

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.034

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191009.1032.010.html>(2019-10-09)

## 自噬与炎症性肠病药物治疗的研究进展\*

许琳综述, 缪应雷<sup>△</sup>审校

(昆明医科大学第一附属医院消化内科 650032)

**[摘要]** 自噬是机体实现物质再循环、维持细胞代谢平衡及内稳态的过程。自噬参与细胞内多种重要功能的调节,其作用机制复杂,涉及多种信号通路和免疫反应的调节。炎症性肠病(IBD)是一类肠道慢性炎症性疾病,该病易反复,治疗费用高,目前尚无彻底根治的方法,给社会和家庭造成了极大经济负担。药物治疗是 IBD 治疗的主要手段,但 IBD 的药物治疗作用机制不清,部分药物不良反应较大,很大程度地限制了 IBD 的治疗。随着自噬研究的深入,发现 IBD 的发生与自噬关系密切。自噬调节异常可增加 IBD 患者的临床易感性,部分 IBD 的治疗药物参与了自噬调节,IBD 药物疗效的发挥可能通过自噬调控来实现,调节自噬有望成为 IBD 治疗的新靶点。本文就近年来 IBD 与自噬的关系及自噬相关的 IBD 药物治疗新进展进行综述。

**[关键词]** 自噬;炎症性肠病;药物疗法;研究进展

**[中图分类号]** R574.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0494-05

## Study advances in autophagy and drug therapy of inflammatory bowel disease\*

XU Lin, MIAO Yinglei<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** Autophagy is a process in which the body recycles the materials, maintains the balance of cell metabolism and homeostasis. Autophagy is involved in the regulation of many important functions in cells, and its mechanism is complex, involving in the regulation of many signaling pathways and immune responses. Inflammatory bowel disease (IBD) is a kind of chronic intestinal inflammatory disease, which is easy to recur with high treatment cost, at present, there is no radical cure method, which causes great economic burden to the society and families. The drug therapy is the main means of IBD therapy, but the mechanism of IBD drug therapy is unclear, and the side effects of some drugs are large, which greatly limit the treatment of IBD. With the deepening of autophagy research, it is found that the occurrence of IBD is closely related to autophagy. The abnormal autophagy regulation increases the clinical susceptibility of IBD patients. Some IBD drugs are involved in autophagy regulation. All of these suggest that the efficacy of IBD drugs may relate to autophagy regulation, and the regulation of autophagy is expected to be a new target for IBD treatment. Therefore this paper reviews the relationship between IBD and autophagy as well as the new progress in autophagy related IBD drug therapy.

**[Key words]** autophagy; inflammatory bowel disease; drug therapy; research progress

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类缓解与复发交替的肠道慢性炎症性疾病,其主要包括克罗恩病、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)及未定型的 IBD。该病易反复,治疗费用大,且目前尚无彻底根治的方法,给社会和家庭造成了极大

经济负担。现有的治疗 IBD 的药物包括:糖皮质激素、氨基水杨酸制剂、硫嘌呤类、免疫抑制剂和生物制剂几类。随着美国克罗恩与结肠炎基金会(The Crohn's and Colitis Foundation of America, CCF)优化药物治疗方案的提出,分层、个体化治疗 IBD 的

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660100,81670501);云南省运用基础研究重点项目(2016FA033);云南省卫生和计划生育委员会医学领军人才项目(L-201607);云南省科技厅消化系统疾病多学科诊治创新团队项目(2017HC005);昆明医科大学消化疾病科技创新团队项目(CXTD201611)。作者简介:许琳(1992—),住院医师 硕士,主要从事炎症性肠病的诊治研究。△ 通信作者,E-mail:miaoyinglei@yeah.net。

观念更加深入人心<sup>[1]</sup>。为改善现有药物的疗效、减少不良反应的发生及更有针对性的治疗,就需要深入了解这些药物在 IBD 治疗中的具体作用机制。全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)研究表明,多个克罗恩病的易感基因位点与自噬缺陷存在相关性<sup>[2]</sup>,查阅文献发现治疗 IBD 的部分药物也作用于自噬,提示 IBD 药物疗效的发挥可能通过自噬调控来实现<sup>[3]</sup>。因此,本文就自噬与 IBD 的关系研究进行阐述,并对自噬相关的 IBD 药物治疗新进展进行总结,以为 IBD 的治疗研究提供新思路。

