

内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制研究进展

刘玥宏, 徐敬东

刘玥宏, 徐敬东, 北京市首都医科大学病理生理学系 北京市 100069

刘玥宏, 在读本科, 主要从事消化生理学与临床医学方面的学习与研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274173, 81673671; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7122017; 北京市教委科学基金资助项目, Nos. 201110025004, 201310025004; 首都医科大学基础与临床基金资助项目, Nos. 2015JL1, 2014JL15; 首都医科大学创新基金资助项目, No. xsky2015011.

作者贡献分布: 本文综述由刘玥宏与徐敬东完成; 徐敬东审校。

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系。
xujingdong@163.com
电话: 010-83911469

收稿日期: 2016-09-03

修回日期: 2016-10-26

接受日期: 2016-11-01

在线出版日期: 2017-01-08

Relationship between colonic inner mucus layer and pathogenesis of ulcerative colitis

Yue-Hong Liu, Jing-Dong Xu

Yue-Hong Liu, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81274173 and 81673671; Beijing National Science Foundation, No. 7122017; Science Foundation of Beijing Municipal Education Commission, Nos. 201110025004 and 201310025004; Basic and Clinical Foundation of Capital Medical University, Nos. 2015JL1 and 2014JL15; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. xsky2015011.

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor,

Department of Physiology and Pathophysiology, Beijing Capital Medical University, 10 You'anmenwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2016-09-03

Revised: 2016-10-26

Accepted: 2016-11-01

Published online: 2017-01-08

Abstract

There is a mucus layer on the surface of the gastrointestinal tract, which is composed of two mucus layers with different structures and properties. The inner mucus layer is built by a network formed by the MUC2. Recent research on the colonic mucus layer indicates that the colon is protected by the normal inner mucus layer so that the commensal bacteria can live in friendly coexistence with the host. The damage to the inner mucus layer can cause its abnormal function, which may explain the pathogenesis of ulcerative colitis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inner mucus layer; MUC2; Commensal bacteria; Ulcerative colitis; Pathogenesis

Liu YH, Xu JD. Relationship between colonic inner mucus layer and pathogenesis of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 77-83 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/77.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.77>

摘要

胃肠道黏膜上皮细胞的表面覆盖了不同种类的黏蛋白构成的黏液层。黏液层分内外两层, 外黏液层和内黏液层有着不同的结构和

背景资料

对于欧美国家和我国新疆维吾尔自治区相对高发的炎症性肠病, 其不甚清晰的发病机制一直是许多消化系统疾病研究者的探索方向, 近年研究表明: 肠道内的微生物群对于机体健康的维持必不可少, 但若得不到有效调节和控制, 则会成为机体的健康隐患。肠道微生物群和机体免疫系统的失衡有可能引发腹泻、腹胀、炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等病症。而肠道表面分泌有一层保护性的黏液, 以防止肠道内细菌直接侵入肠壁组织引发过度炎症反应。这些发现或许能成为IBD尤其是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)带来突破性认识。

同行评议者

高峰, 主任医师, 新疆维吾尔自治区人民医院消化科

■ 研究前沿

大量研究证实肠道黏液层是防止肠道细菌入侵的第一道防线。这一发现很大程度上改变了人们对于肠道黏液层生物学作用的想法, 开创了一个全新的研究领域。此后有关黏液的生成、分泌、破坏等各个过程的研究, 深化了生命科学研究者对于肠道菌群与机体互动机制的认识, 而这些过程的异常变化与IBD的相关性成为目前的研究热点, 其中的细节问题包括分子机制, 及其能为IBD尤其是UC的发病机制和治疗方法带来的突破性思路还亟待研究。

性质。由MUC2黏蛋白构成的内黏液层呈紧密的网状结构。在对结肠的研究中发现, 这样的内黏液层能防止肠道细菌接近结肠黏膜上皮细胞, 是结肠黏膜上皮细胞的保护屏障, 这样机体能与数以万计的结肠寄生虫菌和平共处。内黏液层的结构与功能的完整性受损或许可成为解释溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病机制之一, 减少黏液分泌或许可以成为建立新的UC的病理生理模型。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内黏液层; 黏蛋白; 肠道寄生虫菌; 溃疡性结肠炎; 发病机制

核心提要: 肠道表面有一保护性的黏液层, 这些黏液的主要成分为黏蛋白。然而, 这层黏液并非“密不透风”, 时也会有“漏网之鱼”, 肠道黏液层如分子筛样抵御微生物和难溶物质的侵蚀和破坏, 调节肠道免疫与肠道刺激之间的平衡。

