

肠神经胶质细胞对肠黏膜免疫细胞的影响及其在炎症性肠病发生发展中的作用

陈曦, 甘华田

陈曦, 甘华田, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市 610041

陈曦, 甘华田, 主要从事炎症性肠病及肠道肿瘤的相关研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81170369

作者贡献分布: 本课题由甘华田负责并设计; 陈曦执笔写作; 甘华田审阅。

通讯作者: 甘华田, 610041, 四川省成都市人民南路17号, 四川大学华西医院消化内科. ganhuatian@hotmail.com

收稿日期: 2012-12-10 修回日期: 2013-01-28

接受日期: 2013-02-21 在线出版日期: 2013-03-08

Effect of enteric glial cells on immune cells in inflammatory bowel disease

Xi Chen, Hua-Tian Gan

Xi Chen, Hua-Tian Gan, Department of Gastroenterology, Western China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170369

Correspondence to: Hua-Tian Gan, Department of Gastroenterology, Western China Hospital, Sichuan University, 17 Renmin South Road, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. ganhuatian@hotmail.com

Received: 2012-12-10 Revised: 2013-01-28

Accepted: 2013-02-21 Published online: 2013-03-08

Abstract

Enteric glial cells (EGCs) are one of the most important components of the enteric nervous system (ENS), which have been demonstrated to play an important role in the neuro-immune-endocrine network and directly regulate enteric homeostasis in addition to supporting and nourishing neurons. By recognizing and binding to specific receptors, neurotransmitters secreted by EGCs, including neurotrophins, neuropeptides and cytokines, can exert their biochemical effect, and these neurotransmitters might be important mediators of the cross-talk between EGCs and enteric immune cells. However, the role of the interaction between EGCs and enteric immune cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease is still elusive. This review will summarize the current understanding of the effect of enteric glial cells on enteric immune cells in

inflammatory bowel disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Enteric glial cells; Enteric immune cells; Inflammatory bowel disease

Chen X, Gan HT. Effect of enteric glial cells on immune cells in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(7): 597-601 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/597.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i7.597>

摘要

肠神经胶质细胞是肠道神经系统的重要组成部分, 近年来研究发现, 除了营养和支持肠神经元, 肠神经胶质细胞还与肠道神经-免疫-内分泌网络中的其他成员有着错综复杂的联系, 并直接参与整个肠道稳态的调节。其中, 肠神经胶质细胞分泌的包括神经营养因子、神经多肽、细胞因子等神经递质是肠神经胶质细胞与肠黏膜免疫细胞联系的重要桥梁, 他们与免疫细胞表面的受体特异性结合后引起免疫细胞相应的生化反应。另外, 肠神经胶质细胞可能还具有抗原提呈的作用, 协同抗原激活肠道免疫反应。目前, 肠神经胶质细胞与肠黏膜免疫细胞的关系在炎症性肠病发生发展中的作用尚不完全清楚, 本文就这一方面的研究进展进行简单阐述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肠神经胶质细胞; 肠黏膜免疫细胞; 炎症性肠病

陈曦, 甘华田. 肠神经胶质细胞对肠黏膜免疫细胞的影响及其在炎症性肠病发生发展中的作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21(7): 597-601 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/597.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i7.597>

0 引言

肠神经胶质细胞(enteric glial cell, EGC)是肠道神经系统的主要成分之一, 其数量是肠神经元

■背景资料

肠道神经系统包括肠神经元和肠神经胶质细胞, 其在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发生发展中的作用常被忽视。近年来, 越来越多的研究发现肠神经胶质细胞在炎症性肠病的发病中起重要作用, 引起学界的关注和重视。

■同行评议者

陈敬贤, 教授, 安徽医科大学微生物学教研室

■ 研发前沿

从肠神经胶质细胞着手,以肠道神经-免疫-内分泌网络角度寻找IBD治疗新的药物。

的近4倍^[1],虽然EGC的已经被发现超过一个世纪,但长久以来对他的功能,尤其是在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的作用了解甚少。近年来,人们逐渐认识到他对肠道神经系统乃至整个肠道稳态的重要性,除了营养和支持肠神经元、参与肠道内神经活动的整合和调节,也在肠道神经-内分泌-免疫网络中扮演重要角色,对肠道炎症反应起调节作用。

