

肠易激综合征患者结肠黏膜中 CRFR 表达与肥大细胞的关系

符丽珍, 肖孟生, 朱德康

海南省农垦总医院内科, 海南海口 570203

摘要: **目的** 研究肠易激综合征(IBS) 患者结肠黏膜中促肾上腺皮质激素释放因子受体(CRFR) 表达与肥大细胞的关系。**方法** 选取 2012 年 2 月至 2014 年 5 月处于症状活动期的 IBS 患者 74 例作为实验组[其中便秘型(C-IBS) 29 例, 腹泻型(D-IBS) 32 例, 混合(交替) 型(A-IBS) 13 例], 另选择痔疮便血及结肠息肉电切术后的非 IBS 患者 30 例作为对照组, 经结肠镜检查获取两组患者回盲部结肠黏膜组织。利用实时荧光定量酶链反应(real-time PCR) 检测即刻早期基因(c-Fos)、CRFR1 和 CRFR2 mRNA 表达, 利用免疫组织化学染色和 Western blot 法检测 CRFR1 和 CRFR2 蛋白表达, 利用甲苯氨蓝染色光镜下观察肥大细胞脱颗粒现象, 采用免疫双标染色法分析肥大细胞数目及活化情况。**结果** (1) real-time PCR 检测发现, 实验组 C-IBS、D-IBS 和 A-IBS 患者结肠黏膜组织中 c-Fos mRNA 表达量均高于对照组(P 均 < 0.05), 且 D-IBS 患者 c-Fos mRNA 表达量高于 C-IBS 和 A-IBS 患者(P 均 < 0.05); 实验组 CRFR1 mRNA 表达量均低于对照组(P 均 < 0.05), 以 D-IBS 组表达量最低; C-IBS 和 A-IBS 患者 CRFR2 mRNA 表达量高于对照组(P 均 < 0.05), D-IBS 患者 CRFR2 mRNA 表达量低于对照组($P < 0.05$)。(2) 免疫组织化学法和 Western blot 检测发现, C-IBS、D-IBS 和 A-IBS 患者结肠黏膜组织中, CRFR1 蛋白表达水平均低于对照组(P 均 < 0.05), 以 D-IBS 组表达水平最低; 对照组 CRFR2 表达水平低于 C-IBS 组($P < 0.05$), 但对照组、D-IBS 组和 A-IBS 组三者差异无统计学意义($P > 0.05$)。(3) 甲苯氨蓝染色光镜下观察肥大细胞发现, IBS 患者均存在一定程度的肥大细胞脱颗粒, 其中以 D-IBS 组最严重, C-IBS 和 A-IBS 次之; 免疫双标染色法发现实验组肥大细胞计数和活肥大细胞分数均显著高于对照组(P 均 < 0.05)。**结论** CRFR1 和 CRFR2 表达水平的改变可能是介导肥大细胞活化的重要因素, 在 IBS 的发病机制中可能发挥着重要作用。

关键词: 肠易激综合征; 结肠黏膜; 促肾上腺皮质激素释放因子受体; 肥大细胞

中图分类号: R 574.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674 - 8182(2016)04 - 0456 - 05

Relationship between CRFR expression in colonic mucosa and mast cells in IBS patients

FU Li-zhen, XIAO Meng-sheng, ZHU De-kang

Department of Internal Medicine, Hainan Provincial Nongken General Hospital, Haikou, Hainan 570203, China

