

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220331.1730.007.html\(2022-04-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220331.1730.007.html(2022-04-01))

阑尾切除对自身免疫性疾病的影响*

俞 洁 综述, 韩 兵[△] 审校

(上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科 200011)

[摘要] 阑尾富含淋巴组织,一直以来被认为有其独特的免疫功能。近年来越来越多的研究表明,在阑尾切除后,人体一些自身免疫性疾病的发病风险有明显的改变,这可能与阑尾切除术后人体免疫功能的变化和肠道微生物组成发生改变有关。本研究从肠道免疫和肠道菌群的角度对阑尾及阑尾切除后相关疾病的发生和发展进行总结,发现阑尾切除主要是通过影响分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)的产生、调节性 T 淋巴细胞的数量及微生物的组成,进而影响了自身免疫性疾病的发病风险。

[关键词] 阑尾;肠道免疫;肠道菌群;自身免疫性疾病;免疫功能

[中图分类号] R656.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)15-2668-05

Influence of appendectomy on autoimmune diseases*

YU Jie, HAN Bing[△]

(Department of Endocrinology, Affiliated Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China)

[Abstract] The appendix is rich in lymphoid tissue and has been seen as an unique immunological organ. In recent years, more and more studies have shown that the onset risk of some autoimmune diseases after appendectomy has obvious change, which could be related with the human body immunological function changes and alterations of intestinal microbiologic composition after appendectomy. This article summaries the occurrence and development of related diseases after appendectomy from the angles of intestinal immunity and intestinal flora, and find that appendectomy may influence the onset risk of autoimmune diseases through affecting the generation of secretory immunoglobulin A (sIgA), number of regulatory T cells and microbial composition.

[Key words] appendix; intestinal immunity; intestinal flora; autoimmune diseases; immunologic function

阑尾是位于盲肠后内侧壁的狭窄细长状盲管^[1],由黏膜、黏膜下层和肌层组成^[2]。长久以来,阑尾被认为是人类在进化过程中遗留的冗余器官^[3],但近年来的免疫学研究表明,阑尾富含淋巴组织,也是分泌型免疫球蛋白(secretory immunoglobulin, sIg) A 产生的主要部位^[1],在结构上是高度免疫的器官^[2]。阑尾位于小肠和大肠之间,作为共生细菌库^[2],阑尾的肠道菌群与其免疫功能相互作用^[4]。有研究提出,益生菌可能协同阑尾的生物膜及淋巴组织,共同参与维持肠道内环境的稳态^[2]。由于细菌感染或淋巴滤泡大量增生诱发阑尾炎时,阑尾切除为常见的治疗方法,可以达到根治的效果,但近年来越来越多的研究表明,阑尾切除后人体一些自身免疫性疾病的发病风险改变,本研究将对阑尾本身及阑尾切除后人体的免疫功能所受到的影响进行综述。

1 阑 尾

1.1 阑尾是免疫器官

人类阑尾是一个次级淋巴器官,包含致密淋巴组织。婴幼儿和年轻人的阑尾中有较高水平的淋巴组织,老年人体内阑尾淋巴组织则明显减少^[5]。阑尾上皮由肠上皮细胞、杯状细胞和上皮内淋巴细胞组成^[6]。与结肠相比,阑尾含有丰富的 T、B 淋巴细胞,对肠道共生菌有很高的免疫应答性^[6]。阑尾的上皮内淋巴细胞多由 CD8⁺ 调节性 T 细胞组成^[4],穹窿上皮存在微皱褶细胞、B 细胞和 T 细胞,肠隐窝有分泌抗菌肽的 Paneth 细胞。微皱褶细胞可以摄取和转移腔内的抗原,并将其呈递给树突状细胞/巨噬细胞,以启动免疫反应^[7]。阑尾的黏膜下层存在许多淋巴滤泡,这些滤泡组织类似于小肠的 Peyer's 淋巴结,在结肠中并不存在^[4]。阑尾还有丰富的 CD3⁺ NK1.1⁺ 自然杀伤 T(natural killer T cell, NKT) 细胞,它们在激活后迅速产生趋化因子和细胞因子参与免疫反应^[4,8]。

阑尾淋巴细胞丰度较高的原因可能和 CC 趋化因子配体(ccchemokine ligand, CCL)21 有关,CCL21 是

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81670717)。 作者简介:俞洁(1995—),在读硕士研究生,主要从事甲状腺疾病的临床与科研工作。

