

胃肠道细胞生物学的中西医结合研究进展

吴燕敏, 魏睦新

吴燕敏, 魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科 江苏省南京市 210029

魏睦新, 教授, 主要从事消化病中西医结合基础与临床研究。日本独立行政法人新能源产业技术综合开发署国际合作研究事业部分基金资助项目, No. NEDO2006-1 2009-2010年度江苏省中医药局科技基金资助项目, No. LZ09078

作者贡献分布: 文献收集与综述写作由吴燕敏完成; 审校由魏睦新完成。

通讯作者: 魏睦新, 教授, 210029, 江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院中医科。weimuxin@njmu.edu.cn

收稿日期: 2010-02-28 修回日期: 2010-04-20

接受日期: 2010-04-27 在线出版日期: 2010-05-18

Advances in research on gastrointestinal cell biology by integrated Chinese and Western medicine

Yan-Min Wu, Mu-Xin Wei

Yan-Min Wu, Mu-Xin Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the International Cooperation Program of New Energy and Industrial Technology Development Organization of Japan, No. NEDO2006-1; the Technology Fund Project supported by Traditional Chinese Medicine of Jiangsu Province, No. LZ09078

Correspondence to: Professor Mu-Xin Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weimuxin@njmu.edu.cn

Received: 2010-02-28 Revised: 2010-04-20

Accepted: 2010-04-27 Published online: 2010-05-18

Abstract

In recent years, great advances have been made in the basic and clinical research of digestive diseases by integrated Chinese and Western medicine. In terms of basic research, the importance of cell biology is worthy of more attention. This article reviews the recent advances in research on gastrointestinal cell biology by integrated Chinese and Western medicine.

Key Words: Gastrointestinal cell; Cell biology; Epithelial cell; Gland cell; Endocrine cell; Traditional Chinese medicine; Integrated Chinese and Western medicine

Wu YM, Wei MX. Advances in research on gastrointestinal

cell biology by integrated Chinese and Western medicine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(14): 1411-1416

摘要

近年来, 消化系统疾病在中西医结合的基础和临床研究中取得长足进步, 就基础研究而言, 细胞生物学的研究, 值得关注. 本文就国内外对胃肠道细胞生物学的中西医结合研究进展作一综述.

关键词: 胃肠道细胞; 细胞生物学; 上皮细胞; 腺体细胞; 内分泌细胞; 中医; 中西医结合

吴燕敏, 魏睦新. 胃肠道细胞生物学的中西医结合研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(14): 1411-1416

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1411.asp>

0 引言

近年来, 消化系统疾病在中西医结合的基础和临床研究中取得长足进步^[1], 就基础研究而言, 细胞生物学的研究, 值得关注. 因为细胞是生物体的形态结构和生命活动的基本单位, 要了解消化系统疾病的本质就必须从了解细胞开始. 细胞生物学(cell biology)以细胞为对象, 研究并揭示诸如: 结构与功能、基本生命活动、生长、发育、分化、代谢、繁殖、运动和联络等生物科学的许多基本问题. 本文现将国内外胃肠道细胞生物学的中西医结合研究进展作一综述.

1 胃肠道上皮细胞

1.1 表面黏液细胞 表面黏液细胞(surface mucous cell, SMC)是胃黏膜上皮细胞, 呈柱状, 椭圆形的核, 位于基底部; 顶部胞质充满黏原颗粒, 在HE染色切片上着色浅淡以至透明; 细胞间有紧密连接. 此细胞分泌含高浓度HCO₃⁻的不可溶性黏液, 覆盖于上皮表面有重要作用. SMC不断脱落, 由胃小凹底部的干细胞增殖补充, 3-5 d更新一次^[2]. 如果胃黏膜上皮中出现本来没有的如肠道中的杯状细胞, 病理学称此现象为胃黏膜上皮肠化生, 是胃癌的癌前期病变.

1.2 吸收细胞 吸收细胞(absorptive cell, AC)是

■背景资料

细胞是生物体的形态结构和生命活动的基本单位, 要了解消化系统疾病的本质就必须从了解细胞开始. 细胞生物学(cell biology)以细胞为对象, 研究并揭示诸如: 结构与功能、基本生命活动、生长、发育、分化、代谢、繁殖、运动和联络等生物科学的许多基本问题.