Abstract: Objective To study the relationship between corticotrophin-releasing factor receptor (CRFR) expression in colonic mucosa and mast cells in patients with irritable bowel syndrome(IBS). **Methods** A total of 74 IBS patients in symptom active stage were selected as experiment group [which contains constipation type IBS (C-IBS) 29, diarrhea type IBS (D-IBS) 32 and mixed (alternated) type(A-IBS) 13]. A total of 30 non-IBS patients with hemafecia due to hemorrhoids or underwent electrical resection of colon polyps were selected as control group. The colonic mucosal tissues in ileocecal area were taken by colonoscopy in all patients. Real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (real-time PCR) was used to detect the mRNA expressions of c-Fos, CRFR1 and CRFR2. Immunohistochemical staining and Western blot methods were used to detect the protein expressions of CRFR1 and CRFR2. The toluidine blue staining method was used to observe mast cell degranulation phenomenon. The c-Fos and tryptase double-label immunohistochemistry staining method was used to study the numbers and activation status of mast cells. **Results** The result of real-time PCR showed that the expression levels of c-Fos mRNA in colonic mucosal tissues of three types of IBS were higher than that in control group(all $P < 0.05$), and the expression level of c-Fos mRNA in colonic mucosal tissues of D-IBS group was significantly higher than those of A-IBS and C-IBS groups(all $P < 0.05$). CRFR1 mRNA expression levels in IBS patients of all types were signifi-

cantly lower than that in control group (all $P < 0.05$), and its expression in D-IBS group was the lowest. CRFR2 mRNA expression levels in C-IBS and A-IBS groups were significantly higher than that in control group (all $P < 0.05$), while its expression in D-IBS group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). Immunohistochemistry and Western blot results showed that levels of CRFR1 protein in colonic mucosal tissues of C-IBS, D-IBS and A-IBS groups significantly decreased compared with control group (all $P < 0.05$), and its expression level in D-IBS patients was the lowest. The expression level of CRFR2 protein in control group was significantly lower than that in C-IBS group ($P < 0.05$), but there were no significant differences between control group, D-IBS and A-IBS ($P > 0.05$). Toluidine blue staining showed that under the light microscope, mast cells in all IBS patients had a certain degree of degranulation which in D-IBS group was the most serious followed by the C-IBS group and A-IBS group. The c-Fos and tryptase double-label immunohistochemistry staining method showed that the mast cell count and the percentage of activated mast cells in all types of IBS significantly increased compared with control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** The changes of CRFR1 and CRFR2 expression level may be important factors mediating the activation of mast cells and possibly play an important role in the pathogenesis of IBS.

Key words: Irritable bowel syndrome; Colonic mucosa; Corticotrophin-releasing factor receptor; Mast cells

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床中常见的肠道功能障碍综合征,临床特征主要表现为腹痛或腹部不适伴排便习惯改变和大便性状异常等,但检查未发现任何器质性病变和异常生化指标。根据大便性状主要分为便秘型肠易激综合征(C-IBS)、腹泻型肠易激综合征(D-IBS)和混合(交替)型肠易激综合征(A-IBS)^[1]。肥大细胞是神经免疫轴中的重要组成部分,其与神经肽、P物质等多种神经肽相互连接发挥作用。肠道黏膜中的肥大细胞与胃肠道功能密切相关,目前研究认为肥大细胞可能参与脑-肠轴通路影响肠组织敏感性,参与胃肠功能紊乱^[2]。促肾上腺皮质激素释放因子(corticotrophin-releasing factor, CRF)是机体内一种重要的参与调节摄食及能量代谢的分解代谢神经肽。CRF通过结合细胞膜上的CRF受体(CRFR)1和CRFR2发挥其功能,其中CRFR1主要介导下丘脑-垂体-肾上腺轴调节和促肾上腺皮质激素、糖皮质激素的分泌;CRFR2主要参与介导能量平衡过程^[3]。本文主要研究IBS患者结肠黏膜CRFR的表达与肥大细胞的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年2月至2014年5月来本院诊治、症状符合罗马II诊断标准、且处于症状活动期的IBS患者74例作为实验组,其中C-IBS 29例, D-IBS 32例, A-IBS 13例;男性42例,女性32例;年龄(47.32 ± 6.87)岁;病程(2.31 ± 0.88)年。另选择痔疮便血及结肠息肉电切术后的非IBS患者30例作为对照组,男性18例,女性12例;年龄(45.89 ± 5.92)岁。两组研究对象在年龄、性别等方面无统计学差异(P 均 > 0.05)。所有受试者经结肠镜检查 and 常规实验室检查(粪便常规+虫卵、血沉、血糖、血液

