

肠上皮屏障与炎症性肠病研究进展

何新颖, 唐志鹏, 张亚利

■背景资料

肠上皮屏障是肠黏膜的重要防线之一, 若受损则可引起肠上皮通透性增加, 在IBD发病过程中起重要作用. 目前研究重点侧重于肠上皮细胞和细胞间紧密连接结构和功能的改变

何新颖, 唐志鹏, 张亚利, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032
上海市教育委员会重点学科资金资助项目, No. J50305-6
作者贡献分布: 本文作者贡献分布均等, 由何新颖与张亚利搜集资料, 由何新颖撰写, 唐志鹏立题及审校.
通讯作者: 唐志鹏, 200032, 上海市, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科. zhipengtang@sohu.com
电话: 021-64385700-3925
收稿日期: 2008-07-23 修回日期: 2008-09-15
接受日期: 2008-09-17 在线出版日期: 2008-10-18

Advance in enteric epithelial barrier and inflammatory bowel disease

Xin-Ying He, Zhi-Peng Tang, Ya-Li Zhang

Xin-Ying He, Zhi-Peng Tang, Ya-Li Zhang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Institute of Digestive Diseases of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
Supported by: the Shanghai Leading Academic Discipline Project, No. J50305-6

Correspondence to: Zhi-Peng Tang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com

Received: 2008-07-23 Revised: 2008-09-15

Accepted: 2008-09-17 Published online: 2008-10-18

Abstract

Enteric epithelial barrier injury is a new field of the study on the cellular and molecular pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) in recent years. The enteric epithelial barrier is one of the most important line of defense. Once the enteric epithelial barrier, one of the most important defense line in intestinal mucosa, is damaged, the permeability of enteric epithelium will increase, which is significantly involved in the genesis of IBD. At present, most researches mainly concentrate on the changes of intestinal epithelial cells and the structure and function of intercellular tight junction. Maintenance and repair of enteric epithelial barrier may be the ideal strategy for IBD therapy.

Key Words: Enteric epithelial barrier; Inflammatory bowel disease; Apoptosis; Intercellular tight junction

He XY, Tang ZP, Zhang YL. Advance in enteric epithelial barrier and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(29): 3316-3320

摘要

肠上皮屏障损伤是近年炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)细胞和分子发病机制研究的新领域. 肠上皮屏障是肠黏膜的重要防线之一, 若受损则可引起肠上皮通透性增加, 在IBD发病过程中起重要作用. 目前研究重点侧重于肠上皮细胞和细胞间紧密连接结构和功能的改变, 维持和修复肠上皮屏障可望成为治疗IBD的新策略.

关键词: 肠上皮屏障; 炎症性肠病; 细胞凋亡; 细胞间紧密连接

何新颖, 唐志鹏, 张亚利. 肠上皮屏障与炎症性肠病研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(29): 3316-3320

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3316.asp>

0 引言

近年来, 随着对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease)研究的深入, 人们对IBD发病及治疗有了新的认识, 认为不论是肠道的原发性病变, 还是继发性损害, 均会造成肠上皮屏障结构和功能的损伤, 肠上皮屏障与IBD发病密切相关.

1 肠上皮屏障的结构组成

肠上皮屏障主要指肠黏膜上皮层的高度选择性屏障作用, 这种选择性可能与肠上皮通透性有关. 肠上皮的通透性有两个途径, 即跨上皮途径和细胞旁途径(紧密连接). 在跨上皮途径中, 肠黏膜上皮细胞允许营养物质从肠腔吸收进入循环, 同时限制对人体有害的物质(如内毒素和炎症因子)通过^[1-2]. 细胞旁通路是一组复杂的结构, 主要由上皮细胞之间的紧密连接控制. 细胞旁通路对大分子物质(如内毒素和细菌的其他产物)是否通过起到关键性调控作用^[3].

