

肠神经胶质细胞: 炎症性肠病中肠上皮屏障的有力维护者

陈小燕, 曹勤

陈小燕, 曹勤, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科 上海市 200062

陈小燕, 主治医师, 主要从事炎症性肠病的相关研究.

上海中医药大学附属普陀医院重点学科基金资助项目, No. 2013XK1501

作者贡献分布: 本文综述由陈小燕写作; 曹勤审校.

通讯作者: 曹勤, 主任医师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科.
caoqin434@sina.com
电话: 021-22233222

收稿日期: 2016-01-25
修回日期: 2016-02-06
接受日期: 2016-02-29
在线出版日期: 2016-03-28

Enteric glial cells: Powerful guardian of intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease

Xiao-Yan Chen, Qin Cao

Xiao-Yan Chen, Qin Cao, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: Key Discipline of Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 2013XK1501

Correspondence to: Qin Cao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. caoqin434@sina.com

Received: 2016-01-25
Revised: 2016-02-06
Accepted: 2016-02-29
Published online: 2016-03-28

Abstract

The intestinal epithelium constitutes a physical and functional barrier between the external environment and the host organism. Once the integrity of this barrier is disrupted, inflammatory disorders and tissue injury are initiated and perpetuated. Beneath the intestinal epithelial cells lies a population of astrocyte-like cells that are known as enteric glia cells (EGCs). They play a key role in maintaining the homeostasis and integrity of intestinal epithelial barrier by secretion of some mediators and modulation of enteric neuronal activities. In this review, we will describe the functional roles of enteric glia cells in the intestinal barrier, and highlight the protective action of EGCs in inflammatory bowel disease.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteric glial cells; Intestinal epithelial barrier; Inflammatory bowel disease

Chen XY, Cao Q. Enteric glial cells: Powerful guardian of intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(9): 1379-1385 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1379.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i9.1379>

摘要

肠上皮在外环境和宿主间组成了一个生理和功能屏障. 一旦这个屏障的紧密性被破坏, 就会持续启动炎症性疾病和组织损伤. 在肠上皮细胞下有一群星状细胞名为肠神经胶质细胞, 通过分泌多种介质和调节肠神经元

背景资料

肠上皮细胞下定植着一群星状细胞名为肠道神经胶质细胞, 他们对肠上皮屏障内稳态和完整性起了关键作用. 近来, 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着重要作用, 引起广泛的关注和重视.

同行评议者

范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科

■ 研发前沿

目前急需新的药物治疗扩大抗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗, 以及更深一步了解参与消化系内触发和维持炎症新分子的作用, 肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)的出现将成为发展选择性治疗IBD非常有前景的药物。

活性, 阻止微生物和其他致病原从黏膜扩散, 对肠上皮屏障内稳态和完整性起了关键作用。在这篇综述中我们将会描述肠神经胶质细胞对肠屏障的调节功能以及在炎症性肠病中的保护性作用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠神经胶质细胞; 肠上皮屏障; 炎症性肠病

核心提示: 肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)通过分泌多种神经因子, 维持肠上皮屏障功能。EGCs是免疫活性细胞, 产生各类驱化因子和细胞因子, 调节黏膜免疫。此外, EGCs能保护肠上皮免受细菌损害, 这对肠屏障内稳态和完整性起了关键作用。

陈小燕, 曹勤. 肠神经胶质细胞: 炎症性肠病中肠上皮屏障的有力维护者. 世界华人消化杂志 2016; 24(9): 1379-1385
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1379.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i9.1379>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)代表了炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)2个主要临床疾病, 他们可能影响整个消化系和结肠黏膜, 增加了发展成为结肠癌的风险^[1]。IBD在发达国家更常见, 然而近来发现在先前报道较低的区域, 例如亚洲, IBD的发病率大大上升, 因此我们迫切需要新的治疗方式或药物治疗这些疾病。肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)作为第一道微生物与腔内环境的屏障, 由增生和分化的肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)的连续单层和细胞间连接复合体组成, 他们赋予细胞极性并减少相邻细胞之间间隙, 因此IEB高度的选择性渗透阻止了致病原的通过。失去了屏障的完整性将会导致除正常的腔内物质(细菌, 食物抗原等)移位至黏膜层, 持续启动炎症性疾病和组织损伤^[2]。在肠上皮细胞下定植着星状细胞被称为肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)。这些星状细胞的表型特征和表达标志物与中枢神经系统中的星状细胞相同^[3]。Bush等^[4]研究发现EGCs的缺失会导致肠黏膜屏障完整性丧失, 通透性增加, 产生肠道炎症以及出血及坏死等IBD的表

