

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 2 月 18 日 第 24 卷 第 5 期 (Volume 24 Number 5)



5/2016

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.

目次

2016年2月18日 第24卷 第5期 (总第517期)

述评

- 657 胰十二指肠切除术中血管损伤的原因及防治措施
管小青, 郑向欣, 吴骥, 顾书成, 吴际生
- 664 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义
邓艳玲, 舒兰, 刘又嘉, 谭周进

基础研究

- 670 人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长和血管生成的调控作用
郑侠, 高舒, 华海清, 杨爱珍, 秦叔逵
- 678 肠道碱性磷酸酶对结肠炎小鼠Muc2、Stat4及P-Stat4表达的影响
马娜, 赵美华, 李林静, 李展, 周力为, 冯百岁

临床研究

- 686 上皮细胞间质化预测胰腺癌预后的价值
马睿锐, 贡海兵, 龚健, 徐彬

文献综述

- 692 非酒精性脂肪肝机制及其与慢性应激相关性的研究进展
穆杰, 王庆国, 王雪茜, 程发峰, 李长香, 连雅君
- 699 原发性胆汁性肝硬化与天然免疫的研究进展
韦进香, 唐映梅
- 706 食物主要成分与动物肠道微生物组成及其代谢的关系
刘艺端, 余凯凡, 朱伟云
- 714 精准放射治疗技术在直肠癌的临床应用
赵文斌, 丘敏敏, 文碧秀
- 722 消化道癌脂类、氨基酸类及糖类代谢的分析及机制
杨方秀, 汪玉馨, 陆益红, 杨冬芝, 汤道权, 樊夏雷

研究快报

- 731 胶原纤维在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化
姜雅坤, 李三强, 卢华杰, 尚付梅, 李倩倩, 侯松林, 白晓洁, 潘勇阳

- 737 肝癌细胞外泌体的分离与鉴定

陈加贵, 邓敬桓, 何敏

临床经验

- 744 腹腔镜治疗食管裂孔疝术后吞咽困难的比较

赵凯, 李朝霞, 陈震, 孙向宇

- 749 食管胃前壁吻合联合幽门成形在早期贲门癌术中的临床体会

聂蓬, 马海涛, 王吉红, 苏发德

- 754 幽门螺杆菌感染对血清及胃组织核组蛋白2/nesfatin-1表达的影响

张帅庆, 田宇彬, 孙桂荣, 丁雪丽, 宋文, 刘思良

- 759 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后

王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞

- 765 上消化道黏膜下肿瘤的诊治和随访

常琳琳, 张开光, 张明黎, 宋继中, 王业涛, 王巧民, 解丽, 吴正祥

- 775 非酒精性脂肪肝患者Hcy水平与C-IMT预测心血管病风险的相关性

王仁萍, 郭佳佳, 王伟, 刘洁, 张媛媛

- 782 肝脏Wilson病的临床病理特征

延永琴, 郑智勇, 曾德华, 刘庆宏, 朱育连, 郑巧灵, 曲利娟

- 790 失代偿期肝硬化患者SAAG、PA、PTA水平与肝功能分期及预后的关系

黄雪, 刘传苗, 赵守松, 赵久法, 高春明, 徐葵花

- 796 内镜治疗与药物治疗黏附血凝块的消化性溃疡出血的疗效对比

吴汉周, 袁海峰, 黄适, 雷力民, 赖远全

- 801 早期结直肠癌局部切除与根治性术后生存比较

曹益晟, 葛海燕

- 808 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访

韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏

- 815 针灸治疗1330例单纯性肥胖病并发高脂血症的疗效

王鸣, 刘志成, 徐斌

病例报告

- 821 以间断发热伴发育迟缓为首表现的儿童克罗恩病1例报告及文献复习

张阳, 李伟华, 吕宜光

附录

I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志谢

I-II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 705 《世界华人消化杂志》外文字符标准
721 《世界华人消化杂志》参考文献要求
743 《世界华人消化杂志》修回稿须知
753 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
764 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
781 《世界华人消化杂志》栏目设置
789 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
795 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 223800, 江苏省宿迁市宿城区黄河南路138号, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科. 江苏省重点学科带头人, 主攻胃肠外科疾病的诊治, 且颇有建树. 2006年以来, 获得江苏省科技厅自然科学基金课题、江苏省卫生厅资助课题、宿迁市科技局社会发展支撑课题共6项; 共在中华级、国家级及省级专业杂志上发表论文100余篇; 获得江苏省新技术引进奖一等奖1项、二等奖1项, 江苏省宿迁市人民政府科技进步奖一、二、三等奖12项, 江苏省有突出贡献中青年专家.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 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 2016-02-18

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

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

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: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

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

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: 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/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(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 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

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 5 February 18, 2016

EDITORIAL

- 657 Reasons and preventive measures for vascular damage in pancreaticoduodenectomy

Guan XQ, Zheng XX, Wu J, Gu SC, Wu JS

- 664 Signification of intestinal lactase in diagnosis and treatment of infantile diarrhea

Deng YL, Shu L, Liu YJ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 670 Effect of ginsenoside Rg3 combined with sorafenib in inhibiting tumor growth and neovascularization in nude mice with *in situ* transplanted human hepatocellular carcinoma

