

细胞因子在炎症性肠病中的作用

康静静¹ 姚华伟² 梁宏德^{1*} 杨玉荣^{1*}

(¹河南农业大学牧医工程学院, 郑州 450002; ²西南大学动物科技学院, 重庆 400715)

摘要 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因未明的以慢性胃肠道炎症为特征的疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。细胞因子在 IBD 肠道炎症反应和黏膜免疫反应中起重要作用, 目前已成为研究 IBD 发病机制的热点, 本文就其在 IBD 中的作用作一综述。

关键词 细胞因子; 炎症性肠病; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎; 炎症

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组侵及胃肠道的自身免疫性疾病, 以慢性炎症为主要特征, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 目前 IBD 的发病机制和病因尚未完全明确。近年研究发现, IBD 的发生与肠道菌丛失调引起的免疫调节紊乱有关, 认为免疫反应异常在 IBD 的发病中具有极为重要的作用, 其中多种细胞因子参与肠道黏膜免疫反应和炎症过程, 是当前关于其发病机制的研究热点之一。

1 细胞因子与 IBD 发病机制的相关性

抗原递呈细胞 (antigen presenting cells, APCs)、T 辅助细胞(T helper cell, Th)1、Th2、调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)和 Th17, 以及它们的细胞因子都在 IBD 中发挥着复杂的作用^[1]。普遍认为, CD 主要与 Th1 介导的应答反应有关, 而 UC 主要与 Th2 介导的应答反应有关。这些细胞因子主要包括白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素- γ (interferon-gamma, INF- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等。根据细胞因子在炎症反应中的作用不同可以将它们分为两类: 致炎细胞因子(IL-1、IL-6、IL-18、INF- γ 、TNF- α 等)和抗炎细胞因子(IL-4、IL-10、IL-13、TGF- β 等)。各种细胞因子相互作用, 共同调控 IBD 的发生(表1), 但是这些细胞因子如何决定 IBD 中免疫应答的性质, 因其肠病的形式不同也有所差异^[2]。

2 致炎细胞因子

2.1 IL-1 家族

IL-1 家族由 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)组成。IL-1 具有多种功能, 主要为免疫调节和致炎作用, 其本身并不致组织损伤, 但可趋化和激活其它细胞因子(如 IL-6、IL-8)参与炎症反应, 破坏组织。已有试验证明 CD 患者炎性肠段中 IL-1 显著增加^[3]。

IL-1 β 是 IL-1 的主要活性形式, Ashwood 等^[4]的研究表明 UC 患者肠道病变组织 IL-1 β 水平显著升高, 急性期时 IL-1 β 分泌增多, 缓解期则否。Nemetz 等^[5]发现 IL-1 β 基因多态性与 IBD 的病程和严重程度具有相关性, 并且 IL-1 β mRNA 的表达与 UC 的炎症程度成正相关, 因此可作为临床上判断疾病严重程度和疗效的一项指标。

2.2 IL-6

IL-6 的生物学效应类似于 IL-1 β 。急性期 CD 患者血清、肠黏膜组织中 IL-6 和可溶性 IL-6 受体(sIL-6R)水平均明显升高^[6]。研究发现 UC 患者血清 IL-6 水平显著升高, 且与病变范围和病变严重程度呈正相关^[7]。

IL-6/STAT(signal transducer and activator of transcription, 信号转导和转录激活子)3 系统在慢性

收稿日期: 2010-01-29 接受日期: 2010-08-15

国家自然科学基金(No.30800812)资助项目

*通讯作者。Tel: 0371-63554600, E-mail: hdliang12@163.com; yangyu7712@sina.com

表1 IBD 中细胞因子的作用以及参与细胞因子生成的细胞系
Table 1 Role of cytokines and cell lines involved in their production in patients with IBD

细胞因子 Cytokine	溃疡性结肠炎 UC	克罗恩病 CD	参与生成的细胞 Cells involved in the production	参考文献 References
IL-1 β	Up-regulated	Up-regulated	Macrophages	5
IL-6	Up-regulated	Up-regulated	Macrophages, DC, Th17 and others	6, 7
IL-12	Up-regulated	Up-regulated	Macrophages, DC	9
IL-23	Yes	Yes	Macrophages, DC	11
IL-18	Not	Yes, but not in all patients	Macrophages	14, 15
TNF- α	Up-regulated	Up-regulated	Macrophages	20
IL-1Ra	IL-1Ra/IL-1 ratio	IL-1Ra/IL-1 ratio	Macrophages	4
IL-10	Yes, up-regulated	Yes, up-regulated	Tr1 and Breg	22, 23
IL-4	Not clear	Not clear	Th2, NK	24
TGF- β	Not clear, maybe defective signalling	Not clear, maybe defective signalling	Th0, Th3, Treg	27
IL-13	Up-regulated	Not	Th1, NK	28
IL-17	Up-regulated	Up-regulated	Th17	33
IL-21	Up-regulated	Up-regulated	T	35
IL-22	Not clear	Up-regulated	NK, Th17	38

