

## 肠黏液屏障在肠道中的作用

李冰, 于岩波

### ■背景资料

肠道微生物从小肠上端呈阶梯型增长, 至远端结肠每克粪便有 $10^{12}$ 细菌, 但其很少有病原微生物的入侵, 这得益于肠道存在有效的防御系统。肠黏液屏障是这个防御系统的“前线”, 它能够阻止细菌或毒素到达上皮, 同时他还辅助肠黏膜发挥免疫功能, 这些发现或许能为多种肠道疾病的发生发展带来突破性认识。

李冰, 于岩波, 山东大学齐鲁医院消化内科 山东省济南市 250012

李冰, 在读硕士, 主要从事功能性胃肠病及炎症性肠病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. NSFC81670486。

作者贡献分布: 本文综述由李冰完成; 于岩波审校。

通讯作者: 于岩波, 副主任医师, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院消化内科。

yuyanbo2000@126.com

电话: 0531-82166095

收稿日期: 2017-04-17

修回日期: 2017-05-19

接受日期: 2017-06-02

在线出版日期: 2017-07-08

### Role of mucus barrier in the gut

Bing Li, Yan-Bo Yu

Bing Li, Yan-Bo Yu, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. NSFC81670486.

Correspondence to: Yan-Bo Yu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, 107 Wenhua West Road, Lixia District, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. yuyanbo2000@126.com

Received: 2017-04-17

Revised: 2017-05-19

Accepted: 2017-06-02

Published online: 2017-07-08

### Abstract

The intestinal epithelium is coated by gel-like network mucus layers composed of mucins.

MUC2 is the main component of mucins, and it can maintain the structural stability and resistance of the mucus barrier. Mucins are continuously produced by Goblet cells through basic and regulated secretion. In this way, the mucus layers are replenished and the defense function is maintained. It has been reported that the properties of the mucus layers depend on the gut microbiota. The mucus layers are impervious to bacteria to protect the intestinal epithelium from unwanted substances and organisms. Recent studies suggest that the malfunction of the mucus barrier may play an important role in the development of many gastrointestinal diseases, such as infectious colitis, inflammatory bowel disease, cystic fibrosis, and colorectal tumors. Therefore, mucins might become a new target for the therapy of gastrointestinal diseases.

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

Key Words: Intestinal mucus barrier; Mucin; Goblet cells; Intestinal microbiota

Li B, Yu YB. Role of mucus barrier in the gut. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1764-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1764.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1764>

### 摘要

肠黏液屏障是覆盖在肠上皮表面的由黏蛋白构成的凝胶型网状结构。MUC2是黏蛋白的主要成分, 其特殊结构能保障黏液屏障的结构稳定性和抗性。杯状细胞能通过基础及调节分泌途径生成黏蛋白来维持和更新肠

### ■同行评议者

刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科

黏液层, 肠道菌群也是黏液的组成、厚度及黏液屏障通透性功能形成的关键因素。肠黏液屏障能防止腔内细菌接触上皮, 发挥抗感染作用, 调节肠道免疫与外来刺激之间的平衡。而黏液屏障的结构和功能受损在感染性疾病、炎症性肠病、囊性纤维化、肿瘤等多种肠道疾病的发生发展中也起重要作用, 或许会成为疾病治疗的新靶点。

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

关键词: 肠黏液屏障; 黏蛋白; 杯状细胞; 肠道菌群

**核心提要:** 肠道表面覆盖了一层由黏蛋白构成的保护性黏液层, 其生成、调节、破坏等很大程度上与杯状细胞的功能状态有关。黏液层发挥重要的防御作用, 其结构及功能的完整性受损, 或许成为多种肠道疾病的发病机制之一。

李冰, 于岩波. 肠黏液屏障在肠道中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1764-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1764.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1764>

## 0 引言

肠道黏膜是将机体内部环境和肠腔内环境分开的复杂结构, 包括机械屏障、化学屏障、生物屏障及免疫屏障。一旦这个屏障的完整性被破坏, 外源性有害物质(细菌、毒素等)可侵犯宿主肠道组织, 造成炎症和组织损伤。表层的机械屏障包括从血管内皮到上皮细胞内衬的细胞和基质组分, 以及凝胶状的黏液层。肠上皮细胞是机械屏障功能的主要执行者, 能阻止绝大多数亲水溶质的吸收。黏液屏障则覆盖在上皮细胞表面, 作为固有防御系统的“前线”, 防止病原微生物和毒素到达上皮表面<sup>[1]</sup>。本文将对肠黏液屏障的组成、调节、功能及其在疾病中的作用作一综述, 以求对肠黏液屏障有更深入的认识。

## 1 肠黏液屏障的组成

**1.1 肠黏液屏障的分布** 肠黏液屏障是覆盖在黏膜内侧的凝胶型网状结构, 隔离上皮与肠腔内容物以起到保护作用。黏液层在小肠和大肠中的分布是有差别的。小肠黏液仅有一层, 不易黏附, 其孔径较大可允许细菌样大小的物质透过<sup>[2]</sup>。大肠黏液有两层, 外层又被称为“疏松黏

