

肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望

肖卫东, 彭科, 杨桦

肖卫东, 彭科, 杨桦, 第三军医大学附属新桥医院普通外科
重庆市 400037

杨桦, 教授, 主任医师, 教育部“长江学者”特聘教授, 主要从事肠稳态与肠屏障调控的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81470803, 81270451, 81330013; 教育部创新团队发展计划基金资助项目, No. 教技函[2013]59号; 重庆市应用开发合作基金资助项目, No. CSTC2014YYKFA110016.

作者贡献分布: 本文由肖卫东与彭科综述与写作; 杨桦修改并审核.

通讯作者: 杨桦, 教授, 主任医师, 400037, 重庆市沙坪坝区新桥正街183号, 第三军医大学附属新桥医院普通外科.
weidong.xiao@126.com
电话: 023-68774405

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-09-08

Enteric glial cells: An emerging key player in intestinal homeostasis modulation under physiological and pathological conditions

Wei-Dong Xiao, Ke Peng, Hua Yang

Wei-Dong Xiao, Ke Peng, Hua Yang, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital Affiliated to the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81470803, 81270451, and 81330013; Innovation Team Development Program of the Ministry of China Education, No. [2013]59; Application and Development Cooperation Projects of Chongqing, No. CSTC2014YYKFA110016.

Correspondence to: Hua Yang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital Affiliated

to the Third Military Medical University, 183 Xinqiaozheng Street, Shapingba District, Chongqing 400037, China. weidong.xiao@126.com

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-09-08

Abstract

The intestine contains multiple components including epithelial cells, microbiome as well as various neuroendocrine pathways, all of which are essential for maintaining dynamic mucosal homeostasis through complex interactions among different components in the gastrointestinal tract. Beyond the basic neurosupportive and neurotrophic effects, growing evidence reveals the key role of enteric glial cells (EGCs) in the modulation of bowel movement, nutrient absorption and secretion, intestinal immunity as well as barrier function. As well, abnormally activated EGCs are believed to be a vital player in the pathogenesis of a variety of diseases including inflammatory bowel disease, intestinal barrier dysfunction and infections. Here we provide a brief overview of recent research progress about the precise role and the molecule mechanisms of EGCs in modulating intestinal homeostasis, and highlight the critical role of EGC in various intestinal diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteric glial cell; Intestinal homeostasis; Intestinal epithelial barrier; Enteric nerve system

Xiao WD, Peng K, Yang H. Enteric glial cells: An

背景资料

肠稳态是通过肠道内外多种因素参与肠道及机体稳态的一种复杂的动态平衡状态, 其关键调控机制仍不明确. 近年来大量研究显示肠胶质细胞 (enteric glial cell, EGC) 在肠稳态的多个环节调控中发挥着关键作用.

同行评议者

汪昱, 主任医师, 上海市第六人民医院普外科

■ 研究前沿

既往肠稳态研究多关注于肠黏膜屏障、肠道菌群及肠道免疫等领域, 对肠道神经系统特别是EGC在肠稳态调控中的作用机制仍研究较少, 现已逐步认识到EGC可能在肠稳态调控中处于关键地位。

emerging key player in intestinal homeostasis modulation under physiological and pathological conditions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3657-3665 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3657.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3657>

摘要

肠稳态是由包括肠上皮细胞在内的多种肠道成分、肠道内环境以及大量神经内分泌调控通路相互作用所构成的动态平衡状态。近年来研究显示, 作为肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)的核心, 肠胶质细胞(enteric glial cell, EGC)可能通过参与调控肠道运动、营养吸收与分泌、肠道免疫、肠道防御等多种肠道功能在肠稳态调节机制中发挥关键作用。同时, 异常活化的EGC也可能是炎症性肠病、肠道感染、肠道功能紊乱等肠道疾病以及代谢性疾病、帕金森病等肠外疾病的重要致病因素。本文就近年来EGC相关研究进展结合本课题组的研究工作进行简要综述, 以期推动国内在这一领域研究的进一步发展。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠胶质细胞; 肠稳态; 肠黏膜屏障; 肠神经系统

核心提要: 肠胶质细胞(enteric glial cell, EGC)在包括营养吸收与分泌、肠道免疫与防御等多种肠道生理机制中发挥着关键作用; EGC异常也是炎症性肠病在内的多种肠道疾病和肠外疾病的重要致病因素。系统阐明EGC的复杂作用机制是当前研究重点。

肖卫东, 彭科, 杨桦. 肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3657-3665 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3657.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3657>

0 引言

稳态是指机体或器官在应对不同环境变化时保持自身生理功能稳定性的能力, 而近年来提出的“肠稳态”概念则主要是指多种肠道组分(肠上皮细胞、肠免疫细胞、血管内皮细胞等)、肠道内环境(肠道菌群、营养和代谢产物)以及大量神经内分泌调节机制等, 通过

复杂的相互作用所构成的动态平衡状态, 是肠道通过肠腔、细胞因素及神经调节机制共同作用展现的一种维持自身功能的能力^[1]。这一概念的提出纠正了既往人们对肠道功能的偏见: 即肠道的主要功能就是消化与吸收, 从而忽视了肠道在机体稳态维持中的关键作用。随着研究对内毒素移位、肠黏膜屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)障碍、肠道菌群、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生机制和肠内营养及代谢失调等领域研究的逐步拓展, 人们已经认识到, 肠稳态失衡不仅是大量急慢性肠道疾病发生发展的关键机制, 也是多种肠外疾病发生的重要原因, 同时还是决定严重感染、休克、大面积烧伤及严重战创伤、多器官功能障碍(multiple organ failure, MOF)等外科疾病预后的关键因素^[2-5]。