现, 提示EGCs在维持肠黏膜屏障的完整性、IBD发病方面有重要作用。在此我们将会总结近来支持肠胶质细胞维护肠屏障和肠道内稳态的证据, 及其在IBD发生发展中的研究进展作一综述。

1 EGC的定位和表型特征

1.1 肠道内的神经胶质 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)由胃肠道壁内的神经成分组成, 他在结构和功能上不同于交感和副交感神经系统, 而与中枢神经系统(central nervous system, CNS)类似, 属于自主神经系统的一个组成部分。ENS最突出的一个特点就是在去除中枢神经控制的情况下, 通过感觉神经元、中间神经元和运动神经元仍实现对消化系一定程度的局部整合功能^[5]。这表明ENS不仅是调节消化系功能的神经通路的中转站, 而且是一个具有独立调节消化系的运动、分泌、吸收、感觉及血液循环等功能的系统^[6]。1899年Jessen等^[7]首次描述了在肠内神经节中围绕着胞体的有核卫星细胞的特点, 指出尽管这些细胞大体类似于施旺细胞, 但超微结构检测提示其与其他外周神经系统不同, 而是EGC。这些星状细胞的表型特征和表达标志物与中枢神经系统中的星形胶质细胞(astrocyte, Ast)相同。Gulbransen等^[8]报道EGCs从周围肠神经元到肠上皮积极接受和传送双向信号。肠神经胶质损伤和/或功能性受损可引起屏障功能失调, 除此之外, 肠神经胶质分泌的因子对于调节肠屏障功能十分重要。因此, EGCs可能成为一个理想的细胞类型维持肠上皮屏障的完整性^[9]。

1.2 EGC表面标志物 EGC在结构和生化特征上都与Ast非常相似, 成熟的EGC表达肠胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、钙结合蛋白S100、谷氨酸合成酶等。

1.2.1 GFAP: GFAP是Ast的骨架蛋白。在生理情况下脑内鲜有表达, 而在病理状态下出现反应性表达增强。GFAP的表达增强是Ast活化增殖的特征性标志, 在神经系统发育及病理过程中发挥重要作用, 对神经元的存活、突起的再生和神经系统功能的恢复有重要的影响。目前发现GFAP与脑损伤、老年性疾病, 与学习与记忆、生殖周期有关^[10]。Valentim等^[11]发现GFAP通过其氨基末端区域丝氨酸和苏氨酸的磷酸

化和去磷酸化影响聚合、解聚过程, 以保持中间纤维组装和去组装的动态平衡, 从而影响Ast的形态和功能, 但其确切机制有待进一步阐明。

1.2.2 钙结合蛋白S100B: S100B蛋白是EGC典型标志物之一, 在IBD中起了关键作用。S100B是同型二聚体的亚体, 属于 Ca^{2+} - Zn^{2+} 集合蛋白超家族, 该家族包含超过20种蛋白。在消化系统S100B基本由EGCs表达, 而其他S100家族成员, 例如S100A8、S100A9和S100A12仅在炎症条件下通过吞噬细胞和肠上皮细胞表达。S100B是参与炎症状态启动和发展的重要信号分子, 他能协调大范围的信号激活通路, 与组织损害严重程度直接相关^[12]。Cirillo等^[13]发现早期诊断UC患者的直肠标本可见S100B蛋白表达增加。S100B的上调与通过刺激诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)蛋白表达刺激所产生的一氧化氮相平行。且UC患者直肠标本S100B蛋白免疫活性增加, 蛋白分泌和表达显著增强^[13]。已经证实在缺乏慢性炎症的条件下, EGCs也具有通过S100B调节NO水平的能力, 这可能是通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)磷酸化, 核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)激活, 诱导不同细胞因子转录, 例如iNOS蛋白, 白介素(interleukin, IL)-1 β , 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)^[14,15]。

