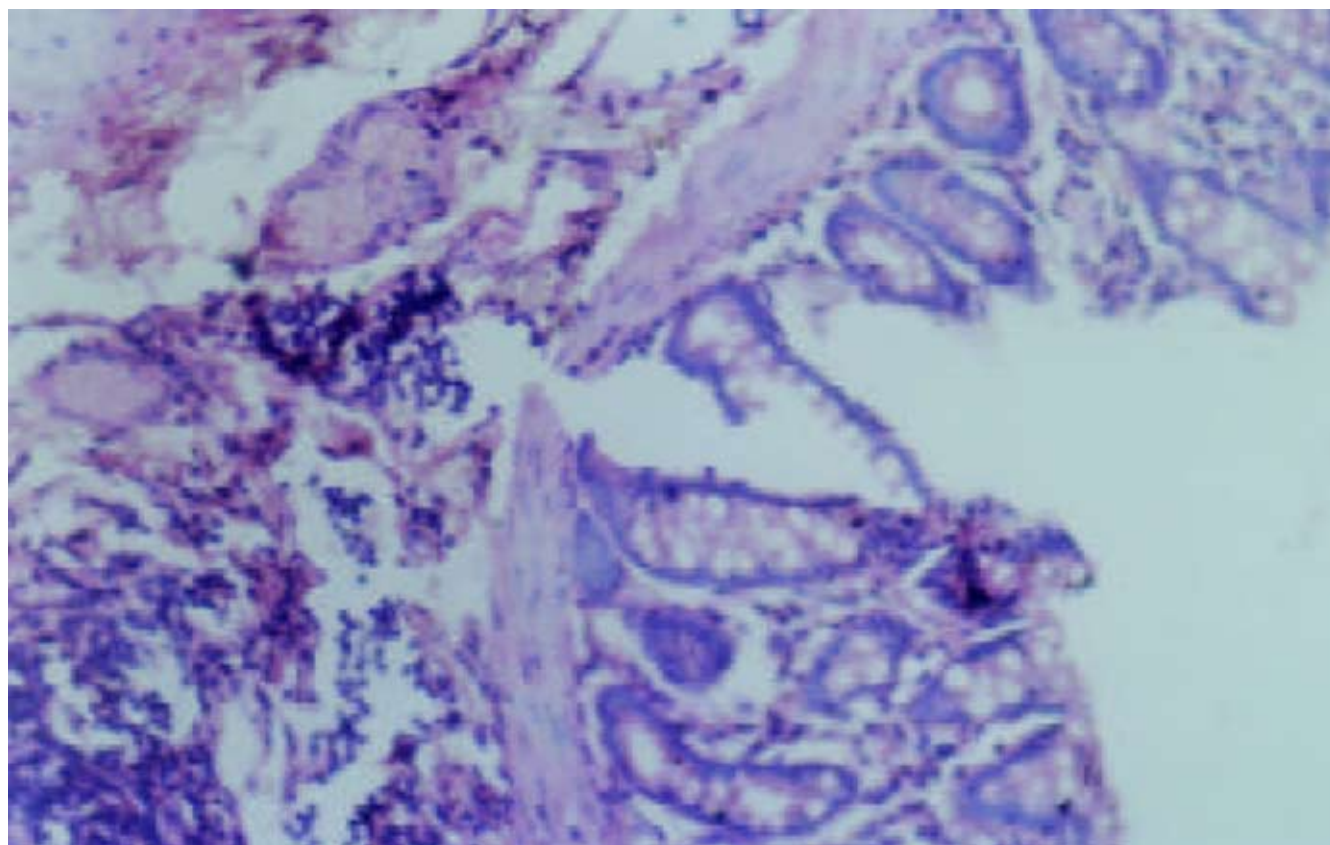


# 世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2004 年 2 月 15 日      第 12 卷      第 2 期      (Volume 12 Number 2)**



**2/2004**

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,  
2003年百种中国杰出学术期刊,  
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学  
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.  
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,  
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,  
俄罗斯《文摘杂志》收录.

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

## ● 目 次 ●

2004 年 2 月 15 日

第 12 卷

第 2 期

(总第119期)

### 述 评

253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军

### 胃 癌

258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦

262 胃癌前病变p21<sup>ras</sup>, c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤

266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青

### 肝 癌

271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达  
邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南

276 肝癌细胞H<sub>22</sub>与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究  
张娟, 张锦堃, 卓少宏

280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达  
周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊

283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林

### 病毒性肝炎

286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白  
成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟

291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析  
成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟

298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞

302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因  
王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花

306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因  
刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花

311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因  
杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林

315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅

319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究  
张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏

323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究  
李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮

327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较  
成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳

332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明

### 基础研究

336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定  
蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭

339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析  
刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻

344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪

347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和Ic-fos表达  
杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

## 临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

## 封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响  
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

## 国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW  
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting  
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005  
November 11-15, 2005  
[isgcon2005@yahoo.co.in](mailto:isgcon2005@yahoo.co.in)  
[www.isgcon2005.com](http://www.isgcon2005.com)
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course  
November 18-19, 2005  
[www.asge.org/education](http://www.asge.org/education)
- II Latvian Gastroenterology Congress  
November 29, 2005  
[gec@stradini.lv](mailto:gec@stradini.lv)  
[www.gastroenterologs.lv](http://www.gastroenterologs.lv)
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases  
December 1-3, 2005  
[c.chase@imedex.com](mailto:c.chase@imedex.com)  
[www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm](http://www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm)
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus  
February 22-25, 2006  
[isde@sapmea.asn.au](mailto:isde@sapmea.asn.au)  
[www.isde.net](http://www.isde.net)

