

## X-连锁无丙种球蛋白血症的消化道表现

毛小兰

重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染免疫重庆市重点实验室 重庆

**【摘要】**X-连锁无丙种球蛋白血症(XLA)是BTK基因突变导致的原发性免疫缺陷病,患者外周血中B淋巴细胞明显减少(<2%),各型丙种球蛋白水平低下,临床症状为反复严重的感染。目前主要受到关注是呼吸道症状,但消化道症状在患者中并不罕见,值得进一步研究。本文中,我们对XLA患者消化道症状的临床表现、实验室及影像学表现、可能的发生机制和诊断治疗进行了综述,以期XLA的临床诊疗及研究方向提供新的思路。

**【关键词】**X-连锁无丙种球蛋白血症;布鲁顿酪氨酸蛋白激酶;消化道表现;炎症性肠病

### Gastrointestinal Manifestations in X-linked Agammaglobulinemia

Xiaolan Mao

Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Medical University; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing, China

**【Abstract】**X-linked agammaglobulinemia (XLA) is a primary immunodeficiency disease caused by BTK gene mutation. The B lymphocytes in the patient's peripheral blood are significantly reduced (< 2%), the level of various types of gammaglobulin is low, and the clinical symptom is repeated and serious infection. Now, the main attention is about respiratory symptoms in XLA, but gastrointestinal symptoms are not rare, which is worthy to study. In this paper, we reviewed the clinical manifestations, Laboratory and imaging findings, possible mechanisms, diagnosis and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with XLA, to provide new ideas for the clinical diagnosis, treatment and research of XLA.

**【Keywords】**X-linked Agammaglobulinemia; Bruton Tyrosine Kinase; Gastrointestinal Manifestations; Inflammatory Bowel Disease

#### 前言

X-连锁无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia, XLA)是一种经典的原发性免疫缺陷病,于1952年首次被Bruton首次报道<sup>[1]</sup>,其致病基因是位于X染色体上的BTK基因。BTK基因编码布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(BTK),与B淋巴细胞分化成熟密切相关<sup>[2]</sup>。XLA患者体内BTK蛋白水平降低,导致患者B细胞发育成熟障碍,外周血中的B细胞水平<2%,丙种球蛋白水平低下或缺乏<sup>[3]</sup>。XLA作为一种体液免疫缺陷病,临床表现

为反复严重的感染,通常被关注到的是患者的呼吸道症状,包括反复的肺炎、支气管炎、鼻炎、鼻窦炎和中耳炎。消化道症状在XLA患者中也广泛存在,如腹胀、腹痛、腹泻、体重下降和口腔炎等,也有炎症性肠病、胃肠道肿瘤的报道,有研究表明XLA患者中消化道症状是仅次于呼吸道的临床表现<sup>[4]</sup>,值得进一步探究,然而,目前临床对于XLA患者消化道症状没有足够的重视。本文将对XLA患者的消化道症状的临床表现、实验室及影像学表现、可能的发生机制和诊断治疗进行综述,以期

XLA 的临床诊疗及研究方向提供新的思路。

### 1 XLA 患者的消化道临床表现

胃肠道是人体内最大的淋巴器官，肠道粘膜稳态受到免疫和外界的共同调控，消化道症状是原发性免疫缺陷病（primary immunodeficiencies, PID）常见的临床表现，包括感染、炎症、恶性肿瘤和自身免疫性疾病等，5%至 50%的原发免疫缺陷患者存在胃肠道疾病<sup>[5]</sup>。既往认为 XLA 中患者的 T 细胞的数目和功能基本正常，相较于其他体液免疫缺陷，其消化道表现更少见<sup>[6]</sup>，因此，人们对 XLA 的消化道表现关注不足。然而，随着近年来的相关研究显示，消化道症状在 XLA 患者中并不少见，甚至可能是首发或者主要的表现。在 Sara Barmettler 的研究中，一名患者以消化道为主要表现，被先后诊断为克罗恩病、CVID，最后通过家系筛查才被确诊为 XLA<sup>[7]</sup>。对 XLA 患者消化道症状认识的不足，可能造成临床上的漏诊或误诊。