刘玥宏, 徐敬东. 内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 77-83 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/77.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.77>

0 引言

肠道黏液层是肠道的保护层, 主要由杯状细胞分泌的网状MUC2黏蛋白组成, 也包含杯状细胞分泌的一些其他活性物质。其为肠道抵御内源或外源性的刺激和微生物的侵袭提供了保障, 并有助于维持肠道共生菌群的平衡。胃肠道的黏液层分为内、外两层, 外黏液层疏松而内黏液层紧密。本文基于对肠道尤其是结肠内黏液层的最新研究, 就内黏液层的结构和功能及其与炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)尤其是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病理生理机制的联系予以综述。

1 内黏液层的结构及性质

1.1 胃肠道黏液层 迄今为止, 发现胃肠道黏膜上皮主要由4种细胞组成: 上皮细胞, 杯状细胞, 潘氏细胞, 肠内分泌细胞。其中, 杯状细胞出现得最早(可在人类9-10 wk妊娠的胎儿小肠中发现)^[1,2]。在胃肠道上皮细胞表面有杯状细胞, 其内含大量黏蛋白颗粒, 黏蛋白是黏液层的重要组成部分, 为胃肠道黏膜上皮细胞提供保护^[3]。

胃和结肠黏液层分为紧密内层和疏松外层, 而小肠仅有一层黏液层^[4]。杯状细胞持续分泌黏液, 构成板层状的内黏液层^[1,5]。在体研究显示大鼠结肠末端的黏液层每1-2 h更新1次, 即随着黏液持续分泌, 内黏液层向外黏液层移动。其内黏液层厚约50 μm, 人类的约厚200 μm^[6], 并且胃、回肠和结肠的黏液层厚于空肠^[7], 这可能与各部位肠道抵御肠道中外源刺激, 尤其是抵御肠道细菌侵袭的能力相关。

1.2 肠道黏液层的组成和结构 研究^[8]表明, 胃黏液层主要由MUC5AC和MUC6两种黏蛋白组成, 而肠道黏液层由MUC2黏蛋白组成。MUC2黏蛋白是一种高度糖基化的糖蛋白, 含有大量氧连接的糖基, 属于在人体中发现的4种凝胶状蛋白家族的一种, 从进化史上可追溯到与人类进化相关的早期多细胞生物^[9]。人类MUC2黏蛋白单体约包含5200个氨基酸^[10], MUC2蛋白基因上的一串列重复序列引导翻译成富含脯氨酸(proline)、苏氨酸(threonine)、丝氨酸(serine)的区域(PTS区域), 两个PTS区域被两个小的CysD区域隔开, 整个分子含有大量富半胱氨酸的氨基末端(N-末端)和羧基末端(C-末端)^[5], 在MUC2蛋白单体的N-末端和C-末端有一些vWD区域(von Willebrand D domain), 3个在N-末端, 1个在C-末端^[5]。在内质网中, MUC2黏蛋白的最初翻译产物约0.6 MDa, 两个单体通过C-末端远端的CK区域的分子内二硫键连接成二聚体^[11,12], 此过程复杂且需要其他的催化二硫键形成的异构酶如AGR2蛋白的参与^[13]。当MUC2黏蛋白的内质网加工产物抵达高尔基体, PTS区域的氧连接的糖基化过程便开始。由于这一糖基化过程, 二聚体的分子质量可以增加至约5 MDa^[12,14]。MUC2蛋白进入杯状细胞的分泌囊泡, 在低pH环境下触发了MUC2蛋白分子二聚体的N-末端聚合^[5], 许多证据包括可视化电镜都显示N-末端聚合成三聚体, 这对MUC2黏蛋白形成复杂的网状结构十分重要^[15]。在分泌颗粒中, 网状MUC2黏蛋白被包装得非常紧密, 当颗粒排出, 黏蛋白释放出来, MUC2黏蛋白空间骨架展开, 体积扩大百倍^[16], 如胶冻状黏附在肠道黏膜上皮细胞表面(以上过程如图1所示)。免疫组织化学结果表明扩展后的网状MUC2黏蛋白聚集在内黏液层, 并随着时间推移, 不断更新, 形成板层状的内黏液层^[5]。当然, 除MUC2黏蛋白之外, 内黏液

