

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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



**11/2003**

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

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 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (总第 115 期)

述 评	<p>1661 创办具有中国特色的国际先进水平的 WJG: 2004 年由月刊改为半月刊 马连生, 潘伯荣, 马景云, 徐家祚, 应协中, 王先林, 陆汉明, 夏华向, 张建中, 苏勤, 任师颜, 朱立, 朱丽虹, 吕有勇</p> <p>1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊</p> <p>1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛</p>
肝 癌	<p>1674 小鼠甲胎蛋白基因的克隆真核表达载体构建及表达鉴定 田耕, 易继林</p> <p>1677 原发性肝细胞癌中 PITG 和 c-myc 基因表达的研究 金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖</p> <p>1682 肝细胞癌变过程中 cyclin D1 的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义 李宝杰, 王新红, 曲波</p> <p>1686 HCC 合并阻塞性黄疸 ERCP164 例 樊彪, 潘亚敏, 沈丽, 胡冰, 吴萍, 王书智, 周岱云</p>
基础研究	<p>1690 巨噬细胞 Smad4 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用 徐新保, 冷希圣, 何振平, 梁志清</p> <p>1694 冷冻保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 对 p38MAPK 激活的影响 王丽, 田伏洲, 汤礼军, 张晓璋</p> <p>1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕</p> <p>1703 大肠癌细胞可产生趋化因子 IP-10 杨春康, 陈道达, 田源, 张景辉</p> <p>1706 干扰素对野生型 p53 转染的结肠癌细胞株 SW480 的影响 张桂英, 徐美华, 谢兆霞, 何春梅</p> <p>1711 大鼠胃黏膜损伤修复时早期应答基因 c-Jun 及 c-met 的表达 姚永莉, 徐波, 宋子刚, 张万岱</p>
临床研究	<p>1715 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性 唐虹卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆莉, 高峰, 安晓丽</p> <p>1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰</p> <p>1723 <math>\alpha</math>-2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究 熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公愚, 刘勇, 闻炜</p>
焦点论坛	<p>1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛</p> <p>1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛</p> <p>1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛</p> <p>1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍</p> <p>1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山</p> <p>1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛</p>
文献综述	<p>1743 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗 董青, 成军</p> <p>1749 HGF/SF、c-met 基因信号异常与胃肠道恶性肿瘤 李宏武, 单吉贤</p> <p>1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭玉, 郭霞, 姚希贤</p> <p>1755 胃癌组织生长抑素及其受体的表达与 EGF、VEGF 的影响 李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华</p> <p>1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华</p> <p>1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤慈</p> <p>1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工</p> <p>1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇</p> <p>1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华</p> <p>1782 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展 周琦, 林平, 潘慧, 梅林</p> <p>1787 蛋白酶激活受体-2 与胃癌疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申</p>
研究快报	<p>1793 轮状病毒胃肠炎与表皮生长因子关系初步研究 吴建春, 姚英民</p> <p>1794 尿毒症患者透析前后胃肌电活动的研究 武立群, 王虹, 顾清, 张悦, 李松扬</p> <p>1796 消炎痛和幽门螺杆菌在胃溃疡致病中的相互作用研究 迟晶, 赵金满, 于继红, 傅宝玉</p> <p>1797 原发性肝癌乙型肝炎病毒 mRNA 的表达及其意义 陈晓晓, 刘颖斌, 时开同, 彭淑娟, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟</p> <p>1800 MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雷</p> <p>1802 HBsAg 疫苗对非溶细胞性和溶细胞性细胞免疫应答的影响 熊一力, 贾彦征, 施理, 张宜俊</p>

## 研究快报

- 1804 P27kip1、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义 金顺花, 朴熙雄, 金海峰, 朴凤顺, 许强  
1807 血管紧张素 II 对大鼠 HSC 合成 PAI-I 的影响及 NO 的干预作用 张磊, 李定国, 尤汉宇, 刘清华, 宗喜华, 陆汉明

## 临床经验

- 1809 TTF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变 任建林, 卢维正, 王琳, 陈建民, 施华芳, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林进广, 林琛, 潘金水, 罗金燕  
1811 肝性脊髓病 8 例 王春平, 冯永毅, 苏淑慧, 李迎新, 彭晓君  
1812 直肠癌前哨淋巴结检测 102 例 魏寿江, 王树树, 赵国刚, 侯华芳  
1814 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素的关系 何美蓉, 宋子刚, 何春容  
1816 上消化道流行病学研究 黄中平  
1818 胃液抗 Hp IgA 测定对 Hp 根除治疗效果的判断 谢勇, 吕农华, 黄德强, 陈江, 徐泽, 王崇文  
1820 原发性十二指肠癌 16 例 谢磊, 刘之武, 王志川  
1822 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用 王占英, 牛美智, 曹学强, 李颖, 乔光彦  
1824 十二指肠癌 120 例 吴江, 邓长生  
1825 乙肝病毒感染相关原发性肝癌 320 例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅  
1827 胆管癌组织 p53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究 陈勇军, 俞亚红, 丁志强  
1830 奥曲肽治疗肠梗阻 25 例 张长青, 张荣珍, 吴伟岗, 黄贵毅  
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎 280 例 谭允熙, 李增芬, 谭汇泉  
1835 艾滋病患者中 HCV、HBV 及 HGV 的感染状况 骆嘉社, 桂希恩, 庄柯  
1837 胆心反射及胆心综合征的诊治 卫洪波, 汪壮流, 杨柳, 李文胜, 陈勇, 唐秋林  
1839 陕西部分农村 0-18 月婴幼儿肠道内微生物菌群状况研究 孙晓魁, 刘黎明, 郝炳华, 杨文方, 贾梅, Acheson K  
1841 糖尿病患者胆囊排空功能与胃肠激素的关系 王艳军, 徐永泉, 林艳, 李士星  
1843 慢性小肠性腹泻中的 IBS 吴杰, 邓昊, 贾贵贵, 陈时  
1844 矿区居民幽门螺杆菌感染状况及危险因素分析 雷静静, 周力, 谭玉洁, 杨斌, 刘星峰, 杜纪恩  
1848 直视微创胆道手术 52 例 姜伟青, 周建明, 陆军

