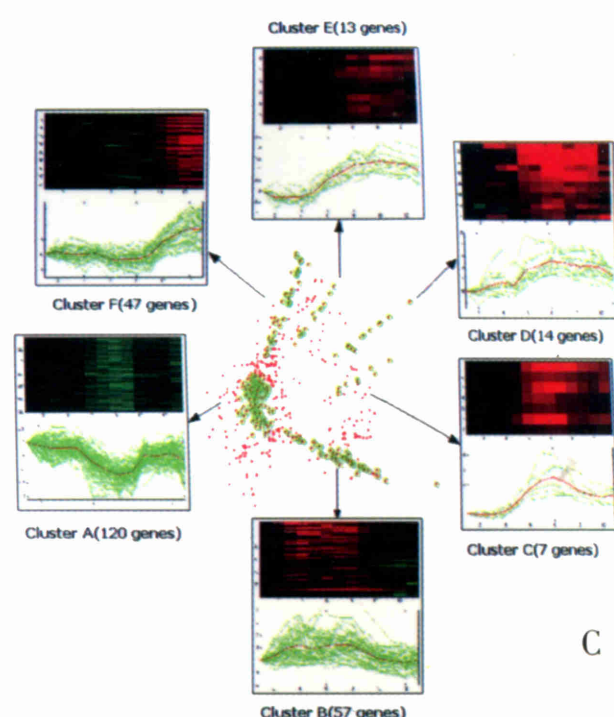


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



**10/2003**

ISSN 1009-3079



名誉总编辑  
潘伯荣  
总编辑  
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.



# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (总第 114 期)

述 评	1465 复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法 李梢, 张学工, 季梁, 李衍达
幽门螺杆菌	1470 幽门螺杆菌黏附素基因 babA <sub>2</sub> 的克隆、序列测定及其生物信息学分析 白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历 1475 幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达 郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超 1480 人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究 姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1485 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础 郝庆, 李岩, 高红, 张显忠
基础研究	1488 氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平 1492 粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较 王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国 1497 珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用 张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱 1500 乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建 余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰 1505 急性胰腺炎大鼠肝脏 NF- $\kappa$ B 对 ICAM-1 表达的调控及其意义 石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨 1508 丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响 李曦, 罗和生, 李凡 1511 国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点 谢正勇, 卿三华 1515 慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1520 人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1524 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升
临床研究	1528 自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例 张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平 1531 胃癌组织 CD <sub>44</sub> v9 和 MMP-2 基因的表达 张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信 1535 奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制 林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙 1540 聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用 唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平 1544 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化 邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林 1547 ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值 李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴 1550 急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性 王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平 1554 胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达 杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国 1558 国人胆囊结石的形态结构特征 吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚 1563 结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性 赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁
科研方法	1566 山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案 岳茂兴
文献综述	1569 门脉高压性肠病 尹朝晖, 刘浔阳 1572 肝纤维化治疗研究进展 叶方鹏, 肖冰, 张万岱 1576 现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展 方驰华, 朱新勇 1581 生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制 冒海蕾, 黄介飞 1588 胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用 方驰华, 马俊勋, 钟世镇 1593 p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展 张艳, 何凤田 1597 血管抑素的研究进展 陈建发, 黄宗海 1601 TGF $\beta$ -Smad 信号转导通路与肝纤维化 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙 1606 消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展 李均, 汪维伟 1609 生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用 蒋业贵, 李兆申



文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca <sup>2+</sup> 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO <sub>2</sub> 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO <sub>2</sub> 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO <sub>2</sub> 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(月刊)

创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2003-10-15  
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀  
黄象谦  
黄志强  
黎介寿  
刘耕陶  
裘法祖  
汤钊猷  
王宝恩  
危北海  
吴孟超  
吴咸中