■同行评议者

许玲, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长征医院中医科

■ 研发前沿

近年来,消化系统疾病在中西医结合的基础和临床研究中取得长足进步,就基础研究而言,细胞生物学的研究,值得关注。

组成小肠黏膜上皮的主要细胞,呈高柱状,核椭圆形,位于基底部。每个吸收细胞有微绒毛2 000-3 000根,微绒毛表面有一层厚0.1-0.5 μm 的细胞衣,是消化吸收的重要部位。胞质内有丰富的滑面内质网,是脂肪吸收和转运的重要场所。相邻细胞顶部有完善的紧密连接,可阻止肠腔内物质由细胞间隙进入组织,保证选择性吸收的进行。除消化吸收作用外,AC也参与分泌性免疫球蛋白A的释放过程;十二指肠和空肠上段的吸收细胞还向肠腔分泌肠致活酶,可以激活胰腺分泌的胰蛋白酶原,使之转变为具有活性的胰蛋白酶。

中医学近年来对AC的研究也越来越深入。王秀琴等^[3]用Wistar成年 δ 大鼠8只,分为对照组、实验性脾虚组、自然恢复组和中药治疗组。四组动物用水合氯醛麻醉后,经心脏灌流固定,取空肠制成50 μm 厚的振荡切片,按Robinson和Karnovsky法显示 Mg^{2+} -ATPase,然后常规电镜包埋和制片,在H-700型电镜下观察,结果显示,在黏膜吸收细胞微绒毛质膜铈离子(Ce^{3+})沉淀呈现为电子密度较高的细密颗粒,脾虚组酶反应强度明显低于对照组,自然恢复组酶反应高于脾虚组而低于对照组,中药治疗组酶反应较高,与对照组相似。此结果提示:肠黏膜AC的ATP酶活性的降低,使食物的消化吸收减弱。姜洪华等对“胃脘痛”证并诊断为脾气虚患者的线粒体超微结构进行研究,发现脾气虚证患者AC的线粒体数量及结构有改变:数量明显减少,结构有明显的肿胀,变形,嵴减少或消失,有些线粒体甚至有空泡形成,为中医学脾气虚证的诊断提供了新思路^[4,5]。

1.3 杯状细胞 杯状细胞(goblet cell, GC)散在分布于柱状细胞间,因其分泌的黏液或其前驱物质贮存于细胞使他的形状犹如酒杯而得此名。GC是混在黏膜上皮中的一种黏液分泌细胞,底部狭窄,顶部膨大,充满黏原颗粒,HE(苏木精-伊红)染色为蓝色或空泡状,常成群聚集在小血管旁,胞质内充满粗大的嗜碱性颗粒,醛复红染色呈紫色;能分泌黏液,有润滑上皮表面和保护上皮的作用。从十二指肠至回肠末端,GC数量逐渐增多。

GC是西医临床许多疾病的诊断依据,如Barrett's食管、溃疡性结肠炎、肠易激综合征及阑尾杯状细胞类癌等^[6-9]。祖国医学对GC的研究较少,王臻楠等^[10]曾从细胞增殖动力学角度探讨清肠栓促进结肠溃疡愈合的作用机制,结果显

示清肠栓具有促进结肠炎大鼠结肠黏膜细胞增殖、增加GC的数量和分泌黏液等作用,能够促进结肠溃疡的愈合过程。

2 胃肠道外分泌腺体细胞

2.1 主细胞 主细胞(chief cell, CC)又称胃酶细胞(zymogenic cell),主要分布于胃底腺底部,是组成胃底腺的主要细胞,具有典型的蛋白质分泌细胞的结构特点。细胞呈柱状,核圆形,位于基部;胞质基部呈强嗜碱性,顶部充满酶原颗粒,但在普通固定染色的标本上,颗粒多溶失,使该部位呈泡沫状。电镜下,核周有大量粗面内质网和发达的高尔基复合体,顶部有许多酶原颗粒。CC的主要功能是分泌胃蛋白酶原。

