

克罗恩病的糖、脂类和蛋白质代谢异常

吴涛, 季光

■背景资料

炎症性肠病(IBD)包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC), 他起因于不适当的免疫应答、遗传易感个体、共生的微生物抗原, 并可被特定的环境因素所诱发。

吴涛, 上海中医药大学中医方证与系统生物学研究中心 上海市 201203

季光, 上海中医药大学脾胃病研究所 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032

国家自然科学基金资助项目, No. 30873260

上海市优秀学科带头人计划基金资助项目, No. 09XD1403800

上海市教委重点学科基金资助项目, No. J50305

上海高校优秀青年教师科研专项基金资助项目, No. 08063

作者贡献分布: 本文综述由吴涛完成; 季光审校。

通讯作者: 季光, 教授, 主任医师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学脾胃病研究所, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科. jiliver@vip.sina.com

电话: 021-64286261 传真: 021-64286261

收稿日期: 2009-10-26 修回日期: 2009-11-30

接受日期: 2009-12-07 在线出版日期: 2010-01-18

Abnormal glucose, lipid and protein metabolism in patients with Crohn's disease

Tao Wu, Guang Ji

Tao Wu, Center of Chinese Medicine Therapy and Systems Biology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Guang Ji, Institute of Digestive Diseases, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30873260; the Program of Shanghai Subject Chief Scientist, No. 09XD1403800; the Leading Academic Discipline Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. J50305; and the Scientific Research Special Foundation for Cultivating Excellent Young Teachers in Shanghai Colleges, No. 08063

Correspondence to: Professor Guang Ji, Institute of Digestive Diseases, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. jiliver@vip.sina.com

Received: 2009-10-26 Revised: 2009-11-30

Accepted: 2009-12-07 Published online: 2010-01-18

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), consisting of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), poses a great threat to human health. It results from an inappropriate immune response, in genetically susceptible individuals, to microbial antigens of commensal microorganisms. This paper reviews abnormal glucose, lipid and protein metabolism in patients with CD and highlights the application of metabonomics in biomarker revelation for CD.

■同行评议者

洪天配, 教授, 北京大学第三医院内分泌科

Key Words: Crohn's disease; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Protein metabolism

Wu T, Ji G. Abnormal glucose, lipid and protein metabolism in patients with Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(2): 160-168

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 其威胁着人类的健康。他起因于不适当的免疫应答、遗传易感个体及共生的微生物抗原, 并可被特定的环境因素所诱发。本文主要综述了CD的糖、脂类及蛋白质代谢异常及代谢组学平台在揭示CD生物学标志和发病机制中的意义。

关键词: 克罗恩病; 糖代谢; 脂类代谢; 蛋白质代谢

吴涛, 季光. 克罗恩病的糖、脂类和蛋白质代谢异常. *世界华人消化杂志* 2010; 18(2): 160-168

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/160.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 他起因于不适当的免疫应答、遗传易感个体、共生的微生物抗原, 并可被特定的环境因素所诱发。该病主要作用在胃肠道, 基本影响着全身的器官功能。欧洲从1945年开始CD发病率明显增高, 并在20世纪80年代报道了CD的高发病率、UC的低发病率^[1]。1990年后CD的发病率从1988-1990年的5.2/10万上升至1997-1999年的6.4/10万。然而, 亚洲、东欧、南美洲在1990年以前发病率较低, 但近十年发病率明显增高^[2-5]。Baumgart认为IBD的炎症发生机制是树突状细胞被TNF- α 、IFN- γ 、IL-12/18诱导的T细胞所激活和极化^[6]。IL-12、IFN- γ 的产生过多导致了鼠类IBD炎症和人类CD肠道炎症的发生; 此外在鼠类模型中发现抗炎症因子TGF- β 的分泌不足与之有关, 并表明模型中炎症的发生与失衡相关, 这种失衡是出现正面免疫原性或

者炎症的应答、否定的耐受源或者抗炎的黏膜免疫应答^[7]。另外肠道微生物异常的应答反应是导致IBD的关键因素^[8]。而且, 肠道微生物群在疾病发展过程中显示出关键的作用。正常生理条件下复杂的微生物定位于黏膜表面以保证必要的功能, 但在易感个体中亦可能导致IBD。猜测IBD的慢性炎症在某些情况下是对异常黏附的侵袭性微生物的正常免疫应答, 或者是对正常共生性微生物的过分免疫应答是十分合理的^[9]。Malin等^[10]显示增强的大分子物质的吸收与CD的临床活性相关, 黏膜屏障功能的损害是CD的第2个现象。Asakura等^[11]认为IBD发生机制的4个步骤是: 第1步是肠道微生物与肠道内皮细胞通过受体相互作用; 第2步是巨噬细胞、树突状细胞、黏膜淋巴细胞相互作用; 第3步是淋巴细胞和血管内皮细胞相互作用; 第4步是淋巴细胞与产生前炎症细胞因子或自由基或黏膜损伤与修复的粒细胞相互作用。尽管关于IBD发病机制研究愈来愈多, 但目前为止潜在的生物学变化仍然未能完全阐明。CD是一种慢性复发性疾病, 尤其是活动期伴随着代谢的紊乱。本文主要综述了CD的糖、脂类和蛋白质代谢异常及代谢组学平台在揭示CD生物学标志和发病机制中的意义。

1 糖代谢异常

Capristo等^[12]通过对静止期UC和CD患者各10例的BMI、脂肪量、基础代谢率和胰岛素敏感性的观察发现: CD患者的BMI、脂肪量、呼吸商值比UC和正常对照组低; 周围组织的糖摄入在两组中没有差别; 各组间糖储存和氧化没有区别。因此IBD患者在静止期与正常人有相似的全身糖摄入和氧化, 可能缘于无脂肪物质的储藏和低血及组织细胞因子的浓度。Das等^[13]提出应用糖和钾及胰岛素可能对IBD的治疗有效的假说, 原因是胰岛素具有抑制TNF- α 和超氧阴离子的产生作用, 加强NO的合成, 并通过刺激NO抑制细胞间黏附因子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达, 这些提示胰岛素可以作为一个抗炎分子。

