

# T 辅助细胞亚群与炎症性肠病的关系

崔玉芳, 徐 菡, 安小霞, 王子兵

崔玉芳, 徐菡, 安小霞, 王子兵, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所免疫学研究室 北京市 100850

通讯作者: 崔玉芳, 100850, 北京市海淀区太平路27号. yufangc@vip.sina.com  
电话: 010-66931353 传真: 010-68214653

收稿日期: 2005-09-28 接受日期: 2005-09-30

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制及治疗问题一直是临床和基础科学家困扰的问题. 直至目前为止对其病因仍不清楚. IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩氏病(Crohn's disease, CD), 前者是一种慢性非特异性结肠炎症, 重者发生溃疡甚至癌变; 病变主要累及结肠黏膜和黏膜下层, 临床主要表现为腹泻、腹痛和黏液脓血便. 后者病变可累及胃肠道各部位, 是一种慢性肉芽肿性炎症, 呈阶段性分布, 主要临床表现为腹痛、腹泻、瘻管及不同程度的全身症状. 本综述从IBD发病的病因学, Th1和Th2亚群及炎症细胞因子、调节性T细胞在其中的作用等方面简述了该领域的研究进展, 期望能对从事该领域的研究者在探索IBD的发病机制和治疗策略方面有所裨益.

崔玉芳, 徐菡, 安小霞, 王子兵. T辅助细胞亚群与炎症性肠病的关系. 世界华人消化杂志 2005;13(20):2464-2468

http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2464.asp

## 0 引言

近年研究发现, Th细胞亚群的免疫调节失衡在感染症、自身免疫病、免疫缺陷症等多种疾病的发生发展中起重要作用, 特别是在炎症性肠病发病中的作用引起临床和基础研究者的重视. 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)通常是指病因尚不清楚的非特异性肠道炎性疾病. 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩氏病(Crohn's disease, CD)均属IBD. 以往传统的观念认为该病在欧美国家较为多见<sup>[1]</sup>, 但近10余年来随着报道病例数的明显增多<sup>[2,3]</sup>, 该病已经成为我国一种较常见的消化道疾病和消化病学研究的新热点<sup>[4]</sup>. 在最近的十余年里, 基础和临床科学家都致力于研究该病的病因学及其发病机制<sup>[4]</sup>, 特别是有关T辅助细胞亚群在其中的作用受到越来越多的关注<sup>[5]</sup>. 我们仅就该方面的研究进展作一简述.

## 1 IBD的病因学研究进展

IBD的病因学研究一直是该领域的研究重点. 大多数研究者认为, 该病的发病多与环境、遗传、特别是免疫学因素有关, 是一种多基因参与的作用于免疫系统和靶器官的疾病. 由于IBD的病因学及发病机制至今尚未阐明, 有

关其有效治疗措施的研究一直未有突破性进展. 目前的研究称, 免疫学因素在其发病过程中起至关重要的作用. 最近有学者称免疫调节紊乱是发病的关键因素, 肠道菌群失调是导致免疫损伤和免疫失调的重要始动因素<sup>[6,7]</sup>. 已知在人肠道中寄生着大约400余种细菌<sup>[8]</sup>, 常住菌占90%以上(主要为厌氧菌), 其中大肠杆菌与肠球菌各占50%, 过路菌(如类大肠杆菌, 产气杆菌, 变形杆菌, 绿脓杆菌和肺炎杆菌等)不超过10%, 芽胞菌与酵母菌数量也不超过总菌数的10%. 正常情况下, 各菌群间按一定比例组合, 互相制约, 相互依存, 从质和量上在肠道内形成一定的生态平衡, 并不致病. 但是当机体的内外环境发生某些变化, 如寄生环境发生改变, 或长期使用或滥用抗生素时, 导致肠道过剩菌(含过路菌、芽胞菌和酵母菌等)繁殖显著超过正常值的40%以上时, 则引起肠道食物的分解紊乱, 进而出现肠道菌群失调症<sup>[9]</sup>, 临床上表现为急、慢性腹泻. 严重者或长期反复发作而未治愈者, 肠黏膜屏障功能受到持续破坏, 在免疫因素的作用下, 最终可导致IBD的发生<sup>[10]</sup>. 而在IBD致病的免疫学因素中, 近年来研究表明, 以Th1和Th2亚群以及炎症细胞因子在其中的作用最为重要和最受重视.