生化等)无异常现象。在结肠镜检查过程中,获取对照组与实验组每例患者回盲部结肠黏膜组织各3块,用于后续试验。本实验通过本院伦理委员会同意,并且于研究前与所有受试者签署知情同意书。

1.2 RNA与cDNA制备 将回盲部结肠黏膜组织在液氮中进行研磨,利用美国天根公司RNA提取试剂盒抽提细胞总RNA。测量260 nm和280 nm处吸光度值, $A_{260}/A_{280} = 1.8 \sim 2.1$ 为可用样品。RNA浓度计算公式为:RNA浓度 = $A_{260} \times$ 稀释倍数 $\times 0.04 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ 。利用美国天根公司M-MLV反转录试剂盒取1 μg RNA进行反转录得到cDNA用于后续实验。利用美国天根公司Oligo浓度测定仪检测合成的cDNA浓度。

1.3 实时荧光定量PCR(real-time PCR)检测即刻早期基因(c-Fos)、CRFR1和CRFR2 mRNA表达 根据SYBR Premix Ex Taq™ II试剂盒说明书进行real-time PCR实验,检测c-Fos mRNA表达情况。反应条件为90 $^{\circ}\text{C}$ 5 s, 58 $^{\circ}\text{C}$ 20 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 重复45个循环, 94 $^{\circ}\text{C}$ 5 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 45 s, 94 $^{\circ}\text{C}$ 5 s。利用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 值计算基因表达情况。反应引物分别为:c-Fos-F: 5'-GCTGACAGATACACTCCAAG-3', c-Fos-R: 5'-CCTAGATGATGCCGAAACA-3'; CRFR1F: 5'-GCCAGAGATTCTCAACG-3', CRFR1R: 5'-GACAACTCCTAGCTCTGTGA-3'; CRFR2F: 5'-CACTCCCACTCCTCTGCG-3', CRFR2R: 5'-AGCAGCTCTTCGGCAGC-3'; GAPDH-F: (forward) 5'-ACCCAGAAGACTGTGGATGG-3', GAPDH-R: 5'-GGAGACAACCTGGTCTCAG-3'。

1.4 免疫组织化学染色检测CRFR1和CRFR2蛋白表达 获取对照组与实验组患者回盲部结肠黏膜组织,按标准制成石蜡标本,将石蜡标本切片,60 $^{\circ}\text{C}$ 处

理 4 h 后,进行二甲苯脱蜡和梯度酒精脱水,通过 3% 过氧化氢室温孵育 20 min 抑制内源性过氧化酶活性,利用柠檬酸抗原修复液进行微波修复,非免疫血清室温孵育 20 min,滴加 CRFR1 和 CRFR2 抗体,4 ℃ 过夜。PBS 洗净,使用生物素化二抗标记,DAB 显色苏木精复染脱水后封片观察。CRFR1 和 CRFR2 阳性着色为细胞膜、细胞浆中出现棕褐色细颗粒。

1.4.1 染色方法 根据着色强度评分:0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为褐色、黑色。根据阳性细胞比例评分:阳性细胞数所占比例 $\leq 10\%$ 为 1 分,阳性细胞数所占比例 11% ~ 50% 为 2 分,阳性细胞数所占比例 51% ~ 75% 为 3 分,阳性细胞数所占比例 $> 75\%$ 为 4 分。

1.4.2 评分方法 以两种积分相乘计算总分: < 3 分为(-)阴性表达;3 ~ 5 分为(+)弱阳性表达;6 ~ 9 分为(++)中等阳性表达; > 9 分为(+++)强阳性表达。即总分 < 3 分为阴性, ≥ 3 分均为阳性。

1.5 Western blot 法检测 CRFR1 和 CRFR2 蛋白表达

获取对照组与实验组患者回盲部结肠黏膜组织进行液氮研磨,加入蛋白裂解液裂解后获得蛋白质混合液。经 SDS-PAGE 电泳后进行 Western blot 实验,分别用兔源 CRFR1 和 CRFR2 抗体(美国 Sigma 生物有限公司)孵育,显色,检测 CRFR1 和 CRFR2 蛋白表达情况。以灰度值/内参值为相对表达量。

