

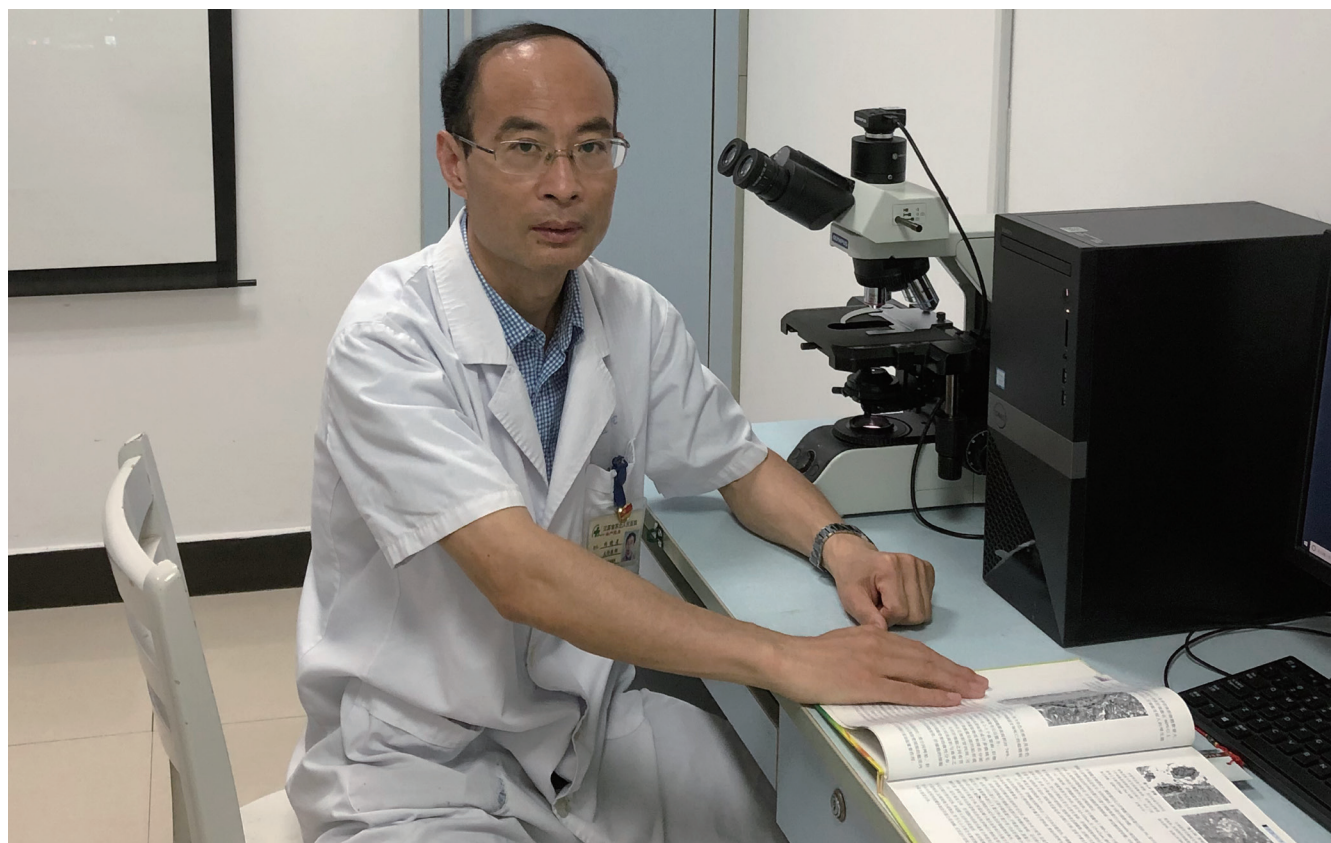
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 9 月 28 日 第 28 卷 第 18 期 (Volume 28 Number 18)



18/2020

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

- 873 人类免疫缺陷病毒的传播途径及影响因素
杨贵波
- 884 生物大分子的“液-液”相分离及其在生理与疾病中的作用
陈娅婧, 杨金娥

临床研究

- 891 一氧化氮合酶、环氧合酶-2在不同类型胃食管反流病中的表达及意义
岳爱君, 尹宇杰, 李莹
- 898 不同营养方式在腹腔镜远端胃癌根治术后的临床疗效
吴国珍, 高胜强, 毛根军, 罗建生

