

神经-内分泌-免疫网络与炎症性肠病

袁川评, 王玮, 柳巨雄

■背景资料

过去欧洲和北美人群中IBD发病率高, 亚洲人群发病率较低, 然而近20年来, IBD在亚洲人群中的发病呈现明显增高趋势。由于IBD病因和发病机制不明确, 使得IBD的预防与治疗比较棘手。目前认为它是一种自身免疫性疾病, 主要由遗传易感性、胃肠道益生菌与致病菌失衡、肠上皮细胞完整性受损以及宿主免疫功能失调等综合因素的作用而致病。其中免疫因素在IBD的发生发展中发挥着至关重要的作用, 特别是Th1/Th2失衡引起的免疫异常在IBD的发病中占有中心地位。

袁川评, 王玮, 柳巨雄, 吉林大学畜牧兽医学院 吉林省长春市 130062

国家自然科学基金资助项目, No. 30671535, 30871840

通讯作者: 柳巨雄, 教授, 130062, 吉林省长春市西安大路5333号, 吉林大学畜牧兽医学院. juxiongliu@sina.com

电话: 0431-87836163

收稿日期: 2010-03-11 修回日期: 2010-06-17

接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-08

Neuro-endocrine-immune network and inflammatory bowel disease

Chuan-Ping Yuan, Wei Wang, Ju-Xiong Liu

Chuan-Ping Yuan, Wei Wang, Ju-Xiong Liu, Department of Basic Veterinary Medicine, College of Animal Science and Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, Jilin Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30671535 and 30871840

Correspondence to: Professor Ju-Xiong Liu, Department of Basic Veterinary Medicine, College of Animal Science and Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, Jilin Province, China. juxiongliu@sina.com

Received: 2010-03-11 Revised: 2010-06-17

Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic inflammatory gastrointestinal diseases of unknown etiology, including mainly ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Numerous studies have indicated that there is considerable relationship between the pathogenesis of IBD and the neuro-endocrine-immune network. This article will describe the essential role of the neuro-immune-endocrine network in the development of IBD in terms of the hypothalamus-autonomic nervous system (HANS) axis, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and immunity.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Neuro-endocrine-immune network; Hypothalamus-autonomic nervous system axis; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Immunity

Yuan CP, Wang W, Liu JX. Neuro-endocrine-immune network and inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(19): 2024-2028

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因不明的慢性胃肠道炎症性疾病, 他主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。近年来, 大量研究表明, 其发病机制与神经-内分泌-免疫网络(neuro-endocrine-immune network)密切相关。因此本文分别从下丘脑-自主神经系统轴(hypothalamus-autonomic nervous system axis, HANS)、下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)和免疫三个方面阐述该网络在IBD发生发展过程中的重要作用。

关键词: 炎症性肠病; 神经-内分泌-免疫网络; 下丘脑-自主神经系统轴; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 免疫

袁川评, 王玮, 柳巨雄. 神经-内分泌-免疫网络与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2010; 18(19): 2024-2028

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2024.asp>

0 引言

神经-内分泌-免疫网络(neuro-endocrine-immune network)是二十一世纪对生物体自身调控机制研究中最引人注目的热点之一。科学家们已通过大量实验证实, 神经系统通过其广泛的外周神经突触及其分泌的神经递质和众多的内分泌激素, 甚至还有神经细胞分泌的细胞因子, 来共同调控着免疫系统的功能; 而免疫系统通过免疫细胞产生的多种细胞因子和激素样物质反馈作用于神经内分泌系统。两个系统的细胞表面都证实有相关受体接受对方传来的各种信息。这种双向的复杂作用使两个系统内或系统之间得以相互交通和调节, 构成神经内分泌免疫调节网络(neuro-endocrine-immunoregulatory network), 共同维持着机体的稳态。当这个稳态被各种外来或内在的因素打破时, 神经-内分泌-免疫调节网络中的某些部分会作出反应和功能上的改变, 同时涉及的网络中其他相关环节也随之发生变化, 进而导致某些疾病和病理

