

理肠中药方对溃疡性结肠炎大鼠结肠细胞凋亡及其调控基因表达的影响

范 恒, 邱明义, 梅家俊, 沈关心, 刘松林

范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科
湖北省武汉市 430022
邱明义, 梅家俊, 刘松林, 湖北中医学院 湖北省武汉市 430061
沈关心, 华中科技大学同济医学院 湖北省武汉市 430022
范恒, 男, 1966-04-29 生, 湖北浠水人, 汉族, 1990 年湖北中医学院本科毕业, 1997 年湖北中医学院硕士研究生毕业, 2003 年湖北中医学院博士研究生毕业, 副主任医师、副教授, 主要从事胃肠病的临床与基础研究。
湖北省教委资助项目, No. 99Z014
项目负责人: 邱明义, 430061, 湖北省武汉市, 湖北中医学院. fanheng001@hotmail.com
电话: 027-68889082
收稿日期: 2003-10-15 接受日期: 2003-12-08

Effect of Lichangsifang on cellular apoptosis and expression of the related regulatory genes in rats with ulcerative colitis

Heng Fan, Ming-Yi Qiu, Jia-Jun Mei, Guan-Xin Shen, Song-Lin Liu

Heng Fan, Department of Integrated Traditional and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China
Ming-Yi Qiu, Jia-Jun Mei, Song-Lin Liu, Hubei College of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei Province, China
Guan-Xin Shen, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China
Supported by the education department Foundation of Hubei, No. 99Z014
Correspondence to: Ming-Yi Qiu, Hubei College of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei Province, China. fanheng001@hotmail.com
Received: 2003-10-15 Accepted: 2003-12-08

Abstract

AIM: To study the immunoregulatory and treatment effects of Lichangsifang (LCSF) on apoptosis and protein expression of Bcl-2, Bax and Fas genes in rats with ulcerative colitis (UC), and to analyze its underlying mechanism.

METHODS: In the experiment, ninety-eight SD rats were randomly divided into seven groups: normal control group, pathologic control group, sulfasalazine (SASP) group, Wumeiwan (WMW) group, Baitouwengtang (BTWT) group, Senglingbaishusan (SLSS) group, and Tongxieyaofang (TXYF) group. Every group had fourteen rats (seven male and seven female). Except the normal control group, A UC animal model was made with DNCB and acetic acid the other six groups, which were treated by distilled water, SASP, TXYF, WMW, BTWT, SLBSS and TXYF, respectively. After these treatment, the changes of apoptosis and protein expression of Bcl-2, Bax and Fas gene in UC were observed.

RESULTS: The level of apoptotic index (AI) in pathologic group was significantly higher than that in normal group

($P < 0.01$ $t = 3.835$). After these treatment, the degree of the AI decreased in each experimental group, as compared with the pathologic group ($P < 0.05$, $q = 4.210$ vs TXYF group or $P < 0.01$, $q = 5.973$ vs WMW group, $q = 5.986$ vs BTWT group, $q = 5.905$ vs SASP group, $q = 5.889$ vs SASP group). The apoptosis of normal control group (Bcl-2/Bax >1) together with LCSF and SASP groups was less ($P < 0.01$ $q = 3.972$ vs WMW group, $q = 3.523$ vs BTWT group, $q = 3.694$ vs SLBSS group, $q = 3.549$ vs TXYF group, $q = 3.727$ vs SASP group). There was remarkable difference in the degree of Bcl-2 and Bax expression between pathologic group (Bcl-2/Bax <1) and normal group ($P < 0.01$, $F = 2.96$). The degree of apoptosis in pathologic group was significantly higher than that in normal group ($P < 0.05$, $t = 3.956$ vs pathologic group). There was no remarkable difference between LCSF and SASP groups in the protein expression on Bcl-2, Bax and Fas genes in UC ($P > 0.05$, $F = 3.19$, 3.05 , and 2.97).

CONCLUSION: This model induced with DNCB and acetic acid is successful. It is obvious that the apoptosis and protein expression of Bcl-2, Bax and Fas genes play an important role in the pathogenesis of UC. All the treatment groups (including SASP group) have rather better curative effects on UC by reducing apoptosis and adjusting cell immunity.

Fan H, Qiu MY, Mei JJ, Shen GX, Liu SL. Effect of Lichangsifang on cellular apoptosis and expression of the related regulatory genes in rats with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(5):1119-1124

摘要

目的: 观察理肠中药方对溃疡性结肠炎大鼠结肠细胞凋亡及其调控基因 Bcl-2, Bax, Fas 蛋白表达的影响, 分析其作用机制。

方法: 应用 2, 4-二硝基氯苯(DNCB)免疫加醋酸局部灌肠法建立 UC 大鼠模型, 将 98 只健康 SD 大鼠(雌雄各半), 按雌雄随机分 7 组, 分别为乌梅丸组、白头翁汤组、参苓白术散组、痛泻要方组、SASP 组、模型组和正常组, 分别观察治疗后大鼠结肠黏膜的结肠细胞凋亡及其调控基因 Bcl-2, Bax, Fas 蛋白表达的变化。

