

本文引文格式:荣婷,滕文慧,高杏娜,等. Meta 分析帕金森病患者与肠道乳酸杆菌量的关系[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(1): 60-65.

【论著与临床报道】

Meta 分析帕金森病患者与肠道乳酸杆菌量的关系

荣婷¹, 滕文慧², 高杏娜¹, 丁鸿斐¹, 姜英¹, 王乃东²

(1. 青岛大学医学部, 山东 青岛 266071;

2. 青岛大学附属医院, 山东 青岛 266071)

摘要:目的 探讨帕金森病(PD)患者与肠道乳酸杆菌量的关系。方法 本文在线检索 PubMed、Embase、Cochrane、Clinicalkey、中国知网、万方数据库等数据库中关于 PD 患者与肠道乳酸杆菌量的病例对照研究,采用 NOS 量表进行评价、Revman 5.3 软件进行数据分析。结果 总共纳入 5 篇病例对照研究,共 641 例研究对象,其中病例组 371 例,对照组 270 例。Meta 分析结果显示,PD 患者肠道乳酸杆菌的量高于对照组($SMD = 0.61, 95\% CI = 0.23 \sim 0.99$)。结论 PD 患者肠道乳酸杆菌的量高于对照组,提示该菌参与了 PD 的发生和发展过程。

关键词:帕金森病;乳酸杆菌;肠道菌群;Meta 分析

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2021)01-0060-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.01.013

Relationship between patients with Parkinson's disease and intestinal lactobacillus: a Meta-analysis

Rong Ting¹, Teng Wenhui², Gao Xingna¹, Ding Hongfei¹, Jiang Ying¹, Wang Naidong²

(1. Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong, China;

2. Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To explore the relation between patients with Parkinson's disease (PD) and the amount of intestinal lactobacillus. **Methods** We retrieved online case-control studies on PD patients and amount of intestinal lactobacillus from PubMed, Embase, Cochrane, Clinicalkey, CNKI, Wanfang Database and other databases. NOS scale was used for evaluation and the software Revman 5.3 was used to analyze the data.

Results A total of 5 case-control studies with 641 subjects were included, including 371 cases in the case group and 270 cases in the control group. Meta-analysis results showed that the amount of intestinal lactobacillus in PD patients was higher than that of the control group ($SMD = 0.61, 95\% CI = 0.23 \sim 0.99$). **Conclusion** The amount of intestinal lactobacillus in PD patients is higher than that of the control group, suggesting that this bacterium is involved in the occurrence and development of PD.

Key words: Parkinson's disease; lactobacillus; intestinal flora; Meta-analysis

帕金森病(Parkinson's disease, PD)常见于中老年人^[1],我国年龄 > 65 岁的老年人中,患病率为 1.7%^[2]。PD 以运动迟缓、肌强直、静止性震颤以及姿势步态异常为特点,常伴有一些非运动症状,如:嗅觉减退、便秘、焦虑、抑郁、快速动眼睡眠障碍、白天过

度嗜睡等。这些症状与黑质致密部中多巴胺能神经的进行性缺失以及主要由 α 突触核蛋白形成的路易体(Lewy Body, LB)增加密切相关,也与肠道菌群有着密不可分的关系。在人体中,细菌数目与有核细胞总数数目之比为 10 : 1,微生物群的基因是人类基因组

第一作者简介:荣婷(1994—),女,在读硕士研究生,研究方向:脑血管疾病, E-mail: 1277596707@qq.com

通讯作者简介:王乃东(1974—),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑血管疾病, E-mail: wangnaidong163@163.com

的 100 倍^[3]。绝大多数细菌位于结肠中,约 1014 种。有文献^[4]证实:粪便中含 19 个细菌群/属,包括:①占优势的 6 种厌氧物种(拟球梭菌、柔嫩梭菌、脆弱拟杆菌、双歧杆菌、奇异菌和普雷沃菌);②5 种潜在的病原体(产气荚膜梭菌、肠杆菌、肠球菌、葡萄球菌和假单胞菌);③8 种乳酸杆菌(格氏乳杆菌、短乳杆菌、干酪乳杆菌、发酵乳杆菌、植物乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、鲁氏乳杆菌和清酒乳杆菌)。近年,发现这些细菌具有改变宿主代谢、免疫等多种功能,与 PD 等疾病的发生密切相关。在本研究中,我们采用 Meta 分析的方法,探讨帕金森病与肠道乳酸杆菌量的改变关系。

