

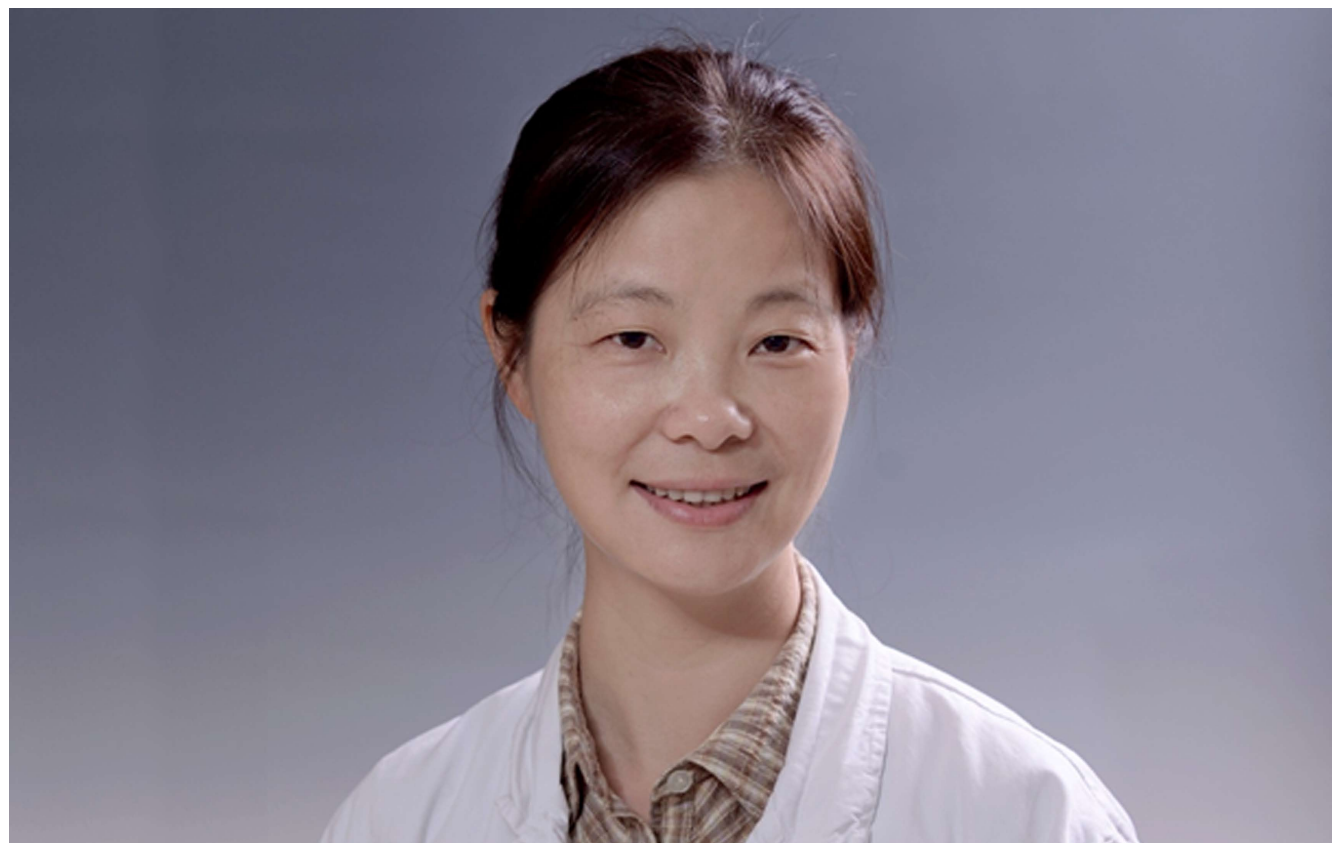
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 1 月 28 日 第 27 卷 第 2 期 (Volume 27 Number 2)



2 / 2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 73 非酒精性脂肪性肝病药物治疗学前沿与展望

张姗姗, 王来友

基础研究

- 80 槲寄生多糖调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究

宣平, 李子芳, 周亮, 李厥宝

- 87 黄芪建中汤加味对糖尿病胃轻瘫大鼠的疗效及其对胃窦SCF-Kit信号途径的影响研究

孔梦梦, 黄平, 贾彩华

临床研究

- 94 嗜酸性胃肠炎的临床分析

于政洋, 李东颖, 李建生

- 101 早期肠内营养干预对晚期食管癌同步放化疗患者肠黏膜屏障功能及营养状况的影响

毛青青, 刘莹

文献综述

- 107 肝假性淋巴瘤的诊断及治疗

于宽勇, 江春平

- 112 高脂血症性急性胰腺炎发病机制及治疗的研究进展

宋英晓, 朱惠云, 杜奕奇

- 117 肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展

朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

- 125 嘌呤能信号在炎症性肠病中的作用研究

胡伟尚, 李思慧, 吴巧凤

临床实践

- 131 MRI动态排粪造影在出口梗阻性便秘诊断中的应用

曾广正, 饶本强, 雷雨萌, 勒世联, 周启旭, 潘志华, 孙明生

消 息

- 106 《世界华人消化杂志》参考文献要求
111 《世界华人消化杂志》栏目设置
124 《世界华人消化杂志》正文要求
138 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

范一宏, 主任医师, 教授, 硕士生导师. 浙江中医药大学附属第一医院消化科. 长期从事炎症性肠病和功能性胃肠病基础与临床研究. 现任北京医学奖励基金会“炎症性肠病专家委员会”委员、中华消化心身联盟浙江省委员会首届副主任委员、中华医学会浙江省分会炎症性肠病学组副组长等. 担任《世界华人消化杂志》期刊编委, 主持国自然1项, 省基金2项, 获浙江省科技进步三等奖一项, 厅局级奖项三项; 发表学术论文100余篇, 发表著作一部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-01-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 2 Jan 28, 2019

EDITORIAL

- 73 Frontiers and prospects of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease
Zhang SS, Wang LY

BASIC RESEARCH

- 80 Mechanism of *Viscum coloratum* polysaccharide to regulate proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells
Xuan P, Li ZF, Zhou L, Li JB
- 87 Therapeutic effect of Huangqi Jianzhong decoction on diabetic gastroparesis in rats: Impact on SCF-Kit signaling pathway in the gastric antrum
Kong MM, Huang P, Jia CH

CLINICAL RESEARCH

- 94 Clinical analysis of eosinophilic gastroenteritis
Yu ZY, Li DY, Li JS
- 101 Impact of early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier and nutrition status in advanced esophageal cancer patients undergoing synchronous chemoradiotherapy
Mao QQ, Liu Y

