

# 肠道巨噬细胞的调控与炎症性肠病

张 静, 纪 欣, 韩 英

张静, 纪欣, 韩英, 北京军区总医院消化内科 北京市 100700  
项目负责人: 韩英, 100700, 北京市, 北京军区总医院消化内科.  
收稿日期: 2004-03-16 接受日期: 2004-04-20

## 摘要

炎症性肠病(IBD)是一组病因不明的慢性肠道炎症性疾病. 在活动性IBD中, 巨噬细胞作为一种重要的内在免疫调节者在刺激后续的适应性免疫中起着关键性的作用. 研究发现活动性UC和CD患者的大肠炎症中巨噬细胞的数量明显增加, 且肠黏膜巨噬细胞亚群的表型与正常黏膜的不同. 肠道巨噬细胞可通过经典途径和选择途径被激活. LPS、TNF- $\alpha$ 等可通过细胞表面的Toll样受体(TLR)和细胞质间的受体Nod2而激活NF- $\kappa$ B信号途径. 过氧化物酶增生激活受体(PPAR $\gamma$ )在巨噬细胞的发展和功能上的作用也受到关注. 巨噬细胞激活后产生的多种生物活性物质, 如IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 等均具有重要的免疫调节功能.

张静, 纪欣, 韩英. 肠道巨噬细胞的调控与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2004;12(9):2162-2166

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2162.asp>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因不明的慢性肠道炎症性疾病, 包括: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). IBD发病与环境、感染、遗传、免疫等因素有关, 其中免疫异常在IBD的发病机制中的作用受到了广泛的关注. 在人类肠道黏膜中有大量的巨噬细胞, 他们是主要的抗原提呈细胞, 可以决定产生黏膜抗体的T细胞的反应类型. 在活动性IBD, 从外周循环来的肠黏膜巨噬细胞明显增加, 他们在介导慢性肠道炎症中起着关键的作用. 巨噬细胞还分泌大量的细胞因子及生物活性物质, 在炎症反应中发挥重要的作用.

## 1 肠道黏膜巨噬细胞的来源、分布及形态

肠黏膜巨噬细胞与其他部位如肝、脾、淋巴结等的巨噬细胞一样起源于骨髓的造血干细胞, 受单核细胞集落刺激因子及单核细胞生长因子、IL-1、IL-3、IL-6等的刺激发育成前单核细胞<sup>[1]</sup>. 前单核细胞在单核诱导因子刺激下, 发育成单核细胞并不断入血, 进而移行到全身各组织器官内, 发育成熟为巨噬细胞. 大部分在正常肠黏膜定居的巨噬细胞主要位于上皮下的黏膜固有层和集合淋巴小结、肌层外. 血液中的单核细胞游出血

管进入组织后, 在局部环境的影响下, 其形态结构进一步分化成熟为巨噬细胞, 成熟巨噬细胞的形态结构特点为细胞体积增大、细胞表面脊状突起增多、胞内有完善的细胞器、溶酶体含量增多、线粒体数量及体积增加等. 位于人类结肠黏膜固有层的巨噬细胞大部分集中在上皮区域, 此处的巨噬细胞体积大、圆形, 高度表达磷酸酶和非特异性脂酶, 但是ATP酶表达弱或呈中性. 黏膜固有层深部的巨噬细胞较小, 形状不规则, 磷酸酶及非特异性脂酶弱阳性. 与结肠相比较, 小肠黏膜固有层的巨噬细胞体积小, 表达ACP和NSE较强, 但ATP酶呈强阳性.

