

白介素在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展

曹秀红, 张学彦, 张晓娜

曹秀红, 张学彦, 张晓娜, 哈尔滨医科大学附属二院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086

作者贡献分布: 本文综述由曹秀红和张晓娜完成; 张学彦审校。

通讯作者: 张学彦, 教授, 副主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属二院消化科. zxyxw@sina.com
电话: 0451-86605143

收稿日期: 2011-08-16 修回日期: 2011-10-20

接受日期: 2011-10-26 在线出版日期: 2011-10-28

Progress in understanding the role of interleukins in the pathogenesis of ulcerative colitis

Xiu-Hong Cao, Xue-Yan Zhang, Xiao-Na Zhang

Xiu-Hong Cao, Xue-Yan Zhang, Xiao-Na Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Xue-Yan Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. zxyxw@sina.com

Received: 2011-08-16 Revised: 2011-10-20

Accepted: 2011-10-26 Published online: 2011-10-28

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic, nonspecific inflammatory bowel disease. The assessment of UC reactivity can be used to guide clinical treatment. Therefore, it is of important significance to find markers which have sufficient specificity and sensitivity for ease of monitoring UC. In recent years, a intensive study of the relation between interleukins (ILs) and the pathogenesis of UC has revealed changes in the secretion levels of ILs in the progression of UC, which suggests that ILs can be used as markers for monitoring the activity of UC to guide diagnosis and treatment. This paper is a review on the mechanism of action of ILs in the pathogenesis of UC.

Key Words: Ulcerative colitis; Interleukin; Inflammatory factor

Cao XH, Zhang XY, Zhang XN. Progress in understanding the role of interleukins in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(30): 3143-3148

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性、非特异性炎症性肠病。UC活动性的评估结果可指导临床制订治疗方案。因此寻找有足够的特异性和灵敏度并易于监测UC病情程度的标志物具有重要的临床意义。近些年来随着UC发病机制研究的日益深入,发现白介素(interleukin, IL)在UC发生、发展过程中存在表达改变,提示IL可以作为监测UC病情变化的检测指标,成为UC诊疗的新热点。本文对IL在溃疡性结肠炎发病及病理变化中的作用机制进行综述。

关键词: 溃疡性结肠炎; 白介素; 炎症性细胞因子

曹秀红, 张学彦, 张晓娜. 白介素在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(30): 3143-3148

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3143.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)因病因不明,病程迁延,溃疡难愈,复发率高,易致癌变而被WHO列为难治病之一,近年来国内的发病率呈逐年上升趋势。其病因和发病机制尚未完全明确,免疫异常被公认在UC的发病中具有极为重要的作用,包括炎症递质、细胞因子及免疫调节等多个方面。其中细胞因子参与免疫反应和炎症过程,是当前关于发病机制的研究热点之一。白介素(interleukin, IL)是细胞因子中最主要的具有多种生物活性的一组淋巴因子,并在免疫细胞的发育、分化、免疫应答及某些细胞的激活过程中有重要调节作用。现对白介素在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展进行综述。

1 促炎症性细胞因子

1.1 IL-1 IL-1是一种具有多种功能的细胞因子,尤其在应对病原入侵时宿主反应的启动与发展中起着关键性作用,是免疫与炎症启动的重要调节因子,能够由单核细胞、肥大细胞、平滑肌细胞和内皮细胞等分泌产生。IL-1有2种形式,即IL-1 α 和IL-1 β ,人体内IL-1的活性主要由

■背景资料

溃疡性结肠炎(UC)的病因目前尚不十分明确,虽然有不同的致病诱因,但却遵循共同的免疫发病机制。其中细胞因子起着不可忽视的作用,白介素(IL)构成细胞因子网络在UC炎症反应、免疫调节中起到十分重要的作用,可以作为观察UC患者病情的发展、活动性和判断预后的重要参考指标。

■同行评议者

陈治水, 主任医师, 中国人民解放军第211医院中医科

■ 研究前沿

近年来认为肠黏膜免疫紊乱在UC发病机制中具有中心性地位, UC的免疫发病机制以及针对免疫发病机制的治疗方法探讨是目前研究的热点. 近年来越来越多的研究表明IL与UC的发生、发展及预后密切相关, 但IL对UC的具体作用机制不十分清楚有待于进一步研究和探索.

