

嗜酸性粒细胞在溃疡性结肠炎患者中的临床及病理学意义

崔熠, 张洁, 李学锋, 陈琳琳, 赵鑫, 卢放根

■背景资料

UC是一种病因和发病机制不明的疾病, 尽管其病理学损伤有其特异性, 但这种特异性甚至在疾病的不同阶段千差万别, 一直困扰着临床及病理学医师, 也使UC的病理学诊断提供不了“金标准”。大部分是综合临床、内镜下表现及排除其他疾病的综合诊断方法。

崔熠, 张洁, 李学锋, 陈琳琳, 赵鑫, 卢放根, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

作者贡献分布: 此课题由卢放根与崔熠共同设计、卢放根与张洁指导; 研究过程由崔熠完成; 数据分析由崔熠、李学锋、陈琳琳及赵鑫完成; 本文写作由崔熠完成。

通讯作者: 卢放根, 教授, 博士生导师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科。

lufanggenyao@163.com

电话: 0731-85295888

收稿日期: 2009-09-14 修回日期: 2009-10-24

接受日期: 2009-10-26 在线出版日期: 2009-10-28

Clinicopathological significance of eosinophil granulocyte infiltration in the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis

Yi Cui, Jie Zhang, Xue-Feng Li, Lin-Lin Chen, Xin Zhao, Fang-Gen Lu

Yi Cui, Jie Zhang, Xue-Feng Li, Lin-Lin Chen, Xin Zhao, Fang-Gen Lu, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Correspondence to: Professor Fang-Gen Lu, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. lufanggenyao@163.com
Received: 2009-09-14 Revised: 2009-10-24
Accepted: 2009-10-26 Published online: 2009-10-28

Abstract

AIM: To examine eosinophil granulocyte (EG) infiltration in the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis (UC) and analyze the correlation of EG infiltration with clinical activity index (CAI), endoscope activity index (EAI) and histopathological parameters of the disease.

METHODS: Forty-five UC patients treated at our hospital from November 2007 to December 2008 were divided into two groups according to disease activity: active group ($n = 45$) and remission group ($n = 39$, patients achieving complete and partial remission after treatment for 6 weeks or more during entire treatment course). CAI, EAI and histopathological parameters were used to evaluate disease activity. The number of EGs was counted.

RESULTS: The intestinal mucosa of UC patients

was infiltrated mainly by neutrophils, lymphocytes, plasmacytes and EGs. The inflammatory infiltration was more severe in the active group than in the remission group. Pathological changes in small vessels and glands in the lamina propria as well as crypt abscess were more severe in the active group than in the remission group, while mesenchymal change was more significant in the remission group than in the active group. A significant negative correlation was found between the number of EGs and neutrophils in remitted patients ($r = 0.568, P = 0.001$). In the active group, EG infiltration was positively correlated with lymphadenosis and formation of folliculi lymphaticus ($r = 0.755$ and 0.524 , respectively; both $P < 0.01$), and negatively with focal hemorrhage ($r = -0.385, P = 0.010$). In the remission group, EG infiltration was positively correlated with goblet cell disappearance ($r = 0.349, P = 0.046$).

CONCLUSION: EG infiltration is a potential parameter for evaluating UC activity.

Key Words: Ulcerative colitis; Eosinophil granulocyte; Intestinal mucosa

Cui Y, Zhang J, Li XF, Chen LL, Zhao X, Lu FG. Clinicopathological significance of eosinophil granulocyte infiltration in the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(30): 3164-3168

摘要

目的: 探讨嗜酸性粒细胞(EG)与评判溃疡性结肠炎(UC)病情的其他指标的一致性, 病理组织学特征与EG的关系。

方法: 选取2007-11/2008-12就诊于湘雅二医院并诊断为UC患者45例, 将患者分为: 活动组($n = 45$)与好转组($n = 39$, 在治疗6 wk到最后1 d, 经DAI、EAI及组织病理学评分, 完全缓解和部分缓解的患者)。采用CAI积分、EAI积分及组织病理学积分评价疾病活动度, 并进行EG计数。

结果: UC患者结肠黏膜组织中的炎症细胞浸润以中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞以及EG为主, 活动组较好转组为重。固有层小血管病变和腺体病变以及隐窝脓肿的出现均以活动

■同行评议者

张晓岚, 教授, 河北医科大学第二医院消化内科

组为重. 间质改变好转组较多. EG计数与中性粒细胞计数在好转组呈负相关($r = 0.568, P = 0.001$). EG浸润的出现在活动组与淋巴组织增生、淋巴滤泡形成呈正相关($r = 0.755, 0.524$, 均 $P < 0.01$), 与灶性出血呈负相关($r = -0.385, P = 0.010$). 而好转组患者中, 仅有杯状细胞消失与EG浸润呈正相关($r = 0.349, P = 0.046$).