REVIEW

- 107 Diagnosis and treatment of hepatic pseudolymphoma
Yu KY, Jiang CP
- 112 Advances in research of pathogenesis and treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis
Song YX, Zhu HY, Du YQ
- 117 Enterochromaffin cells and gastrointestinal diseases
Zhu MJ, Yang ZJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD
- 125 Purinergic signaling in inflammatory bowel disease
Hu WS, Li SH, Wu QF

CLINICAL PRACTICE

- 131 Application of dynamic MRI defecography in diagnosis of outlet obstructive constipation
Zeng GZ, Rao BQ, Lei YM, Le SL, Zhou QX, Pan ZH, Sun MS

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 2 Jan 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yi-Hong Fan, Professor, Chief Physician, Department of gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展

朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 狄治杉, 李利生, 徐敬东, 北京市首都医科大学大学生理学与病理生理学系 北京市 100069

王跃秀, 北京市首都医科大学国际学院 北京市 100069

朱敏佳, 本科, 研究方向为消化生理学与临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金Nos. 81274173、81673671、81270443; 首都医科大学创新基金No. XSKY2018008、CXZDS2018011.

作者贡献分布: 本文综述由朱敏佳、王跃秀、李利生及徐敬东完成; 图片由朱敏佳与徐敬东绘制; 杨泽俊、王菲菲及狄治杉负责部分文献搜集与整理; 王跃秀与徐敬东审核.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学大学生理学系. xu_jdd@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2018-10-26

修回日期: 2018-11-23

接受日期: 2018-12-25

在线出版日期: 2019-01-28

Enterochromaffin cells and gastrointestinal diseases

Min-Jia Zhu, Ze-Jun Yang, Fei-Fei Wang, Zhi-Shan Di, Yue-Xiu Wang, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Min-Jia Zhu, Ze-Jun Yang, Fei-Fei Wang, Zhi-Shan Di, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Yue-Xiu Wang, International College, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173, No. 81673671 and No. 81270443; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. XSKY2018008 and No. CXZDS2018011.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, 10 Xitoutou, Youanmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. xu_jdd@ccmu.edu.cn

Received: 2018-10-26

Revised: 2018-11-23

Accepted: 2018-12-25

Published online: 2019-01-28

Abstract

Enterochromaffin cells (ECs), known for their special histochemical characteristics, originate from enteroblasts. For their important role in physiological and pathophysiological conditions, ECs in the gut could synthesize and secrete about 95% of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the body, which is an important humoral factor. As a chemosensor, ECs can regulate nutrition absorption and satiety through the sensory neural pathways. In addition, ECs participate in immune regulation. What's more, ECs and 5-HT are closely related to many kinds of gastrointestinal diseases.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enterochromaffin cells; 5-hydroxytryptamine; Immune regulation; Physiological function; Intestinal disease

Zhu MJ, Yang ZJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD. Enterochromaffin cells and gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(2): 117-124

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/117.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.117>

摘要

肠嗜铬细胞(Enterochromaffin cell, EC)由肠上皮基底干细胞分化而来, 由于其特殊的组织化学染色特性而得名. EC主要分泌5-羟色胺, 并产生机体95%的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT). EC作为化学感受器通过肠-脑回路与神经细胞建立直接突触联系, 感受胃肠道摄入的食物以及相关化学因子, 并以此调控胃肠道吸收营养物质. 另外, EC还参与肠道免疫调节功能. 值得注意的是EC数量以及其分泌的5-HT浓度的变化与多种肠道疾病密切相关. 总之,

EC对胃肠道健康的作用不容小觑.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠嗜铬细胞; 5-HT; 生理功能; 免疫调节; 肠道疾病

核心提要: 肠嗜铬细胞(Enterochromaffin cell, EC)由肠基底干细胞分化而来, 其分泌的5-羟色胺可促进肠道运动、上皮的分泌. EC可通过肠-脑回路与神经细胞建立直接突触联系, 感受胃肠道各种化学因子, 并以此调控胃肠道功能. EC对胃肠道健康具有非常重要的作用.

朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东. 肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 117-124

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/117.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.117>

0 引言

肠嗜铬细胞[Enterochromaffin cell(EC), 又名嗜银细胞 Kulchitsky]是一种肠上皮内分泌细胞, 尽管其散布于肠上皮细胞中, 占其总量的不到1%, 却在肠道内扮演了重要的角色. EC主要分泌5-羟色胺[5-hydroxytryptamine(5-HT)或serotonin, 血清素]^[1], 产生机体95%的5-HT; P物质等^[2]. EC作为化学感受器通过肠-脑回路与神经细胞建立直接突触联系, 感受胃肠道摄入的食物以及相关化学因子, 调控胃肠道吸收营养物质. 除此之外, EC还参与肠道免疫调节功能, EC功能紊乱可导致多种肠道疾病. 基于此, 本文对EC结构、功能以及对肠道功能的调节角色重要性予以综述.

1 EC的分化和形态学研究

近150年以前, 研究^[3]发现一种能够与铬盐结合的胃肠内分泌细胞, Ciaccio等给这种细胞起名为EC. 消化道EC散在分布于上皮及腺体细胞中, 位于肠绒毛间隐窝的小多角形(polygonal)细胞, 数量仅占肠上皮细胞的1%. 然而, EC却是肠内分泌细胞EEC中最常见的内分泌细胞. 尽管EC具有神经内分泌特性, 且在形态组织组成方面与肾上腺髓质细胞相似, 然而肾上腺髓质EC起源于神经嵴(neural crest), 而胃肠道EC起源于内胚层的胃肠腔干细胞(intestinal stem cells, ISCs)^[4]. 嗜铬细胞的分化比较复杂, 通常分为两部分, 并且受到多种因素的调节. 上游通路通常由起源于内胚层的ISCs^[4]在抑制Notch通路的情况下, 向内分泌细胞祖系的细胞分化, 即ISCs分化为肠内分泌细胞EEC的通路目前研究比较清楚, 主要是通过抑制Notch通路中的转录抑制因子Ttk69的BTB结构域等途径进行分化的(图1).

不同的ISCs由于其Notch信号通路的调控, Δ 号通路的基因表达量不同而分化成不同的前体细胞肠上皮基底干细胞(Enteroblasts, EB)即EB^{AECs}和EB^{SEE}. 如果抑制Ttk69基因, 则吸收型肠上皮细胞AECs的前体EB细胞会转化分化为SEE.

