

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2016 年 2 月 18 日      第 24 卷      第 5 期      (Volume 24 Number 5)**



**5/2016**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

## 目次

2016年2月18日 第24卷 第5期 (总第517期)

## 述评

- 657 胰十二指肠切除术中血管损伤的原因及防治措施

管小青, 郑向欣, 吴骥, 顾书成, 吴际生

- 664 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义

邓艳玲, 舒兰, 刘又嘉, 谭周进

## 基础研究

- 670 人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长和血管生成的调控作用

郑侠, 高舒, 华海清, 杨爱珍, 秦叔逵

- 678 肠道碱性磷酸酶对结肠炎小鼠Muc2、Stat4及P-Stat4表达的影响

马娜, 赵美华, 李林静, 李展, 周力为, 冯百岁

## 临床研究

- 686 上皮细胞间质化预测胰腺癌预后的价值

马睿锐, 贡海兵, 龚健, 徐彬

## 文献综述

- 692 非酒精性脂肪肝机制及其与慢性应激相关性的研究进展

穆杰, 王庆国, 王雪茜, 程发峰, 李长香, 连雅君

- 699 原发性胆汁性肝硬化与天然免疫的研究进展

韦进香, 唐映梅

- 706 食物主要成分与动物肠道微生物组成及其代谢的关系

刘艺端, 余凯凡, 朱伟云

- 714 精准放射治疗技术在直肠癌的临床应用

赵文斌, 丘敏敏, 文碧秀

- 722 消化道癌脂类、氨基酸类及糖类代谢的分析及机制

杨方秀, 汪玉馨, 陆益红, 杨冬芝, 汤道权, 樊夏雷

## 研究快报

- 731 胶原纤维在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化

姜雅坤, 李三强, 卢华杰, 尚付梅, 李倩倩, 侯松林, 白晓洁, 潘勇阳

- 737 肝癌细胞外泌体的分离与鉴定

陈加贵, 邓敬桓, 何敏

## 临床经验

- 744 腹腔镜治疗食管裂孔疝术后吞咽困难的比较

赵凯, 李朝霞, 陈震, 孙向宇

- 749 食管胃前壁吻合联合幽门成形在早期贲门癌术中的临床体会

聂蓬, 马海涛, 王吉红, 苏发德

- 754 幽门螺杆菌感染对血清及胃组织核组蛋白2/nesfatin-1表达的影响

张帅庆, 田宇彬, 孙桂荣, 丁雪丽, 宋文, 刘思良

- 759 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后

王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞

- 765 上消化道黏膜下肿瘤的诊治和随访

常琳琳, 张开光, 张明黎, 宋继中, 王业涛, 王巧民, 解丽, 吴正祥

- 775 非酒精性脂肪肝患者Hcy水平与C-IMT预测心血管病风险的相关性

王仁萍, 郭佳佳, 王伟, 刘洁, 张媛媛

- 782 肝脏Wilson病的临床病理特征

延永琴, 郑智勇, 曾德华, 刘庆宏, 朱育连, 郑巧灵, 曲利娟

- 790 失代偿期肝硬化患者SAAG、PA、PTA水平与肝功能分期及预后的关系

黄雪, 刘传苗, 赵守松, 赵久法, 高春明, 徐葵花

- 796 内镜治疗与药物治疗黏附血凝块的消化性溃疡出血的疗效对比

吴汉周, 袁海峰, 黄适, 雷力民, 赖远全

- 801 早期结直肠癌局部切除与根治性术后生存比较

曹益晟, 葛海燕

- 808 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访

韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏

- 815 针灸治疗1330例单纯性肥胖病并发高脂血症的疗效

王鸣, 刘志成, 徐斌

## 病例报告

- 821 以间断发热伴发育迟缓为首表现的儿童克罗恩病1例报告及文献复习

张阳, 李伟华, 吕宜光

## 附录

I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

## 志谢

I-II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 705 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
721 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
743 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
753 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
764 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
781 《世界华人消化杂志》栏目设置  
789 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
795 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 223800, 江苏省宿迁市宿城区黄河南路138号, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科. 江苏省重点学科带头人, 主攻胃肠外科疾病的诊治, 且颇有建树. 2006年以来, 获得江苏省科技厅自然科学基金课题、江苏省卫生厅资助课题、宿迁市科技局社会发展支撑课题共6项; 共在中华级、国家级及省级专业杂志上发表论文100余篇; 获得江苏省新技术引进奖一等奖1项、二等奖1项, 江苏省宿迁市人民政府科技进步奖一、二、三等奖12项, 江苏省有突出贡献中青年专家.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-02-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## Contents

Volume 24 Number 5 February 18, 2016

### EDITORIAL

- 657 Reasons and preventive measures for vascular damage in pancreaticoduodenectomy

*Guan XQ, Zheng XX, Wu J, Gu SC, Wu JS*

- 664 Signification of intestinal lactase in diagnosis and treatment of infantile diarrhea

*Deng YL, Shu L, Liu YJ, Tan ZJ*

### BASIC RESEARCH

- 670 Effect of ginsenoside Rg3 combined with sorafenib in inhibiting tumor growth and neovascularization in nude mice with *in situ* transplanted human hepatocellular carcinoma

*Zheng X, Gao S, Hua HQ, Yang AZ, Qin SK*

- 678 Effect of intestinal alkaline phosphatase on expression of Muc2, Stat4 and P-Stat4 in colitis in mice

*Ma N, Zhao MH, Li LJ, Li Z, Zhou LW, Feng BS*

### CLINICAL RESEARCH

- 686 Relationship between epithelial to mesenchymal transition and prognosis in pancreatic cancer

*Ma RR, Gong HB, Gong J, Xu B*

### REVIEW

- 692 Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with chronic stress

*Mu J, Wang QG, Wang XQ, Cheng FF, Li CX, Lian YJ*

- 699 Primary biliary cirrhosis and natural immunity

*Wei JX, Tang YM*

- 706 Impact of macronutrients on gut microbiota

*Liu YD, Yu KF, Zhu WY*

- 714 Clinical application of precise radiotherapy in rectal cancer

*Zhao WB, Qiu MM, Wen BX*

- 722 Metabolic analysis and mechanism of lipids, amino acids and carbohydrates in gastrointestinal cancer

