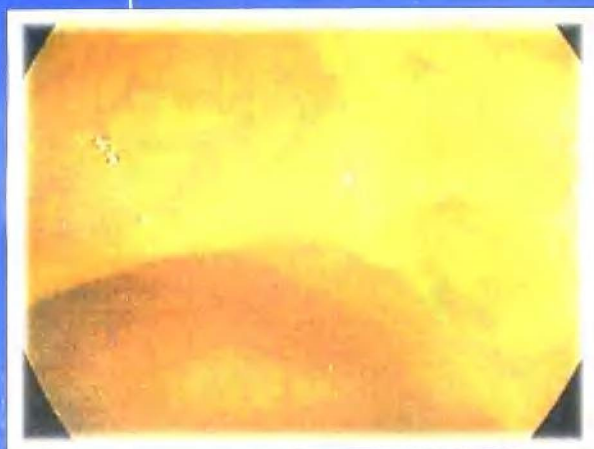


yan zheng xing chang bing

炎症性肠病

郑家驹 主编



上海科学技术文献出版社

1
R516.1
ZJJ

炎症性肠病

郑家驹 主编

2X33101



A0289296

上海科学技术文献出版社

责任编辑：蔡 平
封面设计：何永平

炎症性肠病

郑家驹 主编

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码 200031)

全国新华书店经销

上海科技文献出版社昆山联营厂印刷

*

开本 787×1092 1/16 印张 12.75 字数 359 000

1998年4月第1版 1998年4月第1次印刷

ISBN 7-5439-1101-9/R·312

定价：28.00元

《科技新书目》436-298

序 一

炎症性肠病在我国还处于研究的经验积累阶段,诊断和治疗中的问题尚多。本书是我国第一部炎症性肠病的专著,其系统而全面地论述了炎症性肠病的定义、发病机制、溃疡性结肠炎和 Crohn 病的临床表现、诊断和鉴别诊断、特殊类型、并发症以及内、外科治疗的进展等。

书中介绍了很多有关本病的新进展。例如,“炎症性肠病时结肠直肠癌的危险因素”,“炎症性肠病时的肝胆系统并发症”,“炎症性肠病与艾滋病”,“新免疫疗法及其在炎症性肠病治疗中的应用”等章节中都包含着许多新颖或众多读者了解得较少的内容。有的治疗方法虽尚处于研究探索阶段,但对我们解决这一疑难病症给予了新的启迪和思路。

本书的主编郑家驹教授学贯中西。他在本世纪 80 年代初及 90 代初期在美国深造。先在芝加哥大学医学院(是美国由 Joseph B. Kirsner 教授领导的炎症性肠病的重要研究中心),后在波士顿工作和学习。在著名炎症性肠病和营养学专家 Irwin H. Rosenberg 教授指导下完成学业,先后获得科学硕士与哲学博士学位。炎症性肠病在美国是多发病,美国在这方面的研究具世界领先水平。郑教授在美有机会对此类疾病潜心研讨,积累了很多心得。回国后他又和许多同事一起认真总结了中国的经验。所以,本书的写作,既反映了国外在炎症性肠病方面的先进科研成果,又荟集了国内众多专家的宝贵经验。特别对于国内有关文献作了比较全面的复习和引用,也是本书值得称道的一个特点。

《炎症性肠病》这一专著,对于内、外科医师和消化专科医师掌握本病的进展,了解其临床表现的多样性、复杂性,以及对本病的诊断和治疗,都具有重要参考价值。此书的问世也将促进国内对炎症性肠病的研究,从而引起更多读者的关注,一起来研讨和提高本病的诊疗水平。

中国协和医科大学 北京协和医院 潘国宗
中国医学科学院

序 二

炎症性肠病过去在我国比较少见。因此,在这方面的研究及临床经验一般不及外国的丰富,所以诊断及治疗还有很多问题存在。如需参考书来充实这方面的知识,那只有看外国书籍了,别无选择,因我国还缺此类的专科书。但现在可不同了,中国第一本“炎症性肠病”在郑家驹教授主编下已完成。这是一本全面论述“炎症性肠病”的参考书,书中包括最新的研究方法及资料。例如,“炎症性肠病与艾滋病”,“炎症性肠病时结肠直肠癌的危险因素”,“炎症性肠病的内镜检查”等,这些均是郑家驹教授及众多国内专家们的杰作。这对我国的消化科医生,内、外科的专家们,都是必须一读的专科书籍,对于了解在我国日益增多的炎症性肠病的诊断与治疗具有重大的价值。

本人对于郑家驹教授化尽心血所编写的这本专著,为我国的医学作出的贡献,向他表示崇高的敬意!

香港消化系内视镜学会会长
香港中华医学会会长
中华消化内镜学会名誉顾问
北京协和医科大学客座教授
北京解放军总医院客座教授
上海第二医科大学仁济医院
客座教授
武汉同济医科大学客座教授

曹世植

序 三

特发性炎症性肠病、溃结与 Crohn 病的人口统计学方面发生的一个值得注意的动向,即是这一类疾病在亚裔人口中的流行率已被引起重视。在本世纪最初的 25 年中,有关炎症性肠病的所有早期报告均来自于北欧与北美洲人群中的研究。虽然,炎症性肠病在亚洲与中国的发生率与流行率的增高,系由于诊断手段的改进,抑或是因这类疾病发生率的真正增高所致尚不明;但无论对于哪一种情况来说,能将世界范围内有关炎症性肠病的知识汇集成书,以供中国如此众多医学专业人员阅读参考,无疑是极为重要与适时的。本书不仅有利于促进炎症性肠病的更好诊断与治疗;我也相信,本书也将更好地促进炎症性肠病的研究工作,并有助于我们最终了解这些致残性疾病的真正病因学,从而采取可能的预防措施。

对于把有关炎症性肠病众多的文献资料及临床实践经验编撰成书来说,郑家驹医师无疑是一个合适的人选。他是中国国内诊治胃肠疾病方面的一位学科带头人,且其在美国芝加哥大学这一对于炎症性肠病研究与治疗领域具有世界上最活跃项目的环境中研修过。他在美国 Tufts 大学进行的营养学博士工作中,对胃肠道疾病,包括炎症性肠病在内的营养并发症产生了兴趣。

因此,该书将为中国的胃肠病学科,以及对炎症性肠病这类颇具争议性疾病的深入了解作出重要贡献。

Irwin H. Rosenberg, M. D.

