

白介素 13 在溃疡性结肠炎中的作用

李国栋, 欧阳钦

李国栋, 欧阳钦, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市 610041
通讯作者: 欧阳钦, 610041, 四川省成都市外南国学巷 37 号, 四川大学华西
医院消化内科. qin_ouyang@tom.com
电话: 028-85442385
收稿日期: 2005-01-11 接受日期: 2005-03-16

摘要

IL-13 是一种重要的抗炎性细胞因子, 与 IL-4 和 IL-10 具有类似的特征. 在溃疡性结肠炎(UC)中通过多种途径产生抗炎作用, 限制炎症的发生和发展. 但 IL-13 在 UC 中还有另外的作用, 这种作用与 NK T 细胞有关, 引起与 UC 类似的结肠炎症.

李国栋, 欧阳钦. 白介素 13 在溃疡性结肠炎中的作用. 世界华人消化杂志 2005;13(8):1017-1020
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1017.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(UC)是炎症性肠病(IBD)的一个重要类型, 是一种慢性复发性炎症. 其发病机制复杂, 近几年研究取得巨大进步. 现在我们知道 UC 涉及环境、遗传、微生物、免疫等多个因素^[1], 其中免疫因素一直都是人们关注的焦点. 研究发现免疫反应表现为 T 细胞的异常激活, 促炎因子和抗炎因子的失衡, 其中促炎因子和抗炎因子之间的失衡被视为 IBD 特别是 UC 的一个重要的发病机制^[2], 促炎因子主要包括 IL-1、TNF、IFN- γ 、IL-12 等, IL-13 与 IL-4 及 IL-10 等被成为抗炎因子.

人们根据 CD4⁺T 细胞分泌细胞因子和介导免疫功能的不同, 将其分为 Th1 和 Th2 两型^[3], Th1 细胞以分泌 IFN- γ 和 IL-12 等为主, Th2 细胞以分泌 IL-4、IL-10 及 IL-13 等为主. Th1/Th2 细胞亚群的失衡一直被认为是 IBD 的发病机制之一^[4-5], 对克罗恩病(CD)而言, 考虑主要是 Th1 型疾病. 对于 UC, 研究者的意见不一: 有人认为 UC 与 Th2 细胞关系密切, 但最近也有研究认为是 Th1 和 Th2 细胞共同作用的结果. 因此不论如何, UC 与 Th2 细胞是有关系的, 其中的一个桥梁就是 IL-13.

目前 IL-13 与 UC 的关系日益受到重视. 人们最初对 IL-13 的认识是从其对 B 细胞和单核细胞的作用, 调节 MHC-II 类分子的表达、促进 Ig-E 的类别转换以及抗炎细胞因子的表达^[6], 认为 IL-13 和 IL-4 具有类似的作用, 抑制炎症的发生和发展, 对 UC 有利. 近年来的研究显示 IL-13 具有区别于 IL-4 的独特的生物学作用^[4], 并且有研究证实 IL-13 对肠上皮细胞具有毒性作用, 可以导致结肠炎的发生, 类似 oxazolone 结肠炎的改变^[7-8]. 这一反

一正的作用引起了人们极大的兴趣, 本文从两个方面综述 IL-13 与 UC 的关系.

1 IL-13 的抑制炎症或免疫调节作用

1.1 IL-13 的发现及生物学特性 IL-13 最初被称为 P600 蛋白, 在 1993 年 KEYSTONE 细胞因子会议上被正式命名为 IL-13^[9]. 人 IL-13(hIL-13)的基因定位于 5q23-31, hIL-13 基因位于其他细胞因子(如 IL-13、GM-CSF、IL-5 和 IL-4 等, 被称之为 IL-4 家族^[10])附近, 提示他们来自同一基因进化^[11]. IL-13 受体(IL-13R)属于细胞因子受体超家族中的 IL-2R 亚家族, 研究发现 IL-13 受体为异二聚体 IL-13 受体, α 链为 IL-13R 和 IL-4R 的共用链, 说明 IL-13 与 IL-4 有共同的信号传导通路^[12].

