

炎症性肠病与肠黏膜免疫调节细胞

刘丽娜, 梁丽娜

刘丽娜, 梁丽娜, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116011

通讯作者: 刘丽娜, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院消化内科. liulina_dl@sohu.com

电话: 0411-83635963-2171

收稿日期: 2008-07-19 修回日期: 2008-08-31

接受日期: 2008-09-01 在线出版日期: 2008-10-08

Relationship between inflammatory bowel disease and immuno-regulatory cells in intestinal mucosa

Li-Na Liu, Li-Na Liang

Li-Na Liu, Li-Na Liang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalin 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Li-Na Liu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalin 116011, Liaoning Province, China. liulina_dl@sohu.com

Received: 2008-07-19 Revised: 2008-08-31

Accepted: 2008-09-01 Published online: 2008-10-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Although the precise etiopathogenesis of IBD remains unclear, dysfunctions of the immune system has been seen as an important factor. Participation of immuno-regulatory cells and multiple cytokines in immunoreactions and inflammatory process has nowadays become one of the hot spots in research into the immunopathogenesis of IBD. This paper reviewed the function of immuno-regulatory cells in IBD.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Immunoregulatory cells; Cytokines

Liu LN, Liang LN. Relationship between inflammatory bowel disease and immuno-regulatory cells in intestinal mucosa. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(28): 3181-3186

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 其病因和发病机制尚未完全明确, 免疫功能紊乱被认为是一重要因素, 肠黏膜免疫调节细胞和多种细胞因子参与免疫反应和炎症过程, 是当前关于IBD免疫发病机制的研究热点之一. 本文仅作一简要综述.

关键词: 炎症性肠病; 免疫调节细胞; 细胞因子

刘丽娜, 梁丽娜. 炎症性肠病与肠黏膜免疫调节细胞. 世界华人消化杂志 2008; 16(28): 3181-3186

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3181.asp>

0 引言

近年来, 随着细胞学和分子生物学技术的应用, 对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制探讨日渐深入, 研究表明IBD是遗传、环境和黏膜免疫三方面因素作用的结果, 其中免疫功能紊乱是IBD发病的关键因素之一, 而肠黏膜免疫调节细胞贯穿免疫全过程. 本文就免疫调节细胞功能在IBD中的作用作一简述.

1 T细胞与IBD

1.1 Th1/Th2细胞 胃肠道T淋巴细胞分布于上皮层、固有层、黏膜集合或散在的淋巴滤泡及肠系膜淋巴结内. 根据其在发育过程中细胞表面分化的抗原不同, 较早将其分为CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞亚群; 根据功能差异CD4⁺ T细胞又分为辅助性T细胞(Th细胞)和抑制性T细胞(Ts细胞). Th细胞主要表现为增强免疫反应, Ts细胞则相反.

1986年Mosmann *et al*^[1]首先根据CD4⁺ T细胞分泌细胞因子和生物功能的不同, 将Th细胞分为Th1和Th2两大类. Th1细胞以表达IL-12和IFN- γ 为主, 介导细胞免疫; Th2细胞以表达IL-4、IL-5、IL-10为主, 介导体液免疫反应. Th1和Th2细胞之间相互作用调节着机体免疫平衡, 维持机体内环境的相对稳定. Th1/Th2亚群的免疫失衡与自身免疫性疾病、多种炎症疾病有关, 不少研究报道Th1/Th2亚群失衡可能是IBD的重要发病机制之一.

■背景资料

近年来, 随着细胞学和分子生物学技术的应用, 对炎症性肠病(IBD)发病机制探讨日渐深入, 研究表明IBD是遗传、环境和黏膜免疫三方面因素作用的结果, 其中免疫功能紊乱是IBD发病的关键因素之一, 而肠黏膜免疫调节细胞贯穿免疫全过程.

