

成功抑制了 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换,破坏了胃癌细胞的能量代谢模式,达到了有效治疗胃癌的目的.我们的结果证实了通过使细胞内酸化诱导细胞凋亡从而治疗胃癌的可行性,为胃癌基因治疗提供了新的思路.

#### 4 参考文献

- 1 Slepko E, Fliegel L. Structure and function of the NHE1 isoform of the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger. *Biochem Cell Biol* 2002;80:499-508
- 2 黄桂君, 厉为良, 钱桂生. 人肺癌组织细胞 NHE1 mRNA 表达及其意义的研究. *激光杂志* 2000;21:60-61
- 3 Lagana A, Vadnais J, Le PU, Nguyen TN, Laprade R, Nabi IR, Noel J. Regulation of the formation of tumor cell pseudopodia by the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger NHE1. *J Cell Science* 2000;113(Pt 20):3649-3662
- 4 滕小春, 刘海峰, 刘永生, 段丽, 王国安, 何俊堂. NHE1 蛋白在胃癌和胃癌前病变中的表达及临床意义. *第三军医大学学报* 2004;26:402-404
- 5 吴国明, 厉为良, 黄桂君, 钱桂生. 双甲基氨氯吡啶抑制人肺癌细胞株  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换泵-1 活性诱导肿瘤细胞酸化和凋亡. *第三军医大学学报* 1998;12:476-479
- 6 刘海峰, 刘为纹, 房殿春, 门荣甫. bcl-2 蛋白在胃癌组织中的表达及意义. *肿瘤防治研究* 1997;24:269-271
- 7 刘海峰, 刘为纹, 房殿春. 胃黏膜癌前病变 Hp 感染与 bax 蛋白表达及细胞凋亡的关系. *第三军医大学学报* 2001;23:1015-1017
- 8 刘海峰, 刘为纹, 房殿春. 胃癌及其癌前病变中细胞凋亡与细胞增生间关系的研究. *世界华人消化杂志* 1999;7:649-651
- 9 Sardet C, Counillon L, Franchi A, Pouyssegur J. Growth factors induce phosphorylation of the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiporter, glycoprotein of 110 kD. *Science* 1990;247:723-726
- 10 Pedersen SF, King SA, Rigor RR, Zhuang Z, Warren JM, Cala PM. Molecular cloning of NHE1 from winter flounder RBCs: activation by osmotic shrinkage, cAMP, and calyculin A. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;284:1561-1576
- 11 Behne MJ, Meyer JW, Hanson KM, Barry NP, Murata S, Crumrine D, Clegg RW, Gratton E, Holleran WM, Elias PM, Mauro TM. NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostasis. Microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging. *J Biol Chem* 2002;277:47399-47406
- 12 Szaszi K, Paulsen A, Szabo EZ, Numata M, Grinstein S, Orłowski J. Clathrin-mediated endocytosis and recycling of the neuron-specific  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger NHE5 isoform, Regulation by phosphatidylinositol 3'-kinase and the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 2002;277:42623-42632
- 13 Goyal S, Vanden Heuvel G, Aronson PS. Renal expression of novel  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger isoform NHE8. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:467-473
- 14 Putney LK, Denker SP, Barber DL. The changing face of the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger, NHE1: Structure, regulation, and cellular actions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:527-552
- 15 McLean LA, Roscoe J, Jorgensen NK, Gorin FA, Cala PM. Malignant gliomas display altered pH regulation by NHE1 compared with nontransformed astrocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;278:676-688