以往通过免疫组化的方法已经发现, 在UC和CD患者的大肠炎症中巨噬细胞的数量明显增加. 然而也有报道<sup>[2]</sup>认为在溃疡病变周围巨噬细胞数量的增加是对黏膜防御的一种非特异性炎症反应. 在Yao *et al*<sup>[3]</sup>的研究中, 对CD、UC及健康对照者的正常胃肠道黏膜进行活检并比较, 发现CD患者十二指肠第2段、十二指肠球部、胃窦、胃体部的经免疫染色的巨噬细胞明显多于UC患者及正常对照者, 且CD患者巨噬细胞的聚集、巨噬细胞在病灶上皮下的密集聚集和渗出并不伴随淋巴液的外渗; 胃肠道黏膜巨噬细胞的数量与症状持续时间、临床活动程度及受影响的部位无关. 非炎性胃肠道黏膜巨噬细胞数量的增加提示了CD患者整个胃肠道均存在持续的潜在的异常. Fais *et al*<sup>[4]</sup>的研究支持了参与CD肉芽肿反应的巨噬细胞是从外周血循环而来并在炎症部位激活的结论, 他们还发现正常人类肠道巨噬细胞在IFN- $\gamma$ 刺激下不能形成多核巨细胞.

## 2 巨噬细胞的表面标志物及表型

巨噬细胞表面有许多特异性的单克隆抗体识别标记物包括CD68、CD14、巨噬细胞甘露糖受体(macrophage mannose receptor)、巨噬细胞清除受体(macrophage scavenger receptor)、M-CSF受体、天然耐受相关巨噬细胞蛋白(Nramp)、唾液酸黏附素(sialadherin)、F4/80、单核细胞特异性酯酶(monocyte specific esterase)、巨噬细胞金属弹力酶(macrophage metalloelastase)、巨噬细胞基因-1等. 在活动性IBD中, 肠黏膜巨噬细胞在表型上发生了变化. 以往的研究发现, 活动性UC和CD的肠黏膜巨噬细胞亚群的表型与正常黏膜的不同, 其中包括在CD的肉芽肿及活动性UC组织中发现的RFD9阳性巨噬细胞和3G8阳性巨噬细胞<sup>[5]</sup>. 正常肠黏膜巨噬细胞中仅有不到10%的细胞表达CD14, 微量的脂多糖

(LPS)可以通过与CD14结合激活巨噬细胞. 而Rugtveit *et al*<sup>[6]</sup>发现, 在活动性IBD黏膜固有层巨噬细胞表达CD14<sup>+</sup>L1<sup>+</sup>(骨髓单核细胞抗原或称为钙卫蛋白、MRP-8/MRP-14)增加. 大部分CD14<sup>+</sup>L1<sup>+</sup>巨噬细胞主要是从外周血中渗入的. 而且TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 主要是CD14<sup>+</sup>L1<sup>+</sup>巨噬细胞产生的. 在PWM(pokeweed mitogen, 美洲商陆有丝分裂原)-刺激、黏附、分离的LPMNC(黏膜固有层单核细胞)培养液中去掉CD14<sup>+</sup>细胞可以使TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 的产量明显降低. Rugtveit *et al*<sup>[7]</sup>研究还显示IBD病变部位的巨噬细胞呼吸爆发活性增强, 产生氧自由基增加主要是CD14<sup>+</sup>L1<sup>+</sup>亚单位造成的, 而且IFN- $\gamma$ 和LPS刺激正常黏膜定居的巨噬细胞(CD14<sup>+</sup>L1<sup>+</sup>)不能使这种活性上调. 因此他们认为上皮小肠黏膜定居的巨噬细胞的呼吸爆发上调不可能参与IBD的发病机制.

### 3 肠道巨噬细胞的激活

巨噬细胞被激活后可以获得多种增强活性如抗微生物活性、细胞因子分泌、抗原提呈等. 经典的激活途径是单核细胞来源的巨噬细胞在T细胞分泌的IFN- $\gamma$ 及微生物产物如LPS(脂多糖)的作用下被激活, 这是产生了良好细胞免疫的特征. 然而巨噬细胞也可以通过选择途径被细胞因子IL-4和IL-3激活, 这使得在人类免疫和修复过程中产生了一种独特的具有不同功能的巨噬细胞表型<sup>[8]</sup>. 至少在CD中, 由于巨噬细胞参与了IFN- $\gamma$ 高表达的Th1型反应, 因此大多数巨噬细胞是通过经典途径被激活的<sup>[9]</sup>. UC中巨噬细胞的激活途径尚不清楚. 在炎症黏膜发现的典型Th2反应表现为IL-4和IL-13的表达均增高<sup>[10]</sup>. 而且在UC被诱导的肠道黏膜中未发现IFN- $\gamma$ 的表达<sup>[11]</sup>.

