

溃疡性结肠炎组织中 TET2 的表达水平与患者预后的关系

荆晓娟 龙晓奇

【摘要】 目的 探究溃疡性结肠炎(UC)组织中 DNA 甲基胞嘧啶双加氧酶 10-11 易位 2(TET2)的表达水平与患者预后的关系。方法 选择 2018 年 10 月至 2019 年 10 月在遂宁市中心医院就诊的 102 例 UC 患者作为研究对象。采用蛋白质印迹法检测 UC 组织中 TET2 的表达水平,并分析其与 UC 患者预后的关系。结果 102 例 UC 患者中有 41 例(40.20%)预后不良。根据预后情况将患者分为预后良好组($n=61$)和预后不良组($n=41$)。预后良好组 TET2 的表达水平低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,改良 Mayo 评分、IL-1 β 、TET2 和初次治疗应用糖皮质激素均是 UC 患者预后的独立危险因素(P 均 <0.05)。模型 B(由改良 Mayo 评分、IL-1 β 、TET2 和初次治疗应用糖皮质激素组成)评估 UC 患者预后的效能高于模型 A(由改良 Mayo 评分、IL-1 β 和初次治疗应用糖皮质激素组成),差异有统计学意义($P<0.05$)。当阈值概率 $>10\%$ 时,模型 B 评估 UC 患者预后的净收益高于模型 A。结论 UC 组织中 TET2 的表达水平与患者预后有关。基于 TET2 构建的模型对于评估 UC 患者的预后情况具有一定价值。

【关键词】 溃疡性结肠炎;DNA 甲基胞嘧啶双加氧酶 10-11 易位 2;预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2021.04.012

Relationship between expression of TET2 in ulcerative colitis and prognosis JING Xiaojuan, LONG Xiaoli. Department of Digestive Endoscopy Center, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

【Abstract】 Objective This paper aims to explore the relationship between DNA methylcytosine dioxygenase 10-11 translocation 2 (TET2) in ulcerative colitis (UC) tissue and the prognosis of patients. **Methods** A total of 102 patients with UC who were treated in Suining Central Hospital from October 2018 to October 2019 were selected as study subjects. The level of TET2 in UC tissues was detected by Western blotting, and its relationship with prognosis of UC patients was analyzed. **Results** Of the 102 UC patients, 41 (40.20%) have poor prognosis. The subjects were divided into two groups according to UC prognosis: the good prognosis group ($n=61$) and the poor prognosis group ($n=41$). The level of TET2 in the good prognosis group is lower than that of the poor prognosis group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). The logistic regression analysis shows that the modified Mayo score, IL-1 β , TET2, and initial treatment application of glucocorticoids are independent risk factors for prognosis of UC ($P<0.05$). Model B (consisting of modified Mayo score, IL-1 β , TET2, and initial treatment application of glucocorticoids) is more effective in evaluating the prognosis of UC than Model A (consisting of modified Mayo score, IL-1 β , and initial treatment application of glucocorticoids), with a statistically significant difference ($P<0.05$). When the threshold probability is greater than 10%, the net benefit of Model B in evaluating the prognosis of UC is higher than that of Model A. **Conclusions**

The level of TET2 in UC tissue is related to prognosis. The model based on TET2 has certain values in evaluating the prognosis of UC patients.

【Key words】 Ulcerative colitis; DNA methylcytosine dioxygenase 10-11 translocation 2; Prognosis