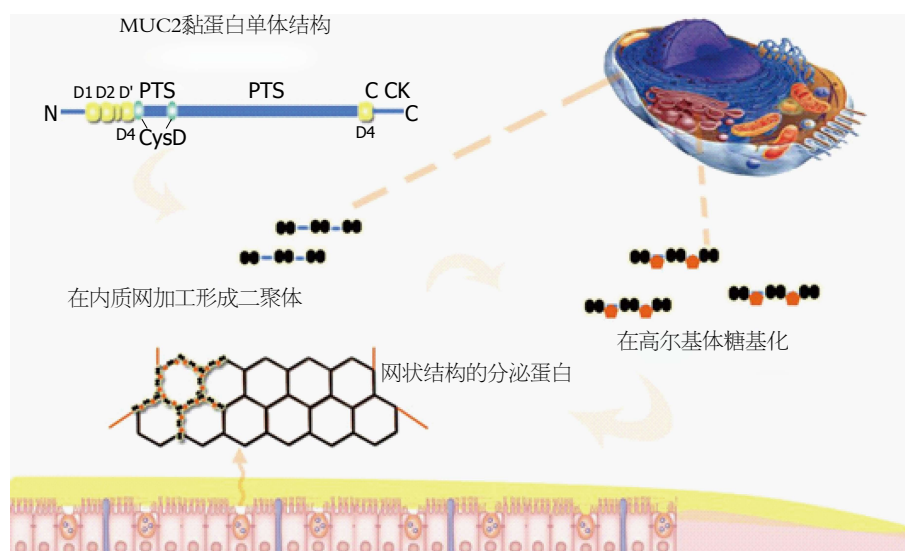


图1 MUC2黏蛋白单体及多聚体结构及形成过程^[5]。从上至下依次为MUC2黏蛋白单体结构→黏蛋白最初翻译产物在内质网加工→加工后蛋白在高尔基体修饰→杯状细胞分泌颗粒分泌的MUC2黏蛋白结构。

层也有其他一些杯状细胞产物, 包括小肠三叶因子、抵抗素样分子 β ^[17,18]、Fc γ 免疫球蛋白IgG结合蛋白抗体、抗菌肽以及分泌性IgA等^[19-22]。在内黏液层表面的外黏液层, MUC2蛋白微孔体积进一步扩大3-4倍, 形成疏松的黏液外层, 但其机制目前尚不清晰^[5]。

1.3 内黏液层的性质 MUC2黏蛋白作为内黏液层的主要组成成分, 其结构决定了内黏液层的性质。网状结构的MUC2黏蛋白具有选择透过性, 其以物质的分子大小作为选择透过的机制^[23], 小分子的物质很容易透过, 而细菌样分子大小的物质却被排除在外, 无法接近肠道黏膜上皮细胞。

2 黏液层与肠道菌群

2.1 肠道菌群 肠道作为庞大数量的微生物种群的家園, 其总数约为 10^{13} - 10^{14} cfu/mL, 区系组成包括: 双歧杆菌、拟杆菌、真杆菌、肠杆菌、乳酸菌、厌氧链球菌、肠球菌、梭菌、酵母菌, 肠道菌群与机体的诸多疾病有关, 其菌群谱呈明显的个体化特征, 被称之为人体的第二指纹^[24]。大致分为3类: 与宿主共生的生理性细菌: 以专性厌氧菌为主, 包括双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、梭菌; 与宿主共栖的条件致病菌: 以兼性厌氧菌为主, 包括肠球菌、肠杆菌; 病原菌: 多为过路菌^[25], 如: 金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、痢疾杆菌等。肠道内的细菌数量在不同部位为: 胃约为 0 - 10^2 cfu/mL, 十二指肠约为 10^2 cfu/mL, 空肠约为 10^2 cfu/mL, 近

端回肠约为 10^3 cfu/mL, 远端回肠约为 10^7 - 10^8 cfu/mL, 结肠约为 10^{11} - 10^{12} cfu/mL^[26]。正常人体肠道环境拥有高厌氧菌水平和高B/E值(双歧杆菌与大肠杆菌比值)^[25]。有益的肠道益生菌还可以在在一定程度上对肠道致病菌产生制约, 对宿主的消化、吸收、维生素等其他营养物质的合成有着重要作用, 是宿主生命必需的重要组成部分。