文献综述

- 904 肝细胞癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1 α 促进癌细胞免疫逃逸及治疗耐受的发生机制
杨焕珍, 周喜汉
- 914 胰十二指肠切除术胰瘘的相关危险因素及预防措施的最新进展
杨均兴, 叶思严, 戴东
- 920 肠道黏膜岩藻糖基化与炎症性肠病研究进展
陈鑫, 李国熊, 方家恒, 徐思楠, 高宇飞, 孙倚天
- 925 正电子发射计算机断层显像在结直肠癌的临床应用及研究进展
吴彩霞, 王荣福

消 息

- 883 《世界华人消化杂志》参考文献要求
890 《世界华人消化杂志》栏目设置
903 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
913 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

向晓星, 主任医师, 消化内科主任, 苏北人民医院, 扬州大学临床医学院. 上海第二医科大学内科学博士学位. 扬州大学和大连医科大学硕士生导师. 江苏省临床医学重点专科学术带头人, 扬州市“十三五”临床医学创新团队领军人才. 核心期刊发表论著和综述60余篇, 主持或主要参与国家、省市级科研课题5项, 获得省市级科技进步奖4项. 科研专长为肝脏疾病的应用基础和临床研究.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 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 2020-09-28

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

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 18 September 28, 2020

EDITORIAL

- 873 Transmission routes of human immunodeficiency virus and affecting factors

Yang GB

- 884 Role of liquid-liquid phase separation in cell physiology and diseases

Chen YJ, Yang JE

CLINICAL RESEARCH

- 891 Significance of expression of nitric oxide synthetase and cyclooxygenase-2 in different types of gastroesophageal reflux disease

Yue AJ, Yin YJ, Li Y

- 898 Clinical efficacy of different nutritional methods in patients after laparoscopic radical surgery for distal gastric cancer

Wu GZ, Gao SQ, Mao GJ, Luo JS

REVIEW

- 904 Mechanism for hypoxia inducible factor-1 α to promote immune escape and therapeutic tolerance in hepatocellular carcinoma under hypoxic microenvironment

Yang HZ, Zhou XH

- 914 Risk factors and preventive measures for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy

Yang JX, Ye SY, Dai D

- 920 Fucosylation in the intestinal mucosa and inflammatory bowel disease

Chen X, Li GX, Fang JH, Xu SN, Gao YF, Sun YT

- 925 Clinical application and research advancement of positron emission tomography/computed tomography in colorectal cancer

Wu CX, Wang RF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 18 September 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Xing Xiang, Medical Doctor, Postgraduate Tutor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, No. 98 West Nantong Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date September 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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.

肠道黏膜岩藻糖基化与炎症性肠病研究进展

陈鑫, 李国熊, 方家恒, 徐思楠, 高宇飞, 孙倚天

陈鑫, 李国熊, 方家恒, 徐思楠, 高宇飞, 孙倚天, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310011

陈鑫, 初级职称, 主要从事消化内科学。

基金项目: 2019杭州市卫生局重点项目, No. 0020190143.

作者贡献分布: 本文综述由陈鑫完成; 李国熊、方家恒、徐思楠、高宇飞及孙倚天审校。

通讯作者: 李国熊, 教授, 主任医师, 310011, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. guoxiongli849@hotmail.com

收稿日期: 2020-06-03

修回日期: 2020-08-02

接受日期: 2020-08-14

在线出版日期: 2020-09-28

Fucosylation in the intestinal mucosa and inflammatory bowel disease

Xin Chen, Guo-Xiong Li, Jia-Heng Fang, Si-Nan Xu, Yu-Fei Gao, Yi-Tian Sun

Xin Chen, Guo-Xiong Li, Jia-Heng Fang, Si-Nan Xu, Yu-Fei Gao, Yi-Tian Sun, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310011, Zhejiang Province, China

Supported by: Key Projects of Hangzhou Health Bureau, No. 0020190143.

Corresponding author: Guo-Xiong Li, Postgraduate, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310011, Zhejiang Province, China. guoxiongli849@hotmail.com

Received: 2020-06-03

Revised: 2020-08-02

Accepted: 2020-08-14

Published online: 2020-09-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an unexplained, abnormal immune mediated chronic and recurrent inflammatory disorder of the intestine. Fucosylation in the intestinal mucosa is the process of transferring fucose to intestinal mucosal protein side chains under the control of fucosyltransferases to form fucosyl bonds. The mechanism of fucosylation in the intestinal mucosa in IBD has not been fully proved. In this paper, we will review the progress in understanding the relationship between fucosylation in the intestinal mucosa and IBD.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Fucosylation; Fucosyltransferase; Intestinal mucosa

Citation: Chen X, Li GX, Fang JH, Xu SN, Gao YF, Sun YT. Fucosylation in the intestinal mucosa and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(18): 920-924