肠道炎症的发病机制中起重要作用, IL-6 可以通过 STAT3 途径激活 NK- κ B 而诱导细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的极化表达, 并且 STAT3 可以诱导抗凋亡因子 *Bcl-2* 和 *Bcl-xL* 的生成, 抑制 T 细胞凋亡, 阻止慢性炎症的发生, 因此阻断黏膜 T 细胞中的 IL-6/STAT3 信号通路可以作为治疗 IBD 的主要手段。可溶性 gp130 是构成 IL-6R 复合物的组分之一, 可抑制 IL-6 与 IL-6R 复合物结合, 进而抑制 IL-6 活性, 有望作为 IL-6 信号转导抑制剂用于 IBD 的辅助治疗^[8]。

2.3 IL-12 家族

IL-12、IL-23 和新近发现的 IL-12- 相关因子——IL-27 属于 IL-12 家族, 是一种亚单位致炎因子, 主要由活化的 APCs 生成。

2.3.1 IL-12 IL-12 能促进 CD4⁺ Th0 细胞分化为 Th1 细胞, 刺激 NK 和 T 细胞产生多种细胞因子, 如 IFN- γ 、IL-2、TNF- α 、IL-8 等, 再通过这些递质发挥作用。UC 和 CD 患者黏膜的 IL-12 表达都呈上调趋势, 并且与疾病的活度指数评分相关^[9]。

2.3.2 IL-23 IL-23 是肠道炎症的重要递质, 通过作用于 CD4⁺ 记忆 T 细胞 (memory T cells, Tm), 保持细胞的记忆反应, 在宿主抵御外来菌侵袭中起重要作用^[10]。研究发现, 在 IBD 炎症肠黏膜组织内 IL-23p19 阳性细胞及 IL-23 mRNA 水平均显著升高, 且 IL-23 可显著地诱导 IBD 患者淋巴细胞效应应答激活外周

血单个核细胞 (PBMC), 分泌高水平的致炎因子 (如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-2), 促使肠黏膜炎性反应的发生^[11]。

2.3.3 IL-27 IL-27 由 EB13 (IL-12p40- 相关蛋白) 和 p28 (IL-12p35- 相关多肽) 组成, 是新近发现的另外一种 IL-12- 相关因子。肠道黏膜中 IL-23p19 和 IL-27p28 转录子的表达与 IBD 的炎症活度有关, 但 IL-27p28 和 EB13 转录子的表达却只在 CD 中显著上调^[12]。

2.4 IL-18

IL-18 主要由巨噬细胞和树突状细胞产生, 其生物学效应与 IL-12 类似, 能促进 T 细胞、NK 细胞产生 INF- γ 、IL-2 等细胞因子, 增强 Th1 细胞和 NK 细胞 Fas 配体 (FasL) 的表达并由此介导细胞毒作用, 促进 Th1 细胞发育。同时, IL-18 能诱导表达 IL-18 受体 (IL-18R) 细胞产生趋化因子, 引起巨噬细胞、单核细胞和成纤维细胞释放 IL-18, 具有放大炎症反应的效应。新近的研究揭示这个多效性的致炎因子和它的天然抑制剂——IL-18 结合蛋白 (IL-18BP) 之间的平衡关系可能对 IBD 发病起作用^[13]。

IL-18 主要通过 Th1 细胞发挥效应, 故其与 CD 的相关性大于 UC。研究显示 CD 患者与健康对照相比、病变组织与非病变组织相比、慢性期与早期无症状期相比, 黏膜活检显示 IL-18 及其诱导的细胞因子表达均增加^[14], 说明 IL-18 在 CD 的发生、发展中具有重要意义。但是也有研究发现 IL-18 只在一