## 2 Th1、Th2细胞亚群在IBD中的作用

2.1 Th1/Th2亚群分类的新概念及功能 已知T细胞属高度异质性的细胞群体, 在机体的免疫调节和免疫应答中具有至关重要的作用. 根据其在发育过程中细胞表面分化抗原的不同, 较早将其分为CD4<sup>+</sup>细胞和CD8<sup>+</sup>细胞亚群, 前者又称为辅助性/诱导性T细胞(T<sub>H1</sub>), 后者又称为抑制性/细胞毒性T细胞(T<sub>s</sub>/c). 然而, 随着对T细胞功能研究的不断深入, 以往的分类方法虽然对区分T细胞亚群的异质性有一定价值, 但没有确切反映出T细胞的功能群体. 1986年Mosmann *et al*<sup>[11]</sup>首先根据小鼠CD4<sup>+</sup>T细胞产生细胞因子类型的不同, 将CD4<sup>+</sup>T细胞区分为Th1和Th2两种亚群. 此后的研究证实在人体内也存在相应的Th1和Th2亚群<sup>[15]</sup>, 而且发现小鼠和人的CD8<sup>+</sup>T细胞也存在与Th1和Th2亚群相似的Tc1和Tc2两个亚群<sup>[12-15]</sup>. 因而, 目前趋向于将其统称为Th1类和Th2类T细胞<sup>[15]</sup>. 实际在临床实践中, 根据T辅助细胞分泌的细胞因子谱进行分类, 更有利于反映T细胞的功能. 已知Th1细胞的优势细胞因子主要是IL-2、IFN- $\gamma$ , Th2的优势细胞因子是IL-4、IL-5、IL-10. 2002年Neurath *et al*<sup>[16]</sup>用Th1细胞表达IFN- $\gamma$ 和TNF- $\beta$ , 而Th2细胞表达IL-4、IL-5、IL-9和IL-13来表述Th1和Th2

细胞亚群, 这一观点目前已为大多数学者所接受. 近年研究发现, Th1细胞主要介导细胞免疫反应, 其中起主要作用的是IFN- $\gamma$ <sup>[17,18]</sup>. Th2细胞主要介导体液免疫反应, 其中起主要作用的是IL-4<sup>[19-21]</sup>. IFN- $\gamma$ 和IL-4是调节细胞和体液免疫功能的关键细胞因子, Th1和Th2型细胞单独和二者之间的相互作用(如IL-12及Th1细胞的优势细胞因子IFN- $\gamma$ , 能促进CD4<sup>+</sup>T细胞向Th1极化而抑制向Th2极化; Th2细胞的优势细胞因子IL-4, 能促进CD4<sup>+</sup>T细胞向Th2极化而抑制向Th1极化)调节着机体的免疫平衡, 维持机体内环境的稳定, 一旦这种平衡机制失调, 机体就会产生各种疾病<sup>[22-27]</sup>. 近年研究发现, Th1和Th2亚群的免疫调节失衡与感染症、自身免疫病、免疫缺陷症等多种疾病的发生发展有关, 特别是在炎症性肠病发病中具有重要作用<sup>[28-30]</sup>.