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/920.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.920>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因不明、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症性疾病。肠道黏膜岩藻糖基化是在岩藻糖基转移酶的调控下,将岩藻糖转移到肠道黏膜蛋白质侧链上形成岩藻糖苷键的过程。肠道黏膜岩藻糖基化在IBD中的作用机制尚未完全阐明,本文就肠道黏膜岩藻糖基化与IBD研究进展作一综述。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 岩藻糖基化; 岩藻糖基转移酶; 肠道

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 是肠道菌群失衡等因素作用于遗传易感者后, 肠道黏膜发生的慢性炎症反应. 我国的IBD发病率呈逐年上升趋势. 肠道黏膜岩藻糖基化, 即在岩藻糖基转移酶(fucosyltransferases, FUTs)的调控下, 将岩藻糖以活化的单体形式(鸟苷二磷酸-岩藻糖)转移到肠道蛋白质上形成聚糖链的过程, 参与选择素介导的白细胞外渗及归巢、宿主微生物相互作用及炎症因子表达, 并与肿瘤增殖、侵袭、转移、免疫逃逸有关. 目前发现有两类FUTs被发现与IBD密切相关, 第一类为FUT2和FUT3, 特异催化人类组织血型抗原的形成; 第二类为FUT8, 能将岩藻单糖连接到蛋白质天冬酰胺的NH₂自由基上, 这一过程被称为“核心岩藻糖基化”. 本文就肠道黏膜岩藻糖基化与IBD研究进展作一综述.

文献来源: 陈鑫, 李国熊, 方家恒, 徐思楠, 高宇飞, 孙奇天. 肠道黏膜岩藻糖基化与炎症性肠病研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 920-924

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/920.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i18.920>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是肠道菌群失衡等因素作用于遗传易感者后, 肠道黏膜发生的慢性炎症反应. 我国的IBD发病率呈逐年上升趋势^[1]. 肠道黏膜岩藻糖基化, 即在岩藻糖基转移酶(fucosyltransferases, FUTs)的调控下, 将岩藻糖以活化的单体形式(鸟苷二磷酸-岩藻糖)转移到肠道蛋白质上形成聚糖链的过程. 肠道黏膜岩藻糖基化被发现能影响蛋白质的生物学功能, 并参与宿主微生物相互作用、受体激活、信号转导等诸多重要生命进程. 目前发现有两类FUTs被发现与IBD密切相关, 第一类为FUT2和FUT3, 特异催化人类组织血型抗原(histo-blood group antigens, HBGA)的形成; 第二类为FUT8, 能将岩藻单糖连接到蛋白质天冬酰胺的NH₂自由基上, 这一过程被称为“核心岩藻糖基化”. 本文就肠道黏膜岩藻糖基化与IBD研究进展作一综述(图1).

1 岩藻糖基化与IBD的发生发展

目前医学界普遍认为, IBD是针对自身肠道菌群的异常免疫反应性疾病. 肠道菌群改变、炎症信号异常激活及持续的异常免疫反应与IBD的发生发展密切相关. 岩藻糖基化作为蛋白质翻译后修饰的一种形式, 在近年来逐渐成为研究的热点, 它的研究进展给阐释IBD的发生发展提供了新的思路.

1.1 岩藻糖基化与肠道菌群 肠道微生态环境中生存着100万亿微生物, 包括细菌、真菌、病毒等, 这些微生物统称为肠道菌群. 肠道菌群分布于在肠道黏液外层, 内黏液层将肠道菌群与肠道黏膜分隔开, 使肠道菌群不与肠道上皮细胞直接接触. 肠道上皮细胞蛋白质岩藻糖基化异常可使肠道菌群及其产物的代谢发生改变, 导致上皮细胞功能损伤, 使正常或已发生紊乱的黏膜免疫系统过度暴露于肠道微生物中, 促进黏膜异常免疫反应, 在IBD发生发展中扮演着重要作用. 头孢曲松治疗72 d后的雄性Wistar大鼠(140-160 g)肠道黏膜岩藻糖基化水平较治疗前降低3.1倍, 沙门氏菌、弯曲杆菌、侵袭性大肠杆菌等致病菌感染率升高^[2]. 肠道黏膜的岩藻糖基不仅可作为肠道菌群与肠壁的结合位点, 更能为某些菌群的生长繁殖提供碳源, 其能维持肠道菌群稳态, 为肠道功能的正常运转奠定基础. 研究发现, 非产肠毒素脆弱类杆菌可将肠道黏蛋白侧链的岩藻糖基作为碳源进行新陈代谢, 更好地适应肠道环境; 空肠弯曲杆菌、绿脓杆菌、大肠杆菌可与肠道上皮细胞蛋白质侧链的岩藻糖基特异性结合, 将其限制在肠道黏液外层, 避免异位感染; 多形拟杆菌可利用肠道黏蛋白侧链的岩藻糖基合成细胞壁, 促进其生长及增殖^[3,4]. 肠道黏膜岩藻糖基化可促进白细胞介素-22 (interleukin-22, IL-22)的表达. IL-22过表达可进一步诱导幼龄生物肠道组织发育成熟及抗菌肽的产生. 这两者可抑制有害菌侵袭及繁殖. 如在肠道相关淋巴组织的派伊尔氏结中, 遏制产碱菌全身性传播及分节丝状菌的生长增殖, 避免肠道炎症反应的产生^[5]. Pham等^[6]通过对FUT2缺陷型(Fut2^{-/-})及同窝(Fut2^{+/+})小鼠的粪便进行微生物群落分析后, 发现FUT2缺陷型(Fut2^{-/-})小鼠粪便中大肠杆菌、梭状芽孢杆菌和类杆菌数量明显增加, 而双歧杆菌、乳酸菌数量显著减少.

