

# 双歧杆菌三联活菌联合英夫利昔单抗治疗中重度溃疡性结肠炎的临床观察<sup>△</sup>

张玲<sup>1\*</sup>, 李昌平<sup>1#</sup>, 姜政<sup>2</sup>, 张秉强<sup>2</sup>, 罗玲<sup>2</sup>(1. 四川医科大学附属第一医院消化内科, 四川 泸州 646000; 2. 重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016)

中图分类号 R574.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0629-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.14

**摘要** 目的:探讨双歧杆菌三联活菌联合英夫利昔单抗治疗中、重度溃疡性结肠炎(UC)的疗效及对患者免疫功能的影响。方法:选取2009年6月—2015年1月在重庆医科大学附属第一医院消化内科诊治的UC患者72例,依据治疗方案的不同分为单药组和联合组,各36例。单药组患者分别于第0、2、6、8周给予英夫利昔单抗5 mg/kg治疗1次,ivgtt;联合组患者在对照组基础上加用双歧杆菌三联活菌420 mg,tid;两组患者均连续治疗2个月。比较两组患者的临床疗效及治疗前后体液免疫和T细胞水平,并观察两组患者不良反应发生情况。结果:联合组患者临床有效率为86.11%,显著高于单药组的52.78%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者体液免疫功能和T细胞水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的水平明显增高,CD8<sup>+</sup>、Th1和Th2水平显著下降,且联合组显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者治疗前后CD3<sup>+</sup>比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者免疫球蛋白(Ig)A和IgG水平显著升高,补体C3水平显著降低,且联合组显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者治疗前后IgM含量和补体C4水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:双歧杆菌三联活菌联合英夫利昔单抗治疗中、重度UC疗效显著,能够明显改善患者的体液免疫功能,促进T细胞水平的恢复,且安全性较好。

**关键词** 双歧杆菌三联活菌;英夫利昔单抗;溃疡性结肠炎;体液免疫;T细胞功能

## Clinical Observation of Bifidobacteria Triple Viable Bacteria Combined with Infliximab in the Treatment of Moderate and Severe Ulcerative Colitis

ZHANG Ling<sup>1</sup>, LI Changping<sup>1</sup>, JIANG Zheng<sup>2</sup>, ZHANG Bingqiang<sup>2</sup>, LUO Ling<sup>2</sup>(1. Dept. of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate therapeutic efficacy of bifidobacteria triple viable bacteria combined with infliximab in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis (UC), and its effects on immune function. METHODS: Seventy-two UC patients were selected from gastroenterology department of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University during Jun. 2009 to Jan. 2015. They was divided into single group and combination group according to therapy plan, with 36 cases in each group. Single group was given infliximab 5 mg/kg, ivgtt, on 0, 2nd, 6th, 8th week. Combination group was additionally given bifidobacteria triple viable bacteria 420 mg, tid. Both groups were treated for consecrutive 2 months. Clinical efficacies were compared between 2 groups as well as the levels of humoral immunity and T cell function. The occurrence of ADR was observed in 2 groups. RESULTS: Clinical response rate of combination group was 86.11%, which was significantly higher than 52.78% of single group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no statistical significance in humoral immunity and T

- [J]. 中国抗生素杂志,2011,36(4):255-261.
- [7] 程军,王刚斌,张士勇,等. 187例喹诺酮类药物致不良反应分析[J]. 药物流行病学杂志,2010,19(3):131-133.
- [8] 胡雪梅.临床常见抗菌药物不合理使用分析[J].中外健康文摘,2012,9(32):204-205.
- [9] 卫生部.抗菌药物临床应用管理办法[S].2012-04-24.
- [10] 王兴元,杨善进,范利娟,等.氟喹诺酮类抗菌素对已知高危心脏病患者猝死的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2015,7(5):682-686.

