

雷公藤内酯醇抑制次级淋巴组织趋化因子表达对小鼠实验性结肠炎的影响

张霞, 周国雄, 张海峰, 陈海琴, 曹维

张霞, 大丰市人民医院消化内科 江苏省大丰市 224100
周国雄, 张海峰, 陈海琴, 曹维, 南通大学附属医院消化内科
江苏省南通市 226001
张霞, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊治。
南通市应用研究计划基金资助项目, No. BK2012074
南通大学自然科学基金资助项目, No. 10Z061
作者贡献分布: 张霞与张海峰对此文所做贡献均等; 此课题设计、研究过程由周国雄、张海峰、张霞、陈海琴及曹维完成; 数据分析与本文写作由张霞与张海峰完成。
通讯作者: 张海峰, 副教授, 副主任医师, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院消化内科。
583279447@qq.com
电话: 0513-81161826
收稿日期: 2014-03-18 修回日期: 2014-04-05
接受日期: 2014-04-09 在线出版日期: 2014-07-18

Influence of inhibiting expression of SLC by triptolide on experimental ulcerative colitis in mice

Xia Zhang, Guo-Xiong Zhou, Hai-Feng Zhang, Hai-Qin Chen, Wei Cao

Xia Zhang, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Dafeng City, Dafeng 224100, Jiangsu Province, China
Guo-Xiong Zhou, Hai-Feng Zhang, Hai-Qin Chen, Wei Cao, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Supported by: Application Research Program of Nantong City, No. BK2012074; and Natural Science Foundation of Nantong University, No. 10Z061
Correspondence to: Hai-Feng Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 Xisi Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. 583279447@qq.com
Received: 2014-03-18 Revised: 2014-04-05
Accepted: 2014-04-09 Published online: 2014-07-18

Abstract

AIM: To explore the influence of inhibiting the expression of secondary lymphoid tissue chemokine (SLC) by triptolide (TL) on experimental colitis in mice.

METHODS: Forty female Balb/c mice were randomly divided into five groups: a normal group,

a model group, a propanediol treatment group, a low-dose TL treatment group, and a high-dose TL treatment group. Mice in the normal group were given distilled water, while the other groups were given 5% dextran sodium sulphate solution for 7 d to induce colitis mimicking human ulcerative colitis (UC). From the 3rd day of colitis induction, the propanediol treatment group was given 2% propanediol (0.2 mL) daily by intraperitoneal injection, while the TL treatment groups were given TL 0.6 and 0.8 mg/kg, respectively, for 5 d. All the mice were killed on day 8. Colon length, colon gross morphology score and colon histological score were assessed. The expressions of SLC in colon tissue was measured by immunohistochemistry and real-time fluorescence quantitative PCR.

RESULTS: SLC was expressed weakly in the normal group, and was up-regulated in colitis. SLC expression in the normal group was significantly lower than that in the model group and propanediol treatment group ($P < 0.01$), although there was no significant difference between the latter two groups ($P > 0.05$). The expression of SLC in the TL treatment groups was lower than that in the model group and propanediol treatment group ($P < 0.01$), and the pathological changes were mitigated.

CONCLUSION: The expression of SLC may be related to the occurrence and development of UC. The therapeutic effect of TL against experimental ulcerative colitis in mice may be associated with restraining the expression of SLC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Secondary lymphoid tissue chemokine; Triptolide

Zhang X, Zhou GX, Zhang HF, Chen HQ, Cao W. Influence of inhibiting expression of SLC by triptolide on experimental ulcerative colitis in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(20): 2893-2899 URL: <http://www.wjgnet.com>

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 已成为常见的肠道疾病, 寻找更加有效的UC诊断、治疗方法显得尤为重要, 是改善UC患者预后的关键。

■同行评议者

黄缘, 教授, 江西省南昌市, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室; 魏继福, 研究员, 江苏省人民医院

■ 研发前沿

次级淋巴组织趋化因子可趋化T细胞、B细胞、活化的自然杀伤细胞和树突状细胞到外周淋巴组织或器官, 密切参与淋巴归巢, 在UC的发生和进展中起重要作用。进一步研究次级淋巴组织趋化因子在UC中的作用, 将为疾病的诊治开辟新的途径。

www.wjgnet.com/1009-3079/22/2893.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i20.2893

