

GH-SOCS2-IGF-1轴对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障的影响

张榕, 施茵, 关鑫

■背景资料

溃疡性结肠炎(UC)又称慢性非特异性溃疡性结肠炎, 是一种反复发作的原因不明的肠道慢性非特异性炎症性肠病。目前, 本病确切的发病机制尚未明确, 可能与感染、遗传、免疫、饮食、环境以及精神心理等多方面因素有关。大量研究表明, 肠黏膜屏障的损伤与溃疡性结肠炎的发生、发展密切相关。

张榕, 施茵, 关鑫, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030
国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2009CB522900
国家中医药管理局基金资助项目, No. 06-07JP17
上海市重点学科基金资助项目, No. S30304
作者贡献分布: 本文综述由张榕完成; 施茵与关鑫审校。
通讯作者: 施茵, 200030, 上海市宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所。flysy0636@hotmail.com
电话: 021-64383910 传真: 021-64644238
收稿日期: 2010-05-25 修回日期: 2010-07-08
接受日期: 2010-07-12 在线出版日期: 2010-08-18

Regulatory role of the GH-SOCS2-IGF-1 axis in the pathogenesis of intestinal mucosal barrier dysfunction in ulcerative colitis

Rong Zhang, Yin Shi, Xin Guan

Rong Zhang, Yin Shi, Xin Guan, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, Shanghai 200030, China

Supported by: the Major State Basic Research Development Program of China (973 Program), No. 2009CB522901; the Foundation of State Administration of Traditional Chinese Medicine, No. 06-07JP17; and the Leading Academic Discipline Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. S30304

Correspondence to: Yin Shi, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, 630 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. flysy0636@hotmail.com
Received: 2010-05-25 Revised: 2010-07-08
Accepted: 2010-07-12 Published online: 2010-08-18

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic, nonspecific inflammatory bowel disease usually associated with recurrent attacks. Intestinal bacterial translocation induced by intestinal mucosal barrier dysfunction may mediate abnormal immune response and chronic intestinal inflammation and therefore play an important role in the development and progression of UC. The GH-SOCS2-IGF1 axis, consisting of growth hormone (GH), suppressors of cytokine signaling 2 (SOCS2), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1), is involved in the injury and repair of intestinal mucosal barrier. The research on the abnormal regulation of the GH-SOCS2-IGF1 axis in the pathogenesis of intestinal mucosal barrier dysfunction in UC

has attracted increasing attention. This paper will briefly summarize the respective role of GH, SOCS2, and IGF-1, and discuss the regulatory role of the GH-SOCS2-IGF1 axis in the pathogenesis of intestinal mucosal barrier dysfunction in UC.

Key Words: GH-SOCS2-IGF-1 axis; Ulcerative colitis; Intestinal mucosal barrier

Zhang R, Shi Y, Guan X. Regulatory role of the GH-SOCS2-IGF-1 axis in the pathogenesis of intestinal mucosal barrier dysfunction in ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(23): 2442-2447

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作的原因不明的肠道慢性非特异性炎症性肠病。由肠黏膜屏障功能异常或损伤而形成的“肠道细菌易位”可介导异常免疫反应和慢性肠道炎症在UC的发生与发展中起着重要作用。近年来研究显示, 生长激素(growth hormone, GH)、细胞因子信号抑制蛋白-2(suppressors of cytokine signaling proteins 2, SOCS2)和胰岛素样生长因子-I(insulin like growth factor-1, IGF-1)相互作用形成GH-SOCS2-IGF1轴, 参与肠黏膜屏障的损伤与修复过程, 而对GH-SOCS2-IGF1轴的调控异常进而导致的肠黏膜屏障功能损伤在UC中的影响作用已日益受到关注。本文旨从GH、SOCS2、IGF-1各自的生物学效应以及GH-SOCS2-IGF-1轴对UC肠黏膜屏障的调节作用等方面作一简要概述。

关键词: GH-SOCS2-IGF-1轴; 溃疡性结肠炎; 肠黏膜屏障

张榕, 施茵, 关鑫. GH-SOCS2-IGF-1轴对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18(23): 2442-2447
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2442.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)又称慢性非特异性溃疡性结肠炎, 是一种反复发作的原