■同行评议者

梅林, 教授, 北京大学医学部生理学与病理生理学系神经调节和消化内分泌研究室

过程的出现. 而炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因不明的慢性非特异性的肠道炎症性疾病, 他主要包括两个独立的疾病: 克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 过去欧洲和北美人群中IBD发病率较高, 亚洲人群发病率较低, 然而近20年来, IBD在亚洲人群中的发病呈现明显增高趋势^[1]. 由于IBD病因和发病机制不明确, 使得IBD的预防与治疗比较棘手. 目前认为他是一种自身免疫性疾病, 主要由遗传易感性、胃肠道益生菌与致病菌失衡、肠上皮细胞完整性受损以及宿主免疫功能失调等综合因素的作用而致病^[2,3]. 其中免疫因素在IBD的发生发展中发挥着至关重要的作用, 特别是Th1/Th2失衡引起的免疫异常在IBD的发病中占有中心地位^[4]. 因此笔者拟从神经-内分泌-免疫调节网络的角度来探讨IBD的发病机制, 以期为疾病的防治提供新的思路.

1 神经-免疫-内分泌网络概述

自1977年, Besedovsky提出, 人体内存在有神经-内分泌-免疫网络的假说^[5]以来, 神经、免疫、内分泌三大系统之间的相互关系得到了广泛关注. 并且他们之间的这种网络关系的揭示, 不是通过静态的组织解剖的研究来完成的, 因为这种网络关系并没有固定静止的解剖结构作为基础. 近年来, 随着分子生物学的发展, 神经科学和免疫学向分子水平的深入, 已逐步证明: 神经系统、免疫系统、内分泌系统之间进行信息沟通的语言是一套通用的信息分子, 即各种神经递质、激素和细胞因子^[6]. 三大系统的细胞表面都有接受这些分子语言的受体; 同时也都能分泌这些信息分子^[7,8]. 如免疫细胞不但产生细胞因子, 也能分泌神经递质和内分泌激素; 而神经细胞除产生神经递质外, 也可以分泌激素和细胞因子. 正是通过对这三大系统的细胞和分子(包括膜分子)的功能的深入研究和作用方式的精细描述, 才揭示了连接这三大系统功能的分子调节网络. 我们必须承认, 神经-内分泌-免疫网络学说的产生, 说明了现代医学在注重局部微观研究的同时, 也逐步走向对机体整体调控的探讨^[9]. 将神经、免疫、内分泌三者有机结合起来, 整合了机体最重要的三大功能系统的相互调节关系, 为从分子水平认识机体整体功能提供了有意义的研究模式, 而且在生物医学范围内深化了对疾病发生机制的认识. 该网络中

任何环节的紊乱均不可避免地影响其他系统的功能, 从而导致相关疾病的产生^[10]. 该三大系统间的作用是双向而不是单向的, 但这种双向作用又是极其复杂的. 而这种复杂且广泛的网络作用主要与下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和下丘脑-自主神经系统(hypothalamus-autonomic nervous system, HANS)轴的相关激素、神经递质及细胞因子密切相关. 因此, 从两轴与IBD关系的角度来探讨神经-内分泌-免疫调节网络在IBD的发生发展过程中的作用显得尤为重要.