摘要

目的: 研究实验性结肠炎小鼠中次级淋巴组织趋化因子(secondary lymphoid tissue chemokine, SLC)的表达, 了解不同浓度雷公藤内酯醇(triptolide, TL)抑制SLC表达对小鼠结肠炎的影响。

方法: 40只♀ Balb/c小鼠随机分为5组: 正常组、葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulphate, DSS)模型组、丙二醇治疗组、TL治疗组1、TL治疗组2。正常组小鼠饮用蒸馏水, 其余小鼠饮用5%DSS溶液7 d, 诱导建立实验性结肠炎模型以模拟人类溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。治疗组从造模第3天开始, 丙二醇治疗组给予2%丙二醇0.2 mL腹腔注射(ip), TL治疗组分别给予溶于2%丙二醇的TL 0.6 mg/kg、TL 0.8 mg/kg, qd, ip 5 d。第8天处死小鼠后检测结肠长度、结肠大体形态评分、结肠组织学病理评分, 应用免疫组织化学、实时荧光定量PCR检测小鼠结肠组织中SLC表达。

结果: SLC在小鼠正常组中微弱表达, 在小鼠UC中表达上调, 正常组与DSS组、丙二醇治疗组相比差异有统计学意义($P < 0.01$); 丙二醇治疗组小鼠与DSS组相比, SLC表达无明显差异($P > 0.05$); TL治疗组小鼠症状减轻, SLC表达下调, 与DSS组、丙二醇治疗组相比, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

结论: SLC表达参与了UC的发生和发展, TL对小鼠实验性结肠炎的治疗效应与抑制SLC的表达有相关性。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 次级淋巴组织趋化因子; 雷公藤内酯醇

核心提示: 次级淋巴组织趋化因子在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)组织中表达上调, 反映了疾病的炎症程度, 可作为病情严重程度的评价指标, 可能成为潜在治疗的靶点。雷公藤内酯醇能减轻UC小鼠临床症状, 并下调次级淋巴组织趋化因子的表达, 表明雷公藤内酯醇对小鼠结肠炎的治疗效应与抑制次级淋巴组织趋化因子的表达相关, 雷公藤内酯醇拮抗次级淋巴组织趋化因子的表达可能成为有效的UC治疗方法。

张霞, 周国雄, 张海峰, 陈海琴, 曹维. 雷公藤内酯醇抑制次级

淋巴组织趋化因子表达对小鼠实验性结肠炎的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(20): 2893-2899 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2893.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i20.2893

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种目前病因尚不明确的慢性非特异性结肠炎症, 为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的主要类型, 已成为常见的肠道疾病和慢性腹泻的主要病因。次级淋巴组织趋化因子(secondary lymphoid tissue chemokine, SLC)属于CC类趋化因子, 是第一个被论证的参与体内淋巴细胞归巢的趋化因子^[1], 密切参与淋巴归巢及抗癌免疫应答, 对肠道淋巴细胞有趋化作用。本研究通过检测模拟人类UC的实验性结肠炎小鼠结肠组织中SLC的表达, 了解不同浓度雷公藤内酯醇(triptolide, TL)对小鼠UC病变的影响, 进一步明确其治疗效应是否与抑制SLC的表达有相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 ♀, Balb/c小鼠, 体质量22-24 g, 7-8周龄, 用混合配方饲料喂养, 恒温(22 °C-24 °C), 衡湿(49%), 建立12 h明暗周期, 每日更换饮水、饲料。葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulphate, DSS), 分子量36000-50000, 购自美国MP Biomedicals公司; TL购自南京泽郎医药科技有限公司; 隐血试验试剂盒购自南京建成生物工程研究所; TRIzol抽提RNA试剂购自Invitrogen公司; PCR试剂盒购自Takara公司; LightCycler 480 SYBR Green I Master购自Roche公司; SLC多克隆抗体(兔抗小鼠)购自美国Abcam公司; 二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组和模型制备: 将40只♀ Balb/c小鼠随机分为5组, 每组8只: 正常组、DSS模型组、丙二醇治疗组、TL治疗组1及TL治疗组2。正常组小鼠自由饮用蒸馏水7 d, 其余4组小鼠参照Stevceva等^[2]的方法, 饮用5%DSS溶液(5 g DSS溶于100 mL蒸馏水)7 d。从造模第3天开始, 丙二醇治疗组给予2%丙二醇(0.2 mL, qd)腹腔注射(ip)5 d; TL治疗组1给予溶于2%丙二醇的TL 0.6 mg/kg(0.2 mL, ip qd), 共5 d; TL治疗组2给予溶于2%丙二醇的TL 0.8 mg/kg(0.2 mL, ip qd), 共5 d。

