

# 感染对IBS患者肠黏膜细胞因子表达的影响

鞠辉, 刘希双, 魏良洲, 刘华, 尹继平

## ■背景资料

肠易激综合征 (IBS) 的病因和发病机制迄今还不清楚。免疫-神经-内分泌网络机制是新近提出的观点之一。

鞠辉, 刘希双, 魏良洲, 刘华, 尹继平, 青岛大学医学院附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

鞠辉, 主治医师, 主要从事消化内科临床研究。

作者贡献分布: 鞠辉对此文所作贡献较多; 此课题由鞠辉、刘希双及魏良洲设计; 研究过程由鞠辉、刘华及尹继平操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由刘希双提供; 数据分析由鞠辉、刘华及尹继平完成; 写作由鞠辉与刘华完成。

通讯作者: 鞠辉, 主治医师, 266003, 山东省青岛市, 青岛大学医学院附属医院消化内科. huiju197@163.com

电话: 0532-82911525

收稿日期: 2012-03-15 修回日期: 2012-04-25

接受日期: 2012-06-02 在线出版日期: 2012-06-18

## Effect of infection on cytokine expression in the colon mucosa of patients with irritable bowel syndrome

Hui Ju, Xi-Shuang Liu, Liang-Zhou Wei, Hua Liu, Ji-Ping Yin

Hui Ju, Xi-Shuang Liu, Liang-Zhou Wei, Hua Liu, Ji-Ping Yin, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Medical School of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Hui Ju, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Medical School of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China. huiju197@163.com

Received: 2012-03-15 Revised: 2012-04-25

Accepted: 2012-06-02 Published online: 2012-06-18

## Abstract

**AIM:** To explore the impact of infection on the immune-nervous-endocrine network in patients with irritable bowel syndrome (IBS).

**METHODS:** Forty-five patients with postinfectious IBS (PI-IBS), 60 patients with non-postinfectious IBS (non-PI-IBS), and 30 healthy controls were included. Immunohistochemical staining was performed to analyze the expression of substance P (SP), interleukin (IL)-2, 5-hydroxytryptamine (5-HT), interferon (IFN)- $\gamma$ , substance P receptor (SPR) in the colon mucosa of these subjects. Mast cells (MCs) were stained with toluidine blue.

**RESULTS:** The expression of SP, MCs, 5-HT, SP-R, IFN- $\gamma$ , and IL-2 in PI-IBS patients was higher than that in non-PI-IBS patients and

controls ( $t = 2.5, 2.8$ , both  $P < 0.01$ ;  $t = 11.5, 12.1$ , both  $P < 0.01$ ;  $t = 13.6, 14.1$ , both  $P < 0.01$ ;  $t = 3.8, 6.1$ , both  $P < 0.05$ ;  $t = 13.8, 15.2$ , both  $P < 0.05$ ;  $t = 12.6, 14.7$ , both  $P < 0.05$ ). The expression of ileocecal mucosal MCs was positively correlated with that of SP in PI-IBS patients ( $r = 0.71$ ,  $P < 0.01$ ). The expression of ileocecal mucosal 5-HT was closely associated with that of SPR in PI-IBS patients ( $r = 0.18$ ,  $P < 0.05$ ). SP expression in PI-IBS patients who were positive for IFN- $\gamma$  or IL-2 was higher than that in non-PI-IBS patients ( $t = 2.22, 2.3$ ,  $P < 0.05$ ) and controls ( $t = 2.3, 2.4$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Nerve fibers are critical for the immune-nervous-endocrine network in IBS patients after intestinal infection.

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; Infection; Cytokine

Ju H, Liu XS, Wei LZ, Liu H, Yin JP. Effect of infection on cytokine expression in the colon mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(17): 1574-1578

## 摘要

**目的:** 探讨感染对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者神经-免疫-内分泌网络的影响。

**方法:** 感染后肠易激综合征(postinfectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)患者45例, non-PI-IBS患者60例及30例对照者, 结肠镜下活检回盲部黏膜标本, 采用免疫组织化学法检测其肠黏膜SP、IL-2、IFN- $\gamma$ 、SPR与5-HT的表达, 肥大细胞(mast cells, MC)采用甲苯胺蓝染色。

