

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 12 月 8 日 第 27 卷 第 23 期 (Volume 27 Number 23)



23 / 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.



目次

2019年12月8日 第27卷 第23期 (总第643期)

述评

1407 肝细胞癌切除术后复发的原因与防治策略

秦建民

基础研究

1419 miR-10a-5p敲低通过靶向THBS2抑制胃癌细胞的生长和转移

任玲玲, 王立明, 朱雅碧

1427 miR-637靶向ERBB3对胃癌细胞迁移、侵袭及凋亡的影响及分子机制研究

何孝明, 王金鑫, 杨剑

文献综述

1436 粪便钙卫蛋白在结直肠癌中的研究进展

陈宗冉, 刘刚

1441 肠碱性磷酸酶在肠黏膜屏障中的作用

万军, 田忠, 姚柏宇, 刘翀, 何静妮, 殷鑫, 史旻

1446 肠道菌群和免疫系统的发育相关性进展

王菲菲, 杨泽俊, 朱敏佳, 狄治杉, 尚宏伟, 徐敬东

研究快报

1454 老年胃食管反流患者睡眠质量与心理状态和生活质量的相关性分析

童丽琴

病例报告

1460 门静脉-肠系膜上静脉广泛栓塞1例并文献复习

霍晓霞, 牛巍巍, 赵亦雯, 张晓岚

消 息

- 1426 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1435 《世界华人消化杂志》正文要求
1459 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1464 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

王凯峰, 男, 医学博士, 副主任医师, 兼职副教授, 硕士生导师. 上海交通大学医学院附属仁济医院宁波医院肿瘤科执行主任. 中国抗癌协会青年理事, 中国抗癌协会中西医整合肿瘤专委会秘书长, 浙江省数理医学学会副秘书长、理事, 数理医学平台主任委员. 先后负责科研项目10项. 作为通讯及第一作者SCI及核心论文23篇, 参与专著编写1部. 专利1项. 擅长恶性肿瘤的姑息治疗、微创治疗、特别是在中晚期消化道肿瘤方面有深入研究及诊治经验, 对癌症疼痛、肿瘤营养支持等方面也有较高造诣.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 李香; 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 2019-12-08

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 23 Dec 8, 2019

EDITORIAL

1407 Postoperative recurrent factors and therapeutic and preventive strategies for hepatocellular carcinoma

Qin JM

BASIC RESEARCH

1419 Knockdown of miR-10a-5p inhibits gastric cancer cell growth and metastasis by targeting THBS2

Ren LL, Wang LM, Zhu YB

1427 MiR-637 inhibits cell migration and invasion and promotes apoptosis in gastric cancer cells by targeting ERBB3

He XM, Wang JX, Yang J

REVIEW

1436 Fecal calprotectin and colorectal cancer

Chen ZR, Liu G.

1441 Role of intestinal alkaline phosphatase in intestinal mucosal barrier

Wan J, Tian Z, Yao BY, Liu C, He JN, Yin X, Shi Y.

1446 Correlation between intestinal flora and gut immune system development

Wang FF, Yang ZJ, Zhu MJ, Di ZS, Shang HW, Xu JD

RAPID COMMUNICATION

1454 Correlation of sleep quality with mental state and quality of life in elderly patients with gastroesophageal reflux

Tong LQ

CASE REPORT

1460 Portal vein thrombosis with superior mesenteric venous thrombosis: A case report and review of the literature

Huo XX, Niu WW, Zhao YW, Zhang XL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 23 Dec 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wang Kai-Feng, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Renji Hospital (Ningbo campus), Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No. 1155 Binhaier Road, Ningbo 310000, Zhejiang Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 8, 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.

肠碱性磷酸酶在肠黏膜屏障中的作用

万军, 田忠, 姚柏宇, 刘翀, 何静妮, 殷鑫, 史旻

万军, 田忠, 姚柏宇, 刘翀, 何静妮, 殷鑫, 史旻, 中国医科大学附属盛京医院第十普通外科 辽宁省沈阳市 110000

万军, 研究方向为胃肠肝胆.

基金项目: 肠碱性磷酸酶在胆汁丢失引起的肠屏障受损中的作用研究, No. 20170541017.

