

Typl-HGF对TNBS诱发的大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用

刘登瑞, 高明太, 哈小琴, 吕同德, 惠玲, 唐瑜, 昌业伟

■背景资料

溃疡性结肠炎黏膜损伤无法修复的原因还未阐明, 至今无特异性的治疗方法, 造成该疾病病程迁延、无法治愈。氨基水杨酸类药物及皮质类固醇激素是目前治疗溃疡性结肠炎的主要方法, 这些非特异性抗炎和免疫抑制药物, 只能暂时的控制和缓解症状, 不能从根本上治愈该病, 长期应用不良反应增多, 停药后容易复发, 部分激素耐药或抵抗的难治性患者效果更不理想, 因此, 必须寻找更加特异的治疗方法。

刘登瑞, 高明太, 兰州大学第一医院小儿外科 甘肃省兰州市 730000

哈小琴, 吕同德, 惠玲, 唐瑜, 昌业伟, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院实验中心 甘肃省兰州市 730050

刘登瑞, 在读硕士, 主要从事肠道疾病的研究。

甘肃省科技支撑计划资助项目, No. 200701

博士后基金资助项目, No. 20060390192

作者贡献分布: 此课题由哈小琴, 高明太及刘登瑞设计; 研究过程由刘登瑞及哈小琴操作完成; 研究所用试剂及分析工具由哈小琴, 吕同德, 惠玲, 唐瑜及昌业伟提供; 数据分析由刘登瑞, 哈小琴及高明太完成; 本论文写作由刘登瑞, 哈小琴及高明太完成。

通讯作者: 哈小琴, 730050, 甘肃兰州市, 中国人民解放军兰州军区总医院医学实验中心, haxq@yahoo.com

电话: 0931-8975971

收稿日期: 2007-12-01 修回日期: 2008-03-29

Gene therapy of hepatocyte growth factor mediated by attenuated *salmonella typhimurium* for TNBS-induced ulcerative colitis in rats

Deng-Rui Liu, Ming-Tai Gao, Xiao-Qin Ha, Tong-De Lv, Ling Hui, Yu Tang, Ye-Wei Chang

Deng-Rui Liu, Ming-Tai Gao, Department of Pediatric Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Xiao-Qin Ha, Tong-De Lv, Ling Hui, Yu Tang, Ye-Wei Chang, Medical Experimental Center, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Supported by: the Science and Technology Supporting Projects of Gansu Province, No. 200701; and the Postdoctoral Foundation, No. 20060390192

Correspondence to: Xiao-Qin Ha, Medical Experimental Center, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. haxq@yahoo.com

Received: 2007-12-01 Revised: 2008-03-29

Abstract

AIM: To explore the therapeutic efficacy of attenuated *salmonella typhimurium* carrying human hepatocyte growth factor (Typl-HGF) gene in rats with ulcerative colitis (UC) induced by 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS).

METHODS: Forty ulcerative colitis model rats were induced by TNBS enema, and then randomly divided into 4 groups ($n = 10$): simple attenuated *salmonella typhimurium* (Ty) control group, Typl-HGF group, attenuated *salmonella*

typhimurium carrying green fluorescent protein (Typl-GFP) gene group and model control group. Another 10 rats were intrarectally administered with normal saline, serving as normal control group. After 3-6 times of treatment, the colons were removed and scored by appearance, and then the specimens were subjected to HE staining for histological observation and scoring. The expression of target gene in colon tissues was observed under fluorescence microscope.

RESULTS: The weights of rats treated 3 times with Typl-HGF had a little increase, but those of rats treated 6 times with Typl-HGF showed a significant increase (9.75 ± 2.07 g) ($P < 0.05$). The common symptoms of colitis were not obviously ameliorated in Ty group and model control group. Grossly, mucosal hyperemia and thickening of colonic wall were evidently ameliorated, and the colon appearance scores of rats treated with Typl-HGF 3 or 6 times were significantly lower than those of rats in Ty group and model control group (2.20 ± 0.90 vs 5.10 ± 1.70 , 5.30 ± 1.30 ; 1.70 ± 1.10 vs 4.00 ± 1.50 , 4.30 ± 1.20 ; all $P < 0.01$); there was a significant difference between rats treated with Typl-HGF 3 and 6 times ($P < 0.05$). Histopathologically, in Typl-HGF-treated 3-time group, the score was not significantly different from that in Ty group or model control group, but the score in Typl-HGF-treated 6-time group was significantly higher than that in model control group (1.60 ± 0.30 vs 3.50 ± 0.70 , $P < 0.05$). GFP expression was observed in colon tissues after intragastric administration of Typl-GFP.