*Yang FX, Wang YX, Lu YH, Yang DZ, Tang DQ, Fan XL*

### RAPID COMMUNICATION

- 731 Changes of collagen fibers in development of alcoholic liver injury

*Jiang YK, Li SQ, Lu HJ, Shang FM, Li QQ, Hou SL, Bai XJ, Pan YY*



- 737 Isolation and identification of exosomes of hepatocellular carcinoma cells

*Chen JG, Deng JH, He M*

### CLINICAL PRACTICE

- 744 Comparison of dysphagia incidence after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplication for hiatal hernia repair

*Zhao K, Li ZX, Chen Z, Sun XY*

- 749 Esophagogastric anterior wall anastomosis combined with pyloroplasty after surgery for early cardia cancer

*Nie P, Ma HT, Wang JH, Su FD*

- 754 Impact of *Helicobacter pylori* infection on serum and gastric tissue nucleobindin 2/nesfatin-1 levels

*Zhang SQ, Tian ZB, Sun GR, Ding XL, Song W, Liu SL*

- 759 Clinical efficacy of Apatinib in treatment of advanced gastric cancer

*Wang B, Song LJ, Niu PY, Li WL, Liu QC, Fan QX*

- 765 Therapy and follow-up of upper gastrointestinal subepithelial lesions

*Chang LL, Zhang KG, Zhang ML, Song JZ, Wang YT, Wang QM, Xie L, Wu ZX*

- 775 Correlation between homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in patients with nonalcoholic steatohepatitis

*Wang RP, Guo JJ, Wang W, Liu J, Zhang YY*

- 782 Clinicopathologic features of Wilson disease of the liver

*Yan YQ, Zheng ZY, Zeng DH, Liu QH, Zhu YL, Zheng QL, Qu LJ*

- 790 Relationship between levels of serum-ascites albumin gradient, serum prealbumin and prothrombin activity and grade of liver function and prognosis in patients with decompensated liver cirrhosis

*Huang X, Liu CM, Zhao SS, Zhao JF, Gao CM, Xu KH*

- 796 Efficacy of endoscopic therapy vs drug therapy in peptic ulcer bleeding with an adherent blood clot

*Wu HZ, Yuan HF, Huang S, Lei LM, Lai YQ*

- 801 Survival after local excision or radical resection for early-stage colorectal cancer

*Cao YS, Ge HY*

- 808 Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* treatment: A follow-up study on clinical effects

*Han F, Ji ZZ, Jin X, Wan L, Cai CX, Chen YP, Chen HY, Chen MF, Yang NM*

- 815 Efficacy of acupuncture for simple obesity complicated with hyperlipidaemia: Analysis of 1330 cases

*Wang M, Liu ZC, Xu B*

### CASE REPORT

- 821 Intermittent fever and developmental retardation as initial manifestations in a pediatric Crohn's disease patient: A case report and literature review

*Zhang Y, Li WH, Lv YG*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 24 Number 5 February 18, 2016

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2016

### ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Qing Guan, Chief Physician, Department of General Surgery, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-tower Hospital Group (Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University), 138 Huanghe South Road, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** February 18, 2016

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126

Fax: +86-10-85381893

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at [www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 肠道碱性磷酸酶对结肠炎小鼠Muc2、Stat4及P-Stat4表达的影响

马娜, 赵美华, 李林静, 李展, 周力为, 冯百岁

### ■背景资料

Muc2是肠道黏液的主要成分, 能够保护肠道黏膜免于细菌的侵袭和肠液的腐蚀, 而炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者肠道碱性磷酸酶和Muc2的表达减少。Stat4是参与机体Th1/Th2分化的核因子, 可以调控下游的细胞因子如白介素-12等基因的转录。

马娜, 赵美华, 李林静, 李展, 周力为, 冯百岁, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

马娜, 主要从事炎症性疾病的基础和临床研究。

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: 此课题由马娜与冯百岁设计; 研究过程由马娜、赵美华及李林静完成; 数据分析由马娜、李展及周力为完成; 文章由马娜撰写; 由冯百岁指导论文修改。

通讯作者: 冯百岁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。fbs163@163.com

收稿日期: 2015-11-11  
修回日期: 2015-12-21  
接受日期: 2016-01-11  
在线出版日期: 2016-02-18

### Effect of intestinal alkaline phosphatase on expression of Muc2, Stat4 and P-Stat4 in colitis in mice

Na Ma, Mei-Hua Zhao, Lin-Jing Li, Zhan Li, Li-Wei Zhou, Bai-Sui Feng

Na Ma, Mei-Hua Zhao, Lin-Jing Li, Zhan Li, Li-Wei Zhou, Bai-Sui Feng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81070288 and 81270452; the Medical Science and Technique Foundation of He'nan Province, No. 201001004; the Foundation for Leaders of Overseas Training in Medical Science and Technique of He'nan 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, He'nan Province, China. fbs163@163.com

Received: 2015-11-11  
Revised: 2015-12-21  
Accepted: 2016-01-11  
Published online: 2016-02-18

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of intestinal alkaline phosphatase (IAP) on the expression of Muc2, Stat4 and phospholated-Stat4 (P-Stat4) in colitis in mice.

**METHODS:** Forty-five mice were divided into three groups randomly: a control group, a TNBS group and a TNBS/IAP group. Mice in the latter two groups had TNBS induced colitis. The TNBS/IAP group was treated with TNBS and IAP (200 IU/d; *via* gavage). One week later, colonic pathology was observed by HE staining. Immunohistochemistry and Western blot were employed to assess the expression of Muc2, Stat4 and phospholated-Stat4 (P-Stat4).