(收稿日期:2016-10-14 修回日期:2016-12-21)

(编辑:晏妮)

### 本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院  
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

△ 基金项目:四川省科技计划项目(No.2015SZ0286)

\* 住院医师,硕士。研究方向:溃疡性结肠炎的治疗。电话:0830-2292040。E-mail:zhanglingluzhou@sohu.com

# 通信作者:主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:溃疡性结肠炎的治疗。电话:0830-2292040。E-mail:lichangpinsc@tom.com

cell function between 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, the levels of CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were significantly increased in both 2 groups, while the levels of CD8<sup>+</sup>, Th1 and Th2 were significantly decreased; the combination group was significantly better than the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance in CD3<sup>+</sup> between 2 groups before and after treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, the levels of IgA and IgG were increased significantly in 2 groups, and the level of C3 was decreased significantly; the combination group was significantly better than the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance in IgM content and C4 level between 2 groups before and after treatment ( $P>0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Bifidobacteria triple viable bacteria combined with infliximab shows significant therapeutic efficacy in the treatment of moderate and severe UC, and can significantly improve humoral immunity function and the recovery of T cell level, with good safety.

**KEYWORDS** Bifidobacteria triple viable bacteria; Infliximab; Ulcerative colitis; Humoral immunity; T cell function

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是临床常见的一种炎症性肠病。UC的病因尚未明确,患者病情常常难以治愈且极易复发<sup>[1]</sup>。UC的临床治疗主要采用氨基水杨酸制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂等一线药物,但对于中、重度的UC患者,氨基水杨酸制剂疗效较差,糖皮质激素或免疫抑制剂也容易引发依赖或抵抗等不良反应<sup>[2]</sup>。双歧杆菌三联活菌是临床常用的益生菌之一,包含长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌3种活性成份,能有效抑制肠道内致病菌的生长繁殖,具有巩固UC治疗效果和预防复发的作用<sup>[3]</sup>。英夫利昔单抗是临床上针对中、重度UC的新型生物制剂<sup>[4]</sup>,目前国内关于英夫利昔单抗治疗UC的研究报道仍较少见。因此,本研究探讨了英夫利昔单抗联合双歧杆菌三联活菌治疗UC的效果及其对体液免疫功能和T细胞水平的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经肠镜和组织病理学确诊处于活动

期的中度和重度UC,且对类固醇类药物存在抵抗或依赖者;(2)心、肝、肾和肺等主要器官功能无明显异常;(3)无英夫利昔单抗和益生菌(双歧杆菌三联活菌)使用的禁忌证;(4)依从性良好,能坚持按时服药和复诊。排除标准:(1)罹患其他恶性疾病者;(2)合并其他类型肠道疾病者,如感染性结肠炎、放射性肠炎和克罗恩病等;(3)患有活动性胃、十二指肠溃疡等消化系统疾病者;(4)妊娠或哺乳期妇女。

### 1.2 一般资料

严格依据《对炎症性肠病诊断治疗规范的建议》<sup>[5]</sup>和《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012·广州)》<sup>[6]</sup>制定诊断标准,选取2009年6月—2015年1月重庆医科大学附属第一医院消化内科诊治的UC患者72例为研究对象。将所有患者按治疗方案不同,分为单药组和联合组,各36例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄,岁	男性,%(例数)	病程,年	临床类型,例			病变范围,例				严重程度,例	
					初发型	慢性持续型	慢性复发型	全结肠型	左半结肠型	右半结肠型	直乙状结肠型	中度	重度
单药组	36	34.91±4.86	55.56(20/36)	4.36±1.42	4	13	19	15	9	7	5	20	16
联合组	36	35.88±6.13	58.33(21/36)	3.98±1.09	5	16	15	16	9	5	6	22	14
$\chi^2$		1.284	0.057	1.144		0.892				0.457		0.229	
P		0.203	0.812	0.196		0.640				0.928		0.633	