CONCLUSION: Typl-HGF can dramatically ameliorate mucosal inflammation and symptoms of TNBS-induced colitis as well as promote the repair of mucosal damage and ulcer in rats.

Key Words: Ulcerative colitis; Attenuated *salmonella typhimurium*; Hepatocyte growth factor gene

Liu DR, Gao MT, Ha XQ, Lv TD, Hui L, Tang Y, Chang YW. Gene therapy of hepatocyte growth factor mediated by attenuated *salmonella typhimurium* for TNBS-induced ulcerative colitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(11): 1162-1167

■同行评议者

张晓岚, 教授, 河北医科大学第二医院消化内科

摘要

目的: 评价携带肝细胞生长因子基因的减毒沙门氏菌(Typl-HGF)对TNBS诱发大鼠溃疡性结肠炎模型的治疗效果。

方法: 40只Wistar大鼠经TNBS灌肠诱发溃疡性结肠炎模型, 并随机分为减毒沙门氏菌株(Ty)治疗组、Typl-HGF治疗组、携带绿色荧光蛋白基因的减毒沙门氏菌株(Typl-GFP)观察组和模型对照组4组, 每组10只; 另设生理盐水灌肠正常对照组10只。3次和6次ig 1 wk后, 分别观察各组大鼠的一般情况、结肠大体观及评分、结肠组织学变化及评分和目的基因表达。

结果: Typl-HGF治疗组3次ig后体质量略有增加, 但差异无统计学意义; 6次Typl-HGF治疗后动物体质量较模型对照组平均增加 9.75 ± 2.07 g, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Ty治疗组与模型对照组大鼠症状均无明显缓解。3次和6次Typl-HGF治疗组结肠大体标本积分明显低于同期Ty治疗组和模型对照组(2.20 ± 0.90 vs 5.10 ± 1.70 , 5.30 ± 1.30 ; 1.70 ± 1.10 vs 4.00 ± 1.50 , 4.30 ± 1.20 , 均 $P < 0.01$), 且3次和6次Typl-HGF ig治疗相比较有统计学意义($P < 0.05$)。3次ig后Typl-HGF治疗组组织学评分与Ty治疗组和模型对照组无明显差别; 6次Typl-HGF治疗后组织学评分与同期模型组标本积分相比, 二者之间差异有统计学意义(1.60 ± 0.30 vs 3.50 ± 0.70 , $P < 0.05$)。Typl-GFP ig后在结肠组织可见GFP强表达。

结论: Typl-HGF能明显减轻TNBS诱发溃疡性结肠炎模型大鼠的症状及炎症, 对已形成的黏膜损伤及溃疡有促修复作用。

关键词: 溃疡性结肠炎; 减毒沙门氏菌; 肝细胞生长因子基因

刘登瑞, 高明太, 哈小琴, 吕同德, 惠玲, 唐瑜, 昌业伟. Typl-HGF对TNBS诱发的大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用. 世界华人消化杂志 2008; 16(11): 1162-1167
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1162.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性进展性疾病, 是世界卫生组织公认的临床难治性疾病, 也是结肠肿瘤发生的主要危险因素之一, 其发病率近年来呈逐年增高趋势。UC的病因和机制至今尚未明确, 主要与感染、遗传因素、免疫因素及精神因素有关^[1]。病变主要表现为炎症

和溃疡。此病确诊后一般采用综合性治疗措施, 但目前现有的各种疗法不能改变UC的自然病程, 致使病情迁延, 难以根治, 患者长期痛苦, 甚至出现大量便血、肠狭窄、肠穿孔、中毒性肠扩张和结肠癌等严重并发症。因此探索一种毒副作用小而有效的治疗新方法十分必要。

