

早期肠内免疫营养对烫伤大鼠Peyer's结Th1/Th2细胞因子的影响

邓志云, 郭光华, 杨毅, 赵晓雷, 崔泉

邓志云, 杨毅, 赵晓雷, 崔泉, 广东省边防武警总队医院一外科 广东省深圳市 518029

郭光华, 南昌大学第一附属医院烧伤中心 江西省南昌市 330006

江西省自然科学基金资助项目, No. 0340078

作者贡献分布: 此课题由邓志云与郭光华设计; 研究过程由邓志云与郭光华完成; 数据分析由邓志云完成; 本论文写作由邓志云完成。

通讯作者: 邓志云, 主治医师, 博士, 518029, 广东省深圳市, 广东省边防武警总队医院一外科. dennis8710@163.com

电话: 0791-8692537

收稿日期: 2010-05-09 修回日期: 2010-06-08

接受日期: 2010-06-22 在线出版日期: 2010-08-08

Effect of early enteral immunonutrition on the secretion of TH1/TH2 cytokines in Peyer's patches of scalded rats

Zhi-Yun Deng, Guang-Hua Guo, Yi Yang, Xiao-Lei Zhao, Quan Cui

Zhi-Yun Deng, Yi Yang, Xiao-Lei Zhao, Quan Cui, Department of General Surgery, Guangdong Frontier Defense Corps Hospital of Armed Police Forces, Shenzhen 518029, Guangdong Province, China

Guang-Hua Guo, Burn Center, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 0340078

Correspondence to: Zhi-Yun Deng, Department of General Surgery, Guangdong Frontier Defense Corps Hospital of Armed Police Forces, Shenzhen 518029, Guangdong Province, China. dennis8710@163.com

Received: 2010-05-09 Revised: 2010-06-08

Accepted: 2010-06-22 Published online: 2010-08-08

Abstract

AIM: To investigate the changes in the secretion of TH1/TH2 cytokines in Peyer's patches of scalded rats after enteral nutrition supplementation.

METHODS: Sixty-four Sprague-Dawley rats were divided into EN group ($n = 32$) and EIN group ($n = 32$). Rats were subjected to a 30% TBSA III degree scald injury. The EN group was given standard enteral nutrition (Nutrison Multi Fibre), while the EIN group was given enteral immunonutrition. Peyer's patches were excised

to isolate lymphocytes to determine the changes in the secretion of TH1/TH2 cytokines.

RESULTS: On day 1 after scalding, the concentrations of IL-2 and IFN- γ released from Peyer's patch lymphocytes were significantly higher in the two experimental groups compared with pre-scald values (19.7 ± 7.3 vs 92.6 ± 21.3 and 97.6 ± 25.4 ; 63.7 ± 27.3 vs 279.4 ± 89.7 and 292.7 ± 97.4 ; all $P < 0.01$). On day 10, the concentrations of IL-2 and IFN- γ released from Peyer's patch lymphocytes were significantly lower in the EIN group than in the EN group (41.6 ± 16.5 vs 55.9 ± 14.4 ; 71.6 ± 26.9 vs 104.3 ± 31.7 ; both $P < 0.01$ or 0.05). The concentrations of IL-4 and IL-10 were significantly higher in the EIN group than in the EN group on days 4, 7 and 10.

CONCLUSION: The expression of Th1 cytokines is up-regulated in Peyer's patches of scalded rats. Enteral immunonutrition supplementation can promote the expression of Th2 cytokines, help correct TH2/TH1 imbalance, and improve mucosal barrier function.

Key Words: Immunonutrition; Scald; Peyer's patch; TH1/TH2 helper lymphocyte; Rat

Deng ZY, Guo GH, Yang Y, Zhao XL, Cui Q. Effect of early enteral immunonutrition on the secretion of TH1/TH2 cytokines in Peyer's patches of scalded rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(22): 2359-2364

摘要

目的: 观察伤大鼠烫伤后不同时间Peyer's淋巴细胞Th1细胞因子IL-2、IFN- γ 及Th2细胞因子IL-4、IL-10产生的变化。

方法: 选取健康SD大鼠随机分为标准肠内营养(EN)组和免疫营养(EIN)组, 制成烫伤动物模型(30%TBSA III度烫伤模型), 伤后早期分别给予标准肠内营养制剂(能全力)和肠内免疫营养制剂, 于伤后1、4、7、10 d取回肠Peyer's结, 分离并体外培养Peyer's结淋巴细胞24 h, 检测Th1/Th2细胞因子分泌的变化。