许多研究表明, 肠道菌群改变与IBD发生发展密切相关. 有学者将IBD患者粪便样本与健康对照组粪便样本进行对比发现, IBD患者粪便标本中沙门氏菌、弯曲杆菌、侵袭性大肠杆菌、艰难梭菌等致病菌感染率较健康对照组显著增加, 其中艰难梭菌感染的IBD患者疾病进展更迅速且预后更差^[7,8]. 尽管肠道内真菌及病毒数量仅占肠道菌群的很小一部分, 研究发现真菌改变及病毒感染与IBD发生发展有关. Li等^[9]对19名活动性CD患者和7名健康人的肠道黏膜真菌微生物群进行统计分析后, 发现活动性CD患者肠道炎症黏膜的真菌丰富度及多样性明显高于非炎症黏膜, 真菌成分发生了显著改变, 念珠菌、交链孢菌和新生隐球菌比例明显增加. 近年来, IBD合并巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染病例逐渐增多, 大量研究显示病毒感染尤其是CMV感染的IBD

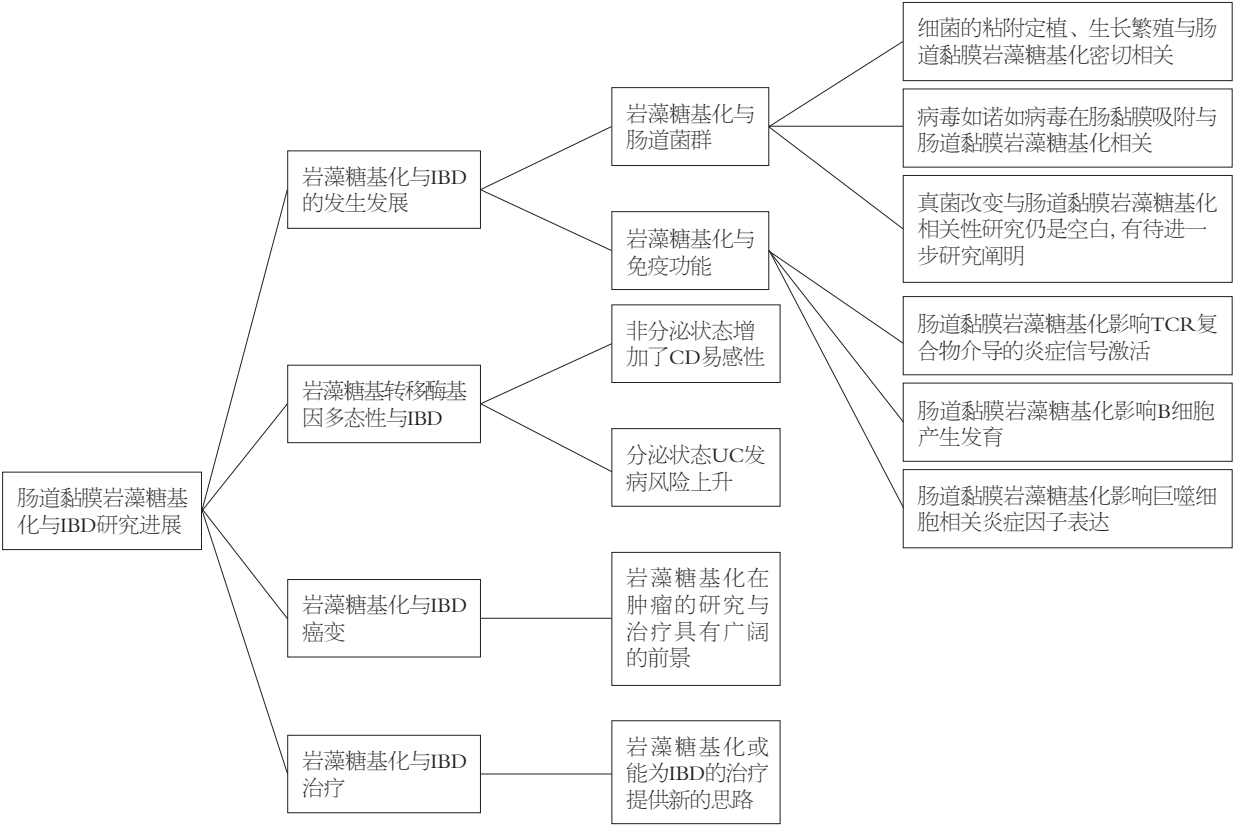


图 1 肠道黏膜岩藻糖基化与炎症性肠病研究进展. IBD: 炎症性肠病; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎; TCR: T细胞受体.

患者较未感染者病情进展更迅速且预后不良^[10]. 肠道黏膜岩藻糖基化能促进人诺如病毒的吸附及繁殖, 在人诺如病毒在人群中的流行起重要促进作用^[11]. 血清 α -L-岩藻糖苷酶(α -L-Fucosidase, AFU)对乙型肝炎病毒的感染同样起促进作用. 但真菌改变与肠道黏膜岩藻糖基化相关性研究仍是空白, 有待进一步研究阐明.

1.2 岩藻糖基化与免疫功能 核心岩藻糖基化作为岩藻糖基化的一种重要类型, 由FUT8特异催化, 可通过调节T细胞、B细胞、巨噬细胞等免疫细胞功能在肠道免疫耐受的维持发挥着重要作用. Shinzaki等^[12]对FUT8基因缺陷小鼠的分析表明, FUT8缺陷小鼠较FUT8正常小鼠的结肠炎症得到明显改善, 进一步研究发现FUT8基因缺陷小鼠肠道黏膜T细胞受体(T cell receptor, TCR)缺乏核心岩藻糖基化, 导致TCR复合物在细胞膜脂质中的运输受阻, TCR介导的炎症信号无法激活. Fujii等^[13,14]通过三硝基苯酚(trinitrophenol, TNP)及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导FUT8缺陷型(Fut8^{-/-})小鼠和同窝(Fut8^{+/+})小鼠产生结肠炎的实验, 发现FUT8缺陷型(Fut8^{-/-})小鼠较同窝(Fut8^{+/+})小鼠炎症程度明显减轻. 他们认为这是FUT8缺陷型(Fut8^{-/-})小鼠的Toll样受体4 (toll-like receptor 4, TLR4)缺乏核心岩藻糖基化, TLR4介导的炎症信号传导受到抑制, 巨噬细胞相关

炎症因子如诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达减少导致. 所以FUT8缺陷可导致TCR介导的信号转导减弱, 炎症因子表达减少, 避免了肠道炎症的进展. 核心岩藻糖基化对B细胞同样有重要的调节作用. 前B细胞抗原受体的形成发育需要以N46糖基核心岩藻糖基化为前提, 当FUT8缺失, N46糖基核心岩藻糖基化修饰障碍, 前B抗原细胞受体无法形成, 其介导的信号通路传导受阻, 前B细胞增殖发育异常, B细胞克隆能力明显下降. 研究发现FUT3功能障碍时, 路易斯寡糖A (sialyl lewis A, SLe A)表达增加, 多形核白细胞(polymorphonuclear leukocyte, PMN)跨肠上皮迁移失调, PMN在肠道黏膜隐窝中聚集, 对IBD的发生发展起促进作用^[15]. 肠道免疫细胞可称为肠道黏膜的监视系统, 对肠道菌群及抗原进行识别并作出不同的反应. 肠上皮细胞的岩藻糖基化可通过调节III型先天淋巴细胞(innate lymphoid cells 3, ILC3)产生IL-22, 介导肠粘膜免疫屏障功能和抗微生物宿主防御机制, 限制辅助性T细胞17 (helper T cells 17, TH17)介导的结肠炎^[4]. 综上所述, 肠道黏膜岩藻糖基化能通过对机体信号通路、免疫系统产生影响, 引发、维持或者缓解肠道炎症.