1.2.2 实验性UC评价: 每日观察小鼠精神、活

表 1 各组结肠长度、大体形态评分、组织学评分、免疫组织化学评分、荧光定量PCR表达比较 ($n = 8$)

分组	结肠长度(cm)	大体形态评分	组织学评分	免疫组织化学评分	定量PCR表达比率
正常组	7.812 ± 0.069	0.125 ± 0.125	0.750 ± 0.164	1.000 ± 0.000	0.005 ± 0.002
DSS模型组	5.463 ± 0.146 ^b	2.750 ± 0.164 ^b	3.250 ± 0.164 ^b	3.375 ± 0.183 ^b	1.193 ± 0.233 ^b
丙二醇治疗组	5.413 ± 0.152 ^b	2.875 ± 0.125 ^b	3.375 ± 0.183 ^b	3.375 ± 0.183 ^b	1.327 ± 0.293 ^b
TL治疗组1(0.6 mg/kg)	5.813 ± 0.052 ^c	2.250 ± 0.164 ^c	2.375 ± 0.183 ^d	2.500 ± 0.189 ^d	0.204 ± 0.051 ^d
TL治疗组2(0.8 mg/kg)	5.900 ± 0.057 ^c	2.125 ± 0.125 ^d	1.500 ± 0.189 ^d	2.000 ± 0.189 ^d	0.114 ± 0.057 ^d

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs DSS模型组及丙二醇治疗组. TL: 雷公藤内酯醇; DSS: 葡聚糖硫酸钠.

动、饮食、体质量变化、大便性状及便血情况, 第8天颈椎脱臼法处死各组小鼠, 取小鼠结肠标本, 冲洗后肉眼观察炎症及溃疡发生情况, 记录结肠长度、结肠大体形态评分(general form score, GMS)^[3]、结肠组织学病理评分(histological score, HPS)^[4]. 黏膜无损害、黏膜充血、溃疡面积小于损面积的25%、受损面积的25%-50%、大于受损面积的50%分别计为0、1、2、3、4、5分. 切取病灶肠段分两部分: 一部分4%甲醛固定, 常规石蜡包埋、切片、HE染色, 观察组织学改变, 用免疫组织化学法对标本的石蜡切片进行抗原检测; 一部分-80℃保存, 留做荧光定量PCR. 组织学评分标准: 0分正常; 1分极低白细胞浸润, <10%hpf; 2分少量白细胞浸润, 10%-25%hpf; 3分中量白细胞浸润, 25%-50%hpf, 同时伴血管密集和肠壁增厚; 4分大量白细胞浸润, >50%hpf, 血管高度密集, 隐窝变形、扭曲, 肠壁肿胀伴溃疡.

1.2.3 免疫组织化学法SLC检测: 采用LAB VISSION 2D全自动免疫组织化学染色仪, 行EnVision二步法染色. SLC一抗工作浓度1:100, 羊抗兔二抗工作浓度1:100. 所有切片均在同一条件的光学显微镜下观察, 每张切片随机计数至少10个400倍视野, 结果以细胞核或细胞质中发现棕黄色或褐色颗粒状物者为阳性细胞, 阴性对照应无棕黄色反应产物, 计数阳性细胞占有细胞的百分数. 阴性、阳性细胞占1%-25%、26%-50%、51%-75%、76%-100%分别计为0、1、2、3、4分.

