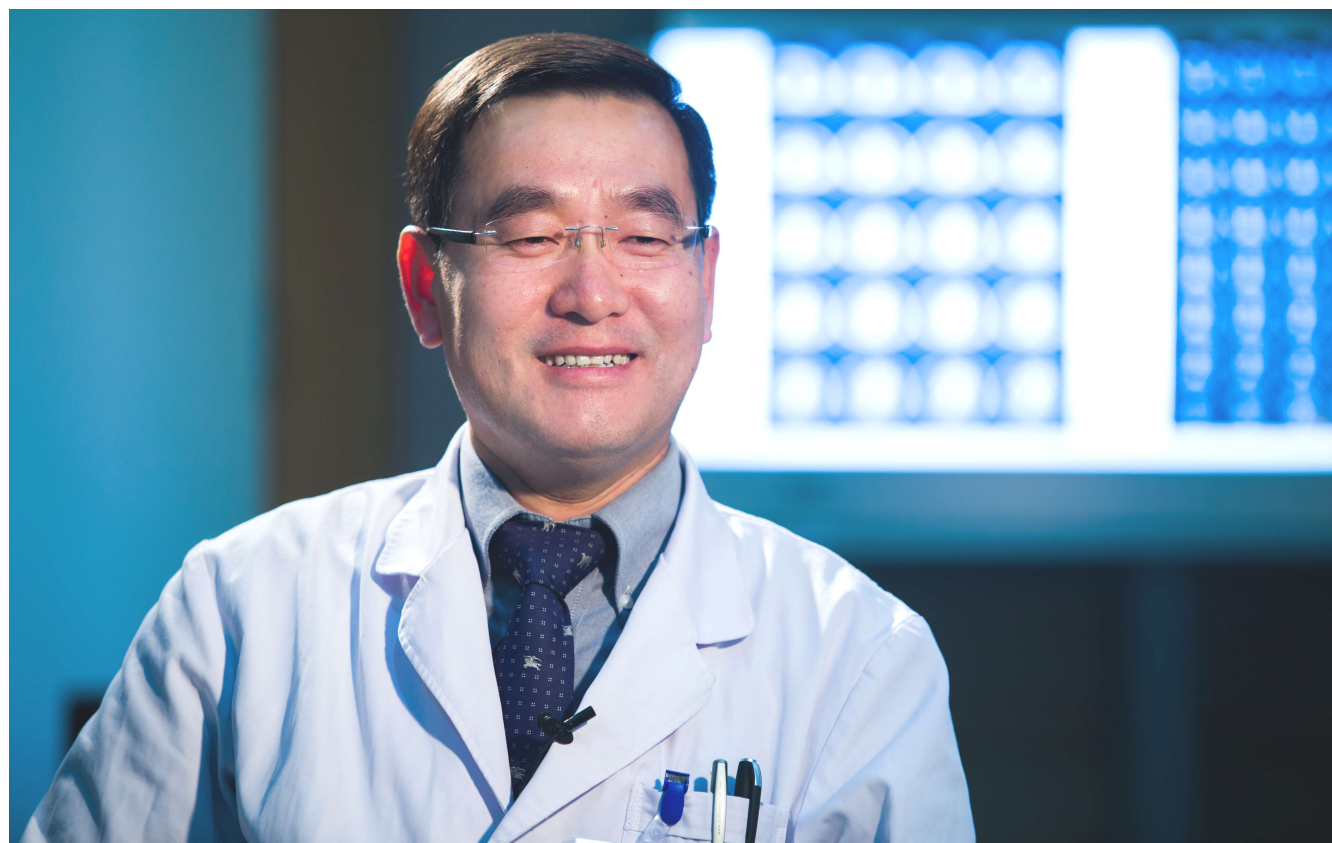


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 11 月 8 日 第 25 卷 第 31 期 (Volume 25 Number 31)



31 / 2017

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

述评

- 2747 重症化慢性乙型肝炎患者的识别与管理

林世德, 任艺, 刘璐璐

- 2754 腹腔镜胃癌手术适应证演变趋势的探讨

邵欣欣, 田艳涛

- 2761 低位直肠癌经括约肌间切除术后肛门功能评价

张斌, 丁健华

- 2770 动脉粥样硬化性肠系膜缺血的多层CT诊断进展

任小军

- 2776 肿瘤干细胞研究进展

林继旺, 王宏

基础研究

- 2782 HBV S编码链的反基因锁核酸对转基因小鼠体内病毒复制与表达的影响

肖树荣, 许桂丹, 韦武均, 彭彬, 邓益斌

- 2791 母体甲基供体缺乏对子代小鼠结肠炎发生影响的研究

张蕊, 马玉萍, 刘文天

文献综述

- 2798 焦亡的研究进展及胰腺腺泡细胞焦亡的研究现状

金相任, 孙备, 白雪巍

2805 脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用和机制

关兴芳, 段志军

研究快报

2813 互联网随访对慢性乙型肝炎出院患者抗病毒治疗遵医行为及生活质量的影响

盛俊霞, 赵振中, 章海华, 黄荣水

临床实践

2819 幽门螺杆菌根治术对合并幽门螺杆菌感染十二指肠溃疡患者胃窦炎症程度及炎症介质影响

赵有英, 詹雅珍

病例报告

2825 播散性肉芽肿性肝炎1例

延永琴, 苏哲彬, 郑智勇

附录

I – V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2017年国内国际会议预告

志谢

I – II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2753 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2760 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2769 《世界华人消化杂志》栏目设置
2790 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2804 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2812 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
2818 《世界华人消化杂志》正文要求
2824 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》常务副主编, 田艳涛, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科. 主要从事胃癌、胰腺癌的外科治疗和研究工作. 现任中国医疗保健国际交流促进会常务理事兼健康科普分会主委、中国医师协会上消化道外科专业委员会委员、中国研究型医院协会消化道肿瘤专业委员会常委. 为科普著作《漫画胃癌防治》主编, 中国常见癌症丛书《胃癌》副主编. 主持国家自然科学基金面上项目、北京市科技计划项目、首都医学发展科研基金等多项课题研究工作. 发表统计源论文、SCI 收录期刊论文70余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王峻平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