1.6 肥大细胞检测 用甲苯氨蓝染色,在光镜下(40 × 10)观察肥大细胞脱颗粒现象。采用免疫双标染色法分析肥大细胞数目及活化情况:将回盲部结肠黏膜标本切片后进行 c-Fos 染色(暗褐色),随后进行类胰蛋白酶染色(棕红色),分别加入 NBT 和 HRP 进行显色。显微镜观察活化的肥大细胞呈覆盖红色的暗紫色颗粒,红色颗粒为未活化的肥大细胞。光镜下(40 × 10)随机选择 5 个视野对活化细胞和未活化细胞数目分别进行计数,根据公式:活化分数 = 活化细胞数 / (活化细胞数 + 未活化细胞数) 计算肥大细胞活化分数。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验;绘制直方图表示肠黏膜组织 c-Fos、CRFR1 和 CRFR2 mRNA 表达情况的比较;计数资料分析采取 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

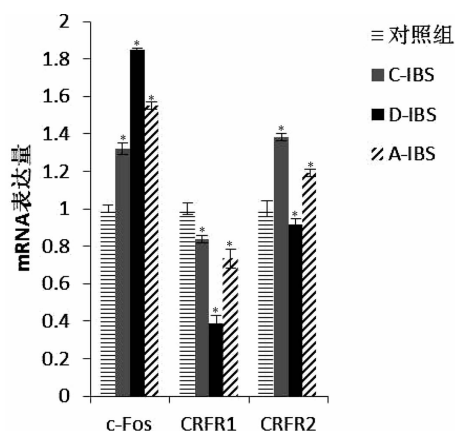
2 结果

2.1 real-time PCR 检测 c-Fos、CRFR1 和 CRFR2 mRNA 表达情况 三种类型 IBS 患者结肠黏膜组织

中 c-Fos mRNA 表达量均高于对照组(P 均 < 0.05),C-IBS、D-IBS 和 A-IBS 表达量分别为对照组的(1.32 ± 0.02)倍、(1.85 ± 0.03)倍和(1.55 ± 0.02)倍;以 D-IBS 患者 c-Fos mRNA 表达量最高。三种类型 IBS 患者中 CRFR1 mRNA 表达量均低于对照组(P 均 < 0.05),其中 C-IBS、D-IBS 和 A-IBS 组 CRFR1 mRNA 表达量分别为对照组的(0.84 ± 0.03)倍、(0.38 ± 0.01)倍和(0.73 ± 0.05)倍。C-IBS、A-IBS 组 CRFR2 mRNA 表达量均高于对照组(P 均 < 0.05),分别为对照组的(1.38 ± 0.04)倍和(1.19 ± 0.03)倍;D-IBS 组 CRFR2 mRNA 表达量低于对照组,为对照组的(0.92 ± 0.03)倍。见图 1。

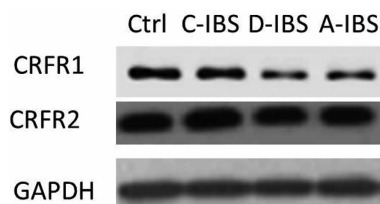
2.2 免疫组织化学法和 Western blot 法检测 CRFR1 和 CRFR2 蛋白表达情况 结果显示,C-IBS、D-IBS 和 A-IBS 患者结肠黏膜组织中 CRFR1 表达量均低于对照组(P 均 < 0.05),以 D-IBS 组表达水平最低。对照组 CRFR2 表达量低于 C-IBS 组($P < 0.05$),对照组、D-IBS 组和 A-IBS 组三者无统计学差异($P > 0.05$);D-IBS 和 A-IBS 患者 CRFR2 表达水平均低于 C-IBS 组(P 均 < 0.05)。见表 1、图 2。

2.3 肥大细胞脱颗粒及活化情况 肥大细胞用甲苯氨蓝染色后呈现紫蓝色。本研究发现对照组肥大细胞结构较完整,未脱颗粒;C-IBS、D-IBS 和 A-IBS 组均存在一定程度的肥大细胞脱颗粒,其细胞膜破损,颗



