

# 艾灸刺激穴位局部感受的生物学基础

余曙光 唐 勇 尹海燕 吴巧凤 罗 玲 张承舜 王家平 赵 利 鲁 娟 左 甲 范亚朋 周新异  
(成都中医药大学,成都,610075)

**摘要** 穴位既是艾灸取得临床疗效的关键环节,也是艾灸作用的始动环节。从穴位局部的源头去探寻艾灸的作用机理,可能是艾灸作用机理研究的重要突破口。本文重点从穴位局部温度、血流、分子事件、免疫、瞬时感受器电位通道、嘌呤信号等环节,初步诠释艾灸穴位局部感受的生物学基础。

**关键词** 艾灸;穴位;局部感受

## Biological Basis of Local Acupoint Responses to Moxibustion Stimulation

Yu Shuguang, Tang Yong, Yin Haiyan, Wu Qiaofeng, Luo Ling, Zhang Chengshun, Wang Jiaping, Zhao Li, Lu Juan,  
Zuo Jia, Fan Yapeng, Zhou Xinyi

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**Abstract** Acupoint has been regarded as both crucial and initiate step for generating clinic efficacy by moxibustion therapy. So the local acupoint would to be an important target to uncover the mechanism of moxibustion. This review mainly focus on discussing the biological mechanism of changed temperature, blood flow, molecular events, immunity, transient receptor potential, and purinergic signaling at the moxibustioned site caused by moxibustion stimulation.

**Key Words** Moxibustion; Acupoint; Local responses

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.08.006

中医学认为,穴位是脏腑、经络之气输注于体表的特定部位,既是脏腑疾病在体表的反应点,又是针灸疏通气血、调整脏腑功能的激发点。因此,穴位在艾灸中的作用至关重要。已有的研究成果认为,艾灸的主要作用机理是由艾叶燃烧时所产生的物理因子和化学因子作用于腧穴感受装置与外周神经传入途径,刺激信号传入中枢,经过整合作用传出信号,调控机体神经-内分泌-免疫网络系统、循环系统等,从而调整机体内环境,以达到防治疾病的目的<sup>[1-2]</sup>。从这一复杂的作用程序来看,穴位既是艾灸取得临床疗效的关键环节,也是艾灸作用的始动环节。而始动环节往往对后期环节的发生与发展起到决定性作用。因此,从穴位局部的源头去探寻艾灸的作用机理,可能是艾灸作用机理研究的重要突破口。那么,穴位接受艾灸刺激后会有什么样的反应?其反应特征如何?目前,尚未有清晰的回答。我们在 973 计划课题的资助下,重点从穴位局部温度、血流、分子事件、免疫、瞬时感受器电位(Transient Receptor Potential, TRP)通道、嘌呤信号等环节进行初步诠释艾灸穴位局部感受的生物学基础。

### 1 艾灸刺激后穴位局部温度的变化

艾灸疗法主要是通过燃烧艾绒产生温热,刺激人

体体表穴位局部来达到治病保健的目的。传统的艾灸治疗方法非常丰富,不仅有温和灸方法,还有隔姜灸、隔附子饼灸等多种隔物灸方法。无论哪种艾灸治疗方法,其最基本的刺激均为温热刺激。而艾绒燃烧时的局部温热效应是艾灸产生疗效的重要因素。艾绒燃烧时产生的温度刺激是艾灸局部温热效应的重要体现。施灸穴位局部的皮肤是感受艾灸温热刺激的第一线。现已研究发现,在艾灸的操作过程中,温度处于不断的升降变化之中,而且不同艾灸方法具有穴位局部不同特征的温度曲线<sup>[3]</sup>。但是目前结合人体试验观察常用艾灸方法的温度曲线特征相对较少。

为此,我们通过招募志愿者,运用热电偶测温仪实时动态监测健康人足三里接受温和灸、隔附子饼灸和隔姜灸三种不同灸法刺激后穴局部的温度曲线研究发现:温和灸施灸后快速升温,温度递增的幅度较小,呈小幅度的波动,撤灸后,温度先迅速下降 5~6℃后便进入缓慢下降期,到约 25 min 时温度回到艾灸前水平;隔物灸施灸后随着壮数的增加温度不断升高,后一壮较前一壮的温度递增幅度较大,且呈现出梯度上升的特点,即后一壮的波谷较前一壮有上抬趋势,后一壮波峰高于前一壮的现象;隔物灸在撤灸后,温度有小幅