## 病例报告

- 1851 分体联合手术治疗小儿原发性门静脉海绵样变 1 例 方艳华, 朱新勇, 方石岗  
1852 马内非青霉素 1 例 尹雯, 汪光强, 郑晓平, 彭国林  
1853 胰性胸膈 8 例 王平, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣  
1855 胃移植术后回肠结肠并出血、梗阻 1 例报告 金红旭, 张雪峰, 王正强

## 读者来信

- 1698 徐新保  
1705 Ferenc SZALAY

## 封面故事

- 1664 复方健脾胃散 II 期临床研究方案讨论会在福州举行

## 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 2003-11-15  
原刊名 新消化病学杂志

- 总编辑 陈可冀  
黄家骝  
黄志强  
廖介寿  
刘耕陶  
袁法强  
汤树敏  
王宝恩  
虎北超  
关益超  
关成中

- 社长兼编辑 马进荣  
中文编辑 潘柏松  
王理晖  
英文编辑 朱丽红  
排版 廖少华  
校对 李天华

## 编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市迎泽西大街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

## 出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 010185381892

传真 010185381893

印刷 北京科德印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话 010185381892

传真 010185381893

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/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》  
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录数据库  
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

本刊刊登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, 本刊如有印刷质量问题, 请向本刊编辑部联系。

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262  
国外代号 M 4481

国内定价 每册 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证  
1401004001

www.wjgnet.com

# 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展

周 婷, 林 平, 潘 慧, 梅 林

周婷, 北京大学医学部临床医学七年制 2000 级学生 北京市 100083  
林平, 湖北民族学院医学院生理教研室 湖北省恩施市 445000  
潘慧, 梅林, 北京大学医学部生理学与病理生理学系 北京市 100083  
北京大学 985 项目基金 - 基础医学院创新型医学人才培养工程(2001.5-2003.4)和国家自然科学基金资助, No.30170419  
项目负责人: 梅林, 100083, 北京市海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部生理学与病理生理学系, 消化内分泌实验室. linmei@bjmu.edu.cn  
电话: 010-82801477 传真: 010-82801746  
收稿日期: 2003-05-14 接受日期: 2003-06-04

## 摘要

近年来, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病率无论在国外或国内均有逐年增高的趋势. 其病程特点是慢性、迁延、反复发作, 严重影响身体健康和生活质量. 其发病机制的复杂性给临床根治造成了一定的困难. 在诸多发病因素中, 免疫因素特别是细胞因子、遗传因素、环境因素以及自由基损伤等因素可能起了重要作用.

周婷, 林平, 潘慧, 梅林. 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1782-1786

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1782.asp>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症, 以腹痛、腹泻、黏液血便、里急后重为主要临床表现<sup>[1]</sup>; 病程迁延不愈, 长达十几年甚至几十年, 亦有发生癌变的可能性<sup>[2]</sup>. 他的发病率在欧美国家约为 5-12/10 万<sup>[3,4]</sup>, 在我国近 10 a 来病例超过 2 万. 流行病学资料提示, UC 的发病率不论在国内和国外都有逐年增高的趋势<sup>[5,6]</sup>. 但临床上至今没有特异性根治措施, 问题的关键是对确切发病机制仍不清楚. 从已有的报道看, 参与 UC 发病机制的因素有免疫、遗传、环境、自由基损伤等, 其中特别是某些细胞因子扮演了重要的角色. 本文将对此作一综述.

## 1 免疫因素

近年来人们更多地注意到 UC 的发病与机体免疫功能异常关系密切. 其证据是: UC 患者常伴有免疫功能异常的肠外并发症, 如多发性动脉炎、干燥综合征、甲状腺炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血<sup>[7]</sup>、结节性红斑<sup>[8]</sup>、关节炎<sup>[9]</sup>、眼色素层炎、虹膜炎<sup>[10]</sup>、系统性红斑狼疮等疾病. 这些肠外表现与 UC 的病变范围、严重程度密切相关. 随着 UC 的缓解, 肠外并发症可自行缓解甚至消退. 同时, 在部分患者血清中可检测到抗结肠上皮细胞抗体<sup>[11]</sup>, 临床实践中通过使用肾上腺皮质激素及免疫抑制剂可使病情缓解, 亦提示本病与免疫有关<sup>[12]</sup>.

