

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**

**2017 年 12 月 8 日 第 25 卷 第 34 期 (Volume 25 Number 34)**



**34/2017**

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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



### 述评

- 3005 重视非病理因素对ALT测值的影响

程书权

- 3021 腹腔镜脾部分切除术的方法和技巧

王卫东

- 3025 神经递质调节剂在肠易激综合征治疗中的应用

高广周, 郝英霞

- 3032 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的作用

黄艳, 高凌

- 3038 快速康复外科研究进展

朱颖, 安利杰, 侯婧悦

### 基础研究

- 3046 Th17、Treg及其平衡与大鼠肝移植术后免疫耐受的研究

李瑞东, 陶一峰, 沈从欢, 马震宇, 张晓飞, 张全保, 王正昕

### 临床研究

- 3053 水化疗法在强化CT造影剂排泄中的应用

齐茸茸, 田丽, 韩宇欣

### 文献综述

- 3060 自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展

谷健, 王继亮

3067 腺泡细胞死亡方式对急性胰腺炎病情影响的研究现状

张美凤, 金相任

## 临床实践

3072 轻度慢性乙型肝炎合并肺结核患者抗病毒治疗82病例对照研究

蒋福明, 程书权, 黄成军, 刘平香, 曹亚昭, 林君, 杨景毅

3080 早期母乳微量喂养联合辅助措施对低体质量早产儿喂养不耐受的改善作用

楼瑞英

3084 腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻应用肠系膜上动脉灌注化疗的临床观察

赵阳

## 附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

## 志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 3020 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
3024 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
3031 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
3045 《世界华人消化杂志》正文要求  
3052 《世界华人消化杂志》栏目设置  
3059 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
3066 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
3079 《世界华人消化杂志》外文字符标准

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王卫东, 教授, 主任医师, 528300, 广东省佛山市顺德区大良街道蓬莱路1号, 南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院)肝胆外科. 主要从事肝胆胰脾疾病的诊断和治疗的研究. 现任中国医师协会微无创医学专业委员会肝胆外科专业与胰腺专业委员会学组委员、中国肿瘤防治联盟肝癌专业委员会委员、广东省健康管理学会肝胆病学专业委员会副主任委员、广东省医疗行业协会门静脉高压症管理分会副主任委员、广东省医师协会肝胆外科分会常委等.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 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

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-12-08

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:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/  
editorialboard.htm](http://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: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@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)

<http://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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》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90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 25 Number 34 December 8, 2017

### EDITORIAL

- 3005 Influence of non-pathological factors on ALT measurements

*Cheng SQ*

- 3021 Methods and techniques of laparoscopic partial splenectomy

*Wang WD*

- 3025 Treatment of irritable bowel syndrome with neurotransmitter mediators

*Gao GZ, Hao YX*

- 3032 Role of intestinal microorganisms in brain-gut axis and related diseases

*Huang Y, Gao L*

- 3038 Research progress of fast track surgery

*Zhu Y, An LJ, Hou JY*

### BASIC RESEARCH

- 3046 Role of Th17 and Treg cells and Th17/Treg imbalance in immune tolerance in rats after liver transplantation

*Li RD, Tao YF, Shen CH, Ma ZY, Zhang XF, Zhang QB, Wang ZX*

### CLINICAL RESEARCH

- 3053 Application of hydration therapy in promoting excretion of CT contrast agent

*Qi RR, Tian L, Han YX*

### REVIEW

- 3060 Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

*Gu J, Wang JL*

3067 Effect of mode of acinar cell death on acute pancreatitis

*Zhang MF, Jin XR*

### **CLINICAL PRACTICE**

3072 Antiviral treatment of mild chronic hepatitis B patients with tuberculosis: A controlled study

*Jiang FM, Cheng SQ, Huang CJ, Liu PX, Cao YZ, Lin J, Yang JY*

3080 Early minimal breastfeeding combined with assisted intervention to improve feeding intolerance in

low-birth-weight preterm infants

*Lou RY*

3084 Superior mesenteric artery perfusion chemotherapy for treatment of intestinal obstruction caused by peritoneal

lymph node metastasis

*Zhao Y*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 34 December 8, 2017

### APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Dong Wang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Shunde Hospital of Southern Medical University (The First People's Hospital of Shunde District), 1 Penglai Road, Daliang Street, Shunde District, Foshan 528300, Guangdong Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* 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** December 8, 2017

#### 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 <http://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)  
<http://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)  
<http://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 90.67 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2017 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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## Th17、Treg及其平衡与大鼠肝移植术后免疫耐受的研究

李瑞东, 陶一峰, 沈从欢, 马震宇, 张晓飞, 张全保, 王正昕

李瑞东, 陶一峰, 沈从欢, 马震宇, 张晓飞, 张全保, 王正昕, 复旦大学附属华山医院外科 上海市 200040

李瑞东, 主治医师, 主要从事个体化免疫调控与免疫监测的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81270551; 上海市科委资助项目, Nos. 11410708700, 15DZ2343000.

作者贡献分布: 此课题由李瑞东与王正昕共同设计; 研究过程由陶一峰与沈从欢操作完成; 数据分析与本文写作由马震宇、张晓飞及张全保完成; 李瑞东与王正昕审定.