社长总编辑 马连生  
中文编辑 潘伯荣  
王瑾晖  
英文编辑 朱丽虹  
排版 李少华  
校对 李天华

张金哲  
张学庸  
赵东海  
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号  
E-mail: wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wcjd @ wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局  
国外: 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893  
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外  
检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(P Ж)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息服务网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目次数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

www.wjgnet.com



# 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1 / Th2 类细胞因子 m - RNA 的表达

崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升

崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 中国人民解放军第一军医大学南方医院消化内科 广东省广州市 510515  
张祚建, 张耀东, 崔耀升, 空军济南医院消化内科 山东省济南市 250031  
崔海宏, 女, 1975-09-28 生, 山东济南人, 汉族. 1998 年山东医科大学毕业, 2000 年第一军医大学在读硕士研究生, 主要从事消化系统疾病的免疫研究. 广东省自然科学基金资助课题, No.010621  
项目负责人: 陈村龙, 510515, 广东省广州市, 中国人民解放军第一军医大学全军消化病研究所. cunlong@fimmu.edu.cn  
电话: 020-61641544 传真: 020-61641535  
收稿日期: 2002-12-23 接受日期: 2003-01-03

## Expression of Th1/Th2 cytokines in intestinal mucosa of ulcerative colitis

Hai-Hong Cui, Cun-Long Chen, Yu-Jie Yang, Zuo-Jian Zhang, Yao-Dong Zhang, Yao-Sheng Cui

Hai-Hong Cui, Cun-Long Chen, Yu-Jie Yang, Chinese PLA Institute for Digestive Diseases, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 50515, Guangdong Province, China  
Zuo-Jian Zhang, Yao-Dong Zhang, Yao-Sheng Cui, Institute For Digestive Disease, Jinan Air Force Hospital, Jinan 250031, Shandong Province, China  
Supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No.010621.  
Correspondence to: Dr. Cun-Long Chen, Chinese PLA Institute For Digestive Diseases, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 50515, Guangdong Province, China. cunlong@fimmu.edu.cn  
Received: 2003-03-06 Accepted: 2003-03-28

## Abstract

AIM: To investigate the effects of the expression of Th1/Th2 cytokines in intestinal mucosa with ulcerative colitis.

METHODS: Thirty patients (24 males, 6 females, age 18-79 years) with severe ulcerative colitis (UC) were examined by colonoscope, the diagnosis was confirmed by histological method. Bacterial infection was excluded through consecutive stool cultures twice. And ameba, schistosomiasis, gastroenterological cancer and endocrine diseases were also excluded. Ulcerative colitis was found in omni-colon ( $n=15$ ), sigmoid ( $n=9$ ), rectum ( $n=6$ ), respectively. Its clinical categories included relapse ( $n=20$ ), persistent ( $n=7$ ) and initial ( $n=3$ ). They were treated by Sulphasalazine (SASP) and glucocorticoid after histological diagnosis. Eight weeks later, they were re-examined by colonoscope. The expression of cytokines in the intestinal mucosa of UC patients were detected by a semi-quantitative assay, reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR) before and after treatment respectively.

RESULTS: Comparison with control groups, the expression of TNF- $\alpha$ , IL-2 was increased but IL-4 was decreased in the intestinal mucosa in acute stage. Sulphasalazine (SASP) and glucocorticoid inhibited inflammation by reducing the expression of TNF- $\alpha$  from  $1.22\pm0.02$  to  $0.78\pm0.08$  ( $P<0.01$ )

and of IL-2 from  $0.82\pm0.06$  to  $0.47\pm0.04$  ( $P<0.01$ ), and elevate the expression of IL-10 from  $0.68\pm0.03$  to  $0.91\pm0.02$  ( $P<0.01$ ).

CONCLUSION: There is an imbalance of Th1 and Th2 phenotype cytokine in patients with ulcerative colitis.