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: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

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

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 2747 Identification and management of patients with severe exacerbation of chronic hepatitis B

Lin SD, Ren Y, Liu LL

- 2754 Evolution trends of indications for laparoscopic surgery in patients with gastric cancer

Shao XX, Tian YT

- 2761 Functional outcomes after intersphincteric resection for ultralow rectal cancer

Zhang B, Ding JH

- 2770 Progress in multi-slice CT diagnosis of atherosclerotic mesenteric ischemia

Ren XJ

- 2776 Progress in research of cancer stem cells

Lin JW, Wang H

BASIC RESEARCH

- 2782 Antiviral effect of hepatitis B virus S gene-specific anti-gene locked nucleic acid in hepatitis B virus transgenic mice

Xiao SR, Xu GD, Wei WJ, Peng B, Deng YB

- 2791 Effect of maternal methyl donor deficient diet on experimental colitis in rat offsprings

Zhang R, Ma YP, Liu WT

REVIEW

- 2798 Progress in research of pyroptosis of pancreatic acinar cells

Jin XR, Sun B, Bai XW

2805 Protective effects of brain-gut peptides against intestinal barrier injury and mechanisms involved

Guan XF, Duan ZJ

RAPID COMMUNICATION

2813 Effect of Internet-based follow-up on antiviral treatment compliance and quality of life in discharged patients with chronic hepatitis B

Sheng JX, Zhao ZZ, Zhang HH, Huang RS

CLINICAL PRACTICE

2819 Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on degree of antral inflammation and inflammatory mediators in patients with *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer

Zhao YY, Zhan YZ

CASE REPORT

2825 Disseminated granulomatous hepatitis: A case

Yan YQ, Su ZB, Zheng ZY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 31 November 8, 2017

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic and Stomach Surgery, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 17 Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 8, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
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: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用和机制

关兴芳, 段志军

关兴芳, 段志军, 大连医科大学附属第一医院消化内科
辽宁省大连市 116011

关兴芳, 硕士研究生, 主要从事胃肠动力方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81670479.

作者贡献分布: 本文由关兴芳完成; 段志军修改审核.

通讯作者: 段志军, 教授, 主任医师, 博士生导师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院消化内科. cathydoctor@sina.com
电话: 0411-83635963-3165

收稿日期: 2017-09-29

修回日期: 2017-10-24

接受日期: 2017-10-27

在线出版日期: 2017-11-08

Protective effects of brain-gut peptides against intestinal barrier injury and mechanisms involved

Xing-Fang Guan, Zhi-Jun Duan

Xing-Fang Guan, Zhi-Jun Duan, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81670479.

Correspondence to: Zhi-Jun Duan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. cathydoctor@sina.com

Received: 2017-09-29

Revised: 2017-10-24

Accepted: 2017-10-27

Published online: 2017-11-08

Abstract

Brain-gut peptides, a group of small molecule polypeptides, have been found to distribute widely in the brain and the gastrointestinal system and act as both neurotransmitters and hormones. Intestinal barrier injury has a serious impact on the prognosis of critical diseases. Brain-gut peptides can modulate tight junction proteins, promote epithelial cell proliferation, and inhibit apoptosis and inflammatory cytokines, thus playing an important role in the maintenance of intestinal barrier and mucosal immunity. In this review, we discuss the protective effects of brain-gut peptides against intestinal barrier injury and the underlying mechanisms.

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

Key Words: Brain-gut peptide; Intestinal barrier; Protective effects

Guan XF, Duan ZJ. Protective effects of brain-gut peptides against intestinal barrier injury and mechanisms involved. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(31): 2805-2812 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2805.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2805>

摘要

脑肠肽(brain-gut peptide)在脑和胃肠道中双重分布,是具有神经递质和激素双重功能的小分子多肽.肠屏障损伤对各种危重疾病的预后有着严重的影响.脑肠肽可以通过调节紧密连接蛋白、促进上皮细胞增殖、抑制细胞凋亡、抑制炎症因子等方面,在维持肠屏障完整及肠道免疫防御中起重要作用.故

背景资料

脑肠肽在食欲调控、学习和记忆、心脏保护、炎症反应、神经再生、神经保护、肿瘤进展等起重要作用,在各种疾病中影响不同.人们认识到脑肠肽对肠屏障损伤具有保护作用,因此未来可能成为肠屏障损伤治疗的新靶点.

同行评议者

郝英霞,主任医师,保定市第一中心医院消化科;黎观红,教授,江西农业大学动物科技学院

■ 研究前沿

多种脑肠肽对肠黏膜屏障的损伤起保护作用, 但是到目前为止仅得到少量试验证明。从动物模型到人类试验仍有广泛空间, 同时脑肠肽的临床治疗的有效性和安全性有待进一步评价。

本文就近年来脑肠肽对肠屏障损伤的保护及作用机制作一综述。

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

关键词: 脑肠肽; 肠屏障; 保护作用

核心提要: 本文首次阐述多种脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用, 详细介绍其主要机制包括调节紧密连接蛋白、促进上皮细胞增殖、抑制细胞凋亡、抑制炎症因子等。

关兴芳, 段志军. 脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用和机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(31): 2805-2812 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i31/2805.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i31.2805>