■同行评议者

王富春, 教授, 长春中医药大学针灸推拿学院

因不明的肠道慢性非特异性炎症性肠病。本病主要累及结肠黏膜及黏膜下层, 初起多见为黏膜浅层的弥漫性炎症改变和广泛性充血, 继而出现黏膜水肿、糜烂和溃疡, 若久病失治或误治则可出现肠壁变厚、变窄或肠管变短等症状^[1,2]。目前, 本病确切的发病机制尚未明确, 可能与感染、遗传、免疫、饮食、环境以及精神心理等多方面因素有关。大量研究表明, 肠黏膜屏障的损伤与UC的发生、发展密切相关^[3,4]。近年来, 随着对其研究的不断深入, 人们发现在肠黏膜屏障损伤和修复的过程中生长激素(growth hormone, GH)-细胞因子信号抑制蛋白-2(suppressors of cytokine signaling proteins 2, SOCS2)-胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)轴发挥重要作用, 已日渐受到人们的关注。我们查阅了近年来国内外的相关文献, 旨从GH-SOCS2-IGF-1轴对UC肠黏膜屏障的调节作用这一角度进行概述。

1 GH、SOCS2和IGF-1的生物学效应

1.1 GH GH是由脑垂体前叶嗜酸性细胞分泌的一种含191个氨基酸, 相对分子质量为22 000 kDa的单一肽链的蛋白质激素。GH因种群不同其结构及组成有所不同, 人类GH是由191个氨基酸组成, 相对分子质量为21 500 Da, 含有两个二硫键的单肽链。GH的合成和分泌主要受下丘脑生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone, GHRH)和生长激素释放抑制激素(growth hormone release inhibiting hormone, GHIH)的双重控制。GHRH促进GH分泌及合成; GHIH抑制GHRH的合成产生, 两者均能与垂体前叶的特异性受体结合。此外, 应激、低血糖、运动以及内分泌激素如雌激素、睾酮等也可促进GH的分泌; 而高血糖、游离脂肪酸则可抑制GH的分泌。

GH一方面通过直接与靶器官表面特异性受体(GH receptor, GHR)结合, 刺激靶细胞从而发挥生物学作用; 另一方面则通过刺激肝细胞、肠及其他部位产生的胰岛素样生长因子(insulin like growth factors, IGFs)^[5]而间接发挥其生物学效应。GHR广泛表达于机体各个组织器官, 特别是胃、小肠、大肠等胃肠道各个部分中。研究证实, 在胃肠道上皮细胞、黏膜固有层、黏膜肌层、黏膜下层以及肌层固有层中存在大量GHR^[6]。这些部位的GHR与生长激素结合, 能够促进肠黏膜细胞对谷氨酰胺的摄取和利用^[7,8], 加速细胞核内DNA和RNA的合成和/或提高已合成的RNA的

活性, 增加肠道内蛋白及其他营养物质的合成, 营养肠道。目前研究表明, 生长激素能够影响肠黏膜细胞有丝分裂的速度^[9], 并可能通过酪氨酸激酶促进人类肠道细胞的离子转运、增殖和分化^[10], 对肠质量、长度、黏膜质量、绒毛高度和腺窝深度有明显的促进作用^[11]。此外, 大量的动物研究表明^[12,13], GH能有效减少肠源性细菌和内毒素移位, 对包括肝细胞^[14]、肠道免疫细胞^[15]在内的多种细胞的凋亡进行调节, 从而起到对胃肠道的保护作用。

1.2 IGF-1 胰岛素样生长因子(insulin like growth factors, IGFs)是一种因其空间结构与胰岛素相似, 能与胰岛素竞争胰岛素受体结合部位, 产生胰岛素样作用而得名的蛋白多肽。IGFs有两个亚型即IGF-1和IGF-2, 是体内重要的生长因子之一。其中IGF-1又名生长介素, 是由第12号染色体短臂的基因编码的含有70个氨基酸, 相对分子质量7 649 Da的单链碱性多肽。

IGF-1可在机体大多数组织中表达, 其在血浆中多以结合蛋白的形式存在, 仅1%以游离形式存在。研究发现, 肝、脂肪等组织都能合成分泌IGF-1, 肝脏是合成与分泌IGF-1的主要场所, 循环中的IGF-1多来源于GH与肝细胞膜上的GHR结合而促使肝脏产生; 其他组织包括软骨组织、脂肪组织等也能通过旁分泌或自分泌的形式在局部分泌IGF-1。