Belmiro等^[14]对炎症和非炎症CD患者的肠黏膜中葡糖氨基聚糖类(glycosaminoglycans, GAGs)进行了生物化学和免疫组织化学分析, 结果发现在炎症CD患者结肠组织中发现的GAGs合成增加, 并推测其可能是恢复肠黏膜完整性的潜在机制之一。并有学者认为在活动期IBD中

炎症介质的浓度增高, 可能与IR相关; 且广泛用于IBD治疗的糖皮质激素类也很显然与IR相关。

2 脂类代谢异常

慢性炎症、肠吸收受损、肠切除术对CD的脂类代谢均有一定的影响。CD活动期伴随着食物摄入的减少、水、矿物质和代谢紊乱。在许多急性疾病存在脂类代谢紊乱, 且低胆固醇血症是其消极的预后指标。引起CD患者血清胆固醇浓度降低的原因较多, 许多研究报道同时存在胆固醇合成和吸收的影响, 一般采用合成的标志物(胆固醇水平)和吸收的标志物(血清非胆固醇脂类: 角鲨烯、7-烯胆烷醇、谷甾醇、菜籽甾醇)进行定量分析。近十年来临床研究发现在脂类代谢和全身性炎症中具有相关性。

2.1 胆固醇异常改变 Mingrone等^[15]研究表明增加的脂质过氧化可以解释CD患者中脂肪储备物的减少, 提示足够的脂肪饮食对CD的营养治疗可能有效。Hrabovský等检测了24例活动期CD患者(CDAI>150)自住院后第3、14、28天的总胆固醇、LDL、HDL、TG的水平, 同时检测了角鲨烯、7-烯胆烷醇、谷甾醇、菜籽甾醇的浓度, 采用100例志愿者血液标本进行对照, 结果发现: 所有基本的脂类代谢的参数水平都下降; 7-烯胆烷醇水平明显降低、角鲨烯明显升高; 菜籽甾醇水平明显降低, 但降低的血清谷甾醇水平无统计学差异^[16,17]。表明活动期CD患者出现明显的脂质紊乱; 同时出现明显的低胆固醇血症, 并伴随着胆固醇合成和吸收过程的变化。

2.2 脂肪酸异常改变 脂肪酸作为转录的激活者、并构成炎症介质的前体, 在肠细胞中表现出营养和保护效应。CD患者脂肪酸代谢参与了免疫反应和炎症的过程, 脂肪酸的改变与疾病的临床过程相关。已有研究表明活动期IBD患者出现血清多不饱和脂肪酸(plasma polyunsaturated fatty acid pattern, PUFA)的异常, 包括n3的升高和n6的降低。

Esteve-Comas等^[18]用GC方法测定了73例活动期IBD患者血清脂肪酸的类型, 并以107例正常人作为对照; 并同时研究了不同的血清脂肪酸类型对IBD活动期的影响。结果发现, UC和CD患者血清脂肪酸类型相似; UC和CD患者中C18:3 n3、C22:6 n3(docosahexaenoic acid, DHA)明显高于正常人, 而C20:3 n6则低于正常人; 在更严重的疾病中, 血清PUFA的浓度包括去饱和指数出现明显的逐步降低, 甚至在有些

■ 研发前沿

尽管关于IBD发病机制研究愈来愈多, 但目前为止潜在的生物学变化仍然未能完全阐明。而代谢组学的发展为CD的发病机制和治疗研究提供了新的思路。

■相关报道

Marchesi等采用¹H NMR高分辨率核磁共振波谱法和多变量模式识别技术,对CD和UC患者粪便进行代谢组学观察.结果提示IBD患者出现肠道菌群的变化和吸收障碍;CD的炎症反应较UC更加广泛,且涉及整个肠道;CD患者中甘油的共振态具有显著的特征,但是正常组和UC组则显示出低的强度.

炎症疾病的患者中血清n3脂肪酸类(C18:3 n3、C22:6 n3)从不低于正常人.这些结果提示,活动期IBD患者中PUFA的合成增加可能与消耗增多是共同存在的;PUFA参与组织类花生酸类的合成、细胞膜的功能,包括免疫活性细胞,与疾病的发生机制相关.结果也同样质疑了用n3 PUFA治疗IBD的机制.为验证在IBD的初期PUFA的代谢是否出现缺乏,Esteve-Comas等^[19]研究了3组患者,24例未行结肠切除术的静止期UC患者,15例行结肠切除术的UC患者,27例CD患者,用半毛细管气液相色谱法(semi-capillary column gas-liquid chromatography)分析测定了3组患者血清中的脂肪酸.结果发现静止期UC和CD患者的C22:6 n3的浓度和百分比、不饱和指数明显高于行结肠切除术的UC患者;未行结肠切除术的静止期UC,行结肠切除术的UC患者的C22:6 n3的浓度和百分比、不饱和指数较CD患者持续升高.这些结果提示,非活动期IBD中PUFA的合成可能是n3复合物增高的原因;而活动期更加显而易见的原因是营养不良、激素类物质的应用和炎症的发生;且非手术和行手术的UC患者均出现值的升高,提示IBD中存在PUFA代谢的异常. Böhner等^[20]采用GC方法检测了CD患者活检回肠和结肠黏膜组织标本中脂肪酸的表型分布,并以内镜肉眼下正常的结肠作为对照.在发生炎症的回肠和结肠黏膜中脂肪酸分布较对照组主要是C18:2 n6和C18:3 n3的明显下降,并伴随PUFA的增加,以及整个脂肪酸不饱和指数的增加;在发生炎症的结肠和肉眼正常的结肠组织中均出现饱和脂肪酸(C18:0)的增加和单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, C18:1 n9)的降低.这些结果表明CD患者中PUFA的分布改变是小肠和大肠黏膜炎症的特征;CD患者的结肠脂肪酸代谢是渐渐改变的,主要表现出饱和和单不饱和脂肪酸的变化. Schmidt等^[21]研究了IBD患者中AA代谢情况和细胞内钙离子浓度,结果发现白三烯B4(leukotriene B4, LTB4)和细胞内钙浓度的升高促成了IBD的病理生理学发展. Shoda等^[22]研究了n3 PUFAs对三硝基苯磺酸(trinitro-benzene sulfonic acid, TNB)诱导的CD大鼠模型的治疗效果.结果显示加入紫苏油(perilla oil, POE)的脂肪饮食可以减少结肠损伤,且与抑制血清LTB4相关;表明 α -亚麻酸(alpha-linolenic acid, α -LA; POE为其中一种)在实验性CD中控制肠道炎症优于C20:5 n3(eicosapentaenoic acid, EPA)和C22:6 n3. Inui等^[23]采用TNB灌胃

