

青藤碱对炎症性肠病中肠道免疫炎症影响的研究进展

田亮, 傅颖琚, 谢勇

■背景资料

炎症性肠病是一种原因不明的非特异性肠道免疫炎症性疾病, 包括克罗恩病和溃疡性结肠炎, 其发病多与遗传、环境及免疫反应异常有关。目前免疫因素已经成为炎症性肠病的发病机制与治疗研究中的关键点。但在药物治疗上仍采取传统的氨基水杨酸类、激素及免疫抑制剂为主, 由于药物的不敏感以及不良反应使治疗受到了一定的限制。

田亮, 谢勇, 南昌大学第一附属医院消化研究所 江西省南昌市 330006

田亮, 傅颖琚, 南昌大学医学院药理学系 江西省南昌市 330006
作者贡献分布: 本文综述由田亮完成; 傅颖琚与谢勇审校。

通讯作者: 谢勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院消化研究所。

xieyong_med@163.com

电话: 0791-8692507

收稿日期: 2011-02-16 修回日期: 2011-04-21

接受日期: 2011-05-05 在线出版日期: 2011-05-18

Advances in understanding the effect of sinomenine on intestinal immune inflammation in inflammatory bowel disease

Liang Tian, Ying-Jun Fu, Yong Xie

Liang Tian, Yong Xie, Institute of Digestive Disease, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Liang Tian, Ying-Jun Fu, Department of Pharmacy, Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Professor Xie Yong, Institute of Digestive Disease, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xieyong_med@163.com

Received: 2011-02-16 Revised: 2011-04-21

Accepted: 2011-05-05 Published online: 2011-05-18

Abstract

Intestinal immune inflammatory response is abnormal in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Control of intestinal immune inflammatory response represents one of the methods for treatment of IBD. It has been proved that sinomenine (SN) can inhibit lymphocyte proliferation, regulate immune cell function, reduce inflammation mediator production, modulate cytokine secretion, and thereby suppress the immune inflammatory response. This article gives an overview of the role of the immune response in the pathogenesis of IBD and summarizes the recent advances in understanding the effect of SN on intestinal immune inflammation in IBD, seeking to provide a new reference for the treatment of IBD.

Key Words: Sinomenine; Inflammatory bowel disease; Intestinal immunity

Tian L, Fu YJ, Xie Y. Advances in understanding the effect of sinomenine on intestinal immune inflammation in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(14): 1494-1499

摘要

炎症性肠病(IBD)患者肠道免疫炎症反应异常, 影响和调控肠道免疫炎症反应是其治疗方法之一。现已证明青藤碱(SN)可以通过抑制淋巴细胞增殖, 影响免疫细胞功能, 减少炎症介质生成, 平衡细胞因子的分泌等多个环节来抑制机体免疫炎症反应。本文从IBD免疫发病机制入手, 总结了目前SN对机体免疫功能影响方面的研究进展, 为寻求SN调控肠道免疫炎症来治疗IBD提供参考。

关键词: 青藤碱; 炎症性肠病; 肠道免疫

田亮, 傅颖琚, 谢勇. 青藤碱对炎症性肠病中肠道免疫炎症影响的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(14): 1494-1499

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1494.asp>

0 引言

青藤碱(sinomenine, SN)为防己科防己属植物青风藤及毛青藤的干燥藤茎中提取的生物碱单体。它具有抗炎、抑制细胞和体液免疫、清除活性自由基等药理作用。临床上利用SN在治疗肾病、类风湿性关节炎、红斑狼疮等机体免疫相关性疾病取得了较好的疗效^[1]。因此关于SN免疫药理学研究也是当前的研究热点。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因未明的累及胃肠道的慢性炎症疾病, 他包括溃疡性结肠炎(ulcer colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。其发病机制可能为感染、饮食等环境因素作用于遗传易感人群, 使之肠免疫反应过度亢进导致肠黏膜受损。SN作为一种免疫抑制药能通过抑制淋巴细胞增殖、分化和影响淋巴细胞的功能来抑制机体免疫反应, 在平衡机体免疫功能方面有西药不可比拟的作用。本文就近年来关于SN调节机体免疫功能和IBD的肠道免疫发病机制作一综述。

■同行评议者

李晓波, 教授, 上海交通大学药学院

1 IBD患者肠道免疫炎症的异常

1.1 免疫异常 肠道的免疫系统是一个复杂的网络体系,由多种细胞组成.其包括肠黏膜上皮细胞和固有层免疫细胞,是构成肠相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)细胞免疫的基础.正常肠黏膜上皮细胞通过紧密连接形成黏膜屏障既能抵御致病因子的入侵又可耐受肠道非致病菌群,所以健康人的肠黏膜存在着可调控的、轻微的慢性炎症.完整的黏膜屏障依赖于细胞间的连接,该连接可以闭合相邻上皮细胞之间的间隙^[2].同时杯状细胞分泌的黏液与部分因子可以修复上皮组织和调节炎症反应, Paneth细胞释放 α 防御素抵御病原体及其毒素与上表皮的接触.但在IBD时由于肠道上皮屏障破坏,黏膜通透性增加,肠组织长期暴露于大量抗原中导致肠道免疫系统过度反应和错误识别,引起固有层巨噬细胞和淋巴细胞的激活,释放一系列细胞因子和炎症介质,激活机体的免疫应答,炎症逐级放大最终导致组织损伤.持续损伤的肠上皮组织引起糜烂、溃疡和防御素的生成减少,导致肠上皮暴露于肠道微生物丛增加引起过度的炎症反应^[3].肠固有层的免疫细胞,平衡着机体对肠道正常菌群免疫耐受与防止病原体的进入.在正常的肠道黏膜固有层中分布有大量的淋巴组织样细胞,包括淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、肥大细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)和粒细胞,这些细胞通过模式识别受体如Toll样受体(toll like receptors, TLRs)和核苷酸寡聚化结构域(nucleotide oligomerization domain 2, NOD2)蛋白感知微生物的入侵.其后DCs将抗原呈递给次级淋巴器官(Peyer's结和肠系淋巴结)中的Naive $CD4^+$ T淋巴细胞,在通过一些细胞因子的微环境分化成特殊表型的T淋巴细胞(如Th1、Th2、Th17、Treg)发挥其免疫功能.近年来认为肠黏膜免疫紊乱在IBD发病机制中占有重要地位,而其中就有 $CD4^+$ T淋巴细胞Th1和Th2亚型分泌的细胞因子失衡所致.

1.2 炎症介质异常 在IBD致病过程中有多种炎症介质参与.其中肠黏膜固有层中中性粒细胞产生的大量一氧化氮(nitric oxide, NO)引起膜脂质过氧化,破坏生物膜的结构与功能,形成脂质自由基及其降解产物,同时降低超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,相对增加氧自由基的产生,致使肠黏膜通透性增加并产生过氧化物造成的损伤^[4].细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的高表

达促使炎性细胞迁移和浸润,使肠黏膜损伤程度加深.还有基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)促进细胞凋亡,影响新生血管生成,促进细胞因子释放等多种途径参与IBD的发病.促炎细胞因子和抗炎细胞因子二者之间的相互抗衡决定着病变的发展.研究表明 $CD4^+$ T淋巴细胞亚群分泌的细胞因子调节失衡破坏了肠道免疫环境的稳定^[5].天然免疫细胞产生促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23和趋化因子的水平升高,致使肠道炎症反应并损伤黏膜组织.固有层内 $CD4^+$ T淋巴细胞增多,尤其是促炎T淋巴细胞亚群,该细胞亚群分泌的细胞因子和趋化因子水平也相应升高.现在研究认为CD与IFN- γ 诱导的Th1细胞增加及持续有关,而UC中IL-17和Th2细胞因子通常增加^[6].肠道B细胞分泌生成IgA抗体,有免疫保护作用不激发炎症.近年来研究发现部分B淋巴细胞具有调节功能并可以分泌IL-10、TGF- β 等细胞因子,中和病理性T淋巴细胞或直接与其他免疫细胞结合抑制免疫应答,在肠病模型中有一定的抗炎作用^[7].

2 SN对机体免疫系统的作用

IBD中的肠道免疫功能受遗传、环境、宿主-微生物及自身免疫等因素的影响.如家族史、吸烟、抗生素使用和肠道微生物的定殖变化都能在一定程度上影响肠道免疫功能.在对IBD传统的免疫治疗药中,主要以类固醇类激素和免疫抑制剂为主,近年来也发展了特异性抗体及生物蛋白制剂的治疗;但由于耐受性差、不良反应大、价格昂贵等限制了这些药物的应用.一些免疫调节的中药,对机体免疫反应有双向调节作用,且不良反应小,患者耐受性好,SN就是其中之一.

SN具有免疫抑制作用,他可减轻小鼠胸腺及脾脏重量;他主要通过抑制T淋巴细胞的增殖及促炎细胞因子分泌来发挥其免疫抑制作用.SN可抑制 $CD4^+$ T淋巴细胞增殖,使细胞周期停滞在 G_0/G_1 期,阻止T淋巴细胞的活化^[8].在调节Th1和Th2免疫应答时,SN可能主要通过影响 Ca^{2+} 依赖的T淋巴细胞活化信号传导途径降低T淋巴细胞内IFN- γ 、TNF- α 分子表达^[9,10].此外体外实验证明SN能阻止活化补体引起的嗜中性粒细胞聚集,且有好的量效关系;SN能抑制小鼠脾淋巴细胞增殖,使升高的 $CD4^+/CD8^+$ 比值下

■研发前沿

临床上利用SN在治疗肾病、类风湿性关节炎、红斑狼疮等机体免疫相关性疾病取得了较好的疗效.因此关于SN免疫药理学研究也是当前的研究热点.

■相关报道

Cheng等采用青藤碱治疗TNBS诱导的小鼠结肠炎模型,发现治疗后小鼠的体质量减轻、组织学评分都有了明显的改善,并显著降低结肠组织中促炎细胞因子TNF- α 、IFN- γ 的mRNA和蛋白表达。

降,并促进淋巴细胞的凋亡^[11,12]。SN还可以通过阻止DCs成熟,抑制DCs抗原提呈活性和其分泌细胞因子等途径调节机体免疫反应。SN的免疫抑制作用是多靶点的,药理作用广泛;从而达到治疗免疫失衡所造成的疾病。

3 SN对IBD肠道免疫炎症的影响

3.1 对炎症介质的影响

3.1.1 对NO的调节作用: NO是一重要的炎症介质。在IBD患者与动物模型中有诱生型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)高表达及过量的NO生成或NO产物(硝酸盐和亚硝酸盐)增多。研究表明iNOS主要分布于巨噬细胞、中性粒细胞、胃肠黏膜细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等免疫细胞和上皮细胞中,主要存在于黏膜固有层及黏膜下层。NF- κ B、IL-6、IL-8、IFN- γ 等能诱导炎性细胞iNOS表达上调产生大量NO,参与炎症反应。NO介导IL-2诱导微血管壁通透性增高,导致结肠组织水肿和功能障碍,促进血管发生,导致结肠组织充血,调节环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)依赖性的前列腺素(prostaglandin E, PGE)产生,促进炎症发生。在IBD中其破坏作用可能与影响能量代谢、氧化作用、破坏肠黏膜屏障及抑制结肠运动有关。研究发现SN治疗风湿性关节炎大鼠,可通过下调iNOS,减少NO的生成来抑制促炎因子的激活和降低炎症介质的水平,同时可抑制COX-2的mRNA的表达来减少了PGE2的生成^[13,14]。在对吗啡依赖戒断小鼠的脑组织神经型一氧化氮合成酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)的研究中,发现SN可将异常nNOS的mRNA水平下降到接近对照组,使NO含量恢复接近正常水平^[15]。在葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的结肠炎模型中nNOS大量表达在炎症部位的神经元中^[16]。据此推断SN能通过降低肠道免疫细胞内NOS的表达来抑制NO生成,从而抑制炎症反应。

3.1.2 对氧自由基的影响: 早期IBD肠黏膜屏障损伤由以下因素所致: (1)肠道有效血循环量不足,处于缺血状态,激活黄嘌呤氧化酶,产生过量氧自由基,损伤肠黏膜; (2)降低肠摄取、利用氧的能力,减少上皮细胞能量供给; (3)肠腔细菌过度繁殖,黏附到肠壁的细菌增多,定植机会增大,产生大量代谢产物和毒素,破坏肠黏膜结构,大量的自由基聚集在GALT中免疫细胞周围,破坏其细胞膜结构,影响正常免疫功能的发挥。因

此肠道黏膜抗氧化能力对肠道免疫功能也具有重要的影响。SN在体外可清除超氧阴离子自由基O₂⁻和羟自由基OH \cdot ;并具有清除自由基和抗脂质过氧化作用,降解细胞脂质体过氧化物的生成,阻断氧自由基的链式反应,防止细胞损伤和致突变^[17]。其抗氧化作用可能与其分子结构中的酚羟基有关。SN还可明显抑制过氧化氢导致的细胞凋亡,降低丙二醛含量,增加SOD^[18]。因此,SN可以通过抗氧化作用来减轻IBD肠黏膜的损害。

3.1.3 对ICAM-1的影响: ICAM-1在炎性细胞浸润和组织炎症形成中起着重要作用。研究证实,ICAM-1参与了IBD的致病^[19]。在活动性IBD患者的肠黏膜,血管内皮细胞表达ICAM-1明显增加,同时伴有吞噬细胞表达淋巴细胞功能相关性抗原-1(lymphocyte function-associated molecule-1, LFA-1)、淋巴细胞表达选择素(selectins)、整合素(integrins)及免疫球蛋白超家族受体增加,而选择素又能诱导内皮细胞上黏附分子CD31, CD44等的表达,这些黏附分子促使炎性细胞移出血管、穿过内皮细胞向炎症部位移行,从而引起和增强黏膜局部炎症。有研究发现SN可抑制IL-1 β 刺激后肾上皮细胞内ICAM-1的mRNA表达^[20,21]。还有研究表明,SN可抑制糖尿病小鼠脑缺血再灌注损伤后P-选择素和ICAM-1表达的上调,同时减轻炎症反应,并呈剂量依赖性^[22]。提示SN可能通过干预炎症损伤条件下的上皮细胞趋化因子和黏附因子的表达,抑制单核细胞的迁移和黏附,减少炎症浸润,抑制炎症反应。这些都有利于控制IBD的肠道炎症反应。

3.1.4 对MMPs的影响: MMPs一组能降解ECM的蛋白水解酶类,参与组织的损伤与修复,其过度激活可能参与肠黏膜炎症的上皮损伤。研究发现在三硝基苯磺酸(2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的穿透性结肠炎大鼠模型中,结肠炎症区域周围及中性粒细胞表面MMP-9的高表达与结肠的炎症损伤相关。而在DSS诱导的急性大鼠实验性结肠炎中, MMP-3和MMP-13表达明显增高^[23]。以上均提示MMPs参与实验性结肠炎动物局部炎症过程及组织破坏。临床上研究也显示, MMPs水平的升高常常与IBD的活动性炎症反应密切相关。大量的实验亦表明,许多因子参与了IBD的发病和愈合过程,而MMPs在结肠黏膜降解的最后阶段发挥重要作用,是结肠黏膜损害的最后环节^[24,25]。结肠炎发病可能是TNF- α 引起MMP-2和MMP-9大量生成,形成炎

症级联反应链, 导致ECM过度降解, 破坏肠黏膜. TNF- α 促进MMP-2和MMP-9的表达很可能是通过p42/p44MAPK、JNK、NF- κ B和p38MAPK等途径实现的^[26,27]. 研究表明, SN治疗RA大鼠, 可降低血清中IL-1 β 和IL-6, 并通过抑制MMP-2和MMP-9的mRNA和蛋白的表达来减少淋巴细胞的浸润与迁移^[28,29]. 在TNBS诱导的大鼠结肠炎模型中, SN可能通过抑制TNF- α 的合成阻止MMP-2和MMP-9的产生, 减少炎症细胞趋化和浸润结肠组织, 抑制ECM的过度降解, 维护肠黏膜屏障作用^[30].

3.2 对免疫反应的影响

3.2.1 对DCs的影响: 肠黏膜免疫系统中先天性免疫识别提供对病原体的最初快速反应. 而在这一过程中DCs发挥着重要作用. 依靠其表面的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)与病原相关识别分子(pathogen associated microbial pattern, PAMPs)相互作用, 活化信号转导途径, 导致一系列炎症细胞因子和抗病原体基因的转录, 从而发挥免疫调节作用. 由于肠道正常菌群中缺乏PAMPs, 所以DCs无法通过PRRs识别共生菌抗原, 故不能激起炎症反应. DCs上表达的TLRs能识别病原体产物, 通过下游的信号分子激活多种促炎因子、趋化因子及其受体的迅速表达, 从而启动炎症反应, 使DCs从外周迁移至淋巴器官, 调节特异性免疫反应. TLRs信号能使DCs成熟, 捕获抗原并提呈至MHC-II分子和协同刺激因子, 进一步刺激naive T淋巴细胞. IBD中的DCs较相同部位的正常组织内DCs表达更多的CD40、CD80、CD83、CD86, 表现为成熟状态, 这些被激活的DCs产生迁移, 将抗原呈递或者也可能直接作为效应细胞, 产生促炎症细胞因子或打破T淋巴细胞对共生菌的免疫耐受^[31]. 而TLRs介导的免疫途径的过度激活, 对肠腔内共生菌失去耐受这在IBD的发病和发展中起重要作用. 实验证明SN通过抑制DC的分化成熟及功能从而调节机体的免疫应答能力^[32,33], 他有效抑制DCs表达MHC-II类分子, 减少协同刺激因子和IL-12的产生, 阻断了DCs对活化后自身反应性T淋巴细胞的诱导和分化能力. SN还可有效抑制DCs趋化因子及其受体的表达, 阻止DCs迁移到次级淋巴器官与T淋巴细胞结合, 从而达到免疫治疗的作用. 进一步研究发现, SN可抑制DCs的TLR2、TLR4的mRNA和蛋白表达, 阻断了TLRs信号通路介导的DCs成熟和细胞因子的分泌, 进而阻止了T淋

巴细胞的异常活化^[34,35]. 因此, 推测他可能通过抑制肠黏膜TLRs信号通路的过度活化来抑制DCs的成熟和抗原提呈反应来对IBD起治疗作用.

3.2.2 对CD4⁺ T淋巴细胞的影响: CD4⁺ T淋巴细胞的亚群包括辅助T淋巴细胞(Th1、Th2和Th17)和调节性T淋巴细胞(Treg), 他们分泌特性细胞因子来调节肠道免疫. 小鼠和人类的炎症肠病研究显示, 肠道CD4⁺ T淋巴细胞亚群失调与其发病有关. 传统观念认为, UC患者肠道黏膜炎症主要是由IL-4和IL-13促进分化的Th2细胞占优势; 而CD患者主要是IL-12促进分化的Th1细胞占优势. 还有研究发现Th17细胞因子IL-17通过细胞外信号调节(extracellular signal-regulated kinase, ERK)-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路参与调节肠上皮屏障功能, IL-17可能是引起肠道炎症的潜在因素^[36]. SN可抑制T淋巴细胞的活化及Th1细胞分泌的细胞因子, 并且抑制小鼠肠系膜淋巴结CD3⁺ T淋巴细胞分泌IFN- γ 、TNF- α . 其抑制作用很大程度上是PKC、NF- κ B非依赖途径核转录因子介导^[37]. SN呈浓度依赖性地降低人外周血CD4⁺ T淋巴细胞ERK1/2活性, 从而抑制CD4⁺ T淋巴细胞的增殖减少IL-17产生, 减轻炎症反应^[38]. CD4⁺CD25⁺ Treg细胞数量减少、功能异常或抑制功能受损, 均可导致肠黏膜损伤, 从而诱发IBD. Treg细胞可通过分泌转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)和IL-10抑制天然或获得性免疫反应诱发的肠道炎症, 阻断其细胞因子可抑制其免疫负调节作用^[39]. SN可上调中枢神经系统内TGF- β 和IL-10的表达水平^[40], 发挥抗炎和免疫调节作用. IL-10可促进肠道黏膜中Treg细胞的活化, 增强Treg的抑制作用. TGF- β 可调控Treg中Foxp3的表达, 维持细胞在外周的稳态, 并且诱导并维持正常Th3细胞功能, 调节IBD内激活的CD4⁺ T淋巴细胞表型失衡. SN可改善细胞因子平衡状态, 调节肠道免疫, 减轻局部炎症反应, 并对机体整体免疫功能产生影响, 调节机体免疫状态, 从而达到治的目的.

3.2.3 对细胞因子的影响: 细胞因子在肠道免疫中起重要作用. 根据其在炎症反应中所起的作用, 可分为: (1)促炎细胞因子, 包括白细胞介素家族中的IL-1、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18及TNF- α 、IFN- γ , 他们在肠道发挥促炎作用并充当黏膜损伤的介质; (2)抗炎细胞因子, 包括IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、TGF- β , 他们主

■应用要点

中药单体青藤碱具有抗炎及免疫抑制的作用. 临床上利用青藤碱的各种剂型在治疗肾病、类风湿性关节炎、红斑狼疮等机体免疫相关性疾病方面取得了较好的疗效. 深入了解青藤碱免疫治疗机制, 进而为调控炎症性肠病的肠道免疫炎症提供理论基础.

■同行评价

本文总结了目前IBD的肠道免疫发病机制研究进展、探讨青藤碱调节机体免疫及对IBD肠道免疫炎症的作用,具有一定的理论价值和应用前景,为寻求SN调控肠道免疫炎症来治疗IBD提供一定参考。

要以抗炎的方式起作用。这些细胞因子在IBD中起致炎及抗炎作用,其主要通过与受体结合完成信号转导或特定地作用于靶细胞产生生物学效应。IL-1 β 是一重要的致炎因子,人类基因多态性研究显示IL-1 β 基因多态性与IBD病程和严重程度有关,IL-1 β 在IBD患者肠黏膜中高水平表达。IL-8是由IL-1、IL-6、TNF- α 刺激产生的炎症因子,IL-8对T淋巴细胞具有趋化作用,可促进中性粒细胞和嗜碱性粒细胞的活化与黏附^[41]。研究表明,在IBD患者肠黏膜组织中IL-8浓度显著增加,且与IBD分型与疾病病程无关,提示针对IL-8的特异性治疗可以全面地改善IBD患者的炎症活动。IL-8还可诱导人肠道微血管内皮细胞的移行,促使血管生成,参与IBD发病^[42]。而抗炎因子IL-10可以使IBD患者单核细胞分泌IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ 减少,以此抑制炎症对组织浸润。有研究表明SN可能通过下调单核/巨噬细胞系统炎症递质和细胞因子合成而发挥抗炎作用。此外,SN可调节人淋巴细胞产生细胞因子,抑制IL-2膜受体的表达,并能通过下调人外周血单个核细胞IL-1 β 、IL-8 mRNA的表达,发挥对免疫性炎症的治疗作用^[43],SN还可抑制系统性红斑狼疮患者T淋巴细胞产生的IFN- γ 、IL-2等炎症因子^[44]。SN能通过下调单核/巨噬细胞NF- κ B的活性,干预NF- κ B信号通路的某些环节,抑制细胞因子TNF- α 、IL-1 β 的表达及分泌,减少局部炎症细胞的浸润程度和炎症损伤,并能抑制淋巴细胞增生,促进组织修复和伤口愈合。总之,SN可以调节肠道黏膜细胞因子的表达,促进组织修复,从而调节黏膜免疫状态,达到治疗和缓解黏膜免疫紊乱的作用。

4 结论

SN可以通过加强黏膜保护,平衡相关免疫细胞的免疫反应,维持肠黏膜微循环正常功能,提高抗氧化能力,调节细胞因子和炎症介质的分泌和表达等多因素广泛影响而作用于肠黏膜免疫系统,从而达到改善肠道免疫状态来治疗IBD。因此,他有望成为治疗IBD的新途径。

5 参考文献

- 1 黄小鲁,王勇,郝飞.青藤碱对机体免疫系统的影响及临床应用进展.医药导报 2007; 26: 397-399
- 2 Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 2006; 169: 1901-1909
- 3 Ivanov AI, Nusrat A, Parkos CA. The epithelium in inflammatory bowel disease: potential role of endocytosis of junctional proteins in barrier disruption.

- Novartis Found Symp* 2004; 263: 115-124; discussion 124-132, 211-218
- 4 Ljung T, Lundberg S, Varsanyi M, Johansson C, Schmidt PT, Herulf M, Lundberg JO, Hellstrom PM. Rectal nitric oxide as biomarker in the treatment of inflammatory bowel disease: responders versus nonresponders. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3386-3392
- 5 Brown EM, Fuleihan G el-H CJ, Kifor O. A comparison of the effects of divalent and trivalent cations on parathyroid hormone release, 3',5'-cyclic-adenosine monophosphate accumulation, and the levels of inositol phosphates in bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 1990; 127: 1064-1071
- 6 Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, Kitazume MT, Nakazawa A, Sugita A, Koganei K, Isobe K, Hibi T. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 1682-1689
- 7 Velázquez P, Wei B, Braun J. Surveillance B lymphocytes and mucosal immunoregulation. *Springer Semin Immunopathol* 2005; 26: 453-462
- 8 Shu L, Yin W, Zhang J, Tang B, Kang YX, Ding F, Hua ZC. Sinomenine inhibits primary CD4+ T-cell proliferation via apoptosis. *Cell Biol Int* 2007; 31: 784-789
- 9 Feng H, Yamaki K, Takano H, Inoue K, Yanagisawa R, Yoshino S. Suppression of Th1 and Th2 immune responses in mice by Sinomenine, an alkaloid extracted from the chinese medicinal plant Sinomenium acutum. *Planta Med* 2006; 72: 1383-1388
- 10 Feng H, Yamaki K, Takano H, Inoue K, Yanagisawa R, Yoshino S. Effect of sinomenine on collagen-induced arthritis in mice. *Autoimmunity* 2007; 40: 532-539
- 11 岳燕林,刘剑平.青藤碱治疗类风湿关节炎作用机制的研究进展.医学综述 2010; 16: 2198-2200
- 12 Liu JH, Li WD, Teng HL, Lin ZB. [Immunopharmacological action of sinomenine, an alkaloid isolated from Sinomenium acutum, and its mechanism of action in treating rheumatoid arthritis]. *Yaohue Xuebao* 2005; 40: 127-131
- 13 Yang DS, Liu F, Zeng FD, Chen H. [Effect of sinomenine on adjuvant arthritis and its mechanisms]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2005; 30: 1361-1363
- 14 Chen W, Shen YD, Zhao GS, Yao HP. [Inhibitory effect of sinomenine on expression of cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-induced PC-12 cells]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2004; 29: 900-903
- 15 Liu Z, Zheng JF, Yang LQ, Yi L, Hu B. [Effects of sinomenine on NO/nNOS system in cerebellum and spinal cord of morphine-dependent and withdrawal mice]. *Shengli Xuebao* 2007; 59: 285-292
- 16 Beck PL, Xavier R, Wong J, Ezedi I, Mashimo H, Mizoguchi A, Mizoguchi E, Bhan AK, Podolsky DK. Paradoxical roles of different nitric oxide synthase isoforms in colonic injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G137-G147
- 17 刘刚,王辉,张先洲,罗顺德.青藤碱清除氧自由基和抗脂质过氧化作用.中草药 2006; 37: 84-87
- 18 李乐,高小利,丁宝兴.青藤碱抑制H₂O₂诱导乳鼠心肌细胞凋亡.中国中药杂志 2008; 33: 939-941, 961
- 19 Salas A, Gironella M, Salas A, Soriano A, Sans M, Iovanna J, Piqué JM, Panés J. Nitric oxide supplementation ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Lab Invest* 2002; 82: 597-607
- 20 杨汝春,王永钧,林京莲,朱晓玲,鲁盈.青藤碱对肾小管上皮细胞MCP-1和ICAM-1基因表达的影响.中国

- 中医药科技 2005; 12: 372-374
- 21 Yang F, Ji G, Chen YB, Wang WZ. [The effects of sinomenine on the expresssion of ICAM-1 and IL-2 during the rejection of rat cardiac allograft]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2007; 23: 240-241
 - 22 周素娟, 苏珂, 于健, 彭鹰, 周燕, 林枫, 李浩. 青藤碱对糖尿病大鼠脑缺血再灌注损伤P-选择素和细胞间黏附分子-1表达的影响. *时珍国医国药* 2009; 20: 1593-1595
 - 23 Vizoso FJ, González LO, Corte MD, Corte MG, Bongera M, Martínez A, Martín A, Andicoechea A, Gava RR. Collagenase-3 (MMP-13) expression by inflamed mucosa in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1050-1055
 - 24 Piriilä E, Ramamurthy NS, Sorsa T, Salo T, Hietanen J, Maisi P. Gelatinase A (MMP-2), collagenase-2 (MMP-8), and laminin-5 gamma2-chain expression in murine inflammatory bowel disease (ulcerative colitis). *Dig Dis Sci* 2003; 48: 93-98
 - 25 Medina C, Radomski MW. Role of matrix metalloproteinases in intestinal inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 933-938
 - 26 Lin CC, Tseng HW, Hsieh HL, Lee CW, Wu CY, Cheng CY, Yang CM. Tumor necrosis factor-alpha induces MMP-9 expression via p42/p44 MAPK, JNK, and nuclear factor-kappaB in A549 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 229: 386-398
 - 27 Wiehler S, Cuvelier SL, Chakrabarti S, Patel KD. p38 MAP kinase regulates rapid matrix metalloproteinase-9 release from eosinophils. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 463-470
 - 28 Zhou H, Wong YF, Wang J, Cai X, Liu L. Sinomenine ameliorates arthritis via MMPs, TIMPs, and cytokines in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376: 352-357
 - 29 Ou Y, Li W, Li X, Lin Z, Li M. Sinomenine reduces invasion and migration ability in fibroblast-like synoviocytes cells co-cultured with activated human monocytic THP-1 cells by inhibiting the expression of MMP-2, MMP-9, CD147. *Rheumatol Int* 2010 May 16. [Epub ahead of print]
 - 30 周国胜, 吴正祥, 杨九华, 吴强, 杨枫, 周进. 青藤碱对结肠炎大鼠基质金属蛋白激酶的作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3387-3393
 - 31 Shiomi H, Shimizu T, Endo Y, Murata S, Kurumi Y, Uji Y, Tani T. Relations among circulating monocytes, dendritic cells, and bacterial translocation in patients with intestinal obstruction. *World J Surg* 2007; 31: 1806-1812
 - 32 Zhao Y, Li J, Yu K, Liu Y, Chen X. Sinomenine inhibits maturation of monocyte-derived dendritic cells through blocking activation of NF-kappa B. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 637-645
 - 33 杨承英, 陈永文, 傅晓岚, 费蕾, 靳斯, 谢淳怡, 汤玉渝, 吴玉章. 青藤碱促进树突状细胞分化抑制其成熟. *免疫学杂志* 2007; 23: 265-269
 - 34 余克强, 罗仁. 青藤碱对类风湿关节炎患者外周血单核源性树突状细胞趋化因子分泌和受体表达的影响. *南方医科大学学报* 2009; 29: 635-637, 641
 - 35 余克强, 罗仁. 青藤碱对类风湿关节炎患者外周血树突状细胞TLR2和TLR4表达的影响. *中华中医药杂志* 2009; 24: 316-319
 - 36 Kitani A, Xu L. Regulatory T cells and the induction of IL-17. *Mucosal Immunol* 2008; 1 Suppl 1: S43-S46
 - 37 李晓娟, 刘良, 肇静娴, 陈纪藩. 青藤碱对T淋巴细胞活化及TH1类细胞内细胞因子表达的影响. *中国免疫学杂志* 2004; 20: 249-252, 258
 - 38 He X, Wang J, Guo Z, Liu Q, Chen T, Wang X, Cao X. Requirement for ERK activation in sinomenine-induced apoptosis of macrophages. *Immunol Lett* 2005; 98: 91-96
 - 39 Takahashi M, Nakamura K, Honda K, Kitamura Y, Mizutani T, Araki Y, Kabemura T, Chijiwa Y, Harada N, Nawata H. An inverse correlation of human peripheral blood regulatory T cell frequency with the disease activity of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 677-686
 - 40 文娟. 青藤碱对大鼠EAE的防治作用及IL-10、TGF-β1表达的影响. 湖南: 中南大学, 2008: 1-52
 - 41 Yamamoto T, Maruyama Y, Umegae S, Matsumoto K, Saniabadi AR. Mucosal inflammation in the terminal ileum of ulcerative colitis patients: endoscopic findings and cytokine profiles. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 253-259
 - 42 Reddy KP, Markowitz JE, Ruchelli ED, Baldassano RN, Brown KA. Lamina propria and circulating interleukin-8 in newly and previously diagnosed pediatric inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 365-372
 - 43 刘良, 王培训, 周联, 曹柳英. 青藤碱对外周血单个核细胞IL-1β和IL-8细胞因子基因表达的影响. *中国免疫学杂志* 2002: 241-244
 - 44 石韞珍, 孟锐, 李丽, 吴长有. 青藤碱对红斑狼疮患者外周血T细胞的抑制作用及机制探讨. *中国免疫学杂志* 2008: 800-803, 807

编辑 李薇 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 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology (WJG)* 被 Science Citation Index Expanded (SCIE) 和 MEDLINE 等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力. *WJG* 在 PubMed Central (PMC) 统计, 单月独立 IP 地址访问 58 257 次, 全文网络版 (HTML Full Text) 下载 94 888 次, 全文 PDF 下载 59 694 次. 另外根据基本科学指标库 (essential science indicators) 统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE 检索的临床医学 (clinical medicine) 期刊有 1 105 种, 总被引频次排名, *WJG* 位于第 174 名. (2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)