作为人体的“第二大脑”, 肠道自身拥有人体第二大神经系统-肠神经系统(enteric nerve system, ENS)^[5]。ENS由纵行肌、环形肌组成的肠肌间神经丛及环形肌、黏膜层之间的黏膜下丛组成, 并以网络结构的形式广泛分布于整个消化道, 机体则通过ENS调节包括肠道运动、营养吸收与分泌、肠道免疫、肠道防御在内的重要肠道功能^[6]。肠道神经元和肠胶质细胞(enteric glial cell, EGC)是构成ENS的两个主要成分。在既往研究中研究人员主要聚焦于肠道神经元对肠道功能的影响, 忽略了EGC在肠稳态调控中的重要作用。而近年来的大量研究已充分表明, EGC在肠稳态调控中发挥着极其重要的作用。EGC的功能并非只是单纯为肠神经元提供结构支撑和营养功能, 还在IEB结构与功能、肠道运动、肠道菌群与微生态的调控中扮演着关键角色, 与肠道炎症及病毒感染、肠道肿瘤以及多种神经退变性疾病等的发生发展关系密切^[2,5-7]。本文就近年来EGC相关研究进展结合本课题组的研究工作进行简要综述, 以期推动国内在这一领域研究的进一步发展。

1 EGC分布、分类与鉴定

作为ENS的主要组分之一, EGC数量大约是肠道神经元的4倍, 但目前对于EGC在消化道生理及病理生理机制中的研究仍远少于对肠神经元的了解^[8,9]。随着近年来研究的逐步深入, 目前认为EGC是ENS的关键组分, 甚至有研究

将之称为肠道的小脑, 以凸显其在自主调节多种肠道功能诸如肠道内外分泌、肠道运动、肠血流调节以及肠免疫/炎症反应中的独特而重要的作用^[5]. 与分布于中枢神经系统(central nerve system, CNS)的星形胶质细胞类似, EGC体积小于肠道神经元, 胞体也带有大量胶质纤维以及不同形状和大小的突触, 用于与肠神经节及神经链上的神经元细胞膜进行直接作用^[5,9]. EGC主要围绕神经节、神经节内纤维束以及神经纤维等肠道神经元结构分布在肠道的所有分层内, 包括肌肉、血管及上皮层内^[10]. 根据EGC的形态及其在肠壁内的分布, 目前将EGC分为4型^[6,11-13]: I型是神经节内型EGC, 也称为原浆型, 与原浆型星形胶质细胞相似; II型是纤维型EGC, 主要分布在纤维束中, 与脑白质中的纤维型星形胶质细胞类似; III型是黏膜型EGC, 主要分布在上皮下方; IV型是肌间型EGC, 这种EGC主要分布于肌肉层的神经纤维附近. 有关这4个EGC亚群的具体功能区分仍不甚清楚, 但目前根据各亚群的所在部位, 大致将其功能作了以下区分: I型EGC通过与周围神经元相互作用来提供神经营养支持以及参与胶质细胞分化和神经元再生, 位于肠上皮区域的III型EGC对于维持IEB功能至关重要, IV型EGC可能与调节肠道运动有关, 而II型EGC的功能仍不甚了解^[6,13-15].

与星形胶质细胞类似, 胶质细胞纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、钙结合蛋白S100 β 等是最常用的成熟EGC标志物^[9]. 除此之外, 还有p75NTR、Sox8/9/10也被用于标记EGC, 特别是EGC发育早期及EGC前体细胞的鉴定^[16]. 目前各种标志物与EGC功能及亚群划分之间的关系仍不明确. 由于Sox10的选择性核分布表达, 多用于EGC定量观察^[16]. 目前研究集中于GFAP与S100 β 两种标志物. 已证实成熟EGC内GFAP表达水平与细胞分化、肠道炎症、外界损伤刺激以及EGC功能状态密切相关^[9]. 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)及溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)在内的IBD患者肠道炎症区域均可观察到GFAP的表达显著上调, 而在非炎症区域则只观察到了CD患者GFAP表达增强^[16-19]. 有研究^[5]认为这可能是与CNS中星形胶质细胞类似的胶质细胞活化现象. 近来还有研究^[20-22]显示, 帕金森病患者结肠活检标本中GFAP表达及其Ser13位

点磷酸化水平平均明显上升, 提示这类患者可能诱导EGC的反应性胶质细胞增生, 这被认为可能是帕金森病患者ENS功能失调以及便秘发生的重要原因. 本课题组也观察到小肠缺血再灌注损伤早期EGC的明显活化: 肠黏膜内EGC活化标志GFAP表达明显增高, GFAP阳性EGC数量明显增多^[23]. 与GFAP不同, S100 β 是一种EGC特异性表达并可释放到肠黏膜的EGC标记蛋白. 近年来有关S100 β 在EGC功能转换中的双重作用(Janes-faced)备受关注: 研究表明, 低浓度S100 β 可协助EGC参与调节肠道微环境稳态, 而在高浓度时却是EGC参与肠道炎症及多种肠道疾病的重要介质; S100 β 可以与晚期糖基化终末产物受体(the receptor for advanced glycation end products, RAGE)作用, 通过诱导下游MAPK磷酸化以及核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化来上调多种促炎症因子及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达上调, 由此导致的NO在肠道过度积聚可能是导致IBD患者肠道炎症及IEB障碍的重要机制^[5,9,24-26]. 需要指出的是, 尽管所有亚群EGC均来源于肠神经嵴祖细胞, 肠道各层独特的微环境可导致不同EGC亚群的表达及典型标志物存在不同程度的变化, 例如已发现只表达GFAP、S100 β 和/或Sox8/9/10的EGC亚群, 但目前对其具体功能区分仍不清楚^[5,27].