结论: EG可能为判断UC活动或好转的指标.

关键词: 溃疡性结肠炎; 嗜酸性粒细胞; 结肠黏膜

崔熠, 张洁, 李学锋, 陈琳琳, 赵鑫, 卢放根. 嗜酸性粒细胞在溃疡性结肠炎患者中的临床及病理学意义. 世界华人消化杂志 2009; 17(30): 3164-3168

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3164.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)就其病理损伤而言, 并不是一种严重的疾病, 大部分仅累及结肠远端的黏膜浅层, 而其令人头痛之处在于疾病的慢性持续性和反复发作的过程. 由于发病原因尚不清楚, 临床治疗仅能达到缓解. 针对病因学的预防和治疗因缺乏明确的治疗靶点而搁浅, 病因学发展的欠缺成为制约溃疡性结肠炎治疗的瓶颈. 因此, 对其发病原因的探索成为医学领域长期关注的重点. 尽管溃疡性结肠炎病因尚不清楚, 从患者结肠黏膜损伤特点中提示免疫学损伤是引起结肠黏膜炎症的重要原因之一. 黏膜组织中浸润了大量淋巴细胞和浆细胞, 并可检测出TNF- α , IL-6, IL-8, IL-16, IL-18等多种促炎细胞因子的表达^[1-4]. 用抗TNF- α 抗体阻止促炎细胞因子和抗IL-10抗炎细胞因子治疗溃疡性结肠炎疗效显著^[5-6]. 除此之外, 黏膜防御有另一重要保护机制. 在黏膜屏障和病原体模式分子识别体系完整的情况下, 当肠道内抗原物或有害物透过黏膜屏障, 黏膜内的免疫细胞将会将其清除^[7]. 近年来研究提示, 嗜酸性粒细胞(eosinophile granulocyte, EG)大量存在于肠道黏膜中, 参与组织的修复和重建过程以及参与宿主的黏膜防御功能^[8-10], 但其在UC中的作用仍不清楚. 在DSS诱导的实验结肠炎和引起的胃肠功能紊乱中发现, EG经历了细胞溶解性的脱颗粒现象, 发现EG的染色质溶解和细胞膜破裂, 邻近EG细胞的间隙中存在游离的EG颗粒成分, 说明EG可能在结肠黏膜的病理损伤中起重要作用^[11-12]. 因此, 本研究从UC患者结肠黏膜中原位检测EG数量, 深入分析EG与UC患者的病

情活动, 结肠镜下、大体病理现象和镜下组织改变的关系. 由于对药物治疗的反应不同, 个体处在病程发展中的不同点, 用临床疾病活动指数(clinical activity index, CAI)、内镜下的疾病活动指数(endoscope activity index, EAI)和组织病理学积分及EG计数反应UC处于在治疗中好转这一动态病程中的一点, 再分析EG浸润数量与其组织病理学的关系, 以期发现EG在UC中的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-11/2008-12就诊于湘雅二医院消化内科, 确诊为急性溃疡性结肠炎患者45例, 其中男26例, 女29例, 年龄18-53(平均34)岁. 病例诊断参照2000年成都会议制定的溃疡性结肠炎的诊断标准^[13]. 外周血EG计数正常. 近1 mo来未使用过抗生素、激素及免疫抑制剂且未饮酒者入选.

1.2 方法

1.2.1 分组: 根据2000年成都会议制定的对炎症性肠病诊断治疗规范的建议^[13], 将入选患者分为: 活动组, 确诊的活动期患者, 共45例; 好转组, 在治疗6 wk到最后1 d, 经DAI、EAI及组织病理学评分, 完全缓解和部分缓解的患者, 定义为好转组, 共39例.