溃疡性结肠炎(UC)属于炎症性肠病,多表现为腹痛、腹泻或黏液脓血便等,严重影响人们的生活和健康^[1]。目前治疗 UC 的药物主要有 5-氨基水杨酸、柳氮磺吡啶和糖皮质激素等,虽然疗效较好,但仍有部分患者易复发,严重影响患者的预后情况^[2]。探究有效评估 UC 患者预后的生物标志物具有重要意义,其不仅可预测 UC 的复发风险,还可帮助临床医师及时制定有针对性的干预方案。DNA 甲基胞嘧啶双加氧酶 10-11 易位 2(TET2)是一种脱甲基酶,可参与恶性肿瘤^[3-5]、动脉粥样硬化^[6]和炎症疾病^[7]等的发病过程。研究表明,TET2 可靶向 Toll 样受体 4(TLR4)/MAPK 信号转导通路和 TAK1 结合蛋白 2 的启动子去甲基化,促进 J774.1 细胞分泌 IL-1 β ^[8];TLR4/MAPK 信号转导通路和 IL-1 β 均与 UC 的发病、进展关系密切^[9-11]。由此推测,TET2 通过上述机制参与了 UC 的进展过程,其或可作为评估 UC 患者预后的潜在生物标志物。目前有关 TET2 与 UC 患者预后关系的报道较少,本研究通过检测 UC 组织中 TET2 的表达水平,并分析其与 UC 患者预后的关系,以期对 UC 的预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 10 月至 2019 年 10 月在遂宁市中心医院就诊的 102 例 UC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)根据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)》^[12]诊断为 UC;(2)年龄 >18 岁;(3)能够配合本次研究且病历资料完整;(4)签署了知情同意书。排除标准:(1)除 UC 外,伴有其他自身免疫性疾病;(2)肝功能或肾功能异常,或伴有恶性肿瘤;(3)就诊前 1 个月内患有急性感染性肠炎。102 例 UC 患者中,男性 62 例,女性 40 例,年龄 20~37 岁,平均年龄为 (30.00 ± 3.80) 岁,平均 BMI 为 (23.96 ± 2.66) kg/m²,改良 Mayo 评分为 (5.92 ± 1.75) 分,IL-1 β 表达水平为 (3.87 ± 0.82) pg/mL,红细胞沉降率(ESR)为 (15.20 ± 2.92) mm/h。有 37 例患者的初始治疗方案中包含糖皮质激素。

1.2 TET2 水平检测

采用蛋白质印迹法检测 UC 组织中 TET2 的表

达水平。使用 RIPA 裂解缓冲液(放射免疫沉淀)裂解 UC 组织,获取组织总蛋白,使用 BCA 蛋白定量试剂盒进行蛋白质定量;使用 10% SDS-PAGE 分离胶进行电泳实验,直至跑胶完成,然后转膜;使用脱脂奶粉室温封闭 1 h 后滴加兔抗人 TET2 多克隆抗体(购自武汉菲恩生物科技有限公司)和抗 β -actin 单克隆抗体(购自武汉益普生物科技有限公司),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;次日滴加山羊抗兔二抗,室温下孵育 1 h;使用化学底物发光液显影。应用 ImageJ 软件读取实验条带的灰度值。

1.3 预后评估

以 UC 达标治疗的目标评价预后,若 12 个月内治疗达标且未复发、无严重并发症(结肠大出血、中毒性巨结肠、黏膜发育异常或癌变等)或接受切除手术治疗则视为预后良好;反之,则视为预后不良。UC 达标治疗指临床缓解和内镜缓解^[13]。临床缓解指患者自我报告无直肠出血情况发生,且排便次数正常;内镜缓解指改良 Mayo 评分为 0~1 分。改良 Mayo 评分包括排便次数、便血、内镜发现和医师总体评价 4 部分内容,评分标准:0 分指患者排便次数正常,无血便,内镜下无活动性病变或正常,总体评价正常;1 分指较正常排便次数增加 1~2 次,少于一半时间内出现粪便混血,内镜下发现轻度病变,总体评价为轻度;2 分指较正常排便次数增加 3~4 次,大部分时间内未出现粪便混血,内镜下发现中度病变,总体评价为中度;3 分指较正常排便次数增加 5 次及以上,粪便一直混血,内镜下发现重度病变,总体评价为重度^[14]。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关系数法分析 TET2 与 IL-1 β 的相关性。采用多因素 logistic 回归方法分析 UC 患者预后的独立危险因素,并构建模型评估预后情况。采用 ROC 曲线评价模型的评估效能,采用校正曲线评价模型校准度,采用决策曲线(DCA)评价模型实用性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后良好组和预后不良组的 TET2 表达水平比较

