

青黛颗粒对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜MUC2和iNOS基因表达的影响

杜立阳, 刘清芳, 程晓磊, 陈铭诗, 李鲜明, 仇靖

杜立阳, 刘清芳, 程晓磊, 陈铭诗, 李鲜明, 仇靖, 中国医科大学附属第一医院中医科 辽宁省沈阳市 110001

辽宁省自然科学基金资助项目, No. 20092130

作者贡献分布: 此课题由杜立阳指导; 由刘清芳设计; 整体动物实验部分由刘清芳、程晓磊、陈铭诗、李鲜明及仇靖共同操作完成; 基因检测及数据分析部分由刘清芳完成; 论文撰写由刘清芳完成。

通讯作者: 杜立阳, 副教授, 110001, 辽宁省沈阳市和平区北二马路, 中国医科大学附属第一医院中医科. cmuzgy@163.com
电话: 024-83282536

收稿日期: 2009-12-11 修回日期: 2010-02-04

接受日期: 2010-02-09 在线出版日期: 2010-03-28

Qingdai Granules up-regulate MUC2 mRNA expression but down-regulate iNOS mRNA expression in the colonic mucosa of rats with ulcerative colitis

Li-Yang Du, Qing-Fang Liu, Xiao-Lei Cheng, Ming-Shi Chen, Xian-Ming Li, Jing Qiu

Li-Yang Du, Qing-Fang Liu, Xiao-Lei Cheng, Ming-Shi Chen, Xian-Ming Li, Jing Qiu, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of Liaoning Province, No. 20092130

Correspondence to: Associate Professor Qing-Fang Liu, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. cmuzgy@163.com

Received: 2009-12-11 Revised: 2010-02-04

Accepted: 2010-02-09 Published online: 2010-03-28

Abstract

AIM: To investigate the effects of Qingdai Granules (QDG) on the expression of mucin 2 (MUC2) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNAs in the colonic mucosa of rats with ulcerative colitis.

METHODS: Ulcerative colitis was induced in rats by giving an enema of trinitrobenzene sulphonic acid (TNBS) and ethanol. The experimental animals were randomly divided into six groups: normal group, model group, sulfasalazine (SASP) group (500 mg/kg), and low-,

medium- and high-dose QDG groups (600, 900 and 1 200 mg/kg). Except the normal group, the other groups were given intragastrically normal saline, SASP, and different concentrations of QDG, respectively, from day 3 after model establishment for 10 d. On day 14, rats were killed to evaluate disease activity index (DAI) and colon mucosa damage index (CMDI). The expression of MUC2 and iNOS mRNAs in the colonic mucosa of rats was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR).

RESULTS: Compared with the model group, the DAI and CMDI in the medium- and high-dose QDG groups significantly decreased, the expression of MUC2 mRNA in the colon of rats in the medium- and high-dose QDG groups was significantly up-regulated (2.06 ± 0.70 vs 1.24 ± 0.47 and 2.34 ± 0.86 vs 1.24 ± 0.47 ; both $P < 0.01$), and the expression of iNOS mRNA in the high-dose QDG group was significantly down-regulated (0.35 ± 0.12 vs 0.62 ± 0.31 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: QDG can exert protective effects against rat ulcerative colitis perhaps by up-regulating MUC2 mRNA expression and down-regulating iNOS mRNA expression.

Key Words: Ulcerative colitis; Qingdai Granules; Mucin 2; Inducible nitric oxide synthase

Du LY, Liu QF, Cheng XL, Chen MS, Li XM, Qiu J. Qingdai Granules up-regulate MUC2 mRNA expression but down-regulate iNOS mRNA expression in the colonic mucosa of rats with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(9): 937-941

摘要

目的: 观察青黛颗粒对TNBS诱导的溃疡性结肠炎(UC)大鼠结肠黏膜黏蛋白(MUC2)及诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)基因表达的影响, 探讨其治疗UC的可能作用机制。