■背景资料

在烧(创)伤后肠黏膜的缺血缺氧性损害、炎性介质和细胞因子的瀑式释放、高代谢引起营养代谢底物的缺乏等应激性变化可造成肠黏膜免疫屏障的破坏, 细菌和内毒素移位, 继而启动多器官功能障碍综合征(MODS)。

■同行评议者

秦环龙, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院外科

■相关报道

Bosque等发现肠道内毒素增加能引起GALT中IFN- γ 等细胞因子的过度释放,选择性下调细胞顶膜Na⁺运载体的表达和活化,松懈上皮间紧密连接复合体使肠黏膜通透性升高.大量的IFN- γ 产生可诱导吞噬细胞释放前炎症因子,如IL-1、TNF- α 等,这些细胞因子募集白细胞和单核细胞进入黏膜固有层,活化的白细胞和单核细胞在局部的浸润并释放炎症介质,进一步放大了炎症并导致组织损伤.

结果:烧伤后1 d时两组IL-2、IFN- γ 的表达明显上升(19.7 ± 7.3 vs 92.6 ± 21.3 、 97.6 ± 25.4 ; 63.7 ± 27.3 vs 279.4 ± 89.7 、 292.7 ± 97.4 ; 均 $P < 0.01$), EIN组两者分别在10 d及4、7、10 d时明显低于EN组(41.6 ± 16.5 vs 55.9 ± 14.4 ; 96.7 ± 31.2 vs 182.6 ± 52.9 , 73.9 ± 26.5 vs 129.9 ± 48.9 , 71.6 ± 26.9 vs 104.3 ± 31.7 ; $P < 0.01$ 或 0.05); EIN组在4、7、10 d时IL-4、IL-10表达高于EN组(169.3 ± 57.7 vs 94.9 ± 28.6 , 157.6 ± 74.3 vs 65.2 ± 32.4).提示EIN能促进Peyer's结淋巴细胞Th2细胞因子IL-4、IL-10的表达.

结论:烫伤能引起Peyer's结内细胞细胞因子IL-2、IFN- γ 的表达明显上升,肠内免疫营养支持通过促进Th2细胞因子的分泌纠正局部Th2向Th1漂移的免疫偏差,改善局部的体液免疫,有利于肠道免疫屏障的恢复和强化.

关键词: 免疫营养; 烫伤; Peyer's结; 外周血辅助性TH1/TH2淋巴细胞; 大鼠

邓志云, 郭光华, 杨毅, 赵晓雷, 崔泉. 早期肠内免疫营养对烫伤大鼠Peyer's结Th1/Th2细胞因子的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18(22): 2359-2364

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2359.asp>

0 引言

黏膜免疫系统的主要功能是对黏膜表面吸入或食入的大量种类繁杂的抗原进行准确识别和作出迅速正确的反应,对有害抗原或病原体产生高效的体液和细胞免疫,进行有效的免疫排斥或排除(immune exclusion or immune elimination)^[1-3].在烧(创)伤后肠黏膜的缺血缺氧性损害、炎性介质和细胞因子的瀑式释放、高代谢引起营养代谢底物的缺乏等应激性变化可造成肠黏膜免疫屏障的破坏,细菌和内毒素移位,继而启动多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[4].我们于严重烫伤后早期对大鼠实行不同内容的肠内营养补给,观察其对Peyer's结淋巴细胞Th1细胞因子IL-2、IFN- γ 及Th2细胞因子IL-4、IL-10产生的变化的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 成年健康SD大鼠72只,体质量220-250 g,雌雄兼用,由南昌大学医学院医学实验动物科学部提供(动物合格证:医动字021-9602).雌雄分笼,适应性喂养1 wk,自由摄水饮食.主要试剂:大鼠IL-2、IL-4、IFN- γ 、IL-10 ELISA检测