2 HPA轴与IBD

在炎症性肠病过程中, 炎症部位细胞因子的释放可以刺激并影响下丘脑、垂体和肾上腺的细胞因子水平. 比如, 在由链球菌细胞壁诱导的关节炎或大肠炎中, HPA轴可以发生系统性反应^[11]. 大量存在于HPA轴中的类固醇激素和交感神经递质可以作为抗炎介质, 他们都是由免疫特赦器官大脑分泌的. 而一些抑制性反馈系统就可以减缓细胞因子在非神经元部位的过度产生, 从而保护大脑. 其中在HPA轴中的类固醇激素的代表主要是皮质醇, 他是正常代谢功能必须的, 其分泌主要受海马区、下丘脑和垂体三个基本位点调节. 皮质醇能通过血脑屏障, 到达中枢神经系统的广泛区域, 特别是神经内分泌调节网络中的关键位点, 如杏仁核、海马区和下丘脑. 自20世纪40年代起, 肾上腺糖皮质激素(glucocorticosteroid, GCS)已被用作IBD的主要治疗药物. 他是由肾上腺皮质中束状带分泌的一类甾体激素, 其分泌受促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropin hormone, ATCH)调节. GCS具有快速、强大而非特异性的抗炎作用, 对各种炎症均有效. 在炎症初期, GCS抑制毛细血管扩张, 减轻渗出和水肿, 同时又抑制白细胞的浸润和吞噬, 从而减轻炎症症状. 在炎症后期, 抑制毛细血管和纤维母细胞的增生, 延缓肉芽组织的生成, 从而减轻疤痕和粘连等炎症后遗症. GCS首先扩散进入胞质内, 并与GR-Hsp结合, 然后Hsp被解离, GCS和GR形成的复合物进入细胞核, 与靶基因启动子序列的GRE结合, 诱导多种抗炎因子(如IL-4、IL-10等)的基因转录, 抑制致炎因子(如IL-1、IL-2、IL-8等)的基因转录, 从而产生抗炎的作用. 在IBD的治疗过程中, 他能促进多种抗炎基因(如细胞因子、酶类、受体和粘附分子等)的表达. 主要是通过阻止活性的

■研发前沿
神经-内分泌-免疫网络是二十一世纪对生物体自身调控机制研究中最引人注目的热点之一.

■相关报道

大量研究资料表明: IBD发病过程是包括各种细胞因子在内的自身免疫异常, 并最终导致组织损伤。

GCS受体与活性转录因子的结合而发挥作用(如NF- κ B, 活性蛋白-1), 他们都能调控炎症基因的表达。其中NF- κ B在IBD的发病机制中有重要的地位, GCS能阻滞NF- κ B的活化并诱导I- κ B α 的表达, 稳定NF- κ Bp65/I- κ B α 系统, 抑制IBD炎症进一步发展^[2,12]。另外他还可以通过降低毛细血管通透性和稳定细胞膜来减少白三烯、前列腺素及血栓素等炎症因子的释放, 抑制炎症反应, 缓解临床症状, 从而有效的控制急性活动性炎症^[13]。中重度UC患者早期接受糖皮质激素治疗, 可以获得较好的治疗效果^[14]。同样, 糖皮质激素也用于大多数中重度CD患者的治疗, 他与UC一样, 在炎症急性期的治疗效果较好, 能达到80%以上^[15]。

3 HANS轴与IBD

同样, HANS轴也可以由细胞因子活化^[16]。交感神经系统的活化可以引起局部的免疫抑制, 比如脾脏^[17]。大量存在于HANS轴中交感神经递质可以作为抗炎介质, 同样都是由免疫特赦器官大脑分泌的。而存在于HANS轴的一类固醇激素和神经递质主要包括促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、去甲肾上腺素、P物质(substance P, SP)、降钙素基因相关蛋白(calcitonin gene related peptide, CGRP)、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等^[18]。其中CRH是中枢神经系统、免疫系统和很多外周神经系统包括肠嗜铬细胞产生的一种神经肽, 他充当着HANS轴的重要调节剂。在中枢神经系统中, CRH从室旁核投射到脑干, 他和蓝斑有突触连接。而其他来源于室旁核的CRH纤维延伸至脊髓。因此交感神经的活化可能受到释放CRH的神经元的影响。而蓝斑是去甲肾上腺素能神经纤维的唯一来源, 他投射到中脑、小脑、海马区和新皮质。蓝斑主动控制警觉、注意力和调整行为的心理准备, 同时还调节疼痛和痛性刺激的行为反应等。当给予中枢促肾上腺皮质激素释放激素时, 能抑制胃排空时间和加速结肠运输。去甲肾上腺素是肾上腺素去掉N-甲基后形成的, 是一种神经递质, 主要由交感节后神经元和脑内肾上腺素能神经末梢合成和分泌, 是后者释放的主要递质, 同时也是一种激素。随着去甲肾上腺素的不断氧化, 更多稳定的NPY常常作为交感神经系统活性的标志物^[19]。而在下丘脑的室旁核中, 去甲肾上腺素