近年来研究表明生长因子在细胞的增殖、运动、损伤修复、溃疡愈合及免疫调节等方面起重要作用。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是一多功能生长因子, 可促进肠上皮细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 加快结肠上皮重建^[2-3], 减轻炎症细胞浸润, 减轻症状及黏膜损伤, 促进局部血管形成, 加快肠道黏膜损伤愈合^[4-5]。HGF被证明还具有免疫调节作用, 对自身免疫性疾病具有治疗潜能^[6-7], 可抑制瘢痕形成^[8]。这提示应用外源性HGF可能抑制胶原的合成和沉积, 减少愈合后的溃疡瘢痕, 从而可能阻止UC并发症的发生。

本研究旨在利用HGF的多功能结合减毒沙门氏菌作为基因传递载体的优势及对肠黏膜组织强嗜性的特性, 拟将HGF基因的真核表达载体转入减毒的沙门氏菌中, 制备成一种基因治疗药物, 为UC的治疗探索一条切实、可行、有效的治疗方法。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级Wistar大鼠50只, 体质量220-250 g, 雌雄各半, 由中国人民解放军兰州军区兰州总医院动物中心提供。三硝基苯磺酸(2, 4, 6-trinitrobenzene sulphonic acid, TNBS)为Sigma公司产品, 乙醇(安徽安特集团, 分析纯), 卡那霉素(Amresco), 酵母提取物由北京索莱宝科技有限公司提供, 胰蛋白胨(Oxoid)为Sigma公司产品, NaHCO_3 (分析纯)购自北京化学试剂公司。减毒沙门氏菌株(Ty)、携带绿色荧光蛋白基因的减毒沙门氏菌株(Typl-GFP)、携带人肝细胞生长因子基因的减毒沙门氏菌株(Typl-HGF)均由本实验中心提供。

1.2 方法

1.2.1 造模: 所有大鼠实验前禁食不禁水48 h, 随机取40只, 实验开始大鼠吸入乙醚麻醉, 仰卧位, 将一根聚乙烯管(直径约2 mm)经肛门插入肠道, 深度8 cm, 将30 mg(150 mg/kg)TNBS与500 mL/L乙醇等体积溶液注入肠道, 保持肛门高位5 min, 防止液体流出, 余10只大鼠以等量生理盐水取代TNBS灌肠液灌肠, 其余过程均相同。

■ 研发前沿

UC是一种以黏膜和黏膜下层浸润为主, 特发于大肠的非特异性炎症慢性肠病。结肠黏膜炎症持续活动以及黏膜修复功能失调, 是造成UC治疗困难的主要原因。

■相关报道

研究表明,肝细胞生长因子(HGF)是一多功能生长因子,可促进肠上皮细胞增殖,抑制细胞凋亡,加快结肠上皮重建,减轻炎症细胞浸润,减轻症状及黏膜损伤,促进局部血管形成,加快肠道黏膜损伤愈合。HGF被证明还具有免疫调节作用,对自身免疫性疾病具有治疗潜能,且可抑制瘢痕形成。

1.2.2 分组及治疗:将TNBS灌肠的40只大鼠随机分为4组:Ty治疗组、Typl-HGF治疗组、Typl-GFP观察组和模型对照组($n = 10$)。灌肠后d 3开始ig治疗,隔日一次,每只0.5 mL菌液。将Ty、Typl-HGF、Typl-GFP菌液分别接种于含卡那霉素的LB培养基中振荡过夜,9 h后收集菌体,PBS洗涤后,用100 g/L NaHCO_3 溶液悬浮,调整细菌数为 2×10^{11} cfu/L,立即ig。模型对照组和正常对照组给予同体积100 g/L NaHCO_3 。每日观察大鼠的精神、进食、活动、体质量、大便数量及大便的性状改变等。

1.2.3 结肠组织目的蛋白的表达:取Typl-GFP ig组大鼠结肠组织一部分,沿结肠横轴剪开,冷生理盐水冲洗干净,将其制作冰冻切片,用荧光显微镜观察目的蛋白的表达。

1.2.4 肠标本积分:取各组大鼠肛门至盲肠段结肠(约8 cm)沿肠结膜纵轴剪开,冷生理盐水冲洗干净,观察黏膜损伤并按Wallace *et al*^[9]报道的评分标准评分。大致正常:0分;无溃疡,局部充血:1分;可见溃疡,但无充血:2分;仅1处溃疡和炎症:3分;2处或更多处的溃疡和炎症:4分;溃疡长于2 cm:5分;大于2 cm的溃疡,每增加1 cm多计1分:6-10分。