0 引言

脑肠肽, 指一类既存在于胃肠道、也存在于脑组织的活性物质。化学结构均属聚多肽, 既具有内分泌功能, 又可作为神经递质起作用。脑肠肽在脑肠互动中发挥重要作用, 参与胃肠道疾病的调控。肠屏障功能成为近年来的研究热点。肠屏障功能是指防止肠腔内有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总和^[1], 同时可以选择性吸收营养物质。肠屏障包括机械屏障、生物屏障、化学屏障、免疫屏障。大量文献报道^[2-4], 机械屏障由黏膜层、肠上皮细胞层、紧密连接蛋白和黏膜下固有层组成; 肠道内常驻菌群形成的微生态环境即生物屏障; 胃肠道分泌的胃酸、胆汁、各种消化酶、溶菌酶、黏多糖、蛋白分解酶等化学物质构成了化学屏障; 肠上皮细胞、肠上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞、派伊氏结(peyer' patch, PP)、肠系膜相关淋巴结节等肠道淋巴组织及肠道内淋巴组织产生的分泌型免疫球蛋白A形成免疫屏障。肠屏障功能障碍与肝纤维化、肝炎、胰腺炎、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、脓毒症、肥胖、代谢综合征等疾病密切相关。越来越多研究证明, 肠道是多器官功能障碍的启动者^[5-7]。在肝硬化、急性重症胰腺炎、严重感染、创伤、休克等治疗过程中, 保护肠屏障可能成为新型的辅助治疗方法。许多脑肠肽在肠屏障功能损伤中均起保护作用^[8],

本文综述了近年来脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用和机制。

1 脑肠肽的概述

脑肠肽的生物学效应是多方面的, 他们不但对消化系统起重要作用, 对心血管、免疫系统、神经系统以及内分泌系统等都有显著的影响。脑肠肽的首次发现应该追溯到1931年, V Euler等^[9]在研究乙酰胆碱在各组织分布时意外发现一种具有相同生物活性的物质, 但是其作用不能被阿托品阻断, 这一物质被命名为P物质(substance P, SP)。1970年Chang等^[10]首次将这个活性物质从牛的脑和肠中分离出来, 并证明为一种含11个氨基酸的多肽物质。SP是最早被发现的双重器官分布的脑肠肽。目前被发现的脑肠肽已有60多种, 其中主要兴奋递质有人生长激素释放肽(ghrelin, GHRL)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、SP、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)和促肾上腺皮质激素释放激素(corticotrophin releasing factor, CRF)等, 抑制性递质有血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)、生长抑素(somatostatin, SS)、去甲肾上腺素血管活性肽、胆囊收缩素(cholecystolinin, CCK)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等。

临床研究发现脑肠肽在各系统疾病中均有表达, 并且发挥重要作用。血浆中ghrelin水平在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性患者较*H. pylori*阴性患者明显降低, 根除*H. pylori*治疗后患者血浆中ghrelin较治疗前降低, 证明*H. pylori*感染和根除治疗会影响循环中ghrelin水平^[11]。肝脏恶性肿瘤切除术后患者血浆中血小板5羟色胺(intra-platelet serotonin, IP5-HT)水平影响患者的转归, IP5-HT治疗窗很窄, 促进肝脏再生治疗时需谨慎, 避免肿瘤复发^[12]。血清中VIP水平升高提示慢性阻塞性疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性加重^[13]。上调VIP水平可以抑制促炎因子的刺激, 缓解骨关节炎疼痛^[14]。镰状细胞疾病患者血浆中SP水平增加和溶血及羟基豚使用相关。SP与溶血指标密切相关, 可以区分疼痛敏感, 未来可能成为急性疼痛的标志物, 降低SP可能成为未来治疗镰状细胞疾病疼痛的新靶点^[15]。在糖尿病视网膜病变中, SS保护人类视网膜周细胞免受小胶质细胞介导的炎

症^[16]。此外, 血浆中脑肠肽水平在功能性消化不良、IBD^[17]、胃肠道间质肿瘤^[18]、房颤^[19]、糖尿病^[20]、癫痫^[21]、白塞病^[22]、类风湿性关节炎^[23]等多种疾病均发生变化, 在食欲调控、学习和记忆、心脏保护^[24]、炎症反应、神经再生、神经保护^[25]、肿瘤进展等过程中起重要作用。未来可能成为众多疾病的治疗靶点, 包括厌食症、恶病质、心脏病、神经退行性疾病、肾脏病、肺病、胃肠疾病、代谢综合征等^[26]。

2 脑肠肽在肠屏障损伤中的保护机制

2.1 ghrelin对肠屏障损伤的保护机制

ghrelin是由28个氨基酸残基组成的短肽。体内的ghrelin有两种存在形式: 一种是N端去辛酰基化, 另一种是N端辛酰基化, 即第3位丝氨酸的N端与十八辛酸以酯键连接, 这是通过转录后修饰完成的, 这样能增加分子的亲脂性。日本科学家Kojima等^[27]于1999年发现, ghrelin是体内唯一的生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)的天然性配体。生长激素促分泌素受体有两种类型: 1a型(GHS-R1a)和1b型(GHS-R1b), 目前研究认为, GHS的促分泌效应主要是通过与GHS-R1a结合实现的, GHS-R1b功能尚不清楚^[28]。ghrelin主要是由胃底的胃腺分泌, 在调节生长激素的释放、其他激素的分泌、能量代谢、胃肠动力、改善心血管功能、调节焦虑和压力、参与调节睡觉-觉醒模式及促进细胞增殖、抑制细胞凋亡方面发挥了重要作用。

Fahim等^[29]予静脉注射多柔比星诱导小鼠胃肠上皮损伤, 组织学检查和免疫化学方法发现多柔比星组的小鼠绒毛变钝变短变宽, 绒毛上皮细胞受损。而多柔比星联合ghrelin组小鼠的胃体和胃窦的胃腺与正常组相似, 十二指肠绒毛完整。采用5-溴-2-脱氧尿嘧啶核苷(5-bromo-2-deoxyuridine, BrdU)标记干细胞的方法, 发现多柔比星组在胃腺和肠隐窝有更多的BrdU标记的细胞, 提示受损的细胞增多, ghrelin组显示相反的结果, 提示ghrelin可以保护胃肠黏膜损伤。Waseem等^[30]选择小肠上皮细胞FHs74Int和Caco-2做研究对象, 结果发现是ghrelin促进细胞G₁期到S期, 起到促进细胞周期作用。ghrelin与其特异性受体GHS-R结合通过腺苷酸环化酶依赖的表皮生长因子