1.1 自身免疫 长期以来, 一直存在着一种假说, 即 UC 是一种自身免疫性疾病, 肠内共生微生物及其产物是自身抗原, 对正常微生物耐受性的丧失将导致疾病发生<sup>[13]</sup>. 在部分患者血清中可检测到抗结肠上皮细胞抗体如 pANCA(核旁型抗中性粒细胞胞质抗体)与抗肌球蛋白抗体, 这是 UC 患者中最常见的两种自身抗体. pANCA 在溃疡性结肠炎的阳性率可达 70 %<sup>[14]</sup>. 人抗 pANCA 单克隆抗体的发展有助于确认与 pANCA 有交叉免疫反应的抗原, 这些抗原都与 H<sub>1</sub> 分子有着类似的构象<sup>[15]</sup>, 主要包括: 结肠黏膜中的肥大细胞胞质抗原<sup>[16]</sup>, 睫状体与视网膜神经节细胞中的抗原<sup>[17]</sup>以及大肠杆菌产生的细菌蛋白等. 其中最重要的是大肠杆菌产生的细菌蛋白<sup>[18]</sup>. 这表明, 针对细菌蛋白抗原产生的免疫反应将导致对其他具有 H<sub>1</sub> 组蛋白构象的抗原的反应. 抗肌球蛋白抗体是针对一种 40 KD 的抗原(即原肌球蛋白)而产生的. 这种抗原可从 UC 患者的血清及结肠黏膜中分离<sup>[19]</sup>, 与克隆氏病(CD)相比, 这种抗原在 UC 中出现的频率更高<sup>[20]</sup>. 他能与包括结肠细菌在内的环境因素发生免疫反应, 是潜在的免疫调节紊乱的标志. 例如, 原肌球蛋白分子与葡萄球菌 M 蛋白间存在着相同的氨基酸序列<sup>[21]</sup>, 这一分子拟态有可能导致当人或动物感染葡萄球菌后对原肌球蛋白发生免疫反应. 就是说, 诱导疾病发生的原发因素是结肠细菌蛋白, 而正是这些细菌蛋白诱导了(抗原肌球蛋白)自身抗体的产生, 从而表现为肠自身免疫反应 - 溃疡性结肠炎.

另外, IL-2 在 UC 的发病中也起着一定作用. 一些学者明确地将 UC 归为 Th-1 型免疫细胞功能亢进所导致的自身免疫性疾病<sup>[22]</sup>. Th-1 型细胞分泌的 IL-2 与其受体结合后, 再促进淋巴细胞分泌 sIL-2R(可溶性 IL-2 受体), 使其在 UC 患者血清中的浓度升高, 随着病变程度的加重, 其血清 sIL-2 水平亦随之上升<sup>[23]</sup>, 这种正相关性的变化, 成为判断 UC 活动程度和病变轻重的指标<sup>[24]</sup>.

1.2 细胞因子在溃疡性结肠炎中的作用 大量淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、中性粒细胞均可在 UC 患者的结肠黏膜中检测到<sup>[25]</sup>. 这些免疫细胞可释放多种细胞因子. 现已证实细胞因子在局部炎症反应和免疫反应中起重要作用. 白介素-1(IL-1), IL-6, IL-8 和肿瘤坏死因子(TNF)等促炎症细胞因子是公认的能介导 UC 发病的细胞因子<sup>[26]</sup>. 而一些具有抗炎作用的细胞因子, 如 IL-4、IL-10 等, 在维持肠道正常的免疫功能中起重要作用. 如果抗炎与促炎因子的平衡状态被破坏, 如促炎因子

一方占优势, 则导致疾病的发生。

UC 患者肠黏膜中, 单核巨噬细胞能产生大量 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ 。这两种细胞因子具有许多相同的生物活性: 如致热作用、促进细胞分解代谢、产生急性反应期蛋白以及使内皮细胞分泌 PGI<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub> 和血小板活化因子等, 这将导致炎症面积的扩大以及炎症递质、破坏性酶类、自由基分泌的增加。因此, UC 中导致组织损伤的急性炎症很大程度上是由 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的强大生物活性造成的<sup>[25]</sup>。Stevens et al<sup>[27]</sup>报道了从 UC 患者结肠黏膜分离的单核巨噬细胞中产生大量的 IL-1 $\beta$ , 在 UC 活动期明显升高; Breese et al 报道, 在 UC 活动期, TNF- $\alpha$  的水平在血浆及粪便中升高。IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  除了具有上述共同的生物活性之外, IL-1 $\beta$  还可通过自分泌或旁分泌刺激其他炎症递质如 IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  的产生, TNF- $\alpha$  则可使中性粒细胞聚集、内皮细胞黏附分子上调以及增加上皮紧密连接的通透性和抑制上皮细胞的生长等。TNF- $\alpha$  抑制剂可阻断动物模型中炎症性病变中的肉芽肿的形成及纤维组织增生<sup>[28]</sup>。

