

肠胶质细胞与肠道微环境相互作用的研究进展

丁斗^{1,2}, 董小君¹, 秦钟³

1. 遵义医药高等专科学校中医系, 贵州 遵义 563006;
2. 成都中医药大学基础医学院, 四川 成都 610075;
3. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550002)

摘要: 肠神经系统(ENS)是胃肠功能的主要调节系统,由神经元和肠胶质细胞(EGCs)组成。EGCs 多途径整合调控肠细胞、肠神经元、肠屏障、免疫细胞等,在肠道微环境中扮演关键角色。本综述旨在介绍 EGCs 的最新研究进展及其与肠屏障、肠神经元、免疫细胞、肠道炎症之间的相互作用。

关键词: 肠胶质细胞; 肠神经系统; 肠道微环境

中图分类号: R574 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2019)03-0334-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.03.024

肠胶质细胞(EGCs)由于在调节肠道健康和慢性疾病上所起的不同新发现的作用而受到越来越多的关注。大量临床和实验证据支持 EGCs 与肠屏障、神经元、免疫细胞、肠道炎症之间的相互关系,现将 EGCs 与肠道微环境相互作用的研究进展综述如下:

1 EGCs 简介

肠神经系统(ENS)是胃肠功能的主要调节系统,由神经元和 EGCs 组成。EGCs 是 ENS 中最大的细胞群和关键分子,长期以来一直被认为是通过支持神经元来发挥其机械特性作用的。Dogiel 在 1899 年首次观察到肠神经胶质细胞^[1],在随后的 70 年中,肠神经胶质细胞被认为是施万细胞。20 世纪 70 年代早期, Gabella^[2]确定肠神经胶质细胞是一种独特的神经胶质细胞,与周围神经系统(PNS)中的其他神经胶质细胞不同,具有独立的特征。EGCs 起源于神经嵴祖细胞,胚胎肠道定植后,通过 Hedgehog/Notch 途径成熟^[3]。EGCs 是一种小细胞,呈星形,长约 10 nm,主要成分是胶质纤维酸性蛋白(GFAP)^[4]。EGCs 有多种亚型,一种包围黏膜中的神经突起,从而与上皮细胞建立密切联系,而另一种则包裹在神经节丛中的神经细胞体周围^[5]。EGCs 在黏膜下神经丛和肌间神经丛的数目分别为 1.3~1.9 和 5.9~7.0^[6],紧紧包围神经细胞体,端足呈扁平状,形成血液-肠屏障,保护肠神经元^[7]。EGCs 生长发育后,与中枢神经系统(CNS)的星形胶质细胞具有共同的形态特征和抗原标记^[8]。与其

他外周胶质细胞(如雪旺细胞)相比,EGCs 的不同之处在于它们不形成基底层,没有单个轴突,出现鞘神经束^[9]。EGCs 标记的免疫组化标记有 GFAP、S100 β 和 Sox 8/9/10。在肠道中,GFAP 被认为是一种特定的成熟 EGCs 标记^[10],它不能可靠地区分肠神经胶质细胞和外源性胶质细胞,因为 GFAP 也在非髓鞘性雪旺细胞中^[11]。S100 β 是 Ca²⁺ 结合蛋白储存在细胞质和/或细胞核的神经和非神经组织,发挥扩散的神经营养特性^[12]。虽然在神经组织中存在一些 S100 亚型,但 EGCs 仅表达 S100 β 。Sox 转录因子家族(Sox 8/9/10)是最新提出的 EGCs 鉴定标记之一^[13]。Sox 8/9 在神经嵴细胞和未成熟胶质细胞中均有表达,而 Sox10 在成熟 ENS 中仅限于 EGCs^[14]。因此,通过使用针对 Sox8/9/10 的抗体,可以标记 EGCs 核,从而对 EGCs 密度进行精确的定量分析。

2 EGCs 调节肠屏障功能

IEB 通常是指由肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)为结构基础构成的消化系屏障,作为机体与外界环境进行物质及能量交换的最大的界面^[15]。肠上皮细胞下方的是 S100 β 和 GFAP 免疫反应细胞群,称为黏膜神经胶质。越来越多的研究表明,黏膜胶质细胞分泌的因子对于上皮细胞的分化具有关键作用,可以调节肠屏障功能。到目前为止,研究表明 S-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)^[16]、15-deoxy-前列腺素 J2(15d-PGJ2)、转化生长因子(TGF- β 1)和表皮生长因子已经