虽然不同细胞间免疫反应的转录激活过程有很多途径, 但目前研究多集中在活性的有丝分裂原活化蛋白(MAP)激酶和转录调节因子, 核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的信号途径上. Waetzig *et al*<sup>[12]</sup>发现在IBD患者切除的炎性肠黏膜中主要由固有层的巨噬细胞及中性粒细胞表达的p38MAP激酶的活性增强. NF- $\kappa$ B的激活是细胞活化和炎症递质产生的一种核心途径, 包括多种细胞因子和化学因子<sup>[13]</sup>. Schreiber *et al*<sup>[14]</sup>在研究中发现活动性CD患者切除的黏膜标本及固有层单核细胞均有NF- $\kappa$ B表达的增加. IL-1、TNF- $\alpha$ 及LPS就是通过与细胞表面的受体结合激活该途径的. 另外近年来研究发现Toll样受体(TLR)作为微生物感染的感受器在诱导内在免疫及适应性免疫方面起着重要的作用. LPS可以与细胞表面的TLR结合. Martin *et al*<sup>[15]</sup>发现TLR可以通过MyD88修饰蛋白和IL-1受体相关激酶家族中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶来诱导NF- $\kappa$ B和MAP激酶信号途径的激活. 到目前为止已经发现了人类有10个不同的TLR, 但是在反应上他们可以诱导多种不同的细胞类型, 这种不同的基础目前还不清楚. 从UC和DC患者获得的结肠及小

肠切除标本均显示有强的TLR4表达上调. 与之相反, 发现TLR3在活动性CD而不是在UC表达下调<sup>[16]</sup>.

NF- $\kappa$ B信号途径也可以被一种细胞质间的受体Nod2激活. Hugot *et al*<sup>[17]</sup>在许多CD患者中检测到了成熟的Nod2基因, 并显示他可以选择性地激活NF- $\kappa$ B信号途径. 此外, TNF- $\alpha$ 和LPS通过NF- $\kappa$ B信号途径增强原始粒细胞和上皮细胞Nod2的表达, 可能对内在免疫反应及IBD的敏感性起扩大作用<sup>[18]</sup>. 过氧化物酶增生激活受体(PPARs)是核激素受体家族中的成员. 通过PPARs/RXR(树脂样X受体)途径调节的基因参与了许多关键的生理及病理过程, 例如细胞分化、脂质代谢和血糖稳定等. 已知PPARs有三个亚型 $\alpha$ 、 $\beta/\delta$ 和 $\gamma$ , 目前的研究都集中于PPAR $\gamma$ 在巨噬细胞的发展及功能中的作用. 在以往研究中已经发现PPAR $\gamma$ 是一种关键的脂蛋白代谢调节者, 可以共同指导氧化低密度脂蛋白(oxLDL)的启动、形成过程及巨噬细胞中胆固醇的转移. Weber *et al*<sup>[19]</sup>发现oxLDL能够诱导人类血液单核细胞或血管内皮上的单核细胞系最初的黏附及转移过程, 这可能会促进单核细胞的循环和滞留. 另外Feng *et al*<sup>[20]</sup>的研究也显示在人类外周血单核细胞中, oxLDL能够通过MAP激酶(p38 $\alpha$ )的激活提高IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的mRNA及分泌蛋白的水平.

### 4 肠道巨噬细胞表达的细胞因子及生物活性物质

巨噬细胞可产生和分泌多种生物活性物质, 即单核细胞因子及多种活性物质, 如IL-1、IL-3、TNF- $\alpha$ 、前列腺素、某些补体成分以及各种凝血因子等. IBD的周围血单核细胞和巨噬细胞处于一种增高的激活状态, 而在活动性IBD患者的血清中发现的大量的细菌脂多糖(LPS), 可能是在活动性疾病中增强单核细胞抗原提呈和激活水平的原因.