**结果:** PI-IBS患者的SP表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 2.5, 2.8$ ,  $P < 0.01$ ); PI-IBS患者的MC表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 11.5, 12.1$ ,  $P < 0.01$ )。PI-IBS患者的5-HT表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 13.6, 14.1$ ,  $P < 0.01$ ); PI-IBS患者的SPR表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 3.8, 6.1$ ,  $P < 0.05$ ); PI-IBS患者的IFN- $\gamma$ 表达分别高于non-PI-IBS与对照组

## ■同行评议者

黄恒青, 主任医师, 福建省第二人民医院消化内科

( $t = 13.8, 15.2, P < 0.05$ ); PI-IBS患者的IL-2表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 12.6, 14.7, P < 0.05$ ). PI-IBS患者回盲部黏膜MC和SP的表达呈高度正相关( $r = 0.71, P < 0.01$ ). PI-IBS患者回盲部黏膜5-HT和SPR的表达呈密切相关( $r = 0.18, P < 0.05$ ). IFN- $\gamma$ 、IL-2阳性表达的PI-IBS患者, SP表达高于非PI-IBS组( $t = 2.2, 2.3, P < 0.05$ )和对照组( $t = 2.3, 2.4, P < 0.05$ ).

**结论:** 肠道感染后, 神经纤维在IBS的免疫-神经-内分泌发生机制中的作用至关重要.

**关键词:** 肠易激综合征; 感染; 细胞因子

鞠辉, 刘希双, 魏良洲, 刘华, 尹继平. 感染对IBS患者肠黏膜细胞因子表达的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(17): 1574-1578  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1574.asp>

## 0 引言

临床发现约1/3肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者在其患病前曾有急性胃肠道感染史; 部分被肠道病毒、细菌或寄生虫感染的患者, 在病原体已清除及黏膜炎症消退后, 可发生IBS样的症状, 称之为感染后肠易激综合征(postinfectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)<sup>[1]</sup>. 本研究分析了PI-IBS患者回盲部肠黏膜SP、SP受体-1(SPR-1, 又称NK-1, 以下简称为SPR)、肥大细胞(mast cells, MC)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、IFN- $\gamma$ 与IL-2的表达, 探讨感染对IBS患者免疫-神经-内分泌网络机制的影响.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 随机选取2007-10/2008-06青岛大学医学院附属医院消化内科门诊IBS患者105例, 其中PI-IBS患者45例, 男20例, 女25例, 平均年龄 $39.2 \pm 10.9$ 岁, PI-IBS纳入标准: (1)罗马III诊断标准; (2)既往有胃肠道急性感染病史, 在急性感染后至少伴有以下2种症状或检查: 发烧、呕吐、急性腹泻、大便培养阳性, 经治疗后痊愈, 而以后出现腹部不适、腹胀、腹痛或大便性状改变等IBS症状. non-PI-IBS患者60例, 男25例, 女35例, 平均年龄 $37.2 \pm 10.6$ 岁. 对照组30例, 男12例, 女18例, 平均年龄 $38.5 \pm 10.9$ 岁, 纳入标准: 为结肠息肉电切除术后复查无异常发现者(术后至少半年)或因大便带少量鲜血行结肠镜检查诊断为痔疮者, 无其他消化系症状与体

征, 无免疫疾病、感染病史, 无近期服药史. 兔抗人IL-2抗体、兔抗人IFN- $\gamma$ 抗体及SABC试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司, 抗人P物质多克隆抗体(ZA-0235, 北京中杉金桥生物技术有限公司提供). 兔抗人5-HT多克隆抗体(中杉金桥生物技术有限公司提供ZA-0231), SPR兔抗人多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司提供), 甲苯胺蓝和PV-9000二步法免疫组织化学检测试剂盒(北京中杉公司提供).