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建省立医院消化研究室; 任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科

■研究前沿

免疫调节细胞及相关细胞因子在IBD的发病机制中的作用尚不十分清楚,但各种免疫调节细胞及相关细胞因子间相互作用,形成一个不可分割的网络,共同促进了IBD的形成和发展。

研究发现, IL-12(p35-p40)和IL-4是两个分别控制着Th1和Th2极化的中枢性细胞因子. 这两种细胞因子诱导各自T细胞亚群的产生,同时抑制相反亚群的产生. 克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者肠道黏膜组织中IL-12和IFN- γ 的表达明显增高, IL-12受体亚型也有较高表达, 而IL-4、IL-5未见增高. 分离并培养IBD患者的肠黏膜固有层单个核细胞, 以IL-12和抗人CD3 mAb刺激, 发现IL-12可显著诱导T细胞的激活并产生大量的促炎症细胞因子^[2]. 也有研究表明IL-12可诱导T细胞和NK细胞分泌IFN- γ , 通过STAT4(signal transducer and activator of transcription 4)途径来诱导Th1反应. 删除IL-12p40或IL-12Rb2的小鼠模型则不能诱导Th1应答^[3]. 因此认为CD是由IL-12启动, T淋巴细胞分化为Th1细胞介导的炎症反应. 新近Holland *et al*^[4]研究发现儿童CD患者发病早期血浆Th1细胞因子水平较正常对照组低, 与其他临床相关参数具有正相关性, 同时观察到Th1细胞因子表达水平具有年龄依赖的相关性, 分析CD的发病机制可能在不同人群有所不同. 关于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)目前尚不十分清楚, 但UC患者体内通常可产生多种自身抗体且抗体多为IgG1和IgG4型. van der Veen^[5]报道UC患者的肠黏膜IL-5、IL-13显著升高, 后续的研究发现IL-13与IL-4共用一个受体^[6], 二者在结构和功能有许多共同之处, 在肠道炎症反应中具有重要作用. IL-4是通过STAT6途径上调GATA3的表达, 促进黏膜T细胞分泌Th2细胞因子, 而删除了IL-4及其受体的鼠模型则不能诱导Th2应答^[3], 故UC可能与Th2细胞反应关系密切. 但近期Pang *et al*^[7]发现UC患者的外周血和肠黏膜IL-12/STAT4水平升高, 这是第1次在我国UC患者的肠黏膜组织中发现IL-12/STAT4升高, 可能在某种程度上, UC和CD在肠黏膜炎症方面有部分共同的致病机制. Th1/Th2失衡在IBD的发病机制中具有重要作用, 调节Th1/Th2失衡将成为治疗的一个新思路.

1.2 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg) 目前还发现一类有别于Th1/Th2的特殊细胞, 具有调节功能的T细胞群体-Treg, 根据表面标志物、分泌的细胞因子及作用机制的不同, 可分为不同的亚型. 目前对这类细胞研究较多的一类亚型是CD4⁺CD25⁺ Treg细胞, 可从人的胸腺和外周血中分离到, 其主要作用是抑制自身反应性T细胞以维持自身免疫平衡. 如果CD4⁺CD25⁺ Treg细胞数量减少、功能异常或抑制功能受损, 均

可导致肠黏膜损伤, 从而诱发IBD的发生. Maul *et al*^[8]报道, 应用流式细胞术和RT-PCR法检测分析IBD患者外周血中CD4⁺CD25⁺ Treg和Foxp3的表达水平, 结果发现, IBD患者体内Treg细胞和Foxp3的表达水平明显低于正常对照组, 并且活动期低于缓解期. 目前多数学者^[9]的研究证实了这一观点, 认为CD4⁺CD25⁺ Treg细胞数量的减少或功能异常可能是导致IBD发病的主要因素, CD4⁺CD25⁺ Treg细胞通过分泌产生抗炎细胞因子IL-10和TGF- β 发挥其免疫抑制效. 但也有相反报道, Muratov *et al*^[10]研究发现伴随着肠黏膜Foxp3⁺数目的减少, IBD患者的临床症状也有所改善.