作者贡献分布: 万军与田忠对此文所作贡献两均等; 此课题由田忠、万军、姚柏宇、刘翀、何静妮、殷鑫及史旻设计; 研究过程由万军、田忠、姚柏宇及刘翀操作完成; 本论文写作由万军与田忠完成.

通讯作者: 田忠, 教授, 主任医师, 110000, 辽宁省沈阳市铁西区滑翔路中国医科大学附属盛京医院滑翔院区, 中国医科大学附属盛京医院第十普通外科. tianz@sj-hospital.org
电话: 96615-31711

收稿日期: 2019-10-31

修回日期: 2019-11-15

接受日期: 2019-11-29

在线出版日期: 2019-12-08

Role of intestinal alkaline phosphatase in intestinal mucosal barrier

Jun Wan, Zhong Tian, Bai-Yu Yao, Chong Liu, Jing-Ni He, Xin Yin, Yang Shi

Jun Wan, Zhong Tian, Bai-Yu Yao, Chong Liu, Jing-Ni He, Xin Yin, Yang Shi, the Tenth Department of Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Supported by: Study on The Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Intestinal Barrier Damage Caused by Bile Loss, No. 20170541017.

Corresponding author: Zhong Tian, Professor, the Tenth Department of Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University (Huaxiang Section), Huaxiang Road, Tiexi District, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. tianz@sj-hospital.org

Received: 2019-10-31

Revised: 2019-11-15

Accepted: 2019-11-29

Published online: 2019-12-08

Abstract

Intestinal alkaline phosphatase (IAP) is an alkaline phosphatase that plays an important role in maintaining the stability of the bowel function and the intestinal mucosal barrier, including adjusting the duodenal pH, participating the development of the intestinal tract, regulating the absorption ability of intestinal epithelial cells, reducing the toxicity of lipopolysaccharide, preventing and reducing the intestinal inflammation, regulating intestinal flora, improving intestinal calcium absorption, etc. In this paper, we will review the role of IAP in intestinal mucosal barrier.

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

Key Words: Intestinal alkaline phosphatase; Intestinal mucosal barrier; Literature review

Wan J, Tian Z, Yao BY, Liu C, He JN, Yin X, Shi Y. Role of intestinal alkaline phosphatase in intestinal mucosal barrier. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(23): 1441-1445

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1441.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i23.1441>

摘要

肠碱性磷酸酶(intestinal alkaline phosphatase, IAP)是一种碱性磷酸酶,在维持肠黏膜屏障的稳定和肠道功能具有重要作用,其中包括调节十二指肠pH、反映肠道的发育情况及小肠上皮细胞的吸收能力,降低肠道脂多糖毒力、预防和减少肠道炎症、调节肠道菌群分布、抑制细菌位移、改善肠道钙吸收等功能.本文对近年来IAP在肠黏膜屏障中的作用研究进展做一综述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠碱性磷酸酶; 肠黏膜屏障; 综述文献

核心提要: 肠黏膜屏障是机体抵御外界病原侵袭和维持肠道稳态的重要屏障结构。肠碱性磷酸酶参与调节十二指肠pH、反映肠道的发育情况及小肠上皮细胞的吸收能力, 降低肠道脂多糖毒力、减低肠道炎症、调节肠道菌群分布、抑制细菌位移。

万军, 田忠, 姚柏宇, 刘翀, 何静妮, 殷鑫, 史畅. 肠碱性磷酸酶在肠黏膜屏障中的作用. 世界华人消化杂志 2019; 27(23): 1441-1445

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1441.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i23.1441>

0 引言

肠黏膜屏障是机体抵御外界病原侵袭和维持肠道稳态的重要屏障结构, 主要由机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障四个部分构成^[1]。其中肠黏膜上皮细胞间的紧密连接蛋白构成机械屏障; 肠黏膜上皮细胞分泌黏液, 胃肠道分泌消化液和肠道共生菌产生抑菌物质共同构成肠黏膜化学屏障; 肠道共生菌群及宿主肠道微环境相互作用, 互相影响构成了肠黏膜生物屏障; 肠道淋巴系统及其分泌的免疫活性物质抑制肠道炎症构成肠黏膜免疫屏障^[2,3]。完整的肠黏膜屏障是维持肠黏膜屏障功能的重要条件, 四个部分缺一不可, 任何一部分损伤都会破坏肠黏膜屏障稳定性, 威胁机体的生命健康。相关研究发现^[4]肠碱性磷酸酶(intestinal alkaline phosphatase, IAP)在维持肠黏膜完整和改善功能上发挥着一定的作用。