1 资料和方法

1.1 检索策略 我们从 PubMed、Embase、Cochrane、Clinicalkey 数据库中搜索了从开始建库到 2019 年 4 月的文章;知网、万方数据库从建库到 2020 年 7 月的文章;纳入研究中所引用的参考文献,手工检索相关会议、论文、报告。最终检索于 2020 年 7 月完成。检索词有 Parkinson's disease、PD、lactobacilli、intestinal flora、帕金森、肠道菌群等。

1.2 文献纳入、排除标准 纳入标准:①病例对照研究;②全文文献;③研究对象:人;④研究内容:人体肠道内的乳酸杆菌;⑤ PD 组和对照组一般资料差异无统计学意义,有可比性;⑥当多个出版物报告从相同群体获得的数据时,仅选择具有最大样本的研究;⑦有提供足够的可以进行 Meta 分析。排除标准:①动物实验;②非病例对照研究;③自身对照试验;④数据不完整或报道信息太少且联系不上作者以至于无法使用的文献;⑤通过各种方法均未获得原文;⑥原始研究中的数据,本研究无法使用者;⑦在过去 3 个月内摄入抗生素药物或摄入益生菌或益生元产品;⑧有急性或慢性胃肠道疾病史;⑨综述;⑩结局指标不明确或非量化指标如图像等。

1.3 文献筛选和资料提取 见图 1,由 2 名评价员独立阅读文献标题及摘要,选择符合纳入标准的文献并进一步阅读全文,如果意见相左,由第 3 名研究员与 2 名研究员共同讨论决定。从每个文献中提取以下信息:第一作者、出版年份、对照组和病例组的数量、研究对象、研究方法、结局指标。如果文章中没有这些信息,则通过电子邮件联系该出版物的作者,并要求提供更详细的信息。

1.4 文献质量评估 纳入文献均使用非随机研究系统评价工具纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[5]进行评价。包括 3 个类别 8 个条目,分别是:①选择:含 4 项条目,即病例确定是否恰当、病例代表性、对照组的选择、对照组的确定;②可比性:含 1 项条目,即研究设计或统计分析中病例与对照者的可

比性;③暴露:含 3 项条目,即暴露因素的确定、是否采用相同的方法确定病例和对照者的暴露因素、有无应答率。采用 NOS 分别对研究对象选择、组间可比性、暴露因素和结局进行评价:①研究对象选择,共计 4 分;②组间可比性,共 2 分;③暴露因素和结局,共 3 分;总的评分为 9 分。按 NOS 评分标准:>6 分为高质量文献;等于 6 分者为中等质量文献;<6 分者为低质量文献^[6]。

