

巨细胞病毒感染与炎症性肠病的关系

刘晨晨, 张振玉

背景资料

近年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率逐渐增高,但其致病因素尚未阐明,因而缺少特异性的治疗手段。近来不断有研究提示:人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染可能在IBD的发病和疾病进展中有一定的作用, HCMV感染与IBD的关系引起了临床医师的共同关注。

刘晨晨, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006

刘晨晨, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基础和临床研究。作者贡献分布: 本文由刘晨晨完成; 张振玉审校。

通讯作者: 张振玉, 主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科。zhangzhenyu808@126.com

电话: 025-52271261

收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-01-31

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-04-18

Relationship between cytomegalovirus infection and inflammatory bowel disease

Chen-Chen Liu, Zhen-Yu Zhang

Chen-Chen Liu, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. zhangzhenyu808@126.com

Received: 2015-01-17 Revised: 2015-01-31

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-04-18

Abstract

Human cytomegalovirus (HCMV) is a common opportunistic pathogenic virus, which causes dormant or latent infection following primary infection in immunocompetent individuals and overt infection in immunocompromised patients. Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, recurrent inflammatory illness and patients with IBD are often immunosuppressed, through combined action of potentially malnutrition, use of immunosuppressants,

etc. These factors predispose patients with IBD to an increased risk of developing HCMV infection. The number of IBD patients with concomitant HCMV infection is increasing and the adverse role of HCMV in IBD has drawn much attention from clinicians. Recent evidence suggests that HCMV may play an essential role in the progression of IBD, and elucidating the possible association between HCMV infection and IBD as well as the underlying mechanisms has great diagnostic and therapeutic implications. Here we review the possible relationship between HCMV and IBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cytomegalovirus; Inflammatory bowel disease; Antiviral treatment

Liu CC, Zhang ZY. Relationship between cytomegalovirus infection and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(11): 1784-1790 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1784.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i11.1784>

摘要

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)是常见的机会性致病病毒,在免疫功能正常个体中常表现为隐性或潜伏感染,在免疫功能受损个体中常呈现显性感染。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、复发性的肠道炎症性疾病; IBD患者由于营养不良及使用免疫抑制剂等原因,感染HCMV的风险明显增加。IBD合并HCMV感染的患者逐渐增多,

同行评议者

郑敏, 副教授, 中山大学附属第六医院

HCMV感染加重IBD病情的现象引起了临床医师的共同关注. 研究表明HCMV感染可能在IBD病情发展变化中起重要作用, 及时诊断IBD患者中HCMV的感染并正确治疗对患者的预后有很大改善作用. 本文就巨细胞病毒感染与IBD中的关系及其治疗进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 巨细胞病毒; 炎症性肠病; 抗病毒治疗

核心提示: 人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病和疾病进展过程中有一定的作用, 其中HCMV与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的关系更加密切; 难治性UC合并HCMV感染时, 抗病毒治疗有效; 抗病毒治疗时机的选择仍需要进一步的探究, 抗肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α)疗法和GMAA疗法在治疗IBD合并HCMV感染方面有很好的应用前景.

刘晨晨, 张振玉. 巨细胞病毒感染与炎症性肠病的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(11): 1784-1790 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1784.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i11.1784>

0 引言

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)属于 β -疱疹病毒科, 是常见的引起机会性感染的病毒之一. 多因素分析显示女性、老年、组织学活动的全结肠炎及使用硫唑嘌呤是HCMV感染的独立危险因素^[1]. 近年的研究^[2]显示, HCMV在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病和疾病进展中有一定作用, IBD尤其是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者常规使用免疫抑制剂而易于感染HCMV, UC患者中HCMV感染可以引起明显的临床不良结局. 及时诊断和治疗IBD患者中HCMV感染对改善患者预后具有重要意义, 本文就HCMV与IBD的关系及治疗进展作一综述.

1 HCMV

HCMV属于 β -疱疹病毒科, 是双链DNA病毒, 由235 kb基因编码, 为种属特异性的病原体^[3]. HCMV是常见的机会性致病病毒, 在世界人口

中的感染率是60%-100%^[2]. 研究^[4]显示正常个体HCMV感染的独立危险因素包括激素用药史和近1 mo的输血史. 初次感染通常发生在儿童时期, 而后病毒在体内终生潜伏^[5]. 初次感染HCMV后, 病毒在中性粒细胞、T淋巴细胞、上皮细胞、肾上皮细胞中处于潜伏状态; 当宿主免疫功能低下时, 潜伏的HCMV容易被激活. HCMV可在体内任何器官中复制而引起急性感染, 肠道HCMV感染引起的病理改变与缺血性肠炎、IBD、败血症、抗生素相关肠炎等类似.