IL-1 β 介导. 有研究发现^[1-4], UC患者组IL-1 β 水平显著高于对照组, 受累黏膜的IL-1 β 显著高于未受累黏膜, 后者又显著高于正常组, 随着病情的缓解, IL-1 β 水平又显著降低, 非活动期UC患者IL-1 β mRNA水平与正常对照组相比无显著性差异. Szkaradkiewicz等^[5-7]采用ELISA法测定UC患者组血清IL-1 β 水平明显高于对照组. 近几年发现^[8-11], UC患者治疗后IL-1 β 的含量明显下降. 提示UC患者IL-1 β 的变化可以用于UC患者病情轻重及疗效的判断. 在UC中发病作用表现在以下4个方面: (1)UC黏膜固有层中活化的巨噬细胞可释放IL-1 β , 激活树突样细胞吞噬、消化外来抗原, 释放抗原片段并呈递至T淋巴细胞发生免疫反应; (2)IL-1 β 能增加由巨噬细胞所产生的细胞因子如IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- β , TNF- α)和IL-18, 使得中性粒细胞向炎症部位聚集, 进入肠道病变部位, 从而引起一系列的肠道病变, 如结肠上皮的损伤、小血管炎、隐窝脓肿等, 最终造成UC的发病; (3) IL-1 β 与IL-1受体的失衡是UC发生的重要环节; (4) IL-1 β 可以通过诱导释放H₂O₂, 影响Ca²⁺释放和NK-A的信号转导途径的开关, 从而导致UC患者的结肠平滑肌收缩功能紊乱^[12].

1.2 IL-2 IL-2主要由辅助性T淋巴细胞在抗原或有丝分裂原刺激和IL-1诱导下合成分泌. 与T细胞、B细胞、单核细胞表面的IL-2受体结合后, 能引起T细胞活化、增殖, 促进其杀伤作用, 以及增强NK细胞活性, 促进B细胞分泌等细胞免疫反应. 血清IL-2可溶性受体(sIL-2R)水平是反映机体细胞免疫功能的重要指标, 高水平的血清sIL-2R出现在与免疫系统激活有密切相关的炎症性疾病中. 在不同时期UC患者中IL-2及sIL-2R水平有很大的差别^[13-15]. 与正常人比较, UC患者活动期IL-2最低, 缓解期次之; 而sIL-2R则相反, UC患者活动期sIL-2R水平最高, 缓解期次之, 且IL-2与sIL-2R水平的高低与UC病情活动相关. 表明UC发病机制可能与血清IL-2降低及sIL-2R升高有密切关系, 提示UC患者存在有细胞免疫功能的障碍, 免疫系统处于激活状态. UC患者血清sIL-2R增高的机制尚不清楚, 可能是因为黏膜的免疫系统受到激活, 进而导致活化的B细胞, 巨噬细胞和NK细胞表达sIL-2R的水平增高.

1.3 IL-6 IL-6主要由活化的巨噬细胞、淋巴细胞及上皮细胞分泌, 其生物学效应类似于IL-1 β , 可通过STAT-3途径激活NK- κ B而诱导细胞间黏附分子(ICAM-1)的极化表达, 后者是在炎症性肠

病患者的中性粒细胞与上皮细胞间相互作用中起重要作用的一种黏附颗粒, 因而, 在慢性肠道炎症反应的发病机制中起至关重要的作用. IL-6过度表达常导致机体内环境紊乱, 影响肠上皮细胞的电解质分泌, 使其通透性增强, 进而使黏附其上的中性粒细胞游出并浸润到炎症部位. IL-6在溃疡性结肠炎的发病中起重要的作用, 并可用来监测疾病活动和治疗效果. 许多研究证实^[1,2,4,5,14,16-26], UC患者活动期黏膜组织和血清中的IL-6水平明显高于缓解期和正常对照组, 且在炎症反应时与TNF- α 、IL-1 β 产生协同作用, 和炎症分级成正相关, 治疗后随着病情的缓解IL-6浓度下降, 而缓解期患者血清IL-6的水平与正常对照组相比差异无统计学意义. 另有研究发现, 即使样品来自UC患者正常黏膜组织, 其IL-6水平仍然高于正常人, 而同一患者正常和病变黏膜组织间无差异性^[27].