部分 CD 患者中存在上调^[15]。此外, IL-18 还可协同 IL-12 进一步刺激 CD4⁺T 细胞活化和 INF- γ 分泌。

2.5 TNF- α 及其受体 TNFR

TNF- α 作为一种重要的免疫介质和致炎因子, 在炎症反应、免疫应答的启动和持续过程中具有不可缺少的作用, 是肠黏膜炎症反应的核心环节^[16]。测定 TNF- α 对了解 IBD 患者的病变程度和活度具有重要意义。目前已有报道, 采用 TNF 抗体治疗能明显减少患者粪便中的炎性趋化因子, 改善疾病状态^[17]。

肿瘤坏死因子受体(TNF receptor, TNFR)家族包括 TNFR1 和 TNFR2。TNFR1 可通过激活半胱天冬酶(caspase)和核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)介导凋亡, 引起炎性因子、趋化因子以及抗凋亡蛋白的转录。TNFR2 信号可促进胸腺细胞分化及 T 细胞增殖。TNFR1 和 TNFR2 两种信号通路的交互作用对于调节细胞内稳态非常重要。IBD 患者与健康者血清检测比较发现, 可溶性 TNFR1 水平上调, 可作为判断疾病活度的一项指标^[18]。CD 与 UC 患者血清检测发现, 可溶性 TNFR2 水平显著升高, 可作为判别两种疾病的附加参数^[19]。

在肠黏膜的免疫反应中, 肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IEC)起非常重要的作用。但是 TNF- α 能够破坏 IEC 的紧密连接, 损害肠黏膜的屏障功能, 从而诱发一系列炎症反应和免疫应答。研究发现, TNF- α 诱发的肠上皮损伤与 TNFR2 表达上调有关, 但是单独的 TNF- α 并不能诱导 TNFR2 表达, 只有在 IL-6、INF- γ 等致炎因子的协同作用下才能诱导 TNFR2 表达, 并揭示该过程是通过激活 IL-6/STAT3 信号通路介导的^[20]。因此可以认为 IBD 中过量分泌的 TNF- α 、IL-6、INF- γ 等致炎因子之间的相互作用是诱导 TNFR2 表达上调的主要原因。

总之, 致炎细胞因子在 IBD 的发病过程中发挥了重要的作用, 可以通过多种途径诱导一系列异常的免疫应答, 并且各个致炎细胞因子之间具有一定的协同作用, 共同参与炎症过程。随着研究的不断深入, 这些细胞因子的作用机制将会逐步明确, 相应的对抗 IBD 的治疗方法也会取得一定的进展。

3 抗炎细胞因子

3.1 IL-1Ra

IL-1Ra 与成熟 IL-1 分子质量相似、结构相近, 能特异性抑制 T 细胞表面的 IL-1R 与 IL-1 结合, 发挥

IL-1 抑制作用。黏膜产生的内源性 IL-1Ra 与 IL-1 失衡可能是导致 IBD 病程延长的因素之一。IL-1Ra 减少可刺激 IL-1 发挥致炎作用。研究发现, UC 患者的 IL-1 分泌水平较对照组持续增高, 仅 IL-1, 而非 IL-1Ra 或 IL-1Ra/IL-1 比值与炎症的严重程度密切相关^[4], 此试验显示 IL-1Ra 可在炎症过程中的不同阶段调节炎症程度, 只有在严重炎症反应, 即 IL-1 水平很高时, IL-1Ra 才会抑制 IL-1 的活性。动物实验发现 IL-1Ra 可阻断 IL-1 的作用, 减轻急性结肠炎的炎症程度^[21]。目前 IL-1Ra 已开始在临床试验中用于治疗 UC。

3.2 IL-10

IL-10 又名细胞因子合成抑制因子, 是典型的抗炎与免疫抑制性细胞因子, 主要由活化的单核细胞和巨噬细胞产生, 主要生物学效应为限制和决定免疫反应, 阻断致炎细胞因子, 如 IL-2 和 INF- γ 的分泌, 调节一些免疫细胞的分化和增殖, 进而阻止炎症的发生。大量试验研究证明 IL-10 在黏膜免疫系统中起核心作用, IL-10 缺失能导致自发性的由 Th1 T 细胞介导的类似于 CD 的结肠炎, 低水平的 IL-10 也与 CD 的复发密切相关^[22]。试验已证实 UC 患者 T 淋巴细胞中的 IL-10 mRNA 水平呈显著性提高, 结肠中 IL-10 阳性细胞的数量也明显增多^[23]。