1.2.2 治疗及组织病理学分析: 所有入选患者连续服用美沙拉嗪(艾迪莎)1 g qid治疗6 wk, 在治疗前和治疗6 wk最后1 d进行临床疾病活动评价和结肠镜检查并做活检组织病理学分析. 以CAI评价患者的临床疾病活动程度^[14], EAI评价患者的肠镜下疾病活动程度^[14]. 每个切片随机选取至少5个高倍视野(400倍)进行计分, 取平均值作为结肠病理学积分^[15]. 组织病理学特征包括: 黏膜上皮细胞间炎症细胞浸润: 中性粒细胞浸润, 淋巴组织增生, 淋巴滤泡形成, EG浸润, 浆细胞浸润; 固有层小血管病变: 小血管炎, 血管壁纤维素样坏死, 血栓形成, 灶性出血; 腺体病变: 腺体异常, 上皮再生, 上皮不典型增生, 杯状细胞消失, 潘氏细胞化生; 间质改变: 肉芽组织增生, 纤维组织增生, 假息肉; 隐窝脓肿. 每个切片随机选取至少5个高倍视野(400倍)进行EG计数和杯状细胞计数, 取平均值.

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件, 细菌浓度数据转换为对数值, 表达为mean \pm SD. 计量资料比较用配对样本 t 检验和方差检验, 计数资料比较用卡方检验, 相关性研究用两样本相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

■ 研究前沿

溃疡性结肠炎病因学发展的欠缺成为制约溃疡性结肠炎治疗的瓶颈. 因此, 对其发病原因的探索成为医学领域长期关注的重点.

■相关报道

有研究发现EG受多种细胞因子的趋化,其中主要受Th2型免疫细胞分泌的IL-5, IL-3, IL-4, GM-CSF以及eotaxin的趋化,同时也受IL-8的趋化,使其在炎症部位聚集和活化.

表 1 CAI, EAI, 组织病理学积分及EG计数的比较 (mean ± SD)

分组	n	CAI	EAI	组织病理学积分	中性粒细胞计数	EG计数
活动组	45	6.68 ± 3.02	8.73 ± 1.76	2.94 ± 0.86	38.06 ± 21.69	52.19 ± 21.45
好转组	39	2.00 ± 1.48 ^b	5.32 ± 2.22 ^b	1.76 ± 0.90 ^b	15.20 ± 14.91 ^b	14.13 ± 6.93 ^b

^bP<0.01 vs 活动组.

表 2 组织病理学指标出现率 n(%)

分组	活动组	好转组
中性粒细胞浸润	45(100.00)	36(92.31)
淋巴组织增生	42(93.33)	30(76.92) ^a
淋巴滤泡形成	31(68.89)	18(46.15) ^a
EG浸润	40(88.89)	24(61.54) ^a
浆细胞浸润	42(93.33)	30(76.92) ^a
小血管炎	14(31.11)	10(25.64) ^a
血管壁纤维素样坏死	1(2.22)	0(0.00) ^a
血栓形成	0(0.00)	0(0.00) ^a
灶性出血	4(8.89)	2(5.13) ^a
腺体异常	33(73.33)	19(48.72) ^a
上皮再生	9(20.00)	3(7.69) ^a
上皮不典型增生	9(20.00)	3(7.69) ^a
杯状细胞消失	14(31.11)	7(17.95) ^a
潘氏细胞化生	0(0.00)	0(0.00)
肉芽组织增生	2(4.44)	2(5.13)
纤维组织增生	8(17.78)	11(28.21)
假息肉	3(6.67)	3(7.69)
隐窝脓肿	20(44.44)	7(17.95) ^a

^aP<0.05 vs 活动组.

2 结果

2.1 CAI、EAI、组织病理学积分、中性粒细胞计数及EG计数的比较 CAI, EAI, 组织病理学评分和中性粒细胞计数、EG计数在活动与好转组之间存在显著统计学差异($P<0.01$). 他们在评价溃疡性结肠炎的活动程度上具有高度的一致性(表1).