通过多个研究中心的报道，我们不难发现，消化道表现在 XLA 的临床中广泛存在，且表现多样，常见的症状包括腹痛、腹泻、腹胀、消化不良、体重不增或体重下降、口腔炎等，关于 IBD 的报道也不少见，也有少量消化道肿瘤的报道，如胃腺癌、肠癌等的报道<sup>[8, 9]</sup>。波兰的一项研究显示，消化道症状是 XLA 患者中仅次于呼吸道的临床表现，63.6%的患者有消化道症状，慢性腹泻是最常见的表现，还报道了腹痛、体重减轻、病毒和/或细菌感染造成的腹泻等症状<sup>[4]</sup>。USIDNet 数据库中登记的 200 名 XLA 患者，35%的患者有胃肠表现，包括慢性腹泻、腹痛、腹胀、消化不良、胃肠炎、蛋白丢失性肠病、炎症性肠病（Inflammatory bowel disease, IBD）等<sup>[7]</sup>。印度的一项多中心研究中，42.4%的 XLA 患者报道了反复腹泻的表现<sup>[10]</sup>。印度西北部的一项研究中，44%的 XLA 患者有消化道症状，包括腹泻、呕吐和吸收不良<sup>[11]</sup>。一项北非的 XLA 患者队列中，42.5%的患者有慢性腹泻的表现<sup>[12]</sup>。

XLA 患者的消化道表现可分为感染性和非感染性两大类。

#### 1.1 消化道感染性表现

由于 XLA 患者丙球的全面缺乏，患者表现出感染易感性，感染是 XLA 患者消化道症状的重要原因。XLA 患者消化道中检出的病原学包括沙门氏

菌、空肠弯曲杆菌、蓝氏贾第鞭毛虫、隐孢子虫、支原体和肠道病毒感染等<sup>[13]</sup>，患者可能有恶心、呕吐、腹泻、腹痛、便血等急病症状，也有可能有毒菌相关的克罗恩样肠病样表现<sup>[14]</sup>。特别的，免疫缺陷患者胃肠道有更易感染诸如病毒、肠道病毒的倾向性<sup>[15]</sup>，XLA 中也有关于患者感染肠道病毒、诸如病毒相关的严重消化道症状的报道<sup>[14, 16]</sup>。

#### 1.2 消化道非感染性表现

非感染性的表现包括慢性腹泻、消化不良、IBD 或 IBD 样肠病、肿瘤等。慢性腹泻在多个研究中均为 XLA 患者最常见的消化道表现，但具体原因不明，大多数患者通过丙球输注治疗后，症状可以减轻<sup>[4, 5]</sup>。值得注意的是，IBD/IBD 样肠病在 XLA 患者中的发病率有明显的升高。早在 1988 年，一例表现出慢性炎症性肠病的 XLA 患者就被报道，他有反复腹泻、吸收不良和肠道蛋白质丢失，他的病理活检结果为溃疡性回结肠炎，类似于克罗恩病的表现<sup>[17]</sup>。在 Vivian 等人的研究中，XLA 患者炎症性肠病（IBD）/肠炎的患病率为 3.4%<sup>[18]</sup>，而在 Sara Barmettler 等人的研究中，高达 9.5%的患者被明确诊断为 IBD 和/或肠炎<sup>[7]</sup>，远高于人群中报告的 0.4%的发病率<sup>[19]</sup>。而 XLA 患者的消化道炎症可能随着时间而进行性发展，在随访中，部分 XLA 患者由无消化道炎症表现而进展为 IBD。PID 人群患肿瘤的风险高于正常人群，PID 患者患癌症的终生风险估计为 5%-25%<sup>[20]</sup>。既往的研究中，XLA 中恶性肿瘤的患病率在 1.5%到 6%之间<sup>[21]</sup>。尽管 XLA 患者被描述的肿瘤主要是 B 细胞相关的血液淋巴系统肿瘤，但也有数例消化道肿瘤在 XLA 患者中被描述，包括胃腺癌、结直肠癌、直肠神经内分泌癌<sup>[8]</sup>。

### 2 XLA 患者消化道实验室及影像学表现

鉴于 XLA 患者临床症状的多样性，需要对患者进行消化道病原学、炎症指标、腹部影像学、肠道内镜、病变部位病理学等的全面检查。对于出现急性感染症状的 XLA 患者，通过粪便涂片、抗原检测、细菌培养等方法可以帮助确定病原学，需注意对肠道病毒、贾第鞭毛虫、艰难梭菌等特殊感染的筛查，对于粪便病原学阴性的患者，可进一步进行组织学检测病原 PCR，可能会得到阳性结果<sup>[14]</sup>。对于考虑 IBD 的患者，CRP、ESR、钙卫蛋白出现显著升高，低蛋白血症可能有提示意义<sup>[19]</sup>。