■同行评议者

房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所

2 肠上皮屏障损伤在IBD发病中的作用

许多研究表明, 跨上皮途径和细胞旁途径结构的改变, 使肠黏膜通透性增加, 即肠上皮屏障损伤参与了IBD的发病过程。

2.1 细胞骨架与IBD 肠上皮屏障结构和功能的完整性依赖健康上皮细胞和具有正常功能的细胞旁通路的存在, 而对于维持上皮细胞和细胞旁通路完整性必备的主要结构之一是细胞骨架(cytoskeleton)。细胞骨架是细胞内一种复杂的丝状蛋白结构, 包括三种蛋白丝: 肌动蛋白、微管和中间丝。细胞骨架遍布于细胞质内, 并与细胞外表面的黏附连接等相联系^[4]。细胞骨架不仅对于细胞旁通路是必须的, 而且他对于维持包括胃肠道上皮细胞在内的所有真核细胞的正常结构、转运和功能的完整性也是不可或缺的。因此, 细胞骨架是维持肠上皮屏障功能的一个关键结构^[5]。

已经发现多种因素可以影响细胞骨架功能, 破坏肠上皮屏障的结构完整性^[4-5]。例如氧化剂^[6]或乙醇^[7-8]使微管破坏, 可以引起单层细胞屏障的破坏。Soderholm *et al*^[9]研究认为, 克罗恩病患者非炎症远端回肠的细胞间紧密连接在受到腔内抗原刺激后, 使其细胞骨架受损, 因此, 即使不存在活动性炎症或无紧密连接蛋白结构的受损, 其屏障功能也可能失调, 而且这些因素可能是通透性损伤的原发因素。肌动蛋白在肠道屏障完整性和调节肠道紧密连接中也发挥重要作用, 肠上皮屏障功能失调也与氧化剂诱导的肌动蛋白损害有关。Schwarz *et al*^[10]用小鼠和肠上皮单层细胞模型来评价与糖蛋白D竞争疱疹病毒进入T细胞的类淋巴毒素诱导蛋白(lymphotoxin-like inducible protein that competes with glycoprotein D for herpes virus entry on T cells)对肠黏膜屏障、细胞骨架作用及对紧密连接蛋白结构的影响, 结果显示淋巴毒素诱导蛋白通过破坏细胞骨架的肌动蛋白而影响肠上皮屏障作用。提示细胞骨架的改变可以增加发生IBD的几率。

2.2 肠上皮细胞凋亡与IBD 肠上皮细胞为单层柱状上皮细胞, 是抵抗细菌、病毒侵袭及食物抗原侵入的第一道防线, 维持其完整性至关重要。正常情况下, 肠上皮细胞每3-5天更新1次, 细胞凋亡参与该过程。如果肠上皮细胞的生理性增殖或凋亡发生改变, 炎症因子等就可通过跨上皮途径, 破坏肠上皮屏障功能。目前认为肠上皮细胞凋亡失调可能是IBD发生及发展的重

要原因之一。Iwamoto *et al*^[11]认为正常的结肠细胞凋亡主要发生在肠腔上皮细胞, 而活动期溃疡性结肠炎除肠腔上皮细胞外, 病变处及邻近的非病变处隐窝上皮细胞凋亡也增加, 由上皮细胞构成的屏障被破坏, 因而导致结肠黏膜的损伤。Strater *et al*^[12]研究认为, 导致这种大量细胞凋亡的发生是通过激活Fas/FasL信号转导途径介导的。Yukawa *et al*^[13]发现, 活动期溃疡性结肠炎患者血清sFas浓度显著低于缓解期患者及对照组, 活动期溃疡性结肠炎患者结肠黏膜上皮细胞凋亡数是对照组的32倍, 而FasL阳性淋巴细胞是对照组的2.8倍, 血清sFas与肠黏膜上皮细胞凋亡之间有着密切关系。Farrace *et al*认为随着结肠炎症程度加重, 结肠隐窝上皮细胞凋亡率随之增加, 并且FasR/FasL和P53的表达水平也升高^[14]。

许多研究表明, 炎症细胞因子, 如TNF- α 、IL-1 β 等可以增加体内、体外细胞凋亡^[15-16]。生长因子的缺乏、细菌毒素、氧自由基及肠道缺血/再灌注损伤大鼠均可发现肠黏膜上皮细胞凋亡增加, 同时伴有肠黏膜上皮屏障功能障碍, 而且通透性与凋亡指数呈正相关^[17]。Begue *et al*^[18]研究发现, 存在于炎症损伤病位中与凋亡相关的TNF- α 诱导的配体TRAIL, 是一种新的与肠上皮屏障功能稳定性相关的炎症调节因子, 其可促进在炎症回肠和结肠肠上皮细胞快速凋亡。另外, Ikeda *et al*^[19]发现, 大鼠小肠缺血再灌注早期肠上皮脱落细胞多为凋亡细胞, 并且认为上皮细胞与细胞基质连接的破坏可能是导致凋亡的主要原因。因此, 肠道黏膜上皮屏障功能受损可能与肠黏膜上皮的细胞凋亡失调有关, 进而导致IBD的发生。

