

JAK/STAT信号通路在胰弹性蛋白酶诱导大鼠Kupffer细胞分泌IL-18中的作用

李敏利, 朱人敏, 张晓华, 史薇, 杨妙芳, 季洪赞, 郭婧芸

李敏利, 朱人敏, 张晓华, 杨妙芳, 季洪赞, 郭婧芸, 南方医科大学南京临床学院 中国人民解放军南京军区南京总医院千部消化内科 江苏省南京市 210002
史薇, 广州市第一人民医院消化内科 广东省广州市 510180
李敏利, 2006届南方医科大学硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

南京军区南京总医院科研基金资助项目, No. 2006020

作者贡献分布: 李敏利与朱人敏对此文所作贡献均等; 此课题由朱人敏与张晓华设计, 研究过程由李敏利、史薇、杨妙芳、季洪赞及郭婧芸操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张晓华提供; 数据分析由李敏利、朱人敏、史薇及郭婧芸完成; 本论文写作由李敏利与朱人敏完成。

通讯作者: 朱人敏, 教授, 210002, 江苏省南京市中山东路305号, 中国人民解放军南京军区南京总医院消化内科. jsmz@163.com
电话: 025-80860027

收稿日期: 2008-11-27 修回日期: 2009-02-27

接受日期: 2009-03-02 在线出版日期: 2009-03-28

Role of JAK/STAT signaling pathway in pancreatic elastase-induced secretion of interleukin-18 within rat Kupffer cells

Min-Li Li, Ren-Min Zhu, Xiao-Hua Zhang, Wei Shi, Miao-Fang Yang, Hong-Zan Ji, Jing-Yun Guo

Min-Li Li, Ren-Min Zhu, Xiao-Hua Zhang, Hong-Zan Ji, Miao-Fang Yang, Jing-Yun Guo, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese PLA Nanjing Military Command, Nanjing Clinical School of Southern Medical University, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Wei Shi, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Supported by: the Research Foundation of Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, No. 2006020

Correspondence to: Dr. Ren-Min Zhu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese PLA Nanjing Military Command, 305 East Zhongshan Road, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. jsmz@163.com
Received: 2008-11-27 Revised: 2009-02-27

Accepted: 2009-03-02 Published online: 2009-03-28

Abstract

AIM: To investigate the role of JAK/STAT signaling pathway in secretion of interleukin-18 (IL-18) by Kupffer cells in experimental acute pancreatitis with liver injury.

METHODS: Hepatic Kupffer cells extracted through enzymatic digestion and density gradient centrifugation were divided into four

groups. Group A (normal saline group) served as control group; Group B was lipopolysaccharide (LPS) treatment group; Group C was LPS plus pancreatic elastase treatment group; Group D was AG490 treatment group. The concentrations (IL-18) in Kupffer cell supernatant were determined by ELISA, and the expression of JAK2 protein was determined by immunofluorescence and Western blot.

RESULTS: The concentrations of IL-18 in the supernatant and JAK2 protein in group B had increased significantly compared with those in group A (IL-18: 312.23 ± 20.5 ng/L vs 13.50 ± 2.18 ng/L, $P < 0.01$). The same result was seen when group C was compared with group B ($P < 0.01$). The concentrations of IL-18 and JAK2 protein in group D decreased significantly compared with those in group C (317.31 ± 25.24 ng/L vs 438.86 ± 21.32 ng/L, $P < 0.01$), but just only slightly increased compared with those in group B.

CONCLUSION: Inhibition of JAK/STAT signaling pathway activation may reduce pancreatic elastase-induced expression of proinflammatory cytokines IL-18 in rat Kupffer cells, which may help alleviate liver injury induced by acute pancreatitis.