早期研究发现,小鼠空肠和回肠EGC的缺失会导致空-回肠炎症的发生^[2],提示EGC在生理条件下可能有抗炎、抑制免疫的作用,当时的学者将这一实验结果解释为EGC对肠神经元有支持、营养作用,其缺失导致神经元的明显减少,而已有不少证据证明肠神经元可以通过其广泛的神经轴突以及其分泌的各种神经递质调控着肠道免疫、内分泌系统的功能,并与炎症性肠病的发生发展有密切关系,即EGC通过肠神经元间接作用于肠道免疫系统并影响肠道炎症的发生发展。随着对EGC功能的了解逐渐深入,越来越多的研究证明EGC不仅通过肠神经元间接影响肠免疫系统,更可能通过自身分泌的神经营养因子、神经多肽及细胞因子等神经递质直接作用于肠黏膜免疫细胞。另外,EGC还有类似抗原递呈细胞的作用,而肠黏膜免疫细胞也通过分泌细胞因子等反作用于EGC,两者相互影响,共同维持肠道正常生理功能和稳态。

1 神经递质

1.1 EGC源性神经营养因子 EGC分泌的一系列神经营养因子包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、胶质细胞源性神经营养因子(glia-cell-line-derived neurotrophic factor, GDNF)和神经营养因子-3(neurotrophin-3)等^[3,4]。尽管目前关于这些神经营养因子和肠黏膜免疫系统之间关系的直接研究相对较少,但根据其与其他部位免疫细胞之间的关系可以推测,EGC源性的神经营养因子很可能成为EGC与肠黏膜免疫细胞相互作用的重要桥梁。

1.1.1 NGF与NGF-R: NGF是最早发现的神经营养因子之一,早在1977年就有学者发现给新生大鼠注射NGF后会引引起组织肥大细胞的增生^[5],后有报道称NGF还具有增强有丝分裂原诱导的单核细胞增生、诱导外周血单核细胞粒细胞趋化因子和白介素-2(interleukin-2, IL-2)受体的表达等许多免疫相关的作用^[6,7]。进一步研究发现,NGF主要通过特异性的受体NGF-R结合调节

免疫细胞的增殖活化及分泌等功能^[8-10]。

目前已证实表达NGF-R的免疫细胞包括外周血中的T、B淋巴细胞、淋巴结滤泡及脾脏的各种免疫细胞(具体未分类)以及肠黏膜中的各种免疫细胞(滤泡DC细胞为主)^[11]等。根据NGF在体内其他部位与免疫细胞相互作用的结果推测其可能通过激活肠肥大细胞加重肠道炎症反应,然而最新研究发现TNBS诱导的大鼠结肠炎症模型中NGF与IL-10表达明显增加^[12],在抗NGF治疗的大鼠结肠炎症模型炎症较对照组加重2-3倍^[13],提示NGF在炎症性肠病中不但没有加重炎症反应,反而可能具有保护作用,但具体保护作用的机制尚不清楚。最新研究发现,NGF可通过作用于NK细胞表达的NGF受体TrkA抑制NK细胞的脱颗粒,但并不影响NK细胞的增生和细胞因子产生,为研究NGF在炎症性肠病中的作用及具体机制提供了新的线索^[13]。

1.1.2 GDNF家族配体与GFR- α : GDNF与NTN、artemin、persephin一起,统称为GDNF家族配体,属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族中的一员^[14](GDNF family ligands, GFLs),他们通过2个亚基构成的受体激活相应的信号转导通路,其中GFR- α 分为不同亚型,可特异性结合不同的GFLs, GFR- α 1特异性结合GDNF, GFR- α 2特异性结合NTN, GFR- α 3特异性结合artemin, GFR- α 4特异性结合persephin。另一个受体亚基RET为所有GFLs共享的受体亚基,本质是一种蛋白激酶,可被GFLs-GFR- α 复合物激活磷酸化并引起相应下游生化反应,他广泛的表达于B细胞、T细胞和单核细胞,是EGC分泌的神经营养因子与肠黏膜免疫细胞直接作用的重要桥梁^[15]。

