

罗格列酮对大鼠溃疡性结肠炎肠黏膜NF- κ B, ICAM-1表达的影响

周静平, 邓长生

■背景资料

过氧化物酶体增值物激活受体是一类配体活化的核转录因子, 与相应的配体(ligand)结合后可以调节靶基因的转录。主要有三个亚型: α , β , γ 。其中PPAR γ 与消化道的关系尤为密切。有大量体内体外实验研究表明, PPAR γ 在人和啮齿类动物的结肠上皮细胞中有丰富的表达, 其表达的缺失、减少与炎症性肠病密切相关。PPAR γ 配体可以调节过度放大的炎症级联反应, 其配体有望成为新一代治疗或辅助治疗IBD的药物。

周静平, 邓长生, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

通讯作者: 邓长生, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科
电话: 027-87331114

收稿日期: 2005-10-25 接受日期: 2005-10-31

Effects of rosiglitazone on expression of NF- κ B and ICAM-1 in rats with ulcerative colitis

Jing-Ping Zhou, Chang-Sheng Deng

Jing-Ping Zhou, Chang-Sheng Deng, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Chang-Sheng Deng, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Received: 2005-10-25 Accepted: 2005-10-31

Abstract

AIM: To investigate the effect of rosiglitazone on the expression of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the colon mucosa of rats with ulcerative colitis.

METHODS: The rat colitis model was induced by the combined enema of trinitrobenzene sulphonic acid (TNB) and ethanol. The experimental animals were randomly divided into six groups: normal group, model group, Sulfasalazine (SASP) group (100 mg/kg), and 3 rosiglitazone groups (2, 4, 8 mg/kg). The saline, SASP, and different concentrations of rosiglitazone were administered by gastric irrigation daily, respectively, from 24 h after the establishment of model to the end of experiment. The disease activity index (DAI) and colon mucosa damage index (CMDI) of the rats were observed and evaluated. The activity of myeloperoxidase (MPO) was measured by biochemical method. The expression of NF- κ Bp65 and ICAM-1 protein were detected by immunohistochemistry.

RESULTS: As compared with the normal group, the DAI, CMDI, and the activity of MPO in the colon tissues of the rats in the model group

were significantly increased (2.11 ± 1.29 vs 0.11 ± 0.17 ; 2.67 ± 0.82 vs 0.33 ± 0.52 ; 1.26 ± 0.36 U/g vs 0.27 ± 0.07 U/g; all $P < 0.01$). The expression of NF- κ Bp65 and ICAM-1 in the rat colon mucosa were significantly increased (0.7081 ± 0.0671 vs 0.2293 ± 0.0474 ; 0.4846 ± 0.0366 vs 0.1783 ± 0.0201 , both $P < 0.01$). The DAI, CMDI, and the activity of MPO in the 4 mg/kg and 8 mg/kg rosiglitazone group were significantly decreased (DAI: 1.11 ± 0.50 , 0.61 ± 0.25 vs 2.11 ± 1.29 , $P < 0.05$; CMDI: 1.67 ± 0.52 , 1.17 ± 0.75 vs 2.67 ± 0.82 , $P < 0.05$; 0.82 ± 0.13 , 0.51 ± 0.10 U/g vs 1.26 ± 0.36 U/g, $P < 0.01$) in comparison with those in the model group, and the expression of NF- κ B and ICAM-1 were also decreased (NF- κ B: 0.4544 ± 0.0379 , 0.2577 ± 0.0131 vs 0.7081 ± 0.0671 , $P < 0.01$; ICAM-1: 0.3854 ± 0.0277 , 0.2830 ± 0.0234 vs 0.4846 ± 0.0366 , $P < 0.01$). The expression of NF- κ Bp65 and ICAM-1 in rat colon mucosa was positively correlated ($r = 0.927$, $P < 0.01$), and the expression of ICAM-1 and the activity of MPO was also positively correlated with each other ($r = 0.580$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Rosiglitazone has protective effect against rat ulcerative colitis, and its mechanism may be related with the inhibition of the NF- κ B activation, reduction of the ICAM-1, and decreasing of neutrophil invasion.