## 1 自噬

自噬是一种机体降解过多蛋白质及损坏、衰老的细胞器,以此实现机体物质的再循环、维持细胞代谢平衡及内稳态的过程。自噬参与细胞内多种重要功能的调节,包括细胞生长、分化、存活、衰老及免疫反应,因此,自噬调节异常与多种疾病相关。自噬包括巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬 3 种类型,其中以巨自噬研究较多,本文的自噬即指巨自噬。

激活自噬的因素有很多,包括饥饿、低氧、感染和应激等。与自噬相关的主要信号通路有:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mammalian target of rapamycin, mTORC1)、B 细胞淋巴瘤/白血病基因-2(B cell lymphoma/leukemia gene 2, Bcl-2)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),其中 mTORC1 在抑制自噬中发挥着重要作用,磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)及迅速加速纤维肉瘤蛋白(rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)/丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen activated extracellular signal regulated kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)等信号通路能通过对 mTORC1 的激活而发挥抑制自噬的作用<sup>[4]</sup>。Bcl-2 与 Beclin1 结合形成的蛋白复合体能够抗凋亡、抑制自噬;而在应激条件下, c-Jun 氨基末端蛋白激酶-1(c-JunN-terminalkinase, JNK-1)介导 Bcl-2 发生磷酸化,诱发 Beclin1-Bcl-2 复合体解离进而激活自噬;因此, Bcl-2 磷酸化在机体自噬和凋亡中起着“开关”的作用,以此来防止外界长时间应激刺激给邻近细胞带来的损伤<sup>[5]</sup>。相反地,细胞内增加的 ATP 能激活 AMPK,而 AMPK 能抑制 mTOR 的活动进而激活自噬<sup>[6]</sup>。

## 2 自噬与 IBD 的发生

自噬在免疫调节中起着多种作用,自噬异常常与多种疾病的发生相关,这些疾病包括神经退行性疾病、肥胖与糖尿病、慢性炎症性疾病、癌症、感染和衰

老等<sup>[7]</sup>。自噬在 IBD 的发病机制中也同样发挥着多重作用,了解这些发病机制将有助于 IBD 的优化治疗<sup>[8]</sup>。目前,IBD 的病因涉及环境、遗传、免疫及肠道菌群等多个方面,因此,本文将从 IBD 的病因入手阐述自噬与 IBD 的关系。

### 2.1 自噬基因多态性与 IBD

过去十多年的基因组学研究发现了自噬相关基因和克罗恩病的发生存在生物信息学联系,如核苷酸寡聚化结构域-2(Nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2)、自噬相关基因 16L1 (autophagy related 16 like 1, Atg16L)、免疫相关 p47 鸟嘌呤三磷酸酶(immunityrelated p47 guanosine triphosphatase, IRGM)等。其中 NOD2 属 NOD 样受体(NOD-like receptors, NLRs)蛋白家族,其功能类似为胞内细菌传感器,在肠道上皮细胞中参与细菌胞壁肽聚糖诱发自噬的过程<sup>[9]</sup>。NOD2 有 3 个变异体,包括 2 个错义突变和 1 个移码突变,这 3 个主要变体都与克罗恩病的发病机制明显相关<sup>[10]</sup>。T300A 是 Atg16L 基因的 1 个变异体,它在自噬体形成中起着重要作用,同时也被认为是克罗恩病的危险因素<sup>[11]</sup>。GWAS 研究显示,IRGM 的变体与克罗恩病相关,IRGM 的基因多态性增加了克罗恩病发生的风险<sup>[12]</sup>。大量研究显示这些基因的变异体可能在有害物质的清除功能障碍方面与克罗恩病的发生之间存在联系,包括抗原呈递障碍、前炎症因子的过量表达等都可能与克罗恩病的发病机制有关。此外,白细胞介素-23 受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)、X 连锁凋亡抑制因子(X-linked inhibitor of Apoptosis, XIAP)、富亮氨酸重复激酶-2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)、Unc-51 自噬激活激酶 1(Unc-51 like autophagy activating kinase-1, ULK1)、维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)、肌维管束相关蛋白 3(myotubularin related protein 3, MTMR3)都是与 IBD 相关的自噬基因变体、蛋白<sup>[2]</sup>。