# 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  
(半月刊)

创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2004-02-15  
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

**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

**出版** 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市2345信箱  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>  
电话: 010-85381901  
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, 北京市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: 010-85381901  
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

### 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.

2005年版版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号  
82-262

国外代号  
M 4481

国内定价  
每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证  
1401004000050

[www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)

# 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响

周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球

周燕红, 于皆平, 余细球, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060  
何小飞, 咸宁医学院附属医院消化内科 湖北省咸宁市 437100  
周燕红, 女, 1971-04-10 生, 湖北省咸宁市人, 汉族, 武汉大学人民医院消化内科硕士研究生, 主要从事溃疡性结肠炎的基础与临床研究。  
项目负责人: 何小飞, 437100, 湖北省咸宁市, 咸宁医学院附属医院消化内科. doctorhe120@hotmail.com  
电话: 0715-8255334-2201  
收稿日期: 2003-09-09 接受日期: 2003-11-06

## Effects of Ginkgo biloba extract on cytokines in rats with TNBS-induced ulcerative colitis

Yan-Hong Zhou, Jie-Ping Yu, Xiao-Fei He, Xi-Qiu Yu

Yan-Hong Zhou, Jie-Ping Yu, Xi-Qiu Yu, Department of Gastroenterology, Wuhan University Renmin Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China  
Xiao-Fei He, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital, Xianning Medical College, Xianning 437100, Hubei Province, China  
Correspondence to: Dr. Xiao-Fei He, Department of Gastroenterology, Xianning Medical College, Xianning 437100, Hubei Province, China. doctorhe120@hotmail.com  
Received: 2003-09-09 Accepted: 2003-11-06

### Abstract

**AIM:** To investigate the effects of Ginkgo biloba extract (Egb) on cytokine profile produced by splenocytes, colonic mucosa and serum and to study the main mechanism of Egb in protection of TNBS-induced ulcerative colitis in rats.

**METHODS:** A rat ulcerative colitis model was induced by 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS). All rats were divided into four groups: normal, TNBS, TNBS+NS, and TNBS+Egb. The macroscopical and histological changes of the colon were evaluated. The IL-12, IFN- $\gamma$  and IL-4 produced by splenocytes, colonic mucosal and serum were analyzed with ELISA.

**RESULTS:** In TNBS+Egb group, the macroscopical and histological scores were significantly lower than those of TNBS group ( $2.83 \pm 0.94$  vs  $5.33 \pm 1.50$ ,  $P < 0.01$ ,  $1.92 \pm 0.67$  vs  $4.33 \pm 0.98$ ,  $P < 0.01$ ). In the TNBS+Egb group, a lower level of IFN- $\gamma$  production in splenocytes ( $60 \pm 21.5$  vs  $125.6 \pm 14.6$ ,  $P < 0.01$ ); colonic mucosa ( $202.8 \pm 49.6$  vs  $431.8 \pm 57.6$ ,  $P < 0.01$ ) and serum ( $8.6 \pm 1.4$  vs  $13.5 \pm 1.7$ ,  $P < 0.01$ ) was noticed as compared with TNBS group. In comparison with TNBS group, significantly increased IL-4 was noticed (splenocytes:  $11.2 \pm 1.3$  vs  $6.05 \pm 1.5$ ,  $P < 0.01$ ; colonic mucosa:  $10.2 \pm 1.9$  vs  $6.9 \pm 1.4$ ,  $P < 0.01$ ; serum:  $7.9 \pm 1.8$  vs  $4.2 \pm 1.1$ ,  $P < 0.01$ ) in TNBS+Egb group. IL-12 production by serum in TNBS+Egb group was lower than that of TNBS group ( $8.2 \pm 2.2$  vs  $25.8 \pm 4.8$ ,  $P < 0.01$ ). The ratio of IL-12/IL-4 was lower in TNBS+Egb group compared with TNBS group (serum:  $1.13 \pm 0.49$  vs  $6.4 \pm 1.8$ ,  $P < 0.01$ ). The ratio of IL-12/IL-4 was lower than that in TNBS+Egb group compared with TNBS group (splenocytes:  $5.2 \pm 2.0$

vs  $21.9 \pm 4.9$ ,  $P < 0.01$ ; colonic mucosa:  $20.9 \pm 7.97$  vs  $65.9 \pm 18$ ,  $P < 0.01$ ; serum:  $1.1 \pm 0.3$  vs  $3.4 \pm 0.8$ ,  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** TNBS-induced ulcerative colitis is a Th1 type dominant (IL-12 overproduction) murine model; Egb has protective effects on ulcerative colitis of rat by suppresses of increased IL-12 and IFN- $\gamma$  and maintains the balance of helper T cell 1 with helper T cell 2.

