

溃疡性结肠炎发病机制中免疫因素的研究进展

解春静^{1*}, 庄彦华¹, 栾雨茏²

(¹黑龙江省牡丹江医学院红旗医院消化科; ²解放军第209医院放射线科, 黑龙江 牡丹江 157011)

[摘要] 溃疡性结肠炎是一种常见的慢性肠道疾病, 近年来发病呈上升趋势, 而其发病机制目前尚不明确。目前认为与多种因素有关。环境因素作用于遗传易感者, 在肠道菌丛的参与下, 启动肠道免疫和非免疫系统, 发生免疫反应和炎症, 从而出现临床症状。其中免疫异常被认为是溃疡性结肠炎发病的重要因素, 主要包括自身抗体、细胞免疫、细胞因子、环氧化酶与基质金属蛋白酶、氧自由基和一氧化氮等。本文综述了溃疡性结肠炎免疫发病机制中的各种影响因素。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 发病机制; 免疫因素; 自身抗体; 细胞免疫; 细胞因子

[中图分类号] R574.62, R392.11, R593.2 **[文献标志码]** A

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)又称慢性非特异性溃疡性结肠炎或特发性溃疡性结肠炎, 是一种常见的病因不明的慢性非特异性肠道疾病, 也是一种多因素、多层次的原因不明的非特异性炎症。病变常常局限于病变结肠的黏膜及黏膜下层, 病变多从直肠开始, 多数累及直肠和乙状结肠, 逆行向近端发展, 可累及全结肠及末端回肠, 呈连续性弥漫性分布。主要临床表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等, 部分患者有肠外表现, 如关节、肝胆管类疾病及眼睛、皮肤的损伤^[1]; 病程迁延不愈, 轻重不等。国内外流行病学统计数据显示, UC的发病率和患病率均呈现明显的增高趋势^[2-5]。2007年, 我国十几个IBD研究中心以医院为基础的病例调查显示, UC患病数已过20万^[6]。UC患者常伴有结节性红斑、类风湿性脊柱炎、硬化性胆管炎等自身免疫性疾病, 特别是UC的临床特征、组织病理学检查、免疫抑制剂治疗的有效性等, 充分说明免疫因素在UC的发生与发展中发挥重要作用。而免疫因素是UC研究最为活跃的领域, 其中细胞因子起着不可忽视的作用, 促炎细胞因子与抗炎细胞因子之间的平衡失调被视为UC的一个重要发病机制, 是UC研究的热点。现就UC的发病机制中免疫因素的研究进展进行综述。

1 自身抗体

在UC患者血清中, 可检测到多种自身抗体^[1]。其中核周抗中性粒细胞胞质抗体(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies, pANCA)与抗肌球蛋白抗体是最常见的2种自身抗体。特别是pANCA作为UC患者一种重要的自身抗体; 研究显示, UC患者ANCA合成与IL-10和TNF- α 的遗传多态性有显著相关性^[7]。同时, 在人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)诱导的自身免疫导致的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中, 细胞毒素CD13被认为可能是IBD的一种特异性自身抗体, 在巨细胞病毒抗体阳性的UC患者血清中CD13的阳性率约占66%, 重度UC患者中可达85%;

而且在UC患者的肠、眼睛、关节等处均发现CD13, 而正常对照组中没有发现^[8]。

2 细胞免疫

2.1 树突状细胞(dendritic cells, DC) DC是具有最强抗原的提呈功能专职抗原提呈细胞(APC), 能有效摄取和处理抗原, 迁至T细胞区, 使T淋巴细胞致敏, 从而使机体处于免疫应答状态。结肠黏膜DC浸润的频率与UC活动性炎症的严重性有显著的关联^[9]。一般情况下, 机体内绝大多数DC处于非成熟状态, 广泛地分布于机体所有组织和器官中, 能有效地诱导免疫耐受, 并且参与T细胞分化, 可以分泌多种细胞因子, 从而参与免疫功能调节, 而且控制着免疫反应的诸多方面, 如免疫反应的类型(Th1、Th2、Th3、Tr)、抗原特异性效应细胞的归巢等。有报道称, 对于UC患者, DC可以通过Toll样受体(toll-like receptors, TLR)识别微生物作出反应, 表现为DC的TRL表达上调, 特别是正常对照组的肠道上皮DC几乎不表达TRL2和TRL4, 而UC患者的DC的TRL2和TRL4的高度表达, 因而充分表明DC与微生物之间存在着密切的免疫反应, 而且这种反应决定不同的免疫反应类型^[10]。