2.3 细胞旁紧密连接与IBD 新近对IBD的研究更侧重于细胞旁紧密连接结构和功能的探索, 并认为其是导致IBD患者肠道高通透性的主要原因。构成肠上皮细胞间连接的蛋白主要有ZO-1、咬合蛋白(occludin)、钙黏蛋白(cadherin)、闭合蛋白(claudin)和 β -连环蛋白(β -catenin)等^[20-21]。正常情况下肠上皮细胞细胞旁间隙是由连接复合体(junctional complex)封闭的, 肠上皮细胞间连接复合体包括紧密连接(tight junction)、黏附连接(adhesion junction)、缝隙连接(gap junction)等, 其中紧密连接对于维持肠上皮屏障功能有重要作用^[22]。紧密连接存在于各类上皮细胞及血管内皮细胞间的顶端, 形成一个顶端闭锁结构发挥“屏障”和“防

■研发前沿

肠上皮屏障损伤是近年炎症性肠病细胞和分子发病机制研究的新领域, 维持和修复肠上皮屏障可望成为治疗IBD的新策略, 在此基础上研发治疗IBD的有效药物前景广阔, 值得研究。

■相关报道

Willemsen *et al*认为IFN- γ 丝氨酸蛋白酶抑制剂能够通过改善断裂的claudin-2而扭转IFN- γ 破坏的肠黏膜上皮屏障。丝氨酸蛋白酶抑制剂可减轻IFN- γ 介导的肠黏膜屏障破坏, 可望成为一个重要的靶向治疗剂。

■创新盘点

从细胞和分子水平较全面的论述了肠上皮细胞和细胞间紧密连接在IBD发病中的作用。

御”功能,以控制细胞间的通透性和保持细胞的极性。紧密连接由多种紧密连接蛋白组成,包括跨膜蛋白如咬合蛋白、闭合蛋白、连接黏附分子(junction adhesion molecule)和胞质附着蛋白Zos、AF6、7H6等,在不同的组织结构中,各种紧密连接蛋白表达亦存在差异。

各种炎症因子及内毒素等可通过影响各种紧密连接蛋白的表达,使连接复合体遭到破坏,肠黏膜通透性增加。Gitter *et al*^[23]研究认为TNF- α 可以增加肠上皮细胞细胞旁的通透性,降低肠上皮细胞屏障的跨上皮电阻,并认为这是TNF- α 引起肠黏膜屏障通透性增高的主要原因。Willemsen *et al*^[24]研究IFN- γ 对闭合蛋白claudin-2表达的影响和肠上皮屏障功能之间的关系,发现IFN- γ 通过不同作用机制影响到闭合蛋白claudin-2和咬合蛋白的表达,破坏肠上皮屏障,进而导致IBD等的发生。Gassler *et al*^[25]观察到活动性IBD患者肠组织的连接蛋白(如E-钙黏蛋白和 α -链蛋白)及其mRNA表达增强,但非活动性IBD患者肠组织却无明显改变。IBD患者健康家属也有肠黏膜通透性的改变更支持这一观点, Hollander *et al*^[26]报道, IBD的一级亲属存在肠黏膜通透性的失调。

3 药物改善IBD肠上皮屏障功能

实通过保护肠上皮细胞骨架、修复上皮细胞及细胞间紧密连接而改善肠上皮屏障功能,是治疗IBD的新策略。

3.1 对细胞骨架的保护和治疗作用 抗氧化剂可保护氧化剂诱导的上皮细胞细胞骨架损伤^[27]。Chen *et al*发现葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium)诱导的小鼠结肠炎导致肌动蛋白骨架损伤,腺苷甲硫氨酸等抗氧化剂可修复细胞骨架保护小鼠肠黏膜^[28]。对苯二酚衍生物(OPC-12759)和噻唑羧基酸衍生物(OPC-6535)处理后的复合物具有抗肌动蛋白氧化作用,通过对抗氧自由基保护肌动蛋白骨架和肠上皮屏障的完整性,成为治疗氧化损伤导致的炎症性肠病的新型药物^[29]。