### 2.2 自噬异常与免疫异常

正如前面所讨论的,基于基因组学的研究,发现自噬基因的多态性与 IBD 的相关,在这部分基因中有的基因能够相互作用且具有免疫相关性,提示自噬与免疫反应的各个阶段可能存在着一定联系。病原微生物诱导自噬的发生可能是始于 NOD2 和 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)的激活<sup>[13]</sup>。NOD2 能够募集自噬蛋白 Atg16L1 到细菌进入细胞质膜的位点,促进细胞内病原菌的自噬清除<sup>[14-15]</sup>。TLRs 是 I 型跨膜蛋白质,属于模式识别受体中的一类,TLRs 参与诱导自噬的发生,并且将自噬与固有免疫联系在一起<sup>[16]</sup>。目前,自噬相关基因 IRGM 在 IBD 中的作用还不清楚,但其可能影响了多种免疫反应过程,包括胸腺选择(thymic selection)、T 细胞稳态维持、肠道入侵细菌的直接清除或调节细胞死亡与肠道组织炎症<sup>[12]</sup>。IBD 的发生与抗原呈递缺陷之间存在明显关

系。对携带 NOD2 或 Atg16L1 变异体的克罗恩病患者进行研究,这类患者的树突状细胞表现出明显的主要组织相容性复合体 II 类分子(major histocompatibility complexes class II, MHC II)抗原呈递缺陷<sup>[14]</sup>。异常的自噬干扰了抗原呈递过程,在体外小鼠实验中,Atg7 缺陷的小鼠树突状细胞不能够刺激 CD4<sup>+</sup> T 细胞的激活<sup>[17]</sup>。这些研究表明,自噬功能缺陷影响了抗原呈递、T 细胞的激活等适应性免疫反应的不同阶段。

### 2.3 自噬异常与肠道菌群失调

近年来研究表明,肠道菌群失调与 IBD 的发生有关,其中黏附侵袭性大肠埃希菌(adherent-invasive escherichia coli, AIEC)为最受关注的 IBD 致病菌之一,其常定植于克罗恩病患者的回肠黏膜及损伤部位<sup>[18]</sup>。那么在 IBD 患者的病变组织中致病菌过度生长,这一现象是否与自噬异常引起细胞内细菌清除障碍相关,有学者证实了这一点,研究者发现与 Atg16L1 基因位点无变异的对照组相比,Atg16L1 基因位点出现风险变异体的克罗恩病患者末段回肠的病变组织中 3 种致病微生物群更为丰富,分别是大肠埃希菌属、类杆菌属和梭菌属<sup>[19]</sup>。在 NOD2 变异体的克罗恩病患者树突状细胞中也发现类似的 AIEC 自噬清除障碍<sup>[14]</sup>。与 Atg16L1 和 NOD2 基因位点类似,IRGM 表达的下降也会导致自噬抑制,从而引起 AIEC 细菌不受控制的复制增殖;另外,在克罗恩病患者的肠黏膜中,IRGM 的过量表达会干扰自噬体的成熟,同样有助于细胞内细菌的定植增殖<sup>[20]</sup>。

### 3 IBD 治疗药物的作用机制与自噬的关系

目前常用于 IBD 治疗的药物主要包括糖皮质激素类、氨基水杨酸制剂类、巯嘌呤类、免疫抑制剂类及生物制剂 5 类,这些药物治疗 IBD 的具体作用机制仍不完全清楚。虽然 IBD 治疗药物与自噬调节的关系在 IBD 患者中的研究较少,有学者对这些药物在其他疾病和不同的细胞类型中的作用作了研究,发现部分 IBD 治疗药物与自噬调节存在直接或间接的关联,这些药物的作用机制涉及 mTORC1、NF $\kappa$ B、Akt、ERK 等信号通路和免疫反应的不同阶段<sup>[21]</sup>。