2 IBD

IBD是一种自身免疫性疾病, 以肠道广泛性、慢性、复发性炎症为特征, 主要分为UC和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 美国有100-130万例IBD患者, 每年新发病例超过100万, 发病高峰年龄是15-30岁, 世界范围内CD的发病率迅速增加^[6], 尤其是在发展中国家^[7]. UC的发病率比CD高, 与CD类似, UC在发达国家尤其是北欧和北美的发病率较高^[4]. 这可能部分与西方的生活和饮食习惯有关. IBD的直接病因仍不明确, 目前广为接受的IBD的发病机制是遗传和环境因素导致针对正常肠道菌群的免疫细胞被激活(如T细胞、树突状细胞), 从而引起肠道的慢性炎症; 许多可能的致病菌群如耶尔深菌和结核分枝杆菌逐渐受到重视^[8]. 肠道慢性炎症可以诱发其他病原体如HCMV等的感染而上调核因子活化核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、炎症因子和趋化因子使IBD病情加重^[9].

3 巨细胞病毒感染与IBD

近年来, IBD合并HCMV感染的病例逐渐增多, 诸多证据显示病毒感染尤其是HCMV与IBD的发病和病情加重有关^[10,11]. IBD患者合并HCMV的初次感染和潜伏病毒的激活时会使结肠炎症加重并且表现为激素依赖; 然而激素的免疫抑制效应导致HCMV的再激活还是病毒改变了IBD病程导致激素依赖产生, 目前尚不明确^[12,13].

首例UC合并HCMV感染是由Powell等^[14]于1961年报道的, 随后IBD与HCMV关系的研究逐渐深入. IBD患者由于严重的营养不良、使用免疫抑制剂及免疫功能受损等因素而处

研究前沿

研究显示, HCMV与IBD有一定的关系, 但HCMV在IBD患者病程中的确切作用, 目前仍不清楚; IBD合并HCMV感染的患者治疗中关于激素和抗病毒药物的使用目前尚无共识意见. 尤其是对激素抵抗的UC合并HCMV感染患者的治疗有待进一步的探讨.

□ 相关报道

Pillet等的研究显示, IBD复发和HCMV感染及潜伏状态病毒的激活有明显的相关性; Hommes等的Meta分析显示, 潜伏HCMV的再激活对IBD复发患者有病毒性作用; Kim等的研究显示: 在IBD合并HCMV感染的患者中, 尤其是难治性IBD患者中应用抗病毒治疗对患者的长期预后有益。

于免疫抑制状态, 加上HCMV病毒对炎症组织的趋向性, IBD患者感染HCMV的风险明显增加^[15]。中重度IBD患者中HCMV感染率是21%-34%, 难治性IBD患者HCMV的感染率是30%^[1]。CD患者血清学HCMV阳性率为70%而大便HCMV阳性率低于5%^[16]。HCMV在CD中作用的证据有限, 但HCMV病毒在UC患者中结肠组织中普遍存在^[17], UC患者中HCMV的感染较CD中更常见^[18], HCMV与UC的联系更密切^[19-21]。在众多的细胞因子中, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)与HCMV激活的相关性更强。HCMV通过招募单核细胞等而迁移至肠道炎症部位, 随后病毒被TNF- α , γ -干扰素(interferon γ , INF- γ)等炎症介质激活, 继而激活了促炎信号通路, 从而增加了肠道的通透性^[22]。HCMV感染在UC尤其是在重症UC和难治性UC中有重要作用, 难治性UC的出现与HCMV的再激活有关^[20,23], 原因可能是病毒增加了肠道的通透性、加重了肠道的炎症反应^[22]。