2 EGC与IEB功能调控

IEB通常是指由肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)为结构基础构成的消化系屏障. 作为机体最大的与外界环境进行物质及能量交换的界面, IEB拥有两个主要功能: (1)进行肠腔内营养成分吸收; (2)形成屏障抵御肠内的有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入人体内其他组织、器官和血液循环. IEB的屏障功能主要通过紧密连接(tight junction, TJ)、缝隙连接、黏附连接和桥粒组合等形成IEC连接复合体来保持IEC连续性, 从而限制病原体、毒素和外界化学性物质对宿主的侵犯^[28,29].

近年来, 大量研究已经注意到, 作为ENS中分布最丰富的组分, EGC不仅发挥着对肠神经元营养支持、调节神经活动的功能, 还通过多种分泌性介质维护着肠上皮黏膜完整性, 参与修复损伤的肠黏膜屏障结构与功能^[1,13,23,25]. 包括本课题组在内的多项研究已

■ 相关报道

既往有关EGC方面的研究主要关注于EGC在肠神经系统特别是肠道运动中的作用, 近年来EGC在肠稳态调控中的作用机制研究已迅速成为研究重点, 已有多项EGC重要研究在*Neuron*、*Gastroenterology*等核心期刊发表.

■ 创新盘点

本文结合自身研究工作, 较全面地概括性总结了EGC在肠稳态调控机制中的关键作用, 并对下一步的研究方向进行了展望。

充分表明, 无论是在正常生理条件下, 还是在缺氧再复氧、缺血再灌注、内毒素及促炎症因子等多种病理刺激下, EGC均可通过上调IEC occludin、ZO-1等多种TJ蛋白表达, 上调IEC上皮层的跨上皮电阻值, 降低其胞间通透性, 有效维持IEB功能完整性^[23,25,28,30]。条件性敲除GFAP阳性EGC, 可明显增加该转基因小鼠肠黏膜通透性, 影响黏膜完整性, 产生IEB功能障碍及促炎症因子释放, 并诱发暴发性肠道炎症^[31]。还有研究^[2,32]表明, EGC条件培养液(EGC conditioned medium, ECM)也具有与EGC相似的作用, 这说明EGC可通过分泌某些屏障调节因子(barrier-inducing factor, BIF)来增强上皮屏障功能。这也得到后续研究的证实: EGC可通过分泌GSNO(S-nitrosoglutathione)、GDNF等因子参与维持IEB功能^[23,33]。GSNO已被证实可以无论在体内还是体外研究中均具有IEB保护功能: GSNO可通过下调抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)以及白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等多个促炎症因子的表达、上调多个TJ蛋白以及F-actin的表达来增强IEB功能, 避免肠黏膜通透性增加; EGC还可通过释放GSNO来抑制肠道致病菌福氏志贺菌对IEB的损伤破坏^[33,34]。本课题组近来研究也表明, 亚硝基谷胱甘肽还原酶(GSNO reductase, GSNOR)是GSNO代谢过程中的一个关键性还原酶, 能通过还原GSNO成为氧化型GSH(oxidized GSH, GSSG)控制细胞内NO水平, 而外界病理刺激下EGC的IEB保护功能受损可能与EGC细胞GSNOR表达异常有关^[35]。此外, 我们的研究^[23]还显示, GDNF在EGC的IEB保护机制中也扮演着重要角色: 缺血再灌注及缺氧再复氧刺激均可诱导EGC细胞GDNF表达上调, 外源性GDNF可发挥与EGC相似的IEB保护功能, 通过上调IEC细胞TJ蛋白表达而增强IEB功能; 而RNA干扰阻断EGC细胞GDNF表达可显著抑制EGC的这种保护作用。EGC还可通过分泌转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)控制IEC细胞增殖及黏附, 增加IEC细胞的顶端面积^[36]。EGC也参与了肠黏膜的损伤修复机制: 在使用葡聚糖硫酸酯钠和双氯芬酸诱导肠道炎症条件下, 条件性敲除EGC可加剧肠道损伤, 延迟肠道病损的损伤修复^[37]。EGC

可通过分泌表皮生长因子前体(pro-epidermal growth factor, pro-EGF)以及活化黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)信号通路来促进肠上皮的损伤修复^[32]。

3 EGC与肠道炎症

前已述及, EGC敲除小鼠及自身免疫抑制EGC均可诱发严重的致死性出血坏死性肠炎, 充分表明了EGC与肠道炎症发生发展之间的潜在联系^[19,27,31]。已经有多个临床研究发现了EGC与肠道炎症的重要关系: CD患者的肠黏膜内EGC分布密度较正常人明显下降, CD患者术后复发与肠道神经节炎的发生有密切关系, 而肠易激综合征及巨结肠患者均可发现肠肌间神经丛的炎症及淋巴细胞浸润; 此外, 新生儿坏死性肠炎的一个典型特征就是肠道内神经元及EGC明显缺失^[17,19,38-41]。