影响CC结构、功能及数量的因素很多,CC也与很多疾病有关,尤其是萎缩性胃炎^[11],中医中药在这方面也开始投入了大量的人力物力。朱方石等^[12]用云母单体颗粒制剂对实验性萎缩性胃炎大鼠进行干预治疗,观察模型大鼠胃黏膜CC及胃黏膜病理组织学变化情况,结果发现云母能不同程度提高模型大鼠胃黏膜CC数,促进胃蛋白酶、胃酸分泌,从而减轻胃黏膜腺体萎缩。周平等^[13]采用Pronase-EDTA法分离大鼠胃黏膜CC,观察乙醇对细胞的损伤作用及丹参提取物F对他的影响,结果显示丹参提取物F对乙醇诱发的胃黏膜CC损伤具有直接的细胞保护作用,其机制可能与减轻细胞内钙超载有关。

2.2 壁细胞 壁细胞(parietal cell, PTC)又称泌酸细胞(oxynitic cell),主要分布于胃底腺的峡颈部。此细胞体积大,多呈圆锥形;核圆而深染,居中,可有双核;胞质呈均质而明显的嗜酸性。电镜下,胞质中有迂曲分支的细胞内分泌小管,丰富的线粒体和少量粗面内质网和高尔基复合体。PTC的主要功能为分泌盐酸,对胃内酸碱平衡的维持有重要作用。胃PTC有逆250万倍梯度浓度分泌 H^+ 的能力,这是 H^+ - K^+ -ATP酶(质子泵)作用的结果,又与PTC特征性形态学改变相关联。组胺、Ach等促分泌因子通过神经、旁分泌和内分泌途径,介导调节盐酸的分泌,除通过激活环腺苷酸(cAMP),增加 Ca^{2+} 内流来刺激泌酸外,还伴有离子通道的调节^[14-18]。

随着细胞生物学、分子生物学和各种显微技术的完善,PTC对胃黏膜增生分化的直接或间接调控作用显得越来越重要。大量研究显示,中药补气药、补脾药,补气方、补脾方通过降低PTC胞内 Ca^{2+} /CaM活性或胃PTC胃泌素受体结

合位点数或调控PTC分泌功能, 从而起到保护胃黏膜, 调节胃黏膜增生分化的作用^[19-22], 为相关消化系统疾病的治疗开拓了新的方法, 提供了新的途径。

2.3 潘氏细胞 潘氏细胞(Paneth cell, PC)是小肠腺的特征性细胞, 常三五成群位于腺底部。细胞呈锥体形, 顶部胞质充满粗大嗜酸性的分泌颗粒。电镜下观察, 该细胞具有蛋白质分泌细胞的特点。

近年来研究已证实PC可分泌防御素、溶菌酶、sIgA等多种物质, 对黏膜上皮细胞的修复、重建具有重要作用, 对肠道微生物有杀灭作用, 是肠黏膜屏障重要的组成基础^[23-25]。PC也是一种参与免疫反应的非免疫细胞, 其表达的NOD2、Toll样受体9、肝癌-肠-胰腺/胰腺炎相关蛋白、RegIII γ 、肿瘤坏死因子 α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白介素-17等都是免疫反应的重要成分, 而且近来有研究证实NOD2单核苷酸多态性与克罗恩病有关^[26,27]。PC还能合成金属硫蛋白、富半胱氨酸肠蛋白、MNK蛋白、PC锌结合蛋白等金属结合蛋白, 而且这些蛋白均匀分布于PC表面, 提示PC直接参与金属离子的代谢, 特别是锌的吸收、储存、转运及生物利用, 对于抵抗重金属的毒性有重要意义^[28]。PC化生常发生于胃、大肠的炎症与肿瘤病变, 其病理意义尚不明确, 有待于进一步研究。该类细胞的中西医结合研究尚未见有报道。

2.4 颈黏液细胞和干细胞 这两种细胞也是组成消化系腺体的重要细胞。颈黏液细胞(mucous neck cell, MNC)数量较少, 位于胃底腺颈部, 常呈楔形夹在其他细胞之间; 核扁平, 居细胞基底, 核上方有很多黏原颗粒; 其主要作用是分泌可溶性的酸性黏液。胃底腺和小肠腺均可找到干细胞(stem cell, SC), 胞体较小, 呈柱状, 通过不断增殖、分化、向上迁移来补充腺体上方的吸收细胞和杯状细胞, 或者分化为PC和内分泌细胞。近年来, MNC和SC的特性已渐被揭示, 但他们确切的功能及调控机制尚未完全阐明, 研究他们可对消化系黏膜病变及某些全身性疾病(癌症)的治疗奠定一定的理论基础。