结果: 模型组与正常组比较 AI 升高($P < 0.01$, $t = 3.835$), 治疗后 AI 下降, 各组与模型组比较有显著性差异($P < 0.05$, $q = 4.210$ vs 痛泻要方组或 $P < 0.01$, $q = 5.973$ vs 乌梅丸组, $q = 5.986$ vs 白头翁汤组, $q = 5.905$ vs 参苓白术散组, $q = 5.889$ vs SASP 组)。与正常组比较均无显著性差异($P > 0.05$, $q = 3.972$ vs 乌梅丸组, $q = 3.523$ vs 白头翁汤组, $q = 3.694$ vs 参苓白术散组, $q = 3.549$ vs 痛泻要方

组, $q = 3.727$ vs SASP 组), 理肠中药方、SASP 组五组间比较, 均无显著性差异($P > 0.05$, $F = 2.96$), 正常组 Bcl-2/Bax > 1 , 细胞较少发生凋亡, 而二者比较, 有显著意义($P < 0.01$, $t = 3.956$ vs 模型组). 理肠中药方、SASP 组五组 Bcl-2/Bax > 1 , 模型组 Bcl-2, Bax, Fas 与正常组比较, 有非常显著意义($P < 0.01$, $t = 4.573, 4.826, 4.758$), 且模型组 Bcl-2/Bax < 1 细胞凋亡占优势, 各治疗组与正常组无统计学意义($P > 0.05$, $F = 2.69$), 而与模型组比较有显著意义($P < 0.05$, $q = 4.98$ vs 乌梅丸组, $q = 4.77$ vs 白头翁汤组, $q = 4.68$ vs 参苓白术散组, $q = 4.56$ vs 痛泻要方组, $q = 4.64$ vs SASP 组), 各中药组 Bcl-2, Bax, Fas 蛋白阳性率均与 SASP 组疗效相当($P > 0.05$, $F = 3.19, 3.05, 2.97$), 理肠四方各组比较, Bcl-2, Bax, Fas 蛋白阳性率亦无明显差异($P > 0.05$).

结论: 细胞凋亡及其调控基因 Bcl-2, Bax 参与 UC 的形成, 中药及 SASP 均有良好的治疗效果.

范恒, 邱明义, 梅家俊, 沈关心, 刘松林. 理肠中药方对溃疡性结肠炎大鼠结肠细胞凋亡及其调控基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2004;12(5):1119-1124
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1119.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(UC)病因及发病机制仍未完全明了^[1-6], 治疗也不够满意^[7-12]. 细胞凋亡参与 UC 的发生, 虽然正常上皮细胞很少发生凋亡, 但 UC 时, 凋亡的结肠上皮细胞明显增多. 我们研究细胞凋亡在 UC 中的作用以及理肠四方对 UC 细胞凋亡及其调控基因 Bcl-2, Bax, Fas 蛋白表达的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 理肠四方(乌梅丸、白头翁汤、参苓白术散、痛泻要方)的所组成药物剂量如下: 乌梅丸: 乌梅 16 g, 细辛 6 g, 干姜 10 g, 黄连 16 g, 当归 4 g, 附子 6 g, 蜀椒 4 g, 桂枝 6 g, 生晒参 6 g, 黄檗 6 g; 白头翁汤: 白头翁 30 g, 黄柏 24 g, 黄连 10 g, 秦皮 24 g; 参苓白术散: 莲子肉 10 g, 薏苡仁 10 g, 缩砂仁 10 g, 桔梗 10 g, 白扁豆 15 g, 白茯苓 20 g, 生晒参 20 g, 甘草 20 g, 白术 20 g, 山药 20 g; 痛泻要方: 炒白术 30 g, 白芍 20 g, 陈皮 15 g, 防风 20 g. 西药柳氮磺胺吡啶(SASP)批号为: 200111002, 由上海三维制药公司生产(250 mg/片). 40 g/L 多聚甲醛、多聚赖氨酸(poly-lysine)、载玻片(防脱片剂处理)、细胞凋亡检测试剂盒、即用型 SABC 免疫组化染色试剂盒(Fas、Bax、Bcl-2)等均购于武汉博士德生物工程有限公司. 健康 SD 健康大鼠 98 只(雌雄各半, 体重 300 ± 50 g).

1.2 方法 按雌雄随机分 7 组, 各组均为 14 只(雌雄各半), 第 1、2、3、4、5、6 为造模组, 第 7 组为正常组, 而第 1、2、3、4、5、6 组分别为乌梅

丸组、白头翁汤组、参苓白术散组、痛泻要方组、SASP 组和模型组, 各组体重统计学比较无显著性差异($P > 0.05$). 应用 2, 4-二硝基氯苯(DNCB)免疫加醋酸局部灌肠法建立 UC 大鼠模型^[13-15]. 将大鼠颈背部用 100 g/L Na_2S 脱毛后, 以 20 g/L DNCB 丙酮液 0.25 mL (5 滴)滴背, 1 次/d, 连续 14 d, 在第 15 d 以直径 3 mm 导尿管经肛门插入结肠 8 cm 处, 注入 1 g/L DNCB 乙醇 0.25 mL, 在 16 d 同部位注入 80 mL/L 醋酸溶液 2 mL, 准确计时 10 s 后, 再用生理盐水 5 mL 冲洗. 再饲养 2 wk, 每天继续观察大鼠大便性状、饮食、毛发、活动状态等, 可以看到大鼠逐渐产生典型 UC 活动期症状, 30 d 后造模完成后, 每组随机抽取大鼠 2 只, 处死后取其结肠, 病理检查确认结肠出现充血、水肿、炎细胞浸润、隐窝脓肿、杯状细胞减少、腺体破坏及小溃疡形成等一系列变化. 乌梅丸组、白头翁汤组、参苓白术散、痛泻要方组、SASP 组等五组: 每组每只大鼠分别用乌梅丸液 515 g/L、白头翁汤液(562 g/L)、参苓白术散液(987 g/L)、痛泻要方液(216 g/L)和 SASP 混悬液(26 g/L) 3 mL 灌胃, 1 次/d; 模型组、正常组: 每组每只大鼠均以蒸馏水 3 mL 灌胃, 1 次/d, 以上均给药 15 d.