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

## 理肠四方对溃疡性结肠炎大鼠血液黏附分子 CD44、CD54 的影响

范恒, 邱明义, 卢菲菲, 梅家俊, 沈关心, 刘松林

范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合湖北省武汉市 430022

邱明义, 梅家俊, 刘松林, 湖北中医学院 湖北省武汉市 430061

卢菲菲, 武汉市第一医院 湖北省武汉市 430020

沈关心, 华中科技大学同济医学院 湖北省武汉市 430022

湖北省教委资助项目, No. 99Z014

项目负责人: 邱明义, 430061, 湖北省武汉市, 湖北中医学院. fanheng001@hotmail.com

电话: 027-62083591

收稿日期: 2004-11-01 接受日期: 2004-11-17

### 摘要

**目的:** 观察理肠四方对溃疡性结肠炎(UC)大鼠血液黏附分子 CD44、CD54 的影响, 比较四方疗效大小, 并分析其作用机制。

**方法:** 应用 2, 4-二硝基氯苯(DNCB)免疫加醋酸局部灌肠法建立 UC 大鼠模型, 将 98 健康 SD 大鼠(雌雄各半), 按雌雄随机分 7 组, 分别为乌梅丸组、白头翁汤组、参苓

白术散组、痛泻要方组、柳氮磺胺吡啶(SASP)组、模型组和正常组, 分别观察治疗后大鼠血液黏附分子 CD44、CD54 的变化, 并进行统计学比较。

**结果:** 造模后血液黏附分子 CD44、CD54 升高(模型组 vs 正常组  $q = 4.78, 5.32, P < 0.01$ ), 而乌梅丸组比模型组下降(乌梅丸组 vs 模型组,  $q = 4.63, 5.43, P < 0.01$ ), 其余各组比模型组下降, 但不一定都有显著差异(表 1), 除乌梅丸外, 理肠四方之间比较无明显差异( $P > 0.05$ )。

**结论:** 理肠四方经两两比较后, 乌梅丸疗效最好, 他们可能均有下调血液黏附分子 CD44、CD54 的作用, 从而使溃疡性结肠炎大鼠免疫功能恢复正常, 达到治疗的目的。

范恒, 邱明义, 卢菲菲, 梅家俊, 沈关心, 刘松林. 理肠四方对溃疡性结肠炎大鼠血液黏附分子 CD44、CD54 的影响. *世界华人消化杂志* 2005;13(3):397-400  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/397.asp>

## 0 引言

黏附分子(adhesion molecules 简称AMS)是一类位于细胞膜表面的介导细胞与细胞,细胞与基质间相互接触和结合的糖蛋白分子,在机体免疫和炎症反应过程中发挥重要作用<sup>[1]</sup>.某些AMS在溃疡性结肠炎(UC)中存在异常表达,与炎症反应的发生、维持和转归关系密切.其中CD44、CD54与UC关系最为密切<sup>[2-3]</sup>.我们主要观察理肠四方对UC大鼠血浆CD44、CD54的影响,以探讨该四方治疗UC的作用机制.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 试剂 异硫氰酸荧光素(FITC)标记的小鼠抗大鼠CD44单克隆抗体(Mouse Anti Rat CD44:FITC McAb)克隆号OX-50,分类号MsIgG1,由Serotec公司生产;异硫氰酸荧光素(FITC)标记的小鼠抗大鼠CD54单克隆抗体[Mouse Anti Rat CD54(ICAM-1):FITC McAb]克隆号1A29,分类号MsIgG1,由Serotec公司生产;异硫氰酸荧光素(FITC)标记的小鼠同型对照(Mouse IgG1 Isotype Control:FITC)克隆号15H6,分类号Mouse IgG1 $\kappa$ ,由Southern Biotechnology公司生产.上述三种试剂由深圳晶美生物工程有限公司提供.溶血素(Ammonium Chloride Lysing Reagent)产品号35221E,由Pharmingen公司生产,华中科技大学同济医学院附属协和医院流式细胞室提供.用法:用蒸馏水稀释原液,稀释比为10:1,现配现用.

磷酸盐缓冲液(PBS):将磷酸氢二钠( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )及磷酸二氢钾( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )按4:1的比例加入2 000 mL蒸馏水配制而成,PH值为7.35.上述两种药品由武汉亚法生物技术有限公司提供,产品号1B0030.

乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA- $\text{Na}_2$  Salt):将1gEDTA- $\text{Na}_2$  Salt及0.7 gNaCl溶于100 mL蒸馏水中配制而成.此两种药品由武汉亚法生物技术有限公司提供,产品号OB0241.肝素钠(Heparin Na Salt):将0.1 g肝素钠粉末溶于10 mL蒸馏水中配制而成,pH值为5.0-7.5.肝素钠粉末由武汉亚法生物技术有限公司提供,产品号CH0081.1.1.2 仪器 LD5-22A型离心机,北京医用离心机厂生产.流式细胞仪,美国Becton Dickinson公司生产,产品型号:FACSCALIBUR,由华中科技大学同济医学院附属协和医院流式细胞室提供.