1993年, GFLs的第一个成员GDNF在大鼠胶质细胞B49的培养上清中被纯化,后续研究发现GDNF在IBD患者肠道中高表达,证实肠神经胶质细胞亦可分泌GDNF。进一步研究表明GDNF可与肠道上皮细胞的GFR- α 2结合,通过激活MAPK和Akt通路等抑制肠道上皮细胞的凋亡。最近,我们的一项研究发现, GDNF还可以调节肠道上皮屏障功能,这一作用与其阻止肠上皮细胞的凋亡,增加ZO-1的表达有关,并且发现GDNF还可抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 等炎性细胞因子的分泌,改善实验性小鼠结肠炎的炎症,提示GDNF可能通过对肠道上皮细胞,这一先天性免疫细胞的影响对IBD的发生发展起重要作用^[16]。

根据RET在免疫细胞中的广泛表达, 我们有理由猜测除了肠上皮细胞, GDNF可能对其他肠黏膜免疫细胞也有作用, 然而有研究却发现与GDNF特异结合的GFR- α 1受体亚基在免疫细胞中很难检测出稳定的表达^[17]. 但这并不代表GDNF与肠黏膜免疫细胞毫不相干, 事实上, 新近有研究发现神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)可作为不依赖于RET的GFLs受体激活信号转导通路, 已知NCAM不仅表达于神经细胞, 还表达于NK细胞及部分杀伤性T细胞^[16], 可能成为GDNF乃至其他GFLs与肠黏膜免疫系统相互作用的另一个重要途径.

与GFR- α 1在免疫细胞中的不稳定表达不同, GFR- α 2在包括T、B细胞及单核细胞中均有稳定的高水平表达^[18], 与GFR- α 2特异性结合的NTN虽是GFLs中的一员且其mRNA在肠道中高表达, 但并没有具体研究证明EGC可表达分泌NTN, 其是否为EGC与肠黏膜免疫细胞相互作用的介质有待进一步探索. 有关GFLs中的另两个成员artemin、persephin在免疫方面的研究则更加罕见.

1.2 神经多肽 早期研究发现, 正常小鼠肠黏膜分离的EGC可表达神经多肽(neurokinin A, NKA)和P物质(substance P, SP)^[19], 而neurokinin A和substance P均被证实可激活免疫细胞^[20]. NKA和SP的共同受体NK-1R、NK-2R、NK-3R属于G蛋白偶联的受体超家族, 分别与NKA和SP结合后引起下游生化反应, 其中NK-1R对SP亲和力最高, NK-2R则对NKA的亲和力更好, 他们广泛的表达于胃肠道神经系统、平滑肌细胞、免疫细胞、内皮细胞及上皮细胞等, 是肠神经免疫内分泌网络的重要信息递质^[21].

许多研究都已证实在克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的结肠组织中均发现SP的高表达和NK-1R、NK-2R的上调, 且其表达水平与疾病活动度成正相关^[20], 其中, NK-1的上调主要通过IL-1 β 、TNF- α 、IL-12、IL-18等炎症因子激活核因子(nuclear factor kappa B, NF- κ B)相关通路, 而抗炎因子IL-10则可下调NK-1R的表达^[22,23]. 另外, 炎症因子干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)可诱导NKA和NK-2R上调, 两者结合后可激活DC细胞介导的I型免疫反应^[24]. 通过上述结果提示SP与NKA可能在IBD的发生发展中起促进炎症的作用, 然而近期有研究发现, SP与NK-1在IBD恢复期中可能有促进黏膜愈合的保护性作用. 比如, 在NK-1表达缺陷的小鼠中结肠炎症的组织 and 临

床表现都较对照组加重^[25], 进一步研究证明这一现象与SP依赖的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)转录激活导致的成纤维细胞增生有关^[25]. 由此可见, 神经多肽对IBD的调控并非简单的促进或抑制, 直接以NK-1R或NK-2R作为靶点治疗IBD还有很多需要考虑的问题, 另外, EGC分泌SP及NKA的具体机制及相关调控通路还不清楚, 且由于EGC并非SP和NKA的唯一来源, 他在EGC与肠道免疫细胞的相互作用中究竟起多大作用尚有待进一步研究.