造模大鼠IBD,并分别给予等热量的葡萄糖溶液(glucose solution, FF)、大豆油(soybean oil emulsion, SOE)和POE.结果发现血清总胆固醇和磷脂浓度降低POE<FF, SOE组;与FF, SOE组比较,POE组结肠磷脂类中的AA明显降低、EPA的水平明显升高;结肠的厚度、损伤计分和LTB4水平POE组最低.这些结果表明 α -亚麻酸通过改变结肠磷脂类中脂肪酸的组成来抑制结肠中LTB4的合成,且POE在改善结肠的炎症方面是有效的. Pereira等^[24]研究发现不饱和磷脂酰胆碱在活动期CD患者血清中明显增加,但疾病为静止期时为正常水平.这与活动期CD黏膜磷脂类包括不饱和脂肪酸的增加是相一致的,促使了AA合成并渗入血清内. Kuroki等^[25]用GC方法测定了20例CD患者的不同的血清脂肪酸,并以18例正常人作为对照;这些患者在6 mo内未服用任何营养剂且没有肠切除术病史;其中8例病变部位在小肠,3例病变部位在大肠,9例病变部位在大肠和小肠.结果发现, C20:4 n6、C20:5 n3、C22:0、C22:6 n3、总n3 PUFA、总PUFA的血清浓度和百分比明显低于正常组;必需脂肪酸(C18:2 n6, C18:3 n3)和C20:3 n9两组差别没有统计学意义;与CDAI相关的9个脂肪酸中, C20:5 n3和总n3 PUFA显示出明显的负相关.结果显示CD必需脂肪酸缺乏症较少见, n3 PUFA可能与疾病的发展相关.

Geerling等^[26]比较了CD患者与正常对照组的血清脂类和脂肪组织中脂肪摄入和脂肪酸组成的定性和定量分析.结果发现CD患者与对照组脂肪摄入的定性定量没有差别;血清脂类或脂肪组织中亚油酸和 α -亚麻酸的比例没有差别;总n3 PUFA的比例降低,其中C22:5 n3明显增高, C22:6 n3、AA明显降低;在CD久病患者中比新诊断CD患者脂肪酸的分布异常更加明显. Geerling等^[27]进行了1项随机双盲安慰剂对照研究,CD患者分为安慰剂、抗氧化剂(antioxidants, AO)、AO/n3脂肪酸3组,治疗3 mo.结果发现给予AO后血清硒、VitC、VitE、SOD活性、抗氧化状态明显改善;与对照组比较,血清中 β 胡萝卜素、硒、VitC、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)在给药前明显较低;然而给予AO后这些指标与对照组无明显差异(除了GPx).表明AO/n3脂肪酸组明显降低AA的比例,增加血清脂类和脂肪组织中C20:5 n3、C22:6 n3的比例;抗氧化剂的给予能明显改善CD患者的抗氧化状态;AO/n3脂肪酸明显

改变类花生酸的比例以降低炎症反应的发生。Alzoughaibi等^[28]研究发现AA代谢产物介导了CD患者肠道平滑肌细胞(human intestinal smooth muscle, HISM)中IL-8对LA的应答。环加氧酶途径和脂氧合酶途径均参与其中; LA并不通过激活NF- κ B来增加IL-8, 但只有在NF- κ B激活的情况下LA才增加IL-8。表明AA代谢产物通过增强NF- κ B依赖的IL-8的转录来增加了IL-8的产生。Trebbel等^[29]采用GC方法对52例CD患者的PBMC和血清磷脂类物质进行分析, 并用ELISA方法检测PBMC中的PGE2和IFN- γ 的表达情况。结果发现, CD患者PBMC中n3 PUFA增高、AA降低; PGE2、IFN- γ 低于正常组。Heimerl等^[30]采用基因序列分析、实时RT-PCR方法等研究了调控IBD患者脂肪酸吸收和内源性脂肪酸合成的基因表达情况。结果提示UC患者脂肪酸合酶表达的降低至少部分是由于在促炎细胞因子的存在下肝X受体(liver X receptor, LXR)表达和功能的丧失所致; 脂肪酸代谢基因表达的改变可以促进UC的病理生理学的发展。

以上的研究表明CD患者中脂肪酸表型的异常不是必需氨基酸吸收不良的结果, 而是代谢异常的结果。这些结果对于理解CD的病理生理学改变来说非常重要, 且表明在治疗CD时可以适当补充脂肪酸。

3 蛋白质代谢异常

3.1 C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 评价CD的活动性对于临床治疗来说十分重要, CRP是炎症和组织损伤的敏感的标志物。

Vucelić等^[31]对61例UC和30例CD患者研究发现活动期患者血清CRP浓度明显增高。López Morante等^[32]研究了22例UC和18例CD患者, 在评价疾病的活动度方面, CD患者CRP水平较UC患者更加敏感(98.6% vs 71.4%)和特异(95% vs 84.6%); CD患者CRP水平明显高于UC患者(57.7 mg/dL \pm 55.7 mg/dL vs 16.3 mg/dL \pm 18.8 mg/dL), 尤其是重症感染患者(104.8 mg/dL \pm 54.3 mg/dL vs 29.0 mg/dL \pm 24.2 mg/dL)。表明CRP在评价CD活动性方面具有一定意义, 尤其是对于静止期或者低活动度CD。Chamouard等^[33]研究了150例活动期和静止期CD患者的CRP和CD活动指数(van hees index, VHI)。结果发现49%的CD患者CRP > 20 mg/L, CRP与VHI明显相关。Yang等^[34]对85例CD患者的CRP水平研究发现, CRP水平与ESR相关, 但与CDAI、内镜活动度、病理改

