

[文章编号] 1000-2200(2008)05-0569-03

· 临床医学 ·

## 感染后肠易激综合征患者结肠黏膜肥大细胞与 IL-2、IFN- $\gamma$ 的表达及意义

左 戎<sup>1,2</sup>, 王巧民<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:** 光镜、电镜下观察肠易激综合征 (IBS) 患者结肠黏膜肥大细胞 (MC) 的改变及其与白细胞介素 (IL-2)、干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 表达的关系, 探讨其在 IBS 病理生理机制中的可能作用和临床意义。 **方法:** 经结肠镜钳取 10 名正常人和 30 例感染后 IBS 患者的乙状结肠黏膜标本, 应用特殊组织化学染色法 (甲苯胺蓝改良染色法)、免疫组织化学染色法, 分别对 MC 和 IL-2、IFN- $\gamma$  进行染色, 在光镜下观察, 计算每 10 个高倍视野下染色阳性表达细胞的平均数。再取其中 12 例采用石蜡连续切片及原位包埋法透射电镜观察 MC 的形态变化及其相邻组织结构。并应用病理图像分析软件进行分析。 **结果:** IBS 患者乙状结肠 MC 明显增多 ( $P < 0.05$ ), 大量 MC 表现为活跃的脱颗粒状态。同时 IL-2、IFN- $\gamma$  表达水平显著升高。 **结论:** 活动期 IBS 患者 MC 传递了免疫反应信息, 可能是免疫机制和神经机制的中间环节; IL-2、IFN- $\gamma$  (属于 Th1 炎症细胞因子) 的表达增强, 可导致内脏高敏化; 感染并非导致 IBS 患者结肠黏膜 MC 改变的惟一原因。

[关键词] 肠疾病; 肠易激综合征; 肥大细胞; 白细胞介素; 干扰素

[中国图书资料分类法分类号] R 574 [文献标识码] A

### Relationship between mast cells and expressions of interleukin-2 and interferon- $\gamma$ on colonic mucosa in patients with post-infective irritable bowel syndrome

ZUO Rong<sup>1,2</sup>, WANG Qiao-min<sup>1</sup>

(1. Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei Anhui 230001;

2. Department of Gastroenterology, Bengbu Third People's Hospital, Bengbu Anhui 233000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the change of the mast cells (MCs) and its relationship with the expression of Th1 cytokines (IL-2, IFN- $\gamma$ ), and to elucidate their possible roles in visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome (IBS). **Methods:** The mucosa specimens were taken from the sigmoid colon of 10 normal controls and 30 patients with post-infective IBS. The MCs, IL-2 and IFN- $\gamma$  were stained by histochemical and immunohisto-chemical methods respectively, and color image analyzer was applied to investigate the results qualitatively and quantitatively. The ultrastructure of cells in colic mucosa and the changes of the MCs were studied through an ultra-microscopy using situs embedding technique and a light microscopic study in serial sections. The results were analyzed by image analysis software. **Results:** The number of MCs in the sigmoid colon of patients with IBS was significantly elevated ( $P < 0.05$ ), and MCs in IBS presented prominent variations. Significant increase of the IL-2 and IFN- $\gamma$  was found in the intestinal mucosa of IBS compared to the control. **Conclusions:** The Expressions of MCs, IL-2 and IFN- $\gamma$  are significantly increased in patients with post-infective-IBS, which indicates that the activation of colonic MCs is involved in the visceral sensitization. The MCs may be the middle link of immunity mechanism and nerve mechanism. High expressions of IL-2 and IFN- $\gamma$  may partly explain the sensitization of the internal organs. Infection is not the only factor leading to the changes of mast cells in patients with IBS.

[Key words] intestinal diseases; irritable bowel syndrome; mast cells; interleukin; interferon

肠易激综合征 (IBS) 是一种常见的以腹痛、腹泻伴排便习惯改变为特征的功能性肠病。其发病机制迄今尚不明确, 现在普遍认为感染可能是致病因素之一<sup>[1]</sup>。感染可能通过肠黏膜神经-免疫、炎症系统的改变参与了 IBS 的发病<sup>[2]</sup>。研究发现肠道急