**1.2 方法** 分别取回盲部黏膜2块, 所有蜡块均行 $4 \mu\text{m}$ 连续切片, 每例各取一张切片HE染色, 进行常规病理组织学诊断. 切片常规脱蜡, 梯度乙醇水洗, 双氧水室温孵育10 min, 放入枸橼酸钾缓冲液(pH 7.0)中5 min, 后进行微波修复10 min, PBS缓冲液冲洗15 min, 水洗去PBS, 分别滴加抗体(兔抗人P物质多克隆抗体、兔抗人IL-2抗体、兔抗人IFN- $\gamma$ 抗体、兔抗人5-HT多克隆抗体与SPR兔抗人多克隆抗体). 行SABC法免疫组织化学染色: PBS缓冲液冲洗15 min, 滴加通用型IgG抗体(Fab段)-HRP多聚体,  $37^\circ\text{C}$ 孵育20 min, PBS缓冲液冲洗5 min $\times 3$ 次, 水洗去PBS, 滴加新鲜配置的DAB显色剂. 采用双盲法判断结果, 每张切片观察5个不重复视野, 取每个视野的平均数. 对SP行定量分析用VIDAS图像分析系统, 检测其吸光度(A)值.

MC采用甲苯胺蓝染色染成紫蓝色, 在400放大倍数下观察5个不重复视野, 取每个视野的平均数. 采用SPSS11.0统计软件包进行处理, 应用 $t$ 检验与回归性分析.

## 2 结果

**2.1 电子镜下结肠黏膜的观察** 电子结肠镜下观察105例IBS患者与对照组的结肠黏膜均无充血、水肿、渗出等炎症改变. 肠道组织经HE染色, 显微镜下观察见黏膜上皮完整, 黏膜下及固有腺体之间可见少量淋巴细胞及浆细胞浸润, 个别可见少量中性粒细胞浸润, 组间及各组与对照组相比, 无显著性差异.

**2.2 免疫组织化学染色观察** 肠道组织经HE染色, 显微镜下观察见黏膜上皮完整, 黏膜下及固有腺体之间可见少量淋巴细胞及浆细胞浸润, 个别可见少量中性粒细胞浸润. SP分布于腺体周围的固有层中, 呈散在点状或簇状分布. 5-HT阳性细胞分布于肠黏膜上皮基部及腺泡上皮细胞之间, 细胞呈圆形/椭圆形. 免疫反应阳性细胞的胞质被染成黄褐色或褐色, 细胞核无色或为浅

**■ 相关报道**  
李延青等研究表明IBS患者存在Th1/Th2细胞因子的漂移.

### ■应用要点

本文研究了SP神经纤维与其他细胞因子的表达,认为神经纤维在IBS的免疫-神经-内分泌发生机制中的作用至关重要,进一步研究其他神经纤维与MC、EC的相关性,可能对今后IBS的治疗起指导作用。

表 1 各组回盲部细胞因子的表达 (mean  $\pm$  SD)

细胞因子	PI-IBS组	non-PI-IBS组	对照组
SP强度	14.7 $\pm$ 2.3 <sup>bd</sup>	12.3 $\pm$ 2.7	8.8 $\pm$ 2.2
MC	30.8 $\pm$ 3.1 <sup>bd</sup>	19.5 $\pm$ 2.0	18.3 $\pm$ 1.7
5-HT	34.2 $\pm$ 2.8 <sup>bd</sup>	17.4 $\pm$ 1.8	15.0 $\pm$ 1.2
SPR	7.6 $\pm$ 1.6 <sup>ac</sup>	5.3 $\pm$ 1.4	3.2 $\pm$ 1.0
IFN- $\gamma$	33.2 $\pm$ 2.7 <sup>ac</sup>	16.7 $\pm$ 1.8	13.8 $\pm$ 1.1
IL-2	32.9 $\pm$ 2.7 <sup>ac</sup>	15.6 $\pm$ 1.7	13.1 $\pm$ 1.1

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs non-PI-IBS组。

黄色。SPR免疫反应阳性细胞分布于肠黏膜上皮基部和黏膜固有层,免疫阳性细胞胞质被染成黄褐色或褐色,胞核细胞多为圆形、椭圆形、梭形和不规则形。IFN- $\gamma$ 、IL-2的表达在肠黏膜固有膜,呈现棕黄色,分布于腺体周围。肥大细胞呈现紫蓝色,胞核呈蓝色,散布于黏膜固有层,细胞大小不等。