1.2.5 肠道组织学观察及评分:参照文献[10],取肠组织一部分以40 g/L甲醛固定,石蜡包埋,HE染色后光学显微镜下观察组织病理改变,并对结肠组织学损伤进行评分:无明显炎症:0分;少量淋巴细胞浸润($\leq 10\%$ 高倍视野),并无结构的改变:1分;中量淋巴细胞浸润($10\%-25\%$ 高倍视野),隐窝变长,肠壁增厚,但未透过黏膜层,无溃疡形成:2分;明显淋巴细胞浸润($25\%-50\%$ 高倍视野),血管密度增加,肠壁增厚,透过黏膜层:3分;大量淋巴细胞浸润($\geq 50\%$ 高倍视野),血管密度增加,隐窝变长并扭曲,肠壁全层增厚,可见溃疡形成:4分。

统计学处理 实验数据用mean \pm SD表示,用SPSS11.5统计软件进行方差齐性检验后用 t 检验进行统计学处理。

2 结果

2.1 模型观察 TNBS灌肠3 d后,大部分大鼠出现稀便,甚至稀水、脓血,肛门周围潮湿、污秽,精神萎靡,活动倦怠。造模1 wk后随机取2只大鼠处死,取其部分结肠,病理分析示:黏膜糜烂,黏膜层可见炎性渗出坏死物,各层均见炎性细胞浸润。2 wk后取2只大鼠结肠病理分析示:黏膜脱

落,溃疡明显;3 wk后大部分大鼠可见稀便或黏液便、精神萎靡等症状。模型大鼠结肠病理分析示:仍有明显溃疡,腺体及肠壁各层可见大量急、慢性炎性细胞,镜下可见血管增生、炎性肉芽肿及淋巴滤泡结构,表明造模成功。

2.2 一般情况 TNBS灌肠后,模型组平均3-5 d出现典型症状,如大便不成形、腹泻、便血和体质量下降等,正常对照组则体质量增加。Typl-HGF治疗组大鼠3次ig后症状稍缓解,体质量略有增加,较模型对照组平均增加 5.31 ± 1.13 g,但差异无统计学意义($P > 0.05$);Typl-HGF治疗6次后动物黏液脓血便、粪便稀等溃疡性结肠炎常见症状均明显好转,精神萎靡减轻,无便中带血,体质量较模型对照组平均增加 9.75 ± 2.07 g,差异有统计学意义($P < 0.05$),经6次治疗后,模型对照组和Ty治疗组症状无明显缓解。

2.3 结肠组织目的蛋白的表达 Typl-GFP ig 3次和6次后1 wk分别取结肠做冰冻切片,在荧光显微镜下均可观察到GFP强表达(图1)。

2.4 结肠组织大体形态和组织学观察

2.4.1 大体形态改变:正常对照组大鼠肠管黏膜皱襞纹理清晰,未见糜烂及溃疡(图2A);模型对照组及Ty治疗组大鼠肠管变粗,肠壁部分甚至膨胀巨大变薄,肠壁外周黏连严重,肠管黏膜坏死组织、溃疡及糜烂面的上面有黑黄色膜状物附着,其附近黏膜充血、水肿明显(图2B-E);Ty治疗组大鼠肠壁与正常大鼠接近,尤其是6次ig治疗后(图2F-G)。结肠病变主要集中在远端结肠,Typl-HGF治疗组3次ig后大体标本积分为 2.20 ± 0.90 ,明显低于同期Ty治疗组(5.10 ± 1.70)和模型对照组(5.30 ± 1.30 , $P < 0.01$);Typl-HGF治疗组6次ig后大体标本积分为 1.70 ± 1.10 ,明显低于同期Ty治疗组(4.00 ± 1.50)和模型组(4.30 ± 1.20 , $P < 0.01$),Typl-HGF治疗组3次和6次ig相比较差异有统计学意义($P < 0.05$);Ty治疗组3次和6次ig后与模型对照组相比无明显改变。