[△] 通信作者, E-mail: hanbing1423@163.com。

一种存在于高内皮静脉管腔面和滤泡旁淋巴管内皮细胞表面的趋化因子,它可以通过和趋化因子受体7(chemokine receptor 7,CCR7)结合,促进阑尾淋巴组织对T、B淋巴细胞的募集,并促进活化的树突状细胞迁移回淋巴结^[4]。

此外,阑尾还是产生免疫球蛋白(immunoglobulin,Ig)A的主要部位。IgA是胃肠道淋巴组织中最主要的免疫球蛋白^[9],它可以与病原微生物和毒素以高亲和力结合促进其清除,也可以与共生菌群结合调节菌群的大小和细菌组成^[1]。与黏膜表面的其他同型抗体相比,IgA丰富的蛋白酶环境使其拥有更好的结构弹性和功能活性^[10]。IgA可以参与微生物群的正反馈通路,促进Peyer's淋巴结对细菌的吸收,从而诱导抗原特异性IgA的产生^[11]。在IgA缺陷患者的鼻黏膜中,sIgM和sIgD合成细胞数量增加,但患者由于IgA的缺乏常发展为各种程度的反复性上呼吸道感染^[1,12],有症状的IgA缺乏患者大多发展为肺部感染、过敏、胃肠道疾病和自身免疫性疾病^[1,13]。

1.2 阑尾富含肠道菌群

阑尾位于小肠和大肠之间,是一个末端封闭的狭窄管道,特殊的位置使阑尾可以保护管腔内的微生物免受排泄物的污染,降低了病原体的侵袭力度^[1]。在人体,细菌移位发生在阑尾淋巴组织的发育过程中^[14]。阑尾的微生物组成具有相当大的个体性和多样性,总体上阑尾约有15个菌门,厚壁菌门为主要的优势菌,其他的菌群包括变形杆菌、类杆菌、放线菌和梭形杆菌等^[15]。阑尾的微生物组成与直肠类似,但某些种类的菌群比直肠更丰富^[1]。正常阑尾中的梭杆菌、晒单胞菌和消化链球菌的类别比直肠中更丰富^[16]。阑尾含有大量的有益菌,包括类杆菌属、乳杆菌属和双歧杆菌属,这些细菌可能会作为肠道内菌群再补充的储存库^[15]。阑尾还存在一些通常不被认为是肠道常驻微生物的菌群,例如栖热链球菌、螺旋藻和氯杆菌。链球菌相关微生物多数与极端环境有关,这表明阑尾内存在环境抵抗型微生物^[15]。

人体内生物膜在阑尾中最为丰富,在结肠末端大量减少^[17]。生物膜由与管腔直接接触的黏蛋白和黏液基质中的共生肠道菌群构成,可以提供屏障保护的作用^[4]。这些菌落以共价的方式附着在肠道的上皮层上,不断脱落和再生^[17]。益生菌如乳酸菌的生物膜可使其更好地发挥益生作用,并能抑制有害菌的黏附和生长^[18]。由于阑尾在肠道中的特殊位置,阑尾的生物膜在腹泻中可能不被清除,因此阑尾被认为有帮助有益菌重新定植的功能^[4]。B细胞产生的sIgA可以协同黏蛋白促进肠道菌群的黏附生长,进而促进生物膜的形成^[4]。肠道系统通过免疫适应、免疫忽视和黏膜动态平衡高度适应共生生物^[19],为其提供了理想居所,这也印证了阑尾的“安全屋”功能^[4]。

阑尾的免疫细胞促发产生的生物膜为在阑尾生存的有益菌提供了独特的生态表位,而阑尾的细菌组成使CD4⁺T细胞的分化偏向于维持肠道免疫平衡

的调节亚群^[6]。另外,生物膜中大量的细菌有利于噬菌体的作用,细菌和噬菌体的共同进化可能会增加宿主的进化潜力^[20-21]。表明阑尾的肠道菌群可能与淋巴组织有协同作用,共同维护肠道内环境的稳定。