**2.3 细胞因子的表达及相关性** PI-IBS患者的SP表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 2.5, 2.8, P < 0.01$ ); PI-IBS患者的MC表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 11.5, 12.1, P < 0.01$ ); non-PI-IBS与对照组的MC表达差异无统计学意义( $t = 1.3, P > 0.05$ )。PI-IBS患者的5-HT表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 13.6, 14.1, P < 0.01$ ); PI-IBS患者的SP-R表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 3.8, 6.1, P < 0.05$ ); PI-IBS患者的IFN- $\gamma$ 表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 13.8, 15.2, P < 0.05$ ); PI-IBS患者的IL-2表达分别高于non-PI-IBS与对照组( $t = 12.6, 14.7, P < 0.05$ , 表1)。PI-IBS患者回盲部黏膜MC和SP的表达呈高度正相关( $r = 0.71, P < 0.01$ , 表2)。PI-IBS患者回盲部黏膜5-HT和SPR的表达呈密切相关( $r = 0.18, P < 0.05$ , 表3)。IFN- $\gamma$ , IL-2阳性表达的PI-IBS患者, SP阳性表达高于非PI-IBS组( $t = 2.2, 2.3, P < 0.05$ )和对照组( $t = 2.3, 2.4, P < 0.05$ , 表4)。

### 3 讨论

IBS的病因和发病机制迄今还不完全清楚。目前认为其病因与精神心理因素、胃肠动力异常、内脏感觉过敏、脑-肠轴的改变和炎症免疫等有关<sup>[2]</sup>。免疫-神经-内分泌网络机制是新近提出的观点之一。

Koon等<sup>[3]</sup>报道肠道炎症可致使SP表达增加。SP是在脑和肠道中均存在的肽,在肠道内主要存

在于肠神经系统的内源性神经元。本实验发现,PI-IBS的SP表达高于non-PI-IBS与对照组。我们认为,肠道发生感染后,炎症可致使SP表达增加。SP表达增加后,通过与非胆碱能的传递促进肠道的蠕动;通过特异性受体活化内皮细胞钙离子依赖性NO合酶,促进NO合成,增加血管通透性;刺激黏膜下分泌运动神经以增加黏膜离子的转运,从而发生腹泻。SP表达的增加还可以通过刺激胆碱能神经和依赖NO的抑制性神经系统,引起肠道压力的升高<sup>[4]</sup>,诱发痛觉过敏的发生。

通过检测IBS患者外周血T淋巴细胞亚群水平的变化,发现IBS患者存在T淋巴细胞功能减弱和调节紊乱,细胞免疫异常可能参与IBS的发病。李延青等<sup>[5]</sup>研究发现IBS患者存在Th1/Th2细胞因子的漂移。IBS患者肠黏膜IFN- $\gamma$ 、IL-2表达增加,二者可以促进血管通透性增加;促使组织胺、花生四烯酸代谢产物(PGD2、LTC4、LTD4、TXE4)、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)表达增多,使平滑肌收缩增强,肠道蠕动增加<sup>[6]</sup>,导致腹泻;可以介导局限于黏膜的轻微炎症反应,干扰胃肠反射,活化内脏感觉系统,出现腹痛和直肠敏感性增加。

在培养的细胞系中,加入SP就可以使IL-2 mRNA的表达增加,若加入SP拮抗剂后,则抑制其表达<sup>[7]</sup>。我们的研究表明,PI-IBS患者IFN- $\gamma$ 、IL-2阳性的SP表达明显高于non-PI-IBS与对照组,PI-IBS的SPR表达高于non-PI-IBS与对照组。我们分析,感染可能促使SP表达增加,SP与Th1细胞膜表面的SPR结合,促使Th1细胞释放IFN- $\gamma$ 、IL-2等因子,诱发Th1反应,激活免疫细胞如T细胞、NK细胞等,促进炎症因子的释放如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、PGE2、IL-6等<sup>[8]</sup>,破坏肠黏膜上皮屏障功能。Th1反应增强还可能导致机体打破对肠道常住细菌的耐受状态,使抗原微生物免疫和异物排斥反应增强。感染的持续时间与IBS的发生风险有关,感染持续2 wk或以上者发生IBS的OR值明显高于1 wk者,且回肠末端和直肠乙状结肠的IL-1 $\beta$  mRNA表达也明显增加<sup>[3]</sup>。

