雅南, 谢正兴, 李丽坤, 张波, 彭德银.

- 巨细胞病毒感染与炎症性肠病相关性研究. 中国医药导刊 2011; 13: 1863-1865
- 12 柯贤胜. 人巨细胞病毒感染与溃疡性结肠炎的相关性研究. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 3652-3654
 - 13 Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casà A, Pecoraro G, Oliva L, Orlando A, Rosselli M, Rizzo A, Pagliaro L. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773-775 [PMID: 11280549]
 - 14 Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 365-373 [PMID: 15104299 DOI: 10.1097/0000478-200403000-00009]
 - 15 Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 879-884 [PMID: 16954807 DOI: 10.1097/01.mib.0000231576.11678.57]
 - 16 Sipponen T, Turunen U, Lautenschlager I, Nieminen U, Arola J, Halme L. Human herpesvirus 6 and cytomegalovirus in ileocolonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1324-1333 [PMID: 21879802 DOI: 10.3109/00365521.2011.605466]
 - 17 Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Boix J, Cabré E, Gassull MA. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1373-1379 [PMID: 18452205]
 - 18 Wada Y, Matsui T, Mataka H, Sakurai T, Yamamoto J, Kikuchi Y, Yorioka M, Tsuda S, Yao T, Yao S, Haraoka S, Iwashita A. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: S59-S65 [PMID: 14530660]
 - 19 Kim SE, Hong SP, Kim HS, Lee BI, Kim SH, Hong SN, Yang DH, Lee SH, Shin SJ, Park DI, Kim YH, Yang SK, Kim HJ. [A Korean national survey for colorectal cancer screening and polyp diagnosis methods using web-based survey]. *Korean J Gastroenterol* 2012; 60: 26-35 [PMID: 22832797]
 - 20 Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, Matsuura M, Ohmori K, Sakurai T, Nagayama S, Hasegawa S, Sakai Y, Chiba T. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1516-1521 [PMID: 17828781]
 - 21 Minami M, Ohta M, Ohkura T, Ando T, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 754-760 [PMID: 17278199]
 - 22 Vega R, Bertrán X, Menacho M, Domènech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, Cabré E, Ojanguren I, Gassull MA. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1053-1056 [PMID: 10201482]
 - 23 Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasilias EA. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-2142 [PMID: 11467645]
 - 24 Criscuoli V, Casà A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, Rizzo A, Cottone M. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 818-820 [PMID: 15646428]
 - 25 Piton G, Dupont-Gossart AC, Weber A, Herbein G, Viennet G, Mantion G, Carbonnel F. Severe systemic cytomegalovirus infections in patients with steroid-refractory ulcerative colitis treated by an oral microemulsion form of cyclosporine: report of two cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 460-464 [PMID: 18359591]
 - 26 Herfarth HH, Long MD, Rubinas TC, Sandridge M, Miller MB. Evaluation of a non-invasive method to detect cytomegalovirus (CMV)-DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease (IBD): a pilot study. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1053-1058 [PMID: 20165976]
 - 27 Britt WJ, Boppana S. Human cytomegalovirus virion proteins. *Hum Immunol* 2004; 65: 395-402 [PMID: 15172437 DOI: 10.1016/j.humimm.2004.02.008]
 - 28 Sinzger C. Entry route of HCMV into endothelial cells. *J Clin Virol* 2008; 41: 174-179 [PMID: 18203656 DOI: 10.1016/j.jcv.2007.12.002]
 - 29 Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician* 2003; 67: 519-524 [PMID: 12588074]
 - 30 Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients. *Ulcers* 2011; 2011: pii: 282507 [PMID: 21731826 DOI: 10.1155/2011/282507]
 - 31 Moss AC, Peppercorn MA. Steroid-refractory severe ulcerative colitis: what are the available treatment options? *Drugs* 2008; 68: 1157-1167 [PMID: 18547130 DOI: 10.2165/00003495-200868090-00001]
 - 32 Mariani F, Sena P, Marzona L, Riccio M, Fano R, Manni P, Gregorio CD, Pezzi A, Leon MP, Monni S, Pol AD, Roncucci L. Cyclooxygenase-2 and Hypoxia-Inducible Factor-1alpha protein expression is related to inflammation, and up-regulated since the early steps of colorectal carcinogenesis. *Cancer Lett* 2009; 279: 221-229 [PMID: 19268443 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.02.001]
 - 33 Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T. Low prevalence of CMV infection in patients with Crohn's disease in comparison with ulcerative colitis: effect of different immune response on prevalence of CMV infection. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1498-1499 [PMID: 20198427 DOI: 10.1007/s10620-010-1162-0]
 - 34 Dzabic M, Boström L, Rahbar A. High prevalence of an active cytomegalovirus infection in the appendix of immunocompetent patients with acute appendicitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 236-241 [PMID: 17973298]
 - 35 Hamlin PJ, Shah MN, Scott N, Wyatt JL, Howdle PD. Systemic cytomegalovirus infection complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Postgrad Med J* 2004; 80: 233-235 [PMID: 15082847 DOI: 10.1136/pgmj.2003.007385]
 - 36 Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, Hiraoka S, Kuwaki K, Yamamoto K. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1245-1251 [PMID: 20222169 DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1245]
 - 37 Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, Krishnani N,

- Kumar S, Singh M, Ayyagari A. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004; 53: 1155-1160 [PMID: 15496396]
- 38 姚雪洁, 吴小平. 巨细胞病毒与炎症性肠病的关系. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 955-959
- 39 Kou T, Nakase H, Tamaki H, Kudo T, Nishio A, Chiba T. Cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis diagnosed by quantitative real-time PCR analysis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1052-1055 [PMID: 16865568]
- 40 Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 245-250 [PMID: 15290919 DOI: 10.1097/00054725-200405000-00011]
- 41 Lévêque N, Brixi-Benmansour H, Reig T, Renois F, Talmud D, Brodard V, Coste JF, De Champs C, Andréoletti L, Diebold MD. Low frequency of cytomegalovirus infection during exacerbations of inflammatory bowel diseases. *J Med Virol* 2010; 82: 1694-1700 [PMID: 20827767]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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, $\frac{1}{2}$ cpm(应写为1/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tl/2或T, V_{max}不能V_{max}, 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)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.