

血管内皮细胞与炎症性肠病发生发展的关系

陈城, 于成功

陈城, 于成功, 南京中医药大学鼓楼临床学院 江苏省南京市 210008

于成功, 南京大学医学院附属鼓楼医院 江苏省南京市 210008

作者贡献分布: 于成功负责论文设计与修改; 陈城负责文献收集整理分析及论文撰写。

通讯作者: 于成功, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科。

chenggong.yu@gmail.com

收稿日期: 2012-12-25 修回日期: 2013-02-05

接受日期: 2013-02-21 在线出版日期: 2013-03-08

Effect of vascular endothelial cells on the pathogenesis of inflammatory bowel disease

Cheng Chen, Cheng-Gong Yu

Cheng Chen, Cheng-Gong Yu, Department of Gastroenterology, Gulou Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Cheng-Gong Yu, Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Cheng-Gong Yu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. chenggong.yu@gmail.com

Received: 2012-12-25 Revised: 2013-02-05

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

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are a group of chronic recurrent intestinal autoimmune diseases characterized by chronic intestinal inflammation. The important characteristics of persistent intestinal inflammation in IBD are the aggregation of inflammatory cells and the release of inflammatory factors in the intestinal mucosa. Functional alternations of immune cells and intestinal microvascular endothelial cells play an important role in the mucosal immunity and intestinal function. Moreover, alternation of the structure and function of microvascular endothelial cells can regulate the migration of immune cells, blood supply and homeostasis of intestinal tissue. Endothelial cells in newly formed vessels

can induce tissue injury by regulating the recruitment of blood cells and inflammatory mediators to maintain the inflammatory reaction.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Endothelial cells; Inflammatory bowel disease; Pathogenesis

Chen C, Yu CG. Effect of vascular endothelial cells on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(7): 585-590 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/585.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i7.585>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组以肠道慢性炎症为主要表现的慢性复发性肠道自身免疫性疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。在IBD的发病过程中, 引起肠道炎症持续存在的重要原因和特征是黏膜组织中的炎细胞集聚和释放各种炎症因子, 其中各种免疫细胞及肠微血管内皮细胞的功能变化对黏膜免疫和胃肠道生理改变发挥了十分重要的作用。这些改变中微血管内皮细胞的结构和功能改变能影响免疫细胞的迁移、组织的血供及内环境的稳定。新生血管通过血管内皮细胞调节炎症性细胞的招募、炎症介质和维持炎症反应进而引起组织损伤。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 内皮细胞; 炎症性肠病; 发病机制

陈城, 于成功. 血管内皮细胞与炎症性肠病发生发展的关系. *世界华人消化杂志* 2013; 21(7): 585-590 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/585.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i7.585>

0 引言

微血管内皮是交通血管、淋巴管的微血管的重要组成部分, 他由血管内皮细胞通过细胞间连接而形成单细胞层屏障, 其完整性保证了血管与周围组织间的物质运输及微循环的稳态。作

■背景资料

血管内皮细胞已经被认为是参与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发生发展的重要因素, 内皮细胞的功能受多种介质的调节, 同时也影响肠黏膜新生血管的形成和炎症的发生发展。因此深入研究内皮细胞的功能对了解IBD的发病机制及开发新的治疗方法有重要意义。

■同行评议者

洪艳, 教授, 贵阳医学院组胚教研室

■创新盘点

本文对内皮细胞在IBD发病中作用的研究进展进行系统的总结。

为肠黏膜非免疫细胞的一员,内皮细胞与肠黏膜免疫细胞相互作用,共同调节肠黏膜免疫的平衡以及肠黏膜结构和功能的稳定^[1]。通常情况下肠黏膜微血管内皮具有半选择性通透的屏障作用,微血管内外的溶质和液体交换受控于血管内皮细胞的通透性,而血管内皮通透性的调节主要通过内皮细胞通透性调节、内皮细胞间连接通透性调节和细胞外肌动蛋白调节3方面进行,其中细胞骨架肌动蛋白和连接复合物起重要作用^[2]。在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发生发展的过程中,血管内皮受到炎症局部高炎症因子和生长因子的影响,不仅其屏障功能发生变化,其调节肠黏膜免疫平衡功能也发生迅速的变化,这些变化共同导致了肠黏膜组织的损伤。