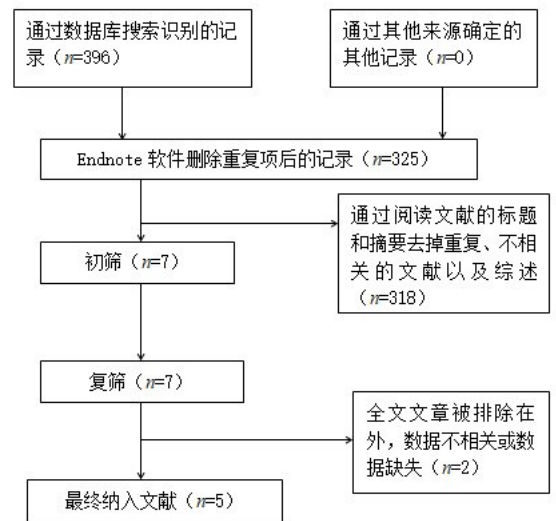


图 1 文献检索流程

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 协作网的 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。对连续性变量采用标准化均数差(SMD)以及 95%置信区间(CI)表示效应指标分析结果。绘制森林图,用于描述 Meta 分析的统计结果,以 $\alpha=0.05$ 为检验标准。各纳入研究结果间采用 I^2 检验进行异质性检验,根据判断异质性大小, $I^2 < 50%$ 表明异质性尚在可接受范围内; $I^2 > 50%$ 为不可接受。若纳入研究结果同质性好 ($P > 0.1, I^2 < 50%$),采用固定效应模型(fixed effects model)描述进行 Meta 分析,否则,则采用随机效应模型(random effects model)进行 Meta 分析。对异质性大的结局指标进一步根据评分表不同而进行亚组分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及特征 根据纳入标准和质量控制要求,剔除不符合要求的文献(见图 1)。最终纳入 5 篇文献,均为病例对照的全文文献。共 641 例研究对象,其中病例组 371 例,对照组 270 例。纳入文献的一般情况见表 1、表 2。

2.2 纳入文献的质量评价 纳入文献均使用非随机研究系统评价工具 NOS 量表进行评价,总分为 9 分。见表 2。

表 1 纳入文献的一般情况

研究者	年份	国籍	男性	样本量	年龄/岁
			(对照组/病例组)	(对照组/病例组)	(对照组/病例组)
Barichella M 等 ^[7]	2018	意大利	47/115	113/193	65.9±9.9/67.6±9.7
Scheperjans F 等 ^[8]	2015	芬兰	37/36	72/72	65.3±5.5/64.5±6.9
Hasegawa S 等 ^[9]	2015	日本	21/21	41/52	68.4±9.7/68.9±6.8
赵程等 ^[10]	2018	中国	6/16	14/24	74.6±5.6/73.8±6.3
李悦等 ^[11]	2020	中国	15/20	30/30	67±6/65±8

注:表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料数据以 n 表示。

表 2 纳入文献的一般情况及质量评价

研究者	检测	疾病持续时间/年	简易精神状态量表评分	左旋多巴/	NOS
	方法	(对照组/病例组)	(对照组/病例组)	(mg·d ⁻¹)	评分
Barichella M 等 ^[7]	16S RNA	-/7.7 ^b	27.9±2.1 ^a /27.5±3.5 ^a	393±334	7
Scheperjans F 等 ^[8]	16S RNA	-/-	-/-	-	7
Hasegawa S 等 ^[9]	RT-PCR	-/9.5±5.4 ^a	-/27.8±4.6 ^a	350±127	6
赵程等 ^[10]	16S RNA	-/6.3±5.4 ^a	25.5 ^b /2.0 ^b	-	6
李悦等 ^[11]	16S RNA	-/-	-/-	-	6

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②a 为平均数±标准差,b 为中位数。

2.3 Meta 分析结果 纳入病例组 371 例,对照组 270 例,共计 5 个公开发表的病例对照研究,对其基线资料进行对比,结果表明无差异;所有纳入文献均严格遵守文献质量评估量表,以确保纳入文献的质量,最高分 7 分,最低分 6 分,提示纳入文献质量高。对 PD 患者肠

道内乳酸杆菌的定量分析以均数±标准差形式展示出来。因异质性较大($I^2 = 77\%$),所以采用随机效应模型进行合并分析。结果显示: $SMD = 0.61, 95\% CI : 0.23 \sim 0.99, P = 0.001$ 。即 PD 患者粪便内的乳酸杆菌的量要高于对照组(见图 2)。