和NPY是CRH分泌的主要刺激物。脑室内或静脉注射NPY, 均会增加内源性糖皮质激素的血清水平。大量研究表明, 促肾上腺皮质激素释放激素、降钙素基因相关蛋白和SP在自身免疫细胞上具有促炎活性。他们可以刺激巨噬细胞释放TNF- α , IL-1和IL-6, 并且能激活NK细胞。另外, P物质能促进肥大细胞释放大量的血清素和组胺等介质, 作用于血管, 从而使血管扩张、增强其通透性^[20]。相反, 血管活性肽可以抑制单核细胞和T细胞产生促炎类细胞因子, 并且抑制NK细胞的功能和降低TLRs在肠上皮细胞中的表达^[20]。在IBD病变组织中, 分泌VIP、SP和生长抑素(somatostatin, SS)等胃肠肽激素的神经纤维突触板与免疫活性细胞的距离只有20-200 nm, 有的甚至更近^[21]。这也说明在炎症部位, 某些类型的免疫细胞可以产生诸如VIP、SP和SS等多种胃肠肽激素。又如从IBD肠壁中分离出炎症细胞, 发现IBD患者肠壁嗜酸性细胞产生大量的VIP和SP, 且VIP多于SP, 与非IBD标本相比有显著性差异^[22]。这些都说明, 胃肠肽类激素可以通过旁分泌和神经分泌来实现对IBD炎症的调节, 主要的途径有: 影响血液供应、血管壁通透性和炎症细胞、免疫活性细胞的功能和细胞因子的分泌等^[23]。

4 免疫与IBD

在免疫系统中, T细胞占有极其重要的地位, 在肠道菌群的增殖反应中起重要作用。T细胞的多种功能是由不同的T细胞亚群协同完成的。其中, Th1细胞主要表达IL-2、IFN- γ 和TNF- β , 而Th2细胞表达IL-4、IL-5、IL-9、IL-13等^[24]。由于细胞因子分泌的相互性, 对Th1细胞与Th2细胞的区分依赖于IFN- γ 以及IL-4的分泌。Th1细胞分泌IFN- γ , 不分泌IL-4, 而Th2细胞分泌IL-4, 不分泌IFN- γ 。在机体的正常生命活动中, Th1细胞与Th2细胞处于动态的平衡之中, 这两类细胞是相互制约的, IFN- γ 和IL-2可促进Th1细胞的分化, IL-4是Th2细胞分泌的细胞因子, IL-5、IL-6、IL-10和IL-13促进Th2分化。Th1和Th2细胞由共同的前身细胞Th0细胞分化而来, 决定分化取向的因素主要有遗传因素、病原体或抗原的种类、剂量和免疫途径、APC的种类, 其中尤为重要是细胞因子^[25]。而细胞因子是由机体的免疫细胞和非免疫细胞合成和分泌的具有广泛生物学活性的小分子多肽, 能调节多种细胞的生理功能, 在免疫系统中起着重要作用。根据细胞因

子在炎症中的作用可将其分为致炎细胞因子、抗炎细胞因子和生长因子三大类。其中, 致炎细胞因子包括TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-12和IFN- γ 等, 多数由单核细胞及巨噬细胞产生, 参与细胞免疫, 在肠道中起促炎作用并可以作为黏膜损伤的介质; 抗炎细胞因子包括IL-4、IL-5、IL-10、IL-13等, 主要由T细胞产生, 参与体液免疫, 以抗炎的方式发挥作用; 生长因子包括胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)等, 发挥增殖和生长调节作用。