性感染后, 肠功能紊乱的发生率增高, 并伴随肠黏膜某些免疫细胞 [肥大细胞 (MC)] 的增多以及一些炎性介质表达的增高, 其中炎症细胞因子 (Th1) 表达以上调为主。本研究观察 IBS 患者 MC 的改变及其与白细胞介素 (IL-2)、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 表达的关系, 探讨其在 IBS 病理生理机制中的可能作用和临床意义。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 9 月~2007 年 7 月, 安徽医科大学附属安徽省立医院消化内科收治 IBS 患者

[收稿日期] 2008-01-11

[作者单位] 1. 安徽医科大学附属省立医院 消化内科, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽省蚌埠市第三人民医院 消化内科, 233000

[作者简介] 左 戎 (1965 - ), 女, 副主任医师。

[通讯作者] 王巧民, 研究生导师, 主任医师, 教授。

30例,男18例,女12例;年龄(40±6)岁。均符合IBS罗马Ⅲ标准,且在出现IBS症状前均有胃肠道急性感染史,已治愈,无复发。排除有全身其他系统器质性疾病患者。设对照组10名,男6名,女4名;年龄(37±4)岁。为结肠息肉电切术后复查无异常发现者(术后半年以上),或在门诊要求体格检查经结肠镜检查无异常发现者。所用试剂为IL-2兔抗人IL-2多克隆抗体,编号BA-1644;IFN-γ兔抗人IFN-γ多克隆抗体,编号BA-0936,均购自武汉博士德公司。

**1.2 方法** 所有研究对象均行结肠镜检查,内镜下未发现结肠黏膜异常。退镜后,经结肠镜钳取10名正常人和30例感染后IBS患者的乙状结肠黏膜标本各2块,10%甲醛固定,梯度乙醇脱水,常规石蜡切片厚6 μm。应用特殊组织化学染色法(甲苯胺蓝染色法)、免疫组织化学染色法分别对MC和IL-2、IFN-γ进行染色,在光镜下观察,计算每10个高倍视野(×400)下染色阳性表达细胞的平均数。再取其中12例采用石蜡连续切片及原位包埋法透射电镜观察MC的形态变化及其相邻组织结构。并应用病理图像分析软件进行分析。

**1.3 统计学方法** 采用t检验。

## 2 结果

**2.1 光镜、电镜下形态** IBS患者的乙状结肠黏膜经HE染色,光学显微镜下观察见黏膜上皮完整,黏膜下固有腺之间可见少量淋巴细胞及中性粒细胞浸润,伴少量红细胞。IL-2、IFN-γ阳性表达在黏膜固有层细胞的胞质中,可见散在棕黄色颗粒呈点状、簇状分布,周围伴有腺体(见图1)。计算阳性表达细胞数,与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。MC主要分布于黏膜固有层中,光镜下细胞呈卵圆形,部分呈不规则形,胞质着色呈棕褐色,其内见较多紫红色颗粒及脱颗粒后遗留下来的空泡,细胞边界模糊,周围见点、片状紫红色颗粒。透射电镜下见肥大细胞形态多样,胞质中充满高电子密度的颗粒和一些空泡,在其周围,可观察到浆细胞等神经内分泌细胞与其紧密相靠,这些细胞亦呈不规则形,细胞核在一侧,细胞质在另一侧,胞质内充满高密度的内分泌颗粒,浆细胞周围环绕发达的粗面内质网。结合光镜及电镜下观察,IBS患者的乙状结肠黏膜MC明显增多,且存在显著变异,大量肥大细胞表现为活跃的脱颗粒状态(见图2),与对照组差

异有统计学意义( $P < 0.01$ )(见表1)。

**2.2 IL-2、IFN-γ、MC阳性表达细胞数相关性** IL-2与IFN-γ呈正相关关系 [ $r_{(IL-2,IFN-γ)} = 0.442, P < 0.05$ ],而IL-2与MC、IFN-γ与MC间无相关关系 [ $r_{(IL-2,MC)} = 0.08, r_{(IFN-γ,MC)} = 0.08, P > 0.05$ ]。

表1 两组乙状结肠黏膜IL-2、IFN-γ阳性表达细胞数、MC数比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	IL-2	IFN-γ	MC
IBS组	30	10.3 ± 4.9	3.5 ± 2.2	2.93 ± 2.9
对照组	10	0.4 ± 0.7	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.5
t'	—	10.74	7.41	4.58
P	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01

