

- [20] Jiang BH, Aoki M, Zheng JZ, et al. Myogenic signaling of phosphatidylinositol 3-kinase requires the serine-threonine kinase Akt/protein kinase B[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(5):2077-2081.
- [21] Uddin S, Bu R, Ahmed M, et al. Overexpression of leptin receptor predicts an unfavorable outcome in middle eastern ovarian cancer[J]. Mol Cancer, 2009(8):74.
- [22] Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer[J]. Gut, 2013, 62(6):933-947.
- [23] Bray GA. Medical consequences of obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6):2583-2589.
- [24] Song M, Zhang X, Wu K, et al. Plasma adiponectin and soluble leptin receptor and risk of colorectal cancer: a prospective study[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2013, 6(9):875-885.
- [25] Liu L, Zhong R, Wei S, et al. The leptin gene family and colorectal cancer: interaction with smoking behavior and family history of cancer [J]. PLoS One, 2013, 8(4):e60777.
- [26] Ma XT, Wang S, Ye YJ, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling pathway in human colorectal carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(11):1569-1573.
- [27] Bhavé SL, Teknos TN, Pan Q. Molecular parameters of head and neck cancer metastasis[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2011, 21(2):143-153.
- [28] Sarfstein R, Werner H. Minireview: nuclear insulin and insulin-like growth factor-1 receptors; a novel paradigm in signal transduction[J]. Endocrinology, 2013, 154(5):1672-1679.
- [29] Stattin P, Palmqvist R, Soderberg S, et al. Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden[J]. Oncol Rep, 2003, 10(6):2015-2021.
- [30] Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor[J]. Science, 1998, 281(5383):1683-1686.
- [31] Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, et al. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells[J]. Gastroenterology, 2001, 121(1):79-90.
- [32] Liu Z, Uesaka T, Watanabe H, et al. High fat diet enhances colonic cell proliferation and carcinogenesis in rats by elevating serum leptin[J]. Int J Oncol, 2001, 19(5):1009-1014.
- [33] Yoon KW, Park SY, Kim JY, et al. Leptin-induced adhesion and invasion in colorectal cancer cell lines[J]. Oncol Rep, 2014, 31(6):2493-2498.

(收稿日期:2017-03-01 修回日期:2017-04-15)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.24.039

## 睡眠不足与心血管代谢性疾病相关性研究进展

杨婷婷<sup>1</sup>, Anne F. Fish<sup>2</sup>, 孔维敏<sup>3</sup>综述, 楼青青<sup>4△</sup>审校

(1. 南京中医药大学护理学院, 南京 210023; 2. College of Nursing (ISP Program), University of Missouri-St. Louis, St. Louis 63121; 3. 江苏省盐城市第一人民医院心内科 224005; 4. 南京中医药大学附属中西医结合医院健康教育科, 南京 210028)

[关键词] 睡眠; 糖尿病; 肥胖; 心血管疾病

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)24-3430-04

睡眠是一个重要和复杂的生理过程,是维持代谢平衡的关键。代谢平衡紊乱会增加心血管代谢性危险因素的发生风险。慢性睡眠不足及睡眠质量下降在现代社会非常普遍<sup>[1-2]</sup>。越来越多的研究表明,睡眠不足可能是心血管及代谢性疾病发生发展的危险因素,并且心血管及代谢性疾病与睡眠调节代谢途径相互重叠和交织<sup>[3]</sup>。心血管代谢性危险因素主要包括肥胖、糖尿病和心血管疾病等,这些疾病具有非常紧密的相关性且发生疾病的危险因素也相互作用<sup>[4]</sup>。这些疾病越来越常见,带来严重后果,睡眠改善可以一定程度减轻疾病的进展。本综述旨在阐述不同人群睡眠时间与心血管及代谢性疾病的交互影响联系,提高公众关注睡眠的意识,针对不同人群采取不同的解决措施。

### 1 睡眠与肥胖的关系

流行病学研究指出,睡眠时间不足的成人<sup>[5]</sup>和儿童<sup>[6]</sup>(成人小于6小时/晚和儿童小于10小时/晚)和平均睡眠时间(成人7~8小时/晚和儿童10小时/晚)相比往往出现明显的体质