1 IAP

碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)是广泛分布于人体组织器官的单磷脂水解酶, 它本身是一种膜结合金属糖蛋白, 由两个亚单位组成, 作为同源二聚体酶, 包括四种同工酶, 主要分为组织非特异性AKP和组织特异性AKP, 前者主要在肝、肾和骨组织中表达, 后者包括IAP、胎盘碱性磷酸酶(placental alkaline phosphatase, PLAP)和生殖细胞碱性磷酸酶(germ cell alkaline phosphatase, GCAP)^[5]。IAP是一种能水解单磷酸酯的刷状缘蛋白, 存在于肠细胞刷状缘的顶端微绒毛中, 并分泌到肠腔和血液中, 是维持肠道稳态所必需的肠黏膜防御因子^[6-9]。IAP参与调节肠道脂类物质吸收, 在脂肪酸通过质膜进入肠上皮细胞过程中起到限速作用^[10,11], Zhou等^[12]研究发现IAP蛋白及mRNA的表达量与肥胖相关。

Narisawa等^[13]研究发现通过高脂肪饮食喂养小鼠,

对比IAP基因敲除的实验鼠与野生型小鼠, IAP基因敲除小鼠在高脂肪饮食条件下体重增加更多。以往研究发现IAP主要在十二指肠表达, 在碱性条件下发挥作用^[13], 该位置IAP的mRNA表达水平及酶的活性最高, 在空肠和回肠低表达^[14], 但IAP在胃中几乎不表达^[15]。肠道细菌在胃十二指肠缺乏但在空回肠菌量增多, 体现了IAP表达量与肠道细菌定植水平相反的特性^[16]。为进一步研究IAP对肠道微生物影响提供了思路。

有研究证实^[17], 通过比较喂养0-28 d的同窝不同生长天数的仔猪, 老龄仔猪相比新生仔猪肠道IAP表达量更多, 认为仔猪小肠中的IAP活性与动物生存时间具有相关性。同时也有研究^[18,19]观察到啮齿类动物哺乳期IAP表达水平最低, 随着动物成长到断奶年龄, IAP表达量增至成年正常水平。以上研究提示啮齿类动物IAP的表达及生物活性随饮食及年龄变化而改变。同时也有相关研究^[4]证明人体饥饿时可导致肠道IAP的表达及活性下降, 增加肠道炎症的易感性。总之IAP在改善肠道功能上发挥了作用。

2 IAP与肠道屏障

2.1 IAP维护肠黏膜机械屏障 肠道机械屏障作为肠黏膜屏障重要的一部分, 其肠上皮细胞间紧密连接蛋白发挥着重要的作用, 而IAP在维持细胞间紧密连接发挥作用。相关研究证实基因敲除小鼠与野生型小鼠相比, IAP基因缺失导致了紧密连接蛋白ZO-1、ZO-2和Occludin水平显著降低, 在细胞实验中通过刺激IAP过表达紧密连接蛋白ZO-1、ZO-2的mRNA水平增加了2倍, 证实了IAP通过调节紧密连接蛋白改善肠黏膜通透性进而维持肠黏膜屏障功能^[20]。Rentea等^[21]的研究也发现, 给予低剂量外生型牛IAP, 可以更好的降低肠黏膜的通透性, 保护肠道屏障完整。Hamarneh等^[22]首先通过研究IAP基因敲除小鼠和野生型小鼠, 结果发现基因敲除小鼠紧密连接蛋白表达量较野生型小鼠低, 证实肠道屏障受损与IAP表达缺失相关。再研究给予持续缺乏肠内营养48 h的饥饿模型小鼠肠道补充外源性IAP, 发现缺乏肠内营养喂养IAP表达也会降低, 进而造成屏障紧密连接蛋白缺乏, 补充外源性的IAP可逆转肠道屏障功能障碍和改善肠内喂养不足导致的紧密连接蛋白损害。从以上研究结果可以得出, IAP在维护肠黏膜机械屏障, 改善肠道通透性中确实发挥了作用, 但目前研究对IAP、黏膜屏障及紧密连接蛋白间的具体分子机制尚不明确, 还需同时要进一步研究。