102 例 UC 患者中有 41 例(40.20%)预后不良,其中 38 例(37.25%)治疗达标后复发,3 例(2.94%)治疗未达标。根据预后情况将患者分为预后良好组($n=61$)和预后不良组($n=41$)。预后良好组 TET2 的表达水平低于预后不良组,差异有统计学意义($t=8.157, P<0.001$),见图 1。

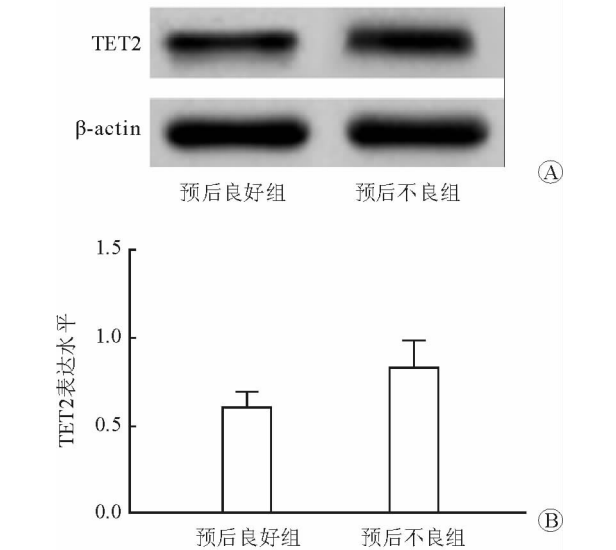


图 1 预后良好组和预后不良组的 UC 组织中 TET2 水平
A TET2 表达水平的蛋白质印迹图 B 两组 TET2 的表达水平比较

2.2 TET2 水平与 UC 患者临床病理特征的关系

以 102 例 UC 患者的年龄、BMI、IL-1 β 表达水平和 ESR 的中位数作为分界点进行分组。结果显示,不同年龄、性别、BMI、病变位置、改良 Mayo 评分和 ESR 的 UC 患者 TET2 表达水平相比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。与 IL-1 $\beta\leq 4.10$ pg/mL 的

UC 患者相比较,IL-1 $\beta>4.10$ pg/mL 者的 TET2 表达水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。Pearson 相关性分析结果显示,UC 患者的 TET2 与 IL-1 β 表达水平呈正相关关系($r=0.259, P=0.009$)。

表 1 TET2 水平与 UC 患者临床病理特征的关系

项目	例数	TET2 水平	统计值	P 值
年龄/岁			$t=0.292$	0.771
≤ 30	59	0.70 ± 0.16		
>30	43	0.60 ± 0.17		
性别			$t=0.311$	0.757
男	62	0.70 ± 0.16		
女	40	0.69 ± 0.18		
BMI/kg \cdot m $^{-2}$			$t=0.235$	0.814
≤ 23.60	51	0.69 ± 0.16		
>23.60	51	0.70 ± 0.17		
病变位置			$F=0.190$	0.828
直肠	20	0.69 ± 0.17		
左半结肠	35	0.70 ± 0.13		
脾区或全结肠	47	0.71 ± 0.21		
改良 Mayo 评分/分			$t=1.619$	0.109
3~5	54	0.67 ± 0.14		
6~10	48	0.72 ± 0.18		
IL-1 β /pg \cdot mL $^{-1}$			$t=2.948$	0.004
≤ 4.10	54	0.65 ± 0.13		
>4.10	48	0.75 ± 0.18		
ESR/mm \cdot h $^{-1}$			$t=0.509$	0.612
≤ 15.18	52	0.69 ± 0.16		
>15.18	50	0.70 ± 0.17		

2.3 预后良好组与预后不良组的临床病理特征比较

两组的年龄、性别、BMI、病变位置、ESR 和初次治疗应用糖皮质激素的比例相比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。与预后良好组比较,预后不良组的改良 Mayo 评分和 IL-1 β 表达水平均较高,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 2。