基金项目: 国家自然科学基金(81460694); 贵州省科技厅项目(黔科合 LH 字[2017]7296 号)

第一作者简介: 丁斗(1980-),在读博士研究生,副教授,研究方向:中西医结合基础, E-mail:48018286@qq.com

通信作者简介: 董小君(1983-),博士,副教授,研究方向:免疫疾病基础与应用研究工作, E-mail:57229463@qq.com

出现作为影响肠上皮的黏膜-神经胶质衍生物。GS-NO是体内和体外上皮细胞屏障特性的有效诱导剂,导致F-肌动蛋白和紧密连接相关蛋白的表达增加,并调节黏膜表面的上皮渗透能力。15d-PGJ2是一种对肠上皮细胞具有抗增殖和促分化作用的脂质介质。Costantini等^[17]发现小鼠的回肠通透性(由烧伤引起)可以通过刺激回肠中表达GFAP的迷走神经进行预防,也可通过注射GSNO来模拟这种保护作用^[16],表明EGCs衍生物足以促进屏障修复。EGCs功能也可能是上皮修复所必需的,因为在肠道炎症模型中消融神经胶质时肠道愈合被延迟^[18]。在小鼠严重烧伤肠损伤模型中,刺激迷走神经可激活EGCs,激活EGCs后可预防烧伤引起的肠通透性,减轻肠组织损伤^[19]。克罗恩病患者非受累肠组织的检查显示,EGCs网络被严重破坏,而EGCs网络的减弱似乎对这些患者的炎症信号反应不佳^[20],更明确地支持EGCs在损伤后恢复上皮屏障功能中的作用。动物实验表明,在条件性基因敲除小鼠体内缺少EGCs可引起IEB完整性破坏和血管紊乱,最终导致致命性、出血性空肠炎^[21]。进一步观察表明,以化学或自身免疫T细胞为靶点的方法破坏EGC网络,导致上皮衬里塌陷,黏膜愈合明显延迟^[22]。Landeghem等^[18]研究显示:在黏膜损伤中,使用葡聚糖硫酸钠(DSS)和双氯芬酸治疗,肠道神经胶质的条件性消融使伤口恶化并延迟病变愈合。在体外,EGCs通过分泌前表皮生长因子(pro-EGF)和激活粘着斑激酶(FAK)信号传导途径来增强上皮恢复。因此,EGCs是支持保护屏障的IEB微环境的主要组成部分。

3 EGCs介导的神经调节

EGCs可以通过多种方式调节肠神经回路,包括有终止突触中神经递质的作用^[23],为神经元提供神经递质前体,并产生神经活性物质^[24]。去除突触释放的神经递质对于维持正常的神经活动至关重要。在ENS中,EGCs是调节神经递质可用性的关键因素,它们能够通过转运蛋白降解细胞外神经递质和隔离神经递质^[25]。同样,EGCs与调节P2受体配体可用性的嘌呤和神经胶质膜结合的外核苷酸水平密切相关^[26]。EGCs通过与肠壁神经元和其他细胞的双向信号来积极参与肠道运动。神经元释放的ATP的神经胶质反应是由外部核苷三磷酸二磷酸水解酶2(ENTPD2,也称为NTPDase2)的ATP降解产生的ADP进行介导^[27]。另外对于嘌呤调节,转运蛋白表达表明肠神经胶质有助于神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)和神经肽在肠神经突触中的清除^[25]。EGCs也可能通过向神经元

提供神经传递前体来维持神经传递。EGCs表达谷氨酰胺合成酶和L-精氨酸表明这些细胞对于维持肠内谷氨酰胺和氮能信号传导是具有重要意义。Gulbransen等^[28]发现嘌呤三磷酸腺苷(ATP)与神经递质去甲肾上腺素和乙酰胆碱共同释放,EGCs在体外表达嘌呤能受体并对ATP作出反应,提示EGCs参与神经信号的功能性胃肠反应。