## 3 讨论

现在普遍认为内脏感觉异常,尤其是肠道高敏感性是IBS的重要发病机制之一<sup>[3]</sup>,应激是重要的发病原因,而MC在其中起关键作用。MC来源于骨髓多能造血干细胞,是人体具有重要免疫活性的细胞,参与肠黏膜的免疫调节。受炎症刺激活化后,可分泌多种递质如组胺、5-羟色胺(5-HT)等,作用于末梢神经和组织中的内分泌细胞<sup>[4]</sup>。近年来有关MC与IBS的研究较多,取材多集中于结肠回盲部。本研究取材于乙状结肠,肠黏膜采用特殊组织化学染色法染色,通过光学显微镜及透射电镜观察,具有更高的真实性和敏感性。

本研究显示,在光学显微镜下IBS患者肠黏膜中MC数量增多且出现明显变异,说明MC在IBS患者肠运动功能紊乱和内脏感觉异常中可能具有重要作用。IBS患者MC增多与症状的关系可能有多种机制:(1)通过黏膜和纵行肌的H<sub>1</sub>受体位点改变肠道肌电活动;(2)靠近痛觉纤维的MC直接通过分泌致痛化学介质(组胺、前列腺素、缓激肽、淋巴因子、肿瘤坏死因子、钾等),或间接改变肠道初级感觉神经元的感受阈值来诱发腹痛;(3)使IBS间隙性发病时产生奇异症状<sup>[5]</sup>。

透射电镜下发现,在活化的MC周围可见到较多的浆细胞,即MC与浆细胞等神经内分泌细胞位置邻近,胞质内充满高密度的内分泌颗粒,且粗面内质网发达,提示浆细胞代谢旺盛,免疫系统呈激活状态,致使肠黏膜对某些细菌或细菌代谢产物及食物等抗原物质过敏,放大了这些物质对结肠黏膜的刺激效应,即感染通过免疫机制使肠道致敏并改变肠

功能,广泛分布于肠黏膜和黏膜下层的 MC 可能是这一机制的中间环节,而 IgE 介导的 MC 脱颗粒及其介质组胺和 5-HT 的作用均能导致肠上皮分泌功能的改变<sup>[6]</sup>。MC 与浆细胞等神经内分泌细胞在位置上紧密相靠,且活动期 IBS 患者肠黏膜 MC 的数量和变异均增大,提示 MC 是免疫信息传导系统中的重要环节,可引起靶器官的进一步免疫反应,具有承前启后的重要作用。

炎症细胞因子是参与机体免疫调控的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞分泌的,作为神经内分泌免疫网络调控的中间介质,也是 IBS 发病的病理生理机制中的重要环节。IL-2、IFN- $\gamma$  是 Th1 类炎症细胞因子,介导细胞免疫。本研究发现 IBS 患者肠黏膜中 IL-2、IFN- $\gamma$  表达水平较对照组明显升高,差异有统计学意义,提示感染后 IBS 患者体内存在免疫调节功能紊乱,即炎症机制参与肠道感染后 IBS 的发病,细胞免疫应答增强,分泌更多致炎因子作用于肠道,引起肠道感觉运动功能改变,从而产生一系列症状。进一步分析,本研究所选择 IBS 患者起病前均有急性肠道感染史,在感染临床治愈后,结肠镜下显示肠黏膜无异常改变,但肠黏膜内 Th1 类炎症细胞因子 IL-2、IFN- $\gamma$  的表达仍明显增高,表明感染后 IBS 患者肠黏膜内还残存感染的印迹,提示 IBS 可能与肠道的急性感染有关,是急性感染某种形式的延续。

T 淋巴细胞的活化提示免疫炎症机制的启动。

MC 和 T 淋巴细胞均为免疫细胞。现已知 MC 可合成和释放具有生物活性的组胺、5-HT 等物质,MC 的活化与 IBS 患者的症状有关<sup>[7]</sup>。本研究显示二者无相关性,提示感染并非导致 IBS 患者肠黏膜 MC 活化变异的惟一原因,也应考虑神经、精神等诸多因素,即肠易激综合征病因及病理生理过程呈多元性,不能用一元化理论来解释。

(本文图 1、2 见封四)