度的回抬,随后迅速下降回到艾灸前水平。另外,在最高温度方面,我们发现:温和灸皮肤最高温度为 $(46.28 \pm 2.12)^\circ\text{C}$ ,皮肤不起泡;隔附子饼灸皮肤最高温度为 $(48.96 \pm 3.26)^\circ\text{C}$ ,部分受试者穴位会起灸泡;隔姜灸皮肤最高温度为 $(52.62 \pm 4.46)^\circ\text{C}$ ,灸后均有灸泡产生,程度较隔附子饼灸明显。3种灸法的最高温度表现为:隔姜灸 > 隔附子饼灸 > 温和灸。

## 2 艾灸刺激后穴位局部血流的变化

目前研究证实艾灸改善微循环疗效确切,艾灸疗效的发挥是由艾灸的药物成分,燃烧过程中产生的温热刺激和红外辐射共同作用的结果,能启动血管的自律运动,改善局部微循环,这也可能是艾灸活血化瘀作用的途径之一。另外,艾灸可以改善患者甲皱微循环的血流速度、血流形态、血管管径等指标<sup>[4-6]</sup>;艾灸可以引起手部微循环血流量的增加<sup>[7]</sup>。对血瘀证的研究也发现<sup>[8]</sup>,艾灸能降低血瘀证大鼠血浆和全血黏度。

但是艾灸后穴位局部血流改变如何?我们采用运用激光多普勒血流仪监测健康受试者足三里穴艾灸前后血流灌注量。结果表明:温和灸组、隔附子饼灸组、隔姜灸组艾灸前血流灌注量比较,3组间血流灌注量无差异( $P > 0.05$ );艾灸后,3组间血流灌注有差异( $P < 0.05$ ),隔姜灸 > 隔附子饼灸 > 温和灸。

## 3 艾灸刺激后穴位局部的全局分子事件

艾灸刺激后穴位局部温度升高、血流加速,是否会进一步引起穴位局部不同的基因表达变化?为全面筛选穴位局部接受艾灸刺激后的差异基因,我们选择全基因表达谱芯片和生物信息学技术相结合,以“足三里”为代表,探索“足三里”穴位局部在不同状态下(生理、病理)接受艾灸刺激后基因表达谱的响应及其响应特征。结果发现:生理状态下,艾灸后“足三里”穴位局部的差异表达基因217个,其中上调基因145个,下调基因72个;病理状态下,艾灸后“足三里”穴位局部的差异表达基因498个,其中上调基因255个,下调基因243个;生理、病理状态下,“足三里”穴位局部对艾灸刺激响应的共表达差异基因27个。另外也发现,不同机体状态,穴位局部对艾灸刺激应答的差异基因表达谱特征不同:生理状态下,“足三里”穴位局部对艾灸刺激应答基因可能主要富集于代谢相关的信号通路,参与代谢相关生物过程;病理状态下,“足三里”穴位局部对艾灸刺激应答基因可能主要富集于免疫相关信号通路,启动机体的免疫应答生物过程。其中 Hspa1a、Ank1、Ccnb1、Stmn1、Nedd4、Ube2c、Lgmn、Parvb、Areg、Cena2、Ccnb2、Cpa3、Mad21可能是病理状态下穴位局部对艾灸刺激应答中起关键调控作用的节点。这

些差异基因或共表达差异基因、关键调控节点都将是下一步深入探索艾灸穴位局部分子机制新的靶点。

## 4 艾灸刺激后穴位局部免疫变化

目前针灸研究者基本达成共识:针灸对神经内分泌网络具有良好的调整作用,这是针灸对机体免疫调节的重要途径。但是,随着免疫学研究成果和研究思路的不断深入,目前越来越多的研究表明,皮肤不仅是一种物理屏障,能阻止外界物质机械侵入和防止体内水分、营养物质等丢失,它还是一种免疫系统。在皮肤免疫系统中,其细胞成分包括郎罕细胞、T、B细胞,角质形成细胞,内皮细胞,巨噬细胞;分子成分则包括各种细胞因子、神经肽、各种免疫蛋白等,这些细胞成分和分子成分在皮肤局部构成了特有的免疫系统,并和神经内分泌免疫网络一起,形成皮肤—神经内分泌免疫网络系统(NICS),介导免疫应答及其调节<sup>[9-12]</sup>。