大多数IBD患者是在应用免疫抑制剂或激素过程中产生了HCMV感染, 在没有使用上述药物的患者中这种感染很少见^[24]。但有文章报道了1例57岁的男性UC患者在未使用上述药物的情况下产生了HCMV相关的中毒性巨结肠, 提示HCMV感染可能与中毒性巨结肠有关系^[25]。HCMV在IBD患者中的自然病程并不完全清楚, 尤其是关于HCMV阳性而没有接受抗病毒治疗的IBD患者临床结局的研究甚少。有部分研究显示: 随着IBD患者疾病的进展, HCMV会自然消失, 抗病毒治疗对IBD病情的改善作用有限^[20,26]。尽管IBD复发和HCMV的再激活有明显的相关性, 但二者的因果关系一直是争论的焦点^[27]。一项Meta分析的结果显示, HCMV的再激活对IBD患者有病毒性作用, 增加了患者激素抵抗和结肠切除的风险^[28]。另外, 亦有研究认为HCMV只是消化系统炎症程度的一个标志物, 是无致病作用的“旁观者”, 在适当免疫抑制剂的治疗下会消失^[29]。目前大多数观点认为: IBD患者中潜伏HCMV的激活可以导致严重的肠炎, 尤其是在使用免疫抑制剂的UC的患者中。

T细胞受体 α (T cell receptor α , TCR- α)敲除(knockout, KO)的小鼠可以自发产生肠道的炎症反应, 是人类UC的动物模型;

因为CMV有很强的种属特异性^[3], HCMV并不能感染小鼠。小鼠巨细胞病毒(mouse cytomegalovirus, MCMV)和HCMV的基因序列有高度的同源性, MCMV潜伏感染的TCR- α KO小鼠可以模拟UC患者中潜伏HCMV的复发, 在研究HCMV的致病过程中有重要的作用^[30]。TCR- α KO小鼠感染MCMV后, 肠道内出现了自发的炎症反应, 病变与UC类似, MCMV感染的TCR- α KO小鼠发展成了比对照组小鼠更严重的肠炎。免疫组织化学结果显示: 随着小鼠肠道炎症的进展, 受MCMV感染的细胞数目增加, 并且这种细胞主要分布在炎症累及的结肠黏膜中, 与临床现象一致; 临床上重症UC中HCMV只存于炎症累及的结肠黏膜中, 而在炎症未累及的组织中则没有检测到HCMV。免疫组织化学结果显示: MCMV潜伏在血管周围的基质细胞, 随着UC患者结肠炎症的进展, 结肠黏膜中HCMV的感染可以从血管周围的基质细胞向内皮细胞和上皮细胞中迁移, 从而导致病毒播散^[31]。

4 IBD合并HCMV感染的治疗

4.1 抗病毒治疗之争 目前HCMV感染对IBD患者预后的影响尚不明确, 对IBD合并HCMV感染的治疗有很多不确定的方面, 尤其是对血液中病毒载量略高于正常或者结肠活检标本中仅有少量病毒阳性细胞的IBD患者。在IBD合并HCMV感染患者中使用抗病毒疗法一直备受争议。

4.1.1 不支持抗病毒治疗的证据: 一项纳入了110例住院IBD患者的研究^[32]评估了HCMV感染对患者疾病复发情况的影响及抗病毒治疗对潜伏HCMV再激活的患者病情的影响, 结果显示HCMV的激活不会影响IBD的复发, 抗病毒治疗也不影响IBD的病情; 33例HCMV阳性的患者中22例接受了抗病毒治疗, 3 mo抗病毒之后治疗组与对照组相比, 在患者临床和生物学结局、住院时间和结肠切除率方面无显著性差异; 提示HCMV感染是无致病作用的“旁观者”, 抗病毒治疗没有必要。但是本研究有明显的局限性: 回顾性研究和非随机化设计。有研究评估了抗病毒治疗对IBD合并HCMV感染的患者临床结局的影响, 结果显示: 67.0%-100.0%的患者达到了临床缓解,

54.8%的患者对传统疗法反应较好, 而不需要用抗病毒治疗^[20,33]。

4.1.2 支持抗病毒治疗的证据: 目前提示在IBD合并HCMV感染患者中应用抗病毒药物有效的证据大多是基于小样本的研究。研究显示, 在活动性结肠炎和HCMV感染的IBD患者, 尤其是UC和难治性IBD患者中应用抗病毒治疗对患者的长期预后有益作用^[34]。有报道称UC合并HCMV感染的难治性UC患者中应用抗病毒治疗有一定效果, HCMV感染使UC难以控制, 特异性的抗病毒治疗可能更有利。一项前瞻性多中心的研究纳入了72例中到重度UC患者, 对于激素抵抗合并HCMV感染患者给予更昔洛韦抗病毒治疗, 对于激素反应良好合并HCMV感染患者继续使用激素疗法, 而不用抗病毒治疗。结果显示: 79%激素抵抗合并HCMV感染的UC患者在使用更昔洛韦治疗后病情缓解。而对激素治疗反应良好的UC患者不需要抗病毒治疗。在中到重度的UC患者中, HCMV感染很常见, 尤其是激素抵抗的患者; 更昔洛韦对治疗激素抵抗合并CMV感染的患者有效^[26]。隐蔽HCMV感染如不进行抗病毒治疗死亡率是71.0%, 如积极抗病毒治疗, 死亡率降至14.5%-17.6%, 不及时进行抗病毒治疗会导致患者结肠切除甚至死亡^[35]。抗病毒治疗对合并HCMV感染的UC患者的确切效果仍需要高水平的临床试验来证实。