### 1.3 治疗方法

单药组患者分别于第0、2、6、8周给予注射用英夫利昔单抗(荷兰 Janssen Biologics B.V., 注册证号:S20160038,规格:100 mg/支)5 mg/kg 治疗1次,ivgtt;联合组患者在单药组治疗的基础上加用双歧杆菌三联活菌(上海上药信谊药厂有限公司,批准文号:国药准字S10950032,规格:0.21 g)420 mg, po, tid。两组患者均治疗2个月。

### 1.4 观察指标

(1)观察两组患者临床疗效。疗效评定标准——痊愈:临床症状消失,结肠镜复查显示黏膜基本正常,停药或仅用维持剂量药物,观察6个月无复发;显效:临床症状基本消失,结肠镜复查发现黏膜有轻度炎症反应或部

分假性息肉形成,大便常规有少量红、白细胞;无效:经治疗后临床症状、内镜或病理学检查均无明显改善。痊愈+有效=总有效,并同时观察治疗过程中两组患者的不良反应发生情况。(2)观察两组患者T淋巴细胞亚群指标CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、Th1、Th2水平及体液免疫功能指标免疫球蛋白(Ig)A、IgM、IgG和补体C3、C4的水平。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用独立样本 Student-t 检验,治疗前后的组内比较则运用配对 Student-t 检验;计数资料以例或率表示,两组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

联合组患者临床总有效率为86.11%，显著高于单药组的52.78%，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，详见表2。

### 2.2 两者患者治疗前后T淋巴细胞亚群指标比较

两组患者治疗前T淋巴细胞亚群指标CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )；治疗后，两组患者CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平显著升高，CD8<sup>+</sup>显著降低，且联合组显著优于单药组，差异均有

表3 两者患者治疗前后T淋巴细胞亚群指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of the levels of T-lymphocyte subsets indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD3 <sup>+</sup> , %		CD4 <sup>+</sup> , %		CD8 <sup>+</sup> , %		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	36	43.58 ± 5.88	45.99 ± 4.76	16.78 ± 3.35	28.42 ± 4.72*	56.98 ± 6.54	35.18 ± 3.12*	0.32 ± 0.06	0.84 ± 0.11*
联合组	36	44.73 ± 5.76	46.65 ± 4.58	16.52 ± 3.11	39.98 ± 5.44*	57.13 ± 6.21	20.62 ± 3.56*	0.35 ± 0.09	1.75 ± 0.28*
t		0.724	0.551	0.333	6.153	0.412	5.762	0.251	6.015
P		0.496	0.328	0.841	0.002	0.755	0.012	0.878	0.005

注：与治疗前比较，\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后Th1、Th2水平比较

两组患者治疗前Th1、Th2水平比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )；治疗后，两组患者Th1、Th2水平显著降低，且联合组显著低于单药组，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )，详见表4。

### 2.4 两组患者治疗前后体液免疫功能指标比较

两组患者治疗前血清IgA、IgM、IgG、补体C3和C4水平比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )；治疗后，两组患者IgA和IgG水平显著升高，补体C3水平显著降低，且联合组优于单药组，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )；两组患者IgM、补体C4水平治疗前后及组间比较，差异

表5 两组患者体液免疫功能指标变化比较( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

Tab 5 Comparison of immune function indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

组别	n	IgA		IgM		IgG		补体C3		补体C4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	36	2.31 ± 1.36	4.56 ± 1.26*	1.10 ± 0.23	1.15 ± 0.25	10.82 ± 1.91	14.51 ± 2.51*	1.56 ± 0.21	0.88 ± 0.16*	0.36 ± 0.08	0.31 ± 0.06
联合组	36	2.29 ± 1.30	6.03 ± 1.31*	1.08 ± 0.21	1.19 ± 0.24	11.23 ± 1.85	21.45 ± 3.23*	1.53 ± 0.24	0.32 ± 0.11*	0.35 ± 0.08	0.28 ± 0.09
t		0.776	4.092	0.244	0.348	0.478	5.552	0.682	5.028	0.241	0.124
P		0.384	0.035	0.875	0.791	0.684	0.014	0.348	0.018	0.805	0.905