3 胃肠道内分泌细胞

3.1 生长抑素细胞和胃泌素细胞 生长抑素细胞简称D细胞, 胃泌素细胞简称G细胞, 均为存在于胃窦和十二指肠黏膜的内分泌细胞, 他们大多单个夹于其他上皮细胞之间, 呈不规则的锥体

形; 胞质中含一些粗面内质网和高尔基复合体; 最显著的形态特点是底部胞质中含大量分泌颗粒, 故又称基底颗粒细胞。

G、D细胞在功能上相互约束、相互协调, 共同维持胃肠道的正常生理功能。先前大量研究发现慢性胃炎随着组织萎缩程度的加重, G、D细胞有逐渐减少的趋势, 特别在肠化生的胃炎更明显。葛振华等^[29]利用免疫细胞化学和原位杂交技术探讨了G、D细胞与肠化生的关系, 结果显示G细胞、D细胞的减少或缺如与胃黏膜肠化生的发生发展有着紧密的联系。中医中药对慢性胃炎及胃黏膜肠化生的治疗有着很好的疗效, 我们课题组就是运用了中医论治的原理, 结合现代中药药理和内镜病理, 摸索出了一系列治疗方案, 并取得了很好的临床治疗效果^[30], 但中药对G、D细胞的主要作用机制都是调整他们的数量, 或改变他们的超微结构, 进而改善胃黏膜炎症反应, 促进腺体及内(旁)分泌细胞再生, 改善胃肠激素对胃功能的调节^[31,32]。

3.2 肠嗜铬细胞 胃肠道黏膜没有神经纤维分布, 肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC)合成并储存机体大部分5-HT, 胚胎发育来自神经外胚层, 与神经细胞有许多相似之处, 其顶部突向肠腔, 暴露于肠内容物中, 有微绒毛增加表面积, 起机械、化学换能器作用, 受刺激后EC去极化, 导致Ca²⁺内流, 通过胞吐作用将5-HT释放入腺腔和黏膜固有层。EC释放的5-HT通过与相关受体结合, 调控胃肠道感觉、分泌及运动功能。具体作用方式有以下3种: (1)通过5-HT受体直接作用于上皮细胞或平滑肌产生分泌及运动^[33]; (2)通过作用于内源性传入神经(IPANs)及中间神经元, 产生并调节分泌、蠕动反射^[34,35]; (3)通过作用于外源性传入神经突触后膜上的5-HT₃受体, 将感觉信号传入中枢神经系统^[36]。

祖国医学也对EC进行了大量的研究: 桂林^[37]利用大黄建立大鼠泻剂结肠模型, 并对大鼠胃肠道EC的数量及形态进行观察发现, 大黄是破坏EC的释放平衡, 导致5-HT释放增加, 而产生泻下作用。但是长期应用大黄所致的泻剂结肠, 不是由于EC破坏, 数量下降, 合成的5-HT不足, 而是EC对刺激逐渐耐受, 5-HT释放相对减少, 不足以维持胃肠道正常运动及分泌所致。另外有学者研究发现加味痛泻要方可通过抑制EC的异常增生, 调节5-HT的分泌而使腹泻型肠易激综合征得以治疗^[38]。

除了以上3类细胞以外, 在胃肠道上皮和腺

■相关报道

朱方石等用云母单体颗粒制剂对实验性萎缩性胃炎大鼠进行干预治疗, 观察模型大鼠胃黏膜CC及胃黏膜病理组织学变化情况, 结果发现云母能不同程度提高模型大鼠胃黏膜CC数, 促进胃蛋白酶、胃酸分泌, 从而减轻胃黏膜腺体萎缩。

■应用要点

在治疗方面,若能
将中西医结合起来,
直接作用于胃肠道
疾病的本质-胃肠
道细胞,相互取长补短、
发挥各自的优势,达
到既源于中西医学
又高于中西医学的
治病效果,可能是一
条治疗消化系统疾
病的新途径。