在 IBD 的诊断中,内镜检查是金标准,同时需与显示肠道炎症的横断面影像及组织学活检相结合,如果这些发现不明确,检测生物标志物可能有助于明确诊断<sup>[22]</sup>。欧洲的一项研究显示,低丙种球蛋白血症患者中有表现出与 IBD 相似的内镜下表现,且 IBD 表现可先于低丙种球蛋白血症出现<sup>[23]</sup>。参考 IBD 的诊断,需重点关注 XLA 患者的消化道内镜、病理学及腹部影像学结果。

在 2021 发表的一项研究中认为,克罗恩病变的 XLA 患者肠镜下可见肠炎、溃疡、肠壁增厚、狭窄、假性息肉等表现,也可反复出现类似克罗恩病的小肠裂隙性坏死<sup>[24]</sup>,与 XLA 相关的 IBD 病变部位更倾向于回结肠,其影像与经典类似克罗恩病的表现,也有肠道狭窄、穿透的表现,可有瘘管形成<sup>[19]</sup>。内镜检查中没有发现淋巴结增殖、肉芽肿表现的更可能是 XLA 相关性 IBD<sup>[19]</sup>,这与 XLA 患者扁桃体、淋巴结缺失的表现一致。有研究在 XLA 患者肠道内镜检查中发现多发肠腺瘤、息肉、肠癌的表现<sup>[25]</sup>,需警惕相关病变。XLA 患者消化道病理检测可见活动性粘膜炎症(包括裂隙、溃疡和糜烂)、透壁性炎症(包括狭窄和肠壁增厚、水肿),部分患者可见肉芽肿,浆细胞、B 细胞缺失或明显减少是所有患者的一贯特征<sup>[17, 19]</sup>。

除内镜下的表现,也需警惕肠腔外的病变,考虑 IBD 的患者还需进行 MRE、CTE 检查评估腹部横断面,超声检查可评估肠壁有无增厚,MRI 在评估肛周病变的有效检查<sup>[22]</sup>。在既往报道中,XLA 腹部影像学可见区域性肠炎、肠道狭窄、溃疡、消化吸收不良等表现<sup>[17]</sup>。

### 3 XLA 患者消化道可能的机制

消化道稳态平衡与多种因素相关,宿主肠道内微生物群、上皮细胞和免疫细胞之间的相互作用对于维持肠道平衡和调节肠道炎症至关重要<sup>[26, 27]</sup>,反复的感染可能诱导消化道处于炎症状态,而表现出炎症性肠病的表现<sup>[15]</sup>。BTK 基因缺陷会影响 B 细胞的发育成熟,B 细胞在外周血中明显下降,XLA 患者全面丙种球蛋白水平下降,不难理解患者消化道易出现反复的感染。

然而,BTK 不仅仅在 B 细胞中表达,在多种骨髓系来源的细胞中均有表达,包括 NK 细胞、巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞和树突状细胞等<sup>[28]</sup>。

新加坡的一项研究证实 BTK 缺陷小鼠的炎症性肠病易感性增加,BTK 可能是通过减弱 Th1 反应调节肠道免疫稳态,BTK 缺陷可能导致肠道炎症的不平衡,且提出 BTK 可能在 T 细胞的分化、信号转导中有重要作用<sup>[29]</sup>。在 NK 细胞的活化中,BTK 主要通过激活 NF- $\kappa$ B 通路来促进 TLR3 触发的 NK 细胞活化,证实了 BTK 在 NK 细胞活化中是必需的<sup>[30]</sup>。在巨噬细胞和树突细胞中,BTK 具有抑制 NLRP3 炎症小体激活的作用,并潜在地抑制了 NLRP3 介导的炎症因子 IL-1 $\beta$  应答,XLA 患者细胞内 BTK 缺乏会导致 NLRP3 炎症小体激活增加,IL-1 $\beta$ 、IL-18 表达增多,这可能导致 XLA 患者炎症性肠病<sup>[31]</sup>。XLA 患者树突细胞的 TLR 信号传导受损,提示树突细胞中的 TLR 信号传导可能需要依靠 BTK<sup>[32]</sup>。XLA 患者中幼稚 Treg 细胞亚群的分化成熟出现改变,B 细胞参与 CD4 T 细胞亚群的成熟,从而调控自身反应性 T 细胞<sup>[33]</sup>。以上研究显示 BTK 可以影响固有免疫与适应性免疫,在免疫稳态中可能有多重作用。