**2.2 Th1/Th2亚群在IBD中的作用** 临床研究发现<sup>[31,32]</sup>, 结肠炎患者固有层(lamina propria, LP)中的CD4<sup>+</sup>T(LPT)细胞增殖反应较正常人为低, 表现在经TCR/CD3应答途径的增殖信号反应下降, 而CD2/CD28的协同信号途径正常. 进一步对CD患者LPT的研究表明<sup>[32]</sup>, 其所表达的IL-4、IL-5和IL-2均有所下降, 而IFN- $\gamma$ 较对照组明显增加, 特别是经过CD2/CD28的信号途径, IFN- $\gamma$ 的增加更加明显, 因而被认为与分泌IFN- $\gamma$ 的T细胞(Th1)比例增高有关. 对来源于UC患者LPT细胞的分析表明, 主要是IL-5的表达增高, 而IL-4、IFN- $\gamma$ 和IL-2的表达均属正常<sup>[31]</sup>. 进一步研究表明, UC患者IL-13 mRNA的表达明显增加<sup>[18]</sup>, 已知IL-13与IL-4共用同一个受体<sup>[33]</sup>, 而且二者在结构和功能上有许多共同之处, 如均在调节超敏反应和Th2型肠道炎症中起重要作用. 因而推测, UC与Th2细胞的关系更为密切<sup>[22,34]</sup>. 这些结果提示, 上述两种IBD免疫病理过程的特点可能与分泌的炎症因子类型不同有关, 进而决定不同的炎症过程, 而引起这种不同反应的差别很可能与黏膜所接触的抗原类型有关<sup>[35]</sup>. 有关结肠炎动物模型的研究也表明, 由三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBs)诱发的肠道炎症部位中, 可以检测到IFN- $\gamma$ 和IL-12表达的增高, 而IL-4的表达则出现降低. 若此时给动物注射抗IL-12和/或抗IFN- $\gamma$ 的抗体, 则可以阻止结肠炎的发生, 抗IL-12抗体还可以减轻结肠炎病变的程度. 据此推测, 该模型是由于抗原(TNP半抗原和模型鼠自身结肠蛋白的结合物)诱发Th1细胞产生大量的IFN- $\gamma$ , 后者可激活M $\Phi$ 进而产生一系列炎症和趋化因子, 如TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6和IL-8, 最终导致结肠炎的发生. 此时, 若调节机体与Th1功能相拮抗的Th2的水平, 干预或中和促炎细胞因子的产生和作用, 则可缓解或减轻结肠炎的症状和病变程度. 新近有关用抗IL-12抗体对72例活动性CD治疗的临床结果显示, CD患者在临床症状改善的同时, 其结肠黏膜固有层单核细胞分泌的IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 均有所减少<sup>[36]</sup>, 提示抗IL-12抗体的应用可能减少了Th1细胞的比例, 导致IFN- $\gamma$ 等优势细胞

因子的减少. 因而, 目前不少学者把研究黏膜炎症的焦点集中在Th1和Th2细胞亚群的比值上, 他们认为, IFN- $\gamma$ 和TGF- $\beta$ 的平衡和失调对黏膜特发性炎症的发生和发展具有至关重要的作用<sup>[37]</sup>.

**2.3 Th1/Th2型优势应答与IBD** 不少资料研究表明, CD患者的异常免疫反应以Th1反应占优势, 表现在其肠道组织中的IL-12和IFN- $\gamma$ 的表达明显增高, 而IL-4、IL-5未见增加<sup>[11]</sup>. 还发现结肠组织中含有IL-12的巨噬细胞大量增加, 因而认为, CD是由IL-12驱动的Th1占优势的疾病; 此外, CD患者中的抗体以IgG2型升高为主, 而IgG2型的分泌受IFN- $\gamma$ 的影响, 进一步支持了CD是以Th1型反应占优势的疾病. 而在关于UC异常免疫反应的研究中, 多数认为以Th2型细胞因子占优势<sup>[9,31]</sup>, 即UC患者肠黏膜的IL-4、IL-10 mRNA的表达水平升高, CD30优先表达在Th2细胞上. 综上可看出, Th1/Th2的失衡在IBD的发病机制中具有重要作用. 已知传统治疗IBD的效果较差, 故通过调节Th1/Th2的失衡有可能成为治疗IBD的一个新思路. 而且已有的资料表明, 抗IL-12的单抗能够使Th1驱动的结肠炎迅速缓解, 而抗IL-4的单抗对于治疗Th2驱动的结肠炎取得明显疗效. 因而, 检测Th1或Th2型细胞因子并不仅仅在于疾病的辅助诊断, 而更着重于分析疾病发生发展的趋势和规律, 以便正确指导临床治疗.