量增加及更大的体质量指数、脂肪比例和腹围。此外,睡眠时间短和体质量之间的关联在儿童中表现更明显,似乎随着年龄的增长这种关联会减小<sup>[7]</sup>。这些结果表明,儿童身体状况可能更容易受睡眠时间短影响。然而,这可能是由于儿童需要更多的睡眠时间(国际睡眠组织推荐儿童睡眠时间为10 h或更长时间,推荐成年人7~9 h睡眠时间<sup>[8]</sup>)。

研究显示,近20年来,儿童青少年发生肥胖概率显著增加,而在这些肥胖和超重儿童中其代谢综合征流行率又高达60%<sup>[9]</sup>。儿童青少年发生肥胖概率显著增加,与睡眠有关。一个关于中国8760名6~18岁城市青少年横断面研究表明,睡眠时间与肥胖之间存在关联,且与年龄和性别均相关<sup>[10]</sup>。该研究发现肥胖的患病率总体是8.4%(男生9.8%和女生5.7%)。在校正了年龄,饮食和身体活动及久坐行为后,睡眠时间少于7 h发生肥胖的风险在男生中是0.70(95%CI 0.69~0.72),女生中为1.73(95%CI 1.71~1.74)。按年龄分层,6~12岁男孩睡眠时间小于7 h者对比于睡眠时间大于9 h

者,肥胖发生的风险是 0.60(95%CI 0.55~0.66);相比之下,男孩年龄在 13~18 岁其肥胖发生风险为 1.33(95%CI: 1.30~1.37)。睡眠时间不足会是增加女孩和 13~18 岁男孩发生肥胖的风险,反而会降低 6~12 岁男孩发生肥胖的概率。因此,年龄和性别应视为短睡眠对肥胖的影响具体特点。一项 2008 年的 Meta 分析指出,儿童年龄小于 10 岁且睡眠时间短,发生超重或肥胖的风险是那些睡眠时间较长孩子的 58%<sup>[11]</sup>。有学者研究发现,如果试验人群每晚睡觉 4 h 连续 2 d,这会增加他们饥饿感和食欲,尤其是对碳水化合物含量高的食品,如甜食和咸味小吃的需求<sup>[12]</sup>。因此,应该更加关注不同年龄段及性别的儿童睡眠时间,分析其原因给予切实可行的建议。

## 2 睡眠与糖尿病关系

睡眠不足参与下丘脑-垂体-肾上腺系统活化的应答。睡眠不足激活下丘脑-垂体-肾上腺系统,下丘脑释放肾上腺皮质激素,作用于垂体,刺激垂体释放肾上腺皮质激素,进而导致肾上腺分泌更多的皮质醇和儿茶酚胺。此外,睡眠时间短影响了食欲调节激素的分泌和食欲行为,从而导致肥胖的增加和胰岛素抵抗<sup>[13]</sup>。睡眠剥夺引起反调节激素如皮质醇增加及交感神经系统活性的增强,这两者均会引起胰岛素抵抗<sup>[14-16]</sup>。总之,睡眠不足引起体内皮质醇水平增加,加剧睡眠障碍。皮质醇水平越高,胰岛素抵抗加重,引起糖代谢紊乱,从而诱发糖尿病<sup>[17-18]</sup>。

众多研究表明,睡眠时间和睡眠质量可引起胰岛素敏感性降低和葡萄糖量降低。其中睡眠时间短,质量差均会引起胰岛素敏感性和葡萄糖耐量的下降<sup>[19-21]</sup>。流行病学调查表明,慢性部分睡眠不足及睡眠质量差会增加 2 型糖尿病发病风险。