IL-6 主要由单核巨噬细胞产生, 有广泛的促炎作用, 如促进 B 细胞活化、增生并最终分化为浆细胞, 增加免疫球蛋白合成; 并能促进 T 细胞增生, 刺激毒性 T 细胞反应<sup>[29]</sup>。有文献报道: UC 时, IL-6 水平明显升高, 可与 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  相互作用, 导致 UC 活动期的特征性炎症反应。用免疫荧光技术可以在 UC 黏膜病变部位巨噬细胞的胞质中检测到 IL-6 阳性颗粒。活化的 IL-6 与 UC 的免疫和临床表现以及其他自身免疫性疾病有关。因此, 在治疗方面, 可选择 IL-6 阻断剂。皮质类固醇激素在转录水平上能阻断 IL-6 (和 IL-1) 的合成, 并且可以预防许多其他细胞因子的产生。虽然目前仍不存在某一种有效的单独抑制 IL-6 产生的药物, 但是皮质类固醇对 IL-6 及其他细胞因子的有效抑制作用支持了细胞因子在 UC 免疫发病机制中的作用<sup>[30]</sup>。

IL-8 是一种主要由中性粒细胞产生的强有力的中性粒细胞趋化因子和活化因子<sup>[31]</sup>, 在中性粒细胞介导的组织损伤中起重要作用。对嗜碱性粒细胞和 T 细胞也有一定的趋化作用, 这些生物活性与 UC 发生密切相关。利用原位杂交技术可显示 IL-8 mRNA 在 UC 活动期肠黏膜病变区域的表达明显增加, 特别是溃疡底部、黏膜表面的炎性渗出物内、隐窝脓肿及瘘管的边缘以及与溃疡相邻的黏膜区域<sup>[32]</sup>。在上皮内及固有层浅层, IL-8 阳性表达细胞可以造成一个梯度, 导致中性粒细胞在病损黏膜表面的增加。这种情况处于 UC 发病的前期阶段, 即白细胞通过血管内皮细胞游出及脱颗粒<sup>[31]</sup>。中性粒细胞的浸润构成了一个持续的周期, 如果针对这个周期进行阻遏, 即可收到良好的治疗效果。目前认为 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 诱发的炎症反应很大程度上是通过诱导以 IL-8 为代表的趋化因子的产生而实现的。

体内存在一些具有抗炎、维持正常免疫功能的细胞因子, 即抗炎症细胞因子, 主要包括 IL-4、IL-10 等<sup>[33]</sup>。

IL-4 主要由 Th-2 细胞产生。体外实验已经证明, IL-4 能抑制人类单核细胞产生 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  以及单核细胞来源的超氧化物阴离子的形成。并且 IL-4 还可以诱导 IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra)的产生, 增高 IL-1ra / IL-1 的比值, 从而抑制 IL-1 的促炎作用<sup>[33]</sup>。正常十二指肠黏膜的淋巴细胞比外周血淋巴细胞更能自发地分泌较多的 IL-4, 表明 IL-4 对维持肠道免疫起重要作用。

IL-10 主要由单核巨噬细胞产生, 被称为细胞因子合成抑制因子, 他的主要免疫调节作用是抑制激活的单核细胞、巨噬细胞、粒细胞及 T 细胞。人 IL-10 能有效地在 mRNA 水平上抑制活化的单核细胞产生 IL-1 $\beta$ 、IL-6, IL-8、TNF- $\alpha$  等促炎症细胞因子<sup>[33]</sup>, 在调节肠道细胞平衡中起着重要作用。UC 患者体内 IL-10 合成减少<sup>[34]</sup>。IL-10 基因敲除的小鼠可自发结肠炎, 说明 IL-10 在维持正常肠道黏膜免疫调节中发挥重要作用<sup>[35]</sup>。

抗炎症细胞因子通过平衡促炎症细胞因子的作用而限制炎症。在 UC, 二者的平衡被打破, 从而促使炎症的发生。综上所述, 每种细胞因子在溃疡性结肠炎的发病机制中并不是孤立存在, 而是相互协同或相互拮抗的。细胞因子之间的网络作用是溃疡性结肠炎发病机制中的一个重要环节。

**1.3 T 细胞凋亡与溃疡性结肠炎** UC 时, 发现 T 细胞的特异性免疫反应在疾病的发生机制中起着重要作用。T 细胞的过度增生及反应性增强可引起针对黏膜菌群的超敏反应, 从而诱发炎症<sup>[36]</sup>。在黏膜免疫反应中, 有强大效应器功能的抗原特异性 T 细胞大量增生, 能有效地保护宿主, 但也可能导致黏膜局部炎症。这就要求黏膜免疫系统具有抑制免疫应答的功能。细胞程序性死亡即细胞凋亡就是实现这一功能的重要途径之一。T 细胞凋亡可通过两条途径实现<sup>[37]</sup>: 即刺激 TCR 导致的主动途径(活化 - 诱导凋亡明显增加)以及因 IL-12 等细胞因子缺失而引发的被动途径。主动途径与死亡受体(如 Fas 及 TNFR)和 / 或他们的配体(Fas-L 与 TNF)有关。

正常人黏膜固有层中的 T 细胞(Lamina propria T cells, LPT 细胞)对 Fas 介导的细胞凋亡非常敏感<sup>[38]</sup>。而在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD, 包括 UC 和 CD)患者中, 这种通过 CD2 刺激而发生的 Fas 诱导的细胞凋亡则出现了异常。与正常对照相比, IBD 患者 LPT 细胞对 Fas 介导的细胞凋亡的敏感性有所降低。这种异常的凋亡可能促使 T 细胞的异常聚集以及 IBD 中慢性黏膜炎症的发展。