2.2 内黏液层是抵御微生物侵袭的屏障 健康人的肠道中, 众多的肠道共生菌能与人类和平共处, 互利共生, 并不引起过度的免疫反应, 原先以为这是因为免疫细胞能区分共生菌和致病菌: 细胞表面的模式识别受体如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和NOD蛋白激活后又进一步通过一种信号转导通路激活核因子- κ B, 促进了一些炎症因子和共刺激分子的释放^[27,28]。研究^[1]表明, 正常人的肠道黏膜上皮细胞TLR1和TLR2都呈现低表达, 并且对受体的刺激呈低反应性。还有一种观点认为: TLRs信号通路中的一个关键接头分子髓样分化因子可能在早期的细菌入侵过程中保护肠黏膜上皮细胞, 借助宿主自身的免疫反应使肠道微生物不能抵达肠黏膜上皮细胞表面^[29]。

现在, 新近的研究^[5,6,30,31]提出了另外的观点: 结肠内黏液层能够作为结肠黏膜上皮细胞与结肠微生物的屏障, 实现将细菌与结肠黏膜上皮细胞分离开来, 从而结肠共生菌群也不至于引起宿主的过度免疫反应。结肠内黏液层几乎是无菌的, 因为MUC2黏蛋白的网状结构赋

■ 相关报道

由MUC2黏蛋白构成的内黏液层呈紧密的网状结构。在对结肠的研究中发现, 结构和功能完整的内黏液层能防止肠道细菌接近结肠黏膜上皮细胞, 是结肠黏膜上皮细胞的保护屏障, 一旦有细菌穿过黏液层, 这种类型的杯状细胞便会立即感知并通知周围的杯状细胞, 使其迅速“喷”出大量的黏液, 将细菌冲出黏液层。这一重要发现发表于最近的*Science*上, 这些研究揭示了内黏液层与IBD尤其是UC的发病机制的联系, 从而有望为这些疾病的研究和治疗带来新的思路。

■ 创新盘点

本文从肠道黏液层的组成、结构、性质及其如何协调肠道菌群与机体免疫的过程作出逻辑上较为完整的叙述; 配图并重点阐述了结肠内黏液层的重要组成成分MUC2黏蛋白的异常改变与UC发病机制的相关性; 对该领域上最新进的研究结果也就是肠道黏液膜上皮杯状细胞上的Toll样受体感知肠道微生物的刺激, 并激活相应信号转导通路, 募集邻近的杯状细胞共同分泌大量黏液, 有力地将入侵的细菌冲回到肠腔的过程进行了总结。

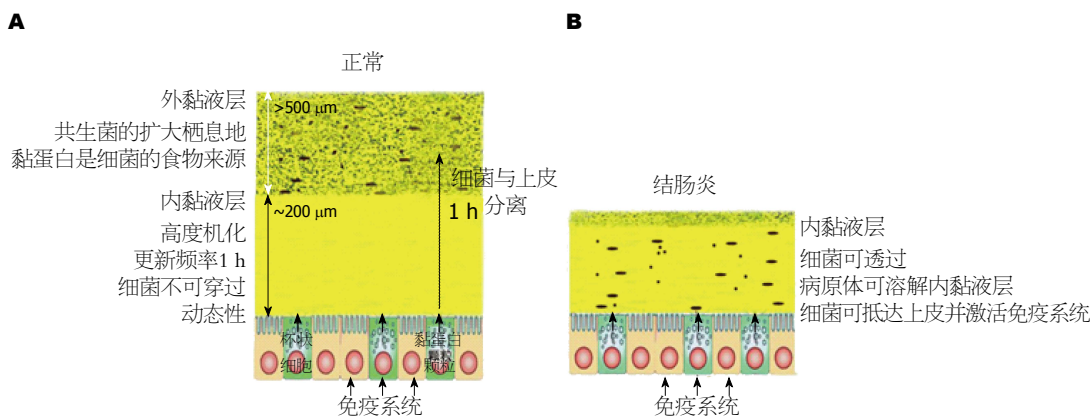


图2 UC患者结肠黏膜层结构和性质变化模式图^[44]。A: 正常人黏液层的结构和性质简述; B: 模拟结肠炎患者结肠黏液层结构和性质的变化。

予了内黏液层选择性通透的特性, 使其能像砂网一样滤过大小不同的物质, 包括细菌和细菌分泌物, 而他们可以轻易地透过外黏液层扩大的微孔, 于是内黏液层便将绝大多数细菌与结肠黏膜上皮细胞分开。可以肯定的是, 完整的结构和功能的内黏液层的是保护结肠黏膜上皮细胞的基础, 加之杯状细胞可以为肠道黏膜上皮细胞“站岗放哨”, 在受到肠道菌的刺激之后, 可激活相应信号转导通路, 募集邻近的杯状细胞并触发MUC2黏蛋白的共同分泌, 有力地将入侵的细菌冲回到肠腔^[32]。