**2.1 睡眠与胰岛素抵抗** 胰岛素抵抗是一个公认的 2 型糖尿病危险因素。加拿大魁北克家系研究发现,与每晚睡眠时间 7~8 h 相比,睡眠时间为 5~6 h 或 9~10 h 的人群有着较高的空腹胰岛素水平及胰岛素抵抗指数,且在睡眠时间短的人群中其表现更为显著<sup>[22]</sup>。希腊一项平均年龄 9~13 岁儿童为对象的研究发现<sup>[23]</sup>,不良的生活方式如:长时间使用电子产品,摄入更多的含糖饮料会导致睡眠时间缩短以及睡眠时间的减少与胰岛素抵抗呈正相关。此外,Matthews 等<sup>[24]</sup>通过 245 名非裔美国青少年的研究中发现即使在校正年龄、种族、性别、体质量指数这些变量后,其胰岛素抵抗仅与睡眠时间不足存在相关性,与长时间的睡眠无关。大量流行病学调查显示,睡眠时间与糖尿病的相关性存在性别差异。有研究仅在男性中发现存在相关性,而在女性中未见其统计学意义<sup>[12]</sup>。但也有研究显示此种相关性仅见于女性人群<sup>[25]</sup>。然而,来自加拿大魁北克家系研究发现,不论是在男性还是女性中,睡眠时间短与糖耐量受损及 2 型糖尿病患病率均显著相关<sup>[22]</sup>。因此睡眠持续时间减少与 2 型糖尿病的相关性是否存在性别差异仍需更多研究证据。

另一项关于 1 494 名中国农村成年人的横断面研究发现,女性睡眠时间不足与胰岛素抵抗存在相关性( $P=0.003$ ),虽然在校正体质量指数或躯干部体脂百分比后相关性存在减弱趋势( $P=0.013$  和  $P=0.026$ ),但差异仍具有统计学意义。由此得出,女性睡眠时间不足与胰岛素抵抗独立相关,然而这种联系并未在男性中发现<sup>[26]</sup>。但是在一项为期 1 周的限制睡眠研究中,先保证受试者有充足睡眠,共 5 d 且睡眠时间为 10 h/d,然后进行 7 d 的每天睡眠 5 h,最后发现这些健康男性的胰岛素敏感性均下降<sup>[20]</sup>。男性人群睡眠时间与胰岛素抵抗关系有待进一步研究。

**2.2 睡眠与糖代谢异常** 糖代谢异常主要包括空腹血糖受损和糖调节异常,均是 2 型糖尿病的危险因素。一项包含 15 145 名 18~75 岁中国成年人睡眠时间的横断面调查显示睡眠不足 6 h 的人与睡眠时间达到 6~8 h 的人比较,其空腹血糖明显受损<sup>[27]</sup>。随后的随机交叉试验证实了睡眠不足对糖代谢的慢性影响,研究者让 11 名超体质量的健康中年人连续 2 周睡眠 5.5 h,2 周后睡眠 8.5 h,最后发现睡眠不足与糖耐量减低相关<sup>[28]</sup>。

## 3 睡眠与心血管疾病

睡眠时由于自主神经活动、交感神经兴奋等,这就引起血压变化、激素分泌和输出的变化,在临床上主要表现为冠心病、突发性高血压、变异型心绞痛、心力衰竭、急性心肌梗死等甚至引起猝死。而睡眠时间减少不仅与 2 型糖尿病相关,且也会增加其心血管事件发生风险。

**3.1 睡眠与高血压** 前瞻性流行病学研究探讨了心血管与睡眠时间的关系。美国全国健康和营养调查(NHAES)<sup>[29]</sup>研究发现,在校正潜在的混杂因素后,每晚睡眠时间小于或等于 5 h 的人与每晚睡眠时间 7~8 h 的人群相比,高血压发病率的风险增加( $OR=1.32, 95\%CI 1.02\sim 1.71$ )。一项关于英国 50 岁以上人群的随访 4 年的队列研究结果表明,调整变量影响变量后,睡眠不足会增加人群高血压的发病率,男性(发生风险是 1.73(95%CI 1.08~2.76)和女性发生风险是 1.44(95%CI 1.00~2.07)<sup>[30]</sup>。根据年龄分层分析发现,年龄小于 60 岁人群中睡眠不足预测其高血压发病率,男性发生风险是 2.27(95%CI 1.01~5.11)和女性发生风险是 2.10(95%CI 1.08~4.09),不包括老年人。

另一项日本横断面研究指出,睡眠时间少于 6 h 的日本男性收缩压和舒张压均显著高于睡眠时间为 7 h 人群,且前者高血压患病风险是后者的 1.43 倍,睡眠是心血管疾病的独立危险因素<sup>[31]</sup>。