1.2.1 细胞凋亡的检测 结肠组织经 40 g/L 多聚甲醛 0.1 mol/L PBS(PH7.0-7.6)固定 4 h 以上, 石蜡包埋, 切片(用 poly-lysine 载玻片)厚度 6 μm ; 凋亡的特征是内源性核酸内切酶被激活, 细胞自身的染色质或 DNA 被切割, 出现单链或双链切口, 并产生与 DNA 断点相同的 3' -OH 末端. 末端脱氧核糖核酸转移酶可以将地高辛的 dUTP(DIG-dUTP)标记至 3' -OH 末端, DIG-dUTP 结合在 DNA 断点部位, 可以通过生物标记的抗地高辛抗体(Anti-DiG-Biotin)反应后, 再结合链亲和素-过氧化物酶(SABC), 然后加入显色底物 DAB 予以显示. 凋亡的细胞核呈黄色, 从而可以在显微镜下观察到着色的凋亡细胞.

1.2.2 Bcl-2, Bax, Fas 蛋白的表达 结肠组织经 40 g/L 多聚甲醛固定 45-90 min, 然后 0.1 mol/L PBS 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, 换液 1 次; ABC 法, 最后进行显色反应. 每组切片随机选取 5 张, 各随机选取 5 个视野, 用 HPIAS-1000 型高清晰度彩色病理图文报告分析系统(版本 9.0)测量, 确定阳性灰度级后, 测定阳性面积比.

1.2.3 细胞凋亡指数(AI)计算 各组随机选取 4 个组织切片, 每一切片随机观察 5 个视野, 分别计数每一视野阳性细胞和阴性细胞数, 取其平均值作为该切片阳性细胞数和阴性细胞数, 以凋亡细胞数与细胞总数(阳性与阴性之和)的比率作为该切片的细胞凋亡指数(AI), 计算 7 组细胞凋亡指数.

统计学处理 采用 SPSS10.0 软件处理统计数据资料, 数据用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验和 F 分析(q 检验).

2 结果

2.1 细胞凋亡 TUNEL 阳性细胞在普通光镜下的特征是:

细胞收缩变小, 呈圆形, 与周围细胞分离, 细胞核显棕色或棕褐色或核碎裂, 为棕黄色颗粒. 光镜下, 正常组(0.010 ± 0.002)基本未见 TUNEL 阳性细胞, 模型组(0.470 ± 0.013)阳性细胞数目较多, 呈棕黄色, 而 SASP 组(0.020 ± 0.03)、乌梅丸组(0.020 ± 0.001)、白头翁汤组(0.020 ± 0.003)、参苓白术散组(0.020 ± 0.002)、痛泻要方组(0.050 ± 0.003) 仅见少量的阳性细胞散在分布, 表明 UC 与细胞凋亡有关, 各组治疗后凋亡细胞减少, 说明他们通过减少其细胞凋亡而达到治疗 UC 目的(图 1A-G). 模型组与正常组比较 AI 升高($P < 0.01$), 说明细胞凋亡参与 UC 形成, 治疗后 AI 下降, 各组与模型组比较有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$). 与正常组比较均无显著性差异($P > 0.05$), 说明 SASP、理肠四方均有良好的治疗作用, 使其凋亡指数接近正常, 其治疗作用是可能通过抑制细胞凋亡达到治疗目的, 而 SASP 组、乌梅丸组、白头翁汤组、参苓白术散组、痛泻要方组五组间比较, 均无显著性差异($P > 0.05$), 其治疗影响可能相差不明显.

2.2 Bcl-2, Bax, Fas 蛋白表达 光镜观察正常组 SASP

组、乌梅丸组、白头翁汤组、参苓白术散组、痛泻要方组 Bcl-2 蛋白均高表达, 且大量地存在于细胞中, 细胞染色呈棕褐色, 而其 Bax, Fas 均低表达;模型组 Bcl-2 蛋白有低表达, Bax, Fas 蛋白有高表达, 大量地存在于细胞中, 细胞染色呈棕黄色(图 2-4A-G). 正常组 Bcl-2/Bax >1 , 细胞较少发生凋亡, 而二者比较, 有显著意义($P < 0.01$). SASP 组、乌梅丸组、白头翁汤组、参苓白术散组、痛泻要方组 Bcl-2/Bax >1 , 说明抗细胞凋亡处于优势, UC 逐渐康复. 模型组 Bcl-2, Bax 与正常组比较, 有非常显著意义($P < 0.01$), 且模型组 Bcl-2/Bax <1 , 细胞凋亡占优势, 说明 Bcl-2, Bax 参与 UC 的形成. 各治疗组与正常组比较无统计学意义($P > 0.05$), 而与模型组比较有显著意义($P < 0.05$), 说明各组药物包括 SASP 均有良好的治疗效果, 各药物治疗机制可能与减少细胞凋亡有关. 各中药组 Bcl-2, Bax, Fas 蛋白阳性率均与 SASP 组疗效相当($P > 0.05$, 表 1), 其余中药各组(白头翁汤组、乌梅丸组、参苓白术散组、痛泻要方组)比较, Bcl-2, Bax, Fas 蛋白阳性率亦无明显差异($P > 0.05$).