3 内黏液层与炎症肠病尤其是溃疡性结肠炎的发病机制的联系

3.1 IBD和UC IBD是一种原因不明的累及胃肠道的慢性炎症性疾病。发病的高峰年龄在15-30岁和60-80岁。IBD的发病机制包括免疫细胞被不明刺激物(微生物、食物成分、细菌或自身抗原)激活而导致细胞因子和炎症介质的释放。也就是说UC是属于IBD的一种, 在病理学上可见结肠黏膜炎症, 直肠大多受累, 炎症以不同程度连续性向近端扩展(无跳跃区域); 组织学特征包括上皮损害^[33]、炎症、隐窝脓肿、杯状细胞减少或消失^[34]和异形增生^[35], 而杯状细胞减少甚至消失与*heth1*基因的表达过程受抑相关^[36]。UC的发病还受到机体免疫因素(自身抗体、细胞免疫及一些细胞因子^[37-39], 细菌肽类物质^[40]等)、遗传因素、感染、精神因素及饮食习惯等的影响^[41,42]。UC的临床表现为血便、黏液便、发热、腹痛、里急后重和体质下降。克罗恩病作为IBD的另一种, 其发病机制也与杯状细胞相关, 但在杯状细胞的分化

上却与UC有所不同^[43]。

3.2 内黏液层与溃疡性结肠炎发病机制的联系 在对MUC2黏蛋白缺陷的小鼠的研究中发现, 这些小鼠表现出类似UC的便血、体质量下降、脱肛等症状^[44]。有研究发现MUC2黏蛋白的缺陷与UC的发病机制有着直接的联系, 其可能的机制大概为以下2种。

3.2.1 MUC2黏蛋白糖基破坏: MUC2黏蛋白富含糖基, 其80%的成分都是糖基^[45]。这些糖基结构在MUC2黏蛋白发挥正常功能时扮演了重要的角色。正常情况下, 宿主自身的肠道酶并不能破坏MUC2黏蛋白的糖基, 但某些细菌却可以。一些肠道共生菌能分泌一种外切核苷酶将糖基一分为二^[44]。有一个缺乏一种能将半乳糖连接到N-乙酰半乳糖胺, 然后连接MUC2黏蛋白单体核心的糖基转移酶的小鼠模型^[46], 在对这种模型鼠的内黏液层的研究^[44,47]发现, 由于其没有形成正常的内黏液层结构, 细菌便透过内黏液层抵达了肠黏膜上皮细胞。

3.2.2 MUC2黏蛋白网状结构破坏: 结肠内阿米巴和一种口腔细菌-齿龈紫单胞菌属能分泌破坏MUC2黏蛋白网状结构的水解酶^[48,49], 但这些水解酶水解MUC2黏蛋白的位点却受到MUC2黏蛋白糖基化的保护^[44]。有意思的是, 没有任何肠杆菌属和拟杆菌属的细菌分泌水解酶^[50]。于是有人推测^[29]: 共栖菌需要更长更复杂结构的水解酶缓慢地消化降解黏蛋白, 而那些更具侵袭性的菌群则能将黏蛋白快速降解, 这表明MUC2黏蛋白分泌和降解的平衡是维持内黏液层功能稳定的关键因素。

3.3 溃疡性结肠炎的新病理生理模型 结肠内黏液层将结肠上皮细胞与大多数细菌分离开, 但

并不代表结肠黏膜上皮细胞是绝对无菌的。结肠黏膜上皮细胞可以接触极少量的细菌,但长期广泛的暴露便会触发强烈的免疫反应,而免疫反应本身又会影响到MUC2黏蛋白的分泌和结肠内黏液层的性质与功能^[29]。如图2所示,结肠炎状态下的结肠黏液层变薄,并且细菌穿过内黏液层抵达结肠黏膜上皮细胞,刺激肠道发生强烈的免疫反应。

4 讨论

内黏液层是肠道黏膜上皮细胞的保护伞,MUC2作为肠道黏液层的主要组成成分,其完整的网状结构决定了内黏液层具有选择性通透的性质。尤其在结肠的研究中,结肠黏膜上皮细胞能成功抵御某些细菌的侵袭,并与结肠共栖菌群和平共处,离不开内黏液层。结肠内黏液层的结构和功能破坏,使结肠黏膜上皮细胞在大量细菌环境下长期暴露从而引起强烈免疫反应,这或许能成为新的UC病理生理模型,为UC的发病机制提出更明确地解释。