美国芝加哥大学医学院胃肠病科

第三任主任

美国波士顿 Tufts 大学营养科学院长

Jean Mayer 内科学与营养学教授

欧文·罗森堡

前 言

溃疡性结肠炎(原称慢性非特异性溃疡性结肠炎,简称溃结)与 Crohn 病(即克隆病)这两种所谓的炎症性肠病(IBD,或更确切地宜称为特发性炎症性肠病,即 IIBD)一般多认为在我国并不常见。但近年的一些报道均指出,IBD 病例(至少是轻型或不典型者)在我国并不少见。近年来 IBD 的发病情况更有上升的趋势;甚至一些急性活动性,或呈暴发性(尤其是溃结)发病过程的病例也每有报道。但由于 IBD 的临床表现较少特异性,或往往可与其他疾病状态交叉或重叠(尤其是 Crohn 病),因此诊断多较困难。不少病例就诊后往往长期不能明确诊断,或被误诊为其他疾病,甚至因误诊而作手术治疗。为此,我们在临床工作与撰写有关资料的基础上,将有关内容编撰成书,供临床与研究参考之用,以期为进一步提高 IBD 的诊治水平做一些工作。

随着对 IBD 这类疾病的基础与临床研究的不断发展,我们对 IBD 本质的理解将会逐步深入。本书以介绍有关临床与实用的内容为重点,尽量以有限的篇幅,较全面地反映国内外发展动态。因考虑每章均保持一定的系统性与独立性,故各章之间的部分内容将交叉阐述。此外,为了对 IBD 有一个比较全面的了解,本书第一章选择了当前发展较快的有关基础研究的内容作一简要介绍。

最后,将 1993 年全国有关会议纪要与制订的有关 IBD 的诊治标准收入附录部分,可供临床工作时参考。附录部分还编入与 IBD 鉴别诊断或并发症有关的,并应予以进一步重视的内容,以供参考。

由于编者的临床经验与知识水平有限,书中如有不妥或错误之处,尚祈同道与前辈批评指正。

在本书编写过程中,部分章节得到潘国宗教授的审阅,并蒙百忙中椽笔作序。书成之后,有机会还请到香港曹世植教授及美国 Irwin H. Rosenberg 教授百忙中为是书撰序。此外,上海华东医院徐富星教授也给以支持与帮助,谨借此机会,一并表示热忱谢意!

郑家驹

1998 年 2 月

目 录

第一章 炎症性肠病基础研究的若干进展

- 第一节 病因与发病机制 (1)
- 第二节 糖蛋白与炎症性肠病 (7)

第二章 炎症性肠病的定义与分类

- 第一节 特发性炎症性肠病 (17)
- 第二节 感染因素引起的炎症性肠病 (17)
- 第三节 与动力学障碍有关的肠道炎症 (18)
- 第四节 继发于血管灌注不足的肠道炎症性病变 (20)
- 第五节 治疗性介入措施所致的炎症 (20)
- 第六节 其他 (21)

第三章 溃疡性结肠炎

- 第一节 定义 (24)
- 第二节 流行病学 (24)
- 第三节 家族-遗传型式 (25)
- 第四节 病因与发病机制 (26)
- 第五节 病理学 (28)
- 第六节 临床表现 (29)
- 第七节 诊断 (30)
- 第八节 鉴别诊断 (32)
- 第九节 并发症 (33)
- 第十节 溃结时的肠道菌群功能改变 (35)
- 第十一节 治疗 (36)
- 第十二节 溃结与妊娠 (41)
- 第十三节 预后 (41)

第四章 非特异性溃疡性直肠炎

- 第一节 定义 (44)
- 第二节 发生率 (44)
- 第三节 病理学 (44)
- 第四节 临床表现 (45)
- 第五节 诊断 (45)
- 第六节 鉴别诊断 (46)
- 第七节 治疗 (48)
- 第八节 预后 (49)

第五章 Crohn 病

- 第一节 定义 (51)
- 第二节 流行病学 (51)
- 第三节 病因与发病机制 (52)
- 第四节 病理学 (54)
- 第五节 临床表现 (55)
- 第六节 诊断 (56)
- 第七节 鉴别诊断 (58)

- 第八节 并发症 (60)
- 第九节 治疗 (62)
- 第十节 预后 (67)
- 第十一节 Crohn 病与结肠直肠癌 (67)

第六章 肛周 Crohn 病

- 第一节 定义 (69)
- 第二节 发生率 (69)
- 第三节 临床表现 (70)
- 第四节 诊断 (70)
- 第五节 特殊检查 (71)
- 第六节 治疗 (71)
- 第七节 特殊病变的处理 (72)

第七章 老年炎症性肠病

- 第一节 发生率 (76)
- 第二节 病因与发病机制 (76)
- 第三节 临床表现 (77)
- 第四节 诊断 (77)
- 第五节 治疗 (78)
- 第六节 预后 (79)

第八章 小儿炎症性肠病

- 第一节 发生率 (81)
- 第二节 病因与发病机制 (81)
- 第三节 病理学 (82)
- 第四节 临床表现 (82)
- 第五节 实验室检查 (84)
- 第六节 治疗 (85)

第九章 炎症性肠病急症

- 第一节 Crohn 病急症 (89)
- 第二节 溃疡性结肠炎急症 (92)
- 第三节 其他 (94)

第十章 炎症性肠病的活动性与严重度评估

- 第一节 临床指数 (96)
- 第二节 血浆和血清中炎症的生化标志物 (98)
- 第三节 白细胞相关性标志物 (99)
- 第四节 细胞因子 (99)
- 第五节 其他标志物 (99)
- 第六节 IBD 中的花生酸类 (100)
- 第七节 肠道蛋白丢失与通透性丧失是疾病活动标志 (100)
- 第八节 IBD 中放射标记白细胞的应用 (101)
- 第九节 复发危险性的预测 (101)
- 第十节 结论 (101)