试剂盒购于深圳晶美生物科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 大鼠烫伤模型的制作: SD大鼠随机分为2组,即肠内营养(EN)组和免疫营养(EIN)组,2组所有大鼠均制成烫伤模型,每组32只.另取8只作为伤前对照,制成假烫模型,所得数据作为伤前参考值.大鼠烫伤前禁食12 h,10 g/L戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔麻醉,电推去毛,称其质量后采用南昌大学第一附属医院实验中心自制蒸汽烫伤控制器,设定压力为0.03 mPa,温度108 $^{\circ}\text{C}$,持续8 s,造成总体表面积(TBSA)为30%的III度烫伤.伤后立即腹腔注射平衡液50 mL/kg抗休克.将大鼠放入限制笼内饲养,实验过程中室温保持在25 $^{\circ}\text{C}$ 左右,相对湿度约40%左右,创面外用碘伏消毒,实验室每天紫外线消毒.于伤后1, 4, 7和10 d检测观察指标,在每个时间点每组大鼠均为8只.

1.2.2 营养液的配制与供给: 两组给予同等热量的肠内营养物. EN组给予整蛋白型肠内营养剂能全力(418.2 焦/100 mL); EIN组肠内免疫营养制剂由南昌大学第一附属医院营养室配制(522.75 焦/100 mL),每100 mL添加谷氨酰胺1.30 g、精氨酸0.89 g, $\omega 6 : \omega 3$ 脂肪酸比例为3.45 : 1; 两组在层流台上将各种营养成分混匀后分装,4 $^{\circ}\text{C}$ 保存,用时复温到37 $^{\circ}\text{C}$.伤后4 h开始灌喂营养液,按每天731.5 kJ/kg的标准供给^[5],每天计划量分3-5次喂完,不限饮水.2组治疗疗程均为10 d.

1.2.3 指标检测: (1)Peyer's结细胞的分离: Peyer's结细胞的分离按Janu等^[6]的方法进行,具体操作步骤如下:取大鼠回肠,盐水冲洗肠腔,眼科剪分离Peyer's结置于无菌培养皿中,注射器针头撕碎,50 kU/L I型胶原酶的RPMI 1640 15 mL中37 $^{\circ}\text{C}$ 持续振荡并孵育60 min,在胶原酶消化后,细胞悬液通过200目过滤器过滤收集过滤液, Percoll梯度离心,0.4% 台盼鉴定活细胞数目并计数细胞总数,过滤液1 500 r/min离心10 min,去上清, RPMI 1640洗涤2次. (2)Peyer's结细胞的体外培养: 取洗涤两次的Peyer's结淋巴细胞,悬浮于含有抗生素(青霉素100 kU/L,链霉素100 kU/L)、100 mL/L FBS和植物凝血素(PHA 200 $\mu\text{g/L}$)的RPMI 1640中,调节细胞浓度至 $2 \times 10^6/\text{mL}$, CO_2 孵育箱37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育24 h,离心取上清液酶联免疫吸附测定试剂盒测定细胞因子IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10的浓度.

统计学处理 所有数据均用SPSS10.0统计软件进行分析,用mean \pm SD进行统计描述,同种处

表 1 Peyer's结淋巴细胞体外培养IL-2浓度的变化 (mean \pm SD, ng/L, $n = 8$)

分组	伤前值	伤后时间(d)			
		1	4	7	10
EN组	19.7 \pm 7.3	92.6 \pm 21.3 ^d	74.6 \pm 17.8 ^d	58.7 \pm 18.5 ^d	55.9 \pm 14.4 ^d
EIN组		97.6 \pm 25.4 ^d	81.7 \pm 21.3 ^d	51.6 \pm 17.7 ^d	41.6 \pm 16.5 ^{ad}

^a $P < 0.05$ vs EN组; ^d $P < 0.01$ vs 伤前.

表 2 Peyer's结淋巴细胞体外培养IFN- γ 浓度的变化 (mean \pm SD, ng/L, $n = 8$)

分组	伤前值	伤后时间(d)			
		1	4	7	10
EN组	63.7 \pm 27.3	279.4 \pm 89.7 ^b	182.6 \pm 52.9 ^b	129.9 \pm 48.9 ^b	104.3 \pm 31.7 ^b
EIN组		292.7 \pm 97.4 ^b	96.7 \pm 31.2 ^{ac}	73.9 \pm 26.5 ^d	71.6 \pm 26.9 ^d

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 伤前; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs EN组.