1.4 IL-8 IL-8是一种强有力的中性粒细胞趋化和活化因子, 主要由单核细胞、内皮细胞、表皮细胞及T淋巴细胞在IL-1、肿瘤坏死因子TNF- α 和外源性因子脂多糖(LPS)的刺激下产生. 其主要生物作用为趋化并激活中性粒细胞, 促进中性粒细胞的溶酶体活性和吞噬作用, 故IL-8在炎症反应中起着更直接的介导作用. UC患者的IL-8活性与其疾病的活动性是一致的, 通过检测患者IL-8活性, 可以反映疾病的活动度及其转归. UC患者活动期的结肠黏膜、外周血及尿液中IL-8浓度明显高于缓解期与正常对照组^[2,4,5,19,22,24,28-34]. 而治疗后UC患者IL-8浓度降低^[10,17,25,35,36]. UC患者肠黏膜IL-8升高的程度与局部炎症程度相一致, 在隐窝脓肿中有大量中性粒细胞浸润的UC患者, IL-8升高程度与黏膜组织中的中性粒细胞数成正相关.

1.5 IL-12 IL-12是一种异源二聚体细胞因子, 由40 kD的重链(p40)和35 kD的轻链(p35)组成, 开始时被认为是NK细胞和T细胞的细胞毒性促进剂, 后来发现是帮助原T细胞向Th1细胞分化的一个关键性分子. IL-12的作用是刺激NK和T细胞, 产生多种细胞因子, 如干扰素- γ (IFN- γ)、IL-2、TNF- α 、IL-8等, 再通过这些介质发挥作用. 庞艳华等^[37]对UC患者与IL的关系进行研究, 发现UC患者结肠黏膜组织中IL-12的表达较正常对照组增加, 而血清中无明显差异. 但是郭海建等^[38]研究发现, UC患者血清学中IL-12的表达与对照组存在差异, UC活动期患者血清中IL-12活性明显高于对照组, 且随病情加重呈上升趋势.

势, TL-12活性与病变累及范围无关. 上述研究说明IL-12与UC的发生有密切关系.

1.6 IL-17 IL-17主要由基质细胞产生, 是T细胞诱导和促进炎症发生过程中一种重要可溶性因子, 能促进中性粒细胞发育成熟, 刺激上皮细胞、内皮细胞等多种细胞产生IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和PGE2等炎症递质, 促进C3等急性期反应蛋白的产生, 诱导炎症反应. 研究发现, UC组结肠组织中IL-17表达明显增高, 说明局部IL-17增高, 可以引发UC的发病^[39-44]. 由此也可推测, 阻断IL-17分泌可能为治疗UC的一个新的手段. 另对UC患者血清学研究发现^[45,46], 轻度、中度、重度UC患者血清IL-17的浓度水平呈逐渐升高趋势, 重度患者高于中度患者, 中度患者高于轻度患者, 三组间比较存在显著差异, 而轻度UC组与对照组相比差异无统计学意义. 说明IL-17的表达水平与UC的炎症程度及疾病进展密切相关. IL-17在UC的发病中起重要作用, 他可能通过刺激上皮细胞和抗原递呈细胞产生IL-1、IL-6、IL-8和TNF等炎性因子, 进而激活并募集大量中性粒细胞迁移到炎症部位而引起结肠炎的发生.

1.7 IL-18 IL-18作为炎症前细胞因子参与多种免疫性疾病的发生, 它具有促进IL-1和GM-CSF产生、诱导Th1细胞产生IFN- γ , 并诱导TNF- α 和多种趋化因子的基因表达等功能. 研究表明, IL-18与UC的发生有密切关系, 其表达水平可以作为观察UC患者病情的发展、活动性和判断预后的重要参考指标. 中、重度UC患者组结肠黏膜IL-18的表达高于轻度组, 后者又高于缓解期组及正常对照组, 缓解期组IL-18的表达高于正常对照组^[32]. 另外活动期患者血清IL-18水平较缓解期患者和健康对照者明显升高, 而缓解期患者与健康对照者比较差异无统计学意义. 重度UC患者血清IL-18水平明显高于轻、中度UC患者和健康对照者, 血清IL-18水平高低与UC患者病情轻重、病变累及范围有关, 重度和全结肠患者IL-18水平明显升高^[47-51]. 血清IL-18水平还与内镜黏膜损伤、疾病活动指数、临床活动指数(CAI)呈正相关, 与非特异性炎性反应因子血清C-反应蛋白(CRP)呈正相关, 另外还与红细胞沉降率(ESR)、白细胞(WBC)计数呈正相关^[50,52].