4 EGCs与免疫细胞的相互作用

EGCs被认为是肠道中抵抗入侵微生物的免疫反应的关键组成部分。EGCs释放和响应多种细胞因子和趋化因子,表达MHCI、MHCII、TLRs、共刺激蛋白CD80和CD86,与淋巴细胞、肥大细胞相互作用,促进抗原递呈作用^[29]。近年来,各种微生物与EGCs、肠道环境相互作用的机制已被揭示:EGCs被外部刺激(如LPS),激活的体外和体内福氏志贺菌IECS模型提示EGCs和炎症因子对入侵病原体具有保护作用^[30],因此可能有助于调节宿主与细菌的相互作用。Kabouridis等^[31]发现无菌小鼠黏膜EGCs的数量大大减少,恢复正常肠道微生物群显示出差异性,并发现肠道微生物群是维持肠道中新的EGCs生成所必需的,强调了EGCs、细菌和微生物群之间的密切关系。又如抗原生动物药物戊脒可能通过靶向EGCs诱导小鼠结肠炎,因为药物治疗既降低了EGCs中GFAP的表达,又减少了S100 β 诱导的小鼠黏膜炎症^[32]。EGCs对细胞外环境中的细胞因子、细菌和神经递质等免疫调节信号的反应能力表明,胶质细胞在ENS和免疫系统之间起着重要的调节作用。例如,EGCs受白细胞介素(IL)-1 β 、IL-4和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的影响^[33],这些细胞因子的结合可以诱导神经胶质细胞活化,类似于中枢神经系统中的反应性胶质细胞病,并导致炎症和胃肠功能障碍^[34]。同样,脂多糖和其他细菌成分激活胶质细胞Toll样受体2和4,也驱动了促炎通路,这些途径对成功通过肠道上皮屏障的细菌的保护反应非常重要。Rosenberge等^[35]研究表明,脂多糖激活的EGCs在局部ENS环境中发挥重要作用,抑制胶质细胞NF- κ B通路能有效地减轻小鼠结肠炎症和培养人体组织细胞的炎症反应。Liddo等^[36]研究表明,LPS和Wnt3a联合作用可诱导大鼠肠道神经元和胶质细胞混合培养物分泌抗炎因子,抑制NF- κ B活性。体内和体外研究表明,暴露于细菌或寄生虫后,来自肌肠和黏膜下丛的EGCs也能表达主要的组织相容性复合体II分子^[37]。此外,Chagas病所致巨结肠患者的肠胶质细胞在其细胞表面表达分化的T细胞共刺激分子簇CD80和CD86^[38]。以上研究表明,EGCs具有吞噬能

力,并随后向先天和适应性免疫细胞呈现抗原,提示 EGCs 抗原呈递可能在神经免疫中发挥重要作用。

5 EGCs 在肠道炎症和损伤中的作用

EGCs 以不同方式作用于体内平衡和肠道保护,包括在炎症过程中^[39]。出血性空肠炎-回肠炎因 EGCs 基因消融导致大量出血,肠神经丛被破坏,上皮层失去其完整性^[40]。通过自身免疫机制破坏 EGCs 导致炎症出现的小肠结肠炎^[20]。此外,肌间神经丛和黏膜下神经丛中神经元和神经胶质细胞的丧失是坏死性小肠结肠炎(NEC)的特征,这是一种在早产儿中发生的疾病^[41]。克罗恩病患者的非发炎肠道中 GFAP 水平的降低可能与由持续炎症引起的神经胶质细胞损伤有关。神经胶质细胞损伤导致胶质细胞衍生的保护因子如 GDNF 减少,导致屏障功能改变,这可能参与克罗恩病的发病机制。Cirillo 等^[42]认为肠道神经胶质细胞中 Ca12/Zn12 结合蛋白 S100 β 的表达在炎症过程的早期增加,以响应由内部屏障破坏引发的信号。它通过乳糜泻和溃疡性结肠炎(UC)患者的肠神经胶质细胞调节活动性炎症的信号,例如肠黏膜中的一氧化氮(NO)产生^[43],NO 是参与抗菌反应的促炎分子。最近的研究表明,与星形胶质细胞相似,人肠神经胶质细胞表达 Toll 样受体(TLR),Turco 等^[44]用 TLR 和 S100 β 途径的特异性抑制剂对这些肠上皮细胞进行预处理,消除了由致病细菌感染引起的 NO 释放。除诱导 NO 产生外,外源 S100 β 还导致脂质过氧化物增加,同时磷酸化-p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)水平升高,核因子- κ B(NF- κ B)活化。Bassotti 等^[45]对 26 例重度和难治性 STC 患者进行了研究,发现与对照组相比,结肠全层标本的组织病理学分析显示了大量 ENS 异常,其特征是肠神经元(包括肌间神经丛和黏膜下丛)、ICCs 和 S100 β 标记的 EGCs 的数量减少。关于 UC 的 IBD 患者,Cirillo 等^[42]发现 EGCs 直接参与慢性黏膜炎症反应。特别是在 UC 患者的直肠黏膜中,S100 β 的表达、免疫反应和分泌增加,通过诱导型 NO 合成酶的特异性刺激,导致 NO 的生成增加。Ker-marrec 等^[46]研究 EGCs 对胃肠道壁局部免疫稳态有一定的促进作用。它们也增加了 EGCs 在炎症性肠疾病(如克罗恩病)中具有特殊免疫抑制特性的可能性。Stenkamp-Strahm C 等^[47]发现肥胖和 T2D 症状小鼠小肠黏膜 EGCs 损伤明显,可能在与 T2D 相关的较大肠神经病变中起一定作用。