方法: 将54只SD实验大鼠随机分为正常对照组、模型对照组、阳性药物治疗组(SASP,

■背景资料

青黛颗粒是中国医科大学附属第一医院中医科治疗溃疡性结肠的传统验方, 临床应用30多年来取得显著的疗效。尤其在促进溃疡愈合方面, 临床上亦可用于鹅口疮的治疗。本次实验主要是在本课题组前期研究的基础上, 探讨其是否可通过调节影响肠道黏膜上皮修复进行研究。

■同行评议者

江学良, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

■ 研发前沿

目前治疗溃疡性结肠炎仍以氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂为主,但效果并不理想,有必要从传统医学的角度来寻找新的治疗UC的途径。

500 mg/kg)、青黛颗粒600、900、1 200 mg/kg治疗组。造模后第3天开始灌胃给药,共给药10 d。实验第14天,处死大鼠,剖取其病变结肠组织,比较各组大鼠的DAI积分和CMDI评分,用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测MUC2及iNOS基因的表达。

结果: 较模型组青黛颗粒900、1 200 mg/kg治疗组能显著降低实验大鼠DAI积分和CMDI评分,上调结肠组织中MUC2的基因表达(2.06 ± 0.70 vs 1.24 ± 0.47 ; 2.34 ± 0.86 vs 1.24 ± 0.47 , 均 $P < 0.01$),且青黛颗粒1 200 mg/kg治疗组能下调iNOS的基因表达(0.35 ± 0.12 vs 0.62 ± 0.31 , $P < 0.05$)。

结论: 青黛颗粒可能通过上调结肠黏膜MUC2的基因表达并下调iNOS的基因表达而起到抗TNBS诱导的大鼠溃疡性结肠炎的作用。

关键词: 溃疡性结肠炎; 青黛颗粒; MUC2; 诱导型一氧化氮合成酶

杜立阳, 刘清芳, 程晓磊, 陈铭诗, 李鲜明, 仇靖. 青黛颗粒对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜MUC2和iNOS基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18(9): 937-941

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/937.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是结肠黏膜的慢性非特异性炎性疾病, UC的病因和发病机制尚不十分明确,许多资料显示其与环境、遗传、感染、免疫等因素密切相关^[1-6]。目前治疗仍以氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂为主,但效果并不理想,有必要从传统医学的角度来寻找新的治疗UC的途径。青黛颗粒为中国医科大学附属第一医院中医科老中医祖传验方,临床应用30年来,取得了良好的治疗效果。本课题组前期研究表明青黛颗粒可能通过其抗脂质过氧化作用及下调炎症介质(TNF- α 、IL-1、ICAM),抵抗TNBS诱导的大鼠UC^[7,8]。本研究通过青黛颗粒灌胃治疗UC模型大鼠,比较各组大鼠DAI积分、CMDI评分;检测结肠黏膜屏障保护因子MUC2以及炎症因子iNOS的表达水平,从而评价青黛颗粒治疗UC的效果,从分子水平上探讨其可能的作用机制,为其临床应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 成年SD大鼠,♂,体质量 $250 \text{ g} \pm 20 \text{ g}$,购

于军事医学科学院实验动物中心, No. 0000737, 室温,光照周期12 h:12 h条件饲养;青黛颗粒(QDG, 中国医科大学);柳氮磺胺吡啶(SASP, 批号: 040106, 上海三维制药有限公司);2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS, 批号: P2297, 美国Sigma公司);TRIzol(批号: 155906-026 invitrogen);RT-PCR试剂盒(批号: DRR012A, 大连宝生物工程有限公司);PCR仪(德国Whatman Biometra公司)。