2.2 IAP支持肠黏膜免疫屏障 肠道免疫屏障由获得免疫和固有免疫两部分构成, 免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)和抗菌肽及黏蛋白分别构成获得免疫和固有免

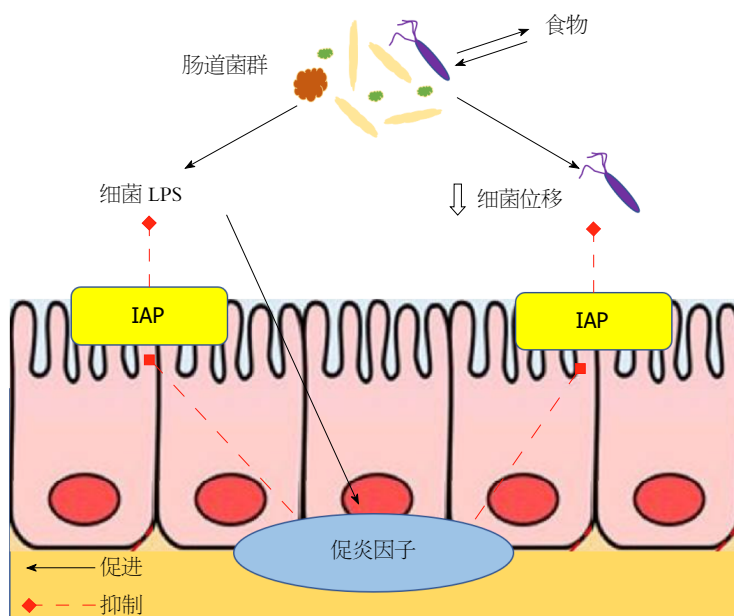


图1 刷状缘IAP对肠道菌群和LPS诱导的炎症的释放的作用机制. 炎症状态下, 促炎因子可抑制有保护性作用的IAP的含量和活性. IAP使细菌LPS脱磷, 从而使LPS解毒, 从而阻止下游免疫细胞的激活和炎症反应. IAP对多种细菌的生长和存活有抑制作用, 并能抑制细菌位移. IAP: 肠碱性磷酸酶; LPS: 脂多糖.

疫的重要效应分子和活性成分^[23]. Lassenius等^[24]研究证实患有1型糖尿病的患者表现出肠道炎症的迹象. 与对照组相比, 糖尿病患者的粪便钙防卫蛋白水平较高, 粪便IAP活性较低, 伴较低的丙酸盐和丁酸盐浓度. 此外, 1型糖尿病患者的粪便IgA含量和与氧化LDL结合的抗体水平降低. 在小鼠中, 口服IAP补充剂显著增加肠IgA水平. 人体肠道中存在大量的革兰阴性细菌, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 作为革兰阴性细菌细胞壁重要组成部分, 是引发肠道炎症反应的重要因素. Bates等^[25]和Bentala等^[26]的研究发现IAP可通过激活肠上皮细胞Toll样受体 (Toll-like receptors, TLR) 4基因表达, 识别革兰氏阴性细菌外膜中的LPS并诱导宿主进行免疫应答和损伤修复, 巨噬细胞募集 (级联诱导嗜中性粒细胞) 激活诱导核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和TLR3基因, 并通过 MyD88 依赖途径抑制炎症性细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6和IL-12的表达, 从而抵抗肠道感染. TLR4的大量激活可能进一步抑制了TNF- α 的表达, 抑制LPS诱导的炎症反应, 从而降低LPS的毒性. Hwang等^[27]研究发现也表明, IAP通过TLR4/NF- κ B介导途径维护肠黏膜屏障功能的正常.