Zhou YH, Yu JP, He XF, Yu XQ. Effects of Ginkgo biloba extract on cytokines in rats with TNBS-induced ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(2):371-375

### 摘要

**目的:** 观察大鼠实验性溃疡性结肠炎脾淋巴细胞, 肠组织和血清中, 细胞因子的表达及达纳康对其的影响, 探讨达纳康对溃疡性结肠炎的保护作用及其机制。

**方法:** 用三硝基苯磺酸(TNBS)建立大鼠溃疡性结肠炎模型。将动物随机分为空白对照组、三硝基苯磺酸、三硝基苯磺酸+生理盐水组、三硝基苯磺酸+达纳康组四组观察肠道大体形态和组织学改变。采用ELISA法测定脾细胞、大肠黏膜及血清中的白介素-12(IL-12)、干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和白介素4(IL-4)。

**结果:** 与三硝基苯磺酸组比较三硝基苯磺酸+达纳康损伤指数明显下降( $2.83 \pm 0.94$  vs  $5.33 \pm 1.50$ ,  $P < 0.01$ ,  $1.92 \pm 0.67$  vs  $4.33 \pm 0.98$ ,  $P < 0.01$ )。IFN- $\gamma$ 浓度明显下降。脾细胞:  $60 \pm 21.5$  vs  $125.6 \pm 14.6$ ,  $P < 0.01$ 。大肠黏膜:  $202.8 \pm 49.6$  vs  $431.8 \pm 57.6$ ,  $P < 0.01$ 。血清:  $8.6 \pm 1.4$  vs  $13.5 \pm 1.7$ ,  $P < 0.01$ 。与模型组比较TNBS组+Egb组IL-4浓度明显升高(脾细胞:  $11.2 \pm 1.3$  vs  $6.05 \pm 1.5$ ,  $P < 0.01$ 。大肠黏膜:  $10.2 \pm 1.9$  vs  $6.9 \pm 1.4$ ,  $P < 0.01$ 。血清:  $7.9 \pm 1.8$  vs  $4.2 \pm 1.1$ ,  $P < 0.01$ )。血清IL-12浓度明显下降( $8.2 \pm 2.2$  vs  $25.8 \pm 4.8$ ,  $P < 0.01$ )。血清IL-12/IL-4比值下降( $1.13 \pm 0.49$  vs  $6.4 \pm 1.8$ ,  $P < 0.01$ )。IFN- $\gamma$ /IL-4比值明显下降(脾细胞:  $5.2 \pm 2.0$  vs  $21.9 \pm 4.9$ ,  $P < 0.01$ , 大肠黏膜:  $20.9 \pm 7.97$  vs  $65.9 \pm 18$ ,  $P < 0.01$ ; 血清:  $1.1 \pm 0.3$  vs  $3.4 \pm 0.8$ ,  $P < 0.01$ )。

**结论:** TNBS诱导的大鼠UC模型是Th1(IL-12)亚型为主的免疫应答反应, Egb通过抑制IL-12, IFN- $\gamma$ 生成, 恢复Th1/Th2细胞因子的平衡, 发挥对溃疡性结肠炎的保护作用。

周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球. 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响. 世界华人消化杂志 2004;12(2):371-375

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/371.asp>

## 0 引言

炎症性肠病 (IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD). 是病因和发病机制未确定的慢性非特异性胃肠道炎症性疾病<sup>[1-3]</sup>. 发病机制复杂, 与遗传易感性, 免疫调节紊乱, 环境等多因素有关<sup>[4]</sup>. 越来越多的研究表明免疫因素是其最基本的发病机制<sup>[5]</sup>. 近来对细胞因子的研究对探讨 UC 的病因, 发病机制, 治疗具有重要的现实意义<sup>[6-11]</sup>. 如促炎性细胞因子与抗炎细胞因子间的平衡失调被视为 IBD 的一个重要发病机制<sup>[12-13]</sup>.

达纳康是银杏叶标准化萃取物, 具有消除氧自由基, 增强抗氧化活性, 抑制脂质过氧化, 减轻氧自由基对 ATP 酶的攻击, 解除红细胞聚集作用和拮抗血小板聚集活化因子, 改善微循环等作用<sup>[14]</sup>. 有可能对大鼠 UC 细胞因子有一定影响. 我们用达纳康灌胃来治疗溃疡性结肠炎, 观察其对大鼠 UC 中细胞因子的影响, 探讨达纳康的免疫药理作用.

## 1 材料和方法

1.1 材料 SPF 级健康 ♂ SD 大鼠 48 只(180 ± 20 g). 购于武汉大学医学院动物中心; 2,4,6- 三硝基苯磺酸(TNBS) (Sigma); EGb 为贵州信邦制药股份有限公司生产. SOD、MDA 试剂盒购于南京建成生物工程公司. 大鼠 IL-4 和 IFN- $\gamma$  检测试剂盒由晶美生物工程有限公司提供, 大鼠 IL-12 检测试剂盒, 购自法国 IMMUNDETECH 公司. 其他试剂为进口或国产分析纯.