2 抗炎细胞因子

2.1 IL-4 IL-4是T细胞来源的细胞因子, 具有多种生物学功能, 最令人关注的是其抑制炎症的特

性. IL-4主要由激活的淋巴细胞合成, 对淋巴细胞和巨噬细胞发挥免疫调节作用. 他能抑制单核巨噬细胞产生IL-1 β 和TNF- α ; 下调活化的单核巨噬细胞分泌氧自由基的能力, 且存在剂量效应关系; IL-4还能抑制PGE2和IL-8的产生; 此外, IL-4能诱导IL-1RA产生, 提高IL-1RA/IL-1 β 的比例. 但目前科学家们对于IL-4在UC患者结肠黏膜中的表达出现不一致的研究结果, Sawa等^[53]应用实时定量PCR检测了患者结肠黏膜许多细胞因子的含量, 认为IL-4表达显著增高; 另有研究表明^[54-56], UC患者结肠黏膜IL-4表达明显降低, 且UC患者血清中IL-4浓度活动期低于静止期, 有显著差异. 不同病情患者之间血清IL-4浓度比较亦有显著性差异, 即重度UC患者血清IL-4浓度低于中度UC患者, 中度UC患者低于轻度UC患者^[44]. 可见, IL-4与UC的发病有关, 可作为监测疾病程度的一个指标, 但是确切的作用机制还不明确.

2.2 IL-10 IL-10又名细胞因子合成抑制因子, 有多种生物学作用, 他的主要免疫调节作用是抑制激活的单核细胞、巨噬细胞、粒细胞、T细胞发挥有效功能. IL-10为Th2型细胞分泌, 在黏膜免疫中是一种重要的细胞因子调节剂, 在肠道黏膜内环境稳定中发挥重要作用. IL-10在UC的发病过程中发挥重要作用. 活动期UC患者无论是结肠黏膜中还是血清中IL-10的表达较对照组降低, 且与病情的严重程度有关^[9,13,28,31,57-59]. IL-10的含量下调使炎症抑制作用下降, UC的发生可能与IL-10含量的降低有相关性, IL-10的表达与疾病的活动度也有关系, 随着病变进展, 其IL-10的表达呈下降趋势, 而缓解期开始升高, 说明IL-10开始发挥其炎性抑制作用, 以进一步恢复炎性因子和抗炎因子之间的平衡. 因此IL-10可以作为UC疾病状态的一个重要的参考指标.

2.3 IL-13 IL-13是由T淋巴细胞、单核细胞或巨噬细胞产生的具有抗炎效应的一种多效性的Th2细胞因子, 他从转录水平对G-CSF产生抑制作用. G-CSF能调节中性粒细胞的存活、增生和分化, 并且增强成熟中性粒细胞功能, 不仅在抗感染的非特异性细胞免疫中起重要作用, 而且与整个机体的免疫功能密切相关. 研究发现, 活动期UC患者肠黏膜组织中IL-13浓度和mRNA表达显著降低. 同时发现, UC患者病变黏膜多核白细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等炎症细胞的浸润程度与IL-13浓度有关^[55,57,60]. 随着炎症细胞浸润程度的加强, IL-13的浓度逐渐降低. 提示UC

■相关报道

Lmaoka等体外实验研究显示双歧杆菌可明显增加UC患者外周血单个核细胞的IL-10分泌, 同时减少促炎症因子IL-8的释放而缓解UC患者的炎症程度, 这说明IL-10在介导益生菌调节肠道炎症中起着重要作用.

■创新盘点

本文综述了IL在UC发生、发展过程中的变化,发现IL与UC的病变严重程度及活动性有关,从而为寻找监测UC病情变化的检测指标开辟了新的途径。

病变黏膜中IL-13的降低程度与其炎症程度呈平行关系。周宇等^[61]的试验研究显示,血浆中IL-13的浓度重度UC比轻度UC显著降低,活动期比静止期也明显降低,而且血浆IL-13的浓度与UC的活动性指标C-反应蛋白有显著的负相关。以上资料说明IL-13参与UC的炎症过程,检测血浆IL-13可作为临床判断UC患者病变严重程度和活动性的指标。