根据分泌部位的不同, IGF-1的调控方式和功效不尽相同。IGF-1主要通过与细胞膜上的IGF-1受体(IGF-1 receptor, IGF-1R)结合发挥生物学作用, 其IGF-1R几乎存在于动物的所有组织及细胞中, 包括整个胃肠道、肝脏、中枢神经系统等^[16], 其中绝大部分免疫细胞均表达IGF-1R。IGF-1发挥作用的形式多样化, 主要通过内分泌、自分泌和旁分泌3种机制来发挥其作用。此外, IGF-1的生物学作用以及IGF-1与IGF-1R结合的有效性要受胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBPs)的调节。现已证实, IGFBP-3可在一定程度上调节IGF-1对组织的活性^[17], IGFBP-3含量越低, 游离IGF-1增多, IGF-1对组织的作用就越强; 而IGFBP-3含量高, 游离IGF-1减少, 其对组织的作用相对较弱。

Ohneda等^[18]通过转基因小鼠实验发现, IGF-1过表达对肠道黏膜的长度和重量等的影响与以前观察发现的生长激素过表达的表现相似, 两者均能促进小肠的生长。IGF-1可通过作用于

■研究前沿

SOCS2的调节作用是基于何种机制上发生, 以及其不同部位、不同表达水平对调节作用是否有差异等诸多问题尚待明确。因此, 如何通过GH-SOCS2-IGF-1轴调控以适度表达GH、IGF-1, 使其在UC的肠黏膜屏障损伤的修复方面发挥作用可能将成为今后研究的一个方向。

■相关报道

Isomäki等通过对类风湿性关节炎(RA)患者不同部位SOCS2 mRNA表达的观察发现, SOCS2 mRNA在RA患者滑液巨噬细胞中的表达呈上升趋势, 在外周血中则相反。

小肠隐窝上皮细胞的IGF-1R, 促进上皮细胞的增殖、分化以及DNA、RNA合成^[19], 其促隐窝细胞增殖作用强于生长激素, 但刺激肠上皮细胞分化的效果不如生长激素。因IGF-1不能分辨正常细胞与癌细胞, IGF-1的过度表达可能会引起新生物及某些组织增生, 导致组织纤维化以及肿瘤等的发生^[20]。此外, IGF-1还可抑制肠黏膜细胞等多种细胞的凋亡^[14,21], 促进细胞合成胶原和细胞外基质。动物实验证实, IGF-1能降低小鼠肠黏膜的通透性, 增强肠上皮细胞屏障的功能^[22]。

1.3 SOCS-2 SOCS-2家族, 是一类可被多种细胞因子诱导产生、且对细胞因子信号通路具有负反馈调节作用的蛋白分子。该家族主要由SOCS1-7及CIS这8个成员组成, 拥有共同的结构特点^[23,24], 即中间包含一个SH2结构域, 通过这一结构可以与信号传导蛋白和转录激活物(signal transducers and activators of transcription, STAT)竞争结合细胞因子受体上磷酸化的酪氨酸残基; C末端有一段由40个氨基酸构成, 为全家族共有, 在进化中高度保守的序列, 称为“SOCS盒”, 与蛋白酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)家族的酪氨酸磷酸化位点(如JAK2的KEYY)非常相似; N末端为一段可变序列。迄今为止, 人们对SOCS家族中的SOCS1、SOCS2、SOCS3及CIS的研究较多, 而且发现其中SOCS2在肠道方面发挥着极为重要的作用。

SOCS2由198个氨基酸组成, 其N末端相对较短, 长度为50-75个氨基酸。通常编码SOCS2的mRNA在未受刺激的骨髓、脾和外周血细胞等组织和细胞内呈低水平表达。但当受到细胞因子或其他刺激物诱导时, SOCS mRNA表达则会即刻上调, 其表达水平很大程度上受到刺激因子类型和所在组织不同的影响。此外, 细胞所处环境和/或细胞分化程度也会影响SOCS mRNA的表达。Isomäki等^[25]通过对类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者不同部位SOCS2 mRNA表达的观察发现, SOCS2 mRNA在RA患者滑液巨噬细胞中的表达呈上升趋势, 在外周血中则相反。