2 岩藻糖基转移酶基因多态性与IBD

在大约20%的人群中, HBGA无法在肠道黏膜上皮细胞及分泌液中检测到, 这组人群被称为非分泌者. 非分泌者不分泌岩藻糖阳性抗原, 且缺乏岩藻糖基化, 其肠道菌群结构不同于分泌者. 非分泌型者粪便中双歧杆菌的多样性和丰度显著降低, 放线菌也明显减少, 菌群结构更接近CD患者. FUT2编码基因位于人染色体19q13.3, 由两个外显子组成, 第二个外显子处发生的两个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)是导致非分泌状态的主要原因. 国际炎症性肠病遗传学联盟(international inflammatory bowel disease genetics consortium, IIBDGC)对896例白种人CD患者和3204例健康对照者进行全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)后, 发现FUT2位点失活突变导致的非分泌者对于CD易感性明显增加^[16]. 刘进等^[17]对3682例IBD患者(UC1852例, CD1830例)进行FUT2基因多态性与IBD易感性Meta分析, 发现亚洲人群中FUT2基因多态性与CD易感性密切相关, FUT2基因A385T位点及G428A位点纯合突变导致的非分泌状态增加了CD易感性. 日本学者的研究也支持这一结果: 即缺乏HBGA表达的非分泌者CD患病率明显高于分泌者, 认为HBGA异常表达可能为CD发生所必须且独立的影响因素^[18]. 一项对中国汉族和维吾尔族的小样本研究发现FUT2基因中有三个单核苷酸位点多态性(rs281377、rs1047781和rs601338)与UC易感性相关^[19]. 芬兰人群研究报告也显示: 芬兰人群中HBGA表达正常的分泌者UC发病风险较非分泌者高^[20].

3 岩藻糖基化与IBD癌变

IBD患者病情反复发作, 肠壁破坏与修复交替进行, 其病变肠道癌变率较常人明显增加, 其中以结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率增加最为显著. 研究发现UC患者10年、20年、30年癌变率分别为2%、8%、18%, CD患者癌变率也较普通人群高2-3倍^[21]. Wang等^[22]研究发现岩藻糖基化缺乏导致的转录抑制因子HES1缺失与CRC的发生相关. 长链非编码RNA(long noncoding RNA, LncRNA) HOTAIR可通过调节CD44的 $\alpha 1$, 3-岩藻糖基化触发PI3K/AKT/mTOR通路, 从而介导CRC的发生和肝转移^[23]. 核心岩藻糖基化可通过调节寡糖加工及E-钙粘蛋白更新为癌细胞粘附提供一定帮助. FUT8高度表达的CRC患者核心岩藻糖基化表达水平显著升高, 其生存率较低度或无表达者要低^[24]. 大部分CRC患者肿瘤细胞中都存在岩藻糖基化异常, 因此岩藻糖基化在肿瘤研究及治疗具有广阔的前景, 或能成为预测性生物标记物和潜在治疗靶点.

4 岩藻糖基化在IBD治疗中的新思路

越来越多的研究提示肠道黏膜岩藻糖基化异常导致的免疫功能障碍及肠道菌群失衡在IBD患者的肠道中普遍存在, 对于疾病的发生发展有着潜在的影响, 这给IBD的治疗提供了新的思路. 皮质类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂、硫嘌呤等免疫调节剂和抗肿瘤坏死因子抗体等免疫抑制剂可缓解IBD的许多临床症状. 抗肿瘤坏死因子抗体Fc区通过影响巨噬细胞极化而具有免疫抑制特性. 研究发现抗肿瘤坏死因子Fc区域的核心岩藻糖能增加与Fc γ 受体之间的相互作用, 形成更多的CD206+巨噬细胞, 降低T细胞增殖水平, 使抗肿瘤坏死因子抗体在降低结肠炎严重程度方面更有效^[25]. 在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导小鼠结肠炎模型中, 移植Fut8-/-骨髓细胞小鼠较移植Fut8+/+骨髓细胞小鼠, 具有更强的抗炎能力^[20]. IBD患者肠组织T细胞受体上的核心岩藻糖基化水平与IBD的病情严重程度和病程明显相关, 通过调节核心岩藻糖基化水平可以改变T细胞的功能, 这可能作为一种治疗IBD策略^[9]. 目前肠道生态制剂已经被写入IBD治疗的临床指南, 但是诸如粪便移植等仍然存在争议. 通过调节岩藻糖基化改善肠道菌群结构的相关研究也较少, 或能成为以后新的研究方向.