2.3 IAP调节肠黏膜化学屏障 作为肠黏膜屏障中重要的一部分, 化学屏障受损也会增加肠道炎症的易感性. IAP主要在十二指肠中表达, 而空肠和回肠的AKP mRNA水平和酶活性显著降低. IAP的最适pH值>8, 其表达量及酶的活性最高^[28], 十二指肠长期暴露在胃液及食糜下,

十二指肠上皮细胞通过分泌 HCO_3^- 形成十二指肠黏膜pH梯度, 保护十二指肠黏膜^[29]. 而IAP在其调控上可能发挥了重要作用. Mizumori等^[30]研究发现, 当黏膜表面pH较低时, 降低了IAP所具有的ATP酶活性, 细胞外堆积的ATP刺激肠上皮细胞分泌 HCO_3^- , 结合肠道内的 H^+ 合成碳酸释放 CO_2 , 后者扩散入肠上皮细胞, 在碳酸酐酶的作用下重新合成 HCO_3^- 进入肠腔, 升高肠道pH, 同时IAP的ATP酶活性也随之升高. 上述实验结论提示IAP作为肠道pH调节的碱性传感器, 在调节肠黏膜化学屏障、在改善肠内酸碱环境维持肠道稳态, 维持肠黏膜屏障功能的关键作用.

2.4 IAP调节肠黏膜生物屏障 肠黏膜生物屏障的完整对维持肠道共生菌稳态及抑制肠道炎症具有重要的作用. IAP在维持肠道共生菌的稳定中表现出了一定的作用, 在调节肠道菌群种类, 抑制菌群位移上发挥作用^[31] (图1).

LPS存在于肠道细菌的细胞壁, AKP对LPS去磷酸化降低其毒性的能力似乎是一种保守进化的功能, 在最近研究涉及的无脊椎动物鱿鱼-弧菌共生模型共生识别和稳态中也发现了这点. 随着人们对动物是由微生物一步步演化发展而来的这一认识越来越清晰^[32], 这种生物继续进化的能力造就了动物内源性微生物种群和功能的多样性. 事实上, 已有研究证明IAP表达的变化会影响肠道微生物菌群组成^[33], Wang等^[34]的相关研究发现, 运用荧光标记的两种大肠杆菌予小鼠口服构建腹膜炎模型, 并予以IAP干预, 检测细菌移植, 证实外源性IAP能

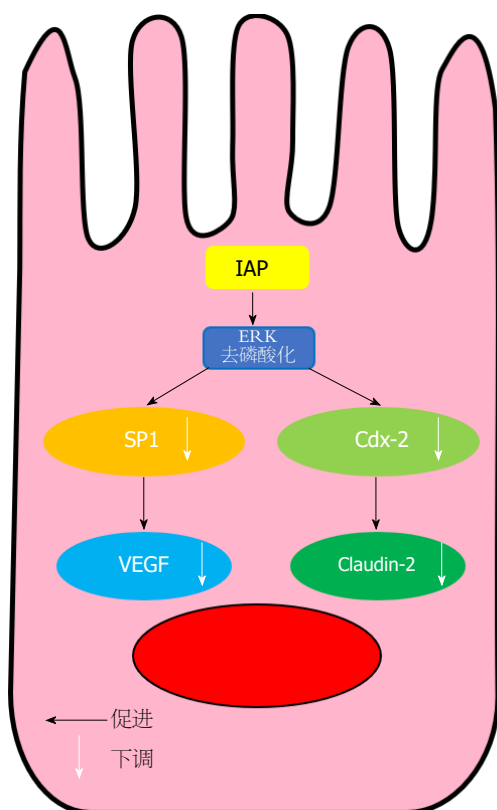


图2 刷状缘IAP发挥作用的分子机制. IAP首先降低ERK磷酸化水平, 进而下调ERK下游的转录因子SP-1. 随后SP-1与VEGF启动子的结合减少, 降低VEGF基因启动子的活性, 最终VEGF表达降低. 同时, IAP使ERK去磷酸化, 进一步减低下游与Claudin-2启动子结合的尾型同源异型核基因2分子数量, 最终形成通道的Claudin-2蛋白表达下降. IAP: 肠碱性磷酸酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; SP-1: 特异性蛋白-1; VEGF: 血管内皮生长因子; Claudin-2: 紧密连接蛋白-2.