液层”, 可为共生菌的新陈代谢提供能量, 是细菌定植的部位; 而内层由复层黏液组成, 附在上皮细胞表面, 其孔径很小能以“过滤器”形式阻止微生物的渗入<sup>[3]</sup>。小肠和大肠黏液层的分布可归因其微生物定植的变化, 而小肠黏液层及大肠外部黏液层特性可以为不同结构微生物提供优选的定植部位, 这种复杂的组织特异性黏液系统, 可以满足食物消化吸收同时免受微生物侵袭的多种需求。

**1.2 肠黏液屏障的成分** 肠黏液屏障主要由黏蛋白(主要是MUC2)、水、无机盐、免疫分子和促进致病菌清除的抗菌肽等组成。黏蛋白是其重要组成部分, 主要由杯状细胞分泌, 是一种高度糖基化的大分子蛋白。他可分为两类: 一类是分泌型黏蛋白(包括MUC2、MUC5AC、MUC5B和MUC6-7等), 形成巨大聚合物网, 表达于整个消化道; 另一类是膜结合型黏蛋白(包括MUC1、MUC3-4、MUC13和MUC17等), 覆盖于肠上皮细胞表面, 是分泌型黏蛋白(主要是MUC2)网络的锚<sup>[4]</sup>, 在上皮修复和黏膜愈合中也起到一定作用<sup>[5]</sup>。而这些作用也需在患者中进一步证实, 以评估其在减弱上皮侵蚀及溃疡治疗的潜力。

MUC2是分泌型黏蛋白的主要成分, 具有网状结构外观, 并可通过非共价和共价机制进一步交联。因此, 由MUC2组成的黏液凝胶具有良好的结构稳定性<sup>[6]</sup>。黏蛋白单体在杯状细胞内质网经二硫键连接成二聚体并被移送至高尔基体发生氧化糖基化, 形成分泌颗粒储存于杯状细胞。释放后的黏蛋白通过C-端二聚化或N-端三聚化形成聚合物网构成黏液层的骨架。MUC2的半胱氨酸残基高度糖基化, 可提高亲水性, 对肠黏膜起到润滑作用, 减少肠上皮细胞所受的机械应力。MUC2的寡聚糖链结构为肠内正常菌群提供黏附结合位点, 协助益生菌在肠内定植, 同时益生菌能通过增加黏蛋白的分泌量来增强肠黏液屏障功能, 减少致病菌黏附。该结构还能为分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)及抗菌肽提供结合位点, 辅助肠黏膜免疫屏障发挥作用<sup>[7]</sup>。这也表明MUC2是黏液层的核心结构, 不仅形成其网状、黏性、凝胶状的特殊结构, 也赋予他重要的宿主防御功能。

## 2 肠黏液屏障的调节

**2.1 肠黏液层的维持** 填充于杯状细胞的黏液颗

### ■ 研究前沿

研究表明肠道菌群与肠黏液屏障之间存在复杂的互动机制。肠黏液屏障是防止细菌侵入的第一道防线, 发挥抗感染作用; 同时肠道菌群是黏液的组成、厚度以及黏液屏障通透性形成的关键因素。肠黏液屏障组成及功能的变化也成为感染性疾病、炎症性肠病、囊性纤维化及肠道肿瘤的发病机制之一, 但这种复杂的分子机制及基于这种机制的治疗新思路还有待研究。

**■ 相关报道**

由MUC2黏蛋白构成的内黏液层能有效防止细菌及毒素到达上皮表面,其结构和功能的完整性是黏膜屏障发挥防御作用的重要因素。自发性结肠炎的小鼠模型和溃疡性结肠炎患者的黏液层均受到不同程度的破坏,而黏膜上皮也表现出不同程度的炎症。*Gut*上发表的这篇文章揭示了结肠黏液屏障破坏后细菌长期积聚在黏膜上皮从而激发了强烈的炎症反应,这有望为疾病的研究和治疗带来新的思路。

粒通过两种方式进行分泌,即基础分泌和调节分泌。基础分泌是低水平的持续性分泌。肠黏液屏障的维持主要是由杯状细胞定期进行基础分泌完成的,通过黏蛋白颗粒的连续融合和释放实时修复由于侵蚀、消化和食糜流动而损伤的黏液层。小肠绒毛和结肠上皮杯状细胞黏蛋白合成后不经储存而释放较快,而肠道隐窝的黏液由于黏蛋白颗粒积聚而释放较慢<sup>[8]</sup>。

调节分泌是在外源性刺激下,构成杯状细胞的大多数囊泡膜融合,黏蛋白颗粒快速、大量释放。药物、机械性刺激、次级胆汁酸及长链脂肪酸等均会影响黏液的分泌。次级胆汁酸可通过多条信号通路上调HM3肿瘤细胞MUC2的表达<sup>[9]</sup>。饱和长链脂肪酸(long-chain fatty acids, LCFA)可增强杯状细胞分化和MUC2合成,而不饱和LCFA会减少分泌黏蛋白合成,且饱和LCFA比饱和LCFA更易诱导黏液层改变和促炎反应<sup>[10]</sup>。