2.4.2 组织学变化:光镜下观察大鼠结肠组织可见,正常对照组黏膜、腺体结构清晰,黏膜下血管丰富(图3A);模型对照组黏膜糜烂、剥脱程度较重,溃疡数量多,溃疡面大,黏膜及黏膜下层有大量炎性细胞浸润,腺体破坏,组织坏死,未见明显增生现象(图3B);Ty治疗组与模型对照组相比无明显差别(图3C);Typl-HGF治疗组结肠黏膜炎症充血、水肿、炎性细胞浸润程度减轻,溃疡面明显缩小或完全愈合,肠腺增生,溃疡底

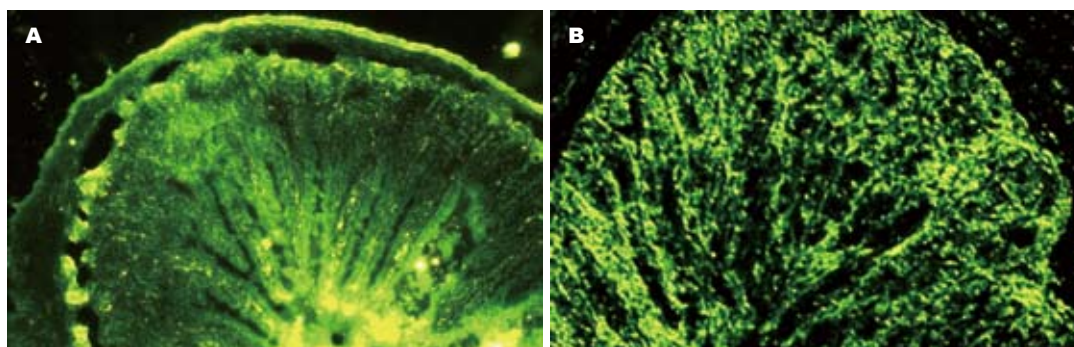


图1 结肠组织GFP的表达($\times 40$). A: Typl-GFP ig 3次后1 wk; B: Typl-GFP ig 6次后1 wk.

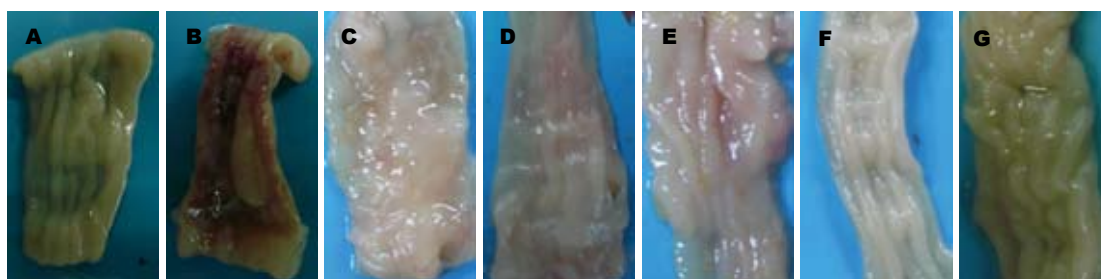


图2 各组大鼠结肠大体形态. A: 正常对照组; B: 3次ig后1 wk模型对照组; C: 6次ig后1 wk模型对照组; D: 3次ig后Ty治疗组; E: 6次ig后Ty治疗组; F: 3次ig后Typl-HGF治疗组; G: 6次ig后Typl-HGF治疗组.

部可见黏膜下层有新生肉芽组织增生, 毛细血管增生明显(图3D). 各组组织学评分见表1, Typl-HGF治疗6次后肠组织病理检查较模型组明显好转, 组织评分明显低于同期Ty治疗组和模型对照组($P<0.05$), 经6次治疗后Ty治疗组和模型对照组无明显差别($P>0.05$).

3 讨论

UC是一种以黏膜和黏膜下层浸润为主, 特发于大肠的非特异性炎症性慢性肠病. 结肠黏膜炎症持续活动以及黏膜修复功能失调, 是造成UC治疗困难的主要原因. 目前对于UC的治疗, 临床上用得较广泛的是抗炎剂、皮质类固醇类、免疫抑制剂以及抗菌素、局部麻醉剂、尼古丁、肝素等. 这些药物起效快, 短期疗效肯定, 但长期疗效不佳, 副作用明显. 所以探索一种毒副作用小而有效的治疗新方法十分必要.