3.3 IL-4

IL-4 主要由 CD4⁺T 细胞 Th2 亚群生成, 其基本生物学作用是抑制巨噬细胞和 T 细胞生成, 对 B 细胞、肥大细胞、单核细胞和造血细胞具有免疫调节作用。IL-4 对 Th2 细胞分化起关键作用, 同时能抑制 Th1 细胞产生 INF- γ ; 它还可以诱导 IL-1 α 产生, 提高 IL-1 α /IL-1 的比值; 抑制前列腺素(PGE)₂ 的生成, 有较强的抗炎功能, 在维持肠道免疫中起重要作用。Nielsen 等^[24]的研究显示 IBD 患者的 IL-4 分泌细胞数减少, IL-4 mRNA 表达及蛋白分泌明显减少, 提示 IL-4 与 IBD 的发病有关, 因而可作为监测疾病程度的一个指标。Bamias 等^[25]的研究显示阻断 IL-4 能下调 INF- γ mRNA 表达, 明显缓解 CD 样回肠炎。

3.4 TGF- β

TGF- β 是一种抑制因子, 是免疫学稳态和炎症性反应的关键调控者。已有研究证实 TGF- β 功能丧失与 IBD 的发生有关^[26]。近年来随着对 Smad 蛋白家族的研究, 发现 IBD 肠道炎症的消长可能与

TGF- β 信号传导过程中的 Smad 蛋白分子异常有关。Monteleone 等^[27]研究发现, 对 CD 患者中分离出的肠粘膜固有层单个核细胞(LPMC)用 Smad7 反义核苷酸处理后可恢复 TGF- β 抑制 IFN- γ 和 TNF- α 的能力, 因此推测过度表达的 Smad7 阻滞 TGF- β 信号途径后可促进 IBD 中致炎因子如 IFN- γ 和 TNF- α 的持续升高, 而抑制 Smad7 的表达则可恢复 TGF- β 的抗炎能力。

3.5 IL-13

IL-13 主要由活化的 T 细胞产生, 其结构和生物学活性与 IL-4 相似, 能调节单核巨噬细胞和 B 细胞功能, 可抑制单核巨噬细胞分泌致炎细胞因子和下调有细胞毒性的单核细胞的功能。Vainer 等^[28]研究发现, 随着 UC 炎症细胞浸润程度的加强, IL-13 的浓度逐渐降低, 提示 UC 病变黏膜中 IL-13 的降低程度与其炎症程度呈平行关系。在动物模型试验中, IL-13 还可以通过 IL-13 α 2 受体(IL-13R α 2)发送信号, 参与诱导 TGF- β 1 的生成和纤维化^[29]。但是也有试验证明在 UC 中, IL-13 可以通过影响上皮细胞的凋亡、紧密连接和生成速度来损害上皮的屏障功能^[30], 而上皮屏障的损害却是引起并进而放大炎症的关键一步, 不过目前对其在 UC 中能引起炎症的程度以及作用机制还需要进一步证明。

4 参与 IBD 的新型细胞因子

4.1 IL-17

IL-17 主要由 Th17 细胞分泌, Th17 被称为炎症辅助 T 细胞(Thi), 该细胞是由 T 细胞前体分化而来, 具有独立的分化和发育调节机制。Th17 细胞的发现有助于解释一些 Th1/Th2 轴中的异常现象, 更好地认识 Th17 细胞在炎症性肠病发生过程中的免疫病理作用^[31]。已经证实, IL-17 在体内外均是强效的炎症因子, 具有多种生物学活性, 可以诱导许多致炎因子的产生, 包括 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β , 揭示了 IL-17 在炎症发生过程中起重要的调控作用^[32]。活动性 CD 患者中 IL-17 阳性细胞数是正常对照组的 20 倍, 是非活动性 CD 患者的 4 倍; 相对于正常人, CD 和 UC 患者血清中的 IL-17 也明显增高^[33]。

目前也有研究证明, IL-23/IL-17 轴在 IBD 的发病机制中可能处于关键地位, 并有望成为 IBD 新的治疗靶标^[34]。

4.2 IL-21

IL-21 是由 T 细胞衍生的细胞因子家族中的一员, 这个家族的细胞因子具有一个共同特点, 即都是 γ -链-依赖因子, 通过诱导 INF- γ 的生成, 作用于小肠上皮细胞, 维持 Th1 型炎症的产生。CD 和 UC 中 都存在 IL-21 的过表达, 在 CD 中更高一些^[35]。研究发现, IL-21 可以促进 IBD 中 NK 细胞的细胞毒反应, 刺激 T 细胞产生致炎因子, 诱导 IBD 中 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞^[36], 说明 IL-21 与 IBD 的发病机制有关, 因此通过阻断 IL-21R 信号通路的方法或许能够为治疗 IBD 提供可能。