Key Words: JAK/STAT pathway; Interleukin-18; Acute pancreatitis; Kupffer cells; Liver injury

Li ML, Zhu RM, Zhang XH, Shi W, Yang MF, Ji HZ, Guo JY. Role of JAK/STAT signaling pathway in pancreatic elastase-induced secretion of interleukin-18 within rat Kupffer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(9): 877-881

摘要

目的: 探讨JAK/STAT信号通路在胰弹性蛋白酶(elastase)诱导Kupffer细胞分泌IL-18中的作用机制。

方法: 采用酶消化法及密度梯度离心法将提取的肝脏Kupffer细胞分为4组, A组: 生理盐水组(正常对照组); B组: 脂多糖(LPS)处理组; C

■背景资料

急性胰腺炎(AP)是临床常见急腹症之一, 其特点是起病急, 进展快, 并发症多, 住院患者死亡率高达25%。AP并发胰腺外器官损伤时死亡率极高。因此, 对于早期控制AP症状和并发症对其预后至关重要, JAK/STAT信号通路作为一条重要的炎症反应性通路, 参与多种炎症介质介导的信号转导过程, 他在AP发生、发展过程中起到重要调节作用。

■同行评议者

刘连新, 教授, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

■研发前沿

AP合并肝损伤作为评价AP疗效和预后的重要指标,其复杂的致病机制是目前AP一大研究热点及难点。随着分子生物学的发展,有关AP发病以及并发胰腺外器官损伤各机制中,炎症细胞过度激活学说成为一大研究热点。

组: LPS和elastase处理组; D组: AG490预处理组。采用酶免疫吸附(ELISA)法检测Kupffer细胞上清液中IL-18含量; 细胞免疫荧光染色技术和Western blot法检测细胞总蛋白中JAK2的表达。

结果: 与A组比较, B组在给予LPS刺激后, JAK2蛋白的表达以及上清液中IL-18含量均明显增加(IL-18: 312.23 ± 20.5 ng/L vs 13.50 ± 2.18 ng/L, $P < 0.01$); C组在同时给予LPS和elastase刺激后, JAK2的表达显著升高, 上清液中IL-18含量与B组比较也显著增加($P < 0.01$); 而D组在预先给予AG490处理后, JAK2表达明显下降, 上清液中IL-18含量也有不同程度降低, 与C组比较差异有统计学意义(317.31 ± 25.24 ng/L vs 438.86 ± 21.32 ng/L, $P < 0.01$), 但与B组比较, 各值仅有轻微变化, 差异无统计学意义。

结论: 抑制JAK/STAT通路的活化可下调elastase诱导Kupffer细胞分泌促炎症因子IL-18的表达, 这可能有助于减轻急性胰腺炎时炎症反应和肝损伤。

关键词: 急性胰腺炎; JAK/STAT信号通路; 白介素-18; 枯否细胞; 肝损伤

李敏利, 朱人敏, 张晓华, 史薇, 杨妙芳, 季洪赞, 郭婧芸. JAK/STAT信号通路在胰弹性蛋白酶诱导大鼠Kupffer细胞分泌IL-18中的作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(9): 877-881
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/877.asp>

0 引言

关于急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病机制以及合并胰腺外器官损伤的研究, 国内外取得了不少进展, 近年来, 炎症细胞过度激活学说更成为一大研究热点。AP时, 炎症胰腺组织释放大量的炎症介质, 并通过一序列生物学级联放大效应, 进一步释放大促炎症因子, 其中包括近年新发现的一种重要的炎症因子IL-18, 这些炎症介质在AP发生、发展过程中起重要调节作用, 是导致AP病情加重的关键因素^[1]。肝脏拥有全身最大的巨噬细胞群, 即枯否细胞(kupffer cell, KC), 它具有强大的分泌各种细胞因子的功能, 对AP的病情严重程度及胰腺外器官损伤起重要作用^[2]。Janus激活/信号转导和转录激活子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路是细胞因子信号转导的重要途径, 但AP时, JAK/STAT通路介导肝脏分泌IL-18作用的

研究目前尚无报道。本研究旨在通过培养原代大鼠KC, 观察AP时KC中JAK2蛋白表达情况及IL-18含量, 明确JAK/STAT通路在AP时KC分泌IL-18的作用机制, 以探讨减少AP引起急性炎症反应的有效途径。