1.3 EGC分泌的神经因子 EGCs可分泌或表达多个介质参与调节IEB功能, 这可能是通过旁分泌途径产生的^[16]。这些介质因子包括: 胶质获取的神经营养因子(glial-derived neurotrophic factor, GDNF), 胶质获取的s-亚硝基谷胱甘肽(glial-derived s-nitrosoglutathione, GSNO), 转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1), 15-脱氧- Δ 12,14-前列腺素(15-deoxy- Δ 12,14-prostaglandin J2, 15dPGJ2)等。

1.3.1 GDNF: GDNF潜在促进多类神经元生存和分化, 切断轴突后能阻止神经元的凋亡, 肠内GDNF主要来源为黏膜丛的EGCs。Steinkamp等^[17]报道大鼠实验性结肠炎里结肠上皮中的GDNF免疫活性大大提升, GDNF对结肠上皮细胞有较强的抗凋亡作用, GDNF介导的抗凋亡作用需要激活MAPK和P13K/Akt信号通路。进来研究更支持黏膜EGCs中GDNF抗凋亡作用。我们进一步研究发现CD患者中

GDNF使用一种自分泌反馈方式保护EGCs免于凋亡。破坏这种网络保护导致高度可能的EGC凋亡, 随后引起黏膜完整性改变, 最终导致黏膜屏障损害^[18]。Zhang等^[19]发现重组腺病毒带菌者编码GDNF(Ad-GDNF)通过直肠给药能显著改善右旋葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的大鼠结肠炎。Papadakis等^[20]发现在黏膜炎症反应中, GDNF能抑制炎症前细胞因子(IL-1 β , TNF- α)以及大鼠结肠中的髓过氧化物酶活性。

1.3.2 GSNO: GSNO是另一个潜在屏障诱导因子存在于肠胶质细胞条件培养基中。GSNO是还原型谷胱甘肽的亚硝基形态, 具有抗氧化细胞保护作用^[21]。Savidge等^[5]发现消除肠胶质细胞的转基因大鼠, GSNO腹膜内给药能明显抑制肠道通透性增加。GSNO的屏障诱导作用可能与上调连接周围的肌动蛋白F和TJ相关蛋白比如Zonula闭合蛋白-1(ZO-1)和闭合蛋白有关。GSNO可能通过促进肠上皮紧密连接蛋白(ZO-1、闭合蛋白、磷酸化MLC)的定植维持上皮屏障功能。此外Reynaert等^[22]发现GSNO能通过NF- κB 炎症信号的氧化还原敏感的S硝基化, 抑制前炎症介质比如TNF- α 转录, 抑制消化系的炎症反应。改变的NF- κB 炎症信号对于下调上皮细胞黏附分子, 促进白细胞浸润起重要作用。然而值得注意的是GSNO不能以剂量依赖的方式调节上皮屏障, 有报道在较高浓度时GSNO具有破坏上皮完整性的作用^[23]。

1.3.3 TGF- β 1: TGF- β 1由星状细胞分泌, 在神经元内稳态中起关键作用^[24]。TGF- β 1具有大约12%-30%EGCs肠上皮细胞的增殖能力。TGF- β 1以一种剂量依赖的方式抑制肠上皮增殖, 同时刺激上皮细胞迁移^[25]。Ali等^[26]发现TGF- β 1介导的抗增殖效应不是通过下调周期蛋白依赖性激酶, 就是通过上调周期蛋白依赖性激酶抑制剂来完成的, 然后诱导细胞周期G₁/S阶段停滞生长。Neunlist等^[27]对于体外培养的EGCs对上皮细胞株的作用评估支持以下观点, 即EGCs能显著抑制肠上皮细胞增殖, 且能部分通过TGF- β 1通路增加上皮细胞的细胞表面。

1.3.4 15dPGJ2: 15dPGJ2是一个细胞来源的自然过氧化物酶增生-激活受体 γ (PPAR γ)配体, 由EGCs提供^[28]。Bach-Ngohou等^[29]发现通过激