我们分别以衰老模型和佐剂性关节炎模型为研究对象,结果发现,艾灸后施灸部位皮肤 MHC-II、IL-12、CD80、波形蛋白或瘦素、瘦素受体等与皮肤免疫密切相关的蛋白表达阳性细胞数均显著多于模型组( $P < 0.01$ )。由此可能启示:艾灸对免疫低下和免疫紊乱的调节,施术局部皮肤免疫功能的激活也可能是其重要的一个途径。这样,与以前的神经免疫网络调节相结合,可能形成艾灸—皮肤—神经免疫网络调节系统,以更全面地阐释艾灸的免疫调节作用基础。也许还是其他施术于穴位局部的针灸特色疗法(如滚针、皮肤针、拔罐、推拿等)实现机体免疫调节的始动环节。

## 5 艾灸刺激后穴位局部瞬时感受器电位(TRP)通道的激活

近年研究发现,TRP通道是躯体感觉系统感受温度刺激的重要初级分子换能器<sup>[13]</sup>。TRP家族成员很多,包含7个亚家族,即由TRPV、TRPC、TRPM、TRPML、TRPP、TRPA、TRPN等家族组成;分布也较广泛,除中枢神经系统外,还分布于外周神经系统、皮肤、心血管系统,以及免疫和内分泌系统等。TRPV1主要表达于A $\delta$ 纤维和C类纤维,以及角质细胞、肥大细胞、脂肪细胞、朗格罕细胞及平滑肌细胞;TRPV2主要表达于背根神经节(DRG)、A $\beta$ 纤维和A $\delta$ 纤维,也表达于角质细胞和肥大细胞;TRPV3和TRPV4都不仅表达于角质细胞,而且也表达于感觉神经元<sup>[14-18]</sup>。

不同的TRP通道感受温度阈值不一,其中TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4与温热刺激相关,而TRPM8、ANKM1主要感受冷刺激;与温热刺激有关的温度阈值分别为:TRPV1: > 42 $^\circ\text{C}$ , TRPV2: > 52 $^\circ\text{C}$ , TRPV3: 32 - 39 $^\circ\text{C}$ , TRPV4: 27 - 34 $^\circ\text{C}$ ;TRPV1、TRPV2感

受的温热刺激主要是损伤性热刺激;TRPV3、TRPV4 感受的温热刺激主要是非损伤性热刺激<sup>[19-23]</sup>。我们通过点制 TRP 功能基因芯片分类及结合荧光定量 PCR 分析发现:Trp 家族的响应是,生理、病理状态下均有应答,且不同艾灸刺激响应各异。生理状态下,温和灸引起 Trpv3 上调, Mcoln1、Trpc1 下调;隔附子饼灸 Trpv2 上调, Trpc1 下调。在病理状态下,温和灸组引起 Trpv3 上调, Trpc1 下调;隔附子饼灸 Trpv2 上调, Mcoln1 下调。本次研究暂未发现 Trpv1 和 Trpv4 的响应变化。具体原因我们正在进一步深入分析。

## 6 艾灸刺激后穴位局部嘌呤信号的变化

嘌呤信号包括嘌呤类物质及其受体。嘌呤类物质包括三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)及其代谢产物二磷酸腺苷(Adenosine Diphosphate, ADP)、一磷酸腺苷(Adenosine Monophosphate, AMP)和腺苷(Adenosine, ADO),均属于神经递质,具有传递信息的作用。嘌呤受体包括 P1(腺苷)和 P2(腺嘌呤核苷酸)受体两大类。P1 受体已全部被克隆,分为 A1、A2 和 A3 种类型,其中 A2 受体又分为 A2a 和 A2b 两种亚型<sup>[24]</sup>;P2 受体又分为 P2X 和 P2Y 受体,迄今已有 7 型 P2X 受体(P2X1-7)、9 型 G 蛋白偶联的 P2Y 受体(P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13, P2Y14)被克隆<sup>[25]</sup>。P1 受体主要对 ADO 和 AMP 反应性强,P2 嘌呤类受体对 ATP 和 ADP 反应性强<sup>[24-26]</sup>。