5 结论

肠道黏膜岩藻糖基化参与了SLeA介导的白细胞外渗、宿主微生物相互作用、免疫调节及炎症因子表达, 并与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移及免疫逃逸有关. FUT2和FUT3功能障碍导致的非分泌状态会增加CD的易感性, 而UC却恰恰相反, 分泌状态增加了UC易感性. FUT8的过度表达会促进B细胞产生发育、TCR复合物介导的炎症信号激活、巨噬细胞相关炎症因子表达, 导致IBD过度炎症反应. 肠道黏膜岩藻糖基化阐明IBD发病机制, 寻找敏感度、特异度更高的诊疗标志物提供了新的方向, 针对岩藻糖基化来治疗IBD将成为可能. 我们寄希望将有更多的研究能够从分子、细胞、组织、个体等多个层次深入分析研究岩藻糖基化在IBD发生发展过程中的作用, 使众多的IBD患者受益.

6 参考文献

- Li X, Song P, Li J, Tao Y, Li G, Li X, Yu Z. The Disease Burden and Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in the Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: [PMID: 28264519 DOI: 10.3390/ijerph14030238]
- Holota YV, Olefir YA, Dovbynchuk TV, Tolstanova GM. Carbohydrate composition of rat intestine surface mucus layer after ceftriaxone treatment. *Ukr Biochem J* 2016; 88: 35-44 [PMID: 29235834 DOI: 10.15407/ubj88.06.035]