细胞因子如血管活性肠肽、前列腺素和脂多糖等能诱导MUC2基因转录,使其分泌增加。 $\text{Ca}^{2+}$ 调节剂如乙酰胆碱和组胺是黏液分泌的有效诱导剂。乙酰胆碱主要作用于小肠隐窝中的杯状细胞,促进存储的黏蛋白颗粒库排空;组胺能诱导结肠黏液分泌<sup>[11]</sup>。前列腺素 $\text{E}_2$ 在大鼠结肠、小鼠小肠以及人结肠中均可诱导黏液分泌<sup>[11]</sup>,机制可能与cAMP和 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖性信号通路有关。

**2.2 肠道菌群** 肠道菌群对黏液的组成和厚度有很大影响,也是黏液屏障通透性功能形成的关键因素。研究<sup>[12]</sup>表明相比于传统喂养的小鼠,无菌小鼠的杯状细胞数目减少且体积缩小,黏液层变薄。当无菌小鼠被脂多糖和肽聚糖刺激时,黏液层的性质会有明显改善<sup>[13]</sup>。某些菌群可以诱发低通透性的内部黏液层的形成,而其他菌群可能具有相反的效果,如产芽胞菌更易诱发低通透性的黏液层,而变形杆菌、脱硫弧菌、含硫还原菌等更易诱发高通透性的黏液层<sup>[12]</sup>。部分细菌还可妨碍黏液发育,影响黏液层形成;促进黏液的降解,增加黏液屏障通透性<sup>[14]</sup>。这种复杂的宿主-细菌相互作用机制可能是细菌产物通过黏液层扩散而影响黏液分泌<sup>[15]</sup>。宿主对细菌的反应也较持久,小鼠的大多数细菌被抗生素消除3 wk后,其内部黏液层依然维持低通透性<sup>[16]</sup>。这也暗示了宿主和微生物之间的肠道作用是个复杂、程序化的系统。

### 3 肠黏液屏障的功能

**3.1 抗感染作用** 肠黏液屏障隔离细菌与上皮接触,在抗感染中具有重要的作用。内黏液层通透性增高的动物自发性结肠炎易感性增加,活动性溃疡性结肠炎患者也具有高通透性的黏液层<sup>[17]</sup>。病原体被黏液截留才能起到隔离作用,黏液可以通过几种方式与细菌结合:(1)细菌可被捕获在MUC2网络的筛孔中,限制其扩散;(2)黏蛋白可能具有CysD结构域形成的疏水性能;(3)黏蛋白的聚糖可结合具有聚糖结构特异性黏附素的细菌。此外,黏液可以减慢细菌的穿入并且通过持续更新把细菌推向肠腔。潘氏细胞和肠上皮细胞分泌到黏液层的抗菌肽有助于其隔离作用<sup>[18]</sup>。黏液可以将抗菌肽集中在上皮表面,这也与前述肠道黏液层分布相符合,小肠黏液未黏附到上皮,而黏液分泌后与抗菌肽、溶菌酶结合可以进一步增强细菌与宿主的分离。没有黏液,抗菌肽会很快被稀释并释放入肠腔,因此抗菌作用从上皮细胞到肠腔呈梯度下降。

肠道炎症时,黏液分泌增加以防止病原体入侵并恢复肠黏液屏障功能。此时杯状细胞通过复合胞吐作用加速释放黏蛋白颗粒,而胞吐作用的失调也会造成杯状细胞的耗竭<sup>[19]</sup>。此外,细菌能增加TLR配体浓度并激活结肠隐窝开口的“前哨”杯状细胞,通过TLR和myD88信号通路介导的NLRP6炎症小体等募集邻近的杯状细胞并诱发MUC2的共分泌,将入侵的细菌冲回到肠腔<sup>[20]</sup>。至此,杯状细胞可为肠道黏膜上皮细胞“站岗放哨”,通过黏液增强其抗菌作用。

**3.2 免疫作用** 肠黏液层为SIgA提供结合位点,维持能发挥抗菌效应的SIgA浓度。黏液屏障受损时,细菌可直接进入上皮,活化细胞内外先天免疫传感器(如NLRP6、TLR、NOD等),触发促炎白细胞亚群的募集和活化,特别是中性粒细胞、巨噬细胞及CD4 T细胞亚群,甚至可能移位至肠黏膜导致局部或全身性炎症应答<sup>[8]</sup>。白介素-10(interleukin-10, IL-10)可调节黏蛋白合成和折叠,直接影响黏液性质<sup>[21]</sup>,IL-10缺陷小鼠结肠黏液层MUC2合成减少,屏障通透性明显增加<sup>[17]</sup>。

当抗原入侵导致肠黏液屏障受损时,快速重建机制涉及其免疫功能。MUC2包裹接触肠上皮的细菌或内毒素后可被树突状细胞摄取,



减少促炎因子产生; MUC2也可通过树突状细胞诱导IL-10和其他免疫抑制因子的表达<sup>[22]</sup>. 这种重建先于完整的组织病理学恢复, 如糖基化的MUC2在肠道炎症期间已开始修复过程.