MC是一种具有免疫活性,又能分泌多种介质的重要免疫细胞,可以引起生物活性介质(生物胺、酶、花生四烯酸、腺苷、神经肽等)的释放,使微血管平滑肌和通透性增加,也可致肠道平滑肌蠕动加快,导致腹泻。研究表明IBS患者的结肠黏膜免疫反应阳性神经纤维(SP与血管活性肠肽等)与MC有“膜膜”接触<sup>[9]</sup>。我们的结果表明,PI-IBS患者肠黏膜的MC与SPR表达明

表 2 PI-IBS患者回盲部MC和SP的回归分析 (x,y)

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
MC(x)	28	24	25	27	23	25	27	24	23	22	23	25	20	21	22
SP(y)	11	8	9	8	7	8	9	8	7	6	8	9	8	7	8

$r = 0.71, P < 0.01$ .

表 3 PI-IBS患者回盲部SPR和5-HT的回归分析 (x,y)

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
5-HT(x)	35	34	34	38	32	41	38	27	47	40	31	39	36	35	28
SPR(y)	16	17	15	18	14	23	17	18	27	22	19	17	18	17	25

$r = 0.18, P < 0.05$ .

表 4 各组肠黏膜IFN- $\gamma$ 、IL-2阳性表达与SP强度均值的关系 (mean  $\pm$  SD)

细胞因子	PI-IBS组	non-PI-IBS组	对照组
IFN- $\gamma$ 阳性	15.0 $\pm$ 3.2 <sup>ad</sup>	11.2 $\pm$ 3.1	9.8 $\pm$ 2.9
IL-2阳性	14.9 $\pm$ 3.2 <sup>ad</sup>	11.7 $\pm$ 3.3	9.6 $\pm$ 3.1

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs non-PI-IBS组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 对照组.

显高于non-PI-IBS与对照组, 差异有统计学意义; PI-IBS患者回盲部MC和SP的回归分析表明, MC和SP存在高度相关性. 我们分析, IBS患者发生肠道感染后, 诱发肠黏膜局部抗原抗体反应, 引起MC致敏后, 激活SP神经纤维, 使SP表达增加, 诱发一系列IBS症状的发生; 另一方面, 由于MC表面有SPR<sup>[7]</sup>, 在PI-IBS患者肠黏膜SP表达增加后, 又可能形成正反馈导致MC表达上调, 导致IBS症状出现或加重. 另外, 部分PI-IBS患者可能存在不同程度的焦虑和抑郁, 可导致自主神经系统活动增加, 而这种神经活动可导致MC脱颗粒, 释放炎性介质, 使肠分泌型神经元兴奋性增加, 出现腹泻.

5-HT是一种广泛存在于中枢神经系统和胃肠道的神经递质<sup>[10]</sup>, 主要由肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC)合成和储存, 可以导致肠道动力紊乱. 各种肠道刺激包括肠腔压力增加、迷走神经刺激、过敏反应、多种化学物质等均能刺激EC细胞释放大量的5-HT. 本研究发现PI-IBS的5-HT表达高于non-PI-IBS与对照组, 且PI-IBS患者回盲部5-HT和SPR存在相关性, 考虑PI-IBS患者肠黏膜SP表达上调, SP与SPR结合后可激活胆碱能神经元, 并且促使结肠黏膜的淋巴细

胞和内分泌细胞(主要是EC)明显增多, 5-HT表达增加, 促使结肠蠕动增强, 排便次数增加<sup>[11]</sup>; 另一方面, 5-HT在肠道可以兴奋肠囊腺细胞和促分泌神经细胞上的5-HT<sub>4</sub>受体<sup>[12]</sup>, 从而增加肠腔内液体的容量, 致腹泻和稀便. 有研究支持我们的实验, Lacoste等<sup>[13]</sup>通过透射电镜观察到5-HT神经元上有SP的主要受体NK-1, 加入NK-1拮抗剂可使5-HT释放减少.

PI-IBS患者存在局限于黏膜的轻微炎症反应, 而这种炎症可引起包括PG、缓激肽、神经生长因子等炎性介质增加<sup>[14,15]</sup>, 我们认为这些介质可以直接作用于初级传入纤维或间接经由MC, 启动活化和致敏机制的级联效应, 使附近的神经纤维(SP与降钙素基因相关肽等)与他们的受体激活, 这些神经纤维与其受体结合后, 可以激活胆碱能神经元及EC(致使5-HT表达增加), 导致腹泻; 另一方面SP又可导致炎性细胞因子(IL-2与IFN- $\gamma$ 等)表达增加, 促进Th1反应增强, 出现IBS症状.