研究发现^[5]ISC分化的前体细胞EB是个二元诱导分化的系统, 与 Δ (DI)基因表达有关. EB通过Notch通路的调控分化为吸收型肠上皮细胞(absorptive enterocytes, AECs), 而Notch通路受阻, 则分化为分泌型肠上皮细胞(secretory enteroendocrine, SEE)如EEC, 杯状细胞(goblet cell), 帕内特细胞(Paneth cell), M细胞(M cell)和簇细胞(tuft cell)等组成上皮隐窝-绒毛单元细胞. 除了Notch信号通路以外, 位于N端的BTB结构域, 由Ttk基因座编码的转录抑制因子Ttk69也可调控EEC的分化. 研究发现^[6], Ttk69基因敲除鼠小肠中EEC细胞含量以及比例远大于野生型小鼠. 然而, 与以往认为Notch通路为EEC分化的最上游总通路的观点不同的是Ttk69在调控ISC的二元分化选择方面与Notch信号通路为平行关系, 即Ttk69基因的缺失并不影响Notch信号的激活, 而当Notch信号中断时, Ttk69蛋白的表达水平也基本不受影响, 且Ttk69基因缺失鼠即使过度激活Notch通路, 也不会降低EEC的分化. 虽然其下游通路, 即由EEC谱系定向分化为EC的研究报道较少, 目前少量研究仍旧认为这主要取决于胚胎中的bHLH蛋白神经源素3(Neurogenin3, Ngn3)的过度表达. Ngn3下游转录因子如Arx, Foxa1/2, Isl1, Insm1, Neurod1, Pax4和Pax6等可调控EEC的谱系亚群分化. 而Ngn3^{-/-}敲除后动物缺乏有内分泌功能的EEC^[7], 其中对十二指肠和结肠分泌Ghrelin细胞系和5-HT的EC细胞系影响最大. 同样Nkx2.2^{-/-}后在小鼠胚胎水平上抑制Ngn3⁺祖细胞向EC分化. 有研究表明^[8], Nkx2.2下游转录因子Lmx1a与EC的分化和功能具有密切联系, 这是由于Lmx1a缺陷小鼠体内TPH1蛋白的表达下降, 十二指肠和结肠5-HT的分泌减少.

EC具有嗜铬反应的特性^[9,10], 除被重铬酸钾染成棕黄色鉴别, 亦可通过其他多种方法鉴定^[11-14]EC在肠道中分布广泛, 在胃到直肠中均可以检测出来. 然而, EC在胃肠道不同位置甚至同一位置的不同区域的形态、受体以及相关转运体SERT均具有显著差异, 同时不同种属之间相比较, 各种不同特性EC比例也有显著性差别^[11]. 十二指肠EC可以高表达TH-1, GLUT2(十二指肠含量富集后可高达结肠EC的400倍)、GLUT5和游离脂肪酸受体1、3(Free fatty acid receptor, FFAR1和FFAR3); 结肠EC则可以高表达GLUT1、FFAR2和FFAR4(结肠含量富集后可达十二指肠EC的4倍)^[12,13], 可见EC的分布与胃肠道相关代谢功能息息相关^[14]. 5-HT与缩胆囊素

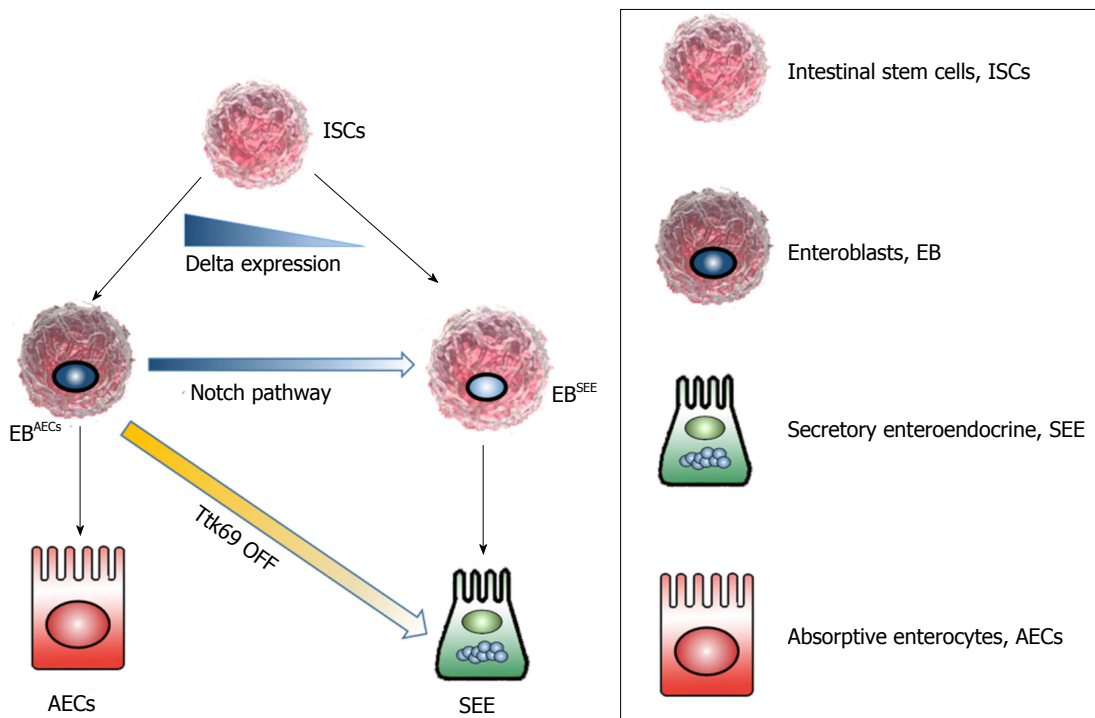


图1 胃肠干细胞分化途径示意图^[5].

(cholecystokinin, CCK)的共区域化(colocalization)亦使得EC在十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠中的重叠区域从结肠(15%)到盲肠(50%)呈现逐步上升的趋势, 而此趋势在结肠中断(结肠内无共区域化的重叠区域)^[15]; 在肛管内EC也可以与分泌PYY和GLP-1的EEC共表达^[16]. 同时, 不同种属之间EC的分布状态及其含量也不相同. 小鼠十二指肠内高达90%的内分泌细胞均为EC^[17]; 在牛、猫和豚鼠中, EC主要存在于十二指肠和空肠; 而猪体内几乎不存在EC^[18].