肠道黏液层的动态性质及其与肠道微生物群和局部免疫系统的调节作用十分复杂. 肠腔黏液层的不同分布、炎症期间黏蛋白的多效性都说明肠黏液屏障不仅仅是个独立的组件, 且与肠黏膜物理及免疫屏障密切相关. 而细菌滞留在黏液的时间和空间分布, 及其与局部免疫系统的相互作用是仍是未来研究的挑战.

## 4 肠黏液屏障与疾病

### 4.1 肠道感染

大多数肠道感染的急性期会诱导黏蛋白的合成与分泌, 大量快速的黏液分泌不仅促进病原体的排出, 且能保持黏液层的完整性. 而慢性感染会造成杯状细胞的损耗<sup>[23]</sup>.

肠道寄生虫也可破坏黏液防御屏障, 如溶组织内阿米巴分泌的半胱氨酸蛋白酶可以破坏黏蛋白聚合物网络<sup>[24]</sup>, 鞭虫分泌的丝氨酸蛋白酶作用于MUC2的N-末端聚合结构域, 导致其解聚破坏黏液网络<sup>[25]</sup>. 为了应对感染, 杯状细胞和黏蛋白发生改变, 包括杯状细胞增生、黏蛋白分泌增加以及黏蛋白性质改变(如中性变为酸性, 末端糖基改变等)<sup>[23]</sup>. 增加的黏液可能会捕获寄生虫, 防止其附着于上皮表面, 抑制其运动及生存能力. 如鼠鞭虫促使黏蛋白发生糖基化和硫酸化改变以抵抗其排泄产物对黏蛋白的降解作用<sup>[26]</sup>. 实验性蠕虫感染表现出由Th2免疫应答介导黏液分泌增加和黏液屏障物理性状改变, 有助于蠕虫排出和保护肠黏膜<sup>[27]</sup>. 这表明免疫系统在调节肠道杯状细胞增生和黏蛋白产生中起重要作用, 而且这种免疫介导的变化可以增强宿主防御作用.

沙门氏菌触发干扰素- $\gamma$ 受体信号释放黏液到肠腔影响黏液填充的囊泡的产生<sup>[19]</sup>. 艰难梭状芽孢杆菌感染患者肠道MUC2产生减少及黏液寡糖组成改变可引发细菌定植<sup>[28]</sup>. 福氏志贺菌可影响MUC的基因转录、蛋白糖基化及其分泌<sup>[29]</sup>. 细菌产物也可以直接破坏肠黏液屏障, 如硫化物可以有效地减少黏液中的二硫键, 从而裂解MUC2网络<sup>[30]</sup>. 轮状病毒感染的鼠模型也有MUC2表达的上调和黏蛋白结构的改变<sup>[31]</sup>. 网络结构破坏后黏液层表现出更低的黏度和

更高的通透性, 使得肠腔中的毒素和细菌与上皮接触, 诱导损伤和免疫应答.

### 4.2 炎症性肠病

黏液屏障功能受损可能是炎症性肠病的发生发展中的重要因素. 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者杯状细胞数目减少和体积缩小, MUC2分泌减少, 黏液层变薄且不连续<sup>[32]</sup>. 杯状细胞过快损耗, 电镜可以观察到部分合成或折叠错误的黏蛋白在内质网内堆积, 这会引起细胞内质网应激, 导致成熟黏蛋白分泌减少<sup>[26]</sup>. 此外, UC患者黏液层不仅聚合式黏蛋白比例显著降低, 黏蛋白结构也发生变化, 表现为糖基化减少、寡糖侧链缩短<sup>[33]</sup>以及硫酸化程度降低<sup>[34]</sup>, 以致黏液黏度降低、黏液屏障受损以及炎症易感性增加<sup>[35,36]</sup>. 由于黏液屏障受损, 结肠黏膜可检测到更多细菌. 当细菌数量超过稳态阈值, 强烈的免疫反应被激活, 黏液分泌增加便作为清除细菌以恢复稳态的方式. 这种黏液层形成以及性质改变或许能成为新的UC的病理生理模型, 为该病的发病机制提出新的见解.

克罗恩病患者由于细胞因子的刺激作用, 黏液层的厚度增加, MUC2分泌增加, 但其糖链缩短及唾液酸化增加<sup>[37,38]</sup>. 总的效果是黏液屏障的黏弹性下降、功能减弱.

### 4.3 囊性纤维化

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是由编码囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)的基因突变引起的遗传性疾病. CFTR是跨上皮转运氯离子和碳酸氢盐的阴离子通道. 氯化物能保护小肠免受细菌侵袭. 碳酸氢盐通过螯合游离钙及与黏液网状结构结合的钙, 分散与钙离子交联的黏液凝胶, 加速黏蛋白矩阵的扩张, 增强黏蛋白扩散能力, 对黏蛋白的成熟起重要作用. 高浓度的碳酸氢盐促进MUC2的解折叠, 暴露金属内肽酶蛋白 $\beta$ 切割位点, 使黏蛋白从杯状细胞黏附中释放<sup>[39]</sup>. 这种黏液释放机制受细菌暴露调控, 在小肠对细菌处理上有重要作用. CF患者小肠中功能性氯化物和碳酸氢盐通道缺失, 黏蛋白释放受限, 不能通过蠕动运动向前移动发生阻塞, 便引起细菌过度生长. 这也表明小肠黏液系统对捕获并转移细菌使其离开宿主表面的重要性.