在正常肠道中, T 细胞通过 Fas 途径使自发或活化 - 诱导凋亡明显增加, 从而适当地限制了抗原刺激后 T 细胞的增生。而在炎症组织中, T 细胞对凋亡有一定程度的抵抗作用, 于是, 他们的存活时间延长, 细胞因子产量增加, 致使炎症程度加重。T 细胞凋亡的异常并不是 UC 发病的直接原因, 但他可以加重炎症。已获得的大量实验证据是: 促炎症细胞因子的抗体或其受体的抗体(如 IL-12、IL-6R、TNF- $\alpha$  等)可通过诱导 T

细胞凋亡而抑制慢性炎症<sup>[37]</sup>。

1.4 免疫复合物的作用 在正常情况下,微循环中存在微量免疫复合物是正常免疫反应的结果,是机体处理抗原的正常现象之一。但是当免疫复合物大量沉积于病变部位时,如沉积于肠微循环,将导致胃肠道慢性病变。大量研究表明,在免疫复合物呈线状或颗粒状沉积于肠黏膜小血管壁、黏膜上皮基底层及部分间质的同时,补体 C3c 的表达随 IgG 表达的增强而增强。尤其以 UC 活动期为重。对这一问题还存在着另外的解释:淋巴细胞及单核巨噬细胞表面也有 IgG-Fc 受体和补体受体。因此,由 IgG 抗体形成的免疫复合物也可与上述细胞表面相应受体结合,并使之活化,从而损伤肠黏膜,在导致 UC 的发病中起着一定的作用<sup>[39]</sup>。

## 2 遗传因素

溃疡性结肠炎的发病有着明显的家族聚集现象。患者的亲属发病率高于其他人群,尤其是一级亲属(父母,兄弟姐妹,子女)患病风险最高。同时,不同种族间的发病率有着明显差异:比如在犹太人中比非犹太人中更为常见。这些证据提示,遗传因素在发病中占有一定地位。同卵双胞胎共患 UC 的一致性,更为有力地支持了这一结论<sup>[40]</sup>。与 CD 相比,UC 的发病率与 HLA 基因之间的联系更为紧密。UC 患者中 DR2(尤其是 DRB1\*1502 亚型)与罕见的复等位基因 DRB1\*01035 及 \*RB1\*12 的出现频率增高,而 DR4 与 DR  $\omega$  6 的出现频率则降低<sup>[41]</sup>。尽管如此,UC 遗传易感性相关基因很可能并不位于 HLA 基因中。同时,基因组范围的扫描研究表明,UC 的发生与 3, 7, 12 号染色体的某些区域之间存在着一定联系<sup>[42]</sup>。

UC 与 CD 共享某些遗传易感性基因,但一些独立的基因可能决定着疾病的严重性、范围、类固醇需要量以及肠道外症状<sup>[43]</sup>。已有证据显示,肠黏液素的编码基因 MUC3 的遗传多态性可能也与 UC 的发病机制有关<sup>[44]</sup>。

## 3 环境因素

在对患者及动物肠道炎症的研究中发现,UC 可由环境因素导致。这些环境因素可以破坏遗传易感者对肠道细菌免疫反应的调节性限制,从而丧失对正常菌群的耐受性,导致疾病的发生<sup>[45]</sup>。

在所有的环境因素中,吸烟对 UC 的预防作用是最令人费解的<sup>[46]</sup>。有报道称:吸烟可使 UC 发病减轻,特别是吸烟的 UC 患者戒烟可诱发本病<sup>[47]</sup>;大多数 UC 患者为非吸烟者<sup>[48]</sup>。提示吸烟或可能保护群体免患 UC。尼古丁很可能是这一机制中的活性成分,但其作用机制仍待阐明。吸烟可影响细胞及体液免疫,增加结肠黏液的分泌,并能减少结肠运动<sup>[49]</sup>。在 UC 患者当中,与非吸烟者相比,吸烟者结肠黏膜中促炎症细胞因子如 IL-1 $\beta$  和 IL-8 的浓度要低的多<sup>[50]</sup>。体内实验研究结果表明,尼古丁可抑制在此病发病中占主导地位的 Th-2 细胞,

而对 Th-1 细胞则无抑制作用<sup>[51]</sup>。

大量数据表明,非固醇类抗炎药能导致 UC 的恶化及复发<sup>[52]</sup>。其机制有可能是白细胞黏附及迁移的增加,以及有保护作用的前列腺素产量的减少<sup>[53]</sup>。这一效应可通过抑制 COX-1 和 COX-2 实现<sup>[54]</sup>。

大约 40% 的 UC 患者的发病与精神应激有关<sup>[55]</sup>。精神应激有可能通过影响免疫应答而增加易感性<sup>[56]</sup>。动物实验研究结果显示:应激可减少结肠黏液素的分泌量并增加肠道黏膜通透性<sup>[57]</sup>从而导致 UC 的复发。另外,应激状态的持续时间也是重要影响因素之一:一种名为绢毛猴的灵长目动物只有在长时间应激情况下才出现自发性结肠炎<sup>[58]</sup>。