Key Words: Ulcerative colitis; Rosiglitazone; Nuclear factor-kappa B; Intercellular adhesion molecule-1

Zhou JP, Deng CS. Effects of rosiglitazone on expression of NF- κ B and ICAM-1 in rats with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(1):104-108

摘要

目的: 探讨罗格列酮对大鼠溃疡性结肠炎肠黏膜核转录因子- κ B(NF- κ B), 细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达的影响。

方法: 应用三硝基苯磺酸(TNB)/乙醇灌肠制备大鼠溃疡性结肠炎模型。实验设正常对照组, 模型对照组, 阳性药物组(柳氮磺吡啶SASP组, 100 mg/kg), 罗格列酮组(2, 4, 8 mg/kg), 每天灌胃给药1次, 给药时间从造模后第

2天开始至实验结束共8 d, 观察大鼠疾病活动指数(DAI)和结肠黏膜损伤指数(CMDI), 生化法检测大鼠结肠组织髓过氧化物酶(MPO)活性, 免疫组化法检测大鼠肠黏膜NF- κ Bp65和ICAM-1蛋白的表达。

结果: 与正常组相比, 模型组DAI、CMDI评分及结肠组织MPO活性明显升高(2.11 ± 1.29 vs 0.11 ± 0.17 , 2.67 ± 0.82 vs 0.33 ± 0.52 , 1.26 ± 0.36 U/g vs 0.27 ± 0.07 U/g, $P < 0.01$), 结肠黏膜NF- κ Bp65及ICAM-1表达明显增强(0.7081 ± 0.0671 vs 0.2293 ± 0.0474 ; 0.4846 ± 0.0366 vs 0.1783 ± 0.0201 , $P < 0.01$)。罗格列酮中、高剂量组DAI, CMDI评分及MPO活性较模型组有明显下降(DAI: 1.11 ± 0.50 , 0.61 ± 0.25 vs 2.11 ± 1.29 , $P < 0.05$; CMDI: 1.67 ± 0.52 , 1.17 ± 0.75 vs 2.67 ± 0.82 , $P < 0.05$; MPO: 0.82 ± 0.13 , 0.51 ± 0.10 U/g vs 1.26 ± 0.36 U/g, $P < 0.01$), NF- κ B及ICAM-1表达也有不同程度降低(NF- κ B: 0.4544 ± 0.0379 , 0.2577 ± 0.0131 vs 0.7081 ± 0.0671 , $P < 0.01$; ICAM-1: 0.3854 ± 0.0277 , 0.2830 ± 0.0234 vs 0.4846 ± 0.0366 , $P < 0.01$)。大鼠结肠黏膜NF- κ B的表达与ICAM-1表达呈正相关($r = 0.927$, $P < 0.01$), ICAM-1的表达与结肠组织MPO活性也呈正相关($r = 0.580$, $P < 0.01$)。

结论: 罗格列酮对大鼠溃疡性结肠炎有保护作用, 其作用机制可能与抑制NF- κ B活化, 减少黏附分子ICAM-1产生以及降低中性粒细胞浸润有关。

关键词: 溃疡性结肠炎; 罗格列酮; 核转录因子- κ B; 细胞间黏附分子-1

周静平, 邓长生. 罗格列酮对大鼠溃疡性结肠炎肠黏膜NF- κ B, ICAM-1表达的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(1):104-108
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/104.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一组慢性非特异肠道炎症疾病, 在我国, UC较CD常见, 且发病率有增高趋势, 该病病程长, 易反复发作。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是一类核转录因子受体, 主要有三个亚型: α , β , γ 。有研究表明^[1], 结肠上皮细胞有大量PPAR γ 表达, 其在维持正常

肠道生理和免疫功能方面发挥作用。噻唑烷酮类(TZD)药是PPAR γ 的合成配体, 包括罗格列酮, 吡格列酮, 曲格列酮等, 已作为新一代治疗糖尿病的药物广泛用于临床。新近研究表明该类药具有抗炎, 调节免疫反应作用, 在一些动物炎症模型中表现良好的抗炎效应^[2-4]。我们在建立三硝基苯磺酸(TNB)大鼠UC基础上, 从罗格列酮对核转录因子- κ B (NF- κ B), 细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达调控的角度, 探讨罗格列酮的抗炎机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 Sprague-Dawley(SD)大鼠36只, δ , 体质量 200 ± 20 g, 购于武汉大学医学院实验动物中心, 室温, 光照周期12 h: 12 h条件饲养。