通常情况下, SOCS2能被包括GH、IGF-1在内的多种细胞因子或激素所诱导, 其发生主要依赖于JAK/STAT信号传导通路的激活。反过来, SOCS2又通过对细胞因子所介导的信号转导过程进行抑制从而发挥相应的作用。Tannahill等^[26]发现SOCS2能增强STAT5的磷酸化作用, 但对细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated

kinase, ERK)的磷酸化作用影响较小。由此推测, SOCS2对信号转导的抑制作用可能是通过JAK/STAT信号传导途径来发挥的。

SOCS2在机体的生长发育中起重要调节作用。Metcalf等^[27]通过对SOCS2(-/-)型小鼠的研究发现: 当小鼠体内缺乏SOCS2时, 其生长速度大大超过同等条件下的正常小鼠, 主要表现为长骨长度的增加以及机体大多数器官成比例的扩大。

Greenhalgh等^[28]则发现SOCS2在低水平表达时能抑制催乳素分泌信号的传导, 影响妊娠的发生, 而当其达到一定浓度时又恢复了对催乳素的应答性, 起促进作用。这一研究发现提示SOCS2可能有双向调节作用。越来越多的研究表明: SOCS2与SOCS1、SOCS3之间存在相互作用。SOCS2能抑制SOCS1或SOCS3的表达^[29]。如SOCS2能通过加快SOCS3降解促进IL-2和IL-3信号, 从而影响T淋巴细胞的增生, 参与到辅助性T淋巴细胞平衡中^[26]。

2 GH-SOCS2-IGF-1轴之间的相互影响作用

人们很早就认识到GH与IGF-1之间的交互作用。大量的研究表明, 在体内GH与IGF-1通过形成GH/IGF-1轴而发挥作用。一方面GH与靶细胞上的GHR相结合, 刺激肝脏及肠道IGF-1的生成^[30], IGF-1则直接作用于靶细胞, 介导GH的生物学效应, 此时IGF-1随着GH的上升而增高; 另一方面当IGF-1达到一定水平时, 他又可以在垂体前叶或丘脑下部水平负反馈调控GH的分泌。

Isshiki等^[31]通过对糖尿病大鼠的肾小球RNA进行DNA微列阵分析发现, 大鼠系膜细胞中过度表达的SOCS2能够通过防止p66Shc衔接蛋白上的酪氨酸317磷酸化作用, 进一步抑制了IGF-1诱导的ERK的激活, 从而起到对IGF-1R介导的生物学作用的抑制作用。此外, 通过SOCS2缺陷小鼠等一系列实验, 人们发现当小鼠体内缺乏SOCS2时, 小鼠会出现一系列GH和IGF-1失调的特征性表现^[27], 可见大量尿蛋白的降低, 局部组织如心脏、肺脏及脾脏IGF-1的增多以及皮肤胶原蛋白的累积。种种研究表明, SOCS2可能对GH-IGF-1通路起着负性调节作用。但SOCS2并非仅仅抑制GH及IGF-1的信号传导, 而对GH信号转导可能有双重作用。有研究发现, SOCS2过表达的小鼠并未出现生长缺陷, 反而体积明显大于野生型小鼠, 推测SOCS2在低浓度时可抑制GH的作用, 而高浓度时则可增强其信号转导^[32]。

目前为止, 人们已经初步认识到GH、SOCS2和IGF-1之间的影响作用, 但对这一影响作用产生的机制并不明确. 目前大部分研究表明, GH-SOCS2-IGF-1轴可能主要通过JAK2/STAT5信号传导途径来发挥相互影响作用的. GH与靶组织细胞膜表面GHR结合, 导致受体二聚化, 再以其结构域在胞内膜近侧区的富含脯氨酸的短链基序-box1作为结合位点与JAK2相互靠近并磷酸化^[33], 而活化的JAK使GHR胞内端以及一些信号蛋白的某些关键位点的酪氨酸残基磷酸化^[34], 从而活化包括JAK2/信号传导及STAT5通路在内的多种信号通路. 活化的GHR为STAT5提供了锚定位点, STAT5与受体胞内端结合之后, 在JAK2的催化下发生酪氨酸磷酸化而被活化, 活化的STAT5与受体分离, 并发生同或异二聚化, STAT5二聚体转位进入核内, 与靶基因启动子上的STAT反应元件相结合, 从而启动包括SOCS2在内的靶基因转录, 合成的SOCS2又通过SH2区与活化的细胞因子受体的磷酸化酪氨酸残基结合, 竞争性抑制STAT的结合或隐藏受体上的STAT结合位点, 从而抑制STAT的进一步活化, 使得JAK/STAT信号调节通路受抑制, 从而抑制了IGF-1和GH的功能, 发挥负反馈调节作用.