1 IBD中内皮屏障功能障碍

正常的微血管内皮屏障能维持能量供应和气体交换、渗透平衡以及维持组织细胞间的白细胞丰度。IBD时白细胞浸润至局部肠黏膜组织中,产生多种细胞因子对内皮细胞直接造成损害,增加局部血管的通透性,进而导致肠壁组织水肿和组织损伤,破坏正常的屏障功能。此外炎症局部释放的多种介质,尤其是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),还能通过诱导基质金属蛋白-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、MMP-9等降解细胞间连接蛋白,改变溶质渗透率和增加血管通透性^[3]。Tolstanova等^[4]在碘乙酰胺的结肠炎模型中发现VEGF-A的抑制剂能降低血管通透性。抗炎因子白介素-10(interleukin-10, IL-10)的下调也可能在增加血管通透性方面起十分重要的作用,Tolstanova等^[5]发现在IL-10缺陷的鼠结肠炎模型中,结肠组织黏膜下水肿呈自发性加重,这可能与局部血管通透性增加所致的血管内皮屏障功能障碍有关。内皮屏障功能障碍时在炎症因子刺激下,活化的内皮细胞黏附分子表达也将发生改变,进而影响内皮细胞与血液中各种炎性细胞、血小板的黏附作用,继而影响黏膜免疫。

2 IBD中相关炎症因子和趋化因子对内皮细胞的影响

促炎因子包括IL-6、IL-23、IL-12和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等的血浆水平含量在IBD均有不同程度的增高,这些炎症因

子通过对内皮细胞不同的作用,破坏血管内皮结构和功能的完整性,加重炎症反应,而充当着黏膜损伤的介质。TNF- α 是一种对血管内皮具有多效性的炎症因子,可以通过多种途径损伤血管内皮细胞,而损伤的血管内皮细胞又能促进TNF- α 的释放,进一步加重血管内皮的损伤,两者互为因果,形成恶性循环。其损伤内皮的机制包括^[6-9]:(1)诱导细胞凋亡或直接损伤内皮细胞,导致肌动蛋白重新排列和纤维连接蛋白的丢失,破坏血管内皮正常的结构;(2)改变细胞酶类代谢,诱导内皮细胞产生诱导型一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS),激活细胞内溶酶体酶和细胞表面蛋白酶表达,进一步损伤血管内皮;(3)产生趋化因子和诱导内皮细胞黏附分子的表达,促进炎细胞的黏附和迁移,加重炎症反应。IL-6可以活化血小板产生血小板源性炎症因子,引起炎症因子瀑布反应;同时也是联系全身免疫反应和局部血管损伤的主要体内循环物质,实验证明^[10],IL-6可以明显增加血管内皮细胞中血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平,而ACE的变化水平是血管内皮细胞损伤的可靠标志。IL-23作为IL-12分子家族的一员,由激活的单核-巨噬细胞和树突状细胞分泌的细胞因子,可以显著的诱导IBD患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)激活,分泌高水平的TNF- α 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ),继而对内皮细胞造成损伤^[11]。而抗炎因子IL-10活性缺陷,也可能在TNF- α 介导的炎症反应中起重要作用。IL-10缺陷小鼠在用TNF- α 诱导IBD模型后,使用外源性IL-10治疗能够明显改善组织损伤^[12]。趋化因子作为趋炎多肽细胞因子的超家族,主要由白细胞和造血微环境的基质细胞分泌,可结合在血管内皮细胞表面,具有激活和趋化白细胞移动作用^[13]。目前已经发现^[14]IBD患者体内趋化因子CX3C/fractalkine(FKN)与TNF- α 、INF- γ 、人肠微血管内皮细胞(HIMECs)结合后表达上调,T细胞中也存在CX3CR1的表达上调。FKN能促进白细胞趋化、迁移等而放大局部炎症反应。另一种很有意思的趋化因子,中期因子(midkine),在IBD患者血清中含量也明显增高的,他可通过上调内皮细胞表面黏附分子的表达进行白细胞招募,此外他还具有显著的促进血管新生作用^[15,16]。