1.1.2 主要试剂与仪器 TNB购自Sigma公司, 马来酸罗格列酮片(商品名: 文迪雅)葛兰素史克公司出品, 柳氮磺吡啶(SASP)上海三维制药有限公司产品, 兔抗鼠NF- κ Bp65单克隆抗体, ICAM-1兔抗鼠多克隆抗体及SP试剂盒均购自北京中山试剂公司, HPIAS2000型图像分析软件(同济千屏影像工程公司), MPO试剂盒购自南京建成生物研究所, 其它试剂为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 实验模型建立及分组 应用TNB/乙醇方法制备大鼠溃疡性结肠炎模型。实验前禁食24 h, 自由饮水, 10% (v/v)水合氯醛腹腔麻醉(300 mg/kg), 将TNB溶于500 mL/L乙醇至终浓度100 g/L, 取塑料导管一根, 术前石蜡油润滑, 从大鼠肛门中插入深度约8 cm, 缓慢推注TNB/乙醇溶液, 每只大鼠约0.3 mL。实验设正常对照组、模型对照组、阳性药物对照组(SASP组, 100 mg/kg)、罗格列酮组(2, 4, 8 mg/kg)。每组6只, 每天灌胃给药一次, 给药时间从造模后第2天至实验结束共8 d, 模型对照组给予生理盐水灌胃, 每日观察大鼠一般状况及粪便性状, 记录评分, 评分标准采用疾病活动指数(DAI)(表1)。

1.2.2 标本收集 实验结束后, 水合氯醛麻醉大鼠, 将其仰卧固定于手术台, 腹部正中切口, 分离结肠组织(从肛门至盲肠约8 cm), 沿肠系膜纵轴剪开, 冰生理盐水冲洗干净, 肉眼观察大体形态并进行评分, 评分标准采用结肠黏膜损伤指数(CMDI)^[5]。取病变最明显处组织置于40 g/L中性甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋, 连续2 μ m切片, HE染色, 光镜下观察组织学改变, 同时免疫组化

■ 研发前沿

对于噻唑烷(TZD)类药物(如罗格列酮, 曲格列酮等)有调节免疫反应的新特点得到一些学者的认可, 但其具体机制仍有待进一步探索, 目前多数研究集中于该类物质对一些信号转导机制的干扰方面, 如NF- κ B, STAT(signal transducer and activator of transcription, 信号转导及转录激活因子), AP-1(activator protein-1, 激活蛋白-1), 研究比较充分的是对NF- κ B的影响, 他可抑制I κ B的蛋白磷酸化降解, 进而阻止NF- κ B的激活。还有研究提示TZD类药物还可以通过非PPAR的途径来调节免疫反应。

■创新盘点

我们所查阅的文献多以小鼠为实验对象,我们采用了SD大鼠,同样得到了满意的实验效果。结果分析中对ICAM-1表达和MPO(髓过氧化物酶)活性的相关性做了统计学分析,认为黏附分子的表达影响炎症细胞的浸润,从实验的角度上证实了黏附分子对炎症细胞趋化,渗出,浸润所起的关键作用。

表1 DAI 评分表

记分	体质量下降	大便秘状	便血
0	无	正常	阴
1	1-5	-	-
2	6-10	半稀便	隐血(+)
3	11-15	-	-
4	>15	稀便	肉眼血便

DAI = (体质量下降分数+大便秘状分数+便血分数)/3

SP法检测NF- κ Bp65和ICAM-1的表达;另取一部分组织迅速置于-80℃冰箱冻存,留做生化法检测MPO活性。

1.2.3 免疫组化染色 (1)石蜡切片脱蜡至水(2)30 mL/L H₂O₂室温孵10 min. (3)将组织切片浸入组织抗原修复液(枸橼酸钠液pH6.0)中,置入微波内进行修复(温度98℃)2 min. (4)室温放凉, PBS洗3次,每次3 min,滴正常小牛血清,室温作用20 min. (5)倾去血清,滴加相应一抗,37℃孵育2 h. (6) PBS洗3次,每次3 min,滴加生物素标记的二抗,37℃孵育30 min. (7)PBS洗3次,每次3 min,辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素,37℃孵育30 min. (8)PBS洗3次,每次3 min. (9)DAB显色液显色,显微镜下控制显色时间. (10)苏木素复染,脱水,透明,封片. PBS液代替一抗作为阴性对照。

1.2.4 切片观察及结果判定 NF- κ B阳性表达为细胞核内和(或)胞质呈现棕黄色颗粒, ICAM-1阳性表达为胞膜和(或)胞质内呈现棕黄色颗粒. 每张切片选10个400倍视野,采用全自动图像分析仪与HPIAS-2 000图像分析软件,扫描记录阳性细胞吸光度值,取其平均值作为此切片NF- κ B或ICAM-1的相对含量。