IBD 的确切发病机制仍不清楚,目前认为是遗传、免疫、微生物和环境的复杂相互作用<sup>[34]</sup>。适应性免疫和固有免疫缺陷都被认为参与 IBD 的发生,T 细胞功能与许多 IBD 的遗传位点相关,在克罗恩病中,炎症反应被认为是由 Th1、Th17 反应触发的<sup>[22]</sup>,故 XLA 患者存在 IBD 的免疫基础。相较于健康人群,原发性免疫缺陷患者胃肠道病毒感染后的清除病毒时间延长,可能诱发患者的炎症性肠病<sup>[15]</sup>。因此,XLA 患者的感染易感性的特质可能导致肠道稳态失调,增大患 IBD 或 IBD 样肠病的可能性。

PID 患者有肿瘤易感性增加的倾向,被认为可能是免疫缺陷和感染诱发的作用下发生的<sup>[35]</sup>。BTK 在 B 细胞内信号传导中发挥重要的作用,涉及癌细胞的增殖、转移和免疫逃避,使 BTK 成为治疗选择的靶点,目前 BTK 抑制剂在血液系统恶性肿瘤治疗中应用广泛,效果显著<sup>[36]</sup>。除在血液系统中,已在各种实体瘤中观察到异位 BTK 表达,包括乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和结直肠癌等,越来越多的证据表明其参与肿瘤发生<sup>[37, 38]</sup>。鉴于 BTK 已被发现参与多种细胞信号传导通路,并影响肿瘤微环境,可推测 XLA 患者的 BTK 缺陷可能导致肿瘤发生率的增加。而慢性感染和慢性炎症都是结直肠癌的危险

因素<sup>[39]</sup>，具有结直肠炎表现的 XLA 患者可能更易患消化道肿瘤。进一步研究 BTK 在消化道肿瘤中的作用机制可能对消化道肿瘤的发生机制和治疗带来新见解。

#### 4 XLA 消化道症状的治疗

##### 4.1 对症支持治疗

目前，患者在确诊 XLA 后，通常需要终身予以免疫球蛋白替代支持治疗，包括静脉免疫球蛋白 (IVIG)、皮下免疫球蛋白 (SCIG) 和透明质酸酶促皮下免疫球蛋白的方式<sup>[40]</sup>，IVIG 推荐的起始剂量为 400~600 mg/kg，每 3~4 周予以一次注射，保持血清中 IgG 水平 >700 mg/dL<sup>[41]</sup>，以达到减少细菌感染的目的。大多数 XLA 患者的消化道症状，如最常见的腹泻，在定期输注免疫球蛋白治疗后都可以好转<sup>[4]</sup>。

针对明确病原学感染导致消化道症状的患者，应在予以足够剂量的免疫球蛋白支持的基础上，根据病原学结果，予以敏感的抗生素进行抗感染治疗，抗感染疗程较健康人群也更长<sup>[6]</sup>，对于反复消化道感染的患者，可以考虑进行抗生素预防治疗。口服免疫球蛋白也可能是一种潜在的治疗胃肠道疾病的方法<sup>[7, 42]</sup>，可以考虑予以 XLA 患者肠道免疫球蛋白协助治疗。存在进食困难或消化吸收障碍的患者，予以肠外营养支持也是十分必要的<sup>[43]</sup>。当出现肠梗阻、肠坏死等紧急外科急症时，应及时予以外科手术<sup>[17]</sup>。