Cui HH, Chen CL, Yang YJ, Zhang ZJ, Zhang YD, Cui YS. Expression of Th1/Th2 cytokines in intestinal mucosa of ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(10):1524-1527

## 摘要

目的: 探讨溃疡性结肠炎肠黏膜内Th1型细胞分泌的细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-2, Th2 型细胞分泌的细胞因子 IL-4、IL-10 的作用。

方法: 住院重症溃疡性结肠炎患者 30 例, 男 24 例, 女 6 例, 年龄 18-59(平均  $45 \pm 13$ ) 岁. 全部患者均经电子结肠镜检查及组织学检查确诊, 并连续粪培养 2 次排除细菌感染, 同时排除阿米巴肠病, 血吸虫病, 肠道肿瘤和内分泌疾病. 病变部位包括全结肠型 15 例, 乙状结肠 9 例, 直肠型 6 例; 临床类型包括复发型 20 例, 持续型 7 例和初发型 3 例. 急性期患者均服用强的松 30 mg, 柳氮磺胺吡啶 500 mg 2 次/d. 治疗 8 wk 后复查纤维结肠镜. 另选健康对照 20 名, 男 14 名, 女 6 名, 年龄 22-61 (平均  $43 \pm 12$ ) 岁, 排除胃肠道和内分泌疾病. 应用 RT-PCR 检测溃疡性结肠炎患者黏膜内细胞因子的表达。

结果: 溃疡性结肠炎患者急性期应用柳氮磺胺吡啶和糖皮质激素可降低 TNF- $\alpha$  (急性期  $1.22 \pm 0.02$ , 慢性期  $0.78 \pm 0.08$ ,  $P<0.01$ )、IL-2 (急性期  $0.82 \pm 0.06$ , 慢性期  $0.47 \pm 0.04$ ,  $P<0.01$ ) 的表达; 提高 IL-10 (急性期  $0.68 \pm 0.03$ , 慢性期  $0.91 \pm 0.02$ ,  $P<0.01$ ) 的表达。

结论: 溃疡性结肠炎患者以分泌 Th1 细胞因子为主, 存在 Th1 和 Th2 细胞因子的平衡漂移. 提示他们在溃疡性结肠炎的发生发展中起了重要作用。

崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升. 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m - RNA 的表达. 世界华人消化杂志 2003;11(10): 1524-1527

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1524.asp>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(UC)的发病机制仍未明确. 目前认为与遗传

传因素、细菌的感染、机体免疫反应、环境因素及精神因素有关<sup>[1-6]</sup>, 其中肠道免疫系统调节异常可能在其发生发展中起重要作用. 研究表明在 UC 患者体内促炎症因子水平升高, 抑炎症细胞因子水平降低. 当前他的治疗仍以糖皮质激素类、柳氮磺胺类和免疫抑制剂等药物为主, 检测细胞因子表达的变化, 旨在从分子水平上探讨 UC 发病机制.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 重症急性期住院治疗 UC 患者 30 例, 均经纤维结肠镜和病理学检查确诊. 男 24 例, 女 6 例, 年龄 18-79 (45±13) 岁, 平均 45 岁, 15 例为全结肠型, 9 例为乙状结肠型, 6 例为直肠炎型. 诊断符合标准<sup>[7]</sup>, 根据病情分为急性期和缓解期, 急性期患者均服用强的松 30 mg, 柳氮磺胺吡啶 500 mg 2 次/d. 治疗 8 wk 后复查纤维结肠镜. 对照组为健康自愿者, 男 14 例, 女 6 例. 年龄 22-61 (平均 43±12) 岁. 每例患者各取 50 mg 活检组织, 并立即贮存在液氮中备用.