表 3 Peyer's结淋巴细胞体外培养IL-4浓度的变化 (mean \pm SD, ng/L, $n = 8$)

分组	伤前值	伤后时间(d)			
		1	4	7	10
EN组	92.3 \pm 31.7	117.6 \pm 37.4	165.9 \pm 54.2 ^a	103.4 \pm 37.6	94.9 \pm 28.6
EIN组		196.2 \pm 56.4 ^{bc}	289.1 \pm 74.1 ^{bc}	251.3 \pm 69.3 ^{bd}	169.3 \pm 7.7 ^{ac}

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 伤前; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs EN组.

理不同时间组间比较及同一时间内不同处理组间比较均采用单因素方差分析. 统计结果以 P 值表示, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义, $P < 0.01$ 为差异极显著.

2 结果

2.1 伤后情况 各组大鼠伤后烫伤部位即为创面发白, 呈皮革状; 12 h后出现发黑现象. 各时间点烫伤组大鼠处死前活动减少, 精神较差, 毛发松散; 假烫组的所有大鼠全身与脱毛部位基本情况如常, 未见明显改变.

2.2 Peyer's结淋巴细胞体外培养Th1/Th2细胞因子浓度的变化

2.2.1 IL-2表达的变化: 烧伤后各时间点2组与伤前比较均明显升高, 尤其在伤后第1天为明显, 差异有极为显著的意义($P < 0.01$); EIN组10 d时与EN组比较明显降低($P < 0.05$, 表1).

2.2.2 IFN- γ 表达的变化: 烧伤后1 d、4 d 2组IFN- γ 的表达与伤前比较明显升高, 差异有显著的意义($P < 0.01$ 或0.05); EIN组在7 d、10 d时与伤前比较差异无显著性意义(均 $P > 0.05$). 在4 d、

7 d、10 d时EIN组IFN- γ 浓度与EN组比较明显降低($P < 0.01$ 或0.05, 表2).

2.2.3 IL-4表达的变化: 伤后EIN组IL-4表达明显上升, 在各时间点与伤前比较差异均有显著的意义($P < 0.01$ 或0.05); 在4 d时EN组与伤前比较明显升高, 差异有显著的统计学意义($P < 0.05$), 其余时间点两组与伤前比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 在伤后各时间点与EN组比较, EIN组IL-4浓度显著高于前2组($P < 0.01$ 或0.05, 表3).

2.2.4 IL-10表达的变化: IL-10在烧伤后1 d时两组明显升高, 与伤前比较差异有统计学意义(均 $P < 0.01$), EN组逐步下降, 但EN组4 d内均高于伤前; EIN组在实验观察时间内均明显高于伤前(均 $P < 0.01$), 组间比较EIN组在4 d、7 d和10 d时间IL-10的表达均高于EN组(均 $P < 0.01$, 表4).

3 讨论

Peyer's结是肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)的主要成员之一, Peyer's结T淋巴细胞主要为CD4⁺的T淋巴辅助细胞(Th)和CD8⁺的细胞毒性T淋巴细胞(Tc), 两者来自

■应用要点

本实验结果证实了烫伤明显地损害了Peyer's的免疫功能, 导致体液免疫损害, 通过促进Th2细胞因子的分泌而改善局部的体液免疫, 有利于肠道免疫屏障的恢复.

同行评价

本文总体上设计合理,有一定的新颖性和科学性.

表 4 Peyer's结淋巴细胞体外培养IL-10浓度的变化 (mean \pm SD, ng/L, $n = 8$)

分组	伤前值	伤后时间(d)			
		1	4	7	10
EN组	53.7 \pm 37.3	146.4 \pm 79.7 ^b	84.6 \pm 32.9 ^a	81.6 \pm 43.9	65.2 \pm 32.4
EIN组		171.7 \pm 83.4 ^b	219.3 \pm 71.3 ^{bd}	161.9 \pm 86.5 ^{bd}	157.6 \pm 74.3 ^{bd}

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 伤前; ^d $P < 0.01$ vs EN组.