##### 4.2 生物制剂治疗

当患者有慢性肠道炎症的表现时，经过常规治疗无效，可以参考 IBD 的治疗，予以类固醇、抗炎药物、免疫抑制剂、生物制剂等进行治疗。在 IBD 的治疗中，Vedolizumab 被认为是安全有效的，可以作为 IBD 治疗的一线用药<sup>[44]</sup>。国外已有对常规治疗无效的 XLA 患者，采用 Vedolizumab、infliximab 进行治疗的报道，患者在治疗后腹泻等消化道症状好转、消化影像学表现减轻、体重增加，取得了良好效果，且没有明显的副作用出现<sup>[45-47]</sup>。2020 年发表的一项研究中，BTK 缺陷小鼠患上的严重实验性结肠炎，可通过抗 IL-1 $\beta$  治疗而恢复正常<sup>[31]</sup>，也为临床治疗 XLA 相关肠病提供了思路。但由于相关研究数据较少、免疫抑制可能带来的副作用，在实际使用中应慎重。

##### 4.3 造血干细胞移植治疗

若通过以上的治疗措施都无效时，造血干细胞

移植 (Haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 可能是患者唯一的选择。Ben 等人报道了一例慢性诺如病毒感染相关肠衰竭的 XLA 患者，在常规治疗手段都无效的情况下，进行了造血干细胞移植，患者在移植后胃肠功能恢复、生长发育良好<sup>[16]</sup>，证实了 HSCT 在 XLA 患者治疗中的效果。出于成本、风险和获益的考虑，大多数 XLA 患者采用的治疗是丙种球蛋白替代补充疗法，但这种方法只能替代体内的 IgG，而不能纠正 IgM、IgA 的水平，可能对某些患者的临床症状无效。英国的一项研究中，在丙球替代治疗下，仍有部分病人的肺功能、肺部结构进一步恶化<sup>[48]</sup>，这也提示了丙球替代治疗存在一定的局限性。免疫球蛋白替代治疗需终生持续，费用昂贵，患者也存在反复感染、肺部病变进展、炎症性肠病的风险<sup>[49, 50]</sup>，HSCT 可能在未来 XLA 的治疗中发挥更多的作用。

##### 4.4 基因治疗

基因治疗可能是未来原发性免疫缺陷病的发展方向，对于 XLA 的基因治疗尚在探索阶段。XLA 患者有望通过逆转录病毒将 BTK 基因逆转录到造血干细胞中，以达到 B 细胞在外周血的正常水平、彻底治愈患者的目的，已有在 BTK 缺陷小鼠模型进行的相关研究<sup>[51]</sup>。近期有团队报道了通过 CRISPR-Cas9 介导进行 XLA 基因编辑的研究，在细胞和 BTK 缺陷小鼠水平证实了基因治疗 XLA 的可能<sup>[49]</sup>，有望在未来 XLA 的治疗中应用。

#### 5 结论与展望

本文综述了 XLA 患者的消化道表现、实验室及影像学表现、可能的机制和诊疗进展。消化道表现在 XLA 患者中是广泛存在的，增加了 XLA 临床表现的复杂性，给诊疗工作增加了难度，临床中需引起重视。早期诊断、治疗对患者的预后及提高生活质量极其重要，因此需早期识别 XLA 的临床症状。对有慢性腹泻、消化不良等慢性消化道症状且常规治疗无效的患者，需警惕原发性免疫缺陷病，可进行免疫评估与免疫筛查。在 XLA 患者的诊疗管理中，需警惕 IBD、消化道肿瘤等并发症，定期进行消化道评估是有必要的，包括定期行胃十二指肠镜、结肠镜等内镜检查，有助于早期发现消化道病变、及时诊治。XLA 患者消化道表现发生的机制尚不明确，目前的治疗手段主要是丙球支持和对症治疗，造血干细胞移植也有部分应用，未来可