4.3 IL-22

IL-22 与 IL-10 有 22% 的同源性, 曾被命名为 IL-10-相关的 T 细胞衍生的诱导因子(interleukin-10-related T cell-derived inducible factor, IL-TIF)。IL-22 主要来源于 NK 细胞和活化的 T、B 细胞, 已证明 Th17 对 IL-22 的生成具有重要作用^[37]。IL-22 对 IEC 有致炎功能, 在 CD 患者的组织和血清中 IL-22 都上调, 令人惊讶的是, 在鼠类动物的 UC 模型中, Sugimoto 等^[38]发现了 IL-22 具有防护作用, 即在肠道炎症时, IL-22 可以通过诱导杯状细胞产生膜结合粘蛋白, 从而减弱炎症反应。

5 展望

IBD 具有复杂的细胞因子调节网络, 各种细胞因子相互作用, 共同参与调控 IBD 的形成和发展。通过 IBD 动物模型和 IBD 患者的临床试验, 一些细胞因子的作用机理已经解释清楚, 但是新的细胞因子的发现及其在肠道黏膜免疫中的作用, 以及新的观点的提出, 都会随着对 IBD 发病机制的探索而不断深入。另外, 在临床研究和动物实验中, 关于 IBD 的细胞因子疗法也正在进行中。

参考文献(References)

- 1 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448(7152): 427-34.
- 2 Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87(3): 681-96.
- 3 Dionne S, D'Agata ID, Hiscott J, Vanounou T, Seidman EG. Colonic explant production of IL-1 and its receptor antago-