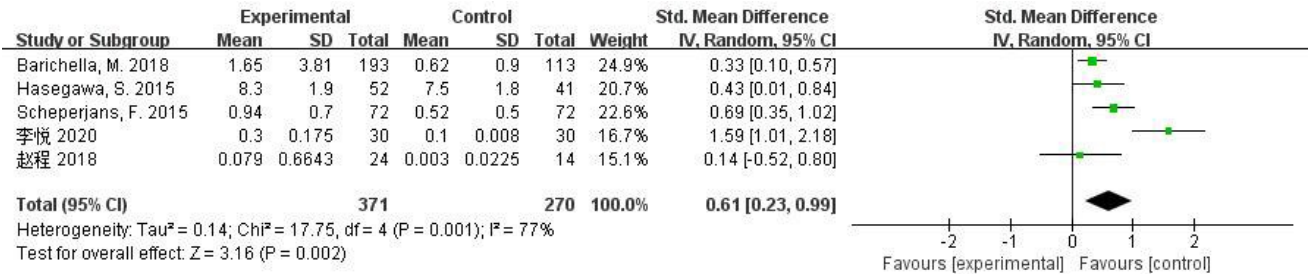


图 2 PD 患者粪便乳酸杆菌的 Meta 分析森林图

Meta 分析异质性大,可能与原始研究质量的异质性有关,通常可以采用亚组分析处理。考虑到国内外饮食结构对乳酸杆菌的影响^[12],我们将 5 个原始研究分为 2 组。中国组 $SMD = 0.88, 95\% CI : -0.55 \sim 2.30$,国外组 $SMD = 0.46, 95\% CI : 0.24 \sim 0.28, I^2 = 30\%$ 。两组 95% CI 之间有重叠,表明很可能不存在交互作用。图 3 显示,国外组 $P = 0.24 > 0.05$,我们认为同质性较好,且样本量较大,结果准确性较高;国内组 $P < 0.05$,横线、菱形与垂直线相交,表明结果可能无统计学差异。即国外组 PD 患者粪便内乳酸杆菌量比对照组高,差异有统计学意义;国内组未见差异。

2.4 纳入文献偏倚分析 我们对每一个纳入文献均

进行了偏倚评估,结果见图 4、图 5,结果显示:未见明显偏倚。因纳入文献少于 10 篇,发表偏倚漏斗图无意义,因此,本研究未做偏倚漏斗图。

3 讨论

PD 是仅次于阿尔茨海默病(AD)的第二大神经退行性病变,主要有两大病理特征,一是黑质多巴胺能神经元及其他含色素的神经元大量变性丢失,尤以黑质致密区多巴胺能神经元丢失最为显著,出现临床症状时,至少减少 50% 以上;二是残留神经元胞浆内出现嗜酸性包涵体,即 LB,此系由细胞质蛋白所组成的玻璃样团块,其中央有致密的核心,周围有细丝状晕圈。 α 突触核蛋白、泛素、热休克蛋白等是其形成的主要成