**RESULTS:** The grade of colonic inflammation in the TNBS group increased significantly compared with that in the control group, and improvements were observed in the TNBS/IAP group. The positive expression rates of Muc2 among three groups were significantly different ( $\chi^2 = 19.62$ ,  $P < 0.05$ ); the rate was significantly lower in the TNBS group than in the control group (13.33% *vs* 93.3%,  $\chi^2 =$

### ■同行评议者

阴颖宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学; 杜群, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所



19.29,  $P < 0.05$ ), but was significantly higher in the TNBS/IAP group than in the TNBS group (60.00% vs 13.3%,  $\chi^2 = 7.033$ ,  $P < 0.05$ ). The positive expression rates of Stat4 among three groups were significantly different ( $\chi^2 = 7.22$ ,  $P < 0.05$ ); the rate was significantly higher in the TNBS group than in the control group (66.67% vs 20.00%,  $\chi^2 = 6.652$ ,  $P < 0.05$ ), but had no significant difference between the TNBS/IAP group (50.00%) and TNBS group (50.00% vs 66.67%,  $\chi^2 = 3.333$ ,  $P > 0.05$ ). The positive expression rates of P-Stat4 among the three groups were significantly different ( $\chi^2 = 12.95$ ,  $P < 0.05$ ); the rate was significantly higher in the TNBS group than in the control group (60.00% vs 6.67%,  $\chi^2 = 9.6$ ,  $P < 0.05$ , but was significantly lower in the TNBS/IAP group than in the TNBS group (13.33% vs 60.00%,  $\chi^2 = 7.033$ ,  $P < 0.05$ ). After pretreatment with IAP, the expression of Stat4 and P-Stat4 in DC2.4 cells was down-regulated.

**CONCLUSION:** The therapeutic role of IAP may be associated with the down-regulation of Stat4 pathway and the increase of Muc2 expression in mice with colitis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Colitis; Intestinal alkaline phosphatase; Muc2; Stat4

Ma N, Zhao MH, Li LJ, Li Z, Zhou LW, Feng BS. Effect of intestinal alkaline phosphatase on expression of Muc2, Stat4 and P-Stat4 in colitis in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(5): 678-685 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/678.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i5.678>

## 摘要

**目的:** 探讨肠道碱性磷酸酶(intestine alkaline phosphatase, IAP)对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitro-benzenesulfonic acid, TNBS)诱导的小鼠结肠炎中Muc2、Stat4和磷酸化Stat4(P-Stat4)表达的影响。

**方法:** 以对TNBS敏感的45只Balb/C小鼠为研究对象, 随机分为3组。分别给予对照组(control)、模型组(TNBS)和治疗组(TNBS/IAP)生理盐水灌肠、TNBS灌肠加生理盐水灌胃和TNBS灌肠加IAP灌胃。于1 wk后评估小鼠肠道炎症情况, 用HE染色检测肠道病理改变, 免疫组织化学染色检测小鼠肠道上皮中Muc2、Stat4和P-Stat4的表达情况。用

不同浓度的IAP预处理DC2.4细胞系, 用蛋白免疫印迹试验检测LPS诱导后细胞中Stat4和P-Stat4的表达。

**结果:** 与对照组比较, 模型组小鼠结肠炎症明显, 而治疗组较模型组改善。在小鼠结肠上皮中, Muc2染色阳性率在3组间有差异( $\chi^2 = 19.62$ ,  $P < 0.05$ ); 模型组低于对照组(13.33% vs 93.33%)( $\chi^2 = 19.29$ ,  $P < 0.05$ ); 治疗组高于模型组(60.00% vs 13.33%)( $\chi^2 = 7.033$ ,  $P < 0.05$ )。Stat4染色阳性率在3组间有差异( $\chi^2 = 7.22$ ,  $P < 0.05$ ); 模型组高于对照组(66.67% vs 20.00%)( $\chi^2 = 6.652$ ,  $P < 0.05$ ); 治疗组和模型组(50.00% vs 66.67%)之间的差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.333$ ,  $P > 0.05$ )。P-Stat4染色阳性率在3组间有差异( $\chi^2 = 12.95$ ,  $P < 0.05$ ); 模型组高于对照组(60.00% vs 6.67%)( $\chi^2 = 9.6$ ,  $P < 0.05$ ); 治疗组低于模型组(13.33% vs 60.00%)( $\chi^2 = 7.033$ ,  $P < 0.05$ )。20、100 IU/mL的IAP处理DC2.4后, Stat4和P-Stat4的表达下调( $P < 0.05$ )。

**结论:** IAP促进结肠炎小鼠肠道Muc2的表达, 下调Stat4的磷酸化, 可缓解TNBS诱导的小鼠结肠炎。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 炎症性肠病; 结肠炎; 肠道碱性磷酸酶; Muc2; Stat4

**核心提示:** Muc2与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病有关, 而碱性磷酸酶(intestine alkaline phosphatase, IAP)可抑制Stat4的磷酸化和上调Muc2表达, 缓解结肠炎。因此, 补充IAP有望成为IBD治疗的新方法, 且IAP的检测可能为临床IBD的诊断提供参考。

马娜, 赵美华, 李林静, 李展, 周力为, 冯百岁. 肠道碱性磷酸酶对结肠炎小鼠Muc2、Stat4及P-Stat4表达的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(5): 678-685 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/678.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i5.678>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是反复发作的慢性非特异性肠炎, 临床分型为溃疡性结肠炎和克罗恩病。近年来在我国发病率也明显升高, 成为消化系统的常见病<sup>[1]</sup>。但目前对炎症性肠病的治疗缺乏特异的针对性的治疗, 因此对该疾病的发病机制的研究十分

## ■ 相关报道

有报道表明肠道特异性碱性磷酸酶可以抑制肠上皮细胞核因子- $\kappa$ B的磷酸化, 而该信号通路可以调控多种炎症性细胞因子的转录和表达。

### ■ 创新亮点

本文将肠道特异性碱性磷酸酶(intestine alkaline phosphatase, IAP)对结肠炎小鼠的作用进行分析, 补充IAP有望成为IBD治疗的新方法, 且IAP的检测可能为临床IBD的诊断提供参考. 此外, 还发现其对DC细胞Stat4磷酸化的抑制作用.