1.2.4 荧光定量PCR法SLC检测: TRIzol法提取实验小鼠结肠组织中的总RNA, 测定RNA的浓度, 取比值为1.8-2.0的样本, RNA分装后-80℃保存备用. PCR引物由上海生物工程有限公司设计并合成, SLC上游引物: 5'-GCA AGA ACC AAG TTT AGG CTG T-3', 下游引物: 5'-CCC TTT CCT TTC TTT CCA GAC T-3', 扩增长度为204 bp; 内

参照 β -actin上游引物: 5'-GAG ACC TTC AAC ACC CCA GC-3', 下游引物: 5'-CCA CAG GAT TCC ATA CCC AA-3', 扩增长度为446 bp. 以总RNA中的mRNA为模板, 逆转录反应条件: 37℃ 15 min, 85℃ 5 s, 逆转录完成后用于PCR扩增或-20℃保存备用. 实时荧光定量PCR扩增反应条件: 95℃预变性10 min, 95℃变性10 s, 60℃退火20 s, 72℃延伸20 s, 循环45次. β -actin反应条件和SLC相同. 反应结束后在计算机上读取荧光定量PCR Ct值. 使用Livak法统计方法, $\Delta Ct = Ct(\text{目的基因}) - Ct(\text{内参基因})$, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{实验组}) - \Delta Ct(\text{对照组})$, 计算表达水平比率: $2^{-\Delta\Delta Ct} =$ 表达量的比值.

统计学处理 实验结果以Windows Excel软件建立数据库, 采用SPSS19.0统计软件, 用mean ± SD表示, 采用成组设计两样本均数比较的 t 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 实验中各组均无小鼠死亡. 正常组精神、活动、饮食及大便性状均正常, 毛色光泽, 体质量逐渐增加. DSS模型组、丙二醇治疗组小鼠给予DSS后, 第2、3天开始出现厌食、活动减少、竖毛、毛发色泽灰暗、体质量下降, 大便表现为稀糊状粪便; 第4天开始出现便血或大便隐血, 体质量下降更加明显, 活动明显减少. TL治疗各组给予腹腔注射后, 饮食及体重较DSS模型组、丙二醇治疗组有所增加, 毛色较之有光泽, 便血或大便隐血减轻.

2.2 结肠长度观察 DSS模型组、丙二醇治疗组小鼠结肠较正常组明显缩短, TL治疗各组结肠缩短程度减轻, TL治疗各组与DSS模型组、丙二醇治疗组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 丙二醇治疗组、与DSS模型组相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

■ 相关报道

有研究表明当UC发病时, 在各种因素的作用下, 一方面肠道次级淋巴组织趋化因子的表达量增高, 其高表达于淋巴结高内皮小静脉上, 通过浓度梯度吸引CCR7阳性淋巴细胞向淋巴结迁移; 另一方面机体的淋巴细胞的数量、淋巴细胞表面的CCR7表达量也在增加, 诱导多种淋巴细胞归巢, 促进抗原提呈细胞如T细胞、B细胞在淋巴结中聚集、活化与分化等, 参与UC的发病.

■创新盘点

雷公藤内酯醇, 从雷公藤属植物雷公藤中分离的二萜内酯化合物, 研究表明雷公藤内酯醇药理活性强, 具有抗炎、抗生育、免疫调节和改善微循环作用等作用。我们首次采用雷公藤内酯醇治疗UC, 观察其对UC的治疗效果。