近年来研究表明生长因子在细胞的增殖、运动、损伤修复、细胞外基质形成、血管形成、溃疡愈合及免疫调节等方面起重要作用. 已有研究表明, 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)在溃疡病发病、治疗和抗复发方面均有一定意义, 国外已有基因重组的用于治疗溃疡病和烧伤的EGF制剂, 是一个有希望的新型黏膜保护剂^[11]. 研究表明HGF: (1)可促进肠上

表1 各组结肠组织学评分 (mean \pm SD)

| 分组 | I | II |
|-----------|-----------------|------------------------------|
| 正常对照组 | 0 | 0 |
| 模型对照组 | 4.63 \pm 0.98 | 3.50 \pm 0.76 |
| Ty治疗组 | 4.13 \pm 0.52 | 3.24 \pm 0.41 |
| Typl-HGF组 | 3.87 \pm 0.76 | 1.60 \pm 0.33 ^a |

^a $P<0.05$ vs Ty治疗组, 模型对照组.

皮细胞增殖, 减轻炎症细胞浸润, 促进肠道黏膜损伤愈合^[4-5]; (2)HGF有强的促血管形成的功能, 局部应用HGF可促进结肠局部血液供应, 减少氧自由基的产生, 从而减轻黏膜损伤, 促进损伤黏膜修复^[12]; (3)HGF具有免疫调节作用, 通过诱导Th2细胞分泌细胞因子、抑制树突状细胞功能等来治疗自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮、移植排斥反应、自身免疫性心肌炎等^[13-14], 而UC病因中免疫系统异常是造成炎症和组织损伤的内在因素, 也认为是一种自身免疫性疾病^[15]; (4)我们以往的研究已证明HGF可抑制组织修复过程中瘢痕的形成, 从而HGF可能阻止UC迁延过程中某些并发症的发生, 鉴于HGF以上优势, 本研究中我们选用HGF用于治疗UC. 另外由于直接应用HGF蛋白存在一些缺陷, 所以本研究我们利用Ty作为基因传递载体的优势及对

■创新盘点

本研究利用减毒沙门氏菌作为基因传递载体的优势及对肠黏膜组织强嗜性的特性, 将HGF基因的真核表达载体转入减毒的沙门氏菌中, 制备成一种以减毒的沙门氏菌为细胞载体的基因治疗药物(Typl-HGF), 用于UC的治疗从而可能阻止UC并发症的发生.