于同一前体Th0细胞. 根据其分泌的细胞因子不同将辅助T淋巴细胞分为Th1和Th2, Th1产生IL-2、IFN- γ 等, Th1细胞促进细胞介导的免疫反应, 占优势的Th1效应导致T淋巴细胞的活化; Th2细胞因子包括IL-4、IL-5、IL-6等, 参与了诱导部位B淋巴细胞增殖、分化, 占优势的Th2效应导致B淋巴细胞的活化和抗体产生的上调^[7-9]. 已经证实SIgA的合成与抗原呈递、淋巴细胞归巢迁移(trafficking)与周围环境中的细胞因子有很大关系^[10,11]. 为了了解细胞因子在肠道免疫中的作用以及不同营养素给予后的变化, 我们对从Peyer's结中分离纯化的淋巴细胞体外培养, 用植物血凝素(phytohemagglutinin phyto lectin, PHA)刺激细胞因子的分泌, 选择IL-2、IFN- γ 作为Th1细胞的标志性因子, 而IL-4、IL-10作为Th2细胞的标志性因子并对其进行分析.

在烧伤后EIN组IL-4、IL-10的水平分别多个时间点明显高于EN组; Kudsk等^[12]报道补充Glu的TPN能促进肠内IL-4、IL-10的产生, 其最终效应是保持肠道IgA的水平. 静止期B淋巴细胞在Peyer's结内进行同种型转换(isotype switch), 形成膜表面抗体IgA⁺的B淋巴细胞, 是形成IgA型浆细胞的关键之一, 以前的体外研究发现TGF- β 在此过程中起重要的作用, 既促使前B淋巴细胞基因表达重排, C α 基因替代CH基因, 从而使B淋巴细胞转型为IgA型B淋巴细胞. 近来的研究证实IL-4的作用远高于TGF- β . 在体内实验中^[13]证实IL-4是调控B淋巴细胞在Peyer's结内分化的主要因子, IL-4^{-/-}小鼠失去合成IgA的功能, 因此IL-4对于IgA的合成十分重要. IL-4还可激活静止期B淋巴细胞, 促使未成熟的B淋巴细胞进行型转换进而形成抗原特异性的IgA⁺ B淋巴细胞, 这些受刺激的淋巴细胞离开淋巴结, 流经淋巴管和肠系膜淋巴结, 进入体循环, 最后回归肠固有层和其他黏膜效应部位; 此时B淋巴细胞在T淋巴细胞, 主要是CD4⁺ T淋巴细胞的作用下, 进行最终的分化. Genton等^[14]发现IL-4的表达与MAdCAM-1的表达相

关. Boyaka等^[15]研究了各种TH2型细胞因子在黏膜免疫中的作用, 发现IL-4、IL-10可协同诱导SIgA⁺ B淋巴细胞分化成为IgA⁺浆细胞, 在给予外源性IL-4后, IgA⁺浆细胞增加. IL-10在维护肠道内环境稳定方面起关键作用^[16,17], Ruiz等^[18]发现IL-10基因敲除的动物不能抑制肠球菌定殖引起肠道的促炎症反应. 在我们以前的研究中已证实免疫营养支持可以改善烫伤后肠道免疫功能^[19-21], 结合本实验结果我们推测提高IL-4、IL-10的表达, 促进Peyer's结B淋巴细胞的成熟与循环可能是免疫营养改善肠道免疫功能的主要机制.

在实验中我们发现伤后早期T淋巴细胞IL-2、IFN- γ 的产生明显上升, 远高于Th2因子升高的幅度. 一方面这有助于增强巨噬细胞和吞噬细胞的吞噬能力和抗原递呈, 但局部Th1因子过度的释放对肠道免疫也有不利的一面. Pérez-Bosque等^[22]发现肠道内毒素增加能引起GALT中IFN- γ 等细胞因子的过度释放, 选择性下调细胞顶膜Na⁺运载体的表达和活化, 松懈上皮间紧密连接复合体使肠黏膜通透性升高^[23,24]. 大量的IFN- γ 产生可诱导吞噬细胞释放前炎症因子, 如IL-1、TNF- α 等, 这些细胞因子募集白细胞和单核细胞进入黏膜固有层. 活化的白细胞和单核细胞在局部的浸润并释放炎症介质, 进一步放大了炎症并导致组织损伤^[25].