1.3 细胞因子 许多研究都发现EGC在免疫刺激下可表达细胞因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α ^[27,28]. 免疫细胞分泌的细胞因子亦可反作用于EGC. 其中, IL-1 β 可通过结合IL-1受体增强IL-6的表达并反馈性抑制自身IL-1 β 的分泌^[29]. IL-1 β 和TNF- α 可刺激EGC分泌ET-1, 而ET-1可通过作用于EGC表面的ETA/ETB受体导致EGC中GFAP表达增加^[28]. 另外, 在两项独立的研究中均发现IL-1 β 会抑制胶质细胞的增生^[30,31], 而抗炎因子IL-10在低浓度时抑制、高浓度时促进胶质细胞增生^[30], 提示不同的细胞因子可能对胶质细胞的增生起不同的调控作用. 细胞因子还可诱导S100B和GFAP的表达并刺激EGC分泌NO, 并通过S100B-RAGE的相互作用影响外周血和肠道黏膜免疫细胞的应答^[32-34].

虽然EGC与细胞因子之间相互作用的具体调控机制尚不完全明确, 但EGC的自分泌与旁分泌作用为深入研究EGC与免疫细胞的相互作用提供了新的线索.

2 抗原递呈

有研究证实CD中肠道神经系统的淋巴浸润与EGC表达MHC II相关^[35], 提示在CD中EGC可能通过MHC II直接介导肠道神经系统的免疫损伤. EGC具有在细胞因子的诱导下表达MHC II和ICAM-1的能力, 而这种能力可完全激活抗原特异性T细胞^[36,37], 这一点在体外组织培养实验中已经得到证明. 相关的体内实验亦表明EGC可激活肠黏膜CD8⁺细胞. 这些实验结果提示EGC与肠黏膜免疫细胞存在直接的相互作用, 但这种作用的具体调节机制以及对IBD的影响还需更多的实验来证明.

3 结论

越来越多的证据证明肠神经胶质细胞作为胶质源性神经营养因子、神经多肽和细胞因子的重

■ 相关报道

许多研究发现, 肠神经胶质细胞除了营养和支持肠神经元的作用外, 肠神经胶质细胞还通过分泌包括神经营养因子、神经多肽、细胞因子等神经递质与肠道神经-免疫-内分泌网络中的其他成员有着错综复杂的联系, 直接参与整个肠道稳态的调节, 在IBD的发生发展中起重要作用.

■创新盘点

本文详述了肠神经胶质细胞与肠黏膜免疫细胞的关系及其在IBD发生发展中的作用,为从肠道神经-免疫-内分泌网络角度阐明IBD的发病机制及寻找IBD治疗新药物提供了新的思路。

要来源,对肠道黏膜免疫细胞有错综复杂的影响,是肠道神经系统和肠黏膜免疫系统联系的重要桥梁。尽管研究已证实肠神经胶质细胞是维持肠道黏膜上皮屏障及神经系统正常结构和功能的必要因素,但目前为止,肠神经胶质细胞和肠黏膜免疫细胞之间的相互作用对肠道炎症究竟起促进还是抑制作用仍有待进一步探索。

