

# 炎症性肠病基因型动物模型的研究进展

陈迟, 刘菲

## ■背景资料

炎症性肠病其病因和发病机制尚不明确, 近年来发病率逐渐增高, 已成为临床研究的重点之一。由于人体实验研究受到一定的限制, 因此建立理想的IBD动物模型对于研究其病因、发病机制、疾病发展规律, 确定诊断和治疗手段以及新药开发与研究均有重要意义。IBD动物模型研究已有100多年历史, 迄今还没有一种模型能与人类IBD完全相同或能阐明其全部的发病机制。

陈迟, 刘菲, 同济大学附属东方医院消化内科 上海市 200120  
作者贡献分布: 陈迟与刘菲对此文所作贡献均等; 此文由陈迟与刘菲搜集, 分析资料; 论文写作由陈迟完成; 校对刘菲完成。

通讯作者: 刘菲, 200120, 上海市即墨路150号, 同济大学附属东方医院消化内科. liufeiguo2010@163.com  
电话: 021-38804518-7221

收稿日期: 2008-10-06 修回日期: 2008-10-23

接受日期: 2008-10-27 在线出版日期: 2008-12-08

## Research progress in genetic animal models of inflammatory bowel disease

Chi Chen, Fei Liu

Chi Chen, Fei Liu, Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China

Correspondence to: Fei Liu, Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China. liufeiguo2010@163.com

Received: 2008-10-06 Revised: 2008-10-23

Accepted: 2008-10-27 Published online: 2008-12-08

## Abstract

In inflammatory bowel disease (IBD), experimental models, especially genetic animal models, are known as important tools for detecting potential therapeutic agents and investigating the mechanisms of pathogenesis. This review is intended to cover recent advances in genetic IBD model applications. The models have been classified into two main categories based on the methods of induction: gene knockout (KO) and transgenic.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Genetic animal model

Chen C, Liu F. Research progress in genetic animal models of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(34): 3870-3876

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)动物模型研究已有100多年历史, 近年来新兴的基因型动物模型致病机制具有极强的针对性, 对于研究其病因、发病机制、疾病发展规律, 确定诊断和治疗手段以及新药开发均有重

要意义。本文就IBD的基因型动物模型的研究及进展作一综述。

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 基因型动物模型

陈迟, 刘菲. 炎症性肠病基因型动物模型的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(34): 3870-3876

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3870.asp>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和Crohn病(Crohn's disease, CD)均属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 近年来发病率逐渐增高, 已成为临床研究的重点之一。对于IBD动物模型研究已有100多年历史, 从最早的化学药物诱导方法到近年来新兴的基因型动物模型, 可谓层出不穷。其中基因型动物模型致病机制具有极强的针对性, 对于研究其病因、发病机制、疾病发展规律, 确定诊断和治疗手段以及新药开发均有重要意义, 因而倍受关注。本文就IBD的基因型动物模型的研究及进展作一综述。

## 1 基因敲除型模型

采用基因敲除技术得到特殊的针对某一因子的基因缺陷模型, 用以明确细胞因子、细胞因子受体、淋巴细胞、抗原递呈细胞(APC)、肠上皮细胞和信号转导蛋白等在IBD免疫发病机制中的作用。

1.1 IL-2基因或IL-2 $\alpha$ 受体敲除 白介素-2(IL-2)是免疫系统中一个具有多重调节功能的细胞因子。IL-2由激活的T淋巴细胞产生, 有放大免疫效应、促进B淋巴细胞分化以及活化巨噬细胞、NK细胞和淋巴因子激活杀伤细胞(LAK细胞)的作用<sup>[1]</sup>。IL-2 $^{-/-}$ 以及IL-2 $\alpha$  $^{-/-}$ 基因缺陷小鼠的调节性T细胞(Tr)不能抑制Th1型T细胞产生TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ , 从而自发诱发Th1增强的免疫反应, 其病变通常位于结肠, 但需在细菌诱导下发生<sup>[2]</sup>。

Sadlack *et al*<sup>[3]</sup>最早于1993年报道大约有

## ■同行评议者

房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所; 任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科

50%敲除IL-2基因的小鼠会在4-9周龄时死于巨脾、淋巴结病、自身免疫性溶血性贫血。剩余的动物将在6-15周龄时发生慢性结肠炎。这些小鼠的小肠基本完整,而结肠(从直肠到盲肠)出现严重的溃疡及肠壁增厚。18周龄后有明显腹泻和血便,溃疡主要位于远端结肠,28-32 wk,小鼠死于严重结肠炎。病理可见与人类IBD类似的表现如隐窝脓肿、黏液腺减少、上皮细胞不典型增生等<sup>[4]</sup>。该模型小鼠存在免疫学指标异常,如肠道固有层中巨噬细胞和树突状细胞增多,IL-1、IL-6、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$  mRNA水平增高。血清淀粉样蛋白A、P水平常在发病前明显增高,并与病情严重程度有关<sup>[5-6]</sup>。该模型常伴有门静脉炎、贫血、肝脾淀粉样变等肠外表现。