**3.2 睡眠与心血管事件** 研究数据表明睡眠时间短与血管损伤相关联。一项来自于芝加哥的 CARDIA 队列研究采用活动记录仪记录受试人群的睡眠时间,CT 扫描的得出冠状动脉钙化程度,结果发现睡眠时间短的人群其 5 年内的冠状动脉钙化发生率更高<sup>[32]</sup>。有学者根据是否有糖尿病及以睡眠时间 7.5 h 为界,将 1 255 例高血压患者分为 4 组,发现同时患有糖尿病及睡眠时间减少组心血管事件发生率和严重心血管事件发生率明显增加(风险比  $HR=2.47, 95\%CI 1.37\sim 4.43, P=0.003$ ;  $HR=2.27, 95\%CI 1.17\sim 4.42, P=0.015$ )<sup>[33]</sup>。一项包含 24 个队列研究 Meta 分析发现随访时间超过 3 年的 474 684 名受试人群中,睡眠时间短发生冠心病死亡( $RR=1.48, 95\%CI 1.22\sim 1.80, P<0.0001$ )或卒中( $RR=1.15, 95\%CI 1.00\sim 1.31, P=0.047$ )的风险更大<sup>[34]</sup>。研究数据表明睡眠时间短与血管损伤相关联。另一项包括 25 025 名参与者的研究发现自我报告睡眠时间与心血管疾病病死率呈“U”型关系,且睡眠时间是女性发生心血管死亡的独立危险因素<sup>[35]</sup>。睡眠小于 5 h 或者大于 10 h 发生心血管死亡危险最大。也有研究表明将年龄分层,睡眠时间长与心血管疾病发生有关,与短时间睡眠无关<sup>[36]</sup>。睡眠时间长短及人群性别在心血管疾病发生还需要进一步探索。

## 4 结 语

睡眠是人体的一项非常重要的生理过程,越来越多的研究表明睡眠不足可影响糖代谢,出现糖耐量受损,以及瘦素、饥饿激素等代谢激素分泌异常,使食欲亢进,耗能减少,体质量增

加。最新的研究表明,睡眠疗法能够改善脑功能,在癔症、疑病症、美尼尔综合征治疗方面取得了非常好的效果,这样的—个成果使得睡眠疗法在肥胖、糖尿病及心血管疾病方面的预防和治疗成为可能<sup>[37]</sup>。

不断增加的社会和职业压力已经导致平均睡眠时间的缩短,同时疾病的发生也加剧了人们睡眠时间的减少。临床调查显示,由于多种原因,无论儿童,成年人或是老人均未达到国际睡眠组织推荐的睡眠时间<sup>[38-40]</sup>。另外,由于人们对睡眠习惯的忽视,更加剧了睡眠不足的状况。因而,睡眠作为一项可以改变的生活方式,通过调查问卷了解人群的睡眠情况,并对其进行合理的改善,对实现患者肥胖、糖尿病及心血管疾病的预防和控制具有重要的意义。