4 参考文献

- Gabella G. Ultrastructure of the nerve plexuses of the mammalian intestine: the enteric glial cells. *Neuroscience* 1981; 6: 425-436 [PMID: 7219723 DOI: 10.1016/0306-4522(81)90135-4]
- Reinshagen M, Rohm H, Steinkamp M, Lieb K, Geerling I, Von Herbay A, Flämig G, Eysselein VE, Adler G. Protective role of neurotrophins in experimental inflammation of the rat gut. *Gastroenterology* 2000; 119: 368-376 [PMID: 10930372 DOI: 10.1053/gast.2000.9307]
- von Boyen GB, Steinkamp M, Reinshagen M, Schäfer KH, Adler G, Kirsch J. Nerve growth factor secretion in cultured enteric glia cells is modulated by proinflammatory cytokines. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 820-825 [PMID: 17026531 DOI: 10.1111/j.1365-2826.2006.01478.x]
- Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells increase in tissues of neonatal rats injected with the nerve growth factor. *Brain Res* 1977; 133: 358-366 [PMID: 902100 DOI: 10.1016/0006-8993(77)90772-7]
- Thorpe LW, Perez-Polo JR. The influence of nerve growth factor on the in vitro proliferative response of rat spleen lymphocytes. *J Neurosci Res* 1987; 18: 134-139 [PMID: 3500321 DOI: 10.1002/jnr.490180120]
- Gee AP, Boyle MD, Munger KL, Lawman MJ, Young M. Nerve growth factor: stimulation of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 7215-7218 [PMID: 6580641 DOI: 10.1073/pnas.80.23.7215]
- Banerjee SP, Snyder SH, Cuatrecasas P, Greene LA. Binding of nerve growth factor receptor in sympathetic ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70: 2519-2523 [PMID: 4517666 DOI: 10.1073/pnas.70.9.2519]
- Herrup K, Shooter EM. Properties of the beta nerve growth factor receptor of avian dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70: 3884-3888 [PMID: 4359493 DOI: 10.1073/pnas.70.12.3884]
- Ross AH, Grob P, Bothwell M, Elder DE, Ernst CS, Marano N, Ghrist BF, Slemp CC, Herlyn M, Atkinson B. Characterization of nerve growth factor receptor in neural crest tumors using monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 6681-6685 [PMID: 6093111 DOI: 10.1073/pnas.81.21.6681]
- Pezzati P, Stanisiz AM, Marshall JS, Bienenstock J, Stead RH. Expression of nerve growth factor receptor immunoreactivity on follicular dendritic cells from human mucosa associated lymphoid tissues. *Immunology* 1992; 76: 485-490 [PMID: 1326478]
- Barada KA, Mourad FH, Sawah SI, Khoury C, Safieh-Garabedian B, Nassar CF, Tawil A, Jurjus A, Saadé NE. Up-regulation of nerve growth factor and interleukin-10 in inflamed and non-inflamed intestinal segments in rats with experimental colitis. *Cytokine* 2007; 37: 236-245 [PMID: 17517520 DOI: 10.1016/j.cyto.2007.04.005]
- Takahashi M. The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12: 361-373 [PMID: 11544105 DOI: 10.1016/S1359-6101(01)00012-0]
- Ralainirina N, Brons NH, Ammerlaan W, Hoffmann C, Hentges F, Zimmer J. Mouse natural killer (NK) cells express the nerve growth factor receptor TrkA, which is dynamically regulated. *PLoS One* 2010; 5: e15053 [PMID: 21152021]
- Airaksinen MS, Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 383-394 [PMID: 11988777 DOI: 10.1038/nrn812]
- Steinkamp M, Geerling I, Seufferlein T, von Boyen G, Egger B, Grossmann J, Ludwig L, Adler G, Reinshagen M. Glial-derived neurotrophic factor regulates apoptosis in colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 1748-1757 [PMID: 12806607 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00404-9]
- Vargas-Leal V, Bruno R, Derfuss T, Krumbholz M, Hohlfeld R, Meinl E. Expression and function of glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their receptors on human immune cells. *J Immunol* 2005; 175: 2301-2308 [PMID: 16081799]
- Vergelli M, Le H, van Noort JM, Dhib-Jalbut S, McFarland H, Martin R. A novel population of CD4+CD56+ myelin-reactive T cells lyses target cells expressing CD56/neural cell adhesion molecule. *J Immunol* 1996; 157: 679-688 [PMID: 8752917]
- Bernstein CN, Vidrich A. Isolation, identification, and culture of normal mouse colonic glia. *Glia* 1994; 12: 108-116 [PMID: 7532620 DOI: 10.1002/glia.440120204]
- O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 2004; 201: 167-180 [PMID: 15334652 DOI: 10.1002/jcp.20061]
- Gross KJ, Pothoulakis C. Role of neuropeptides in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 918-932 [PMID: 17343284 DOI: 10.1002/ibd.20129]
- Simeonidis S, Castagliuolo I, Pan A, Liu J, Wang CC, Mykoniatis A, Pasha A, Valenick L, Sougioultzis S, Zhao D, Pothoulakis C. Regulation of the NK-1 receptor gene expression in human macrophage cells via an NF-kappa B site on its promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 2957-2962 [PMID: 12594338 DOI: 10.1073/pnas.0530112100]
- Weinstock JV, Blum A, Metwali A, Elliott D, Arsenescu R. IL-18 and IL-12 signal through the NF-kappa B pathway to induce NK-1R expression on T cells. *J Immunol* 2003; 170: 5003-5007 [PMID: 12734344]
- Kitamura H, Kobayashi M, Wakita D, Nishimura T. Neuropeptide signaling activates dendritic cell-mediated type 1 immune responses through neurokinin-2 receptor. *J Immunol* 2012; 188: 4200-4208 [PMID: 22474018 DOI: 10.4049/jimmunol.1102521]
- Bush TG, Savidge TC, Freeman TC, Cox HJ, Campbell EA, Mucke L, Johnson MH, Sofroniew MV. Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell* 1998; 93: 189-201 [PMID: 9568712 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81571-8]
- Rühl A, Trotter J, Stremmel W. Isolation of enteric glia and establishment of transformed enteroglia