在实验中发现,将动物暴露于非致病性结肠微生物群中将发生 UC,而无菌环境则无致病作用。有报道<sup>[59]</sup>,UC 患者结肠黏膜上黏附有大量大肠杆菌。并且,广谱抗生素的使用也能预防疾病的发生。这一发现有力地证明了结肠微生物与 UC 发病有关。但结肠微生物能否致病,还取决于肠道微环境。人肠道中寄生着多达 400 多种的细菌<sup>[60]</sup>,其中以厌氧菌为主。这些细菌在正常条件下并不致病,当寄生环境发生改变或者出现菌群失调时将导致疾病的发生<sup>[61]</sup>。有报道,三叶草形生长因子缺陷小鼠易发生结肠炎<sup>[62]</sup>,这显示了维持肠道黏膜屏障功能稳定的重要性。三叶草形生长因子是三叶草形蛋白家族中的一种,可在胃肠道中特异而丰富地表达<sup>[63]</sup>,能抵抗蛋白水解酶的降解作用,并可维持 pH 值的稳定。当胃肠道受损时,三叶草形生长因子表达增加,有利于上皮细胞向受损黏膜迁移,维持黏膜的稳定性<sup>[64]</sup>。实验研究发现,三叶草形生长因子基因被敲除的小鼠,在口服能导致肠黏膜损伤的右旋硫酸盐后,肠道出现溃疡、出血<sup>[65]</sup>。这一结果表明:肠道屏障功能的破坏能促使细菌等对炎症发生的诱导。

因阑尾炎或肠系膜淋巴结炎而切除阑尾的患者(特别是在 20 岁之前行阑尾切除术)可明显降低 UC 的发病率<sup>[66]</sup>。但因非特异性腹痛进行阑尾切除的患者则不能观察到同样结果<sup>[67]</sup>。这一现象表明:抑制 UC 发生的根本原因,是导致需要进行阑尾切除手术的炎症,而不是阑尾切除本身。这可能提示,阑尾内的感染及免疫过程会直接影响到肠道的微环境<sup>[68]</sup>。

## 4 其他物质在溃疡性结肠炎发病中的作用

4.1 氧自由基的作用 氧自由基是一类具有高度化学反应活性的含氧基团,主要包括超氧阴离子自由基(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)和羟自由基(OH<sup>·</sup>)等,他们在引起脂质氧化的同时,可增加黏膜的通透性,使吞噬细胞活动进一步加强,产生更多的氧自由基,从而导致组织细胞的损伤。UC 时,肠黏膜中大量吞噬细胞耗氧量增加,通过一系列反应,产生大量 O<sub>2</sub><sup>-</sup>、OH<sup>·</sup> 及脂质过氧化物(ROO<sup>·</sup>),损伤肠黏膜<sup>[69]</sup>。另外,当体内的酶性(超氧化物歧化酶、过氧化物酶)和非酶性(维生素 C、维生素 E、类胡萝卜素)抗

氧化物质活性较低时, 其抗氧化能力减弱, 不能及时清除氧自由基, 也可导致肠黏膜组织细胞的损伤。

**4.2 NO与溃疡性结肠炎** NO是一种新型的免疫分子和炎症递质, 有较强的生物学活性. 可介导内毒素、IL-6、TNF等细胞因子的病理作用, 参与炎症及组织损伤. 研究表明: NO在UC的发生机制中同时具有保护和损伤作用<sup>[70]</sup>. 目前认为损伤作用主要通过如下机制实现<sup>[71]</sup>: 首先, UC时, 结肠黏膜iNOS(诱导型一氧化氮合酶)活性增强, 产生NO. NO与O<sub>2</sub><sup>-</sup>反应生成氧化性更强的过氧亚硝酸阴离子(OONO<sup>-</sup>), NO还可促进其他自由基, 如OH<sup>·</sup>、HOONO的生成, 可通过氧化脂质和巯基蛋白促进炎症和细胞损伤. 并且, NO可降低SOD等抗氧化物质清除降低自由基的能力, 造成更大的细胞毒性. 其次, 在UC的中晚期, NO通过细胞内铁的释放, 阻断线粒体的功能和阻碍DNA的合成, 导致黏膜细胞的损伤。

**4.3 黏液素变异与溃疡性结肠炎** 在正常人肠道中, 黏液形成一层凝胶状物质覆盖于肠黏膜表面, 在肠腔和上皮细胞之间起着半透膜屏障作用. 黏液素, 作为黏液的基本组成单位, 决定了黏液层的厚度和特性<sup>[72]</sup>. 人IBD时, 黏液素在糖基化、硫酸化及降解各方面均发生变异<sup>[73]</sup>, 因为黏液素恰好位于肠黏膜和肠腔的细菌之间, 黏液素结构和/或数量的改变将影响其保护功能, 在UC的发病中起着一定作用<sup>[44]</sup>.

总之, UC的发病机制是复杂的, 是多环节、多因素协同作用的结果. 在目前UC的发病机制尚不清楚的情况下, 有关这方面的探究, 不仅为研究疾病的发生、发展提供理论依据, 而且有利于研制治疗UC的新药以及开发更有效的临床治疗手段。

致谢: 北京大学医学部2001级临床医学八年制学生李士杰为本文的撰写提供了某些参考文献, 在此表示感谢!