■ 相关报道

Steinkamp指出胶质获取的神经营养因子(glial-derived neurotrophic factor, GDNF), 由EGC分泌, 以自分泌的方式反馈使EGC免于凋亡, 保护黏膜EGC的完整性。即在EGC细胞中有一个自分泌抗凋亡环, 他存在于克罗恩病中, 并依赖于GDNF。这个新颖的自我保护机制的改变可能使细胞凋亡, 引起黏膜完整性的破坏以及炎症易感性增加。

■ 创新盘点

本文重点讲述IBD中EGC的作用, 描述这些细胞维持肠道内稳态所起的作用, 以及调节肠神经元活性, 并将炎症概念扩大到神经-炎症概念。未来分子能选择性靶向EGC介导的炎症神经元, 这可能代表一个治疗IBD的新方法。

活PPAR γ , 15dPGJ2介导EGC对上皮细胞增殖的抑制作用, 介导EGCs对上皮细胞分化的积极作用, 持续更新肠上皮细胞。众所周知IECs的更新过程包括上皮细胞从黏膜隐窝中出现, 然后细胞沿着绒毛轴线迁移, 在这期间IECs停止增殖, 获取不同功能。然而Ponferrada等^[30]研究显示EGC获取的15dPGJ2对于结肠旁细胞通透性没有作用。除此之外, 表达于IECs的kruppel样因子4, 在IEC分化和成熟中起了主要作用, 被认为是EGCs激活后PPAR γ 的候选细胞目标^[31]。

2 EGC和肠屏障

2.1 肠上皮屏障结构 完整的肠道上皮屏障对维持上皮细胞通透性、机体内环境的稳态有重要作用。正常的小肠上皮细胞由隐窝干细胞分化而来, 主要为吸收细胞和杯状细胞。小肠上皮隐窝细胞在消化中不仅起着吸收和交换营养的作用, 还是肠道黏膜屏障的重要组成部分, 他在宿主黏膜表面的天然及获得性免疫系统中起调节作用, 是抵抗肠道细菌、毒素的第一道防线^[32]。小肠上皮细胞受细菌及其内毒素、细胞因子等刺激时, 可出现增殖及凋亡异常, 导致肠上皮细胞修复障碍。肠上皮细胞损伤在危重病发展过程中起着非常重要的作用, 而小肠上皮细胞的增殖是肠道黏膜病理性损伤后修复, 从而重建上皮完整性和维护黏膜屏障^[33]。细胞间连接将相邻的肠上皮细胞连接在一起, 构成稳定的上皮细胞层。紧密连接位于相邻细胞间顶端, 是细胞间连接中最重要的部分, 构成上皮细胞层细胞旁转运的“分子栅栏”, 可允许离子及小分子可溶性物质通过, 阻止肠腔内的病原体和抗原等大分子物质透过肠黏膜入血, 对维持肠上皮通透性起着重要作用^[34]。

肠道屏障主要分为机械屏障、免疫屏障、化学屏障和微生物屏障。从顶端到基膜依次为紧密连接(tight junction, TJ)、黏附连接、桥粒和缝隙连接。其中TJ是构成肠黏膜机械屏障最重要的结构, 由Claudin蛋白、Occludin蛋白、JAM、Zos(zonula occludens)等结构蛋白及各类连接蛋白分子共同组成。目前认为起主要作用的是Occludin和Claudins蛋白。尤其是Claudins, 他是构成紧密连接的主要骨架蛋白, 在肠屏障中起了关键作用^[35]。Claudin-1,

Claudin-4和Claudin-5通过封闭相邻上皮细胞减少细胞旁路扩散。相反Claudin-2形成通路或孔, 导致上皮泄露^[36]。紧密连接蛋白结构和功能的破坏均可引起肠道细胞旁转运途径的“渗漏”, 导致细菌和内毒素等大分子物质通过这些薄弱环节进入组织造成局部或全身炎症反应, 严重时可导致多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 甚至引起死亡^[37]。