IL-13 必须与受体结合才可以发挥作用. IL-13 与其结合受体寡聚化, 通过 STAT6^[10] 信号传导通路发挥生物学功能: 使与其结合的 JAK 发生磷酸化, STAT6 作为 JAK 的底物因 JAK 的磷酸化而活化, 活化的两个 STAT 形成同源或异源的二聚体进入核内, 作用于靶基因的特异性反应元件, 调节基因表达, 从而影响单核细胞和 B 细胞的功能, 这是一系列的级联反应^[13].

1.2 IL-13 对单核细胞的作用 IL-13 可以使单核-巨噬细胞的形态发生改变, 促进单核-巨噬细胞融合形成含外源性吞噬体的多核巨细胞(FBGC)^[14]. IL-13 可增强人单核细胞表面 CD23(Ig-E 的低亲和力受体 Fc γ)、主要组织相容性复合体(MHC) II 类分子(HLA-DP、HLA-DQ、HLA-DR)、巨噬细胞甘露糖受体(MMR)的表达^[15-16]. 有人利用 Northern 印迹杂交法及细胞特异性酶联免疫吸附试验(ELISA)^[14]等方法已经证实 IL-13 可影响单核-巨噬细胞分泌细胞因子, 抑制脂多糖(LPS)激活的单核细胞释放促炎细胞因子、趋化因子和造血生长因子的作用, 这种活性与 IL-4 及 IL-10 极为相似^[6]. 这些促炎细胞因子包括 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)以及巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α). 许多资料已经证明这些细胞因子在 UC 的发生与发展过程中发挥着重要的不可替代的作用^[17-18]. IL-13 还增强 LPS 激活的单核细胞产生 IL-1 受体拮抗剂(IL-1receptor antagonist, IL-1RA), 诱导人外周血多形核细胞(PMNC) IL-1RA 的基因表达和蛋白质合成, 其作用机制可能与 IL-13 显著增强 IL-1RA 基因转录的稳定性有关. IL-1RA 是 IL-1 α 和 IL-1 β 与 I 型和 II 型 IL-1R 结合的竞争性抑制剂^[10]. IL-1RA 通过抑制 IL-1 的活性在急、慢性炎症反应中发挥抗炎作用, IL-

1RA 在 UC 中是一种抗炎性递质, 可以拮抗 IL-1 的促炎症作用, 在动物试验中也可以减轻免疫性肠道反应. Mansfield *et al* 还发现 IL-1RA 等位基因 2 与 UC 相关, 但后来未被证实. 上述资料表明 IL-13 可直接或间接地在 UC 中发挥抗炎作用, 与 IL-4、IL-10 的作用相似.

IL-13 从转录水平对粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 产生抑制作用. G-CSF 能调节中性粒细胞的存活、增生和分化, 并且增强成熟中性粒细胞功能, 不仅在抗感染的非特异性细胞免疫中起重要作用, 而且与整个机体的免疫功能密切相关. UC 病情与 G-CSF 的血清水平相关, 随病情的加重血清中 G-CSF 的水平有增高趋势, 重度明显高于轻、中度, 中度又明显高于轻度. 所以把 G-CSF 作为反映 UC 病情的一个指标, 有助于病情判断和疗效观察. IL-12 是重要的炎症性细胞因子, 由 35 ku 和 40 ku 的多肽组成. IL-12 单独或与 IL-2 协同发挥作用, 调节 T 细胞由 Th0 细胞向 Th1 细胞的转化, 激活 T 细胞和 NK 细胞产生 IFN- γ 等细胞因子, 提高其细胞毒作用. IL-12 与 IL-15 及 IL-7 协同作用于结肠黏膜, 放大 IFN- γ 的黏膜损害作用. 动物试验表明阻断 IL-12 可以有效的减少肠道炎症. IL-13 能够抑制由 LPS 激活的单核细胞 IL-12P35 和 IL-12P40 mRNA 的表达, 这和 IL-4 及 IL-10 的作用相同. IL-13 通过抑制 IL-12 的合成影响 Th1 细胞和 Th2 细胞的交叉调节功能, 即分泌的多种细胞因子对不同类型细胞的促进和抑制的作用, 如 IFN- γ 和 IL-12 直接调节 Th1 细胞的分化, 而对 Th2 细胞的分化则有抑制作用.