**1.2 方法** RT-PCR 半定量法检测 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-10 的表达. TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-10 引物的设计参照文献<sup>[8]</sup>和 GeneBank 序列, 确定的序列交上海生工公司合成(表 1). 提取总 RNA 采用异硫氰酸胍二步法. RNA 沉淀溶 1 g/L DEPC 水中, 采用紫外分光光度计测 RNA 浓度. A260/A280 比值需在 1.8-2.0, 并稀释至 1 g/L. 在 20 mL 逆转录体系中加入模板 RNA 1  $\mu$ L, 总 RNA 达 0.1-1.0  $\mu$ g, Oligo (dT) 18 (0.2 g/L) 4  $\mu$ L, 用 DEPC 处理的双蒸水补足体积至 15.5  $\mu$ L. 于 70  $^{\circ}$ C 加热 5 min. 迅速置冰上, 短暂离心. 上述微量离心管内加入: 10 $\times$  反应缓冲液 2  $\mu$ L, 4 $\times$ d NTP mix (10 mmol/L each) 1  $\mu$ L, RNA 酶抑制剂(40 ku/L) 0.5  $\mu$ L, M-MuLV 逆转录酶(200 ku/L) 1  $\mu$ L, 38  $^{\circ}$ C 恒温 60 min, 进行逆转录反应. 70  $^{\circ}$ C 加热 10 min, 灭活逆转录酶活性. 取逆转录产物 10  $\mu$ L 作 PCR 扩增. PCR 参数为 94  $^{\circ}$ C 45 s, 56  $^{\circ}$ C 45 s, 72  $^{\circ}$ C 1 min, 30 循环, 最后 72  $^{\circ}$ C 延长 6 min, 指标均以 G3PDH 作内参照. PCR 产物 5  $\mu$ L 作 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色, 用图像分析仪进行分析.

表 1 各种引物序列及扩增片段长度和循环次数

引物	序列	扩增片段(bp)	循环次数
G3PDH	S ACCACAGTCCATGCCATCAC	452	29
	A TCCACCAACCTGTTGCTGTA		
TNF- $\alpha$	S ATGAGCACTGAAAGCATGATCCGG	695	30
	A GCAATGATCCCAAAGTAGACCTGCC		
IL-2	S CATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTC	305	30
	A CGTTGATATTGCTGATTAAGTCCTG		
IL-4	S CGGCAACTTTGACCAACGACACAAGTGC	344	30
	A ACGTACTCTGGTTGGCTTCCTCAGGACAG		
IL-10	S AAGCTGAGAACCAAGACCCAGACATCAAGCG	328	30
	A AGCTATCCAGAGCCCGAGATCCGATTTTGG		

## 2 结果

UC 急性期 IL-2、TNF- $\alpha$  的(图 1-2)表达较正常对照组均显著增加, IL-4 图 3 表达减少. 经过柳氮磺胺吡啶和糖皮质激素治疗后, 二者的表达明显下降, 而 IL-10 显著增加图 4(表 2).

表 2 实验结果

IL level (%)	Normal	Active UC	Inactive UC
IL-2	0.22 $\pm$ 0.05	0.82 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	0.47 $\pm$ 0.04 <sup>bd</sup>
TNF- $\alpha$	0.42 $\pm$ 0.04	1.22 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>	0.78 $\pm$ 0.08 <sup>bd</sup>
IL-4	1.04 $\pm$ 0.09	0.49 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>	0.55 $\pm$ 0.06 <sup>d</sup>
IL-10	0.59 $\pm$ 0.06	0.68 $\pm$ 0.03	0.91 $\pm$ 0.02 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>P < 0.01, <sup>b</sup>P < 0.01 vs 对照组 <sup>d</sup>P < 0.01 vs 缓解期.

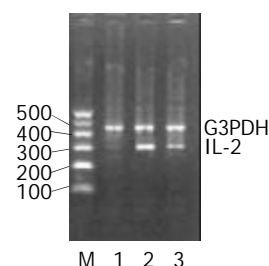


图 1 IL-10 的表达. 1: 正常; 2: 急性期; 3: 缓解期.

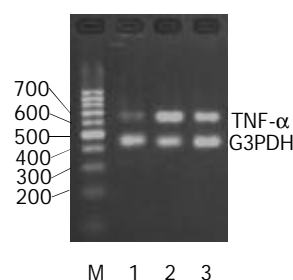


图 2 IL-2 的表达. 1: 正常; 2: 急性期; 3: 缓解期.