#### [参 考 文 献]

- [1] 陈文科,邹益友,李富军,等. 肠易激综合征精神心理因素、肠黏膜肥大细胞及 5-羟色胺的变化[J]. 世界华人消化杂志, 2007,15(1):46-50.
- [2] 董文珠,李兆申,邹多武,等. 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的光镜和电镜观察[J]. 中华消化内镜杂志,2003,20(4):244-245.
- [3] 姜敏,李红菊,汤浩,等. 肥大细胞在肠易激综合征患者结肠的分布特点及其作用[J]. 中国医科大学学报,2005,34(4):335-336.
- [4] 张海燕,吴萍,李延青,等. 肠易激综合征患者的免疫学机制探讨[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2006,15(3):285-286.
- [5] Gui XY. Mast cells: a possible link between psychological stress, enteric infection, food allergy and gut hypersensitivity in irritable bowel syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998,13(10):980-989.
- [6] Camilleri M, Bueno L, de Ponti F, et al. Pharmacological and pharmacokinetic aspects of functional gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2006,130(5):1421-1434.
- [7] 王伟岸,钱家鸣,潘国宗,等. 结肠黏膜肥大细胞活化在肠易激综合征发病中的作用[J]. 中华消化杂志,2003,23(5):263-264.

[文章编号] 1000-2200(2008)05-0571-02

· 临床医学 ·

## 鼻周带蒂皮瓣修复外鼻肿瘤切除后缺损 16 例

张明洁,蒋成义,李慧

[摘要] 目的:观察鼻周带蒂皮瓣修复外鼻肿瘤切除后缺损的效果。方法:对 16 例外鼻肿瘤手术切除致外鼻部分组织缺损患者采用鼻周带蒂的鼻唇沟皮瓣或额部皮瓣修复。结果:16 例中 15 例均 I 期愈合,另 1 例出现局部渗液,经清洁换药、红外线照射后亦愈合良好。结论:鼻周带蒂皮瓣修复外鼻部分组织缺损,方法简便,术后外鼻外型满意,是一种有效的修复方法。

[关键词] 鼻肿瘤;外科皮瓣;鼻成形术

[中国图书资料分类号] R 739.62 [文献标识码] A

外鼻肿瘤切除后致外鼻部分组织缺损影响了患者的面部容貌,其修复方法有多种,临近和远隔的组织材料均可以选用,因其缺损性质和程度不同可选

择不同的修复方法。我们采用鼻周带蒂皮瓣修复外鼻缺损,供皮区直接拉拢缝合,获得满意的效果。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 2003~2007 年,在我科采用鼻周带蒂皮瓣修复外鼻肿瘤切除后部分组织缺损患者 16 例,男 9 例,女 7 例;年龄 49~84 岁。其中基底

[收稿日期] 2008-04-25

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科,安徽蚌埠 233004

[作者简介] 张明洁(1980-),女,住院医师。

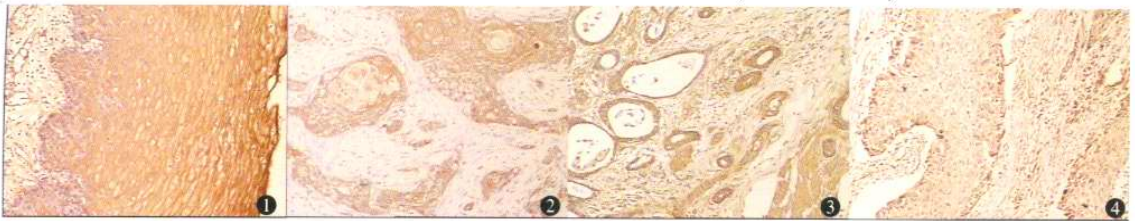


图 1 DPC4 在正常鳞状细胞中阳性表达(S-P 法 ×400) 图 2 DPC4 在高分化鳞癌中阳性表达(S-P 法 ×400)  
图 3 DPC4 在腺癌中阳性表达(S-P 法 ×400) 图 4 VEGF 在低分化鳞癌中阳性表达((S-P 法 ×400)

claudin-1、claudin-4 在子宫内膜癌的表达及其意义(正文见 515 页)