糖皮质激素治疗 IBD 的同时也用于淋巴恶性肿瘤的治疗,研究表明激素能诱导未成熟的 T 淋巴细胞自噬,这种自噬出现与 mTORC1 的抑制有关<sup>[22]</sup>。另外,在老鼠恶性肿瘤模型中柳氮磺胺吡啶减少了自噬的发生,这可能是由于柳氮磺胺吡啶对 NF- $\kappa$ B 通路的抑制作用进而影响了自噬过程<sup>[23-24]</sup>。HAN 等<sup>[25]</sup>研究发现,在口腔鳞状癌细胞株研究中,柳氮磺胺吡啶能通过对 Akt 通路的抑制和 ERK 通路的激活诱导了自噬性细胞死亡。有研究表明,在老鼠的巨自噬过程中,TNF- $\alpha$  能增加线粒体自噬,而线粒体自噬则进一

步激活巨自噬,最终导致线粒体蛋白降解,并在巨自噬细胞表面通过 MHC I 呈递给 T 细胞<sup>[26]</sup>。这些关于 IBD 药物的研究虽然不能证明自噬与 IBD 的治疗之间存在直接关系,但从中能发现 IBD 药物功能的发挥似乎与自噬调节存在一定的联系。

### 4 自噬相关的 IBD 药物治疗进展

近年来,有研究显示自噬调节缺陷会增加 IBD 发生的风险,恢复/增强自噬调节可能成为新的药物治疗靶点而使 IBD 患者受益<sup>[7]</sup>。mTOR 信号通路是自噬激活反应中的关键步骤,因此,抑制 mTOR 激活可能作为一个潜在的治疗靶点。研究显示,两种 mTOR 抑制剂(雷帕霉素、依维莫司)在治疗难治性克罗恩病患者中表现出一定疗效<sup>[27]</sup>。最近研究发现,三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的肠炎小鼠在分别使用雷帕霉素、海藻糖和甜菜苷干预后,检测到三者均阻止了 TNBS 诱导的自噬流消减、减少了前炎症因子的表达,进而小鼠肠道炎症减轻、肠炎症状得到改善<sup>[28]</sup>。其中雷帕霉素和海藻糖,均属于 mTOR 依赖型自噬激活剂,甜菜苷则为一种天然生物抗氧化剂,能起到减轻氧化应激、调剂自噬的作用<sup>[28]</sup>。自噬也能够被天然的产物或化合物调控,近期研究表明褪黑素能通过活性氧-哺乳动物 STE20 样激酶 1(ROS-MST1)信号通路调节自噬,并能减轻葡聚糖硫酸钠(DSS)造模小鼠的肠道炎症,延长其生存期<sup>[29-30]</sup>。维生素 D 属于天然化合物,能通过调节 Atg16L1 和 NOD2 的表达来调控自噬反应,肠道的 VDR 减少将引起潘氏细胞功能异常、病原菌清除缺陷和肠道菌群失衡<sup>[31]</sup>。上述研究显示,适当的补给维生素 D 可能有益于 IBD 患者的治疗。

生物制剂常用于难治性或激素依赖的克罗恩病患者的治疗,抗 TNF- $\alpha$  治疗克罗恩病的主要机制是诱导 T 细胞的凋亡。研究发现,携带 ATG16L1 T300A 基因变体的 IBD 患者与阿达木单抗治疗之间存在相关性,即该类患者更需要阿达木单抗的治疗,该研究提示将 IBD 患者的基因组成分型或许有助于内科医生对个体化治疗方案的优化<sup>[32]</sup>。髓样细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)属于免疫球蛋白超家族成员,在炎症类疾病中 TREM-1 能激活炎症信号通路,引起多种炎症介质的分泌,扩大炎症反应。而 TREM-1 抑制剂通过恢复受损的自噬活动,可减轻了小鼠肠炎的严重程度,有望成为治疗 IBD 的新靶点<sup>[33]</sup>。

