

胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略: 细胞因子联合基因治疗

哈小琴

哈小琴, 兰州军区兰州总医院检验中心 甘肃省兰州市 730050

哈小琴, 主任医师, 主要从事检验医学, 专于基因治疗研究.

作者贡献分布: 哈小琴独立完成此论文.

通讯作者: 哈小琴, 主任医师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 兰州军区兰州总医院检验中心.

haxq@yahoo.com

电话: 0931-8994525

传真: 0931-8994525

收稿日期: 2016-08-04

修回日期: 2016-09-02

接受日期: 2016-09-05

在线出版日期: 2017-02-28

Cytokine gene therapy for treatment of ischemia and hypoxia stress induced gastrointestinal injury

Xiao-Qin Ha

Xiao-Qin Ha, Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Xiao-Qin Ha, Chief Physician, Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, 333 Binhe South Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. haxq@yahoo.com

Received: 2016-08-04

Revised: 2016-09-02

Accepted: 2016-09-05

Published online: 2017-02-28

Abstract

Stress induced gastrointestinal ischemia

and hypoxia injury is a common digestive system condition caused *via* complicated mechanisms. Although clinical treatments are diverse, their efficacy is still not satisfactory. Recently, many cytokines have been shown to be related to gastrointestinal ischemia and anoxia, such as hepatocyte growth factor, hypoxia inducible factor, and keratinocyte growth factor. The number of studies on cytokines for the treatment of gastrointestinal diseases is increasing. We have constructed a eukaryotic expression vector carrying cytokine genes to transfer cytokine genes to the local damage tissue to achieve the therapeutic purpose. Cytokine gene therapy may be a safe and effective new strategy for repairing gastrointestinal ischemia and hypoxia stress injury, which will offer a new tool for the mechanism research and treatment of hypoxic ischemic disease.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal; Stress injury; Cytokine; Gene therapy

Ha XQ. Cytokine gene therapy for treatment of ischemia and hypoxia stress induced gastrointestinal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 479-483 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/479.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.479>

摘要

应激引发的胃肠缺血缺氧损伤是一种常见的消化系统疾病, 应激导致胃肠损伤的机制复杂, 临床上治疗手段多样, 但治疗效果并

■背景资料

目前胃肠缺血缺氧损伤的防治手段主要有抗生素、微生态制剂、肠外营养、中药等, 虽有一定治疗效果, 但大多治标不治本, 且因肠黏膜屏障的损伤, 吸收功能大减, 有效的药效浓度很难维持, 使肠黏膜损伤的修复不尽如意. 从新的角度、新的层面研究新型、高效、方便且适用于胃肠应激损伤防治的新技术已成为当今科学亟待解决的问题.

■同行评议者

耿明, 济南军区总医院病理科; 姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化内二科; 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心

研究前沿

细胞因子在胃肠黏膜损伤修复中具有多种促进作用, 现有研究主要关注细胞因子联合应用, 以期增强疗效, 减少不良反应。如何高效、持续地在损伤部位定向输送细胞因子是亟待解决的关键性科学问题。

不理想。随着人们对细胞因子研究的不断深入, 许多与胃肠缺血缺氧损伤关系密切的细胞因子如肝细胞生长因子、低氧诱导因子及角质细胞生长因子等已被大量的研究, 有关细胞因子介入疾病治疗的研究也越来越多, 研究者将细胞因子构建到真核表达载体上制备成基因治疗药物, 通过口服给损伤局部组织中转移细胞因子基因达到治疗目的。细胞因子联合基因治疗可能是一种安全、有效的胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略, 这将会为缺氧缺血性疾病的机制及治疗提供新的观点和方法, 本文将对相关内容展开详细论述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠; 应激损伤; 细胞因子; 基因治疗