变、低白蛋白血症和贫血无相关性; 活动期CD的CRP明显升高, 尤其是重症和结肠病变CD患者; 当药物有效控制CD的活动性时CRP明显下降, 且CRP水平与NF- κ Bp65平行变化。Filik等^[35]研究了115例CD患者的CDAI、CRP和黏膜损伤程度间的关系。内镜下疾病的活动度与CRP的增高相关; CRP在评价CD活动度时比CDAI更加灵敏; 但认为CDAI和CRP不是疾病活动度的可靠指标。

Thalmaier等^[36]采用限制性片段长度多态性方法(restriction fragment length polymorphism, RFLP)对241例CD患者研究发现CRP+1059G/C的等位基因C与CD患者减少的血清CRP水平、增加的回肠末端病变相关。Karoui等^[37]研究了103例CD患者(77例患者处于活动期)的CRP水平, 结果发现CRP蛋白水平与CD疾病活动度是相关的, 他在提示疾病处于中度或者重度方面具有一定意义。Franchimont等^[38]则认为处于活动期且低血清CRP水平的CD患者病变部位主要是在回肠。Denis等^[39]选择CDAI > 150且CRP正常范围的CD患者作为研究对象, 结果发现这些患者仅见轻微的肠黏膜损害。Koelewijn等^[40]研究发现CD复发患者CRP水平随着疾病的临床过程发展而增加。

3.2 热休克蛋白(heat shock protein, HSP) HSP由一些应激因素所诱导, 是自身免疫失调的潜在抗原。Stahl等^[41]采用Western blot结合激光密度分析定量法研究了IBD患者HSP90的表达, 并采用免疫组织化学方法检测HSP90的定位。结果显示: IBD患者肠黏膜HSP90表达明显高于正常组, 在IBD患者正常与发生炎症的黏膜间没有差别; 免疫组织化学发现在上皮细胞、单核细胞、巨细胞、神经细胞和小血管内皮细胞可检测到HSP90的表达, 但与正常组比较染色的强度并没有明显差别。这些提示, 在IBD患者中HSP90的潜在保护性和免疫功能不太可能存在。

而相关研究则认为HSP70对IBD患者肠道炎症反应具有保护作用。Klausz等^[42]研究了133例CD患者, 并以75例正常人作为对照。结果发现HSP70-2的等位基因A与CD相关, 提示基因型评价的临床价值; CD患者防御机制的遗传学诊断与HSP70-2的基因多态性相关, 而与CD14或者IL-10基因无相关性。Debler等^[43]为验证HSP70-2 PstI基因多态性在白种人CD患者中的作用, 纳入61例CD患者进行研究, 并以61例正常人作为对照。结果发现伴随HSP70-2 PstI基因多态性的

■创新盘点

CD是一种慢性复发性疾病, 尤其是活动期伴随着代谢的紊乱。该文主要综述了CD的糖、脂类和蛋白质代谢异常及代谢组学平台在揭示CD生物学标志和发病机制中的意义。

■应用要点

本文提示, 深入对CD代谢异常的研究可以促进对CD发病机制的认识, 而代谢组学方法可为胃肠疾病提供新的无创伤性的诊断, 并将为CD的治疗提供新的途径。

白种人CD患者出现更为严重的CD, 如穿孔、脓肿、瘘管形成、肿瘤等, 尤其是纯合型BB增加了手术的危险性. Nam等^[44]亦发现HSP70-2的单核苷酸基因多态性与CD的严重临床表现相关, 尤其是BB基因型患者. Zouiten-Mekki等^[45]采用RFLP分析了突尼斯148例CD患者和81例正常人的HSP70-2 PstI的基因型. 发现该类人群中CD和HSP70-2基因型无相关性; PstI等位基因A与疾病的表型并不相关.

3.3 胶原 肠道狭窄的病因学中细胞外基质成分尤其是胶原的沉积占了重要的作用. Matthes等^[46]用原位杂交方法, 研究了IBD患者中胶原的代谢. 结果发现, CD和UC患者组织中胶原转录物较正常对照组明显增高, 提示胶原的重新合成增加; 但是CD和UC两者中胶原酶mRNA转录物的表达有明显的区别, 在CD中没有发现胶原酶I、IV表达的区别; 相反, 在UC中胶原酶较正常组和CD患者活组织中都有明显的增加.

3.4 游离蛋白S 多病灶性肠梗塞大部分是由于小血管的血栓形成, 可能是CD的发病机制之一. 游离蛋白S的缺乏可能促进了血栓的形成. Aadland等^[47]研究了54例CD患者的血清游离蛋白S, 其中31例患者(57.4%)低于正常值; 而C4b结合蛋白和蛋白C与正常组相似; 游离蛋白S并不与疾病的活动性、手术或者并发症、肠外表现、治疗相关. 提示蛋白S/蛋白C/血栓调节系统在CD患者中受损, 而且在CD及其血栓并发症的发展中起重要作用.

3.5 $\alpha 2$ 巨球蛋白($\alpha 2$ -macroglobulin, AMG) Becker等^[48]研究发现AMG在正常人粪便中只是痕量出现; 而IBD患者中大量增加, 他反应了IBD的活动度. 表明其可以作为IBD活动度的生物标志, 并对诊断和治疗有潜在的意义和价值.