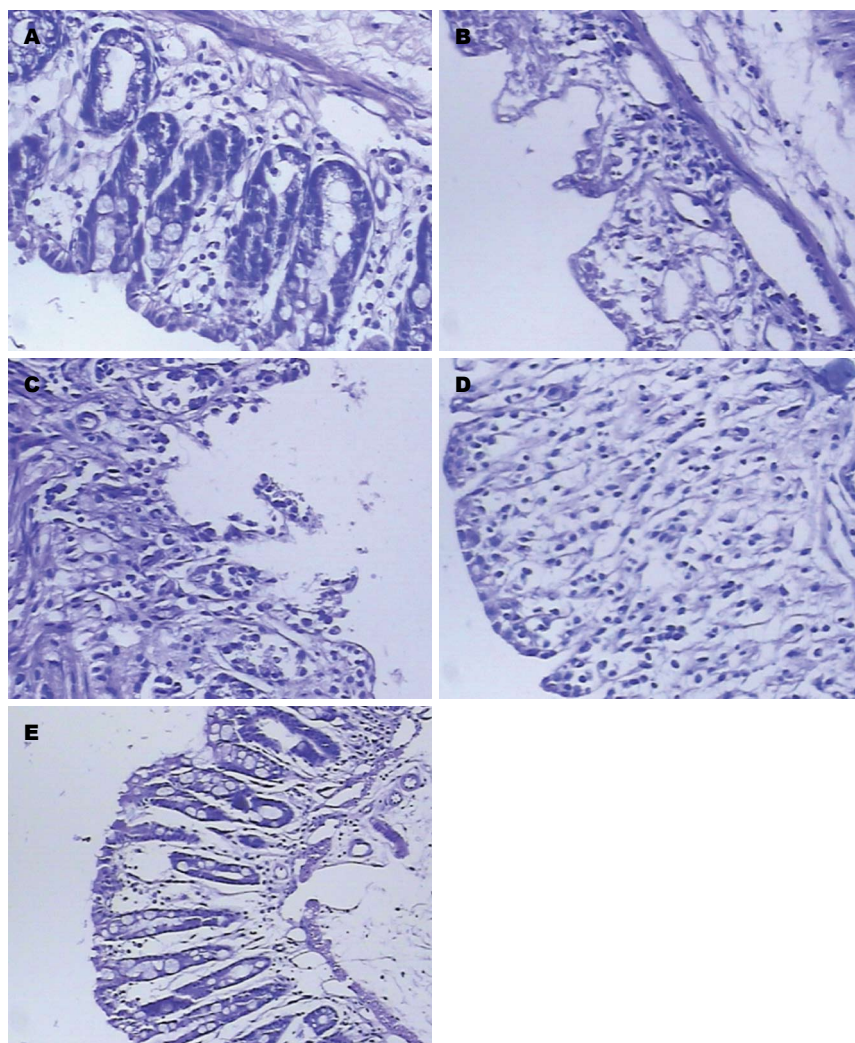


图1 各组小鼠结肠黏膜组织HE染色(×200). A: 正常组; B: DSS模型组; C: 丙二醇治疗组; D: TL治疗组1; E: TL治疗组2. TL: 雷公藤内酯醇; DSS: 葡聚糖硫酸钠。

2.3 大体形态观察及评分 正常组小鼠结肠黏膜色泽正常, 无充血水肿、糜烂及溃疡形成。DSS模型组、丙二醇治疗组结肠较多糜烂及浅表溃疡形成, 近端结肠轻度充血水肿, 远端结肠最为严重, 黏膜中重度充血水肿。TL治疗各组结肠糜烂及溃疡形成较少, 远端结肠黏膜轻中度充血水肿, 近端结肠充血水肿不明显。

2.4 组织学观察及评分 HE染色见正常组小鼠结肠黏膜上皮完整, 未见糜烂及溃疡, 黏膜及黏膜下层可见少量炎症细胞浸润, 固有层腺体形态正常、排列整齐; DSS模型组、丙二醇治疗组结肠黏膜上皮损伤、缺失, 糜烂及溃疡形成明显, 黏膜及黏膜下层可见密集分布的淋巴细胞和单核细胞浸润, 亦可见少量中性粒细胞浸润, 固有层腺体变形、排列紊乱, 偶见淋巴滤泡形成; TL治疗各组结肠黏膜可见炎症细胞浸润, 糜烂及溃疡程度较DSS模型组、丙二醇治疗组轻, TL治疗组2尤其明显(图1)。正常组、TL治疗各组与DSS模型组、丙二醇治疗组相比较, 差异有统计

学意义($P<0.01$); 丙二醇治疗组、与DSS模型组相比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.5 免疫组织化学结果 在正常组小鼠结肠黏膜组织中, SLC弱阳性表达, DSS模型组、丙二醇治疗组与正常组比较, SLC表达显著增高(图2), 差异有统计学意义($P<0.01$); 与DSS模型组、丙二醇治疗组相比, TL治疗各组SLC增高的幅度降低, TL治疗各组SLC的表达差异有统计学意义($P<0.01$); DSS模型组与丙二醇治疗组比较, SLC的表达差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.6 定量PCR 表达量的比值结果是通过内参基因表达水平校准的实验组中目标基因相对于对照组的增加或减少的倍数。正常组SLC微弱表达, DSS模型组、丙二醇治疗组SLC表达上调, 明显高于正常组, 差异有统计学意义($P<0.01$); 与DSS模型组和丙二醇治疗组比较, TL治疗各组SLC上调幅度降低, 差异有统计学意义($P<0.01$); DSS模型组与丙二醇治疗组之间, SLC表达差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