- 3 Day CJ, Tiralongo J, Hartnell RD, Logue CA, Wilson JC, von Itzstein M, Korolik V. Differential carbohydrate recognition by *Campylobacter jejuni* strain 11168: influences of temperature and growth conditions. *PLoS One* 2009; 4: e4927 [PMID: 19290056 DOI: 10.1371/journal.pone.0004927]
- 4 王进波, 李杨, 齐莉莉, 喻鹏飞, 吴天星. 黏蛋白侧链岩藻糖在肠道细菌与宿主互作过程中的作用. *动物营养学报* 2017; 29: 1831-1835 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2017.06.001]
- 5 Goto Y, Kurashima Y, Kiyono H. [Roles of the gut mucosal immune system in symbiosis and immunity]. *Rinsho Ketsueki* 2015; 56: 2205-2212 [PMID: 26458461 DOI: 10.11406/rinketsu.56.2205]
- 6 Pham TA, Clare S, Goulding D, Arasteh JM, Stares MD, Browne HP, Keane JA, Page AJ, Kumasaka N, Kane L, Mottram L, Harcourt K, Hale C, Arends MJ, Gaffney DJ; Sanger Mouse Genetics Project, Dougan G, Lawley TD. Epithelial IL-22RA1-mediated fucosylation promotes intestinal colonization resistance to an opportunistic pathogen. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 504-516 [PMID: 25263220 DOI: 10.1016/j.chom.2014.08.017]
- 7 Lobatón T, Domènech E. Bacterial Intestinal Superinfections in Inflammatory Bowel Diseases Beyond *Clostridium difficile*. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1755-1762 [PMID: 27104824 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000788]
- 8 沈许燕, 方家恒, 张舒琪, 李国熊. 炎症性肠病合并艰难梭菌感染的研究进展. *国际消化病杂志* 2017; 37: 341-343 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.06.001]
- 9 Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Li N, Li J. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 513-523 [PMID: 24275714 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000035]
- 10 McCurdy JD, Enders FT, Khanna S, Bruining DH, Jones A, Killian JM, Tariq R, Smyrk TC, Loftus EV Jr. Increased Rates of *Clostridium difficile* Infection and Poor Outcomes in Patients with IBD with Cytomegalovirus. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2688-2693 [PMID: 27755270 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000939]
- 11 从鑫, 李涵博, 段招军. G II .23基因型诺如病毒P蛋白的寡糖结合特征. *病毒学报* 2019; 35: 51-56 [DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003491]
- 12 Shinzaki S, Iijima H, Fujii H, Kamada Y, Naka T, Takehara T, Miyoshi E. A novel pathogenesis of inflammatory bowel disease from the perspective of glyco-immunology. *J Biochem* 2017; 161: 409-415 [PMID: 28338836 DOI: 10.1093/jb/mvx010]
- 13 Fujii H, Shinzaki S, Iijima H, Wakamatsu K, Iwamoto C, Sobajima T, Kuwahara R, Hiyama S, Hayashi Y, Takamatsu S, Uozumi N, Kamada Y, Tsujii M, Taniguchi N, Takehara T, Miyoshi E. Core Fucosylation on T Cells, Required for Activation of T-Cell Receptor Signaling and Induction of Colitis in Mice, Is Increased in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1620-1632 [PMID: 26965517 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.002]
- 14 Nakayama K, Wakamatsu K, Fujii H, Shinzaki S, Takamatsu S, Kitazume S, Kamada Y, Takehara T, Taniguchi N, Miyoshi E. Core fucose is essential glycosylation for CD14-dependent Toll-like receptor 4 and Toll-like receptor 2 signalling in macrophages. *J Biochem* 2019; 165: 227-237 [PMID: 30445455 DOI: 10.1093/jb/mvy098]
- 15 Brazil JC, Liu R, Sumagin R, Kolegraff KN, Nusrat A, Cummings RD, Parkos CA, Louis NA. $\alpha 3/4$ Fucosyltransferase 3-dependent synthesis of Sialyl Lewis A on CD44 variant containing exon 6 mediates polymorphonuclear leukocyte detachment from intestinal epithelium during transepithelial migration. *J Immunol* 2013; 191: 4804-4817 [PMID: 24068663 DOI: 10.4049/jimmunol.1301307]