受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)激活途径和PI3K-Akt信号通路促进肠上皮细胞增殖。最后这两种途径都是通过刺激下游分子丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)家族成员细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)启动核转录, 进而起到促进细胞增殖作用。Jiang等^[31]研究在乙醇诱导胃上皮细胞损伤的模型中, ghrelin通过生长激素促分泌素受体GHS-R依赖信号通路, miR-21激活PI3K/Akt途径, 上调抗凋亡蛋白Bcl-2, 下调促凋亡蛋白Bax和caspase3的表达来抑制GES-1细胞凋亡, 并且可以分别受ghrelin拮抗剂D-lys3-GHRP-6和miR-21拮抗剂阻断。敲除miR-21基因将降低ghrelin的抑制凋亡作用。脓毒症早期发生自噬, Wan等^[32]发现在盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)诱导大鼠脓毒症模型中, 脓毒症早期标志物单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)水平升高, ghrelin治疗组大鼠术后早期的自噬相关蛋白LC3、Beclin1、Atg7的mRNA和蛋白水平均明显升高, 证明ghrelin可以增强脓毒症大鼠肠上皮细胞的自噬, 提高细胞的代谢, 清除细胞碎片和代谢产物, 从而保护脓毒症大鼠的肠上皮细胞损伤。另外, 肝硬化门脉高压时, 存在高动力循环, 损伤肠屏障功能。有报道, 脑肠肽ghrelin对肝细胞损伤有保护作用, 其主要机制可能通过抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- β 1/Smad3和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路及抑制自噬减轻肝纤维化^[33], NO部分参与这个过程^[34]。

Cheng等^[35]研究首次在小鼠中发现, ghrelin可以缓解颅内出血肠屏障损伤, 主要是恢复紧密连接分子ZO-1和claudin-5的表达, 下调肠的细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)表达, 抑制内毒素移位。Ghrelin可以改善肠组织学改变, 减少上皮抬高, 固有层剥离, 绒毛变厚、变短、融合的情况。高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是广泛存在于真核细胞核内的非组蛋白染色体结合蛋白, HMGB1作为一种重要的晚期炎症介质, 在多种急慢性炎症中均有表达。Wu等^[8]研究发现在盲肠结扎穿孔诱导大鼠脓毒症模型中, ghrelin通过与中枢的ghrelin受体结合刺激迷走神经, 减少血浆

■ 相关报道

越来越多研究表明不同脑肠肽对全身各系统疾病发生发展有重要影响, 为危重疾病的治疗提供了新的思路。

■ 创新盘点

本文较清楚地分析多种脑肠肽在各种疾病导致肠屏障损伤中的保护作用 and 机制。

HMGB1水平改善脓毒血症肠屏障功能障碍, 并且与血浆HMGB1呈水平平行. 切断迷走神经可以消除ghrelin对HMGB1的抑制作用和肠屏障损伤的保护作用. Wu等^[36]早期研究发现, 在CLP模型中, ghrelin通过刺激迷走神经下调TNF- α 和白介素6(interleukin-6, IL-6), 切断迷走神经可以消除ghrelin下调TNF- α 和IL-6的作用. ghrelin能通过刺激迷走神经激活胆碱能抗炎通路, 减少肠道缺血-再灌注损伤^[37].

2.2 5-HT对肠屏障的保护作用 人体中约95%HT源自胃肠道, 其中90%来源于肠嗜铬细胞和肠道神经系统的肠壁肌间神经丛, 仅有5%存在于中枢神经系统、血小板、T淋巴细胞、肥大细胞等胃肠外组织和细胞中^[38]. 中枢的5-HT和外周的5-HT共同作用维持肠道正常功能, 包括肠上皮屏障和肠动力等. 5-HT通过与肠道内表达的5-羟色胺受体(5-hydroxytryptamine receptors, 5-HT₂)结合发挥不同作用, 在肠道免疫中起重要作用, 可以在Cajal间质细胞(intestinal cells of cajal, ICC)细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞增殖中起重要作用. 5-HT可以刺激单核细胞向树突细胞分化. 可以保护NK细胞免受氧化, 促进增殖. 外周5-HT有促炎反应, 而中枢5-HT有神经保护作用, 被认为是首个促进神经再生的神经递质. 并且与肠道的生物屏障密切相关, 肠道菌群可以产生短链脂肪酸, 包括乙酸、丁酸, 可以上调肠嗜铬细胞中5-HT合成限速酶色氨酸羟化酶1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)的表达, 促进5-HT产生, 在炎症性肠病中发挥重要作用^[39]. 5-HT可以通过与5-HT_{2A}受体结合促进黏膜细胞增殖, 酮色林可以拮抗这一作用. 5-HT调节上皮细胞增殖和更新^[40]. 研究表明抗生素处理的老鼠胃肠动力减低可能是由于5-HT水平降低引起的, 抗生素处理后次级胆汁酸减少, 可能影响TPH1表达, 进而5-HT合成降低^[41].

2.3 VIP对肠屏障损伤的保护机制 VIP是一个由28个氨基酸残基构成的多肽. 1970年Said等^[42]首次从猪的小肠中分离出来. VIP参与调节肠黏膜的机械、化学、免疫屏障及肠道动力, 能有效保护肠黏膜屏障功能. 研究发现VIP神经元可以直接激活上皮隐窝细胞调节肠道离子和液体^[43,44], 维持上皮屏障稳态^[45]. Conlin等^[46]研究发现VIP可以改善柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*, *C. rodentium*)引起的结肠炎的肠屏障损伤. VIP治疗可以阻止感染

诱导的细胞旁通透性增加, 并且阻止上皮紧密连接蛋白的重新分布如ZO-1, claudin-3和occludin, 进一步维持肠屏障完整性. VIP主要通过降低肠致病性大肠杆菌(*Enteropathogenic Escherichia coli*, EPEC)诱导的肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)表达和活性及肌球蛋白轻链磷酸化改善肠上皮损伤. 但是高浓度的VIP效果不佳, 考虑可能与相关受体下调有关. Morampudi等^[47]发现在EPEC诱导Caco-2和HT-29细胞肠屏障损伤中, EPEC主要通过PKC通路诱导肠上皮损伤, 而不依赖于cAMP、ROCK、NF- κ B通路. 在*C. rodentium*诱导的结肠炎模型中, 抑制PKC ϵ 通路可以调节紧密连接蛋白claudin-4表达起到肠屏障保护作用, 并且同时可以改善ZO-1, occludin的形态.