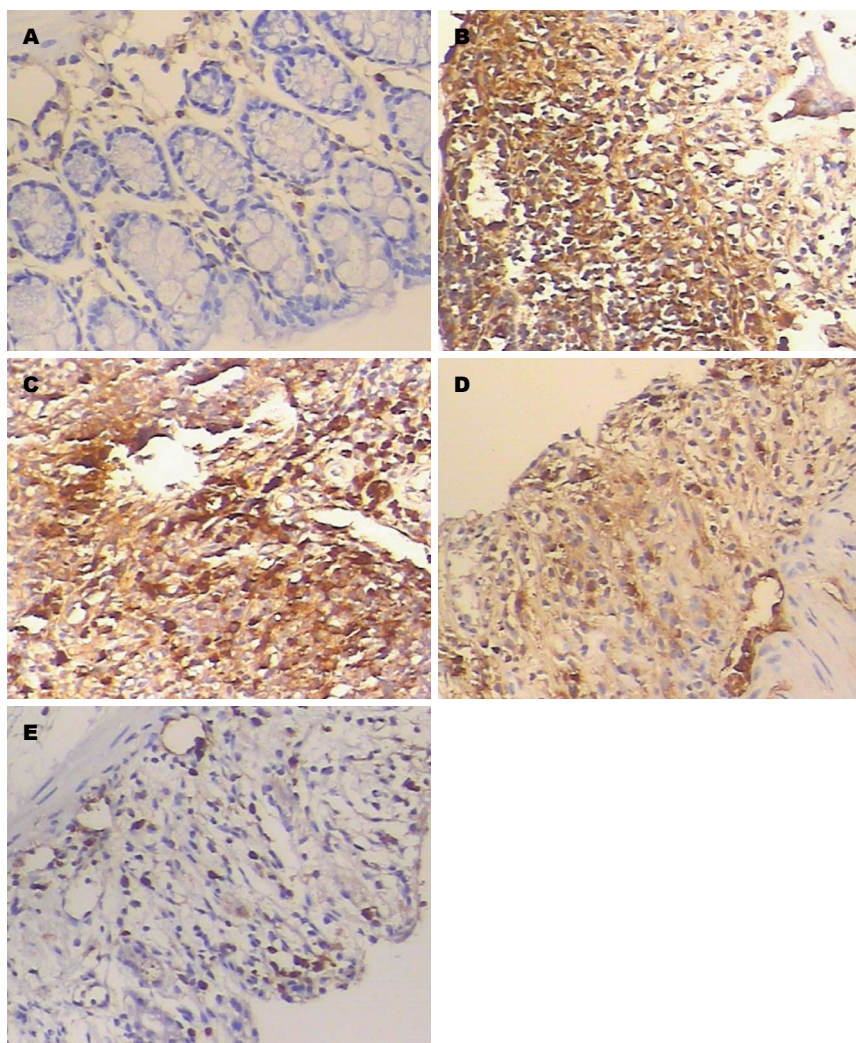


图 2 各组小鼠结肠组织SLC表达免疫组织化学染色($\times 200$). A: 正常组; B: DSS模型组; C: 丙二醇治疗组; D: TL治疗组1; E: TL治疗组2. TL: 雷公藤内酯醇; DSS: 葡聚糖硫酸钠.

■应用要点
雷公藤内酯醇的效果理想但不良反应较大, 需要改进剂型或进一步提纯, 降低不良反应, 而且其给药剂量也有待进一步探索.

3 讨论

SLC即CCL21, 又可称为6Ckine、Exodus-2、TCA4, 是一种起源于内皮的CC类趋化因子, 基因定位于9p13, 而其他CC类趋化因子定位于17q11.2. 1997年由Nagira等用信号序列捕获法通过EST在人EST文库里首先克隆出^[5-7]. SLC可趋化T细胞、B细胞、活化的自然杀伤细胞和树突状细胞到外周淋巴组织或器官, 密切参与淋巴归巢及抗癌免疫应答, 在UC的发生和进展中起重要作用. CC趋化因子受体-7(chemokine receptor 7, CCR7)是SLC的受体, SLC的绝大多数生物学作用都是与CCR7结合才可产生, 其作用的强弱与CCR7表达水平密切相关. SLC首先形成较稳定的化学浓度梯度, 靶细胞发生极化后, SLC和表达在靶细胞上的CCR7结合, 促使整合素在细胞的表面聚合, 活化胞浆内的耦联G蛋白, Ca^{2+} 快速动员, 激发信号转导, 重组细胞内的骨架蛋白, 使细胞与周围的介质发生黏附或脱离, 使靶细胞运动并且产生高效的趋化作用, 参与机体

的各项免疫活动.