CD4⁺CD25⁺ Treg淋巴细胞免疫调节作用机制目前可能为: (1)转录因子: Foxp3属于Foxhead家族成员的转录因子, 是CD4⁺CD25⁺ Treg细胞相对特异性的标志物, 表达于CD4⁺CD25⁺ Treg细胞, 介导CD4⁺CD25⁺ Treg细胞在胸腺发育、外周表达和功能维持^[11]. Yu *et al*^[12]研究发现肠系膜淋巴结CD4⁺CD25⁺ Treg细胞表达Foxp3 mRNA和蛋白, 抑制自体肠系膜淋巴结CD4⁺CD25⁺ T细胞增殖, 因此, Foxp3可能是调控CD4⁺CD25⁺ Treg细胞发育和功能的关键因子; (2)细胞因子: 依赖IL-10、TGF- β 抑制先天或获得性免疫诱导的肠黏膜炎症反应^[13]. TGF- β 主要参与诱导和维持转录因子Foxp3的表达以及CD4⁺CD25⁺ Treg的增殖与活化, Foxp3通过下调Smad3进而增强TGF- β 信号通路, 加强后者的免疫抑制活性. 活化后的Treg细胞可与高浓度TGF- β 抗体特异性结合, 阻断Treg细胞的免疫抑制效应, 同时Treg细胞分泌的TGF- β 与自身细胞膜受体结合, 激活后再借助细胞-细胞间接触从而发挥其免疫抑制效应^[14]. 动物实验模型显示, 应用基因工程技术敲除小鼠IL-10或TGF- β 基因, 可成功建立与人类极为相似的肠道炎症模型, 而用IL-10或TGF- β 治疗则可明显减轻三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的大鼠结肠炎^[15]. (3)调节抗原递呈细胞(APCs)的活性, 抑制来源于APCs的IL-12释放^[16]. (4)诱导效应性T细胞凋亡, 介导效应性T细胞细胞因子的缺失^[17]. 在炎症反应组织中, 提呈自身抗原的APCs活化后, 具有有效的自身反应性及抗原敏感性的CD4⁺CD25⁺ Treg细胞迅速转移到炎症反应部位, 与APCs结合后活化, 并抑制该组织的自身反应性CD4⁺CD25⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞的功能^[18].

1.3 辅助性T细胞17(T helper 17 cells, Th17) 新近研究发现, 机体存在一种新型的不同于Th1、

Th2和Treg细胞的CD4⁺效应性T细胞-Th17, 又称炎性辅助T细胞(Th1), 该细胞是由天然T细胞前体分化而来, 具有独立的分化和发育调节机制, 因其主要分泌IL-17, 不表达IFN- γ 和IL-4, 被命名为Th17^[19-20], 他的特异性转录调控因子为ROR- γ t(retinoid-related orphan receptors- γ t)^[21]. 现有的研究发现IL-23、TGF- β 和IL-6促进Th17的分化和表达, 而IL-12、IFN- γ 、IL-4、T-bet以及Socs3蛋白则抑制其表达. IL-23属于IL-12家族, 包括p19和p40两个亚群, 有研究在IL-10^{-/-}介导的小鼠炎症性肠病的模型中发现, IL-23p19的缺失可以抑制小鼠结肠炎的发展. 更值得注意的是, 在IL-23p19^{-/-}的小鼠模型中没有IL-17的分泌, 并对IFN- γ 和IL-4的产生没有影响. IL-23还可以促进抗CD3 mAb刺激记忆性CD4⁺ T细胞表达IL-7和IL-6^[22]. 但也有研究表明IL-23不是Th17发育所必需, 他只是通过上调IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的正反馈回路维持Th17的生存和扩增, 而TGF- β 和IL-6共同存在是Th17细胞分化启动的必要条件^[23]. Veldhoen *et al*^[24]发现, 在大肠炎症模型小鼠的肠道和淋巴器官中, 可以同时检测出IFN- γ ⁺和IL-17⁺的CD4⁺ T细胞; Fujino *et al*^[25]研究发现在IBD患者炎症急性期的肠黏膜内有大量的IL-17⁺的细胞存在, 局部IL-17水平的检测表明CD患者血清以及肠黏膜局部的IL-17的水平都要高于UC患者, 从而提示了Th17细胞参与了炎症性肠病的发病过程.