#### 参考文献

- [1] Ohayon MM, Zully J. Correlates of global sleep dissatisfaction in the German population[J]. *Sleep*, 2001, 24(7): 780-787.
- [2] Luo JF, Zhu GX, Zhao QH, et al. Prevalence and risk factors of poor sleep quality among Chinese elderly in an urban community: results from the Shanghai aging study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81261.
- [3] Rangaraj VR, Knutson KL. Association between sleep deficiency and cardiometabolic disease: implications for health disparities[J]. *Sleep Med*, 2016, 18(18): 19-35.
- [4] Vasudevan AR, Ballantyne CM. Cardiometabolic risk assessment: an approach to the prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus[J]. *Clin Cornerstone*, 2005, 7(2/3): 7-16.
- [5] Chaput JP, Despres JP, Bouchard CA. The association between sleep duration and weight gain in adults: A 6-year prospective study from the Quebec Family Study [J]. *Sleep*, 2008, 31(4): 517-523.
- [6] Chaput JP, Lambert M, Gray-Donald K, et al. Short sleep duration is independently associated with overweight and obesity in Quebec children[J]. *Can J Public Health*, 2011, 102(5): 369-374.
- [7] Gangwisch JE. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism[J]. *Obesity Reviews*, 2009, 10(2): 37-45.
- [8] Hirshkowitz M, Whiton K, Albert S M, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary [J]. *Sleep Health*, 2015, 1(1): 40-43.
- [9] Taylor AM, Peeters PH, Norat T, et al. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents[J]. *Int J Pediatr Obes*, 2010, 5(3): 202-213.
- [10] Cao MQ, Zhu YN, He BT, et al. Association between sleep duration and obesity is age- and gender-dependent in Chinese urban children aged 6~18 years: a cross-sectional study[J]. *BMC Public Health*, 2015(15): 1029.
- [11] Chen XL, Beydoun MA, Wang YF. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis[J]. *Obesity*, 2008, 16(2): 265-274.
- [12] Cho-Rong K, Song YM, Jin-Young S, et al. Association between Sleep Duration and Impaired Fasting Glucose in Korean Adults; Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012[J]. *Korean J Fam Med*, 2016, 37(1): 51-56.
- [13] Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function[J]. *Horm Res*, 2007, 67(1): 2-9.
- [14] Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(11): 846-850.
- [15] Knutson KL, Spiegel K, Penev P, et al. The metabolic consequences of sleep deprivation[J]. *Sleep Med Rev*, 2007, 11(3): 163-178.
- [16] Spiegel K, Knutson K, Leproult R, et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes [J]. *J Appl Physiol*(1985), 2005, 99(5): 2008-2019.
- [17] Plat L, Byrne MM, Sturis J, et al. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1996, 270(1): E36-E42.
- [18] Plat L, Leproult R, L'Hermitte-Baleriaux M, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(9): 3082-3092.
- [19] Reutrakul S, Siwasaranond N, Nimitphong H, et al. Relationships among sleep timing, sleep duration and glycemic control in Type 2 diabetes in Thailand [J]. *Chronobiol Int*, 2015, 32(10): 1469-1476.
- [20] Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, et al. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men[J]. *Diabetes*, 2010, 59(9): 2126-2133.
- [21] Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects[J]. *Chest*, 2010, 137(1): 95-101.
- [22] Chaput JP, Després JP, Bouchard C, et al. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2298-2304.
- [23] Androustos O, Moschonis G, Mavrogianni C, et al. Identification of lifestyle patterns, including sleep deprivation, associated with insulin resistance in children: the Healthy Growth Study[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(3): 344-349.
- [24] Matthews KA, Dahl RE, Owens JF, et al. Sleep duration and insulin resistance in healthy black and white adolescents[J]. *Sleep*, 2012, 35(10): 1353-1358.
- [25] Tuomilehto H, Peltonen M, Partinen M, et al. Sleep duration is associated with an increased risk for the prevalence of type 2 diabetes in middle-aged women - The FIN-D2D survey[J]. *Sleep Med*, 2008, 9(3): 221-227.
- [26] Liu R, Zee PC, Chervin RD, et al. Short sleep duration is associated with insulin resistance Independent of adiposity in Chinese adult twins[J]. *Sleep Med*, 2011, 12(9): 914-919.