4.1 IL-1 IL-1可由多种细胞分泌, 最主要的是活化的单核/巨噬细胞. 人IL-1分子质量为15-17 ku, 根据其分子结构和等电位的差异可分为IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ . IL-1 $\beta$ 是诱导IBD的肠道炎症的一种非常重要的细胞因子, 在IBD的炎性和非炎性肠黏膜中其表达均明显增加. 非常有趣的是, 单核细胞同时也可以产生一种抑制分子IL-1 $\alpha$ (IL-1-receptor antagonist), IL-1 $\alpha$ 可以有效地阻断IL-1 $\beta$ 与其受体结合. 早在1990年代末Cominelli *et al*<sup>[21-22]</sup>发现在免疫复合物诱导的家兔肠炎中, IL-1是一种早期调控因子, 且用IL-1 $\alpha$ 预处理可以减轻模型炎症的扩大. 许多研究资料表明IL-1的合成与IL-1受体拮抗剂IL-1 $\alpha$ 之间的平衡决定IL-1对炎症过程的促进作用, IL-1/IL-1 $\alpha$ 的比值与疾病的临床严重程度密切相关<sup>[23]</sup>.

4.2 IL-6 IL-6可由正常的单核/巨噬细胞及其他多种细胞产生, 人IL-6的分子质量为21-26 ku. IL-6是一种在广泛组织和细胞中(包括炎症和免疫反应)可以产生扩大效应的细胞因子. 在IBD患者的血液循环中发现

IL-6的浓度明显增高,而且对IL-6的分析可用于指导疾病活动和治疗的反应. Kusugami *et al*<sup>[24]</sup>用荧光免疫技术发现,活动性UC和CD标本的肠黏膜固有层含IL-6的主要细胞是CD68<sup>+</sup>巨噬细胞,其他结肠炎症(如抗生素引起的出血性肠炎和缺血性肠炎)没有观察到IL-6活性增加等证据,提示了局部IL-6活性增加可能是活动性IBD的特征而不仅仅是对结肠炎症的一种反应.

**4.3 IL-8** IL-8由LPS或IL-1, TNF- $\alpha$ 激活的单核/巨噬细胞、抗原或PHA激活的T细胞、血小板、中性粒细胞等产生. IL-8为低分子蛋白,分子质量为8-10 ku. IL-8是UC发病过程中必不可少的炎症递质. 目前认为TNF, IL-1, IL-6诱发的炎症发应在很大程度上是通过诱导产生以IL-8为代表的趋化因子介导的. 研究资料显示UC病变肠黏膜的IL-8水平显著升高,且无论在血清、粪便还是炎症组织中,UC患者的IL-8含量均明显增高<sup>[25]</sup>. 张文俊 *et al*<sup>[26]</sup>的研究中也发现UC患者的IL-8含量明显高于对照组,且随病变范围的扩大和病变程度的增加而呈增加趋势,经过治疗后血清IL-8含量亦明显下降,提示IL-8的变化对UC的严重程度和疗效的判断有一定的指导意义.

**4.4 TNF- $\alpha$**  TNF根据其来源及结构不同分为两种类型TNF- $\alpha$ 和TNF- $\beta$ . 前者主要是由巨噬细胞产生, LPS是其强刺激剂. 人的活性形式TNF- $\alpha$ 是由3个17 ku分子组成的三聚体(45 ku). TNF- $\alpha$ 是诱导IBD肠道炎症的一种重要的细胞因子,具有强有力的致炎特性并被发现在IBD的炎症性和非炎症性肠黏膜中分泌增加<sup>[27]</sup>. TNF- $\alpha$ 是一种在多种自身免疫、炎症失调中通过诱导Th1细胞的激活而与炎症级联反应相关的重要的效应分子,且近期发现其在Th2诱导的病理学方面也其起到重要的作用. 在IBD的发病中TNF- $\alpha$ 也受到越来越多的关注. Guy-Grand *et al*<sup>[28]</sup>报道克罗恩病患者产生的TNF- $\alpha$ 增加,而且这也是所有小鼠IBD模型的一个特征<sup>[29]</sup>. 正常动物给予TNF- $\alpha$ 后可以导致显著的肠道病变<sup>[30]</sup>,而应用抗TNF- $\alpha$ 可以减轻某些小鼠IBD模型的病理学变化并降低死亡率.