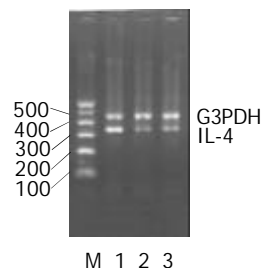


图 3 IL-4 的表达. 1: 正常; 2: 急性期; 3: 缓解期.

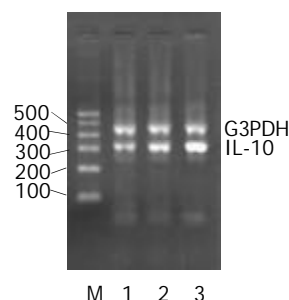


图 4 TNF- $\alpha$  的表达. 1: 正常; 2: 急性期; 3: 缓解期.

### 3 讨论

UC患者由肠道细菌等因素激活核因子<sup>[9, 10]</sup>, 可使肠道的黏膜细胞、固有层淋巴细胞和浸润的炎症细胞产生大量细胞因子, 直接或间接造成组织损害<sup>[11, 12]</sup>. 炎症发生时, 先激活的前炎症因子如: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IFN- $\alpha$ 等. 越来越多的证据显示, UC的发生是由多因素共同作用的结果. 免疫因素是重要的因素之一. 细胞因子在调节肠道免疫中扮演重要角色<sup>[13-16]</sup>, 有诱导炎症(如: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12等)和抗炎(如: IL-10, IL-4, IL-5等)作用. 对于UC患者Th1和Th2细胞因子的改变, 研究者们意见不一. Sawa et al<sup>[17]</sup>通过实时RT-PCR检测患者肠道中UC患者肠道各种细胞因子mRNA的扩增, 发现Th1和Th2细胞因子IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p40, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ 等mRNA表达都明显比正常对照组高, 这可能说明体液免疫和细胞免疫同时作用于UC的发病过程. Lakatos et al<sup>[18]</sup>认为UC患者体内以Th2细胞因子增多为主. Hata et al<sup>[19]</sup>用表达HLA-27的转基因大鼠在SP条件下模仿人的UC模型. 8 wk后用RT-PCR的方法检测细胞因子发现: Th1细胞因子IFN-g, IL-2等明显高于Th2细胞因子如IL-10, IL-4等. Sun et al<sup>[20]</sup>通过检测三硝基苯硫酸诱导的大鼠结肠炎中的细胞因子的变化发现Th1细胞分泌的细胞因子在炎症的发生发展中维持炎症细胞的浸润和活化、引起组织损伤. 这些细胞因子的表达有时间依赖性. TNF- $\alpha$ 是一种前炎症因子可诱导多种细胞产生炎症因子. 特别有炎症发生的初期, 参与UC炎症反应和免疫应答. IL-2是由IL-1激活T细胞, 促进IL-2受体的表达分泌的. IL-2可刺激T细胞和B细胞的增值, 引起体液免疫反应. IL-2还可帮助激活炎症部位的巨噬细胞的活化. 他们同属于Th1型细胞因子. Garrelts et al<sup>[23]</sup>用IL-2缺陷的小鼠制成UC模型发现, 24 wk后, IL-2缺陷的小鼠比没缺陷的小鼠的肠黏膜中IL-1 $\beta$ 明显增高可能是因为细胞毒性T细胞参与了UC的发生和发展过程. 然而IL-6和IL-10的浓度没有明显变化. 石蜡包埋的小鼠脾脏中, CD8<sup>+</sup>细胞明显下降. 我们的实验结果表明在炎症的急性期TNF- $\alpha$ , IL-2明显上升. 经柳氮磺胺吡啶和糖皮质激素治疗后, 有所下降, 可能是阻断了TNF- $\alpha$ , IL-2mRNA的表达<sup>[24-26]</sup>, 可做为疾病治疗的观测指标.