5 参考文献

- Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 319-330 [PMID: 20703838 DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2]
- Agawa S, Muto T, Sawada T, Saito Y, Adachi M, Kubota Y, Sugihara K, Konishi F, Kamiya J, Morioka Y. [A histochemical study of goblet cell mucin in ulcerative colitis with special reference to time sequence]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1985; 82: 58-64 [PMID: 2581006]
- McCauley HA, Guasch G. Three cheers for the goblet cell: maintaining homeostasis in mucosal epithelia. *Trends Mol Med* 2015; 21: 492-503 [PMID: 26144290 DOI: 10.1016/j.molmed.2015.06.003]
- Ermund A, Schütte A, Johansson ME, Gustafsson JK, Hansson GC. Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. I. Gastrointestinal mucus layers have different properties depending on location as well as over the Peyer's patches. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G341-G347 [PMID: 23832518 DOI: 10.1152/ajpgi.00046.2013]
- Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15064-15069 [PMID: 18806221 DOI: 10.1073/pnas.0803124105]
- Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 712-719 [PMID: 25872481 DOI: 10.1038/mi.2015.32]
- Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The

adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G922-G929 [PMID: 11292601]

- Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 352-361 [PMID: 23478383 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35]
- Lang T, Hansson GC, Samuelsson T. Gel-forming mucins appeared early in metazoan evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16209-16214 [PMID: 17911254 DOI: 10.1073/pnas.0705984104]
- Gum JR, Hicks JW, Toribara NW, Siddiki B, Kim YS. Molecular cloning of human intestinal mucin (MUC2) cDNA. Identification of the amino terminus and overall sequence similarity to prepro-von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1994; 269: 2440-2446 [PMID: 8300571]
- Asker N, Baeckström D, Axelsson MA, Carlstedt I, Hansson GC. The human MUC2 mucin apoprotein appears to dimerize before O-glycosylation and shares epitopes with the 'insoluble' mucin of rat small intestine. *Biochem J* 1995; 308 (Pt 3): 873-880 [PMID: 8948445 DOI: 10.1042/bj3080873]
- Asker N, Axelsson MA, Olofsson SO, Hansson GC. Dimerization of the human MUC2 mucin in the endoplasmic reticulum is followed by a N-glycosylation-dependent transfer of the mono- and dimers to the Golgi apparatus. *J Biol Chem* 1998; 273: 18857-18863 [PMID: 9668061 DOI: 10.1074/jbc.273.30.18857]
- Park SW, Zhen G, Verhaeghe C, Nakagami Y, Nguyen LT, Barczak AJ, Killeen N, Erle DJ. The protein disulfide isomerase AGR2 is essential for production of intestinal mucus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 6950-6955 [PMID: 19359471 DOI: 10.1073/pnas.0808722106]
- Axelsson MA, Asker N, Hansson GC. O-glycosylated MUC2 monomer and dimer from LS 174T cells are water-soluble, whereas larger MUC2 species formed early during biosynthesis are insoluble and contain nonreducible intermolecular bonds. *J Biol Chem* 1998; 273: 18864-18870 [PMID: 9668062 DOI: 10.1074/jbc.273.30.18864]
- Godl K, Johansson ME, Lidell ME, Mörgelin M, Karlsson H, Olson FJ, Gum JR, Kim YS, Hansson GC. The N terminus of the MUC2 mucin forms trimers that are held together within a trypsin-resistant core fragment. *J Biol Chem* 2002; 277: 47248-47256 [PMID: 12374796 DOI: 10.1074/jbc.M208483200]
- Garcia MA, Yang N, Quinton PM. Normal mouse intestinal mucus release requires cystic fibrosis transmembrane regulator-dependent bicarbonate secretion. *J Clin Invest* 2009; 119: 2613-2622 [PMID: 19726884 DOI: 10.1172/JCI38662]
- Bergstrom KS, Morampudi V, Chan JM, Bhinder G, Lau J, Yang H, Ma C, Huang T, Ryz N, Sham HP, Zarepour M, Zaph C, Artis D, Nair M, Vallance BA. Goblet Cell Derived RELM- β Recruits CD4⁺ T Cells during Infectious Colitis to Promote Protective Intestinal Epithelial Cell Proliferation. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1005108 [PMID: 26285214]