必要. 虽然病因尚不明确, 但是由肠道共生菌产物如LPS导致的失调的黏膜免疫反应参与了IBD的发病<sup>[2]</sup>. 研究<sup>[3,4]</sup>表明, Muc2是肠道黏液的主要成份, 能够保护肠道黏膜免于细菌的侵袭和肠液的腐蚀, 而IBD患者肠道碱性磷酸酶(intestinal alkaline phosphatase, IAP)和Muc2的表达减少. Stat4是参与机体Th1/Th2分化的核因子, 可以调控下游的细胞因子如白介素(interleukin, IL)-12等基因的转录<sup>[5]</sup>. 我们观察了IAP对IBD小鼠Muc2和Stat4磷酸化的影响, 探讨IBD的发病机制及IAP的作用.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** ♂ Balb/C小鼠45只, 6-8 wk(河南省实验动物中心, 合格证号No. 41003100002469). IAP(Sigma-Aldrich, Lot: 071P7640)和TNBS(Sigma-Aldrich, Lot: SLBK1620V), Rb pAb to Muc2(Abcam, Lot: GR115545-3), Stat4抗体(Santa Cruz, Lot: H2014)和P-Stat4抗体(Santa Cruz, Lot: H1914), phosphatase inhibitor cocktail 2(Sigma-Aldrich, Lot: 054M4014V), LPS(Sigma-Aldrich, Lot: 081M4035), 羊抗兔二抗(abgent, Lot: G2612-MH93D).

### 1.2 方法

**1.2.1 鼠实验分组与标本收集:** 将45只小鼠随机分为对照组、TNBS模型组和IAP治疗组. 对照组: 第1天用100  $\mu$ L生理盐水灌肠, 第2-7天用300  $\mu$ L生理盐水灌胃. 模型组: 第1天用2.5 mg TNBS加500 mL/L乙醇共100  $\mu$ L灌肠, 第2-7天用300  $\mu$ L生理盐水灌胃. 治疗组: 除第1天用TNBS灌肠外, 第2-7天用处理好的IAP溶液(200 IU/d)灌胃. 参照文献[3]的方法, 将IAP提前溶解于含有10 mmol/L Tris-HCl(pH 8.0), 1 mmol/L MgCl<sub>2</sub>和0.1 mmol/L ZnCl<sub>2</sub>的50%甘油中, 并于用前漩涡混匀.

**1.2.2 HE染色:** 距肛门约5 cm处取结肠标本, 4%多聚甲醛固定后常规石蜡包埋, 作连续4  $\mu$ m切片. 所有标本经脱蜡, 水化后, 伊红染色, 盐酸酒精分化, 苏木素染色, 二甲苯浸泡, 封片. 对组织进行组织学评分. 0分: 无炎症证据; 1分: 低度炎症, 伴随少量炎性细胞浸润; 2分: 中度炎症, 伴随大量炎细胞浸润; 3分: 高度炎症伴随血管密度增加和肠壁水肿增厚; 4分: 重度炎症伴随突破黏膜层的炎细胞浸润和杯状细胞的缺失.

**1.2.3 免疫组织化学染色法:** 所有标本经脱蜡, 水化后, 3%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>灭活内源性过氧化物酶, 枸橼酸盐高压修复, 3%BSA封闭45 min, 一抗(稀释100倍)4  $^{\circ}$ C过夜, PBS代替一抗作阴性对照, 二抗(稀释1000倍)37  $^{\circ}$ C下孵育0.5 h, DAB显色2 min, 苏木素复染、脱水、透明、封片后在显微镜下观察, 结果判断以细胞胞浆呈淡黄色、棕黄色到棕褐色的颗粒为阳性细胞. 判定标准按照许良中等<sup>[6]</sup>的方法. 每个视野100个细胞, 综合阳性染色的强度及数量, 无阳性细胞为0分, 阳性细胞 $\leq$ 25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分,  $>$ 75%为4分. 着色强度无色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 着色强度积分与数量积分相加: 0分为(-), 2-3分为( $\pm$ ), 4-5分为(+), 6-7分为(++), 其中(+)(++)均为阳性.

**1.2.4 DC2.4细胞实验分组和蛋白质免疫印迹试验:** 用2、20、100 IU/mL的IAP处理DC2.4细胞24 h后, 加LPS刺激4 h, 冰上裂解30 min, 4  $^{\circ}$ C 14000 r/min离心20 min, 取上清, 用BCA试剂盒测浓度. 每孔上样40  $\mu$ g蛋白, 10%的SDS-PAGE电泳, 转膜, 5%BSA室温摇床封闭1 h, 一抗(稀释400倍)4  $^{\circ}$ C过夜, 二抗(稀释4000倍)室温2 h. ECL显色成像. 用ImageJ对结果进行灰度分析, 得出绝对灰度值后, 除以各组内参的灰度值得到相对灰度值. 对各相对灰度值进行统计分析.

**统计学处理** 采用Prism6.0v(GraphPad)处理数据, 组织中Muc2、Stat4和P-Stat4阳性率的比较采用 $\chi^2$ 检验, 结肠组织学评分和细胞中Stat4和P-Stat4的比较采用两组间的 $t$ 检验. 检验水准 $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 各组小鼠结肠炎的比较** 对照组的体重仅在灌肠后1 d内有所下降, 之后持续稳定增加; 无血便和腹泻, 临床评分低; 镜下可见结肠黏膜完整, 腺体排列整齐, 无充血和白细胞浸润, 无组织水肿增厚. 模型组的体重在灌肠后下降明显, 第5天后有缓慢回升; 小鼠有不同程度的血便和腹泻; 镜下可见结肠黏膜有不同程度的充血和小的出血溃烂点, 白细胞浸润明显增多, 浸润处腺体结构不清甚至消失, 炎症局限在黏膜层, 白细胞浸润百分比增高, 组织学评分高于对照组(3.13分 $\pm$ 0.17分 vs 1.40分 $\pm$ 0.13

表 1 各组小鼠结肠炎症评分及上皮中Muc2、Stat4和P-Stat4阳性表达的比较 (n = 12)

分组	炎症评分(分)	结肠上皮阳性表达n(%)		
		Muc2	Stat4	P-Stat4
对照组	1.40 ± 0.13	14(93.3)	3(20.0)	1(6.7)
模型组	3.13 ± 0.17 <sup>a</sup>	2(13.3) <sup>a</sup>	10(66.7) <sup>a</sup>	9(60.0) <sup>a</sup>
治疗组	2.07 ± 0.12 <sup>c</sup>	9(60.0) <sup>c</sup>	5(33.3)	2(13.3) <sup>c</sup>
F值		19.62	7.22	12.95
P值		<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组, <sup>c</sup>P<0.05 vs 模型组.