体中散布着40余种内分泌细胞,除上述细胞外还有如ECL、I、PP细胞等,他们在某种意义上使胃肠道成为人体最大、最复杂的内分泌器官。在HE染色切片上,胃肠内分泌细胞不易辨认,目前主要用免疫组织化学方法显示这些细胞。这类细胞绝大多数具有面向管腔的游离面,称开放型,通过管腔内食物和pH等化学信息的改变而引起其内分泌活动的变化;少数细胞被相邻细胞覆盖而未露出腔面,称封闭型,主要受胃肠运动的机械刺激或其他激素的调节而改变其内分泌状态。他们分泌的激素主要通过血液循环运送至靶细胞或以旁分泌方式调节靶细胞的生理功能而起到协调胃肠道的消化吸收,以及调节其他器官的生理活动的作用。

4 其他

4.1 肠上皮内淋巴细胞 肠上皮内淋巴细胞(intestinal intraepithelial lymphocytes, iIEL)指位于消化系肠上皮基膜上方、绒毛上皮细胞之间的一些表型及功能异质的淋巴细胞,是庞大的T细胞(CD3⁺)群体。其形态不规则,细胞膜着色深,胞质内除一般细胞器外,常见颗粒状物。iIEL与相邻上皮细胞及基底膜之间未见桥粒及其他连接形式,可随肠上皮脱落到肠腔内,其生命很短,只有3-4 d。正常成人每100个肠上皮细胞间有6-40个iIEL,其中90%以上是CD3⁺ T细胞,主要为CD3⁺CD8⁺ T细胞,且多为TCR $\gamma\delta$ T细胞,此细胞对肠上皮部位有特殊的趋向性,这种特殊的组织定位与TCR⁺ iIEL表达独特的黏附分子-整合素 $\alpha E\beta 7$ 密切相关。iIEL在肠道免疫屏障中占有特殊地位^[39],活化后可分泌大量的Th1、Th2型等细胞因子,并具有强大的细胞毒性^[40]。

iIEL与人类炎症肠道疾病(inflammatory bowel disease, IBD)密切相关。以前有大量研究发现,IBD与肠黏膜固有层CD4⁺ T细胞的增殖反应降低有关,具体表现在对TCR/CD3的增殖信号反应下降,而CD2/CD28的辅助信号途径受到保护。近来,又有张玉萍等^[41]学者研究发现大承气颗粒药物血清能通过增加iIEL[Ca²⁺]_i,显著刺激iIEL增殖,对维护肠免疫屏障有重要意义,为治疗IBD提供了新的思路。

4.2 Cajal间质细胞 Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是分布在消化系自主神经末梢和平滑肌细胞之间的一类特殊细胞,目前认为他是胃肠运动的起搏细胞并介导神经递质的传递。这些细胞表达酪氨酸激酶受体(c-Kit),并以干细

胞因子(stem cell factor, SCF)为配体,其生长发育和表型的维持有赖于SCF与KIT的结合发挥的信号传导作用。ICC胞体呈纺锤形或圆形,发出细长的细胞突起,突起与平滑肌细胞及自主神经形成广泛的联系,组成“功能元件”。按ICC分布的部位不同可分为:黏膜下ICC、肌间ICC、肌内ICC和深层肌丛ICC四类,但有人认为神经丛内的c-Kit阳性的ICC并非ICC-DMP而是ICC-IM^[42]。在电镜下,ICC的特征可以概括为以下几个特点:(1)线粒体的数量多,体积大;(2)大量中间丝;(3)缺乏肌动纤维;(4)有胞膜小凹;(5)ICC间3级神经纤维间有突触样结构;(6)发育良好的粗、滑面内质网;(7)与平滑肌形成缝隙连接。