核心提要: 多种细胞因子如肝细胞生长因子、缺氧诱导因子、角质生长因子等在胃肠缺血缺氧应激损伤修复中具有重要作用, 但其生产成本高, 体内半衰期短, 应用受限。以减毒沙门氏菌为载体, 将细胞因子基因导入损伤部位, 在局部形成持续表达特定细胞因子的“微生物工厂”, 细胞因子与基因治疗优势互补, 有望为胃肠缺血缺氧应激损伤修复提供安全高效的新策略。

哈小琴. 胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略: 细胞因子联合基因治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 479-483 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/479.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.479>

0 引言

胃肠应激损伤是机体遭受严重创伤、烧伤、低氧、严重感染、失血性休克以及严重心理障碍等应激因素引起的急性胃肠黏膜糜烂、溃疡, 甚至出血和穿孔^[1]。应激反应时全身血流重新分布所致的胃肠黏膜缺血、氧自由基损伤和细胞因子作用是应激性胃肠黏膜病变的三大主要致病原因^[2]。此外, 在严重的应激状态下, 由于胃黏膜能量代谢障碍、酸碱平衡紊乱、黏膜屏障功能破坏以及肠道微生态改变, 最终导致胃肠黏膜糜烂和溃疡, 严重者引起消化道大出血, 危及生命^[3]。目前的防治手段主要有抗生素、微生态制剂、肠外营养、中药等, 虽有一定治疗效果, 但大多治标不治本, 且因肠黏膜屏障的损伤, 吸收功能大减, 有效的药效浓度很难维持, 使肠黏膜损伤的修复不尽如

意。从新的角度、新的层面研究新型、高效、方便且适用于胃肠应激损伤防治的新技术已成为当今科学亟待解决的问题。

1 胃肠缺血缺氧应激损伤的机制

机体在生理情况下胃肠道血流较为丰富, 而在严重烧伤、高原缺氧、寒冷、休克脓毒症等应激情况下, 为保护心、脑等重要脏器, 全身血液重新分布, 应激时交感神经兴奋, 外周小血管收缩, 其中尤以肾脏和胃肠道的血管收缩最为明显, 导致胃肠黏膜严重缺血缺氧。

缺血缺氧可引起胃肠蠕动紊乱、屏障功能减弱及细菌内毒素移位。胃肠黏膜上皮细胞坏死, 对胃肠动力激素存在明显的影响, 并因此而出现胃肠运动缓慢, 胃肠功能紊乱又可加重肠道菌群紊乱, 肠内细菌和毒素经损伤黏膜大量入血引起肠源性感染, 则会促进急性呼吸窘迫综合征和多器官功能障碍的发生。有资料表明, 机体进入应激状况后消化系功能紊乱与胃肠黏膜的病理性损害互为因果, 而加重了应激反应本身的损伤^[4]。

胃肠黏膜缺血、缺氧可直接严重损伤胃肠黏膜结构, 不仅引起肠黏膜绒毛卷曲、倒伏、凝结, 肠上皮细胞肿胀、萎缩、坏死, 导致黏膜屏障功能受损, 同时肠黏膜微血管受损、有氧代谢障碍、糖酵解增加, 导致纤维蛋白及血细胞等大量漏出, 细胞内酸中毒, 从而引起胃肠黏膜屏障损伤^[5]。Koury等^[6]研究发现, 缺血或缺氧均可抑制低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达, 导致对抗胃肠黏膜屏障功能损害的保护减弱。缺氧还可通过减少胃肠黏膜分泌型IgG表达导致黏膜特异性免疫屏障作用减弱, 同时通过促使白细胞表达黏附分子, 导致中性粒细胞活性增强而释放多种蛋白水解酶, 引起胃肠黏膜的损伤。各种缺血缺氧应激因素导致黏膜完整性被破坏, 细菌及毒素入侵引发全身炎症反应。