CFTR能保障有序的杯状细胞胞吐作用. CF患者杯状细胞颗粒解聚和胞吐之间存在明显的不协调, 且黏蛋白颗粒呈碱性, 这既不利

## ■ 创新盘点

本文从肠道黏液屏障的组成、性质、调节、作用及与疾病的关系方面做出层次上及逻辑上较清晰、完整的叙述, 尤其对肠黏液屏障形成与肠道菌群的关联进行创新性总结, 以及对肠黏液屏障与疾病的关系做出较系统完整的阐述.

**应用要点**

研究表明在多种肠道疾病中,黏液层的黏蛋白均发生数量、结构及功能的变化,而这种变化既可以作为疾病诊断及预后的重要指标,其调节机制对疾病新型治疗方法的发展也有重要意义。这也需要科研工作者进一步探讨黏液层成分的意义,以及黏液层、肠道菌群、上皮细胞及免疫系统之间复杂的相互作用。

于黏蛋白聚合,也会减慢胞吐速率<sup>[40]</sup>。CF患者杯状细胞腔内还会形成黏液泡和异位颗粒,黏液泡的形成导致黏液滞留,异位颗粒则影响腔内抗原提呈至树突状细胞从而诱发肠道炎症<sup>[41]</sup>。

**4.4 结直肠癌** 黏液屏障受损能够活化菌群调节的caspase-1依赖的炎症小体,促进炎症相关的结肠癌的发生<sup>[35]</sup>。黏蛋白表达异常与结直肠癌相关。结直肠癌组织中MUC2和MUC3的表达水平明显下降,且与癌灶的淋巴转移、血管浸润和肿瘤分化呈负相关<sup>[42]</sup>,MUC2表达缺失也是不良结局的预测因子<sup>[42,43]</sup>。癌组织中MUC5AC、MUC6高表达的患者有更长的无进展生存期和癌症特异性存活期<sup>[42,44]</sup>。虽然MUC5AC和MUC6预示着更加有利的结局,但其具体预测因素仍需进一步探讨。

癌细胞中黏蛋白基因表达和糖基化的改变可影响其生物学性质<sup>[45]</sup>。首先,高表达MUC2的癌细胞系具有较强的转移能力,发生肝脏定植和转移几率增加<sup>[46]</sup>。其次,抑制黏蛋白糖基化可降低癌细胞与内皮细胞表达的钙黏蛋白E的结合和肝脏定植。再次,在鼠模型下调MUC2表达能降低癌细胞的转移活性。

当黏液成分超过肿瘤体积的50%时,被称为黏液癌。黏液癌具有与非黏液癌不同的临床病理特性和分子变化,如分化程度更高、更易发生邻近器官、淋巴结转移和腹膜播散。与非黏液癌相比,黏液癌可出现MUC2高表达和异常糖基化、MUC5AC异位表达等<sup>[47]</sup>。

**4.5 腹膜假性黏液瘤** 腹膜假性黏液瘤(pseudomyxomaperitonei, PMP)是由卵巢黏液瘤或阑尾黏液瘤种植于腹腔、盆腔、腹膜及内脏浆膜导致腹腔内大量黏液瘤和胶冻样腹水生长。阑尾杯状细胞发生肿瘤转化,形成原发黏液性肿瘤。产生黏液的肿瘤细胞通过黏膜破裂部位进入腹膜腔向周围表面扩散。PMP患者黏蛋白分泌显著增加,被异位分泌并且逐渐沉积在其不能被降解或排出的腹膜腔中,导致黏蛋白的积聚<sup>[48]</sup>。大多数肿瘤细胞被黏蛋白外被包围,这种包被能允许肿瘤细胞在腹膜腔内转移,传播和“重新分布”,也能作为肿瘤细胞免疫识别和化学治疗的保护屏障。因此,黏蛋白在PMP生物学行为中起关键作用<sup>[49]</sup>,被称为PMP特异性黏蛋白。

**4.6 先天性巨结肠** 先天性巨结肠(hirschsprung

disease, HSCR)最严重的并发症是先天性巨结肠相关小肠结肠炎。HSCR患者远端结肠杯状细胞数量增加,但黏液分泌减少,黏液屏障通透性增加,HSCR模型小鼠亦有相似表现<sup>[50]</sup>。目前认为,HSCR的发生发展与黏蛋白浓度降低、黏液层更新减慢、黏液构成比率异常以及杯状细胞增殖异常等有关<sup>[51]</sup>。黏液屏障的性质改变导致肠腔内病原微生物移位并诱发小肠结肠炎。