3.2 对肠上皮细胞的修复作用 越来越多的研究发现,三叶肽(trefoil peptide)可以促进生长因子和细胞因子对上皮的修复作用。临床研究显示,在克罗恩病溃疡部位附近的三叶肽产物浓度显著升高,三叶肽可在溃疡远、近端肠管附近修复上皮^[30-31]。血红素加氧酶-1(heme oxygenase -1)是血红素转化为胆绿素、胆红素、铁和CO过程中的限速酶,具有潜在抗氧化损伤功能^[32]。Paul

et al^[33]研究发现,在葡聚糖硫酸钠诱导的鼠急性结肠炎活体实验中预先加入血红素加氧酶-1激动剂钴原卟啉(cobalt protoporphyrin),可显著改善结肠炎症,使结肠上皮细胞凋亡数目显著减少,但在葡聚糖硫酸钠诱导结肠炎起病后加入钴原卟啉,上述效应则不会产生。这可能与血红素加氧酶-1不能逆转已进入凋亡程序中的细胞凋亡有关。

3.3 对细胞间紧密连接的作用 肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase)介导肌球蛋白轻链磷酸化,是改变细胞间紧密连接的重要途径之一^[34-39]。更重要的是在IFN- γ 和TNF- α 诱导的肠上皮细胞模型中,通过抑制肌球蛋白轻链激酶可以调整肠道屏障功能紊乱。因此肌球蛋白轻链激酶抑制剂在修复肠屏障功能、阻止疾病发展过程中提供了一个新的途径。在许多体内外模型中证实了肌球蛋白轻链激酶抑制剂可能会成为将来治疗IBD的一种新方法^[34,40-41]。Willemsen *et al*^[24]认为IFN- γ 丝氨酸蛋白酶抑制剂AEBSF(4-(2-aminoethyl)- benzenesulphonyl fluoride)能够通过改善断裂的闭合蛋白claudin-2而扭转IFN- γ 破坏的肠黏膜上皮屏障。丝氨酸蛋白酶抑制剂可减轻IFN- γ 介导的肠黏膜屏障破坏,可望成为一个重要的靶向治疗剂。

另外,中草药和一些中成药对肠上皮细胞及细胞间紧密连接也具有一定的保护作用^[42-43],而且副作用相对较小,值得去开发研究。

4 结论

肠上皮屏障是肠黏膜的重要防线之一,若受损则可引起肠上皮通透性增加,在IBD发病过程中起重要作用。研究重点侧重于肠上皮细胞和细胞间紧密连接结构和功能的改变,维持和修复肠上皮屏障可望成为治疗IBD的新策略。

5 参考文献

- 1 Madara JL. Warner-Lambert/Parke-Davis Award lecture. Pathobiology of the intestinal epithelial barrier. *Am J Pathol* 1990; 137: 1273-1281
- 2 Barrett KE. New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function. *Adv Physiol Educ* 2008; 32: 25-34
- 3 Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 2006; 169: 1901-1909
- 4 Avila J. Microtubule functions. *Life Sci* 1992; 50: 327-334
- 5 Banan A, Smith GS, Rieckenberg CL, Kokoska ER, Miller TA. Protection against ethanol injury by prostaglandin in a human intestinal cell line: role of microtubules. *Am J Physiol* 1998; 274: G111-G121
- 6 Banan A, Choudhary S, Zhang Y, Fields JZ,