2 阑尾切除

2.1 阑尾切除后的免疫学改变

在一项关于阑尾和扁桃体的研究中发现,切除阑尾后,患者血清中的嗜碱性粒细胞计数减少,sIgA水平降低,而进行了阑尾和扁桃体切除的患者血清中sIgA水平下降更明显,并且低于只接受扁桃体切除的患者^[19],证明阑尾切除可以导致血清中的sIgA水平下降。阑尾是兔的主要淋巴器官,阑尾切除的新生家兔肠道IgA、IgM、IgG明显降低,其中主要是IgA的减少^[19]。小鼠阑尾中的IgA⁺细胞表达较高水平的趋化因子受体10(chemokine receptor 10,CCR10),CCR10使IgA分泌细胞向小肠和大肠的迁移,Peyer's淋巴结中产生的IgA分泌细胞则优先向小肠迁移,阑尾切除的小鼠IgA分泌细胞向大肠的募集延迟,因此,阑尾在IgA分泌细胞向大肠的迁移中起到了重要作用^[9]。此外,研究者们还发现,进行阑尾切除的无菌小鼠结肠中的IgA分泌细胞明显少于对照组小鼠,但这种下降在术后常规化处理8周后消失。与对照组相比,常规化处理第8周时,小肠内的孤立淋巴滤泡数量无明显变化,但大肠内有了更多的孤立淋巴滤泡,并且滤泡略大于正常小鼠,这表明阑尾切除后的大肠可能存在一定的免疫代偿机制,以保证IgA的分泌^[9]。另一项研究显示,阑尾切除小鼠术后两周小肠和大肠的肠液中IgA和其他Ig的水平与对照组小鼠相似,提出阑尾切除对下游肠道黏膜免疫并无明显影响,只是在IgA水平上有一过性的调节作用^[1]。

此外,阑尾切除的小鼠,远端结肠中趋化因子相关基因的表达也发生了变化^[22]。CCL5,CCL11,CCL17的表达上调,CCR10也增加。CCL5是单核细胞、记忆T辅助细胞和嗜酸性粒细胞的趋化剂,也可诱导嗜碱性粒细胞释放组胺,CCL17是T淋巴细胞的化学诱导剂,有助于T淋巴细胞的活化。

2.2 阑尾切除后的菌群改变

在无菌小鼠实验中发现,与无特定病原体(specified pathogen free,SPF)小鼠相比,无菌小鼠的阑尾体积更小,说明阑尾的发育与共生菌群的存在有关^[9]。经过阑尾切除的小鼠粪便微生物组成发生了变化,在某些细菌的分布、数量和丰度上存在差异,8周后恢复正常^[9]。阑尾切除小鼠的粪便中,杆菌、产芽孢菌、 γ -变形菌等细菌类群的相对丰度高于对照组小鼠,而柔膜细菌、脱铁杆菌、 β -变形菌和 δ -变形菌的相对丰度则较低^[9]。在人体对照实验中,阑尾切除组和健康人群的粪便微生物组成相似,但阑尾切除组人群梭杆菌门丰度较高^[23]。

3 阑尾切除对自身免疫性疾病的影响

3.1 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)

UC是一种慢性炎症性肠道疾病,结肠的生态系

统被扰乱,上皮屏障被破坏,使得肠道微生物与免疫细胞相互作用,引发失控的炎症反应^[24]。阑尾切除对 UC 的发展是否有影响一直存在争议,在小鼠实验模型和人体中,阑尾切除后都被发现有预防 UC 的作用^[25]。瑞典一项研究显示,在患者年轻时期,若在 UC 发展之前进行阑尾切除手术,则阑尾切除与较低的结肠切除率和较低的 UC 相关疾病发病风险有关^[26]。相反,在 UC 发病后切除阑尾则被发现与更严重的疾病发展和更高的结肠切除率有关^[26]。研究者认为,在 UC 发展之前,阑尾切除对 UC 的发病有一定的预防作用,但在发病之后阑尾反而可能起到保护作用,此时切除阑尾则增加了疾病的严重性^[26]。在中国的一项关于 UC 患者和相应对照组人群的阑尾切除率的比较中,未发现阑尾切除和 UC 发生风险的负相关性,作者认为,这和研究中阑尾切除的样本量太少有一定关联;该项研究还发现,在 UC 患者中,阑尾切除的患者发生广泛性结肠病变的发生率明显低于未进行过阑尾切除术的患者,但直肠炎的发生率高于未手术的患者,因此得出结论,在 UC 确诊之前进行阑尾切除可能会降低患结肠炎时肠道的受累程度^[27]。此外,已有研究发现,阑尾切除后患者的 UC 发病率降低,但因非特异性腹痛而接受阑尾切除手术的患者发生 UC 的风险与对照组相同,在穿孔性阑尾炎患者和非穿孔性阑尾炎患者中,UC 的发病风险也存在差异;该研究者认为,阑尾切除术对 UC 存在保护作用,而这可能与阑尾炎症有关^[28]。

3.2 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)