表 1 UC 大鼠 Bcl-2, Bax, Fas 蛋白表达及变化(mean \pm SD, $n=4$)

组别	Bcl-2 蛋白阳性率	Bax 蛋白阳性率	Bcl-2/Bax	Fas 阳性率
正常组	0.2800 ± 0.014^b	0.1231 ± 0.002^b	2.08 ± 0.203^b	0.227 ± 0.012^b
模型组	0.1501 ± 0.003	0.3275 ± 0.015	0.672 ± 0.031	0.303 ± 0.011
SASP 组	0.2103 ± 0.013^a	0.1735 ± 0.030^a	1.519 ± 0.127^a	0.263 ± 0.018^a
乌梅丸组	0.2420 ± 0.031^a	0.1725 ± 0.025^a	1.577 ± 0.105^a	0.246 ± 0.031^a
白头翁汤组	0.2237 ± 0.027^a	0.1821 ± 0.021^a	1.533 ± 0.103^a	0.265 ± 0.021^a
参苓白术散组	0.2125 ± 0.027^a	0.1803 ± 0.021^a	1.580 ± 0.112^a	0.272 ± 0.009^a
痛泻要方组	0.2007 ± 0.063^a	0.1428 ± 0.035^a	1.274 ± 0.157^a	0.284 ± 0.021^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 模型组.

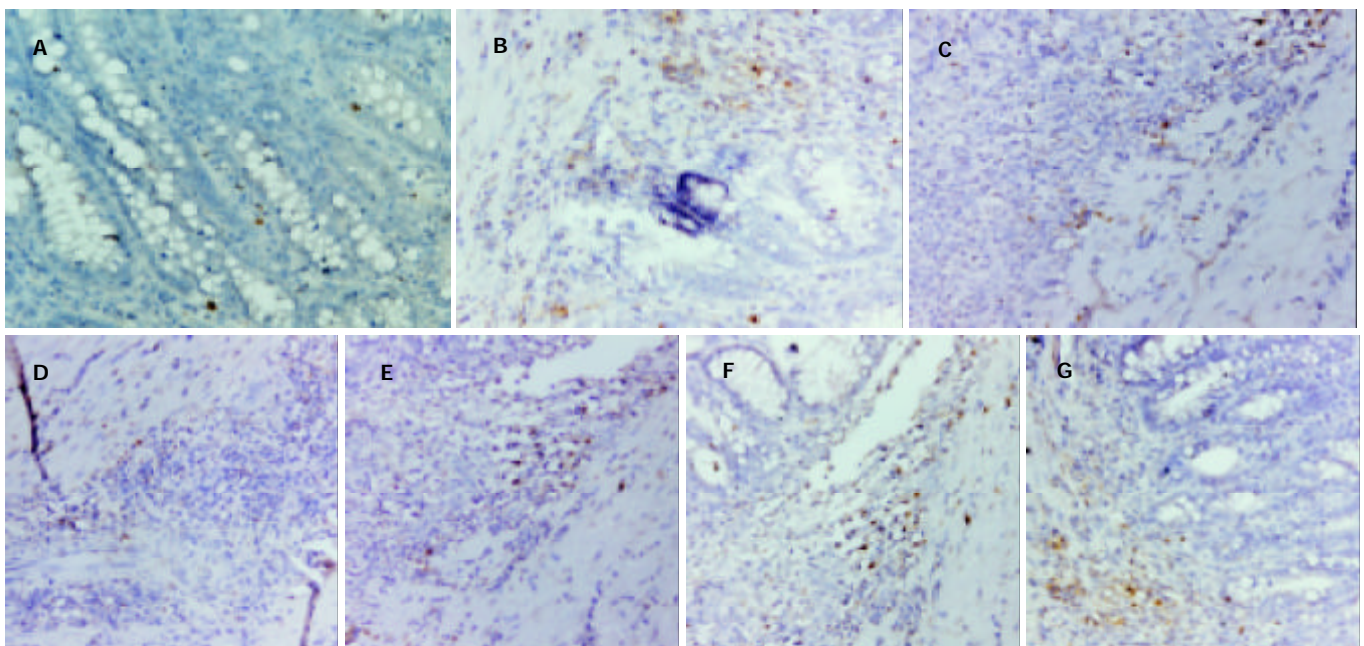


图 1 细胞凋亡图 $\times 200$. A: 正常组; B: 模型组; C: SASP 组; D: 乌梅丸组; E: 白头翁汤组; F: 参苓白术散组; G: 痛泻要方组.