2.2 T细胞 有研究显示, 正常人的肠道炎症反应时, 免疫细胞选择性激活CD8⁺的抑制T细胞, 而在炎症性肠病患者可能优先刺激CD4⁺的辅助T细胞(Th); 活动性UC患者的CD8⁺T细胞较正常或缓解组明显下降, CD4⁺/CD8⁺比值上升, 而在活动性克罗恩病患者, 上述变化与UC组呈相反趋势。同时, 根据Th功能和产生的细胞因子种类的不同, 可以分为Th1和Th2, 在机体正常状态下两者处于动态平衡, 各自产生细胞因子相互调节; 在一定条件下两者互为抑制, 其中Th1调节细胞免疫应答并分泌IL-2、IL-12和INF- γ , Th2调节体液免疫应答并分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-10和IL-13, 由Th1产生的INF- γ 能够抑制Th2细胞的增殖, 而由Th2细胞分泌

收稿日期: 2013-02-07; 接受日期: 2013-05-20

作者简介: 解春静(1975-), 女, 黑龙江牡丹江人, 副主任医师, 医学硕士

Tel: 13804806291; E-mail: yangguang_8876@163.com

* Corresponding author, 解春静, E-mail: yangguang_8876@163.com

的 IL-4、IL-10 和 IL-13 能抑制 Th1 反应;而且现已证实, UC 发病是以 Th2 细胞占优的免疫异常的结果,在早期可能是 Th1 反应增强,而晚期以 Th2 反应占优势,因此 Th1/Th2 比例失衡是 UC 发病的重要原因之一。此外, T 淋巴细胞的异常表达在 UC 进展中起着重要的作用。有研究标明 UC 患者的外周血中 Th17 细胞的表达较正常人明显增高, Th17 细胞与 Th1 细胞呈正相关,但不与 Tc1 细胞有相关性。Th1 和 Tc1 细胞和 STAT 信号通路的异常激活可能参与 UC 发病,这些发现为 UC 的新疗法的发展提供了初步的实验依据^[11]。CD4⁺CD25⁺T 细胞是调节性 T 细胞亚群之一,存在于 UC 患者的肠系膜淋巴结中,能表达 Foxp3 mRNA 和蛋白质,并能有效抑制自身肠系膜淋巴结 CD4⁺T 细胞的增殖,具有 T 调节细胞的典型特征,即使在持续性黏膜炎症中也具有有效的抑制能力,表明调节性 T 细胞在 UC 发生机制中也起重要作用^[12-13]。自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT 细胞)是近年来发现的一类表达 NK 细胞表面分子 NK1.1 和 T-细胞受体(T cell receptor, TCR)-CD3 复合物的 T 细胞亚群,称为 NK1.1⁺T 细胞,简称 NKT 细胞。有报道称,与正常对照组比较, UC 患者的肠固有层 T 细胞产生大量的 IL-13,而 INF- γ 的产生量则减少;刺激具有 NK 细胞标志 CD161 并具有抗 CD2/CD28 的 T 细胞或 B 细胞转染的 CD1d 的 T 细胞均可以产生大量的 IL-13,证明在 UC 中 NKT 细胞是 IL-13 的产生细胞,且这类细胞并不表达绝大多数 NKT 细胞表达的固定的 NKT 细胞受体;人类 NKT 细胞和 UC 的 CD161⁺肠黏膜固有层 T 细胞都对 HT-29 肠上皮细胞具有细胞毒性作用,且这种作用可以被 IL-13 放大。这些结果表明,由非典型性 NKT 细胞介导的非典型的 Th2 反应是 UC 发病的重要原因之一^[14]。

2.3 共刺激分子 共刺激分子和 APC 相互作用,为 T 细胞激活提供共刺激信号,在 T 细胞活化过程中起着重要作用。T 细胞表面 CD28 是重要的共刺激分子,与 APC 表面相应配体的 B7-1 和 B7-2 相互作用。活化 T 细胞还表达 CTLA-4 分子,该分子与 CD28 高度同源但作用相反,与 B7 亲和力也比 CD28 高,而且能有效地制约特异性 T 细胞克隆过度增殖。有研究发现,共刺激分子 OX40 具有选择性地表达于炎症部位的 CD4⁺T 细胞,而并不表达在正常组织 T 细胞上,在 UC 患者病变部位黏膜固有层的 CD4⁺T 细胞上表达尤为明显^[15]。