**4.5 IL-10** IL-10主要是由活化的T细胞产生,也可以由巨噬细胞和B淋巴细胞的一些亚型产生. 通过自身分泌或旁分泌的形式抑制T淋巴细胞或单核细胞的功能. 在以前的研究中发现IL-10可以抑制LPS诱导的巨噬细胞产生的IL-1、GM-CSF、TNF- $\alpha$ 、IL-6 IL-8. IL-10还抑制单核/巨噬细胞表面的MHC-II类抗原的表达,减少IL-2和IFN- $\gamma$ 的产生,并抑制T细胞的增生及细胞毒反应. 在Schreiber *et al*<sup>[31]</sup>的研究中显示IL-10可以在mRNA水平抑制IBD周围血单核细胞和肠黏膜单核巨噬细胞分泌的IL-1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ . 同时诱导IL-1受体的抗体(IL-1r $\alpha$ )分泌,降低IL-1r $\alpha$ :IL-1 $\beta$ 的比值. 用IL-10灌肠治疗3例对非甾体类抗炎药耐药的IBD患者,可以使其周围血单核细胞和肠黏膜单核巨噬细胞分泌的致炎因子水平明显下调.

**4.6 IL-12** IL-12是一种关键的致炎和调控细胞因子,由细菌、细菌产物和寄生虫反应而激活的单核和巨噬细胞所产生,其分子质量为70 ku,由40 ku和35 ku的两个亚单位经二硫键连接而成的糖蛋白. IL-12可以通过激活自然杀伤细胞增强自然免疫,并且可以诱导IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-8等多种细胞因子产生,促进炎症反应. Monteleone *et al*<sup>[32]</sup>和Parronchi *et al*<sup>[33]</sup>在研究中发现,与正常对照肠组织相比较,IL-12mRNA及功能活性的IL-12杂二聚体在CD中表达增加. Okamura *et al*<sup>[34]</sup>报道IL-12和IL-18联合给药可以在小鼠模型中诱导严重的小肠和结肠炎. 近期研究发现IL-12可以通过诱导小鼠<sup>B6</sup>和人<sup>B6</sup>的IL-18受体的表达来刺激IL-18的反应性.

**4.7 IL-18** IL-18分子量为18.3 ku,是一种新发现的细胞因子,可以诱导IFN- $\gamma$ 的产生,并在诱导Th1型反应中具有重要的作用. IL-18由活化的巨噬细胞和枯否细胞产生. 活化的巨噬细胞产生的IL-18前体(proIL-18)在IL-1 $\beta$ 转化酶(亚基1)作用下即分裂成活化的IL-18. Kanai *et al*<sup>[37]</sup>发现CD患者血清中IL-18浓度明显高于正常对照组. CD的炎症性肠黏膜有大量的IL-18<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup>的巨噬细胞渗出,且CD肠黏膜的淋巴细胞表达IL-18受体<sup>[38]</sup>. 近期的研究发现IL-18可以通过维持IL-12受体的亚基IL-12R $\beta$ 2的表达来协同IL-12诱导T细胞的抗原提呈,并在IFN- $\gamma$ 的产生上有协同作用.

**4.8 TGF- $\beta$**  TGF- $\beta$ 是一种调节细胞生长和分化的多肽,可由LPS激活的单核/巨噬细胞产生. 最初认为TGF- $\beta$ 主要参与炎症反应和组织修复等,近来发现TGF- $\beta$ 对细胞的生长、分化和免疫功能都有重要的调节作用. 他可以刺激粒细胞和巨噬细胞的趋化作用,并释放致炎因子如IL-1、IL-6. TGF- $\beta$ 主要是一种负的免疫调节剂. 可以抑制巨噬细胞的激活、拮抗炎性细胞因子的作用、抑制某些细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$ 的产生. 在UC和CD患者的肠黏膜均发现TGF- $\beta$ 的所有同工型(TGF- $\beta$ 1-3, TGF- $\beta$ R I-III)的表达增强<sup>[39]</sup>. 在一些研究中发现表达增加程度的不同与特殊的同工型相关,且仅出现在疾病活动期<sup>[39-41]</sup>. Babyatsky *et al*<sup>[42]</sup>还发现肠道黏膜TGF- $\beta$ mRNA的表达与炎症发应的严重程度相关. 一些研究者还发现血浆中TGF- $\beta$ 1的水平显著增加与肠道黏膜的损坏程度的相关性有显著的统计学意义<sup>[43]</sup>.