大量研究资料证实IL-4能抑制单核巨噬细胞分泌氧自由基的能力, 而且存在剂量效应关系. IL-4还能抑制前列腺素E2和IL-8的产生. 而且, IL-4能诱导IL-1 $\alpha$ 产生, 提高IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$ 的比例. 许多实验发现UC患者的IL-4分泌细胞数减少, IL-4mRNA表达及蛋白分泌明显减少<sup>[27-30]</sup>. 我们的实验结果显示, UC组IL-4水平显著低于正常对照组, 提示IL-4与UC的发病有关, 而且可作为监测疾病程度的一个指标. 此外经药物治疗后, 缓解组与未缓解组间IL-4水平无差别. IL-10在黏膜免疫中是一种重要的细胞因子调节剂. IL-10基因敲

除的大鼠易患结肠炎症. 早期用抗生素治疗可以缓解炎症的程度<sup>[31]</sup>. 本实验发现急性期炎症IL-10表达有所增加, 缓解期后IL-10仍持续增高. 可能是由于炎症刺激Th2型细胞分泌细胞因子引起增多. 现在人们开始尝试用IL-10来治疗UC来逆转肠道的症状<sup>[32, 33]</sup>, IL-10缺陷可能做为UC的发病机制之一引起严重的症状<sup>[34]</sup>.

目前, UC的发病机制尚未搞清, 他是由多因素导致的结果. 但免疫反应在UC的发生发展中起了重要作用. Th1和Th2型细胞因子存在分泌偏移. 研究这些细胞因子可了解他们在UC发病中的作用, 并可做为临床治疗的监测指标.

### 4 参考文献

- 1 Scholmerich J. Inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2003; 35:164-170
- 2 Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, Jian R, Dore J. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003;52:237-242
- 3 Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, Fromm MF, Kaskas B, Metzler J, Stange E, Herfarth H, Schoelmerich J, Gregor M, Walker S, Cascorbi I, Roots I, Brinkmann U, Zanger UM, Eichelbaum M. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124:26-33
- 4 Su C, Lichtenstein GR. Recent developments in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2002;86:1497-1523
- 5 Williams JP, Meyers JA. Immune-mediated inflammatory disorders (I.M.I.D.s): the economic and clinical costs. *Am J Manag Care* 2002;8:S664-681
- 6 Karban A, Eliakim R, Brant SR. Genetics of inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J* 2002;4:798-802
- 7 Jiang XL, Quan QZ, Wang ZK. Diagnosis, typing and effect criteria of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000; 8:332-334
- 8 Sun KH, Yu CL, Tang SJ, Sun GH. Monoclonal anti-double-stranded DNA autoantibody stimulates the expression and release of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- $\alpha$  from normal human mononuclear cells involving in the lupus pathogenesis. *Immunology* 2000;99:352-360
- 9 Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1034-1041
- 10 MacDonald TT, Pettersson S. Bacterial regulation of intestinal immune responses. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:116-122
- 11 Stevceva L. Cytokines and their antagonists as therapeutic agents. *Curr Med Chem* 2002;9:2201-2207
- 12 Ardizzone S, Porro GB. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002; 252:475-496
- 13 Tsukada Y, Nakamura T, Iimura M, Iizuka BE, Hayashi N. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2820-2828
- 14 Rutgeerts P, Geboes K. Understanding inflammatory bowel disease-the clinician's perspective. *Eur J Surg Suppl* 2001;586:66-72
- 15 Ikeda Y, Akbar SM, Matsui H, Onji M. Antigen-presenting dendritic cells in ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002;37 (Suppl 14):53-55
- 16 Bamias G, Marini M, Moskaluk CA, Odashima M, Ross WG, Rivera-Nieves J, Cominelli F. Down-regulation of intestinal lymphocyte activation and Th1 cytokine production by antibiotic therapy in a murine model of Crohn's disease. *J Immunol* 2002;169:5308-5314