Holzer等^[7]报告, 高海拔缺氧可明显导致登山队员胃肠黏膜损害, 主要依次表现为胃、十二指肠黏膜病损、急性胃黏膜损害、十二指肠溃疡、胃溃疡。Sugie等^[8]报告, 长期居住在高海拔地区的居民有严重的胃黏膜损伤存在。除缺氧直接引起胃肠黏膜损伤外, 高海拔的特殊环境引起的反应综合征的病理生理过程也可能是导致胃肠黏膜损害的另一原因, 如:

相关报道

减毒沙门氏菌起初作为异源免疫的优良载体, 通常携带的是原核表达载体, 随后发现其可将真核表达质粒释放入宿主细胞中, 表达出真核蛋白, 从而成为核酸疫苗新的接种方式, 也为其作为真核基因转运载体, 应用于基因治疗奠定了基础。相关报道可阅读2001-02《中国人兽共患病杂志》朱冰等的《减毒沙门氏菌-真核质粒的导入载体》一文。

(1)高海拔地区的寒冷、低气压也刺激机体发生应激反应,通过神经、体液机制损伤胃肠黏膜;(2)由于恶心、呕吐、腹泻等消化系统功能紊乱,引起胃肠黏膜保护功能降低;(3)激活全身炎症反应而引起胃肠黏膜损伤。

2 细胞因子在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中的作用

近年来研究表明细胞因子在组织的损伤修复、血管形成、溃疡愈合等方面发挥着重要作用。已有研究^[9]表明,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)在溃疡治疗和控制复发方面均有一定意义,以溃疡病和烧伤为适应证的EGF基因重组制剂国外已有产品上市,是一种有前景的新型黏膜保护剂。研究表明肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF): (1)可促进胃肠上皮细胞增殖,促进胃肠道黏膜损伤愈合。促炎细胞因子可能启动结肠炎黏膜中的HGF基因表达,通过增加HGF的产生,在胃肠炎症黏膜修复中起作用^[10]; (2)HGF有很强的促血管形成效能,局部应用HGF可增加胃肠血液供应,促进损伤黏膜修复^[11]; (3)我们以往的研究已证明HGF可抑制组织修复过程中瘢痕的形成^[12],促进黏膜的高质量修复。

近年我们在低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)和角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)联合应用防治胃肠缺血缺氧方面做了大量的尝试工作,结果较为理想。HIF-1是第一个被确定的氧调节核转录因子^[13]。后来还发现HIF-1是细胞在低氧条件下产生的核蛋白,他与靶基因结合后促进其转录,使机体产生一系列低氧适应反应^[14]。HIF-1主要由2个亚单位组成,120 kDa的 α 亚单位(HIF-1 α)和91/93/94 kDa的 β 亚单位(HIF-1 β),HIF-1 α 可被低氧诱导,常氧下含量极少,半衰期<1 min,通过泛素-蛋白酶体途径降解,由其结构中氧依赖的降解结构域控制其常氧降解;HIF-1 α 既是HIF-1的调节亚基又是活性亚基,HIF-1的生物效应是由HIF-1 α 亚基实现的^[15]。HIF-1 α 被低氧激活后30 min即可检测到,4-8 h达高峰,恢复常氧后活性衰退的半衰期在5 min以内。低氧对HIF-1 α 活性的调节途径是多方面的,主要是低氧时HIF-1 α 蛋白水平增加、入核、二聚化,结合于低氧反应基因的HIF-1结合位点而促进转录,是调节多个低氧反应基因

表达的一个中心调节因子。使缺氧的组织细胞保持一定的氧浓度,并使细胞能耐受低氧状态而存活^[16]。HIF-1 β 属构建型表达,不受低氧诱导。缺氧和炎症是一个相互依存的关系,低氧诱导基因转录主要是帮助组织适应缺氧,抑制缺氧诱导的炎症的发生。事实上,针对缺氧诱导的组织适应可能是一个强大的针对炎症的治疗方法。这可以通过2种不同的策略,一方面,可以直接用提高低氧依赖的药理策略来改变基因转录,例如利用药物来增强HIF的稳定性^[17]。另外,可以把抑制低氧诱导的炎症的低氧诱导基因作为直接目标^[18]。目前有关HIF-1治疗的研究在平原已经开始起步,这将会为缺氧缺血性疾病的机制及治疗提供新的观点和方法。