第十一章 炎症性肠病的内镜检查			
第一节 内镜在诊断 IBD 中的价值和意义	(103)		
第二节 溃结的内镜特点	(103)		
第三节 Crohn 病的内镜特点	(104)		
第四节 活检病理组织学在 IBD 诊断中的重要性	(105)		
第五节 内镜检查和活检在 IBD 早期癌变中的价值	(106)		
第六节 严重活动性溃结的急诊内镜评价	(106)		
第七节 适应证与禁忌证	(107)		
第八节 术前准备	(107)		
第九节 严重活动性溃结发作时内镜检查的注意事项	(107)		
第十二章 炎症性肠病时的肝胆系并发症			
第一节 概述	(109)		
第二节 发生率	(109)		
第三节 发病因素	(110)		
第四节 肝病	(110)		
第五节 胆道疾病	(112)		
第六节 其他	(115)		
第七节 结论	(115)		
第十三章 炎症性肠病与癌症			
第一节 溃结与结肠直肠癌	(117)		
第二节 Crohn 病与癌症	(122)		
第十四章 炎症性肠病时结肠直肠癌的危险因素			
第一节 溃结时结肠直肠癌的危险因素	(124)		
第二节 溃结时结肠癌的生物学	(125)		
第三节 治疗方案选择	(125)		
第四节 不典型增生	(126)		
第五节 非整倍体性	(126)		
第六节 新的癌肿危险性标记物	(127)		
第七节 Crohn 病时的结肠直肠癌	(128)		
第十五章 炎症性肠病与艾滋病			
第一节 炎症性肠病时的 HIV 感染与艾滋病	(130)		
第二节 HIV 感染与艾滋病时的胃肠道症状及并发症	(131)		
第三节 免疫功能受损者(艾滋病高危人群/器官移植者)的肠道感染	(132)		
第四节 炎症性肠病时的急性感染及其重要性	(133)		
第十六章 新免疫疗法及其在炎症性肠病中的应用			
第一节 肠道免疫性概述	(135)		
第二节 炎症性肠病新免疫疗法的理论基础	(136)		
第三节 新免疫疗法展望	(137)		
第四节 结论	(139)		
第十七章 炎症性肠病的药物治疗进展			
第一节 柳氮磺胺吡啶类	(140)		
第二节 肾上腺皮质激素	(142)		
第三节 免疫抑制剂	(144)		
第四节 甲硝唑	(145)		
第五节 其他药物	(146)		
第六节 中药及其他	(148)		
第七节 结论	(149)		
第十八章 炎症性肠病的营养疗法			
第一节 IBD 患者营养不良的发生率、种类及后果	(150)		
第二节 IBD 患者营养不良的发生机制	(151)		
第三节 营养不良状态的评价	(153)		
第四节 IBD 患者营养不良的治疗	(155)		
第五节 主要营养素的需要量	(160)		
第六节 TPN 时的监测与并发症预防	(162)		
第七节 经肠内营养疗法	(165)		
第十九章 炎症性肠病的外科疗法			
第一节 溃结的外科治疗	(168)		
第二节 Crohn 病的外科治疗	(171)		
第二十章 抗氧化剂营养素在炎症性肠病中的应用			
第一节 抗氧化剂营养素的作用机制	(175)		
第二节 炎症性肠病时抗氧化剂营养素的缺乏	(175)		
第三节 抗氧化剂营养素在炎症性肠病中的应用和展望	(176)		
附录			
一、全国慢性非感染性肠道疾病学术研讨会纪要	(178)		
二、溃疡性结肠炎的诊断及疗效标准	(181)		
三、克隆病的诊断和鉴别	(182)		
四、同 IBD 诊断或并发症相关的病症	(183)		

第一章 炎症性肠病基础研究的若干进展

溃疡性结肠炎(溃结)与 Crohn 病这两种炎症性肠病(IBD),均以慢性过程、自动复发、病因未明为其特征。尽管对炎症性肠病的病因尚不了解,但是随着肠道炎症动物模型的重大改进和免疫学技术的迅速发展,肠

道慢性炎症的发病机制正在逐渐被揭示,即很可能系由免疫反应介导所致,并与遗传和环境因素密切相关。从而,提出了环境、遗传和免疫反应三者共同参与致病的学说^[1~3]。

第一节 病因与发病机制

病因学

Crohn 病和溃结具有某些相似的流行病学和人群分布方面的特征,而且具有相似的慢性炎症过程,反复发作和肠道外病变的临床表现,并在 5%~10% 的患者中两者的诊断颇难加以区分^[1]。由于这些具有共性的表现曾使人猜测,这两种疾病可能是同种疾病的不同表现型。但这两种疾病在病变部位、组织学改变和免疫反应方面则又有许多根本不同点,提示它们是由不同的免疫刺激物所引起的两种不同的疾病。但两者同样存在着遗传和免疫调节方面的异常。

炎症性肠病中多种炎症反应途径的活化,以及它们对非特异性免疫抑制剂的治疗反应是免疫反应介入的证据。家族中多个成员患病以及同卵双生子的共同发病资料,提

示了遗传因素的影响。而环境因素的影响则表现为某些肠道感染触发了炎症性肠病;某一特定的人群在迁居到新的环境之后发病率迅速改变,在 Crohn 病中同卵双生子中同时发病者为 50%;在溃结中则为 20%。

目前尚不知道 Crohn 病和溃结究竟是由某种外源性的致病因子引起的特殊的免疫反应所致,还是由某些普通的存在于人体的致病因子引起的异常的宿主反应所造成。这两种疾病的慢性、反复发作的临床过程,以及 Crohn 病的肉芽肿病变的病理特征,均提示存在着某种持续性慢性刺激因子。另外,末端回肠以及结肠为好发部位的特征,也可能提示与这一肠段内菌群的复杂性相关。目前正在研究的病因学假说参见表 1-1。

表 1-1 炎症性肠病的病因学假说:慢性肠道炎症的机制

学 说	发 病 机 制
对慢性持续性损伤因子的反应学说	特异的持续性感染;异常的肠腔内的成分
对普遍存在于人体的因子产生的异常反应学说	粘膜屏障的缺陷;免疫调节缺陷,导致对肠腔内成分产生过度性损伤反应或导致自身免疫反应;免疫抑制性调节反应缺陷;异常抗原的存在

对慢性、持续性损伤因子的反应学说
特异的持续性感染
许多微生物曾被怀疑为是 Crohn 病的致病原。但对结核性分枝杆菌,副粘液病毒(麻

疹),单核细胞增多性李斯特菌,是目前所重视的若干种病原体。Crohn 病具有与回盲部结核十分相似的临床和病理学特征,副结核分枝杆菌曾被五个研究中心,在 10% 的 Crohn 病患者中培养出来。Sanderson 等^[4]用

聚合物酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)方法从 65% 的 Crohn 病患者的结肠标本中发现阳性结果,而对照组的阳性率仅为 13%。其他报道的阳性率分别为 0%~72% 不等^[4]。