3 GH-SOCS2-IGF-1轴对UC肠黏膜屏障功能的调节作用

近年来, 在对UC的发病机制研究中发现, 由肠上皮细胞凋亡异常^[35-37]、炎症细胞因子等炎症介质诱导的紧密连结蛋白表达异常^[38]以及黏蛋白表达减少^[39,40]等所致的肠黏膜屏障功能异常在UC的发生与发展中起着重要作用. 而GH-SOCS2-IGF-1轴参与肠黏膜屏障功能的调控, 对GH-SOCS2-IGF-1轴的调控异常进而导致的肠黏膜屏障功能损伤在UC中的影响作用已日益受到人们的关注.

3.1 对肠上皮细胞的调节作用 肠上皮细胞为单层柱状上皮细胞, 他与肠黏膜表面的黏液层、基底膜、黏膜下固有层共同构成了肠黏膜机械屏障. 生理状态下, 肠上皮细胞沿着隐窝绒毛轴进行增殖-分化-凋亡, 正常的结肠细胞凋亡主要发生在肠腔表面的上皮层. 在病理状态下, 上皮细胞这一正常增殖-分化-凋亡顺序可能遭到破坏. Iwamoto等^[41]通过对活动期UC肠上皮细胞的变化观察发现, 活动期UC除肠腔上皮细胞外, 病变处及邻近的非病变处隐窝上皮细胞凋亡也增

加. 同时, 在炎症活动区域, 上皮细胞生存时间大为缩短, 只有正常细胞的一半^[42], 使上皮细胞凋亡速率明显增加. 肠上皮细胞凋亡的异常使得由其构成的肠黏膜机械屏障被破坏, 从而导致结肠黏膜的损伤.

通常进行上皮细胞连续性重建是损伤后黏膜修复最重要的步骤. GH-SOCS2-IGF-1轴一方面可以通过GH、IGF-1的营养作用, 促进肠上皮细胞的分化与增殖^[43]; 另一方面则通过IGF-1缓解细胞凋亡的发生, 使肠上皮细胞凋亡减少^[21]. 结肠上皮细胞凋亡和增殖重新达到平衡时, 正常细胞稳态开始恢复, 受损黏膜也逐步修复.

3.2 对成纤维细胞的调节作用 UC的特征性表现在于结肠上皮表浅而广泛的缺失和固有层的炎症改变. 当肠道受损时, 固有层上皮肌样成纤维细胞在GH、IGF-1的作用下分化和增殖^[44], 从而促进胶原的大量分泌以促进伤口愈合. 但当GH/IGF-1表达过度时, 则会促使细胞增殖分化功能过强, 而使肠道肌层和间质细胞过度生长, 胶原组织过度沉积, 从而导致肠道肿瘤和/或纤维化, 最终出现肠壁变厚、变窄, 肠管变短等^[45,46]. 此时, SOCS2发挥其负反馈调节作用, 通过对GH/IGF-1信号通路传导的抑制, 下调GH/IGF-1的表达水平, 使之恢复正常水平, 从而减少对UC肠黏膜的损害^[47].

3.3 对UC肠黏膜屏障功能的调节作用 大量研究证实, 由肠上皮细胞为主构成的肠黏膜机械屏障是肠道防御机制的重要环节, 构成了肠道防御肠腔内致病性抗原(细菌、有毒物质、食物抗原物质、致癌物质等)侵入的第一道防线. 当肠黏膜机械屏障结构和功能保持完整时, 能有效地防止肠腔内致病性抗原侵入, 维持肠道内环境的相对稳定, 防止相关疾病的发生. 反之, 当肠黏膜机械屏障受损时, 大量的致病抗原侵入黏膜及黏膜下层, 引发一系列免疫炎症反应, 进一步加重肠黏膜屏障的损伤程度.

研究发现, 肠黏膜屏障通透性的改变是UC发病的主要因素之一, 而肠黏膜屏障通透性的增加又与肠上皮细胞的凋亡异常以及肠上皮细胞间紧密连接(tight junction, TJ)受损^[48]有关. GH-SOCS2-IGF-1轴通过对肠上皮细胞的凋亡与增殖进行调节, 使得肠上皮细胞凋亡/增殖比恢复正常, 肠黏膜通透性降低, 从而减少致病性抗原侵入以及继发性炎症损伤的发生, 由此缓解肠黏膜屏障的进一步损害. 另一方面, GH-SOCS2-IGF-1轴通过GH、IGF-1对肠道的营养

■同行评价

本文表达流畅, 条理清楚, 论据充分, 具有一定的学术价值.