### 3 炎症细胞因子在IBD中的作用

Th1/Th2细胞的失衡一直被认为是IBD的重要发病机制之一<sup>[11,15]</sup>, 而Th1/Th2细胞亚群的分型是以它们分泌的优势细胞因子谱来表述的, 由此可看出细胞因子在IBD发病中的重要作用. 已知细胞因子主要为免疫细胞所分泌的能调节多种生物学功能的小分子多肽, 在机体的免疫应答过程中具有至关重要的作用, 是当前免疫学研究领域中最关注的前沿问题之一. 除了前述的免疫调节功能之外, 目前的研究表明, 由单核和巨噬细胞产生的IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF等均属于促炎细胞因子, 参与细胞免疫反应; 而主要由T细胞产生的IL-4, IL-5, IL-10, IL-13和TGF- $\beta$ 等属于抗炎细胞因子, 参与体液免疫反应. 而且已经明确, IL-12和IFN- $\gamma$ 主要通过促进Th1分化和抑制Th2分化使Th1细胞处于优势, IL-4和IL-13主要通过促进Th2分化和抑制Th1分化使Th2细胞占优势. 显然Th1和Th2之间的平衡是由促炎和抗炎因子之间的平衡所决定, 因而两类细胞因子之间的平衡失调是真正导致IBD发病的原因之一<sup>[38]</sup>. 在IBD中, 无论是CD, 还是UC, 两类细胞因子均出现异常的表达. 最近有学者应用real-time RT-PCR的研究表明, UC患者肠道组织Th1和Th2型多种细胞因子mRNA的表达均明显高于正常组<sup>[39]</sup>, 表明细胞因子的异常表达确实在IBD的发病中起着重要作用. 由于在IBD中参与的细胞因子较多, 故仅择其功能明确者简述如下. 在UC患者局部肠黏膜中可检测到由淋巴细胞、巨噬细胞



和中性粒细胞等炎症细胞所分泌的IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、和TNF等炎症细胞因子,被认为是介导UC发病的重要原因<sup>[40,41]</sup>.而IL-4、IL-10、IL-13和TGF- $\beta$ 等能对抗或中和上述炎症因子,在维持肠道正常的免疫功能中起重要作用<sup>[39,40]</sup>.研究发现,在UC活动期可检测到IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的明显升高,二者除了本身所导致的肠道组织损伤外,前者还可通过自分泌和旁分泌作用,促进IL-6、IL-8、和TNF- $\alpha$ 的生成增加,后者则可募集中性粒细胞等<sup>[42,44]</sup>.因此,IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 直接和间接参与了UC的发生. UC时还可观察到IL-6、IL-8的明显升高,前者可与IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 互相作用,后者是中性粒细胞的强力趋化因子,均在UC发病中起重要作用<sup>[45,46]</sup>.在抗炎细胞因子中,由Th2细胞分泌的IL-4和IL-10(细胞因子合成抑制因子),能抑制IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 等促炎因子的生成<sup>[47]</sup>,从而达到抑制炎症和维持肠道免疫功能的重要作用. UC患者中IL-4、IL-10分泌减少,导致其抑制炎症因子的能力减弱,已经证实去除IL-10基因后,小鼠可出现自发性结肠炎,由此看出IL-4和IL-10与UC的发病有密切关系<sup>[40,48-51]</sup>.最近报道,在其结构和功能上与IL-4相似的IL-13,在IBD患者中也出现异常表达,如UC患者IL-13 mRNA的表达明显增加<sup>[33,52,53]</sup>,支持其在调节Th2型肠道炎症中起重要作用. 综上看出,两类细胞因子之间的平衡失调是导致IBD发病的重要原因. 然而应该强调的是,细胞因子单独的和各个因子之间的协同或拮抗作用所组成的细胞因子网络是导致IBD发生的重要环节. 因而我们认为,在制定以关键细胞因子为靶标的IBD的治疗策略中,应充分考虑到其网络相互作用的重要环节,以获得理想的治疗效果.

#### 4 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞在IBD中的作用

近年来研究发现,机体内存在的天然CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>调节性T细胞(CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cell, Tregs)也具有极强的免疫调节功能,可能是介导机体主动免疫耐受的主要细胞<sup>[54]</sup>. 已有研究表明, Tregs细胞占外周CD4<sup>+</sup>T细胞的5-10%,大部分是在胸腺内产生,也可以在外周诱导产生<sup>[55]</sup>. 该细胞组成性表达许多表面分子,最为显著的有CD25、CD62L、CD103、CTLA4以及GITR等<sup>[56-60]</sup>. 新近发现的一种转录因子Foxp3对于Tregs细胞的发育及功能发挥起着重要作用<sup>[61-64]</sup>,其表达可受TGF $\beta$ 调节,且在体外已经证实TGF $\beta$ 能够诱导小鼠CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>T细胞表达Foxp3<sup>[65,66]</sup>. 研究表明, Tregs细胞缺失或功能缺陷可直接导致人和动物多种自身免疫性疾病的发生及其它炎症性疾病的出现. 目前已经明确, Tregs细胞能够有效抑制其它T细胞的活化和增殖<sup>[67,68]</sup>,而这些抑制作用可能是通过其分泌的IL-10和TGF- $\beta$ 等免疫抑制因子实现的<sup>[69,70]</sup>. 有关Tregs在IBD中的作用目前还鲜有报道,有资料显示,能够抑制动物体内实验性结肠炎的发展<sup>[71,72]</sup>. 研究发现, Smad3(为TGF- $\beta$ 信号转导通路中的一个重要信号分子)基因敲