1.2 方法
1.2.1 TNBS法大鼠UC造模^[9]: 取SD大鼠54只,随机分为6组: 正常对照组、模型对照组、阳性药物治疗组(SASP, 500 mg/kg),青黛颗粒600、900、1 200 mg/kg治疗组。各组动物于造模前禁食24 h,用1 000 mg/kg乌拉坦腹腔注射麻醉,固定于平板上,板下部垫高使动物尾部与头部夹角呈40度角。将体积分数为50 g/L的TNBS水溶液与500 mL/L乙醇以体积比1:1混匀。取一外径2.0 mm、长约12 cm的硅胶输液管(用液体石蜡润滑),插入大鼠肛门8 cm,按剂量100 mg/kg缓慢灌注TNBS乙醇溶液,1 min灌注完,倒置2 min后松开固定,使其平卧于鼠笼中,注意避免TNBS自肛门流出。造模结束后第2天随机处死大鼠6只,剖腹摘取直肠和结肠,肉眼观察结肠充血水肿情况,确定造模成功。造模后第3天开始各组动物灌胃给药,连续给药10 d。空白对照组和模型对照组动物按每千克体质量10 mL灌胃给予蒸馏水。实验期间每日记录动物体质量、体征、大便性状和隐血情况。按表1标准进行DAI积分评定。灌胃10 d后处死大鼠,剖腹摘取病变结肠组织,进行CMDI评分^[10]: 评分标准为: 0分,无损伤;1分,轻度充血、水肿,表面光滑,无糜烂或溃疡;2分,充血水肿,黏膜粗糙呈颗粒状,有糜烂或肠粘连;3分,高度充血水肿,黏膜表面有坏死及溃疡形成,溃疡最大纵径 $< 1 \text{ cm}$,肠壁增厚或表面有坏死及炎症;4分,在3分基础上溃疡最大纵径 $> 1 \text{ cm}$,或全肠壁坏死。将结肠组织置于 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存以备RT-PCR实验用。

1.2.2 结肠组织黏膜MUC2、iNOS mRNA的检测: TRIzol法提取组织RNA,按试剂盒说明逆转录合成cDNA,RT-PCR半定量法检测MUC2、iNOS基因表达。本实验以TBP(TATA-box binding protein)管家基因为内参照。TBP反应条件: $94 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性2 min, $94 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性1 min, $55 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 退火30 s, $72 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸1 min,共30个循环, $72 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 共延伸10 min。15 g/L琼脂糖凝胶电泳分离; MUC2反应条

表 1 DAI评分表

计分	体质量下降	大便性状	便血
0	无	正常	阴
1	1-5	-	-
2	6-10	半稀便	隐血(+)
3	11-15	-	-
4	>15	稀便	肉眼血便

正常大便: 成形大便; 半稀便: 不黏附于肛门的糊状、半成形大便; 稀便: 可黏附于肛门的稀水样便。DAI = (体质量下降分数+大便性状分数+便血分数)/3。

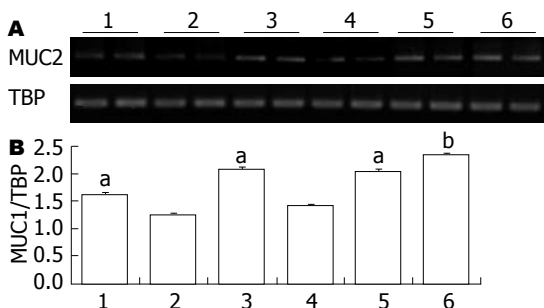


图 1 RT-PCR法检测结肠黏膜MUC2 mRNA的表达, 凝胶成像系统检测各组PCR产物的灰度值。A: 各组PCR产物灰度值比较; B: 依据统计结果所做的柱形图, 1: 正常对照组; 2: 模型对照组; 3: 阳性药物治疗组; 4: 低青黛颗粒组; 5: 中青黛颗粒组; 6: 高青黛颗粒组。* $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 模型组。

件: 94 °C 预变性 2 min, 94 °C 变性 1 min, 60 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 1 min, 共 30 个循环, 72 °C 共延伸 10 min。15 g/L 琼脂糖凝胶电泳分离, 凝胶成像系统检测 PCR 产物与 TBP 的比值; iNOS 反应条件: 94 °C 预变性 2 min, 94 °C 变性 1 min, 59 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 1 min, 共 30 个循环, 72 °C 共延伸 10 min, 15 g/L 琼脂糖凝胶电泳分离, 凝胶成像系统检测 PCR 产物与 TBP 的比值。各引物序列及扩增长度见表 2^[11-13]。