2.2 组织病理学特征 在溃疡性结肠炎的活动期和好转期,其结肠黏膜组织中的炎症细胞浸润都以中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞以及EG为主,2组都存在90%以上中性粒细胞浸润,在活动组达100%,淋巴组织增生在活动组达到93.33%,好转组的淋巴滤泡形成率低于活动组,浆细胞浸润好转组明显少于活动组,EG的浸润率在60%以上,好转组明显低于活动组.在固有层小血管病变中,除所检标本各视野中未见血栓形成(0例,0%)外,小血管炎、血管壁纤维素样坏死和灶性出血均为活动组多于好转组.腺体病

表 3 EG计数与CAI、EAI及组织病理学积分的相关性

	活动组		好转组	
	r值	P值	r值	P值
CAI积分	0.013	0.938	0.137	0.447
EAI积分	-0.125	0.429	0.290	0.101
组织病理学积分	-1.590	0.314	0.194	0.280
中性粒细胞计数	0.018	0.897	0.568	0.001*

变中,除外所检标本各视野中均未见潘氏细胞化生(0例,0%),其余腺体异常及杯状细胞消失,上皮再生或不典型增生,均为活动组多于好转组,说明活动组腺体病变较好转组严重.间质改变中,肉芽组织增生、纤维组织增生及假息肉形成均以好转组稍多,但无统计学意义.隐窝脓肿的出现以活动组为多,且明显多于好转组,其差异具有统计学意义(表2).

2.3 EG与UC各项积分的相关性分析 在活动组,EG计数与各项积分及中性粒细胞、杯状细胞计数的相关性不明显,但在好转组,EG计数与中性粒细胞计数存在正相关,与杯状细胞计数负相关(表3).

2.4 EG浸润与组织病理学特征的相关性分析 活动期患者中,EG浸润的出现与淋巴组织增生、淋巴滤泡形成具有明显正相关($r = 0.755, P<0.01$; $r = 0.524, P<0.01$),与灶性出血呈明显负相关($r = -0.385, P = 0.010$),而与其他组织病理学特征之间无明显相关关系.在好转期患者中,仅有杯状细胞消失与EG浸润呈正相关($r = 0.349, P = 0.046$),而其余各项组织病理学特征均无明显统计学相关性(表4).

3 讨论

特征性的病理组织学改变,不仅是疾病诊断的重要依据,也是对疾病鉴别,活动性,严重程度及预后判断的良好指标.然而,一种病因可引起多种病理学损伤,多种病因也可以引起相同的病理学损伤.有些疾病是由多因素共同作用的结果,甚至有的疾病病因和发生机制不够明确,

表 4 EG浸润与其他组织病理学指标的相关性分析

	活动组		好转组	
	r值	P值	r值	P值
淋巴组织增生	0.755	0.000 ^b	0.146	0.410
淋巴滤泡形成	0.524	0.000 ^b	-0.218	0.215
浆细胞浸润	0.187	0.224	0.101	0.572
小血管炎	-0.063	0.685	0.280	0.109
血管壁纤维素样坏死	0.055	0.725	0.000	0.000
血栓形成	0.000	0.000	0.000	0.000
灶性出血	-0.385	0.010 ^b	0.045	0.801
腺体异常	0.102	0.509	0.249	0.156
上皮再生	0.182	0.238	0.158	0.371
上皮不典型增生	0.182	0.238	0.158	0.371
杯状细胞消失	0.148	0.339	0.349	0.046 ^a
潘氏细胞化生	0.000	0.000	0.000	0.000
肉芽组织增生	-0.266	0.081	0.089	0.618
纤维组织增生	-0.017	0.913	0.197	0.265
假息肉	0.097	0.532	-0.098	0.581
隐窝脓肿	0.183	0.234	0.079	0.655

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 活动组.

使其病理学损害复杂化。UC是一种病因和发病机制不明确疾病，尽管其病理学损伤有其特异性，这种特异性甚至在疾病的不同阶段千差万别，一直困扰着临床及病理学医师，也使UC的病理学诊断提供不了“金标准”，大部分是综合临床、内镜下表现及排除其他疾病的综合诊断方法^[16]。在疾病活动性判断和预后评价方面遇到同样问题。

本研究结果表明，EG在以CAI、EAI积分定义为活动性UC患者中明显增高，在其定义为好转的患者中黏膜中EG数量减少，而在病理组织学积分中也有类似的结果。但与杯状细胞数量恰好相反，杯状细胞消失的患者EG数量明显增多。CAI和EAI以及组织病理学积分是目前临床上UC诊断，活动期判断和用于UC治疗研究的国际通用标准，EG在结肠黏膜中的数量变化与其同步发展。给UC的组织学诊断提供了又一指标。该指标简便易行，在同一HE染色的病理切片中计数。另外，也解决了一个困扰，因为，在常规UC病理学诊断时，发现有的组织中有大量EG细胞的存在，而有的组织中EG很少的现象。