尽管副结核分枝杆菌具有某些引人注目的特征,但它可能并不是大多数 Crohn 病患者的真正病因,因为缺乏令人信服的临床、流行病学、组织化学和免疫学的证据^[2]。目前的证据提示,副结核分枝杆菌是一种广泛污染环境的因子。它们很容易侵犯 Crohn 病患者的溃疡部位,尽管还不能排除在少数 Crohn 病患者中它作为感染的病因的可能性。

持续性的麻疹病毒的感染可引起局部肉芽肿性脉管炎从而导致 Crohn 病^[5]。用电子显微镜曾观察到血管内皮细胞中麻疹病毒样结构,也有在内皮细胞和肉芽肿病灶中检测到麻疹病毒的抗原和 DNA 的报道。流行病学也显示在一次麻疹流行后近期内出生的人群中 Crohn 病的发生率有上升倾向^[6]。但其他研究者用免疫组化或血清反应等方法并未在 Crohn 病中证实有麻疹感染的证据,就目前而言,关于 Crohn 病中麻疹感染的依据尚未很确切。

异常的肠腔内的成分

末端回肠以及结肠内复杂的细菌环境若有些微改变均可能刺激粘膜的免疫系统或者刺激释放某些能改变粘膜通透性的因子,而导致炎症反应。在 Crohn 病中有报道存在厌氧菌的异常情况^[2]。如患者粪便中某些厌氧菌细菌数量的增加和血清中对这些细菌的抗体升高^[7,8]。Van de Merwe 等^[8]报道粪便中厌氧菌的情况是由遗传因素决定的,且这种异常情况可先于临床症状而存在。厌氧菌作为致病因子的作用被临床应用甲硝唑的有效性所支持。某些厌氧菌的细胞壁成分在实验中具有诱发肉芽肿性炎症的能力也支持了上述说法。

在溃疡性结肠炎中发现的异常的细菌代谢物和一些细菌致病力的改变很可能严重地影响了上皮细胞的功能,导致粘膜的慢性损伤。某些研究报道观察到溃疡性结肠炎中细

菌与上皮细胞的粘附性增强并可产生一些具有细胞毒性的活性物质^[2]。

在溃疡性结肠炎患者的肠腔内,结肠细菌产生的硫化氢含量增加。硫化氢可选择抑制结肠上皮对短链脂肪酸的代谢和利用^[9]。Roediger^[10]据此推测溃疡性结肠炎是由于结肠上皮利用短链脂肪酸障碍而导致的一种上皮饥饿性病变。

对普遍存在于人体的因子产生的异常反应学说

粘膜屏障的缺陷

远段回肠,以及结肠腔内含有高浓度的各种细菌,其菌体成分、食物抗原以及胆盐等物质均可活化免疫细胞和诱发组织损伤^[2,11]。正常情况下,这些炎性物质均可被肠腔内的免疫球蛋白、蛋白酶类、粘液蛋白和上皮细胞间紧密联合体有效地灭活和排除。当肠道发生炎症时,尤其在 Crohn 病时,由于各种不同的机制,包括上皮的损伤和细胞因子的直接作用,以及中性细胞在上皮间的跨壁移行等,可导致粘膜的通透性增加,从而造成肠腔内毒素和抗原的无节制地被吸收,促使宿主内在的防御体系被破坏。

有学者推测,在溃结患者中存在着某些上皮防御机制的特异性的缺陷。结肠粘蛋白的选择性减少和粘蛋白结构的改变可能对粘膜的屏障功能产生了不利的影响。结肠上皮细胞对短链脂肪酸的代谢障碍所造成的上皮细胞营养不良也导致了屏障功能缺陷、上皮细胞过早死亡以及局部损伤后上皮细胞再生不良。

对 Crohn 病患者粘膜的通透性增加究竟是原发的还是继发的尚存争议^[12]。Crohn 病患者家族中无症状成员中有 10% 的人有通透性增加的表现,而在应用非类固醇类抗炎药后,Crohn 病患者家族成员中部分人肠道粘膜通透性发生变化。这些结果都提示 Crohn 病的粘膜通透性改变是由遗传决定的一个易感因素,可能是一种原发性缺陷。

免疫调控的缺陷

粘膜局部的或全身的免疫系统调控紊乱,可能导致机体对普遍存在于人体肠腔内的成分发生无节制的炎症反应,或者导致对

粘膜抗原产生自身免疫。

免疫系统由一个精致的促炎症因子和抗炎因子所组成的平衡系统以及免疫调节细胞所严格调控(表 1-2)。促炎症因子的增加或抗炎因子的缺陷都将导致炎症反应失去平衡,从而引起慢性、复发性炎症。在 Crohn 病患者中,白细胞介素(简称白介素)-1 (Interleukin-1, IL-1)和其内源性抑制因子白介素-1 受体拮抗剂(Interleukin-1 receptor antagonist, IL-1 RA)的比值,较正常人和一般性炎症患者明显降低^[13,14]。在纯系大鼠的寄生虫感染实验中发现,炎症的活动与消退取决于辅助性 T 淋巴细胞亚群 (TH),即 TH₁ 或 TH₂ 淋巴细胞的调节^[15]。TH₁ 细胞分泌白介素-2 (IL-2)和干扰素- γ (Interferon, IFN- γ),它们均可引起细胞介导的免疫反应;而 TH₂ 细胞分泌白介素-4、5、10 (IL-4、IL-5 和 IL-10),它们主要刺激体液性或过敏性反应。研究显示 Crohn 病时具有 TH₁ 调节的特征,而溃疡表现为 TH₂ 调节特征^[16-18]。T 淋巴细胞的调节功能是至关重要的,这已被一些动物炎症模型所证实。T 淋巴细胞调节平衡的紊乱可以导致有害的结果。一些实验结果提示,炎症性肠病患者的免疫调节细胞存在着功能异常或活性的改变。

表 1-2 促炎症因子和抗炎因子(免疫抑制因子)的平衡 *

促炎症因子	抗炎因子
IL-1, IL-6, INF- α	IL-1RA, TNF 结合蛋白
IL-8, MCAF	TGF- β
IL-2, IFN- γ (TH ₁)	IL-4, IL-10 (TH ₂)
TXA ₂ , LTB ₄	PGE ₂ PGI ₂
P 物质, TSH	VIP, 氢化可的松