1.1.3 药物 理肠四方(乌梅丸、白头翁汤、参苓白术散、痛泻要方)的成分和剂量如下.乌梅丸:乌梅16 g,细辛6 g,干姜10 g,黄连16 g,当归4 g,附子6 g,蜀椒4 g,桂枝6 g,生晒参6 g,黄蘗6 g;白头翁汤:白头翁30 g,黄柏24 g,黄连10 g,秦皮24 g;参苓白术散:莲子肉10 g,薏苡仁10 g,缩砂仁10 g,桔梗10 g,白扁豆15 g,白茯苓20 g,生晒参20 g,甘草20 g,白术20 g,山药20 g;痛泻要方:炒白术30 g,白芍20 g,陈皮15 g,防风20 g.西药柳氮磺胺吡啶(SASP)批号为:200111002,由上海三维制药公

司生产(250 mg/片).SD健康大鼠98只(雌雄各半,体重质量 $300 \pm 50$  g).

### 1.2 方法

1.2.1 分组与造模 按雌雄随机分7组,各组均为14只(雌雄各半),第1、2、3、4、5、6为造模组,第7组为正常组,而第1、2、3、4、5、6组同时又分别为乌梅丸组、白头翁汤组、参苓白术散组、痛泻要方组、SASP组和模型组,各组体重统计学比较无显著性差异( $P>0.05$ ).应用2,4-二硝基氯苯(DNCB)免疫加醋酸局部灌肠法建立UC大鼠模型<sup>[4-7]</sup>.将大鼠颈背部用100 g/L  $\text{Na}_2\text{S}$ 脱毛后,以20 g/L DNCB丙酮液0.25 mL(5滴)滴背,1次/d,连续14 d,在第15 d以直径3 mm导尿管经肛门插入结肠8 cm处,注入1 g/L DNCB乙醇0.25 mL,在16 d时同部位注入80 mL/L醋酸溶液2 mL,准确计时10 s后,再用生理盐水5 mL冲洗.再饲养2 wk,每天继续观察大鼠大便性状、饮食、毛发、活动状态等,可以看到大鼠逐渐产生典型UC活动期症状,30 d后造模完成后,每组随机抽取大鼠2只,处死后取其结肠,病理的确认结肠出现的充血、水肿、炎细胞浸润、隐窝脓肿、杯状细胞减少、腺体破坏及小溃疡形成等一系列变化.乌梅丸组、白头翁汤组、参苓白术散、痛泻要方组、SASP组各组大鼠分别用以下方式给药等五组:乌梅丸液515 g/L、白头翁汤液562 g/L、参苓白术散液987 g/L、痛泻要方液216 g/L和SASP混悬液26 g/L各3 mL灌胃,1次/d;模型组、正常组大鼠均以蒸馏水3 mL灌胃,1次/d,以上均给药15 d.

1.2.2 观察指标与方法 7组大鼠分别给予药物及蒸馏水灌胃20 d后,用眼球采血的方法采集血液标本.(1)抗凝管的制备:用一次性注射器吸取0.1 mL浓度10 g/L的EDTA- $\text{Na}_2$ 溶液于容积为5 mL的塑料试管中,100℃下烘干,室温下贮存备用.另于采血前新鲜配制10 g/L肝素钠溶液,用微量移液器吸取50  $\mu\text{L}$ 该溶液加入上述试管中.(2)收集2 mL大鼠全血于抗凝管中,轻轻混匀.用微量移液器各吸取100  $\mu\text{L}$ 抗凝全血加入分别装有Mouse Anti Rat CD54(ICAM-1):FITC McAb、Mouse Anti Rat CD44:FITC McAb、Mouse IgG1 Isotype Control的三支塑料离心管中,充分混匀,室温下避光反应20-30 min.(3)各加入2 mL溶血素,立即充分混匀,室温下避光反应15 min.以1 000 r/min的速度离心5 min,弃去上清.(4)各加入2 mL PBS溶液,充分混匀,室温下避光反应25 min.以1 000 r/min的速度离心5 min,弃去上清.(5)各加入1 mL PBS溶液,充分混匀,制成单细胞悬液,并调整细胞浓度为 $10^6$ 个/ $50 \mu\text{L}$ ,4℃保存待机测试,时间不超过6 h.(6)上机测试前再次振荡使细胞悬浮均匀.淋巴细胞黏附分子表型用流式细胞仪检测.光源用488 nm的氩离子激光.上机前以标准微球调整仪器,使变异系数在2%以内,上机后收集106个细胞,荧光强度以对数放大,光散射数据存盘,测试后在Apple计算机上用Cell Qust Plot软件分析数据,由HP1 200 C/PC打印结果(以阳性细胞百分率表示).