2 树突状细胞(DCs)与IBD

DCs, 因其成熟时伸出许多树突样或伪足突起而得名, 是目前公认的体内抗原提呈功能最强的专职抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APCs), 与其他免疫细胞形成免疫调节网络, 参与识别、摄取、传递、处理并向T淋巴细胞提呈抗原, 产生免疫反应. DCs起源于骨髓CD34⁺造血祖细胞, 在各种细胞因子的作用下分化为DCs前体细胞、未成熟DCs和成熟DCs; 根据是否表达表面标记CD11b和CD8a分为不同的亚型. DCs分布广泛, 在肠道主要分布于Peyer's集合淋巴结(PP)、滤泡相关肠上皮下穹隆的固有层及肠系膜淋巴结(MLN), 其突出特点是在不同成熟阶段、不同特异性亚型以及不同肠道部位, 产生不同的免疫调节功能, 维护肠道免疫平衡和内环境的稳态.

关于DCs的作用机制, 研究认为, 病原微生物入侵后, DCs通过PRRs(pattern recognition

receptors), 包括Toll样受体(TLRs)识别微生物或者炎症过程中的产物如细胞因子IL-1、TNF- α 、I型干扰素以及CD40L诱导DCs成熟. 成熟的DCs表面具有丰富的有助于抗原提呈的分子, 主要诱导免疫激活, 上调共刺激因子, 增加与T细胞相互作用的有效面积以及趋化因子受体的表达, 促进DCs向淋巴组织移动, 激活T细胞, 分泌细胞因子, 诱导免疫应答. DCs也可以被病原体相关分子模式(PAMPs)通过识别其表面TCR直接激活, 分泌细胞因子引起免疫反应. 近来研究表明, 肠道DCs参与了IBD的重要病理过程. Drakes *et al*^[26]在小鼠结肠炎的模型中将结肠DCs与自体固有层的T细胞共同培养时, 刺激IFN- γ 和IL-6的产生, 其数量显著高于DCs与同源或异源脾脏T细胞共同培养产生的IFN- γ 和IL-6. Hart *et al*^[27]对IBD患者组及正常对照组肠黏膜固有层DCs进行分离和培养, 发现IBD患者DCs的TLRs的表达显著增强; CD患者炎症组织中DCs的CD40的突变/激活表达水平显著升高, 应用TNF- α 治疗后, 患者DCs中升高的CD40水平下降; 在CD组, 更多的结肠DCs产生IL-6和IL-12, 而产生IL-10的DCs数量在IBD与正常对照组无显著差别. 这些资料证明, IBD患者的DCs被激活, 他们的微生物PRRs表达上调, 而且生成病理相关性细胞因子, 导致肠道炎症反应. 也有研究在小鼠结肠炎模型中发现, 炎症的早期阶段DCs的重新分布将导致肠上皮黏膜屏障受损, 而阻断TLRs则可调整DCs的重新分布^[28]. Baumgart *et al*^[29]通过比较活动性和非活动性IBD患者及其正常人血浆DCs和骨髓DCs的数量, 发现活动性IBD患者的血浆未成熟DCs数量明显下降, 且与肠道炎症程度相关, 缓解期IBD患者血浆DCs和骨髓DCs数量与正常对照组基本接近, 说明未成熟DCs可能下调免疫反应. 最近还有研究表明, 共表达巨噬细胞标志物(F4/80)和产生大量的IL-23的树突细胞亚群介导CD患者肉芽肿的形成^[30]. 由此看来, DCs在IBD的发病机制中发挥着重要作用.

3 巨噬细胞(M ϕ)与IBD

肠黏膜的M ϕ 与其他部位的M ϕ 一样起源于骨髓的造血干细胞. 正常肠黏膜定居的M ϕ 主要位于上皮下的黏膜固有层和集合淋巴小结肌层外, 表面有许多特异性的mAb识别标志物, 包括CD14、CD68、CD33及巨噬细胞金属弹力酶等. M ϕ 具有强大的吞噬功能及较强的抗原处理

■相关报道

Mulsow *et al*研究发现CD患者结肠狭窄区的胶原mRNA和胶原蛋白的表达增加, 成纤维细胞的收缩活力较非狭窄区明显大, 并发现TGF- β 可通过PKC和ERK1/2MAP激酶介导的细胞信号传导途径增加纤维蛋白的表达和成纤维细胞的收缩活力.