通过对IL-2基因敲除的UC模型的研究发现CD28分子对于肠道淋巴细胞的凋亡有削弱作用<sup>[7]</sup>。CD28分子是T细胞表达的潜在共刺激分子,他能结合APC上的B7-1或B7-2从而刺激T细胞的增殖,并通过增加抗凋亡蛋白Bcl-xL表达而延长淋巴细胞的寿命<sup>[8]</sup>。凋亡缺陷使得病理性T细胞得以生存并发展为IBD中慢性活化的细胞群。Boone *et al*<sup>[9]</sup>报道了CD28<sup>-/-</sup>的小鼠比起野生型小鼠肠道中活性T细胞数减少,这提示了正常情况下CD28分子向消化系淋巴细胞提供了功能性共刺激信号,由此为人类IBD的免疫治疗的潜在有效性提供了切入点。

IL-2基因缺陷的鼠模具有肿瘤遗传易感性,由此展开了一系列对于结肠腺癌APC和p53基因突变及微卫星不稳定性的研究<sup>[10]</sup>。其结果发现,除了APC基因突变谱以外,其临床表现及分子遗传性均与UC相关的类似。因此,这类模型对于研究化学干预因素十分有用,例如叶酸、短链脂肪酸、5-氨基水杨酸等已知对于预防UC相关的人类结肠癌可能有效的药物<sup>[11]</sup>。

随着对IBD发病机制的进一步深入研究,IL-2基因缺陷的鼠模为我们提供了发现更多病因和病生机制的途径,如瘦素在引起患者消瘦和营养不良的重要作用以及运用药物对其进行阻断<sup>[12]</sup>。Toll样蛋白调控在IBD发病中的关键地位<sup>[13]</sup>。

1.2 IL-10敲除 IL-10由T细胞、B细胞、巨噬细胞、胸腺细胞以及角质形成细胞产生,可下调Th1细胞、NK细胞和巨噬细胞的功能,在维持肠道正常免疫、抑制Th1型免疫反应和单核巨噬细胞的抗原递呈中起关键作用<sup>[14]</sup>。IL-10<sup>-/-</sup>小鼠也可自发性发生Th1型结肠炎,产生以Th1型为

主的细胞因子,如IFN- $\gamma$ 、IL-12,很少甚至不产生IL-4、IL-5<sup>[15]</sup>。在无特异病原体的环境中,4周龄小鼠可产生不同程度的结肠炎症、结肠黏膜溃疡、单核细胞浸润、肉芽肿形成。病变以直肠和远端结肠为主,也可累及回肠,但病变较结肠为轻,病理改变类似人类CD<sup>[16]</sup>。在无菌环境中,小鼠不出现类似病变。抗生素可减少细菌黏附,起预防和治疗UC的作用,而非甾体抗炎药可使病情恶化<sup>[17]</sup>。

Kühn *et al*<sup>[18]</sup>最早于1993年报道IL-10<sup>-/-</sup>小鼠的炎症可发生在全小肠,而病变主要位于十二指肠、近段空肠和升结肠。病理发现十二指肠以及空肠肠壁由于增生而致的增厚表现。结肠中可发现杯状细胞减少、上皮细胞变性、分泌IgA的浆细胞浸润和主要组织相容性复合体-II (major histocompatibility complex, MHC-II)类抗原类抗原表达增加<sup>[19]</sup>。

通过对IL-10基因缺陷小鼠的研究,进一步阐明了IBD的许多重要发病环节,如Jijon *et al*<sup>[20]</sup>在发现了由ADP核糖多聚聚合酶(PARP)诱导的上皮细胞渗透性增加,而该机制与自发的慢性难治性结肠炎有关。同时证实了用PARP抑制剂氨基苯酰胺治疗IL-10基因缺陷的小鼠可有效逆转典型的CD特征。Mikami *et al*<sup>[21]</sup>在其最新的研究中探讨了趋化因子受体CXCR4/CXCL12信号转导通路在IBD中作用,发现其表达在外周T细胞以及病变肠组织中均有显著上调,并与疾病活动度一致,应用CXCR4抑制剂(合成14肽TF14016)可以明显下调CXCR4表达,改善疾病程度。

IL-10<sup>-/-</sup>模型为我们寻找各种食物源性治疗方法提供了一个很好的平台。Cantorna *et al*<sup>[22]</sup>发现补充活性维生素D 2 wk即可阻断疾病的发展并显著缓解鼠模自发性的IBD临床表现。Menassa *et al*<sup>[23]</sup>对IL-10基因缺陷的鼠模进行口服转基因低生物碱烟叶治疗,发现能改善症状和病情,其机制考虑为下调TNF- $\alpha$ 的表达所致。Carroll *et al*<sup>[24]</sup>应用可表达二氧化锰超氧化物歧化酶的加氏乳杆菌对IL-10<sup>-/-</sup>鼠模进行干预,收到良好效果,为进一步阐明微生态制剂治疗IBD的机制及选择有特别治疗作用的菌属提供依据。