■应用要点

Typl-HGF在治疗溃疡性结肠炎过程中,发挥多重功效,从而达到有效治疗的作用。

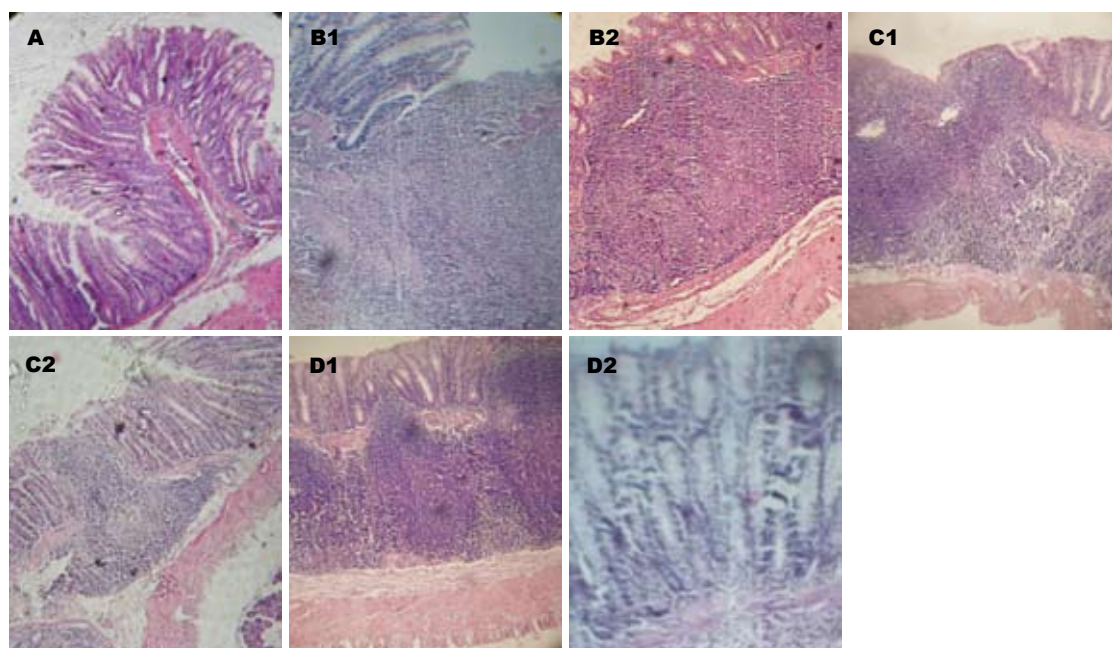


图3 大鼠结肠组织病理观察. A: 正常对照组; B1: 模型对照组3次ig后1 wk; B2: 6次ig后1 wk; C1: Ty治疗组3次ig后1 wk; C2: Ty治疗组6次ig后1 wk; D1: Typl-HGF治疗组3次ig后1 wk; D2: Typl-HGF治疗组6次ig后1 wk.

肠黏膜组织嗜嗜性的特性,将HGF基因的真核表达载体转入Ty中,制备成一种以Ty为细胞载体的基因治疗药物(Typl-HGF),用于UC的治疗。

本实验采用TNBS加乙醇灌肠造成大鼠UC模型,该模型持续时间较长(8 wk),体现急性炎症向慢性转化的动态过程并伴以溃疡形成,在组织学变化上与人类UC有一定的相似。实验发现Typl-HGF ig对TNBS+乙醇法模型有较好的治疗作用,大鼠症状减轻及黏膜损伤的修复,表现为体质量增加、减轻腹泻、血便、体质量下降等症状,镜下溃疡面积缩小,炎性细胞浸润显著减少,病变深度明显减轻,这与Mukoyama *et al*^[16]研究的HGF能降低结肠的黏膜损伤和增加体质量一致。

同时,我们的研究还发现,HGF对UC大鼠免疫功能也有影响。UC模型外周循环CD4⁺/CD8⁺T比值上升,说明全身及局部免疫反应处于亢进状态。予以Typl-HGF隔日6次治疗后CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺T均明显低于模型对照组表明此时机体免疫耐受逐步修复。免疫复合物与补体的活化与溃疡性结肠炎的活动性密切相关,由IgG抗体形成的免疫复合物,均可与细胞表面相应受体结合,从而使这些细胞活化,在溃疡性结肠炎病变中起到了损伤性的作用,我们研究发现Typl-HGF能明显降低IgG1的产生,从而降低免疫复合物的形成。我们初步认为Ty携带肝细胞生长

因子基因能抑制T细胞的增殖和免疫球蛋白尤其是CD4⁺T细胞的增殖,可能代表一种新的策略用于治疗自身免疫性疾病。可见Typl-HGF在治疗溃疡性结肠炎过程中,发挥多重功效,从而达到有效治疗的作用。

4 参考文献

- McGilligan VE, Wallace JM, Heavey PM, Ridley DL, Rowland IR. Hypothesis about mechanisms through which nicotine might exert its effect on the interdependence of inflammation and gut barrier function in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 108-115
- Murai R, Kanbe T, Mukoyama T, Shimomura T, Hashiguchi K, Yoshida Y, Tsuchiya H, Hoshikawa Y, Kurimasa A, Shiota G. Effect of rectal administration of rebamipide on dextran sulfate sodium-induced colitis: role of hepatocyte growth factor. *Inflamm Res* 2007; 56: 240-245
- Nanakin A, Fukui H, Fujii S, Sekikawa A, Kanda N, Hisatsune H, Seno H, Konda Y, Fujimori T, Chiba T. Expression of the REG IV gene in ulcerative colitis. *Lab Invest* 2007; 87: 304-314
- Kanbe T, Murai R, Mukoyama T, Murawaki Y, Hashiguchi K, Yoshida Y, Tsuchiya H, Kurimasa A, Harada K, Yashima K, Nishimuki E, Shabana N, Kishimoto Y, Kojyo H, Miura K, Murawaki Y, Kawasaki H, Shiota G. Naked gene therapy of hepatocyte growth factor for dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345: 1517-1525
- Tahara Y, Ido A, Yamamoto S, Miyata Y, Uto H, Hori T, Hayashi K, Tsubouchi H. Hepatocyte growth factor facilitates colonic mucosal repair in experimental ulcerative colitis in rats. *J Pharmacol*