3 细胞因子

细胞因子(cytokine, CK)是由免疫细胞(淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等)和某些非免疫细胞(如血管内皮细胞、表皮细胞、成纤维细胞等)经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物活性的小分子蛋白质,作为细胞间信号传递分子,主要调节免疫应答、参与免疫细胞分化发育、介导炎症反应、刺激造血功能并参与组织修复等;不同的细胞因子具有不同的生物学作用,可以作用于局部的微血管系统,使黏附分子上调并加强辅助效应细胞的聚集,从而使炎症反应扩散并导致组织损伤^[16]。对于 UC 患者,细胞因子作用于炎症介质,介导结肠黏膜的病理性损伤,表明其在 UC 发病的机制中起重要作用。按 CK 功能可分为:白细胞介素(IL)、干

扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、生长因子(GF)、趋化性细胞因子等。

3.1 白细胞介素(IL) 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^[17]。目前研究表明,由单核和巨噬细胞产生的 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 等均属于促炎细胞因子,参与细胞免疫反应,而主要由 T 细胞产生的 IL-4、IL-10、IL-13 等属于抗炎细胞因子,参与体液免疫反应。正常人的抗炎与促炎因子应该处于动态平衡状态,一旦平衡状态被破坏,如促炎因子一方占优势,则导致疾病的发生。研究显示,IL-1、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子(TNF)等促炎症细胞因子是公认能介导 UC 发病的细胞因子,而 IL-4、IL-10 等是具有抗炎作用的细胞因子,因而它们间的平衡在维持肠道正常的免疫功能中起重要作用。IL-1 分泌增加直接介导了 UC 初期阶段炎症的发生,IL-8 分泌增加介导其他细胞因子释放,直接促进炎性细胞过度分泌和/或抑制了炎性细胞的凋亡,引起局部组织毒性反应,IL-6 分泌增加影响肠上皮细胞电解质分泌紊乱,介导了其他炎性细胞发生炎症反应。IL-2 分泌减少导致免疫系统内细胞间网络调节失衡,使局部炎症介质和自由基的释放,引起细胞毒作用;IL-4 分泌减少导致抑制炎症反应作用降低,使促炎细胞因子分泌表达增加。IL 的分泌减少和增加,最终导致机体和局部免疫系统功能紊乱、肠道功能失调,产生炎症和毒性反应,形成溃疡,发生 UC。当形成 UC 后继发 IL-13、IL-18、IL-17 的分泌增加,IL-10 的分泌相对减少,从而造成促炎和抑炎因子之间的平衡紊乱,产生恶性循环,导致 UC 迁延难愈。中药治疗 UC 对促炎细胞因子和抗炎细胞因子具有一定调控作用。总之,促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡失调导致 IL 在 UC 发生发展中分泌和表达的变化,而 Th1 和 Th2 细胞之间的平衡决定了促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡^[23]。根据分泌细胞因子的不同,将 T 细胞分为 Th1 和 Th2 两种亚群,其增生和分化主要由细胞因子、激素、抗原、抗原呈递细胞和转录因子等调节。目前认为 Th1 细胞主要介导细胞免疫,其优势细胞因子主要是 IFN- γ , Th2 细胞主要介导体液免疫,其优势细胞因子是 IL-4。IFN- γ 能促进 T 细胞向 Th1 极化而抑制向 Th2 极化;IL-4 能促进 T 细胞向 Th2 极化而抑制向 Th1 极化。二者之间的微妙平衡,决定了免疫反应发生与否及其发生的类型。这些因素共同构成了一个十分复杂的网络系统,如何以调节 Th1 和 Th2 细胞亚群平衡的关键细胞因子为靶标制定 UC 的有效治疗措施以及中医药对 Th1 和 Th2 细胞的调控作用,尚有待进一步的研究。

3.2 巨噬细胞游走抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF) MIF 很多组织和细胞都能分泌,是近年发现的一种细胞因子,活化的 T 细胞、巨噬细胞以及 DC 均可以产生 MIF,而血液中 MIF 主要来自脑垂体和单核巨噬细胞。MIF 在体外可以抑制外周血巨噬细胞的随意运动,在体内可以增强巨噬细胞的聚集能力^[18],促进巨噬细胞在炎症局部的增生、激活及分泌一些细胞因子,在炎症中起重要作用。巨噬细胞作为 MIF 的一个来源,在 UC 患者的结肠道黏膜上聚