2.2 肠神经胶质和屏障功能 许多证据显示黏膜EGCs对于维持肠上皮的完整性起到关键作用。Cornet等^[38]发现CD中看似正常的肠组织标本中EGC网络被严重破坏了, 他们对炎症信号反应微弱。Costantini等^[39]发现在严重烧伤, 刺激迷走神经条件下建立的肠损伤大鼠模型中, 激活的EGCs减轻烧伤引起的肠道通透性增加以及消化系组织损伤。除了保护作用, 近来也提出EGCs的诱导修复作用, 这是由于恢复了上皮和IEC单层细胞机械性损伤后的细胞伸展。Van Landeghem等^[40]发现表皮生长因子前体(proEGF), 作为一个新的神经胶质中介, 参与EGC介导的上皮修复。proEGF与EGF相比表现出了一个较低的伤口愈合能力。然而EGC来源的proEGF在炎症或感染性损害时, IEB能被MMps或蛋白酶激活, 此时proEGF前体成为成熟的EGF, 加强黏膜修复。关于EGCs屏障诱导功能, Meir等^[41]研究显示应用重组GDNF干预Caco-2细胞, 使上皮屏障更稳固, GDNF给药后伤口愈合更快。GDNF以cAMP/PKA依赖的方式引起伤口愈合, 并通过失活p38 MAPK信号通路促进未成熟肠上皮细胞屏障成熟, 因此可以推测EGCs是组成IEB保护屏障微环境的主要成分。

3 IBD中EGC的作用

3.1 EGCs和肠黏膜炎症 由于胃肠道炎症伴随肠道通透性变化, EGCs在黏膜炎症中的作用也被研究。与中枢神经星状细胞类似, EGCs被认为免疫活性细胞, 能表达主要组织相容性复合物I和II类分子, 产生和应答各类驱化因子和细胞因子。将干扰素(interferon γ , IFN- γ)和TNF- α 与EGCs共同培养, 发现EGCs能有效得递呈抗原至特异性T细胞。消化系中大量的炎症细胞, 例如黏膜CD4⁺ T细胞通过产生前炎症细胞因子, 他在诱导和持续慢性炎症中起核

心作用^[38]. Andoh等^[42]研究显示患者的炎症黏膜中Th1相关细胞因子(例如TNF- α 、INF- γ 、IL-2)的浓度以及其他细胞因子(例如IL-17A、IL-23), 与正常对照组比较明显增加. 此外EGCs能通过产生前炎症因子应答免疫刺激, 比如IL-6^[43], TGF- β 1^[27]等, 前炎症因子可能通过诱导慢性炎症变化明显影响肠黏膜内环境, 包括T细胞核巨噬细胞增殖, 表达黏附分子和化学分子, 分泌其他前炎症细胞因子. EGCs能抑制结肠炎的动物模型, 因为他们可产生具有抗炎特征的介质, 比如神经生长因子和神经营养因子-3^[44,45]. Cheadle等^[46]将EGCs从培养基中去除, 用Cytomix刺激肠上皮细胞, 烟碱的抗炎作用消失, 导致体外上皮的通透性增加. 这些数据支持以下假设, 即EGCs很可能是胃肠道免疫介质. 然而, 目前为止, 能阐明EGCs调节黏膜炎症诱导的通透性改变的确切机制的信息仍十分有限.

3.2 EGC保护IEB免受细菌损害 在肠道细菌损害期, EGCs对于黏膜屏障的保护性作用越来越引人注目, 这为保护和肠屏障的再生提供了新的治疗方法^[47]. 众所周知, 福氏志贺氏菌(*S. flexneri*)是主要侵袭性抗原之一, 能引起肠上皮的破坏^[48]. Flamant等^[49]第一次提出EGCs对肠屏障具有保护性作用, 这可能部分是由于它具有抑制作用. 将IECs和EGCs共培养实验, *S. flexneri*侵袭能被显著下调. 此外, EGCs在*S. flexneri*感染期, EGCs能预防紧密连接破坏, 减少前炎症因子IL-8的黏膜分泌. 在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激下, EGCs能抑制iNOS的增加, 起到对IEB的保护作用. Xiao等^[50]在一个实验显示TLR2表达于神经胶质细胞, 在感知微生物结构起重要作用. TLR2在肠上皮细胞中起细胞保护作用, 能调节上皮屏障功能. 此外TLR2通过NF- κ B和P38丝裂原激活蛋白激酶信号传导通路刺激GDNF表达. 由此而论, TLR2-GDNF轴可能是维持消化系内稳态的监管者^[51]. Miwa等^[52]发现累及回肠的CD患者运用甲硝唑治疗是有效的. 另外, 在肠道感染的实验动物模型中, 用广谱抗生素可以减少组织的破坏和阻止慢性炎症的发展, 表明黏膜免疫系统与胃肠内的微生物相互作用决定了肠炎的严重程度, 尤其是正常的免疫系统被基因或者是药物干预后, 肠道的正常菌群几乎没有能力侵犯黏膜, 说明肠内细菌(以及他们分泌的产物)与宿主免疫系统在黏膜炎症发