进一步研究发生机制，为治疗提供新思路。

### 参考文献

- [1] Bruton OC. Agammaglobulinemia[J]. *Pediatrics*, 1952, 9(6):722-728.
- [2] Vihinen M, Mattsson PT, Smith CI. Bruton tyrosine kinase (BTK) in X-linked agammaglobulinemia (XLA)[J]. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 2000, 5:D917-D928.
- [3] Shillitoe BMJ, Gennery AR. An update on X-Linked agammaglobulinaemia: clinical manifestations and management[J]. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 2019, 19(6):571-577.
- [4] Pac M, Bernatowska EA, Kierkuś J, et al. Gastrointestinal disorders next to respiratory infections as leading symptoms of X-linked agammaglobulinemia in children - 34-year experience of a single center[J]. *Archives of medical science : AMS*, 2017, 13(2):412-417.
- [5] Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders[J]. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2019, 39(1):81-94.
- [6] Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency[J]. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2013, 11(9):1050-1063.
- [7] Barmettler S, Otani IM, Minhas J, et al. Gastrointestinal Manifestations in X-linked Agammaglobulinemia[J]. *Journal of clinical immunology*, 2017, 37(3):287-294.
- [8] Staines Boone AT, Torres Martínez MG, López Herrera G, et al. Gastric adenocarcinoma in the context of X-linked agammaglobulinemia: case report and review of the literature[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2014, 34(2):134-137.
- [9] van der Meer JW, Weening RS, Schellekens PT, et al. Colorectal cancer in patients with X-linked agammaglobulinaemia[J]. *Lancet (London, England)*, 1993, 341(8858):1439-1440.
- [10] Rawat A, Jindal AK, Suri D, et al. Clinical and Genetic Profile of X-Linked Agammaglobulinemia: A Multicenter Experience From India[J]. *Frontiers in immunology*, 2020, 11:612323.
- [11] Singh S, Rawat A, Suri D, et al. X-linked agammaglobulinemia: Twenty years of single-center experience from North West India[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 117(4):405-411.
- [12] Aadam Z, Kechout N, Barakat A, et al. X-Linked Agammaglobulinemia in a Large Series of North African Patients: Frequency, Clinical Features and Novel BTK Mutations[J]. *J Clin Immunol*, 2016, 36(3):187-94.
- [13] Pashangzadeh S, Yazdani R, Nazari F, et al. Agammaglobulinemia: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management[J]. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 2020, 20(9):1434-1447.
- [14] Cellier C, Foray S, Hermine O. Regional enteritis associated with enterovirus in a patient with X-linked agammaglobulinemia[J]. *The New England journal of medicine*, 2000, 342(21):1611-1612.
- [15] van de Ven AAJM, Hoytema van Konijnenburg DP, Wensing AMJ, et al. The role of prolonged viral gastrointestinal infections in the development of immunodeficiency-related enteropathy[J]. *Clinical Reviews In Allergy & Immunology*, 2012, 42(1):79-91.
- [16] Shillitoe BMJ, Ponsford M, Slatter MA, et al. Haematopoietic Stem Cell Transplant for Norovirus-Induced Intestinal Failure in X-linked Agammaglobulinemia[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2021, 41(7):1574-1581.
- [17] Abramowsky CR, Sorensen RU. Regional enteritis-like enteropathy in a patient with agammaglobulinemia: histologic and immunocytologic studies[J]. *Human Pathology*, 1988, 19(4):483-486.
- [18] Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, et al. Autoimmunity and inflammation in X-linked agammaglobulinemia[J]. *Journal of clinical*