4.1.3 抗病毒治疗时机的选择: UC患者结肠组织中HCMV DNA载量是决定患者是否需要抗病毒治疗的重要指标。Roblin等^[36]的研究显示, 当UC患者结肠活检组织中HCMV DNA载量超过250拷贝/mg时需要抗病毒治疗。结肠黏膜中高水平的HCMV DNA会影响免疫调节剂的治疗效果, 为防止高病毒载量的UC患者在免疫抑制剂治疗过程中HCMV病毒的进一步激活, 应该实施抗病毒治疗。然而, 将组织中250拷贝/mg HCMV DNA负荷量作为开始实施抗病毒治疗的标准是否最佳仍需进一步研究。尽管UC合并HCMV感染患者中的抗病毒治疗可能有效, 但是不同研究结果的分歧很大, 而且抗病毒治疗会有一些不良反应, 不是所有UC合并HCMV感染的患者都需要抗病毒治疗。目前, 还没有确切的方法衡量哪种患者适用抗病毒治疗。

5 新型疗法

5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)和激素常用于UC患者诱导缓解和维持缓解的治疗。对5-ASA治疗反应差的患者, 激素则是诱导缓解治疗的替代选择。TNF- α 在HCMV感染中有重要作用, 通常认为HCMV的复发是由TNF- α 促发的, 最近的研究显示抗TNF- α 制剂治疗激素抵抗的UC有效^[37,38]。D'Ovidio等^[16]的研究显示: 在使用英夫利昔治疗IBD的过程中, 活动性HCMV感染并无明显的致病性, 患者对英夫利昔的反应性没有受到HCMV感染的影响。Pillet等^[27]提议使用抗TNF- α 制剂治疗UC合并HCMV感染的患者, 但是免疫抑制剂疗法有诸多的不良反应如机会性感染、输液反应、骨髓抑制等^[39]。此提议的正确性仍需要进一步的研究来证实。最近的研究^[40,41]显示, 免疫调节剂和抗TNF- α 制剂联合使用会增加患者恶性淋巴瘤等恶性肿瘤的风险。因此UC患者安全有效的诱导缓解和维持缓解的治疗方法仍待探索。

目前UC的病理机制并不明确, UC患者血液循环中白细胞和免疫复合物增加^[42], 嗜中性粒细胞和单核细胞/巨噬细胞产生TNF- α 和IFN- γ 等促炎因子, 这些促炎因子加重了UC患者肠道的炎症反应^[43,44]。局部炎症控制的不佳会导致HCMV感染和UC复发病情复杂化, 在治疗UC合并HCMV感染时, 抗炎治疗不会导致HCMV的激活和复发^[25]。粒细胞单核细胞单采疗法(GMAA)是UC的天然生物学疗法, 通过选择性地清除产生炎症因子的粒细胞和巨噬细胞而降低炎症反应。一些研究报道了GMAA治疗UC的有效性, 并且加强GMAA疗法(每周2个疗程)比普通GMAA(每周1个疗程)可以更快地取得临床缓解^[45,46]。Yoshino等^[47]的一项Meta分析显示, GMAA不会导致潜伏HCMV的激活, 与激素相比, 患者对GMAA应答率更高, 患者的临床缓解率也更高; GMAA是UC患者一项安全有效的治疗措施, 是活动性UC患者在开始激素治疗前合适的治疗方案。Fukuchi等^[48]等报道了GMAA治疗无激素用药史的活动性UC合并HCMV感染患者的有效性, 结果显示: 示此类患者应用GMAA治疗的临床缓解率是73.3%; 并且接受GMAA治疗达到临床缓解的患者, 其结肠黏膜活检结果显示HCMV DNA均转阴。因此GMAA是治疗活动性UC合并HCMV感染很

创新盘点

本文详细介绍了HCMV感染在IBD病程中作用的相关研究, 并简要探讨了IBD合并HCMV感染治疗方面的挑战和争议, 如是否使用抗病毒治疗及时机选择等问题; 同时简介了其治疗方面的研究进展。