■应用要点

探讨和确定肠黏膜免疫调节细胞在IBD发病机制中的作用,将为IBD的治疗提供新的靶点。

和递呈能力,最近又有研究证明M ϕ 在维持内环境的稳态也扮演着重要的角色,如分泌IL-10、TGF- β 等多种抗炎细胞因子发挥免疫调节和介导炎症反应。

M ϕ 在吞噬病原体后,经蛋白酶、氧自由基等杀灭病原体,并将其分解为多肽和脂多糖等特异性抗原决定簇。抗原决定簇从吞噬细胞的胞质转移到细胞膜,与细胞膜主要组织相容抗原结合为复合物,并将抗原信息传递给T细胞。T细胞抗原受体与病原体抗原-主要组织相容性复合物结合后,抗原信息进入T细胞。在吞噬和处理抗原的同时,M ϕ 膜上TLRs与致病微生物的PAMPs结合,促使M ϕ 分泌促炎性因子,如IL-21、IL-26、TNF- α 、IL-12等,抗炎因子IL-10和TGF- β 等,决定免疫反应和炎症反应的发展形式及剧烈程度。Kamada *et al*^[31]研究发现CD组患者M ϕ 数目较正常对照组明显增加,除了细胞数目的增加,这些细胞产生的IL-23和TNF- α 等细胞因子也明显增加,分析M ϕ 可能通过固有层单核细胞依赖的IL-23和TNF- α 促进IFN- γ 的产生,而IFN- γ 的产生进一步促进IL-23诱导M ϕ 的分化,如此肠内M ϕ 诱导的IL-23/IFN- γ 正反馈反应促进了CD患者慢性肠道炎症的发病。

4 自然杀伤性T(NKT)细胞与IBD

NKT细胞是一种特殊类型的T淋巴细胞,同时表达NK细胞和T淋巴细胞标记,具有较为恒定的TCR α 链(在小鼠中由V α 14-J α 281重排序列编码,人类中则由V α 24-J α Q重排序列编码)、独特的CD1d限制性(只识别细胞表面CD1d分子提呈的脂类、蛋白质抗原)和细胞因子产生的高水平性。NKT细胞广泛分布于不同的组织中,特别是肝脏和骨髓中,一般占总淋巴细胞的1%-30%,他既有增强免疫反应又有抑制免疫反应的双向免疫调节功能,从而在抗感染、抑制自身免疫性疾病等方面发挥重要作用。

NKT细胞的活化有两条途径。(1)通过TCR激活: α -半乳糖酰基鞘氨醇(α -GalCer)与CD1d、TCR形成三联体激活NKT细胞,从而诱导NK细胞的增殖和细胞毒性并合成分泌大量Th1和Th2类细胞因子,调节机体先天性和获得性免疫反应。(2)细胞因子的活化作用: IL-12可促进NKT细胞大量合成和分泌Th1类细胞因子。IL-18可以促进NKT细胞释放Th2类细胞因子,促进Th0细胞由Th1细胞向Th2细胞分化,维持机体免疫反应的动态平衡。Heller *et al*^[32]在用噻唑酮诱导

的小鼠溃疡性结肠炎模型研究中发现,若删除了NKT细胞、不能向NKT细胞提呈抗原以及缺乏NKT细胞相关TCR的小鼠均不能诱导该模型的形成,推测噻唑酮可能是通过与CD1d的结合后递呈给NKT细胞,导致NKT活化。研究还发现 α -GalCer可刺激NKT细胞分泌IL-13,中和IL-13可阻断小鼠溃疡性结肠炎的发病。Fuss *et al*^[33]的报告认为UC是由NKT细胞分泌的IL-13介导的非典型的Th2反应。一般认为NKT是产生IL-4的唯一来源, Grose *et al*^[34]研究发现IBD患者肠黏膜NKT细胞表达缺乏, IL-4水平低于对照组,结果导致促进了Th1细胞反应,而抑制了Th2细胞反应,这可以解释CD是由Th1介导的免疫反应,但不能解释UC的发病机制。