注：与治疗前比较，\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$

### 2.5 不良反应

两组患者不良反应主要为腹胀、恶心、皮疹/瘙痒、纳差，经对症治疗后均好转。两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，详见表6。

## 3 讨论

UC是一种自身免疫性疾病，病程迁延较长且易反复发作，中重度UC尤其是激素依赖或抵抗型UC的治疗一直存在维持缓解效果差、长期用药不良反应难以耐受等诸多问题，是困扰临床一线工作者的关键科学难题<sup>[7]</sup>。随着对UC发病机制研究的深入，免疫炎症抑制成为UC治疗的新方向和研究热点。近年的研究显示，抗肿瘤坏死

因子α(TNF-α)制剂可通过抑制促炎因子与TNF-α的结合，促进炎症细胞凋亡，从而封闭免疫炎症级联反应。英夫利昔单抗是TNF-α单克隆人鼠嵌合体IgG1抗体，与TNF-α高度亲和，可抑制TNF-α受体的结合活化，使其活

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	n	痊愈,例	显效,例	无效,例	总有效率, %
单药组	36	3	16	17	52.78
联合组	36	9	22	5	86.11
$\chi^2$					9.425
P					0.002

均无统计学意义( $P > 0.05$ )，详见表5。

表4 两组患者治疗前后Th1、Th2水平比较( $\bar{x} \pm s, %$ )

Tab 4 Comparison of the levels of Th1 and Th2 between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, %$ )

组别	n	Th1		Th2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组	36	7.19 ± 1.13	4.76 ± 0.48*	3.41 ± 0.47	2.22 ± 0.65*
联合组	36	7.03 ± 1.25	1.61 ± 0.39*	3.44 ± 0.40	1.35 ± 0.28*
t		0.582	9.420	0.223	6.219
P		0.605	<0.001	0.806	0.001

注：与治疗前比较，\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$

表6 两组患者不良反应发生情况比较

Tab 6 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups

组别	n	腹胀,例	恶心,例	皮疹/瘙痒,例	纳差,例	不良反应发生率, %
单药组	36	1	1	0	1	8.33
联合组	36	0	3	1	1	13.89
$\chi^2$						0.563
P						0.453

因子α(TNF-α)制剂可通过抑制促炎因子与TNF-α的结合，促进炎症细胞凋亡，从而封闭免疫炎症级联反应。英夫利昔单抗是TNF-α单克隆人鼠嵌合体IgG1抗体，与TNF-α高度亲和，可抑制TNF-α受体的结合活化，使其活

性下降<sup>[8]</sup>。英夫利昔单抗对中、重度UC具有良好的诱导和缓解效果<sup>[9-10]</sup>。本研究结果显示,英夫利昔单抗均能显著改善两组患者的临床症状。尽管英夫利昔单抗对UC的作用机制目前仍不明确,但其已被美国胃肠学会作为治疗中、重度UC的推荐A级药物。

双歧杆菌三联活菌含有多种健康肠道菌群,可适量补充和改善UC患者肠道菌群紊乱和功能失调的症状,实现对UC的最佳治疗效果;同时,补充益生菌群还能改善消化功能,促进营养物质的吸收,提高患者的免疫力<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,加用双歧杆菌三联活菌的联合组患者UC的治疗有效率较单药组高出33.33%,而且不良反应的发生率也无明显差异,提示英夫利昔单抗联合益生菌的治疗策略具有较好的临床效果且安全性高。