大量研究资料表明: IBD发病过程是包括各种细胞因子在内的自身免疫异常, 并最终导致组织损伤。Th1/Th2免疫应答的失衡表现为Th1和Th2亚类分泌的细胞因子即致炎细胞因子与抗炎细胞因子之间平衡的失调, 由此所致的免疫异常被视为IBD发病的重要机制。这些细胞因子共同组成了一个复杂的细胞因子网络, 他们在IBD的发病过程中发挥着各自的作用, 或起致炎作用, 或起抗炎作用。他们主要通过特异性地作用于靶细胞上的受体, 激活细胞内信号转导过程, 来产生特定的生物学效应^[3]。如果机体免疫系统选择了某一亚群为主的应答, 这种Th细胞就会正反馈地加强自身优势, 压抑另一亚群的发展, 因此Th1/Th2的失衡是导致IBD发生或加重的主要原因。而CD和UC有着不同的免疫反应类型, 其中以Th1细胞为主的黏膜免疫应答发展为CD, 释放IFN- γ 、TNF- α 、IL-21增加, IL-4减少; 以Th2细胞为主的黏膜免疫应答则在UC中占优势, IL-5、IL-13增加, 但IL-4不增加^[26]。Th1/Th2平衡受细胞因子调节, 其中IL-12、IFN- γ 、IL-4和IL-10是参与其调节的重要因子。细胞因子失调可由Th1/Th2紊乱引起, 并反馈性地加重Th1/Th2失衡, 形成恶性循环^[27]。因此我们可以说, Th1和Th2细胞通过其分泌产物之间的相互调节来维持Th1/Th2之间的平衡。

5 结论

HPA轴和HANS轴都可以由外周分泌的或体循环内的促炎刺激物诱导活化^[11,28-32], 并且在远离局部炎症的其他部位也将会发生重大变化, 从而影响局部炎症的免疫反应^[33,34]。在IBD炎症初期, HPA轴和HANS轴能以平行的方式通过体液和神经调节减轻炎症^[20]。在CD和UC患者中

NPY血清水平显著升高, 说明中枢自主神经系统占据一定的优势, 也就是说HANS轴处于兴奋状态; 然而随着炎症的加重, 促炎因子逐渐增加, 从而降低了HPA轴的活性, 使两轴不能协同发挥作用, 这种现象称为HPA轴和HANS轴解耦联^[35]。在两轴的解耦联过程中, 皮质醇(和其他类固醇激素)和神经递质类的协同作用消失, 使促炎占据优势。比如IL-6能降低HPA轴的反应活性, 这说明了在两轴的解耦联过程受到很多抑炎和促炎细胞因子的调节。由此可以看出, IBD的发病机制与神经-内分泌-免疫调节网络密切相关, 尤其是HPA轴和HANS轴, 在IBD的发生发展过程中发挥着至关重要的作用。因此, 从HPA轴和HANS轴的角度去探讨IBD相关细胞因子、神经递质和激素在IBD发病机制中的作用显得尤为重要。

6 参考文献

- 1 Goh K, Xiao SD. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. *J Dig Dis* 2009; 10: 1-6
- 2 邓长生, 夏冰. 炎症性肠病. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1-221
- 3 张雪莉. 电刺激疑核对炎症性肠病大鼠IL-2、IFN- γ 表达的影响. 吉林大学 2009: 6-18
- 4 赵玉洁, 袁耀宗. 炎症性肠病发病机制新进展. 胃肠病学 2008; 13: 181-183
- 5 Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clin Exp Immunol* 1977; 27: 1-12
- 6 Chesnokova V, Melmed S. Minireview: Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules. *Endocrinology* 2002; 143: 1571-1574
- 7 Qin L, He J, Hanes RN, Pluzarev O, Hong JS, Crews FT. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 10
- 8 Jiang CL, Lu CL, Liu XY. The molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Domest Anim Endocrinol* 1998; 15: 363-369
- 9 付义, 陈冰. 神经-内分泌-免疫(NEI)网络研究促进中西医结合. 中华中医药学刊 2008; 26: 821-822
- 10 孙藏, 陆大祥. 神经-内分泌-免疫调节网络与疾病. 中国病理生理杂志 2000; 16: 761-763
- 11 Herfarth H, Brand K, Rath HC, Rogler G, Schölmerich J, Falk W. Nuclear factor-kappa B activity and intestinal inflammation in dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis in mice is suppressed by gliotoxin. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 59-65
- 12 Thiele K, Bierhaus A, Autschbach F, Hofmann M, Stremmel W, Thiele H, Ziegler R, Nawroth PP. Cell specific effects of glucocorticoid treatment on the NF-kappaBp65/IkappaBalpha system in patients with Crohn's disease. *Gut* 1999; 45: 693-704
- 13 黄瑛, 王玉环. 儿童炎症性肠病的药物治疗. 医药专论 2009; 30: 459-464
- 14 Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D,