作用^[6,49],促进肠黏膜细胞的生长,使得肠黏膜高度增加,肠绒毛增多,对受损肠黏膜有修复和保护作用.此外,GH-SOCS2-IGF-1轴还可刺激胶原沉积^[50]、细胞分裂,使得平滑肌体积增大,肠长度增长,促进受损肠黏膜的愈合.

4 结论

近年来,人们已经认识到GH-SOCS2-IGF-1轴在治疗溃疡性结肠炎过程中的重要性,GH-SOCS2-IGF-1轴可通过降低肠黏膜通透性,促进肠黏膜细胞的分化、增殖和刺激胶原沉积等多种方式,参与肠黏膜屏障的修复过程.但就现有的临床资料来看,通过增加GH、IGF-1在体内的表达来治疗疾病,已取得了一定的疗效.然而,GH、IGF-1的过度表达会导致患肠道癌症和/或肠纤维化的风险加大,造成肠黏膜的进一步损伤.此外,虽有大量动物实验证实SOCS2对GH、IGF-1存在负反馈调节作用,但SOCS2的调节作用是基于何种机制上发生,以及其不同部位、不同表达水平对调节作用是否有差异等诸多问题尚待明确.因此,如何通过GH-SOCS2-IGF-1轴调控以适度表达GH、IGF-1,使其在UC的肠黏膜屏障损伤的修复方面发挥作用可能将成为今后研究的一个方向.目前,针对GH-SOCS2-IGF-1轴对UC肠黏膜屏障功能的调节作用知之甚少,且确切机制尚不清楚.随着这方面研究的不断深入,必将对肠黏膜屏障功能的调节认识以及UC的治疗有着重要的指导作用.

5 参考文献

- 1 中华消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 第七次全国消化学术会议论文汇编(上册) 2007: 3
- 2 吴焕淦, 季光, 施征, 施茵. 溃疡性结肠炎中医诊断与治疗. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 76-77
- 3 姚汝冰, 邱明义, 胡兵, 郭郡浩, 蔡辉. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠粘膜形态学的影响. 广州中医药大学学报 2003; 20: 59-62
- 4 刘惠萍, 张秀兰, 赵东. 结肠炎颗粒对模型大鼠溃疡性结肠炎的作用. 中华实验外科杂志 2005; 22: 831
- 5 Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 48-52
- 6 Wheeler EE, Challacombe DN. The trophic action of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin on human duodenal mucosa cultured in vitro. *Gut* 1997; 40: 57-60
- 7 Ray EC, Avissar NE, Salloum R, Sax HC. Growth hormone and epidermal growth factor upregulate specific sodium-dependent glutamine uptake systems in human intestinal C2BBel cells. *J Nutr* 2005; 135: 14-18
- 8 Balteskard L, Unneberg K, Mjaaland M, Jenssen TG, Revhaug A. Growth hormone and insulinlike growth factor 1 promote intestinal uptake and hepatic release of glutamine in sepsis. *Ann Surg* 1998; 228: 131-139
- 9 Leblond CP, Carriere R. The effect of growth hormone and thyroxine on the mitotic rate of the intestinal mucosa of the rat. *Endocrinology* 1955; 56: 261-266
- 10 Canani RB, Bisceglia M, Bruzzese E, Mallardo G, Guarino A. Growth hormone stimulates, through tyrosine kinase, ion transport and proliferation in human intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 315-320
- 11 Byrne TA, Wilmore DW, Iyer K, Dibaise J, Clancy K, Robinson MK, Chang P, Gertner JM, Lautz D. Growth hormone, glutamine, and an optimal diet reduces parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Ann Surg* 2005; 242: 655-661