目前有多个研究^[5]提示: 包括CD和UC在内的IBD发生发展与EGC活化之间存在着密切联系, 但其中的因果关系仍存在着诸多不确定性。与正常对照组相比, UC患者肠道EGC活化标志物GFAP、S100 β 及GDNF均呈现出表达明显上调, 同时伴随着iNOS的活化及NO大量产生, 提示UC病变过程中可诱导EGC活化, 促进肠道炎症进程^[1,17,18,41]。与之对应, 由艰难梭菌感染引发的结肠炎症也可发现肠黏膜GFAP及GDNF的表达上调, 说明EGC活化可能是UC及感染性肠道炎症的一个共同特征^[10,17]。值得注意的是, 与UC不同, CD患者肠黏膜GFAP表达低于正常对照组, 同时其GFAP及GDNF表达均低于UC患者, CD患者的肠道内胶质细胞增生现象也相较UC患者明显降低^[17]。有研究认为在CD与UC的疾病进程中EGC可能发挥着不同的重要作用: CD患者肠道内的持续炎症刺激可能导致EGC功能受损, GFAP表达下降, EGC分泌的保护因子如GDNF减少, 从而抑制了EGC的肠保护功能^[5,10]。

近年来研究还显示, EGC可能通过肠免疫途径来参与肠道炎症进程。EGC具有类似抗原递呈细胞的作用: 与IBD发病机制密切相关的致病性黏附侵袭大肠杆菌(adherent-invasive escherichia coli, AIEC)可激活EGC cFos蛋白及主要组织相容性复合物II(major histocompatibility complex II, MHC II), 提示IBD中EGC可在AIEC诱导下通过表达MHC II

直接介导肠道免疫损伤; 还有研究显示EGC可完全激活抗原特异性T细胞例如肠黏膜CD8⁺细胞^[42,43]。这些实验结果提示EGC与肠黏膜免疫细胞存在直接的作用联系, 而肠黏膜免疫细胞也通过分泌细胞因子等反作用于EGC^[19,37]。此外, EGC还可通过自身分泌的GDNF、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经多肽及多种细胞因子直接作用于肠黏膜免疫细胞: GDNF可抑制TNF- α 、IL-1 β 等促炎症细胞因子的分泌, 导致p38 MAPK信号通路失活、加速IEC更新与成熟以减弱小鼠结肠炎症反应; NGF可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IL-2受体表达等多种免疫相关效应^[33,44,45]。

综合现有研究, 我们认为EGC可能在生理及外界病理刺激下肠黏膜稳态维持中发挥着复杂的双重功能, 一方面EGC扮演着“肠道保护者”的角色: 在生理条件下及内毒素、TNF- α 等炎症刺激、多种病理刺激下EGC可分泌包括GDNF、GSNO、TGF- β 、EGF等大量保护性因子, 参与肠黏膜屏障保护, 促进损伤肠上皮增殖与修复^[23,32,34,36]。而另一方面, 也有大量研究显示EGC也是肠黏膜炎症损伤机制的积极参与者: 在炎性刺激下EGC本身可大量分泌IL-1 β 、TNF- α 、iNOS等促炎症因子参与肠道炎症损伤; 抑制EGC细胞iNOS表达或活性可明显增强EGC的屏障保护功能, EGC活化后可通过EGC特异的S100B-TLR4通路放大炎症反应, 上调趋化因子CCL20表达, 促成炎症性肠病及坏死性小肠炎发生; 近来还有研究^[18,24,25,46]显示EGC可能通过依赖IL-1R-MyD88的IL-1通路参与术后肠梗阻的发生。

4 EGC与肠道菌群

肠道菌群研究已成为近年来肠稳态研究的热点。越来越多的研究已充分证实, 肠稳态的维持依赖于肠道菌群的组成、功能及与宿主之间的动态平衡, 肠道菌群通过形成复杂的肠道微生态系统, 来参与营养物质吸收、能量代谢、肠道屏障与防御以及肠道免疫等几乎所有消化系功能的调节^[4,47]。而肠道菌群紊乱已被证实不仅与IBD、消化系肿瘤、肠易激综合征等消化系统疾病的发生密切相关, 还在包括肥胖症、糖尿病等代谢性疾病以及多种心血管疾病、自身免疫疾病的发生发展中扮演着

非常重要的角色^[48]。

近年来肠道菌群与ENS特别是EGC之间的潜在联系备受关注。有多个研究显示, 肠道菌群可能在ENS的发育进程和功能发挥中起着重要作用: 肠黏膜可通过大量的模式识别受体(pattern-recognition receptor, PRR)来分别识别不同的肠道菌群组分, 这在肠道先天免疫及肠防御屏障形成和功能发挥中起重要作用; 同时, 在这些菌群刺激下, IEC以及先天免疫细胞可分泌不同因子来影响ENS的发育和功能发挥^[49,50]。肠道菌群也可明显影响肠道运动功能: 无菌小鼠肠道环形肌自发性收缩明显异常, 小肠神经密度明显下调, 感觉神经元兴奋性下降, 而给予正常菌群定植后明显恢复^[51]。此外, 通过饮食调理也可恢复肠道菌群组成, 促进肠道蠕动。肠道菌群的代谢产物如丁酸等短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)可通过促使EGC释放5-羟色胺来增强肠神经元的兴奋性, 同时还可促进神经元合成乙酰胆碱来加强肠道运动^[7]。