2 5-HT发挥功能与介导蛋白

超过95%的5-HT由胃肠道中EC分泌产生, 5-HT的合成速率、释放量、释放速率、酶分解速率、细胞外扩散速率和再摄取速率可以由不同功能的蛋白质控制并实现相关调控^[19], 其中最重要的介导蛋白为其合成相关限速酶, 具有多样性的受体, 迄今共发现14种5-HT受体亚型, 分为7个亚科, 而根据受体信号激活级联反应的细胞传导方式分为两类: 配体门控离子通道(ligand gated ion channel, LGIC)型和G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)型, 其中通过LGIC进行第二信使激活的受体仅有一种(5-HT₃ receptor)^[20], 多富集在中枢和周围神经系统, 可以参与炎症反应^[21]. 而其余均属于具有7个跨膜区段, 3个胞浆环和3个细胞外环的GPCR型^[22], 主要包括: 5-HT₁(5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F})、5-HT₂(5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C})、5-HT₄、5-HT₅(5-HT_{5A}、5-HT_{5B})、5-HT₆、5-HT₇. 多

富集在其他分泌型EEC如GC以及感觉神经元上. 除以上哺乳动物常见5-HT₁外, 还在马醉木属菜粉蝶的幼虫中发现新型无脊椎特异性受体Pr5-HT₈(在蜜蜂和蚊子等昆虫的cDNA中同时存在)^[23]. 不同的5-HT受体调节不同的机体功能, 由于其受体的多样性, 提示其作用具有复杂性. 而5-HT需要通过EC膜以及感觉神经元上的SERT介导细胞对5-HT的再摄取, 即从EC细胞周围以及突触间隙中去除5-HT, 使其重新进入突触小体回收、利用或者灭活, 以达到终止5-HT作用, 使突触前神经元再次使用的功能^[24]. SERT是由SLC6A4基因^[25]编码的蛋白质, SERT属于单胺转运蛋白(MATs), 通常以单体状态存在并发挥转运5-HT的功能, 然而最新研究表明^[26], 在体外hSERT膜微环境中运用粗粒分子动力学研究方法, 通过测定基于自组装模型中二聚体的轨迹重构的平均力势(PMF)发现SERT的二聚体状态对其跨膜运输的功能具有特殊作用. 这个研究成果提示, 机体为提高5-HT通过EC膜的转运效率, 可以运用整合蛋白的低聚作用这一动态过程机制^[27], 通过分子动力学模拟人类SERT(hSERT)二聚体, 发现在hSERT二聚体界面对称、涉及跨膜螺旋12(TM12)并存在类似于细菌同系物LeuT的晶体结构的情况下是最稳定的. 这一发现为神经递质再摄取相关的疾病提供了治疗的方向.

3 EC功能

胃肠道通过肠神经系统自主、协调地完成蠕动、分泌反射. 肠嗜铬细胞释放5-HT, 激活黏膜下传入神经纤维,

通过肠神经系统调节局部的兴奋和抑制。同时, 神经-体液-免疫调节系统发挥维持内环境稳态, 并发挥EC功能的作用。

3.1 5-HT的分泌多途径调控 5-HT的分泌有两条不同的通路, 即 Ca^{2+} 依赖型和 Ca^{2+} 非依赖型。 Ca^{2+} 依赖型的胞外分泌依赖于电压门控钙通道的激活。有研究表明^[28], L-型钙通道(L-type calcium channel, LTCC)的选择性拮抗剂Amlodipine和Nifedipine能够有效抑制5-HT的分泌, 说明 Ca^{2+} 依赖型分泌途径的存在。然而, 阻断 Ca^{2+} 依赖型通路后, EC的5-HT分泌功能也并没有完全消失, 提示还有可能有另外的途径存在。研究表明^[29]由Scn3a编码的钠通道NaV1.3可以通过 Ca^{2+} 非依赖型通路影响EC的兴奋性和5-HT的释放。在Tph1-CFP小鼠转基因模型, 即TPH阳性且表达CFP的小鼠小肠原代培养中发现, 通过膜片钳技术检测到EC有自发性锋电位爆发, 且伴随5-HT的释放, 即细胞去极化能够促进结肠EC大量释放5-HT。人和小鼠结肠和小肠EC均表达电压门控钠通道, 给NaV1.3 ICA-121431(NaV1.3通道抑制剂)后5-HT的分泌减少; 但是使用NaV1.3通道激动剂BDS-1后5-HT分泌增加, 证明了 Ca^{2+} 非依赖型通路的存在。综上所述, 人体内同时存在这两种5-HT的分泌途径。在EC发挥其分泌功能时, 由于细胞、组织、器官的特异性可能有所不同, 这两条通路所占的比例不同, 因此印证了EC纷繁复杂功能的特殊性。在今后精准医疗的临床应用中, 由于EC分泌作用、机制的复杂性, 个体用药疗效可能会千差万别。

当然, 也有研究发现还有其他途径参与EC的分泌调节, 即5-HT的分泌也与多种因素的内环境稳态调控有关。由于5-HT受体亚型多, 起作用复杂, 且相互之间甚至出现拮抗(主要为5-HT₄受体)的现象, 由此引起了广大科学家的关注, 同时也是引起了临床医生用药治疗方面的高度重视。5-HT分泌受多机制所控制^[30], 5-HT与5-HT₃结合促进释放, 而5-HT₄抑制释放, 如药物5-HT₄R激动剂替加色罗^[31,32]和莫沙必利^[33]抑制胃肠道分泌; 5-HT₄R还可以通过胆碱能神经释放乙酰胆碱促进5-HT释放。因此, 5-HT的调节作用是双向的, 体现了受体亚型之间调控的复杂性。

3.2 EC作为肠道中化学感受器 目前EC在肠道中的不可或缺的“第二感受器”的作用引起了广泛关注。肠内分泌细胞存在一套特殊的细胞质系统, 即“肠道感受器”, 能够使神经-上皮组织与神经系统建立直接突触联系。EECs可以直接与神经支配的神经细胞进行信息交换, 从而启动相应的功能性反应^[34]。为证实这种直接联系的存在, 在Cck-GFP, Pyy-GFP和Pyy-Cre小鼠的体内实验中, 将单向突触狂犬病毒注入小鼠的结肠内腔,