**4.9 其他** 在近期的研究中, Bamias *et al*<sup>[44]</sup>的研究中发现CD患者肠黏膜的巨噬细胞和CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>淋巴细胞及UC患者的浆细胞可以表达TL1A. TL1A是一种新的TNF相似因子, TL1A蛋白的含量及TL1A阳性细胞的数量与炎症的严重程度相关,在CD中更为显著. 将重组的人TL1A加入到CD患者的经PHA刺激的黏膜固有层单核细胞培养液中可以使IFN- $\gamma$ 的产量增加4倍; TL1A可以与死亡包含区受体(DR3)结合,作为刺激IFN- $\alpha$ 分泌的共刺激因子. 另外近期有报道<sup>[45]</sup>IL-17F(IL-17家族的一员)是由单核细胞/巨噬细胞系分泌的. 越来越多的证据发现在多种组织中IL-17是一种有效的炎症反应调

控因子. 例如 IL-17 可以诱导几个与炎症相关的基因, 包括 IL-6、M-CSF(巨噬细胞集落刺激因子)、淋巴抑制因子、细胞间黏附分子-1. 此外, IL-17 可以增强 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  诱导的致炎反应. 在 Fujino *et al*<sup>[46]</sup> 报告, 在活动性 UC 和 CD 患者的炎性黏膜中 IL-17 在 CD3+T 细胞和 CD68+ 巨噬细胞中表达. 在正常个体、感染性肠炎、缺血性肠炎的血清及黏膜中没有检测到 IL-17, 但是活动性 UC 和 CD 患者血清和黏膜中 IL-17 的表达明显增加.

总之, 近年来的研究使我们对 IBD 的免疫反应的病理过程及发展机制有了更深入的理解. IBD 被认为是由于正常肠道菌群的提呈导致黏膜免疫系统不适当/过度激活造成的. 在这个过程中, 免疫活性单核细胞/巨噬细胞通过调节细胞及效应细胞导致并维持慢性炎症. 在活动性 IBD 中, 巨噬细胞作为一种重要的内在免疫调节者在刺激后续的适应性免疫中起着关键性的作用. 现有资料及研究提示了对单核细胞的循环、激活和/或分化水平的病理学的干预可能成为对现有治疗方法的补充和发展. 现在, 通过选择素、整合素的稀释或化学因子介导的机制设计的拮抗剂被证明可以作为治疗 IBD 的有效候选药物. 这些干预及治疗方法应具有与现有治疗方法相似的安全度, 以便能够获得最大范围的应用及承认.