1.2.5 MPO检测 按试剂盒说明书要求操作。

统计学处理 数据以mean±SD表示. 采用SPSS10.0统计软件进行分析,两组间比较用单因素方差分析,两变量间相关关系用直线相关分析。

2 结果

2.1 大鼠一般状况 造模后第2天,大鼠出现腹泻,解黄色稀便、半稀便或血便,粪便隐血试验(+),精神倦怠,活动进食减少. SASP和罗格列酮中、高剂量组一般情况及消化道症状好于模型组,DAI评分明显降低($P<0.05$),但两组之间差异无显著性($P>0.05$)(表2)。

2.2 大体形态及组织病理改变 模型组不同程度充血、水肿、糜烂及出血,浅小溃疡形成,病变

以结肠下段最明显,并向上连续发展, CMDI评分显著高于正常组($P<0.05$);镜下黏膜及黏膜下层血管高度扩张充血,大量炎细胞浸润,以中性粒细胞为主. 罗格列酮中、高剂量组与SASP可显著改善肠黏膜充血、水肿、糜烂,降低CMDI评分;镜下黏膜及黏膜浅层仅有少量中性粒细胞、淋巴细胞浸润。

2.3 罗格列酮对大鼠肠黏膜NF- κ B及ICAM-1表达的影响 正常组少见NF- κ B表达阳性的细胞,模型组中可见大量肠上皮细胞及炎性细胞表达NF- κ B,差异有显著性($P<0.01$),罗格列酮组(4 mg/kg, 8 mg/kg)NF- κ B表达低于模型组($P<0.01$);表达ICAM-1的阳性细胞为上皮细胞、黏膜及黏膜下血管内皮细胞、炎细胞,模型组表达也明显高于正常组($P<0.01$),不同剂量罗格列酮处理后,ICAM-1表达降低,差异有显著性($P<0.01$)(表2)。大鼠肠黏膜NF- κ B的表达与ICAM-1的表达呈显著的正相关($r = 0.927$, $P<0.01$)。

2.4 罗格列酮对MPO的影响 模型组肠黏膜MPO活性明显高于正常组($P<0.01$),罗格列酮各组与SASP组均可下调MPO活性,罗格列酮组有一定剂量效应关系. 肠黏膜MPO活性与ICAM-1的表达呈正相关($r = 0.580$, $P<0.01$)。

3 讨论

TNB/乙醇大鼠溃疡性结肠炎是较成熟的UC动物模型,广泛用于临床药物筛选和发病机制的研究,其基本原理在于乙醇破坏肠黏膜屏障,作为半抗原的TNB与肠组织蛋白结合形成完全抗原,诱发机体产生免疫反应,产生肠道一系列炎症表现. 本实验建立大鼠UC急性期,造模第2天出现腹泻、血便,肠黏膜充血水肿,糜烂浅溃疡形成,模型组DAI和CMDI评分显著高于正常组,镜下可见黏膜浅层血管扩张充血,伴有大量中性粒细胞,淋巴细胞、巨噬细胞浸润,表明模型复制成功。

PPAR γ 属于核受体超家族成员,是一类配体激活的转录因子,主要表达于脂肪细胞,参与脂肪代谢和糖代谢. 近年来有研究表明,在人和啮齿类动物的结肠上皮细胞PPAR γ 也有丰富的表达,其表达的缺失或较少与一些慢性炎症性疾病有关. 有研究表明^[6], UC患者结肠黏膜PPAR γ mRNA和蛋白水平低于正常人;在TNB诱导的小鼠结肠炎中^[7], PPAR γ +/-杂合子小鼠比野生型(PPAR γ +/+)表现更强的易感性. PPAR γ 的合成配体罗格列酮、吡格列酮等不仅具有降血糖

表2 罗格列酮对大鼠DAI、CMDI、肠黏膜MPO活性和NF-κB、ICAM-1表达的影响 (n = 6, mean ± SD)