1.2 方法 将 48 只动物随机分为空白对照组(Normal group), 三硝基苯磺酸组(TNBS group), 三硝基苯磺酸+生理盐水组(TNBS+NS group)三硝基苯磺酸+达纳康组(TNBS+EGb group) 4 组, 空白对照组 12 只不作任何处理. 实验组大鼠术前禁食 24 h, 自由饮水, 造模时乙醚麻醉大鼠后用一直径 2.0 mm, 长约 12 cm 的硅胶管由肛门轻缓插入深约 8 cm, 三硝基苯磺酸组以含 150 mg/kg TNBS 的 50% 乙醇溶液缓慢推入结肠, 诱导 UC 形成<sup>[15]</sup>. 为确保注入之 TNBS 能够在大肠内弥散分布, 注入后将大鼠尾巴提起, 持续倒置 30 s. 三硝基苯磺酸+生理盐水组 12 只, TNBS 处理同上, 同时以 2 mL/ 只的 0.9% 生理盐水溶液灌胃, 1 次/d. 三硝基苯磺酸+达纳康组 12 只, TNBS 处理同上, 同时给予 EGb, 用生理盐水配成 1.0 g/kg 灌胃, 1 次/d. 三硝基苯磺酸组建立 3 wk 后处死动物, 三硝基苯磺酸+生理盐水组和三硝基苯磺酸+达纳康组 6 wk 后处死动物, 取肛门至盲肠段结肠(约 8 cm)沿肠结膜纵轴剪开, 冷生理盐水冲洗干净, 肉眼进行大体形态评分. 取肠组织一部分以 4.0% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋, 连续切片, HE 染色镜下评价炎症和溃疡, 结肠组织损伤大体形态和组织学形态评分方法<sup>[16-17]</sup>: 大体形态损伤评分指标包括粘连局部充血, 溃疡形成及炎症, 按有无、轻、重分别计 0、1、2 分, 溃疡或/和炎症大于 2 cm, 病变范围每增加 1 cm, 计分加 1 分. 组织学损伤评分指标包括溃疡炎症肉芽肿, 纤维化按有无及

轻重计为 0、1、2 分, 病变深度(达黏膜下层 1 分、肌层 2 分、浆膜层 3 分), 各项相加得总分.

1.2.1 麻醉大鼠后, 腹腔静脉采血 4 ml 左右, 置无菌试管中, 室温静置自然凝固收缩后, 于 37 °C 水浴中, 孵育 20 min, 以 4 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 保存于 -20 °C 冰箱, 进行 ELISA 检测.

1.2.2 处死大鼠后迅即取出脾脏, 置于 40  $\mu$ m 网目的细胞筛上用试管将脾脏磨碎, 冷 PBS 冲洗, 取 100 目尼龙网过滤, 至 50 ml 离心管中, 3 000 r/min 离心 5 min 后, 用含 10% FBS 的 RPMI1640 营养液, 重复洗涤 3 次, 3 000 r/min 离心, 用含 10% FBS 的 RPMI1640 营养液 6 ml 重悬, 用台盼蓝测细胞活性大于 95%, 调整细胞计数,  $1 \times 10^6$ /ml 的浓度, 于 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 条件下培养 48 h, 取上清液 -70 °C 冻存待用.

1.2.3 大鼠处死后即取炎症改变最明显处的结肠组织 (1 g 左右)在 2-5 ml 冰冷的 PBS 液中除去血液, 滤纸拭干, 称湿重. 再以 PBS 液清洗 3 次后以含 10% FBS(灭活小牛血清)青链霉素(各 100 u/ml)的 RPMI1640 组织培养液清洗 3 次接种入 48 孔培养板中, 每孔加入 400  $\mu$ l 培养液浸没组织块在 5% CO<sub>2</sub> 37 °C 条件下无菌培养 48 h, 收集上清液分装 4 个 EP 管于 -70 °C 保存待用. 采用 ELISA 试剂盒检测培养上清液中的 IL-4、IFN- $\gamma$  的含量, 按照说明书进行操作, 用酶标仪(BIO-TCK/USA)进行检测.

结果判断: 根据标准品不同浓度 A 值绘制标准曲线, 通过标本的 A 值在标准曲线上查出其浓度, 除以组织湿重, 即为该样品的局部细胞因子水平<sup>[18-19]</sup>

统计学处理 实验数据以 mean $\pm$ SD 表示, 采用单因素方差分析处理, 以 P < 0.01 为有统计学意义.

## 2 结果

2.1 肠组织大体形态组织学损伤评分结果 对照组无腹泻, 黏膜光滑无溃疡, 腺体排列整齐. 各用药组大鼠在灌肠后 24 h 见懒动、厌食, 腹泻, 多为不成形稀便, 可持续 3 wk 以上. 3 wk 后处死动物, 三硝基苯磺酸组和三硝基苯磺酸+生理盐水组, 可见结肠与周围组织粘连伴近端肠腔扩张, 黏膜充血水肿, 溃疡形成, 肠道于病变部位出现狭窄, 光镜下可见溃疡及炎性渗出物, 主要表现为中性粒细胞浸润, 可见数量不等的单个核细胞和嗜酸性粒细胞, 也可见增生的纤维母细胞, 且出现黏膜腺体排列变形. 大体形态评分和组织学评分明显增高(P < 0.01)见表 1、图 1. 三硝基苯磺酸+达纳康组, 可见黏膜充血水肿较轻, 可见正在愈合的溃疡, 结肠结构基本正常, 大体形态评分和组织学损伤评分减低(P < 0.01)见表 1、图 2.