除小鼠(Smad3<sup>-/-</sup>)易发生渐进性的白细胞增多症及胃炎、肠炎感染性疾病. 我们最近对Smad3基因敲除小鼠免疫功能的研究结果表明, Smad3基因敲除后出现明显的免疫学功能上的变化,表现在外周血CD4/CD8比值的明显下降、外周血和胸腺CD8细胞以及外周血和脾脏CD19细胞的明显降低. 进一步研究表明, Smad3基因敲除小鼠胸腺、脾脏和淋巴结Tregs细胞的含量均较野生型小鼠明显增高,分别为野生型小鼠的1.29、1.27和1.36倍,提示Tregs细胞功能的异常可能与小鼠免疫功能低下以及发生包括肠炎在内的感染症有关(未发表). 已知在UC时, IL-10阳性细胞以及IL-10 mRNA的表达均明显增高<sup>[73]</sup>,那么由于Smad3基因敲除所引起的肠炎是否与Tregs细胞的增高及分泌IL-10的能力增强有关(类似Th2占优势的UC),还是Tregs虽然数量增加但其功能有缺陷,即抑制炎症因子的能力缺乏或下降(类似于Th1占优势的CD),其详细的机制本实验室正在进一步研究中.

总之,虽然近年来T辅助细胞亚群在IBD中作用的研究已经受到重视并取得较快的进展,根据优势细胞因子谱进行Th2和Th2细胞的分类及在炎症性疾病发病中作用已被广泛接受, Tregs在IBD中的作用也逐渐引起关注. 然而,尚有较多问题需要探讨,譬如,如何从调节Th1和Th2细胞亚群平衡的关键细胞因子为靶标制定IBD的有效治疗措施, Tregs在IBD患者体内的功能状态和作用机制究竟如何等. 相信随着分子生物学等前沿技术在该领域中的迅速应用,在不断阐明IBD发病机制的基础上,通过调节Th1/Th2平衡及针对关键细胞因子为靶标的治疗策略一定会取得令人鼓舞的进展,从而研究和开发出治疗IBD更有效的药物.

#### 5 参考文献

- 1 Karlinger K, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000; 35: 154-167
- 2 Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161
- 3 Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, Ooi CJ, Ogata H, Fiocchi C. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 408-413
- 4 江学良, 崔慧雯. 溃疡性结肠炎. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 1-2
- 5 Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clin Dev Immunol* 2004; 11: 195-204
- 6 Zheng CQ, Hu GZ, Zeng ZS, Lin LJ, Gu GG. Progress in searching for susceptibility gene for inflammatory bowel disease by positional cloning. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1646-1656
- 7 Inoue S, Nakase H, Chiba T. Etiopathogenesis and aggravating factors in ulcerative colitis. *Nippon Rinsho* 2005; 63: 757-762
- 8 Ardizzone S, Porro GB. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002; 252: 475-496
- 9 Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1142S-1146S
- 10 Campieri M, Gionchetti P. Bacteria as the cause of ulcerative colitis. *Gut* 2001; 48: 132-135
- 11 Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coff-