- 16 McGovern DP, Jones MR, Taylor KD, Marcianti K, Yan X, Dubinsky M, Ippoliti A, Vasilias E, Berel D, Derkowski C, Dutridge D, Fleshner P, Shih DQ, Melmed G, Mengesha E, King L, Pressman S, Haritunians T, Guo X, Targan SR, Rotter JJ; International IBD Genetics Consortium. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3468-3476 [PMID: 20570966 DOI: 10.1093/hmg/ddq248]
- 17 刘进, 李林青, 曾俊, 曹国栋, 姜政. 岩藻糖基转移酶2基因多态性与炎症性肠病易感性Meta分析. *世界华人消化杂志* 2016; 2016: 4075-4084 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4075]
- 18 Miyoshi J, Yajima T, Okamoto S, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Shimamura K, Nakazawa A, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Hibi T. Ectopic expression of blood type antigens in inflamed mucosa with higher incidence of FUT2 secretor status in colonic Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1056-1063 [PMID: 21725903 DOI: 10.1007/s00535-011-0425-7]
- 19 Aheman A, Luo HS, Gao F. Association of fucosyltransferase 2 gene variants with ulcerative colitis in Han and Uyghur patients in China. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4758-4764 [PMID: 23002346 DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4758]
- 20 Parmar AS, Alakulppi N, Paavola-Sakki P, Kurppa K, Halme L, Färkkilä M, Turunen U, Lappalainen M, Kontula K, Kaukinen K, Mäki M, Lindfors K, Partanen J, Sistonen P, Mättö J, Wacklin P, Saavalainen P, Einarsson E. Association study of FUT2 (rs601338) with celiac disease and inflammatory bowel disease in the Finnish population. *Tissue Antigens* 2012; 80: 488-493 [PMID: 23075394 DOI: 10.1111/tan.12016]
- 21 Chang M, Chang L, Chang HM, Chang F. Intestinal and Extraintestinal Cancers Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17: e29-e37 [PMID: 28712945 DOI: 10.1016/j.clcc.2017.06.009]
- 22 Wang Y, Huang D, Chen KY, Cui M, Wang W, Huang X, Awadallah A, Li Q, Friedman A, Xin WW, Di Martino L, Cominelli F, Miron A, Chan R, Fox JG, Xu Y, Shen X, Kalady MF, Markowitz S, Maillard I, Lowe JB, Xin W, Zhou L. Fucosylation Deficiency in Mice Leads to Colitis and Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2017; 152: 193-205.e10 [PMID: 27639802 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.004]
- 23 Pan S, Liu Y, Liu Q, Xiao Y, Liu B, Ren X, Qi X, Zhou H, Zeng C, Jia L. HOTAIR/miR-326/FUT6 axis facilitates colorectal cancer progression through regulating fucosylation of CD44 via PI3K/AKT/mTOR pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1866: 750-760 [PMID: 30742932 DOI: 10.1016/j.bbmr.2019.02.004]
- 24 Noda M, Okayama H, Kofunato Y, Chida S, Saito K, Tada T, Ashizawa M, Nakajima T, Aoto K, Kikuchi T, Sakamoto W, Endo H, Fujita S, Saito M, Momma T, Ohki S, Kono K. Prognostic role of FUT8 expression in relation to p53 status in stage II and III colorectal cancer. *PLoS One* 2018; 13: e0200315 [PMID: 29975776 DOI: 10.1371/journal.pone.0200315]
- 25 Bloemendaal FM, Levin AD, Wildenberg ME, Koelink PJ, McRae BL, Salfeld J, Lum J, van der Neut Kolfschoten M, Claessens JW, Visser R, Bentlage A, D'Haens GRAM, Verbeek JS, Vidarsson G, van den Brink GR. Anti-Tumor Necrosis Factor With a Glyco-Engineered Fc-Region Has Increased Efficacy in Mice With Colitis. *Gastroenterology* 2017; 153: 1351-1362.e4 [PMID: 28756234 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.021]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