实验结果发现这种嗜神经病毒通过感染肠内分泌细胞, 从而感染黏膜神经, 进而传递到小鼠的肠道、中枢神经系统, 构成神经-肠上皮回路^[35,36]。EC是EEC感觉细胞中的重要组成部分, EC是一种感觉细胞, 它能够偶联营养物质、肠神经系统和肠道菌群^[37]。最新研究通过利用组织化培养EC, 显示其与神经感觉有直接联系^[38]。该项研究揭示了位于肠道上皮的EC可以作为直接感知来自体内和体外多种刺激的化学感受器, 并且可以与传入神经元建立突触连接从而进行信息传递, 从而实现对环境、代谢和稳态信息的检测和转导。同时肠道微代谢产物可调节5-HT生物合成的^[39], 并与某些病理生理状态有关^[40]。以上这些结果表明EC细胞确实可以作为有害化学刺激或其他影响胃肠道的损伤的前哨细胞。然而, 目前对EC能够发挥传感器的功能有报道, 但它们对有些营养物质反应灵敏性的不同, 以及在胃肠道不同部位的变化情况的具体机制仍然不清, 且有关于对于其发挥功能的相关机制也有待于科研工作者揭开这一重要“第二感受器”神秘的面纱, 为今后与之相关的疾病提供理论基础。

3.3 EC参与肠道免疫 目前肠道免疫与疾病的相关性研究已经成为医学热点。而5-HT更是引起了关注。有研究报道^[41], 许多淋巴细胞上有5-HT受体的存在, 提示5-HT的分泌及其调节与肠道免疫功能息息相关。5-HT可增强树突状细胞介导的T淋巴细胞活化^[42,43]使其发挥增强免疫作用; 同时, 5-HT还可以提高巨噬细胞(macrophage, MM)的吞噬作用来提高肠道免疫功能等^[44]。更有趣的是, ENS与ECs之间神经-免疫的相互作用可体现在胆碱能抗炎通路中类似神经模式影响胃肠道内5-HT的水平, 说明胃肠道内复杂的神经免疫相互作用^[45]。

在肠道的炎症中, 急性炎症和慢性炎症对于5-HT水平与ECs数量的影响表现出不同的特点, 引起了科研工作者的广泛关注。在UC患者中, 黏膜中EC减少, 5-HT含量减少, 但是每个EC分泌5-HT的功能并没有降低, 反而有所代偿性增加; 在活动性腹腔疾病的患者黏膜活检中发现EC细胞数和5-HT含量均有所升高; 在憩室炎患者中, 5-HT含量、EC数均未检出明显变化。在这些不同的炎症性疾病中, EC分泌和再摄取对5-HT浓度的信号通路上游端变化各不相同, 上述所有情况均与上皮SERT表达水平降低有关。但是, 尚未在炎症性疾病的儿童患者样本中检测到SERT的下降^[46]。然而, 与人类疾病相反的是在许多动物肠道炎症模型中^[47-49], 包括豚鼠的TNBS结肠炎和回肠炎、小鼠的TNBS结肠炎、DSS结肠炎、柠檬酸杆菌肠炎和旋毛虫肠炎, 5-HT水平和ECs都有所增加, 5-HT的释放水平也相应增加。同时, 其上皮SERT的表达减少。虽然炎症反应的免疫调节与EC的

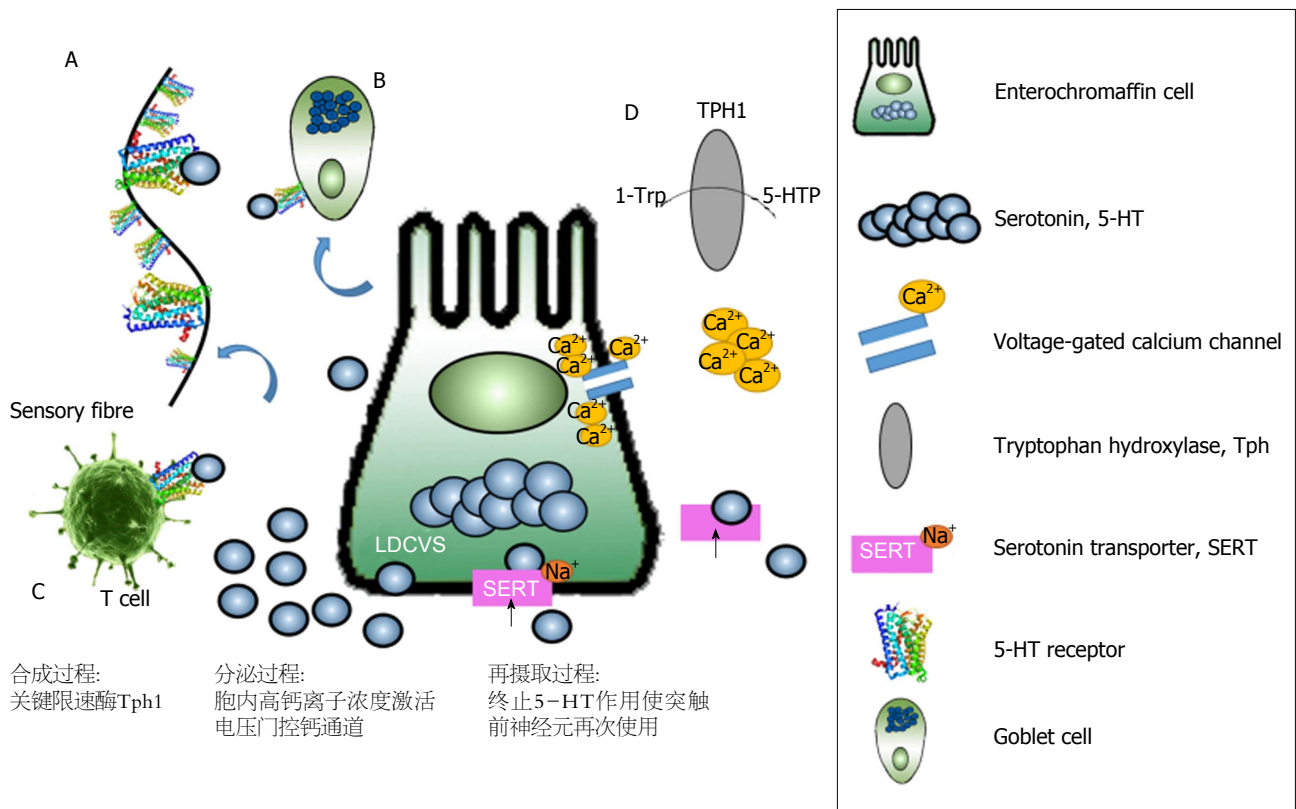


图2 肠嗜铬细胞功能示意图^[45]。A: 肠嗜铬细胞(Enterochromaffin cell, EC)分泌5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)激活感觉神经元, 即EC的肠道化学感受器功能; B: EC分泌5-HT激活其他肠内分泌细胞(如杯状细胞); C: EC分泌5-HT调节树突状细胞介导的T细胞, 参与免疫调节; D: 5-HT在EC的合成、分泌和再摄取过程。