近年来研究发现ICC与许多胃肠道动力障碍性疾病有关,如(1)糖尿病性胃轻瘫:动物实验发现,ICC的超微结构发生了显著的变化,胞质溶解,线粒体肿胀、空泡样变,细胞内细胞器减少,ICC之间及其与神经末梢和与平滑肌细胞之间的连接显著减少、结构显著破坏,连接松散,这些形态学的变化必定会影响其功能的发挥,这也很可能是糖尿病胃轻瘫的发病原因^[43]。(2)贲门失弛缓症:食管下段括约肌处ICC明显减少,ICC与神经末梢膨体的密切接触消失,胞内线粒体、光面内质网数目减少^[42]。(3)慢传输型便秘:结肠肠壁各类型的ICC均有减少,分布不均匀,ICC细胞体积减小,突起连接杂乱^[44,45]。ICC还与婴儿增生性幽门狭窄、溃疡性结肠炎、局限性肠炎、先天性巨结肠、Chagasic巨结肠、Hirschsprung病和假性肠梗阻等消化系统疾病有关。近年来又有学者用组织病理学、免疫组织化学等方法研究发现ICC可能与胃肠道某些肿瘤有关^[46]。

5 结论

胃肠道细胞各司其职,相互作用,相互影响,是胃肠道能进行正常生命活动的基本单位,但同时他们的异常活动、结构及数量的改变等因素也是胃肠道疾病发生的根本原因,只有对他们进行深入研究,才能从本质上揭示胃肠道的奥秘,才是征服胃肠道疾病的关键。但是目前对胃肠道细胞的研究还停留在细胞结构及数量的改变,蛋白质、分子及基因水平的深入研究可能是一个新的研究方向。在治疗方面,若能将中西医结合起来,直接作用于胃肠道疾病的本质-胃肠道细胞,相互取长补短、发挥各自的优势,达