注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

图 1 IBS 患者结肠黏膜组织 c-Fos、CRFR1 和 CRFR2 mRNA 表达情况



注:Ctrl 表示对照组。

图 2 CRFR1 和 CRFR2 蛋白表达情况

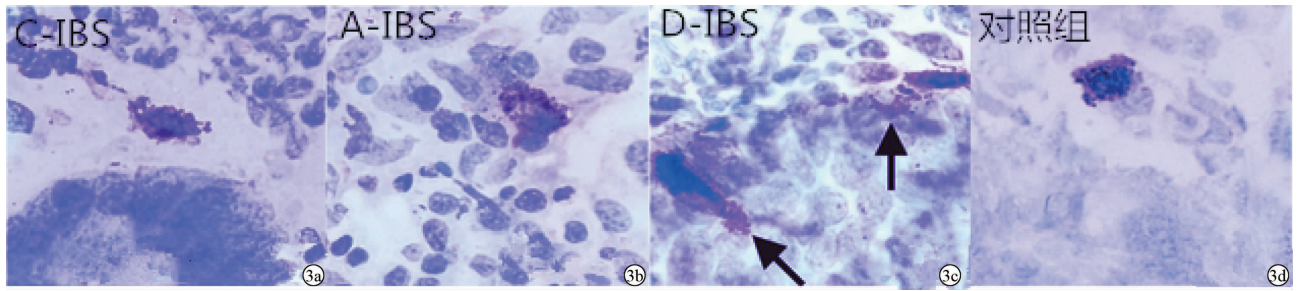


图 3 IBS 患者结肠黏膜肥大细胞脱颗粒现象

表 1 IBS 患者与对照组结肠黏膜组织 CRFR1 和 CRFR2 的蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	对照组 (n=30)	C-IBS 组 (n=29)	D-IBS 组 (n=32)	A-IBS 组 (n=13)	P 值
CRFR1	8.86 ± 1.37	7.42 ± 1.25 ^{①②}	3.44 ± 1.15 ^{①②}	6.51 ± 1.27 ^{①②}	< 0.01
CRFR2	3.40 ± 1.14 ^②	5.82 ± 1.13 ^①	3.26 ± 1.15 ^②	3.45 ± 1.63 ^②	< 0.05

注:与对照组比较, ^①P < 0.05; 与 C-IBS 组比较, ^②P < 0.05。

表 2 IBS 患者结肠黏膜组织中肥大细胞活化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肥大细胞数目 (个/5 视野)	活化的肥大细胞分数 (%)
对照组	30	6.03 ± 1.85	16 ± 5
C-IBS	29	10.33 ± 2.14 ^{①②}	81 ± 8 ^{①②}
D-IBS	32	16.63 ± 2.26 ^①	91 ± 9 ^①
A-IBS	13	11.25 ± 1.44 ^{①②③}	86 ± 8 ^{①②③}
P 值		< 0.01	< 0.01

注:与对照组比较, ^①P < 0.05; 与 D-IBS 组比较, ^②P < 0.05; 与 C-IBS 组相比, ^③P < 0.05。

粒流出,细胞形状不规则;其中以 D-IBS 组最严重, C-IBS 和 A-IBS 次之。见图 3。经 c-Fos 和类胰蛋白酶免疫双标染色法分析肥大细胞数目及活化情况发现, C-IBS、D-IBS 和 A-IBS 患者肥大细胞数目和活化的肥大细胞分数均分别高于对照组 (P 均 < 0.05); D-IBS 患者肥大细胞数目和活化的肥大细胞分数显著高于 C-IBS 和 A-IBS 患者 (P 均 < 0.05); C-IBS 患者肥大细胞数目和活化的肥大细胞分数低于 A-IBS 组 (P 均 < 0.05)。见表 2。