Zheng X, Gao S, Hua HQ, Yang AZ, Qin SK

- 678 Effect of intestinal alkaline phosphatase on expression of Muc2, Stat4 and P-Stat4 in colitis in mice

Ma N, Zhao MH, Li LJ, Li Z, Zhou LW, Feng BS

CLINICAL RESEARCH

- 686 Relationship between epithelial to mesenchymal transition and prognosis in pancreatic cancer

Ma RR, Gong HB, Gong J, Xu B

REVIEW

- 692 Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with chronic stress

Mu J, Wang QG, Wang XQ, Cheng FF, Li CX, Lian YJ

- 699 Primary biliary cirrhosis and natural immunity

Wei JX, Tang YM

- 706 Impact of macronutrients on gut microbiota

Liu YD, Yu KF, Zhu WY

- 714 Clinical application of precise radiotherapy in rectal cancer

Zhao WB, Qiu MM, Wen BX

- 722 Metabolic analysis and mechanism of lipids, amino acids and carbohydrates in gastrointestinal cancer

Yang FX, Wang YX, Lu YH, Yang DZ, Tang DQ, Fan XL

RAPID COMMUNICATION

- 731 Changes of collagen fibers in development of alcoholic liver injury

Jiang YK, Li SQ, Lu HJ, Shang FM, Li QQ, Hou SL, Bai XJ, Pan YY

- 737 Isolation and identification of exosomes of hepatocellular carcinoma cells

Chen JG, Deng JH, He M

CLINICAL PRACTICE

- 744 Comparison of dysphagia incidence after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplication for hiatal hernia repair

Zhao K, Li ZX, Chen Z, Sun XY

- 749 Esophagogastric anterior wall anastomosis combined with pyloroplasty after surgery for early cardia cancer

Nie P, Ma HT, Wang JH, Su FD

- 754 Impact of *Helicobacter pylori* infection on serum and gastric tissue nucleobindin 2/nesfatin-1 levels

Zhang SQ, Tian ZB, Sun GR, Ding XL, Song W, Liu SL

- 759 Clinical efficacy of Apatinib in treatment of advanced gastric cancer

Wang B, Song LJ, Niu PY, Li WL, Liu QC, Fan QX

- 765 Therapy and follow-up of upper gastrointestinal subepithelial lesions

Chang LL, Zhang KG, Zhang ML, Song JZ, Wang YT, Wang QM, Xie L, Wu ZX

- 775 Correlation between homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in patients with nonalcoholic steatohepatitis

Wang RP, Guo JJ, Wang W, Liu J, Zhang YY

- 782 Clinicopathologic features of Wilson disease of the liver

Yan YQ, Zheng ZY, Zeng DH, Liu QH, Zhu YL, Zheng QL, Qu LJ

- 790 Relationship between levels of serum-ascites albumin gradient, serum prealbumin and prothrombin activity and grade of liver function and prognosis in patients with decompensated liver cirrhosis

Huang X, Liu CM, Zhao SS, Zhao JF, Gao CM, Xu KH

- 796 Efficacy of endoscopic therapy vs drug therapy in peptic ulcer bleeding with an adherent blood clot

Wu HZ, Yuan HF, Huang S, Lei LM, Lai YQ

- 801 Survival after local excision or radical resection for early-stage colorectal cancer

Cao YS, Ge HY

- 808 Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* treatment: A follow-up study on clinical effects

Han F, Ji ZZ, Jin X, Wan L, Cai CX, Chen YP, Chen HY, Chen MF, Yang NM

- 815 Efficacy of acupuncture for simple obesity complicated with hyperlipidaemia: Analysis of 1330 cases

Wang M, Liu ZC, Xu B

CASE REPORT

- 821 Intermittent fever and developmental retardation as initial manifestations in a pediatric Crohn's disease patient: A case report and literature review

Zhang Y, Li WH, Lv YG

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 5 February 18, 2016

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Qing Guan, Chief Physician, Department of General Surgery, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-tower Hospital Group (Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University), 138 Huanghe South Road, Suqian 223800, Jiangsu 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: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 18, 2016

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 OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: 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

© 2016 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 www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

原发性胆汁性肝硬化与天然免疫的研究进展

韦进香, 唐映梅

韦进香, 唐映梅, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科
云南省肝病中心 云南省昆明市 650033

韦进香, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No.81360072
云南省卫生厅基金资助项目,
Nos. 2014NS109, 2012WS0103, 2013FB050

作者贡献分布: 本文由韦进香完成; 唐映梅审校。

通讯作者: 唐映梅, 教授, 主任医师, 650033, 云南省昆明市滇
缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科, 云南
省肝病中心。1027950377@qq.com
电话: 0871-65351281

收稿日期: 2015-12-04
修回日期: 2016-01-05
接受日期: 2016-01-11
在线出版日期: 2016-02-18

Primary biliary cirrhosis and natural immunity

Jin-Xiang Wei, Ying-Mei Tang

Jin-Xiang Wei, Ying-Mei Tang, Department of
Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second
Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Liver
Disease Research Center of Yunnan Province, Kunming
650033, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of
China, No. 81360072; The Yunnan Provincial Health and
Technology Project, Nos. 2014NS109, 2012WS0103 and
2013FB050