够抑制腹膜炎模型小鼠炎症反应, 并抑制肠道细菌位移, 同时阐明了IAP发挥作用的分子机制, 检测细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulatory protein kinase, ERK)磷酸化水平和ERK-特异性蛋白-1(specificity protein 1, SP-1)-血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和ERK-尾型同源异型核基因2(caudal type homeobox transcription factor 2, Cdx-2)-紧密连接蛋白2(Claudin-2)通路蛋白的表达水平, 发现IAP抑制了Claudin-2和VEGF的表达, 降低了肠黏膜通透性, 并通过维持肠黏膜屏障功能稳定来抑制肠道菌群位移(图2).

Malo等^[35]研究发现, IAP基因敲除小鼠, 在肠局部或远处缺血损伤时, 细菌转移到肠系淋巴结的数量增加, IAP这一作为肠道黏膜防御因子的特性与肠道微生物群存在潜在相互作用. IAP的作用在于维持肠道微生物群的正常稳态, 具有预防和治疗因致病菌引起的菌群失调和肠道感染的潜力. 以上研究均证实IAP在改善肠黏膜生物屏障中发挥了作用, 并为肠道菌群失调提供了新的治疗方向和广阔的思路.

3 结语

IAP在维持肠道黏膜机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障的功能具有重要的作用, 对维持机体健康和肠道微生物稳态发挥重要作用, 同时参与调控肠道营养物质的吸收. 然而近年来对IAP的在肠黏膜保护作用机制的研究还不是很多, 具体机制还待继续研究, 相信随着人们对IAP保护肠黏膜屏障作用机制的进一步研究, 会为改善肠道稳态寻找到新的治疗方向, 并提供更多的理论依据和更广阔的思路.

4 参考文献

- Hurley BP, McCormick BA. Intestinal epithelial defense systems protect against bacterial threats. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 355-361 [PMID: 15341710 DOI: 10.1007/s11894-004-0050-1]
- Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 821-834 [PMID: 28650209 DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143]
- 于晓明, 金宏, 糜漫天. 肠屏障功能的损伤与营养素防护. *解放军预防医学杂志* 2006; 24: 68-70 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5248.2006.01.028]
- Goldberg RF, Austen WG Jr, Zhang X, Munene G, Mostafa G, Biswas S, McCormack M, Eberlin KR, Nguyen JT, Tatlidede HS, Warren HS, Narisawa S, Millán JL, Hodin RA. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 3551-3556 [PMID: 18292227 DOI: 10.1073/pnas.0712140105]
- Fishman WH. Alkaline phosphatase isozymes: recent progress. *Clin Biochem* 1990; 23: 99-104 [PMID: 2197029 DOI: 10.1016/0009-9120(90)80019-f]
- Henthorn PS, Raducha M, Edwards YH, Weiss MJ, Slaughter C, Lafferty MA, Harris H. Nucleotide and amino acid sequences of human intestinal alkaline phosphatase: close homology to placental alkaline phosphatase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 1234-1238 [PMID: 3469665 DOI: 10.1073/pnas.84.5.1234]
- Goldstein DJ, Rogers C, Harris H. Evolution of alkaline phosphatases in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79: 879-883 [PMID: 6950431 DOI: 10.1073/pnas.79.3.879]
- Alpers DH, Mahmood A, Engle M, Yamagishi F, DeSchryver-Kecsckemeti K. The secretion of intestinal alkaline phosphatase (IAP) from the enterocyte. *J Gastroenterol* 1994; 29 Suppl 7: 63-67 [PMID: 7921156]
- Alpers DH, Zhang Y, Ahnen DJ. Synthesis and parallel secretion of rat intestinal alkaline phosphatase and a surfactant-like particle protein. *Am J Physiol* 1995; 268: E1205-E1214 [PMID: 7611397 DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.6.E1205]
- Clark SB, Holt PR. Rate-limiting steps in steady-state intestinal absorption of triolein-1-14C. Effect of biliary and pancreatic flow diversion. *J Clin Invest* 1968; 47: 612-623 [PMID: 5637147 DOI: 10.1172/JCI105757]
- Narisawa S, Hoylaerts MF, Doctor KS, Fukuda MN, Alpers DH, Millán JL. A novel phosphatase upregulated in Akp3 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1068-G1077 [PMID: 17901166 DOI: 10.1152/ajpgi.00073.2007]
- Zhou W, Davis EA, Dailey MJ. Obesity, independent of diet, drives lasting effects on intestinal epithelial stem cell proliferation in mice. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 2018; 243: 826-835 [PMID: 29932373 DOI: 10.1177/153537021877762]