1 材料和方法

1.1 材料 Percoll分离液购自Pharmacia公司; AG490购自Biosource公司; Hepes、PMSF均购自Amresco公司; RPMI 1640干粉培养液购自Gibco公司; 胰弹性蛋白酶购自Chemicon公司; IL-18试剂盒购自ADL公司; 辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠JAK2-IgG购自Cell Signal公司; 兔抗大鼠 β -actin购自博士德公司; 细胞裂解液购自碧云天公司; 其他常用试剂均为国产分析纯试剂。PVDF膜为美国Millipore公司产品; 酶标仪、PAGE凝胶电泳仪、垂直电泳槽、电泳凝胶图像分析系统均购自Bio-Rad公司。

1.2 方法

1.2.1 枯否细胞的分离、纯化和培养: 健康 δ SD大鼠24只(200-250 g), 购自中国人民解放军南京军区南京总医院实验动物中心。按文献[3]的改进方法采用酶消化法、密度梯度离心以及选择贴壁法提取KC。将提取的KC接种于6孔板中(1×10^5 /L), 1 h后去除培养基, 用温PBS清洗2遍, 去除未贴壁细胞, 贴壁细胞即为实验所需的高纯度KC。细胞活性测定采用苔盼蓝拒染实验, 细胞性质测定采用吞噬墨汁实验。

1.2.2 枯否细胞分组和处理: 本实验参照Murret *et al*^[4-5]的方法, 并根据本实验要求作一定改进。将上述获得的KC用含100 mL/L FCS的RPMI-1640培养基培养24 h后分成4组($n = 6$)。A组(正常对照组): 在培养基上清液中加入生理盐水(30 mL/L); B组: 上清液中加入脂多糖(LPS, 50 μ g/L); C组: 上清液中加入LPS(50 μ g/L)和胰弹性蛋白酶(elastase, 1 U/mL); D组: 上清液中加入AG490(30 μ mol/L)预先刺激0.5 h后, 再用LPS(50 μ g/L)和elastase(1 U/mL)处理。

1.2.3 细胞上清液收集: KC在加入刺激因子作用后12 h收集培养基, 4 $^{\circ}$ C, 10000 g 离心10 min, 取上清液并立即置于-70 $^{\circ}$ C保存。

1.2.4 细胞上清液中IL-18含量测定: ELISA法检测细胞上清液中IL-18的含量, 具体步骤严格按试剂盒使用说明书进行操作, 通过绘制标准曲线得出样品中相应细胞因子含量。该方法检测IL-18的灵敏度为1 ng/L。