**4.7 急性胰腺炎** 急性胰腺炎会导致肠黏液层缺失,诱发肠屏障功能衰竭。其机制可能与活性氧和活性氮中间体介导的肠黏液屏障结构改变相关,黏液层缺失发生在肠黏膜的形态学损伤之前,且与胰蛋白酶无关<sup>[52]</sup>。

## 5 结论

肠黏液屏障是肠黏膜机械屏障的“前站”,黏蛋白作为黏液层主要组成成分,其网状凝胶结构保障黏液层的稳定性和抗性。肠道菌群参与黏液层形成,黏蛋白的基础及调节分泌不断维持和更新肠黏液层。肠黏液层除了形成保护性屏障在抗感染、免疫应答方面发挥作用外,在炎症性肠病、囊性纤维化、结肠肿瘤、先天性巨结肠等多种疾病的发生发展中也起重要作用。然而,肠黏液屏障较为复杂,具体调控和分子机制需要今后开展更深入的研究以阐明。

## 6 参考文献

- 1 Sperandio B, Fischer N, Sansonetti PJ. Mucosal physical and chemical innate barriers: Lessons from microbial evasion strategies. *Semin Immunol* 2015; 27: 111-118 [PMID: 25936225 DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.011]
- 2 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]
- 3 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]
- 4 Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GM, Schütte A, van der Post S, Svensson F, Rodríguez-Piñero AM, Nyström EE, Wising C, Johansson ME, Hansson GC. The mucus and mucins of the goblet cells

- and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev* 2014; 260: 8-20 [PMID: 24942678 DOI: 10.1111/imr.12182]
- 5 Luu Y, Junker W, Rachagani S, Das S, Batra SK, Heinrichson RL, Shekels LL, Ho SB. Human intestinal MUC17 mucin augments intestinal cell restitution and enhances healing of experimental colitis. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 996-1006 [PMID: 20211273 DOI: 10.1016/j.biocel.2010.03.001]
  - 6 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]
  - 7 Larsson JM, Karlsson H, Crespo JG, Johansson ME, Eklund L, Sjövall H, Hansson GC. Altered O-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2299-2307 [PMID: 21290483 DOI: 10.1002/ibd.21625]
  - 8 Faderl M, Noti M, Corazza N, Mueller C. Keeping bugs in check: The mucus layer as a critical component in maintaining intestinal homeostasis. *IUBMB Life* 2015; 67: 275-285 [PMID: 25914114 DOI: 10.1002/iub.1374]
  - 9 Lee HY, Crawley S, Hokari R, Kwon S, Kim YS. Bile acid regulates MUC2 transcription in colon cancer cells via positive EGFR/PKC/Ras/ERK/CREB, PI3K/Akt/IkappaB/NF-kappaB and p38/MSK1/CREB pathways and negative JNK/c-Jun/AP-1 pathway. *Int J Oncol* 2010; 36: 941-953 [PMID: 20198339]
  - 10 Benoit B, Bruno J, Kayal F, Estienne M, Debard C, Ducroc R, Plaisancié P. Saturated and Unsaturated Fatty Acids Differently Modulate Colonic Goblet Cells In Vitro and in Rat Pups. *J Nutr* 2015; 145: 1754-1762 [PMID: 26108543 DOI: 10.3945/jn.115.211441]
  - 11 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]
  - 12 Jakobsson HE, Rodríguez-Piñero AM, Schütte A, Ermund A, Boysen P, Bemark M, Sommer F, Bäckhed F, Hansson GC, Johansson ME. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep* 2015; 16: 164-177 [PMID: 25525071 DOI: 10.15252/embr.201439263]
  - 13 Petersson J, Schreiber O, Hansson GC, Gendler SJ, Velcich A, Lundberg JO, Roos S, Holm L, Phillipson M. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G327-G333 [PMID: 21109593 DOI: 10.1152/ajpgi.00422.2010]
  - 14 Rodríguez-Piñero AM, Johansson ME. The colonic mucus protection depends on the microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6: 326-330 [PMID: 26305453 DOI: 10.1080/19490976.2015.1086057]
  - 15 Donia MS, Fischbach MA. HUMAN MICROBIOTA. Small molecules from the human microbiota. *Science* 2015; 349: 1254766 [PMID: 26206939 DOI: 10.1126/science.1254766]
  - 16 Johansson ME, Jakobsson HE, Holmén-Larsson J, Schütte A, Ermund A, Rodríguez-Piñero AM, Arike L, Wising C, Svensson F, Bäckhed F, Hansson GC. Normalization of Host Intestinal Mucus Layers Requires Long-Term Microbial Colonization. *Cell Host Microbe* 2015; 18: 582-592 [PMID: 26526499 DOI: 10.1016/j.chom.2015.10.007]
  - 17 Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, Ghishan FK, Carvalho FA, Gewirtz AT, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 281-291 [PMID: 23426893 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303207]
  - 18 Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 289-311 [PMID: 23398152 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744]
  - 19 Songhet P, Barthel M, Stecher B, Müller AJ, Kremer M, Hansson GC, Hardt WD. Stromal IFN-γR-signaling modulates goblet cell function during Salmonella Typhimurium infection. *PLoS One* 2011; 6: e22459 [PMID: 21829463 DOI: 10.1371/journal.pone.0022459]
  - 20 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]
  - 21 Hasnain SZ, Tauro S, Das I, Tong H, Chen AC, Jeffery PL, McDonald V, Florin TH, McGuckin MA. IL-10 promotes production of intestinal mucus by suppressing protein misfolding and endoplasmic reticulum stress in goblet cells. *Gastroenterology* 2013; 144: 357-368.e9 [PMID: 23123183 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.043]
  - 22 Shan M, Gentile M, Yeiser JR, Walland AC, Bornstein VU, Chen K, He B, Cassis L, Bigas A, Cols M, Comerma L, Huang B, Blander JM, Xiong H, Mayer L, Berin C, Augenlicht LH, Velcich A, Cerutti A. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science* 2013; 342: 447-453 [PMID: 24072822 DOI: 10.1126/science.1237910]
  - 23 Kim JJ, Khan WI. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. *Pathogens* 2013; 2: 55-70 [PMID: 25436881 DOI: 10.3390/pathogens2010055]
  - 24 Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers* 2015; 3: e982426 [PMID: 25838985 DOI: 10.4161/21688370.2014.982426]
  - 25 Hasnain SZ, McGuckin MA, Grecis RK, Thornton DJ. Serine protease(s) secreted by the nematode *Trichuris muris* degrade the mucus barrier. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1856 [PMID: 23071854 DOI: 10.1371/journal.pntd.0001856]
  - 26 Hasnain SZ, Dawson PA, Lourie R, Hutson P, Tong H, Grecis RK, McGuckin MA, Thornton DJ. Immune-driven alterations in mucin sulphation is an important mediator of *Trichuris muris* helminth expulsion. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006218 [PMID: 28192541 DOI: 10.1371/journal.