组别	剂量 (mg/kg)	DAI	CMDI	MPO (u/g)	NF-κB	ICAM-1
正常组	—	0.11 ± 0.17	0.33 ± 0.52	0.27 ± 0.07	0.229 3 ± 0.047 4	0.178 3 ± 0.020 1
模型组	—	2.11 ± 1.29 ^d	2.67 ± 0.82 ^d	1.26 ± 0.36 ^d	0.708 1 ± 0.067 1 ^d	0.484 6 ± 0.036 6 ^d
罗格列酮组	2	1.94 ± 0.57	2.00 ± 0.63	0.93 ± 0.11 ^a	0.667 3 ± 0.024 9	0.444 9 ± 0.014 4 ^a
	4	1.11 ± 0.50 ^a	1.67 ± 0.52 ^a	0.82 ± 0.13 ^b	0.454 4 ± 0.037 9 ^b	0.385 4 ± 0.027 7 ^b
	8	0.61 ± 0.25 ^a	1.17 ± 0.75 ^a	0.51 ± 0.10 ^b	0.357 7 ± 0.013 1 ^b	0.283 0 ± 0.023 4 ^b
SASP组	100	1.00 ± 0.60 ^b	1.50 ± 0.55 ^b	0.59 ± 0.12 ^b	0.378 2 ± 0.026 8 ^b	0.258 0 ± 0.054 0 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 模型组; ^dP<0.01 vs 正常组。

作用, 而且在胃肠道慢性炎症性疾病如IBD中的积极作用也越来越受到重视^[8-10]。PPAR γ 及其配体的抗炎、调节免疫反应的具体分子机制目前尚未明, 一些研究^[11-13]表明, 该受体激活后可干扰某些信号传导通路如NF-κB, STAT AP-1等, 影响基因上游水平信号分子的相互作用, 而这些信号分子及传导通路是调节炎症前介质的关键因素。

NF-κB是一种分布和作用均十分广泛的真核细胞转录因子, 因最先发现于B细胞免疫球蛋白轻链上而得名, 被激活后可调节多种细胞因子、炎症介质、酶、黏附分子的表达。在细胞静息状态下, NF-κB与其抑制蛋白I κB家族成员结合, 以复合物形式存在于胞浆中。当细胞受活化刺激(IFN- γ 、IL-1、细菌、病毒、射线等)后, I κB磷酸化降解, NF-κB与I κB解离, 从胞质移位到胞核, 通过自身核定位序列与相应的靶序列结合, 调节目的基因表达, 发挥转录调节作用。有研究^[14]表明, 人IBD和小鼠UC模型中, 肠黏膜NF-κB的转录活性增强, 提示NF-κB的激活与IBD的发病相关。本研究结果显示模型组NF-κB表达明显增强, 表明NF-κB被大量激活, 而罗格列酮在一定剂量范围内降低NF-κB表达。可通过抑制NF-κB激活减轻炎症反应。

本实验中, 模型组ICAM-1表达也比正常组显著增强, 而罗格列酮可下调ICAM-1表达, 同时我们还观察到模型组中大鼠肠黏膜NF-κB与ICAM-1的表达呈显著正相关, 说明ICAM-1的表达与NF-κB的激活密切相关。ICAM-1在白细胞跨内皮迁移和免疫细胞激活方面发挥重要作用, 与IBD关系密切^[15]。最近有研究^[16,17]表明, PPAR γ 激活剂曲格列酮, 在一定剂量范围内可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的内皮细胞黏膜地址素(MAdCAM-1)、ICAM-1等黏附分子的表达; 抗ICAM-1抗体和ICAM-1反义核苷酸在IBD动物实验中有良好抗炎作用。

MPO是主要存在于中性粒细胞中的一种酶,

其活性高低反应了中性粒细胞浸润程度。本实验中, 模型组肠黏膜组织MPO活性显著高于正常组, 罗格列酮各剂量组均可降低肠黏膜MPO活性。模型组中ICAM-1的表达与结肠组织MPO活性呈正相关, 由此推测中性粒细胞的浸润程度与内皮细胞、炎性细胞黏附分子的表达有关, 降低黏附分子的表达有助于减少炎性细胞的浸润。

总之, 本实验中, 罗格列酮可显著改善大鼠结肠炎症状, 其作用机制可能与抑制NF-κB激活, 减少ICAM-1表达, 减轻炎细胞浸润有关, 本研究也为该药抗炎、调节免疫反应的临床应用价值提供了一定理论依据。