集,并产生大量的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等细胞因子,造成了肠道黏膜的损伤,因而它们在UC的发病中具有重要作用。在一些严重IBD患者血清中,MIF水平有明显增高。也有实验结果显示,用抗MIF抗体能诱导结肠炎病人的MIF表达的增加。在葡聚糖硫酸酯钠诱导小鼠结肠炎的实验研究结果显示^[19],MIF缺乏致小鼠结肠组织中TNF- α 和IFN- γ 上升,而IL-4水平下降。Ohkawara等^[20]研究Toll样受体(Toll-like receptor,TLR)与MIF的关系时发现,在给MIF缺乏大鼠注射重组MIF后,在大鼠结肠组织中检测到TLR4阳性染色细胞,说明MIF与免疫调节存在密切关系。

3.3 肿瘤坏死因子(TNF) TNF是一种具有多种生物活性的促炎细胞因子和免疫调节剂,主要由激活的单核细胞产生,在肠道中能介导黏膜损伤作用。根据其来源不同可分为TNF- α 和TNF- β ,分别位于人染色体6q21.1-p22和6p23-q12,其编码基因位于HLA-III类区。研究显示,TNF- α 在UC中的作用是激活上皮细胞,诱导趋化因子,促使中性粒细胞聚集在结肠黏膜炎症区域;TNF- α 与TLR2在UC中存在一定的关联性^[21];TNF- α 可刺激炎症细胞分泌IL-8,在UC患者血清中TNF- α 、IL-8的浓度明显增高,且与病情呈正相关。TNF- α 在UC中作用机制的研究有助于临床治疗指导。目前大量临床试验正在探索和炎症抗TNF抗体的治疗方法^[22]。TNF抑制剂的临床应用已经深深地改变了炎症性肠病(IBD)的治疗方法。与激素替代疗法相比,获得了良好的效果,TNF抑制剂使IBD患者有机会达到缓解和长期改善功能和生活质量,改变IBD患者的自然病程^[23]。

3.4 转化生长因子 转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)可以抑制胃肠道炎症反应,并具有显著的免疫调节作用,还能通过控制肠上皮细胞增殖来维持肠上皮细胞的内稳态。有报道称,TGF- β 参与诱导UC的发生和维持UC缓解期。Eastaff-Leung等^[24]在研究Foxp3⁺调节IBD患者T细胞、Th17效应细胞和细胞因子环境时发现,只有在UC患者外周血样本中发现TGF- β 水平升高,而CD患者TGF- β 含量降低。还有学者研究发现,在细胞培养液中加入能中和抗TGF- β 的物质,上皮细胞的移动效应就随之消失。TGF- β 在UC的抗炎和免疫调节作用还有待于更深入的研究。

4 环氧合酶

环氧合酶(cyclooxygenase,COX)是花生四烯酸转化为前列腺素和其他十二烷类的限速酶,也是一种与炎症反应密切相关的诱导型关键酶,可分为3种亚型:COX-1、COX-2、COX-3。通常COX-1呈原发性表达,COX-2呈诱导性表达。研究显示,COX-2在正常的黏膜固有层表面上皮细胞和单核细胞几乎没有表达,而在三硝基苯磺酸诱导的结肠炎中浸润的炎症细胞和表面上皮细胞发现COX-2明显表达^[25],对于UC患者在UC组织中呈高表达;炎性细胞因子、脂多糖、TNF、表皮生长因子、活性氧和幽门螺杆菌感染等多种因素均可诱导COX-2表达,提高COX-2 mRNA水平,可以促进炎症反应。同时,IBD等上皮细胞中COX-2表达是损伤愈合过程

的一种保护性反应,由COX-2合成的前列腺素能促进胃肠黏膜损伤的愈合。因此,对COX-2在UC发病机制的进一步研究,可以加以调控,并可能为最终治愈UC提供切入点。