应用要点

在对结肠的研究中发现,结肠内黏液层的结构和功能破坏,使结肠黏膜上皮细胞在大量细菌环境下长期暴露从而引起强烈免疫反应,这或许能成为新的UC的病理生理模型,为该病的发病机制提出更明确地解释,以及给UC等肠道炎症性疾病的研究和治疗提供全新的思路。

■名词解释

内黏液层: 胃和结肠的黏液层为两层结构, 对于结肠来说外层疏松, 其中寄居有大量的肠道微生物; 内层紧密, 几乎无肠道微生物的寄居。该黏液层的存在使肠黏膜上皮细胞并不与大量肠道微生物直接接触。

- DOI: 10.1371/journal.ppat.1005108]
- 18 Busch RA, Heneghan AF, Pierre JF, Neuman JC, Reimer CA, Wang X, Kimple ME, Kudsk KA. Bombesin Preserves Goblet Cell Resistin-Like Molecule β During Parenteral Nutrition but Not Other Goblet Cell Products. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 1042-1049 [PMID: 25934045 DOI: 10.1177/0148607115585353]
- 19 Liévin-Le Moal V, Servin AL. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 315-337 [PMID: 16614252 DOI: 10.1128/CMR.19.2.315-337.2006]
- 20 Dharmani P, Srivastava V, Kisson-Singh V, Chadee K. Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens. *J Innate Immun* 2009; 1: 123-135 [PMID: 20375571 DOI: 10.1159/000163037]
- 21 McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 100-113 [PMID: 18623167 DOI: 10.1002/ibd.20539]
- 22 Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1131S-1141S [PMID: 11393191]
- 23 Gustafsson JK, Ermund A, Johansson ME, Schütte A, Hansson GC, Sjövall H. An ex vivo method for studying mucus formation, properties, and thickness in human colonic biopsies and mouse small and large intestinal explants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G430-G438 [PMID: 22159279 DOI: 10.1152/ajpgi.00405.2011]
- 24 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 350
- 25 刘玉婷, 郝微微, 历娜娜, 温红珠, 曹丽静, 李佳. 溃疡性结肠炎与肠道菌群研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2802-2807
- 26 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]
- 27 Moncada DM, Kammanadiminti SJ, Chadee K. Mucin and Toll-like receptors in host defense against intestinal parasites. *Trends Parasitol* 2003; 19: 305-311 [PMID: 12855381 DOI: 10.1016/S1471-4922(03)00122-3]
- 28 Fukata M, Abreu MT. Pathogen recognition receptors, cancer and inflammation in the gut. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 680-687 [PMID: 19828376 DOI: 10.1016/j.coph.2009.09.006]
- 29 Bhinder G, Stahl M, Sham HP, Crowley SM, Morampudi V, Dalwadi U, Ma C, Jacobson K, Vallance BA. Intestinal epithelium-specific MyD88 signaling impacts host susceptibility to infectious colitis by promoting protective goblet cell and antimicrobial responses. *Infect Immun* 2014; 82: 3753-3763 [PMID: 24958710 DOI: 10.1128/IAI.02045-14]
- 30 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M' rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]
- 31 McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 265-278 [PMID: 21407243 DOI: 10.1038/nrmicro2538]
- 32 Birchenough GM, Nyström EE, Johansson ME, Hansson GC. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science* 2016; 352: 1535-1542 [PMID: 27339979 DOI: 10.1126/science.aaf7419]
- 33 白爱平. 炎症性肠病肠黏膜屏障损伤机制. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3187-3191
- 34 Harrison TR, Longo DL. Harrison's manual of medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2013: 1003-1004
- 35 Vaiphei K, Saha M, Sharma BC, Bhasin DK, Singh K. Goblet cell status in idiopathic ulcerative colitis--implication in surveillance program. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47: 16-21 [PMID: 15471116]
- 36 Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M. Suppression of hath1 gene expression directly regulated by hes1 via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2251-2260 [PMID: 21987298 DOI: 10.1002/ibd.21611]
- 37 García-Posadas L, Hodges RR, Li D, Shatos MA, Storr-Paulsen T, Diebold Y, Dartt DA. Interaction of IFN- γ with cholinergic agonists to modulate rat and human goblet cell function. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 206-217 [PMID: 26129651 DOI: 10.1038/mi.2015.53]
- 38 Van Hauwermeiren F, Vandenbroucke RE, Grine L, Lodens S, Van Wouterghem E, De Rycke R, De Geest N, Hassan B, Libert C. TNFR1-induced lethal inflammation is mediated by goblet and Paneth cell dysfunction. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 828-840 [PMID: 25425265 DOI: 10.1038/mi.2014.112]
- 39 Imaeda H, Andoh A, Aomatsu T, Uchiyama K, Bamba S, Tsujikawa T, Naito Y, Fujiyama Y. Interleukin-33 suppresses Notch ligand expression and prevents goblet cell depletion in dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int J Mol Med* 2011; 28: 573-578 [PMID: 21667014 DOI: 10.3892/ijmm.2011.718]
- 40 Leiper K, Campbell BJ, Jenkinson MD, Milton J, Yu LG, Democratis J, Rhodes JM. Interaction between