■同行评价

本文内容重要, 有一定的参考价值。

- Bousvaros A, Otley A, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Rothbaum R, Kugathasan S, Mezoff A, Wyllie R, Tolia V, delRosario JF, Moyer MS, Oliva-Hemker M, Leleiko N. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1118-1123
- 15 Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, Pfefferkorn M, Mezoff A, Rosh J, Tolia V, Otley A, Griffiths A, Moyer MS, Oliva-Hemker M, Wyllie R, Rothbaum R, Bousvaros A, Del Rosario JF, Hale S, Lerer T. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1124-1129
- 16 Helwig BG, Craig RA, Fels RJ, Blecha F, Kenney MJ. Central nervous system administration of interleukin-6 produces splenic sympathoexcitation. *Auton Neurosci* 2008; 141: 104-111
- 17 Ambrosini E, Aloisi F. Chemokines and glial cells: a complex network in the central nervous system. *Neurochem Res* 2004; 29: 1017-1038
- 18 Aibara K, Akaike N. Acetylcholine-activated ionic currents in isolated paratracheal ganglion cells of the rat. *Brain Res* 1991; 558: 20-26
- 19 Taylor CT, Keely SJ. The autonomic nervous system and inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci* 2007; 133: 104-114
- 20 Contesse V, Lefebvre H, Lenglet S, Kuhn JM, Delarue C, Vaudry H. Role of 5-HT in the regulation of the brain-pituitary-adrenal axis: effects of 5-HT on adrenocortical cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2000; 78: 967-983
- 21 Lomax AE, Linden DR, Mawe GM, Sharkey KA. Effects of gastrointestinal inflammation on enteroendocrine cells and enteric neural reflex circuits. *Auton Neurosci* 2006; 126-127: 250-257
- 22 Qian BF, Zhou GQ, Hammarström ML, Danielsson A. Both substance P and its receptor are expressed in mouse intestinal T lymphocytes. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 358-368
- 23 Delgado M, Pozo D, Ganea D. The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 249-290
- 24 Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002; 8: 567-573
- 25 邢同京, 章廉. Th类细胞极化群体的基础与临床. 第1版. 北京: 军事医学科学院出版社, 2002: 108-183
- 26 Rogler G, Andus T. Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Surg* 1998; 22: 382-389
- 27 赵玉洁, 袁耀宗. 炎症性肠病发病机制新进展. 胃肠病学 2008; 13: 181-183
- 28 Blalock JE, Smith EM. The immune system: our mobile brain? *Immunol Today* 1985; 6: 115-117
- 29 Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Suchecki D. [Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor] *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29 Suppl 1: S33-S38
- 30 Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3725-3745
- 31 Sinha R, Garcia M, Paliwal P, Kreek MJ, Rounsaville BJ. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 324-331
- 32 Sinha R, Fox H, Hong KI, Sofuoglu M, Morgan PT, Bergquist KT. Sex steroid hormones, stress response, and drug craving in cocaine-dependent women: implications for relapse susceptibility. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007; 15: 445-452
- 33 Härle P, Straub RH, Wiest R, Mayer A, Schölmerich J, Atzeni F, Carrabba M, Cutolo M, Sarzi-Puttini P. Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 51-56
- 34 Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 595-638
- 35 Straub RH, Herfarth H, Falk W, Andus T, Schölmerich J. Uncoupling of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in inflammatory bowel disease? *J Neuroimmunol* 2002; 126: 116-125

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.