## ■名词解释

囊性纤维化(CF): 由编码囊性纤维化跨膜传导调节蛋白的基因突变, 导致外分泌腺功能紊乱, 累及肺脏、胰腺、肝脏及生殖系统等多脏器, 而以呼吸系统损害最为突出, 其典型特征为慢性化脓性肺部疾病伴支气管扩张和假单胞菌或其他细菌感染、胰腺功能不全、汗液高氯高钠等; 内质网应激(ERS): 指由于某种原因使得细胞内质网生理功能发生紊乱的一种亚细胞器病理过程, 如未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网腔内积聚以及钙平衡失调等。内质网应激激活信号通路主要有: (1)未折叠或者错误折叠蛋白质在内质网腔内蓄积引发的未折叠蛋白质反应; (2)正确折叠的蛋白质在内质网腔内过度蓄积激活细胞核因子κB引发的内质网过度负荷反应; (3)胆固醇缺乏引发的固醇调节元件结合蛋白质通路调节的反应。



# ■ 同行评价

本文语言精练、层次分明、有逻辑性, 内容全面、新颖、深入, 充实完整且轻重有序地叙述前人研究结果, 具有较大临床实用性, 为进一步进行相关疾病发病机制的研究开拓了思路。

- 27 ppat.1006218]
- 27 Hasnain SZ, Wang H, Ghia JE, Haq N, Deng Y, Velcich A, Grecis RK, Thornton DJ, Khan WI. Mucin gene deficiency in mice impairs host resistance to an enteric parasitic infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 1763-1771 [PMID: 20138044 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.045]
- 28 Engevik MA, Yacyshyn MB, Engevik KA, Wang J, Darien B, Hassett DJ, Yacyshyn BR, Worrell RT. Human *Clostridium difficile* infection: altered mucus production and composition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G510-G524 [PMID: 25552581 DOI: 10.1152/ajpgi.00091.2014]
- 29 Sperandio B, Fischer N, Joncquel Chevalier-Curt M, Rossez Y, Roux P, Robbe Masselot C, Sansonetti PJ. Virulent *Shigella flexneri* affects secretion, expression, and glycosylation of gel-forming mucins in mucus-producing cells. *Infect Immun* 2013; 81: 3632-3643 [PMID: 23876800 DOI: 10.1128/IAI.00551-13]
- 30 Ijssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, Dekker J, van Mil SW, Müller M, Kleerebezem M, van der Meer R. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 10038-10043 [PMID: 26216954 DOI: 10.1073/pnas.1507645112]
- 31 Xu R, Lei YH, Shi J, Zhou YJ, Chen YW, He ZJ. Effects of lactadherin on plasma D-lactic acid and small intestinal MUC2 and claudin-1 expression levels in rats with rotavirus-induced diarrhea. *Exp Ther Med* 2016; 11: 943-950 [PMID: 26998017 DOI: 10.3892/etm.2016.3015]
- 32 Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165-1179 [PMID: 24574793 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165]
- 33 Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, Järnerot G, Tysk C, Jansson JK, Engstrand L. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010; 139: 1844-1854.e1 [PMID: 20816835 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.049]
- 34 Sheng YH, Hasnain SZ, Florin TH, McGuckin MA. Mucins in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 28-38 [PMID: 21913981 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06909.x]
- 35 Bergstrom K, Liu X, Zhao Y, Gao N, Wu Q, Song K, Cui Y, Li Y, McDaniel JM, McGee S, Chen W, Huycke MM, Houchen CW, Zenewicz LA, West CM, Chen H, Braun J, Fu J, Xia L. Defective Intestinal Mucin-Type O-Glycosylation Causes Spontaneous Colitis-Associated Cancer in Mice. *Gastroenterology* 2016; 151: 152-164.e11 [PMID: 27059389 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.039]
- 36 Dawson PA, Huxley S, Gardiner B, Tran T, McAuley JL, Grimmond S, McGuckin MA, Markovich D. Reduced mucin sulfonation and impaired intestinal barrier function in the hyposulfataemic NaS1 null mouse. *Gut* 2009; 58: 910-919 [PMID: 19201772 DOI: 10.1136/gut.2007.147595]
- 37 Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Kondratiuk RB. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 431231 [PMID: 23737764 DOI: 10.1155/2013/431231]
- 38 Sun J, Shen X, Li Y, Guo Z, Zhu W, Zuo L, Zhao J, Gu L, Gong J, Li J. Therapeutic Potential to Modify the Mucus Barrier in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2016; 8: pii E44 [PMID: 26784223 DOI: 10.3390/nu8010044]