3 IBD中的新生血管与内皮细胞

在TNBS、DSS诱导的结肠炎模型中由于炎症局

部血管内皮损伤和炎症因子的释放, 而出现代偿性新生血管的形成. IBD中新生血管的形成是通过内皮细胞的活化、增殖和迁移完成的, 这些不成熟的新生血管具有高渗透、低灌注、高血栓形成的特点^[17,18]. Ganta等^[19]发现生长因子可以直接刺激血管内皮细胞增殖和移动, 并增加微血管通透性, 促进新生血管的形成. 动物模型实验已经证实^[20], CD和UC模型肠道血管密度的增高与疾病严重程度直接相关. 此外还有研究证实^[21]IBD患者及UC动物模型外周血中内皮祖细胞数量明显减少, 表明代偿性新生血管的形成所致的内皮细胞迁移并未缓解局部受损后的微循环障碍, 反而由于这些不成熟的新生血管内血液灌注低、溶质渗透率高, 白细胞、血小板黏高, 加重疾病.

4 IBD中高表达的黏附分子与内皮细胞

IBD炎症反应的重要特点是免疫激活、白细胞浸润和血管通透性增加, 而白细胞与特异性内皮细胞黏附分子相互作用是炎细胞浸润过程的一个关键环节^[22]. 活化的内皮细胞表面表达选择素和黏附分子, 选择素使白细胞在血管内由随血液快速流动变为附着翻滚^[23], 随后整合素与黏附分子结合将白细胞稳定黏附于血管内皮腔面, 最后白细胞穿透受损的内皮间连接, 完成跨膜迁移并放大炎症反应, 加重对血管内皮和肠黏膜组织的损害. 已证实IBD中内皮细胞表达的黏附分子上调与疾病的严重程度有关^[24-27]; 也有研究证实^[28-30]应用黏附分子拮抗剂或内源性可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)可使白细胞黏附率下降.

细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)作为一种重要的内皮细胞黏附分子, 与淋巴细胞功能抗原-1(leukocyte function-associated antigen-1, LFA-1)、Mac-1和整合素 $\alpha 4\beta 2$ 结合, 在炎症介质的影响下由内皮细胞表达, 参与白细胞与活化的内皮细胞之间的黏附. Goebel等^[31]提出VEGF-A能诱导新生血管内皮细胞持续表达ICAM-1; 也有研究发现VEGF还能增加活化的内皮细胞对ICAM-1表达的敏感性. VCAM-1是IBD中活化的血管内皮腔面表达的黏附分子, 能介导致白细胞表达的整合素 $\alpha 4\beta 1$ 的黏附; 与ICAM-1相似, VEGF-A也能促进VCAM-1表达.

P-选择素存在于静息血小板的 α 颗粒和内

皮细胞的Weibel-Palade小体中, 静止的血小板和内皮细胞表面并不表达P-选择素, 当组织受到炎症或其他损伤时, 经凝血酶或组胺等刺激, 血小板的 α 颗粒和内皮细胞的Weibel-Palade小体迅速与质膜融合, 而使P-选择素在血小板和内皮细胞表面表达^[32]. 活化的血小板或内皮细胞表达的P-选择素能促进白细胞的招募, 调节细胞因子的产生, 参与血栓的形成. 研究证实^[33], IBD患者血小板表面表达的P-选择素与对照组相比增高达50%; 而血清可溶性P-选择素, 被认为是一种白细胞黏附的拮抗剂, 在IBD患者体内是降低的. 这表明血清可溶性P-选择素不能作为血小板活化的特异性标志. 因此, 如何测定血小板或内皮细胞P-选择素的表达则是今后有关研究中需要解决的问题.

E-选择素, 不存在于内皮细胞的Weibel-Palade小体中, 是在炎症因子IL-1、TNF- α 、VEGF-A等刺激下由活化的内皮细胞表面表达产生, 主要参与淋巴细胞沿血管内皮的黏附及滚动^[34]. 与可溶性P-选择素不同, 可溶性E-选择素在IBD中并不下调. 有研究证实^[35], 在CD患者中可溶性E-选择素含量与对照组相比却升高. CD146, 现在被认为是在IBD患者肠组织中含升高的一种新的免疫球蛋白超家族黏附分子. CD146在IBD中的作用并未完全揭晓, 和ICAM-1及VCAM-1一样, 可能是因为VEGF的过度表达而所致^[36]. 此外, 可溶性CD146和他的配体间的相互作用的减弱而加强了白细胞的外渗. CD和UC患者内皮细胞在受到多种炎症因子(除LPS外)刺激后, 向肠炎症区域招募免疫细胞的能力增加, 这和内皮细胞对IBD中高炎症介质负载量的反应是一致的.