**统计学处理** 所有数据均以  $\text{mean} \pm \text{SD}$  表示, 统计分析选用方差分析和  $q$  检验。

## 2 结果

2.1 造模动物于 2 wk 左右出现黏液稀便, 且逐渐加重, 4 wk 左右症状更为严重, 可见脓血便、消瘦、体重减轻、毛发无光泽、饮食明显减少、畏寒、懒动等。经理肠四方、SASP 灌胃后, 其症状均有不同程度改善。

2.2 理肠四方对 UC 大鼠血液中 CD44、CD54 (ICAM-1) 含量的影响。

表1 理肠四方对 UC 大鼠血液 CD44、CD54(ICAM-1)含量的影响 ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ , %)

组别	n	CD44	CD54(ICAM-1)
正常对照组	10	$37.10 \pm 13.05^d$	$15.43 \pm 5.02^d$
模型组	7	$72.95 \pm 5.29^b$	$43.88 \pm 4.24^b$
SASP 组	8	$63.87 \pm 4.39^b$	$33.07 \pm 5.08^{bd}$
参苓白术散组	7	$63.47 \pm 11.67^b$	$29.52 \pm 5.67^{bd}$
白头翁汤组	7	$65.95 \pm 12.4^b$	$41.18 \pm 10.97^b$
乌梅丸组	7	$52.68 \pm 17.58^d$	$27.08 \pm 10.94^{ad}$
痛泻要方	7	$53.71 \pm 7.72^{bc}$	$39.02 \pm 11.96^b$

$^a P < 0.05$ ,  $^b P < 0.01$  vs 正常组;  $^c P < 0.05$ ,  $^d P < 0.01$  vs 模型组。

## 3 讨论

UC 与免疫调节异常密切相关, 正常胃肠道内有大量的抗原物质存在, 如致病菌、正常菌群、细菌毒素、病毒、代谢的化学物质及食物等, 这些内容物均可能是潜在的免疫原。显然, 肠免疫系统处于一种不断地反应状态, 当机体免疫功能正常时, 则诱发保护性免疫反应, 炎症就不会发生。肠上皮细胞黏膜屏障的破坏为大量摄取肠抗原创造了条件, 免疫调节失衡是 UC 的免疫学特性。Sartor<sup>[8]</sup>认为, UC 的发病机制经过一系列的步骤, 如始发事件、诱发事件、免疫调节异常、组织损伤及临床症状。始发因素可以是感染、毒素、非甾体类固醇药物等, 破坏了肠上皮屏障使肠组织暴露在大量的肠抗原中, 在遗传易感的宿主中诱发黏膜免疫反应。

目前的免疫调节异常学说认为<sup>[9]</sup>, 肠黏膜通透性增加, 肠腔内抗原大量摄入并反复刺激使得肠免疫系统过度反应和错误识别, 激活巨噬细胞和淋巴细胞, 一系列的细胞因子、炎症递质及黏附分子激活释放, 导致机体细胞和体液免疫反应。免疫反应一旦被启动, 就会逐级放大, 最终发生了 UC。

白细胞的黏附/聚集增加一直被认作是炎症活动性的主要标志, 而白细胞的黏附聚集依赖黏附分子的参与, 有研究表明<sup>[10]</sup>抗 ICAM-1 抗体能有效地抑制白细胞与上皮细胞的黏附, 从而减轻炎症程度, 用于治疗 UC 糖皮质激素和 5-氨基水杨酸的作用机制部分与细胞 AMS 的合成与功能有关, 所以对黏附分子的研究正日益受到重视。

ICAM-1/CD54 为单链跨膜糖蛋白, 核心多肽为 55 KDa, 由于不同种类细胞上该分子所含寡糖分子数有差异, 其分子量可在 80-114 KDa 范围, 属于免疫球蛋白超家族, 可表达于 T、B 淋巴细胞及单核细胞表面。正常情况下, ICAM-1 很少表达或不表达; 当受到炎症细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IFN- $\gamma$  等)、内毒素等刺激时呈高水平表达。参与抗原非依赖性淋巴细胞、单核细胞粘蛋白和抗原提呈过程, 与淋巴细胞功能相关抗原 (LFA-1) 相互识别与结合, 可促进白细胞与血管内皮细胞的黏附和白细胞向炎症部位游走, 而共同介导免疫效应细胞与多种细胞及免疫细胞间的相互作用, 在机体免疫系统中起重要作用。