最近有研究显示了肠道菌群在EGC发育和功能发挥中起关键作用的直接证据: 通过诱导性细胞谱系示踪技术(inducible lineage tracing)发现, 肠黏膜内EGC是从肠黏膜下方的神经丛内通过不断迁移而进行持续更新的; 通过对比无菌小鼠、菌群定植小鼠以及抗菌素处理小鼠, 研究者发现肠道菌群是调节肠黏膜EGC发育和稳态的关键因素, 无菌小鼠的EGC数量与密度显著低于对照组, 而给予无菌小鼠添加菌群饮食后其EGC数量明显恢复, 此外肠道菌群也参与了肠黏膜EGC的更新与维持, 抗菌素可显著破坏EGC沿肠神经丛向肠隐窝及肠绒毛区的移动更新^[7,49,51]。有意思的是, 近来还有研究显示肠道菌群还可促进CNS中小胶质细胞的成熟和功能: 无菌小鼠表现出脑部小胶质细胞未成熟表型比例明显上升, 细胞功能发生显著变化, 先天免疫功能明显受损; 影响肠道菌群组成也可引起明显的小胶质细胞功能缺陷, 而给予重新定植菌群或给予SCFA则可部分恢复小胶质细胞的正常特征和功能^[52,53]。以上表明, 肠道菌群可能对于ENS和CNS的发育和功能发挥均起着重要作用。

5 EGC与肠道功能紊乱

肠道功能紊乱(functional gastrointestinal

应用要点

本文重点强调了EGC在肠道营养吸收与分泌、肠道屏障、肠道免疫及微生态调控等肠稳态调节的多个机制中的关键作用, 对国内学者能更深入地了解肠稳态调控的研究进展有所帮助。

同行评价

本文研究内容紧贴临床实际, 充分综述了EGC在肠道多种复杂情况中发挥的作用及其作用机制, 视角独特, 选题新颖, 引用文献翔实、可靠, 对临床实践具有较好的提示和指导意义。

disorders, FGID)是指因肠道神经系统功能失常而引起的胃肠道综合征, 主要表现为肠道的运动与分泌机制失常, 临床上最常见于慢传输性便秘(slow transit constipation, STC)、巨结肠、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)等多种疾病。近来多项研究显示, EGC功能异常可能与FGID的发生存在密切关系。STC患者结肠切除标本中可以发现肠神经元和EGC形态和分布的明显变化, 同时先天性巨结肠和憩室病患者均可检测出EGC异常^[54,55]。南美洲锥虫病巨结肠研究发现, 通过对比扩张与非扩张结肠标本发现, GFAP阳性EGC的存在可抑制结肠扩张、抑制肠神经元破坏和肠道炎症^[56]。IBS研究^[5,57]也显示, IBS模型中可以发现GFAP阳性EGC结构变化, EGC异常活化可能是IBS发病过程中应激诱导结肠高收缩力的重要原因, 而高剂量的胶霉毒素(gliotoxin)可以抑制EGC活化和结肠收缩。还有研究^[5,46]显示EGC活化可能也参与腹部术后炎性肠梗阻的发生, 腹部手术操作可能刺激EGC活化, 通过IL-1R-MyD88介导的IL-1通路造成IL-6及单核细胞趋化蛋白1表达上调, 这可能是造成术后肠蠕动减弱的重要机制。此外, 还有研究显示EGC是病毒感染的靶细胞, 这也是造成慢性假性肠梗阻的重要原因: 临床研究发现70%的严重肠动力障碍患者可检测出JV病毒相关T抗原表达, JV病毒可能是造成慢性假性肠梗阻的重要致病因素, JV病毒包膜蛋白VP-1可与EGC特异性结合, 提示JV病毒可能通过感染肠间EGC来抑制肠道运动^[1,58]。

还有研究显示, EGC可能也与代谢性疾病以及帕金森病、朊病毒病等肠外疾病引起的肠道功能紊乱密切相关。已有研究^[59-62]显示饮食构成因素及年龄因素均可影响肠道内EGC分布, 提示肠外环境因素与EGC之间的潜在联系: 高脂饮食诱导糖尿病研究中发现十二指肠黏膜及黏膜下丛EGC密度明显下降, 而对肌间丛EGC无明显影响。此外, 还有研究显示EGC可能也参与了帕金森病的病理进程: 帕金森病患者常伴发肠道功能失调及便秘发生, 帕金森病患者结肠活检标本发现GFAP、S100 β 、Sox10以及多种促炎症因子表达水平明显升高及GFAP丝氨酸13位点磷酸化水平明显下降, 提示帕金森病患者存在EGC活化现象; 同时, 帕金森病患者的CNS及ENS内神经元及胶质细胞

中均发现了帕金森病致病相关蛋白 α -突触核蛋白的聚集表达, 提示EGC异常活化可能是帕金森病导致肠道功能失调的重要机制^[21,63-65]。

6 结论

越来越多的研究已充分表明, 作为ENS的骨干细胞, EGC的作用已远远超过了肠道神经营养与调节的范畴, 而被当作协调肠道运动、肠道营养吸收与分泌、肠道免疫以及屏障防御的核心组分。特别是随着近年来对于肠道稳态研究的逐步深入, EGC在肠稳态调控中的复杂而关键的作用被日益凸显。如前所述, 大量证据支持EGC在生理及外界病理刺激下肠黏膜稳态维持中发挥着复杂的双重功能: 肠道保护者与肠黏膜炎症损伤机制的积极参与者。那么EGC是如何在“肠道保护者”与“炎症损伤参与者”之间进行功能转换的? 其分子或信号转导调控机制是什么? 这也是我们后续研究中着重探讨的问题。下一步研究中, 如何通过体实验、转基因动物、活体显像及示踪技术, 进一步深入观察EGC在生理及不同慢性病理刺激下的复杂作用及其调控机制是EGC研究的重点内容。同时, 站在转化医学角色, 如何基于现有对EGC关键作用的观察及靶点筛选, 为临床防治诸如肠衰竭、炎症性肠病、肠道功能紊乱乃至帕金森病等肠外疾病提供新的治疗思路、新的治疗药物也是EGC研究的当务之急。