生中相互作用, 而且可能通过破坏肠腔上皮细胞的完整性促使其发生.

4 结论

总体上EGCs是胃肠道里有趣的细胞群体, 可能作为一个新分子目标在于预防复发或增加IEB的修复. 然而EGCs对于调节肠屏障的确切机制仍然部分未知, EGCs的出现可能成为发展选择性治疗CD和UC非常有前景的药物. 未来分子能选择性靶向EGC介导的炎症神经元, 这可能代表一个新的治疗IBD的方式.

5 参考文献

- 1 M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2013; 6: 33-47 [PMID: 24833941 DOI: 10.4137/CGast.S12731]
- 2 Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55: 1512-1520 [PMID: 16966705 DOI: 10.1136/gut.2005.085373]
- 3 Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 41-53 [PMID: 16371949 DOI: 10.1038/nrn1824]
- 4 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/S0092-8674.2800.2981571-8]
- 5 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]
- 6 Vasina V, Barbara G, Talamonti L, Stanghellini V, Corinaldesi R, Tonini M, De Ponti F, De Giorgio R. Enteric neuroplasticity evoked by inflammation. *Auton Neurosci* 2006; 126-127: 264-272 [PMID: 16624634 DOI: 10.1016/j.autneu.2006.02.025]
- 7 Jessen KR. Glial cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1861-1867 [PMID: 15203098 DOI: 10.1016/j.biocel.2004.02.023]
- 8 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]
- 9 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]
- 10 Gomes FC, Paulin D, Moura Neto V. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): modulation by growth factors and its implication in astrocyte differentiation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 619-631 [PMID: 10412574 DOI: 10.1590/S0100-879X1999000500016]
- 11 Valentim LM, Michalowski CB, Gottardo SP,

应用要点

许多对肠神经胶质作用的研究已经运用于IBD临床动物模型上, 新的药理学工具能改进IBD现在的治疗策略, 降低不良反应和费用, EGCs的出现将成为发展选择性治疗IBD非常有前景的药物.

■ 名词解释

EGCs: 在肠上皮细胞下定植着星状细胞, 这些星状细胞的表型特征和表达标志物与中枢神经系统中的星状细胞相同。EGCs可分泌或表达多个介质参与调节IEB功能, 肠神经胶质损伤和/或功能性受损可引起屏障功能失调。