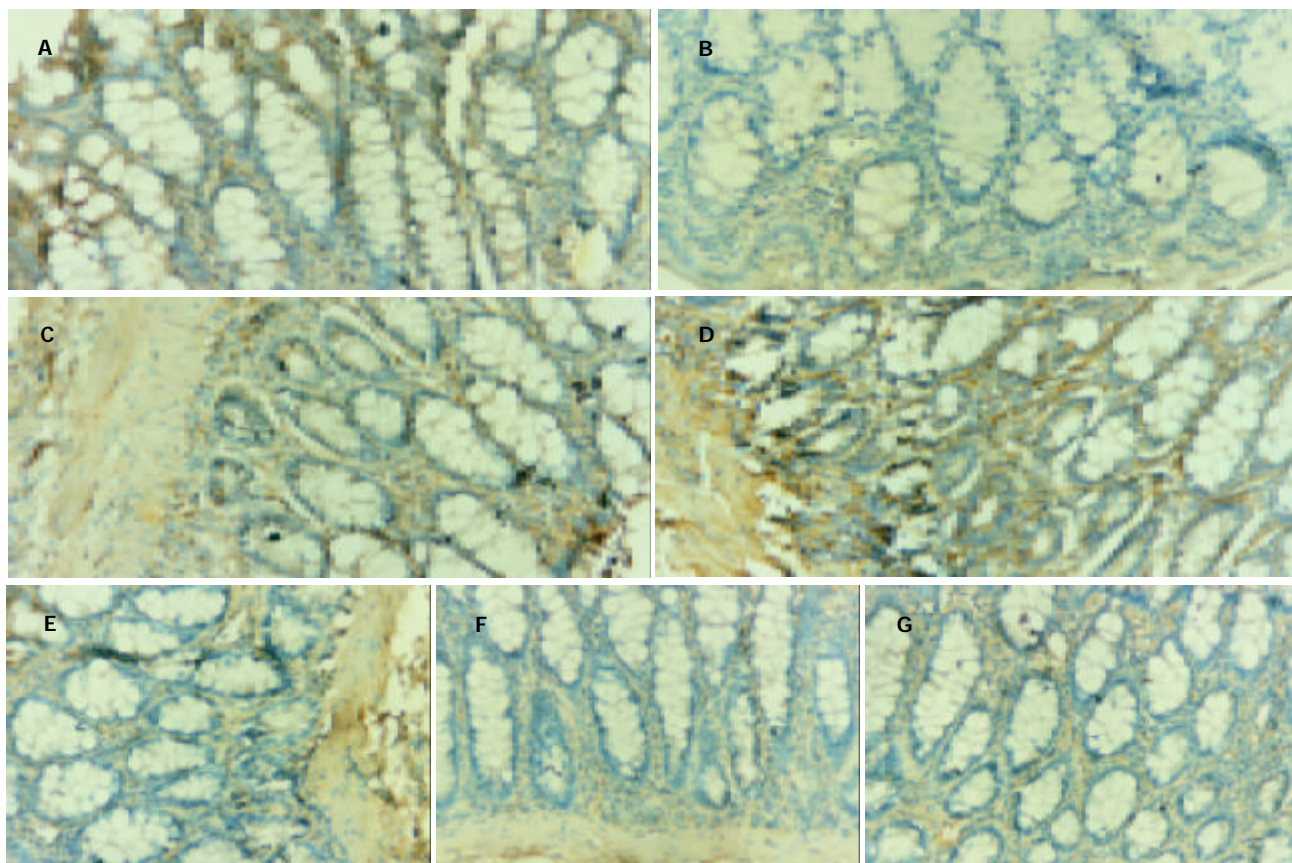


图 2 Bcl-2 蛋白表达图 $\times 200$ A: 正常组; B 模型组; C 乌梅丸组; D: 白头翁汤组; E: 参苓白术散组; F: 痛泻要方组; G: SASP 组.