- 12 Yang ZW, Li JG, Mao XG, Sun B, Tong ZS, Sun HY, Li XR, Cong YP. Effects of recombinant human growth hormone on intestinal translocation of bacteria and endotoxin in rats with obstructive jaundice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 445-449
- 13 Wang X, Wang B, Wu J, Wang G. Beneficial effects of growth hormone on bacterial translocation during the course of acute necrotizing pancreatitis in rats. *Pancreas* 2001; 23: 148-156
- 14 Sheen-Chen SM, Ho HT, Chia-Pei L, Hung KS, Eng HL. The effect of insulin-like growth factor-I on hepatocyte apoptosis after bile duct ligation in rat. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2220-2224
- 15 孙少川, 郑春宁, 刘国勤, 谭伟, 姜永胜. 重组人生长激素对大鼠肠道缺血再灌注后肠壁组织T淋巴细胞亚群和浆细胞凋亡的影响. 中华实验外科杂志 2006; 23: 605-606
- 16 Kooijman R, Willems M, De Haas CJ, Rijkers GT, Schuurmans AL, Van Buul-Offers SC, Heijnen CJ, Zegers BJ. Expression of type I insulin-like growth factor receptors on human peripheral blood mononuclear cells. *Endocrinology* 1992; 131: 2244-2250
- 17 Chicharro JL, López-Calderon A, Hoyos J, Martín-Velasco AI, Villa G, Villanúa MA, Lucía A. Effects of an endurance cycling competition on resting serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and its binding proteins IGFBP-1 and IGFBP-3. *Br J Sports Med* 2001; 35: 303-307
- 18 Ohneda K, Ulshen MH, Fuller CR, D'Ercole AJ, Lund PK. Enhanced growth of small bowel in transgenic mice expressing human insulin-like growth factor I. *Gastroenterology* 1997; 112: 444-454
- 19 Kooijman R, Rijkers GT, Zegers BJ. IGF-I potentiates interleukin-2 production in human peripheral T cells. *J Endocrinol* 1996; 149: 351-356
- 20 Krein PM, Winston BW. Roles for insulin-like growth factor I and transforming growth factor-beta in fibrotic lung disease. *Chest* 2002; 122: 289S-293S
- 21 王映珍, 王世文, 李培杰, 党登峰, 孙志江, 王先坤, 徐庆杰. 胰岛素样生长因子-I对重症急性胰腺炎大鼠小肠黏膜上皮细胞bax和bcl-2 mRNA表达的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1396-1401
- 22 Lorenzo-Zúñiga V, Rodríguez-Ortíz CM, Bartolí R, Martínez-Chantar ML, Martínez-Peralta L, Pardo A, Ojanguen I, Quiroga J, Planas R, Prieto J. Insulin-like growth factor I improves intestinal barrier function in cirrhotic rats. *Gut* 2006; 55:

- 1306-1312
- 23 Takagi M, Kamiya N, Takahashi T, Ito S, Hasegawa M, Suzuki N, Nakanishi K. Effects of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor beta1 on gene expression of transcription factors, AJ18 and Runx2 in cultured osteoblastic cells. *J Mol Histol* 2004; 35: 81-90
- 24 Hilton DJ, Richardson RT, Alexander WS, Viney EM, Willson TA, Sprigg NS, Starr R, Nicholson SE, Metcalf D, Nicola NA. Twenty proteins containing a C-terminal SOCS box form five structural classes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 114-119
- 25 Isomäki P, Alanrää T, Isohanni P, Lagerstedt A, Korpela M, Moilanen T, Visakorpi T, Silvennoinen O. The expression of SOCS is altered in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1538-1546
- 26 Tannahill GM, Elliott J, Barry AC, Hibbert L, Cacalano NA, Johnston JA. SOCS2 can enhance interleukin-2 (IL-2) and IL-3 signaling by accelerating SOCS3 degradation. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 9115-9126
- 27 Metcalf D, Greenhalgh CJ, Viney E, Willson TA, Starr R, Nicola NA, Hilton DJ, Alexander WS. Gigantism in mice lacking suppressor of cytokine signalling-2. *Nature* 2000; 405: 1069-1073
- 28 Greenhalgh CJ, Rico-Bautista E, Lorentzon M, Thaus AL, Morgan PO, Willson TA, Zervoudakis P, Metcalf D, Street I, Nicola NA, Nash AD, Fabri LJ, Norstedt G, Ohlsson C, Flores-Morales A, Alexander WS, Hilton DJ. SOCS2 negatively regulates growth hormone action in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 2005; 115: 397-406
- 29 邢长英, 归绥琪, 王海燕. 人早孕母胎界面SOCS1、SOCS2、SOCS3表达. *中国免疫学杂志* 2006; 22: 538-544
- 30 Ersoy B, Ozbilgin K, Kasirga E, Inan S, Coskun S, Tuglu I. Effect of growth hormone on small intestinal homeostasis relation to cellular mediators IGF-I and IGFBP-3. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5418-5424
- 31 Isshiki K, He Z, Maeno Y, Ma RC, Yasuda Y, Kuroki T, White GS, Patti ME, Weir GC, King GL. Insulin regulates SOCS2 expression and the mitogenic effect of IGF-1 in mesangial cells. *Kidney Int* 2008; 74: 1434-1443
- 32 Greenhalgh CJ, Metcalf D, Thaus AL, Corbin JE, Uren R, Morgan PO, Fabri LJ, Zhang JG, Martin HM, Willson TA, Billestrup N, Nicola NA, Baca M, Alexander WS, Hilton DJ. Biological evidence that SOCS-2 can act either as an enhancer or suppressor of growth hormone signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 40181-40184
- 33 Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN, Carter-Su C. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell* 1993; 74: 237-244
- 34 Uyttendaele I, Lemmens I, Verhee A, De Smet AS, Vandekerckhove J, Lavens D, Peelman F, Tavernier J. Mammalian protein-protein interaction trap (MAPPIT) analysis of STAT5, CIS, and SOCS2 interactions with the growth hormone receptor. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 2821-2831
- 35 吴焕淦, 黄臻, 刘慧荣, 张卫, 施茵, 朱毅, 崔云华, 刘世敏. 针灸对大鼠溃疡性结肠炎结肠上皮细胞凋亡影响的实验研究. *中国针灸* 2005; 25: 119-122
- 36 Deplancke B, Gaskins HR. Hydrogen sulfide induces serum-independent cell cycle entry in nontransformed rat intestinal epithelial cells. *FASEB J* 2003; 17: 1310-1312
- 37 Hagiwara C, Tanaka M, Kudo H. Increase in colorectal epithelial apoptotic cells in patients with ulcerative colitis ultimately requiring surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 758-764
- 38 Utech M, Ivanov AI, Samarin SN, Bruewer M, Turner JR, Mrsny RJ, Parkos CA, Nusrat A. Mechanism of IFN-gamma-induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 5040-5052
- 39 Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, Thornton DJ, Png CW, Crockford TL, Cornall RJ, Adams R, Kato M, Nelms KA, Hong NA, Florin TH, Goodnow CC, McGuckin MA. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008; 5: e54
- 40 Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut* 1999; 44: 387-393
- 41 Iwamoto M, Koji T, Makiyama K, Kobayashi N, Nakane PK. Apoptosis of crypt epithelial cells in ulcerative colitis. *J Pathol* 1996; 180: 152-159
- 42 Allan A, Bristol JB, Williamson RC. Crypt cell production rate in ulcerative proctocolitis: differential increments in remission and relapse. *Gut* 1985; 26: 999-1003
- 43 Gillingham MB, Dahly EM, Murali SG, Ney DM. IGF-I treatment facilitates transition from parenteral to enteral nutrition in rats with short bowel syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R363-R371
- 44 Lee SW, Kim SH, Kim JY, Lee Y. The effect of growth hormone on fibroblast proliferation and keratinocyte migration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: e364-e369
- 45 Simmons JG, Pucilowska JB, Lund PK. Autocrine and paracrine actions of intestinal fibroblast-derived insulin-like growth factors. *Am J Physiol* 1999; 276: G817-G827
- 46 Simmons JG, Pucilowska JB, Keku TO, Lund PK. IGF-I and TGF-beta1 have distinct effects on phenotype and proliferation of intestinal fibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G809-G818
- 47 Fruchtman S, Simmons JG, Michaylira CZ, Miller ME, Greenhalgh CJ, Ney DM, Lund PK. Suppressor of cytokine signaling-2 modulates the fibrogenic actions of GH and IGF-I in intestinal mesenchymal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G342-G350
- 48 Gassler N, Rohr C, Schneider A, Kartenbeck J, Bach A, Obermüller N, Otto HF, Autschbach F. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G216-G228
- 49 钱锋, 余佩武, 李前伟. 生长激素对肠粘膜屏障保护作用的临床研究. *第三军医大学学报* 2002; 24: 865-867
- 50 Theiss AL, Simmons JG, Jobin C, Lund PK. Tumor necrosis factor (TNF) alpha increases collagen accumulation and proliferation in intestinal myofibroblasts via TNF receptor 2. *J Biol Chem* 2005; 280: 36099-36109