* MCAF=单核细胞趋化与活化因子 (Monocyte chemotactic and activation factor), TXA₂=血栓素 A₂ (Thromboxane A₂), LTB₄=白三烯 B₄ (Leukotriene B₄), TSH=甲状腺刺激素 (Thyroid stimulating hormone), PGE₂=前列腺素 E₂ (Prostaglandin E₂), PGI₂=前列腺素 I₂, TNF=肿瘤坏死因子 (Tumror necrosis factor), VIP=肠血管活性肽 (Vasoactive intestinal peptide), TGF- β =转移性生长因子 β (Transforming growth factor- β)。

遗传因素的影响

动物实验模型和人类炎症性肠病的研究强烈提示:炎症性肠病的慢性、反复发作性炎症过程系由于机体对炎症反应的调节和宿主的粘膜防御机制缺陷所引起的。临床与流行病学资料也令人信服地证明了遗传因素在炎症性肠病的发病机制中的作用(表 1-3)^[3,19]。当然环境因素可以明显地改变遗传的易感性。遗传因素可影响肠道菌群的生态环境和改变某些肠道感染的转归。炎症性肠病的免疫反应性调节受 HLA 人白细胞抗原 (human leukocyte antigen) 的支配 (HLA-DR 和 DQ)。溃疡与 HLA-DR2 以及 Crohn 病与 HLA-DR1、DQW5 的相关性在统计学上均有显著意义^[20,21]。炎症性肠病与基因相关的其他因素中,还包括有 IL-1RA、TNF,粘附因子、补体亚单位的多型体等。Crohn 病患者亲属中某些人的肠道粘膜通透性的异常,溃疡患者及其亲属中血清抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 浓度升高,也均与基因调控有关。

表 1-3 炎症性肠病中基因影响的证据

发病率在不同人种中的差别
白种人>黑人>亚洲人
少数民族的因素
犹太人>非犹太人
双胞胎研究
单卵双生>双卵双生 (Crohn 病>溃疡)
父母均患病的子女中发病率增高
伴有罕见的遗传综合征

自身免疫的依据

尽管溃疡和 Crohn 病常被认为是两种自身免疫性疾病,但是确认自身免疫反应可引起这两种疾病的有关依据还远远不足以令人信服^[22]。Crohn 病是一种贯壁性的炎症,可累及小肠或结肠等多个肠段。若以为本病系自身免疫反应所致,则意味着这种自身免疫反应必须以多种完全不同的细胞为其靶细胞,而且仅特异性地针对肠道为其靶器官。溃疡的炎症改变仅限于结肠粘膜,但是上皮

细胞的损伤似乎是一种继发性的,而非原发性的改变。尽管在炎症性肠病的患者中发现有多种自身抗体的报道,包括溃结患者中也有自身免疫现象可见。但这可能仅仅提示其免疫系统存在着一个高反应状态,而不是由其介导了细胞的损伤^[23~25]。

发病机制

人们正在不断地阐明炎症反应中活化了的免疫细胞所产生的一些可溶性物质的作用。这些物质可以扩大免疫反应、并介导组织损伤而导致肠道的生理功能紊乱。炎症性肠病的发病机制可被看作是炎症反应的诱发、持续和扩大的一系列过程。在这一系列过程中,所激活了的非特异性炎症反应链造成了组织损伤。在这一假说中有如下两个重要的概念:(1)炎症的诱发和维持是两个不同的过程;(2)多种免疫调节的异常均可导致相似结局,即通过非特异性炎症反应的最终的共同途径导致组织的损伤。

炎症的诱发过程

诱发过程可能是非特异性的,任何可损害粘膜屏障或诱发炎症反应的感染性因素和肠腔内的毒素均可在具有遗传易感性的宿主中诱发慢性炎症^[2,26]。少数溃结的发生系在某些肠道感染性疾病流行之后发展而来的,而某些患者在外出旅行后症状复发,这都说明了诱发过程中非特异性的特征。诱发过程的另一个特征是它的一过性,这往往使得炎症性肠病在出现症状时已无法确定其致病菌。在一项前瞻性研究中发现^[27],在炎症性肠病的病情恶化者中的43%可见有呼吸道病毒或支原体的感染;约25%的炎症性肠病在临床症状暴发时都有短暂的血清学感染的依据。

可能诱发炎症性肠病的非感染性因素包括非类固醇类抗炎药、有毒的食品添加剂、吸烟、应用抗生素后导致的内源性菌群紊乱等^[26,28]。1940年到1980年间工业国家中Crohn病发生率急剧上升,这是个环境和社会巨大变化的时期。在这一时期中人群普遍接受非类固醇类抗炎药和抗生素的治疗是导致Crohn病发生率上升的部分因素。

炎症的持续过程

大量的临床和实验证据提示,肠道内某些物质是引起肠道慢性炎症的致病因素:(1)末段回肠和结肠内含有大量的厌氧菌和大肠杆菌;(2)在炎症性肠病和实验性小肠结肠炎中粘膜对细菌和细菌产物的吸收增加;(3)使用抗生素、肠道清洁、以及肠道休息等减少肠道细菌浓度的方法可用来治疗Crohn病和预防实验性慢性肠炎;(4)在实验性无菌的啮齿类动物中不发生慢性自发性和诱发性小肠结肠炎;(5)用提纯的细菌结构成分可以诱发或加重实验性小肠结肠炎和全身性的炎症反应。

回肠末段和结肠内高浓度的细菌,有毒性的细菌产物和食物抗原能够诱发并维持肠道炎症。炎症部位粘膜对炎性物质的吸收增加以及局部的细菌继发性增殖可激活肠道炎症细胞分泌细胞因子,花生四烯酸代谢产物,蛋白酶类,一氧化氮和有毒性的氧根从而导致溃疡的形成,并触发自发性持续的炎症反应,在不能恰当的抑制炎症反应的遗传易感者中导致慢性小肠结肠炎的发生。从肠道吸收入血的这些细菌产物和炎症因子又可以导致肠外的临床表现。

Crohn病患者当用抗生素,肠道休息和肠道清洁的方法治疗时症状可有改善。甲硝唑10mg/(kg·d)可治疗Crohn病的结肠病变。尽管抗生素并未常规地用来治疗溃结,但是抗G⁻需氧菌的药物与常规的抗炎药物合用可取得协同作用。许多动物模型试验也提示了某些细菌种类可能在诱发和维持肠道慢性炎症中起着重要作用。