7 参考文献

- Neunlist M, Rolli-Derkinderen M, Latorre R, Van Landeghem L, Coron E, Derkinderen P, De Giorgio R. Enteric glial cells: recent developments and future directions. *Gastroenterology* 2014; 147: 1230-1237 [PMID: 25305504 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.040]
- Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, Derkinderen P, des Varannes SB, Rolli-Derkinderen M. The digestive neuronal-glial-epithelial unit: a new actor in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 90-100 [PMID: 23165236 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.221]
- Goll R, van Beelen Granlund A. Intestinal barrier homeostasis in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 3-12 [PMID: 25523551 DOI: 10.3109/00365521.2014.971425]
- Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15163-15176 [PMID: 25386066 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15163]

- 5 Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S, Cuomo R, Christofi FL. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 433-449 [PMID: 26689598 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000667]
- 6 Gulbransen BD, Sharkey KA. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 625-632 [PMID: 22890111 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.138]
- 7 Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippet HJ, Clevers H, Pettersson S, Pachnis V. The gut microbiota keeps enteric glial cells on the move; prospective roles of the gut epithelium and immune system. *Gut Microbes* 2015; 6: 398-403 [PMID: 26558327 DOI: 10.1080/19490976.2015.1109767]
- 8 Boesmans W, Lasrado R, Vanden Berghe P, Pachnis V. Heterogeneity and phenotypic plasticity of glial cells in the mammalian enteric nervous system. *Glia* 2015; 63: 229-241 [PMID: 25161129 DOI: 10.1002/glia.22746]
- 9 Rühl A. Glial cells in the gut. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 777-790 [PMID: 16336493 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00687.x]
- 10 Coelho-Aguiar Jde M, Bon-Frauches AC, Gomes AL, Verissimo CP, Aguiar DP, Matias D, Thomasi BB, Gomes AS, Brito GA, Moura-Neto V. The enteric glia: identity and functions. *Glia* 2015; 63: 921-935 [PMID: 25703790 DOI: 10.1002/glia.22795]
- 11 Gulbransen BD, Sharkey KA. Purinergic neuron-to-glia signaling in the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2009; 136: 1349-1358 [PMID: 19250649 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.058]
- 12 Hanani M, Reichenbach A. Morphology of horseradish peroxidase (HRP)-injected glial cells in the myenteric plexus of the guinea-pig. *Cell Tissue Res* 1994; 278: 153-160 [PMID: 7954696 DOI: 10.1007/BF00305787]
- 13 Van Landeghem L, Mahé MM, Teusan R, Léger J, Guisle I, Houlgatte R, Neunlist M. Regulation of intestinal epithelial cells transcriptome by enteric glial cells: impact on intestinal epithelial barrier functions. *BMC Genomics* 2009; 10: 507 [PMID: 19883504 DOI: 10.1186/1471-2164-10-507]
- 14 Boesmans W, Martens MA, Weltens N, Hao MM, Tack J, Cirillo C, Vanden Berghe P. Imaging neuron-glia interactions in the enteric nervous system. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 183 [PMID: 24155689 DOI: 10.3389/fncel.2013.00183]
- 15 Laranjeira C, Sandgren K, Kessaris N, Richardson W, Potocnik A, Vanden Berghe P, Pachnis V. Glial cells in the mouse enteric nervous system can undergo neurogenesis in response to injury. *J Clin Invest* 2011; 121: 3412-3424 [PMID: 21865647 DOI: 10.1172/JCI58200]
- 16 Hoff S, Zeller F, von Weyhern CW, Wegner M, Schemann M, Michel K, Rühl A. Quantitative assessment of glial cells in the human and guinea pig enteric nervous system with an anti-Sox8/9/10 antibody. *J Comp Neurol* 2008; 509: 356-371 [PMID: 18512230 DOI: 10.1002/cne.21769]
- 17 von Boyen GB, Schulte N, Pflüger C, Spaniol U, Hartmann C, Steinkamp M. Distribution of enteric glia and GDNF during gut inflammation. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 3 [PMID: 21235736 DOI: 10.1186/1471-230X-11-3]
- 18 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Turco F, Steardo L, Cuomo R. S100B protein in the gut: the evidence for enteroglial-sustained intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1261-1266 [PMID: 21455324 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1261]
- 19 Cornet A, Savidge TC, Cabarrocas J, Deng WL, Colombel JF, Lassmann H, Desreumaux P, Liblau RS. Enterocolitis induced by autoimmune targeting of enteric glial cells: a possible mechanism in Crohn's disease? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13306-13311 [PMID: 11687633 DOI: 10.1073/pnas.231474098]
- 20 Clairembault T, Kamphuis W, Leclair-Visonneau L, Rolli-Derkinderen M, Coron E, Neunlist M, Hol EM, Derkinderen P. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2014; 130: 805-815 [PMID: 24749759 DOI: 10.1111/jnc.12742]
- 21 Blandini F, Balestra B, Levandis G, Cervio M, Greco R, Tassorelli C, Colucci M, Faniglione M, Bazzini E, Nappi G, Clavenzani P, Vigneri S, De Giorgio R, Tonini M. Functional and neurochemical changes of the gastrointestinal tract in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2009; 467: 203-207 [PMID: 19835930 DOI: 10.1016/j.neulet.2009.10.035]
- 22 Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 559-564 [PMID: 22048068 DOI: 10.1016/j.nbd.2011.10.014]
- 23 Xiao W, Wang W, Chen W, Sun L, Li X, Zhang C, Yang H. GDNF is involved in the barrier-inducing effect of enteric glial cells on intestinal epithelial cells under acute ischemia reperfusion stimulation. *Mol Neurobiol* 2014; 50: 274-289 [PMID: 24878766 DOI: 10.1007/s12035-014-8730-9]
- 24 Cirillo C, Sarnelli G, Turco F, Mango A, Grosso M, Aprea G, Masone S, Cuomo R. Proinflammatory stimuli activates human-derived enteroglial cells and induces autocrine nitric oxide production. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: e372-e382 [PMID: 21762414 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01748.x]
- 25 Xiao WD, Chen W, Sun LH, Wang WS, Zhou SW, Yang H. The protective effect of enteric glial cells on intestinal epithelial barrier function is enhanced by inhibiting inducible nitric oxide synthase activity under lipopolysaccharide stimulation. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46: 527-534 [PMID: 21182950 DOI: 10.1016/j.mcn.2010.12.007]
- 26 Esposito G, Cirillo C, Sarnelli G, De Filippis D, D'Armiento FP, Rocco A, Nardone G, Petruzzelli R, Grosso M, Izzo P, Iuvone T, Cuomo R. Enteric glial-derived S100B protein stimulates nitric oxide production in celiac disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 918-925 [PMID: 17678654 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.009]
- 27 Sharkey KA. Emerging roles for enteric glia in gastrointestinal disorders. *J Clin Invest* 2015; 125: 918-925 [PMID: 25689252 DOI: 10.1172/JCI76303]
- 28 Yu YB, Li YQ. Enteric glial cells and their role in the intestinal epithelial barrier. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11273-11280 [PMID: 25170211 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.11273]