Correspondence to: Ying-Mei Tang, Professor, Chief
Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic
Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming
Medical University; Liver Disease Research Center of
Yunnan Province, 374 Dianmian Avenue, Kunming 650033,
Yunnan Province, China. 1027950377@qq.com

Received: 2015-12-04
Revised: 2016-01-05

Accepted: 2016-01-11
Published online: 2016-02-18

Abstract

Primary biliary cirrhosis (PBC) is an autoimmune liver disease characterized by the destruction of small intrahepatic bile ducts. Complicated autoreactive responses participate in the development and progression of PBC, which involve various types of immune cells and inflammatory mediators. However, the mechanism of PBC pathogenesis is not yet clear. In this paper, we summarize the recent advances in research of PBC pathogenesis at the cellular level based mainly on the innate immunity.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Natural immunity; Natural killer cells; Monocytes; Natural killer T cells

Wei JX, Tang YM. Primary biliary cirrhosis and natural immunity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(5): 699-705 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/699.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i5.699>

摘要

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种以肝内小胆管损伤为特征的自身免疫性肝病, 其发生发展是多种因素共同参与的一个复杂的自身免疫应答过程, 多种免疫细胞和免疫分子参与其中, 但具体机制尚未明确。本文主要从天然免疫方面, 在细胞层面对PBC发病机制的研究现状及进展进行

■背景资料

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种以胆汁淤积为特点的慢性自身免疫性胆汁淤积性肝病, 其发生发展是多种因素共同参与的一个复杂的自身免疫应答过程。早期主要集中于适应性免疫在PBC发病中的作用, 最近越来越多的研究探讨天然免疫的作用。另外, 特异性免疫抑制治疗已被证实对PBC疗效不佳。因此, 近年来天然免疫在PBC发病中的作用日益受到重视。

■同行评议者

汪安江, 副主任医师, 南昌大学第一附属医院消化科; 张国顺, 主任医师, 华北理工大学附属医院消化内科; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院

■ 研发前沿

最近研究结果显示, 在PBC患者中, 单核细胞(monocyte, Mo)与NK细胞之间存在着交互作用和对活机制, Mo和NK细胞需要通过主要组织相容性复合体 I 类分子相关蛋白A(major histocompatibility complex class I chain-related molecules A, MICA)/NKG2D的相互识别才能启动和维持免疫反应, 但具体调控机制尚未明确, 需大量研究。

总结, 并阐述其临床应用前景。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 天然免疫; 自然杀伤细胞; 单核细胞; 自然杀伤T细胞

核心提示: 本文对原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)与天然免疫的研究进展做一综述, 目前我们临床上大多数PBC患者, 治疗手段和药物比较单一, 效果也不理想, 今后应考虑通过研究相关发病机制, 寻找PBC新的治疗靶点和治疗方法。

韦进香, 唐映梅. 原发性胆汁性肝硬化与天然免疫的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(5): 699-705 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/699.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i5.699>

0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC), 又称原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis)是一种自身免疫性、慢性进行性胆汁淤积性肝脏疾病。PBC的发病原因尚不清楚, 目前认为与遗传因素、环境因素及免疫因素密切相关, 这3种因素共同作用导致了自身免疫系统对肝内小胆管的特异性损伤。PBC的发生发展是多种因素共同参与的一个复杂的自身免疫应答过程。早期对PBC发病机制的研究主要集中在适应性免疫在PBC发病中的作用, 最近研究^[1-3]发现天然免疫也有重要作用。另外, 特异性免疫抑制治疗已被证实对PBC疗效不佳。因此, 近年来天然免疫在PBC发病中的作用日益受到重视。

天然免疫, 亦称非特异性免疫, 是生物体在长期种系发育和进化过程中逐渐形成的一系列防卫机制, 又称固有免疫。主要包括生理屏障、天然免疫细胞和天然免疫分子。天然免疫是机体免疫防御的第一道防线, 协同和参与适应性免疫反应, 在机体免疫中起着非常重要的作用。由于肝脏有肝动脉、门静脉双重血供, 接纳含有大量抗原的肠道来源血液, 所以天然免疫成分在肝脏免疫系统组成中有重要作用。本文将主要从与PBC的发生发展具有相关性的天然免疫细胞对PBC的发病机制进行总结, 以揭示肝脏的天然免疫系统与肝脏自身免疫性疾病的内在联系, 并为PBC新的治疗靶点和治疗

方法的寻找提供更多的理论支持。

1 PBC与天然免疫

参与天然免疫的生理屏障包括皮肤黏膜屏障、血-脑屏障及血-胎屏障等; 细胞包括吞噬细胞(中性粒细胞、单核/吞噬细胞)、淋巴细胞(NK细胞、NKT细胞、gdT细胞、B-1细胞)和肥大细胞等; 免疫分子包括防御素、补体、酶类和炎性介质等。目前的研究大多数表明, 天然免疫细胞中的单核细胞(monocyte, Mo)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞及自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞参与PBC疾病的发生发展。而胆管上皮细胞是PBC时免疫攻击的靶细胞, 具有很强的天然免疫应答能力, 故亦是学者的研究对象。

1.1 NK细胞 NK细胞属于淋巴细胞, 是天然免疫系统的重要组成部分, 具有无需事先致敏, 不需其他辅助细胞或分子的参与而直接杀伤靶细胞的功能。通过释放穿孔素(perforin, 又称pore-forming protein, PFP)和颗粒酶造成靶细胞死亡, 也可通过释放肿瘤坏死因子杀伤靶细胞。