杯状细胞是结肠黏膜中的主要细胞之一，也是构成结肠黏膜屏障的主要成分，更是结肠黏液产生的场所，是黏蛋白产生的主要细胞。结肠黏液屏障的主要成分是黏蛋白。换言之，结肠黏膜中的杯状细胞是构成结肠黏膜和黏液双重

屏障的重要因素，对结肠黏膜的保护起重要作用。UC患者存在杯状细胞消失，由于杯状细胞数量是通过染色其胞内黏液成分实验来反映，UC活动期杯状细胞的减少是其死亡还是胞内黏液排出后合成障碍，有待进一步研究。有趣的是，本研究发现EG浸润与杯状细胞消失存在负相关关系，两者是否存在相互作用，还是在UC发生机制中的一种结果，尚有待实验研究证实。

EG在活动期UC黏膜中增多，随着CAI、EAI及组织病理学积分的下降而减少的结果。提示EG可能参与UC黏膜组织学损伤，另外也可作为临床疾病诊断和疾病活动性及好转的判断指示。在消化系EG与疾病关系的研究中尚有诸多矛盾的现象，如胃溃疡患者，胃黏膜的溃疡中央区EG很少，而边缘区EG增多。研究者解释为EG参与了溃疡的修复。深究其试验方法发现所建的溃疡模型为乙酸损伤模型，溃疡中央应为化学损伤，黏膜层已破坏。黏膜反应明显的是边缘组织，因此难以定义为EG的功能在于组织损伤的修复。同时也有研究发现EG的浸润与其黏膜慢性炎症，炎症的活动有明显关系，也与我们的结果类似。说明EG可能参与结肠黏膜的炎症损伤，是主动参与还是继发性改变有待更多实验证实。因为，现有研究发现EG受多种细胞因子的趋化，尽管主要受Th2型免疫细胞分泌的IL-5、IL-3、IL-4、GM-CSF以及eotaxin的趋化，同时也受IL-8的趋化，使其在炎症部位聚集和活化。活化的EG通过其自身分泌作用而行使其功能。EG主要分泌ECP、EPO和EDN引起组织损伤，同时也分泌大量的细胞因子，趋化因子和生长因子，促使炎症的放大过程^[17-20]。从其分泌的细胞因子和主要颗粒成分中，不难发现EG参与了黏膜炎症的启动、放大、效应和修复多个环节。本研究结果显示的仅仅是UC结肠黏膜中EG的数量变化，有一定的临床意义和指导进一步研究的价值。EG主要起到效应作用还是起始放大作用需要更多实验研究支持。

为了提高EG参与炎症及与疾病关系更深层的机制，本试验深入分析了UC结肠黏膜组织具有一定特征性改变的结构成分与EG的关系。活动期UC患者结肠黏膜的组织学特征以中性粒细胞浸润、淋巴细胞浸润、淋巴滤泡形成，浆细胞和EG浸润以及腺体异常为主要特征。其次为小血管炎，杯状细胞消失，隐窝脓肿，纤维组织增生。好转期患者除纤维组织增生外，其余主要特征均有明显减轻。在其与EG相关性分析中发

■应用要点

本研究提示，EG在疾病诊断及活动性判断是有一定意义的。由于其功能的多样性和UC发生机制的复杂性，EG在UC疾病中的作用地位仍有待进一步研究确定。

■同行评价

本文研究了嗜酸性粒细胞在溃疡性结肠炎患者中的临床和病理学意义,认为其对溃疡性结肠炎诊断及活动性判断有一定意义,有较好的研究价值。

现,活动期UC患者黏膜组织中EG与淋巴组织增生及滤泡形成是正相关而与组织中灶性出血呈负相关,提示EG与免疫相关的淋巴细胞有一定关系。因为淋巴细胞分泌趋化因子与EG浸润有关,而EG并不是主要分泌淋巴细胞趋化因子的细胞。这一现象说明EG可能参与炎症放大,可能不是UC黏膜炎症损伤的起始细胞。从与灶性出血呈负相关的事实中,提示EG并不参与炎症部分的血管性损伤。而在好转及缓解期患者中EG仅与杯状细胞消失呈负相关性,与其他成分无明显相关,是否能提示杯状细胞数量减少,黏膜的黏液层不完整有些抗原物质甚至过敏原性物质,可能诱发EG浸润。因为长期认为EG在黏膜过敏时浸润明显。从上述EG的相关性研究提示,EG可能以免疫细胞功能的身份参与UC黏膜损伤。除黏膜屏障不完整引起的黏膜过敏外,可能还有其他机制参与UC的黏膜炎症过程。