Zhongkai等^[48]在重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的肠屏障损伤研究中发现外源性VIP可能通过下调肠黏膜TLR4的表达并抑制肠黏膜过度炎症反应对SAP肠屏障功能具有保护作用. VIP能改善SAP肠黏膜通透性, 降低血浆内毒素水平, 并改善肠黏膜组织病理及超微结构损伤. 在肠道免疫防御中, 肠相关性淋巴样组织中最有代表性的是PP, 滤泡相关上皮(follicle-associated epithelium, FAE)是PP肠管腔侧有一层特殊分化的圆柱形上皮细胞层覆盖. 在应激模型小鼠中, VIP通过肥大细胞调节调节FAE的肠屏障功能, 在肠道免疫防御中起重要作用^[49]. 另外有研究^[50]表明, VIP可以增加单核细胞的活性, 在菌血症和毒血症中对抗生素起辅助作用, 可以抑制部分炎症因子, 但有些重要的炎症因子仍较高.

2.4 SS对肠屏障损伤的保护机制 SS是一个由14个氨基酸残基构成的短肽, 在胃肠道主要分布在胃窦和十二指肠及小肠和结肠. SS受体家族(somatostatin receptors, SSTRs)是一类G蛋白偶联受体家族, 包括SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4以及SSTR5. 研究发现SS有不同的免疫调节活性, 不仅可以诱导炎症因子, 也可以抑制炎症因子, 取决于细胞的类型及状态. 肠上皮细胞是第一道防线, 形成了机械屏障. SS在调节肠上皮细胞的黏膜炎症反应起重要作用. Chowers等^[51]研究发现SS及其类似物奥曲肽可以通过与其特异性受体尤其是SSTR-5结合发挥抑制肠上皮细胞分泌炎症因子IL-8及IL-1 β 的作用, 无论是自发性的还是

TNF- α 和细菌诱导的IL-8及IL-1 β 水平增高, 并且这种作用呈剂量依赖性. 其主要作用机制与抑制IL-8及IL-1 β 的转录有关. 但并不影响细胞Caco-2及HT-29的活性. 丁酸盐可以缓解结肠黏膜炎症, 丁酸盐灌肠对溃疡性结肠炎有治疗作用. 研究^[52]表明, SS通过激活p38MAPK途径, 导致细胞膜单羧酸转运蛋白-1和CD147水平明显增加, 刺激Caco-2细胞对丁酸盐的摄取, 特异性受体SSTR2参与这个过程. 进而证明SS在维持结肠上皮细胞完整性起重要作用. 肥大细胞是肠黏膜免疫系统的重要成分, 研究发现肠道缺血再灌注损伤模型中发现干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)在门静脉中明显升高, 然而在外周血中正常, 所以认为肝脏是第一站受到SS保护的器官. SS通过抑制猕猴回肠上皮细胞分泌IFN- γ 间接阻止肥大细胞脱颗粒, 减少毛细血管通透性, 降低肠黏膜水肿, 改善肠缺血再灌注引起的全身炎症反应^[53].

2.5 SP对肠屏障损伤的保护机制 SP广泛分布于胃肠道, 对胃肠道的纵肌和环肌均有双重的收缩效应. 在射线诱导的Caco-2细胞系肠损伤模型中, 发现外源性SP可以促进细胞增殖, 抑制其凋亡, 进而改善细胞创伤的修复^[54]. 在葡聚糖硫酸钠诱导的大鼠肠损伤模型中, SP可以下调炎症因子, 减轻肠损伤, 恢复隐窝结构, 保持肠屏障完整^[55]. 此外, SP调节上皮紧密连接蛋白ZO-1^[56]. 在IEC-18和Caco-2细胞系中, SP通过与特异性受体NK-1R结合介导成纤维母细胞调节上皮细胞恢复, 细胞的迁移依赖于TGF- β 通路^[57]. Turner等^[58]研究发现在IEC-6细胞系中, SP通过增加钙离子释放和肌球蛋白应力纤维拉长促进黏膜修复.

3 结论

在创伤、感染、休克、肿瘤化疗等状态下, 通常伴有肠屏障损伤, 进一步引起全身性炎症反应, 造成不良后果. 肠屏障保护剂的发现对众多疾病的治疗起到关键作用. 目前保护肠道屏障功能的主要方法包括血管活性药物、肠道微生态制剂、营养支持治疗如谷氨酰胺、精氨酸等, 肠动力药物、合理使用抗生素、促肠黏膜修复药物及中医药等. 研究发现ghrelin主要通过促进细胞有丝分裂和增殖, 抑制细胞凋亡, 增强细胞自噬, 以及刺激迷走神经等机制保护肠屏障, 减轻脑出血、重症胰腺炎、

酒精、应激等引起的肠屏障功能障碍. 中枢的5-HT和外周的5-HT共同作用维持肠道正常功能, 在肠道免疫及黏膜上皮细胞增殖起重要作用. 血小板5-羟色胺可以抑制肠黏膜过度炎症反应. VIP在细菌诱导的结肠炎, 应激等引起的肠屏障损伤中起保护作用. VIP通过抑制炎症因子表达, 阻止紧密连接蛋白重分布, 促进表皮生长因子调节肠黏膜上皮的增殖和修复^[59], 扩张血管平滑肌、抑制过度的免疫和炎症反应等作用调节肠黏膜屏障功能. SS抑制炎症因子分泌, 在维持上皮屏障完整性起重要作用, 临床中SS类似物被广泛应用于降低门脉压力的治疗. ghrelin、5-HT、VIP、SS、SP等脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用使这些脑肠肽及其类似物有望成为临床治疗肠屏障损伤的革新性的治疗措施.