5 IBD中一氧化氮和内皮细胞

一氧化氮由NOS催化L-精氨酸生成. 目前已知的NOS有神经型NOS(nNOS)、内皮型NOS(eNOS)及诱生型NOS(iNOS). NO在IBD中发挥着双重作用, 正常情况下eNOS合成的少量NO具有舒张血管、抗氧化损伤、抑制血小板黏附与聚集和多核粒细胞聚集的作用^[37,38]; 而过量的NO(多由iNOS合成)可诱导微血管壁通透性增高, 导致水肿、充血和组织损伤. NO诱导微血管内皮细胞通透性的机制包括以下两部分^[39,40]: (1)鸟苷酸环化酶和磷脂酶C活性增高导致细胞内钙离子浓度上调, 激活离子通道受体信号途径; (2)蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)活化导致肌动蛋白收

■应用要点

本文对内皮细胞在IBD发病机制中的作用进行综述, 旨在为后续的研究提供理论基础.

■同行评价

本文内容较为详实,具有一定指导意义。

缩,最终导致血管内皮细胞通透性增加。Mechén等^[41]发现UC患者炎症黏膜中iNOS活性明显增高,与健康人黏膜或UC患者的正常黏膜相比,有显著差异。此外Yasukawa等^[42]在鼠结肠炎模型中发现iNOS产生的NO能够升高小鼠中、末段结肠组织中TNF- α 的水平,并上调TNF- α 所介导的P-选择素和ICAM-1的表达,促进活化的中性粒细胞与血管内皮细胞的黏附,进而造成组织损伤。越来越多的研究表明肠内环境稳态是受控于相应的NO,过量的NO合成可能是IBD重要的病理生理基础。

6 干预内皮细胞功能与IBD的治疗

在肠道慢性炎症中,微血管内皮起重要作用,如内皮细胞被激活后可表达各种黏附分子,使血液中白细胞跨膜迁移进入炎症病灶。由此产生了选择性抗白细胞黏附治疗的手段,如抗 $\alpha 4$ 整合素抑制剂-那他珠单抗,通过阻断白细胞表面 $\alpha 4$ 整合素有效地拮抗白细胞与内皮细胞表面黏附分子(包括VCAM-1和MadCAM-1)的结合^[43],目前已通过FDA批准可应用于免疫抑制剂或TNF抑制剂治疗失败或不耐受的难治性克罗恩病。此外,对HIMEC的成功分离加深了对于特异性内皮在IBD炎症局部作用的理解。新生血管的形成,已经被认为在多种疾病发病中起重要作用。虽然目前对于抑制新生血管的形成暂未作为治疗IBD的常规手段,但体外实验证明^[44],沙利度胺,一种TNF- α 抑制剂,通过抑制HIMECs表面黏附分子的表达、核因子(nuclear factor κ B, NF- κ B)的活化达到抗黏附的作用,同时还能显著抑制VEGF刺激下的HIMECs的增殖和活化发挥抗血管生成的作用。尽管有临床报道^[45]沙利度胺对于治疗某些难治性CD有效,但也有研究^[46,47]显示临床应用沙利度胺诱导和维持CD缓解与安慰剂无明显优势;由于是否可在慢性IBD患者中长期使用还缺乏可靠依据,因此该药在临床上应谨慎使用。其他具有抗新生血管形成潜能的药物例如COX-2抑制剂、 α -干扰素,由于存在有不可预知的危害而导致其在IBD抗新生血管形成方面应用受到限制。一种天然化合物姜黄素,在IBD治疗中具有抗炎、抗血管生成和抗纤维化作用^[48],目前对其机制的研究十分令人关注。近来Hanai等^[49]的一项大样本随机对照临床研究表明,姜黄素是一种能够减少静止期UC患者复发的安全、有效的药物。此外,Scaldaferri等^[50]研究发现IBD患者病变部位VEGF-A水平和血管生

成增加,VEGF-A除了增加血管通透性外,还能上调ICAM-1,促进白细胞聚集,而VEGFR-2是VEGF-A的关键受体,提示今后的治疗可以以该受体作为靶点。

7 结论

血管内皮细胞已被认为是参与IBD发生发展的重要因素,内皮细胞的功能受多种介质的调节,同时也影响肠黏膜新生血管的形成和炎症的发生发展。因此深入研究内皮细胞的功能对了解IBD的发病机制及开发新的治疗方法具有重要意义。