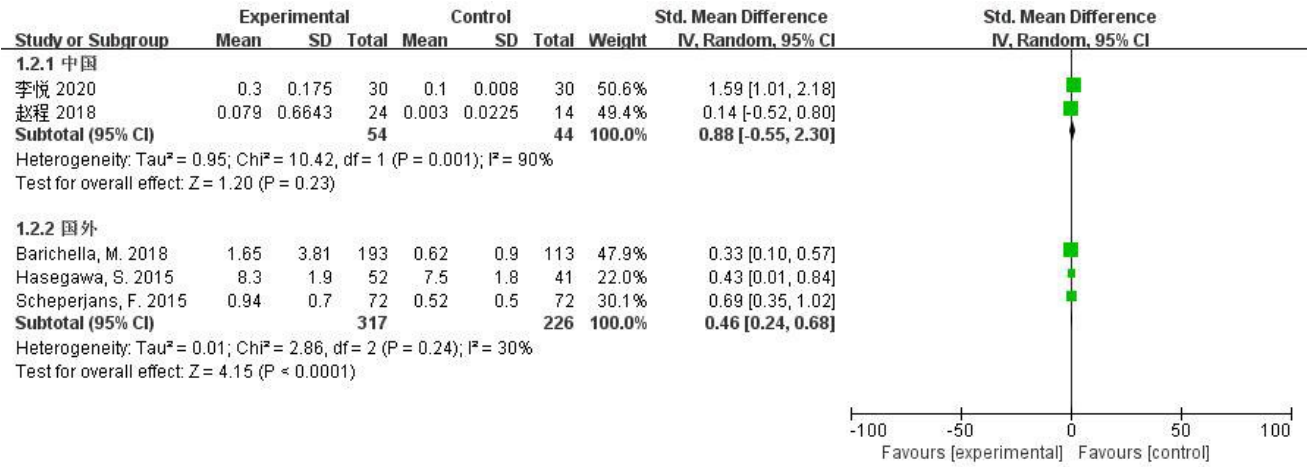


图 3 PD 患者粪便乳酸杆菌的亚组分析

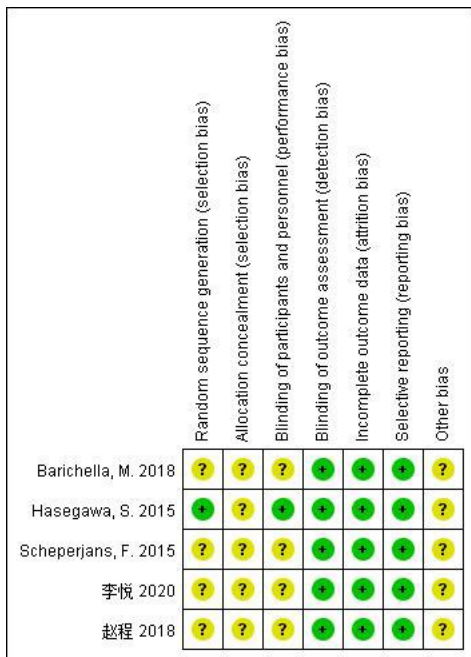


图 4 偏倚风险图

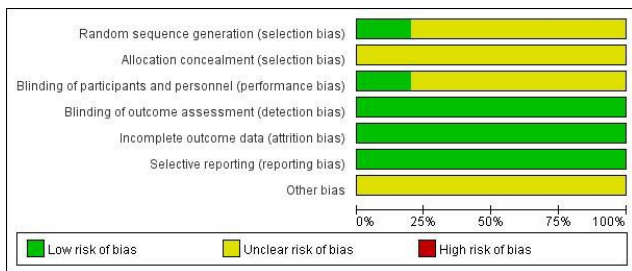


图 5 偏倚风险总结图

素可沿着迷走神经入脑,避免了血脑屏障的阻碍作用,最先损害的是蓝斑,从而导致了 PD、AD、自闭症等的发生^[14]。因此,通过检测肠道乳酸杆菌量的多少,可能可以预测 PD 的发病情况。

为了明确 PD 和肠道乳酸杆菌量的关系,我们对 PubMed、Embase、Cochrane、Clinicalkey、中国知网、万方等数据库中公开发表的文献进行了 Meta 分析。亚组分析结果显示:粪便内乳酸杆菌量的增加,可能与 PD 发病相关,这与 Samsel A 等^[14]的研究结果一致。近年来,学界提出了“微生物-脑-肠轴”的概念,可能是肠道菌群引起 PD 的机制之一^[3]。最初对“微生物-脑-肠轴”的研究,多见于肠易激综合征、炎症性肠病^[15]。“微生物-脑-肠轴”包括中枢神经系统,内分泌免疫系统,下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA),自主神经系统,肠神经系统和肠道微生物群^[16]。这是一条双向轴,大脑控制胃肠道的神经、分泌和免疫的同时,也接受来自胃肠道的反馈信息。肠道菌群对神经系统的作用途径,除了“微生物-脑-肠轴”这一通路,也可以经过以下方式:如免疫系统,肥大细胞-微生物群-神经细胞;内分泌系统,神经内分泌-下丘脑-垂体-肾上腺轴^[3];以及通过改变溶酶体清除机制、线粒体自噬等程序性死亡的方式引起 PD^[17]。有学者^[3]认为 PD 是一种炎症性疾病,神经炎症可引起 α 突触核蛋白的聚集。肠道炎症免疫系统的信号分子、细胞因子、趋化因子等都经过迷走神经或外周器官^[18],从肠神经系统分阶段传播至中枢神经系统^[19],导致后者发生一系列的炎症反应,最终引起 PD^[3]。然而,迷走神经在 PD 发病中的作用还有争论。Liu BJ 等^[20]的临床试验结果证明:迷走神经切断术与 PD 患病风险无关。这与 Svensson E 等^[21]的队列研究结果(完全截断迷走神经可以降低 PD 的发病率)相悖。