综上所述,自噬是机体维持细胞代谢平衡和内稳态的重要过程,其参与体内多种信号通路的调控及功能的发挥。自噬调节异常可能导致包括 IBD 在内的多种疾病发生。近年来,IBD 的发病率逐年上升,药物治疗虽是 IBD 缓解的主要手段,但 IBD 的药物疗效有限,部分难治病例仍然不能通过药物得到有效



控制,IBD 的治疗研究任重而道远。目前,深入研究 IBD 的发病机制、探寻新的治疗靶点是 IBD 研究的重要方向。自噬与 IBD 的发生关系密切,通过调节自噬能使肠道炎症得到改善,自噬调节可能成为 IBD 治疗的新靶点。自噬与 IBD 的具体作用机制及药物疗效的发挥与自噬的联系还需要进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] DENSON L A, LONG M D, MCGOVERN D P, et al. Challenges in IBD research: update on progress and prioritization of the CCFA's research agenda[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(4): 677-682.
- [2] IIDA T, ONODERA K, NAKASE H. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(11): 1944-1953.
- [3] 张婉萍, 裴贻颖, 徐红薇. 自噬在炎症性肠病中的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2019, 42(1): 83-86.
- [4] RASHID H O, YADAV R K, KIM H R, et al. ER stress: Autophagy induction, inhibition and selection[J]. *Autophagy*, 2015, 11(11): 1956-1977.
- [5] DECUYPERE J P, PARYS J B, BULTYNCK G. Regulation of the autophagic bcl-2/beclin 1 interaction[J]. *Cells*, 2012, 1(3): 284-312.
- [6] HINDUPUR S K, GONZÁLEZ A, HALL M N. The opposing actions of target of rapamycin and AMP-activated protein kinase in cell growth control[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(8): a019141.
- [7] DERETIC V, KLIONSKY D J. Autophagy and inflammation: a special review issue[J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 179-180.
- [8] EL-KHIDER F, MCDONALD C. Links of autophagy dysfunction to inflammatory bowel disease onset[J]. *Dig Dis*, 2016, 34(1/2): 27-34.
- [9] KAARNIRANTA K, TOKARZ P, KOSKELA A, et al. Autophagy regulates death of retinal pigment epithelium cells in age-related macular degeneration[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2017, 33(2): 113-128.
- [10] LIU J Z, ANDERSON C A. Genetic studies of Crohn's disease: Past, present and future[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(3): 373-386.
- [11] BOADA-ROMERO E, SERRAMITO-GÓMEZ I, SACRISTÁN, M P, et al. The T300A Crohn's disease risk polymorphism impairs function of the WD40 domain of ATG16L1[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11821.
- [12] RUFINI S, CICCACCI C, DI FUSCO D, et al. Autophagy and inflammatory bowel disease: Association between variants of the autophagy-related IRGM gene and susceptibility to Crohn's disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(9): 744-750.
- [13] SALEM M, SEIDELIN J B, EICKHARDT S, et al. Species-specific engagement of human nucleotide oligomerization domain 2 (NOD) 2 and Toll-like receptor (TLR) signalling upon intracellular bacterial infection: role of Crohn's associated NOD2 gene variants[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(3): 426-434.
- [14] COONEY R, BAKER J, BRAIN O, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation[J]. *Nat Med*, 2010, 16(1): 90-97.
- [15] TRAVASSOS L H, CARNEIRO L A, RAMJEET M, et al. Nod1 and nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(1): 55-67.
- [16] DERETIC V. Autophagy as an innate immunity paradigm: expanding the scope and repertoire of pattern recognition receptors[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(1): 21-31.
- [17] LIU E, VAN GROL J, SUBAUSTE C S. Atg5 but not Atg7 in dendritic cells enhances IL-2 and IFN- $\gamma$  production by Toxoplasma gondii-reactive CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Microbes Infect*, 2015, 17(4): 275-284.
- [18] MARTINEZ-MEDINA M, GARCIA-GIL L J. Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: an update on adherent invasive escherichia coli pathogenicity[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(3): 213-227.
- [19] SADABAD M S, REGELING A, DE GOFFAU M C, et al. The ATG16L1-T300A allele impairs clearance of pathosymbionts in the inflamed ileal mucosa of Crohn's disease patients[J]. *Gut*, 2015, 64(10): 1546-1552.
- [20] BREST P, LAPAQUETTE P, SOUIDI M, et al. A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(3): 242-245.