## 5 参考文献

- Hamilton JA. Colony stimulating factors, cytokines and monocyte-macrophages some controversies. *Immunol Today* 1993; 14:18-24
- Rugtveit J, Brandtzaeg P, Halstensen TS, Fausa O, Scott H. Increased macrophage subset in inflammatory bowel disease; Apparent recruitment from peripheral blood monocytes. *Gut* 1994;35:669-674
- Yao K, Iwashita A, Yao T, Takemura S, Furukawa K, Matsui T, Aoyagi K. Increased numbers of macrophages in noninflamed gastroduodenal mucosa of patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:2260-2267
- Fais S, Pallone F. Inability of normal human intestinal macrophages to form multinucleated giant cells in response to cytokines. *Gut* 1995;37:798-801
- Grimm MC, Pavil P, van de pol E, Doe WF. Evidence for a CD14+ population of monocytes in inflammatory bowel disease mucosal-implication for pathogenesis. *Clin Exp Immunol* 1995;100:291-297
- Rugtveit J, Nilsen EM, Bakka A, Carlsen H, Brandtzaeg P, Scott H. Cytokine profiles differ in newly recruited and resident subsets of mucosal macrophages from inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1997;112:1493-1505
- Rugtveit J, Haraldsen G, Hogasen AK, Bakka A, Brandtzaeg P, Scott H. Respiratory burst of intestinal macrophages in inflammatory bowel disease is mainly caused by CD14+L1+ monocyte derived cells. *Gut* 1995;37:367-373
- Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3:23-35
- Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober WJ. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996;157:1261-1270
- Vainer B, Nielsen OH, Hendel J, Horn T, Kirman I. Colonic expression and synthesis of interleukin 13 and interleukin 15 in inflammatory bowel disease. *Cytokine* 2000;12:1531-1536
- Murata Y, Ishiguro Y, Itoh J, Munakata A, Yoshida Y. The role of proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995;30 (Suppl 8):56-60
- Waetzig GH, Seeger D, Rosenstiel P, Nikolaus S, Schreiber S. p38 mitogen-activated protein kinase is activated and linked to TNF-alpha signaling in inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2002;168:5342-5351
- Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest* 2001;107:135-142
- Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B in inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42:477-484
- Martin MU, Wesche H. Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 receptor family. *Biochim Biophys Acta* 2002;1592:265-280
- Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000;68:7010-7017
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603
- Gutierrez O, Pipaon C, Inohara N, Fontalba A, Ogura Y, Prosper F, Nunez G, Fernandez-Luna JL. Induction of Nod2 in myelomonocytic and intestinal epithelial cells via nuclear factor-kappa B activation. *J Biol Chem* 2002;277:41701-41705
- Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. Effects of oxidized low density lipoprotein, lipid mediators and statins on vascular cell interactions. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:243-251
- Feng Y, Schreiner GF, Chakravarty S, Liu DY, Joly AH. Inhibition of the mitogen activated protein kinase, p38 alpha, prevents proinflammatory cytokine induction by human adherent mononuclear leukocytes in response to lipid loading. *Atherosclerosis* 2001;158:331-338
- Cominelli F, Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis of and protection from inflammatory bowel disease. Interleukin-1 in the pathogenesis of and protection from inflammatory bowel disease. *Biotherapy* 1989;1:369-375
- Cominelli F, Nast CC, Clark BD. Interleukin 1(IL-1) gene expression, synthesis and effect of specific IL-1 receptor blockade in rabbit immune complex colitis. *J Clin Invest* 1990;86: 972-980
- Arai F, Takahashi T, Furukawa K, Matsushima K, Asakura H. Mucosal expression of interleukin-6 and interleukin-8 messenger RNA in ulcerative colitis and in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998;43:2071
- Kusugami K, Fukatsu A, Tanimoto M, Shinoda M, Haruta J, Kuroiwa A, Ina K, Kanayama K, Ando T, Matsuura T. Elevation of interleukin-6 in inflammatory bowel disease is macrophage and epithelial cell-dependent. *Dig Dis Sci* 1995;40: 949-959
- Katsuta T, Lim C, Shimoda K, Shibuta K, Mitra P, Banner BF, Mori M, Barnard GF. Interleukin-8 and SDF-1alpha mRNA expression in colonic biopsies from patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3157-3164
- 张文俊, 龚燕芳, 许国铭, 李兆申, 屠振兴. 血清白介素-8 与溃疡性结肠炎的关系. *胃肠病学* 2002;7:277-279
- Garside P. Cytokines in experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 1999;118:337-339
- Guy-Grand D, DiSanto JP, Henchoz P, Malassis-Seris M, Vassalli P. Small bowel enteropathy: role of intraepithelial lymphocytes and of cytokines (IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) in the induction of epithelial cell death and renewal. *Eur J Immunol* 1998;28:730-744
- MacDonald TT. Effector and regulator lymphoid cells and cytokines in mucosal sites. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 236:113-135