表 2 DC2.4细胞中Stat4和P-Stat4表达的相对灰度值比较

IAP(IU/mL)	Stat4相对灰度值	P-Stat4相对灰度值
0	1.17 ± 0.14	1.04 ± 0.03
2	1.15 ± 0.13	1.58 ± 0.16
20	0.73 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.88 ± 0.03 <sup>a</sup>
100	0.25 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.80 ± 0.06 <sup>a</sup>
F值	17.35	16.73
P值	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>P<0.05 vs 0 IU/mL IAP组. IAP: 肠道碱性磷酸酶.

分)( $t = 8.22, P < 0.05$ ). 干预组的体质量在灌肠后小幅度降低, 于第4天开始回升; 小鼠有不同程度粪便隐血和软便; 镜下可见组织黏膜相对完整, 白细胞浸润降低, 组织学评分低于模型组( $2.07 \pm 0.12$ 分 vs  $3.13 \pm 0.17$ 分)( $t = 5.25, P < 0.05$ )(图1, 表1).

2.2 各组小鼠结肠Muc2、Stat4和P-Stat4表达 Muc2染色定位于结肠黏膜层的杯状细胞的胞浆, 尤其是核周, 呈棕黄色到棕褐色. 对照组多为阳性到强阳性, 模型组多为弱阳性, 治疗组多为阳性. Stat4和P-Stat4的染色定位于结肠黏膜层细胞的胞浆和细胞核, 呈棕黄色到棕褐色. 对照组多为弱阳性, 模型组多为阳性到强阳性, 治疗组多为弱阳性. 在小鼠结肠上皮中, Muc2染色阳性率在3组间有差异( $\chi^2 = 19.62, P < 0.05$ ); 模型组低于对照组(13.33% vs 93.33%)( $\chi^2 = 19.29, P < 0.05$ ); 治疗组高于模型组(60.00% vs 13.33%)( $\chi^2 = 7.033, P < 0.05$ ). Stat4染色阳性率在3组间有差异( $\chi^2 = 7.22, P < 0.05$ ); 模型组高于对照组(66.67% vs 20.00%)( $\chi^2 = 6.652, P < 0.05$ ); 治疗组和模型组(50.00% vs 66.67%)之间的差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.333, P > 0.05$ ). P-Stat4染色阳性

率在3组间有差异( $\chi^2 = 12.95, P < 0.05$ ); 模型组高于对照组(60.00% vs 6.67%)( $\chi^2 = 9.6, P < 0.05$ ); 治疗组低于模型组(13.33% vs 60.00%)( $\chi^2 = 7.033, P < 0.05$ )(表1, 图2).

2.3 IAP对DC2.4细胞表达Stat4和P-Stat4的影响 用2、20、100 IU/mL的IAP处理DC2.4细胞24 h后, 加LPS刺激4 h. 冰上裂解提取蛋白后检测不同浓度的IAP对LPS刺激的树突状细胞Stat4和P-Stat4的影响. 从蛋白免疫印迹结果来看, 内参条带均一, LPS可以诱导DC2.4细胞Stat4和P-Stat4表达, 而20、100 IU/mL的IAP处理后, 表达的Stat4和P-Stat4降低. 经过相对灰度分析后, 数据表明20、100 IU/mL的IAP均可抑制LPS可以诱导DC2.4细胞Stat4和P-Stat4表达( $P < 0.05$ )(表2, 图3).

### 3 讨论

炎症性肠病是一组慢性非特异性的肠道炎症, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病. 溃疡性结肠炎主要累及结肠, 而克罗恩病则可累及从口腔到肛门整个消化道<sup>[7]</sup>. 患者多有血便、腹痛等症状, 且症状从轻到重不等. 由于该病易反复, 严重影响患者的生活, 且正规治疗费用不低又需长疗程反复用药, 给患者带来了经济负担, 近年来我国的发病率也逐年上升<sup>[1]</sup>. 然而, 目前该病具体发病机制不明, 缺乏特异的治疗. 多数学者认为遗传、环境、心理和免疫因素参与了炎症性肠病的发病, 其中肠道黏膜屏障的破坏是发病的基础<sup>[8]</sup>. 肠道黏膜屏障功能的损伤可能会引起肠道内病原体及其产物的过量吸收而激活免疫细胞启动异常免疫反应, 释放促炎细胞因子加剧黏膜屏障破坏, 这被认为是IBD的发病机制之一<sup>[9]</sup>. 然而, 肠道黏膜屏障功能失调的发生机制尚未完全阐明, 在修复肠屏

### ■名词解释

IAP: 是肠道特有的碱性磷酸酶, 分泌在肠腔和组织液中可以灭活肠道有害菌的磷酸基, 起到减毒作用.



### 同行评价

本文有一定的科学意义, 观点新颖, 对临床有一定的指导作用.

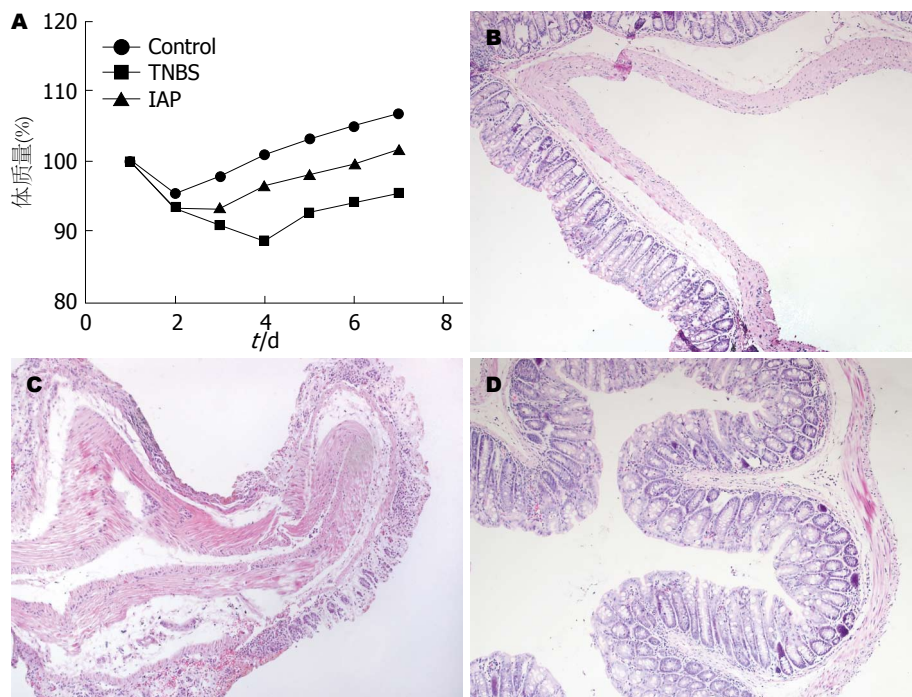


图1 各组结肠炎症的比较. A: 各组小鼠的体重质量相对于第1天体质量的变化百分比; B: 对照组的结肠上皮完整, 无炎细胞浸润(HE × 100); C: 模型组结肠上皮排列紊乱, 有大量炎细胞浸润, 且有小的破损(HE × 100); D: 治疗组结肠上皮相对完整, 炎细胞浸润较少(HE × 100). TNBS: 2,4,6-三硝基苯磺酸; IAP: 肠道碱性磷酸酶.