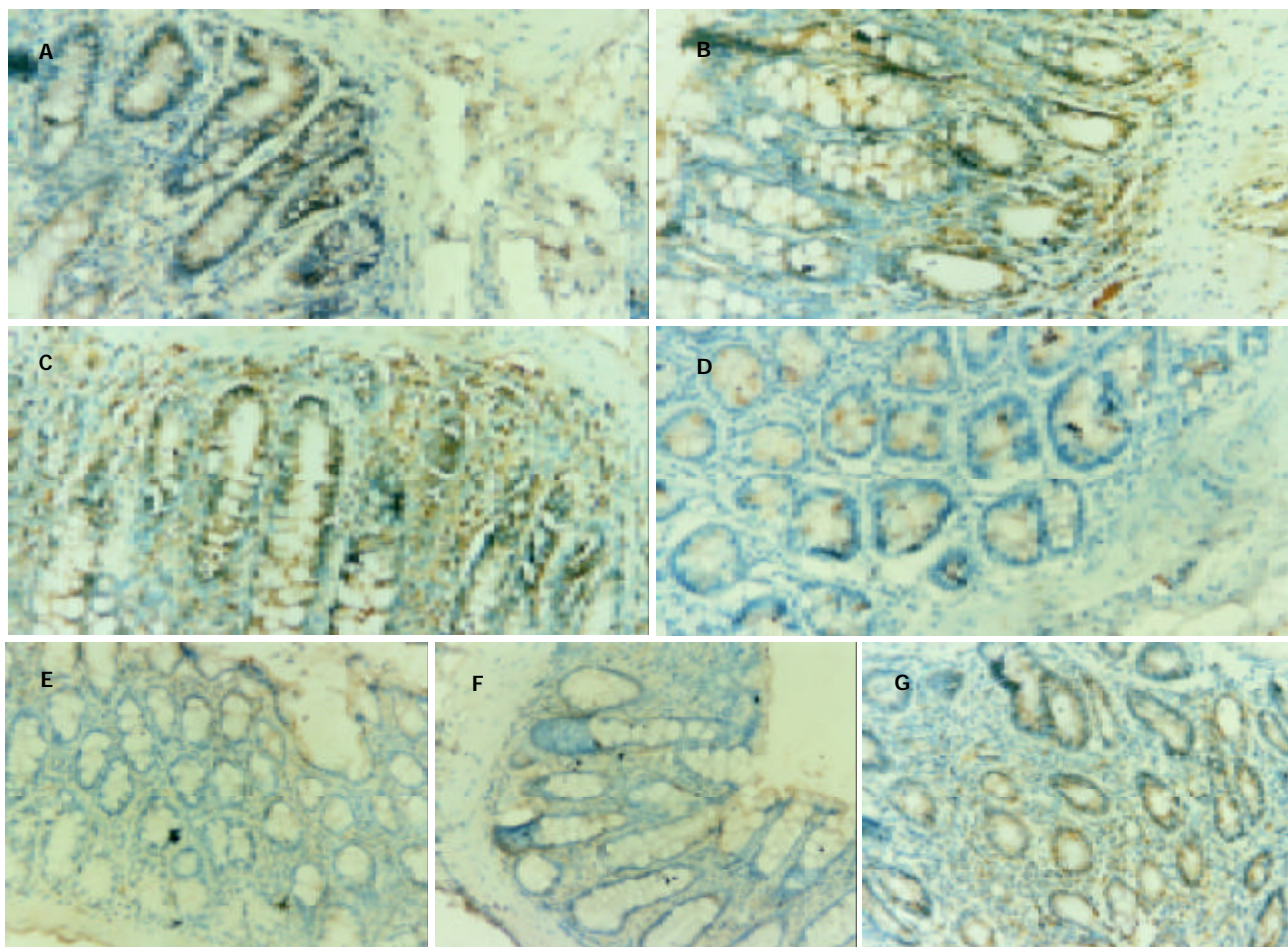


图 3 Bax 蛋白表达图 $\times 200$. A: 正常组; B 模型组; C 乌梅丸组; D: 白头翁汤组; E: 参苓白术散组; F: 痛泻要方组; G: SASP 组.