5 成纤维细胞与IBD

成纤维细胞是一种多形性细胞,是间质细胞的一种,主要存在于机体血管周围及脂肪组织等疏松结缔组织中。正常的肠管内,成纤维细胞位于黏膜下层、浆膜层和肌间结缔组织。肠道内的细菌及其产物、表达CD40L的T淋巴细胞与成纤维细胞表面的CD40相互作用均可激活成纤维细胞。激活的成纤维细胞可以分泌细胞因子如IL-6、IL-8,还能生成趋化因子(包括CXC、CC、C和CX3C 4个亚家族)及前列腺素等,并能上调某些细胞黏附分子,如细胞间黏附分子及血管黏附分子等。Varona *et al*^[35]发现敲除CCR6(CCL20受体)基因后, TNBS结肠炎小鼠肠黏膜的白细胞内稳态和细胞因子环境被改变,炎症得以减轻,提示CCL20/CCR6轴对体内肠道免疫反应的调控具有非常重要的作用。在小鼠炎症性肠病模型中全身应用巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α),可以引发肠壁T细胞反应,使局部IFN- γ 、TNF- α 水平增高,继而引起固有层成纤维细胞产生基质金属蛋白酶(MMP)增多,导致广泛黏膜损害^[36]。Mulsow *et al*^[37]研究发现CD患者结肠狭窄区的胶原mRNA和胶原蛋白的表达增加,成纤维细胞的收缩活力较非狭窄区明显大,并发现TGF- β 可通过PKC和ERK1/2MAP激酶介导的细胞信号传导途径增加纤维蛋白的表达和成纤维细胞的收缩活力。由此看来,成纤维细胞及其分泌的细胞因子、趋化因子也参与了IBD尤其是CD不同阶段的发病机制。

6 结论

免疫调节细胞及相关细胞因子在IBD的发病机

制中的作用尚不十分清楚, 但各种免疫调节细胞及相关细胞因子间相互作用, 形成一个不可分割的网络, 共同促进了IBD的形成和发展. 探讨和确定肠黏膜免疫调节细胞在IBD发病机制中的作用, 将为IBD的治疗提供新的靶点. 已有一些制剂应用于动物实验和临床, 随着研究的不断深入, 将有可能在此方面有新的突破.