5-HT信号通路机理尚不清楚, 但是人类疾病与动物模型的5-HT水平及EC数量上升下降趋势的不同可能与相应疾病的持续时间有关, 前者慢性疾病居多, 后者模型的建立则是人为诱导的急性炎症为主^[46]。这可能提示我们, 在不同的炎症阶段, 可启动不同的机体神经-体液调节的自我保护机制。

4 EC与肠道疾病

由于ECs在消化道具有重要的功能, EC功能失调, 例如5-HT信号系统异常可导致胃肠道动力及分泌功能异常、内脏高敏感性, 这些因素与功能性便秘、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、功能性腹泻及功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)等胃肠道功能性疾病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)的发生密切相关。相关临床研究^[50]也发现功能性胃肠病患者的心理和精神状态异常远高于一般患者。内脏高敏感和中枢感觉异常是IBS等FBD可能的潜在发病机制, 通过对SERT基因多态性的研究, 有可能揭示这些现象之间的内在联系并进一步阐明某些FBD的发病机制。目前临床普遍认为肠道功能紊乱与EC数量及其分布的改变互为因果, 然而对于孰为起始因素, 孰为后续改变看法不一。

4.1 EC与肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel

syndrome, IBS)是一种与慢性肠道不适和腹痛相关的疾病, 与胃肠道蠕动和分泌相关, 严重的IBS通常表现为慢性便秘或慢性腹泻。研究表明^[51], IBS患者常表现有5-HT浓度的异常和EC数量的异常。腹泻型IBS(diarrhea-predominant IBS, IBS-D)患者体内5-HT水平升高, 反之在便秘型IBS(constipation-predominant IBS, IBS-C)患者体内5-HT水平降低。IBS患者的SERT表达水平和活性均表现为降低, TPH在基因层面的改变可以影响IBS患者体内5-HT水平, 进而调控其体内的排便习惯、炎症反应程度等。

虽然上述改变已成为经典治疗IBS的靶点的理论依据, 然而令人惊奇的是, 最新研究表明^[52], TPH1基因表达的遗传变异如TPH1近端启动子变异体-347C/A; rs7130929可通过改变胃肠道中5-HT生物利用度而影响IBS患者的排便习惯倾向。通过测定凝胶电泳迁移率判断-347C/A等位基因判断上游通路DNA核因子的结合, 发现早期生长响应因子1(EGR-1)可与高亲和力的位点如单核苷酸多态性(SNP)-347C/A的小A等位基因结合。结果提示, TPH1启动子SNP-347 C/A与EGR-1的特殊亲和力与IBS患者排便习惯倾向以及结肠TPH1表达水平调控肠道5-HT信号通路相关。在化学诱导的实验性结肠炎模型中, 缺乏TPH1的肠道炎症的严重程度均有所

降低。在小鼠肠道炎症模型中使用TPH抑制剂Telotristat etiprate(LX1032/LX1606)阻断由于5-HT合成引起肠道炎症IBS。更有研究发现LX1606显著降低肠道5-HT水平, 延缓DSS诱导的急性和慢性结肠炎的发病及其严重程度^[53]。而经典治疗IBS的药物疗效可能出现反复发作为副作用。目前最新研究有望成为治疗IBS的新模式, 新靶点的开发应用为临床新疗法的建立和提出打开了曙光。

4.2 EC与乳糜泻 乳糜泻(celiac disease, CD)是一种长期的自身免疫性疾病, 可诱发小肠的炎症反应, 导致小肠内绒毛缩短进而影响营养素的吸收, 故而CD患者常伴有贫血。CD是一种临床常见疾病, 给患者带来了长期慢性的痛苦, 尚无有效的治疗方法。目前有研究表明^[54], 尽管CD会造成绒毛萎缩, 而ECs数量却达到正常值的两倍及以上, 血浆5-HT水平的变化与消化不良症状显著相关, 且可能与类癌综合征和顺铂诱导的呕吐水平相当。顽固性CD患者的十二指肠样本中TPH1基因表达量显著增加, 这为新药开发及治疗提供了新的思路, 值得科研及医务工作者关注。

当然, 除了替加色罗和莫沙必利等可以治疗IBS-C的药物外, 新一代高选择性5HT₄受体激动剂普鲁卡必利和雷莫司琼被证实对于IBS治疗更具有特异性; 最新研究^[55,56]发现5-HT受体药物也可以用于靶点治疗肺动脉高压(PAH)等呼吸系统疾病; 亦对消化系统肿瘤的靶向免疫疗法有所展望。

5 结论

ECs不是一种简单的内分泌细胞, 其分泌的5-HT是肠道中重要的单胺类物质。5-HT的合成、分泌以及再摄取过程(图2)与胃肠道的功能息息相关。当5-HT与其他EEC以及感觉神经元上的5-HT受体结合并激活其下游调控功能, 同时EC的免疫调节功能可以与相关炎症反应疾病的组织形态学改变相互印证。如果其数量、结构以及分泌功能呈现病理性改变, 则胃肠道的整体内环境稳态平衡会被打破。由此可见, EC是实现肠-脑轴相关结构和功能的重要“调控者”, 是形成相关反应回路的感受器以及效应器。然而, EC分泌的5-HT具体的下游调控通路, 以及SERT再摄取对于后遗效应功能的改变等更多细节问题还有待进一步发现、研究和探讨。

6 参考文献

- 1 Erspamer V, Asero B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* 1952; 169: 800-801 [PMID: 14941051]
- 2 Heitz P, Polak JM, Kasper M, Timson CM, Pearse AG. Immunoelectron cytochemical localization of motilin and substance P in rabbit bile duct enterochromaffin (EC) cells.