因此, 我们认为肠道感染后, 神经纤维在IBS的免疫-神经-内分泌发生机制中的作用至关重要, 进一步研究其他神经纤维与MC、EC的相关关系, 可能会对今后IBS的治疗起指导作用.

#### 4 参考文献

- 1 DuPont AW. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 594-599
- 2 李定国, 周惠清. 重视肠易激综合征的流行病学调查. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3591-3593
- 3 Koon HW, Zhao D, Zhan Y, Simeonidis S, Moyer MP, Pothoulakis C. Substance P-stimulated interleukin-8 expression in human colonic epithelial cells involves protein kinase C $\delta$  activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 1393-1400
- 4 董文珠, 李兆申, 邹多武, 许国铭, 邹晓平, 朱爱勇, 尹

#### ■名词解释

感染后肠易激综合征: 临床发现约1/3 IBS患者在其患病前曾有急性胃肠道感染史; 部分被肠道病毒、细菌或寄生虫感染的患者, 在病原体已清除及黏膜炎症消退后, 可发生IBS样的症状, 成为感染后肠易激综合征.

## ■同行评价

本研究结果提示肠道感染后, 神经纤维在IBS的免疫-神经-内分泌发生机制中的作用至关重要, 具有一定的临床研究价值。

- 5 宁, 龚燕芳. 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞与P物质的相关性. 中华内科杂志 2003; 42: 611-614
- 6 李延青, 张海燕, 左秀丽, 袁海鹏, 卢雪峰, 李君曼. 肠易激综合征患者肠黏膜Th1/Th2漂移的研究. 中华消化杂志 2004; 24: 728-731
- 7 Qian BF, El-Salhy M, Melgar S, Hammarström ML, Danielsson A. Neuroendocrine changes in colon of mice with a disrupted IL-2 gene. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 424-433
- 8 Pothoulakis C, Castagliuolo I, Leeman SE, Wang CC, Li H, Hoffman BJ, Mezey E. Substance P receptor expression in intestinal epithelium in clostridium difficile toxin A enteritis in rats. *Am J Physiol* 1998; 275: G68-G75
- 9 刘修波, 张巍巍, 解祥军, 王青. 肠黏膜细胞因子在肠易激综合征患者回肠及升结肠组织中的表达. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1085-1088
- 10 Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Iannelli A, Montoya ML, Peyron JF, Czerucka D, Cherikh F, Filippi J, Tran A, Hébuterne X. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008; 57: 468-473
- 11 Tack J, Coulie B, Wilmer A, Andrioli A, Janssens J. Influence of sumatriptan on gastric fundus tone and on the perception of gastric distension in man. *Gut* 2000; 46: 468-473
- 12 De Ponti F, Tonini M. Irritable bowel syndrome: new agents targeting serotonin receptor subtypes. *Drugs* 2001; 61: 317-332
- 13 Nishiyama H, Mizuta Y, Isomoto H, Takeshima F, Omagari K, Miyahara Y, Murata I, Kohno S. Chronic visceral hypersensitivity renders defecation more susceptible to stress via a serotonergic pathway in rats. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 763-769
- 14 Lacoste B, Riad M, Descarries L. Immunocytochemical evidence for the existence of substance P receptor (NK1) in serotonin neurons of rat and mouse dorsal raphe nucleus. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 2947-2958
- 15 Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick MW, Moolchala SM. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-526
- 16 王承党, 郑雪雁, 郑玮玮. 结肠黏膜低度炎症对大鼠内脏感觉的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1621-1625

编辑 曹丽鸥 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG)被Science Citation Index Expanded (SCIE)和MEDLINE等国际重要检索系统收录, 在国际上享有较高声誉和影响力. WJG在PubMed Central (PMC)统计, 单月独立IP地址访问58 257次, 全文网络版(HTML Full Text)下载94 888次, 全文PDF下载59 694次. 另外根据基本科学指标库(essential science indicators)统计, 2000-01-01/2010-12-31, SCIE检索的临床医学(clinical medicine)期刊有1 105种, 总被引频次排名, WJG位于第174名. (2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)