- 13 Narisawa S, Huang L, Iwasaki A, Hasegawa H, Alpers DH, Millán JL. Accelerated fat absorption in intestinal alkaline phosphatase knockout mice. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7525-7530 [PMID: 14560000 DOI: 10.1128/MCB.23.21.7525-7530.2003]
- 14 Molnár K, Vannay A, Szebeni B, Bánki NF, Sziksz E, Cseh A, Györffy H, Lakatos PL, Papp M, Arató A, Veres G. Intestinal alkaline phosphatase in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3254-3259 [PMID: 22783049 DOI: 10.3748/wjg.v18.i25.3254]
- 15 Tuin A, Poelstra K, de Jager-Krikken A, Bok L, Raaben W, Velders MP, Dijkstra G. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. *Gut* 2009; 58: 379-387 [PMID: 18852260 DOI: 10.1136/gut.2007.128868]
- 16 Akiba Y, Mizumori M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD. Duodenal brush border intestinal alkaline phosphatase activity affects bicarbonate secretion in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1223-G1233 [PMID: 17916646 DOI: 10.1152/ajpgi.00313.2007]
- 17 Huygelen V, De Vos M, Willemen S, Franssen E, Casteleyn C, Van Cruchten S, Van Ginneken C. Age-related differences in mucosal barrier function and morphology of the small intestine in low and normal birth weight piglets. *J Anim Sci* 2014; 92: 3398-3406 [PMID: 25006062 DOI: 10.2527/jas.2014-7742]
- 18 Kozakova H, Kolinska J, Lojda Z, Rehakova Z, Sinkora J, Zakostelecka M, Splichal I, Tlaskalova-Hogenova H. Effect of bacterial monoassociation on brush-border enzyme activities in ex-germ-free piglets: comparison of commensal and pathogenic *Escherichia coli* strains. *Microbes Infect* 2006; 8: 2629-2639 [PMID: 16949322 DOI: 10.1016/j.micinf.2006.07.008]
- 19 Detel D, Baticic L, Varljen J. The influence of age on intestinal dipeptidyl peptidase IV (DPP IV/CD26), disaccharidases, and alkaline phosphatase enzyme activity in C57BL/6 mice. *Exp Aging Res* 2008; 34: 49-62 [PMID: 18189167 DOI: 10.1080/03610730701761957]
- 20 Liu W, Hu D, Huo H, Zhang W, Adiliaghdam F, Morrison S, Ramirez JM, Gul SS, Hamarneh SR, Hodin RA. Intestinal Alkaline Phosphatase Regulates Tight Junction Protein Levels. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 1009-1017 [PMID: 27106638 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.006]
- 21 Rentea RM, Liedel JL, Welak SR, Cassidy LD, Mayer AN, Pritchard KA Jr, Oldham KT, Gourlay DM. Intestinal alkaline phosphatase administration in newborns is protective of gut barrier function in a neonatal necrotizing enterocolitis rat model. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1135-1142 [PMID: 22703783 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.03.018]
- 22 Hamarneh SR, Mohamed MM, Economopoulos KP, Morrison SA, Phupitakphol T, Tantillo TJ, Gul SS, Gharedaghi MH, Tao Q, Kaliannan K, Narisawa S, Millán JL, van der Wilden GM, Fagenholz PJ, Malo MS, Hodin RA. A novel approach to maintain gut mucosal integrity using an oral enzyme supplement. *Ann Surg* 2014; 260: 706-14; discussion 714-5 [PMID: 25203888 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000916]
- 23 Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. *JAKSTAT* 2013; 2: e25530 [PMID: 24416649 DOI: 10.4161/jkst.25530]
- 24 Lassenius MI, Fogarty CL, Blaut M, Haimila K, Riittinen L, Paju A, Kirveskari J, Järvelä J, Ahola AJ, Gordin D, Härma MA, Kumar A, Hamarneh SR, Hodin RA, Sorsa T, Tervahartiala T, Hörrkö S, Pussinen PJ, Forsblom C, Jauhiainen M, Taskinen MR, Groop PH, Lehto M; FinnDiane Study Group. Intestinal alkaline phosphatase at the crossroad of intestinal health and disease - a putative role in type 1 diabetes. *J Intern Med* 2017; 281: 586-600 [PMID: 28393441 DOI: 10.1111/joim.12607]