通讯作者: 王正昕, 教授, 200040, 上海市静安区乌鲁木齐中路12号, 复旦大学附属华山医院外科. wangzhengxin68@sina.com  
电话: 021-52887168

收稿日期: 2017-09-25

修回日期: 2017-11-02

接受日期: 2017-11-04

在线出版日期: 2017-12-08

### Role of Th17 and Treg cells and Th17/Treg imbalance in immune tolerance in rats after liver transplantation

Rui-Dong Li, Yi-Feng Tao, Cong-Huan Shen, Zhen-Yu Ma, Xiao-Fei Zhang, Quan-Bao Zhang, Zheng-Xin Wang

Rui-Dong Li, Yi-Feng Tao, Cong-Huan Shen, Zhen-Yu Ma, Xiao-Fei Zhang, Quan-Bao Zhang, Zheng-Xin Wang, Department of Surgery, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81270551; and Shanghai Committee of Science and Technology, No. 11410708700 and No. 15DZ2343000.

Correspondence to: Zheng-Xin Wang, Professor, Department of Surgery, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, 12 Urumqi Middle Road, Jing'an District, Shanghai 200040, China. wangzhengxin68@sina.com

Received: 2017-09-25

Revised: 2017-11-02

Accepted: 2017-11-04

Published online: 2017-12-08

### Abstract

#### AIM

To investigate the relationship between Th17/Treg expression in liver tissue and immune tolerance after liver transplantation.

#### METHODS

A rat model of orthotopic liver transplantation from Lewis rats to Brown Norway (BN) rats (LEWIS→BN) was developed using Kamada's two-cuff technique. Control rats underwent orthotopic BN→BN liver transplantation. After operation, the general condition of rats was observed. Rats were sacrificed on days 1, 3, 5, and 7 after modeling to collect liver tissues for HE staining. The levels of serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), interleukin (IL)-17, IL-23, IL-10, and transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 were measured by ELISA.

#### RESULTS

Compared with the control group, serum levels of ALT and AST were increased obviously in the LEWIS→BN group at all the three time points ( $P < 0.05$ , on the 7th day, ALT in the control group:  $819.29 \text{ IU/L} \pm 79.33 \text{ IU/L}$ ; in the LEWIS→BN group:  $1305.62 \text{ IU/L} \pm 94.82 \text{ IU/L}$ , AST in the control group:  $337.82 \text{ IU/L} \pm 32.17 \text{ IU/L}$ ; AST in the LEWIS→BN group:  $867.75 \text{ IU/L} \pm 73.97 \text{ IU/L}$ ); the levels of Th17 related factors IL-17 (the control group:  $28.67 \text{ pg/mL} \pm 2.55 \text{ pg/mL}$ , the LEWIS→BN group:  $92.36 \text{ pg/mL} \pm 9.00 \text{ pg/mL}$ ) and IL-23 (the control group:  $26.82 \text{ pg/mL} \pm 8.17 \text{ pg/mL}$ , the LEWIS→BN group:  $62.98 \text{ pg/mL} \pm 12.96 \text{ pg/mL}$ ) in the peripheral blood were increased dramatically, while the levels of Treg related factor IL-10 (the control group:  $76.92 \text{ pg/mL} \pm 12.87 \text{ pg/mL}$ , the LEWIS→BN group:  $47.92 \text{ pg/mL} \pm 7.00 \text{ pg/mL}$ ) and TGF- $\beta$ 1



(the control group:  $129.47 \text{ pg/mL} \pm 18.37 \text{ pg/mL}$ , the LEWIS→BN group:  $82.48 \text{ pg/mL} \pm 11.83 \text{ pg/mL}$ ) were decreased dramatically in the LEWIS→BN group, suggesting the presence of Th17/Treg imbalance in acute rejection. The downregulation of Smad2/3 protein levels had the same trend as TGF- $\beta$ 1, and the difference between the Lewis→BN acute rejection group and the BN→BN immune tolerance group was statistically significant ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

IL-17, IL-23, IL-10, and TGF- $\beta$ 1 take part in acute rejection after orthotopic liver transplantation, causing Treg to Th17 immune deviation, which may be used as a target index in immune tolerance of liver transplantation.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver transplantation; Immune tolerance; Acute rejection; Th17/Treg imbalance

Li RD, Tao YF, Shen CH, Ma ZY, Zhang XF, Zhang QB, Wang ZX. Role of Th17 and Treg cells and Th17/Treg imbalance in immune tolerance in rats after liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3046-3052 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3046.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3046>

## 摘要

### 目的

探讨肝移植术后肝组织T淋巴细胞Th17/Treg表达变化和肝移植免疫耐受之间的关系。

### 方法

以采用改良Kamada二袖套法建立LEWIS→BN原位肝移植大鼠急性排斥反应模型: LEWIS大鼠为供体, BN大鼠为受体, 行原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)。对照组为: BN→BN原位肝移植大鼠耐受模型: BN大鼠为供体, BN大鼠为受体, 行OLT。术后观察大鼠一般情况, 并于第1、3、5及7天分别处死大鼠取肝组织, HE染色观察肝组织结构。检测血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、白介素(interleukin, IL)-17、IL-23、IL-10和转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta$ 1)的表达水平。

### 结果

与对照组比较, LEWIS→BN组各时间点肝功能指标ALT、AST明显上调( $P < 0.05$ )。对照组第7天ALT:  $819.29 \text{ IU/L} \pm 79.33 \text{ IU/L}$ ; OLT组第7天ALT:  $1305.62 \text{ IU/L} \pm 94.82 \text{ IU/L}$ ; 对照组第7天