2.4 IL-23 IL-23主要由激活的单核-巨噬细胞和树突状细胞分泌,由IL-12p40和IL-23p19亚单位组成。其通过结合细胞膜表面IL-23受体复合物,刺激细胞内信号传导系统来诱导细胞激活,在免疫记忆CD4⁺ T细胞效应应答中起重要作用。IL-23可刺激炎性细胞向病变部位移动,诱导炎性肉芽肿形成,参与抗感染免疫应答。一系列研究发现,IL-23在溃疡性结肠炎的发病中具有重要作用,UC患者肠黏膜中其表达较正常对照组明显增高^[40,62-64]。且血清学研究进一步证实,随着病情进展IL-23的浓度水平亦呈逐渐升高趋势^[44,64,65]。IL-23在UC的发病中发挥积极的免疫调节作用,他是一种强有力的细胞免疫刺激因子和调节因子,这种作用可能是通过促进IL-17的分泌发挥的。IL-23通过诱导记忆型Th17细胞分泌大量IL-17可能是导致UC反复发作的关键原因,即IL-23/IL-17免疫通路失调可能破坏自身组织和抗原的免疫耐受而导致自身免疫性疾病的发生。IL-23在UC中的突出作用使他可能成为今后治疗UC患者的一个重要靶点,有助于研发预防与治疗包括UC在内的自身免疫性疾病的新药^[40,66]。

3 结论

UC的发生发展中,促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子所致的免疫异常发挥着重要作用,二者之间的相互抗衡决定着病变的发展。IL在UC的发生发展中存在相应表达和分泌的变化,很多研究发现IL与UC的病变严重程度及活动性有关,这为寻找监测UC病情变化的检测指标开辟了新的途径。但IL的表达、分泌和调节是一个十分复杂的网络系统,其生物学活性存在多向性和双重性的特点,这就为相关研究带来一定的复杂性,关于IL在UC中所起的作用尚存在分歧,有待进一步的研究。只有通过全面严谨的设计并综合应用多种技术加以实施,才能明确IL与UC关系,为临床治疗提供客观依据。

4 参考文献

1 Dharmani P, Chadee K. Biologic therapies against

- inflammatory bowel disease: a dysregulated immune system and the cross talk with gastrointestinal mucosa hold the key. *Curr Mol Pharmacol* 2008; 1: 195-212
- 2 Leal RF, Coy CS, Ayrizono ML, Fagundes JJ, Milanski M, Saad MJ, Velloso LA, Góes JR. Differential expression of pro-inflammatory cytokines and a pro-apoptotic protein in pelvic ileal pouches for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Tech Coloproctol* 2008; 12: 33-38
- 3 Chang YY, Ouyang Q. [Expression and significance of mucosal beta-defensin-2, TNFalpha and IL-1beta in ulcerative colitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2008; 47: 11-14
- 4 Yamamoto T, Maruyama Y, Umegae S, Matsumoto K, Saniabadi AR. Mucosal inflammation in the terminal ileum of ulcerative colitis patients: endoscopic findings and cytokine profiles. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 253-259
- 5 Szkaradkiewicz A, Marciniak R, Chudzicka-Strugała I, Wasilewska A, Drews M, Majewski P, Karpiński T, Zwoździak B. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* ; 57: 291-294
- 6 蒋志坚, 曹文涛, 石巍. 溃疡性结肠炎患者血清TNF- α 、IL-1 β 的临床意义. *中国现代医生* 2009; 47: 63-65
- 7 万德惠, 徐萍. 溃疡性结肠炎患者血浆白介素-1 β 的变化. *江西医药* 2006; 41: 485-486
- 8 Førland DT, Johnson E, Saetre L, Lyberg T, Lygren I, Hetland G. Effect of an extract based on the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murill on expression of cytokines and calprotectin in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand J Immunol* 2011; 73: 66-75
- 9 D'Inca R, Barollo M, Scarpa M, Grillo AR, Brun P, Vettorato MG, Castagliuolo I, Sturniolo GC. Rectal administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1178-1187
- 10 Li Z, Zhang de K, Yi WQ, Ouyang Q, Chen YQ, Gan HT. NF-kappaB p65 antisense oligonucleotides may serve as a novel molecular approach for the treatment of patients with ulcerative colitis. *Arch Med Res* 2008; 39: 729-734
- 11 Yamamoto T, Saniabadi AR, Umegae S, Matsumoto K. Impact of selective leukocytapheresis on mucosal inflammation and ulcerative colitis: cytokine profiles and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 719-726
- 12 张涛, 谢建群. 清肠栓对大鼠溃疡性结肠炎血清白介素-1 β 影响的研究. *江西中医学院学报* 2006; 18: 57-58
- 13 Ebert EC, Panja A, Das KM, Praveen R, Geng X, Rezac C, Bajpai M. Patients with inflammatory bowel disease may have a transforming growth factor-beta-, interleukin (IL)-2- or IL-10-deficient state induced by intrinsic neutralizing antibodies. *Clin Exp Immunol* 2009; 155: 65-71
- 14 卢艺涛, 高静, 姚桂琴. 溃疡性结肠炎患者相关细胞因子的实验性研究. *现代预防医学* 2005; 32: 735-736
- 15 古学文. 溃疡性结肠炎患者血清IL-2及sIL-2R浓度变化的研究. *临床和实验医学杂志* 2003; 2: 153
- 16 Drastich P, Frolova-Brizova L, Zanvit P, Spicak J, Tlaskalova-Hogenova H. Spontaneous in vitro IL-6 production in various intestinal segments in patients with inflammatory bowel disease. *Folia Mi-*