Gratz *et al*<sup>[25]</sup>在IL-10基因敲除的IBD小鼠中应用TNF- $\alpha$ 鼠mAb进行腹膜下注射治疗,经治疗后随着腹泻、便血的症状改善组织学上也有明显的好转,这证实了TNF- $\alpha$ 在IBD的发病机制中所起的重要作用,也进一步强调了该模型的重

#### ■ 研发前沿

到目前为止,还没有任何一个动物模型能够完全模拟人类疾病或能阐明其全部的发病机制,对于IBD基因型动物模型的研究还值得研究者们进一步深入和探讨。

## ■应用要点

基因型实验动物的遗传背景定义清晰, 免疫特点突出, 便于制定确认造模成功或干预有效的标准。

要地位<sup>[26]</sup>。

Watanabe *et al*<sup>[27]</sup>用含有二氯亚甲基二膦酸的D, L多聚乳酸微体每日1次直肠给药, 使巨噬细胞作用削弱。研究发现减少定居在小肠淋巴滤泡中的巨噬细胞数量可阻止慢性结肠炎的进展。这个重要发现使今后研究如何削弱肠道巨噬细胞成为IBD治疗的关键途径<sup>[28]</sup>。

IL-10基因敲除模型的重要意义在2003年被Lindsay *et al*<sup>[29]</sup>进一步验证, 他们在IL-10基因缺陷的小鼠中成功的诱导产生了IL-10。对该模型的患病小鼠进行IL-10注射治疗并不能缓解病情, 但经直肠注入带有编码IL-10基因的载体腺病毒(AdvmuIL-10)可诱导肝脏IL-10的产生与释放, 通过系统复杂的免疫调节机制使疾病获得长期的缓解。这种局部的基因治疗方法可避免静脉注射AdvmuIL-10而带来的全身性副作用。

人类IBD尤其是UC已知有较高的癌变风险, 研究促癌因子及进行相应阻断有重要意义<sup>[30]</sup>。IL-10基因缺陷模型已成为研究IBD癌变的有力工具。Sato *et al*<sup>[31]</sup>通过研究发现IL-10基因敲除模型的体细胞具有较高的突变率, 例如G:C或A:T转换为对照组的4.1倍, 某些小的缺失或插入突变为对照组的10倍。Beatty *et al*<sup>[32]</sup>将人MUC1基因转入IL-10基因缺陷的鼠模后发现IBD并发结肠癌的进程加速, 这为研究IBD癌变的遗传学机制提供了新思路 and 视角。Zhang *et al*<sup>[33]</sup>在该鼠模基础上进一步建立IL-10和可诱导一氧化氮合成酶(IL-10<sup>-/-</sup>/iNOS<sup>-/-</sup>)双基因缺陷模型, 发现导入iNOS可预防慢性结肠炎癌变, 其机制可能为抑制异常的P53和β层黏连蛋白的表达。

**1.3 T细胞受体(TCR)基因敲除** TCR在T细胞介导的体液免疫反应中至关重要, 参与抗原的识别和呈递<sup>[34]</sup>, 因此, TCR基因缺陷小鼠常用于研究T淋巴细胞和肠道细菌或抗原在IBD病因和发病机制中的作用<sup>[35]</sup>。通过基因打靶法可改变小鼠胚胎干细胞TCR-α基因的第二个外显子, 产生TCR-α<sup>-/-</sup>小鼠, 研究发现, 该小鼠的CD4<sup>+</sup> TCR-γδ细胞是介导结肠炎形成的主要效应T细胞<sup>[36]</sup>。1993年, Mombaerts *et al*<sup>[37]</sup>报道了TCR基因改变的小鼠可产生结肠炎。小鼠在16周龄时出现腹泻、持续性炎症、全结肠肥厚, 但小肠仍保持正常。病理表现为结肠黏膜上皮细胞增生、隐窝缺失及隐窝脓肿、杯状细胞减少及炎性细胞浸润。B细胞多克隆激活造成的免疫失调引起大量的自身抗体产生。该模型的病变分布、组织学和免疫学特征均类似人类UC, 其特性倾向于

Th2型结肠炎, 主要产生IL-4, 易对肠道抗原(包括正常细菌和食物)抗原产生免疫反应<sup>[38]</sup>。IL-4抗体治疗可抑制TCR<sup>-/-</sup>小鼠结肠炎活动度, 对于人类UC患者的也有一定的治疗效果<sup>[39]</sup>。

**1.4 TNF-α基因3'端非翻译区敲除** TNF-α是IBD的重要介质, 尤其与CD密切相关<sup>[40]</sup>。TNF-α抗体在CD的临床治疗中取得了较好疗效是其有力的佐证<sup>[41]</sup>。美国及欧洲的大宗对照研究已证实抗TNF-α抗体(CA2)是一个有效的治疗药物<sup>[42-43]</sup>。一种可过度表达人类TNF-α的转基因鼠可以作为类风湿的动物模型, 但在这种模型中不会出现结肠炎<sup>[44]</sup>。在TNF-α基因3'端存在一个非翻译区, 其中富含腺嘌呤和尿嘧啶(adenine/uracil-rich element, ARE), 通过基因敲除TNF-α基因上的ARE后, 则TNF-α的降解减少, 可自发性发生类似人类CD的回肠炎<sup>[45]</sup>。因此, 该模型对研究TNF-α引起CD的作用机制具有重要价值。