AST:  $337.82 \text{ IU/L} \pm 32.17 \text{ IU/L}$ ; OLT组第7天AST:  $867.75 \text{ IU/L} \pm 73.97 \text{ IU/L}$ ; 大鼠第7天外周血Th17相关因子IL-17(对照组:  $28.67 \text{ pg/mL} \pm 2.55 \text{ pg/mL}$ , OLT组:  $92.36 \text{ pg/mL} \pm 9.00 \text{ pg/mL}$ )、IL-23(对照组:  $26.82 \text{ pg/mL} \pm 8.17 \text{ pg/mL}$ , OLT组:  $62.98 \text{ pg/mL} \pm 12.96 \text{ pg/mL}$ )明显上升, 而Treg相关因子IL-10(对照组:  $76.92 \text{ pg/mL} \pm 12.87 \text{ pg/mL}$ , OLT组:  $47.92 \text{ pg/mL} \pm 7.00 \text{ pg/mL}$ )、TGF- $\beta$ 1(对照组:  $129.47 \text{ pg/mL} \pm 18.37 \text{ pg/mL}$ , OLT组:  $82.48 \text{ pg/mL} \pm 11.83 \text{ pg/mL}$ )明显下降, Th17/Treg表达失去平衡。同时, TGF- $\beta$ 下游Smad2/3蛋白具有跟TGF- $\beta$ 1相同变化趋势, LEWIS→BN急性排斥组与BN→BN免疫耐受组相比, 差异具有统计意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

IL-17、IL-23、IL-10、TGF- $\beta$ 1、Smad2/3参与了同种异体大鼠肝移植急性排斥反应, 引起Treg向Th17的免疫偏移, 可作为治疗大鼠肝移植免疫耐受的靶向指标。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝移植; 免疫耐受; 急性排斥反应; Th17/Treg淋巴细胞

**核心提要:** 本研究利用近交系大鼠急性肝移植排斥模型(LEWIS→BN), 观察淋巴细胞中Th17/Treg的平衡改变的机理, 研究发现: 与BN→BN组比较, LEWIS→BN组大鼠外周血Th17相关因子[白介素(interleukin, IL)-17, IL-23]明显上升, 而Treg相关因子[IL-10、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )]明显下降, 与TGF- $\beta$ 相关的Smad2和Smad3蛋白也表现下调的趋势, Th17/Treg的平衡向Th17迁移。

李瑞东, 陶一峰, 沈从欢, 马震宇, 张晓飞, 张全保, 王正昕. Th17、Treg及其平衡与大鼠肝移植术后免疫耐受的研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(34): 3046-3052 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3046.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3046>

## 0 引言

自美国科学家Starzl在20世纪中期实施了第1例人体原位肝移植以来, 历经几十年的研究和发展, 肝移植技术已经成为治疗各种终末期肝病最有效的方法<sup>[1,2]</sup>。尽管肝脏是一个免疫特惠器官, 与其他实质器官相比, 肝移植术后排斥反应的发生率及程度较低。但是肝移植术后的急、慢性排斥反应仍是移植肝脏长期存活的主要障碍<sup>[3,4]</sup>。因此, 缓解肝移植术后排斥反应的最好方法

是诱导一种供者特异性的免疫抑制状态, 使移植植物为宿主所接受, 且不影响宿主的其他免疫功能, 即移植免疫耐受<sup>[5]</sup>。目前, 随着“外来”免疫抑制剂应用的失败, 人们意识到对排斥反应的最佳治疗方式是诱导性的自发免疫耐受<sup>[6]</sup>。

在肝移植术后, 淋巴细胞活化, CD4<sup>+</sup>T细胞进一步分化为1型辅助性T细胞(T helper cells 1, Th1)、2型辅助性T细胞(T helper cells 2, Th2)、Th17和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)等亚型, 各亚型的T淋巴细胞具有分泌不同细胞因子、调节机体免疫应答和维持机体稳态等多种功能, 在移植免疫中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。已有研究<sup>[8]</sup>证实, Th1向Th2细胞发生免疫偏离是移植耐受的机制之一。而Th17和Treg的关系, 正如Th1和Th2一样, 既可相互对抗, 还可相互转化, 在复杂的细胞因子网络中, 表现出极大的可塑性。此外, 转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )/Smad信号通路调节的Th17/Treg平衡已经成为防治慢性移植性肝病的新途径。近年来Th17/Treg轴在移植免疫调控中的作用倍受关注<sup>[9,10]</sup>, 但是具体的调控机制尚不明确。本研究利用近交系大鼠急性肝移植排斥模型(Lewis-BN), 观察Th17/Treg的平衡的改变, 研究失衡机制的内在原因, 为肝移植术后的免疫治疗提供新的策略和思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物:** 健康♂ 10-12 wk龄LEWIS大鼠24只, 体重220-260 g, 健康♂ 10-12 wk Brown Norway(BN)大鼠72只, 体重200-260 g, 均购自于上海斯莱克实验动物有限责任公司。实验动物合格证号: SCXK(沪)2012-0002大鼠饲养于恒温、非特殊病原菌(SPF)级实验室。给予标准鼠料喂养, 给予12 h昼夜节律, 正常饮水。术前8-12 h禁食。所有操作遵守复旦大学伦理委员会发布的伦理及管理指南。