- 10.3748/wjg.v20.i32.11273]
- 29 Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
 - 30 Cheadle GA, Costantini TW, Lopez N, Bansal V, Eliceiri BP, Coimbra R. Enteric glia cells attenuate cytomix-induced intestinal epithelial barrier breakdown. *PLoS One* 2013; 8: e69042 [PMID: 23840906 DOI: 10.1371/journal.pone.0069042]
 - 31 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]
 - 32 Van Landeghem L, Chevalier J, Mahé MM, Wedel T, Urvil P, Derkinderen P, Savidge T, Neunlist M. Enteric glia promote intestinal mucosal healing via activation of focal adhesion kinase and release of proEGF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G976-G987 [PMID: 21350188 DOI: 10.1152/ajpgi.00427.2010]
 - 33 Meir M, Flemming S, Burkard N, Bergauer L, Metzger M, Germer CT, Schlegel N. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes barrier maturation and wound healing in intestinal epithelial cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G613-G624 [PMID: 26294673 DOI: 10.1152/ajpgi.00357.2014]
 - 34 Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R, Sofroniew MV. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007; 132: 1344-1358 [PMID: 17408650 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.051]
 - 35 许彭科, 于敏, 孙力华, 肖卫东, 杨桦. S-亚硝基谷胱甘肽对小鼠肠急性缺血再灌注损伤后肠屏障功能的影响. *重庆医学* 2015; 6: 724-726
 - 36 Neunlist M, Aubert P, Bonnaud S, Van Landeghem L, Coron E, Wedel T, Naveilhan P, Ruhl A, Lardeux B, Savidge T, Paris F, Galmiche JP. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF-beta1-dependent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G231-G241 [PMID: 16423922 DOI: 10.1152/ajpgi.00276.2005]
 - 37 Aubé AC, Cabarrocas J, Bauer J, Philippe D, Aubert P, Doulay F, Liblau R, Galmiche JP, Neunlist M. Changes in enteric neurone phenotype and intestinal functions in a transgenic mouse model of enteric glia disruption. *Gut* 2006; 55: 630-637 [PMID: 16236773 DOI: 10.1136/gut.2005.067595]
 - 38 Sigge W, Wedel T, Kühnel W, Krammer HJ. Morphologic alterations of the enteric nervous system and deficiency of non-adrenergic non-cholinergic inhibitory innervation in neonatal necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8: 87-94 [PMID: 9617607 DOI: 10.1055/s-2008-1071128]
 - 39 Wedel T, Krammer HJ, Kühnel W, Sigge W. Alterations of the enteric nervous system in neonatal necrotizing enterocolitis revealed by whole-mount immunohistochemistry. *Pediatr Pathol Lab Med* 1998; 18: 57-70 [PMID: 9566283]
 - 40 Sokol H, Polin V, Laverigne-Slove A, Panis Y, Treton X, Dray X, Bouhnik Y, Valleur P, Marteau P. Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1218-1225 [PMID: 19625280 DOI: 10.1136/gut.2009.177782]
 - 41 De Giorgio R, Giancola F, Boschetti E, Abdo H, Lardeux B, Neunlist M. Enteric glia and neuroprotection: basic and clinical aspects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G887-G893 [PMID: 22878122 DOI: 10.1152/ajpgi.00096.2012]
 - 42 Rolhion N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1277-1283 [PMID: 17476674 DOI: 10.1002/ibd.20176]
 - 43 Turco F, Sarnelli G, Cirillo C, Palumbo I, De Giorgi F, D'Alessandro A, Cammarota M, Giuliano M, Cuomo R. Enteroglial-derived S100B protein integrates bacteria-induced Toll-like receptor signalling in human enteric glial cells. *Gut* 2014; 63: 105-115 [PMID: 23292665 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302090]
 - 44 Zhang DK, He FQ, Li TK, Pang XH, Cui de J, Xie Q, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor regulates intestinal epithelial barrier function and inflammation and is therapeutic for murine colitis. *J Pathol* 2010; 222: 213-222 [PMID: 20632386 DOI: 10.1002/path.2749]
 - 45 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]
 - 46 Stoffels B, Hupa KJ, Snoek SA, van Bree S, Stein K, Schwandt T, Vilz TO, Lysson M, Veer CV, Kummer MP, Hornung V, Kalff JC, de Jonge WJ, Wehner S. Postoperative ileus involves interleukin-1 receptor signaling in enteric glia. *Gastroenterology* 2014; 146: 176-187.e1 [PMID: 24067878 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.030]
 - 47 Gagliani N, Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Inflammasomes and intestinal homeostasis: regulating and connecting infection, inflammation and the microbiota. *Int Immunol* 2014; 26: 495-499 [PMID: 24948595 DOI: 10.1093/intimm/ixu066]
 - 48 Koboziev I, Reinoso Webb C, Furr KL, Grisham MB. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radic Biol Med* 2014; 68: 122-133 [PMID: 24275541 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.008]
 - 49 Kabouridis PS, Pachnis V. Emerging roles of gut microbiota and the immune system in the development of the enteric nervous system. *J Clin Invest* 2015; 125: 956-964 [PMID: 25729852 DOI: 10.1172/JCI76308]
 - 50 Muller PA, Koscsó B, Rajani GM, Stevanovic K, Berres ML, Hashimoto D, Mortha A, Leboeuf M, Li XM, Mucida D, Stanley ER, Dahan S, Margolis KG, Gershon MD, Merad M, Bogunovic M. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. *Cell* 2014; 158: 300-313 [PMID: 25036630 DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.050]