2010 年 5 月,Nature Neuroscience 发表美国罗彻斯特大学 Maiken Nedergaard 教授课题组针刺镇痛通过穴位局部嘌呤信号腺苷及 A1 受体介导的研究成果<sup>[27]</sup>,并于 2011 年 12 月在 Journal of Pain 发表研究文章表明:给予健康人针刺足三里后穴位局部腺苷水平升高<sup>[28]</sup>,进一步证实了动物实验结果,为穴位局部腺苷介导针刺镇痛提供了证据;2011 年,英国 Geoffrey Burnstock 教授在《The Scientist》撰文指出嘌呤信号参与针灸工作原理轮廓:1) 针灸针通过提插捻转机械刺激引起皮肤变形,导致皮肤角质细胞释放 ATP;2) 激活位于皮肤感觉神经末梢的 ATP 的特定受体(如 P2X3、P2X2/3 受体);3) 信号通过背根神经节到达脊髓,然后通过中间神经元途径到达脑干、在大脑皮层的痛觉区,传递信息抑制疼痛<sup>[29]</sup>。基于“针所不为、灸之所宜”的指导,我们提出假说认为,可能艾灸和针刺穴位局部的嘌呤信号感受存在差异。通过初步研究发现,艾灸“足三里”对完全弗氏佐剂(CFA)造模诱导的小鼠炎症疼痛,具有显著的镇痛效应;同时,CFA 诱导的疼痛模型小鼠接受艾灸刺激后“足三里”穴位局部 ATP 含量升高;在“足三里”给予 ATP 促分解剂后,镇痛效应降低;

但给予 ATP 分解抑制剂后,艾灸镇痛效应增强。初步显示穴位局部 ATP 与艾灸镇痛效应相关,这和针刺后“足三里”穴位局部腺苷含量升高截然不同,有待深入研究。

## 7 未来的工作

穴位局部在艾灸防治疾病中究竟处于什么样的地位和角色,目前的研究尚不够深入、全面。今后需要回答的问题包括:1) 穴位局部感受的艾灸刺激成分是什么? 整个艾灸治疗过程,涉及到可能对穴位局部产生的成分应包括:热(艾灸后的产热)、光(艾灸燃烧过程中的红外光辐射)、药(艾或者其他药物成分)、烟(艾灸燃烧后的艾烟成分,如焦油等)、味(艾灸过程的气味)等。目前研究较多的为热和光,其他刺激成分作用如何? 不同刺激成分的穿透深度怎样? 所有刺激成分相加的叠加效应如何? 即使是温热刺激,也应进一步明确艾灸刺激的损伤性和非损伤热刺激分别等等。2) 穴位局部感受的生理结构是什么? 角质细胞、肥大细胞、梅克尔细胞(Merkel's cell)抑或其他? 不同刺激成分相应的是什么结构接受感受? 3) 穴位局部感受后的生物学机制是什么? 穴位局部接受不同刺激成分感受后,其治疗效应(局部治疗效应、整体治疗效应或内脏、远端调节等)是否有不同的感受后生物学机制参与?