由于英夫利昔单抗治疗UC的药理机制目前尚未明确,为深入探明英夫利昔单抗的药物作用方式及其与益生菌联用的分子机制,本研究同时检测和比较两组患者的体液免疫功能指标和T细胞水平变化。研究结果显示,两组患者治疗结束后T淋巴细胞亚群指标CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的水平明显增高,CD8<sup>+</sup>、Th1和Th2水平显著下降,表明中、重度UC明显导致了T细胞功能的紊乱,经英夫利昔单抗和/或益生菌治疗后T细胞水平明显改善。T细胞是一个不均一的细胞群体,按照细胞表面抗原的不同,可分为CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>两大亚群<sup>[12]</sup>;而按功能分为辅助性T细胞和抑制性T细胞等,其中Th细胞会与带有第二类组织相容性复合体的细胞结合,协助B细胞产生抗体,刺激白细胞介素4(IL-4)或干扰素γ(IFN-γ)等炎性介质的释放,发挥免疫调节作用;而T淋巴细胞亚群计数则能够直接反映机体的免疫功能<sup>[13]</sup>。由此可见,英夫利昔单抗尽管属于TNF-α的抑制剂,但是对UC患者下调的CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>仍具有改善作用,而且联合应用益生菌的使这种效应更为明显。该结果一方面提示,抑制炎症级联反应对提升UC患者免疫功能具有一定的积极作用,这可能是英夫利昔单抗的药理机制之一;另一方面CD3<sup>+</sup>的水平治疗前后并无明显改变,表明总体T淋巴亚群数量无变化,但其内部的分布性调节更有利于UC患者免疫功能的恢复。

免疫球蛋白和补体分子均是反映机体内免疫功能的活性分子,主要经由免疫细胞活化后分泌形成<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者的IgA和IgG含量显著升高,补体C3水平显著降低,且联合组优于单药组,但IgM和补体C4的水平治疗前后比较并无明显变化。这提示英夫利昔单抗和/或益生菌对UC患者的免疫球蛋白指标的影响可能具有一定的特异性,IgM和补体C4可能不参与UC的病理生理过程。然而,目前对于UC的免疫调节机制及两种药物的作用机制均尚不明确,本研究的结果仅属初步的探索性研究,相关机制的深入研究仍有待在细胞或动物模型中予以验证。

综上所述,双歧杆菌三联活菌联合英夫利昔单抗治疗中、重度UC疗效显著,能够明显改善患者的体液免疫功能,促进T细胞水平的恢复,且安全性较好。但本研

究仍存在很大程度的局限性,如纳入研究的样本量偏小、研究时间较短、未采用对照研究和缺乏长期可靠的临床资料作为参考等。

## 参考文献

- [1] Mosli MH, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Histologic evaluation of ulcerative colitis: a systematic review of disease activity indices[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(3): 564-575.
- [2] Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(27): 3204-3212.
- [3] Li G, Zeng S, Liao W, et al. The effect of bifid triple viable on immune function of patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012(3): 261-268.
- [4] 林静静, 叶晓兰, 许巧巧, 等. 注射用英夫利昔单抗的临床疗效及安全性[J]. *中国药房*, 2013, 24(38): 3619-3621.
- [5] 欧阳钦, 潘国宗. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议[J]. *中华消化杂志*, 2001, 40(2): 138-141.
- [6] 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]. *中华内科杂志*, 2012, 51(12): 763-781.
- [7] Dignass A, Preiss JC, Aust DE, et al. Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011[J]. *Z Gastroenterologie*, 2011, 49(9): 1276-1341.
- [8] Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis[J]. *Gut*, 2010, 59(1): 49-54.
- [9] Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(3): 501-523.
- [10] Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9857): 1909-1915.
- [11] Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(3): 580-591.
- [12] Vithayasai V, Sirisanthana T, Sakonwasun C, et al. Flow cytometric analysis of T-lymphocytes subsets in adult Thais [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2011, 15(3): 141-146.
- [13] Wan YY. Multi-tasking of helper T-cells[J]. *Immunology*, 2010, 130(2): 166-171.
- [14] Carroll MC, Isenman DE. Regulation of humoral immunity by complement[J]. *Immunity*, 2012, 37(2): 199-207.
- [15] Holers VM. Complement and its receptors: new insights into human disease[J]. *Ann Rev Immunol*, 2014, 32(1): 433-459.

(收稿日期:2016-04-08 修回日期:2016-08-14)

(编辑:黄欢)