■相关报道

研究发现, AP肝损伤进展、严重程度与炎症因子作用有关, 但有关AP肝损伤机制中具体作用途径还不清楚。

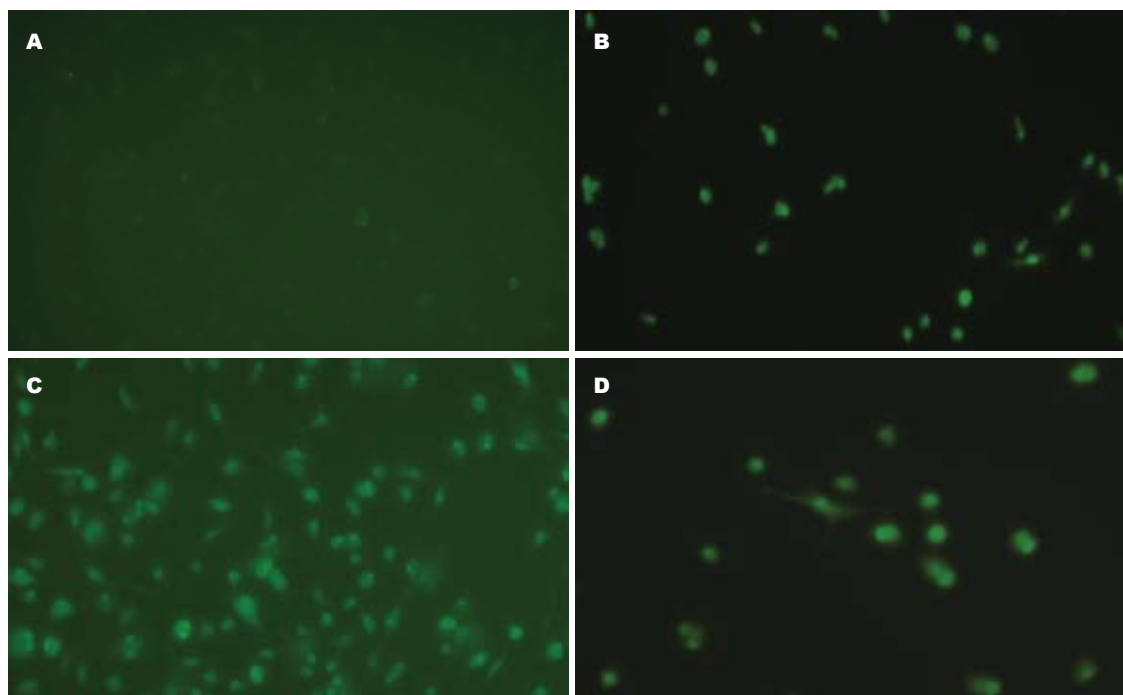


图1 枯否细胞JAK2表达变化情况($\times 200$)。A: 正常对照组; B: LPS组; C: LPS+elastase共同处理组; D: AG490治疗组。

1.2.5 细胞免疫荧光染色: 各实验组KC经爬片后用100 g/L多聚甲醛固定30 min, PBS冲洗15 min, 0.1% Triton X-100通透10 min, PBS震荡冲洗15 min, 10% BSA-PBST封闭30 min; 各加一抗(JAK2单克隆抗体1:50稀释)4℃孵育过夜, PBS冲洗5 min $\times 3$, 二抗(1:100稀释), 37℃暗盒孵育1.5 h, PBS洗5 min $\times 3$, 抗荧光淬灭封片液封片。JAK2阳性主要定位于细胞质, 细胞质发荧光为阳性细胞。阴性对照不加一抗, 其余步骤相同。Olympus荧光显微镜观察并摄片。

1.2.6 细胞总蛋白中JAK2表达的检测: 各实验组分别在添加刺激因子继续培养12 h后收集细胞, 同期收集对照组细胞, 用RIPA细胞裂解液裂解细胞, 提取总蛋白。所提取的蛋白均采用Bradford法行总蛋白定量, 各取100 μ g/孔, 行100 mL/L SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离(2 h)。待电泳结束后, 将蛋白(低温条件下湿转3 h)转至PVDF膜上, 膜按常规封闭。加入兔抗鼠JAK2单克隆抗体(1:1000稀释), 4℃过夜, 用TBST洗膜5次, 每次6 min, 再加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(1:2000稀释), 室温摇床上反应4 h, 再用TBST洗膜5次, 每次6 min。洗膜后ECL化学发光, X线底片曝光显影, 以 β -actin作为内参照。用Bio-Rad图像分析系统照相, 用Image-Pro软件分析, 以相应条带灰度值表示相对蛋白含量。

统计学处理 所有数据采用SPSS13.0统计软件进行分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 多组均

数间比较采用单因素方差分析, 两组均数间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KC分离培养、得率和纯度鉴定 经酶消化法、Percoll密度梯度离心和选择性贴壁法提取肝脏KC, 每只大鼠KC获得 $(2.40\pm 0.16)\times 10^7$ 个, 细胞贴壁率为42.7%, 采用台盼蓝拒染法鉴定细胞活力为95%以上; 吞噬墨汁实验鉴定细胞纯度达92%以上。

2.2 IL-18含量 与A组比较, B组IL-18含量显著增加($P<0.01$); 与B组比较, C组IL-18含量增加更明显($P<0.01$); 与C组比较, D组IL-18含量明显减少($P<0.01$), 但与B组比较仅有轻微变化, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.3 JAK2蛋白表达与定位