SLE 是一种伴有多器官炎症的全身性自身免疫性疾病^[29]。由于先天性免疫反应异常,自身反应性 T、B 细胞被激活,后者产生致病性抗体,引起组织损伤^[29]。与阑尾切除后 UC 的发病率降低不同,台湾近年的一项队列研究提示,接受阑尾切除术的患者群体,SLE 的发病率更高^[3]。其中,阑尾切除术后 1 年内 SLE 发生的风险较高,年轻人较老年人在阑尾切除后发生 SLE 的风险更高^[3]。

3.3 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

RA 是一种病因不明的慢性自身免疫性疾病,通常表现为复发性对称性多关节炎,患者日常生活活动受限,生活质量下降^[30]。阑尾切除和 RA 之间的联系一直存在多种争论。伊朗的一项研究发现,阑尾切除和 RA 的发生风险之间存在负相关性,表明阑尾切除后可能对 RA 的发生有抑制作用^[30]。在 1985 年的一项研究中则发现,切除阑尾和扁桃体与 RA 发病风险增加有关,而且这种风险与淋巴组织被切除的数量相关^[31]。台湾的一项回顾性研究也表明,女性在阑尾切除后患 RA 的风险增加^[32]。韩国最近的一项队列研究发现,阑尾切除术和 RA 并无明显的相关性,但在他们的结果中,阑尾切除组自身免疫性疾病的发生率要高于对照组^[33]。

3.4 自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid

disease, AITD)

AITD 包括弥漫性毒性甲状腺肿和桥本甲状腺炎,主要表现为甲状腺淋巴细胞炎症浸润,其中桥本甲状腺炎以破坏性炎症为特点,主要抗体为甲状腺过氧化物酶抗体(thyroperoxidase antibody, TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAb)^[34-35]。在桥本甲状腺炎的发病进程中,肠道菌群也起到了一定的作用^[36]。在中国华东地区,本课题组对阑尾切除和桥本甲状腺炎的相关性进行了研究,结果显示,在阑尾切除组人群中,TPOAb 和 TGAb 的阳性率都高于对照组,但差异均无统计学意义。因此阑尾切除对 AITD 的发病无明显影响,但由于参与统计的样本量较小,可能不具备足够的代表性。

4 阑尾切除影响自身免疫性疾病发生的可能机制

4.1 阑尾切除影响免疫细胞和相关分子的表达

已知阑尾含有丰富的淋巴组织,并且是产生 IgA 的主要部位。有研究表明选择性 IgA 缺乏症可能和自身免疫性疾病有一定的相关性^[13],其中自身免疫性溶血性贫血、1 型糖尿病、RA、甲状腺炎、SLE 和乳糜泻在选择性 IgA 缺乏症患者中更为常见^[34]。阑尾切除后,产生 IgA 的 B 细胞和 IgA 水平降低^[37]。sIgA 在黏膜表面的保护中起着重要作用,在缺少 IgA 的情况下,环境抗原可以很容易地穿透黏膜。此外,选择性 IgA 缺乏的患者血清中通常含有自身抗体^[13]。因此,阑尾切除后 IgA 水平降低,与阑尾切除后一些自身免疫性疾病的发病可能有关。

在小鼠实验中发现,阑尾切除后 CCL5 表达上调,可以诱导嗜碱性粒细胞表达组胺^[22],而 SLE 患者血清中存在活化的嗜碱性粒细胞^[38],这与阑尾切除后 SLE 的发病风险增加可能有关,有研究显示,阑尾切除后患者血清中的嗜碱性粒细胞计数减少^[19],但是不能明确嗜碱性粒细胞是否暂时性减少,因此,阑尾切除后是否可以通过诱导嗜碱性粒细胞影响 SLE 的发生还需进一步探讨。

UC 的发病与异常的 Th2 型反应有关,这种反应由产生白细胞介素-13 的 NKT 细胞介导^[19]。与肠道其他部位相比,阑尾有丰富的 NKT 细胞,这可能是阑尾切除后 UC 发病风险降低的机制之一^[35]。在阑尾炎和阑尾切除的小鼠模型中,研究者发现,抑制 Th17 细胞的活动、自噬基因的表达和内皮素相关基因的表达对炎症性肠病起到一定的保护作用。在肠道,调节性 T 淋巴细胞可以维持免疫稳态,诱导免疫耐受^[6]。在小鼠和人类的实验中,阑尾炎发生时调节性 T 淋巴细胞的数量明显增多^[6,38],这与阑尾炎发生后一些自身免疫性疾病的发病被抑制的结论相一致。