- [21] HOOPER K M, BARLOW P G, STEVENS C, et al. Inflammatory bowel disease drugs: a focus on autophagy [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11 (1): 118-127.
- [22] HARR M W, MCCOLL K S, ZHONG F, et al. Glucocorticoids downregulate Fyn and inhibit IP(3)-mediated Calcium signaling to promote autophagy in T lymphocytes [J]. *Autophagy*, 2010, 6(7): 912-921.
- [23] CHACON-CABRERA A, FERMOSELLE C, URT REGER A J, et al. Pharmacological strategies in lung Cancer-Induced cachexia: effects on muscle proteolysis, autophagy, structure, and weakness [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11): 1660-1672.
- [24] SALMINEN A, HYTTINEN J M T, KAUPPINEN A, et al. Context-Dependent Regulation of Autophagy by IKK-NF- $\kappa$ B Signaling: Impact on the Aging Process [J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 849541.
- [25] HAN H Y, KIM H, JEONG S H, et al. Sulfasalazine induces autophagic cell death in oral cancer cells via Akt and ERK pathways [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15 (16): 6939-6944.
- [26] BELL C, ENGLISH L, BOULAIS J, et al. Quantitative proteomics reveals the induction of mitophagy in tumor necrosis factor- $\alpha$ -activated (TNF $\alpha$ ) macrophages [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12 (9): 2394-2407.
- [27] MUTALIB M, BORRELLI O, BLACKSTOCK S A, et al. The use of sirolimus (rapamycin) in the management of refractory inflammatory bowel disease in children [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(12): 1730-1734.
- [28] MACIAS-CEJA D C, COSÍN-ROGER J, ORTIZ-MASIÁ D, et al. Stimulation of autophagy prevents intestinal mucosal inflammation and ameliorates murine colitis [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(15): 2501-2511.
- [29] SHI L, LIANG F, ZHENG J, et al. Melatonin regulates apoptosis and autophagy via ROS-MST1 pathway in subarachnoid hemorrhage [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 93.
- [30] PARK Y S, CHUNG S H, LEE S K, et al. Melatonin improves experimental colitis with sleep deprivation [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35 (4): 979-986.
- [31] SUN J. VDR/vitamin D receptor regulates autophagic activity through ATG16L1 [J]. *Autophagy*, 2016, 12(6): 1057-1058.
- [32] NUIJ V A, PEPPELENBOSCH M P, VAN D J, et al. Genetic polymorphism in ATG16L1 gene is associated with adalimumab use in inflammatory bowel disease [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 248.
- [33] KÖKTEN T, GIBOT S, LEPAGE P, et al. TREM1 inhibition restores impaired autophagy activity and reduces colitis in mice [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(2): 230-244.

(收稿日期: 2019-05-16 修回日期: 2019-09-30)

(上接第 493 页)

- [28] ADAM Z, REHAK Z, KOUKALOVA R, et al. Lenalidomide induced therapeutic response in a patient with aggressive multi-system Langerhans cell histiocytosis resistant to 2-chloro-deoxyadenosine and early relapsing after high-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Vnitr Lek*, 2012, 58(1): 62-71.
- [29] HERITIER S, HELIAS-RODZEWICZ Z, LAPILLONNE H, et al. Circulating cell free RAFV600E as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(3): 457-467.
- [30] KUDO K, OHGA S, MORIMOTO A, et al. Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(5): 901-906.
- [31] VEYS P A, NANDURI V, BAKER K S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5): 711-718.
- [32] JUN Y, QUAN Q M, BIN W, et al. Haploidentical parental hematopoietic stem cell transplantation in pediatric refractory Langerhans cell histiocytosis [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18(4): 124-129.

(收稿日期: 2019-05-10 修回日期: 2019-09-24)