**1.1.2 主要试剂:** 5804台式微量高速离心机(德国Eppendorf公司, 编号: 00958); COBAS INTEGRA 400 Plus AU5800系统全自动生化分析仪(瑞士Roche公司); ELISA试剂盒购自美国Active motif公司; 乳酸钠林格液, 肝素钠注射液, 3.5%水合氯醛等试剂均由复旦大学附属华山医院外科提供; 单克隆抗体Smad2、Smad3和内参 $\beta$ -actin均购自美国CST公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 大鼠原位肝移植模型建立及分组:** 采用改良的Kamada“二袖套管”法<sup>[11]</sup>建立LEWIS→BN大鼠大鼠配对组合的原位肝移植(orthotopic liver transplantation, ROLT)急性排斥反应模型, 以及BN→BN大鼠大鼠配对组合的原位肝移植, 每组6只。手术主要方式分为: (1)从

供鼠(ROLT组是LEWIS大鼠; 耐受组是BN大鼠)获取肝脏; (2)采用套袖管调整取出的肝脏, 作为供肝; (3)对受体大鼠进行开腔手术, 并将供体肝脏植入受体大鼠腹腔内。术后记录受体大鼠的精神情况、活动情况、对外界刺激源反应情况。并于术后第1、3、5、7天, 各取6只处死, 切取脾脏、肝左外叶组织一部分保存于-80℃冰箱, 另一部分以40 g/L甲醛固定, 石蜡包埋, 4  $\mu$ m厚连续切片。抽取下腔静脉血10 mL分两份, 5 mL以Na<sub>2</sub>EDTA抗凝后备外周血单核细胞分离, 另5 mL采用不抗凝血静置离心后置于-80℃冻存, 用于后续细胞因子的检测。

**1.2.2 大鼠肝组织病理切片:** 将40 g/L甲醛固定肝左外叶组织切片。用苏木精-伊红(HE)染色。常规封片、镜检。结果判定以是否具有浸润的T淋巴细胞以及浸润程度和面积计算。

**1.2.3 Western blot检测2组大鼠肝组织Smad2、Smad3蛋白表达情况:** 组织采用研磨的方法, 加入预冷的含抑制剂的蛋白质抽提试剂, 将获得蛋白在冰上冰浴30 min进行裂解。裂解液于预冷的离心机中14 000 g离心15 min, 弃上清; BCA分析试剂测定蛋白质浓度。50  $\mu$ g总蛋白质在SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后, 电转移至PVDF膜, 膜在5% BSA溶液中室温孵育1 h以封闭膜上的非特异结合。封闭过的膜加入一级抗体4℃过夜, 抗原抗体结合。三羟甲基氨基甲烷缓冲盐水(tris buffered saline, TBS)/T洗膜3次, 5 min/次, 再加入辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的二级抗体以结合一级抗体及HRP标记的抗生物素抗体以结合分子量标准, 室温孵育膜1 h, TBS/T洗膜3次, 5 min/次; 同样方法标记鼠单克隆抗 $\beta$ -actin作对照。洗完膜稍干后, 按1:1加入AB显影液(与二抗HRP结合), 在Bio-Rad的化学发光成像仪上显影。然后分析灰度值, 再进行计算灰度系数比。

**1.2.4 血清肝功能检测:** 使用全自动生化分析仪分析各时段大鼠血清中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)活性水平。

**1.2.5 细胞因子测定:** 术后第1、3、5、7天获取肝组织及外周血, 根据ELISA试剂盒说明, 检测各时段外周血中白介素(interleukin, IL)-17、IL-23、IL-10和TGF- $\beta$ 1的表达水平。每组实验重复3次。

**统计学处理** 采用SPSS13.0统计软件包处理数据。各组数据采用mean $\pm$ SD表示, 两独立样本均数比较, 采用Independent-Samples *t* test, 不同时点比较采用重复测量方差分析。P<0.05为差异有统计学意义, P<0.01为差异有显著统计学意义。

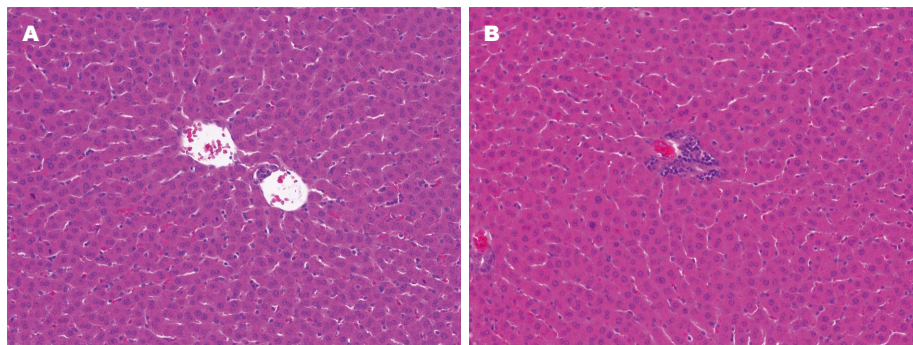
## 2 结果

**2.1 两组大鼠肝组织光学显微镜下T淋巴细胞的浸润情况** BN→BN组大鼠精神尚可, 进食正常, 体重无明显

表 1 肝移植术后血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶变化 ( $n = 6$ , IU/L)

分组	ALT				AST			
	D1	D3	D5	D7	D1	D3	D5	D7
BN BN	662.45 ± 52.83	700.72 ± 64.48	752.89 ± 70.22	819.29 ± 79.33	334.21 ± 18.23	400.27 ± 35.19	320.86 ± 28.15	337.82 ± 32.17
LEW BN	810.33 ± 27.82	940.28 ± 80.21	1086.52 ± 96.55	1305.62 ± 94.82	372.33 ± 21.38	511.92 ± 50.00	755.64 ± 60.22	867.75 ± 73.97

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

图 1 大鼠肝组织样本在普通光学显微镜下的淋巴细胞浸润情况(HE,  $\times 200$ ). A: BN BN组大鼠肝组织; B: LEWIS BN组大鼠肝组织.