早在 2011 年,Nair AT 等^[3]就证明了 PD 患者肠

分。在神经变性条件下,神经元中的组蛋白乙酰化水平总体下降。关于 PD 具体发病机制目前尚不十分清楚。有研究发现^[13]:PD 发病机制可能与乳酸杆菌有关。许多乳酸杆菌胞内有高浓度的锰元素,这些锰元

道通透性的改变、氧化应激与 α 突触核蛋白有关。这些学者倾向于:除了肠道的炎症,应激反应也导致了 α 突触核蛋白在脑部的聚集。局部的肠道炎症可因氧化应激、线粒体功能障碍、能量产生等原因,使其通透性增加、肠道屏障作用减弱,损伤部位的细菌产物、炎症介质可入血^[3]。如:在啮齿动物模型中,使用神经毒素 1-甲基-4 苯基-1,2,3,6 四氢吡啶 (MPTP),后者可在体内转换为其生物活性形式 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (MPP⁺),MPP⁺ 可在神经胶质细胞内的单胺氧化酶 (MAO-B)、多巴胺转运蛋白 (DAT) 的作用下进入多巴胺神经元,最终,导致其氧化应激的发生、线粒体功能障碍^[22]。在一项母体分离的婴儿恒河猴肠道菌群完整性的试验中,也证明了乳酸杆菌与应激反应相关^[23]。在最近的研究中发现^[24],PD 患者肠道内乳酸杆菌量的增加,也可能是体内的一种重要保护防御机制。乳酸杆菌可以下调 PD 患者的 IL-1、IL-8 和 TNF- α 、抑制肥大细胞脱颗粒,也可以调节其它共生微生物、并抑制病原体黏附于肠壁^[25],还可以促进 Th1 细胞的转换^[26],从而发挥其抗炎效应。此外,在表达 α -Syn Y39C 的小鼠实验中,已经证实微生物的产物,如,丁酸钠和苯基丁酸钠等丁酸盐,可减少 α -Syn 寡聚化、LB 形成,从而改善运动和认知功能^[27],也可减少纹状体的神经炎症反应和氧化应激反应,并且可以提高纹状体的多巴胺 (DA)、脑源性神经营养因子、组蛋白的乙酰化^[28],具有保护 PD 等神经保护性大脑活动。然而,也有人认为:丁酸盐可促进小胶质细胞介导的免疫反应和增加 α -突触核蛋白的聚集,进而导致运动异常^[29]。

综上所述,PD 患者肠道内乳酸杆菌量的改变既可以是保护因素,也可以是患 PD 的危险因素。我们考虑,这可能和乳酸杆菌的复杂种类有关。在乳酸杆菌属中,每种属的细菌,作用不尽相同。例如:德式乳杆菌,可增加 IL-10、IL-4 的浓度,在嗜酸乳杆菌中,观察到 IL-2、IL-12 增加,这二者均可导致炎症反应;香肠乳杆菌可以抑制应激反应、降低下丘脑 (HPA) 的高反应性而使肠道通透性降低^[30],从而起到保护性作用。

总之,PD 患者乳酸杆菌的含量增高,提示该菌参与了 PD 的发生和发展过程。需要区分乳酸杆菌的各个属,才能判断乳酸杆菌量的增加到底是 PD 的保护因素还是危险因素。本文尚存在一些缺陷。由于纳入的研究数量偏少,因而未能进行漏斗图分析。

参考文献:

[1] 吴月容,谷有全. 帕金森病的诊断新进展[J]. 卒中与神经疾病,2019,26(3):374-376,380.
[2] 冯涛. 帕金森病的诊断和治疗策略[J]. 中华老年心脑血管

管病杂志,2010,12(9):863-864.