- 17 Sawa Y, Oshitani N, Adachi K, Higuchi K, Matsumoto T, Arakawa T. Comprehensive analysis of intestinal cytokine messenger RNA profile by real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Med* 2003;11:175-179
- 18 Lakatos L. Immunology of inflammatory bowel diseases. *Acta Physiol Hung* 2000;87:355-372
- 19 Hata K, Andoh A, Sato H, Araki Y, Tanaka M, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Bamba T. Sequential changes in luminal microflora and mucosal cytokine expression during developing of colitis in HLA-B27/beta2-microglobulin transgenic rats. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1185-1192
- 20 Sun FF, Lai PS, Yue G, Yin K, Nagele RG, Tong DM, Krzesicki RF, Chin JE, Wong PY. Pattern of cytokine and adhesion molecule mRNA in hapten-induced relapsing colon inflammation in the rat. *Inflammation* 2001;25:33-45
- 21 Sandborn WJ. Strategies for targeting tumour necrosis factor in IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:105-117
- 22 Su C, Salzberg BA, Lewis JD, Deren JJ, Kornbluth A, Katzka DA, Stein RB, Adler DR, Lichtenstein GR. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2577-2584
- 23 Garrelts IM, Heiligers JP, Van Meeteren ME, Duncker DJ, Saxena PR, Meijssen MA, Zijlstra FJ. Interleukin-2-Deficient mice: effect on cytokines and inflammatory cells in chronic colonic disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:503-510
- 24 Hasko G, Szabo C, Nemeth ZH, Deitch EA. Sulphasalazine inhibits macrophage activation: inhibitory effects on inducible nitric oxide synthase expression, interleukin-12 production and major histocompatibility complex II expression. *Immunology* 2001;103:473-478
- 25 Oshima T, Pavlick K, Grisham MB, Jordan P, Manas K, Joh T, Itoh M, Alexander JS. Glucocorticoids and IL-10, but not 6-MP, 5-ASA or sulfasalazine block endothelial expression of MADCAM-1: implications for inflammatory bowel disease therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1211-1218
- 26 Vohra P. Inflammatory bowel disease. *Indian J Pediatr* 2000;67:747-756
- 27 Klein W, Tromm A, Griga T, Fricke H, Folwaczny C, Hocke M, Eitner K, Marx M, Duerig N, Epplen JT. Interleukin-4 and interleukin-4 receptor gene polymorphisms in inflammatory bowel diseases. *Genes Immun* 2001;2:287-289
- 28 Bisping G, Luger N, Lutke-Brintrup S, Pauels HG, Schurmann G, Domschke W, Kucharzik T. Patients with inflammatory bowel disease (IBD) reveal increased induction capacity of intracellular interferon-gamma (IFN-gamma) in peripheral CD8+ lymphocytes co-cultured with intestinal epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2001;123:15-22
- 29 Rogy MA, Beinhauer BG, Reinisch W, Huang L, Pokieser P. Transfer of interleukin-4 and interleukin-10 in patients with severe inflammatory bowel disease of the rectum. *Hum Gene Ther* 2000;11:1731-1741
- 30 Schmit A, Van Gossum A, Carol M, Houben JJ, Mascart F. Diversion of intestinal flow decreases the numbers of interleukin 4 secreting and interferon gamma secreting T lymphocytes in small bowel mucosa. *Gut* 2000;46:40-45
- 31 Madsen KL. Inflammatory bowel disease: lessons from the IL-10 gene-deficient mouse. *Clin Invest Med* 2001;24:250-257
- 32 Ishizuka K, Sugimura K, Homma T, Matsuzawa J, Mochizuki T, Kobayashi M, Suzuki K, Otsuka K, Tashiro K, Yamaguchi O, Asakura H. Influence of interleukin-10 on the interleukin-1 receptor antagonist/interleukin-1 beta ratio in the colonic mucosa of ulcerative colitis. *Digestion* 2001;63(Suppl 1):22-27
- 33 Bristol JJ, Farmer MA, Cong Y, Zheng XX, Strom TB, Elson CO, Sundberg JP, Leiter EH. Heritable susceptibility for colitis in mice induced by IL-10 deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:290-302
- 34 Kanauchi O, Mitsuyama K, Araki Y, Andoh A. Anti-TNF therapy for crohn's disease. *Curr Pharm Des* 2003;9:289-294



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