**1.5 G蛋白αi2基因敲除** G蛋白参与多种细胞内信号传导通路, 具有调节细胞的分化、增殖等功能。Gαi2蛋白是G蛋白的一个亚基, 在信号转导过程中起抑制腺苷酸环化酶、激活磷酸肌醇3(PI-3)α和活化钙通道的作用<sup>[46]</sup>。Gαi2信号肽突变会引起类似慢性CD的病变<sup>[47-48]</sup>。Gαi2<sup>-/-</sup>小鼠在25周龄时出现CD症状, 淋巴细胞浸润固有层, 肠腺结构异常, 肠上皮增生, 集合淋巴结中T、B淋巴细胞Bcl-2蛋白显著减少, 淋巴细胞凋亡增加, 肠道屏障受损, IFN-γ、IL-2水平增高。炎症出现之前, 记忆性CD4<sup>+</sup> T细胞和Th1型细胞因子水平增高, 结肠中出现细菌特异性抗体, 这些在诱发CD时均起重要作用<sup>[49]</sup>。研究认为, Gαi2缺陷小鼠结肠炎的发生可能与Peyer's淋巴结功能障碍及肠上皮细胞和淋巴细胞凋亡增加有关<sup>[50]</sup>。

**1.6 三叶因子基因敲除** 肠道三叶因子(intestinal trefoil factors, ITFs)是三叶肽家族成员之一, 生理状况下主要分布于小肠及结肠的杯状细胞中, 在黏膜保护、溃疡修复中起重要作用<sup>[51]</sup>。病变时三叶因子(trefoil factor, TFF3)表达上调, 诱导细胞迁移, 为炎症之后肠道分泌的保护性多肽, 参与受损黏膜的修复过程<sup>[52]</sup>。ITF基因敲除的小鼠在黏膜修复及上皮细胞更新方面能力严重受损, 在DSS诱导结肠炎之后死亡。对于以三硝基苯磺酸(TNBS)或乙酸诱导的大鼠模型中, ITF显示了良好的治疗作用。因此, ITF基因敲除模型对于研究肠道损伤的修复过程十分重要<sup>[53]</sup>。

**1.7 MDR因子基因敲除模型** 多药耐药(multiple drug resistance, MDR)基因由人16p13.1基因编



码, 人类MDR基因有MDR1和MDR3, 啮齿类动物有MDR1、MDR2和MDR3. 小鼠的MDR1基因又分为MDR1a和MDR1b<sup>[54]</sup>. 人类MDR1、小鼠MDR1a和MDR1b基因的表达产物为170 kDa的膜转导蛋白, 与多药耐药有关, 同时在防御肠内细菌方面也起重要作用, MDR1缺陷的小鼠可自发产生结肠炎, 与人类IBD相似<sup>[55]</sup>. Panwala *et al*<sup>[56]</sup>建立MDR1a<sup>-/-</sup>小鼠炎症性肠病的动物模型在21 wk时出现类似人类UC症状, 表现为全结肠松弛、苍白、无结肠袋, 镜下表现为黏膜层肥厚、大量淋巴细胞浸润、黏膜上皮细胞糜烂、溃疡形成. 在结肠黏膜固有层有CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞及成簇的B淋巴细胞浸润, 抗生素可起到预防及治疗作用. 经过进一步研究发现MDR1a<sup>-/-</sup>小鼠其发病机制与全身免疫反应无关, 可能与肠黏膜上皮细胞局部的屏障功能紊乱有关. 由于MDR1a作为外排泵, 把毒性物质由细胞内排到肠腔, 缺乏该基因产物, 肠黏膜上皮细胞功能受损, 肠腔内抗原物质在肠黏膜细胞内聚集, 可能是结肠炎发病的主要原因<sup>[57]</sup>.

## 2 转基因型模型

**2.1 IL-7转基因模型** 上皮细胞产生的IL-7对于上皮细胞、上皮层淋巴细胞、黏膜层淋巴细胞的增殖及功能调节来说是至关重要的细胞因子<sup>[58-59]</sup>. UC患者血清的IL-7可影响胸腺T细胞分化增殖<sup>[60]</sup>. IL-7转基因小鼠可过度表达IL-7 mRNA, 大约在1-3周龄时可出现急性结肠炎发作, 同时在其小肠中也可发现中性粒细胞、CD4<sup>+</sup> T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞浸润, 炎症部位可出现IL-7蛋白的高水平表达, 8-12周龄时出现脱肛和便血. 病理检查发现大量弥漫的单核细胞浸润、杯状细胞减少、隐窝脓肿. 这种模型与人类UC十分相似. 与急性结肠炎相比, 这种慢性结肠炎中IL-7蛋白表达量较少, 其原因可能与富含IL-7的杯状细胞减少有关<sup>[60]</sup>. 由此可以假设, 急性期由于IL-7过度表达而使黏膜淋巴细胞大量激活从而导致急性炎症, 而在慢性期, 由于缺乏IL-7而导致的淋巴细胞大量凋亡可能是慢性炎症的主要原因. 2003年, Watanabe *et al*<sup>[27]</sup>揭示了黏膜IL-7/IL-7R依赖的信号系统在慢性结肠炎中所起的重要作用. 其研究结果显示了黏膜IL-7/IL-7R依赖的信号转导系统同时参与了鼠模和人类肠黏膜疾病的慢性发生发展过程. Totsuka *et al*<sup>[61]</sup>亦验证了IL-7转基因模型为肠道CD4<sup>+</sup>效应记忆T细胞提供了永生化的刺激因子, 使肠道炎症得以发展和持续. 该模型因能阐明IBD的一个