- immunology, 2014, 34(6):627-632.
- [19] Khan F, Person H, Dekio F, et al. Crohn's-like Enteritis in X-Linked Agammaglobulinemia: A Case Series and Systematic Review[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*, 2021, doi:10.1016/j.jaip.2021.04.070.
- [20] Renzi S, Langenberg-Ververgaert KPS, Waespe N, et al. Primary immunodeficiencies and their associated risk of malignancies in children: an overview[J]. *European Journal of Pediatrics*, 2020, 179(5):689-697.
- [21] Lederman HM. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies[J]. *The Journal of Pediatrics*, 1995, 127(2):335.
- [22] Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis[J]. *The Surgical Clinics of North America*, 2019, 99(6):1051-1062.
- [23] Albshesh A, Eder P, Ribaldone DG, et al. Primary Hypogammaglobulinemia with Inflammatory Bowel Disease-Like Features: An ECCO CONFER Multicentre Case Series[J]. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2022, 16(1):91-97.
- [24] Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, et al. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia[J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 1996, 20(10):1240-1252.
- [25] Maarschalk-Ellerbroek LJ, Oldenburg B, Mombers IMH, et al. Outcome of screening endoscopy in common variable immunodeficiency disorder and X-linked agammaglobulinemia[J]. *Endoscopy*, 2013, 45(4): 320-323.
- [26] Okumura R, Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2017, 49(5):e338.
- [27] Okumura R, Takeda K. Maintenance of gut homeostasis by the mucosal immune system[J]. *Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and Biological Sciences*, 2016, 92(9):423-435.
- [28] Brunner C, Müller B, Wirth T. Bruton's Tyrosine Kinase is involved in innate and adaptive immunity[J]. *Histology and Histopathology*, 2005, 20(3):945-955.
- [29] Guan D, Wang Z, Huo J, et al. Bruton's tyrosine kinase regulates gut immune homeostasis through attenuating Th1 response[J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(5):431.
- [30] Bao Y, Zheng J, Han C, et al. Tyrosine kinase Btk is required for NK cell activation[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(28):23769-23778.
- [31] Mao L, Kitani A, Hiejima E, et al. Bruton tyrosine kinase deficiency augments NLRP3 inflammasome activation and causes IL-1 $\beta$ -mediated colitis[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020, 130(4):1793-1807.
- [32] Taneichi H, Kanegane H, Sira MM, et al. Toll-like receptor signaling is impaired in dendritic cells from patients with X-linked agammaglobulinemia[J]. *Clinical Immunology (Orlando, Fla)*, 2008, 126(2):148-154.
- [33] Shelyakin PV, Lupyr KR, Egorov ES, et al. Naïve Regulatory T Cell Subset Is Altered in X-Linked Agammaglobulinemia[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12:697307.
- [34] Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(1):91-99.
- [35] Maffei M, Notarangelo LD, Schumacher RF, et al. Primary Immunodeficiencies and Oncological Risk: The Experience of the Children's Hospital of Brescia[J]. *Frontiers In Pediatrics*, 2019, 7:232.
- [36] Messex JK, Liou G-Y. Targeting BTK Signaling in the Microenvironment of Solid Tumors as a Feasible Cancer Therapy Option[J]. *Cancers*, 2021, 13(9).
- [37] Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies[J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1):57.
- [38] Uckun FM, Venkatachalam T. Targeting Solid Tumors With BTK Inhibitors[J]. *Frontiers In Cell and Developmental Biology*, 2021, 9:650414.
- [39] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917):860-867.
- [40] Wiesik-Szewczyk E, Söldacki D, Paczek L, et

- al.Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy in Clinical Practice: A Two Center, Long-Term Retrospective Observation in Adults With Primary Immunodeficiencies[J]. *Frontiers In Immunology*, 2020, 11:981.
- [41] Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al.Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 122(1):210-212.
- [42] Jasion VS, Burnett BP.Survival and digestibility of orally-administered immunoglobulin preparations containing IgG through the gastrointestinal tract in humans[J]. *Nutrition Journal*, 2015, 14:22.
- [43] Schwimmer D, Glover S.Primary Immunodeficiency and the Gut[J]. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2019, 48(2):199-220.
- [44] D'Amico F, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel diseases: from symptomatic control to mucosal healing[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(7):565-575.
- [45] Davey PT, Tan CJ, Gardiner K.The use of infliximab in X-linked agammaglobulinaemia associated enteropathy[J]. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2014, 96(5):e5-e6.
- [46] Cekic S, Ozgur T, Karali Y, et al.Vedolizumab treatment in a patient with X-linked agammaglobulinemia, is it safe and efficient?[J]. *Turk J Pediatr*, 2019, 61(6):937-940.
- [47] King JR, Grover Z, Irani N, et al.Vedolizumab is safe and effective in the treatment of X-linked agammaglobulinemia-associated inflammatory bowel disease[J]. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*, 2021, 9(2):1006-1007.
- [48] Bryan BA, Battersby A, Shillitoe BMJ, et al.Respiratory Health and Related Quality of Life in Patients with Congenital Agammaglobulinemia in the Northern Region of the UK[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2016, 36(5):472-479.
- [49] Gray DH, Villegas I, Long J, et al.Optimizing Integration and Expression of Transgenic Bruton's Tyrosine Kinase for CRISPR-Cas9-Mediated Gene Editing of X-Linked Agammaglobulinemia[J]. *The CRISPR journal*, 2021, 4(2):191-206.
- [50] Hermaszewski RA, Webster AD.Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications[J]. *The Quarterly journal of medicine*, 1993, 86(1):31-42.
- [51] Moreau T, Calmels B, Barlogis V, et al.Potential application of gene therapy to X-linked agammaglobulinemia[J]. *Current Gene Therapy*, 2007, 7(4):284-294.

收稿日期: 2022年3月18日

出刊日期: 2022年4月24日

引用本文: 毛小兰, X-连锁无丙种球蛋白血症的消化道表现[J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(2): 63-69.  
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220057

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS