

肥大细胞在炎症性肠病发病中的作用机制

李林静, 郝卉杰, 石朝阳, 冯百岁

李林静, 郝卉杰, 石朝阳, 冯百岁, 郑州大学附属第一医院消化内科 河南省郑州市 450052

李林静, 硕士, 主要从事炎症性肠病的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81070288, 81270452

河南省医学科技攻关计划基金资助项目, No. 201001004

河南省医学科技学术带头人出国培训计划基金资助项目,

No. 201201013

作者贡献分布: 本文由李林静、郝卉杰及石朝阳撰写; 冯百岁审核.

通讯作者: 冯百岁, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学附属第一医院消化内科.

fbs163@163.com

收稿日期: 2012-12-21 修回日期: 2013-01-29

接受日期: 2013-02-21 在线出版日期: 2013-03-08

Role of mast cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

Lin-Jing Li, Hui-Jie Hao, Zhao-Yang Shi, Bai-Sui Feng

Lin-Jing Li, Hui-Jie Hao, Zhao-Yang Shi, Bai-Sui Feng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, Nos. 81070288 and 81270452; the Medical Science and Technology Foundation of Henan Province, No. 201001004; and the Science and Technology Leader Overseas Training Foundation of Henan Province, No. 201201013

Correspondence to: Bai-Sui Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. fbs163@163.com

Received: 2012-12-21 Revised: 2013-01-29

Accepted: 2013-02-21 Published online: 2013-03-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of recurrent chronic intestinal inflammatory diseases with incompletely understood pathogenesis. Increasing evidence has shown that mast cells are markedly increased in inflamed mucosa of IBD patients and involved in the pathogenesis of IBD. Upon activation mast cells release multiple proinflammatory cytokines, chemokines and mediators that play an important role in the occurrence and development of IBD. Understanding the role of mast cell-derived mediators and cytokines in IBD can provide new avenues for the development of new approaches to the treat-

ment of this disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Mast cells; Inflammatory mediators

Li LJ, Hao HJ, Shi ZY, Feng BS. Role of mast cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(7): 579-584 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/579.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i7.579>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组反复发作的慢性炎症性肠道疾病,其发病机制并不十分清楚.越来越多的证据表明肥大细胞参与该病的发病.研究发现在IBD患者肠道黏膜中肥大细胞的数量增多了.肥大细胞被各种物质激活释放多种促炎症性细胞因子、化学物质及生物活性介质等在IBD的发生与发展中起重要作用.因此,了解肥大细胞释放的细胞因子和化学介质在IBD中的关键作用有望为治疗这种疾病开拓新的方法.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 炎症性肠病; 肥大细胞; 炎症介质

李林静, 郝卉杰, 石朝阳, 冯百岁. 肥大细胞在炎症性肠病发病中的作用机制. *世界华人消化杂志* 2013; 21(7): 579-584 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/579.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i7.579>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因不明的反复发作的慢性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD).近年来,IBD的发病率在全球和我国均有增加趋势,其发病与环境、感染、遗传、免疫等因素有关^[1,2].越来越多的证据表明肥大细胞(mast cells, MC)参与IBD的发病.而且活动性IBD肠道黏膜MC明显增加,尤其是空、回肠和结肠^[3,4].肥大细胞被激活后

■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因不明的反复发作的慢性肠道炎症性疾病.其发病与环境、感染、遗传、免疫等因素有关.许多研究表明肥大细胞(mast cells, MC)参与IBD的发病.了解MC在IBD发病中的作用可为今后IBD的治疗开辟新的思路.

■同行评议者

田宇彬, 教授, 青岛大学医学院附属医院

■ 研发前沿

国内外有很多关于MC与IBD关系的报道,具体阐明两者之间的关系,可为进一步寻找IBD的治疗方案提供新的思路。

释放大量的细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等;生物活性物质,如:组胺、类胰蛋白酶、类糜蛋白酶、羧肽酶、白三烯(leukotrienes, LTs)、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)和肝素等在介导肠道慢性炎症反应中发挥重要作用^[5]。了解MC在IBD发病中的作用可为今后IBD的治疗开辟新的路径。本文就MC在IBD作用机制中的研究进展作一简要综述。

1 肥大细胞的生物学基础

1.1 肥大细胞的起源与形态特征 早在1879年,就已有文献描述了MC。MC是一种重要的炎症效应细胞,他起源于骨髓,并表达CD34、c-kit及CD13抗原的多能造血干细胞,仅少量作为定向祖细胞参与循环,在前体细胞阶段便离开骨髓进入组织,以各种表型增殖分化成为MC; MC在外周组织继续分化成熟,即使高度分化仍具有增殖能力,完全脱颗粒后仍能增殖并能再次形成颗粒,恢复原有形态^[6,7]。MC广泛存在于人和啮齿动物体内,其体积在不同物种体内各有差异。据报道,在光镜下人体内MC体积较大,约20-30 μm ,啮齿动物体内大约是3.5-22.0 μm ,MC的形状也各异,根据所定居组织的不同呈圆形、椭圆形、梭形或矩形,胞质内充满嗜碱性颗粒,颗粒被甲苯胺蓝染成紫红色,又称异染性颗粒,电镜下,MC表面有许多嵴状皱襞的微绒毛突起,胞质内含有许多分泌颗粒^[8]。

1.2 肥大细胞的分布与分类 MC主要沿小血管和小淋巴管分布,集中在与外界抗原易于接触的部位,如皮肤、呼吸道、消化系上皮下方的结缔组织内。在人体胃肠壁内有大量MC存在,分布于从食管至直肠的黏膜、黏膜下、平滑肌及浆膜各层。以胃肠各节段MC分布的数量来比较,其顺序依次为回肠、胃底和胃窦、十二指肠、胃体、食管近端、空肠、降结肠、阑尾、横结肠、食管远端。从胃肠壁的结构层次来看,在黏膜和黏膜下层,以胃、阑尾的MC最多;在肌层,则以食管、胃底和小肠的MC含量最丰富^[9]。研究表明在IBD和消化系肿瘤患者的肠黏膜上,肥大细胞的数量可增加10倍以上^[10,11]。根据肥大细胞内中性蛋白酶的的不同可将人类MC分为3种亚型,即: MCT-C、MCT及MCC型。MCT-C是包含有类胰蛋白酶、类糜蛋白酶、羧肽酶和组织蛋白酶G样蛋白酶的肥大细胞; MCT型是仅含有类胰蛋白酶的肥大细胞; MCC型只含有类糜蛋白

酶和羧肽酶不含有类胰蛋白酶的肥大细胞,他们都包含组织胺^[12],其中, MCT型肥大细胞在人类的肠黏膜和肺中占主导地位^[13]。

2 肥大细胞的激活与介质的释放

2.1 肥大细胞的激活 肥大细胞表面有不同种类的受体,当其各类配体结合后其可通过不同的机制激活MC,经典的激活通路是由抗原特异性IgE抗体与MC表面的Fc ϵ R1结合后激活肥大细胞^[14]。肥大细胞也可以通过运用其他的激活剂以IgE非依赖的方式激活,如阿片类药物(吗啡、可待因和度冷丁等)、基础分泌物(如48/80混合物、P物质等)及钙离子载体等^[15]。另外,Chen等^[16]发现细菌表面的鞭毛蛋白特异性IgG通过与肥大细胞表面的Fc γ RI结合,激活肥大细胞诱导肠道炎症。同时有研究表明细菌成分与产物可与MC表面的toll样受体(toll like receptor, TLR)结合,诱导细胞因子的释放并启动先天性免疫应答和获得性免疫应答^[17]。Feng等^[18]发现细菌细胞壁的成分肽聚糖可与肥大细胞表面的TLR2及核苷酸寡聚域1(nucleotide oligomerization domain 1, NOD1)结合,从而激活肥大细胞诱导腹泻的发生。Wu等^[19]发现肠道微生物作为病原相关的分子模式与肥大细胞表面的TLR2受体和NOD2受体结合后激活肥大细胞释放多种促炎症因子打破肠道黏膜屏障。这些不同的配体与肥大细胞表面的受体结合后可以通过不同的途径激活肥大细胞,从而释放各种细胞因子和炎症介质导致炎症的发生。

2.2 介质的释放 MC被激活后可释放多种细胞因子和生物化学介质来行使其生理和病理的功能。大量研究证明,MC是促炎症介质的主要来源。其释放的生物活性介质主要分为4类: (1)颗粒内预先形成的介质: 如组胺和5羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)主要作用是改变血管通透性^[20]; 肝素主要功能是加强趋化因子/细胞因子功能和加强血管生成^[21]; 类胰蛋白酶,糜蛋白酶,羧肽酶和其他蛋白酶,主要作用是改造组织和募集效应细胞^[22]; TNF、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和纤维生长因子-2,主要是募集效应细胞和加强血管生成^[23]; (2)新合成的脂类介质: 主要是花生四烯酸的代谢产物。LT、前列腺素(prostaglandin, PG)D2和PGE2,主要作用是募集效应细胞,调节免疫反应和促进血管生成、引起水肿和支气管收缩; PAF的主要作用是活化效应细胞,加强

血管生成和诱导生理性炎症反应^[24]; (3)细胞因子: TNF、白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、IL-1 β 、IL-6、IL18、granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)、白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)、干扰素- α (interferon- α , IFN- α)和IFN- β 等, 主要作用是诱导炎症反应; IL-3、IL-4、IL-5、IL-9、IL-13、IL-15、IL-16等, 主要是Th2型细胞因子功能; IL-12和IFN- γ 主要是Th1型细胞因子功能; IL-1、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和VEGF等, 主要调节炎症反应和血管生成^[12]; (4)趋化因子: CCL2(CC-chemokine ligand, CCL)、CCL3、CCL4、CCL5、CCL11和CCL20, 主要募集效应细胞, 调节免疫反应^[25]; CXCL1(CXC-chemokine ligand, CXCL)、CXCL2、CXCL8、CXCL9、CXCL10和CXCL11也能募集效应细胞, 调节免疫反应^[26]。

3 肥大细胞在IBD发病机制中的作用

3.1 IBD患者体内MC的数量变化 早在1980年, Dvorak等^[27]就报道了在CD患者的回肠内肥大细胞的数量显著增多了; 1990年Nolte等^[28]发现UC患者体内的肥大细胞数量显著多于对照组。而且, 炎症组织中肥大细胞的数量明显多于正常组织。Gelbmann等^[29]发现, 与对照组相比CD患者肠道肌层内肥大细胞的数量明显增多, 而且在CD患者早期黏膜病变中, 可发现固有膜、黏膜下层MC数量增多。甚至于更深层也可见MC, 伴随有黏膜组织的水肿和炎症。近期的研究也给我们提供了很多证据证明了在IBD患者体内肥大细胞的数量确实增多了。Rijnierse等^[30]发现MC的数量及其释放的介质在IBD小鼠模型的肠黏膜增加了, 表明MC在IBD的发病机制中起重要作用。Kleinschmidt等^[31]发现不同种类的MC在患有IBD的猫模型胃肠道的黏膜和黏膜下层的分布不同且其数量及释放的介质增加与IBD的发病机制密切相关。Hamilton等^[32]研究表明MCT型肥大细胞急性结肠炎小鼠肠道黏膜内显著增加, 同时也报道了MCT在IBD患者肠道内数量也是显著增加的。

3.2 肥大细胞释放的介质与IBD发病的关系 上文我们已经提到了激活的肥大细胞可以释放多种介质, 这些介质在不同程度上可以引起肠黏膜的损伤, 从而在IBD的发病过程中起重要作用。Gelbmann等^[29]用免疫组织化学法检测了CD患者纤维化病变组织中肥大细胞分泌蛋白酶情

况, 结果发现有纤维化病变的炎症肠组织中高表达肥大细胞所分泌的类胰蛋白酶和糜蛋白酶等, 明显高于正常人和非纤维化肠组织, 他们推测肥大细胞在炎症肠道聚集, 与CD患者肠道纤维化及狭窄的形成有关。Xie等^[33]报道MC释放的组织胺与肠黏膜表面的H1受体结合后引起肠黏膜血管黏膜通透性增高, 会导致肠黏膜的破坏, 更容易引起炎症的渗出。其释放的类胰蛋白酶可以激活肠上皮细胞表面的PAR-2受体, 从而调节紧密连接蛋白, 通过上皮旁途径增加肠上皮细胞的渗透性, 从而易于炎症的发生与发展^[34]。Hyun等^[35]发现PAR-2激动剂可以上调结肠黏膜PAR-2的表达, 诱导粒细胞渗出, 导致结肠壁水肿和损伤, 同时通过旁途径使结肠黏膜渗透性增加, 在IBD的发病中起一定的作用。Groschwitz等^[36]研究发现在小鼠体内肥大细胞通过类糜蛋白酶的释放和激活增加结肠上皮的渗透性, 这可能会使肠黏膜屏障功能破坏, 诱导IBD的发生。在炎症性肠病的小鼠模型中, 肝素抑制中性粒细胞的激活、黏附和趋化的能力, 表明肥大细胞与中性粒细胞之间的平衡可能在IBD的发病过程中起重要作用^[37]。据报道, 由肥大细胞产生的PGD2在过敏性应答和炎症反应的早期和晚期阶段起到必要的作用, 而且其还可以调节TH2细胞对促炎症因子的释放^[38]。Kajiwara等^[39]发现肥大细胞激活后释放的PAF参与多种炎症反应, 这种反应部分依赖于细胞膜外的钙离子。而且, Thornton等^[40]提出PAF在CD的发生机制中可能其重要作用。Hocke等^[41]发现溃疡性结肠炎粪便中PAF的水平明显高于正常对照组, 这提示PAF参与UC的发病。

3.3 各类细胞因子在IBD发病中的作用 据报道, 许许多多的细胞因子都参与IBD的发病。TNF- α 主要是由IBD肠道内肥大细胞释放的, 而且细菌和抗-IgE抗体都可以大幅度增加肥大细胞对其的释放^[42]。Rijnierse等^[43]发现在IBD小鼠模型中通过激活肥大细胞释放TNF- α 可以引起炎症应答, 而且抗TNF- α 的抗体在治疗DNFB致敏的小鼠72 h后可以显著减少结肠组织损伤的评分及腹泻反应。Textor等^[44]发现肥大细胞被激活后脱颗粒可释放IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、GM-CSF、MIP-1、TNF- α 、IFN- γ 、GM-CSF和VEGF等, 这些细胞因子通过不同的途径参与炎症的发生及IBD的发病。McGuckin等^[45]在文献中提到TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 等促炎症细胞因子通过诱导肌球蛋白轻链激

■创新盘点

本文首次通过MC释放的多种介质、细胞因子及趋化因子与IBD的关系进行了综述, 为进一步阐明IBD的发病机制, 寻找新的治疗方法提供了思路。

■应用要点

了解肥大细胞释放的细胞因子和化学介质在IBD中的关键作用有望为治疗这种疾病开拓新的方法。

酶(myosin light chain kinase, MLCK)其可以破坏细胞间的紧密连接,在很大程度上增加了肠黏膜的渗透性,从而破坏肠黏膜屏障,诱导及加重炎症的发生。肥大细胞所分泌的IL-4能诱导TH0细胞向TH2细胞分化,抑制TH1细胞的产生,并调节TH2型细胞免疫反应。肥大细胞表达MHC-II类分子,具有抗原递呈功能,能把加工的抗原肽分子递呈给CD4⁺ T细胞,诱导T细胞的激活。Roberts-Thomson等^[46]报道IFN- γ 等TH1免疫应答型细胞因子及IL-4和IL-13等Th2应答型细胞因子通过激发异常免疫应答和破坏肠黏膜等在UC和CD的发病机制中重要的作用。Monteleone等^[47]提到在CD中占优势的是如TNF- α 和IFN- γ 等Th1细胞相关的细胞因子,而在UC中则是如IL-5、IL-13等Th2细胞相关的细胞因子占优势,他们能够激活Th1和Th2细胞相关的炎症细胞,引起肠道炎症反应导致IBD的发生。

3.4 趋化因子参与IBD的发病 在活动性IBD及溃疡性结肠炎小鼠模型中可以发现肠黏膜趋化因子及其受体的表达量升高,如CXCL8(IL-8)/CXCR2、CXCL9、10、11/CXCR3、CCL25/CCR9、CCL19、21/CCR7和CCL20/CCR6的表达量升高了,应用CCR阻滞剂在治疗UC中有一定效果^[48,49]。综上所述,肥大细胞激活后释放的各种化学介质与促炎症性细胞因子在IBD的发生与发展中起着极其重要的作用。

3.5 肥大细胞与IBD治疗的关系 目前,尽管氨基水杨酸和激素仍是治疗IBD的主要药物,但与肥大细胞相关的治疗在IBD中的作用也应受到密切关注。研究表明抗TNF- α 单克隆抗体(特别是英夫利昔单抗)对治疗克罗恩病疗效尚可^[50];肥大细胞类胰蛋白酶抑制剂APC2059对治疗溃疡性结肠炎安全有效^[51]。同样,如5-氨基水杨酸,能有效的抑制抗IgE诱导的人类肠道肥大细胞对组胺和PGD₂的释放;皮质类固醇激素能减少肠道肥大细胞的数量,这些都在治疗IBD中起着重要的作用^[52,53]。令人惊奇的是,免疫调节药物氨甲喋呤能够通过抑制肥大细胞合成肝素,在克罗恩病的治疗中起重要作用^[54]。这些治疗方法与肥大细胞的关系充分表明肥大细胞在IBD的发展过程中起关键作用。

4 结论

肥大细胞是在炎症性肠病发病机制中起重要作用的一类细胞,他在受到各种因素的刺激后被激活释放多种化学及生物介质和促炎症性细

胞因子,介导炎症的反应。对MC的深入研究能更好的阐明IBD的发病机制,同时了解了MC释放的各种介质和细胞因子的作用后,可以利用各种介质和促炎症因子的抗体和抑制剂为治疗IBD寻找新的思路。

5 参考文献

- Endo K, Shiga H, Kinouchi Y, Shimosegawa T. [Inflammatory bowel disease: IBD]. *Rinsho Byori* 2009; 57: 527-532 [PMID: 19621784]
- Matricon J. [Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease]. *Med Sci (Paris)* 2010; 26: 405-410 [PMID: 20412746 DOI: 10.1051/medsci/2010264405]
- Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209 [PMID: 17005763 DOI: 10.1136/gut.2006.100594]
- Irving PM, Gibson PR. Infections and IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 18-27 [PMID: 18174904 DOI: 10.1038/ncpgasthep1004]
- Wierzbicki M, Brzezińska-Błaszczyk E. [The role of mast cells in the development of inflammatory bowel diseases]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008; 62: 642-650 [PMID: 19037190]
- Jamur MC, Oliver C. Origin, maturation and recruitment of mast cell precursors. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011; 3: 1390-1406 [PMID: 21622276 DOI: 10.2741/231]
- Takemoto CM, Lee YN, Jegga AG, Zablocki D, Brandal S, Shahlaee A, Huang S, Ye Y, Gowrisankar S, Huynh J, McDevitt MA. Mast cell transcriptional networks. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 41: 82-90 [PMID: 18406636 DOI: 10.1016/j.bcmd.2008.02.005]
- He SH. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 309-318 [PMID: 14760748]
- Norris HT, Zamcheck N, Gottlieb LS. The presence and distribution of mast cells in the human gastrointestinal tract at autopsy. *Gastroenterology* 1963; 44: 448-455 [PMID: 13938969]
- Andoh A, Deguchi Y, Inatomi O, Yagi Y, Bamba S, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Immunohistochemical study of chymase-positive mast cells in inflammatory bowel disease. *Oncol Rep* 2006; 16: 103-107 [PMID: 16786130]
- Acikalin MF, Oner U, Topçu I, Yaşar B, Kiper H, Colak E. Tumour angiogenesis and mast cell density in the prognostic assessment of colorectal carcinomas. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 162-169 [PMID: 15888280 DOI: 10.1016/j.dld.2004.09.028]
- Harvima IT, Nilsson G. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 644-650 [PMID: 21879235]
- Yu S, Li Q, Cavanaugh S, Undem BJ, Ouyang A. Characterization of mast cell subtypes, distribution, and antigen-induced activation in the guinea pig esophagus. *Dis Esophagus* 2009; 22: 600-605 [PMID: 19222531 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.00944.x]
- Wu LC. Immunoglobulin E receptor signaling and asthma. *J Biol Chem* 2011; 286: 32891-32897 [PMID: 21799019 DOI: 10.1074/jbc.R110.205104]
- Wang H, Wang HS, Liu ZP. Agents that induce

- pseudo-allergic reaction. *Drug Discov Ther* 2011; 5: 211-219 [PMID: 22466368 DOI: 10.5582/ddt.2011.v5.5.211]
- 16 Chen X, Feng BS, Zheng PY, Liao XQ, Chong J, Tang SG, Yang PC. Fc gamma receptor signaling in mast cells links microbial stimulation to mucosal immune inflammation in the intestine. *Am J Pathol* 2008; 173: 1647-1656 [PMID: 18974296 DOI: 10.2353/ajpath.2008.080487]
 - 17 Okumura S, Kashiwakura J, Tomita H, Matsumoto K, Nakajima T, Saito H, Okayama Y. Identification of specific gene expression profiles in human mast cells mediated by Toll-like receptor 4 and FcεRI. *Blood* 2003; 102: 2547-2554 [PMID: 12855579 DOI: 10.1182/blood-2002-12-3929]
 - 18 Feng BS, He SH, Zheng PY, Wu L, Yang PC. Mast cells play a crucial role in *Staphylococcus aureus* peptidoglycan-induced diarrhea. *Am J Pathol* 2007; 171: 537-547 [PMID: 17600127 DOI: 10.2353/ajpath.2007.061274]
 - 19 Wu L, Feng BS, He SH, Zheng PY, Croitoru K, Yang PC. Bacterial peptidoglycan breaks down intestinal tolerance via mast cell activation: the role of TLR2 and NOD2. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 538-545 [PMID: 17563761 DOI: 10.1038/sj.icb.7100079]
 - 20 Stoianov SG, Penchev PI, Gerova VA, Tsenova VG. Histamine, 5-hydroxytryptamine, collagen, mast cells and Ig-secreting cells in the small bowel disorders with diarrhea. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 486-487 [PMID: 19104721]
 - 21 Swedenborg J, Mäyränpää MI, Kovanen PT. Mast cells: important players in the orchestrated pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 734-740 [PMID: 21205988 DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213157]
 - 22 Dai H, Korthuis RJ. Mast Cell Proteases and Inflammation. *Drug Discov Today Dis Models* 2011; 8: 47-55 [PMID: 22125569 DOI: 10.1016/j.ddmod.2011.06.004]
 - 23 Sismanopoulos N, Delivanis DA, Alysandratos KD, Angelidou A, Vasiadi M, Therianou A, Theoharides TC. IL-9 induces VEGF secretion from human mast cells and IL-9/IL-9 receptor genes are overexpressed in atopic dermatitis. *PLoS One* 2012; 7: e33271 [PMID: 22413008 DOI: 10.1371/journal.pone.0033271]
 - 24 Takafuji S, Tadokoro K, Ito K, Nakagawa T. Release of granule proteins from human eosinophils stimulated with mast-cell mediators. *Allergy* 1998; 53: 951-956 [PMID: 9821474 DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03795.x]
 - 25 Cruz AC, Hall TS, Jones KD, Edwards ST, Fang KC. Induction of mast cell activation and CC chemokine responses in remodeling tracheal allografts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 154-161 [PMID: 15059785 DOI: 10.1165/rcmb.2003-0440OC]
 - 26 Tripodo C, Gri G, Piccaluga PP, Frossi B, Guarnotta C, Piconese S, Franco G, Vetri V, Pucillo CE, Florena AM, Colombo MP, Pileri SA. Mast cells and Th17 cells contribute to the lymphoma-associated pro-inflammatory microenvironment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2010; 177: 792-802 [PMID: 20595635 DOI: 10.2353/ajpath.2010.091286]
 - 27 Dvorak AM, Monahan RA, Osage JE, Dickersin GR. Crohn's disease: transmission electron microscopic studies. II. Immunologic inflammatory response. Alterations of mast cells, basophils, eosinophils, and the microvasculature. *Hum Pathol* 1980; 11: 606-619 [PMID: 7450737 DOI: 10.1016/S0046-8177(80)80072-4]
 - 28 Nolte H, Spjeldnaes N, Kruse A, Windelborg B. Histamine release from gut mast cells from patients with inflammatory bowel diseases. *Gut* 1990; 31: 791-794 [PMID: 1695160 DOI: 10.1136/gut.31.7.791]
 - 29 Gelbmann CM, Mestermann S, Gross V, Köllinger M, Schölmerich J, Falk W. Strictures in Crohn's disease are characterised by an accumulation of mast cells colocalised with laminin but not with fibronectin or vitronectin. *Gut* 1999; 45: 210-217 [PMID: 10403732 DOI: 10.1136/gut.45.2.210]
 - 30 Rijnierse A, Koster AS, Nijkamp FP, Kraneveld AD. Critical role for mast cells in the pathogenesis of 2,4-dinitrobenzene-induced murine colonic hypersensitivity reaction. *J Immunol* 2006; 176: 4375-4384 [PMID: 16547276]
 - 31 Kleinschmidt S, Harder J, Nolte I, Marsilio S, Hewicker-Trautwein M. Phenotypical characterization, distribution and quantification of different mast cell subtypes in transmural biopsies from the gastrointestinal tract of cats with inflammatory bowel disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2010; 137: 190-200 [PMID: 20646765 DOI: 10.1016/j.vetimm.2010.05.005]
 - 32 Hamilton MJ, Sinnamon MJ, Lyng GD, Glickman JN, Wang X, Xing W, Krilis SA, Blumberg RS, Adachi R, Lee DM, Stevens RL. Essential role for mast cell tryptase in acute experimental colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 290-295 [PMID: 21173247 DOI: 10.1073/pnas.1005758108]
 - 33 Xie H, He SH. Roles of histamine and its receptors in allergic and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2851-2857 [PMID: 15902718]
 - 34 Cenac N, Chin AC, Garcia-Villar R, Salvador-Cartier C, Ferrier L, Vergnolle N, Buret AG, Fioramonti J, Bueno L. PAR2 activation alters colonic paracellular permeability in mice via IFN-gamma-dependent and -independent pathways. *J Physiol* 2004; 558: 913-925 [PMID: 15194744 DOI: 10.1113/jphysiol.2004.061721]
 - 35 Hyun E, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Vergnolle N. Protease-activated receptor-2 activation: a major actor in intestinal inflammation. *Gut* 2008; 57: 1222-1229 [PMID: 18460552 DOI: 10.1136/gut.2008.150722]
 - 36 Groschwitz KR, Ahrens R, Osterfeld H, Gurish MF, Han X, Abrink M, Finkelman FD, Pejler G, Hogan SP. Mast cells regulate homeostatic intestinal epithelial migration and barrier function by a chymase/Mcpt4-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 22381-22386 [PMID: 20018751 DOI: 10.1073/pnas.0906372106]
 - 37 Wan MX, Liu Q, Wang Y, Thorlacius H. Protective effect of low molecular weight heparin on experimental colitis: role of neutrophil recruitment and TNF-alpha production. *Inflamm Res* 2002; 51: 182-187 [PMID: 12058955 DOI: 10.1007/PL00000290]
 - 38 Arima M, Fukuda T. Prostaglandin D and T(H)2 inflammation in the pathogenesis of bronchial asthma. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 8-18 [PMID: 21437156 DOI: 10.3904/kjim.2011.26.1.8]
 - 39 Kajiwarra N, Sasaki T, Bradding P, Cruse G, Sagara H, Ohmori K, Saito H, Ra C, Okayama Y. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:

■名词解释

肌球蛋白轻链激酶(MLCK): 一种钙调素(CaM)依赖酶, 催化肌球蛋白20 kDa轻链(MLC)的磷酸化, 使肌球蛋白得以激活, 从而引起平滑肌的收缩活动。

■同行评价

本文结构紧凑、思路明确、可读性强,具有一定的理论价值和科学意义。

- 1137-1145. e6 [PMID: 20392487 DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.056]
- 40 Thornton M, Solomon MJ. Crohn's disease: in defense of a microvascular aetiology. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 287-297 [PMID: 12172921 DOI: 10.1007/s00384-002-0408-5]
- 41 Hocke M, Richter L, Bossekert H, Eitner K. Platelet activating factor in stool from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2333-2337 [PMID: 10521992]
- 42 Oprins JC, van der Burg C, Meijer HP, Munnik T, Groot JA. Tumour necrosis factor alpha potentiates ion secretion induced by histamine in a human intestinal epithelial cell line and in mouse colon: involvement of the phospholipase D pathway. *Gut* 2002; 50: 314-321 [PMID: 11839707 DOI: 10.1136/gut.50.3.314]
- 43 Rijniense A, Koster AS, Nijkamp FP, Kraneveld AD. TNF-alpha is crucial for the development of mast cell-dependent colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G969-G976 [PMID: 16798721 DOI: 10.1152/ajpgi.00146.2006]
- 44 Textor B, Licht AH, Tuckermann JP, Jessberger R, Razin E, Angel P, Schorpp-Kistner M, Hartenstein B. JunB is required for IgE-mediated degranulation and cytokine release of mast cells. *J Immunol* 2007; 179: 6873-6880 [PMID: 17982078]
- 45 McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 100-113 [PMID: 18623167 DOI: 10.1002/ibd.20539]
- 46 Roberts-Thomson IC, Fon J, Uylaki W, Cummins AG, Barry S. Cells, cytokines and inflammatory bowel disease: a clinical perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 703-716 [PMID: 22017698 DOI: 10.1586/egh.11.74]
- 47 Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines: new players in the control of chronic intestinal inflammation. *BMC Med* 2011; 9: 122 [PMID: 22082127 DOI: 10.1186/1741-7015-9-122]
- 48 Banks C, Bateman A, Payne R, Johnson P, Sheron N. Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pathol* 2003; 199: 28-35 [PMID: 12474223 DOI: 10.1002/path.1245]
- 49 Murphy CT, Nally K, Shanahan F, Melgar S. Shining a light on intestinal traffic. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 808157 [PMID: 22162719]
- 50 Ali T, Yun L, Rubin DT. Risk of post-operative complications associated with anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 197-204 [PMID: 22294822 DOI: 10.3748/wjg.v18.i3.197]
- 51 Tremaine WJ, Brzezinski A, Katz JA, Wolf DC, Fleming TJ, Mordenti J, Strenkowski Nix LC, Kurth MC. Treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis with a tryptase inhibitor (APC 2059): an open-label pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 407-413 [PMID: 11876693 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01194.x]
- 52 Peh KH, Wan BC, Assem ES, Pearce FL. Effect of sulphasalazine and balsalazide on histamine release from mast cells. *Inflamm Res* 2007; 56 Suppl 1: S9-S10 [PMID: 17806157 DOI: 10.1007/s00011-006-0504-z]
- 53 Baiula M, Spartà A, Bedini A, Carbonari G, Bucolo C, Ward KW, Zhang JZ, Govoni P, Spampinato S. Eosinophil as a cellular target of the ocular anti-allergic action of mapracorat, a novel selective glucocorticoid receptor agonist. *Mol Vis* 2011; 17: 3208-3223 [PMID: 22194647]
- 54 Marcondes S, Baú EC, Antunes E, Dietrich CP, Nader HB, De Nucci G. Inhibition of heparin synthesis by methotrexate in rats in vivo. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 169-175 [PMID: 12123736 DOI: 10.1016/S0006-2952(02)01063-8]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿,保证稿件尽快公平、公正的处理,《世界华人消化杂志》编辑部研究决定,从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。



百世登
Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza, 315-321 Lockhart Road, Wan Chai,
Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