- [3] Nair AT, Ramachandran V, Joghee NM, et al. Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson's Disease: A Critical Review[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2018, 24(1): 30-42.
[4] Matsuda K, Tsuji H, Asahara T, et al. Establishment of an analytical system for the human fecal microbiota, based on reverse transcription-quantitative PCR targeting of multi-copy rRNA molecules[J]. Appl Environ Microbiol, 2009, 75(7): 1961-1969.
[5] Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, et al. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle-Ottawa Scale and the RTI item bank[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 359-368.
[6] Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments[J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14: 45.
[7] Barichella M, Severgnini M, Cilia R, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism[J]. Mov Disord, 2019, 34(3): 396-405.
[8] Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype [J]. Mov Disord, 2015, 30(3): 350-358.
[9] Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, et al. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142164.
[10] 赵程,于会艳,李薇,等. 帕金森病患者肠道菌群变化的研究[J]. 中华神经科杂志,2018,51(7):498-503.
[11] 李悦,李荣雪,杜艺彤. 原发性帕金森病患者的肠道菌群特征[J]. 中华医学杂志,2020,100(13):1017-1022.
[12] 刘婷婷. 实时定量 PCR 法分析 2 型糖尿病患者肠道乳酸杆菌菌种数量的改变[D]. 广州:南方医科大学,2012.
[13] Endres K, Schäfer KH. Influence of Commensal Microbiota on the Enteric Nervous System and Its Role in Neurodegenerative Diseases[J]. J Innate Immun, 2018, 10(3): 172-180.
[14] Samsel A, Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies[J]. Surg Neurol Int, 2015, 6: 45.
[15] Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome [J]. Immunity, 2014, 40(6): 843-854.
[16] Cong XM, Henderson WA, Graf J, et al. Early life experience and gut microbiome: the brain-gut-microbiota signaling system[J]. Adv Neonatal Care, 2015, 15(5): 314-323.
[17] Rocha EM, Miranda BD, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflam-

- mation in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 109(Pt B):249-257.
- [18] Sherwin E, Rea K, Dinan TG, et al. A gut (microbiome) feeling about the brain[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(2):96-102.
- [19] Braak H, Tredici KD, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2):197-211.
- [20] Liu BJ, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study[J]. *Neurology*, 2017, 88(21):1996-2002.
- [21] Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(4):522-529.
- [22] Sun MF, Zhu YL, Zhou ZL, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF-alpha signaling pathway[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70:48-60.
- [23] Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys[J]. *Dev Psychobiol*, 1999, 35(2):146-155.
- [24] Borzabadi S, Oryan S, Eidi A, et al. The effects of probiotic supplementation on gene expression related to inflammation, insulin and lipid in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arch Iran Med*, 2018, 21(7):289-295.
- [25] Choi HW, Abraham SN. Mast cell mediator responses and their suppression by pathogenic and commensal microorganisms[J]. *Mol Immunol*, 2015, 63(1):74-79.
- [26] Tsai YT, Cheng PC, Pan TM. The immunomodulatory effects of lactic acid bacteria for improving immune functions and benefits[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 96(4):853-862.
- [27] Garcia SM, Zhou W, Freed CR. 2461 Increasing butyrate levels by microbial manipulation or drug administration to delay Parkinson's disease progression[J]. *CTS-CLIN Transl Sci*, 2018;15.
- [28] Sharma S, Taliyan R, Singh S. Beneficial effects of sodium butyrate in 6-OHDA induced neurotoxicity and behavioral abnormalities: Modulation of histone deacetylase activity[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 291:306-314.
- [29] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease[J]. *Cell*, 2016, 167(6):1469-1480.
- [30] Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(11):1885-1895.

收稿日期:2020-06-03;修回日期:2020-07-06

(上接第 45 页)

- [10] 汤庆. 原发性肝癌发病年轻化的原因分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(53):95.
- [11] 胡晓儒, 杨向红. 免疫检查点 LAG-3 在肿瘤中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(5):870-873.
- [12] Yarchoan M, Xing DM, Luan L, et al. Characterization of the Immune Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23):7333-7339.
- [13] Ling H, Vincent K, Pichler M, et al. Junk DNA and the long non-coding RNA twist in cancer genetics[J]. *Oncogene*, 2015, 34(39):5003-5011.
- [14] Zhang Z, Duvefelt K, Svensson F, et al. Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis[J]. *Genes Immun*, 2005, 6(2):145-152.
- [15] 刘爱娟. LAG-3 基因 rs870849 多态性和 CD4 基因 rs2515733 多态性与特发性血小板减少性紫癜易感性之间的联系[D]. 北京:中国协和医科大学, 2008.

收稿日期:2020-12-11;修回日期:2021-01-06