Matsuzaki等^[8]的研究表明, UC的发生与Th1/Th2免疫应答不平衡有关, Th1应答主要发生在结肠黏膜重度炎症, Th2应答主要发生在结肠黏膜轻度炎症. 组织病理改变最明显的特点为大量炎性细胞浸润, 很多趋化因子通过与其受体的作用参与了UC的发病. SLC是启动T细胞应答的关键分子, 能够刺激 CIM^+ T细胞和 $CD8^+$ T细胞扩增, 诱导Th1细胞极化及记忆性T细胞的产生. 研究发现T细胞在成熟过程中产生CCR7, 其通过与SLC结合, 牢固附于HEV的表面, T细胞表达的PSGL-1也可结合在HEV表面的SLC和选择素, 可对T细胞黏附起到增强作用^[9]. Kawashima等^[10]通过分析肠样本发现SLC散在分布于肠内淋巴结、集合淋巴管及淋巴管, 在肠系膜淋巴结, SLC高表达于HEVs、淋巴管和间质DC, 尤其在T细胞区域. 葛步军等^[11]采用2,4-二硝基氯苯丙酮液(2,4 dinitro chlorobenzene, DNCB)免疫法建立实验性大鼠UC模型, 我们用DSS诱导

■同行评价
本文具有一定指
导意义。

所致的小鼠结肠炎模型^[12],均发现SLC mRNA表达较对照组明显增高,提示SLC大量表达则可能参与UC的病理过程。

TL又称雷公藤甲素,是从雷公藤属植物雷公藤中分离的二萜内酯化合物,具有抗炎、抗生育、抗肿瘤、免疫调节和改善微循环等作用。但是由于TL作用机制的广泛性及机体免疫系统的复杂性,其免疫调节机制还未十分清楚,就目前研究结果可知,其作用机制主要有抑制T细胞增殖或诱导T细胞凋亡、影响NF- κ B活性、抑制肿瘤血管生成、抗氧化和抗脂质氧化等^[13-15]。周璠等^[16]在建立结肠炎大鼠模型的基础上以雷公藤红素进行干预,发现高、低剂量雷公藤红素均能显著改善结肠组织大体和组织学评分,降低NF- κ B p65以及白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α mRNA的表达,表明雷公藤红素对TNBS诱导的大鼠结肠炎具有显著的保护作用。本研究成功复制了与人类UC相似的小鼠结肠炎模型,该模型目前已经被广泛应用于IBD免疫病理机制的研究。本研究发现,SLC在正常组小鼠结肠组织中弱阳性表达,在DSS诱导的小鼠结肠炎组织中表达上调,SLC反映了疾病的炎症程度,可作为病情严重程度的评价指标。通过TL治疗组和DSS模型组、丙二醇治疗组比较,发现TL能减轻小鼠临床症状,并下调SLC的表达,表明TL对小鼠结肠炎的治疗效应与抑制SLC的表达相关,TL拮抗SLC的表达可能成为有效的UC治疗方法。TL治疗组小鼠和正常组相比,SLC表达是上调的,推测其原因可能是在给予TL的同时也在给予DSS。

目前SLC在UC发生发展中的具体作用还不清楚,寻找针对SLC安全有效的拮抗剂,通过拮抗他的活性来减轻炎症损伤,是一种可行的UC治疗方法;TL对UC的治疗作用及使用剂量也有待进一步探索,深入研究其在UC中的作用将给UC治疗带来希望。

4 参考文献

- 1 Riedl K, Baratelli F, Batra RK, Yang SC, Luo J, Escudero B, Figlin R, Strieter R, Sharma S, Dubinett S. Overexpression of CCL-21/secondary lymphoid tissue chemokine in human dendritic cells augments chemotactic activities for lymphocytes and antigen presenting cells. *Mol Cancer* 2003; 2: 35 [PMID: 14613584]
- 2 Stevceva L, Pavli P, Husband AJ, Doe WF. The inflammatory infiltrate in the acute stage of the dextran sulphate sodium induced colitis: B cell re-