4 参考文献

- Lefebvre AM, Paulweber B, Fajas L, Woods J, McCrory C, Colombel JF, Najib J, Fruchart JC, Datz C, Vidal H, Desreumaux P, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is induced during differentiation of colon epithelium cells. *J Endocrin* 1999; 162: 331-340
- Cuzzocrea S, Pisano B, Dugo L, Ianaro A, Maffia P, Patel NSA, Paola RD, Ialenti A, Genovese T, Hatterjee PK, Rosa MD, Caputi AP, Thiemermann C. Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator activated receptor- γ , reduces acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 2004; 483:79-93
- Nakajima A, Wada K, Miki H, Kubota N, Nakajima N, Terauchi Y, Ohnishi S, Saubermann LJ, Kadowaki T, Blumaerg RS, Nagai R, Matsushashi N. Endogenous PPAR γ mediates anti-inflammatory activity in murine ischemia-reperfusion injury. *Gastroenterology* 2001; 120: 460-469
- Saubermann LJ, Nakajima A, Wada K, Zhao S, Terauchi Y, Kadowaki T, Aburatani H, Matsushashi N, Nagai R, Blumberg RS. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist ligands stimulate a Th2 cytokine response and prevent acute colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 330-339
- 邓长生, 夏冰, 陈德基, 周燕, 龚玲玲, 高志清. 超氧化物歧化酶对大鼠乙酸性结肠炎黏膜的保护作用. *中国病理生理杂志* 1994; 10: 23-26
- Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, Rakotobe S, Karoui M, Colombel JF, Auwerx J, Pettersson S, Desreumaux P. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1265-1276
- Desreumaux P, Dubuquoy L, Nutten S, Peuchmaur

■应用要点

这个实验是我对“老药新用”的一种尝试, TZD类药物已作为比较成熟的药物用于2型糖尿病的治疗, 如果有更多更成熟的前期研究和后期临床试验证明该类药物对IBD也有效, 那么他也将为越来越多的IBD患者提供福音。

■同行评价

本文研究了大鼠溃疡性结肠炎模型经罗格列酮治疗后肠黏膜NF- κ B、ICAM-1表达的变化及MPO活性的变化,课题设计对于研究溃疡性结肠炎发病机制和相应的治疗有一定意义。

- M, Englaro W, Schooljans K, Derijard B, Desvergne B, Wahli W, Chambon P, Leibowitz MD, Colombel JF, Auwerx J. Attenuation of colon inflammation through activators of the retinoid x receptor(RXR)/peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR) heterodimer: a basis for new therapeutic strategies. *J Exp Med* 2001; 193: 827-838
- 8 Wada K, Nakajima A, Blumberg RS. PPAR and inflammatory bowel disease:a new therapeutic target for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Trends Mol Med* 2001; 7: 329-331
- 9 Wu GD. Is there a role for PPAR gamma in IBD? Yes, no, maybe. *Gastroenterology* 2003; 124: 1538-1542
- 10 Auwerx J. Nuclear receptors. I. PPAR gamma in the gastrointestinal tract: gain or pain? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G581-G585
- 11 Su CG, Wen XM, Bailey ST, Jiang W, Rangwala SM, Keibaugh SA, Flanigan A, Murthy S, Lazar MA, Wu GD. A novel therapy for colitis utilizing PPAR- γ ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J Clin Invest* 1999; 104: 383-389
- 12 Lastra CA, Sanchez-Fidalgo S, illegas I, Motilva V. New pharmacological perspectives and therapeutic potential of PPAR- γ agonists. *Curr Pharmac Des* 2004; 10: 3505-3524
- 13 Bailey ST, Ghosh S. 'PPAR'ting ways with inflammation. *Nat Immunol* 2005; 6: 966-967
- 14 Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor κ B in inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: 477-484
- 15 马锋振, 马洪升. 炎症性肠病炎症过程中ICAM-1的表达及作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1014-1016
- 16 Sasaki M, Jordan P, Welbourne T, Minagar A, Joh T, Itoh M, Elrod JW, Alexander, JS. Troglitazone, a PPAR- γ activator prevents endothelial cell adhesion molecule expression and lymphocyte adhesion mediated by TNF- α . *BMC Physiol* 2005; 5: 3
- 17 Assche G, Rutgeerts P. Antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 291-300

电编 李琪 编辑 菅鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

本刊主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章。

《世界华人消化杂志》2006年由北京报刊发行局发行, 国际标准刊号 ISSN 1009-3079, 国内统一刊号 CN 14-1260/R, 邮发代号82-262, 出版日期8, 18, 28日, 页码160, 月价72.00, 年价864元. 欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅. 联系地址: 100023 北京市2345信箱, 世界胃肠病学杂志社. 联系电话: 010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; 网址: www.wjgnet.com.