变化, 尿色清澈; LEWIS→BN组大鼠精神不振, 体重下降, 尿量减少, 色浑浊. 经HE染色, BN→BN组大鼠肝细胞间仅见少量散在T淋巴细胞浸润, 汇管区有少量T淋巴细胞浸润; LEWIS→BN组大鼠肝组织可见中到重度T淋巴细胞浸润, 病理结果提示为肝实质见明显坏死, 可见中、重度免疫排斥反应(图1).

**2.2 术后不同时间点大鼠血清ALT、AST表达情况** 术后检测各组大鼠肝功能情况结果显示: BN→BN组大鼠术后各时间点血清ALT、AST水平明显低于LEW→BN组大鼠, 术后第1天, 两组的肝功能无明显差异( $P>0.05$ ); 术后第3天起, LEW→BN组的肝功能出现明显改变, 血清ALT、AST随时间延长而增高, 于第7天达峰值; 而BN→BN组肝功能变化不明显, 两组相比较, 具其显著的统计学差异( $P<0.05$ , 表1).

**2.3 血清IL-17、IL-23、IL-10、TGF- $\beta$ 1含量变化** 将术后第1、3、5和7天收集的外周血标本以ELISA检测两组血清中Th17相关因子(IL-17、IL-23)及Treg相关因子(IL-10、TGF- $\beta$ 1)浓度的变化. 结果显示术后第1天两组Th17相关因子及Treg相关因子浓度无显著差异( $P>0.05$ ); 但在术后3、5和7 d, LEW→BN组血清中IL-17和IL-23浓度显著高于耐受(BN→BN)组( $P<0.05$ ), 而IL-10、TGF- $\beta$ 1却相反(图2).

**2.4 术后不同时间点两组大鼠肝组织Smad2、Smad3蛋白表达情况** Western blot结果发现: 与BN→BN组比较, LEWIS→BN组大鼠肝组织Smad2、Smad3蛋白术明显

下降. 以内参 $\beta$ -actin条带的灰密度值为1, Image J图像处理系统分析, 结果显示(图3): 第3、5、7天, Smad2在LEWIS→BN组急性排斥大鼠肝组织的相对灰密度值( $0.74 \pm 0.07$ )、( $0.72 \pm 0.06$ )、( $0.63 \pm 0.07$ )均明显低于BN→BN免疫耐受组( $1.15 \pm 0.14$ )、( $1.06 \pm 0.18$ )、( $1.11 \pm 0.17$ )( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). 而在第5、7天时, Smad2在LEWIS→BN组急性排斥大鼠肝组织的相对灰密度值( $0.63 \pm 0.08$ )、( $0.70 \pm 0.09$ )均明显低于BN→BN免疫耐受组( $1.10 \pm 0.18$ )、( $1.00 \pm 0.18$ )( $P<0.05$ ). 提示Smad2/3蛋白与TGF- $\beta$ 1保持同向调节作用.

### 3 讨论

尽管与其他器官移植相比, 移植肝具有一定的免疫特惠性<sup>[12]</sup>. 但是肝脏为人体内最大的实质性器官, 含有的免疫细胞和抗原量亦是最多. 其中T淋巴细胞是一种重要的免疫细胞亚群, 能分泌多种细胞因子, 调节机体的免疫应答, 在移植免疫中发挥重要作用<sup>[13,14]</sup>. T淋巴细胞按其功能可分为CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞(Th), 抑制性T细胞以及CD8<sup>+</sup>杀伤性T细胞(细胞毒性T细胞). 每一亚群的T淋巴细胞能够分泌许多种细胞因子, 这些分泌的细胞因子在信号传递的调控作用下, 导致细胞的活化、增殖和分化<sup>[15]</sup>. Th17作为近年发现一种新的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞亚群, 以特异性分泌IL-17A-IL-17F等促炎因子为主要特点<sup>[16]</sup>. 通常, IL-17、IL-23的表达水平可作为Th17的风向标; 而Treg细胞发挥免疫调节作用的方式之一