- sponse differs depending on the percentage of DSS used to induce it. *BMC Clin Pathol* 2001; 1: 3 [PMID: 11580872 DOI: 10.1186/1472-6890-1-3]
- 3 Ekström GM. Oxazolone-induced colitis in rats: effects of budesonide, cyclosporin A, and 5-aminosalicylic acid. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 174-179 [PMID: 9517529 DOI: 10.1080/00365529850166914]
 - 4 Boirivant M, Fuss IJ, Ferroni L, De Pascale M, Strober W. Oral administration of recombinant cholera toxin subunit B inhibits IL-12-mediated murine experimental (trinitrobenzene sulfonic acid) colitis. *J Immunol* 2001; 166: 3522-3532 [PMID: 11207312]
 - 5 Debes GF, Höpken UE, Hamann A. In vivo differentiated cytokine-producing CD4(+) T cells express functional CCR7. *J Immunol* 2002; 168: 5441-5447 [PMID: 12023337]
 - 6 Stein JV, Soriano SF, M'rini C, Nombela-Arrieta C, de Buitrago GG, Rodríguez-Frade JM, Mellado M, Girard JP, Martínez-A C. CCR7-mediated physiological lymphocyte homing involves activation of a tyrosine kinase pathway. *Blood* 2003; 101: 38-44 [PMID: 12393730 DOI: 10.1182/blood-2002-03-0841]
 - 7 Thanarajasingam U, Sanz L, Diaz R, Qiao J, Sanchez-Perez L, Kottke T, Thompson J, Chester J, Vile RG. Delivery of CCL21 to metastatic disease improves the efficacy of adoptive T-cell therapy. *Cancer Res* 2007; 67: 300-308 [PMID: 17210711 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1017]
 - 8 Matsuzaki K, Hokari R, Kato S, Tsuzuki Y, Tanaka H, Kurihara C, Iwai A, Kawaguchi A, Nagao S, Itoh K, Nagata K, Miura S. Differential expression of CCR5 and CCR2 on infiltrated cells in colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1081-1088 [PMID: 12911667 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03088.x]
 - 9 Veerman KM, Williams MJ, Uchimura K, Singer MS, Merzaban JS, Naus S, Carlow DA, Owen P, Rivera-Nieves J, Rosen SD, Ziltener HJ. Interaction of the selectin ligand PSGL-1 with chemokines CCL21 and CCL19 facilitates efficient homing of T cells to secondary lymphoid organs. *Nat Immunol* 2007; 8: 532-539 [PMID: 17401367 DOI: 10.1038/ni1456]
 - 10 Kawashima D, Oshitani N, Jinno Y, Watanabe K, Nakamura S, Higuchi K, Arakawa T. Augmented expression of secondary lymphoid tissue chemokine and EBI1 ligand chemokine in Crohn's disease. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1057-1063 [PMID: 16189151 DOI: 10.1136/jcp.2004.024828]
 - 11 葛步军, 陈锡美, 杨长青, 吴剑. 不同浓度次级淋巴组织趋化因子对溃疡性结肠炎大鼠淋巴细胞迁移的影响及其意义. *中华医学杂志* 2008; 88: 3112-3115
 - 12 张霞, 周国雄, 丁晓凌, 曹维, 瞿利帅, 袁伟燕, 张海峰. 趋化因子SLC在小鼠实验性结肠炎中的表达和意义. *胃肠病学* 2013; 18: 540-543
 - 13 Choi YJ, Kim TG, Kim YH, Lee SH, Kwon YK, Suh SI, Park JW, Kwon TK. Immunosuppressant PG490 (triptolide) induces apoptosis through the activation of caspase-3 and down-regulation of XIAP in U937 cells. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 273-280 [PMID: 12826269 DOI: 10.1016/S0006-2952(03)00282-X]
 - 14 Yang S, Chen J, Guo Z, Xu XM, Wang L, Pei XF, Yang J, Underhill CB, Zhang L. Triptolide inhibits the growth and metastasis of solid tumors. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 65-72 [PMID: 12533674]

- 15 兰雷, 陈垦, 王念林, 王晖, 龙友明. 雷公藤内酯醇对大鼠实验性结肠炎核因子- κ B活性的影响. 中华医学杂志 2005; 25: 45-46
- 16 周盛, 吴叔明, 陈晓宇, 彭延申. 雷公藤红素对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的保护作用. 胃肠病学 2007; 12: 144-147

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文化代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.