5 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMP)是一群与锌有关的内肽酶,参与细胞外基质的降解和重建,在正常情况下含量很少并处于潜伏状态。根据对底物特异性作用不同分为:胶原蛋白酶(MMP-1、MMP-8、MMP-13、MMP-18)、明胶酶(MMP-2、MMP-9)、间质溶解素(MMP-3、MMP-7、MMP-10、MMP-11)、弹性酶(MMP-12)等,至今已发现20多种。研究显示,MMP产生过多和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase,TIMP)对MMP活性控制失败可能是溃疡形成的主要原因。如MMP-1主要由巨噬细胞产生,UC的病变结肠组织中MMP-1表达增加与组织损伤程度有关,而且MMP-1可以作为评价UC患者病情严重程度的生物学指标;MMP-2和MMP-9蛋白及mRNA在UC中明显增加,在重度炎症组织达最高水平,免疫组织化学染色法显示MMP-2存在于黏膜下层细胞外基质,而MMP-9在多形核白细胞中最明显^[26]。MMP是在活动性IBD肠道黏膜中表达的主要蛋白酶。有研究表明,MMP-9在正常结肠组织中缺乏,但在IBD的肠黏膜上皮细胞中明显增高^[27]。

6 诱导型一氧化氮合酶

诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)是一种能诱导NO分泌的蛋白质,能诱导一氧化氮的产生并能利用一氧化氮的氧化压力(自由基),协助巨噬细胞在免疫系统中对抗病原体。正常人结肠黏膜中组成性一氧化氮合酶(constitutive nitric oxide synthase,cNOS)和iNOS皆有,而UC患者结肠黏膜层中以iNOS为主,并且UC患者结肠黏膜中iNOS有显著升高^[28],提示iNOS与UC的发病有关。Martin等^[29]也发现,iNOS基因(NOS2A)和UC病因存在密切关系。一氧化氮是炎症性肠病的潜在生物学标志物。研究发现IBD患者血清NO的浓度明显增高,血清NO浓度检测是一种微创、快速的工具,可作为在IBD患者的疾病活动监测的有用的生物标志物^[30]。

7 黏附分子

细胞黏附分子是一类位于细胞膜表面的受体型跨膜糖蛋白,具有通过介导细胞间、细胞与基质间的黏附传递信息以及促进淋巴细胞归巢等作用,参与炎症和免疫反应,发挥各种生理和病理作用。细胞黏附分子分为5大类:选择素家族、黏蛋白样家族、整合素家族、免疫球蛋白超家族(IgSF)、钙黏素,此外某些尚未归类的分子,如CD44、CD36等亦属于黏附分子。研究显示,已知有3类黏附分子受体参与淋巴细胞与周围间质或细胞之间的复杂的相互作用,这3类黏附分子受体家族包括免疫球蛋白超家族受体、整合素以及选择素^[31]。

8 微量免疫复合物

微量免疫复合物是机体正常免疫反应的结果,是机体处理抗原的生理现象之一,如存在于循环中的免疫复合物 IgG 和补体 C3C。研究显示,在某些胃肠疾病中,免疫复合物大量增加或沉淀于有病损的器官,则给机体带来不良影响,而某些肠道疾病与补体反应缺陷或过度有关,尤其是免疫复合物沉积时,补体是局部组织损伤机制的重要参与者;免疫复合物和补体在小血管壁、黏膜上皮基底层和部分间质呈线状或颗粒状沉积,且 IgG 与补体的表达明显一致,即 C3C 的表达随 IgG 表达的增强而增强,其特征是以活动期为著,非活动期减弱。因而表明 UC 患者免疫复合物的出现与 UC 的发病和活动性显著相关,并已成为 UC 免疫调节网络中的组成部分,揭示了 UC 免疫学发病的新观点。

参考文献:

- [1] Pitchumoni CS, Chari S. Ulcerative colitis and autoimmune pancreatitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013 Apr 29. [Epub ahead of print]
- [2] Khan N, Abbas AM, Koleva YN, et al. long-term mesalamine maintenance in ulcerative colitis: which is more important? adherence or daily dose[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(6): 1123-1129.
- [3] Yang SK, Hong M, Zhao W, et al. Genome-wide association study of ulcerative colitis in Koreans suggests extensive overlapping of genetic susceptibility with Caucasians [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(5): 954-966.
- [4] Pant C, Anderson MP, Deshpande A, et al. health care burden of clostridium difficile infection in hospitalized children with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(5): 1080-1085.
- [5] Jiang L, Xia B, Li J, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12(3): 212-217.
- [6] Wang Y, Ouyang Q. APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(9): 1450-1450.
- [7] Castro-Santos P, Suarez A, Mozo L, et al. Association of IL-10 and TNF alpha genotypes with ANCA appearance in ulcerative colitis[J]. *Clin Immunol*, 2007, 122(1): 103-114.
- [8] Rahbar A, Bostrom L, Soderberg-Naucler C. Detection of cytotoxic CD13-specific autoantibodies in sera from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *J Autoimmun*, 2006, 26(3): 155-164.
- [9] Watanabe S, Yamakawa M, Hiroaki T, et al. Correlation of dendritic cell infiltration with active crypt inflammation in ulcerative colitis [J]. *Clin Immunol*, 2007, 122(3): 288-297.
- [10] Hart AL, Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(1): 50-65.
- [11] Dong Z, Du L, Xu X, et al. Aberrant expression of circulating Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with active and inactive ulcerative colitis[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(4): 989-997.
- [12] Yu QT, Saruta M, Avanesyan A, et al. Expression and functional characterization of Foxp3⁺ CD4⁺ regulatory T cells in ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(2): 191-199.
- [13] Maul J, Lodenkemper C, Mumdt P, et al. Peripheral and intestinal regulatory CD4⁺ CD25^{high} T cells in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 1868-1878.
- [14] Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(10): 1490-1497.
- [15] 王晓娣, 吴铁镛. OX40 在溃疡性结肠炎中的表达及意义[J]. *中日友好医院学报*, 2006, 20(3): 137-140.
- [16] Pearl DS, Shah K, Whittaker MA, et al. Cytokine mucosal expression in ulcerative colitis, the relationship between cytokine release and disease activity[J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(6): 481-489.
- [17] Walczak A, Przybylowska K, Dzikowski L, et al. The IL-8 and IL-13 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(8): 1431-1438.
- [18] Ohkawara T, Miyashita K, Nishihira J, et al. Transgenic overexpression of macrophage migration inhibitory factor renders mice markedly more susceptible to experimental colitis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 140(2): 241-248.
- [19] Ohkawara T, Nishihira J, Ishiguro Y, et al. Resistance to experimental colitis depends on cytoprotective heat shock proteins in macrophage migration inhibitory factor null mice[J]. *Immunol Lett*, 2006, 107(2): 145-154.
- [20] Ohkawara T, Takeda H, Miyashita K, et al. Regulation of Toll-like receptor 4 expression in mouse colon by macrophage migration inhibitory factor[J]. *Histochem Cell Biol*, 2006, 125(5): 575-582.
- [21] Canto E, Ricart E, Monfort D, et al. TNF alpha production to TLR2 ligands in active IBD patients[J]. *Clin Immunol*, 2006, 119(2): 156-165.
- [22] Horikoshi H, Takada K, Higuchi T, et al. A case of ulcerative colitis complicating anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis; successful treatment with leukocytapheresis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(1): 107-109.
- [23] Mocchi G, Marzo M, Papa A, et al. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease [J]. *Crohns Colitis*, 2013 Feb 28. pii: S1873-9946(13)00029-9. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.009. [Epub ahead of print]
- [24] Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease[J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(1): 80-89.
- [25] Camacho-Barquero L, Villegas I, Sanchez-Calvo JM, et al. Curcumin, a Curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 path way modulating COX-2 and NOS expression in chronic experimental colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(3): 333-342.
- [26] Gao Q, Meijer MJ, Kubben FJ, et al. Expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in intestinal tissue of patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Dig Liver Dis*, 2005, 37(8): 584-592.
- [27] Liu H, Patel NR, Walter L, et al. Constitutive expression of MMP9 in intestinal epithelium worsens murine acute colitis and is associated with increased levels of pro-inflammatory cytokine Kc [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(9): G793-G803.
- [28] Wang H, Zhang R, Wen S. Nitric oxide increases Wnt-induced secreted protein-1 (WISP-1/CCN4) expression and function in colitis[J]. *J Mol Med*, 2009, 87(4): 435-445.
- [29] Martín MC, Martínez A, Mendoza JL, et al. Influence of the inducible nitric oxide synthase gene (NOS2A) on inflammatory bowel disease susceptibility[J]. *Immunogenetics*, 2007, 59(11): 833-837.
- [30] Avđagić N, Zeciragić A, Babić N, et al. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2013, 13(1): 5-9.
- [31] Abdallah DM, Ismael NR. Resveratrol abrogates adhesion molecules and protects against TNBS-induced ulcerative colitis in rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011, 89(11): 811-888.