- Histochemistry* 1977; 50: 319-325 [PMID: 319087]
- 3 de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 3-17 [PMID: 26971840 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.004]
- 4 Thompson M, Fleming KA, Evans DJ, Fundele R, Surani MA, Wright NA. Gastric endocrine cells share a clonal origin with other gut cell lineages. *Development* 1990; 110: 477-481 [PMID: 2133551]
- 5 Wang C, Xi R. Keeping intestinal stem cell differentiation on the Tramtrack. *Fly (Austin)* 2015; 9: 110-114 [PMID: 26655207 DOI: 10.1080/19336934.2015.1119947]
- 6 Wang C, Guo X, Dou K, Chen H, Xi R. Ttk69 acts as a master repressor of enteroendocrine cell specification in Drosophila intestinal stem cell lineages. *Development* 2015; 142: 3321-3331 [PMID: 26293304 DOI: 10.1242/dev.123208]
- 7 Jenny M, Uhl C, Roche C, Duluc I, Guillermin V, Guillemot F, Jensen J, Kedinger M, Gradwohl G. Neurogenin3 is differentially required for endocrine cell fate specification in the intestinal and gastric epithelium. *EMBO J* 2002; 21: 6338-6347 [PMID: 12456641]
- 8 Gross S, Garofalo DC, Balderes DA, Mastracci TL, Dias JM, Perlmann T, Ericson J, Sussel L. The novel enterochromaffin marker Lmx1a regulates serotonin biosynthesis in enteroendocrine cell lineages downstream of Nkx2.2. *Development* 2016; 143: 2616-2628 [PMID: 27287799 DOI: 10.1242/dev.130682]
- 9 Carmichael SW. The adrenal chromaffin vesicle: an historical perspective. *J Auton Nerv Syst* 1983; 7: 7-12 [PMID: 6341438]
- 10 Bausch B, Tischler AS, Schmid KW, Leijon H, Eng C, Neumann HPH. Max Schottelius: Pioneer in Pheochromocytoma. *J Endocr Soc* 2017; 1: 957-964 [PMID: 29264546 DOI: 10.1210/js.2017-00208]
- 11 Diwakarla S, Fothergill LJ, Fakhry J, Callaghan B, Furness JB. Heterogeneity of enterochromaffin cells within the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 28485065 DOI: 10.1111/nmo.13101]
- 12 Martin AM, Lumsden AL, Young RL, Jessup CF, Spencer NJ, Keating DJ. Regional differences in nutrient-induced secretion of gut serotonin. *Physiol Rep* 2017; 5 [PMID: 28320893 DOI: 10.14814/phy2.13199]
- 13 Martin AM, Lumsden AL, Young RL, Jessup CF, Spencer NJ, Keating DJ. The nutrient-sensing repertoires of mouse enterochromaffin cells differ between duodenum and colon. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 28251760 DOI: 10.1111/nmo.13046]
- 14 Philipsen A, Jørgensen ME, Vistisen D, Sandbaek A, Almdal TP, Christiansen JS, Lauritzen T, Witte DR. Associations between ultrasound measures of abdominal fat distribution and indices of glucose metabolism in a population at high risk of type 2 diabetes: the ADDITION-PRO study. *PLoS One* 2015; 10: e0123062 [PMID: 25849815 DOI: 10.1371/journal.pone.0123062]
- 15 Fakhry J, Wang J, Martins P, Fothergill LJ, Hunne B, Prieur P, Shulkes A, Rehfeld JF, Callaghan B, Furness JB. Distribution and characterisation of CCK containing enteroendocrine cells of the mouse small and large intestine. *Cell Tissue Res* 2017; 369: 245-253 [PMID: 28413860 DOI: 10.1007/s00441-017-2612-1]
- 16 Martins P, Fakhry J, de Oliveira EC, Hunne B, Fothergill LJ, Ringuet M, Reis DD, Rehfeld JF, Callaghan B, Furness JB. Analysis of enteroendocrine cell populations in the human colon. *Cell Tissue Res* 2017; 367: 161-168 [PMID: 27844204 DOI: 10.1007/s00441-016-2530-7]
- 17 Roth KA, Gordon JL. Spatial differentiation of the intestinal epithelium: analysis of enteroendocrine cells containing immunoreactive serotonin, secretin, and substance P in