2.3.1 细胞免疫荧光: 荧光显微镜下观察细胞发绿色荧光情况。未作处理的KC未检测到荧光染色的细胞(图1A); B组可见JAK2表达微弱(图1B); 给与LPS和elastase处理后, JAK2表达上调, 与B组比较差异显著(图1C, $P<0.01$); D组给与AG490预处理后, JAK2表达明显下调, 与C组比较明显减弱差异显著($P<0.01$), 但和B组比较无显著性差异($P>0.05$, 图1D)。

2.3.2 细胞中JAK2蛋白表达检测: 各实验组和对照组KC中均有JAK2表达(图2)。给予LPS刺激后, KC中JAK2蛋白表达比对照组明显增加

■创新盘点

本文用ELISA法检测枯否细胞上清液中IL-18含量; 细胞免疫荧光染色和Western blot方法直接检测KC中JAK2表达量的变化, 分析其与AP肝损伤的可能关系。

■应用要点

本文主要研究在KC各条信号通路中的一条重要信号通路JAK/STAT信号通路在AP肝损伤中表达的变化情况, 可为AP治疗提供新的思路。

■名词解释

脂多糖(LPS): 革兰氏阴性细菌细胞壁上的特有结构, 其化学成分主要有O特异性链、核心多糖和类脂A3部分组成。当机体受到创伤、烧伤、感染等外界损伤时, 他可突破机体黏膜屏障, 进而导致严重反应的发生、发展, 在机体严重反应过程中有重要促进作用。

表 1 AP大鼠KC上清液IL-18含量($\mu\text{g/L}$, mean \pm SD, $n = 6$)

分组	IL-18
正常对照组	13.50 \pm 2.18
LPS组	312.23 \pm 20.5 ^a
LPS + elastase共同处理组	438.86 \pm 21.32 ^{ab}
AG490治疗组	317.31 \pm 25.24 ^{ad}

^a $P < 0.05$ vs 正常对照组; ^b $P < 0.01$ vs LPS组; ^c $P < 0.01$ vs LPS + elastase共同处理组。

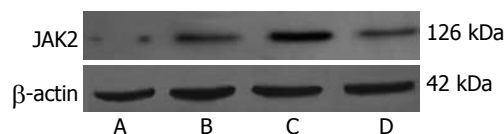


图 2 细胞中JAK2蛋白表达检测。A: 正常对照组; B: LPS组; C: LPS+elastase共同处理组; D: AG490治疗组。

($P < 0.01$); 同时给予LPS和elastase刺激后, JAK2表达进一步增加($P < 0.01$); 预先给予AG490处理后在给予LPS和elastase刺激, JAK2表达和C组比较明显降低($P < 0.01$), 但与B组比较仅略有增加($P > 0.05$, 图3)。

3 讨论

KC是定居于肝窦内的巨噬细胞, 是体内最大的固定型巨噬细胞群, 约占巨噬细胞总数的80%-90%, 是产生炎症因子的主要效应细胞。AP时, 由于胰腺腺泡细胞大量坏死和凋亡, 促使胰酶异常激活并释放入血, 同时炎症胰腺组织释放大量的炎症介质, 经门静脉到达肝脏。这些促炎症因子通过刺激并激活KC内信号转导通路, 通过一序列生物学反应后引起连锁和放大效应, 释放大细胞因子, 如IL-18、TNF- α 、IL-6等, 这些细胞因子均参与AP并发肝损伤的发生和发展^[6-9]。AP时, 肝脏是机体炎症反应最为活跃及免疫细胞聚集的重要器官, 对AP的严重程度、疾病进展及预后均有重要监测作用。

JAK/STAT信号通路是细胞因子信号转导的重要途径之一, 近年来备受关注, 他代表的是一条信号从细胞膜到细胞核的信号转导途径, 涉及免疫、细胞增殖分化、细胞凋亡、炎症等多种生理和病理反应的调节作用。目前已发现多种细胞因子, 主要有IL-18、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等, 他们均可通过激活JAK/STAT信号转导通路, 在炎症反应的发生、发展过程中发挥重要作用, 因此推测针对性阻断JAK/STAT信号通路将可能达到改善AP并发肝损伤病理过程的目的^[10-11]。