## 5 参考文献

- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American college of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-211
- Eaden J, Abrams K, Ekbohm A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-153
- 喻德洪. 《现代肛肠外科学》第1版. 北京:人民军医出版社, 1997: 287-292
- Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the national registry of patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol* 1997;26:1003-1008
- Russel MG. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *Eur J Intern Med* 2000;11:191-196
- Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002;8:158-161
- 陈灏珠, 丁训节, 廖履坦, 杨秉辉, 翁心华. 《实用内科学》第11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:1785-1789
- Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-718
- Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in North-west Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002; 34:781-786
- Kaiser AM, Beart RW Jr. Surgical management of ulcerative colitis. *Swiss Med Wkly* 2001;131:323-337
- Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002; 359:331-340
- Cameron EA, Binnie JA, Balan K, Skerratt SA, Swift A, Solanki C, Middleton SJ. Oral prednisolone metasulphobenzoate in the treatment of active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:535-537
- Campieri M, Gionchetti P. Bacteria as the cause of ulcerative colitis. *Gut* 2001;48:132-135
- Nakamura RM, Barry M. Serologic markers in inflammatory bowel disease (IBD). *Med Lab Obs* 2001;33:8-15
- Eggena M, Cohavy O, Parseghian MH, Hamkalo BA, Clemens D, Targan SR, Gordon LK, Braun J. Identification of histone H1 as a cognate antigen of the ulcerative colitis-associated marker antibody pANCA. *J Autoimmun* 2000;14:83-97
- Gordon LK, Eggena M, Targan SR, Braun J. Mast cell and neuroendocrine cytoplasmic autoantigen(s) detected by monoclonal pANCA antibodies. *Clin Immunol* 2000;94:42-50
- Gordon LK, Eggena M, Targan SR, Braun J. Definition of ocular antigens in ciliary body and retinal ganglion cells by the marker antibody pANCA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40: 1250-1255
- Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggena ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000;68:1542-1548
- MacDonald NJ, Shivers WY, Narum DL, Plum SM, Wingard JN, Fuhrmann SR, Liang H, Holland-Linn J, Chen DH, Sim BK. Endostatin binds tropomyosin. A potential modulator of the antitumor activity of endostatin. *J Biol Chem* 2001;276: 25190-25196
- Taniguchi M, Geng X, Glazier KD, Dasgupta A, Lin JJ, Das KM. Cellular immune response against tropomyosin isoform 5 in ulcerative colitis. *Clin Immunol* 2001;101:289-295
- Vashishtha A, Fischetti VA. Surface-exposed conserved region of the streptococcal M protein induces antibodies cross-reactive with denatured forms of myosin. *J Immunol* 1993; 150:4693-4701
- Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB. Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease. *News Physiol Sci* 2001;16:272-277
- Dejica D. Serum soluble IL-2 receptor as a marker of lymphocyte activation in some autoimmune diseases. Effect of immunosuppressive therapy. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2001; 60:183-201
- Hoang P, Fiasse R, Van Heuvelzwyn R, Sibille C. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg* 1994;57:219-223
- Schreiber S. Experimental immunomodulatory therapy of inflammatory bowel disease. *Netherl J Med* 1998;53:24-31
- 李琪佳, 徐敏, 宫恩聪. 细胞因子与溃疡性结肠炎. *中国煤炭工业医学杂志* 2001;4:411-413
- Stevens C, Walz G, Singaram C, Lipman ML, Zanker B, Muggia A, Antonioli D, Peppercorn MA, Strom TB. Tumor necrosis factor- $\alpha$  interleukin-1 $\beta$ , and interleukin-6 expression in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:818-826
- Breese EJ, Michie CA, Micholls W, Nicholls SW, Murch SH, Williams CB, Domizio P, Walker-Smith JA, Macdonald TT. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106:1455-1466
- 丁伟群, 林庚金, 徐三荣, 钱立平. 溃疡性结肠炎发病中白介素水平的变化. *复旦学报* 2001;7:330-335
- Almawi WY, Lipman ML, Stevens AC, Zanker B, Hadro ET, Strom TB. Abrogation of glucocorticoid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic of IL-1, IL-6 and TNF- $\gamma$ . *J Immunol* 1991;146:3523-3527