3.6 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-I)及其结合蛋白5(IGF binding protein-5, IGFBP-5) Zimmermann等^[49]研究发现IGF-I及其IGFBP-5在实验性CD的炎症和纤维化肠中高表达; 体外平滑肌细胞和成纤维细胞中IGF-I诱导细胞增殖和胶原合成增加. 并收集了行肠切除的CD患者的肠组织, 分别用核糖核酸酶保护测定法(RNase protection assay)和Northern blot法定量分析了IGF-I和IGFBP-5 mRNAs的表达, 原位杂交方法定位测定mRNA的表达, Western blot检测蛋白的表达. 结果发现: IGF-I和IGFBP-5 mRNAs的表达在炎症/纤维化的肠中高于正常肠组织; IGF-I mRNA表达在黏膜固有层的多细

胞类型, 黏膜下层和肌层的成纤维细胞样细胞中; IGFBP-5 mRNA在平滑肌细胞的黏膜肌层, 和整个肠道的成纤维细胞样细胞中高表达; 组织中IGFBP-5的表达与I型胶原相关. 这些结果与IGF-I作用于平滑肌细胞和成纤维细胞/肌成纤维细胞以促进胶原的合成和细胞的增殖相一致, 其作用可被IGFBP-5所调节.

3.7 IL-18结合蛋白(IL-18 binding protein, IL-18BP) 肠道内皮细胞和吞噬细胞是黏膜下层IL-18BP的主要来源, 而且其产生也发现与其他类型的内皮细胞和吞噬细胞相关. Corbaz等^[50]从活动期CD患者活组织中发现IL-18BP转录产物和蛋白明显增加, 并伴随着IL-18的上调; 同时分析了游离或结合IL-18的IL-18BP4种亚型的表达情况, 发现未结合IL-18BP亚型a和c、无活性的亚型d在活动期和对照组中表达然而亚型b并未检测到; 同时检测到IL-18/IL-18BP复合物; 有趣的是, 尽管其大部分结合, 即使在IL-18BP亚型a和c存在下, 仍然在活动期CD患者活组织中检测到游离的IL-18. 这些结果表明在活动期CD患者肠组织中存在适当的中和亚型, 并显示出IL-18/IL-18BP生物学特性的复杂性.

3.8 胰腺炎相关蛋白(pan-creatitis-associated protein, PAP) PAP是胰腺弹力蛋白, 同时也表达在回肠但不表达于结肠中. 小肠炎症患者中PAP血清浓度的增加主要是因为未正确治疗乳糜泻. Desjeux等^[51]为测定PAP是否是活动期CD患者定位于回肠的血清标志物, 进行了1项多中心前瞻性研究, 将124例CD患者分为4组, 分别为: (1)静止期回结肠病变(38例); (2)活动期回结肠病变(45例); (3)静止期病变部位仅在回肠(18例); (4)活动期结肠病变患者(28例). 另外选取54例正常人作为对照. 分别对CDAI、CRP、病变部位、血清PAP水平进行检测. 结果发现血清PAP水平的增高(>50 $\mu\text{g/L}$)明显与疾病的活动度和定位于回肠相关.

3.9 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) MCP-1被认为在单核细胞募集反应和IBD炎症中起重要作用. Herfarth等^[52]采用ELISA方法对31例CD患者活检标本匀浆中MCP-1浓度进行检测, 并分析内镜下炎症积分; 采用RFLP方法检测了179例CD患者的MCP-1基因分型, 并以正常人作为对照. 结果发现组织中MCP-1浓度与炎症积分相关; 与对照组相比不同MCP-1等位基因的基因频率并无差别; G/A、G/G基因型在迟发型CD患者中明显减少,

且这两种基因型很少出现肠痿. 表明CD患者肠道炎症程度与组织中MCP-1水平相关, 且不同的MCP-1基因分型表现出不同的疾病状态.

3.10 促分裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK) CD患者出现持续的成纤维细胞的激活, 且导致了黏附分子表达的增加. MAPK是在炎症中控制ICAM-1表达的关键的信号通路. 为研究MAPK在CD患者中调控ICAM-1的作用, Beddy等^[53]采用从CD患者活检组织中提取的成纤维细胞作为研究对象, 并以结肠癌患者的正常结肠作为对照; 分别采用细胞计数和Western blot方法检测细胞表面和整个细胞中ICAM-1的表达情况; 细胞被TNF- α 和IL-1 β 所激活, 并分别用对Jun氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)、P38、P42/44激酶的抑制剂进行预处理. 结果发现从CD患者活检组织中提取的成纤维细胞中ICAM-1的表达明显增加; TNF- α 和IL-1 β 通过JNK通路上调ICAM-1的表达. 炎症通路中特定的抑制可能为CD的治疗提供新的靶点.

3.11 骨桥蛋白(osteopontin, OPN) Agnholt等^[54]研究发现血清OPN水平, 与CD炎症相关; 体外CD患者T细胞培养显示OPN激活的IL-10的产生少于正常对照组, 表明IL-10缺乏促进了CD患者的免疫调节失调, 尤其在OPN激活后.

3.12 谷氨酰胺(glutamine, Gln)和精氨酸(arginine, Arg) Gln和Arg是具有调节免疫活性的必需氨基酸. 为评价两者是单独或者结合起来影响细胞因子的释放, Lecleire等^[55]对10例活动期CD患者的结肠镜活检肠组织进行研究, 用Arg(0.1、2 mmol/L)和Gln(0.6、10 mmol/L)的两种剂量(生理和药理)共同孵育18 h. ELISA方法检测细胞因子(IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ)的浓度; 奈基乙二胺方法检测NO的产生; 免疫印迹法检测NF- κ Bp65亚单位、TNF- α 的抑制剂和MAPK的表达. 研究结果表明合并应用药理剂量的Arg、Gln可以降低活动期结肠CD患者活组织中NF- κ B和MAPK途径中的TNF- α 及主要前炎症细胞因子的释放. 但这些结果仍然需要前瞻性的研究去评价肠内合并补给Arg、Gln是否对活动期CD有效.