- Exp Ther* 2003; 307: 146-151
- 6 Okunishi K, Dohi M, Fujio K, Nakagome K, Tabata Y, Okasora T, Seki M, Shibuya M, Imamura M, Harada H, Tanaka R, Yamamoto K. Hepatocyte growth factor significantly suppresses collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* 2007; 179: 5504-5513
- 7 Kuroiwa T, Iwasaki T, Imado T, Sekiguchi M, Fujimoto J, Sano H. Hepatocyte growth factor prevents lupus nephritis in a murine lupus model of chronic graft-versus-host disease. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R123
- 8 Ha XQ, Yuan B, Li YM, Lao MF, Wu ZZ. Gene therapy for pathological scar with hepatocyte growth factor mediated by recombinant adenovirus vector. *Science in China* 2003; 46: 320-327
- 9 Wallace JL, Keenan CM. An orally active inhibitor of leukotriene synthesis accelerates healing in a rat model of colitis. *Am J Physiol* 1990; 258: G527-G534
- 10 Kroemer G, Martin SJ. Caspase-independent cell death. *Nat Med* 2005; 11: 725-730
- 11 Sinha A, Nightingale J, West KP, Berlanga-Acosta J, Playford RJ. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 350-357
- 12 Kuenzler KA, Pearson PY, Schwartz MZ. Hepatocyte growth factor pretreatment reduces apoptosis and mucosal damage after intestinal ischemia-reperfusion. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1093-1097; discussion 1093-1097
- 13 Okunishi K, Dohi M, Nakagome K, Tanaka R, Mizuno S, Matsumoto K, Miyazaki J, Nakamura T, Yamamoto K. A novel role of hepatocyte growth factor as an immune regulator through suppressing dendritic cell function. *J Immunol* 2005; 175: 4745-4753
- 14 Skibinski G. The role of hepatocyte growth factor/c-met interactions in the immune system. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2003; 51: 277-282
- 15 Bian L, Guo ZK, Ai HS. Hepatocyte growth factor and its immunoregulatory activity-review. *Zhongguo Shiyao Xueyexue Zazhi* 2007; 15: 441-444
- 16 Mukoyama T, Kanbe T, Murai R, Murawaki Y, Shimomura T, Hashiguchi K, Saeki T, Ichiba M, Yoshida Y, Tanabe N, Kurimasa A, Harada K, Yashima K, Hisatome I, Ito H, Murawaki Y, Shiota G. Therapeutic effect of adenoviral-mediated hepatocyte growth factor gene administration on TNBS-induced colitis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 1217-1224

■同行评价

本研究实验对照设计合理, 统计方法恰当, 讨论条理分明, 研究内容具有较大的理论意义。

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

●消息●

第二十次全国中西医结合消化学术会议征文通知

本刊讯 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2008-11在上海市召开第二十次全国中西医结合消化系统疾病学术会议, 并同时举办全国中西医结合消化疾病(重点为肝病、内镜与胃癌)新技术新理论继续教育学习班。学习班招收对象: 中西医结合、中医或西医的消化专业医师、科研人员、研究生等。参加学习班者授予国家级1类继续教育学分; 大会论文报告者另授继续教育学分6分。

1 征稿内容

消化内镜技术及其中西医结合临床应用; 脂肪肝、慢性肝炎与肝硬化等常见肝病的中西医结合基础与临床研究; 消化道肿瘤中西医结合诊疗; 脾胃学说及其临床应用; 其他消化系统疾病(包括食管、胃、肝、胆、胰腺等疾病)的基础研究、临床研究与实践等。

2 征稿要求

请注明作者姓名、单位、详细通讯地址、邮编。稿件请附800字论文摘要, 尽可能以电子信件的形式将稿件传送, 截稿日期: 2008-09-30。

3 联系方式

刘成海, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号上海中医药大学附属曙光医院肝病所, 传真: 021-51324445或51328500, shxhhy2008@yahoo.cn或czs.xiaohua@163.com