4.2 阑尾切除影响肠道菌群

阑尾的肠道菌群和其免疫功能有很大的相关性^[4]。在阑尾,sIgA 协同黏蛋白可以促进生物膜的形成^[4],起到保护屏障的作用,阑尾切除后,IgA 减少,对生物膜的形成可能会产生一定影响,进一步影响免疫功能。阑尾含有大量的益生菌,益生菌可以加强肠

道黏膜的紧密连接,增加黏膜分泌,增强动力,并产生氨基酸副产品,包括精氨酸和谷氨酰胺,以及单链脂肪酸^[39]。此外,益生菌还可以增强宿主的免疫防御,产生佐剂效应,促进 IgA 的产生和细胞因子刺激,与病原体竞争腔内营养^[40]。阑尾切除后益生菌的效应减弱,进而可能影响免疫功能。

此外,微生物组成对激素水平可能有影响,在老鼠狼疮模型中,雌性小鼠和雄性小鼠的肠道微生物在组成上有一定差异^[41],SLE 的男女患病比例差异较大,RA 同样是女性更易患病,因此,阑尾切除后微生物组成的变化也可能通过激素水平的变化影响了术后这两种疾病的发生,已知研究中阑尾切除后的女性受试者比对照组女性参与者患 RA 的风险更高也证明了这种可能^[32]。

综上所述,阑尾炎症和阑尾切除可以通过改变肠道免疫系统和肠道菌群影响机体免疫功能,进而导致自身免疫性疾病发生风险的改变,这可能与肠道 sIgA 的降低,调节性 T 淋巴细胞的产生及微生物组成的改变有关,也可能是通过其他因素如性激素、年龄等对各种疾病的发病起到了一定的影响作用,具体机制还有待进一步的研究。

参考文献

- [1] GIRARD-MADOUX M J H, GOMEZ DEAGÜE RO M, GANAL-VONARBURG S C, et al. The immunological functions of the Appendix: an example of redundancy? [J]. *Semin Immunol*, 2018, 36:31-44.
- [2] VITETTA L, CHEN J Z, CLARKE S. The vermiform appendix: an immunological organ sustaining a microbiome inoculum [J]. *Clin Sci*, 2019, 133(1):1-8.
- [3] CHUNG W S, LIN C L, HSU C Y. Women who had appendectomy have increased risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(11):3009-3016.
- [4] KOOIJ I A, SAHAMI S, MEIJER S L, et al. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 186(1):1-9.
- [5] FISHER R E. The primate appendix: a reassessment [J]. *Anat Rec*, 2000, 261(6):228-236.
- [6] SUCIC L, GALATI-FOURNIER V, KYM U, et al. Increased regulatory T cells in pediatric acute appendicitis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(1):104-108.
- [7] CORR S C, GAHAN C C, HILL C. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2008, 52(1):2-12.
- [8] ISHIMOTO Y, TOMIYAMA-MIYAJI C, WATANABE H, et al. Age-dependent variation in the proportion and number of intestinal lymphocyte subsets, especially natural killer T cells, double-positive CD4⁺ CD8⁺ cells and B220⁺ T cells, in mice [J]. *Immunology*, 2004, 113(3):371-377.
- [9] MASAHATA K, UMEMOTO E, KAYAMA H, et al. Generation of colonic IgA-secreting cells in the caecal patch [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3704.
- [10] WOOF J M, RUSSELL M W. Structure and function relationships in IgA [J]. *Mucosal Immunol*, 2011, 4(6):590-597.
- [11] FRANSEN F, ZAGATO E, MAZZINI E, et al. BALB/c and C57BL/6 mice differ in polyreactive IgA abundance, which impacts the Generation of Antigen-Specific IgA and microbiota diversity [J]. *Immunity*, 2015, 43(3):527-540.
- [12] BRANDTZAEG P, KARLSSON G, HANSSON G, et al. The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD- and IgM-producing cells in their nasal mucosa [J]. *Clin Exp Immunol*, 1987, 67(3):626-636.
- [13] YAZDANI R, AZIZI G, ABOLHASSANI H, et al. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management [J]. *Scand J Immunol*, 2017, 85(1):3-12.
- [14] GEBBERS J O, LAISSUE J A. Bacterial translocation in the normal human appendix parallels the development of the local immune system [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1029:337-343.
- [15] GUINANE C M, TADROUS A, FOUHY F, et al. Microbial composition of human appendices from patients following appendectomy [J]. *MBio*, 2013, 4(1):00312-00366.
- [16] JACKSON H T, MONGODIN E F, DAVENPORT K P, et al. Culture-independent evaluation of the appendix and rectum microbiomes in children with and without appendicitis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e95414.
- [17] BOLLINGER R R, BARBAS A S, BUSH E L, et al. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix [J]. *J Theor Biol*, 2007, 249(4):826-831.
- [18] 王星, 张华, 张森, 等. 乳酸菌生物膜的形成及其影响因素 [J]. *中国乳品工业*, 2020, 48(3):38-40, 46.
- [19] ANDREU-BALLESTER J C, PÉREZ-GRIERA J, BALLESTER F, et al. Secretory immunoglobulin A (sIgA) deficiency in serum of patients with