- bacterial peptides, neutrophils and goblet cells: a possible mechanism for neutrophil recruitment and goblet cell depletion in colitis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 395-402 [PMID: 11566077 DOI: 10.1042/CS20010078]
- 41 赵曼, 高峰. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. *现代生物医学进展* 2010; 10: 3160-3165
 - 42 Lan A, Andriamihaja M, Blouin JM, Liu X, Descatoire V, Desclée de Maredsous C, Davila AM, Walker F, Tomé D, Blachier F. High-protein diet differently modifies intestinal goblet cell characteristics and mucosal cytokine expression in ileum and colon. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 91-98 [PMID: 25459886 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.09.007]
 - 43 Gersemann M, Becker S, Kübler I, Koslowski M, Wang G, Herrlinger KR, Griger J, Fritz P, Fellermann K, Schwab M, Wehkamp J, Stange EF. Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Differentiation* 2009; 77: 84-94 [PMID: 19281767 DOI: 10.1016/j.diff.2008.09.008]
 - 44 Johansson ME, Hansson GC. Mucus and the goblet cell. *Dig Dis* 2013; 31: 305-309 [PMID: 24246979 DOI: 10.1159/000354683]
 - 45 Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4659-4665 [PMID: 20615996 DOI: 10.1073/pnas.1006451107]
 - 46 Fu J, Wei B, Wen T, Johansson ME, Liu X, Bradford E, Thomsson KA, McGee S, Mansour L, Tong M, McDaniel JM, Sferra TJ, Turner JR, Chen H, Hansson GC, Braun J, Xia L. Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1657-1666 [PMID: 21383503 DOI: 10.1172/JCI45538]
 - 47 Boland CR, Lance P, Levin B, Riddell RH, Kim YS. Abnormal goblet cell glycoconjugates in rectal biopsies associated with an increased risk of neoplasia in patients with ulcerative colitis: early results of a prospective study. *Gut* 1984; 25: 1364-1371 [PMID: 6510769 DOI: 10.1136/gut.25.12.1364]
 - 48 Lidell ME, Moncada DM, Chadee K, Hansson GC. Entamoeba histolytica cysteine proteases cleave the MUC2 mucin in its C-terminal domain and dissolve the protective colonic mucus gel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9298-9303 [PMID: 16754877 DOI: 10.1073/pnas.0600623103]
 - 49 van der Post S, Subramani DB, Bäckström M, Johansson ME, Vester-Christensen MB, Mandel U, Bennett EP, Clausen H, Dahlén G, Sroka A, Potempa J, Hansson GC. Site-specific O-glycosylation on the MUC2 mucin protein inhibits cleavage by the Porphyromonas gingivalis secreted cysteine protease (RgpB). *J Biol Chem* 2013; 288: 14636-14646 [PMID: 23546879 DOI: 10.1074/jbc.M113.459479]
 - 50 Subramani DB, Johansson ME, Dahlén G, Hansson GC. Lactobacillus and Bifidobacterium species do not secrete protease that cleaves the MUC2 mucin which organises the colon mucus. *Benef Microbes* 2010; 1: 343-350 [PMID: 21831773 DOI: 10.3920/BM2010.0039]

同行评价

肠黏膜上皮细胞表面的黏液层是肠黏膜屏障的重要组成部分, 结肠的黏液层以黏蛋白MUC2为主. 内黏液层的黏蛋白渗透性改变后伴随的细菌定植可能是结肠炎发展的早期步骤. 活动性UC患者MUC2产生及分泌减少. 本文对内黏液层与UC发病机制的联系进行了综述, 将其归纳为黏蛋白MUC2糖基破坏和网状结构破坏, 对黏蛋白MUC2与UC发病机制关系进行了论述.

编辑: 闫晋利 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