## 参考文献

- [1] Kenji Kawakita, Hisashi Shinbara, Kenji Imai, et al. How Do Acupuncture and Moxibustion Act? - Focusing on the Progress in Japanese Acupuncture Research[J]. J Pharmacol Sci, 2006, 100:443.
- [2] 王磊,李学武,张莉. 灸疗法作用机理国内外研究进展[J]. 中国针灸, 2001, 21(9):56.
- [3] 董新民,董泉声,先茂全,等. 不同灸法对穴位温度影响的对比观察[J]. 中国针灸, 1999, 19(1):22.
- [4] 张祖德,郭周义,魏华江,等. 近红外激光照射人体劳宫穴和非穴位区的反射光谱特性的比较研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(11):2930-2933.
- [5] 郭润林,赵宁侠,任秦有,等. 艾灸对 30 例健康人甲皱微循环及血流变学的影响[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(12):1112-1114.
- [6] 李爱华,万志杰. 艾灸百会穴对中风偏瘫病人甲皱微循环的影响[J]. 中医药学报, 2003, 31(2):27.
- [7] 张栋,李顺月,王淑友,等. 运用激光多普勒血流成像仪探讨针灸作用原理的初步研究[J]. 中国针灸, 2004, 24(7):499-502.
- [8] 张庆富,周慧敏. 局部温度变化对人体足甲皱微循环的影响[J]. 中国血液流变学杂志, 2010, 20(1):55-57.
- [9] Dirk Roosterman, Tobias Goerge, Stefan W. Schneider, et al. Neuronal Control of Skin Function: The Skin as a Neuroimmunoendocrine Organ. Physiol[J]. Rev, 2006, 86:1309-1379.
- [10] Andrzej S, Jacobo W. Neuroendocrinology of the Skin[J]. Endocr Rev, 2000, 21(5):457-487.
- [11] Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(10):679-691.

[12] Dirk Roosterman, Tobias Goerge, Stefan W. et al. Neuronal Control of Skin Function: The Skin as a Neuroimmunoendocrine Organ. *Physiol [J]. Rev*, 2006, 86: 1309 - 1379.

[13] Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. *Functional architecture of the thermoregulatory system [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292: 37 - 46.

[14] Venkatachalam K, Monteil C. TRP Channels [J]. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 387 - 417.

[15] Clapham DE. TRP channels as cellular sensors [J]. *Nature*, 2003, 426 (6966): 517 - 524.

[16] Voets T, Droogmans G, Wissenbach U, et al. The principle of temperature - dependent gating in cold - and heat - sensitive TRP channels [J]. *Nature*, 2004, 430 (7001): 748 - 754.

[17] Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA, et al. A heat - sensitive TRP channel expressed in keratinocytes [J]. *Science*, 2002, 296 (5575): 2046 - 2049.

[18] Clapham DE. Signal transduction. Hot and cold TRP ion channels [J]. *Science*, 2002, 295 (5563): 2228 - 2229.

[19] Caterina, M. J. & Julius, D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway [J]. *Annu. Rev. Neurosci*, 2001, 24: 487 - 517.

[20] Ramsey, I. S., Delling, M. & Clapham, D. E. An introduction to TRP channels [J]. *Annu. Rev*, 2006, 68: 619 - 647.

[21] Dhaka, A., Viswanath, V. & Patapoutian, A. TRP ion channels and temperature sensation [J]. *Annu. Rev. Neurosci*, 2006, 29: 135 - 161.

[22] Lee, H. & Caterina, M. J. TRPV channels as thermosensory receptors in epithelial cells [J]. *Pflügers Arch*, 2005, 451: 160 - 167.

[23] Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin [J]. *Nature*, 2007, 445 (7130): 858 - 865.

[24] Nell PG, Albrecht - Küpper B. The adenosine A1 receptor and its ligands [J]. *Prog Med Chem*, 2009, 47: 163 - 201.

[25] Abbracchio MP, Burnstock G, Verkhratsky A, et al. Purinergic signaling in the nervous system; an overview [J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32: 19 - 29.

[26] Khakh BS, North RA. P2X receptors as cell - surface ATP sensors in health and disease [J]. *Nature*, 2006 Aug 3, 442 (7102): 527 - 532.

[27] Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, Jensen TK, Pei Y, Wang F, Han X, Chen JF, Schnermann J, Takano T, Bekar L, Tieu K, Nedergaard M. (2010) Adenosine A1 receptors mediate local anti - nociceptive effects of acupuncture [J]. *Nat Neurosci*, 13: 883 - 888.

[28] Takano T, Chen X, Luo F, Fujita T, Ren Z, Goldman N, Zhao Y, Markman JD, Nedergaard M. Traditional acupuncture triggers a local increase in adenosine in human subjects [J]. *J Pain*, 2012 Dec, 13 (12): 1215 - 23.