应用要点

本文详细介绍了HCMV与IBD关系的研究进展, 以及IBD合并HCMV感染治疗方面的困惑和争议问题, 简介了最新的治疗方法。对理解HCMV在IBD病程中的作用有一定的参考价值, 对临床治疗有一定的指导意义。

有前景的方法。

6 结论

随着对IBD合并HCMV感染研究的逐渐深入, 明确了HCMV感染在IBD病程中有一定作用, 但确切的作用及机制仍是争论的焦点; 潜伏HCMV再次激活只是免疫功能受抑制的IBD患者疾病过程中的伴发现象还是对疾病的严重程度和患者的预后有不良影响? 目前仍不清楚。在对IBD合并HCMV感染的患者, 尤其是仅有少量病毒负荷患者的治疗方面, 目前仍缺少共识。针对以上诸多问题, 更多高质量的基础和临床研究亟待进行。

7 参考文献

- 1 Maher MM, Nassar MI. Acute cytomegalovirus infection is a risk factor in refractory and complicated inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2456-2462 [PMID: 19093204 DOI: 10.1007/s10620-008-0639-6]
- 2 Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6102-6108 [PMID: 17036379 DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102]
- 3 Chen DH, Jiang H, Lee M, Liu F, Zhou ZH. Three-dimensional visualization of tegument/capsid interactions in the intact human cytomegalovirus. *Virology* 1999; 260: 10-16 [PMID: 10405351 DOI: 10.1006/viro.1999.9791]
- 4 Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 357-362 [PMID: 23695429 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32836229fb]
- 5 方凤琴, 季育华. 人巨细胞病毒潜伏-激活研究的新进展. *检验医学* 2010; 25: 240-243
- 6 Ko JH, Peck KR, Lee WJ, Lee JY, Cho SY, Ha YE, Kang CI, Chung DR, Kim YH, Lee NY, Kim KM, Song JH. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. *Clin Infect Dis* 2015; 60: e20-e26 [PMID: 25452594 DOI: 10.1093/cid/ciu969]
- 7 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMr1102942]
- 8 Davis WC, Madsen-Bouterse SA. Crohn's disease and Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis: the need for a study is long overdue. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 145: 1-6 [PMID: 22209202 DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.12.005]
- 9 Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1620-1627 [PMID: 20232408 DOI: 10.1002/ibd.21275]
- 10 吉阳, 黎锐平, 王明丽. 人巨细胞病毒感染与炎症性肠病的相关研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2070-2074
- 11 Irving PM, Gibson PR. Infections and IBD. *Nat*

- Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 18-27 [PMID: 18174904 DOI: 10.1038/ncpgasthep1004]
- 12 Ayre K, Warren BF, Jeffery K, Travis SP. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 141-148 [PMID: 21172262 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.03.002]
- 13 薛猛, 姒健敏. 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
- 14 Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis; report of a case in a young adult. *Am J Med* 1961; 30: 334-340 [PMID: 13737621]
- 15 Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-2142 [PMID: 11467645 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03949.x]
- 16 D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi A, Marcheggiano A, Viscido A, Martino P, Caprilli R. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNFalpha therapy. *J Clin Virol* 2008; 43: 180-183 [PMID: 18614396 DOI: 10.1016/j.jcv.2008.06.002]
- 17 Mariguela VC, Chacha SG, Cunha Ade A, Troncon LE, Zucoloto S, Figueiredo LT. Cytomegalovirus in colorectal cancer and idiopathic ulcerative colitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008; 50: 83-87 [PMID: 18488086]
- 18 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]
- 19 Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, Szilagyi A. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: a 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8: 230-239 [PMID: 22723754]
- 20 Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients. *Ulcers* 2011; 2011: 282507 [PMID: 21731826]
- 21 Whitem CG, Williams AD, Williams CS. Murine Colitis modeling using Dextran Sulfate Sodium (DSS). *J Vis Exp* 2010; (35): 1652 [PMID: 20087313 DOI: 10.3791/1652]
- 22 Onyeagocha C, Hossain MS, Kumar A, Jones RM, Roback J, Gewirtz AT. Latent cytomegalovirus infection exacerbates experimental colitis. *Am J Pathol* 2009; 175: 2034-2042 [PMID: 19815702 DOI: 10.2353/ajpath.2009.090471]
- 23 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
- 24 Pfau P, Kochman ML, Furth EE, Lichtenstein GR. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naive patient. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 895-899 [PMID: 11280572 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03672.x]
- 25 Inoue K, Wakabayashi N, Fukumoto K, Yamada