表 2 预后良好组与预后不良组的临床病理特征比较

项目	预后不良组($n=41$)	预后良好组($n=61$)	统计值	P 值
年龄/岁	30.02 \pm 4.29	29.98 \pm 3.47	$t=0.053$	0.958
性别/例(%)			$\chi^2=0.632$	0.427
男	23(56.10)	39(63.93)		
女	18(43.90)	22(36.07)		
BMI/kg \cdot m $^{-2}$	23.90 \pm 2.87	23.99 \pm 2.53	$t=0.173$	0.863
病变位置/例(%)			$\chi^2=0.334$	0.846
直肠	7(17.07)	13(21.31)		
左半结肠	14(34.15)	21(34.43)		
脾区或全结肠	20(48.78)	27(44.26)		
改良 Mayo 评分/分	6.66 \pm 1.91	5.66 \pm 1.68	$t=2.730$	0.008
IL-1 β /pg \cdot mL $^{-1}$	4.17 \pm 0.09	3.67 \pm 1.02	$t=3.761$	<0.001
ESR/mm \cdot h $^{-1}$	15.68 \pm 2.76	14.88 \pm 3.01	$t=1.349$	0.180
初次治疗应用糖皮质激素/例(%)	19(46.34)	18(29.51)	$\chi^2=3.006$	0.083

2.4 影响 UC 患者预后的因素

将单因素分析结果中 $P<0.10$ 的因素[改良 Mayo 评分、IL-1 β 、TET2 和初次治疗应用糖皮质激素(未应用 = 0,应用 = 1)]作为自变量,将 UC 患者

预后情况作为因变量纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示改良 Mayo 评分、IL-1 β 、TET2 和初次治疗应用糖皮质激素均是 UC 预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响 UC 患者预后的多因素 logistic 回归分析

项目	β 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
改良 Mayo 评分	3.355	1.258	7.114	0.008	2.865	2.434~7.227
IL-1 β	1.717	0.639	7.234	0.007	5.570	1.594~9.469
TET2	3.450	0.670	26.524	<0.001	3.151	1.848~7.154
初次治疗应用糖皮质激素	3.993	1.305	9.360	0.002	5.421	4.199~9.913

2.5 预后模型构建及评价

采用多因素 logistic 回归模型分析法构建由改良 Mayo 评分、IL-1 β 、初次治疗应用糖皮质激素组成的评估 UC 患者预后的模型,公式: $F = -3.508 + 2.447 \times$ 改良 Mayo 评分 $+ 1.608 \times$ IL-1 β (pg \cdot mL $^{-1}$) $+ 2.694 \times$ 初次治疗应用糖皮质激素,将其命名为模型 A;构建由改良 Mayo 评分、IL-1 β 、TET2、初次治疗应用糖皮质激素组成的评估 UC 患者预后的模型,公式: $F = -6.211 + 3.355 \times$ 改良 Mayo 评分 $+ 1.717 \times$ IL-1 β (pg \cdot mL $^{-1}$) $+ 3.450 \times$ TET2 $+ 3.993 \times$ 初次治疗应用

糖皮质激素,将其命名为模型 B。模型 A 评估 UC 患者预后的 ROC 曲线下面积(AUC)、敏感度和特异度分别为 0.763(95%CI: 0.672~0.853)、68.29% 和 75.41%,模型 B 评估 UC 患者预后的 AUC、敏感度和特异度分别为 0.911(95%CI: 0.853~0.970)、78.05% 和 90.16%。模型 B 评估 UC 患者预后的效能高于模型 A,差异有统计学意义($Z = 3.492, P = 0.001$),见图 2A。模型 A 和模型 B 的校准曲线均接近理想曲线,见图 2B、2C。当阈值概率>10%时,模型 B 评估 UC 患者预后的净收益高于模型 A,见图 2D。