KGF又称成纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-7,属FGFs家族,主要由间质细胞产生,其受体KGFR主要分布于上皮组织,KGF与KGFR特异性结合从而发挥多种生物学功能^[19]。目前研究表明KGF的生物学作用主要有: (1)组织器官生长发育过程中的作用: KGF与其受体结合通过间质细胞-上皮细胞相互作用参与组织器官形成^[20]; (2)促进细胞增殖与损伤修复: KGF是一强有力的有丝分裂原,能够促进许多器官组织如肺、肝和胃肠及角膜等细胞的增殖^[21]。KGF对皮肤损伤具有重要修复作用,他可以促进上皮细胞增殖,促进真皮和表皮再生和新生血管形成,促进角质化细胞从伤口边缘移行至基质^[22]; (3)对放疗的防护作用: 放疗与化疗是治疗癌症的有效方案,但同时也破坏正常组织而引起一些严重并发症,其中消化系黏膜损伤发生率较高。动物实验表明,给予小鼠KGF预处理可以减轻放疗和化疗诱发的口腔及小肠黏膜的损伤,显著改善小鼠的生存状态,提高其存活率^[23]。

3 基因治疗在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中的优势

直接使用细胞因子蛋白制剂,存在生产成本昂贵,体内半衰期短,有一定不良反应等缺点。所以近年来研究者采用基因治疗的策略,即将在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中有作用的细胞因子构建到一真核表达载体上制备成一种基因治疗制剂,转入损伤局部,将通过给损伤局部组织中同时转移细胞因子基因的基因治疗药物,将局部转染基因的细胞作为一“微型药

创新盘点

本文结合细胞因子与基因治疗在胃肠应激损伤修复的优良特性,提出了单个或多个细胞因子联合基因治疗促进胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略。

应用要点

携带单个或2个细胞因子的减毒沙门氏菌已被成功构建,并在体内外试验证实此类基因治疗制剂具有较好的防治效果,细胞因子联合基因治疗在胃肠缺血缺氧应激损伤修复中具有广阔的应用前景。

名词解释

减毒沙门氏菌: 通过基因工程手段使沙门氏菌失去致病性, 但保留侵袭力, 利用其对肠黏膜组织的强嗜性作为基因转导的载体;
基因治疗: 利用分子生物学方法将特定基因导入机体表达基因产物, 从而对疾病进行治疗的方法。

物工厂”持续一定时间分泌表达细胞因子活性蛋白, 在局部发挥缺氧、缺血状态下损伤的保护作用, 促进胃肠上皮细胞增殖、促进局部血管形成、促进胃肠道黏膜损伤愈合等, 从而达到有效防治高海拔地区军事应激致胃肠损伤的目的。针对胃肠缺血缺氧应激损伤的特点, 可以选用能促进胃肠上皮细胞增殖, 促进胃肠道黏膜损伤愈合作用的HGF、EGF、KGF等细胞因子基因以及在缺氧、缺血状态下对组织的保护作用的HIF-1 α 基因联合应用。但如何将这种携带多个细胞因子基因的真核表达载体运送至胃肠损伤局部又是一个挑战。