在以前的研究中发现IFN- γ 能促进Th2细胞分化为Th1细胞, 影响Th1/Th2比率^[26]; 在本实验中烧伤后Peyer's结细胞分泌IFN- γ 明显上升, 这也证实烧伤后肠道存在Th2向Th1漂移的免疫偏差. 在正常的生理情况下, Th1、Th2两类细胞处于相互抑制、相互转化的平衡状态, 一旦平衡被打破, 机体就会处于Th1优势或Th2优势的漂移状态, 从而出现各种病理反应^[27]. McClave等^[28]报道缺乏Glu的肠内营养可以促进肠道黏膜或免疫细胞释放前炎症因子, 如TNF- α 、IFN- γ 等; 这些细胞因子会加重全身炎症反应, 使这种恶性循环进一步抑制肠道免疫监视作用,

并促进细菌移位。Zhang等^[29]报道饮食增加 ω -3脂肪酸能调节Th1/Th2, 通过抑制Th1因子的表达而增强Th2效应。Matsuda等^[30]发现手术前给予免疫营养能纠正患者的Th1/Th2平衡, 纠正Th2占优势的漂移现象, 从而改善机体的免疫状况。两组实验动物中, EIN组在10 d时IL-2、IFN- γ 低于EN组, 而Th2因子IL-4、IL-10明显升高, 这说明我们的免疫营养制剂可能是通过减少这些前炎症因子的释放, 更好地纠正烧伤后Th2向Th1的漂移, 协调细胞免疫和体液免疫之间的平衡。

总之, 本实验结果证实了烫伤明显地损害了Peyer's的免疫功能, 导致体液免疫损害, 从而使机体对外来抗原的反应与清除作用减弱, 处于易感状态。相对于普通肠内营养制剂, 肠内免疫营养支持能快速有效地促进, 纠正局部Th2向Th1漂移的免疫偏差, 通过促进Th2细胞因子的分泌而改善局部的体液免疫, 有利于肠道免疫屏障的恢复。