NK细胞在外周血中仅占淋巴细胞总数的5%-15%, 但在肝脏内却占肝内浸润淋巴细胞的50%。研究^[4]表明, NK细胞浸润在PBC患者的胆管周围以及其在PBC胆管上皮细胞中的表达增加, 并且PBC患者的外周血和肝脏中NK细胞比例均呈现显著上升, 外周血NK细胞的细胞毒性增强, 释放的颗粒酶B和穿孔素等毒性物质增加。同时Shimoda等^[5]也发现PBC患者早期胆小管周围NK细胞数量明显增加, 肝组织中损伤的小胆管周围出现CD56⁺ NK细胞频率的增加以及NK细胞的细胞毒性比正常人明显增强, 另外PBC患者的NK细胞在体外用Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)配体刺激后具有杀伤自体胆管上皮细胞(biliary epithelial cells, BEC)的能力。还发现PBC患者肝脏中的NK细胞在TLR4的配体刺激后产生高水平的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)^[6]。此外, 亦有研究^[7-9]结果显示自然杀伤细胞参与了PBC的发生和发展过程。这些结果均提示NK细胞可能参与PBC的发展和疾病的维持。

目前国内外大多数研究者对NK细胞的功能研究仍偏向于其促炎作用, 但是已有研

研究^[10,11]表明, NK细胞是组成异质性的, 证明NK细胞存在异质性的说法来源于对定植于肠道、血液及淋巴细胞的NK细胞谱系具有不同的表型和功能的研究. 研究^[12,13]发现, 定植于器官中的NK细胞在抑制器官炎症的同时也影响着自身免疫性疾病病理反应的产生. 另外有文献报道, 在包括肝脏组织的多个组织器官中, NK细胞包含两个亚群: 定植于组织器官的NK细胞和循环而来的NK细胞, 这两种类型的NK细胞在表型和起源上具有显著的差别, 并且定植于肝脏的NK细胞表现出能够抑制皮肤超敏反应的调节性功能^[14,15]. 亦有文献表明NK细胞同时具有保护性和破坏性双重作用^[16,17], 这一说法再一次证明NK细胞具有异质性.

目前, 对于NK细胞亚群在PBC疾病过程中的作用的研究较少, 我们的研究发现, PBC患者外周血NK细胞比例低于正常对照组, 以CD56⁺ NK亚群为主, 由于CD56⁺ NK细胞产生细胞因子, 介导免疫调节作用, 提示在PBC发病过程中, NK细胞可能以免疫调节为主发挥作用^[18]. 可以预见NK细胞亚群在PBC疾病过程中可能扮演着能够抑制肝脏炎症的保护性的角色. 深入探讨NK细胞在PBC疾病过程中的作用机制, 有利于了解免疫调节平衡乃至过程在PBC发病过程中的作用, 便于在该疾病的治疗中采取更加有效合理的免疫干预手段.

1.2 Mo Mo起源于骨髓, 主要分布于外周血, 进入组织后转变为巨噬细胞^[19]. 正常情况下, 体内的Mo处于免疫静息状态, 在适宜的条件作用下, 他可以转化为树突状细胞或者通过分泌大量细胞因子来参与或调节免疫应答, 在炎症性疾病的发病机制中非常重要.

大量的研究^[20-26]表明, Mo在肝纤维化疾病的发生发展中发挥着至关重要的作用. 肝脏中的巨噬细胞, 即Kupffer细胞, 能不断地有效地从循环中的Mo得到补充从而发挥重要的作用. 当肝脏发生急性或慢性损伤时, 大量的Mo就会募集至损伤部位, 衍生为巨噬细胞然后释放大量的炎症因子促进病理变化, 此外还可以直接激活肝脏星状细胞(hepatic stellate cells, HSC), 导致其增殖分化为能产生大量胶原的肌成纤维细胞, 从而引起肝纤维化^[27,28]. 也有研究^[29]表明减少肝浸润的巨噬细胞能有效地缓解肝纤

维化的进程.

另外, 亦有研究^[6,30]提示, 给予包括TLR2、TLR3、TLR4等在内的不同TLR的信号刺激PBC患者外周血中的Mo后, 会导致促炎症细胞因子诸如白介素(interleukin, IL)-2、IL-6、IL-8、IL-12等的释放; 并且在体外, Mo在TLR3刺激后会分泌可促进NK细胞杀伤BEC的干扰素- α (interferon α , IFN- α)^[5]. 同时已有研究^[31]表明, 在PBC患者中, Mo表面CD14^{high}CD16⁺、CD14^{low}CD16⁺亚群高表达, CD14^{low}CD16⁺细胞亚群加速肝损伤及促进炎症反应. 我们的研究^[18]亦发现, Mo参与PBC的发生发展. 除此外, Mo还具有抗原递呈功能, 这可能也与其促进PBC疾病进程密切相关. 因此, 对于Mo致病机制的研究, 有利于及早地发现该疾病中的免疫失衡并在发病早期进行干预治疗.