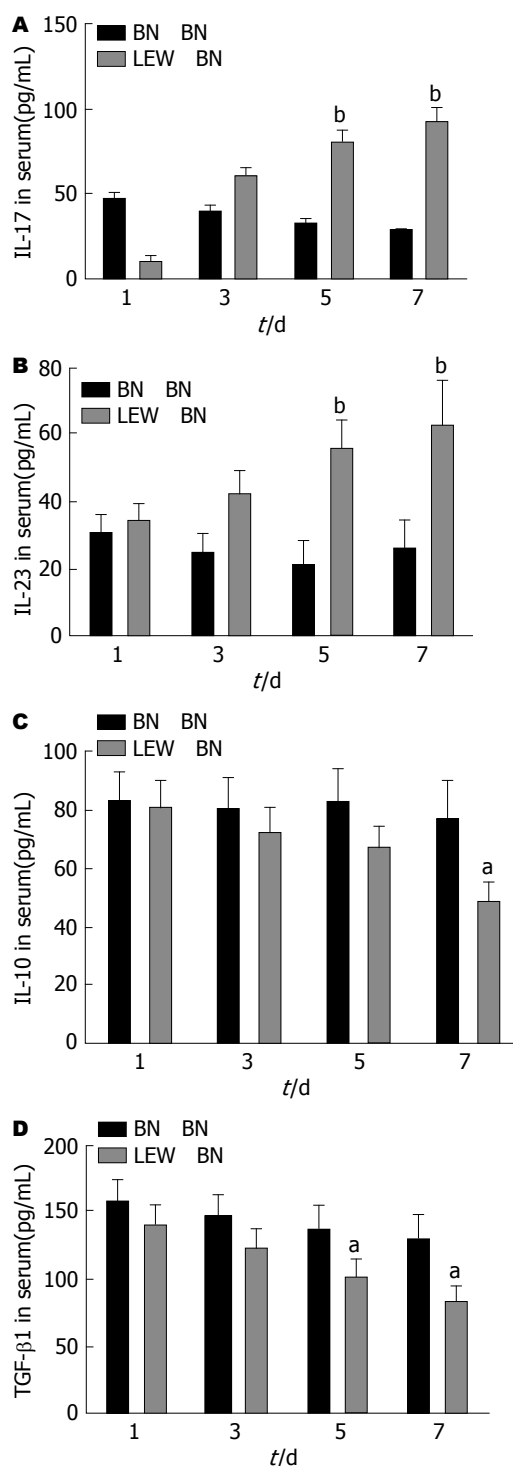


图2 两组大鼠血清IL-17(A)、IL-23(B)、IL-10(C)和TGF-β1(D)动态变化。<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 同期BN BN组; IL: 白介素; TGF-β: 转化生长因子-β。

就是通过分泌IL-10和TGF-β来实现的。在特定条件下, IL-10可诱导CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞的分化, 增强Treg的抑制作用。而TGF-β对免疫功能的抑制作用主要通过以下途径: 抑制免疫效应细胞的增殖、分化和活性以及抑制细胞因子的产生和调节作用<sup>[17]</sup>。有研究证实, 通过采

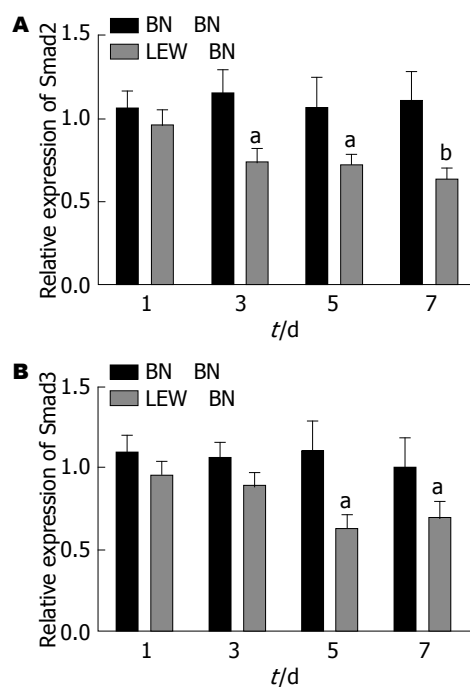


图3 两组大鼠肝组织Smad2(A)、Smad3(B)表达情况。<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 同期BN BN组。

用体外诱导、扩增并分选出CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg回输入受体大鼠, 建立大鼠肝移植免疫耐受的模型的试验中, 耐受组血浆中细胞因子IL-10和TGF-β的表达明显高于排斥组, 提示CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞的免疫抑制作用离不开细胞因子IL-10和TGF-β的参与<sup>[18]</sup>。

此外, 与TGF-β关系最为密切的信号通路, 其中最重要就是TGF-β/Smad信号途径。Smad家族包括Smad1-8共8种蛋白, 其中Smad1、2、3、5、8为受体激活型, Smad4是共同伴侣型。Smad6和7为抑制型, 具有抑制受体激活型信号转导的作用。通常, TGF-β与细胞膜表面的II型受体结合, 形成二元复合物, 再与I型受体结合, 形成三元复合物。随后II型受体胞浆区的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶磷酸化的I型受体, 进一步磷酸化下游分子Smad2和Smad3<sup>[19]</sup>, 激活TGF-β/Smad信号通路。本研究中发现, 与免疫耐受组比较, 急性排斥组大鼠肝组织Smad2、Smad3蛋白水平明显下降, 与Th17细胞的分化方向一致。提示Smad2和Smad3在肝移植免疫耐受的过程中与Th17细胞起正调控作用。

与Th1/Th2平衡偏移相似, Th1/Th2/Th17/Treg之间动态平衡偏移也是决定急性排斥反应(acute rejection, AcR)发生与否的重要环节。Th1与Th17细胞主要促进AcR的发生发展, 而Th2/Treg则有利于抑制局部免疫反应<sup>[20]</sup>。Th17细胞与Treg细胞都是由CD4<sup>+</sup>T细胞分化而来, 在生理状态下, 两者的分化发育相互制约, 处于

动态平衡. 初始T细胞在TGF- $\beta$ 诱导下向Treg细胞分化, 而在TGF- $\beta$ 与IL-6联合作用下, CD4<sup>+</sup>T细胞分化为Th17细胞<sup>[21,22]</sup>, 说明Th17细胞与Treg细胞相互联系, 且IL-6是CD4<sup>+</sup>T细胞向两者分化方向的关键细胞因子.