- 31 Willems J, Joniau M, Cinque S, van Damme J. Human granulocyte chemotactic peptide(IL-8) as a specific neutrophil degranulator: comparison with other monokines. *Immunology* 1989;67:540-542
- 32 Mazzucchelli L, Hauser C, Zraggen K, Wagner H, Hess M, Laissae JA, Mueller C. Expression of interleukin-8 gene in inflammatory bowel disease is related to the histological grade of active inflammation. *Am J Pathol* 1994;144:997-1007
- 33 Nielsen OH, Koppen T, Rudiger N, Horn Y, Eriksen J, Kirman L. Involvement of interleukin-4 and -10 in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:1786-1793
- 34 Tagore A, Gonsalkorale WM, Pravica V, Hajeer AH, McMahon R, Whorwell PJ, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Interleukin-10 (IL-10) genotypes in inflammatory bowel disease. *Tissue Antigen* 1999;54:386-390
- 35 Jijon HB, Churchill T, Malfair D, Wessler A, Jewell LD, Parsons HG, Madsen KL. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase attenuates inflammation in a model of chronic colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:641-651
- 36 Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12 Suppl):5-11
- 37 Neurath MF, Finotto S, Fuss I, Boirivant M, Galle PR, Strober W. Regulation of T-cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. *Trends Immunol* 2001;22:21-26
- 38 Targan SR, Deem R, Liu M, Wang S, Nel A. Definition of a lamina propria T-cell responsive state: Enhanced cytokine responsiveness of T-cells stimulated through the CD2 pathway. *J Immunol* 1995;154:664-675
- 39 Halstensen TS, Das KM, Brandtzaeg P. Epithelial deposits of immunoglobulin G1 and activated complement co-localize with the "M(r) 40KD" putative auto-antigen in ulcerative colitis. *Adv Exp Med Biol* 1995;317B:1273-1276
- 40 Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-1081
- 41 Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, Julier C, Farrant JM, Bell JI, Jewell DP. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996;347:1212-1217
- 42 Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JI, Jewell DP. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996;14:199-202
- 43 Orchard TR, Thiagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:274-278
- 44 Einerhand AW, Renes IB, Makkink MK, Van Der Sluis M, Buller HA, Dekker J. Role of mucins in inflammatory bowel disease: important lessons from experimental models. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:757-765
- 45 Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205
- 46 Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Richardson C. Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Postgrad Med J* 2000;76:273-279
- 47 Beaugier L, Massot N, Carbonnel F, Cattani S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113-2116
- 48 Richardson CE, Morgan JM, Jasani B, Green JT, Rhodes J, Williams GT, Lindstrom J, Wonnacott S, Peel S, Thomas GA. Effect of smoking and transdermal nicotine on colonic nicotinic acetylcholine receptors in ulcerative colitis. *Q J Med* 2003;96:57-65
- 49 Coulie B, Camilleri M, Bharucha AE, Sandborn WJ, Burton D. Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:653-663
- 50 Sher ME, Bank S, Greenberg R, Sardinha TC, Weissman S, Bailey B, Gilliland R, Wexner SD. The influence of cigarette smoking on cytokine levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:73-78
- 51 Madretsma S, Wolters LM, Van Dijk JP, Tak CJ, Feyerabend C, Wilson JH, Zijlstra FJ. *In-vivo* effect of nicotine on cytokine production by human non-adherent mononuclear cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1017-1020
- 52 Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619-622
- 53 Vane SJ. Aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):3-9
- 54 Hawkey CJ, Langman MJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:600-608
- 55 Theis MK, Boyko EJ. Patient perceptions of causes of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1920
- 56 Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000;47:861-869
- 57 Qiu BS, Vallance BA, Blennerhassett PA, Collins SM. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med* 1999;5:1178-1182
- 58 Madara JL, Podolsky DK, King NW, Sehgal PK, Moore R, Winter HS. Characterization of spontaneous colitis in cotton-top tamarins (*Saguinus oedipus*) and its response to sulfasalazine. *Gastroenterology* 1985;88(1 Pt 1):13-19
- 59 Burke DA, Axon AT. Adhesive escherichia coli in inflammatory bowel disease and infective diarrhoea. *BMJ* 1988;297:102-104
- 60 Ardizzone S, Porro GB. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002;252:475-496
- 61 Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1142-1146
- 62 Mashimo H, Wu DC, Podolsky DK, Fishman MC. Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor. *Science* 1996;274:262-265
- 63 Lin J, Nadroo AM, Chen W, Holzman IR, Fan QX, Babyatsky MW. Ontogeny and prenatal expression of trefoil factor 3/ITF in the human intestine. *Early Hum Dev* 2003;71:103-109
- 64 Taupin D, Pedersen J, Familiari M, Cook G, Yeomans N, Giraud AS. Augmented intestinal trefoil factor (TFF3) and loss of pS2 (TFF1) expression precedes metaplastic differentiation of gastric epithelium. *Lab Invest* 2001;81:397-408
- 65 Shirazi T, Longman RJ, Corfield AP, Probert CS. Mucins and inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2000;76:473-478
- 66 ter Borg PC, van Buuren HR. Appendectomy and ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:768-769
- 67 Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-814
- 68 Mizoguchi A, Mizoguchi E, Chiba C, Bhan AK. Role of appendix in the development of inflammatory bowel disease in TCR-alpha mutant mice. *J Exp Med* 1996;184:707-715
- 69 Miller MJ, Angeles FM, Reuter BK, Bobrowski P, Sandoval M. Dietary antioxidants protect gut epithelial cells from oxidant-induced apoptosis. *BMC Complement Altern Med* 2001;1:11
- 70 Yoshida Y, Iwai A, Itoh K, Tanaka M, Kato S, Hokari R, Miyahara T, Koyama H, Miura S, Kobayashi M. Role of inducible nitric oxide synthase in dextran sulphate sodium-induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(Suppl 1):26-32
- 71 Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;344:859-861
- 72 Corfield AP, Myerscough N, Longman R, Sylvester P, Arul S, Pignatelli M. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. *Gut* 2000;47:589-594
- 73 Campbell BJ, Rowe GE, Leiper K, Rhodes JM. Increasing the intra-Golgi pH of cultured LS174T goblet-differentiated cells mimics the decreased mucin sulfation and increased Thomsen-Friedenreich antigen (Gal beta1-3GalNAc alpha-) expression seen in colon cancer. *Glycobiology* 2001;11:385-393





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