到既源于中医学又高于中医学的治病效果,可能是一条治疗消化系统疾病的新途径。

6 参考文献

- 1 魏睦新, 胡平. 消化病中西医结合基础研究评述. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2545-2549
- 2 高茂英. 组织学与胚胎学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 202
- 3 王秀琴, 曾晓蓓, 孟庆峰, 杨进. 大鼠实验性脾虚证空肠粘膜吸收细胞ATP酶的细胞化学研究. 中国组织化学与细胞化学杂志 1997; 6: 422-424
- 4 程学仁, 王建华, 劳绍贤. 脾虚证患者十二指肠吸收细胞线粒体的观察. 安徽中医学院学报 1999; 18: 33-34
- 5 姜洪华, 周福生, 廖荣鑫, 许仕杰. 不同病种的脾气虚证患者吸收细胞线粒体超微结构的观察. 广东医学 2008; 29: 548-549
- 6 Krishnadath KK. Novel findings in the pathogenesis of esophageal columnar metaplasia or Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 440-445
- 7 孔武明, 龚均, 陈明霞, 董雷, 秦斌. 肠易激综合征患者肠黏膜超微结构改变的电镜观察. 西安交通大学学报(医学版) 2008; 29: 318-320
- 8 Folwaczny C, Noehl N, Tschöp K, Endres SP, Heldwein W, Loeschke K, Fricke H. Goblet cell autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-degree relatives. *Gastroenterology* 1997; 113: 101-106
- 9 Alsaad KO, Serra S, Chetty R. Combined goblet cell carcinoid and mucinous cystadenoma of the vermiform appendix. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3431-3433
- 10 王臻楠, 唐志鹏, 马贵同, 张亚历. 清肠栓调节三硝基苯磺酸诱导结肠炎大鼠结肠黏膜细胞增殖的影响. 中国中西医结合消化杂志 2006; 14: 383-385
- 11 朱方石, 姒健敏, 王良静, 王冬飞, 陈萍. 萎缩性胃炎大鼠胃黏膜主、壁细胞和G、D细胞及外周血胃泌素、生长抑素的变化. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3261-3267
- 12 朱方石, 姒健敏, 王良静, 王冬飞, 陈萍. 云母颗粒对萎缩性胃炎大鼠胃黏膜主、壁细胞保护作用的研究. 中国药理与临床 2004; 20: 19-21
- 13 周平, 李和泉, 永田博司. 丹参提取物F对胃黏膜主细胞的保护作用. 中国病理生理杂志 1999; 15: 931-933
- 14 Chen D, Zhao CM, Håkanson R, Samuelson LC, Rehfeld JF, Friis-Hansen L. Altered control of gastric acid secretion in gastrin-cholecystokinin double mutant mice. *Gastroenterology* 2004; 126: 476-487
- 15 Okabe S, Fujishita T, Jinbo K. [New target for the inhibitors of gastric acid secretion. Inhibition of myosin and actin activities via the apical membrane of parietal cells in dogs] *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2003; 122 Suppl: 74P-77P
- 16 Sawaguchi A, McDonald KL, Forte JG. High-pressure freezing of isolated gastric glands provides new insight into the fine structure and subcellular localization of H⁺/K⁺-ATPase in gastric parietal cells. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 77-86
- 17 Malinowska DH, Sherry AM, Tewari KP, Cuppoletti J. Gastric parietal cell secretory membrane contains PKA- and acid-activated Kir2.1 K⁺ channels. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C495-C506
- 18 Sachs G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 68S-73S
- 19 黄可儿, 李燕舞, 王汝俊, 王建华. 黄芪总苷对脾虚大鼠壁细胞胃泌素受体作用的研究. 广州中医药大学学报 2006; 23: 42-44
- 20 隋峰, 王汝俊, 王建华. 补中益气汤、党参、白术含药血清对脾虚大鼠壁细胞胞内Ca²⁺/CaM活性的影响. 中药药理与临床 2005; 21: 1-2
- 21 崔琦珍, 李燕舞, 王建华, 杜群, 梁雪芬, 巫燕莉. 补脾方药对脾虚大鼠壁细胞CaM及Ca²⁺/CaM-PK II活性的影响. 中药药理与临床 2007; 23: 1-2
- 22 邓响潮, 李燕舞, 王汝俊. 三七总苷对应激大鼠胃黏膜损伤及胃壁细胞超微结构的影响. 时珍国医国药 2008; 19: 2143-2145
- 23 Salzman NH, Ghosh D, Huttner KM, Paterson Y, Bevins CL. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature* 2003; 422: 522-526
- 24 Bevins CL. The Paneth cell and the innate immune response. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 572-580
- 25 Bevins CL. Paneth cell defensins: key effector molecules of innate immunity. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 263-266
- 26 Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, Herrlinger KR, Stallmach A, Noack F, Fritz P, Schröder JM, Bevins CL, Fellermann K, Stange EF. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004; 53: 1658-1664
- 27 Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, Shen B, Schaeffeler E, Schwab M, Linzmeier R, Feathers RW, Chu H, Lima H Jr, Fellermann K, Ganz T, Stange EF, Bevins CL. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 18129-18134
- 28 Szczurek EI, Björnsson CS, Taylor CG. Dietary zinc deficiency and repletion modulate metallothionein immunolocalization and concentration in small intestine and liver of rats. *J Nutr* 2001; 131: 2132-2138
- 29 葛振华, 周凡, 武一曼, 唐福康, 王若愚, 周维湛. 人胃黏膜G、D细胞与肠化生关系的研究. 中国组织化学与细胞化学杂志 2001; 10: 241-244
- 30 吴燕敏, 马国花, 魏睦新. 香砂六君子汤加味治疗肠上皮化生50例. 中国中医急症 2008; 17: 246
- 31 李有田, 许丹, 赵莉, 李宏林, 董宇翔, 洪英杰, 张二力, 张殿君, 徐彩云, 高文艳, 霍毓萍, 李秋波, 李晓春. 三参滋胃饮对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜G细胞和D细胞的作用. 吉林大学学报(医学版) 2004; 30: 71-74
- 32 谢晶日, 沈林艳, 刘朝霞. 胃灵冲剂对大鼠慢性萎缩性胃炎黏膜G细胞及D细胞的影响. 中国中西医结合消化杂志 2006; 14: 190-191
- 33 Pan H, Gershon MD. Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine. *J Neurosci* 2000; 20: 3295-3309
- 34 Fiorica-Howells E, Liu MT, Ponimaskin EG, Li Z, Compan V, Hen R, Gingrich J, Gershon M. Distribution of 5-HT₄ receptors in wild-type mice and analyses of intestinal motility in 5-HT₄ knockout mice. *Gastroenterology* 2003; 124: A342
- 35 Mazzia C, Hicks GA, Clerc N. Neuronal location of 5-hydroxytryptamine₃ receptor-like immunoreactivity in the rat colon. *Neuroscience* 2003; 116: 1033-1041
- 36 Raybould HE, Glatzle J, Robin C, Meyer JH, Phan T, Wong H, Sternini C. Expression of 5-HT₃ receptors by extrinsic duodenal afferents contribute to intestinal inhibition of gastric emptying. *Am*