统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件处理, 计量资料以 mean ± SD 差表示, 经单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 症状与 DAI 积分 各组大鼠在用 TNBS 造模型后出现体毛凌乱, 活动减少, 并出现稀便, 随实验天数增加症状逐渐加重, 严重大鼠肛周可见肉眼血便。正常对照组无改变, 青黛颗粒 900、1 200 mg/kg 治疗组和阳性药物治疗组可改善以上症状。实验各组同时伴有不同程度的质量下降, 正常对照组体质量增加, 综合大鼠质量、大

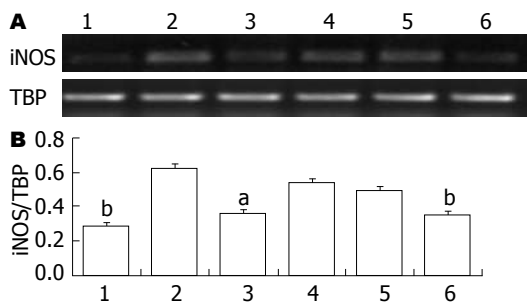


图 2 RT-PCR法检测结肠黏膜iNOS mRNA的表达, 凝胶成像系统检测各组PCR产物的灰度值。A: 各组PCR产物灰度值比较; B: 依据统计结果所做的柱形图, 1: 正常对照组; 2: 模型对照组; 3: 阳性药物治疗组; 4: 低青黛颗粒组; 5: 中青黛颗粒组; 6: 高青黛颗粒组。* $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 模型组。

便性状和隐血情况进行DAI积分(表3)。

2.2 CMDI 评分 正常对照组无改变, 模型组 CMDI 评分最高, 青黛颗粒 900、1 200 mg/kg 治疗组阳性药物治疗组可明显改善 CMDI 评分(表3)。

2.3 不同处理因素对大鼠结肠黏膜 MUC2 基因表达的影响 正常组大鼠结肠黏膜 MUC2 处于较高表达水平, 用 TNBS 灌肠造模后表达量不同程度下降。青黛颗粒 900、1 200 mg/kg 治疗组的 MUC2 基因表达较模型组而言有明显上升 ($P<0.01$)。青黛颗粒 600 mg/kg 治疗组的 MUC2 基因表达较模型组而言差异不具有统计学意义; SASP 治疗组的 MUC2 基因表达较模型组明显上升 ($P<0.05$, 图1), 青黛颗粒 900、1 200 mg/kg 治疗组的 MUC2 基因表达较阳性药物治疗组差异不具有统计学意义。

2.4 不同处理因素对大鼠结肠黏膜 iNOS 基因表达的影响 正常组大鼠结肠黏膜 iNOS 处于较低表达水平, 用 TNBS 灌肠造模后表达量不同程度上升。与模型组比较青黛颗粒 1 200 mg/kg 治疗组结肠黏膜 iNOS 的基因表达明显降低 ($P<0.05$, 图2); 青黛颗粒 600、900 mg/kg 治疗组及阳性药物治疗组结肠黏膜 iNOS 的基因表达较模型组差异不具有统计学意义。

3 讨论

TNBS 是一种有机化学试剂, 也可起半抗原作用^[9]。TNBS 与乙醇诱发大鼠结肠炎的主要机制为乙醇破坏结肠黏膜屏障, TNBS 渗入结肠与大分子物质结合, 形成全抗原引起肠壁一系列免疫应答与炎症反应, 其发病机制及病理表现与人类炎症肠炎非常相似。

细胞因子失衡是 UC 产生肠道非特异性炎症的关键环节^[14], 诸多细胞因子可同时或相继、直

■ 相关报道

有研究表明, 炎症性肠病中肠黏膜屏障的损伤是其发病的关键因素。

■应用要点

青黛颗粒能有效治疗TNBS诱导的大鼠的溃疡性结肠炎,其作用机制可能与其能上调结肠黏膜MUC2的基因表达并下调iNOS的基因表达有关。

表 2 目的基因引物序列

目的基因	上游引物	下游引物	碱基对
TBP	5'-CCACGGACAACCTGCGTTGAT-3'	5'-GGCTCATAGCTACTGAACTG-3'	236 bp ^[11]
MUC2	5'-CAGAGTGATCAGTGGCTGT-3'	5'-CCCGTCGAAGGTGATGTAGT-3'	242 bp ^[12]
iNOS	5'-CCTCCTCCACCCTACCAAGT-3'	5'-CACCCAAAGTGCTTCAGTCA-3'	199 bp ^[13]