CD44 是一组广泛表达于多种细胞表面的糖蛋白, 由于基因转录过程中 mRNA 的选择性剪接, 形成标准型 (CD44S) 及变异型 (CD44V1-10), 有人称之为 CD44 家族。CD44 分子可与多种配体分子结合, 具有广泛的生物学功能 (1) 与细胞骨架蛋白结合, 参与细胞伪足形成及迁移运动; (2) 参与周围细胞和细胞间质成分的黏附; (3) 是 T 淋巴细胞的归巢受体, 与高内皮静脉结合, 参与淋巴细胞归位到淋巴组织; (4) 参与 T 细胞活化; (5) 参与上皮细胞增生、肿瘤转移。Rosenberg *et al*<sup>[11]</sup>用免疫组化法检测 UC 结肠隐窝上皮细胞 CD44V6 及 V3, 呈高强度表达。1991 年 Seth *et al*<sup>[12]</sup>用免疫印记法首次证实人血清中存在可溶性 CD54, 并具有膜表面 CD54 分子大部分细胞外功能区。江学良 *et al*<sup>[3, 13]</sup>用流式细胞仪检测 UC 患者组织和血液中 CD44 和 CD54 较正常人明显升高, 尤以活动期显著, 缓解期则有所下降, 表明其与 UC 活动转归有一定关系, 并在 UC 发病机制中起一定作用。

本实验的结果显示: (1) 模型组大鼠血液中 CD44、CD54 含量比正常对照组高, 并有非常显著差别。 (2) SASP 组大鼠血液中 CD44 含量比正常组高, 并有非常显著差别; 与模型组无差别; SASP 组大鼠血液中 CD54 含量比正常组高, 比造模组低, 并有非常显著差别。 (3) 参苓白术散组 CD44、CD54 含量与正常对照组比较高, 并有非常显著差别; CD44 含量与造模组无差别, CD54 含量与造模组比较低, 并有非常显著差别。 (4) 白头翁组 CD44、CD54 含量与正常对照组比较高, 有非常显著差别; 与造模组比较均无差别。 (5) 乌梅丸组 CD44 含量低于造模组, 有显著差别; 与正常组无差别。 CD54 含量高于正常组, 有显著差别; 低于造模组, 有非常显著差别。 (6) 痛泻要方组血液中 CD44 含量高于正常对照组, 有非常显著差别; 低于模型组, 有显著差别。 CD54 含量高于正常对照组, 有非常显著差别; 而低于模型组, 但无显著差别。 (7) 组间比较乌梅丸组血液中 CD44、CD54 均明显低于其他各组, 且有显著差异, 说明: (1) CD44、CD54 在 UC 发病中起一定的作用, 且与 UC 活动转归有一定的关系, 与炎症程度呈正相关<sup>[14]</sup> 但不如其他的细胞因子更能反映其病变程度<sup>[15]</sup>; (2) 从理肠四方治疗黏附分子变化看, 仍以乌梅丸变化为剧, 也说明乌梅丸疗效可能最好, 与其他实验结果也基本一致<sup>[16]</sup>, 这是因为该实验动物模型的复制符合

UC (“休息痢”)的特点,乌梅丸的组方特点与其中医病机基本一致<sup>[19]</sup>,故其疗效最好,也符合实际。

AMS在肠组织的表达受多种细胞因子的调节。有资料显示<sup>[20]</sup>,当受到炎症细胞因子如TNF- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ 诱发的炎症反应在很大程度上是通过诱导产生的以IL-8为代表的趋化因子所介导的)、IL-8等刺激时,ICAM-1等AMS呈高水平表达。TNF- $\alpha$ 可增强或促进血管内皮细胞与白细胞(起初是中性粒细胞,随后是单核细胞、淋巴细胞)间的黏附,从而有助于白细胞聚集于炎症局部。IL-8在增加血管通透性的同时,也是一种很强的中性粒细胞趋化因子,诱导中性粒细胞趋化,增加AMS表达。故理肠四方对AMS的抑制作用,是否是通过抑制TNF- $\alpha$ 、IL-8等细胞因子来实现的尚有待于进一步研究。笔者认为理肠四方降低了UC大鼠体内促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-8的含量<sup>[15, 21]</sup>,可能减少了TNF- $\alpha$ 、IL-8对AMS的刺激诱导作用,从而阻止了AMS的异常表达,抑制了炎症细胞的黏附及迁徙能力,使得炎症及免疫活性细胞在局部黏膜组织的浸润减少,释放的各种炎症介质也减少,从而减轻局部免疫病理损伤,并抑制炎症反应的放大和持久化,起到调节免疫的作用。