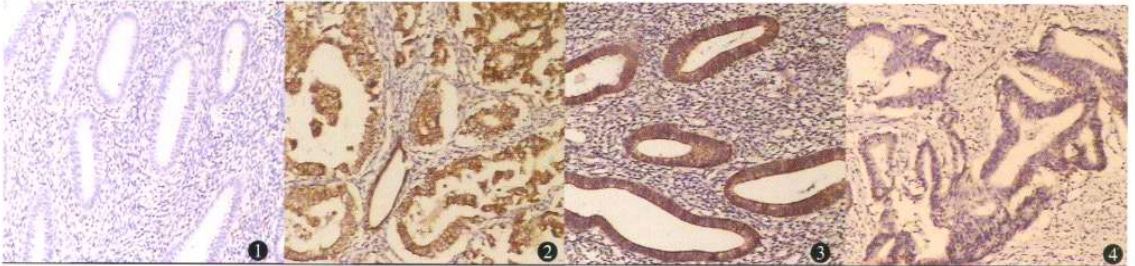


图 1 claudin-4 在增生期子宫内膜的表达(S-P 法 ×100) 图 2 claudin-4 在子宫内膜癌的表达(S-P 法 ×100)  
图 3 claudin-1 在增生期子宫内膜的表达(S-P 法 ×100) 图 4 claudin-1 在子宫内膜癌的表达(S-P 法 ×100)

感染后肠易激综合征患者结肠黏膜肥大细胞与 IL-2、IFN- $\gamma$  的表达及意义(正文见 569 页)

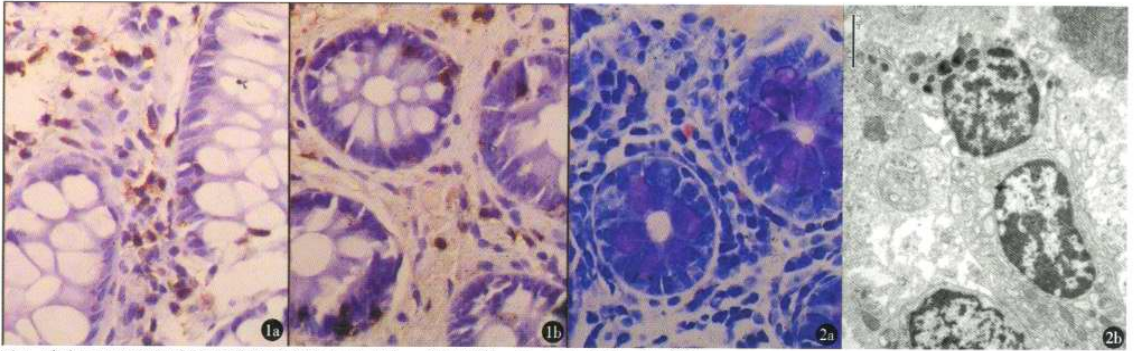


图 1 感染后肠易激综合征患者结肠黏膜 IL-2、IFN- $\gamma$  的表达(1a:IL-2;1b:IFN- $\gamma$ )(×400)  
图 2 2a:光镜下感染后肠易激综合征患者结肠黏膜肥大细胞(×400);2b:电镜下黏膜上皮内肥大细胞与浆细胞等神经内分泌细胞紧密相靠(×100 00)

蚌埠医学院学报

双月刊(1976年3月创刊)  
2008年第33卷第5期(总第155期)  
2008年9月15日出版

Journal of Bengbu Medical College

Bimonthly(Founded in March 1976)  
2008,Vol.33, No.5 (Sum 155)  
September 15,2008

主管单位:安徽省教育厅  
主办单位:蚌埠医学院  
主 编:祝 延  
编辑出版:蚌埠医学院学报编辑部  
(安徽省蚌埠市东海大道 2600 号 233030)  
电话:(0552)3175456  
电子信箱:bang@chinajournal.net.cn  
印 刷:蚌埠市光大彩色制印有限公司  
国内订阅:全国各地邮政局  
国内总发行:蚌埠市邮政局  
国外总发行:中国国际图书贸易总公司  
(北京 399 信箱)

Responsible Institution The Education Department of Anhui Province  
Sponsored by Bengbu Medical College  
Editor in Chief ZHU Yan  
Edited and Published by The Editorial Board of Journal of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China  
Tel:(0552)3175456  
E-mail bang@chinajournal.net.cn  
Printed by Bengbu Guangda Color Printing Co.Ltd  
Domestic Subscription Local Post Offices  
Domestic Distribution Bengbu Post Office  
Foreign Distribution China International Book Trading Corporation  
(P.O.Box 399,Beijing,China)