1.3 IL-13 对细胞内细菌的天然免疫作用 大多数 IBD 的病因学说都包括微生物因素, 理论之一是: IBD 是特定病原菌感染所致. 随着检测微生物 DNA 的分子技术的广泛应用, 人们又希望找到特定的病原^[1]. 单核细胞增多性李斯特菌就是其中之一, 这种细菌属于细胞内菌, 抵抗细胞内菌感染需要很强的细胞免疫, IL-13 在此时发挥重要的作用^[6]. MMR 在天然免疫过程中具有重要作用, 可以识别和吞噬细胞表面具有甘露糖或者岩藻糖及 N-乙酰氨基葡萄糖的微生物^[16]. 有报道称前列腺素 E₂ 和 Th2 型细胞因子 (主要是 IL-13 和 IL-4) 可以上调 MMR 的表达. Coste *et al*^[16] 证明 IL-13 和 IL-4 是通过核因子 PPAR γ 途径促进 MMR 的表达上调的, 这一过程依赖胞质磷脂酶 A2 (cPLA2), 从而发挥抗单核细胞增多性李斯特菌的作用, 无疑有利于 UC 患者.

1.4 IL-13 对一氧化氮 (NO) 的作用 虽然 NO 在 CD 中的作用尚未清楚, 但是有证据显示 NO 作为一种促炎细胞因子参与了 UC 的发病过程. UC 患者的肠黏膜的 iNOS 的表达及活性增加; 血清氮增多和肠腔中的 NO 生成增多都证明上述观点^[19]. 动物试验中, 在炎症进展期 NO 的生成也是增加的^[20]. 最近国内外有人证实 IL-13 可通过抑制 NO 的生成来抑制炎症的发生和发展, 他可以阻断炎症性细胞因子或 LPS 刺激的 NO 的产生, 以及抑制 iNOS 的活性和 mRNA 的表达. Kolios *et al*^[21] 用 IL-1 α /IFN- γ /TNF- α 与 HT-

29 细胞共育, 生成大量的 NO, 且 iNOS 的活性升高, 加入 IL-13 和 / 或 IL-4 后, NO 明显减少并且 iNOS 的活性下降、mRNA 的表达减少. 国内周宇 *et al*^[22] 发现 UC 患者的血浆 IL-13 和血清 NO 浓度呈负相关. 上述说明 IL-13 抑制 NO 产生, 进而在 UC 中发挥抗炎的作用.

1.5 IL-13 对 PPAR γ 的作用 过氧化物酶体增生物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 属于核受体超家族成员, 被其配体激活后, 与所调节基因上游的过氧化物酶体增生体 DNA 反应元件 (PPRE) 结合调控基因的表达, 参与脂肪细胞分化、糖脂代谢、动脉粥样硬化的形成及炎症反应^[23-24]. 近几年的研究发现 PPAR γ 在 UC 黏膜局部炎症的发生发展中有重要的调节作用, 他通过抑制 NF- κ B 活化, 减少促炎症性细胞因子的转录及表达, 从而下调过度的免疫反应, 避免组织损伤. 国内张燕 *et al*^[25] 发现 UC 患者的受累黏膜及病变旁黏膜 PPAR γ 低于正常对照组, UC 的症状与 PPAR γ 的表达呈负相关. 国外有报道证明 PPAR γ 在肠道细胞分化和维持胃肠道稳态方面具有重要作用, 并且证明其参与了调节细胞生长周期、诱导细胞尤其是巨噬细胞的凋亡及抑制树突状细胞的活性. 有证据证明 IL-13 可以激活磷脂酶 A2 (cPLA2), 而后者可以通过脂氧合酶或者环氧合酶的途径合成 PPAR γ 的内源性配体^[16], 主要是 15d-PGJ2. 配体产生后可以与 PPAR γ 结合, PPAR γ 活化参与各种生理和病理过程, 其中包括炎症反应中抑制 NF- κ B 的活化, 产生抑制炎症的作用.