- crobiol* (Praha) 2011; 56: 185-190
- 17 Faghfoori Z, Navai L, Shakerhosseini R, Somi MH, Nikniaz Z, Norouzi MF. Effects of an oral supplementation of germinated barley foodstuff on serum tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and -8 in patients with ulcerative colitis. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 233-237
 - 18 Ohtani K, Ohtsuka Y, Ikuse T, Baba Y, Yamakawa Y, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Nagata S, Shimizu T. Increased mucosal expression of GATA-3 and STAT-4 in pediatric ulcerative colitis. *Pediatr Int* 2010; 52: 584-589
 - 19 任保从. 溃疡性结肠炎患者血清IL-6、IL-8、TNF- α 水平变化及意义. *山东医药* 2010; 50: 57
 - 20 Fonseca-Camarillo G, Villeda-Ramírez M, Sánchez-Muñoz F, Barreto-Zúñiga R, Domínguez-López A, Uribe-Esquivel M, Yamamoto-Furusho J. [IL-6 and TNF- α gene expression in the rectal mucosal of patients with chronic idiopathic ulcerative colitis and controls]. *Rev Gastroenterol Mex* 2009; 74: 334-340
 - 21 Sato K, Chiba T, Ohkusa T. Serial changes of cytokines in active ulcerative colitis: effects of antibiotic combination therapy. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1016-1021
 - 22 Matsuda R, Koide T, Tokoro C, Yamamoto T, Godai T, Morohashi T, Fujita Y, Takahashi D, Kawana I, Suzuki S, Umemura S. Quantitative cytokine mRNA expression profiles in the colonic mucosa of patients with steroid naïve ulcerative colitis during active and quiescent disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 328-334
 - 23 陈颖颖, 杨幼林, 马志斌, 徐丹, 刘芳, 刘玲. 肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6与溃疡性结肠炎的关系. *胃肠病学* 2009; 14: 159-162
 - 24 宋爱玲. TNF- α 、IL-6、IL-8与溃疡性结肠炎严重程度相关研究. *中国实用医药* 2008; 3: 3-4
 - 25 Umehara Y, Kudo M, Nakaoka R, Kawasaki T, Shiomi M. Serum proinflammatory cytokines and adhesion molecules in ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 879-882
 - 26 Raddatz D, Bockemühl M, Ramadori G. Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease: relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 547-557
 - 27 Daig R, Rogler G, Aschenbrenner E, Vogl D, Falk W, Gross V, Schölmerich J, Andus T. Human intestinal epithelial cells secrete interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 but not interleukin-1 or interleukin-6. *Gut* 2000; 46: 350-358
 - 28 张晓博, 杨宪武, 党惠娇, 吴国斌, 李红玉, 徐志斌, 吴明利. 溃疡性结肠炎患者血清和结肠组织白细胞介素8和白细胞介素10的表达. *临床荟萃* 2010; 25: 210-212
 - 29 董玉柱. 溃疡性结肠炎患者血清TNF- α 、IL-8的检测及意义. *山东医药* 2010; 50: 97-98
 - 30 Li K, Yao S, Liu S, Wang B, Mao D. Genetic polymorphisms of interleukin 8 and risk of ulcerative colitis in the Chinese population. *Clin Chim Acta* 2009; 405: 30-34
 - 31 贾长河, 许波实, 康谊. 溃疡性结肠炎患者血清IL-8、IL-10、TNF- α 的水平及临床意义. *实用诊断与治疗杂志* 2008; 22: 574-578