近年来研究^[24]发现, 减毒沙门氏菌具有基因传递载体的优势及对肠黏膜组织强嗜性的特性。已经被广泛应用于基因治疗和制备DNA疫苗^[25]。沙门氏菌是消化系致病菌, 其致病抗原是菌体(O)抗原、鞭毛(H)抗原、毒力(Vi)抗原^[26]。研究者通过基因工程方法对其减毒可降低其对宿主的致病性, 但仍保持很好的侵袭能力, 对黏膜组织有强嗜性, 口服后可在肠道黏膜定居。近年来对减毒沙门氏菌遗传背景的研究较为详尽, 易于操作和控制, 利用他作为载体口服表达各种外源抗原已得到广泛的研究并取得良好的免疫效果^[27]。所传递载体携带的基因在宿主体内可高效表达, 而且减毒沙门氏菌介导真核表达载体在人体内传递目的基因的安全性已经得到证实, 日服几十甚至上千LD₅₀的减毒苗都不致死。多年的临床应用表明, 以减毒沙门氏菌为载体在安全性上可以保证。

4 结论

采用基因治疗的方法, 利用细胞因子可促进胃肠上皮细胞增殖, 促进胃肠道黏膜损伤愈合等作用以及HIF-1 α 在缺氧、缺血状态下对组织的保护作用, 结合减毒沙门氏菌作为基因传递载体的优势及对肠黏膜组织强嗜性的特性, 将携带多个细胞因子基因的真核表达载体转入减毒的沙门氏菌中, 制备成一种基因治疗药物。将通过给损伤局部组织中同时转移多个细胞因子基因的真核表达载体, 使局部转染细胞作为一“微型药物工厂”可持续一定时间分泌表达细胞因子活性蛋白, 在局部发挥缺氧、缺血状态下的保护作用, 促进胃肠上皮细胞增殖、促进局部血管形成、促进胃肠道黏膜损伤愈合等, 从而达到有效防治缺氧缺血应激致

胃肠损伤的目的。本实验室利用减毒沙门氏菌可携带真核表达载体有效传递目的基因的特性, 先后构建了携带HIF-1 α 基因的重组减毒沙门氏菌TPH^[28], 携带KGF基因的重组减毒沙门氏菌TPK^[29]和同时携带HIF-1 α 与KGF的减毒沙门氏菌TPHK^[30]。并在体内外试验证实此类基因治疗制剂具有较好的防治效果^[31,32], 细胞因子联合基因治疗可能是一种安全、有效的胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略。

5 参考文献

- Götz E, Göddcke W. Gastrointestinal stress ulcer: still a typical intensive care complication or a vanishing disease?. *Zentralbl Chir* 1994; 119: 188-192 [PMID: 8178586]
- Thaler HW, Dovjak P, Iglseder B, Pinter G, Müller E, Müller W, Pils K, Mikosch P, Gerstorfer I, Zmaritz M, Weissenberger-Leduc M, Gosch M. Stress ulcer prophylaxis, thromboprophylaxis and coagulation management in patients with hip fractures. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 442-447 [PMID: 24002400 DOI: 10.1007/s10354-013-0234-0]
- Ali T, Harty RF. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38: 245-265 [PMID: 19446257 DOI: 10.1016/j.gtc.2009.03.002]
- Kintaka Y, Osaka T, Suzuki Y, Hashiguchi T, Nijima A, Kageyama H, Fumiko T, Shioda S, Inoue S. Effects of gastric vagotomy on visceral cell proliferation induced by ventromedial hypothalamic lesions: role of vagal hyperactivity. *J Mol Neurosci* 2009; 38: 243-249 [PMID: 19455436 DOI: 10.1007/s12031-009-9200-0]
- Vicario M, Guilarte M, Alonso C, Yang P, Martínez C, Ramos L, Lobo B, González A, Guilà M, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. Chronological assessment of mast cell-mediated gut dysfunction and mucosal inflammation in a rat model of chronic psychosocial stress. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 1166-1175 [PMID: 20600818 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.06.002]
- Koury J, Deitch EA, Homma H, Abungu B, Gangurde P, Condon MR, Lu Q, Xu DZ, Feinman R. Persistent HIF-1 α activation in gut ischemia/reperfusion injury: potential role of bacteria and lipopolysaccharide. *Shock* 2004; 22: 270-277 [PMID: 15316398 DOI: 10.1097/01.shk.0000135256.67441.3f]
- Holzer P. Efferent-like roles of afferent neurons in the gut: Blood flow regulation and tissue protection. *Auton Neurosci* 2006; 125: 70-75 [PMID: 16542883 DOI: 10.1016/j.autneu.2006.01.004]
- Sugie T. Periodic breathing at high altitude relation to acclimatization and acute mountain sickness. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33: 1355-1360 [PMID: 8821987]
- Itoh M, Matsuo Y. Gastric ulcer treatment with intravenous human epidermal growth factor: a double-blind controlled clinical study. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9 Suppl 1: S78-S83 [PMID: 7881024 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01307.x]