1.6 IL-13 对 NF- κ B 和凋亡的作用 有试验^[26] 证明 IL-13 可以抑制 TNF、LPS、IL-1、神经酰胺和 H₂O₂ 等诱导的 NF- κ B 活化以及细胞凋亡.

NF- κ B 与 UC 作用密切^[27-29] 已经得到公认, 众多资料显示, UC 患者肠黏膜组织活检中 NF- κ B P65 亚单位表达明显上调^[30-31]. NF- κ B 可以促进多种炎症性细胞因子如 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 等的基因转录^[32-33]. 在 UC 复杂的细胞因子网络失调中, NF- κ B 可能是一中心环节. 有试验证明 UC 中 NF- κ B 活性增高的同时伴有各种炎症性细胞因子的水平上升^[34], NF- κ B 通过这种作用使炎症得到放大和持续, NF- κ B 正逐渐成为 UC 生物治疗药物和措施的靶标. IL-13 则可以抑制几乎所有刺激物对 NF- κ B 的活化作用在 UC 中发挥作用.

UC 结肠镜下主要表现为结肠黏膜广泛充血水肿, 表浅的糜烂和溃疡, 许多研究^[34-35] 表明这种糜烂和溃疡的改变与上皮细胞的过度凋亡有关. IL-13 对凋亡的抑制作用可以阻止 UC 过程中炎症的发展.

1.7 IL-13 抑制炎症作用 以上从几个不同的方面综述了 IL-13 的免疫调节或者抑制炎症的作用, 可以看出 IL-13 在免疫反应尤其是 Th2 型细胞因子介导的免疫反应中起中心调节作用^[6]. 有大量证据证明 UC 也是一种 Th2 型细胞因子介导的免疫反应^[8], 不论从动物试验还是临床都有很多证据, 所以认为 IL-13 和 IL-4 及 IL-10 一样作为一种抗炎

性细胞因子对 UC 有保护作用, 就这一点来说也有证据证明. 但是在另外一些动物试验中 IL-13 却有致炎作用^[7-8].

2 IL-13 致炎作用的证据

Heller *et al*^[7]利用 oxazolone 结肠炎动物模型证明在炎症初期产生大量 IL-4 和 IL-5, 但很快就被 IL-13 代替, 并且炎症过程也可被 IL-13 的抑制剂所终止, 例如 IL-13R α 2-Fc. 进一步研究发现是 NK T 细胞而不是 CD4⁺T 细胞介导产生 oxazolone 结肠炎, 更重要的正是这种 NK T 细胞分泌大量的 IL-13^[8, 36]. 由于 oxazolone 结肠炎和 UC 无论在病理过程还是镜下组织学表现都十分的相似, 所以推测在人类 UC 也可能存在同样的病理发展过程, Ivan *et al*^[7]做了深入的研究, 发现 UC 患者比对照组分泌了更多的 IL-13, 差别具有统计学意义. 并且证明 IL-13 来源于黏膜固有层的淋巴细胞, 更精确的说就是非经典的 NK T 细胞, 而不是人们认为的 CD4⁺T 细胞. 更有意义的是发现这种细胞对上皮具有细胞毒性作用. 可以使肠上皮细胞溶解脱落, 而 IL-13 则可以大大增强这种毒性作用: 据此他们推测 UC 的发病最初是肠腔脂类抗原激活黏膜固有层的 NK T 细胞, 而后的毒性作用使肠上皮细胞受损. 上皮细胞溶解脱落造成肠上皮屏障的破坏, IL-13 通过增强 NK T 细胞的毒性作用参与了炎症的发生和发展^[8], IL-13 在这个过程中具体作用机制还不是很清楚, 是单纯作用还是联合作用? 多数人倾向后者, 即 IL-13 在 NK T 细胞的毒性的基础上发挥作用. 上皮屏障的缺陷则是打开进而放大炎症瀑布的关键一步, 这一点作为引起 UC 的一种重要机制或者前提条件已经被很多学者接受. 这些让人们想起了在上世纪 60 到 80 年代的一些学者的观点: 认为 UC 与一些对肠上皮细胞有毒性作用的细胞有关系. 但是当时由于条件的限制, 人们没有找到更多的证据来证明这一点.