3.13 钙黏蛋白(E-cadherin, CDH1) CDH1在维持肠黏膜屏障的完整性中起关键的作用, CD患者中他的细胞定位被破坏. Muise等^[56]为验证CDH1基因多态性是否与CD相关, 采用源于HapMap和CD的20 Tag SNPs的候选基因

方法检测, 并用HapMap、MDCK-1、Caco2细胞验证其功能. 结果发现, CDH1基因多态性与CD相关, CD患者肠上皮细胞中钙黏蛋白聚集增加, 且培养细胞中钙黏蛋白的表达导致了细胞内不正常的聚集, 钙黏蛋白和 β -catenin(连环蛋白)血清膜定位受损. 这便解释了CD患者中通透性增加. 因此, 研究CDH1的基因多态性对于深入理解CD的发病机制是非常重要的.

3.14 脂联素 CD的一个特征是肠系膜脂肪组织过度增生. 脂细胞和特定的蛋白在CD的发病机制中起了一定的作用. Yamamoto等^[57]采用ELISA和实时定量PCR方法进行检测22例CD患者肠系膜脂细胞的脂联素的表达, 并以行肠切除术后后的结肠癌患者作为对照. 结果发现在过度增生的脂肪组织中的脂细胞产生和分泌脂联素, 脂联素可能与调节CD的肠道炎症相关.

3.15 钙网蛋白和乳铁蛋白 Sipponen等^[58]对77例CD患者研究发现, 在内镜表现的基础上评价CD的活动度较CDAI、CRP更为敏感的替代标志物是粪便中的钙网蛋白和乳铁蛋白.

3.16 蛋白丢失性肠病 蛋白丢失性肠病是CD少见但较严重的并发症, 主要发生在营养大量丢失或者肝肾功能衰竭时, 主要的特征是低蛋白血症. 明显的肠渗漏可能由于黏膜损伤增加的淋巴管压力所引起, 可通过检测粪便中不同放射标记的大分子物质的排除或者 α 1抗胰蛋白酶清除率来判断蛋白的情况^[59].

4 代谢组学与CD

代谢组学, 是新兴出现的组学方法学, 主要研究小分子代谢物; 是通过对易获得的人类体液如尿液、血液、唾液进行定量和无创伤性的分析. 目前代谢组学主要采用MS、GC-MS、LC-MS、CE-MS、NMR等进行代谢物的分析.

Marchesi等^[60]采用1H NMR高分辨率核磁共振波谱法和多变量模式识别技术, 对CD和UC患者粪便进行代谢组学观察. 结果发现, 两组患者粪便中丁酸、乙酸、甲胺、三甲胺(trimethylamine, TMA)较正常人水平降低, 提示肠道菌群的变化; 而且大量的氨基酸在两组患者粪便中出现, 提示由IBD或者蛋白丢失性肠病引起了吸收障碍; CD患者粪便中代谢物的差别明显高于正常组, 提示CD的炎症反应较UC更加广泛, 并且涉及整个肠道; CD患者中甘油的共振态具有显著的特征, 但是正常组和UC组则显示出低的强度. Murdoch等^[61]采用代谢组学的方法研究

■名词解释

代谢组学: 是新兴出现的组学方法学, 主要研究小分子代谢物, 是通过对易获得的人类体液如尿液、血液、唾液进行定量和无创伤性的分析, 主要采用MS、GC-MS、LC-MS、CE-MS、NMR等方法.

■同行评价

本文综述了克罗恩病的糖、脂类、蛋白质异常,内容有一定的新颖性和可读性。

显示,肠内微生物群调整了哺乳动物尿液代谢的指纹图谱;并收集IL-10^{-/-}小鼠4、6、8、12、16、20周龄的尿液,采用核磁共振分析其代谢产物、主成分和最小判别分析法分析,结果显示8周龄IL-10^{-/-}小鼠,一些代谢产物包括TMA和岩藻糖明显的改变,并伴随着严重的组织损伤。Martin等^[62]研究显示IL-10^{-/-}小鼠8 wk后出现慢性炎症,并伴随盲肠和空肠形态学改变,黏膜层和黏膜下层的炎性细胞浸润。血清图谱提示能量代谢的失衡、脂蛋白和糖基化蛋白的代谢受损;小鼠VLDL水平的降低、LDL和PUFA的升高,与IBD的病因学是相关的;而且高水平的乳酸、丙酮酸、柠檬酸盐和低血糖提示脂肪酸氧化和糖酵解增强,然而游离脂肪酸的高水平反映出肌肉萎缩、蛋白质类的破坏和氨基酸的互换产生能量。

5 结论

目前为止,CD的发病机制仍未完全阐明。虽然许多研究已经促进对该病的发病机制和治疗的理解,但是没有特效的治疗药物。深入对CD代谢异常的研究可以促进对CD发病机制的认识。且早期的诊断十分重要,可以避免治疗的延迟。代谢组学可为胃肠疾病提供新的无创伤性的诊断,进一步阐明CD的发病机制,并将为CD的治疗提供新的途径。