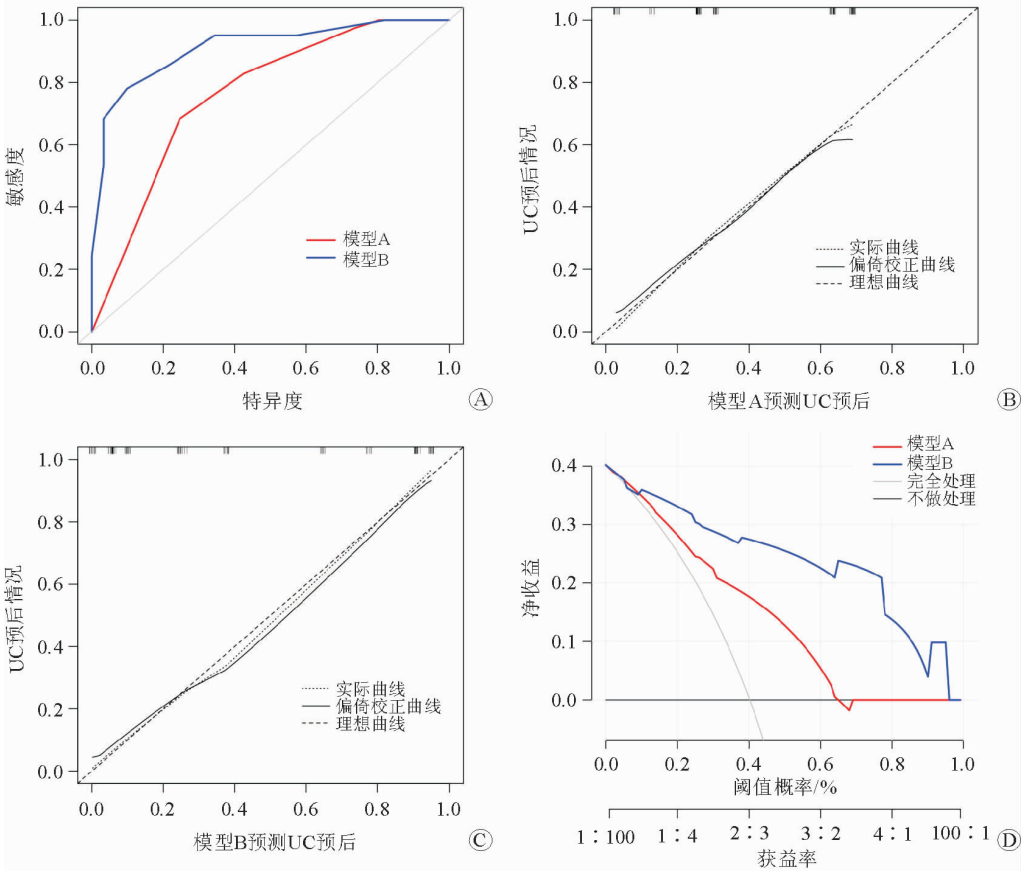


图 2 模型 A 和模型 B 的评价 A 模型 A 和模型 B 评估 UC 预后的 ROC 曲线 B 模型 A 的校准曲线 C 模型 B 的校准曲线 D 模型 A 和模型 B 的风险效益决策曲线

3 讨论

UC 是一种终身性疾病,无论药物治疗还是手术治疗均无法根治,多数患者易反复发作^[15]。因此,探究预测 UC 复发的生物标志物具有重要意义。目前应用于评估 UC 患者预后的生物标志物包括 C 反应蛋白、粪钙卫蛋白等,但上述指标均存在一定不足,如一项荟萃分析结果显示,粪钙卫蛋白预测 UC 复发的敏感度和特异度分别为 78% 和 73%,这提示其评估效能欠佳,仅可用于辅助评估预后^[16]。本文探究了 TET2 表达水平与 UC 患者预后的关系,以为 UC 的预后评估提供参考。