有学者<sup>[23]</sup>发现肝癌患者较健康者外周血中Treg显著升高, Th17明显减少, 提示Th17细胞与Treg细胞参与了肝癌的发生和发展. 进一步研究发现, Th17/Treg比例在肝癌浸润淋巴细胞中高于非肿瘤浸润淋巴细胞, 且Th17和Treg百分比与肝癌的TNM分期呈直线关系, 说明Th17/Treg与肝癌的发展密切相关, 比例越高, 肝癌分期越晚. 然而Th17/Treg在自体免疫性疾病、炎性疾病及肿瘤发生发展等方面的报道较多<sup>[24-26]</sup>, 而在肝移植方面较少且缺乏对其机制的深入研究. 因此, 阐明肝移植急性排斥中Th17/Treg何时失衡、如何失衡等均具有重要意义.

本研究证实, 与BN $\rightarrow$ BN免疫耐受模型相比, LEWIS $\rightarrow$ BN肝移植急性排斥反应模型在肝移植后1、3、5、7 d肝功能变化明显, 肝组织出现明显T细胞浸润现象. 与BN $\rightarrow$ BN组比较, LEWIS $\rightarrow$ BN组大鼠外周血Th17相关因子(IL-17、IL-23)明显上升, 而Treg相关因子(IL-10、TGF- $\beta$ 1)明显下降, 与TGF- $\beta$ 相关的Smad2和Smad3蛋白也表现下调的趋势. 提示TGF- $\beta$ /Smad信号通路参与了促进Th17/Treg平衡向Th17偏移的过程. 且肝功能指标AST、ALT随着时间变化明显, 提示肝移植术后急性排斥反应与Th17/Treg平衡密切相关.

总之, 调节IL-17、IL-23、IL-10、TGF- $\beta$ 1和Smad2/3的表达, 诱导Th17/Treg免疫平衡, 延长受体存活率, 抑制AcR对移植肝的破坏、保护肝功能, 为器官移植诱导免疫耐受的临床治疗, 提供新的思路和途径.

## 文章亮点

### 背景资料

目前, 肝移植已经成为治疗终末期肝病的惟一有效方法. 但是移植后的排斥反应是影响移植术后生存率的最主要因素. 因此, 诱导一种持久稳定且无需药物的免疫耐受是迫切需要解决的问题.

### 研发前沿

肝移植术后, CD4<sup>+</sup>T细胞进一步分化调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和辅助性T细胞(T helper cells, Th)17淋巴细胞亚群, 而Th17/Treg轴在移植免疫调控中的作用倍受关注. 研究Th17/Treg平衡转变可以为防治慢性移植性肝病提供新思路和新途径.

### 相关报道

张增光等报道, 肝癌患者外周血中Th17/Treg比例在肝癌浸润淋巴细胞中高于非肿瘤浸润淋巴细胞, 提示Th17/Treg平衡的偏移与肝癌的发展密切相关. 但是Th17/Treg平衡的改变在肝移植后急性排斥反应中的报道较少, 而且与转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )/Smad信号通路的相关性及作用机制尚未见报道. 本研究从大鼠肝移植急性排斥反应的模型中研究Th17/Treg与TGF- $\beta$ 和Smad蛋白的表达情况, 为有进一步明确Th17/Treg平衡偏移的调节机制打下基础.

### 创新盘点

本研究首次证实TGF- $\beta$ /Smad信号通路在影响器官移植免疫耐受的过程中对Th17/Treg平衡的影响.

### 应用要点

现用的免疫抑制药物为非特异免疫抑制, 往往具有毒性和不良反应. 因此, 诱导一种持久稳定且无需药物的免疫耐受是迫切需要解决的问题. 本研究通过Th17/Treg轴偏移机制, 明确“免疫偏离”平衡调节肝移植后各种反应有着重要的科学意义, 并为寻找免疫治疗的靶点提供科学依据.

### 名词解释

免疫耐受: 机体免疫系统接受某种抗原后产生的特异性免疫无反应状态, 可天然形成, 亦可后天获得;

移植免疫耐受: 免疫系统成熟的受者在没有免疫抑制剂作用下(停用免疫抑制剂1年以上)接受MHC不匹配供者器官移植物的状态, 或称为操作性免疫耐受.

### 同行评价

本文采用改良Kamada二袖套法建立LEWIS $\rightarrow$ BN原位肝移植大鼠急性排斥反应模型, 从体内水平探讨肝移植术后肝组织T淋巴细胞Th17/Treg表达变化和肝移植免疫耐受之间的关系. 具有一定的新颖性与参考价值.