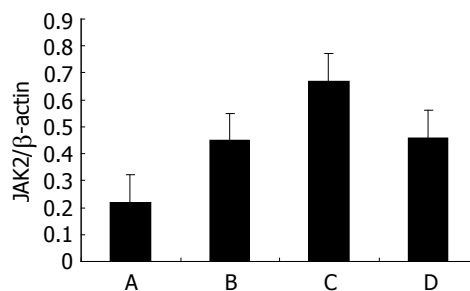


图 3 各组SD大鼠肝脏JAK2/ β -actin的灰度比值。A: 正常对照组; B: LPS组; C: LPS+elastase共同处理组; D: AG490治疗组。

IL-18是一种新发现的促炎症因子, 主要由肝脏枯否细胞以及肝外巨噬细胞产生。IL-18有许多生物学活性, 他可诱导机体产生大量 γ -干扰素、TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子, 并通过这些细胞因子介导组织、器官的炎症坏死, 同时加强FasL介导的细胞凋亡途径导致细胞损伤, 最终导致全身性组织损害^[12-13]。近年来多项研究发现, AP时IL-18呈高水平表达, 而当合并局部胰腺坏死及远处器官功能衰竭等并发症时, IL-18表达增高更为显著, 他反映了AP的严重程度, 可以作为AP的病情预测指标^[14-15]。AG490是一种人工合成的苯丙亚甲基丙二腈脂类衍生物, 为JAK2特异性抑制剂, 可以与受体酪氨酸激酶竞争结合位点, 阻断其下游激酶活化, 进而抑制细胞因子介导的生物、病理效应。研究发现AG490能抑制IL-18诱导JAK/STAT信号通路的活化^[16]。因此, 本实验重点通过体外培养KC, 模拟体外AP模型, 观察在给予AG490处理后KC上清液中IL-18表达情况和KC中JAK2表达情况, 探讨AP肝损伤机制中, IL-18和AP肝损伤之间的关系, 以及IL-18介导JAK/STAT信号通路参与AP发病及发展的过程。

本研究发现, 正常KC上清液中IL-18有极少量表达, 给予LPS刺激后, KC上清液中IL-18表达显著上调, 同时给予LPS和elastase刺激后, IL-18表达增加更为显著, 而预先给予AG490处理后IL-18表达则明显低于AP肝损伤组。由此可见, LPS和elastase通过协同作用, 使KC产生的生物学效应得以放大, 从而正性上调KC IL-18蛋白的表达, 而AG490则有效降低了KC上清液中IL-18的表达。另外, 我们又通过细胞免疫荧光的方法和Western blot法检测JAK2蛋白的表达情况, 发现KC细胞质中JAK2荧光量、荧光强度以及总蛋白含量变化与IL-18表达在动态变化上基本一致。因此推测, KC中可能存在JAK/STAT信号通

路结合位点, AP肝损伤时, elastase刺激KC后激活JAK2, 通过JAK2/STAT信号通路诱导IL-18的大量分泌和活化; 但阻断JAK2活化后, 由于抑制了其下游信号活化, 进而减少了IL-18的分泌. 这进一步提示AP时, 可能通过激活KC中的JAK/STAT信号通路, 介导IL-18表达上调, 进而在AP肝损伤中发挥重要作用. 总之, 上述研究提示在AP诱发急性炎症反应和并发肝损伤的发生、发展过程中, JAK/STAT信号通路起到重要调节作用; 通抑制JAK/STAT信号通路的信号转导途径, 可有效减轻AP炎症反应, 进而达到减轻肝损伤的作用. 因此, 在参考基础实验的基础上, 还应再进行深入完全的临床研究, 以更好地掌握AP并发肝损伤的发病机制, 寻找出潜在的新的预防性和治疗方法.