表 1 各组大鼠大体形态组织学损伤评分(mean $\pm$ SD)

分组	大体形态评分	组织学评分
Normal 组	0.58 $\pm$ 0.51	0.67 $\pm$ 0.49
TNBS 组	5.33 $\pm$ 1.50 <sup>b</sup>	4.33 $\pm$ 0.98 <sup>b</sup>
TNBS + NS 组	4.58 $\pm$ 1.16 <sup>b</sup>	3.67 $\pm$ 0.78 <sup>b</sup>
TNBS + EGb 组	2.83 $\pm$ 0.94 <sup>cd</sup>	1.92 $\pm$ 0.67 <sup>cd</sup>

<sup>b</sup>P < 0.01, vs Normal; <sup>d</sup>P < 0.01, vs TNBS 组; <sup>c</sup>P < 0.01, vs TNBS+NS 组.

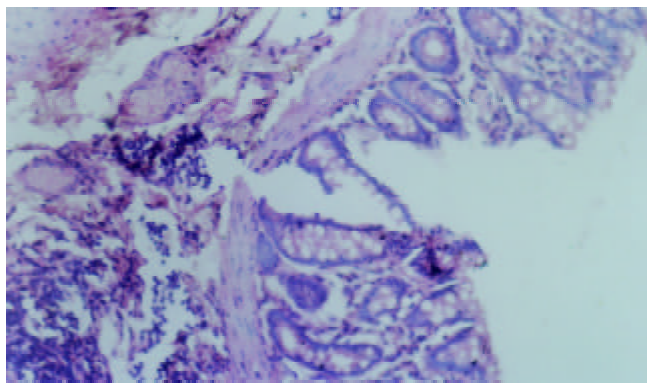


图1 大鼠 UC 肠组织炎性浸润, 溃疡形成(HE 染色 200 ×).

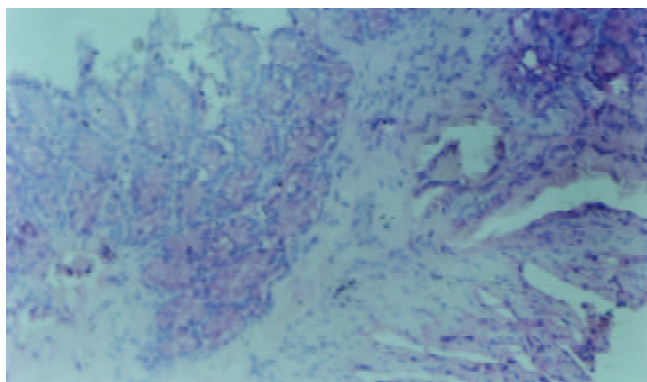


图2 大鼠达纳康组溃疡愈合(HE 染色 200 ×).

**2.2 IFN- $\gamma$  浓度** 三硝基苯磺酸组和三硝基苯磺酸 + 生理盐水组较空白对照组, 脾细胞, 血清和大肠黏膜, IFN- $\gamma$  浓度显著升高( $P < 0.01$ , 表 2). 而三硝基苯磺酸 + 达纳康组较三硝基苯磺酸组与三硝基苯磺酸 + 生理盐水组血清、脾细胞、大肠黏膜生成 IFN- $\gamma$  量明显下降( $P < 0.01$ , 表 2). 三硝基苯磺酸组与三硝基苯磺酸 + 生理盐水组中脾细胞, 大肠黏膜, 血清 IFN- $\gamma$  浓度无明显改变.

表2 大鼠 IFN- $\gamma$  浓度(pg/ml)的比较(mean $\pm$ SD)

	脾淋巴细胞	血清	大肠黏膜
Normal	78.7 $\pm$ 9	6.08 $\pm$ 1.9	195.2 $\pm$ 46.5
TNBS	125.6 $\pm$ 14.6 <sup>b</sup>	13.5 $\pm$ 1.7 <sup>b</sup>	431.8 $\pm$ 57.6 <sup>b</sup>
TNBS+NS	107.8 $\pm$ 15.9 <sup>b</sup>	10.9 $\pm$ 1.7 <sup>b</sup>	385.2 $\pm$ 58.4 <sup>b</sup>
TNBS+EGb	60 $\pm$ 21.5 <sup>df</sup>	8.6 $\pm$ 1.4 <sup>df</sup>	202.8 $\pm$ 49.6 <sup>df</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs Normal; <sup>d</sup> $P < 0.01$ , vs TNBS 组; <sup>f</sup> $P < 0.01$ , vs TNBS+NS 组.

**2.3 IL-4 浓度** 三硝基苯磺酸组和三硝基苯磺酸 + 生理盐水组较空白对照组, 脾细胞, 血清和大肠黏膜中较空白对照组脾细胞, 血清和大肠黏膜中 IL-4 生成呈明显下降( $P < 0.01$ , 表 3). 而三硝基苯磺酸 + 达纳康组较三硝基苯磺酸组和三硝基苯磺酸 + 生理盐水组中脾细胞, 血清和大肠黏膜中 IL-4 生成呈明显升高( $P < 0.01$ , 表 3). 三硝基苯磺酸组和三硝基苯磺酸 + 生理盐水组中脾细

胞、大肠黏膜、血清生成 IL-4 无明显改变.