- 10 Sun JZ, Ha XQ, Zhang LM, Wang HB, Wang HW, Duan HF. Attenuated *Salmonella typhimurium* carrying the hepatocyte growth factor and keratinocyte growth factor genes repairs gastrointestinal mucosal damage caused by chemotherapy. *Med Oncol* 2013; 30: 453 [PMID: 23335069 DOI: 10.1007/s12032-012-0453-z]
- 11 Nasu Y, Ido A, Tanoue S, Hashimoto S, Sasaki F, Kanmura S, Setoyama H, Numata M, Funakawa K, Moriuchi A, Fujita H, Sakiyama T, Uto H, Oketani M, Tsubouchi H. Hepatocyte growth factor stimulates the migration of gastric epithelial cells by altering the subcellular localization of the tight junction protein ZO-1. *J Gastroenterol* 2013; 48: 193-202 [PMID: 22722904 DOI: 10.1007/s00535-012-0615-y]
- 12 Ha X, Li Y, Lao M, Yuan B, Wu CT. Effect of human hepatocyte growth factor on promoting wound healing and preventing scar formation by adenovirus-mediated gene transfer. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1029-1033 [PMID: 12890377]
- 13 Semenza GL, Nejfelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5680-5684 [PMID: 2062846 DOI: 10.1073/pnas.88.13.5680]
- 14 Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem* 1993; 268: 21513-21518 [PMID: 8408001]
- 15 Lee CT, Boss MK, Dewhirst MW. Imaging tumor hypoxia to advance radiation oncology. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21: 313-337 [PMID: 24329000 DOI: 10.1089/ars.2013.5759]
- 16 Tarhonskaya H, Hardy AP, Howe EA, Loik ND, Kramer HB, McCullagh JS, Schofield CJ, Flashman E. Kinetic Investigations of the Role of Factor Inhibiting Hypoxia-inducible Factor (FIH) as an Oxygen Sensor. *J Biol Chem* 2015; 290: 19726-19742 [PMID: 26112411 DOI: 10.1074/jbc.M115.653014]
- 17 Robertson CE, Wright PA, Köblitz L, Bernier NJ. Hypoxia-inducible factor-1 mediates adaptive developmental plasticity of hypoxia tolerance in zebrafish, *Danio rerio*. *Proc Biol Sci* 2014; 281: pii: 20140637 [PMID: 24850928 DOI: 10.1098/rspb.2014.0637]
- 18 Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell* 2010; 40: 294-309 [PMID: 20965423 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.022]
- 19 Li X, Liang L, Zhao P, Uchida K, Baba H, Huang H, Bai W, Bai L, Zhang M. The effects of adenoviral transfection of the keratinocyte growth factor gene on epidermal stem cells: an in vitro study. *Mol Cells* 2013; 36: 316-321 [PMID: 24170090 DOI: 10.1007/s10059-013-0093-y]
- 20 Alpdogan O, Hubbard VM, Smith OM, Patel N, Lu S, Goldberg GL, Gray DH, Feinman J, Kochman AA, Eng JM, Suh D, Muriglan SJ, Boyd RL, van den Brink MR. Keratinocyte growth factor (KGF) is required for postnatal thymic regeneration. *Blood* 2006; 107: 2453-2460 [PMID: 16304055 DOI: 10.1182/blood-2005-07-2831]