1.3 NKT细胞 NKT细胞是一群细胞表面既有T细胞受体TCR, 又有NK细胞受体的特殊T细胞亚群. NKT细胞在天然免疫系统中起着至关重要的作用.

近年来, NKT在PBC免疫发病中的作用也越来越受到研究者的重视. 已有研究^[32]表明, 在PBC患者的肝脏中, NKT细胞活化配体CD1d的表达和NKT细胞本身的数量都显著增加. 同时, Mattner等^[33]证实, NKT细胞是鞘脂单胞菌科(*Novosphingobium aromaticivorans*, *N. aromaticivorans*)诱导机体产生抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)和类似PBC改变的慢性自身免疫性小胆管炎症的触发者, NKT细胞参与PBC的发生发展^[34,35]. 另外, 亦有研究^[36]提示, 活化的NKT细胞能通过表达CD40L或FasL, 释放PRF1和颗粒酶来加速肝脏的损伤, 活化的NKT细胞也可迅速释放大量的T辅助细胞1型(Th1; 如IFN- γ 、TNF- α), Th2(如IL-4、IL-10)、Th17细胞(如IL-17, IL-22)型细胞因子, 通过这些细胞因子的相互免疫调节作用, 参与肝脏疾病的发展进程^[37].

此外, 一项研究^[38]显示NKT细胞(主要是针对细菌细胞壁 α -半乳糖基神经酰胺成分)是感染导致PBC发生发展的启动者. 以上均表明NKT细胞可能在PBC发病早期起着重要的作用, 对于其致病机制的研究, 便于在发病初期进行相关的免疫干预手段, 从而达到治疗目的.

■ 相关报道

唐映梅等报道PBC患者外周血Mo上MICA的表达明显升高, NK细胞的活化性受体NKG2D表达亦升高, 提示NKG2D/MICA参与PBC的发病机制.

■ 创新盘点

目前, 大多数研究主要集中于适应性免疫在PBC发病中的作用, 而本文探讨天然免疫在PBC发生发展中的作用。另外, 国内外大多数研究者目前对自然杀伤(natural killer, NK)细胞的功能研究仍偏向于其促炎作用, 但是已有研究表明, NK细胞是组成异质性的, NK细胞在PBC疾病过程中可能扮演着能够抑制肝脏炎症的保护性的角色, 需用大量研究加以明确。

1.4 其他天然免疫细胞 参与天然免疫的免疫细胞还包括gdT细胞、B-1细胞(CD5⁺)以及肥大细胞等。gdT细胞主要分布于皮肤黏膜、上皮及外周血中, 以非MHC的限制性方式识别完整的多肽抗原, 还可识别CD递呈的非多肽抗原, 参与体表皮肤黏膜的免疫防御功能, 为抗胞内菌和病毒感染的第一道防线; B-1细胞主要分布于腹腔、胸腔及肠壁固有层中, 其抗原识别受体多样性较少, 主要针对T12抗原产生IgM, 承担腹腔、胸腔等体腔部位的非特异性免疫防御功能; 肥大细胞主要分布在邻近血管、神经和腺体中, 在LPS、C3a、C5a作用下, 释放生物活性介质, 发挥趋化、激活补体和致炎效应。目前, 国内外尚无上述提及的免疫细胞与PBC之间相互作用的相关研究, 在今后的研究中可探讨上述免疫细胞是否参与PBC的发生和发展。

2 PBC与胆管上皮细胞

胆管上皮细胞(biliary epithelial cells, BEC)是PBC时免疫攻击的靶细胞。胆管上皮细胞是一种抗原提呈细胞, 具有其相关功能, 在机体的免疫识别、免疫应答与免疫调节中起重要作用, 除此之外, 还具有特殊的免疫功能及很强的天然免疫应答能力, 所以作为天然免疫细胞的BEC在肝脏免疫系统组成中有重要作用。

目前有报道证实, 人类胆管上皮细胞表面表达包括TLR2、TLR3、TLR9等在内的5种Toll样受体^[39,40], 并且在相关配体刺激下BEC能分泌炎症分子IL-6、TNF- α 和一氧化氮(nitric oxide, NO)以及IL-8、CX3CL1等趋化因子和Mo趋化蛋白(Mo chemoattractant protein-1, MCP1), 这些趋化因子是同外界其他免疫系统细胞交流的主要途径, 其在相应的趋化因子受体的作用下能招募Mo、中性粒细胞、NK细胞及T细胞至炎症部位, 导致不同程度的浸润, 从而出现相应的病理学改变^[41-45]。除此之外, BEC还能表达人类白细胞抗原 I 类、II 类分子及多种共刺激分子, 促进T细胞的免疫应答^[41]。因此, BEC承担着连接天然免疫和适应性免疫的桥梁作用。

同时, 已有研究^[8]证实, 胆管细胞损伤需要PBC患者的巨噬细胞、胆管上皮细胞和抗线粒体抗体三者的共同参与, 在三者的共同刺激

下会释放大量的促炎性细胞因子。研究也已发现在PBC患者的胆管周围高表达CX3CL1, 并且出现表达CX3CR1的T细胞^[46,47]。

BEC是PBC疾病中重要的靶细胞, 明确其受到特异性攻击机制, 深入研究并阐述其发病机制有助于寻找更有效的治疗方法。针对如CX3CL1在内的趋化因子进行的免疫学干预可能成为PBC治疗中新的靶点^[6]。