- S, Bito N, Yoshida N, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Kokura S, Kishimoto M, Yanagisawa A, Naito Y. Toxic megacolon associated with cytomegalovirus infection in a patient with steroid-naïve ulcerative colitis. *Intern Med* 2012; 51: 2739-2743 [PMID: 23037465]
- 26 Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, Park YS, Choi CH, Jang BI, Han DS, Yang SK, Kim WH. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 51-56 [PMID: 21552140 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182160c9c]
- 27 Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, Paul S, Roblin X. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 541-548 [PMID: 22538204 DOI: 10.1016/j.dld.2012.03.018]
- 28 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]
- 29 Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, Okamoto S, Morohoshi Y, Izumiya M, Ichikawa H, Sato T, Inoue N, Ogata H, Hibi T. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 331-337 [PMID: 17156136 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00989.x]
- 30 Matsumura K, Nakase H, Kosugi I, Honzawa Y, Yoshino T, Matsuura M, Kawasaki H, Arai Y, Iwashita T, Nagasawa T, Chiba T. Establishment of a novel mouse model of ulcerative colitis with concomitant cytomegalovirus infection: in vivo identification of cytomegalovirus persistent infected cells. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1951-1963 [PMID: 23839229 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318293c5bf]
- 31 Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, Yamada S, Minami N, Yoshino T, Matsuura M. Diagnosis and treatment of ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: importance of controlling mucosal inflammation to prevent cytomegalovirus reactivation. *Intest Res* 2014; 12: 5-11 [PMID: 25349558 DOI: 10.5217/ir.2014.12.1.5]
- 32 Delvincourt M, Lopez A, Pillet S, Bourrier A, Seksik P, Cosnes J, Carrat F, Gozlan J, Beaugier L, Roblin X, Peyrin-Biroulet L, Sokol H. The impact of cytomegalovirus reactivation and its treatment on the course of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 712-720 [PMID: 24506221 DOI: 10.1111/apt.12650]
- 33 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 DOI: 10.1002/ibd.20498]
- 34 Maconi G, Lombardini M, Furfaro F, Bezzio C, Zerbi P, Ardizzone S. Long-term outcome of inflammatory bowel diseases with cytomegalovirus colitis: effect of antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1146-1151 [PMID: 25089547 DOI: 10.1097/MEG.000000000000175]
- 35 Criscuolo 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]
- 36 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 DOI: 10.1038/ajg.2011.202]
- 37 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095]
- 38 Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T. Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 886-891 [PMID: 20546441 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06206.x]
- 39 Talar-Williams C, Sneller MC. Complications of corticosteroid therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251: 131-136 [PMID: 8080631]
- 40 Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-267 [PMID: 17255842 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31802f6424]
- 41 Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2146-2153 [PMID: 22031357 DOI: 10.1038/ajg.2011.283]
- 42 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]
- 43 Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2000; 51: 289-298 [PMID: 10774465 DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.289]
- 44 Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, Hämling J, Koop I, Groessner B, Lochs H, Raedler A. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta in relapse of Crohn's disease. *Lancet* 1999; 353: 459-461 [PMID: 9989717]
- 45 Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, Sawada T, Matsueda K, Munakata A, Asakura H, Tanaka T, Kasukawa R, Kimura K, Suzuki Y, Nagamachi Y, Muto T, Nagawa H, Iizuka B, Baba S, Nasu M, Kataoka T, Kashiwagi N, Saniabadi AR.

□ 同行评价
 该文章详细介绍了CMV与IBD之间的关系, 并对其治疗进展进行一系列的简介, 本文有一定的科学性、创新性和可读性。能够较好地反映目前国内外CMV与IBD之间关系的先进水平。

- Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apher* 2001; 16: 1-9 [PMID: 11309823 DOI: 10.1002/jca.1000]
- 46 Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, Tozawa K, Tanaka T, Maruyama Y, Matsushita I, Iwaoka Y, Kikuch K, Saniabadi AR. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 2004; 70: 36-44 [PMID: 15297776]
- 47 Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, Chiba T. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 219-226 [PMID: 24268950 DOI: 10.1016/j.dld.2013.10.011]
- 48 Fukuchi T, Nakase H, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, Ohmori K, Ubukata S, Ueda A, Eguchi T, Yamashita H, Ito D, Ashida K. Effect of intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with ulcerative colitis positive for cytomegalovirus. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 803-811 [PMID: 23352104]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)