表3 大鼠 IL-4 浓度(pg/ml)的比较(mean $\pm$ SD)

	脾淋巴细胞	血清	大肠黏膜
Normal	14.3 $\pm$ 1.6	8.0 $\pm$ 1.3	12.6 $\pm$ 1.0
TNBS	6.0 $\pm$ 1.5 <sup>b</sup>	4.2 $\pm$ 1.1 <sup>b</sup>	6.9 $\pm$ 1.4 <sup>b</sup>
TNBS+NS	6.8 $\pm$ 1.54 <sup>b</sup>	5.8 $\pm$ 1.0 <sup>b</sup>	8.0 $\pm$ 0.9 <sup>b</sup>
TNBS+EGb	11.2 $\pm$ 1.3 <sup>df</sup>	7.9 $\pm$ 1.8 <sup>df</sup>	10.2 $\pm$ 1.9 <sup>df</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs Normal; <sup>d</sup> $P < 0.01$ , vs TNBS 组; <sup>f</sup> $P < 0.01$ , vs TNBS+NS 组.

**2.4 血清中 IL-12 的浓度及血清 IL-12/IL-4 比值** 三硝基苯磺酸组和三硝基苯磺酸 + 生理盐水组较空白对照组中血清中 IL-12 浓度及 IL-12/IL-4 比值增高( $P < 0.01$ , 表 4)而三硝基苯磺酸 + 达纳康组较三硝基苯磺酸组与三硝基苯磺酸 + 生理盐水组血清中 IL-12 浓度及 IL-12/IL-4 比值明显下降( $P < 0.01$ , 表 4). 三硝基苯磺酸组与三硝基苯磺酸 + 生理盐水组血清中 IL-12 浓度及 IL-12/IL-4 比值无明显改变.

表4 大鼠血清白介素-12 浓度(mean $\pm$ SD)及 IL-12/IL-4 比值(mean $\pm$ SD)

分组	血清 IL-12	IL-12/IL-4
Normal	4.6 $\pm$ 0.8	0.6 $\pm$ 0.1
TNBS	25.8 $\pm$ 4.8 <sup>b</sup>	6.4 $\pm$ 1.8 <sup>b</sup>
TNBS+NS	22.9 $\pm$ 4.1 <sup>b</sup>	3.97 $\pm$ 0.77 <sup>b</sup>
TNBS+EGb	8.2 $\pm$ 2.2 <sup>df</sup>	1.13 $\pm$ 0.49 <sup>df</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs Normal; <sup>d</sup> $P < 0.01$ , vs TNBS 组; <sup>f</sup> $P < 0.01$ , vs TNBS+NS 组.

**2.5 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值** 三硝基苯磺酸组和三硝基苯磺酸 + 生理盐水组较空白对照组, 脾细胞, 血清和大肠黏膜中较空白对照组脾细胞, 血清和大肠黏膜中 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值明显升高( $P < 0.01$ , 表 5). 而三硝基苯磺酸 + 达纳康组较三硝基苯磺酸组和三硝基苯磺酸 + 生理盐水组中脾细胞, 血清和大肠黏膜中 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值明显下降( $P < 0.01$ , 表 5). 三硝基苯磺酸组和三硝基苯磺酸 + 生理盐水组无明显改变.

表5 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值(mean $\pm$ SD)

	脾淋巴细胞	大肠黏膜	血清
Normal	5.6 $\pm$ 0.8	15.6 $\pm$ 3.9	0.76 $\pm$ 0.2
TNBS	21.9 $\pm$ 4.9 <sup>b</sup>	65.9 $\pm$ 18 <sup>b</sup>	3.4 $\pm$ 0.8 <sup>b</sup>
TNBS+NS	16.6 $\pm$ 4.9 <sup>b</sup>	49.2 $\pm$ 10.6 <sup>b</sup>	1.9 $\pm$ 0.4 <sup>b</sup>
TNBS+EGb	5.5 $\pm$ 2.0 <sup>df</sup>	20.9 $\pm$ 7.97 <sup>df</sup>	1.1 $\pm$ 0.3 <sup>df</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs Normal; <sup>d</sup> $P < 0.01$ , vs TNBS 组; <sup>f</sup> $P < 0.01$ , vs TNBS+NS 组.

### 3 讨论

达纳康(EGb)具有很强的抗氧化自由基, 增强抗氧化酶, 活性的作用. 对心、脑、肾、血管缺血性损伤有明显的防护作用. 可增强中枢神经系统功能. 可拮抗血小板活性因子(PAF)(platelet activating factor)达到保肝效果<sup>[20-23]</sup>. 但有关EGb对炎症性肠病疗效的报道较少.