3 讨论

IBS 临床表现具有腹痛、腹胀伴排便习惯改变 (腹泻/便秘) 等症状,普通门诊患者中 IBS 发病比例高达 50%,是临床常见的胃肠道功能紊乱疾病^[4-5]。

CRF 是机体内一种重要的参与调节摄食及能量分解代谢的神经肽,其他中枢神经肽均通过 CRF 通路调节机体反应^[6-7]。胃肠道组织也有 CRF 相关肽的合成与分泌,当外周静脉内注射 CRF 时可促进结肠的推进运动,说明 CRF 可能参与肠黏膜的分泌、肠道炎症反应及肠黏膜屏障功能的调节^[8]。CRF 发挥功能需要结合其受体 CRFR1 和 CRFR2。研究发现,当小鼠 CRFR2 缺失时,可造成类胰蛋白酶分泌增加,而类胰蛋白酶是肥大细胞活化的重要标记之

一^[9-10]。肥大细胞是一种起源于骨髓造血祖细胞的多功能细胞,其细胞浆中包含大量的内分泌颗粒,参与调节上皮屏障、黏膜免疫功能、肠道动力及内脏敏感性等。在胃肠道生理及相关疾病中,常伴随胃肠道黏膜肥大细胞的数目和活化程度的改变^[11-13]。

本研究发现结肠黏膜组织中, c-Fos mRNA 表达量在三种类型 IBS 患者均高于对照组,且以 D-IBS 患者最高; CRFR1 mRNA 表达量在三种类型 IBS 患者均低于对照组,且以 D-IBS 患者最低; CRFR2 mRNA 表达量在 C-IBS 和 A-IBS 患者均高于对照组,在 D-IBS 患者低于对照组。免疫组织化学法和 Western blot 法检测发现结肠黏膜组织中, CRFR1 蛋白表达水平在三种类型 IBS 患者均低于对照组,以 D-IBS 组最低,这与 mRNA 结果一致^[14-15]; CRFR2 蛋白水平在 C-IBS 患者高于对照组,在 D-IBS 和 A-IBS 患者与对照组无明显差异。不同 IBS 患者存在不同程度的 CRFR1 表达水平下降,这可能是导致 CRF 不能正常调节胃肠功能的原因之一。研究认为, CRFR1 参与抑制内源性 CRF 急性应激导致的结肠肌间神经元兴奋、结肠运动增强及内脏痛觉过敏,而 CRFR2 主要参与缓解结肠扩张诱导的内脏痛觉。目前并无研究表明二者表达情况存在负性的线性关系。李大鹏等^[15]研究发现在 D-IBS 患者中 CRFR2 表达水平与正常组相比并无显著差异,本文中 CRFR2 的异常表达可能由于不同类型 IBS 病征导致,其具体功能仍需进一步研究。

光镜下观察肥大细胞发现, IBS 患者均存在一定程度的肥大细胞脱颗粒,其中以 D-IBS 组最为严重, C-IBS 和 A-IBS 次之。C-IBS、D-IBS 和 A-IBS 患者结肠黏膜组织肥大细胞数目和活化的肥大细胞分数均显著高于对照组,这与 IBS 患者 c-Fos mRNA 表达水平升高一致,与 CRFR1 表达呈负相关,说明 CRFR1

表达水平的改变可能是介导肥大细胞活化的影响因素之一,而肥大细胞活化情况与 CRFR2 的关系仍需进一步研究。

综上所述,本文通过分析 IBS 患者 c-Fos、CRFR1 和 CRFR2 表达水平与肥大细胞活化情况发现,IBS 患者存在 c-Fos 表达水平升高、CRFR1 表达水平降低、CRFR2 异常表达及肥大细胞活化增加的现象,说明 CRFR1 和 CRFR2 在 IBS 的发病机制中可能发挥着重要作用。

参考文献

[1] Quigley EMM. Irritable Bowel Syndrome [M]// Pitchumoni CS, Dharmarajan TS. Geriatric Gastroenterology. New York: Springer, 2012:467-473.

[2] Afrin LB, Khoruts A. Mast cell activation disease and microbiotic interactions[J]. Clin Ther, 2015, 37(5):941-953.