应用要点

总结脑肠肽在肠屏障中的保护作用及相关机制, 提高人们对脑肠肽的重视, 以治疗肠屏障损伤为突破点, 未来可能成为多种疾病革新性的治疗措施.

4 参考文献

- Martínez-Augustin O, Rivero-Gutiérrez B, Mascaraque C, Sánchez de Medina F. Food derived bioactive peptides and intestinal barrier function. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 22857-22873 [PMID: 25501338 DOI: 10.3390/ijms151222857]
- Sánchez de Medina F, Romero-Calvo I, Mascaraque C, Martínez-Augustin O. Intestinal inflammation and mucosal barrier function. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2394-2404 [PMID: 25222662 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000204]
- Salvo Romero E, Alonso Cotoner C, Pardo Camacho C, Casado Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 686-696 [PMID: 26541659 DOI: 10.17235/reed.2015.3846/2015]
- Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 821-834 [PMID: 28650209 DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143]
- Louis K, Netea MG, Carrer DP, Kotsaki A, Mylona V, Pistiki A, Savva A, Roditis K, Alexis A, Van der Meer JW, Giamarellos-Bourboulis EJ. Bacterial translocation in an experimental model of multiple organ dysfunctions. *J Surg Res* 2013; 183: 686-694 [PMID: 23481560 DOI: 10.1016/j.jss.2013.01.064]
- Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 143-148 [PMID: 28092310 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000386]
- Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007; 28: 384-393 [PMID: 17577136 DOI: 10.1097/shk.0b013e31805569df]
- Wu R, Dong W, Qiang X, Wang H, Blau SA, Ravikumar TS, Wang P. Orexigenic hormone

■ 名词解释

脓毒症: 指由明确或可疑的感染引起的全身炎症反应综合征;

自噬: 将细胞内受损、变性或衰老的蛋白质以及细胞器运输到溶酶体进行消化降解的过程。

- ghrelin ameliorates gut barrier dysfunction in sepsis in rats. *Crit Care Med* 2009; 37: 2421-2426 [PMID: 19531942 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a557a2]
- 9 V Euler US, Gaddum JH. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J Physiol* 1931; 72: 74-87 [PMID: 16994201 DOI: 10.1113/jphysiol.1931.sp002763]
- 10 Chang MM, Leeman SE. Isolation of a sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P. *J Biol Chem* 1970; 245: 4784-4790 [PMID: 5456150]
- 11 Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, Tanaka J, Oya Y, Inoue H, Tameda M, Shiraki K, Ito M, Takei Y, Takase K. Changes in plasma ghrelin and leptin levels in patients with peptic ulcer and gastritis following eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 119 [PMID: 27716077 DOI: 10.1186/s12876-016-0532-2]
- 12 Padickakudy R, Pereyra D, Offensperger F, Jonas P, Oehlberger L, Schwarz C, Haegele S, Assinger A, Brostjan C, Gruenberger T, Starlinger P. Bivalent role of intra-platelet serotonin in liver regeneration and tumor recurrence in humans. *J Hepatol* 2017 Aug 24. [Epub ahead of print] [PMID: 28842294 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.009]
- 13 Mandal J, Roth M, Costa L, Boeck L, Rakic J, Scherr A, Tamm M, Stolz D. Vasoactive Intestinal Peptide for Diagnosing Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2015; 90: 357-368 [PMID: 26447811 DOI: 10.1159/000439228]
- 14 Jiang W, Wang H, Li YS, Luo W. Role of vasoactive intestinal peptide in osteoarthritis. *J Biomed Sci* 2016; 23: 63 [PMID: 27553659 DOI: 10.1186/s12929-016-0280-1]
- 15 Brandow AM, Wandersee NJ, Dasgupta M, Hoffmann RG, Hillery CA, Stucky CL, Panepinto JA. Substance P is increased in patients with sickle cell disease and associated with haemolysis and hydroxycarbamide use. *Br J Haematol* 2016; 175: 237-245 [PMID: 27539682 DOI: 10.1111/bjh.14300]
- 16 Mazzeo A, Arroba AI, Beltramo E, Valverde AM, Porta M. Somatostatin protects human retinal pericytes from inflammation mediated by microglia. *Exp Eye Res* 2017; 164: 46-54 [PMID: 28734673 DOI: 10.1016/j.exer.2017.07.011]
- 17 Ghomraoui FA, Alotaibi ST, Alharthi MA, Asiri SS, Almadi MA, Alharbi OR, Azzam NA, Aljebreen AM, Saeed M, Hajkhder B, Saeed W, Alzoughaibi MA. Plasma ghrelin and leptin in patients with inflammatory bowel disease and its association with nutritional status. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23: 199-205 [PMID: 28611344 DOI: 10.4103/sjg.SJG_575_16]
- 18 Zhu CZ, Liu D, Kang WM, Yu JC, Ma ZQ, Ye X, Li K. Ghrelin and gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1758-1763 [PMID: 28348480 DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1758]
- 19 Ma T, Su Y, Lu S, Chen M, Zhong J, Zhou Z, Sun D, Yang H, Ao X. Ghrelin expression and significance in 92 patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol* 2017; 18: 99-102 [PMID: 28430116 DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7621]
- 20 Al Qarni AA, Joatar FE, Das N, Awad M, Eltayeb M, Al-Zubair AG, Ali ME, Al Masaoud A, Shire AM, Gumaa K, Giha HA. Association of Plasma Ghrelin Levels with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus among Saudi Subjects. *Endocrinol Metab* (Seoul) 2017; 32: 230-240 [PMID: 28555463 DOI: 10.3803/EnM.2017.32.2.230]
- 21 Ge T, Yang W, Fan J, Li B. Preclinical evidence of ghrelin as a therapeutic target in epilepsy. *Oncotarget* 2017; 8: 59929-59939 [PMID: 28938694 DOI: 10.18632/oncotarget.18349]
- 22 Erden I, Uçak H, Demir B, Cicek D, Dertlioğlu SB, Aydın S, Ozturk S. Serum ghrelin levels in patients with Behcet's disease. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33: 450-456 [PMID: 28035223 DOI: 10.5114/ada.2016.63884]
- 23 Maksud FAN, Kakehasi AM, Guimarães MFBR, Machado CJ, Barbosa AJA. Ghrelin plasma levels, gastric ghrelin cell density and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res* 2017; 50: e5977 [PMID: 28538835 DOI: 10.1590/1414-431X20175977]
- 24 Akboğa MK, Taçoş G, Yılmaz Demirtaş C, Türkoğlu S, Boyacı B, Çengel A. As cardioprotective and angiogenic biomarker, can ghrelin predict coronary collateral development and severity of coronary atherosclerosis? *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017; 45: 316-323 [PMID: 28595201]
- 25 Kim C, Kim S, Park S. Neurogenic Effects of Ghrelin on the Hippocampus. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E588 [PMID: 28282857 DOI: 10.3390/ijms18030588]
- 26 Colldén G, Tschöp MH, Müller TD. Therapeutic Potential of Targeting the Ghrelin Pathway. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E798 [PMID: 28398233 DOI: 10.3390/ijms18040798]
- 27 Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660 [PMID: 10604470 DOI: 10.1038/45230]
- 28 Frago LM, Chowen JA. Involvement of Astrocytes in Mediating the Central Effects of Ghrelin. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E536 [PMID: 28257088 DOI: 10.3390/ijms18030536]
- 29 Fahim MA, Kataya H, El-Kharrag R, Amer DA, al-Ramadi B, Karam SM. Ghrelin attenuates gastrointestinal epithelial damage induced by doxorubicin. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3836-3841 [PMID: 21987627 DOI: 10.3748/wjg.v17.i33.3836]
- 30 Waseem T, Duxbury M, Ashley SW, Robinson MK. Ghrelin promotes intestinal epithelial cell proliferation through PI3K/Akt pathway and EGFR trans-activation both converging to ERK 1/2 phosphorylation. *Peptides* 2014; 52: 113-121 [PMID: 24365237 DOI: 10.1016/j.peptides.2013.11.021]
- 31 Jiang M, Gao PF, Li HQ, Tian PY, Fan XM. Ghrelin inhibition of ethanol-induced gastric epithelial cell apoptosis is mediated by miR-21. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 4662-4672 [PMID: 26191156]
- 32 Wan SX, Shi B, Lou XL, Liu JQ, Ma GG, Liang DY, Ma S. Ghrelin protects small intestinal epithelium against sepsis-induced injury by enhancing the autophagy of intestinal epithelial cells. *Biomed Pharmacother* 2016; 83: 1315-1320 [PMID: 27571874]

- DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.048]
- 33 Mao Y, Zhang S, Yu F, Li H, Guo C, Fan X. Ghrelin Attenuates Liver Fibrosis through Regulation of TGF- β 1 Expression and Autophagy. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 21911-21930 [PMID: 26378522 DOI: 10.3390/ijms160921911]
 - 34 Kabil NN, Seddiek HA, Yassin NA, Gamal-Eldin MM. Effect of ghrelin on chronic liver injury and fibrogenesis in male rats: possible role of nitric oxide. *Peptides* 2014; 52: 90-97 [PMID: 24333973 DOI: 10.1016/j.peptides.2013.11.022]
 - 35 Cheng Y, Wei Y, Yang W, Cai Y, Chen B, Yang G, Shang H, Zhao W. Ghrelin Attenuates Intestinal Barrier Dysfunction Following Intracerebral Hemorrhage in Mice. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E2032 [PMID: 27929421 DOI: 10.3390/ijms17122032]
 - 36 Wu R, Dong W, Cui X, Zhou M, Simms HH, Ravikumar TS, Wang P. Ghrelin down-regulates proinflammatory cytokines in sepsis through activation of the vagus nerve. *Ann Surg* 2007; 245: 480-486 [PMID: 17435556 DOI: 10.1097/01.sla.0000251614.42290.ed]
 - 37 Wu R, Dong W, Ji Y, Zhou M, Marini CP, Ravikumar TS, Wang P. Orexigenic hormone ghrelin attenuates local and remote organ injury after intestinal ischemia-reperfusion. *PLoS One* 2008; 3: e2026 [PMID: 18431503 DOI: 10.1371/journal.pone.0002026]
 - 38 Camilleri M. Serotonin in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 53-59 [PMID: 19115522 DOI: 10.1097/MED.0b013e32831e9c8e]
 - 39 Shajib MS, Baranov A, Khan WI. Diverse Effects of Gut-Derived Serotonin in Intestinal Inflammation. *ACS Chem Neurosci* 2017; 8: 920-931 [PMID: 28288510 DOI: 10.1021/acschemneuro.6b00414]
 - 40 Gross ER, Gershon MD, Margolis KG, Gertsberg ZV, Li Z, Cowles RA. Neuronal serotonin regulates growth of the intestinal mucosa in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 408-417.e2 [PMID: 22609381 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.007]
 - 41 Ge X, Ding C, Zhao W, Xu L, Tian H, Gong J, Zhu M, Li J, Li N. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *J Transl Med* 2017; 15: 13 [PMID: 28086815 DOI: 10.1186/s12967-016-1105-4]
 - 42 Said SI, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. *Science* 1970; 169: 1217-1218 [PMID: 5450698 DOI: 10.1126/science.169.3951.1217]
 - 43 Cooke HJ. Neuroimmune signaling in regulation of intestinal ion transport. *Am J Physiol* 1994; 266: G167-G178 [PMID: 8141289]
 - 44 Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334: 1106-1115 [PMID: 8598871 DOI: 10.1056/NEJM199604253341707]
 - 45 Lelievre V, Favrais G, Abad C, Adle-Biasette H, Lu Y, Germano PM, Cheung-Lau G, Pisegna JR, Gressens P, Lawson G, Waschek JA. Gastrointestinal dysfunction in mice with a targeted mutation in the gene encoding vasoactive intestinal polypeptide: a model for the study of intestinal ileus and Hirschsprung's disease. *Peptides* 2007; 28: 1688-1699 [PMID: 17606312 DOI: 10.1016/j.peptides.2007.05.006]
 - 46 Conlin VS, Wu X, Nguyen C, Dai C, Vallance BA, Buchan AM, Boyer L, Jacobson K. Vasoactive intestinal peptide ameliorates intestinal barrier disruption associated with *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G735-G750 [PMID: 19661153 DOI: 10.1152/ajpgi.90551.2008]
 - 47 Morampudi V, Conlin VS, Dalwadi U, Wu X, Marshall KC, Nguyen C, Vallance BA, Jacobson K. Vasoactive intestinal peptide prevents PKC ϵ -induced intestinal epithelial barrier disruption during EPEC infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G389-G402 [PMID: 25501546 DOI: 10.1152/ajpgi.00195.2014]
 - 48 Zhongkai L, Jianxin Y, Weichang C. Vasoactive intestinal peptide promotes gut barrier function against severe acute pancreatitis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 3557-3563 [PMID: 21725849 DOI: 10.1007/s11033-011-1129-z]
 - 49 Keita AV, Carlsson AH, Cigéhn M, Ericson AC, McKay DM, Söderholm JD. Vasoactive intestinal polypeptide regulates barrier function via mast cells in human intestinal follicle-associated epithelium and during stress in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e406-e417 [PMID: 23600853 DOI: 10.1111/nmo.12127]
 - 50 Askar B, Ibrahim H, Barrow P, Foster N. Vasoactive intestinal peptide (VIP) differentially affects inflammatory immune responses in human monocytes infected with viable *Salmonella* or stimulated with LPS. *Peptides* 2015; 71: 188-195 [PMID: 26206287 DOI: 10.1016/j.peptides.2015.06.009]
 - 51 Chowdhury Y, Cahalon L, Lahav M, Schor H, Tal R, Bar-Meir S, Levite M. Somatostatin through its specific receptor inhibits spontaneous and TNF- α - and bacteria-induced IL-8 and IL-1 beta secretion from intestinal epithelial cells. *J Immunol* 2000; 165: 2955-2961 [PMID: 10975802 DOI: 10.4049/jimmunol.165.6.2955]
 - 52 Saksena S, Theegala S, Bansal N, Gill RK, Tyagi S, Alrefai WA, Ramaswamy K, Dudeja PK. Mechanisms underlying modulation of monocarboxylate transporter 1 (MCT1) by somatostatin in human intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G878-G885 [PMID: 20501436 DOI: 10.1152/ajpgi.00283.2009]
 - 53 Liu L, Tan Q, Hu B, Wu H, Wang C, Tang C. Somatostatin inhibits the production of interferon- γ by intestinal epithelial cells during intestinal ischemia-reperfusion in macaques. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2423-2432 [PMID: 24798997 DOI: 10.1007/s10620-014-3177-4]
 - 54 Kang MH, Kim DY, Yi JY, Son Y. Substance P accelerates intestinal tissue regeneration after gamma-irradiation-induced damage. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 216-223 [PMID: 19320890 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00456.x]
 - 55 Hong HS, Hwang DY, Park JH, Kim S, Seo EJ, Son Y. Substance-P alleviates dextran sulfate sodium-induced intestinal damage by suppressing inflammation through enrichment of M2 macrophages and regulatory T cells. *Cytokine* 2017; 90: 21-30 [PMID: 27750083 DOI: 10.1016/j.cyto.2016.10.002]