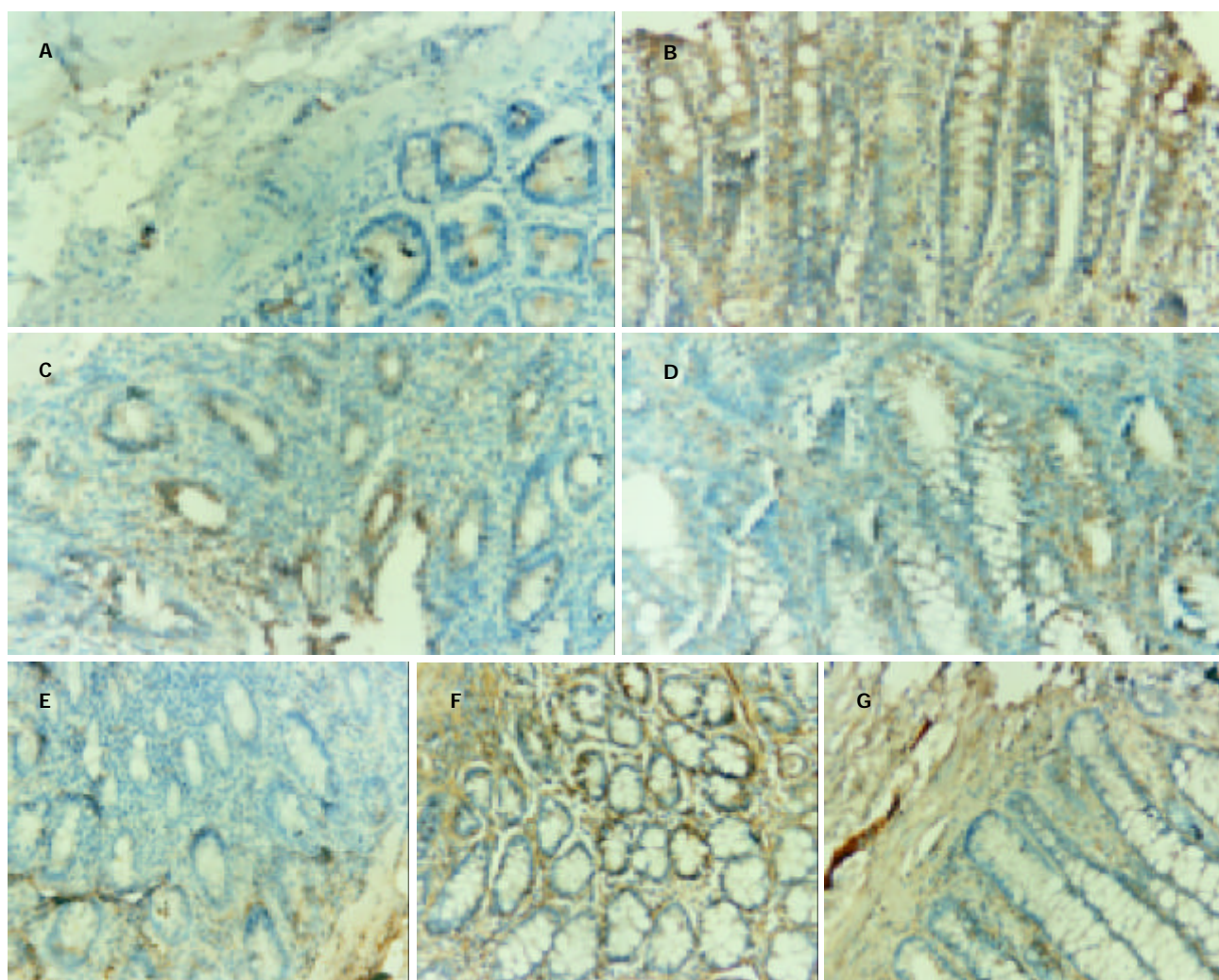


图4 Fas 蛋白表达图 $\times 200$. A: 正常组; B 模型组; C 乌梅丸组; D: 白头翁汤组; E: 参苓白术散组; F: 痛泻要方组; G: SASP 组.

3 讨论

细胞凋亡(apoptosis)是一种高度调控的细胞死亡方式, 调控凋亡过程是人类防治这些病症的新途径. 结肠细胞凋亡主要发生肠腔上皮细胞; 活动期 UC 除此之外, 病变处及临近的非病变处隐窝上皮细胞凋亡增加, 从而使上皮细胞构成的黏膜屏障破坏, 导致结肠黏膜的损伤和溃疡^[16]. UC 患者肠上皮细胞的凋亡加速, 特别是活动期上皮细胞的凋亡明显增加, 参与炎症性肠病(IBD)的发生. 另外, 一些细胞因子水平增高, 并与肠道炎症的发病及活动性有密切关系, 因此这些细胞因子与肠黏膜固有层淋巴细胞凋亡关系也开始受到关注, 如 TNF 介导细胞凋亡与抗原刺激后成熟 T 细胞清除有关, 而肠黏膜组织中 IL-15 含量增高^[17], 可以介导淋巴细胞逃避凋亡. 有人研究指出患者淋巴细胞凋亡异常也是导致 UC 免疫功能紊乱的重要原因^[18-19].

选择性地减少 UC 肠上皮细胞凋亡造成的组织损伤, 或选择性地诱导 UC 炎症细胞凋亡, 减轻炎症反应, 将可能成为治疗 UC 的有效方法. 由于细胞凋亡由参与凋亡调控的系列基因相对表达程度决定, 并受细胞凋亡影响^[20-22], 所以我们选取 Bcl-2, Bax, Fas 蛋白表达作为检测指标来观察理肠四方对大鼠细胞凋亡