4 参考文献

- 1 Jaffray C, Yang J, Norman J. Elastase mimics pancreatitis-induced hepatic injury via inflammatory mediators. *J Surg Res* 2000; 90: 95-101
- 2 Pastor CM, Vonlaufen A, Georgi F, Hadengue A, Morel P, Frossard JL. Neutrophil depletion--but not prevention of Kupffer cell activation--decreases the severity of cerulein-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1219-1224
- 3 Liu H, Cao H, Wu ZY. Isolation of Kupffer cells and their suppressive effects on T lymphocyte growth in rat orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3133-3136
- 4 Murr MM, Yang J, Fier A, Kaylor P, Mastorides S, Norman JG. Pancreatic elastase induces liver injury by activating cytokine production within Kupffer cells via nuclear factor-Kappa B. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 474-480
- 5 冬暄, 田伏洲, 李红, 李旭, 罗皓, 向珂. 胰弹性蛋白酶对内毒素诱导的肝枯否细胞TNF- α 、IL-1 β 表达的影响. *解放军医学杂志* 2004; 29: 801-802
- 6 Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Ajiki T, Fujino Y, Suzuki Y, Kuroda Y. Significant elevation of serum interleukin-18 levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 158-165
- 7 Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. TNF-alpha as a therapeutic target in acute pancreatitis--lessons from experimental models. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 431-448
- 8 Stimac D, Fisić E, Milić S, Bilić-Zulle L, Perić R. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 209-212
- 9 Jee SH, Chu CY, Chiu HC, Huang YL, Tsai WL, Liao YH, Kuo ML. Interleukin-6 induced basic fibroblast growth factor-dependent angiogenesis in basal cell carcinoma cell line via JAK/STAT3 and PI3-kinase/Akt pathways. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 1169-1175
- 10 Lee C, Lim HK, Sakong J, Lee YS, Kim JR, Baek SH. Janus kinase-signal transducer and activator of transcription mediates phosphatidic acid-induced interleukin (IL)-1beta and IL-6 production. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 1041-1047
- 11 Sugimoto N, Nakahira M, Ahn HJ, Micallef M, Hamaoka T, Kurimoto M, Fujiwara H. Differential requirements for JAK2 and TYK2 in T cell proliferation and IFN-gamma production induced by IL-12 alone or together with IL-18. *Eur J Immunol* 2003; 33: 243-251
- 12 Tsutsui H, Matsui K, Okamura H, Nakanishi K. Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases. *Immunol Rev* 2000; 174: 192-209
- 13 Takeuchi D, Yoshidome H, Kato A, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Morita Y, Miyazaki M. Interleukin 18 causes hepatic ischemia/reperfusion injury by suppressing anti-inflammatory cytokine expression in mice. *Hepatology* 2004; 39: 699-710
- 14 Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS, Mayer JM, Beger HG. Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: high correlation of serum interleukin-18 with pancreatic necrosis and systemic complications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1556-1562
- 15 Endo S, Inoue Y, Fujino Y, Wakabayashi G, Inada K, Sato S. Interleukin 18 levels reflect the severity of acute pancreatitis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2001; 110: 285-291
- 16 Kalina U, Kauschat D, Koyama N, Nuernberger H, Ballas K, Koschmieder S, Bug G, Hofmann WK, Hoelzer D, Ottmann OG. IL-18 activates STAT3 in the natural killer cell line 92, augments cytotoxic activity, and mediates IFN-gamma production by the stress kinase p38 and by the extracellular regulated kinases p44erk-1 and p42erk-21. *J Immunol* 2000; 165: 1307-1313

■同行评价

本研究选题较为新颖, 研究方法选择适当, 结果准确, 结论可靠, 有一定的创新性和临床价值.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技期刊引证报告(核心版)发布世界华人消化杂志 2007年影响因子 0.568

本刊讯 2007年世界华人消化杂志的总被引频次为2353, 位居全部1723种中国科技论文统计源期刊的第86位, 内科医学类28中期刊的第5位. 2007年世界华人消化杂志的影响因子为0.568, 内科医学类28中期刊的第15位. 即年指标0.082, 他引率0.69, 引用刊数372种, 扩散因子15.81, 学科影响指标0.54. (编辑: 程剑侠 2009-03-28)