 - 32 高伟, 司雁菱, 吴瑜. 白细胞介素-8、白细胞介素-15、白细胞介素-18溃疡性结肠炎患者结肠黏膜的表达及意义. *中国综合临床* 2006; 22: 1095-1097
 - 33 郭海建, 刘新民, 刘俊, 熊鹰, 王建平, 胡银清. 溃疡性结肠炎患者白细胞介素-8活性研究. *山西医药杂志* 2005; 34: 920-921
 - 34 Keates AC, Castagliuolo I, Cruickshank WW, Qiu B, Arseneau KO, Brazer W, Kelly CP. Interleukin 16 is up-regulated in Crohn's disease and participates in TNBS colitis in mice. *Gastroenterology* 2000; 119: 972-982
 - 35 Yao J, Wang JY, Liu L, Li YX, Xun AY, Zeng WS, Jia CH, Wei XX, Feng JL, Zhao L, Wang LS. Antioxidant effects of resveratrol on mice with DSS-induced ulcerative colitis. *Arch Med Res* 2010; 41: 288-294
 - 36 Ishiguro Y, Ohkawara T, Sakuraba H, Yamagata K, Hiraga H, Yamaguchi S, Fukuda S, Munakata A, Nakane A, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor has a proinflammatory activity via the p38 pathway in glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. *Clin Immunol* 2006; 120: 335-341
 - 37 庞艳华, 郝建宇, 关玉盘, 郑长青, 张文杰. 溃疡性结肠炎患者Th1类细胞因子的表达. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1665-1667
 - 38 郭海建, 刘新民, 刘俊, 熊鹰, 王建平, 刘若丹, 胡银清. 溃疡性结肠炎患者PBMC体外白细胞介素12诱导水平研究. *实用临床医药杂志* 2007; 11: 65-67
 - 39 Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, Tsujikawa T, Amagase K, Takeuchi K, Fujiyama Y, Andoh A. The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 386-393
 - 40 付好, 童晶晶, 潘琦, 王文峰, 邹开芳, 刘俊, 钱伟, 侯晓华. IL-23/IL-17炎症轴在溃疡性结肠炎中的作用. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 200-203
 - 41 何英, 李春明, 侯凤雪, 刘玉杰. IL-17及IFN- γ 在溃疡性结肠炎中的表达. *中国当代医药* 2010; 17: 36-37
 - 42 何英, 李春明, 单景军, 蒋萍. Th17类细胞因子在溃疡性结肠炎患者中的表达. *中国临床医学* 2010; 17: 501-503
 - 43 杨淑萍, 智绪亭, 卢雪峰, 冯立娟, 王琴伊. IL-17A/及Th17在炎症性肠病中的作用. *中国现代普通外科进展* 2009; 12: 222-225
 - 44 梁雄均, 马泽舜, 曾雅静. 白介素4和17在溃疡性结肠炎发生发展中的作用. *右江医学* 2005; 33: 6-8
 - 45 郑紫丹, 万晓强, 刘梁英. 溃疡性结肠炎患者血清IL-23和IL-17的水平变化及意义. *细胞与分子免疫学杂志* 2011; 27: 203-204
 - 46 Ajduković J, Tonkić A, Salamunić I, Hozo I, Simunić M, Bonacin D. Interleukins IL-33 and IL-17/IL-17A in patients with ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1442-1444
 - 47 董跃滨, 徐晖. 白细胞介素-18基因单核苷酸多态性及其血清含量与溃疡性结肠炎的相关性. *中华消化杂志* 2010; 30: 78-80
 - 48 魏思忱, 田树英, 孔郁, 郑国启, 张秀刚, 李春英, 陈霞. 血清IL-18与溃疡性结肠炎的关系. *中国医师进修杂志* 2008; 31: 34-35
 - 49 Hanai H, Iida T, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Tanaka T, Kondo K, Kikuyama M, Maruyama Y, Iwaoka Y, Nakamura A, Hirayama K, Saniabadi AR, Watanabe F. Effects of adacolumn selective leukocytapheresis on plasma cytokines during active disease in patients with active ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3393-3399
 - 50 Wiercinska-Drapalo A, Flisiak R, Jaroszewicz J, Prokopowicz D. Plasma interleukin-18 reflects severity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 605-608
 - 51 Ludwiczek O, Kaser A, Novick D, Dinarello CA, Rubinstein M, Tilg H. Elevated systemic levels of