- 39 Schütte A, Ermund A, Becker-Pauly C, Johansson ME, Rodriguez-Pineiro AM, Bäckhed F, Müller S, Lottaz D, Bond JS, Hansson GC. Microbial-induced meprin  $\beta$  cleavage in MUC2 mucin and a functional CFTR channel are required to release anchored small intestinal mucus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12396-12401 [PMID: 25114233 DOI: 10.1073/pnas.1407597111]
- 40 Camacho M, Machado JD, Montesinos MS, Criado M, Borges R. Intragranular pH rapidly modulates exocytosis in adrenal chromaffin cells. *J Neurochem* 2006; 96: 324-334 [PMID: 16336635 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03526.x]
- 41 Liu J, Walker NM, Ootani A, Strubberg AM, Clarke LL. Defective goblet cell exocytosis contributes to murine cystic fibrosis-associated intestinal disease. *J Clin Invest* 2015; 125: 1056-1068 [PMID: 25642775 DOI: 10.1172/JCI73193]
- 42 Betge J, Schneider NI, Harbaum L, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Ebert MP, Langner C. MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in colorectal cancer: expression profiles and clinical significance. *Virchows Arch* 2016; 469: 255-265 [PMID: 27298226 DOI: 10.1007/s00428-016-1970-5]
- 43 Elzagheid A, Emaetig F, Buhmeida A, Laato M, El-Faitori O, Syrjänen K, Collan Y, Pyrhönen S. Loss of MUC2 expression predicts disease recurrence and poor outcome in colorectal carcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 621-628 [PMID: 23179399 DOI: 10.1007/s13277-012-0588-8]
- 44 Imai Y, Yamagishi H, Fukuda K, Ono Y, Inoue T, Ueda Y. Differential mucin phenotypes and their significance in a variation of colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3957-3968 [PMID: 23840140 DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.3957]
- 45 Zeng Y, Zhang Q, Zhang Y, Lu M, Liu Y, Zheng T, Feng S, Hao M, Shi H. MUC1 Predicts Colorectal Cancer Metastasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case Controlled Studies. *PLoS One* 2015; 10: e0138049 [PMID: 26367866 DOI: 10.1371/journal.pone.0138049]
- 46 Fernández-Aceñero MJ, Cortés-Guiral D, Muñoz LE, Martínez-Useros J, Pastor-Idoate C. Morphological aspects of the hepatic response to neoadjuvant therapy. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 665-670 [PMID: 26163186 DOI: 10.1016/j.prp.2015.06.007]
- 47 Debunne H, Ceelen W. Mucinous differentiation in colorectal cancer: molecular, histological and clinical aspects. *Acta Chir Belg* 2013; 113: 385-390 [PMID: 24494463]
- 48 Amini A, Masoumi-Moghaddam S, Ehteda A, Morris DL. Secreted mucins in pseudomyxoma peritonei: pathophysiological significance and potential therapeutic prospects. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 71 [PMID: 24886459 DOI: 10.1186/1750-1172-9-71]

- 49 Behera SK, Praharaj AB, Dehury B, Negi S. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases. *Glycoconj J* 2015; 32: 575-613 [PMID: 26239922 DOI: 10.1007/s10719-015-9606-6]
- 50 Thiagarajah JR, Yildiz H, Carlson T, Thomas AR, Steiger C, Pieretti A, Zukerberg LR, Carrier RL, Goldstein AM. Altered goblet cell differentiation and surface mucus properties in Hirschsprung disease. *PLoS One* 2014; 9: e99944 [PMID: 24945437 DOI: 10.1371/journal.pone.0099944]
- 51 Yildiz HM, Carlson TL, Goldstein AM, Carrier RL. Mucus Barriers to Microparticles and Microbes are Altered in Hirschsprung's Disease. *Macromol Biosci* 2015; 15: 712-718 [PMID: 25644515 DOI: 10.1002/mabi.201400473]
- 52 Fishman JE, Levy G, Alli V, Zheng X, Mole DJ, Deitch EA. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis. *Shock* 2014; 42: 264-270 [PMID: 24978882 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000209]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