- GALTectomy (appendectomy and tonsillectomy) [J]. *Clin Immunol*, 2007, 123(3):289-297.
- [20] KEEN E C, DANTAS G. Close encounters of three kinds: bacteriophages, commensal bacteria, and host immunity [J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(11):943-954.
- [21] WILLIAMS H T. Phage-induced diversification improves host evolvability [J]. *BMC Evol Biol*, 2013, 13:17.
- [22] CHELUVAPPA R, THOMAS D G, SELVENDRAN S. The role of specific chemokines in the amelioration of colitis by appendicitis and appendectomy [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3):59.
- [23] 张菊嫦. 阑尾对肠道微生物影响的研究 [D]. 广州:南方医科大学, 2017.
- [24] EISENSTEIN M. Ulcerative colitis: towards remission [J]. *Nature*, 2018, 563(7730):S33.
- [25] SOMEKH E, SEROUR F, GORENSTEIN A, et al. Phenotypic pattern of B cells in the appendix: reduced intensity of CD19 expression [J]. *Immunobiology*, 2000, 201(3/4):461-469.
- [26] MYRELID P, LANDERHOLM K, NORDENVALL C, et al. Appendectomy and the risk of colectomy in ulcerative colitis: a National cohort study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(8):1311-1319.
- [27] CHEN D, MA J, LUO S, et al. Effects of appendectomy on the onset and course of ulcerative colitis in Chinese patients [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018:2927891.
- [28] ANDERSSON R E, OLAISON G, TYSK C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11):808-814.
- [29] CHOI J, KIM S T, CRAFT J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update [J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(6):651-657.
- [30] EFTEKHARIAN M M. Risk factors for rheumatoid arthritis: level of education, tonsillectomy and appendectomy [J]. *Marmara Med J*, 2013. DOI:10.5473/MMJ.2012.02644.1.
- [31] FERNANDEZ-MADRID F, REED A H, KARVONEN R L, et al. Influence of antecedent lymphoid surgery on the odds of acquiring rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 1985, 12(1):43-48.
- [32] TZENG Y M, KAO L T, KAO S, et al. An appendectomy increases the risk of rheumatoid arthritis: a five-year follow-up study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126816.
- [33] CHOI H G, OH D J, KIM M, et al. Appendectomy and rheumatoid arthritis: a longitudinal follow-up study using a National sample cohort [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(40):e17153.
- [34] 张艳, 谢敏, 左新河, 等. 中医药干预自身免疫性甲状腺疾病 Th17/Treg 平衡的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(10):231-238.
- [35] 方露, 朱武飞, 廖翔宇, 等. 桥本氏甲状腺炎患者年龄、性别分布及自身免疫抗体水平分析 [J]. *微循环学杂志*, 2020, 30(1):69-72.
- [36] PENHALE W J, YOUNG P R. The influence of the normal microbial flora on the susceptibility of rats to experimental autoimmune thyroiditis [J]. *Clin Exp Immunol*, 1988, 72(2):288-292.
- [37] SAHAMI S, KOOIJ I A, MEIJER S L, et al. The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(2):163-169.
- [38] CHARLES N, HARDWICK D, DAUGAS E, et al. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis [J]. *Nat Med*, 2010, 16(6):701-707.
- [39] VITETTA L, VITETTA G, HALL S. Immunological tolerance and function: associations between intestinal bacteria, probiotics, prebiotics, and phages [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2240.
- [40] CHELUVAPPA R. A novel model of appendicitis and appendectomy to investigate inflammatory bowel disease pathogenesis and remediation [J]. *Biol Proced Online*, 2014, 16:10.
- [41] NEUMAN H, KOREN O. The gut microbiota: a possible factor influencing systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(4):374-377.

(收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-03-30)