- Keshavarzian A. Oxidant-induced intestinal barrier disruption and its prevention by growth factors in a human colonic cell line: role of the microtubule cytoskeleton. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 727-738
- 7 Banan A, Choudhary S, Zhang Y, Fields JZ, Keshavarzian A. Ethanol-induced barrier dysfunction and its prevention by growth factors in human intestinal monolayers: evidence for oxidative and cytoskeletal mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 1075-1085
- 8 Banan A, Fields JZ, Decker H, Zhang Y, Keshavarzian A. Nitric oxide and its metabolites mediate ethanol-induced microtubule disruption and intestinal barrier dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 997-1008
- 9 Soderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wren M, Tagesson C, Sjö Dahl R. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 307-313
- 10 Schwarz BT, Wang F, Shen L, Clayburgh DR, Su L, Wang Y, Fu YX, Turner JR. LIGHT signals directly to intestinal epithelia to cause barrier dysfunction via cytoskeletal and endocytic mechanisms. *Gastroenterology* 2007; 132: 2383-2394
- 11 Iwamoto M, Koji T, Makiyama K, Kobayashi N, Nakane PK. Apoptosis of crypt epithelial cells in ulcerative colitis. *J Pathol* 1996; 180: 152-159
- 12 Strater J, Wellisch I, Riedl S, Walczak H, Koretz K, Tandara A, Krammer PH, Möller P. CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis in colon epithelial cells: a possible role in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 160-167
- 13 Yukawa M, Iizuka M, Horie Y, Yoneyama K, Shirasaka T, Itou H, Komatsu M, Fukushima T, Watanabe S. Systemic and local evidence of increased Fas-mediated apoptosis in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 70-76
- 14 D'Argenio G, Farrace MG, Cosenza V, De Ritis F, Della Valle N, Manguso F, Piacentini M. Expression of apoptosis-related proteins in rat with induced colitis. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 451-460
- 15 Denning TL, Takaishi H, Crowe SE, Boldogh I, Jevnikar A, Ernst PB. Oxidative stress induces the expression of Fas and Fas ligand and apoptosis in murine intestinal epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1641-1650
- 16 Jones SA, Butler RN, Sanderson IR, Wilson JW. The effect of specific caspase inhibitors on TNF- α and butyrate-induced apoptosis of intestinal epithelial cells. *Exp Cell Res* 2004; 292: 29-39
- 17 Kojima M, Iwakiri R, Wu B, Fujise T, Watanabe K, Lin T, Amemori S, Sakata H, Shimoda R, Oguzu T, Ootani A, Tsunada S, Fujimoto K. Effects of antioxidative agents on apoptosis induced by ischaemia-reperfusion in rat intestinal mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 Suppl 1: 139-145
- 18 Begue B, Wajant H, Bambou JC, Dubuquoy L, Siegmund D, Beaulieu JF, Canioni D, Berrebi D, Brousse N, Desreumaux P, Schmitz J, Lentze MJ, Goulet O, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Implication of TNF-related apoptosis-inducing ligand in inflammatory intestinal epithelial lesions. *Gastroenterology* 2006; 130: 1962-1974
- 19 Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, Koike M, Tamura J, Tong J, Nomura M, Itoh G. Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. *Gut* 1998; 42: 530-537
- 20 González-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE. Tight junction proteins. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 81: 1-44
- 21 Dublineau I, Lebrun F, Grison S, Griffiths NM. Functional and structural alterations of epithelial barrier properties of rat ileum following X-irradiation. *Can J Physiol Pharmacol* 2004; 82: 84-93
- 22 秦环龙, 高志光. 肠上皮细胞紧密连接在肠屏障中的作用研究进展. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 443-447
- 23 Gitter AH, Bendfeldt K, Schmitz H, Schulzke JD, Bentzel CJ, Fromm M. Epithelial barrier defects in HT-29/B6 colonic cell monolayers induced by tumor necrosis factor- α . *Ann N Y Acad Sci* 2000; 915: 193-203
- 24 Willemsen LE, Hoetjes JP, van Deventer SJ, van Tol EA. Abrogation of IFN- γ mediated epithelial barrier disruption by serine protease inhibition. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 275-284
- 25 Gassler N, Rohr C, Schneider A, Kartenbeck J, Bach A, Obermüller N, Otto HF, Autschbach F. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G216-G228
- 26 Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, Petersen GM, Delahunty T, Rotter JI. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med* 1986; 105: 883-885
- 27 Porcelli AM, Ghelli A, Iommarini L, Mariani E, Hoque M, Zanna C, Gasparre G, Rugolo M. The antioxidant function of Bcl-2 preserves cytoskeletal stability of cells with defective respiratory complex I. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 2943-2951
- 28 Oz HS, Chen TS, McClain CJ, de Villiers WJ. Antioxidants as novel therapy in a murine model of colitis. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 297-304
- 29 Banan A, Fitzpatrick L, Zhang Y, Keshavarzian A. OPC-compounds prevent oxidant-induced carbonylation and depolymerization of the F-actin cytoskeleton and intestinal barrier hyperpermeability. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 287-298
- 30 Grønbaek H, Vestergaard EM, Hey H, Nielsen JN, Nexø E. Serum trefoil factors in patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 2006; 74: 33-39
- 31 Poulosom R, Chinery R, Sarraf C, Van Noorden S, Stamp GW, Lalani EN, Elia G, Wright NA. Trefoil peptide gene expression in small intestinal Crohn's disease and dietary adaptation. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17 Suppl 1: S78-S91
- 32 Oberle S, Schwartz P, Abate A, Schröder H. The antioxidant defense protein ferritin is a novel and specific target for pentaerythrityl tetranitrate in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 28-34
- 33 Paul G, Bataille F, Obermeier F, Bock J, Klebl F, Strauch U, Lochbaum D, Rümmele P, Farkas S, Scholmerich J, Fleck M, Rogler G, Herfarth H. Analysis of intestinal haem-oxygenase-1 (HO-1) in clinical and experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2005; 140: 547-555
- 34 Zolotarevsky Y, Hecht G, Koutsouris A, Gonzalez DE, Quan C, Tom J, Mrsny RJ, Turner JR. A membrane-permeant peptide that inhibits MLC kinase restores barrier function in in vitro models of intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123:

■应用要点

本文总结了近几年肠上皮屏障损伤导致炎症性肠病细胞和分子水平方面的进展, 从肠上皮细胞和细胞间紧密连接两方面进行论述, 并提出相应的治疗药物。

■同行评价

本文综述了肠上皮屏障及其功能受损与IBD的关系,不少内容涉及到细胞和分子水平,具有一定的理论意义和应用价值.

- 163-172
- 35 Scott KG, Meddings JB, Kirk DR, Lees-Miller SP, Buret AG. Intestinal infection with *Giardia* spp. reduces epithelial barrier function in a myosin light chain kinase-dependent fashion. *Gastroenterology* 2002; 123: 1179-1190
- 36 Ma TY, Hoa NT, Tran DD, Bui V, Pedram A, Mills S, Merryfield M. Cytochalasin B modulation of Caco-2 tight junction barrier: role of myosin light chain kinase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G875-G885
- 37 Turner JR, Rill BK, Carlson SL, Carnes D, Kerner R, Mrsny RJ, Madara JL. Physiological regulation of epithelial tight junctions is associated with myosin light-chain phosphorylation. *Am J Physiol* 1997; 273: C1378-C1385
- 38 Berglund JJ, Riegler M, Zolotarevsky Y, Wenzl E, Turner JR. Regulation of human jejunal transmembrane resistance and MLC phosphorylation by Na(+)-glucose cotransport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1487-G1493
- 39 Ferrier L, Mazelin L, Cenac N, Desreumaux P, Janin A, Emilie D, Colombel JF, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L. Stress-induced disruption of colonic epithelial barrier: role of interferon-gamma and myosin light chain kinase in mice. *Gastroenterology* 2003; 125: 795-804
- 40 Bruewer M, Luegering A, Kucharzik T, Parkos CA, Madara JL, Hopkins AM, Nusrat A. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms. *J Immunol* 2003; 171: 6164-6172
- 41 Wainwright MS, Rossi J, Schavocky J, Crawford S, Steinhorn D, Velentza AV, Zasadzki M, Shirinsky V, Jia Y, Haiech J, Van Eldik LJ, Watterson DM. Protein kinase involved in lung injury susceptibility: evidence from enzyme isoform genetic knockout and in vivo inhibitor treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 6233-6238
- 42 Miura N, Fukutake M, Yamamoto M, Ohtake N, Iizuka S, Imamura S, Tsuchiya N, Ishimatsu M, Nakamura Y, Ishige A, Watanabe K, Kase Y, Takeda S. An herbal medicine orengedokuto prevents indomethacin-induced enteropathy. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 495-501
- 43 Li H, Du Q, Wang WJ, Wang RJ, Wang JH, Liu SS. [Effect of kuijieling decoction on gene expression of TLR2, TLR4 in colonic mucosa of UC rats] *Zhong Yao Cai* 2007; 30: 56-59

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*l*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白. (常务副总编辑: 张海宁 2008-10-18)