障损伤方面, 更没有找到满意的方法.

上皮细胞表面覆盖的黏液层在黏膜屏障功能中发挥了关键的作用<sup>[10]</sup>. 这些黏液主要由肠道杯状细胞分泌的黏蛋白组成, 其中Muc2是结肠黏液层的主要成分<sup>[11]</sup>. 多项研究检测了溃炎性结肠炎患者Muc2表达情况, 活动期UC患者的Muc2的生物合成与正常人相比下降可达40%<sup>[12-14]</sup>. 有研究<sup>[4,15,16]</sup>表明, *Muc2*基因敲除小鼠可自发形成结肠炎, 且Jak/Stat信号通路的基因高度上调, 与结肠炎症呈显著相关性. 这是Muc2参与结肠炎发病的有力证据. 研究<sup>[17]</sup>发现其碳氢结构是细菌黏附受体的类似物, 其位点可与肠上皮细胞上的结合位点竞争, 以阻止细菌与肠上皮细胞结合, 使细菌留在黏液层, 利于肠蠕动时被清除. 最近研究<sup>[18]</sup>发现Muc2的减少, 使细菌更容易侵袭肠上皮, 引起黏膜固有层炎症细胞的聚集和肠道的炎症反应. 此外, Muc2和多糖通过组装Galectin 3-Dectin 1-FcγR II B受体复合物, 增强DC的抗炎能力, 促进肠道免疫耐受<sup>[19]</sup>. 这些都论证了Muc2对结肠炎的多重保护作用.

肠道特异性的碱性磷酸酶(intestinal alkaline phosphatase, IAP)是肠组织中特异表达的碱性磷酸酶. IAP在肠黏膜屏障的维护中

具有重要作用, 包括调节十二指肠表面pH值, 解除LPS和游离核苷酸的毒性, 抑制肠道炎症反应, 调节肠道菌群等<sup>[20-26]</sup>. IBD患者的结肠中IAP表达减少<sup>[27]</sup>. IAP可以去掉细菌及其产物的磷酸基, 使病原微生物的毒性减低甚至丧失, 从而起到为肠道减毒的作用<sup>[28,29]</sup>. IAP还可抑制由LPS刺激的巨噬细胞和肠上皮细胞COLO205的炎性细胞因子的分泌, 且通过灌胃补充IAP可改善小鼠的结肠炎症, 这可能与抑制核因子-κB通路的磷酸化有关<sup>[3,30]</sup>.

因此, 本实验拟通过对IAP治疗结肠炎模型小鼠的研究来验证补充IAP对Muc2表达的调节与机制以及在IBD的发病中的作用. 本实验采用TNBS诱导的结肠炎模型, 这是公认的广泛应用于IBD研究的模型. 该模型用TNBS和乙醇灌肠, 乙醇侵蚀肠道黏膜屏障后, TNBS结合肠道组织蛋白成为完全抗原, 激发肠黏膜的免疫炎症反应, 从而诱导出实验性的结肠炎<sup>[31]</sup>. 参照Lee等<sup>[3]</sup>的方法, 将IAP提前溶解于含有10 mmol/L Tris-HCl(pH 8.0), 1 mmol/L MgCl<sub>2</sub>和0.1 mmol/L ZnCl<sub>2</sub>的50%甘油中, 充分震荡混匀, 这样可以给IAP提供发挥作用所必需的辅基, 小分子甘油的包裹可以减少IAP在胃肠道中被各种蛋白酶分解, 有效运输到结肠发挥作用. 研