3 结论

PBC发病机制目前尚未明确, 诊疗上仍存在一些有待解决的问题。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是目前唯一被美国肝病研究会(American Association for Study of Liver Diseases, AASLD)推荐并被美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗PBC的药物。大量研究^[48-53]表明, 该药物能够明显改善患者的肝脏生化指标, 延缓PBC组织学进展, 降低病死率, 并延缓肝移植的需求。但由于UDCA的有效性与疾病的临床分期呈负相关, 即疾病越严重, 治疗效果越差, 而且在临床治疗过程中约有1/3患者对UDCA反应不佳^[54], 大量患者进展为肝硬化, 需肝移植治疗。因此在发病机制的深入研究基础上寻找新的更加有效地治疗方法十分必要。PBC时, 多种免疫细胞参与其中, 故每种细胞在疾病发生发展中的具体角色以及各细胞间的相互联系和作用在未来PBC研究的方向之一。治疗过程中通过如何维持机体的免疫平衡、调动抑制性细胞和/或激活性细胞的功能来抑制或逆转PBC的免疫反应, 可能是寻找PBC新的治疗方法和手段的切入点。今后是否可以通过免疫调节等治疗来改善生化指标、延缓组织学改变, 甚至避免肝移植的结局, 我们拭目以待。

4 参考文献

- 1 Harada K, Nakanuma Y. Innate immunity in the pathogenesis of cholangiopathy: a recent update. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 478-483 [PMID: 22920631]
- 2 Harada K, Nakanuma Y. Biliary innate immunity in the pathogenesis of biliary diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010; 9: 83-90 [PMID: 20402650]
- 3 Harada K, Nakanuma Y. Biliary innate immunity: function and modulation. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 373878 [PMID: 20798866 DOI: 10.1155/2010/373878]

- 4 Chuang YH, Lian ZX, Tsuneyama K, Chiang BL, Ansari AA, Coppel RL, Gershwin ME. Increased killing activity and decreased cytokine production in NK cells in patients with primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2006; 26: 232-240 [PMID: 16730427]
- 5 Shimoda S, Harada K, Niino H, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, Nakanuma Y, Leung P, Ansari AA, Gershwin ME, Akashi K. Interaction between Toll-like receptors and natural killer cells in the destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2011; 53: 1270-1281 [PMID: 21400555 DOI: 10.1002/hep.24194]
- 6 Shimoda S, Harada K, Niino H, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, Kikuchi K, Nakanuma Y, Mackay IR, Gershwin ME, Akashi K. CX3CL1 (fractalkine): a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 567-575 [PMID: 19908209 DOI: 10.1002/hep.23318]
- 7 Gao B, Radaeva S, Park O. Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 513-528 [PMID: 19542050 DOI: 10.1189/JLB.0309135]
- 8 Lleo A, Bowlus CL, Yang GX, Invernizzi P, Podda M, Van de Water J, Ansari AA, Coppel RL, Worman HJ, Gores GJ, Gershwin ME. Biliary apoptoses and anti-mitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52: 987-998 [PMID: 20568301 DOI: 10.1002/hep.23783]
- 9 Li S, Ma D, Zhang L, Li X, Deng C, Qin X, Zhang T, Wang L, Shi Q, Wang Q, Wu Q, Zhang X, Zhang F, Li Y. High levels of FCγR3A and PRF1 expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 458-464 [PMID: 23179144 DOI: 10.1007/s10620-012-2456-1]
- 10 Andrews DM, Estcourt MJ, Andoniou CE, Wikstrom ME, Khong A, Voigt V, Fleming P, Tabarias H, Hill GR, van der Most RG, Scalzo AA, Smyth MJ, Degli-Esposti MA. Innate immunity defines the capacity of antiviral T cells to limit persistent infection. *J Exp Med* 2010; 207: 1333-1343 [PMID: 20513749 DOI: 10.1084/jem.20091193]
- 11 Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, Fadda L, Kadie CM, Carlson JM, Oniangue-Ndza C, Martin M, Li B, Khakoo SI, Carrington M, Allen TM, Altfeld M. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. *Nature* 2011; 476: 96-100 [PMID: 21814282 DOI: 10.1038/nature10237]
- 12 Hao J, Liu R, Piao W, Zhou Q, Vollmer TL, Campagnolo DI, Xiang R, La Cava A, Van Kaer L, Shi FD. Central nervous system (CNS)-resident natural killer cells suppress Th17 responses and CNS autoimmune pathology. *J Exp Med* 2010; 207: 1907-1921 [PMID: 20696699 DOI: 10.1084/jem.20092749]
- 13 Brauner H, Elemans M, Lemos S, Broberger C, Holmberg D, Flodström-Tullberg M, Kärre K, Höglund P. Distinct phenotype and function of NK cells in the pancreas of nonobese diabetic mice. *J Immunol* 2010; 184: 2272-2280 [PMID: 20130214 DOI: 10.4049/jimmunol.0804358]
- 14 Peng H, Jiang X, Chen Y, Sojka DK, Wei H, Gao X, Sun R, Yokoyama WM, Tian Z. Liver-resident NK cells confer adaptive immunity in skin-contact inflammation. *J Clin Invest* 2013; 123: 1444-1456 [PMID: 23524967 DOI: 10.1172/JCI66381]
- 15 Cook KD, Kline HC, Whitmire JK. NK cells inhibit humoral immunity by reducing the abundance of CD4+ T follicular helper cells during a chronic virus infection. *J Leukoc Biol* 2015; 98: 153-162 [PMID: 25986014 DOI: 10.1189/jlb.4HI1214-594R]
- 16 Todd DJ, Forsberg EM, Greiner DL, Mordes JP, Rossini AA, Bortell R. Deficiencies in gut NK cell number and function precede diabetes onset in BB rats. *J Immunol* 2004; 172: 5356-5362 [PMID: 15100275]
- 17 Poirot L, Benoist C, Mathis D. Natural killer cells distinguish innocuous and destructive forms of pancreatic islet autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 8102-8107 [PMID: 15141080]
- 18 Tang Y, Bao W, Yang J, Ding Q. [Expression of NKG2D/MIC in natural killer cell subsets of patients with primary biliary cirrhosis]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2015; 23: 574-579 [PMID: 26447619 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.08.004]
- 19 Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 953-964 [PMID: 16322748]
- 20 Heymann F, Trautwein C, Tacke F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8: 307-318 [PMID: 19534673]
- 21 Shimoda S, Harada K, Niino H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, Nakamura M, Komori A, Migita K, Nakanuma Y, Ishibashi H, Selmi C, Gershwin ME. Biliary epithelial cells and primary biliary cirrhosis: the role of liver-infiltrating mononuclear cells. *Hepatology* 2008; 47: 958-965 [PMID: 18181218 DOI: 10.1002/hep.22102]
- 22 Heymann F, Hammerich L, Storch D, Bartneck M, Huss S, Rüsseler V, Gassler N, Lira SA, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Hepatic macrophage migration and differentiation critical for liver fibrosis is mediated by the chemokine receptor C-C motif chemokine receptor 8 in mice. *Hepatology* 2012; 55: 898-909 [PMID: 22031018 DOI: 10.1002/hep.24764]
- 23 Zimmermann HW, Trautwein C, Tacke F. Functional role of monocytes and macrophages for the inflammatory response in acute liver injury. *Front Physiol* 2012; 3: 56 [PMID: 23091461 DOI: 10.3389/fphys.2012.00056]
- 24 Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60: 1090-1096 [PMID: 24412603 DOI: 10.1016/j.jep.2013.12.025]
- 25 Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 245-257 [PMID: 20665377 DOI: 10.1055/s-0030-1255354]
- 26 Zimmermann HW, Seidler S, Nattermann

