

白介素-10与炎症性肠病

顾秋平, 白爱平

顾秋平, 白爱平, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81070310, 30860108

江西省自然科学基金资助项目, No. 2007GZY1168

江西省青年科学家培养对象计划基金资助项目

作者贡献分布: 本文综述由顾秋平与白爱平共同完成; 白爱平审核。

通讯作者: 白爱平, 副教授, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院消化内科. baiap@163.com

收稿日期: 2010-09-27 修回日期: 2010-12-06

接受日期: 2010-12-15 在线出版日期: 2011-01-08

Interleukin-10 and inflammatory bowel disease

Qiu-Ping Gu, Ai-Ping Bai

Qiu-Ping Gu, Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81070310, 30860108; the Natural Science Foundation of Jiangxi Province, China, No. 2007GZY1168; and the Young Scientist Cultivation Program of Jiangxi Province

Correspondence to: Associate Professor Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. baiap@163.com

Received: 2010-09-27 Revised: 2010-12-06

Accepted: 2010-12-15 Published online: 2011-01-08

Abstract

The etiology of inflammatory bowel disease (IBD) has not been fully elucidated. Evidence indicates that dysregulation of intestinal mucosal immunity plays a critical role in the pathogenesis of IBD since it can cause overproduction of inflammatory cytokines and lead to uncontrolled intestinal inflammation. Cytokines play a pivotal role in modulating inflammation and may therefore be a good target for IBD therapy. Interleukin-10 (IL-10) is a regulatory cytokine which inhibits both antigen presentation and subsequent pro-inflammatory cytokine release and has been proposed as a potent anti-inflammatory biological therapy for chronic IBD. Many IL-10-based strategies have been developed for treatment of IBD, including recombinant IL-10, genetically modified bacteria expressing IL-10, adenoviral vectors encoding IL-10, and combination therapy with IL-10 and Treg cells. The use of IL-10-

based strategies will provide new insights into cell- and gene-based treatment for IBD.

Key Words: Interleukin-10; Inflammatory bowel disease; Gene therapy

Gu QP, Bai AP. Interleukin-10 and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(1): 57-61

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、复发性的肠道炎症疾病,其明确病因目前仍不清楚。肠道免疫功能异常导致过量炎症因子释放损伤肠道黏膜在IBD发病中起着关键作用,应用免疫抑制剂减少炎症因子的释放也被应用于IBD的治疗。近年来利用细胞因子调节机体免疫功能以治疗IBD的研究日渐增多,大量的实验及前期临床研究表明IL-10作为一种免疫调节因子,其对IBD良好的治疗效应预示着他将有可能为未来IBD治疗提供新的方法。然而,IL-10在临床应用尚存在瓶颈,如何更好地利用他使其发挥最大的生物学效应是未来的研究重点。目前已经出现了一些新型的方法,如利用基因修饰细菌、腺病毒编码IL-10以及联合Treg细胞等。本文将对IL-10在炎症性肠病的发病以及治疗方面的研究进展作一综述。

关键词: 白介素10; 炎症性肠病; 基因治疗

顾秋平, 白爱平. 白介素-10与炎症性肠病. *世界华人消化杂志* 2011; 19(1): 57-61

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/57.asp>

0 引言

白介素-10(interleukin-10, IL-10)是机体内重要的免疫调节因子,能抑制多种炎症因子的合成和生物活性,是一种重要的抗炎因子。IL-10可抑制抗原递呈反应以及炎症细胞因子的释放,其在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病中可能发挥着重要的作用。IL-10作为一种有效的炎症抑制因子,已被应用于IBD治疗的研究中,尽管目前临床前期研究显示其效果并

■背景资料

炎症性肠病(IBD)是一种慢性迁延性肠道免疫性疾病,其发病率有逐年增长的趋势。目前IBD的临床药物治疗并不理想,缓解率低,复发率高。近年来大量的基础及前期临床研究发现,IL-10在IBD发病中起着重要作用,并证实其对IBD的肠道炎症具有较好的缓解作用。IL-10有可能为IBD的治疗提供新方法,然而,要将IL-10应用至临床治疗中仍有许多困难,例如如何提高他的生物效应及避免不良反应等,要解决这些问题仍需大量的研究工作。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建省立医院消化内科

■研发前沿

IL-10是未来IBD治疗研究的热点,如何提高肠道局部IL-10浓度发挥更好的生物学效应是研究的关键所在。

不理想,但其仍被认为在IBD的治疗具有广泛前景。本文将对IL-10的生物学特性以及其在IBD发病和治疗中的研究进展作一综述。

1 白介素的来源以及生物活性

IL-10最早由Fiorentino等研究发现,当时被命名为细胞因子合成抑制因子(cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF),具有很强的免疫调节作用,能有效抑制炎症细胞因子的合成,如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ), IL-2等^[1,2]。尽管IL-10最早被定义为Th2细胞因子,但随着研究深入,发现Treg、Tr1、Th1和Th17也是IL-10主要的来源^[3,4]。

IL-10能抑制T淋巴细胞、单核细胞功能以及巨噬细胞的活化和效应作用,是一个对大多数造血细胞都有不同影响的细胞因子,其最主要的功能是限制和最终终止炎症反应^[5]。除此之外,IL-10还能调节B淋巴细胞, NK细胞, 细胞毒性和辅助性T淋巴细胞, 肥大细胞, 粒细胞, 树突状细胞, 角质形成细胞和内皮细胞的生长和分化。抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APCs)和淋巴细胞是IL-10的主要效应靶细胞,与这些细胞作用后可调节Th1和Th2细胞因子的平衡,这是其调节机体炎症反应的主要机制。IL-10可以有效抑制IL-1、IL-6、IL-12和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等一些主要的促炎症因子的产生。IL-10对Th17也有较强的抑制作用,他可以通过与IL-10受体结合促进Foxp3+ T淋巴细胞的增殖,而抑制IL-17产生细胞Th17的活化和增殖^[6],当Th17细胞发生极化时所分泌的IL-10可以抑制Th17细胞的致病效应;IL-10也是介导IL-27抑制Th17生物活性的途径中重要因子。

由于IL-10具有强有力的抗炎作用以及广泛的免疫调节的特性,IL-10与很多免疫性疾病的发生都有着密切的联系,如IBD, 风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA), 糖尿病, 肿瘤和银屑病等。研究IL-10在免疫调节中的作用及相关机制,对进一步了解免疫性疾病的发病并探索可能的治疗方法具有重要意义。

2 IL-10在IBD中的表达及功能

IBD主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),目前对于其明确的发病机制仍不是很清楚。近年来认为肠黏膜免疫紊乱在IBD发病机制中具有中心性地位,其中一个极为重要的发病机制是炎症因子(如TNF、IL-1 β 、IL-6等)与抗炎因子(如IL-10、TGF β 等)平衡失调^[7,8]和机体组织Treg细

胞的数量及功能明显不足所致^[9]。

目前研究发现,IL-10参与了IBD发病。利用IL-10基因缺陷小鼠可建立结肠炎小鼠模型^[10],IL-10受体编码基因突变或者缺陷导致IBD的发病^[11],说明其在IBD发病中的作用是值得重视的。基因的易感性也是IBD发病的一重要因素,一项针对具有法国-加拿大血统儿童CD患者的基因变种研究中显示,IL-10启动子基因编码区发生变异可导致增加儿童患CD的风险^[12]。基因研究小组最近也将IL-10确定为UC的易感基因^[13,14],CD患者的发病与其IL-10的分泌能力缺陷有密切的关系^[15]。Schmit等^[16]将取自CD患者非炎症部分的活检组织与rhIL-10进行共培养,结果显示rhIL-10能明显下调TNF- α 的分泌,说明IL-10能抑制炎症因子的产生。IL-10在维持肠道黏膜屏障的完整性中起着关键作用,当肠上皮细胞中IL-10发生缺失,可导致IL-10的可诱导性和免疫抑制基因BCL3下调,而IFN- γ , TNF- α 和IL-17的表达上调,直接损伤肠道黏膜屏障^[17];而肠黏膜屏障的功能异常是IBD产生的关键因素之一^[18]。肠道异常免疫反应导致细胞因子产生失调,大量的促炎症细胞因子可直接损害肠道上皮,致使肠黏膜屏障受损、通透性增加,肠道菌群移位激活了肠道异常免疫反应^[19,20],IL-10可以抑制炎症因子的产生,保持肠道黏膜屏障的完整性,防止IBD的发生和恶化。有研究显示预先补充IL-10或者增强IL-10的体内表达可以预防结肠炎的发生^[21,22]。

3 IL-10在IBD治疗中的应用

目前临床上IBD的治疗主要依靠糖皮质激素、水杨酸制剂、免疫抑制剂等药物,但是这些药物不能有效控制IBD的病情,IBD临床缓解率仅为60%-80%,并且复发率高。在近年对IBD的研究中,随着人们对肠黏膜免疫以及肠道黏膜炎症因子在IBD发病机制中所起作用的进一步了解,发展出一些具有选择性治疗效果的生物治疗方法。早期国外有研究发现IL-10缺陷小鼠易导致类似于人类IBD的表现,如腹泻、体质量下降以及便血等^[10],这使人们想到IL-10在IBD发病中的作用以及治疗的可能。

3.1 重组IL-10治疗IBD 起初有研究人员将重组人IL-10运用于治疗临床IBD患者(UC或者CD)取得了可喜的成果,并证实这种给药方式是安全的、可耐受的^[23-25],且可以一定程度上缓解患者的临床症状,使得IL-10在治疗IBD的研究备受关注。一项多中心双盲安慰剂对照试验研究显

示, 95例活动性CD在每日接受不同剂量的重组人IL-10后有23%的缓解率, 对比安慰剂组有良好的疗效和耐受性^[26]。然而, 人们对这种治疗方式仍不是很满意, 主要是他未反映出IL-10对肠道局部损伤的影响。尽管有很多研究证实IL-10在治疗CD和UC方面有一定的效果, 但是总体效果不令人满意, 例如静脉或皮下注射给药途径治疗效果欠佳, 究其原因考虑为IL-10在血清中的半衰期有关。然而, 以增加用药的浓度并不能有效解决这个问题, Tilg等^[27]的研究表明CD患者在静脉应用大剂量IL-10, 效果反而不佳, 且会引发全身的不良反应, 如头痛、贫血、发热、血小板减少、周身不适等。研究人员设想利用一种方法将IL-10投放到肠道的局部病变处, 以避免系统用药的局限性和不良反应。

3.2 基因转导以及基因修饰治疗IBD 通过静脉或皮下途径的系统性给药, IL-10对治疗IBD疗效欠佳。因此, 寻找一种能够提高肠道IL-10浓度, 增加其生物利用度的治疗方法显得尤为重要。局部用药提高肠道的药物浓度也许可以提高药物的作用效应, 如通过灌肠或者口服的方式给药, 但是有前期临床研究发现, IL-10对胃酸较敏感, 口服后IL-10会被胃酸分解而大大降低了其生物效应; 而利用灌肠的方式给药, 药物在肠道中停留的时间较短, 难以充分发挥疗效, 且灌肠使肠道压力增加有损伤肠黏膜的可能。因此, 人们设想利用基因转导的方式在肠道局部表达IL-10来治疗肠道炎症。Kanbe等^[28]利用基因转导的方式将含肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的裸基因给DSS结肠炎小鼠灌肠, HGF在肠道局部表达调节凋亡相关基因的表达和分化而改善肠道局部炎症状态。这项研究说明通过基因转导的方式给药是可行的, 但是这种治疗方式仍然存在着种种不足, 转导基因要进入肠道隐窝和固有层的靶细胞中发挥作用是非常艰难的, 因为肠道中存在细胞外紧密连接和黏液层阻碍着外源基因的进入^[29]。为此, Lindsay等^[30]利用E1缺失的5型腺病毒作为载体, 构建了编码IL-10的基因工程病毒(advmuIL-10), 结果显示这种方法可以有效提高肠道局部的IL-10浓度, 缓解肠道炎症损伤。Steidler等^[31]构建了可产生IL-10的基因工程细菌-乳酸乳球菌(*L.Lactis*/IL-10)采用灌胃治疗DSS结肠炎和基因缺陷小鼠结肠炎, 可使黏膜炎症减轻, 并有50%的缓解率。他认为利用肠道共栖菌乳酸杆菌作为药物传送的载体进行基因治疗是一种安全、有效的方式,

他可以避免胃酸的分解而以具有生物活性的形态到达肠道黏膜^[32]。

4 IL-10介导的IBD生物治疗

4.1 IL-10加强Treg细胞在肠道炎症中的调节效应 研究显示, T淋巴细胞, 尤其是Treg细胞在控制肠道炎症中起着关键作用^[33], Treg细胞可通过抑制免疫细胞, 特别是效应T淋巴细胞的分化和细胞抑制的释放来介导免疫耐受, 但是Treg细胞在缺少IL-10的情况下并不能阻止IBD的发生^[34]。Treg细胞在诱导外周免疫细胞对自身或者外来致病原的免疫耐受同时也依赖于Foxp3转录因子的表达, IL-10可以通过旁分泌的形式维持Treg细胞Foxp3转录因子的表达, 发挥Treg的免疫调节作用^[35]。Van Montfrans等^[36]为我们展示了一项新型的传送方式来将IL-10释放到黏膜组织中, 他在研究中利用逆转录病毒转导T淋巴细胞, 使其具有高效表达IL-10的能力, 这种方法在治疗CD的研究中显示出非常好的疗效, 使的这种CD4+ T淋巴细胞IL-10表达量增高了6倍, 增强CD4+ T淋巴细胞的免疫调节作用, 有效阻止结肠炎的发展。由于这种方法可以使IL-10只在炎症损伤的局部由Treg细胞释放, 避免了高系统水平药物浓度带来的各种不良反应。因此, 修饰Treg细胞有可能为IBD的治疗提供新的方法。

4.2 IL-10在益生菌治疗IBD中的作用 目前已经证实, 益生菌对IBD具有良好的治疗效果, 他可以调节肠道菌群的失调、调节黏膜屏障功能和通透性、下调肠道炎症因子的释放^[37]。Smits等^[38]研究发现, 乳酸杆菌可以通过树突状细胞(dendritic cells, DC)介导Treg细胞的分化, 使Treg分泌较高水平的IL-10来发挥其对IBD的治疗效应。Di Giacinto等^[39]研究发现通过每天运用VSL#3治疗TNBS结肠炎小鼠可以缓和其结肠炎复发的严重性, 这种治疗效应是依赖于益生菌刺激IL-10的分泌, 从而调节CD4+细胞的功能, 但这些效应可以被抗IL-10R抗体所消除。体外实验研究也显示双歧杆菌可明显增加UC患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)的IL-10分泌, 同时减少促炎症因子IL-8的释放而缓解UC患者的炎症程度^[40], 这说明, IL-10在介导益生菌调节肠道炎症中起着重要作用。

4.3 其他一些生物治疗药物 目前对于IBD的治疗尚无单一的有效用药, 临床上多以联合用药为主。一些生物治疗方法在临床上已广泛应用, 其

■ 相关报道

Bhavsar等利用纳米粒为载体包埋IL-10基因, 将其给结肠炎小鼠模型灌胃后, 可明显缓解小鼠急性结肠炎模型的肠道炎症反应, 如恢复结肠长度、抑制炎症因子的产生以及增加体质量等。

■同行评价

本文内容集中,观点明确,对炎症性肠病的理论研究和临床治疗有参考意义。

作用机制可能与调节IL-10的功能有一定关系。英夫利昔(infliximab)是首个应用于临床IBD治疗的生物制剂,其主要的机制是抑制TNF- α 的释放。但目前也有研究显示,英夫利昔的治疗效应一定程度上与其促进粒细胞、单核细胞以及T淋巴细胞产生IL-10从而发挥抗炎作用有关^[41]。巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF)也是一种应用于IBD治疗的生物制剂,属于一种生长因子,他可以通过影响造血细胞的增殖和分化发挥其疾病的治疗作用,尤其是自身免疫性疾病。M-CSF在DC的分化过程中起着作用,在M-CSF存在的情况下,树突细胞前体和T淋巴细胞受到外源性致病原时可以快速释放IL-10调节局部免疫反应^[42]。越来越多的研究显示,IL-10在介导IBD的治疗中发挥着重要作用,这些生物制剂主要通过调节机体免疫细胞的功能,如CD4+CD25+ Treg和FoxP3+ Treg细胞等,从而促进IL-10的分泌调节炎症因子的平衡,缓解肠道炎症反应。以促进机体IL-10分泌为手段的IBD生物治疗是未来研究的主要方向。

5 结论

目前,对于IL-10在免疫反应调节中的广泛影响是毋庸置疑的。大量的研究已经证实IL-10对IBD具有一定的保护作用。尽管目前IL-10在临床前期运用研究中的疗效不尽人意,且其是否可以良好的稳定免疫病理和免疫抑制平衡存在争议,但IL-10在IBD治疗中的应用前景仍是值得期待的。许多研究证实IL-10的确有免疫激活和免疫抑制的双重作用,如何有效使IL-10在临床中更好的发挥治疗作用,避免各种不良反应的出现,提高其疗效仍需要大量的实验及前期临床研究。应用基因工程技术结合IL-10有可能成为将来IBD治疗的新的方法,我们希望在未来的研究中我们可以通过联合用药来加强或者抑制IL-10的效应,以及让IL-10在肠道细胞定位局部表达,达到最佳的治疗目的。

6 参考文献

- Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989; 170: 2081-2095
- Moore KW, Vieira P, Fiorentino DF, Trounstein ML, Khan TA, Mosmann TR. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science* 1990; 248: 1230-1234
- Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, Bacchetta R, Fleischhauer K, Levings MK. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol Rev* 2006; 212: 28-50
- Wu K, Bi Y, Sun K, Wang C. IL-10-producing type 1 regulatory T cells and allergy. *Cell Mol Immunol* 2007; 4: 269-275
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765
- Heo YJ, Joo YB, Oh HJ, Park MK, Heo YM, Cho ML, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Cho SG, Park SH, Kim HY, Min JK. IL-10 suppresses Th17 cells and promotes regulatory T cells in the CD4+ T cell population of rheumatoid arthritis patients. *Immunol Lett* 2010; 127: 150-156
- Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 895-904
- Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 10-16
- Maul J, Loddenkemper C, Mundt P, Berg E, Giese T, Stallmach A, Zeitz M, Duchmann R. Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD25(high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1868-1878
- Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-274
- Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009; 361: 2033-2045
- Sanchez R, Levy E, Costea F, Sinnett D. IL-10 and TNF-alpha promoter haplotypes are associated with childhood Crohn's disease location. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3776-3782
- Budarf ML, Labbé C, David G, Rioux JD. GWA studies: rewriting the story of IBD. *Trends Genet* 2009; 25: 137-146
- Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Sventoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, Domingues FS, Albrecht M, Nothnagel M, Ellinghaus D, Sina C, Onnie CM, Weersma RK, Stokkers PC, Wijmenga C, Gazouli M, Strachan D, McArdle WL, Vermeire S, Rutgeerts P, Rosenstiel P, Krawczak M, Vatn MH, Mathew CG, Schreiber S. Sequence variants in IL10, ATPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40: 1319-1323
- Correa I, Veny M, Esteller M, Piqué JM, Yagüe J, Panés J, Salas A. Defective IL-10 production in severe phenotypes of Crohn's disease. *J Leukoc Biol* 2009; 85: 896-903
- Schmit A, Carol M, Robert F, Bontems P, Houben JJ, Van Gossum A, Goldman M, Mascart F. Dose-effect of interleukin-10 and its immunoregulatory role in Crohn's disease. *Eur Cytokine Netw* 2002; 13: 298-305
- Jarry A, Bossard C, Bou-Hanna C, Masson D, Espaze E, Denis MG, Laboisie CL. Mucosal IL-10 and TGF-beta play crucial roles in preventing LPS-driven, IFN-gamma-mediated epithelial damage in human colon explants. *J Clin Invest* 2008; 118: 1132-1142
- McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Rad-

- ford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 100-113
- 19 Kennedy RJ, Kirk SJ, Gardiner KR. Mucosal barrier function and the commensal flora. *Gut* 2002; 50: 441-442
 - 20 Dharmani P, Chadee K. Biologic therapies against inflammatory bowel disease: a dysregulated immune system and the cross talk with gastrointestinal mucosa hold the key. *Curr Mol Pharmacol* 2008; 1: 195-212
 - 21 Sasaki M, Mathis JM, Jennings MH, Jordan P, Wang Y, Ando T, Joh T, Alexander JS. Reversal of experimental colitis disease activity in mice following administration of an adenoviral IL-10 vector. *J Inflamm (Lond)* 2005; 2: 13
 - 22 Lindsay JO, Hodgson HJ. Review article: the immunoregulatory cytokine interleukin-10—a therapy for Crohn's disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1709-1716
 - 23 Schreiber S, Heinig T, Thiele HG, Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1434-1444
 - 24 van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 383-389
 - 25 Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, Wild G, Williams CN, Nikolaus S, Jacyna M, Lashner BA, Gangl A, Rutgeerts P, Isaacs K, van Deventer SJ, Koningsberger JC, Cohard M, LeBeaut A, Hanauer SB. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1461-1472
 - 26 Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, Rutgeerts P, Schreiber S, Wild G, Hanauer SB, Kilian A, Cohard M, LeBeaut A, Feagan B. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1473-1482
 - 27 Tilg H, van Montfrans C, van den Ende A, Kaser A, van Deventer SJ, Schreiber S, Gregor M, Ludwiczek O, Rutgeerts P, Gasche C, Koningsberger JC, Abreu L, Kuhn I, Cohard M, LeBeaut A, Grint P, Weiss G. Treatment of Crohn's disease with recombinant human interleukin 10 induces the proinflammatory cytokine interferon gamma. *Gut* 2002; 50: 191-195
 - 28 Kanbe T, Murai R, Mukoyama T, Murawaki Y, Hashiguchi K, Yoshida Y, Tsuchiya H, Kurimasa A, Harada K, Yashima K, Nishimuki E, Shabana N, Kishimoto Y, Kojyo H, Miura K, Murawaki Y, Kawasaki H, Shiota G. Naked gene therapy of hepatocyte growth factor for dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345: 1517-1525
 - 29 Wirtz S, Neurath MF. Gene transfer approaches for the treatment of inflammatory bowel disease. *Gene Ther* 2003; 10: 854-860
 - 30 Lindsay JO, Ciesielski CJ, Scheinin T, Brennan FM, Hodgson HJ. Local delivery of adenoviral vectors encoding murine interleukin 10 induces colonic interleukin 10 production and is therapeutic for murine colitis. *Gut* 2003; 52: 363-369
 - 31 Steidler L, Hans W, Schotte L, Neirynck S, Obermeier F, Falk W, Fiers W, Remaut E. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000; 289: 1352-1355
 - 32 Steidler L, Rottiers P, Coulie B. Actobiotics as a novel method for cytokine delivery. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182: 135-145
 - 33 Roncarolo MG, Bacchetta R, Bordignon C, Narula S, Levings MK. Type 1 T regulatory cells. *Immunol Rev* 2001; 182: 68-79
 - 34 Groux H, Powrie F. Regulatory T cells and inflammatory bowel disease. *Immunol Today* 1999; 20: 442-445
 - 35 Murai M, Turovskaya O, Kim G, Madan R, Karp CL, Cheroutre H, Kronenberg M. Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis. *Nat Immunol* 2009; 10: 1178-1184
 - 36 Van Montfrans C, Hooijberg E, Rodriguez Pena MS, De Jong EC, Spits H, Te Velde AA, Van Deventer SJ. Generation of regulatory gut-homing human T lymphocytes using ex vivo interleukin 10 gene transfer. *Gastroenterology* 2002; 123: 1877-1888
 - 37 Bai AP, Ouyang Q. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Postgrad Med J* 2006; 82: 376-382
 - 38 Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, Zaat BA, Yazdanbakhsh M, Wierenga EA, van Kooyk Y, Kapsenberg ML. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1260-1267
 - 39 Di Giacinto C, Marinaro M, Sanchez M, Strober W, Boirivant M. Probiotics ameliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF-beta-bearing regulatory cells. *J Immunol* 2005; 174: 3237-3246
 - 40 Imaoka A, Shima T, Kato K, Mizuno S, Uehara T, Matsumoto S, Setoyama H, Hara T, Umesaki Y. Anti-inflammatory activity of probiotic *Bifidobacterium*: enhancement of IL-10 production in peripheral blood mononuclear cells from ulcerative colitis patients and inhibition of IL-8 secretion in HT-29 cells. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2511-2516
 - 41 Ebert EC. Infliximab and the TNF-alpha system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G612-G620
 - 42 Kwan WH, Boix C, Gougelet N, Fridman WH, Mueller CG. LPS induces rapid IL-10 release by M-CSF-conditioned tolerogenic dendritic cell precursors. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 133-141

编辑 李军亮 电编 何基才