6 参考文献

- Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004; 53: 843-848
- Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6102-6108
- Yang SK, Hong WS, Min YI, Kim HY, Yoo JY, Rhee PL, Rhee JC, Chang DK, Song IS, Jung SA, Park EB, Yoo HM, Lee DK, Kim YK. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1037-1042
- Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, Ooi CJ, Ogata H, Fiocchi C. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 408-413
- Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 175-181
- Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 123-133
- Strober W, Lúdvíksson BR, Fuss IJ. The pathogenesis of mucosal inflammation in murine models of inflammatory bowel disease and Crohn disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 848-856
- Horwitz BH. The straw that stirs the drink: insight into the pathogenesis of inflammatory bowel disease revealed through the study of microflora-induced inflammation in genetically modified mice. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 490-500
- Tlaskalová-Hogenová H, Štěpánková R, Hudcovic T, Tucková L, Cukrowska B, Lodinová-Zádníková R, Kozáková H, Rossmann P, Bártořová J, Sokol D, Funda DP, Borovská D, Reháková Z, Sinkora J, Hofman J, Drastich P, Kokesová A. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2004; 93: 97-108
- Malin M, Isolauri E, Pikkarainen P, Karikoski R, Isolauri J. Enhanced absorption of macromolecules. A secondary factor in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1423-1428
- Asakura H, Suzuki K, Honma T. Recent advances in basic and clinical aspects of inflammatory bowel disease: which steps in the mucosal inflammation should we block for the treatment of inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2145-2149
- Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gasbarrini G. Glucose metabolism and insulin sensitivity in inactive inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 209-217
- Das UN. Can glucose-insulin-potassium regimen suppress inflammatory bowel disease? *Med Hypotheses* 2001; 57: 183-185
- Belmiro CL, Souza HS, Elia CC, Castelo-Branco MT, Silva FR, Machado RL, Pavão MS. Biochemical and immunohistochemical analysis of glycosaminoglycans in inflamed and non-inflamed intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 295-304
- Mingrone G, Greco AV, Benedetti G, Capristo E, Semeraro R, Zoli G, Gasbarrini G. Increased resting lipid oxidation in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 72-76
- Hrabovský V, Zádák Z, Bláha V, Hyspler R, Karlík T. [Changes in lipid metabolism in patients in the active phase of Crohn's disease] *Vnitř Lek* 2007; 53: 1035-1039
- Hrabovský V, Zádák Z, Bláha V, Hyspler R, Karlík T, Martínek A, Mendlová A. Cholesterol metabolism in active Crohn's disease. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 270-275
- Esteve-Comas M, Ramírez M, Fernández-Bañares F, Abad-Lacruz A, Gil A, Cabré E, González-Huix F, Moreno J, Humbert P, Guílera M. Plasma polyunsaturated fatty acid pattern in active inflammatory bowel disease. *Gut* 1992; 33: 1365-1369
- Esteve-Comas M, Núñez MC, Fernández-Bañares F, Abad-Lacruz A, Gil A, Cabré E, González-Huix F, Bertrán X, Gassull MA. Abnormal plasma polyunsaturated fatty acid pattern in non-active inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34: 1370-1373
- Bühner S, Nagel E, Körber J, Vogelsang H, Linn T, Pichlmayr R. Ileal and colonic fatty acid profiles in patients with active Crohn's disease. *Gut* 1994; 35:

- 1424-1428
- 21 Schmidt C, Kosché E, Baumeister B, Vetter H. Arachidonic acid metabolism and intracellular calcium concentration in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 865-869
- 22 Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Therapeutic efficacy of N-3 polyunsaturated fatty acid in experimental Crohn's disease. *J Gastroenterol* 1995; 30 Suppl 8: 98-101
- 23 Inui K, Fukuta Y, Ikeda A, Kameda H, Kokuba Y, Sato M. The effect of alpha-linolenic acid-rich emulsion on fatty acid metabolism and leukotriene generation of the colon in a rat model with inflammatory bowel disease. *Ann Nutr Metab* 1996; 40: 175-182
- 24 Pereira SP, Cassell TB, Engelman JL, Sladen GE, Murphy GM, Dowling RH. Plasma arachidonic acid-rich phospholipids in Crohn's disease: response to treatment. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 509-512
- 25 Kuroki F, Iida M, Matsumoto T, Aoyagi K, Kanamoto K, Fujishima M. Serum n3 polyunsaturated fatty acids are depleted in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1137-1141
- 26 Geerling BJ, v Houwelingen AC, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Fat intake and fatty acid profile in plasma phospholipids and adipose tissue in patients with Crohn's disease, compared with controls. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 410-417
- 27 Geerling BJ, Badart-Smook A, van Deursen C, van Houwelingen AC, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Nutritional supplementation with N-3 fatty acids and antioxidants in patients with Crohn's disease in remission: effects on antioxidant status and fatty acid profile. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 77-84
- 28 Alzoughaibi MA, Walsh SW, Willey A, Yager DR, Fowler AA 3rd, Graham MF. Linoleic acid induces interleukin-8 production by Crohn's human intestinal smooth muscle cells via arachidonic acid metabolites. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G528-G537
- 29 Trebble TM, Arden NK, Wootton SA, Mullee MA, Calder PC, Burdge GC, Fine DR, Stroud MA. Peripheral blood mononuclear cell fatty acid composition and inflammatory mediator production in adult Crohn's disease. *Clin Nutr* 2004; 23: 647-655
- 30 Heimerl S, Moehle C, Zahn A, Boettcher A, Stremmel W, Langmann T, Schmitz G. Alterations in intestinal fatty acid metabolism in inflammatory bowel disease. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 341-350
- 31 Vucelić B, Krznarić Z, Sentić M, Milicić D, Korać B, Cvorišćec D, Stavljenić A. [Value of C-reactive protein in the evaluation of activity in ulcerative colitis and Crohn's disease] *Lijec Vjesn* 1990; 112: 281-284
- 32 López Morante AJ, Sáez-Royuela F, Yuguero del Moral L, Martín Lorente JL, Ojeda Giménez C. [The usefulness of reactive protein C in managing patients with ulcerative colitis and Crohn's disease] *Rev Esp Enferm Dig* 1993; 83: 5-9
- 33 Chamouard P, Richert Z, Meyer N, Rahmi G, Baumann R. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 882-887
- 34 Yang CH, Chen XY, Yang F, Ran ZH, Liu WZ, Xiao SD. [Correlation of C-reactive protein with activity of Crohn's disease] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2006; 86: 1253-1255
- 35 Filik L, Dagli U, Ulker A. C-reactive protein and monitoring the activity of Crohn's disease. *Adv Ther* 2006; 23: 655-662
- 36 Thalmaier D, Dambacher J, Seiderer J, Konrad A, Schachinger V, Pfennig S, Otte JM, Crispin A, Göke B, Ochsenkühn T, Lohse P, Brand S. The +1059G/C polymorphism in the C-reactive protein (CRP) gene is associated with involvement of the terminal ileum and decreased serum CRP levels in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1105-1115
- 37 Karoui S, Ouerdiane S, Serghini M, Jomni T, Kallel L, Fekih M, Boubaker J, Filali A. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1006-1010
- 38 Franchimont D. C-reactive protein: informative or misleading marker of Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 501-502
- 39 Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaïche J, Louis E. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1100-1105
- 40 Koelewijn CL, Schwartz MP, Samsom M, Oldenburg B. C-reactive protein levels during a relapse of Crohn's disease are associated with the clinical course of the disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 85-89
- 41 Stahl M, Ludwig D, Fellermann K, Stange EF. Intestinal expression of human heat shock protein 90 in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1079-1087
- 42 Klausz G, Molnár T, Nagy F, Gyulai Z, Boda K, Lonovics J, Mándi Y. Polymorphism of the heat-shock protein gene Hsp70-2, but not polymorphisms of the IL-10 and CD14 genes, is associated with the outcome of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1197-1204
- 43 Debler J, Schiemann U, Seybold U, Mussack T, Landauer N, Ladurner R, Gross M. Heat-shock protein HSP70-2 genotypes in patients with Crohn's disease: a more severe clinical course with intestinal complications in presence of the PstI-polymorphism. *Eur J Med Res* 2003; 8: 120-124
- 44 Nam SY, Kim N, Kim JS, Lim SH, Jung HC, Song IS. Heat shock protein gene 70-2 polymorphism is differentially associated with the clinical phenotypes of ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1032-1038
- 45 Zouiten-Mekki L, Karoui S, Kharrat M, Fekih M, Matri S, Boubaker J, Filali A, Chaabouni H. Crohn's disease and polymorphism of heat shock protein gene HSP70-2 in the Tunisian population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 225-228
- 46 Matthes H, Stallmach A, Matthes B, Herbst H, Schuppan D, Riecken EO. [Indications for different collagen metabolism in Crohn disease and ulcerative colitis] *Med Klin (Munich)* 1993; 88: 185-192
- 47 Aadland E, Odegaard OR, Røseth A, Try K. Free protein S deficiency in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 957-960
- 48 Becker K, Niederau C, Frieling T. Fecal excretion of