- cell lines from the myenteric plexus of adult rat. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 95-106 [PMID: 11169131 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2001.00246.x]
- 26 Rühl A, Franzke S, Collins SM, Stremmel W. Interleukin-6 expression and regulation in rat enteric glial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G1163-G1171 [PMID: 11352809]
- 27 Rühl A, Khan I, Blennerhassett MG, Collins SM. Enteroglia cells from rat myenteric plexus express interleukin-1 and interleukin-6 mRNA. *Gastroenterology* 1994; 106: A561
- 28 von Boyen GB, Degenkolb N, Hartmann C, Adler G, Steinkamp M. The endothelin axis influences enteric glia cell functions. *Med Sci Monit* 2010; 16: BR161-BR167 [PMID: 20512083]
- 29 Rühl A, Franzke S, Stremmel W. IL-1 β and IL-10 have dual effects on enteric glial cell proliferation. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 89-94 [PMID: 11169130 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2001.00245.x]
- 30 von Boyen GB, Steinkamp M, Reinshagen M, Schäfer KH, Adler G, Kirsch J. Proinflammatory cytokines increase glial fibrillary acidic protein expression in enteric glia. *Gut* 2004; 53: 222-228 [PMID: 14724154 DOI: 10.1136/gut.2003.012625]
- 31 Castagliuolo I, Morteau O, Keates AC, Valenick L, Wang CC, Zacks J, Lu B, Gerard NP, Pothoulakis C. Protective effects of neurokinin-1 receptor during colitis in mice: role of the epidermal growth factor receptor. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 271-279 [PMID: 12010776 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704697]
- 32 Cirillo C, Sarnelli G. Enteric glia stimulates inflammation-induced responses in human intestine and interacts with immune cells via S100B protein. *Gastroenterology* 2009; 136: A271-A272
- 33 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Turco F, Steardo L, Cuomo R. S100B protein in the gut: the evidence for enteroglia-sustained intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1261-1266 [PMID: 21455324 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1261]
- 34 Cirillo C, Sarnelli G, Turco F, Mango A, Grosso M, Aprea G, Masone S, Cuomo R. Proinflammatory stimuli activates human-derived enteroglia cells and induces autocrine nitric oxide production. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: e372-e382 [PMID: 21762414 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01748.x]
- 35 Geboes K, Rutgeerts P, Ectors N, Mebis J, Penninckx F, Vantrappen G, Desmet VJ. Major histocompatibility class II expression on the small intestinal nervous system in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 103: 439-447 [PMID: 1378803]
- 36 Hollenbach E, Rühl A, Zöller M, Stremmel W. T cell activation by enteric glia-a novel pathway for the amplification of inflammatory responses in the enteric nervous system (ENS). *Gastroenterology* 2000; 118: A184
- 37 da Silveira AB, de Oliveira EC, Neto SG, Luquetti AO, Fujiwara RT, Oliveira RC, Brehmer A. Enteroglia cells act as antigen-presenting cells in chagasic megacolon. *Hum Pathol* 2011; 42: 522-532 [PMID: 21208643 DOI: 10.1016/j.humpath.2010.06.016]

■同行评价

本文组织合理, 逻辑清晰, 内容简练, 具有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊。中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高。精品科技期刊的遴选周期为三年。(《世界华人消化杂志》编辑部 2012-01-01)



百世登
Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza, 315-321 Lockhart Road, Wan Chai,
Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