同行评价

本文对生长激素释放肽、5-羟色胺、P物质、血管活性肠肽、生长抑素等5种脑肠肽对肠道黏膜损伤的保护作用及机制进行了较好的综述分析,对读者和从事该方面的研究者具有较好的启发和借鉴作用。

- 56 Ko JA, Yanai R, Nishida T. Up-regulation of ZO-1 expression and barrier function in cultured human corneal epithelial cells by substance P. *FEBS Lett* 2009; 583: 2148-2153 [PMID: 19446555 DOI: 10.1016/j.febslet.2009.05.010]
- 57 Felderbauer P, Bulut K, Hoeck K, Deters S, Schmidt WE, Hoffmann P. Substance P induces intestinal wound healing via fibroblasts--evidence for a TGF-beta-dependent effect. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1475-1480 [PMID: 17520266 DOI: 10.1007/s00384-007-0321-z]
- 58 Turner DJ, Martin PC, Rao JN, Greenspon J, Zou T, Bass BL, Wang JY, Strauch ED. Substance P regulates migration in rat intestinal epithelial cells. *Ann Surg* 2007; 245: 408-414 [PMID: 17435548 DOI: 10.1097/01.sla.0000245549.57076.db]
- 59 Zandomenighi R, Montanari P, Serra L, Pavesi C, Poppi C, Baumgartl U, Bottura L. Role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and endogenous somatostatin on the secretion of epidermal growth factor (EGF): studies on duodenal tissue cultures. *Regul Pept* 1990; 29: 75-80 [PMID: 1977188 DOI: 10.1016/0167-0115(90)90070-D]

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》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会,将主要报道消化护理学的基础研究,临床研究,临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章。

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会,由周谊霞副教授等77位专家组成,分布在24个省市。其中上海市11位,陕西省8位,山东省7位,黑龙江省7位,辽宁省6位,北京市5位,广东省5位,河北省3位,贵州省3位,湖北省2位,浙江省2位,四川省2位,福建省2位,江苏省2位,云南省2位,新疆维吾尔自治区2位,甘肃省1位,海南省1位,江西省1位,山西省1位,天津市1位,安徽省1位,河南省1位和吉林省1位。均来自高等院校和附属医院,其中主任护师16位,教授1位,副主任护师49位,副教授4位,主管护师7位。

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议,开放获取和在线出版的一份学术刊物。我们真心欢迎消化内科,消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》。请在线投稿,网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇。出版手稿937篇(42.7%),退稿1220篇(55.7%)。邀请476位编委参与同行评议。

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版。BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作,包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》。(郭鹏)



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