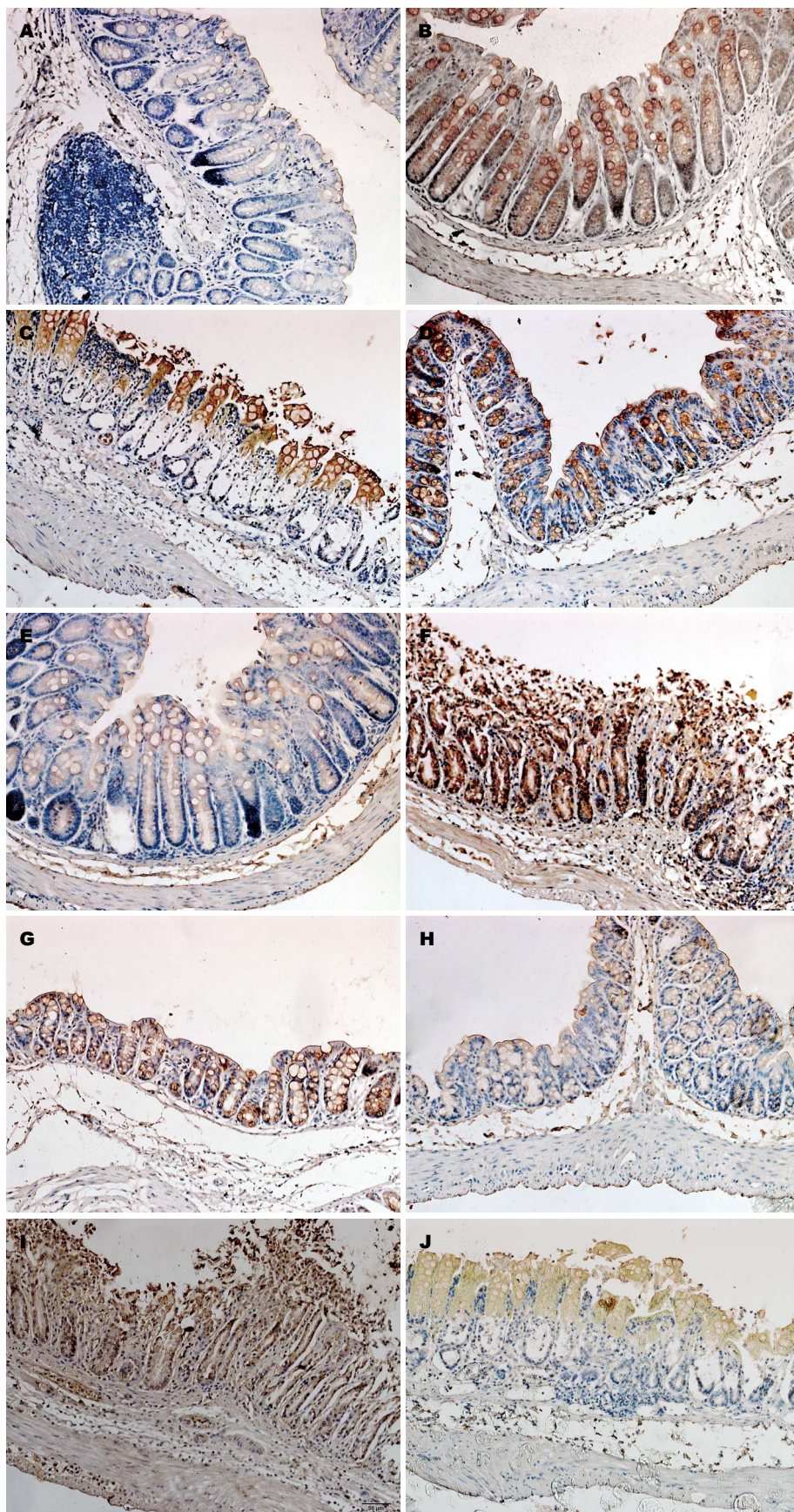


图 2 各组小鼠结肠上皮中Muc2、Stat4和P-Stat4表达的比较(IHC × 200). A: 阴性对照; B: Muc2在对照组中高表达; C: Muc2在模型组中低表达; D: Muc2在治疗组中高表达; E: Stat4在对照组中低表达; F: Stat4在模型组中高表达; G: Stat4在治疗组中低表达; H: P-Stat4在对照组中低表达; I: P-Stat4在模型组中高表达; J: P-Stat4在治疗组中低表达.



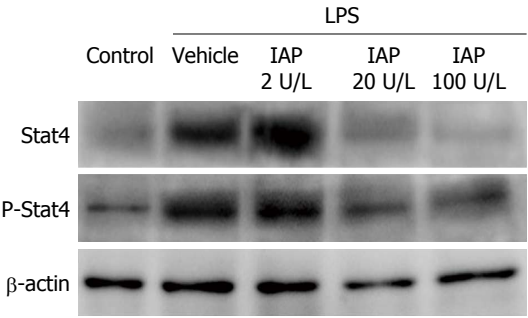


图 3 DC2.4细胞中Stat4和P-Stat4表达的比较. LPS可以诱导DC2.4细胞Stat4和P-Stat4表达, 而20、100 IU/mL浓度的IAP均可抑制这一现象. IAP: 肠道碱性磷酸酶.

究结果表明, 在TNBS诱导出的结肠炎小鼠的肠黏膜中Muc2表达减少, 黏膜炎症明显; 给予IAP灌胃后, Muc2的表达增多, 而P-Stat4表达减少, 缓解了TNBS诱导的结肠炎. Stat4通路是近年来研究较热门的一条细胞因子调控通路, 他的激活可以增加DC细胞IL-12的分泌, 促进Th1的分化, 使机体Th1/Th2失衡, 导致结肠炎的发生<sup>[5]</sup>. Stat4通路的激活方式主要是对蛋白的结构修饰, 如磷酸化、乙酰化等, 而磷酸化是最常见的Stat4通路的活化机制<sup>[16]</sup>. 在IAP对DC2.4细胞表达Stat4的影响的结果中可以看到, 在LPS模拟的炎症刺激条件下, Stat4和磷酸化Stat4的表达都上升, 而加入IAP后Stat4和磷酸化Stat4的表达都下降. Stat4和磷酸化Stat4变化的一致性说明IAP不仅可以抑制Stat4的磷酸化, 还可以抑制总的Stat4的表达. 结肠切片的免疫组织化学结果显示IAP除了使结肠Muc2的表达增加外, 还可以抑制结肠P-Stat4的表达. 这些都说明了IAP抑制Stat4磷酸化, 上调Muc2表达, 缓解结肠炎, 进一步表明Stat4的促炎作用与Muc2的保护作用. 总之, Muc2与IBD发病有关, 而IAP可抑制Stat4的磷酸化和上调Muc2表达, 缓解结肠炎. 因此, 补充IAP有望成为IBD治疗的新方法, 且IAP的检测可能为临床IBD的诊断提供参考.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见. 中华内科杂志 2012; 51: 818

2 Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 3-10 [PMID: 23774107 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.004]

3 Lee C, Chun J, Hwang SW, Kang SJ, Im JP, Kim

JS. The effect of intestinal alkaline phosphatase on intestinal epithelial cells, macrophages and chronic colitis in mice. *Life Sci* 2014; 100: 118-124 [PMID: 24548630 DOI: 10.1016/j.lfs.2014.02.003]

4 Wenzel UA, Magnusson MK, Rydström A, Jonstrand C, Hengst J, Johansson ME, Velcich A, Öhman L, Strid H, Sjövall H, Hansson GC, Wick MJ. Spontaneous colitis in Muc2-deficient mice reflects clinical and cellular features of active ulcerative colitis. *PLoS One* 2014; 9: e100217 [PMID: 24945909 DOI: 10.1371/journal.pone.0100217]

5 Thierfelder WE, van Deursen JM, Yamamoto K, Tripp RA, Sarawar SR, Carson RT, Sangster MY, Vignali DA, Doherty PC, Grosveld GC, Ihle JN. Requirement for Stat4 in interleukin-12-mediated responses of natural killer and T cells. *Nature* 1996; 382: 171-174 [PMID: 8700208 DOI: 10.1038/382171a0]