- alpha 2-macroglobulin: a novel marker for disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 597-605
- 49 Zimmermann EM, Li L, Hou YT, Mohapatra NK, Pucilowska JB. Insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 5 in Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G1022-G1029
- 50 Corbaz A, ten Hove T, Herren S, Graber P, Schwartsburd B, Belzer I, Harrison J, Plitz T, Kosco-Vilbois MH, Kim SH, Dinarello CA, Novick D, van Deventer S, Chvatchko Y. IL-18-binding protein expression by endothelial cells and macrophages is up-regulated during active Crohn's disease. *J Immunol* 2002; 168: 3608-3616
- 51 Desjeux A, Barthet M, Barthelémy S, Dagorn JC, Hastier P, Heresbach D, Bernard JP, Grimaud JC. Serum measurements of pancreatitis associated protein in active Crohn's disease with ileal location. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 23-28
- 52 Herfarth H, Göke M, Hellerbrand C, Mühlbauer M, Vogl D, Schölmerich J, Rogler G. Polymorphism of monocyte chemoattractant protein 1 in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 401-405
- 53 Beddy DJ, Watson WR, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Critical involvement of stress-activated mitogen-activated protein kinases in the regulation of intracellular adhesion molecule-1 in serosal fibroblasts isolated from patients with Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 234-242
- 54 Agnholt J, Kelsen J, Schack L, Hvas CL, Dahlerup JF, Sørensen ES. Osteopontin, a protein with cytokine-like properties, is associated with inflammation in Crohn's disease. *Scand J Immunol* 2007; 65: 453-460
- 55 Lecleire S, Hassan A, Marion-Letellier R, Antonietti M, Savoye G, Bôle-Feysot C, Lerebours E, Ducrotté P, Déchelotte P, Coëffier M. Combined glutamine and arginine decrease proinflammatory cytokine production by biopsies from Crohn's patients in association with changes in nuclear factor-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *J Nutr* 2008; 138: 2481-2486
- 56 Muise AM, Walters TD, Glowacka WK, Griffiths AM, Ngan BY, Lan H, Xu W, Silverberg MS, Rotin D. Polymorphisms in E-cadherin (CDH1) result in a mis-localised cytoplasmic protein that is associated with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1121-1127
- 57 Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, Kihara S, Okamoto Y, Funahashi T, Ito T, Nezu R, Tsutsui S, Miyagawa JI, Tamura S, Matsuzawa Y, Shimomura I, Shinomura Y. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 789-796
- 58 Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-46
- 59 Ferrante M, Penninckx F, De Hertogh G, Geboes K, D'Hoore A, Noman M, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Protein-losing enteropathy in Crohn's disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2006; 69: 384-389
- 60 Marchesi JR, Holmes E, Khan F, Kochhar S, Scanlan P, Shanahan F, Wilson ID, Wang Y. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res* 2007; 6: 546-551
- 61 Murdoch TB, Fu H, MacFarlane S, Sydora BC, Fedorak RN, Slupsky CM. Urinary metabolic profiles of inflammatory bowel disease in interleukin-10 gene-deficient mice. *Anal Chem* 2008; 80: 5524-5531
- 62 Martin FP, Rezzi S, Philippe D, Tornier L, Messlik A, Hölzlwimmer G, Baur P, Quintanilla-Fend L, Loh G, Blaut M, Blum S, Kochhar S, Haller D. Metabolic assessment of gradual development of moderate experimental colitis in IL-10 deficient mice. *J Proteome Res* 2009; 8: 2376-2387

编辑 李军亮 电编 何基才

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》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发,采用定量评价和定性分析相结合的方法,对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究,得出了65个学术期刊排行榜,其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)