- Pedroso L, Gestrich LG, Netto CA, Salbego CG, Rodnight R. Effects of transient cerebral ischemia on glial fibrillary acidic protein phosphorylation and immuncontent in rat hippocampus. *Neuroscience* 1999; 91: 1291-1297 [PMID: 10391436 DOI: 10.1016/S0306-4522(98)00707-6]
- 12 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]
- 13 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Grosso M, Petruzzelli R, Izzo P, Cali G, D'Armiento FP, Rocco A, Nardone G, Iuvone T, Steardo L, Cuomo R. Increased mucosal nitric oxide production in ulcerative colitis is mediated in part by the enteroglia-derived S100B protein. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1209-e112 [PMID: 19558426 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01346.x]
- 14 Esposito G, De Filippis D, Cirillo C, Sarnelli G, Cuomo R, Iuvone T. The astroglial-derived S100beta protein stimulates the expression of nitric oxide synthase in rodent macrophages through p38 MAP kinase activation. *Life Sci* 2006; 78: 2707-2715 [PMID: 16376947 DOI: 10.1016/j.lfs.2005.10.023]
- 15 Lam AG, Koppal T, Akama KT, Guo L, Craft JM, Samy B, Schavocky JP, Watterson DM, Van Eldik LJ. Mechanism of glial activation by S100B: involvement of the transcription factor NFkappaB. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 765-772 [PMID: 11705636 DOI: 10.1016/S0197-4580(01)00233-0]
- 16 Savidge TC, Sofroniew MV, Neunlist M. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. *Lab Invest* 2007; 87: 731-736 [PMID: 17607301 DOI: 10.1038/labinvest.3700600]
- 17 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]
- 18 Steinkamp M, Gundel H, Schulte N, Spaniol U, Pflueger C, Zizer E, von Boyen GB. GDNF protects enteric glia from apoptosis: evidence for an autocrine loop. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 6 [PMID: 22251670 DOI: 10.1186/1471-230X-12-6]
- 19 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]
- 20 Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2000; 51: 289-298 [PMID: 10774465 DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.289]
- 21 Yap LP, Sancheti H, Ybanez MD, Garcia J, Cadenas E, Han D. Determination of GSH, GSSG, and GSNO using HPLC with electrochemical detection. *Methods Enzymol* 2010; 473: 137-147 [PMID: 20513475 DOI: 10.1016/S0076-6879(10)73006-8]
- 22 Reynaert NL, Ckless K, Korn SH, Vos N, Guala AS, Wouters EF, van der Vliet A, Janssen-Heininger YM. Nitric oxide represses inhibitory kappaB kinase through S-nitrosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 8945-8950 [PMID: 15184672 DOI: 10.1073/pnas.0400588101]
- 23 Dringen R, Gutterer JM, Hirrlinger J. Glutathione metabolism in brain metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species. *Eur J Biochem* 2000; 267: 4912-4916 [PMID: 10931173 DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01597.x]
- 24 Miyoshi H, Ajima R, Luo CT, Yamaguchi TP, Stappenbeck TS. Wnt5a potentiates TGF-beta signaling to promote colonic crypt regeneration after tissue injury. *Science* 2012; 338: 108-113 [PMID: 22956684 DOI: 10.1126/science.1223821]
- 25 Gatza CE, Holtzhausen A, Kirkbride KC, Morton A, Gatza ML, Datto MB, Blobe GC. Type III TGF-beta receptor enhances colon cancer cell migration and anchorage-independent growth. *Neoplasia* 2011; 13: 758-770 [PMID: 21847367]
- 26 Ali NA, Molloy MP. Quantitative phosphoproteomics of transforming growth factor-beta signaling in colon cancer cells. *Proteomics* 2011; 11: 3390-3401 [PMID: 21751366 DOI: 10.1002/pmic.201100036]
- 27 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]
- 28 Bull AW, Steffensen KR, Leers J, Rafter JJ. Activation of PPAR gamma in colon tumor cell lines by oxidized metabolites of linoleic acid, endogenous ligands for PPAR gamma. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1717-1722 [PMID: 12949056 DOI: 10.1093/carcin/bgg131]
- 29 Bach-Ngohou K, Mahé MM, Aubert P, Abdo H, Boni S, Bourreille A, Denis MG, Lardeux B, Neunlist M, Masson D. Enteric glia modulate epithelial cell proliferation and differentiation through 15-deoxy-12, 14-prostaglandin J2. *J Physiol* 2010; 588: 2533-2544 [PMID: 20478974 DOI: 10.1113/jphysiol.2010.188409]
- 30 Ponferrada A, Caso JR, Alou L, Colón A, Sevillano D, Moro MA, Lizasoain I, Menchén P, Gómez-Lus ML, Lorenzo P, Cos E, Leza JC, Menchén L. The role of PPARgamma on restoration of colonic homeostasis after experimental stress-induced inflammation and dysfunction. *Gastroenterology* 2007; 132: 1791-1803 [PMID: 17484875 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.032]
- 31 Rageul J, Mottier S, Jarry A, Shah Y, Théoleyre S, Masson D, Gonzalez FJ, Laboisie CL, Denis MG. KLF4-dependent, PPARgamma-induced expression of GPA33 in colon cancer cell lines. *Int J Cancer* 2009; 125: 2802-2809 [PMID: 19551868 DOI: 10.1002/ijc.24683]
- 32 Haller D, Jobin C. Interaction between resident luminal bacteria and the host: can a healthy relationship turn sour? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 123-136 [PMID: 14734871 DOI: 10.1097/0005176-200402000-00004]