应用要点

熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA)是唯一被美国食品和药品管理局推荐用药, 患者一旦确诊为PBC, 长期应用UDCA治疗及合理的疾病管理应该被推荐, 但不是所有的患者均有效, 建议通过研究相关发病机制, 能对PBC治疗和预防提供更好的方法。

■名词解释

原发性胆汁性胆管炎: 是近期欧洲肝病学会(European Association For The Study Of The Liver, EASL)在*Gastroenterology*、*Gut*、*Hepatology*以及*Journal of Hepatology*等多部高影响力杂志上联合发表的“关于PBC更名的申明”, 建议将“原发性胆汁性肝硬化”更名为“原发性胆汁性胆管炎”, 旨在更加准确定义疾病, 同时也可避免给患者带来过度的精神负担, 因为该疾病的I、II组织学改变尚未达到肝硬化表现。

- J, Gassler N, Hellerbrand C, Zerneck A, Tischendorf JJ, Luedde T, Weiskirchen R, Trautwein C, Tacke F. Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14CD16 monocytes to inflammation and human liver fibrosis. *PLoS One* 2010; 5: e11049 [PMID: 20548789 DOI: 10.1371/journal.pone.0011049]
- 27 Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Gassler N, Ginhoux F, Weber C, Merad M, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1+ monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis. *Hepatology* 2009; 50: 261-274 [PMID: 19554540 DOI: 10.1002/hep.22950]
- 28 Klein I, Cornejo JC, Polakos NK, John B, Wuensch SA, Topham DJ, Pierce RH, Crispe IN. Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood* 2007; 110: 4077-4085 [PMID: 17690256]
- 29 Imamura M, Ogawa T, Sasaguri Y, Chayama K, Ueno H. Suppression of macrophage infiltration inhibits activation of hepatic stellate cells and liver fibrogenesis in rats. *Gastroenterology* 2005; 128: 138-146 [PMID: 15633130]
- 30 Mao TK, Lian ZX, Selmi C, Ichiki Y, Ashwood P, Ansari AA, Coppel RL, Shimoda S, Ishibashi H, Gershwin ME. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 802-808 [PMID: 16175622]
- 31 Peng A, Ke P, Zhao R, Lu X, Zhang C, Huang X, Tian G, Huang J, Wang J, Invernizzi P, Chen Q, Zhuang J. Elevated circulating CD14(low)CD16(+) monocyte subset in primary biliary cirrhosis correlates with liver injury and promotes Th1 polarization. *Clin Exp Med* 2015 Sep 24. [Epub ahead of print] [PMID: 26403460]
- 32 Kita H, Naidenko OV, Kronenberg M, Ansari AA, Rogers P, He XS, Koning F, Mikayama T, Van De Water J, Coppel RL, Kaplan M, Gershwin ME. Quantitation and phenotypic analysis of natural killer T cells in primary biliary cirrhosis using a human CD1d tetramer. *Gastroenterology* 2002; 123: 1031-1043 [PMID: 12360465]
- 33 Mattner J, Savage PB, Leung P, Oertelt SS, Wang V, Trivedi O, Scanlon ST, Pendem K, Teyton L, Hart J, Ridgway WM, Wicker LS, Gershwin ME, Bendelac A. Liver autoimmunity triggered by microbial activation of natural killer T cells. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 304-315 [PMID: 18474357 DOI: 10.1016/j.chom.2008.03.009]
- 34 Chuang YH, Lian ZX, Yang GX, Shu SA, Moritoki Y, Ridgway WM, Ansari AA, Kronenberg M, Flavell RA, Gao B, Gershwin ME. Natural killer T cells exacerbate liver injury in a transforming growth factor beta receptor II dominant-negative mouse model of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 47: 571-580 [PMID: 18098320]
- 35 Wu L, Van Kaer L. Natural killer T cells and autoimmune disease. *Curr Mol Med* 2009; 9: 4-14 [PMID: 19199937]
- 36 Swain MG. Hepatic NKT cells: friend or foe? *Clin Sci (Lond)* 2008; 114: 457-466 [PMID: 18302533 DOI: 10.1042/CS20070328]
- 37 Swain MG. Natural killer T cells within the liver: conductors of the hepatic immune orchestra. *Dig Dis* 2010; 28: 7-13 [PMID: 20460885 DOI: 10.1159/000282059]
- 38 Ehlers M, Ravetch JV. Opposing effects of Toll-like receptor stimulation induce autoimmunity or tolerance. *Trends Immunol* 2007; 28: 74-79 [PMID: 17197239]
- 39 Harada K, Isse K, Nakanuma Y. Interferon gamma accelerates NF-kappaB activation of biliary epithelial cells induced by Toll-like receptor and ligand interaction. *J Clin Pathol* 2006; 59: 184-190 [PMID: 16443736]