免疫调节异常

由于受有毒的细菌产物的影响而继发的肠道粘膜屏障短期受损是一种经常性的事件,而宿主的易感因素调节了人体对肠腔内物质的炎症反应,所以并非每一个人都发展成慢性肠道炎症。遗传因素强烈影响着免疫调节性淋巴细胞和巨噬细胞的功能。这两类细胞通过激发循环中的效应细胞向炎症局部集中而使机体对肠腔内物质的炎症反应得以扩大,同时它们还刺激可溶性调节因子的分泌,诱导细胞的活化增殖和分化。炎症反应是被扩大还是被抑制取决于促炎症反应和抗

炎症反应的免疫调节细胞和免疫调节因子间的相对平衡关系的改变。

有证据说明在炎症性肠病和实验性结肠炎中存在着免疫调节的缺陷,这可能决定了宿主对慢性炎症的易感性。在 Crohn 病和一些溃疡性结肠炎患者中 IL-1/IL-1RA 的比值较正常人和其他炎症患者为高^[13,14]。IL-1RA 是 IL-1 的内源性抑制因子, IL-1RA 要高于 IL-1 50 倍时才能完全阻断 IL-1 的生物学作用, IL-1 被认为是炎症性肠病的发病机制中的一个关键性的调节因子。IL-1 和 IL-1RA 由活化的单核细胞/巨噬细胞所产生,分别被免疫抑制因子和糖皮质激素所调节。在 Crohn 病患者中 IL-1RA 的合成有缺陷,这可能是基因决定的。溃结患者的 IL-1RA 基因也有异常。内源性 IL-1RA 调节作用的重要性也表现在当此因子的作用被阻断时动物模型的实验结肠炎出现加重现象。

炎症性肠病患者中存在着上皮抗原的异常^[29],这可导致 T 淋巴细胞亚群的异常激活。炎症性肠病还见于某些免疫缺陷综合征。由 T 淋巴细胞分化而成的 TH₁ 和 TH₂ 细胞分别产生不同的细胞因子,对炎症的慢性化有着重要的影响。在 Crohn 病中 TH₁ 淋巴细胞似乎被选择性地激活,因为由它所产生的 IL-2 和 IFN- γ 的含量增加了。但是溃结则表现出 TH₂ 淋巴细胞分泌的细胞因子(IL-4 和 IL-10)的活性^[16~18]。另外, Crohn 病中 IgG 2 数量增加而溃结中 IgG 1 数量增加,这也进一步支持了 TH₁/TH₂ 在炎症性肠病中的影响,因为 IgG 2 的分泌受 IFN- γ 的影响,而 IgG 1 的合成受 IL-4 和 IL-5 的刺激^[30~31]。

炎症和组织损伤

炎症、组织损伤和纤维化是由免疫反应的扩大、各种细胞的活化和多种有毒因子的分泌所产生的综合效应。炎症性肠病中被活化的细胞包括间质细胞、上皮细胞、内皮细胞和免疫细胞。并且几乎所有的炎症反应链均被激活(表 1-4)。

表 1-4 在活动性炎症性肠病中浓度升高的可溶性炎症因子*

花生四烯酸代谢物
PGE ₂ , PGEI ₂ , TXB ₂ , LTB ₄ , PAF, 5-HETE
有毒的吞噬细胞的产物
氧的代谢物,一氧化氮、弹性酶、胶原酶、明胶酶、多肽酶、乳酸
有毒的淋巴细胞产物
Granzyme B, Perforin
细胞因子
溃结和 Crohn 病:IL-1, IL-6, IL-8, MCAF, IL-1RA
Crohn 病:IL-2, IFN- γ , TNF- α
溃结:IL-4, IL-10
生长因子
Trefoil factors
Crohn 病:IGF-1
神经多肽
P 物质,多肽 YY
血浆蛋白分介链
血液:Fibrinopeptide A, Platelet factor 4
接触系统:Kallikrein, Bradykinin
补体:C ₃ b, C ₅ a, Terminal complement complex

* PAF=血小板活化因子(Platelet activating factor), HETE=羟基花生四烯酸(Hydroxyeicosatetraenoic acid), Perforin=穿孔素 MCAF=单核细胞趋化和活化因子, IGF-1=胰岛素样生长因子-1, Trefoil factors=三联生长因子, Fibrinopeptide A=血纤肽, Platelet factor 4=血小板因子 4, Kallikrein=激肽释放酶, Bradykinin=缓激肽, C₃b, C₅a=补体成分, Terminal complement complex=终末性补体复合物。

炎症反应的扩大

IL-1 是由活化的巨噬细胞产生的, IL-2 由 TH₁ 淋巴细胞产生,两者是关键性的免疫调节因子,它们扩大免疫反应。炎症性肠病的组织中 IL-1 含量增加,而且其含量与病变的活动性成正比^[14,28,32]。动物实验中阻断 IL-1 的作用能减轻实验性结肠炎^[33]。IL-1 和 TNF- α 刺激巨噬细胞、多核细胞、纤维母细胞、平滑肌细胞和内皮细胞产生细胞因子,花生四烯酸代谢物和蛋白酶。IL-1 诱导 IL-2 的产生和 T 淋巴细胞表达 IL-1 受体。

IL-2 和 IL-2 受体的含量在 Crohn 病发病初期的组织中升高。TH₁ 细胞分泌 IL-2 和 IFN- γ ,进而诱导细胞毒 T 细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞所介导的细胞免疫反应。

TH₂ 淋巴细胞通过激活嗜酸性细胞和刺激免疫球蛋白的合成而刺激了过敏反应。

炎症性肠病的炎症反应的扩大取决于吸引循环中免疫细胞向肠壁集中。IL-1、TNF- α 和 IFN- γ 增加内皮细胞表面的粘附因子和内皮细胞与免疫细胞的粘附力,这种粘附能力的增强是炎症反应早期的重要环节。炎症细胞向炎症局部移动的过程还受到免疫反应中释放的趋向因子的刺激。这些趋向因子包括类 IL-8 蛋白、TGF- β 、LTB₄ (Leukotriene B₄)、PAF(血小板活化因子)以及活化的补体片段,还有肠道内细菌产生的 FMLP(甲酰基多肽即由甲酰基-蛋氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸构成)。

效应细胞、上皮细胞和间质细胞也同时被激活,由于参与炎症反应的细胞数量增加和可溶性因子的产生增加,就进一步增加了炎症反应的程度。

炎症性肠病中巨噬细胞处于高度活跃状态,并分泌 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 。巨噬细胞是被免疫调节细胞和效应细胞以及细菌成分(如 LPS、PG-PS 和 FMLP)所激活的。IL-1 和 TNF- α 又刺激巨噬细胞、纤维母细胞、平滑肌细胞、上皮及内皮细胞分泌花生四烯酸代谢物、细胞因子和蛋白酶。IFN- γ 增加这些细胞表面 MHC 抗原分子的表达并激活巨噬细胞。IL-8 和趋化因子、PAF、LTB₄、缓激肽、补体片段和血管舒缩素激活中性细胞。