越来越多的证据表明 UC 的免疫学发病机制中细胞免疫占有重要的地位. 体外试验 T 细胞活化可以引起人类肠道类似的症状和表现. 在 UC 患者黏膜固有层内发现大量的 T 细胞, 其中主要是 CD4⁺T 细胞. 而代表体液免疫的 B 细胞在 UC 活动期、非活动期、对照组的黏膜固有层中的数量没有大的差异, 可能是因为 B 细胞在增生、分化、产生浆细胞过程中失去了表面标志. Rodrigue *et al* 的试验证明 B 细胞与 UC 相关, 可能是抗原抗体引起的免疫反应使肠黏膜或者其他部位产生损害. 国内外报道抗中性粒细胞抗体 (ANCA) 在 UC 的检出率较高, 认为其可以作为 UC 的一种血清学标志. 抗内皮细胞抗体 (AECA) 是血管壁免疫性和/或炎症性损伤的标志, 国外学者^[37]证明在 UC 中可以检出 AECA, 认为 AECA 可以和 ANCA 一样作为 UC 的一种血清学标志. 虽然仍存在争论, 但是说明了 B 细胞在 UC 中存在作用. IL-13 促进经过 CD40 或抗 CD40 激活的人扁桃体 B 细胞的 DNA 的合成, 引起细胞增生. 诱导 B 细胞表达 CD23, 并且上调 MHC-I 类抗原、SIgM 和 CD72 等

的表达, 诱导 B 细胞合成分泌 IgM、IgG4、IgE, 最终 IL-13 促进人 B 细胞增生分化和分泌免疫球蛋白^[10].

虽然 IL-13 在 UC 中的致炎作用的证据还不是很充分, 并且具体的作用机制还不是很明确, 如 IL-13 对 NK T 细胞的细胞毒作用的促进作用的真正机制. 但是 IL-13 在 UC 中的作用不能用抑制炎症一方面来代表.

3 展望

越来越多的证据提示 IL-13 与 UC 关系密切, 他在 UC 的发病机制中究竟是抑炎作用还是致炎作用引起了人们很大兴趣, 并且 IL-13 具体的作用机制尚不十分清楚, 如 IL-13 活化的信号传导过程, IL-13 在免疫网络中的中心调节作用也有待进一步阐明. 有理由相信, 随着对 IL-13 作用机制的深入探讨, 可以为阐明 UC 的发病机制及 UC 的临床治疗带来新的希望.

4 参考文献

- Farrell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:41-62
- Podolsky DK. Inflammation bowel disease. *N Engl Med* 2002;347:417-429
- Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002;8:567-573
- 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
- MacDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 2000;51:2-9
- Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol* 2003;21:421-456
- Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE, Blumberg RS, Strober W. Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity* 2002;17:629-638
- 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
- 戴胜兰, 白文元. 白介素 13 的生物学特性与肝纤维化. 国外医学内科学分册 2003;30:427-430
- Boulay JL, Paul WE. The interleukin-4-related lymphokines and their binding to hematopoietin receptors. *J Biol Chem* 1992;267:20525-20528
- McKenzie AN, Li X, Largaespada DA, Sato A, Kaneda A, Zurawski SM, Doyle EL, Milatovich A, Francke U, Copeland NG. Structure comparison and chromosomal localization of the human and mouse IL-13 genes. *J Immunol* 1993;150:5436-5444
- Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: An evolving web. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:677-690
- Kawakami K, Taguchi J, Murata T, Puri RK. The interleukin-13 receptor alpha2 chain: an essential component for binding and internalization but not for interleukin-13-induced signal transduction through the STAT6 pathway. *Blood* 2001;97:2673-2679
- Gauchat JF, Schlagenhauf E, Feng NP, Moser R, Yamage M, Jeannin P, Alouani S, Elson G, Notarangelo LD, Wells T, Eugster HP, Bonnefoy JY. A novel 4-kb interleukin-13 recep-