- [27] Lou PA, Chen P, Lei Z, et al. Interaction of sleep quality and sleep duration on impaired fasting glucose: a population-based cross-sectional survey in China[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(3): e004436.
- [28] Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial JA. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9): 3242-3250.
- [29] Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study[J]. *Sleep*, 2006, 29(8): 1009-1014.
- [30] Jackowska M, Steptoe A. Sleep and future cardiovascular risk: prospective analysis from the English Longitudinal Study of Ageing[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(6): 768-774.
- [31] Satoh H, Nishihira J, Wada T, et al. The relation between habitual sleep duration and blood pressure values in Japanese male subjects[J]. *Environ Health Prev Med*, 2013, 18(3): 215-220.
- [32] King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, et al. Short sleep duration and incident coronary artery calcification[J]. *JAMA*, 2008, 300(24): 2859-2866.
- [33] Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa S, et al. Short sleep duration and type 2 diabetes enhance the risk of cardiovascular events in hypertensive patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3): 518-523.
- [34] Cappuccio FP, Cooper D, D'elia L, et al. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(12): 1484-1492.
- [35] Kronholm E, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Self-reported sleep duration, all-cause mortality, cardiovascular mortality and morbidity in Finland[J]. *Sleep Med*, 2011, 12(3): 215-221.
- [36] Gianfagna F, Veronesi G, Bertu LA, et al. Influence of sleep disturbances on age at onset and long-term incidence of major cardiovascular events: the MONICA-Brianza and PAMELA cohort studies[J]. *Sleep Med*, 2016, 21(2): 126-132.
- [37] Beer AM. Naturopathy consultation. How do you strengthen the immune response? [J]. *MMW Fortschr Med*, 2013, 155(20): 24.
- [38] Li SH, Zhu SK, Jin XM, et al. Risk factors associated with short sleep duration among Chinese school-aged children[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(9): 907-916.
- [39] Cespedes EM, Gillman MW, Kleinman KA, et al. Television viewing, bedroom television, and sleep duration from infancy to Mid-Childhood[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(5): E1163-E1171.
- [40] Hale L, Guan S. Screen time and sleep among school-aged children and adolescents: A systematic literature review[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 21(1): 50-58.

(收稿日期: 2017-02-26 修回日期: 2017-04-14)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.24.040

## CD200/CD200 受体与炎症性肠病肠道免疫的研究进展

巫莉莎<sup>1</sup>综述, 李明松<sup>1</sup>, 白雪峰<sup>2</sup>, 智发朝<sup>1△</sup> 审校

(1. 南方医科大学南方医院消化内科, 广州 510515; 2. 美国俄亥俄州立大学病理部, 俄亥俄州哥伦布 43210)

[关键词] CD200; CD200R; 炎症性肠病; 肠道免疫

[中图法分类号] R574.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)24-3433-03

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),是西方国家常见的一种胃肠道慢性非特异性炎症性疾病,近年来发病率在中国呈上升趋势。IBD是由基因易感性、环境因素、肠道菌群失调、黏膜破坏及肠道免疫紊乱等多重因素造成的,其中,肠道免疫系统的失调在IBD的发生及发展中起重要作用<sup>[1]</sup>。CD200广泛分布于肠道内皮组织,同时CD200受体(CD200 receptor, CD200R)也在肠道免疫细胞如巨噬细胞、T细胞等表面上表达,CD200与CD200R结合后将下调免疫细胞的功能,减少炎症反应。本文将概述CD200/CD200R对肠道免疫系统的影响,为临床治疗IBD提供参考作用。

### 1 肠道免疫与IBD

1.1 获得性免疫与IBD 肠道免疫系统主要分为固有免疫系统和获得性免疫系统,其中获得性免疫紊乱在IBD发生与发

展中起主导作用。IBD主要由T细胞介导的免疫反应类型所致,其免疫反应类型及相关的细胞因子在CD和UC中有所区别,CD主要为Th1细胞介导的免疫反应,其相关细胞因子为干扰素(IFN)- $\gamma$ 、白细胞介素(IL)-12等<sup>[2]</sup>。此外,Th17也被证实与CD有密切的联系,其相关细胞因子IL-17和IL-22在CD患者血清中显著增高<sup>[3]</sup>。UC主要为类Th2的免疫反应,其相关细胞因子IL-5和IL-13在UC患者中增高<sup>[2]</sup>。另外,还有一群表达特异性转录因子FoxP3的调节性T细胞,能分泌IL-10和轻化生长因子(TGF)- $\beta$ ,抑制其他效应性T细胞的增殖和功能,它的减少或功能减弱也是引发IBD的重要原因<sup>[4]</sup>。

1.2 固有免疫与IBD 越来越多的研究证实了肠道固有免疫系统与IBD发病密切相关。肠道固有免疫细胞包括肠道常驻巨噬细胞、树突细胞、中性粒细胞等,它们数量庞大,具有吞噬病原菌、修复肠道黏膜及维持免疫耐受的功能<sup>[2]</sup>。巨噬细胞与树突细胞的异常反应参与了IBD的发病机制,IBD患者肠道的