[29] Geoffrey Burnstock. Puncturing the Myth Purinergic signaling, not mystical energy, may explain how acupuncture works [J]. *The Scientist*, September 1, 2011.

(2013 - 07 - 05 收稿)

(上接第 866 页)

4(3): 397.

[15] 吴焕澄, 刘慧荣, 庞惠芳, 等. 克隆氏病模型的制备及其形态学研究 [J]. *现代康复*, 2000, 4(12): 28 - 29.

[16] Shi Z, Ma XP, Wu HG, et al. Effect of Acupuncture - moxibustion on TNF -  $\alpha$ , sTNFR - I and sTNFR - II of Rats with Crohn's Disease [J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2009, 7(1): 29 - 32.

[17] 马晓芃, 安彩萍, 吴焕澄, 等. 隔药灸与电针对克罗恩病大鼠结肠转化生长因子  $\beta$ 1 和结缔组织生长因子及 I 型胶原和纤维连接蛋白表达的影响 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(20): 3853 - 3858.

[18] 马晓芃, 安彩萍, 吴焕澄, 等. 隔药灸与电针对克罗恩病大鼠结肠 IGF - 1, IGF - IR, IGF - BP5 表达的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2008, 27(5): 37 - 40.

[19] Zhao C, Ding JY, Ma JD, et al. Acupuncture on the Basic Fibroblast Growth Factor and Type I Collagen in Colons of rats with Crohn's Disease [J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2011, 9(1): 1 - 6.

[20] Wu HG, Zhao C, Wu LY, et al. Effect of Moxibustion on Expressions of TGF -  $\beta$  and Smad4 in Colonic Mucosa of Rats with Intestinal Fibrosis in Crohn Disease [J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2012, 10(6): 331 - 335.

[21] Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF - kappaB transcription factors in the immune system [J]. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, 27: 693 - 733.

[22] Hayden Ghosh, Hayden M. S., Ghosh S. Shared principles in NF - kappaB signaling [J]. *Cell*, 2008, 132: 344 - 362.

[23] 马俊方, 陈平南, 孔超美, 等. 靶向 NF -  $\kappa$ B 治疗炎症性肠病的研究

进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2012, 32(4): 222 - 225.

[24] Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF -  $\kappa$ B in inflammatory bowel disease [J]. *J Intern Med*, 2008, 263(6): 591 - 596.

[25] Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B in inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 1998, 42: 477 - 484.

[26] Thiele K, Bierhaus A, Autschbach F, Hofmann M, Stremmel W, Thiele H, Ziegler R, Nawroth PP. Cell specific effects of glucocorticoid treatment on the NF - kappaBp65/IkappaBalpha system in patients with Crohn's disease [J]. *Gut*, 1999, 45: 693 - 704.

[27] 李晓红, 岳美颖, 钟强, 等. 白术茯苓汤不同配比对脾虚型克罗恩病大鼠核因子 -  $\kappa$ B mRNA 的表达以及细胞因子的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(5): 1462 - 1465.

[28] 程黎娜, 黄晓丽, 甘华田. 核因子  $\kappa$ B 小干扰 RNA 对葡聚糖硫酸钠诱导小鼠结肠炎的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(34): 2416 - 2419.

[29] 叶江英. TNF -  $\alpha$  及 IL - 10 在克罗恩病患者肠黏膜的表达及意义 [D]. 长沙: 中南大学, 2011.

[30] Zeissig S, Bojarski C, Buegel N, et al. Down regulation of epithelial apoptosis and barrier repair in active Crohn's disease by tumour necrosis factor alpha antibody treatment [J]. *Gut*, 2004, 53(9): 1295 - 1302.

[31] 薛惠平, 倪培华, 吴洁敏, 等. 炎症性肠病 IL - 1 $\beta$  基因多态性及连锁不平衡研究 [J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2006, 26(8): 912 - 915.

[32] Street ME, de'Angelis G, Camacho - Hübner C, et al. Relationships between serum IGF - 1, IGFBP - 2, interleukin - 1beta and interleukin - 6 in inflammatory bowel disease [J]. *Horm Res*, 2004, 61(4): 159 - 164.

(2013 - 07 - 05 收稿)