同行评价

本文从细胞生物学角度, 以细胞为对象综述了中西医研究的进展, 内容比较全面。

- J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G367-G372
- 37 桂林. 泻剂结肠模型大鼠胃肠道肠嗜铬细胞、肥大细胞形态学研究. 河北医科大学, 2006: 1-45
- 38 陈朝元, 王岩, 何顺勇, 高全达, 吴晖, 张传眺. 加味痛泻要方对肝郁脾虚型D-IBS患者肠嗜铬细胞分泌5-HT的影响. 第九届国际治疗内镜和消化疾病学术会议论文汇编, 2008: 466-467
- 39 Müller CA, Autenrieth IB, Peschel A. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 1297-1307
- 40 吕昌龙, 祁赞梅, 方芳, 刘军, 那立新, 吕超, 李宗喜. 实验性消化道溃疡的iIEL及其亚群(Thy1-)的TH1型细胞因子水平变化及细胞毒活性. 中国微生物学和免疫学杂志 2003; 23: 717-720
- 41 张玉萍, 方步武, 吴咸中. 大承气颗粒药物血清对小鼠肠上皮内淋巴细胞增殖的作用. 天津中医药大学学报 2007; 26: 143-145
- 42 Wang XY, Paterson C, Huizinga JD. Cholinergic and nitrergic innervation of ICC-DMP and ICC-IM in the human small intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 531-543
- 43 Camilleri M. Advances in diabetic gastroparesis. *Rev Gastroenterol Disord* 2002; 2: 47-56
- 44 林琳, 许海尘, 张红杰, 胡晔东, 林征, 赵志泉. 结肠慢传输运动小鼠Cajal间质细胞的改变. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2107-2110
- 45 Shafik A, El-Sibai O, Ahmed I, Shafik AA. Identification of interstitial cells of Cajal in the human rectum. *Front Biosci* 2004; 9: 2848-2851
- 46 Logroño R, Jones DV, Faruqi S, Bhutani MS. Recent advances in cell biology, diagnosis, and therapy of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 251-258

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森—路透公布 2008 年 WJG 影响因子 2.081

本刊讯 据汤姆森-路透科技信息集团2009-06-19发布《期刊引证报告》(*Journal Citation Reports*)的统计结果: *World Journal of Gastroenterology(WJG)*的总被引次数(TC): 10 822; 影响因子(IF): 2.081; 即年指数: 0.274; 论文数量: 1112; 半衰期: 3.1; 特征因子(EF): 0.05006. 特征因子这个指标是今年期刊引证报告里新加的一个指标. 与影响因子不同的是, 这个指标不仅考察了引文的数量, 而且考虑了施引期刊的影响力, 即: 某期刊如果越多地被高影响力的期刊引用, 则该期刊的影响力也越高. 正如Google考虑超链接的来源, 特征因子也充分考虑引文的来源, 并在计算中赋予不同施引期刊的引文以不同的权重. 特征因子分值的计算基于过去5年中期刊发表的论文在期刊引证报告统计当年的被引用情况. 与影响因子比较, 期刊特征因子分值的优点主要有: (1)特征因子考虑了期刊论文发表后5年的引用时段, 而影响因子只统计了2年的引文时段, 后者不能客观地反映期刊论文的引用高峰年份; (2)特征因子对期刊引证的统计包括自然科学和社会科学, 更为全面、完整; (3)特征因子的计算扣除了期刊的自引; (4)特征因子的计算基于随机的引文链接, 通过特征因子分值可以较为合理地测度科研人员用于阅读不同期刊的时间. 在55种国际胃肠病学和肝病学期刊中, *WJG*的EF, TC和IF分别名列第6, 9, 32位. (*WJG*编辑部主任: 程剑侠 2009-06-19)