在肠道炎症过程中,上皮细胞不再是旁观者,它们被激活并参与了炎症反应。激活了的上皮细胞可以分泌 IL-8。

组织损伤

吞噬细胞、淋巴细胞的产物和补体片段可以引起细胞坏死、间质中蛋白质的破坏和水肿的发生。IFN- γ 损伤细胞间紧密联结,诱导绒毛萎缩和隐窝过度增生。试管中高浓度的 TNF- α 可以溶解上皮细胞。这些都可导致粘膜通透性的增加,中性粒细胞的跨壁移动进一步增加了粘膜的通透性。中性细胞和巨噬细胞产生的氧的活性产物具有细胞毒性作用。炎症反应中由中性细胞分泌的多种蛋白酶类可以导致组织坏死。炎症性肠病中

的血管损伤还可由氧的活性产物对血管壁的直接毒性作用,血栓素 A₂ 的血管收缩作用,纤维蛋白的沉积等机制所加重。

一氧化氮和前列腺素是具有血管扩张作用的因子,可导致急性炎症时粘膜的充血和水肿。水肿也是血管损伤后通透性增加的后果。血管损伤是 Crohn 病的一个显著表现。

一氧化氮除了具有血管扩张作用外,还可通过抑制线粒体的功能、阻断 DNA 合成、影响细胞内铁质的释放以及它的氧化活性来造成细胞损伤。在溃疡性结肠炎时一氧化氮的含量与炎症的发生相关联。

纤维化的调节

纤维化是 Crohn 病变中最严重的病理改变之一。它导致肠腔狭窄和梗阻的发生,可能也是导致瘻道形成的原因。由炎症反应中释放的细胞因子和生长因子刺激了间质细胞的增殖和胶原纤维的合成,导致了狭窄的形成。IL-1、TNF- α 和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)刺激肠平滑肌细胞和纤维母细胞的增殖,而 TGF- β 和 IGF-1 又诱导这些细胞合成胶原。活动性 Crohn 病组织中的 IGF-1 的表达增强,尤其在狭窄的肠段;但在溃疡性结肠炎 IGF-1 的表达未见增强。从 Crohn 病的狭窄部分离出的纤维母细胞在受到 TGF- β 刺激时能比正常人或无炎症的肠段中纤维母细胞产生更多的 III 型胶原^[34]。

小 结

总之,炎症性肠病的病因、诱发过程和其确切地免疫调节的缺陷尚未能真正阐明,但现有的研究资料已使我们能够更好地理解炎症的持续,遗传易感性和组织损伤等机制。Crohn 病和溃疡性结肠炎是关系密切的两种疾病,它们可能都具有易感性基因,有着类似的非特异性炎症因子的介入。但它们几乎可以肯定是两种有着不同的病因和对不同的抗原刺激做出不同的反应,有着不同的免疫调节方面缺陷的疾病。

从动物实验模型的结果可知,诱发炎症和使炎症持续存在的机制是完全不同的,而且肠道有着明显的恢复能力。炎症的慢性化取决于有毒的肠腔内成分的持续存在和宿主的由基因决定的易感性。肠道的各种感染或

摄入的各种毒素都可以诱发非特异性肠炎,炎症造成的粘膜通透性增加使得肠腔内有毒的细胞产物更多地被吸收,从而导致局部的损伤。绝大多数宿主对这种炎症反应能迅速作出抑制性调节,并迅速修复损伤病变而可以不留痕迹。而对基因易感性宿主,由于缺乏有效的抑制炎症反应的能力,不适当地扩大了炎症反应链,对肠腔内持续存在的致炎物质产生了一种不可遏制的持续性炎症反应,导致组织损伤和纤维化发生。因此,炎症性肠病是由基因决定的,对抗原引起的炎症

缺乏抑制性调节的结果。肠腔内的厌氧菌抗原是 Crohn 病的刺激物,而溃结可能是由某些相对变异的需氧菌或上皮细胞原发性生理缺陷所引起的。炎症性肠病的自发性缓解或治疗性缓解是可能的,但具有高度的复发性,因为日常生活中有许多触发因素可以使炎症反应链再激活。可以设想肠道处于一种持续的有限性炎症状态,肠腔内的损伤因素与宿主防御机制之间的反应被控制在一种平衡状态。这种微妙的平衡可以在炎症性肠病的患者中被打破而处于失衡状态。

第二节 糖蛋白与炎症性肠病

肠道粘膜表面含有大量的结构成分不一的糖蛋白,其中以粘糖蛋白(mucin glycoprotein)为主要的粘膜糖蛋白。这些糖蛋白均由杯状细胞所分泌,其特点为体积庞大及内部结构上呈广泛的糖基化(glycosylation)。因此,形成其特定的理化性状与结构上的异质性,即这种糖蛋白可含有多至数百个的寡糖(oligosaccharide,即低聚糖)侧链,并分别均可通过 O-糖苷键(O-glycosidic bonds)连接到其肽背骨上去。这些糖蛋白从杯状细胞分泌出来后,即在胃肠道腔内形成粘稠的弹性凝胶层。

粘糖蛋白在正常的肠道功能中具有重要作用,如润滑作用,以及作为肠腔表面与肠道微生物之间的重要分界面等。粘蛋白与肠道微生物相互作用的能力,对于保持大肠粘膜完整性这一防御性功能具有重要作用。本节将就这些粘糖蛋白在炎症性肠病发病中可能发生的改变及其影响与特点作一简要介绍。

粘糖蛋白的基本结构与功能

结肠与小肠分泌的粘糖蛋白为一组高度糖基化的大分子量异质性物质^[35]。这些粘糖蛋白可通过水合作用而形成凝胶。这一特征,干扰了测定其分子大小的精确性。根据采用分析离心与凝胶筛(gel-sieving)技术进行的研究表明,人与大鼠结肠粘蛋白的分子量范围在 $0.5 \times 10^6 \sim 6 \times 10^6$ 道尔顿以上不等。