- 51 Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippet HJ, Clevers H, Pettersson S, Pachnis V. Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron* 2015; 85: 289-295 [PMID: 25578362 DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.037]
- 52 Cryan JF, Dinan TG. Gut microbiota: Microbiota and neuroimmune signalling-Metchnikoff to microglia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 494-496 [PMID: 26215386 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.127]
- 53 Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Muhlakoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermohlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18: 965-977 [PMID: 26030851 DOI: 10.1038/nn.4030]
- 54 Bassotti G, Villanacci V, Cathomas G, Maurer CA, Fisogni S, Cadei M, Baron L, Morelli A, Valloncini E, Salerni B. Enteric neuropathology of the terminal ileum in patients with intractable slow-transit constipation. *Hum Pathol* 2006; 37: 1252-1258 [PMID: 16949932 DOI: 10.1016/j.humpath.2006.04.027]
- 55 Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z, Lumi CM, Cabanne AM, Fisogni S, Varrica LM, Bilder CR, Munoz JP, Liserre B, Morelli A, Villanacci V. The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 460-468 [PMID: 17325489 DOI: 10.1097/01.pas.0000213371.79300.a8]
- 56 da Silveira AB, Freitas MA, de Oliveira EC, Neto SG, Luquetti AO, Furness JB, Correa-Oliveira R, Reis Dd. Glial fibrillary acidic protein and S-100 colocalization in the enteroglial cells in dilated and nondilated portions of colon from chagasic patients. *Hum Pathol* 2009; 40: 244-251 [PMID: 18835625 DOI: 10.1016/j.humpath.2008.04.025]
- 57 Fujikawa Y, Tominaga K, Tanaka F, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Enteric glial cells are associated with stress-induced colonic hyper-contraction in maternally separated rats. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1010-1023 [PMID: 25960044 DOI: 10.1111/nmo.12577]
- 58 Selgrad M, De Giorgio R, Fini L, Cogliandro RF, Williams S, Stanghellini V, Barbara G, Tonini M, Corinaldesi R, Genta RM, Domiati-Saad R, Meyer R, Goel A, Boland CR, Ricciardiello L. JC virus infects the enteric glia of patients with chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2009; 58: 25-32 [PMID: 18593810 DOI: 10.1136/gut.2008.152512]
- 59 Baudry C, Reichardt F, Marchix J, Bado A, Schemmann M, des Varannes SB, Neunlist M, Moriez R. Diet-induced obesity has neuroprotective effects in murine gastric enteric nervous system: involvement of leptin and glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Physiol* 2012; 590: 533-544 [PMID: 22124147 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219717]
- 60 McClain JL, Grubišić V, Fried D, Gomez-Suarez RA, Leininger GM, Sévigny J, Parpura V, Gulbransen BD. Ca²⁺ responses in enteric glia are mediated by connexin-43 hemichannels and modulate colonic transit in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 497-507.e1 [PMID: 24211490 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.061]
- 61 Stenkamp-Strahm C, Patterson S, Boren J, Gericke M, Balemba O. High-fat diet and age-dependent effects on enteric glial cell populations of mouse small intestine. *Auton Neurosci* 2013; 177: 199-210 [PMID: 23726157 DOI: 10.1016/j.autneu.2013.04.014]
- 62 Kujala P, Raymond CR, Romeijn M, Godsaver SF, van Kasteren SI, Wille H, Prusiner SB, Mabbott NA, Peters PJ. Prion uptake in the gut: identification of the first uptake and replication sites. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002449 [PMID: 22216002 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002449]
- 63 Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen JM, Neunlist M, Derkinderen P. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2013; 50: 42-48 [PMID: 23017648 DOI: 10.1016/j.nbd.2012.09.007]
- 64 Braga CA, Follmer C, Palhano FL, Khattar E, Freitas MS, Romão L, Di Giovanni S, Lashuel HA, Silva JL, Foguel D. The anti-Parkinsonian drug selegiline delays the nucleation phase of α -synuclein aggregation leading to the formation of nontoxic species. *J Mol Biol* 2011; 405: 254-273 [PMID: 21050861 DOI: 10.1016/j.jmb.2010.10.027]
- 65 Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012; 27: 716-719 [PMID: 22550057 DOI: 10.1002/mds.25020]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