炎症性肠病的病因和发病机制尚不明确. 随着分子生物学技术以及基础研究的不断进展, 对于T细胞各种细胞因子的作用, 特别是促炎因子与抗炎细胞因子的研究大大推动了IBD的发病机制的研究和机应治疗的进展<sup>[24-25]</sup>. Th1/Th2的细胞因子水平已为解释一些自身免疫性疾病提供了很好的模型. 辅助性T细胞根据CD<sub>4</sub><sup>+</sup>细胞分泌的两类不同细胞因子, 分为Th1和Th2细胞, Th1细胞主要分泌IL-2、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\beta$ 等, 而Th2细胞主要分泌IL-4、IL-6、IL-10等, Th1/Th2细胞具有相互拮抗作用, 通过阻止另一类细胞的产生成效应功能的实现来影响Th1/Th2细胞间的平衡, IL-12可通过NK细胞诱导IFN- $\gamma$ 的复制, 可刺激原初CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T细胞分化为Th1亚群, 相应的IL-12和IFN- $\gamma$ 的产生可控制Th1及Th2优势的T细胞的发展. 这样有助于Th1分化优势及对IL-4和IL-10的控制并提高Th2的分化. IFN- $\gamma$ 能促进Th2细胞分化为Th1细胞, 影响Th1/Th2比率, 而IL-4能促进Th0细胞分化为Th1细胞, 并抑制Th1细胞, 分泌其系列因子, 促进体液免疫应答. Th1细胞主要介导与细胞和局部炎症有关的免疫应答, 参与细胞免疫而Th2细胞的主要功能为刺激及细胞增生并产生抗体与体液免疫有关. 机体要处于良好的免疫状态, 应保持Th1/Th平衡, 才能使机体不处于免疫抑制状态. 研究表明Th1/Th2细胞因子在IBD的发病中有重要的作用, 如何调理Th细胞的分化, 对临床疾病的治疗有重大意义<sup>[26-32]</sup>.

炎症性肠病(IBD)是一类主要累及结、直肠的自身免疫性疾病, TNBS诱导的大鼠结肠炎组织学改变的许多特点与人类IBD相似, TNBS诱发结肠炎的确切机制尚未阐明, 可能为TNBS与结肠炎上皮细胞的赖氨酸共价结合, 从而改变表面蛋白质, 形成自身抗原, 导致一系列免疫反应所致. TNBS诱导的结肠炎以IL-12驱动的Th1反应为主. 以IFN- $\gamma$ 升高为标志<sup>[33-34]</sup>. 抗IL-12治疗可改善其炎症<sup>[35]</sup>. 表现为全结肠全层性炎症和溃疡偶见肉芽肿, 炎症持续时间长, 便于观察药物疗效等. TNBS模型广泛用于筛选有治疗IBD潜力的疗法及研究其作用机制. 该模型持续时间较长, 体现急性炎症向慢性转化的动态过程并伴以溃疡形成, 该模型TNBS价格有限, 实验花费不大, 简单易行, 易于复制, 是一种较为理想的结肠炎动物模型. 故本实验采用三硝基苯磺酸灌肠建立大鼠溃疡性结肠炎模型, 探讨达纳康对溃疡性结肠炎的保护作用.

我们应用达纳康治疗部分溃疡性结肠炎, 取得较好的临床疗效. 本实验通过在建立大鼠UC模型的用达

纳康灌胃治疗后, 结果TNBS+EGb组大鼠肠黏膜组织大体形态和组织学评分明显低于单纯TNBS组和TNBS+NS组. 本研究结果表明, TNBS诱导的实验性大鼠结肠炎模型的血清病变局部的大肠黏膜, 以及脾细胞产生的IFN- $\gamma$ 升高, IL-12升高, 提示Th1细胞功能加强, 而IL-4降低, 提示Th2细胞功能下降, IFN- $\gamma$ /IL-4比值升高, IL-12/IL-4比值升高, 机体Th1/Th2细胞平衡紊乱, 提示TNBS诱导的实验性大鼠结肠炎模型, 是以Th1亚型为主的免疫应答反应<sup>[36]</sup>. Th1/Th2平衡遭受破坏是UC的发病机制之一.

本研究表明达纳康既可抑制IL-12、IFN- $\gamma$ (Th1)生成, 又可提高IL-4生成, 由此可以推测, 达纳康治疗UC的机制可能与其抑制IL-12、IFN- $\gamma$ (Th1)生成, 恢复Th1/Th2的细胞因子的平衡有关. 达纳康作为抗UC的药物具有良好的临床应用前景.

### 4 参考文献

- 1 Gui HF, Jiang XL. Treatment of corticosteroid-resistant ulcerative colitis with oral low molecular weight heprin. *World J Gastroenterol* 1999;5:448-450
- 2 何青雯, 陈耀明, 贾友兰, 李晓燕, 蒋海燕. 免疫复合物对溃疡性结肠炎的致病作用. *华人消化杂志* 1998;6:87
- 3 Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002;8:158-161
- 4 Lehmann FS. Pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ther Umsch* 2003;60:127-132
- 5 Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical consideration. *Gastroenterology* 1994;106:533-539
- 6 Stevceva L. Cytokines and their antagonists as therapeutic agents. *Curr Med Chem* 2002;9:2201-2207
- 7 Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003;3:521-533
- 8 Rogler G, Andus T. Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Surg* 1998;22:382-389
- 9 Ogata H, Hibi T. Cytokine and anti-cytokine therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des* 2003;9:1107-1113
- 10 Ardizzone S, Porro GB. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002;252:475-496
- 11 Wu HG, Zhou LB, Pan YY, Huang C, Chen HP, Shi Z, Hua XG. Study of the mechanisms of acupuncture and moxibustion treatment for ulcerative colitis rats in view of the gene expression of cytokines. *World J Gastroenterol* 1999;5:515-517
- 12 陈刚, 韩英, 宋迎新, 村田有志, 伊东重豪, 栋方昭博. 雷公藤多甙对尼古丁预处理的小鼠结肠炎模型脾淋巴细胞因子的影响机制. *世界华人消化杂志* 2002;10:418-421
- 13 李军华, 于皆平, 何小飞, 徐细明. 核因子- $\kappa$ B在大鼠实验性溃疡性结肠炎组织的表达及其意义. *世界华人消化杂志* 2003;11:214-218
- 14 刘诗权, 于皆平, 罗和生, 冉宗学. 银杏叶萃取物对大鼠纤维化肝脏NF- $\kappa$ B的影响. *世界华人消化杂志* 2002;10:922-926
- 15 Zheng L, Gao ZQ, Wang SX. A chronic ulcerative colitis model in rats. *World J Gastroenterol* 2000;6:150-152
- 16 Dieleman LA, Palmen MJ, Akol H, Bloemena E, Pena AS, Meuwissen SG, Van Rees EP. Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium(DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines. *Clin Exp Immunol* 1998;114:385-391
- 17 Zhu F, Qian J, Pan G. The establishment of TNBS-induced experimental colitis. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 1998;20:271-278
- 18 Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JJ. Mucosal tumour necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-6 in patients with

- Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991;32:1473-1477
- 19 付峻林, 郑天荣, 潘秀珍, 彭孝纬, 毛雪华. 大肠肿瘤 p53 蛋白过表达原位 Th1/Th2 平衡的影响. *中国癌症杂志* 2001;11:493-499
- 20 Bridi R, Crossetti FP, Steffen VM, Henriques AT. The antioxidant activity of standardized extract of Ginkgo biloba (EGb 761) in rats. *Phytother Res* 2001;15:449-451
- 21 Shen J, Wang J, Zhao B, Hou J, Gao T, Xin W. Effects of EGb 761 on nitric oxide and oxygen free radicals, myocardial damage and arrhythmia in ischemia-reperfusion injury in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1998;1406:228-236
- 22 Lee EJ, Chen HY, Wu TS, Chen TY, Ayoub IA, Maynard KI. Acute administration of Ginkgo biloba extract (EGb 761) affords neuroprotection against permanent and transient focal cerebral ischemia in: Sprague-Dawley Rats. *J Neurosci Res* 2002;68:636-645
- 23 Itil TM, Eralp E, Tsambis E, Itil KZ, Stein U. Central nervous system effects of ginkgo biloba, a plant extract. *Am J Ther* 1996;3:63-73
- 24 Monteleone G, MacDonald TT. Manipulation of cytokines in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2000;32:552-560
- 25 Anand AC, Adya CM. Cytokines and inflammatory bowel disease. *Trop Gastroenterol* 1999;20:97-106
- 26 Dohi T, Fujihashi K, Kiyono H, Elson CO, McGhee JR. Mice deficient in Th1- and Th2-type cytokines develop distinct forms of hapten-induced colitis. *Gastroenterology* 2000;119:724-733
- 27 Romagnani S. Th1/Th2 Cells. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:285-294
- 28 Blumberg RS, Saubermann LJ, Strober W. Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease. *Curr Opin Immunol* 1999;11:648-656
- 29 Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Beccchio A, Giannarini L, Maggi E, Pupilli C, Tonelli F, Romagnani S. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol* 1997;150:823-832
- 30 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
- 31 Fort M, Lesley R, Davidson N, Menon S, Brombacher F, Leach M, Rennick D. IL-4 exacerbates disease in a Th1 cell transfer model of colitis. *J Immunol* 2001;166:2793-2800
- 32 Camoglio L, Te Velde AA, Tigges AJ, Das PK, Van Deventer SJ. Altered expression of interferon-gamma and interleukin-4 in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:285-290
- 33 Boirivant M, Fuss IJ, Chu A, Strober W. Oxazolone colitis: A murine model of T helper cell type 2 Colitis treatable with antibodies to interleukin 4. *J Exp Med* 1998;188:1929-1939
- 34 Tozawa K, Hanai H, Sugimoto K, Baba S, Sugimura H, Aoshi T, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Evidence for the critical role of interleukin-12 but not interferon-gamma in the pathogenesis of experimental colitis in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:578-587
- 35 Schmidt C, Marth T, Wittig BM, Hombach A, Abken H, Stallmach A. Interleukin-12 antagonists as new therapeutic agents in inflammatory bowel disease. *Pathobiology* 2002;70:177-183
- 36 Spencer DM, Veldman GM, Banerjee S, Willis J, Levine AD. Distinct inflammatory mechanisms mediate early versus late colitis in mice. *Gastroenterology* 2002;122:94-105

## 《肝纤维化的基础与临床》出版

《肝纤维化的基础与临床》一书为著名消化系病、肝病学家姚希贤和徐克成两位教授及其同道根据中医基础理论和丰富的临床经验,运用中医药和中西医结合治疗肝纤维化的经验和研究成果,参考有关文献编辑而成。

本书对肝纤维化的病因、发病机制、中医对该病的辨证论治、中西医结合经验以及肝纤维化的实验研究和有效治疗方法作了详细介绍。既有肝纤维化新近研究进展、新颖学术观点;也有针对治疗难点创造性运用中西医结合治疗肝纤维化的临床治疗经验,反映了我国对肝纤维化的一些研究成果。全书共分三部分,20万字,插图与照片80幅,本书对从事肝病研究的科技工作者和临床医师具有重要参考价值。该书已于2002年7月由上海科技教育出版社出版,新华书店发行。



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