迄今,对结肠与小肠阿朴粘蛋白(apo-mucin)的蛋白质背骨的研究仍限于其氨基酸成分分析方面。这些研究的结果表明,蛋白质背骨中主要含有苏氨酸、丝氨酸及脯氨酸,并占其全部氨基酸含量的 35%~61% 不等。这是与它含有丰富的 O-糖基化特征相符合的。最近研究表明,阿朴粘蛋白核携带有大量 O-糖苷侧链。此外,还可能存在联接蛋白^[35]。多个阿朴粘蛋白链通过共价键与一个或数个联接蛋白结合形成一大分子量的完整粘蛋白分子。然而,利用离子交换层析方法,从人大肠粘膜组织中分离到一种似乎是纯化的粘蛋白,但色谱上显示其特定的氨基酸成分、含量与免疫反应性,表明可能存在数种不同的阿朴粘蛋白。但目前尚不能肯定这些结构上的差异性是否反映了阿朴粘蛋白的多重性。

最近,对编码阿朴粘蛋白基因进行的分子克隆研究进一步肯定了肠道粘膜存在多种不同的阿朴粘蛋白。部分 cDNA 克隆可编码苏氨酸及富含脯氨酸的顺序,说明了可编码一种酸性阿朴粘蛋白^[36]。值得注意的是,这些部分性阿朴粘蛋白 cDNAs 的这一特点,提示了保留完好的前后串联性重复。在阿朴粘蛋白基因中均存在这种多个前后串联性重复。对猪颌下腺粘蛋白、人乳腺粘蛋白样糖蛋白及其他若干种糖蛋白的研究也发现有类似的结果。阿朴粘蛋白的 mRNA 及随后的

蛋白质分子大小极为不一,取决于它所含的氨基酸重复的数目。如果这些基因的结构及其限制性片段长度的多态性类似于人肠道粘蛋白的基因,则人粘蛋白也可能具有相同的结构特点。因此,除了存在多种不同的阿朴粘蛋白基因外,各种粘蛋白之间的不同特点也可能由于遗传学上编码粘蛋白的重要的功能性片段的 DNA 顺序重复次数不一所致。这种阿朴粘蛋白的变异性可能是疾病状态时粘蛋白结构与功能上发生改变的基础。

粘糖蛋白所含的寡糖侧链是其结构中的重要组成部分,重量上可高达 85%,并决定了粘糖蛋白的凝胶形成特点。对粘糖蛋白进行的成分分析研究表明,人结肠中存在典型的粘糖蛋白的糖残基^[35,37]。在这些残基中,除了属于己糖的半乳糖和少量的岩藻糖(fucose)以外,还含有大量的己糖胺、N-乙酰-D-半乳糖胺(GalNAc)、N-乙酰-D-葡萄糖胺(GlcNAc)等;其他成分还包括多种神经氨酸(唾液酸)衍生物与硫酸盐等,均构成粘糖蛋白的整体电荷。

将 GalNAc 添加到粘蛋白的丝氨酸或苏氨酸羟基上去是形成粘蛋白寡糖侧链的起动步骤。为完成这一步骤时所必需的 GalNAc 肽转移酶(GalNAc-peptidyl transferase),必须有紧邻丝氨酸/苏氨酸残基受体的脯氨酸残基的存在。寡糖背骨的延长系通过特异性糖基转移酶(glycosyltransferase)的作用将半乳糖及 N-乙酰葡萄糖胺残基(Ⅲ型寡糖链)顺序加入而完成。酶作用底物葡萄糖胺的产生则是链合成的限速步骤。Winslet 等人研究证实炎症性肠病时,粘膜上皮的完整程度可影响葡萄糖胺合成酶的活性^[38],从而影响链的合成。寡糖侧链的异质性即可能由于链延长的长度不一,半乳糖残基上添加两个葡萄糖胺残基后导致链的分枝,或由于岩藻糖、唾液酸或硫酸盐侧基的加入所致。一般唾液酸的加入,即可导致链的延长发生终止。虽然第一个残基的加入是决定粘蛋白侧链构形扩展最为重要的因素,但其他残基的加入对粘蛋白侧链的极性、静电相互作用以及其他功能也有重要的影响。粘蛋白侧链可由于唾液酸的乙酰化而被进一步修饰,由此能在抵

御细菌性神经氨酸酶时起重要作用。粘蛋白侧链也可能进一步硫酸化,这有助于增加其离子电荷。所有这些结构上的修饰性变化,在很大程度上决定了正常粘蛋白间的微异质性。

目前已有多种方法可用来对结肠粘糖蛋白的碳水化合物进行成分分析研究。除了进行化学结构分析外,组织化学染色技术对显示结肠粘膜中的中性碳水化合物、唾液酸及/或硫酸盐衍生物尤为有用,因为所使用的荧光植物血凝素探针(fluoresceinated lectin probes)对不同的非还原性的终末端糖基具有特异性。根据组织化学染色方法,可将结肠粘糖蛋白分类为硫酸化与非硫酸化、酸性或中性粘蛋白等^[39]。采用高铁二胺(high iron diamine)与生染蓝(alcian blue)复合染色的方法,可对含唾液酸(染为蓝色)与硫酸盐(染为棕色)的粘蛋白进行鉴别染色。这一方法比用周期性酸-Schiff(Periodic acid-Schiff, PAS)染色法可得到更多的资料。这些染色方法提示粘蛋白终末端残基的置换(唾液酸化与硫酸化)在各个结肠隐窝与粘膜表面的不同区域间均不相同。此外,在结肠的不同肠段之间,所谓的唾液酸粘蛋白(Sialomucin)与硫酸粘蛋白(Sulfomucin)含量相差很大。在左半结肠部位的隐窝下部,以硫酸粘蛋白为主;而在隐窝上部及粘膜表面细胞内则硫酸或唾液酸粘蛋白两者均有(分别单独或共同存在)。PAS 染色确定的中性粘蛋白在隐窝下部则较少。相反,右半结肠部位,其隐窝下部主要为唾液酸粘蛋白;隐窝上部则多为硫酸粘蛋白。某些组织化学染色可更详细地分析结肠杯状细胞内特异的唾液酸衍生物的分布,即右半结肠较左半结肠 O-乙酰化衍化物在结肠隐窝的不同区域及结肠不同长度处数量均不相同。

已证明植物血凝素探针技术可用来对结肠粘膜各种不同的单糖与双糖决定簇进行定位研究^[40]。与组织化学方法相比,这些探针具有更好的特异性,用于研究碳水化合物的结构更显有效。但采用探针方法所识别的结构上的决定簇仍限于识别非还原性的末端残基。而且,植物血凝素还可与其他糖缀合物