重要发病机制并为治疗提供了一个可能的途径而受到越来越多的重视.

**2.2 STAT-4转基因模型** 近年来陆续报道了7种对于许多细胞因子信号转导十分重要的信号转导与转录活化因子(signal transducer and activating transcription, STAT)分子家族<sup>[62]</sup>. 每个STAT家族的成员服务于几种细胞因子, 这也许是细胞因子极大丰富的原因之一<sup>[63]</sup>. STAT-4基因是一种编码转录调节因子, 与IL-12受体信号转导有关, 而IL-12是一种促炎性细胞因子<sup>[64]</sup>. STAT-4转基因鼠的肠道炎症组织学特点是黏膜固有层有大量CD4<sup>+</sup> T细胞浸润, 这种细胞在体内或体外通过 $\alpha$ CD3/ $\alpha$ CD28刺激后, STAT-4表达增加, 产生大量的促炎性细胞因子TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ , 而不是IL-4, 这与Th1细胞免疫反应一致<sup>[65]</sup>. 这种模型的致病机制可能是异常的IL-12参与激活驱动Th1途径, 破坏肠黏膜免疫系统平衡, 引起免疫紊乱而产生免疫病理反应导致肠组织炎症反应, 可自发产生类似CD的结肠炎<sup>[66]</sup>.

**2.3 HLA-B27转基因模型** HLA-B27分子与人类强直性脊柱炎有关<sup>[67]</sup>, HLA-B27转基因鼠模可自发肠病, 病变涉及胃、回肠、全结肠等部位, 组织学特征是隐窝过度增生形成脓肿, 黏膜组织大量单核细胞浸润<sup>[68]</sup>. 其发病机制认为是Th1细胞介导的免疫反应. 这种转基因鼠在无菌环境下饲养并不发生肠道炎症, 给转基因鼠进行以不同的肠道菌群重建, 发现转基因鼠发生的肠道炎症严重程度不同, 且炎症部位也不同, 提示肠道菌群与发病有关<sup>[69]</sup>. 目前这种模型广泛应用于肠道菌群在IBD发病机制中作用的研究, 这些研究证明了不同的菌株可以诱导不同类型的病理状态, 例如结肠炎和胃炎. Rath *et al*<sup>[70]</sup>在鼠模中研究了抗生素干预的效果, 将环丙沙星、甲硝唑、万古霉素/亚胺培南加入HLA-B27转基因鼠饮水中, 发现如下: (1)预防性应用甲硝唑可显著缓解结肠炎严重程度, 但对于已出现的结肠炎甲硝唑并无治疗作用. (2)万古霉素/亚胺培南对于结肠炎的预防及治疗均有作用, 但不能完全缓解炎症. (3)环丙沙星与甲硝唑有相似的组织学改善. 从治疗所用抗生素的种类角度来看, 结肠炎症的启动可能是由某一特定种群的细菌引起, 但一旦黏膜通透性改变, 肠道内大量而广泛共生的菌群将会为炎症提供持续的抗原刺激.

## 3 结论

总之, IBD基因型动物模型可用多种方法制备而

## ■同行评价

本文综述了IBD的基因型动物模型的研究进展情况, 内容较详实, 有一定的理论价值, 对于实验室工作有一定帮助.

成, 某些模型与人类甚为相似, 为人类IBD的研究提供的良好的工具和载体。但是, 由于IBD是一种多因素疾病, 并不是某一单一因素或特定因素所致, 因此, 到目前为止, 还没有任何一个动物模型能够完全模拟人类疾病或能阐明其全部的发病机制, 对于IBD基因型动物模型的研究还值得我们进一步深入和探讨。