本研究中 UC 患者的预后不良发生率为 40.20%,与既往报道相似^[17-18]。本研究结果显示,预后良好组 TET2 的表达水平低于预后不良组,提示 TET2 的表达水平与 UC 患者的预后有关。多因素 logistic 回归分析结果显示,TET2 是 UC 患者预后的独立危险因素。其机制可能包括:(1)TET2 靶向 TLR4/MAPK 信号转导通路和 TAK1 结合蛋白 2 的启动子去甲基化,促进 IL-1 β 分泌^[8],本研究结果亦表明 TET2 与 IL-1 β 呈正相关关系,可能通过上述机制促进炎症反应,从而影响预后;(2)NF- κ B 在 UC 进展过程中发挥重要作用,TET2 可通过 NF- κ B 依赖性途径促进炎症反应^[19];(3)UC 是一种自身免疫性疾病,其发病和进展与自身免疫系统功能减弱有关,而 TET2 可调节机体自身的免疫功能,从而影响 UC 患者的预后^[20]。此外,本研究结果表明,改良 Mayo 评分、IL-1 β 和初次治疗应用糖皮质激素是 UC 患者预后的独立危险因素,与既往研究结果一致^[21-22]。

鉴于单指标评估预后存在一定不足,本研究构建了模型 A 和模型 B,并比较两个模型的评估效能和临床应用价值,结果显示模型 B 评估 UC 预后的效能高于模型 A;当阈值概率>10%时,模型 B 评估 UC 患者预后的净收益高于模型 A。这提示基于 TET2 构建的模型对于评估 UC 患者的预后情况具有一定价值。

综上所述,UC 组织中 TET2 的表达水平与患者预后有关,基于 TET2 构建的模型可应用于评估 UC 患者的预后情况。本课题组今后将开展基础研究,进一步探究 TET2 影响 UC 患者预后的具体病理、生理机制。

参 考 文 献

1 Uchiyama K, Takami S, Suzuki H, et al. Efficacy and safety of

short-term therapy with indigo naturalis for ulcerative colitis: An investigator-initiated multicenter double-blind clinical trial [J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0241337.

2 迟伟男,刘哲鹏. 抗溃疡性结肠炎治疗药物的研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(4): 742-747.

3 Gong F, Guo Y, Niu Y, et al. Epigenetic silencing of TET2 and TET3 induces an EMT-like process in melanoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 315-328.

4 Itoh H, Kadomatsu T, Tanoue H, et al. TET2-dependent IL-6 induction mediated by the tumor microenvironment promotes tumor metastasis in osteosarcoma [J]. *Oncogene*, 2018, 37(22): 2903-2920.

5 Poole CJ, Lodh A, Choi JH, et al. MYC deregulates TET1 and TET2 expression to control global DNA (hydroxy) methylation and gene expression to maintain a neoplastic phenotype in T-ALL[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2019, 12(1): 41.

6 Liu Y, Peng W, Qu K, et al. TET2: A novel epigenetic regulator and potential intervention target for atherosclerosis [J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(6): 517-523.

7 Wang X, Feng Z, Li Q, et al. DNA methylcytosine dioxygenase ten-eleven translocation 2 enhances lipopolysaccharide-induced cytokine expression in human dental pulp cells by regulating MyD88 hydroxymethylation[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 373(2): 477-485.

8 Liang Y, Zeng J, Luo B, et al. TET2 promotes IL-1 β expression in J774. 1 cell through TLR4/MAPK signaling pathway with demethylation of TAB2 promoter [J]. *Mol Immunol*, 2020, 126: 136-142.

9 时美静,李睿岩,张玉彬. 中药治疗溃疡性结肠炎所涉信号通路研究进展[J]. *药学进展*, 2016, 40(8): 610-618.

10 Ahmady OA, Ibrahim SM, Salem HH, et al. Antiulcerogenic effect of melittin via mitigating TLR4/TRAF6 mediated NF- κ B and p38MAPK pathways in acetic acid-induced ulcerative colitis in mice[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 331: 109276.

11 Wu P, Guo Y, Jia F, et al. The effects of Armillarisin A on serum IL-1 β and IL-4 and in treating ulcerative colitis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(1): 103-106.

12 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年,广州)[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(12): 796-813.

13 Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(9): 1324-1338.

14 Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(7): 1208-1216.

15 解好好,吴秀文,汪俊军. 炎症性肠病相关生物标志物的应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(10): 716-719.