6 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准. *中国癌症杂志* 1996; 6: 229-231

7 Ko JK, Auyeung KK. Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1082-1096 [PMID: 23782147]

8 Gómez-Gómez GJ, Masedo Á, Yela C, Martínez-Montiel Mdel P, Casís B. Current stage in inflammatory bowel disease: What is next? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11282-11303 [PMID: 26525013 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11282]

9 Merga Y, Campbell BJ, Rhodes JM. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy. *Dig Dis* 2014; 32: 475-483 [PMID: 24969297 DOI: 10.1159/000358156]

10 Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers* 2015; 3: e982426 [PMID: 25838985 DOI: 10.4161/21688370.2014.982426]

11 Boltin D, Perets TT, Vilkin A, Niv Y. Mucin function in inflammatory bowel disease: an update. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 106-111 [PMID: 23164684 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182688e73]

12 Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut* 1999; 44: 387-393 [PMID: 10026326]

13 Tytgat KM, van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Quantitative analysis of MUC2 synthesis in ulcerative colitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224: 397-405 [PMID: 8702401 DOI: 10.1006/bbrc.1996.1039]

14 Hanski C, Born M, Foss HD, Marowski B, Mansmann U, Arastéh K, Bachler B, Papenfuss M, Niedobitek F. Defective post-transcriptional processing of MUC2 mucin in ulcerative colitis and in Crohn's disease increases detectability of the MUC2 protein core. *J Pathol* 1999; 188: 304-311 [PMID: 10419600 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199907)188:3<304::AID-PATH375>3.0.CO;2-A]

15 Lu P, Burger-van Paassen N, van der Sluis M, Witte-Bouma J, Kerckaert JP, van Goudoever JB, Van Seuning I, Renes IB. Colonic gene expression patterns of mucin Muc2 knockout mice reveal various phases in colitis development. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2047-2057 [PMID: 21910166 DOI: 10.1002/ibd.21592]

- 16 Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. *JAKSTAT* 2013; 2: e25530 [PMID: 24416649 DOI: 10.4161/jkst.25530]
- 17 Ouwerkerk JP, de Vos WM, Belzer C. Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 25-38 [PMID: 23768550 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.001]
- 18 Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, Ghishan FK, Carvalho FA, Gewirtz AT, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 281-291 [PMID: 23426893 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303207]
- 19 Shan M, Gentile M, Yeiser JR, Walland AC, Bornstein VU, Chen K, He B, Cassis L, Bigas A, Cols M, Comerma L, Huang B, Blander JM, Xiong H, Mayer L, Berin C, Augenlicht LH, Velcich A, Cerutti A. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science* 2013; 342: 447-453 [PMID: 24072822 DOI: 10.1126/science.1237910]
- 20 Malo MS, Alam SN, Mostafa G, Zeller SJ, Johnson PV, Mohammad N, Chen KT, Moss AK, Ramasamy S, Faruqui A, Hodin S, Malo PS, Ebrahimi F, Biswas B, Narisawa S, Millán JL, Warren HS, Kaplan JB, Kitts CL, Hohmann EL, Hodin RA. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut* 2010; 59: 1476-1484 [PMID: 20947883 DOI: 10.1136/gut.2010.211706]
- 21 Vaishnava S, Hooper LV. Alkaline phosphatase: keeping the peace at the gut epithelial surface. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 365-367 [PMID: 18078687 DOI: 10.1016/j.chom.2007.11.004]
- 22 Bates JM, Akerlund J, Mittge E, Guillemin K. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 371-382 [PMID: 18078689 DOI: 10.1016/j.chom.2007.10.010]
- 23 Hamarneh SR, Mohamed MM, Economopoulos KP, Morrison SA, Phupitakphol T, Tantillo TJ, Gul SS, Gharedaghi MH, Tao Q, Kaliannan K, Narisawa S, Millán JL, van der Wilden GM, Fagenholz PJ, Malo MS, Hodin RA. A novel approach to maintain gut mucosal integrity using an oral enzyme supplement. *Ann Surg* 2014; 260: 706-714; discussion 714-715 [PMID: 25203888 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000916]
- 24 Goldberg RF, Austen WG, Zhang X, Munene G, Mostafa G, Biswas S, McCormack M, Eberlin KR, Nguyen JT, Tatlidede HS, Warren HS, Narisawa S, Millán JL, Hodin RA. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 3551-3556 [PMID: 18292227 DOI: 10.1073/pnas.0712140105]
- 25 Bentala H, Verweij WR, Huizinga-Van der Vlag A, van Loenen-Weemaes AM, Meijer DK, Poelstra K. Removal of phosphate from lipid A as a strategy to detoxify lipopolysaccharide. *Shock* 2002; 18: 561-566 [PMID: 12462566]
- 26 Akiba Y, Mizumori M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD. Duodenal brush border intestinal alkaline phosphatase activity affects bicarbonate secretion in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1223-G1233 [PMID: 17916646 DOI: 10.1152/ajpgi.00313.2007]
- 27 Tuin A, Poelstra K, de Jager-Krikken A, Bok L, Raaben W, Velders MP, Dijkstra G. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. *Gut* 2009; 58: 379-387 [PMID: 18852260 DOI: 10.1136/gut.2007.128868]
- 28 Estaki M, DeCoffe D, Gibson DL. Interplay between intestinal alkaline phosphatase, diet, gut microbes and immunity. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15650-15656 [PMID: 25400448 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15650]
- 29 Molnár K, Vannay A, Szebeni B, Bánki NF, Sziksz E, Cseh A, Gyórfy H, Lakatos PL, Papp M, Arató A, Veres G. Intestinal alkaline phosphatase in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3254-3259 [PMID: 22783049 DOI: 10.3748/wjg.v18.i25.3254]
- 30 Rentea RM, Liedel JL, Fredrich K, Pritchard K, Oldham KT, Simpson PM, Gourlay DM. Enteral intestinal alkaline phosphatase administration in newborns decreases iNOS expression in a neonatal necrotizing enterocolitis rat model. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 124-128 [PMID: 23331804 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.026]
- 31 Scheiffele F, Fuss IJ. Induction of TNBS colitis in mice. *Curr Protoc Immunol* 2002; Chapter 15: Unit 15.19 [PMID: 18432874 DOI: 10.1002/0471142735.im1519s49]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