- tor alpha mRNA expressed in human B, T and endothelial cells encoding an alternate type-II interleukin-4/interleukin-13 receptor. *Eur J Immune* 1997;27:971-980
- 15 Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, de Waal Malefyt R, de Vries JE. Interleukin-13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3730-3736
- 16 Coste A, Dubourdeau M, Linas MD, Cassaing S, Lepert JC, Balard P, Chalmeton S, Bernad J, Orfila C, Seguela JP, Pipy B. PPAR γ promotes mannose receptor gene expression in murine macrophages and contributes to the induction of this receptor by IL-13. *Immunity* 2003;19:329-339
- 17 Ashwood P, Harvey R, Verjee T, Wolstencroft R, Thompson RP, Powell JJ. Functional interactions between mucosal IL-1, IL-ra and TGF-beta in ulcerative colitis. *Inflamm Res* 2004;53: 53-59
- 18 Kurtovic J, Segal I. Recent advances in biological therapy for inflammation bowel disease. *Trop Gastroenterol* 2004;25:9-14
- 19 Linehan JD, Kolios G, Valatas V, Robertson DA, Westwick J. Effect of corticosteroids on nitric oxide production in inflammatory bowel disease: are leukocytes the site of action? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G261-267
- 20 Menchen L, Colon AL, Madrigal JL, Beltran L, Botella S, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Menchen P, Cos E, Lorenzo P. Activity of inducible and neuronal nitric oxide synthases in colonic mucosa predicts progression of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1756-1764
- 21 Kolios G, Rooney N, Murphy CT, Robertson DA, Westwick J. Expression of inducible nitric oxide synthase activity in human colon epithelial cells: modulation by T lymphocyte derived cytokines. *Gut* 1998;43:56-63
- 22 周宇, 叶文桃, 麦海妍, 郭汉城, 王翠霞. 白介素 13 和一氧化氮在溃疡性结肠炎的作用及意义. *胃肠病学和肝病杂志* 2004;13: 319-321
- 23 Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Pettersson S, Conway S. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat Immunol* 2004;5:104-112
- 24 Bassaganya-Riera J, Reynolds K, Martino-Catt S, Cui Y, Hennighausen L, Gonzalez F, Rohrer J, Benninghoff AU, Hontecillas R. Activation of PPAR-gamma and delta by conjugated linoleic acid mediates protection from experimental inflammation bowel disease. *Gastroenterology* 2004;127:777-791
- 25 张燕, 欧阳钦, 陈岱云. PPAR- γ 在溃疡性结肠炎黏膜中的表达. *中华消化内镜杂志* 2002;19:81-83
- 26 Manna SK, Aggarwal BB. IL-13 suppresses TNF-induced activation of nuclear factor-kappa B, activation protein-1, and apoptosis. *J Immunol* 1998;161:2863-2872
- 27 Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003;124:521-536
- 28 Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CI, Gallegos T, Potter JJ, Bailey-Wilson JE, Silverberg MS, Duerr RH, Cho JH, Gregersen PK, Wu Y, Achkar JP, Dassopoulos T, Mezey E, Bayless TM, Novet FJ, Brant SR. Functional annotation of a novel NF- κ B1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 2004;13:35-45
- 29 Hollenbach E, Neumann M, Vieth M, Roessner A, Malfertheiner P, Naumann M. Inhibition of p38 MAP kinase- and RICK/NF-kappaB-signaling suppresses inflammatory bowel disease. *FASEB J* 2004;18:1550-1552
- 30 Tang HF, Chen XX, Ye HY, Ou BY. Expression of tumor necrosis factor-alpha and nuclear factor-kappa B in childhood ulcerative colitis. *Zhonghua Erke Zazhi* 2003;41:743-746
- 31 Wang QY, Chen CL, Wang JD, Lai ZS, Ma Q, Zhang YL. Expression of pro-inflammation cytokines and activation of nuclear factor kappaB in the intestinal mucosa of mice with ulcerative colitis. *Diyi Junyi Daxue Xuebao* 2003;23:1202-1205
- 32 Gan H, Ouyang Q, Jia D, Xia Q. Activation of nuclear factor-kappaB and its relationship with cytokine gene expression in colonic mucosa of ulcerative colitis patients. *Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih Chine J Internal Med* 2002;41:252-255
- 33 Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest* 2001;107:7-11
- 34 Mikami T, Yoshida T, Akino F, Motoori T, Yajima M, Okayasu I. Apoptosis regulation differs between ulcerative colitis-associated and sporadic colonic tumors. Association with survivin and bcl-2. *Am J Clin Pathol* 2003;119:723-730
- 35 Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. T cell apoptosis and inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:1556-1558
- 36 Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammation bowel disease. *Nature Reviews* 2003;3:521-533
- 37 Aldebert D, Notteghem B, Reumaux D, Lassalle P, Lion G, Desreumaux P, Duthilleul P, Colombel JF. Anti-endothelial cell antibodies in sera from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:867-870