

# 上皮间质转化在克罗恩病肠壁纤维化中的作用

王宝偲, 陶庆松, 嵇振岭

**背景资料**  
克罗恩病病因尚不明确, 手术及内镜治疗复发率高, 治疗手段有限. 肠壁纤维化的特异性靶向治疗有赖于对肠道狭窄机制更好的了解.

王宝偲, 陶庆松, 嵇振岭, 东南大学附属中大医院普外科 江苏省南京市 210009  
国家自然科学基金资助项目, No. 81000153  
作者贡献分布: 本文综述由王宝偲与陶庆松完成; 嵇振岭审校.  
通讯作者: 嵇振岭, 教授, 主任医师, 210009, 江苏省南京市鼓楼区丁家桥87号, 东南大学附属中大医院普外科. zlj@seu.edu.cn  
收稿日期: 2011-01-30 修回日期: 2011-03-20  
接受日期: 2011-04-11 在线出版日期: 2011-04-18

19(11): 1160-1164

## Role of epithelial-mesenchymal transition in the development of intestinal fibrosis in Crohn's disease

Bao-Cai Wang, Qing-Song Tao, Zhen-Ling Ji

Bao-Cai Wang, Qing-Song Tao, Zhen-Ling Ji, Department of General Surgery, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81000153  
Correspondence to: Professor Zhen-Ling Ji, Department of General Surgery, Zhongda Hospital, Southeast University, 87 Dingjiaqiao, Gulou District, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China. zlj@seu.edu.cn  
Received: 2011-01-30 Revised: 2011-03-20  
Accepted: 2011-04-11 Published online: 2011-04-18

### Abstract

As a major complication of Crohn's disease (CD), intestinal fibrosis is thought to occur as a result of chronic inflammation and dysregulated wound healing. The mechanism of intestinal fibrosis is still incompletely understood. Specific therapies to halt or even reverse fibrosis have not been explored. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a complex process in which epithelial cells lose their phenotypic and functional characteristics and develop features of the mesenchyme. Fibrosis-associated EMT specifically occurs in many organs. But it is seldom proved that EMT contributes to intestinal fibrosis in CD. The aim of this review is to discuss the role of EMT in the development of intestinal fibrosis in CD.

**Key Words:** Epithelial-mesenchymal transition; Crohn's disease; Intestinal fibrosis

Wang BC, Tao QS, Ji ZL. Role of epithelial-mesenchymal transition in the development of intestinal fibrosis in Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011;

### 摘要

克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者的肠壁慢性炎症可导致肠道产生大量细胞外基质沉积, 从而引起瘢痕收缩式狭窄. 目前CD中肠道纤维化机制尚不明确且临床尚无有效的治疗方案, 药物治疗的效果仍不理想. 上皮间质转化存在于多种慢性疾病(如肾纤维化)的发病以及肿瘤的浸润转移过程中. 有关上皮间质转化在其他器官纤维化过程中作用报道较多, 在肠纤维化过程中研究较少, 本文就上皮间质转化在CD患者肠壁纤维化过程中作用的研究进展作一概述.

**关键词:** 上皮间质化; 克罗恩病; 肠纤维化

王宝偲, 陶庆松, 嵇振岭. 上皮间质转化在克罗恩病肠壁纤维化中的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19(11): 1160-1164  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1160.asp>

### 0 引言

炎症性肠病包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎. 其主要并发症之一是肠壁的纤维化导致的肠狭窄. 肠壁纤维化, 通常被定义为由于慢性炎症及肠损伤修复所致损害导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过分沉积, 有着重要的临床意义<sup>[1]</sup>. CD比溃疡性结肠炎更容易产生纤维化. CD是一种病因和发病机制至今不明的慢性非特异性肠道疾病, 可发生在消化系的任何部位, 具有慢性及反复发作的特点. 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指具有极性的上皮细胞在特定的生理和病理情况下, 在形态学上发生间充质细胞类型的转变, 并获得转移能力的过程. EMT出现在各种生理和病理情况下, 在胚胎发生与器官发育、肿瘤形成和转移以及纤维化过程中均有表现, 但其在CD肠纤维化中的作用还在研究中.

### 1 CD肠纤维化机制进展

肠纤维化是CD的主要并发症, 但确切的机制尚

**同行评议者**  
邢建峰, 副教授, 西安交通大学医学院

不清楚. 肠纤维化是肠道慢性炎症和损伤活动过度的、不可逆的损伤愈合反应<sup>[2]</sup>. 大量慢性炎症细胞的反复浸润会导致ECM异常聚集、间质细胞大量增殖, 从而形成肠纤维化. 目前认为CD肠纤维化是由于这种透壁性慢性炎症的结果, 这个炎症伴随着免疫介导的反复损伤和修复. 肠纤维化的病理表现为肠道肌层过度生长, 胶原组织过度沉积, 间质细胞异常增殖, 从而使肠壁变厚、肠腔变窄、弹性降低, 形成纤维化及狭窄<sup>[3]</sup>. 在肝纤维化的研究中, 发现间质细胞如星状细胞为介导肝纤维化的主要细胞, 急性和慢性炎症损伤都可使间质细胞活化, 并分泌少量的平滑肌肌动蛋白, 但只有慢性炎症才能造成活化的星状细胞大量聚集并最终产生纤维化<sup>[4]</sup>. 在肠道中, 肠壁纤维化和肠道炎症之间的关系并不明确, 但急性和慢性炎症(如CD)均导致了肠道间质细胞活化这一点是明确的, 即转化为可大量合成ECM的纤维化型间质细胞<sup>[5]</sup>.

纤维化进展的关键细胞是间质细胞. 肠道中的纤维化型间质细胞大体分为成纤维细胞(fibroblast)、肌纤维母细胞(myofibroblast)、平滑肌细胞(smooth muscle cell). 一般情况下, 这些细胞生成及降解ECM. 在疾病状态下, 他们获得纤维化表型和产生过量的基质. 纤维化进展还与肠壁中有成纤维作用的间质细胞数量有关. CD的特点是在严重纤维化的部位出现肌肉层增厚以及平滑肌细胞向成纤维细胞/肌成母纤维细胞转化<sup>[6]</sup>. 炎症初期, 大量成纤维细胞的出现是损伤愈合的象征, 但其过度增殖则导致胶原大量堆积, 是肠壁纤维化发生、发展的原因. 成纤维细胞转化为表达 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的肌成纤维细胞后, ECM合成能力显著增强<sup>[7]</sup>. 因此, 成纤维细胞的活化是纤维化的关键步骤. 自分泌和旁分泌的炎症细胞因子、生长因子、黏附分子均可促进成纤维细胞活化和增殖.

CD纤维化的形成可以归纳为: 易感基因的基础上出现肠黏膜的免疫失调与肠菌抗原的相互作用, 产生炎症细胞的浸润, 释放炎症细胞因子及生长因子、氧自由基等活性物质进一步激活成纤维细胞, 肌成纤维细胞, 平滑肌细胞产生 I、III、IV、V 型胶原蛋白在肠壁的沉积, 导致肠壁的纤维化. 由于CD的病因不明, 故尚无针对性很强的药物或外科手术治疗方法, 所有治疗均只能是症状控制性治疗, 延长缓解期, 减轻发作期的症状, 延缓纤维化的发生. 目前, CD的

大部分治疗药物都不可逆转已引发的肠壁纤维化反应, 致使大部分患者需要外科手术或者内镜治疗, 但手术及内镜治疗复发率高<sup>[8]</sup>.

## 2 EMT

EMT在胚胎发育早期较为多见. 该过程包括细胞形态学的改变及基因型的改变, 具体包括: (1) 细胞黏附分子(如E-钙粘蛋白)表达减少, 导致立方上皮细胞失去细胞间相互作用, E-钙粘蛋白能促进细胞间的连接, 维持细胞骨架和连接支架的稳定, 是EMT中最为重要的中心因子之一<sup>[9]</sup>; (2) 立方上皮细胞的细胞角蛋白结构改变, 外形演变为纺锤形纤维细胞形态; (3) 获得了纤维原细胞或间质细胞的“特性”, 如波形蛋白、骨桥蛋白、Snail、I型胶原酶及其他间质蛋白表达的上调. 在基础研究中, 这些蛋白常用作发生EMT的标志, 细胞获得较强的侵袭和移动能力<sup>[10]</sup>. 上皮细胞表型的缺失及间质特性的获得是EMT主要特征. 转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )是EMT的一个重要诱导因素, 其通过Smad和非Smad依赖通路对EMT的发生进行调节. 参与EMT的信号通路包括Wnt/ $\beta$ -catenin、Notch、Hedgehog、TGF- $\beta$ 和生长因子受体等<sup>[11]</sup>.

## 3 EMT在CD肠纤维化中的作用

**3.1 EMT与组织纤维化** 根据生物学特征及生物学标志, 现将EMT分为3个亚型. 1型与胚胎与器官形成有关, 2型与伤口愈合、组织再生和器官纤维化有关. 3型与肿瘤的进展与转移有关<sup>[12]</sup>. 在细胞水平, 病理性EMT与生理性EMT相似, 有着相同的信号传导系统、调节因子以及操纵分子. EMT对各组织器官纤维化均产生影响, 众多的临床研究已确定在许多不同的器官上皮细胞经EMT转化为肌纤维母细胞和成纤维细胞表型, 导致组织纤维化, 如: 肾小管<sup>[13]</sup>、晶状体上皮细胞<sup>[14]</sup>、肺泡上皮细胞<sup>[15]</sup>和腹膜间皮细胞<sup>[16]</sup>.

**3.2 TGF- $\beta$ 诱导的EMT促进CD肠纤维化** 在正常生理情况下, 成纤维细胞在组织损伤处增长. 在CD患者中, 肌成纤维细胞的迁徙潜能降低. 上皮细胞迁徙是肠黏膜修复的另一标志, 被数个生长因子诱导. 上皮细胞移动缓慢, 如果成纤维细胞不能覆盖损伤处, 上皮细胞将会迁移至此. 在损伤、炎症、缺氧等刺激作用后, 致炎和致纤维化介质活化, 上皮细胞可被激活, 肠上皮细胞的细胞表型和功能会发生改变, 上皮细胞

**相关报道**  
Flier等通过双转基因小鼠制造动物模型, 证实了EMT导致了2, 4, 6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的克罗恩结肠炎模型的肠纤维化, 用重组骨成型蛋白-7(rhBMP-7)抑制TGF- $\beta$ 1可阻止这一进程并预防纤维化.

**创新盘点**  
有关上皮间质转化在其他器官纤维化过程中作用的报道较多,在肠纤维化过程中研究较少,本文就上皮间质转化在CD肠壁纤维化过程中作用研究进展作一概述。

变为纺锤状,上皮细胞标志物消失,取而代之的是大量纤维化型间质细胞经典标志物,如成纤维细胞特异蛋白-1(fibroblast specific protein-1, FSP-1),  $\alpha$ -SMA, 弹性蛋白(vimentin), 获得产生大量胶原蛋白和纤维连接蛋白的能力,同时细胞的迁移和渗透能力也发生了改变<sup>[17]</sup>。

TGF- $\beta$ 是最强的诱导因子,他在EMT时发挥了重要作用。人类有TGF- $\beta$ 1、 $\beta$ 2、 $\beta$ 3共3种亚型,在正常上皮组织损伤修复中TGF- $\beta$ 1和TGF- $\beta$ 2有重要的致纤维化的作用,TGF- $\beta$ 3能诱导修复并抑制TGF- $\beta$ 1和TGF- $\beta$ 2的致纤维化作用<sup>[18]</sup>。CD的肠肌纤维母细胞(intestinal myofibroblast, IMF)分泌TGF- $\beta$ 3减少,分泌TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2增加,与正常相比,CD的IMF分泌的TGF- $\beta$ 1表现出更高的生物活性,这不但引起上皮细胞损伤修复的异常,而且导致ECM的沉积,更易发生纤维化<sup>[19]</sup>。体外研究发现,IMF分泌的TGF- $\beta$ 1可诱导EMT的发生<sup>[20]</sup>。TGF- $\beta$ 1和其受体结合导致Smad传导途径激活,TGF- $\beta$ 1受体I激酶直接磷酸化Smad-2和Smad-3,然后与正常的Smad-4结合转入细胞核内,加强特定的TGF- $\beta$ 目的基因作用,可诱导EMT<sup>[21]</sup>。TGF- $\beta$ 具有调控上皮细胞的可塑性的功能,并作用于锌指结构转录因子Snail、Slug、SIP1,这些转录因子均在EMT过程中发挥了重要作用。TGF- $\beta$ 可单独引起并完成整个上皮间充质转化过程。

**3.3 EMT激活的其他细胞因子和基质蛋白在CD肠纤维化中的作用** EMT可激活间质细胞,特别是肌纤维母细胞产生过多的胶原蛋白,丰富的ECM<sup>[22]</sup>。间质细胞活化后,能特异性地分泌一些细胞因子和基质蛋白,如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、纤维蛋白等。这些因子既促进了ECM的合成,又激活了致纤维化细胞,从而发生致纤维化作用。同时,分泌和上调血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)受体,促进结缔组织生长因子(conjunctive tissue growth factor, CTGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)的合成。有证据证明IGF-1是CD肠壁纤维化过程中的生长因子之一。IGF-1可刺激成纤维细胞、肌成纤维细胞、平滑肌细胞增殖,可刺激这3种细胞合成胶原<sup>[23]</sup>。在胶原大量合成时,TGF- $\beta$ 1又抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和纤溶酶原蛋白酶等ECM降解酶,同时增

加基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP),其结果是胶原净含量的增加,ECM表达增加<sup>[24]</sup>。同时,TGF- $\beta$ 与IGF-1等细胞因子具有协同效应,能够共同驱使肠道成纤维细胞移至上皮层导致肠纤维化<sup>[25]</sup>。

**3.4 EMT在CD肠瘘形成中的作用** Bataille等<sup>[26]</sup>在体内检测到EMT的许多分子标志包括E-钙粘蛋白、 $\beta$ 链蛋白的表达减少, $\beta$ 6-整合素的表达增多,在EMT过程中, $\beta$ 链蛋白移至核内,TGF- $\beta$ 为EMT的诱导。证明了EMT在CD患者肛周、肠瘘形成中存在作用。

**3.5 EMT促进肠纤维化的动物模型与体外研究** Flier等<sup>[27]</sup>通过双转基因小鼠制造动物模型,证实了EMT导致了2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的克罗恩结肠炎模型的肠纤维化,用重组骨成型蛋白-7抑制TGF- $\beta$ 1可阻止这一进程并预防纤维化。在直肠内给予小鼠TNBS引发炎症及纤维化,制成动物模型,在组织学及免疫学上类似CD,利用这个模型从分子水平检测EMT对肠纤维化的作用。用双转基因VillinCre; R26Rosolox-STOP-lox-LacZ小鼠,在绒毛蛋白(+)的肠上皮细胞中通过Cre重组酶移去STOP盒,激活了LacZ永久表达。TNBS诱导的纤维化与同时表达上皮标志物又表达间质标志物的细胞有关。在细胞系标志的转基因小鼠中,LacZ(+)细胞,表达成纤维细胞标记FSP1。FSP1(+)成纤维细胞已作为肾脏、肝脏、心脏纤维化过程的特征细胞,往往源于通过EMT转化的上皮细胞。该实验结果显示大约有1/3的FSP1(+)成纤维细胞来自肠上皮细胞。这一结果研究与肾(35%)和肝脏(45%)EMT的小鼠模型的结果一致。

肝细胞生长因子和骨成型蛋白-7,是上皮间充质转化的抑制因子,能在体内和体外抑制上皮间充质转化的发生。Flier等<sup>[27]</sup>实验结果显示骨成型蛋白-7,在体外及TNBS处理过的小鼠中,都抑制EMT和纤维化。而根据人肠组织样本检测显示, $\alpha$ -SMA和E-钙粘蛋白在活动期炎症性肠病患者切除样本中存在,但未在正常肠组织中出现。这一结论支持EMT可能是激活成纤维细胞的来源,这些成纤维细胞与炎症性肠病患者肠纤维化有关。要评估这个发现是否仅见于CD患者,还需进一步研究。

## 4 结论

CD肠纤维化的机制尚不清楚。研究表明, TNBS

制造的肠炎动物模型, 若TNBS停止后, 炎症反应中与炎症相关的基因表达和炎症细胞浸润均下降, 纤维化相关基因表达上调, 说明纤维化相关基因在肠道炎症下降时仍保持了活性<sup>[28]</sup>. 与肝脏、胰腺纤维化发生一样, 肠壁纤维化继发于慢性炎症, 而体内外实验证明他也可以是独立于炎症<sup>[29]</sup>. 因而可以说, CD肠道纤维化是ECM、成纤维细胞、细胞因子等多种因素之间复杂作用的结果. 炎症等因素引发的肠道组织细胞因子增加, 刺激成纤维细胞、肌成纤维细胞等间充质细胞异常活跃, 过度表达大量ECM, 引发肠道纤维化, 同时激活的成纤维细胞和炎症细胞进一步分泌细胞因子, 形成恶性循环<sup>[30]</sup>. 有关EMT在这一过程的作用报道较少. 其原因主要是缺乏EMT在人体内确实存在的证据. 建立一套全面的标准的EMT体内生物学标志非常重要. 在体内EMT的明确诊断, 需要检测FSP1(+) 上皮细胞, 他表达HSP47或I型胶原, 并完全丧失E-钙粘蛋白和细胞角蛋白. 转化中的上皮细胞特定转录因子的上调也可以作为EMT的明确鉴定<sup>[31]</sup>. 传统观念认为肠壁纤维化在IBD患者中是不可逆的不可预防的过程, 现在由于对细胞及分子机制的理解, 这种观念已经改变. 这些机制复杂并不断进展, 包括多种细胞及细胞联系. 实现阻止纤维化进程, 允许对纤维化并发症的风险评估, 允许早期纤维化变化的检测, 并最终实现每个患者IBD的阶段评估和治疗方案. 尽管各种抗炎剂及免疫抑制剂都对活动期CD有效, 但纤维化一旦发生, 都不能产生作用. 在心、肺、肝、肾, EMT是激活成纤维细胞的关键因素. 越来越多的证据表明肾、肝、心肌的纤维化可由骨成型蛋白-7逆转. 研究证明重组骨成型蛋白-7抑制TGF- $\beta$ 1诱导EMT, 也可以抑制TNF- $\alpha$ , 有抗肠纤维化的作用. 重组骨成型蛋白-7与英夫利昔-抗TNF- $\alpha$ 药物联合是否有协同作用, 仍需进一步研究. 尽管有争议, 但已有证据证明英夫利昔有加重部分患者肠狭窄的可能<sup>[32]</sup>. 在这些患者中, 联合治疗较为安全. 骨成型蛋白-7可能成为未来CD肠纤维化治疗的重要措施之一.

更好地阐明EMT的发生机制、调节机制、所参与的信号转导通路等, 可为更好地治疗CD肠纤维化提供新靶点和更有效的治疗措施. 总之, 肠道纤维化是成纤维细胞、平滑肌细胞、细胞因子、局部炎症细胞等多种因素之间复杂作用的结果, 目前缺乏行之有效的治疗和预防方法, 更好地了解肠道纤维化的形成机制可能

有助于未来寻找有效的治疗手段.

## 5 参考文献

- Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease - Current knowledge and future perspectives. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 279-290
- 吕春华, 李弼民. 炎症性肠病纤维化的研究进展. *实用临床医学* 2009; 10: 127-129
- Graham MF, Diegelmann RF, Elson CO, Lindblad WJ, Gotschalk N, Gay S, Gay R. Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 257-265
- Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 618-633
- 戴萌, 李弼民. 克罗恩病肠壁纤维化机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1117-1121
- Pucilowska JB, McNaughton KK, Mohapatra NK, Hoyt EC, Zimmermann EM, Sartor RB, Lund PK. IGF-I and procollagen alpha1(I) are coexpressed in a subset of mesenchymal cells in active Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G1307-G1322
- Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Altered response of intestinal mucosal fibroblasts to profibrogenic cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 226-236
- Ferlitsch A, Reinisch W, Püspök A, Dejaco C, Schilinger M, Schöfl R, Pötzi R, Gangl A, Vogelsang H. Safety and efficacy of endoscopic balloon dilation for treatment of Crohn's disease strictures. *Endoscopy* 2006; 38: 483-487
- 任陈, 申洪. 上皮-间质转化的信号转导机制. *国际病理科学与临床杂志* 2009; 29: 365-368
- 陆虹旻, 马俐君. 上皮间质细胞转化的分子机制及其在肿瘤转移中的作用. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2009; 16: 541-545
- 徐思云, 李静, 耿美玉. 上皮间质转化的信号转导调控及药物开发. *中国药理学通报* 2008; 24: 1131-1134
- Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J Clin Invest* 2009; 119: 1417-1419
- Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 212-222
- Saika S, Ikeda K, Yamanaka O, Sato M, Muragaki Y, Ohnishi Y, Ooshima A, Nakajima Y, Namikawa K, Kiyama H, Flanders KC, Roberts AB. Transient adenoviral gene transfer of Smad7 prevents injury-induced epithelial-mesenchymal transition of lens epithelium in mice. *Lab Invest* 2004; 84: 1259-1270
- Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, Sheppard D, Chapman HA. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 13180-13185
- Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Domínguez-Jiménez C, Jiménez-Heffernan JA, Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, Bajo MA, Alvarez V, Castro MA, del Peso G, Cirujeda A, Gamallo C, Sánchez-Madrid F, López-Cabrera M. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003; 348: 403-413
- Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights

**应用要点**  
研究TGF- $\beta$ 1转染的肠肌纤维母细胞促进肠上皮细胞间质化的分子机制, 为针对CD肠道间质细胞治疗CD肠纤维化提供理论依据.

同行评价  
本文新颖性较好, 可为更好地治疗克罗恩病肠纤维化提供新靶点和措施.

- in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006; 172: 973-981
- 18 Wahl SM. Transforming growth factor-beta: innately bipolar. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 55-62
- 19 Di Sabatino A, Jackson CL, Pickard KM, Buckley M, Rovedatti L, Leakey NA, Picariello L, Cazzola P, Monteleone G, Tonelli F, Corazza GR, MacDonald TT, Pender SL. Transforming growth factor beta signalling and matrix metalloproteinases in the mucosa overlying Crohn's disease strictures. *Gut* 2009; 58: 777-789
- 20 Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res* 2009; 19: 156-172
- 21 Vincent T, Neve EP, Johnson JR, Kukalev A, Rojo F, Albanell J, Pietras K, Virtanen I, Philipson L, Leopold PL, Crystal RG, de Herreros AG, Moustakas A, Pettersson RF, Fuxe J. A SNAIL1-SMAD3/4 transcriptional repressor complex promotes TGF-beta mediated epithelial-mesenchymal transition. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 943-950
- 22 Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-1428
- 23 巫协宁. 克罗恩病和溃疡性结肠炎肠壁纤维化的发生机制. *胃肠病学* 2007; 12: 56-57
- 24 Beddy D, Mulsow J, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Expression and regulation of connective tissue growth factor by transforming growth factor beta and tumour necrosis factor alpha in fibroblasts isolated from strictures in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 2006; 93: 1290-1296
- 25 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
- 26 Bataille F, Rohrmeier C, Bates R, Weber A, Rieder F, Brenmoehl J, Strauch U, Farkas S, Fürst A, Hofstädter F, Schölmerich J, Herfarth H, Rogler G. Evidence for a role of epithelial mesenchymal transition during pathogenesis of fistulae in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1514-1527
- 27 Flier SN, Tanjore H, Kokkotou EG, Sugimoto H, Zeisberg M, Kalluri R. Identification of epithelial to mesenchymal transition as a novel source of fibroblasts in intestinal fibrosis. *J Biol Chem* 2010; 285: 20202-20212
- 28 Wu F, Chakravarti S. Differential expression of inflammatory and fibrogenic genes and their regulation by NF-kappaB inhibition in a mouse model of chronic colitis. *J Immunol* 2007; 179: 6988-7000
- 29 Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 583-594
- 30 陈宁, 刘玉兰. 克罗恩病肠道纤维化的发生机制和临床治疗. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2017-2019
- 31 McLoughlin RM, Topley N. Switching on EMT in the peritoneal membrane: considering the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 12-15
- 32 Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Hanauer SB, Sandborn WJ. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1030-1038

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 汤姆森-路透公布 2009 年 WJG 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology(WJG)*(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位.

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, *WJG*在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点. (*WJG*编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)