#### 4 参考文献

- 1 张继平. 溃疡性结肠炎的免疫学研究进展. 中国误诊学杂志 2002; 2:57-59
- 2 费保莹, 邓长生, 朱尤庆. 细胞黏附分子与炎症性肠病. 国外医学消化系疾病分册 1999;19:15-17
- 3 江学良, 权启镇, 陈桂荣, 尹格平, 孙自勤, 王要军. 溃疡性结肠炎组织中黏附分子CD<sub>54</sub>、CD<sub>44</sub>的检测. 中华消化内镜杂志 1998; 15:292-294
- 4 江学良, 权启镇, 王东, 孙自勤, 王要军. 复合建立大鼠溃疡性结肠炎模型及其免疫和超微结构的变化. 世界华人消化杂志 1999;7:381
- 5 江学良, 权启镇, 王东, 孙自勤, 王要军, 齐凤. 鱼腥草治疗溃疡性结肠炎大鼠对结肠压力的影响. 世界华人消化杂志 1999;7:786-787
- 6 李林, 王竹立, 柯剑婷, 张猛, 邵剑峰, 钟才能. 实验性溃疡性结肠炎动物模型选择. 世界华人消化杂志 2001;9:584-585
- 7 范恒, 邱明义. 溃疡性结肠炎大鼠实验模型的建立与评价. 中医药学刊 2004;22:865-866
- 8 Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanism of chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12 Suppl):S5-S11
- 9 余保平, 王伟岸. 消化系疾病免疫学. 北京科学出版社, 2000:52-53
- 10 Wong PY. Ulcerative colitis and cell adhesion molecules. *J pharmacol Exp Ther* 1995;274:475-480
- 11 Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991;338:83-89
- 12 Resenberg WM, Prince C, Kaklamanis L, Fox SB, Jackson DG, Simmons DL, Champman RW, Trowell JM, Jewell DP, Bell JL. Increased expression of CD44v3 in ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Lancet* 1995;345:1205-1209
- 13 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 齐凤. 溃疡性结肠炎患者黏附分子的变化意义. 华人消化杂志 1998;6:54-55
- 14 郑红斌, 胡鸿毅, 陆雄, 马贵同. 清肠栓防治大鼠溃疡性作用的实验研究. 浙江中医学院学报 2001;25:47-51
- 15 姚茹冰, 邱明义, 蔡辉, 胡兵. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠病变结肠黏膜局部肿瘤坏死因子- $\alpha$ 白介素-8及白介素-10的影响. 中医杂志 2002;52:935-937
- 16 邱明义, 范恒, 梅家俊, 沈关心, 刘松林, 赵映前. 理肠四方对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织TNF- $\alpha$ mRNA表达的影响. 世界华人消化杂志 2004;12:154-155
- 17 范恒, 邱明义, 杨胜兰, 梅家俊, 沈关心, 刘松林. 理肠四方治疗对大鼠溃疡性结肠炎疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2004; 12:155-156
- 18 范恒, 邱明义, 梅家俊, 沈关心, 刘松林. 理肠中药方对溃疡性结肠炎大鼠结肠细胞凋亡及其调控基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2004;12:1119-1124
- 19 范恒, 邱明义, 段雪云, 梅家俊, 沈关心, 刘松林. 理肠四方治疗溃疡性结肠炎病理探讨. 贵阳中医学院学报 2004;26:17-19
- 20 张世能, 袁世珍. 黏附分子与炎症性肠病. 国外医学内科学分册 1998;25:177-179
- 21 范恒, 邱明义, 梅家俊, 沈关心, 刘松林. 理肠四方对溃疡性结肠炎大鼠组织细胞因子TNF- $\alpha$  IL-6 IL-8 IL-10的影响. 中医药学刊 2004;22:1624-1627

编辑 张海宁