16 Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting

- relapse of inflammatory bowel diseases; a meta-analysis of prospective studies[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(10): 1894-1899.
- 17 蒋丽琳, 肖南平, 杨兴平, 等. CTGF mRNA 在溃疡性结肠炎组织中的表达及与病情和预后的关系[J]. *国际消化病杂志*, 2020, 40(2): 125-129.
- 18 刘丽, 柳云恩. 溃疡性结肠炎患者血清 miR-15 表达水平与炎症反应状态及预后的关系[J]. *国际消化病杂志*, 2020, 40(1): 41-46.
- 19 Carrillo-Jimenez A, Deniz Ö, Niklison-Chirou MV, et al. TET2 regulates the neuroinflammatory response in microglia[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(3): 697-713. e8.
- 20 Feng Y, Li X, Cassady K, et al. TET2 function in hematopoietic malignancies, immune regulation, and DNA repair[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 210.
- 21 王帆, 马敏星, 潘华勤, 等. 溃疡性结肠炎患者首次糖皮质激素治疗后 1 年内复发预测因子分析[J]. *临床消化病杂志*, 2014, 26(3): 142-145.
- 22 吴娜, 李多, 高会斌, 等. ATG16L1、Gal-9、IL-1 β 、IL-33 在溃疡性结肠炎静息期和发病期的表达差异及临床意义[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(9): 1013-1016.
- (收稿日期:2020-12-10)
(本文编辑:周骏)
-
- (上接第 276 页)
- 10 Constância V, Nunes SP, Henrique R, et al. DNA methylation-based testing in liquid biopsies as detection and prognostic biomarkers for the four major cancer types[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 624.
- 11 杜迎新. DNA 甲基化在胃癌中的研究进展[J]. *天津医科大学学报*, 2019, 25(2): 189-193.
- 12 Sapari NS, Loh M, Vaithilingam A, et al. Clinical potential of DNA methylation in gastric cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e36275.
- 13 高哈尔, 张阳, 周静, 等. p16 基因甲基化与胃黏膜异型增生恶性转化的关系[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(7): 431-436.
- 14 王崇宇. RUNX3 与 CHFR 基因甲基化提示胃癌癌前病变的研究[J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(4): 1301-1306.
- 15 Rossjohn J, Pellicci DG, Patel O, et al. Recognition of CD1d-restricted antigens by natural killer T cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(12): 845-857.
- 16 Chang DH, Osman K, Connolly J, et al. Sustained expansion of NKT cells and antigen-specific T cells after injection of alpha-galactosyl-ceramide loaded mature dendritic cells in cancer patients[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(9): 1503-1517.
- 17 Macho Fernandez E, Chang J, Fontaine J, et al. Activation of invariant Natural Killer T lymphocytes in response to the α -galactosylceramide analogue KRN7000 encapsulated in PLGA-based nanoparticles and microparticles[J]. *Int J Pharm*, 2012, 423(1): 45-54.
- 18 Kuylenstierna C, Snyder-Cappione JE, Loo CP, et al. NK cells and CD1d-restricted NKT cells respond in different ways with divergent kinetics to IL-2 treatment in primary HIV-1 infection [J]. *Scand J Immunol*, 2011, 73(2): 141-146.
- 19 Raghuraman G, Geng Y, Wang CR. IFN-beta-mediated up-regulation of CD1d in bacteria-infected APCs [J]. *J Immunol*, 2006, 177(11): 7841-7848.
- 20 师义, 王昆华, 刘为军, 等. CD1d 分子研究进展[J]. *广东医学*, 2012, 33(11): 1678-1680.
- 21 郑伟慧, 凌志强, 毛伟敏. 食管癌表观遗传调控机制研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2013, 33(1): 12-16.
- 22 Yamamoto H, Watanabe Y, Oikawa R, et al. BARHL2 methylation using gastric wash DNA or gastric juice exosomal DNA is a useful marker for early detection of gastric cancer in an H. pylori-Independent manner[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016, 7(7): e184.
- (收稿日期:2020-05-13)
(本文编辑:林磊)