表 3 实验结束后各组大鼠DAI积分、CMDI评分的比较 (n = 8, mean ± SD)

分组	剂量(mg/kg)	DAI积分	CMDI
正常对照组	—	0.25 ± 0.39	0.38 ± 0.52
模型对照组	—	2.83 ± 0.62 ^d	2.63 ± 0.74 ^d
阳性药物治疗组	500	1.46 ± 1.14 ^b	1.50 ± 1.20 ^a
青黛颗粒组(mg/kg)			
600		2.63 ± 0.76	2.50 ± 1.20
900		2.00 ± 0.69 ^a	1.75 ± 0.71 ^a
1 200		0.87 ± 0.85 ^b	1.38 ± 0.52 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 模型组; ^dP<0.01 vs 正常组。

接或间接作用于靶细胞,形成细胞因子网络,在UC的组织破坏及炎症反应中起着重要作用。

有研究表明,炎症性肠病中肠黏膜屏障的损伤是其发病的关键因素^[15]。黏液层是肠黏膜重要的化学屏障,主要由黏液细胞分泌的黏蛋白构成,黏蛋白MUC2为主要成分。MUC2基因敲除小鼠可自发结肠炎^[16],说明其对肠黏膜有直接的保护作用。一旦MUC2的质和量发生变化,肠道屏障功能受损,通透性增高,肠腔内的抗原、内毒素等促炎物质进入肠黏膜固有层,诱发免疫反应。现代研究表明,青黛能降低毛细血管通透性,对平滑肌有抑制作用,可调节机体免疫功能,并具有类皮质激素样作用,其化学成分珍珠为硫酸钙及多种氨基酸,有较强的抗组胺和敛和伤口并促进创口愈合的作用。在临床实践中,给予UC患者青黛颗粒灌肠治疗能显著促进创面的愈合。本研究结果显示溃疡性结肠炎模型组大鼠结肠黏膜的MUC2的基因表达较空白对照组而言有显著的下降。且青黛颗粒治疗组能显著升高结肠黏膜MUC2基因的表达,可能是其发挥疗效的机制之一。

一氧化氮是一种自由基性质的气体,其合成有赖于一氧化氮合成酶(NOS)的作用,在炎症性肠病中主要由诱生型一氧化氮合成酶(iNOS)催化产生^[17]。国内学者亦有此报道^[18]。iNOS是钙离子和钙调蛋白非依赖性酶,在正常生理状态下无表达^[19],但在UC时结肠黏膜层上皮细胞过

量表达iNOS^[20,21],产生大量的NO,从而参与机体炎症和组织损伤,在消化系病理生理中起着重要作用。本研究显示,溃疡性结肠炎模型组大鼠结肠黏膜上皮细胞iNOS的基因表达较空白对照组而言有显著的上升,本研究结果显示青黛颗粒散能显著降低结肠组织iNOS基因的表达,从而降低结肠NO的产生,起到抗UC的作用。