的影响. 结果表明: 细胞凋亡参与 UC 的形成. 模型组 Bcl-2/Bax <1 , 细胞凋亡占优势, 而正常组 Bcl-2/Bax >1 , 细胞较少发生凋亡. Bax 是编码 Bcl-2 相关 X 蛋白的基因, Bax 蛋白与 Bcl-2 蛋白有 21% 的同源性, 具有对抗 Bcl-2 蛋白抑制细胞凋亡的作用, 研究发现 Bcl-2/Bax 两蛋白之间的比例是决定对细胞凋亡抑制作用的强弱的关键因素^[23]. 结肠上皮细胞凋亡增加, 从而使其黏膜屏障破坏, 导致 UC 的发生. 因此支持 Itoh 的观点即减少 Bax 表达和升高 Bcl-2/Bax 比率有利于抵抗慢性 IBD 细胞凋亡的发生^[24], 而不支持 Limura 的观点即在 UC 的炎症性肠病黏膜中, Bax/Bcl-2 系统似乎并不涉及诱导上皮细胞凋亡^[25]. Fas 在 UC 中的表达增加, 与正常组显著不同($P < 0.01$). 通过各治疗组与模型组比较, Fas 有明显下降($P < 0.05$), 与正常组比较, 无显著差异($P < 0.05$), 说明理肠四方与 SASP 均有调节 Fas 的作用. 各组中药及 SASP 治疗后 Bcl-2, Bax, Fas 蛋白阳性率有不同程度变化. 说明他们均可以影响细胞凋亡达到治疗的目的. 氨基水杨酸(SASP 吸收后分解物)可以减弱结肠上皮细胞凋亡^[26]. 5-氨基水杨酸(5-ASA)在体外能够加速 UC 中性粒细胞凋亡^[27]. 由此可以推测中药治疗也可影响细胞凋亡, 其具体作用机制有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 江学良, 王志奎, 秦成勇. 中国溃疡性结肠炎的研究现状与对策. 世界华人消化杂志 2000;8:610-613
- 2 彭仲生, 胡品津, 林汉良, 崔毅, 陈为. 活检病理对诊断溃疡性结肠炎的价值. 世界华人消化杂志 2001;9:1269-1273
- 3 田力, 黄裕新. 针刺对溃疡性结肠炎细胞因子的调控意义. 世界华人消化杂志 2001;9:1435-1438
- 4 吕永慧, 钟东江. 溃疡性结肠炎患者血液流变学与中医辨证关系. 世界华人消化杂志 2001;9:977-978
- 5 江学良, 崔慧斐. 中国溃疡性结肠炎 10 218 例的特点. 世界华人消化杂志 2001;9:869-873
- 6 杨春敏, 张映辉, 毛高平, 张秀荣, 曹传平. 溃疡性结肠炎患者直肠肛门动力和感觉功能变化. 世界华人消化杂志 2001;9:467-468
- 7 黄俊, 罗和生, 杨健新. 溃疡性结肠炎一氧化氮异常及丁酸钠的治疗作用. 世界华人消化杂志 2001;9:967-969
- 8 王碧辉. 溃疡性结肠炎中西医治疗进展. 世界华人消化杂志 1999;7:177-179
- 9 韩英, 李世荣. 溃疡性结肠炎治疗的新进展及新策略. 世界华人消化杂志 2000;8:1273-1275
- 10 言红健, 田自力, 崔克勤, 郭雅卿, 程勇. 低分子肝素联合黄芪治疗难治性溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2002;10:110-111
- 11 韩英, 李世荣. 溃疡性结肠炎治疗的新进展及新策略. 世界华人消化杂志 2000;8:1273-1275
- 12 焦君良, 王生茂, 李延昌, 要丽英, 李士军, 孟元勋, 刘巧格, 刘桂缺. 溃结康胶囊治疗溃疡性结肠炎 128 例. 世界华人消化杂志 2000;8:572-573
- 13 江学良, 权启镇, 王东, 孙自勤, 王要军. 复合法建立大鼠溃疡性结肠炎模型及其免疫和超微结构变化. 世界华人消化杂志 1999;7:381-383
- 14 江学良, 权启镇, 王东, 孙自勤, 王要军, 齐凤. 鱼腥草治疗溃疡性结肠炎的实验研究. 世界华人消化杂志 1999;7:786-787
- 15 李林, 王竹立, 柯剑婷, 张猛, 邵剑锋, 钟才能. 实验性溃疡性结肠炎动物模型选择. 世界华人消化杂志 2001;9:584-585
- 16 Suzuki A, Sugimura K, Ohtsuka K, Hasegawa K, Suzuki K, Ishizuka K, Mochizuki T, Honma T, Narisawa R, Asakura H. Fas/Fas Ligand expression and Characteristics of Primed CD45 RO+ T cells in the inflamed mucos of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1278-1283
- 17 Liu Z, Geboes K, Colpaert S, D'Haens GR, Rutgeerts P, Ceuppens JL. IL-15 is highly express in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production. *J Immunol* 2000;164:3608-3615
- 18 江学良, 权启镇, 刘涛, 董兴成. 溃疡性结肠炎研究的新进展. 世界华人消化杂志 2000;8:216-218
- 19 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 齐凤, 王东, 张修礼. 溃疡慢性结肠炎患者淋巴细胞凋亡调控蛋白的表达. 世界华人消化杂志 1999;7:903-904
- 20 陈少夫, 张卫卫, 王赫. 细胞凋亡与溃疡性结肠. 世界华人消化杂志 2002;10:431-432
- 21 范恒, 李小慧, 段雪云, 石托. 细胞凋亡与溃疡性结肠炎的发生. 中国中西医结合消化杂志 2002;10:189-190
- 22 Coffey JC, Bennett MW, Wang JH, O'Connell J, Neary P, Shanahan F, Redmond HP, Kirwan WO. Upregulation of Fas-Fas-L (CD95/CD95L)-mediated epithelial apoptosis putative role in pouchitis? *J Surg Res* 2001;98:27-32
- 23 刘海峰, 刘为纹, 房殿春, 王国安, 滕小春. 根除幽门螺杆菌对胃癌前病变组织中 Bax 蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:22-24
- 24 Itoh J. Decreased Bax expression by mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease. *Gut* 2001;49:35-41
- 25 Limura M. Bax is down regulated in inflamed colonic mucosa of ulcerative colitis. *Gut* 2002;47:228-235
- 26 刘时光, 刘新光, 谢鹏雁, 王化虹. 溃疡性结肠炎患者中性粒细胞凋亡异常及氨基水杨酸诱导其凋亡的研究. 中华消化杂志 2002;22:309-310
- 27 吴兴桂, 王广伟, 侯宪典, 宋豫军, 齐保庆. 炎性肠病患者血清可溶性 Fas、IL-6 的变化. 世界华人消化杂志 2002;10:865-866

World Journal of Gastroenterology 稿件管理

为了加快《World Journal of Gastroenterology, WJG》稿件管理的信息化、电子化进程, 提高办刊质量, 规范编辑工作流程, 提高工作效率, 我们成功开发了世界胃肠病学杂志社稿件管理系统, 并于 2003-04-15 投入使用, 来稿登记、稿件回执、稿件初审、二审(包括选择审稿专家和发送审稿通知书)、审稿意见、终审定稿、发送录用通知书、退稿、编辑加工、数据交换、网上投稿查询等, 全部实现了自动生成, 电子化处理. 作者在 WJG 网上投稿查询系统内提交用户名(第一作者)和密码(文章编号)后可查询到稿件的处理状态, 如编号、刊名、题名、作者、收稿日期、送审日期、接受日期、退稿日期、发票编号、待发表日期、入卷(期)和出版页码等在内的 28 个项目.