#### 4 参考文献

- 1 Fina D, Sarra M, Fantini MC, Rizzo A, Caruso R, Caprioli F, Stolfi C, Cardolini I, Dottori M, Boirivant M, Pallone F, Macdonald TT, Monteleone G. Regulation of gut inflammation and th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology* 2008; 134: 1038-1048
- 2 Bohn E, Bechtold O, Zahir N, Frick JS, Reimann J, Jilge B, Autenrieth IB. Host gene expression in the colon of gnotobiotic interleukin-2-deficient mice colonized with commensal colitogenic or noncolitogenic bacterial strains: common patterns and bacteria strain specific signatures. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 853-862
- 3 Sadlack B, Merz H, Schorle H, Schimpl A, Feller AC, Horak I. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993; 75: 253-261
- 4 Cuadrado E, Alonso M, de Juan MD, Echaniz P, Arenas JJ. Regulatory T cells in patients with inflammatory bowel diseases treated with adacolumn granulocytapheresis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1521-1527
- 5 Garrett WS, Lord GM, Punit S, Lugo-Villarino G, Mazmanian SK, Ito S, Glickman JN, Glimcher LH. Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. *Cell* 2007; 131: 33-45
- 6 Moriconi F, Raddatz D, Ho NA, Yeruva S, Dudas J, Ramadori G. Quantitative gene expression of cytokines in peripheral blood leukocytes stimulated in vitro: modulation by the anti-tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab and comparison with the mucosal cytokine expression in patients with ulcerative colitis. *Transl Res* 2007; 150: 223-232
- 7 Kobayashi T, Okamoto S, Iwakami Y, Nakazawa A, Hisamatsu T, Chinen H, Kamada N, Imai T, Goto H, Hibi T. Exclusive increase of CX3CR1+CD28-CD4+ T cells in inflammatory bowel disease and their recruitment as intraepithelial lymphocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 837-846
- 8 Ménager-Marcq I, Pomié C, Romagnoli P, van Meerwijk JP. CD8+CD28- regulatory T lymphocytes prevent experimental inflammatory bowel disease in mice. *Gastroenterology* 2006; 131: 1775-1785
- 9 Boone DL, Dassopoulos T, Lodolce JP, Chai S, Chien M, Ma A. Interleukin-2-deficient mice develop colitis in the absence of CD28 costimulation. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 35-42
- 10 Sohn KJ, Shah SA, Reid S, Choi M, Carrier J, Comiskey M, Terhorst C, Kim YI. Molecular genetics of ulcerative colitis-associated colon cancer in the interleukin 2- and beta(2)-microglobulin-deficient mouse. *Cancer Res* 2001; 61: 6912-6917
- 11 Hausmann M, Obermeier F, Paper DH, Balan K, Dunger N, Menzel K, Falk W, Schoelmerich J, Herfarth H, Rogler G. In vivo treatment with the herbal phenylethanoid acteoside ameliorates intestinal inflammation in dextran sulphate sodium-induced colitis. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 373-381
- 12 Gaetke LM, Oz HS, Frederich RC, McClain CJ. Anti-TNF-alpha antibody normalizes serum leptin in IL-2 deficient mice. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 415-420
- 13 Rakoff-Nahoum S, Hao L, Medzhitov R. Role of toll-like receptors in spontaneous commensal-dependent colitis. *Immunity* 2006; 25: 319-329
- 14 Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Sventoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, Domingues FS, Albrecht M, Nothnagel M, Ellinghaus D, Sina C, Onnie CM, Weersma RK, Stokkers PC, Wijmenga C, Gazouli M, Strachan D, McArdle WL, Vermeire S, Rutgeerts P, Rosenstiel P, Krawczak M, Vatn MH, Mathew CG, Schreiber S. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40: 1319-1323
- 15 Ebert EC, Mehta V, Das KM. Activation antigens on colonic T cells in inflammatory bowel disease: effects of IL-10. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 157-165
- 16 Nikoopour E, Schwartz JA, Singh B. Therapeutic benefits of regulating inflammation in autoimmunity. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008; 7: 203-210
- 17 Blum AM, Metwali A, Elliott DE, Berg DJ, Weinstock JV. CD4+ T cells from IL-10-deficient mice transfer susceptibility to NSAID-induced Rag colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G320-G325
- 18 Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-274
- 19 Wiethe C, Schiemann M, Busch D, Haeberle L, Kopf M, Schuler G, Lutz MB. Interdependency of MHC class II/self-peptide and CD1d/self-glycolipid presentation by TNF-matured dendritic cells for protection from autoimmunity. *J Immunol* 2007; 178: 4908-4916
- 20 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-G651
- 21 Mikami S, Nakase H, Yamamoto S, Takeda Y, Yoshino T, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Oishi S, Fujii N, Nagasawa T, Chiba T. Blockade of CXCL12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327: 383-392
- 22 Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130: 2648-2652
- 23 Menassa R, Du C, Yin ZQ, Ma S, Poussier P, Brandle J, Jevnikar AM. Therapeutic effectiveness of orally administered transgenic low-alkaloid tobacco expressing human interleukin-10 in a mouse model of colitis. *Plant Biotechnol J* 2007; 5: 50-59
- 24 Carroll IM, Andrus JM, Bruno-Bárcena JM, Klaenhammer TR, Hassan HM, Threadgill DS. Anti-inflammatory properties of *Lactobacillus gasseri* expressing manganese superoxide dismutase using the interleukin 10-deficient mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293:

- G729-G738
- 25 Gratz R, Becker S, Sokolowski N, Schumann M, Bass D, Malnick SD. Murine monoclonal anti-TNF antibody administration has a beneficial effect on inflammatory bowel disease that develops in IL-10 knockout mice. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1723-1727
  - 26 Hu S, Ciano MJ, Lahav M, Fujiya M, Lichtenstein L, Anant S, Musch MW, Chang EB. Translational inhibition of colonic epithelial heat shock proteins by IFN-gamma and TNF-alpha in intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2007; 133: 1893-1904
  - 27 Watanabe M, Yamazaki M, Kanai T. Mucosal T cells as a target for treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2003; 38 Suppl 15: 48-50
  - 28 Singh UP, Singh S, Singh R, Karls RK, Quinn FD, Potter ME, Lillard JW Jr. Influence of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* on colitis development and specific immune responses during disease. *Infect Immun* 2007; 75: 3722-3728
  - 29 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
  - 30 Waldner MJ, Neurath MF. Cytokines in colitis associated cancer: potential drug targets? *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008; 7: 187-194
  - 31 Sato Y, Takahashi S, Kinouchi Y, Shiraki M, Endo K, Matsumura Y, Kakuta Y, Tosa M, Motida A, Abe H, Imai G, Yokoyama H, Nomura E, Negoro K, Takagi S, Aihara H, Masumura K, Nohmi T, Shimosegawa T. IL-10 deficiency leads to somatic mutations in a model of IBD. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1068-1073
  - 32 Beatty PL, Plevy SE, Sepulveda AR, Finn OJ. Cutting edge: transgenic expression of human MUC1 in IL-10<sup>-/-</sup> mice accelerates inflammatory bowel disease and progression to colon cancer. *J Immunol* 2007; 179: 735-739
  - 33 Zhang R, Ma A, Urbanski SJ, McCafferty DM. Induction of inducible nitric oxide synthase: a protective mechanism in colitis-induced adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1122-1130
  - 34 Haile LA, von Wasielowski R, Gamrekashvili J, Krüger C, Bachmann O, Westendorf AM, Buer J, Liblau R, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Myeloid-derived suppressor cells in inflammatory bowel disease: a new immunoregulatory pathway. *Gastroenterology* 2008; 135: 871-881, 881.e1-e5
  - 35 Shiobara N, Suzuki Y, Aoki H, Gotoh A, Fujii Y, Hamada Y, Suzuki S, Fukui N, Kurane I, Itoh T, Suzuki R. Bacterial superantigens and T cell receptor beta-chain-bearing T cells in the immunopathogenesis of ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 2007; 150: 13-21
  - 36 Kühl AA, Pawlowski NN, Grollich K, Loddenkemper C, Zeitz M, Hoffmann JC. Aggravation of intestinal inflammation by depletion/deficiency of gammadelta T cells in different types of IBD animal models. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 168-175
  - 37 Mombaerts P, Mizoguchi E, Grusby MJ, Glimcher LH, Bhan AK, Tonegawa S. Spontaneous development of inflammatory bowel disease in T cell receptor mutant mice. *Cell* 1993; 75: 274-282
  - 38 Probert CS, Saubermann LJ, Balk S, Blumberg RS. Repertoire of the alpha beta T-cell receptor in the intestine. *Immunol Rev* 2007; 215: 215-225
  - 39 Shiobara N, Suzuki Y, Aoki H, Gotoh A, Fujii Y, Hamada Y, Suzuki S, Fukui N, Kurane I, Itoh T, Suzuki R. Bacterial superantigens and T cell receptor beta-chain-bearing T cells in the immunopathogenesis of ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 2007; 150: 13-21
  - 40 Andoh A, Yagi Y, Shioya M, Nishida A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5154-5161
  - 41 Caviglia R, Boskoski I, Cicala M. Long-term treatment with infliximab in inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 617-632
  - 42 D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-1034
  - 43 Hibi T, Ogata H, Sakuraba A. Animal models of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2002; 37: 409-417
  - 44 Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1424-1429
  - 45 Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity* 1999; 10: 387-398
  - 46 Ohman L, Aström RG, Hultgren Hörnquist E. Impaired B cell responses to orally administered antigens in lamina propria but not Peyer's patches of Galphai2-deficient mice prior to colitis. *Immunology* 2005; 115: 271-278
  - 47 Elgbratt K, Bjursten M, Willén R, Bland PW, Hörnquist EH. Aberrant T-cell ontogeny and defective thymocyte and colonic T-cell chemotactic migration in colitis-prone Galphai2-deficient mice. *Immunology* 2007; 122: 199-209
  - 48 Hultgren OH, Berglund M, Bjursten M, Hultgren Hörnquist E. Serum interleukin-1 receptor antagonist is an early indicator of colitis onset in Galphai2-deficient mice. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 621-624
  - 49 Dalwadi H, Wei B, Schrage M, Spicher K, Su TT, Birnbaumer L, Rawlings DJ, Braun J. B cell developmental requirement for the G alpha i2 gene. *J Immunol* 2003; 170: 1707-1715
  - 50 Wu JY, Jin Y, Edwards RA, Zhang Y, Finegold MJ, Wu MX. Impaired TGF-beta responses in peripheral T cells of G alpha i2<sup>-/-</sup> mice. *J Immunol* 2005; 174: 6122-6128
  - 51 Ido A, Numata M, Kodama M, Tsubouchi H. Mucosal repair and growth factors: recombinant human hepatocyte growth factor as an innovative therapy for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2005; 40: 925-931
  - 52 Mashimo H, Wu DC, Podolsky DK, Fishman MC. Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor. *Science* 1996; 274: 262-265
  - 53 Dehlawi MS, Mahida YR, Hughes K, Wakelin D. Effects of *Trichinella spiralis* infection on intestinal pathology in mice lacking interleukin-4 (IL-4) or intestinal trefoil factor (ITF/TFF3). *Parasitol Int*