- nist is imbalanced in inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1998; 112(3): 435-42.
- 4 Ashwood P, Harvey R, Verjee T, Wolstencroft R, Thompson RP, Powell JJ. Functional interactions between mucosal IL-1, IL-1ra and TGF-beta 1 in ulcerative colitis. *Inflamm Res* 2004; 53(2): 53-9.
 - 5 Nemetz A, Nosti-Escanilla MP, Molnár T, Köpe A, Kovács A, Fehér J, *et al.* IL1B gene polymorphisms influence the course and severity of inflammatory bowel disease. *Immunogenetics* 1999; 49(6): 527-31.
 - 6 D'Haens G, Daperno M. Advances in biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8(6): 506-12.
 - 7 丁伟群, 林庚金, 徐三荣, 钱立平. 溃疡性结肠炎发病中白介素水平的变化. *复旦学报(医学科学版)* 2001; 28(4): 330-1.
 - 8 Mitsuyama K, Tomiyasu N, Suzuki A, Takaki K, Takedatsu H, Masuda J, *et al.* A form of circulating interleukin-6 receptor component soluble gp130 as a potential interleukin-6 inhibitor in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 2006; 143(1): 125-31.
 - 9 Nielsen OH, Kirman I, Rüdiger N, Hendel J, Vainer B. Upregulation of interleukin-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(2): 180-5.
 - 10 Watanabe M, Yamazaki M, Kanai T. Mucosal T cells as a target for treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2003; 38(Suppl 15): 48-50.
 - 11 刘占举, 杨丽, 崔轶, 黄志刚, 黄培新, 郭传勇, 等. 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(6): 370-3.
 - 12 Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Mueller-Molaiian I, Marth T, Zeuzem S, *et al.* Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(1): 16-23.
 - 13 Leach ST, Messina I, Lemberg DA, Novick D, Rubenstein M, Day AS, *et al.* Local and systemic interleukin-18 and interleukin-18-binding protein in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(1): 68-74.
 - 14 Naftali T, Novick D, Gabay G, Rubinstein M, Novis B. Interleukin-18 and its binding protein in patients with inflammatory bowel diseases during remission and exacerbation. *Isr Med Assoc J* 2007; 9(7): 504-8.
 - 15 Schmidt C, Giese T, Goebel R, Schilling M, Marth T, Ruether A, *et al.* Interleukin-18 is increased only in a minority of patients with active Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(9): 1013-20.
 - 16 周济宏, 李幼生, 解伟光, 曹亚澄, 韩勇, 黎介寿. 肿瘤坏死因子对谷氨酰胺调控大鼠骨骼肌蛋白质合成的影响. *医学研究生学报* 2006; 19(10): 884-7.
 - 17 Hibi T, Inoue N, Ogata H, Naganuma M. Introduction and overview: recent advances in the immunotherapy of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2003; 38(Suppl 15): 36-42.
 - 18 Spoettl T, Hausmann M, Klebl F, Dirmeier A, Klump B, Hoffmann J, *et al.* Serum soluble TNF receptor I and II levels correlate with disease activity in IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(6): 727-32.
 - 19 Yamamoto-Furusho JK. Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(13): 1893-6.
 - 20 Wang F, Schwarz BT, Graham WV, Wang Y, Su L, Clayburgh DR, *et al.* IFN-gamma-induced TNFR2 expression is required for TNF-dependent intestinal epithelial barrier dysfunction. *Gastroenterology* 2006; 131(4): 1153-63.
 - 21 Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 1993; 328(2): 106-13.
 - 22 Wirtz S, Neurath MF. Mouse models of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59(11): 1073-83.
 - 23 Melgar S, Yeung MM, Bas A, Forsberg G, Suhr O, Oberg A, *et al.* Over-expression of interleukin 10 in mucosal T cells of patients with active ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 134(1): 127-37.
 - 24 Nielsen OH, Köppen T, Rüdiger N, Horn T, Eriksen J, Kirman I. Involvement of interleukin-4 and -10 in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41(9): 1786-93.
 - 25 Bamias G, Martin C, Mishina M, Ross WG, Rivera-Nieves J, Marini M, *et al.* Proinflammatory effects of Th2 cytokines in a murine model of chronic small intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2005; 128(3): 654-66.
 - 26 Schiffer M, von Gersdorff G, Bitzer M, Susztak K, Böttinger EP. Smad proteins and transforming growth factor-beta signaling. *Kidney Int Suppl* 2000; 77: S45-52.
 - 27 Monteleone G, Kumberova A, Croft NM, McKenzie C, Steer HW, MacDonald TT. Blocking Smad7 restores TGF-beta1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2001; 108(4): 601-9.
 - 28 Vainer B, Nielsen OH, Hendel J, Horn T, Kirman I. Colonic expression and synthesis of interleukin 13 and interleukin 15 in inflammatory bowel disease. *Cytokine* 2000; 12(10): 1531-6.
 - 29 Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A. IL-13 signaling through the IL-13alpha2 receptor is involved in induction of TGF-beta1 production and fibrosis. *Nat Med* 2006; 12(1): 99-106.
 - 30 Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, *et al.* Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 550-64.
 - 31 杨丽, 刘占举. Th17细胞在炎症性肠病发生过程中的免疫病理作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17(4): 389-94.
 - 32 Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham

- B, Sedgwick JD, *et al.* IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201(2): 233-40.
- 33 Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, *et al.* IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008; 57(12): 1682-9.
- 34 Bamias G, Cominelli F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease; current concepts. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23(4): 365-9.
- 35 Monteleone G, Monteleone I, Fina D, Vavassori P, Del Vecchio Blanco G, Caruso R, *et al.* Interleukin-21 enhances T-helper cell type I signaling and interferon-gamma production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128(3): 687-94.
- 36 Liu Z, Yang L, Cui Y, Wang X, Guo C, Huang Z, *et al.* IL-21 enhances NK cell activation and cytolytic activity and induces Th17 cell differentiation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(8): 1133-44.
- 37 Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, Fujino S, Deguchi Y, Araki Y, *et al.* Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. *Gastroenterology* 2005; 129(3): 969-84.
- 38 Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, Shimomura Y, Andoh A, Bhan AK, *et al.* IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2008; 118(2): 534-44.

Role of Cytokines in Inflammatory Bowel Disease

Jing-Jing Kang¹, Hua-Wei Yao², Hong-De Liang^{1*}, Yu-Rong Yang^{1*}

(¹College of Animal and Veterinary Engineering, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China; ²College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract Inflammatory bowel disease (IBD), which mainly includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), represents a group of idiopathic diseases characterized by chronic inflammation of the gastrointestinal tract. Cytokines play an important role in intestine inflammation and mucosal immune response of IBD, and have become a hot research in the pathogenesis of IBD. The role of cytokines in IBD will be introduced in this review.

Key words cytokines; inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; inflammation

Received: January 29, 2010 Accepted: August 15, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30800812)

*Corresponding author. Tel: 86-371-63554600, E-mail: hdliang12@163.com; yangyu7712@sina.com