7 参考文献

- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman 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
- 刘占举, 郭惠学, 胡军, 李富广, 杜英. IL-12对炎症性肠病患者外周血和肠黏膜固有层淋巴细胞激活和炎症介质分泌的影响. *郑州大学学报(医学版)* 2006; 41: 818-820
- Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002; 8: 567-573
- Holland N, Dong J, Garnett E, Shaikh N, Huen K, Harmatz P, Olive A, Winter HS, Gold BD, Cohen SA, Baldassano RN, Kirschner BS, Heyman MB. Reduced intracellular T-helper 1 interferon-gamma in blood of newly diagnosed children with Crohn's disease and age-related changes in Th1/Th2 cytokine profiles. *Pediatr Res* 2008; 63: 257-262
- van der Veen RC. Nitric oxide and T helper cell immunity. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 1491-1500
- Kelly-Welch AE, Hanson EM, Boothby MR, Keegan AD. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science* 2003; 300: 1527-1528
- Pang YH, Zheng CQ, Yang XZ, Zhang WJ. Increased expression and activation of IL-12-induced Stat4 signaling in the mucosa of ulcerative colitis patients. *Cell Immunol* 2007; 248: 115-120
- Maul J, Loddenkemper C, Mundt P, Berg E, Giese T, Stallmach A, Zeitz M, Duchmann R. Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD25(high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1868-1878
- Takahashi M, Nakamura K, Honda K, Kitamura Y, Mizutani T, Araki Y, Kabemura T, Chijiwa Y, Harada N, Nawata H. An inverse correlation of human peripheral blood regulatory T cell frequency with the disease activity of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 677-686
- Muratov V, Ulfgrén AK, Engström M, Elvin K, Winqvist O, Löfberg R, Lundahl J. Decreased numbers of FoxP3-positive and TLR-2-positive cells in intestinal mucosa are associated with improvement in patients with active inflammatory bowel disease following selective leukocyte apheresis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 277-282
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4: 330-336
- Yu QT, Saruta M, Avanesyan A, Fleshner PR, Banham AH, Papadakis KA. Expression and functional characterization of FOXP3+ CD4+ regulatory T cells in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 191-199
- Powrie F. Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1029: 132-141
- Becker C, Fantini MC, Neurath MF. TGF-beta as a T cell regulator in colitis and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 97-106
- 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
- Sato K, Tateishi S, Kubo K, Mimura T, Yamamoto K, Kanda H. Downregulation of IL-12 and a novel negative feedback system mediated by CD25+CD4+ T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 226-232
- Pandiyar P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 1353-1362
- Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 199-210
- Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 821-852
- Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141
- Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006; 126: 1121-1133
- Maloy KJ. The Interleukin-23 / Interleukin-17 axis in intestinal inflammation. *J Intern Med* 2008; 263: 584-590
- Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; 24: 179-189
- Veldhoen M, Stockinger B. TGFbeta1, a "Jack of all trades": the link with pro-inflammatory IL-17-producing T cells. *Trends Immunol* 2006; 27: 358-361
- 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
- Drakes ML, Blanchard TG, Czinn SJ. Colon lamina propria dendritic cells induce a proinflammatory cytokine response in lamina propria T cells in the SCID mouse model of colitis. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 1291-1300
- Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, Kamm MA, Stagg AJ. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005; 129: 50-65
- Silva MA, Jury J, Porras M, Vergara P, Perdue MH. Intestinal epithelial barrier dysfunction and dendritic cell redistribution during early stages of inflammation in the rat: role for TLR-2 and -4

■同行评价

本文内容有一定特色, 属目前研究热点问题, 对炎症性肠病的发病机制有理论和临床参考价值.

- blockage. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 632-644
- 29 Baumgart DC, Metzke D, Schmitz J, Scheffold A, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells. *Gut* 2005; 54: 228-236
- 30 Mizoguchi A, Ogawa A, Takedatsu H, Sugimoto K, Shimomura Y, Shirane K, Nagahama K, Nagaishi T, Mizoguchi E, Blumberg RS, Bhan AK. Dependence of intestinal granuloma formation on unique myeloid DC-like cells. *J Clin Invest* 2007; 117: 605-615
- 31 Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, Sakuraba A, Kitazume MT, Sugita A, Koganei K, Akagawa KS, Hibi T. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest* 2008; 118: 2269-2280
- 32 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
- 33 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
- 34 Grose RH, Thompson FM, Baxter AG, Pellicci DG, Cummins AG. Deficiency of invariant NK T cells in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1415-1422
- 35 Varona R, Cadenas V, Flores J, Martínez-A C, Márquez G. CCR6 has a non-redundant role in the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2003; 33: 2937-2946
- 36 Pender SL, Chance V, Whiting CV, Buckley M, Edwards M, Pettipher R, MacDonald TT. Systemic administration of the chemokine macrophage inflammatory protein 1alpha exacerbates inflammatory bowel disease in a mouse model. *Gut* 2005; 54: 1114-1120
- 37 Mulsow JJ, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Transforming growth factor-beta promotes pro-fibrotic behavior by serosal fibroblasts via PKC and ERK1/2 mitogen activated protein kinase cell signaling. *Ann Surg* 2005; 242: 880-887, discussion 887-889

编辑 李军亮 电编 何基才

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

• 消息 •

世界华人消化杂志名词术语标准

本刊讯 本刊名词术语一律标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD₅₀, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写. (常务副总编辑: 张海宁 2008-10-08)