- man RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2357
- 12 Kang KH, Im SH. Differential regulation of the IL-10 gene in Th1 and Th2 T cells. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050: 97-107
  - 13 Houman H, Hamzaoui A, Ben Ghorbal I, Khanfir MS, Feki M, Hamzaoui K. Tc1/Tc2 ratio in the inflammatory process in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2004; 13: 247-253
  - 14 Diehl S, Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol* 2002; 39: 531-536
  - 15 邢同京, 章廉. Th类细胞极化群体的基础和临床. 第1版. 北京: 军事医学科学出版社, 2002: 10-13
  - 16 Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002; 8: 567-573
  - 17 Lemos MP, Fan L, Lo D, Laufer TM. CD8alpha+ and CD11b+ dendritic cell-restricted MHC class II controls Th1 CD4+ T cell immunity. *J Immunol* 2003; 171: 5077-5084
  - 18 van der Veen RC. Nitric oxide and T helper cell immunity. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 1491-1500
  - 19 Mita Y, Dobashi K, Endou K, Kawata T, Shimizu Y, Nakazawa T, Mori M. Toll-like receptor 4 surface expression on human monocytes and B cells is modulated by IL-2 and IL-4. *Immunol Lett* 2002; 81: 71-75
  - 20 Kikuchi T, Crystal RG. Antigen-pulsed dendritic cells expressing macrophage-derived chemokine elicit Th2 responses and promote specific humoral immunity. *J Clin Invest* 2001; 108: 917-927
  - 21 Daichou Y, Kurashige S, Hashimoto S, Suzuki S. Characteristic cytokine products of Th1 and Th2 cells in hemodialysis patients. *Nephron* 1999; 83: 237-245
  - 22 Kasakura S. A role for T-helper type 1 and type 2 cytokines in the pathogenesis of various human diseases. *Rinsho Byori* 1998; 46: 915-921
  - 23 Kocjan T, Wraber B, Repnik U, Hojker S. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves' disease. *Pflugers Arch* 2000; 440: R94-R95
  - 24 Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev* 2003; 8: 223-246
  - 25 Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024: 138-146
  - 26 Tsuda H, Yamasaki H. Type I and type II T cell profiles in chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol* 2000; 103: 96-101
  - 27 Iwasaka H, Noguchi T. Th1/Th2 balance in systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Nippon Rinsho* 2004; 62: 2237-2243
  - 28 Iqbal N, Oliver JR, Wagner FH, Lazenby AS, Elson CO, Weaver CT. T helper 1 and T helper 2 cells are pathogenic in an antigen-specific model of colitis. *J Exp Med* 2002; 195: 71-84
  - 29 Van Damme N, De Keyser F, Demetter P, Baeten D, Mielants H, Verbruggen G, Cuvelier C, Veys EM, De Vos M. The proportion of Th1 cells, which prevail in gut mucosa, is decreased in inflammatory bowel syndrome. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 383-390
  - 30 MacDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 2000; 51: 2-9
  - 31 Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. 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
  - 32 Mariani P, Bachetoni A, D'Alessandro M, Lomanto D, Mazzocchi P, Speranza V. Effector Th-1 cells with cytotoxic function in the intestinal lamina propria of patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2029-2035
  - 33 Kelly-Welch AE, Hanson EM, Boothby MR, Keegan AD. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science* 2003; 300: 1527-1528
  - 34 Lakatos L. Immunology of inflammatory bowel diseases. *Acta Physiol Hung* 2000; 87: 355-372
  - 35 Vohra P. Inflammatory bowel disease. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 747-756
  - 36 Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, Dolin B, Goodman N, Groden C, Hornung RL, Quezada M, Neurath MF, Salfeld J, Veldman GM, Schwertschlag U, Strober W, Yang Z. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2069-2079
  - 37 Strober W, Kelsall B, Fuss I, Marth T, Ludviksson B, Ehrhardt R, Neurath M. Reciprocal IFN-gamma and TGF-beta responses regulate the occurrence of mucosal inflammation. *Immunol Today* 1997; 18: 61-64
  - 38 Xia B, Crusius J, Meuwissen S, Pena A. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World J Gastroenterol* 1998; 4: 446-458
  - 39 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
  - 40 Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Burgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564
  - 41 Nielsen OH, Kirman I, Rudiger N, Hendel J, Vainer B. Upregulation of interleukin-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 180-185
  - 42 Kurtovic J, Segal I. Recent advances in biological therapy for inflammatory bowel disease. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 9-14
  - 43 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
  - 44 Andoh A, Ogawa A, Kitamura K, Inatomi O, Fujino S, Tsujikawa T, Sasaki M, Mitsuyama K, Fujiyama Y. Suppression of interleukin-1beta- and tumor necrosis factor-alpha-induced inflammatory responses by leukocytapheresis therapy in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1150-1157
  - 45 Nielsen OH, Gionchetti P, Ainsworth M, Vainer B, Campieri M, Borregaard N, Kjeldsen L. Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2923-2928
  - 46 Carlson M, Raab Y, Seveus L, Xu S, Hallgren R, Venge P. Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut* 2002; 50: 501-506
  - 47 Nielsen OH, Koppen T, Rudiger N, Horn T, Eriksen J, Kirman I. Involvement of interleukin-4 and -10 in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1786-1793
  - 48 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 Antigens* 1999; 54: 386-390
  - 49 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: G641-651
  - 50 Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2386-2392
  - 51 Lindsay JO, Ciesielski CJ, Scheinin T, Brennan FM, Hodgson HJ. Local delivery of adenoviral vectors encoding murine interleukin 10 induces colonic interleukin 10 production and is therapeutic for murine colitis. *Gut* 2003; 52: 981-987
  - 52 Kadivar K, Ruchelli ED, Markowitz JE, Defelice ML, Strogatz ML, Kanzaria MM, Reddy KP, Baldassano RN, von Allmen D,