8 参考文献

- 1 白爱平. 肠黏膜非免疫细胞在炎症性肠病发病中的作用. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2020-2023
- 2 张庆芝, 闵锐. 血管内皮通透性调节机制新进展. 中国微循环 2009; 13: 585-588
- 3 Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van der Zon AM, van Duijn W, van Hogezaand RA, Sier CF, Hommes DW, Lamers CB, Verspaget HW. Increased mucosal matrix metalloproteinase-1, -2, -3 and -9 activity in patients with inflammatory bowel disease and the relation with Crohn's disease phenotype. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 733-739 [PMID: 17602907 DOI: 10.1016/j.dld.2007.05.010]
- 4 Tolstanova G, Khomenko T, Deng X, Chen L, Tarnawski A, Ahluwalia A, Szabo S, Sandor Z. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody reduces severity of experimental ulcerative colitis in rats: direct evidence for the pathogenic role of VEGF. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 749-757 [PMID: 19060224 DOI: 10.1124/jpet.108.145128]
- 5 Tolstanova G, Deng X, French SW, Lungu W, Pautnovic B, Khomenko T, Ahluwalia A, Kaplan T, Dacosta-Iyer M, Tarnawski A, Szabo S, Sandor Z. Early endothelial damage and increased colonic vascular permeability in the development of experimental ulcerative colitis in rats and mice. *Lab Invest* 2012; 92: 9-21 [PMID: 21894149 DOI: 10.1038/labinvest.2011.122]
- 6 Sands BE, Kaplan GG. The role of TNF α in ulcerative colitis. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 930-941 [PMID: 17567930 DOI: 10.1177/0091270007301623]
- 7 Kanaji N, Nelson A, Wang X, Sato T, Nakanishi M, Gunji Y, Basma H, Michalski J, Farid M, Rennard SI, Liu X. Differential Roles of JNK, ERK1/2, and p38 Mitogen-Activated Protein Kinases on Endothelial Cell Tissue Repair Functions in Response to Tumor Necrosis Factor- α . *J Vasc Res* 2012; 50: 145-156 [PMID: 23258237 DOI: 10.1159/000345525]
- 8 Danese S, Sans M, Scaldaferri F, Sgambato A, Rutella S, Cittadini A, Piqué JM, Panes J, Katz JA, Gasbarrini A, Fiocchi C. TNF- α blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006; 176: 2617-2624 [PMID: 16456024]
- 9 Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, Lee ES, Wu MH, Yuan SY. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: implications in inflammation.

- Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e19 [PMID: 19563700 DOI: 10.1017/S1462399409001112]
- 10 马丽萍, 张国元, 秦永文, 郑兴, 吴宗贵, 侯健. 17 β -雌二醇对白细胞介素6肿瘤坏死因子诱导的内皮细胞损伤的影响. *心肺血管病杂志* 2002; 21: 48-50
 - 11 崔铁, 黄志刚, 刘占举. IL-23在炎症性肠病中的免疫调节作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1649-1654
 - 12 Scheinin T, Butler DM, Salway F, Scallan B, Feldmann M. Validation of the interleukin-10 knockout mouse model of colitis: antitumour necrosis factor-antibodies suppress the progression of colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 38-43 [PMID: 12823276]
 - 13 Dimberg A. Chemokines in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 341: 59-80 [PMID: 20373091 DOI: 10.1007/82_2010_21]
 - 14 Sans M, Danese S, de la Motte C, de Souza HS, Rivera-Reyes BM, West GA, Phillips M, Katz JA, Fiocchi C. Enhanced recruitment of CX3CR1+ T cells by mucosal endothelial cell-derived fractalkine in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 139-153 [PMID: 17241867 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.010]
 - 15 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 [PMID: 20021434]
 - 16 Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M. Clinical relevance of circulating midkine in ulcerative colitis. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1085-1090 [PMID: 19728850 DOI: 10.1515/CCLM.2009.248]
 - 17 Uh MK, Kandel J, Kitajewski J. Evaluating tumor angiogenesis. *Methods Mol Biol* 2013; 980: 341-351 [PMID: 23359165 DOI: 10.1007/978-1-62703-287-2_20]
 - 18 Michaelis UR, Chavakis E, Kruse C, Jungblut B, Kaluza D, Wandzioch K, Manavski Y, Heide H, Santoni MJ, Potente M, Eble JA, Borg JP, Brandes RP. The Polarity Protein Scrib is Essential for Directed Endothelial Cell Migration. *Circ Res* 2013 Jan 29. [Epub ahead of print] [PMID: 23362312 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300592]
 - 19 Ganta VC, Cromer W, Mills GL, Traylor J, Jennings M, Daley S, Clark B, Mathis JM, Bernas M, Boktor M, Jordan P, Witte M, Alexander JS. Angiopoietin-2 in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1029-1039 [PMID: 19902545 DOI: 10.1002/ibd.21150]
 - 20 Chidlow JH, Langston W, Greer JJ, Ostanin D, Abdelbaqi M, Houghton J, Senthilkumar A, Shukla D, Mazar AP, Grisham MB, Kevil CG. Differential angiogenic regulation of experimental colitis. *Am J Pathol* 2006; 169: 2014-2030 [PMID: 17148665 DOI: 10.2353/ajpath.2006.051021]
 - 21 Deng X, Szabo S, Chen L, Paunovic B, Khomenko T, Tolstanova G, Tarnawski AS, Jones MK, Sandor Z. New cell therapy using bone marrow-derived stem cells/endothelial progenitor cells to accelerate neovascularization in healing of experimental ulcerative colitis. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1643-1651 [PMID: 21548863]
 - 22 Wee H, Oh HM, Jo JH, Jun CD. ICAM-1/LFA-1 interaction contributes to the induction of endothelial cell-cell separation: implication for enhanced leukocyte diapedesis. *Exp Mol Med* 2009; 41: 341-348 [PMID: 19307754 DOI: 10.3858/emm.2009.41.5.038]
 - 23 Duerschmied D, Suidan GL, Demers M, Herr N, Carbo C, Brill A, Cifuni SM, Mauler M, Cicko S, Bader M, Idzko M, Bode C, Wagner DD. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood* 2013; 121: 1008-1015 [PMID: 23243271 DOI: 10.1182/blood-2012-06-437392]
 - 24 Deban L, Correale C, Vetrano S, Malesci A, Danese S. Multiple pathogenic roles of microvasculature in inflammatory bowel disease: a Jack of all trades. *Am J Pathol* 2008; 172: 1457-1466 [PMID: 18458096 DOI: 10.2353/ajpath.2008.070593]
 - 25 Arijs I, De Hertogh G, Machiels K, Van Steen K, Lemaire K, Schraenen A, Van Lommel L, Quintens R, Van Assche G, Vermeire S, Schuit F, Rutgeerts P. Mucosal gene expression of cell adhesion molecules, chemokines, and chemokine receptors in patients with inflammatory bowel disease before and after infliximab treatment. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 748-761 [PMID: 21326222 DOI: 10.1038/ajg.2011.27]
 - 26 Videm V, Albrigtsen M. Soluble ICAM-1 and VCAM-1 as markers of endothelial activation. *Scand J Immunol* 2008; 67: 523-531 [PMID: 18363595 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2008.02029.x]
 - 27 Gu HF, Ma J, Gu KT, Brismar K. Association of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) with diabetes and diabetic nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 179 [PMID: 23346076 DOI: 10.3389/fendo.2012.00179]
 - 28 Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 239-258 [PMID: 21180606 DOI: 10.1177/1756283X10373176]