- 25 Bates JM, Akerlund J, Mittge E, Guillemin K. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 371-382 [PMID: 18078689 DOI: 10.1016/j.chom.2007.10.010]
- 26 Bentala H, Verweij WR, Huizinga-Van der Vlag A, van Loenen-Weemaes AM, Meijer DK, Poelstra K. Removal of phosphate from lipid A as a strategy to detoxify lipopolysaccharide. *Shock* 2002; 18: 561-566 [PMID: 12462566 DOI: 10.1097/00024382-200212000-00013]
- 27 Hwang SW, Kim JH, Lee C, Im JP, Kim JS. Intestinal alkaline phosphatase ameliorates experimental colitis via toll-like receptor 4-dependent pathway. *Eur J Pharmacol* 2018; 820: 156-166 [PMID: 29247612 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.12.026]
- 28 Gibson PR, Nov R, Fielding M, McIntyre A, Finch CF, Rosella O, Mariadason JM, Barkla DH, Young GP. Relationship of hydrolase activities to epithelial cell turnover in distal colonic mucosa of normal rats. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 866-872 [PMID: 10535467 DOI: 10.1046/j.1440-1746.1999.01973.x]
- 29 Allen A, Flemström G. Gastrointestinal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C1-19 [PMID: 15591243 DOI: 10.1152/ajpcell.00102.2004]
- 30 Mizumori M, Ham M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD, Akiba Y. Intestinal alkaline phosphatase regulates protective surface microclimate pH in rat duodenum. *J Physiol* 2009; 587: 3651-3663 [PMID: 19451200 DOI: 10.1113/jphysiol.2009.172270]
- 31 Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Zahradnik-Bilska J, Brzozowski B, Magierowski M, Mach T, Magierowska K, Brzozowski T. The Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Inflammatory Disorders of Gastrointestinal Tract. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 9074601 [PMID: 28316376 DOI: 10.1155/2017/9074601]
- 32 McFall-Ngai M, Hadfield MG, Bosch TC, Carey HV, Domazet-Lošo T, Douglas AE, Dubilier N, Eberl G, Fukami T, Gilbert SF, Hentschel U, King N, Kjelleberg S, Knoll AH, Kremer N, Mazmanian SK, Metcalf JL, Neelson K, Pierce NE, Rawls JF, Reid A, Ruby EG, Rumpho M, Sanders JG, Tautz D, Wernegreen JJ. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 3229-3236 [PMID: 23391737 DOI: 10.1073/pnas.1218525110]
- 33 Fawley J, Koehler S, Cabrera S, Lam V, Fredrich K, Hessner M, Salzman N, Gourlay D. Intestinal alkaline phosphatase deficiency leads to dysbiosis and bacterial translocation in the newborn intestine. *J Surg Res* 2017; 218: 35-42 [PMID: 28985873 DOI: 10.1016/j.jss.2017.03.049]
- 34 Wang W, Chen SW, Zhu J, Zuo S, Ma YY, Chen ZY, Zhang JL, Chen GW, Liu YC, Wang PY. Intestinal alkaline phosphatase inhibits the translocation of bacteria of gut-origin in mice with peritonitis: mechanism of action. *PLoS One* 2015; 10: e0124835 [PMID: 25946026 DOI: 10.1371/journal.pone.0124835]
- 35 Malo MS, Alam SN, Mostafa G, Zeller SJ, Johnson PV, Mohammad N, Chen KT, Moss AK, Ramasamy S, Faruqi A, Hodin S, Malo PS, Ebrahimi F, Biswas B, Narisawa S, Millán JL, Warren HS, Kaplan JB, Kitts CL, Hohmann EL, Hodin RA. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut* 2010; 59: 1476-1484 [PMID: 20947883 DOI: 10.1136/gut.2010.211706]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红





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



ISSN 1009-3079