总之,本研究提示青黛颗粒能有效治疗TNBS诱导的大鼠的溃疡性结肠炎,其作用机制可能与其能上调结肠黏膜MUC2的基因表达并下调iNOS的基因表达有关。

4 参考文献

- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517
- Newman B, Siminovitch KA. Recent advances in the genetics of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 401-407
- Schreiber S, Rosenstiel P, Albrecht M, Hampe J, Krawczak M. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 376-388
- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and clinical implications. In: Eds Sartor RB and Sandborn WJ. *Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2004: 138-162
- Mow WS, Vasiliasauskas EA, Lin YC, Fleshner PR, Papadakis KA, Taylor KD, Landers CJ, Abreu-Martin MT, Rotter JL, Yang H, Targan SR. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 414-424
- Sartor RB, Hoentjen F. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells, in *Mucosal Immunology*, J. Mestecky, M.E. Lamm, J.R. McGhee, J. Bienenstock, L. Mayer, and W. Strober, Editors. 2005, Elsevier Academic Press: London, 681-701
- 杜立阳, 邹莉波, 宗世群, 刘悦. 青黛颗粒抗氧化作用的实验研究. *中国中西医结合消化杂志* 2003; 11: 144-145
- 邹莉波, 刘艳, 先宇飞, 吴琦, 杨爱新, 杜立阳. 复方青黛散颗粒治疗溃疡性结肠炎的机制. *沈阳药科大学学报* 2006; 23: 119-122
- Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803
- Millar AD, Rampton DS, Chander CL, Claxson AW,

- Blades S, Coumbe A, Panetta J, Morris CJ, Blake DR. Evaluating the antioxidant potential of new treatments for inflammatory bowel disease using a rat model of colitis. *Gut* 1996; 39: 407-415
- 11 el-Marjou A, Delouvé A, Thiery JP, Radvanyi F. Involvement of epidermal growth factor receptor in chemically induced mouse bladder tumour progression. *Carcinogenesis* 2000; 21: 2211-2218
- 12 Amit-Romach E, Reifen R, Uni Z. Mucosal function in rat jejunum and ileum is altered by induction of colitis. *Int J Mol Med* 2006; 18: 721-727
- 13 De Luca A, Montagnoli C, Zelante T, Bonifazi P, Bozza S, Moretti S, D'Angelo C, Vacca C, Boon L, Bistoni F, Puccetti P, Fallarino F, Romani L. Functional yet balanced reactivity to *Candida albicans* requires TRIF, MyD88, and IDO-dependent inhibition of Rorc. *J Immunol* 2007; 179: 5999-6008
- 14 Nguyen GC, Harris ML, Dassopoulos T. Insights in immunomodulatory therapies for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 499-505
- 15 Moehle C, Ackermann N, Langmann T, Aslanidis C, Kel A, Kel-Margoulis O, Schmitz-Madry A, Zahn A, Stremmel W, Schmitz G. Aberrant intestinal expression and allelic variants of mucin genes associated with inflammatory bowel disease. *J Mol Med* 2006; 84: 1055-1066
- 16 Mizoguchi A, Mizoguchi E. Inflammatory bowel disease, past, present and future: lessons from animal models. *J Gastroenterol* 2008; 43: 1-17
- 17 Konturek PC, Brzozowski T, Engel M, Burnat G, Gaca P, Kwiecien S, Pajdo R, Konturek SJ. Ghrelin ameliorates colonic inflammation. Role of nitric oxide and sensory nerves. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 41-47
- 18 白爱华, 沈志祥, 于皆平, 余保平, 罗莺. 一氧化氮与结肠炎模型急性期损伤. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 900-901
- 19 Gassull MA. Review article: the role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 79-83
- 20 Pavlick KP, Laroux FS, Fuseler J, Wolf RE, Gray L, Hoffman J, Grisham MB. Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 311-322
- 21 Dijkstra G, Moshage H, van Dullemen HM, de Jager-Krikken A, Tiebosch AT, Kleibeuker JH, Jansen PL, van Goor H. Expression of nitric oxide synthases and formation of nitrotyrosine and reactive oxygen species in inflammatory bowel disease. *J Pathol* 1998; 186: 416-421

■同行评价

本研究选题尚可, 结论可靠, 但临床意义有待进一步探讨。

编辑 李瑞敏 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》被收录情况

本刊讯 《世界华人消化杂志》被国际权威检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录. 国内为中国科技论文统计与分析(科技部列选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》2008年版内科学类的核心期刊、中国学术期刊文摘、中国生物医学文献光盘数据库、中文科技资料目录医药卫生、解放军医学图书馆CMCC系统、中国医学文摘外科学分册(英文版)、中国医学文摘内科学分册(英文版)收录. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)