- Brown KA. Intestinal interleukin-13 in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 593-598
- 53 Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490-1497
- 54 Shevach EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 389-400
- 55 Karim M, Kingsley CI, Bushell AR, Sawitzki BS, Wood KJ. Alloantigen-induced CD25+CD4+ regulatory T cells can develop in vivo from CD25-CD4+ precursors in a thymus-independent process. *J Immunol* 2004; 172: 923-928
- 56 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155: 1151-1164
- 57 Lehmann J, Huehn J, de la Rosa M, Maszyra F, Kretschmer U, Krenn V, Brunner M, Scheffold A, Hamann A. Expression of the integrin alpha Ebeta 7 identifies unique subsets of CD25+ as well as CD25- regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13031-13036
- 58 Szanya V, Ermann J, Taylor C, Holness C, Fathman CG. The subpopulation of CD4+CD25+ splenocytes that delays adoptive transfer of diabetes expresses L-selectin and high levels of CCR7. *J Immunol* 2002; 169: 2461-2465
- 59 Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, Mak TW, Sakaguchi S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2000; 192: 303-310
- 60 Zelenika D, Adams E, Humm S, Graca L, Thompson S, Cobbold SP, Waldmann H. Regulatory T cells overexpress a subset of Th2 gene transcripts. *J Immunol* 2002; 168: 1069-1079
- 61 Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 430-435
- 62 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061
- 63 Shevach EM. Certified professionals: CD4(+)CD25(+) suppressor T cells. *J Exp Med* 2001; 193: F41-46
- 64 Tommasini A, Ferrari S, Moratto D, Badolato R, Boniotto M, Pirulli D, Notarangelo LD, Andolina M. X-chromosome inactivation analysis in a female carrier of FOXP3 mutation. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 127-130
- 65 Schramm C, Huber S, Protschka M, Czochra P, Burg J, Schmitt E, Lohse AW, Galle PR, Blessing M. TGFbeta regulates the CD4+CD25+ T-cell pool and the expression of Foxp3 in vivo. *Int Immunol* 2004; 16: 1241-1249
- 66 Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, McGrady G, Wahl SM. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med* 2003; 198: 1875-1886
- 67 Grogan JL, Mohrs M, Harmon B, Lacy DA, Sedat JW, Locksley RM. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets. *Immunity* 2001; 14: 205-215
- 68 Mamura M, Lee W, Sullivan TJ, Felici A, Sowers AL, Allison JP, Letterio JJ. CD28 disruption exacerbates inflammation in Tgf-beta1-/- mice: in vivo suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells independent of autocrine TGF-beta1. *Blood* 2004; 103: 4594-4601
- 69 Maloy KJ, Salaun L, Cahill R, Dougan G, Saunders NJ, Powrie F. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med* 2003; 197: 111-119
- 70 Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol* 2001; 2: 816-822
- 71 Groux H, O'Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, de Vries JE, Roncarolo MG. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997; 389: 737-742
- 72 Yang X, Letterio JJ, Lechleider RJ, Chen L, Hayman R, Gu H, Roberts AB, Deng C. Targeted disruption of SMAD3 results in impaired mucosal immunity and diminished T cell responsiveness to TGF-beta. *EMBO J* 1999; 18: 1280-1291
- 73 Melgar S, Yeung MM, Bas A, Forsberg G, Suhr O, Oberg A, Hammarstrom S, Danielsson A, Hammarstrom ML. Overexpression of interleukin 10 in mucosal T cells of patients with active ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 127-137

电编 张敏 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 专家门诊

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》特设“专家门诊”固定专栏为广大消化病患者搭建一个信息平台，邀请本刊编委为专栏撰稿，每期1-3个专家门诊。写作格式如下：

胃溃疡诊断和治疗

个人简介(附3.5 cm × 5 cm照片一张)

通信作者(包括邮政编码、工作单位、部门、科室、机构全称、地址、所在省市、E-mail)

0 引言；1 诊断；2 治疗；3 特色；4 门诊时间