- 30 Katsuta T, Lim C, Shimoda K, Shibuta K, Mitra P, Banner BF, Mori M, Barnard GF. Interleukin-8 and SDF-1 $\alpha$  mRNA expression in colonic biopsies from patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3157-3164
- 31 Schreiber S, Heinig T, Thiele HG, Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:1434-1444
- 32 Monteleone G, Biancone L, Marasco R, Morrone G, Marasco O, Lizza F, Pallone F. Interleukin-12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology* 1997;112:1169-1178
- 33 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
- 34 Okamura H, Kashiwamura S, Tsutsui H, Yoshimoto T, Nakanishi K. Regulation of interferon- $\gamma$  production by IL-12 and IL-18. *Curr Opin Immunol* 1998;10:259-264
- 35 Ahn HJ, Maruo S, Tomura M, Mu J, Hamaoka T, Nakanishi K, Clark S, Kurimoto M, Okamura H, Fujiwara H. A mechanism underlying synergy between IL-12 and IFN- $\gamma$ -inducing factor in enhanced production of IFN- $\gamma$ . *J Immunol* 1997;159:2125-2135
- 36 Kunikata T, Torigoe K, Ushio S, Okura T, Ushio C, Yamauchi H, Ikeda M, Ikegami H, Kurimoto M. Constitutive and induced IL-18 receptor expression by various peripheral blood cell subsets as determined by anti-hiL-18R monoclonal antibody. *Cell Immunol* 1998;189:135-143
- 37 Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Nakamaru K, Okamoto M, Naganuma M, Ishii H, Ikeda M, Kurimoto M, Hibi T. Interleukin 18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:1514-1523
- 38 Dinarello CA. Interleukin-18. *Methods* 1999;19:121-132
- 39 Katsuta T, Lim C, Shimoda K, Shibuta K, Mitra P, Banner BF, Mori M, Barnard GF. Transforming Growth Factors and their signaling receptors are coexpressed in Crohn's disease. *Ann Surg* 1999;229:67-75
- 40 Ohtani H, Kagaya H, Nagura H. Immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta receptors I and II in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterology* 1995;30(Suppl):876-877
- 41 Mckay BC, Hughes K, Tighe PJ, Mahida YR. Differential expression of TGF- $\beta$  isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:172-182
- 42 Babyatsky MW, Rossiter G, Podolsky DK. Expression of Transforming Growth Factor  $\alpha$  and  $\beta$  in colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1996;110:975-984
- 43 Wiercinska-Drapalo A, Flisiak R, Prokopowicz D. Effects of ulcerative colitis activity on plasma concentration of transforming growth factor  $\beta$ 1. *Cytokine* 2001;14:343-346
- 44 Bamias G, Martin C 3rd, Marini M, Hoang S, Mishina M, Ross WG, Sachedina MA, Friel CM, Mize J, Bickston SJ, Pizarro TT, Wei P, Cominelli F. Expression, localization, and functional activity of TL1A, a novel Th1-polarizing cytokine in inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2003;171:4868-4874
- 45 Starnes T, Robertson MJ, Sledge G, Kelich S, Nakshatri H, Broxmeyer HE, Hromas R. IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cell and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production. *J Immunol* 2001;167:4137-4140
- 46 Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:65-70

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

### *World Journal of Gastroenterology* 荣誉

《*World Journal of Gastroenterology*, WJG》是我国自然科学核心期刊及全国优秀科技期刊, 荣获第二届国家期刊奖百种重点期刊, 2001 年入选中国期刊方阵“双百”期刊. 2002-10-11 获得国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助(项目批准号: 30224801), 资助期限 2 年, 资助强度为每年 8 万元.

### *World Journal of Gastroenterology* 国际检索系统收录

ISI 编制出版的《科学引文索引》(Science Citation Index®-Expanded, SCI-E)是一种大型的综合性检索工具, 收录世界上 5876 多种权威科技期刊. 它具有严格的选刊标准, 是国际公认的进行科学统计与科学评价的主要工具, 是衡量期刊质量和论文学术水平的重要依据. 由于 SCI-E 特有的著者与著者、文献与文献之间的引用与被引用关系, 使之成为目前国际上最具权威性的科研成果评价体系. 一个国家或地区的科技期刊和论文被 SCI-E 收录和引用的多少, 被认为是评价该国或该地区科学研究水平高低的标志之一. 1998 年以来《*World Journal of Gastroenterology*, WJG》先后被美国《科学引文索引》(SCI-E, Research Alert®, Current Contents/Clinical Medicine®, Journal Citation Reports®, Clinical Medicine Citation Index®), 美国《医学索引》(Index Medicus / MEDLINE), 美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA), 荷兰《医学文摘库 / 医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM), 俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journals, AJ) 收录.