 - 29 Yacyshyn BR. Adhesion molecule therapeutics in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 Suppl 2: S279-S280 [PMID: 18816743 DOI: 10.1002/ibd.20710]
 - 30 郑家驹. 炎症性肠病伴慢性肠道炎症的新治疗. *胃肠病学* 2011; 16: 506-508
 - 31 Goebel S, Huang M, Davis WC, Jennings M, Siahaan TJ, Alexander JS, Kevil CG. VEGF-A stimulation of leukocyte adhesion to colonic microvascular endothelium: implications for inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G648-G654 [PMID: 16293653 DOI: 10.1152/ajpgi.00466.2005]
 - 32 胡洁琼, 陈春晓, 厉有名. P选择素与炎症性肠病. *国际消化病杂志* 2007; 27: 92-93.
 - 33 Rivera-Nieves J, Burcin TL, Olson TS, Morris MA, McDuffie M, Cominelli F, Ley K. Critical role of endothelial P-selectin glycoprotein ligand 1 in chronic murine ileitis. *J Exp Med* 2006; 203: 907-917 [PMID: 16567389 DOI: 10.1084/jem.20052530]
 - 34 Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Asanuma Y, Sokka T, Pincus T, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani A, Stein CM. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1580-1585 [PMID: 19877084 DOI: 10.1002/art.25009]
 - 35 Magro F, Araujo F, Pereira P, Meireles E, Diniz-Ribeiro M, Veloso FT. Soluble selectins, sICAM, sVCAM, and angiogenic proteins in different activity groups of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1265-1274 [PMID: 15387356]
 - 36 Tsiolakidou G, Koutroubakis IE, Tzardi M, Kouroumalis EA. Increased expression of VEGF and CD146 in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 673-679 [PMID: 18374637 DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.010]
 - 37 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 [PMID: 14665440 DOI: 10.1152/ajpgi.00309.2003]
- 38 Erdogu O, Eriksson L, Xu H, Sjöholm A, Zhang Q, Nyström T. Exendin-4 protects endothelial cells from lipooptosis by PKA PI3K eNOS p38MAPK and JNK pathways. *J Mol Endocrinol* 2013 Jan 23. [Epub ahead of print] [PMID: 23343509 DOI: 10.1530/JME-12-0166]
 - 39 Sessa WC. Molecular control of blood flow and angiogenesis: role of nitric oxide. *J Thromb Haemost* 2009; 7 Suppl 1: 35-37 [PMID: 19630764 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03424.x]
 - 40 González-Mariscal L, Tapia R, Chamorro D. Crosstalk of tight junction components with signaling pathways. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 729-756 [PMID: 17950242 DOI: 10.1016/j.bbame.2007.08.018]
 - 41 Menchén L, Colón AL, Madrigal JL, Beltrán L, Botella S, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Menchén P, Cos E, Lorenzo P. Activity of inducible and neuronal nitric oxide synthases in colonic mucosa predicts progression of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1756-1764 [PMID: 15330915 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40065.x]
 - 42 Yasukawa K, Tokuda H, Tun X, Utsumi H, Yamada K. The detrimental effect of nitric oxide on tissue is associated with inflammatory events in the vascular endothelium and neutrophils in mice with dextran sodium sulfate-induced colitis. *Free Radic Res* 2012; 46: 1427-1436 [PMID: 22998024 DOI: 10.3109/10715762.2012.732698]
 - 43 Bickston SJ, Muniyappa K. Natalizumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 513-519 [PMID: 20594122 DOI: 10.1586/eci.10.38]
 - 44 Rafiee P, Stein DJ, Nelson VM, Otterson MF, Shaker R, Binion DG. Thalidomide inhibits inflammatory and angiogenic activation of human intestinal microvascular endothelial cells (HIMEC). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G167-G176 [PMID: 19926820 DOI: 10.1152/ajpgi.00385.2009]
 - 45 罗涵青, 钱家鸣. 沙利度胺在顽固性炎症性肠病中的应用. *中华内科杂志* 2012; 51: 905-906
 - 46 Srinivasan R, Akobeng AK. Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD007350 [PMID: 19370684 DOI: 10.1002/14651858.CD007350.pub2]
 - 47 Akobeng AK, Stokkers PC. Thalidomide and thalidomide analogues for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD007351 [PMID: 19370685 DOI: 10.1002/14651858.CD007351.pub2]
 - 48 朱梅影, 陈维雄. 姜黄素治疗炎症性肠病的研究进展. *胃肠病学* 2010; 15: 696-698
 - 49 Hanai H, Sugimoto K. Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 2087-2094 [PMID: 19519446]
 - 50 Scaldaferrì F, Vetrano S, Sans M, Arena V, Straface G, Stigliano E, Repici A, Sturm A, Malesci A, Panes J, Yla-Herttuala S, Fiocchi C, Danese S. VEGF-A links angiogenesis and inflammation in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2009; 136: 585-595. e5 [PMID: 19013462 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.064]

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 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”。(《世界华人消化杂志》编辑部)



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>