4 参考文献

- 1 Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E, Papassotiriou I, Hatzis T. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2005; 21: 799-807
- 2 张家平, 黄跃生, 杨宗城. 烧伤延迟复苏加重肠黏膜屏障功能损害的机制研究. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1329-1332
- 3 Wilson MD, Dziewulski P. Severe gastrointestinal haemorrhage and ischaemic necrosis of the small bowel in a child with 70% full-thickness burns: a case report. *Burns* 2001; 27: 763-766
- 4 Costantini TW, Loomis WH, Putnam JG, Drusinsky D, Deree J, Choi S, Wolf P, Baird A, Eliceiri B, Bansal V, Coimbra R. Burn-induced gut barrier injury is attenuated by phosphodiesterase inhibition: effects on tight junction structural proteins. *Shock* 2009; 31: 416-422
- 5 王凤君, 汪仕良, 赵云, 尤忠义, 王裴. 不同营养支持途径对烧伤大鼠肠黏膜上皮细胞周期的影响. *中华烧伤杂志* 2002; 18: 203-206
- 6 Janu P, Li J, Renegar KB, Kudsk KA. Recovery of gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity after parenteral nutrition. *Ann Surg* 1997; 225: 707-715; discussion 715-717
- 7 Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiol Rev* 1992; 72: 853-879
- 8 乔治, 李荣, 徐迎新, 陈凇, 彭正, 杜晓辉, 田文, 周国民. Th1/Th2及Tc1/Tc2在胃癌患者外周血中的漂移及意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1238-1240
- 9 Farrar JD, Asnagli H, Murphy KM. T helper subset development: roles of instruction, selection, and transcription. *J Clin Invest* 2002; 109: 431-435
- 10 Amin PB, Diebel LN, Liberati DM. T-cell cytokines affect mucosal immunoglobulin A transport. *Am J Surg* 2007; 194: 128-133
- 11 Santiago AF, Fernandes RM, Santos BP, Assis FA, Oliveira RP, Carvalho CR, Faria AM. Role of mesenteric lymph nodes and aging in secretory IgA production in mice. *Cell Immunol* 2008; 253: 5-10
- 12 Kudsk KA, Wu Y, Fukatsu K, Zarza BL, Johnson CD, Wang R, Hanna MK. Glutamine-enriched total parenteral nutrition maintains intestinal interleukin-4 and mucosal immunoglobulin A levels. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 270-274; discussion 274-275
- 13 Vajdy M, Kosco-Vilbois MH, Kopf M, Köhler G, Lycke N. Impaired mucosal immune responses in interleukin 4-targeted mice. *J Exp Med* 1995; 181: 41-53
- 14 Genton L, Kudsk KA, Reese SR, Ikeda S. Enteral feeding preserves gut Th-2 cytokines despite mucosal cellular adhesion molecule-1 blockade. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: 44-47
- 15 Boyaka PN, Marinaro M, Jackson RJ, van Ginkel FW, Cormet-Boyaka E, Kirk KL, Kensil CR, McGhee JR. Oral QS-21 requires early IL-4 help for induction of mucosal and systemic immunity. *J Immunol* 2001; 166: 2283-2290
- 16 Jump RL, Levine AD. Murine Peyer's patches favor development of an IL-10-secreting, regulatory T cell population. *J Immunol* 2002; 168: 6113-6119
- 17 Zhou P, Streutker C, Borojevic R, Wang Y, Croitoru K. IL-10 modulates intestinal damage and epithelial cell apoptosis in T cell-mediated enteropathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G599-G604
- 18 Ruiz PA, Shkoda A, Kim SC, Sartor RB, Haller D. IL-10 gene-deficient mice lack TGF- β /Smad signaling and fail to inhibit proinflammatory gene expression in intestinal epithelial cells after the colonization with colitogenic *Enterococcus faecalis*. *J Immunol* 2005; 174: 2990-2999
- 19 郭光华, 蔡晨, 范骏, 张红艳, 李国辉. 早期肠内免疫营养对烫伤大鼠免疫功能的影响. *中华烧伤杂志* 2007; 23: 257-260
- 20 范骏, 孟庆延, 郭光华, 谢勇, 李悦, 胡复荪, 修一平, 李泰然, 马靛. 早期肠内免疫营养对烫伤小鼠肠道免疫功能的影响. *中华烧伤杂志* 2009; 25: 140-143
- 21 Fan J, Meng Q, Guo G, Xie Y, Li X, Xiu Y, Li T, Ma L. Effects of early enteral nutrition supplemented with arginine on intestinal mucosal immunity in severely burned mice. *Clin Nutr* 2010; 29: 124-130
- 22 Pérez-Bosque A, Pelegrí C, Vicario M, Castell M, Russell L, Campbell JM, Quigley JD 3rd, Polo J, Amat C, Moretó M. Dietary plasma protein affects the immune response of weaned rats challenged with *S. aureus* Superantigen B. *J Nutr* 2004; 134: 2667-2672
- 23 Nusrat A, Turner JR, Madara JL. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli: nutrients, cytokines, and immune cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G851-G857
- 24 Rocha F, Musch MW, Lishanskiy L, Bookstein C, Sugi K, Xie Y, Chang EB. IFN- γ downregulates expression of Na(+)/H(+) exchangers NHE2 and NHE3 in rat intestine and human Caco-2/bbe cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C1224-C1232
- 25 Blumberg RS, Strober W. Prospects for research in inflammatory bowel disease. *JAMA* 2001; 285: 643-647
- 26 Dohi T, Fujihashi K, Kiyono H, Elson CO, McGhee JR. Mice deficient in Th1- and Th2-type cytokines develop distinct forms of hapten-induced colitis.

- Gastroenterology* 2000; 119: 724-733
- 27 Ren Z, Pang G, Clancy R, Li LC, Lee CS, Batey R, Borody T, Dunkley M. Shift of the gastric T-cell response in gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 142-148
- 28 McClave SA, Ritchie CS. Artificial nutrition in pancreatic disease: what lessons have we learned from the literature? *Clin Nutr* 2000; 19: 1-6
- 29 Zhang P, Smith R, Chapkin RS, McMurray DN. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids modulate murine Th1/Th2 balance toward the Th2 pole by suppression of Th1 development. *J Nutr* 2005; 135: 1745-1751
- 30 Matsuda A, Furukawa K, Takasaki H, Suzuki H, Kan H, Tsuruta H, Shinji S, Tajiri T. Preoperative oral immune-enhancing nutritional supplementation corrects TH1/TH2 imbalance in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 507-516

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》(ISSN 1009-3079, CN 14-1260/R)是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章从投稿到刊出4 mo内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)