### 同行评议者

朱世凯, 副教授, 副主任医师, 电子科技大学附属医院四川省人民医院肝胆胰外科•器官移植中心

## 4 参考文献

- 1 Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K, Nastou D, Smyrniotis V, Arkadopoulos N. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 906965 [PMID: 24799983 DOI: 10.1155/2014/906965]
- 2 蔡秋程. T淋巴细胞与肝移植免疫耐受. 中国组织工程研究



- 2014; 18: 791-796
- 3 Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 125-137 [PMID: 24686540 DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60023-0]
- 4 Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 79-89 [PMID: 23229329 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.225]
- 5 石炳毅, 许晓光. 器官移植免疫耐受的研究热点追踪. *临床泌尿外科杂志* 2016; 31: 863-867
- 6 Oo YH, Sakaguchi S. Regulatory T-cell directed therapies in liver diseases. *J Hepatol* 2013; 59: 1127-1134 [PMID: 23727305 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.034]
- 7 朱杰昌, 朱理玮. 移植免疫耐受诱导途径的研究进展. *山东医药* 2013; 53: 92-94
- 8 Hu A, Li Q, Shi H, Tai Q, Wu L, Xiong J, Fu B, He X. Donor-derived bone marrow transfusion produces mixed chimerism and promotes a Th2 shift in Th1/Th2 balance in rat heterotopic small bowel transplantation. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 988-994 [PMID: 22954489 DOI: 10.1016/j.dld.2012.08.002]
- 9 吴涯昆, 龚建平. Kupffer细胞在肝移植术后免疫耐受调控过程中的作用. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 2035-2038
- 10 Tian Y, Wang J, Wang W, Ding Y, Sun Z, Zhang Q, Wang Y, Xie H, Yan S, Zheng S. Mesenchymal stem cells improve mouse non-heart-beating liver graft survival by inhibiting Kupffer cell apoptosis via TLR4-ERK1/2-Fas/FasL-caspase3 pathway regulation. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7: 157 [PMID: 27788674 DOI: 10.1186/s13287-016-0416-y]
- 11 张莹, 别平, 石承先, 张玉君, 吴乔, 李昆. "二袖套法"制备大鼠原位肝移植模型的方法改进. *消化外科* 2005; 4: 444-446.
- 12 时军, 吴勤荣, 罗文峰, 王永刚. 大鼠原位肝移植模型的建立. *中国组织工程研究* 2012; 16: 761-765
- 13 王琳, 窦科峰. T淋巴细胞与肝移植免疫. *国外医学: 外科学分册* 2005; 32: 339-342
- 14 Qi H, Chen G, Huang Y, Si Z, Li J. Foxp3-modified bone marrow mesenchymal stem cells promotes liver allograft tolerance through the generation of regulatory T cells in rats. *J Transl Med* 2015; 13: 274 [PMID: 26293578 DOI: 10.1186/s12967-015-0638-2]
- 15 Dong JY, Yin H, Li RD, Ding GS, Fu ZR, Wu YM, Wang ZX. The relationship between adenosine triphosphate within CD4(+) T lymphocytes and acute rejection after liver transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25: E292-E296 [PMID: 21470308 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01429.x]
- 16 孔剑, 向晓星. Th17、Treg及其平衡在肝癌治疗中的意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 4151-4155 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4151]
- 17 Chen L, Zheng L, He W, Qiu M, Gao L, Liu J, Huang A. Cotransfection with IL-10 and TGF- $\beta$ 1 into immature dendritic cells enhances immune tolerance in a rat liver transplantation model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G575-G581 [PMID: 24503768 DOI: 10.1152/ajpgi.00283.2013]
- 18 肖江卫, 刘紫麟, 叶鹏程, 罗雅军, 符致明, 魏寿江. 低剂量西罗莫司协同CD4+CD25+T-reg诱导大鼠肝移植免疫耐受的实验研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2015; 9: 2708-2712
- 19 陈细明, 廖贤平. TGF- $\beta$ /Smad信号通路与慢性移植性肾病的研究进展. *医学综述* 2017; 13: 46-48
- 20 Böttcher JP, Knolle PA, Stabenow D. Mechanisms balancing tolerance and immunity in the liver. *Dig Dis* 2011; 29: 384-390 [PMID: 21894009 DOI: 10.1159/000329801]
- 21 Li P, Spolski R, Liao W, Leonard WJ. Complex interactions of transcription factors in mediating cytokine biology in T cells. *Immunol Rev* 2014; 261: 141-156 [PMID: 25123282 DOI: 10.1111/imr.12199]
- 22 Martin F, Apetoh L, Ghiringhelli F. Controversies on the role of Th17 in cancer: a TGF- $\beta$ -dependent immunosuppressive activity? *Trends Mol Med* 2012; 18: 742-749 [PMID: 23083809 DOI: 10.1016/j.molmed.2012.09.007]
- 23 张增光, 秦鸣放. 肝癌患者外周血Treg、Th17百分比及IL-17水平观察. *山东医药* 2015; 55: 37-38
- 24 Fasching P, Stradner M, Graninger W, Dejaco C, Fessler J. Therapeutic Potential of Targeting the Th17/Treg Axis in Autoimmune Disorders. *Molecules* 2017; 22: pii E134 [PMID: 28098832 DOI: 10.3390/molecules22010134]
- 25 Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 668-677 [PMID: 24418308 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.12.004]
- 26 Wang X, Wang L, Mo Q, Dong Y, Wang G, Ji A. Changes of Th17/Treg cell and related cytokines in pancreatic cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 5702-5708 [PMID: 26191284]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具有科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



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)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