尽管EG与CAI、EAI和组织学评分在UC黏膜炎症过程中具有同步的表现,这些积分增加时EG浸润增多,表面上看EG是UC黏膜损伤及由此而产生一系列表现的主要成分。通过相关性分析发现,EG与CAI、EAI及组织病理学评分中的任一积分无明显相关关系,提示EG参与UC黏膜的组织学损伤的炎症过程,但不起主导作用,另一方面需要增加病例数,精确定量EG细胞数,从而建立其与UC的数量关系。

总之,EG在疾病诊断及活动性判断是有一定意义的。由于其功能的多样性和UC发生机制的复杂性,EG在UC疾病中的作用地位仍有待进一步研究确定。

4 参考文献

- Seeger D, Rosenstiel P, Pfahler H, Pfefferkorn P, Nikolaus S, Schreiber S. Increased expression of IL-16 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 326-332
- Haas SL, Abbatista M, Brade J, Singer MV, Bocker U. Interleukin-18 serum levels in inflammatory bowel diseases: correlation with disease activity and inflammatory markers. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 140-145
- Mudter J, Neurath MF. IL-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1016-1023
- Lampinen M, Carlson M, Sangfelt P, Taha Y, Thorn M, Loof L, Raab Y, Venge P. IL-5 and TNF- α participate in recruitment of eosinophils to intestinal mucosa in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2004-2009
- Levine AD, Fiocchi C. Immunology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 306-309
- Mudter J, Neurath MF. Apoptosis of T cells and the control of inflammatory bowel disease: therapeutic implications. *Gut* 2007; 56: 293-303
- McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 100-113
- Lampinen M, Ronnblom A, Amin K, Kristjansson G, Rorsman F, Sangfelt P, Safsten B, Wagner M, Wanders A, Winqvist O, Carlson M. Eosinophil granulocytes are activated during the remission phase of ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 1714-1720
- Al-Haddad S, Riddell RH. The role of eosinophils in inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 1674-1675
- Pensabene L, Brundler MA, Bank JM, Di Lorenzo C. Evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric colon. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 221-229
- Forbes E, Murase T, Yang M, Matthaei KI, Lee JJ, Lee NA, Foster PS, Hogan SP. Immunopathogenesis of experimental ulcerative colitis is mediated by eosinophil peroxidase. *J Immunol* 2004; 172: 5664-5675
- Liacouras CA, Bonis P, Putnam PE, Straumann A, Ruchelli E, Gupta SK, Lee JJ, Hogan SP, Wershil BK, Rothenberg ME, Ackerman SJ, Gomes I, Murch S, Mishra A, Furuta GT. Summary of the First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 370-391
- 欧阳钦, 潘国宗, 温忠慧, 万学红, 胡仁伟, 林三仁, 胡品津. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议. *中华消化杂志* 2001; 21: 236-239
- Zahn A, Hinz U, Karner M, Eehalt R, Stremmel W. Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1058-1067
- Chen Y, Si JM, Liu WL, Cai JT, Du Q, Wang LJ, Gao M. Induction of experimental acute ulcerative colitis in rats by administration of dextran sulfate sodium at low concentration followed by intracolonic administration of 30% ethanol. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8: 632-637
- Umehara Y, Kudo M, Kawasaki M. Endoscopic findings can predict the efficacy of leukocytapheresis for steroid-naive patients with moderately active ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5316-5321
- Kristjansson G, Venge P, Wanders A, Loof L, Hallgren R. Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53: 1806-1812
- Carvalho AT, Elia CC, de Souza HS, Elias PR, Pontes EL, Lukashok HP, de Freitas FC, Lapa e Silva JR. Immunohistochemical study of intestinal eosinophils in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 120-125
- Lampinen M, Backman M, Winqvist O, Rorsman F, Ronnblom A, Sangfelt P, Carlson M. Different regulation of eosinophil activity in Crohn's disease compared with ulcerative colitis. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1392-1399
- Hogan SP, Foster PS, Rothenberg ME. Experimental analysis of eosinophil-associated gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 239-248