- 21 Numanoglu KV, Tatli D, Bektaş S, Er E. Efficacy of keratinocyte growth factor (palifermin) for the treatment of caustic esophageal burns. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1087-1091 [PMID: 25187801 DOI: 10.3892/etm.2014.1851]
- 22 Cai YJ, Wang WS, Liang HY, Sun LH, Teitelbaum DH, Yang H. Keratinocyte growth factor up-regulates Interleukin-7 expression following intestinal ischemia/reperfusion in vitro and in vivo. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 569-580 [PMID: 22949940]
- 23 Danilenko DM, Ring BD, Yanagihara D, Benson W, Wiemann B, Starnes CO, Pierce GF. Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. Normalization of the nu/nu follicular differentiation defect and amelioration of chemotherapy-induced alopecia. *Am J Pathol* 1995; 147: 145-154 [PMID: 7604876]
- 24 Pei Z, Jiang X, Yang Z, Ren X, Gong H, Reeves M, Sheng J, Wang Y, Pan Z, Liu F, Wu J, Lu S. Oral Delivery of a Novel Attenuated *Salmonella* Vaccine Expressing Influenza A Virus Proteins Protects Mice against H5N1 and H1N1 Viral Infection. *PLoS One* 2015; 10: e0129276 [PMID: 26083421 DOI: 10.1371/journal.pone.0129276]
- 25 Nandre RM, Lee D, Lee JH. Cross-protection against *Salmonella Typhimurium* infection conferred by a live attenuated *Salmonella Enteritidis* vaccine. *Can J Vet Res* 2015; 79: 16-21 [PMID: 25673904]
- 26 Jeon BW, Nandre RM, Lee JH. Oral immunization with an attenuated *Salmonella Gallinarum* mutant as a fowl typhoid vaccine with a live adjuvant strain secreting the B subunit of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *BMC Vet Res* 2013; 9: 96 [PMID: 23647814 DOI: 10.1186/1746-6148-9-96]
- 27 Wang Y, Chen J, Tang B, Zhang X, Hua ZC. Systemic administration of attenuated *Salmonella typhimurium* in combination with interleukin-21 for cancer therapy. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 461-465 [PMID: 24649192 DOI: 10.3892/mco.2013.90]
- 28 李戈, 胡永浩, 张尚弟, 杨志华, 哈小琴. 人HIF-1 α 基因重组减毒沙门氏菌载体的构建及稳定性检测. 甘肃农业大学学报 2012; 5: 18-23
- 29 张尚弟, 哈小琴, 胡永浩, 刘春杰, 李戈, 杨志华. 重组人KGF基因减毒沙门氏菌菌株的构建及鉴定. 中国现代医学杂志 2012; 22: 30-35
- 30 哈小琴, 李晓云, 邓芝云, 董菊子, 赵勇, 王鲲, 张媛媛, 张俊, 杨志华. 低氧诱导因子-1 α 和角质细胞生长因子双基因重组减毒沙门氏菌菌株的构建及其在肠上皮细胞中的表达. 解放军医药杂志 2013; 25: 7-15
- 31 Liu CJ, Ha XQ, Jiang JJ, Lv TD, Wu C. Keratinocyte growth factor (KGF) gene therapy mediated by an attenuated form of *Salmonella typhimurium* ameliorates radiation induced pulmonary injury in rats. *J Radiat Res* 2011; 52: 176-184 [PMID: 21436609 DOI: 10.1269/jrr.10148]
- 32 杨志华. TPHPK对应激致大鼠肠黏膜损伤的防护作用初探. 甘肃: 甘肃农业大学, 2012

□ 同行评价

本文详细论述了胃肠缺血缺氧应激损伤的机制以及细胞因子和基因治疗在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中的作用和应用, 提出了细胞因子联合基因治疗可能是一种新的安全有效的胃肠缺血缺氧应激损伤修复的策略。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