[3] Vale W, Rivier C, Brown MR, et al. Chemical and biological characterization of corticotropin releasing factor [J]. Recent Prog Horm Res, 1983, 39:245-270.

[4] Lovell R M, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7):712-721.

[5] Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5):1792-1801.

[6] Torpy JM, Golub RM. JAMA patient page. Irritable Bowel Syndrome [J]. JAMA, 2011, 306(13):1501.

[7] Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome[J]. N Engl J Med, 2012, 367(17):1626-1635.

[8] George O, Le Moal M, Koob GF. Allostasis and addiction: role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems[J]. Physiol Behav, 2012, 106(1):58-64.

[9] 程丽敏, 仲丽丽, 高龙英. 溃结灵 IV 号对 UC 大鼠结肠粘膜 Occludin、TLR2、ICAM-1 蛋白表达的影响[J]. 中医药学报, 2013, 41(3):69-72.

[10] Vicario M, Alonso C, Guilarte M, et al. Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction [J]. Psychoneuroendocrinology, 2012, 37(1):65-77.

[11] 李蒙, 张璐, 吕宾, 等. 树突细胞异常免疫应答在大鼠内脏高敏感形成中的作用[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(36):2904-2908.

[12] Marech I, Ammendola M, Sacco R, et al. Serum tryptase, mast cells positive to tryptase and microvascular density evaluation in early breast cancer patients: possible translational significance [J]. BMC Cancer, 2014, 14:534.

[13] 吴文江, 周福生, 罗琦. 安神和胃法对 D-IBS 大鼠结肠黏膜 CRH 及 CRH-R1 mRNA 表达的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36(2):13-15.

[14] Lorentz A, Sellge G, Bischoff SG. Isolation and Characterization of Human Intestinal Mast Cells [J]. Methods Mol Biol, 2015, 1220:163-177.

[15] 李大鹏, 刘冰心, 王启之. 肠易激综合症患者结肠组织中促肾上腺皮质激素释放因子受体表达的研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22(6):495-499.

收稿日期:2015-11-26 修回日期:2015-12-20 编辑:王国品

(上接第 455 页)

[5] Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, et al. Surface pattern classification by enhanced-magnification endoscopy for identifying early gastric cancers[J]. Gastrointest Endosc, 2008, 67(3):430-437.

[6] Uedo N, Ishihara R, Lishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy[J]. Endoscopy, 2006, 38(8):819-824.

[7] Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). [J]. Endoscopy, 2004, 36(12):1080-1084.

[8] 刘变英, 王颖, 雷宇峰, 等. 内镜窄带成像技术诊断胃结肠黏膜肠上皮化生的临床应用价值[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(5):293-295.

[9] Kara MA, Peters FP, Ten Kate FJ, et al. Endoscopic video auto fluorescence imaging may improve the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus [J]. Gastrointest Endosc, 2005, 61(6):679-685.

[10] Curvers WL, Singh R, Song LM, et al. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's esophagus: a multi-centre

feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system [J]. Gut, 2008, 57(2):167-172.

[11] 周彩芳, 刘铁梅. 黏膜下切除术联合色素内镜在早期胃癌诊断中的临床应用研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48(1):62-65.

[12] Ohkubo H, Takahashi H, Yamada E, et al. Natural history of human aberrant crypt foci and correlation with risk factors for colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2012, 27(5):1475-1480.

[13] Sato R, Fujiya M, Watari J, et al. The diagnostic accuracy of high-resolution endoscopy, auto fluorescence imaging and narrow-band imaging for differentially diagnosing colon adenoma [J]. Endoscopy, 2011, 43(10):862-868.

[14] Kato M, Kaise M, Yonezawa J, et al. Trimodal imaging endoscopy may improve diagnostic accuracy of early gastric neoplasia: a feasibility study [J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70(5):899-906.

[15] 王彩娟. 放大内镜结合 NBI 技术在早期胃癌诊断价值中的探讨 [J]. 甘肃医药, 2014, 33(2):127-128.

收稿日期:2015-11-08 修回日期:2015-12-05 编辑:王国品