- normal and transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6408-6412 [PMID: 1696730]
- 18 Cetin Y. Secretin-cells of the mammalian intestine contain serotonin. *Histochemistry* 1990; 93: 601-606 [PMID: 2329057]
- 19 Daws LC, Gould GG. Ontogeny and regulation of the serotonin transporter: providing insights into human disorders. *Pharmacol Ther* 2011; 131: 61-79 [PMID: 21447358 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.013]
- 20 Ito C, Isobe Y, Tsuchida K, Higuchi S. 5-Hydroxytryptamine₃ receptor and regulation of gastric emptying in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1996; 331: 203-218 [PMID: 8937630]
- 21 Kato S. Role of serotonin 5-HT receptors in intestinal inflammation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1406-1409 [PMID: 23995650]
- 22 Borroto-Escuela DO, Carlsson J, Ambrogini P, Narváez M, Wydra K, Tarakanov AO, Li X, Millón C, Ferraro L, Cuppini R, Tanganelli S, Liu F, Filip M, Diaz-Cabiale Z, Fuxe K. Understanding the Role of GPCR Heteroreceptor Complexes in Modulating the Brain Networks in Health and Disease. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 37 [PMID: 28270751 DOI: 10.3389/fncel.2017.00037]
- 23 Qi YX, Xia RY, Wu YS, Stanley D, Huang J, Ye GY. Larvae of the small white butterfly, *Pieris rapae*, express a novel serotonin receptor. *J Neurochem* 2014; 131: 767-777 [PMID: 25187179 DOI: 10.1111/jnc.12940]
- 24 Worrall DM, Williams DC. Sodium ion-dependent transporters for neurotransmitters: a review of recent developments. *Biochem J* 1994; 29 (Pt 3): 425-436 [PMID: 7906513]
- 25 Okaty BW, Freret ME, Rood BD, Brust RD, Hennessy ML, deBairos D, Kim JC, Cook MN, Dymecki SM. Multi-Scale Molecular Deconstruction of the Serotonin Neuron System. *Neuron* 2015; 88: 774-791 [PMID: 26549332 DOI: 10.1016/j.neuron.2015.10.007]
- 26 Periole X, Zeppelin T, Schiøtt B. Dimer Interface of the Human Serotonin Transporter and Effect of the Membrane Composition. *Sci Rep* 2018; 8: 5080 [PMID: 29572541 DOI: 10.1038/s41598-018-22912-7]
- 27 Collingridge GL, Isaac JT, Wang YT. Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 952-962 [PMID: 15550950 DOI: 10.1038/nrn1556]
- 28 Hutchinson TE, Zhong W, Chebolu S, Wilson SM, Darmani NA. L-type calcium channels contribute to 5-HT₃-receptor-evoked CaMKII α and ERK activation and induction of emesis in the least shrew (*Cryptotis parva*). *Eur J Pharmacol* 2015; 755: 110-118 [PMID: 25748600 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.02.042]
- 29 Strege PR, Knutson K, Eggers SJ, Li JH, Wang F, Linden D, Szurszewski JH, Milescu L, Leiter AB, Farrugia G, Beyder A. Sodium channel NaV 1.3 is important for enterochromaffin cell excitability and serotonin release. *Sci Rep* 2017; 7: 15650 [PMID: 29142310 DOI: 10.1038/s41598-017-15834-3]
- 30 Hagen H, Manahan-Vaughan D. The serotonergic 5-HT₄ receptor: A unique modulator of hippocampal synaptic information processing and cognition. *Neurobiol Learn Mem* 2017; 138: 145-153 [PMID: 27317942 DOI: 10.1016/j.nlm.2016.06.014]
- 31 Lyubashina OA, Busygina II, Panteleev SS, Nozdachev AD. The 5HT₄ receptor agonist prucalopride suppresses abdominal nociception. *Dokl Biol Sci* 2015; 461: 76-79 [PMID: 25937326 DOI: 10.1134/S001249661502009X]
- 32 Mine Y, Itakura T, Oku S, Asada R, Shimizu I. DSP-6952, a novel 5-HT₄ receptor partial agonist, inhibits visceral hypersensitivity and ameliorates gastrointestinal dysfunction in experimental animals. *Eur J Pharmacol* 2018; 826: 123-132 [PMID: 29428470 DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.02.005]
- 33 Li DY, Dai YK, Zhang YZ, Huang MX, Li RL, Ou-Yang J, Chen WJ, Hu L. Systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2017; 12: e0189491 [PMID: 29253850 DOI: 10.1371/journal.pone.0189491]
- 34 Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 620-630 [PMID: 26691223 DOI: 10.1111/nmo.12754]
- 35 Shimko MJ, Zacccone EJ, Thompson JA, Schwegler-Berry D, Kashon ML, Fedan JS. Nerve growth factor reduces amiloride-sensitive Na⁺ transport in human airway epithelial cells. *Physiol Rep* 2014; 2 [PMID: 25347857 DOI: 10.14814/phy2.12073]
- 36 Bohórquez DV, Shahid RA, Erdmann A, Kreger AM, Wang Y, Calakos N, Wang F, Liddle RA. Neuroepithelial circuit formed by innervation of sensory enteroendocrine cells. *J Clin Invest* 2015; 125: 782-786 [PMID: 25555217 DOI: 10.1172/JCI78361]
- 37 Martin AM, Young RL, Leong L, Rogers GB, Spencer NJ, Jessup CF, Keating DJ. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. *Endocrinology* 2017; 158: 1049-1063 [PMID: 28323941 DOI: 10.1210/en.2016-1839]
- 38 Bellono NW, Bayrer JR, Leitch DB, Castro J, Zhang C, O'Donnell TA, Brierley SM, Ingraham HA, Julius D. Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell* 2017; 170: 185-198.e16 [PMID: 28648659 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.034]
- 39 Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-276 [PMID: 25860609 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047]
- 40 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 2016; 165: 1332-1345 [PMID: 27259147 DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041]
- 41 Steful J, Jernej B, Cicin-Sain L, Rinner I, Schauenstein K. mRNA expression of serotonin receptors in cells of the immune tissues of the rat. *Brain Behav Immun* 2000; 14: 219-224 [PMID: 10970681 DOI: 10.1006/brbi.1999.0579]
- 42 O'Connell PJ, Wang X, Leon-Ponte M, Griffiths C, Pingle SC, Ahern GP. A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood* 2006; 107: 1010-1017 [PMID: 16223770 DOI: 10.1182/blood-2005-07-2903]
- 43 León-Ponte M, Ahern GP, O'Connell PJ. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT₇ receptor. *Blood* 2007; 109: 3139-3146 [PMID: 17158224 DOI: 10.1182/blood-2006-10-052787]
- 44 Csaba G, Kapa E, Cserhalmi M. Hormone receptor studies on frog macrophage cells by means of histamine, serotonin and indoleacetic acid. *Endokrinologie* 1975; 65: 219-223 [PMID: 179801]
- 45 Yoo BB, Mazmanian SK. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. *Immunity* 2017; 46: 910-926 [PMID: 28636959 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.05.011]
- 46 Faure C, Patey N, Gauthier C, Brooks EM, Mawe GM. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 249-258 [PMID: 20303355 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.032]
- 47 Linden DR, Foley KF, McQuoid C, Simpson J, Sharkey KA, Mawe GM. Serotonin transporter function and expression are reduced in mice with TNBS-induced colitis. *Neurogastroenterol*

- Motil 2005; 17: 565-574 [PMID: 16078946 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00673.x]
- 48 O'Hara JR, Lomax AE, Mawe GM, Sharkey KA. Ileitis alters neuronal and enteroendocrine signalling in guinea pig distal colon. *Gut* 2007; 56: 186-194 [PMID: 16931576 DOI: 10.1136/gut.2006.102780]
 - 49 Bertrand PP, Barajas-Espinosa A, Neshat S, Bertrand RL, Lomax AE. Analysis of real-time serotonin (5-HT) availability during experimental colitis in mouse. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G446-G455 [PMID: 20019165 DOI: 10.1152/ajpgi.00318.2009]
 - 50 El-Gabalawy R, Mackenzie CS, Sareen J. Mental health service use among older Canadians with anxiety and comorbid physical conditions. *Aging Ment Health* 2016; 20: 627-636 [PMID: 25897560 DOI: 10.1080/13607863.2015.1033678]
 - 51 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 473-486 [PMID: 23797870 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105]
 - 52 Grasberger H, Chang L, Shih W, Presson AP, Sayuk GS, Newberry RD, Karagiannides I, Pothoulakis C, Mayer E, Merchant JL. Identification of a functional TPH1 polymorphism associated with irritable bowel syndrome bowel habit subtypes. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1766-1774 [PMID: 24060757 DOI: 10.1038/ajg.2013.304]
 - 53 Kim JJ, Wang H, Terc JD, Zambrowicz B, Yang QM, Khan WI. Blocking peripheral serotonin synthesis by telotristat etiprate (LX1032/LX1606) reduces severity of both chemical- and infection-induced intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G455-G465 [PMID: 26206858 DOI: 10.1152/ajpgi.00299.2014]
 - 54 Di Sabatino A, Giuffrida P, Vanoli A, Luinetti O, Manca R, Biancheri P, Bergamaschi G, Alvisi C, Pasini A, Salvatore C, Biagi F, Solcia E, Corazza GR. Increase in neuroendocrine cells in the duodenal mucosa of patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 258-269 [PMID: 24394748 DOI: 10.1038/ajg.2013.426]
 - 55 Kłoz M, Baranowska-Kuczeko M, Pędzńska-Betiuk A, Jackowski K, Kozłowska H. Serotonin hypothesis and pulmonary artery hypertension. *Postępy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 738-748 [PMID: 24934532]
 - 56 MacLean MMR. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018759125 [PMID: 29468941 DOI: 10.1177/2045894018759125]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