- 33 Silen W, Ito S. Mechanisms for rapid re-epithelialization of the gastric mucosal surface. *Annu Rev Physiol* 1985; 47: 217-229 [PMID: 3888074 DOI: 10.1146/annurev.ph.47.030185.001245]
- 34 Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 660-669 [PMID: 17854762 DOI: 10.1016/j.bbame.2007.07.012]
- 35 Ivanov AI, Parkos CA, Nusrat A. Cytoskeletal regulation of epithelial barrier function during inflammation. *Am J Pathol* 2010; 177: 512-524 [PMID: 20581053 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100168]
- 36 Furuse M, Sasaki H, Tsukita S. Manner of interaction of heterogeneous claudin species within and between tight junction strands. *J Cell Biol* 1999; 147: 891-903 [PMID: 10562289 DOI: 10.1083/jcb.147.4.891]
- 37 Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr* 2011; 141: 769-776 [PMID: 21430248 DOI: 10.3945/jn.110.135657]
- 38 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 U S A* 2001; 98: 13306-13311 [PMID: 11687633 DOI: 10.1073/pnas.231474098]
- 39 Costantini TW, Krzyzaniak M, Cheadle GA, Putnam JG, Hageny AM, Lopez N, Eliceiri BP, Bansal V, Coimbra R. Targeting α -7 nicotinic acetylcholine receptor in the enteric nervous system: a cholinergic agonist prevents gut barrier failure after severe burn injury. *Am J Pathol* 2012; 181: 478-486 [PMID: 22688057 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.005]
- 40 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]
- 41 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]
- 42 Andoh A, Yagi Y, Shioya M, Nishida A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5154-5161 [PMID: 18777592 DOI: 10.3748/wjg.14.5154]
- 43 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]
- 44 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]
- 45 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]
- 46 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]
- 47 Matteoli G. Enteric glial cells: new players in mucosal defence against bacteria? *Gut* 2011; 60: 429-430 [PMID: 21282131 DOI: 10.1136/gut.2010.231019]
- 48 Cossart P, Sansonetti PJ. Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens. *Science* 2004; 304: 242-248 [PMID: 15073367 DOI: 10.1126/science.1090124]
- 49 Flamant M, Aubert P, Rolli-Derkinderen M, Bourreille A, Neunlist MR, Mahé MM, Meurette G, Marteyn B, Savidge T, Galmiche JP, Sansonetti PJ, Neunlist M. Enteric glia protect against Shigella flexneri invasion in intestinal epithelial cells: a role for S-nitrosoglutathione. *Gut* 2011; 60: 473-484 [PMID: 21139062 DOI: 10.1136/gut.2010.229237]
- 50 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]
- 51 Brun P, Giron MC, Qesari M, Porzionato A, Caputi V, Zoppellaro C, Banzato S, Grillo AR, Spagnol L, De Caro R, Pizzuti D, Barbieri V, Rosato A, Sturniolo GC, Martines D, Zaninotto G, Palù G, Castagliuolo I. Toll-like receptor 2 regulates intestinal inflammation by controlling integrity of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2013; 145: 1323-1333 [PMID: 23994200 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.047]
- 52 Miwa H, Sakaki N, Sugano K, Sekine H, Higuchi K, Uemura N, Kato M, Murakami K, Kato C, Shiotani A, Ohkusa T, Takagi A, Aoyama N, Haruma K, Okazaki K, Kusugami K, Suzuki M, Joh T, Azuma T, Yanaka A, Suzuki H, Hashimoto H, Kawai T, Sugiyama T. Recurrent peptic ulcers in patients following successful Helicobacter pylori eradication: a multicenter study of 4940 patients. *Helicobacter* 2004; 9: 9-16 [PMID: 15156899 DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00194.x]

同行评价

本文组织合理, 逻辑清晰, 内容简练, 层次、条理清楚, 信息量大, 反应了当前炎症性肠病的治疗新热点, 具有一定指导意义。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





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