- 2006; 55: 207-211
- 54 Dai CL, Tiwari AK, Wu CP, Su XD, Wang SR, Liu DG, Ashby CR Jr, Huang Y, Robey RW, Liang YJ, Chen LM, Shi CJ, Ambudkar SV, Chen ZS, Fu LW. Lapatinib (Tykerb, GW572016) reverses multidrug resistance in cancer cells by inhibiting the activity of ATP-binding cassette subfamily B member 1 and G member 2. *Cancer Res* 2008; 68: 7905-7914
- 55 O'Neill AJ. New antibacterial agents for treating infections caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 297-302
- 56 Panwala CM, Jones JC, Viney JL. A novel model of inflammatory bowel disease: mice deficient for the multiple drug resistance gene, *mdr1a*, spontaneously develop colitis. *J Immunol* 1998; 161: 5733-5744
- 57 Masunaga Y, Noto T, Suzuki K, Takahashi K, Shimizu Y, Morokata T. Expression profiles of cytokines and chemokines in murine MDR1a-/- colitis. *Inflamm Res* 2007; 56: 439-446
- 58 Kader HA, Tchernev VT, Satyaraj E, Lejnine S, Kotler G, Kingsmore SF, Patel DD. Protein microarray analysis of disease activity in pediatric inflammatory bowel disease demonstrates elevated serum PLGF, IL-7, TGF-beta1, and IL-12p40 levels in Crohn's disease and ulcerative colitis patients in remission versus active disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 414-423
- 59 Peffault de Latour R, Dujardin HC, Mishellany F, Burlen-Defranoux O, Zuber J, Marques R, Di Santo J, Cumano A, Vieira P, Bandeira A. Ontogeny, function, and peripheral homeostasis of regulatory T cells in the absence of interleukin-7. *Blood* 2006; 108: 2300-2306
- 60 Krawczenko A, Kieda C, Duś D. The biological role and potential therapeutic application of interleukin 7. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2005; 53: 518-525
- 61 Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, Makita S, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M. IL-7 Is essential for the development and the persistence of chronic colitis. *J Immunol* 2007; 178: 4737-4748
- 62 Atreya R, Neurath MF. Signaling molecules: the pathogenic role of the IL-6/STAT-3 trans signaling pathway in intestinal inflammation and in colonic cancer. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 369-374
- 63 Mudter J, Weigmann B, Bartsch B, Kiesslich R, Strand D, Galle PR, Lehr HA, Schmidt J, Neurath MF. Activation pattern of signal transducers and activators of transcription (STAT) factors in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 64-72
- 64 Matsukawa A. STAT proteins in innate immunity during sepsis: lessons from gene knockout mice. *Acta Med Okayama* 2007; 61: 239-245
- 65 Berenson LS, Ota N, Murphy KM. Issues in T-helper 1 development--resolved and unresolved. *Immunol Rev* 2004; 202: 157-174
- 66 Wirtz S, Finotto S, Kanzler S, Lohse AW, Blessing M, Lehr HA, Galle PR, Neurath MF. Cutting edge: chronic intestinal inflammation in STAT-4 transgenic mice: characterization of disease and adoptive transfer by TNF- plus IFN-gamma-producing CD4+ T cells that respond to bacterial antigens. *J Immunol* 1999; 162: 1884-1888
- 67 Jacques P, Mielants H, Coppieters K, De Vos M, Elewaut D. The intimate relationship between gut and joint in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 353-357
- 68 Lories RJ. Animal models of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 342-346
- 69 Milia AF, Manetti M, Generini S, Polidori L, Benelli G, Cinelli M, Messerini L, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. TNFalpha blockade prevents the development of inflammatory bowel disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Cell Mol Med* 2008 Mar 19. [Epub ahead of print]
- 70 Rath HC. Role of commensal bacteria in chronic experimental colitis: lessons from the HLA-B27 transgenic rat. *Pathobiology* 2002; 70: 131-138

编辑 史景红 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 •

### 世界华人消化杂志作者署名要求

**本刊讯** 本刊论文署名作者不宜过多, 一般不超过8人, 主要应限于参加研究工作并能解答文章有关问题、能对文稿内容负责者, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中。作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。第一方面是直接参与, 包括: (1) 酝酿和设计实验; (2) 采集数据; (3) 分析/解释数据。第二方面是文章撰写, 包括: (1) 起草文章; (2) 对文章的知识性内容作批评性审阅。第三方面是工作支持, 包括: (1) 统计分析; (2) 获取研究经费; (3) 行政、技术或材料支持; (4) 指导; (5) 支持性贡献。每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。(常务副总编辑: 张海宁 2008-12-08)