■应用要点

近年来国内外纷纷推崇生物学治疗, 随着对细胞因子IL一族在UC中的生物学行为的研究不断深入, IL受体拮抗剂、抗IL单克隆抗体、人类重组IL的研究初有成效, 其相对小的不良反应和较好的耐受性为治疗复发性顽固性UC拓宽了前景, 可望在不久有重大突破。

■同行评价

本文选题很好,符合当前研究的热点,观点明确,对溃疡性结肠炎理论研究和临床治疗有参考意义。

- free interleukin-18 (IL-18) in patients with Crohn's disease. *Eur Cytokine Netw* 2005; 16: 27-33
- 52 Aizawa Y, Sutoh S, Matsuoka M, Negishi M, Torii A, Miyakawa Y, Sugisaka H, Nakamura M, Toda G. Association of interleukin-18 gene single-nucleotide polymorphisms with susceptibility to inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens* 2005; 65: 88-92
- 53 Sawa Y, Oshitani N, Adachi K, Higuchi K, Matsu-moto T, Arakawa T. Comprehensive analysis of intestinal cytokine messenger RNA profile by real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Med* 2003; 11: 175-179
- 54 赵晓军, 王志红, 韩英. 白细胞介素4、干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 在溃疡性结肠炎患者结肠黏膜中的表达及意义. *中国误诊学杂志* 2008; 8: 3029-3031
- 55 庞艳华, 郑长青, 王轶淳, 李晓东, 李丰. IL-4和IL-13在溃疡性结肠炎中的表达. *胃肠病学和肝病学杂志* 2005; 14: 410-412
- 56 Rogy MA, Beinhauer BG, Reinisch W, Huang L, Pokieser P. Transfer of interleukin-4 and interleukin-10 in patients with severe inflammatory bowel disease of the rectum. *Hum Gene Ther* 2000; 11: 1731-1741
- 57 高伟, 司雁菱, 吴瑜. 溃疡性结肠炎患者结肠黏膜中IL-10、IL-13表达变化及意义. *山东医药* 2010; 50: 80-81
- 58 魏思忱, 郑国启, 田树英, 张秀刚, 孔郁, 李春英, 魏新亮. IL-10在溃疡性结肠炎患者血清中的表达及意义. *河北医药* 2010; 32: 559-560
- 59 李睿, 罗时兵, 潘威进, 郭绿云, 邹开芳. 白细胞介素-10在溃疡性结肠炎结肠黏膜中表达的研究. *中国医师杂志* 2006; 8: 694-69
- 60 Kadivar K, Ruchelli ED, Markowitz JE, Defelice ML, Strogatz ML, Kanzaria MM, Reddy KP, Baldassano RN, von Allmen D, Brown KA. Intestinal interleukin-13 in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 593-598
- 61 周宇, 叶文桃, 麦海妍, 郭汉城, 王翠霞. 白介素13和一氧化氮在溃疡性结肠炎的作用及意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2004; 13: 319
- 62 Liu Z, Yadav PK, Xu X, Su J, Chen C, Tang M, Lin H, Yu J, Qian J, Yang PC, Wang X. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. *J Leukoc Biol* 2011; 89: 597-606
- 63 刘占举, 杨丽, 崔轶, 黄志刚, 黄培新, 郭传勇, 王兴鹏. 白细胞介素-23在炎症性肠病的表达升高并诱导促炎细胞因子分泌. *中华消化杂志* 2009; 29: 370-373
- 64 Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ, McKenzie BS, Powrie F, Maloy KJ. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* 2006; 203: 2473-2483
- 65 郑紫丹, 万晓强, 刘梁英. 溃疡性结肠炎患者血清IL-23和IL-17的水平变化及意义. *细胞与分子免疫学杂志* 2011; 27: 203-204
- 66 邢鹭, 韩英, 王志红, 王继恒. IL-23对溃疡性结肠炎患者外周血单个核细胞分泌IL-17的影响. *中国医药导刊* 2010; 12: 640-642

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.625

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果11月26日由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2009年《世界华人消化杂志》总被引频次3 009次, 影响因子0.625, 综合评价总分49.4分, 分别位居内科学类48种期刊的第6位、第9位、第6位, 分别位居1 946种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第87位、第378位、第351位; 其他指标: 即年指标0.112, 他引率0.79, 引用刊数473种, 扩散因子15.72, 权威因子1 170.03, 被引半衰期4.0, 来源文献量752, 文献选出率0.93, 地区分布数30, 机构分布数30, 基金论文比0.39, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。(编辑部主任: 李军亮 2010-11-28)