- 40 Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Takii Y, Kamihira T, Shimoda S, Mori T, Fujiwara S, Koyabu M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsushashi H, Ishibashi H. Human intrahepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF-kappaB and -MAPK signaling pathways. *Liver Int* 2006; 26: 467-476 [PMID: 16629651]
- 41 Wu CT, Davis PA, Luketic VA, Gershwin ME. A review of the physiological and immunological functions of biliary epithelial cells: targets for primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and drug-induced ductopenias. *Clin Dev Immunol* 2004; 11: 205-213 [PMID: 15559365]
- 42 Oo YH, Adams DH. The role of chemokines in the recruitment of lymphocytes to the liver. *J Autoimmun* 2010; 34: 45-54 [PMID: 19744827 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.07.011]
- 43 Wasmuth HE, Tacke F, Trautwein C. Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 215-225 [PMID: 20665374 DOI: 10.1055/s-0030-1255351]
- 44 Simpson KJ, Henderson NC, Bone-Larson CL, Lukacs NW, Hogaboam CM, Kunkel SL. Chemokines in the pathogenesis of liver disease: so many players with poorly defined roles. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 47-63 [PMID: 12519087]
- 45 Karlmark KR, Wasmuth HE, Trautwein C, Tacke F. Chemokine-directed immune cell infiltration in acute and chronic liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 233-242 [PMID: 19072358 DOI: 10.1586/17474124.2.2.233]
- 46 Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, Nakanuma Y. Modulation of the microenvironment by senescent biliary epithelial cells may be involved in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 318-325 [PMID: 20570384 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.008]
- 47 Isse K, Harada K, Zen Y, Kamihira T, Shimoda S, Harada M, Nakanuma Y. Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts. *Hepatology* 2005; 41: 506-516 [PMID: 15726664]
- 48 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]
- 49 Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1529-1538 [PMID: 16863557]

- 50 Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 871-877 [PMID: 18752324 DOI: 10.1002/hep.22428]
- 51 Boberg KM, Wisløff T, Kjøllesdal KS, Støvring H, Kristiansen IS. Cost and health consequences of treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 794-803 [PMID: 23915021 DOI: 10.1111/apt.12435]
- 52 Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000551 [PMID: 23235576 DOI: 10.1002/14651858.CD000551]
- 53 Zhang Y, Li S, He L, Wang F, Chen K, Li J, Liu T, Zheng Y, Wang J, Lu W, Zhou Y, Yin Q, Xia Y, Zhou Y, Lu J, Guo C. Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2757-2766 [PMID: 26045661 DOI: 10.2147/DDDT.S79837]
- 54 Trivedi PJ, Hirschfield GM. Treatment of autoimmune liver disease: current and future therapeutic options. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 119-141 [PMID: 23634279 DOI: 10.1177/2040622313478646]

同行评价

本文较系统地阐述了天然免疫和PBC的关系及前沿研究, 目前临床上大多数PBC患者, 治疗手段和药物比较单一, 效果也不理想, 今后建议通过研究相关发病机制, 能对PBC治疗和预防提供更好的方法。逻辑清楚, 重点突出, 有一定的学术价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016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, lcpm(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Vmax, 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*-methylethanilide(*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}, *V*_d, *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。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