EGCs 由于其在调节肠道健康和慢性疾病中所起的不同的新作用而受到越来越多的关注。EGCs 是维持肠壁完整性和稳定性、保护肠神经元、调控肠道免疫

与控制肠道炎症的关键角色。EGCs 与肠神经元发育相互依赖,在肠黏膜上皮屏障、血管再生及组织重塑等过程中相互协调,肠神经元-EGCs 环路支配着几乎所有的肠道功能。EGCs 在 ENS 损伤和神经元存活中的特殊作用,将为炎症性和功能性胃肠道疾病的发病机制、慢性代谢性疾病的控制和预防、免疫性疾病的治疗提供重要的新依据。

参考文献:

- [1] Costa M, Brookes SJ. The enteric nervous system[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 1994, 89(8 Suppl): S129-S137.
- [2] Gabella G. Fine structure of the myenteric plexus in the guinea-pig ileum[J]. *Journal of Anatomy*, 1972, 111(1): 69-97.
- [3] Ngan ES, Garcia-Barceló MM, Yip BH, et al. Hedgehog/Notch-induced premature gliogenesis represents a new disease mechanism for Hirschsprung disease in mice and humans[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(9): 3467-3478.
- [4] Rühl A. Glial cells in the gut[J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2005, 17(6): 777-790.
- [5] Neunlist M, Aubert P, Bonnaud S, et al. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF- β 1-dependent pathway[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(1): G231-241.
- [6] Hoff S, Zeller F, von Weyhern CW, et al. Quantitative assessment of glial cells in the human and guinea pig enteric nervous system with an anti-Sox8/9/10 antibody [J]. *Journal of Comparative Neurology*, 2008, 509(4): 356-371.
- [7] Savidge TC, Sofroniew MV, Neunlist M. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain[J]. *Lab Invest*, 2007, 87(8): 731-736.
- [8] Gabella G. Ultrastructure of the nerve plexuses of the mammalian intestine: the enteric glial cells[J]. *Neuroscience*, 1981, 6(3): 425-436.
- [9] Bannerman PG, Mirsky R, Jessen KR, et al. Light microscopic immunolocalization of laminin, type IV collagen, nidogen, heparan sulphate proteoglycan and fibronectin in the enteric nervous system of rat and guinea pig[J]. *Journal of Neurocytology*, 1986, 15(6): 733-743.
- [10] Jessen KR, Mirsky R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005, 6(9): 671-682.
- [11] Jessen KR, Morgan L, Stewart HJ, et al. Three markers of adult non-myelin-forming Schwann cells, 217c (Ran-1), A5E3 and GFAP: development and regulation by neuron-Schwann cell interactions [J]. *Development*, 1990, 109(1): 91-103.

- [12] Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, et al. The S100 protein family: history, function, and expression[J]. Brain Research Bulletin, 1995, 37(4): 417-429.
- [13] Wegner M. From head to toes: the multiple facets of Sox proteins[J]. Nucleic Acids Research, 1999, 27(6): 1409-1420.
- [14] Young HM, Bergner AJ, Müller T. Acquisition of neuronal and glial markers by neural crest-derived cells in the mouse intestine[J]. Journal of Comparative Neurology, 2005, 456(1): 1-11.
- [15] 肖卫东, 彭科, 杨桦. 肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(25): 3657-3665.
- [16] Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, et al. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione [J]. Gastroenterology, 2007, 132(4): 1344-1358.
- [17] Costantini TW, Bansal V, Krzyzaniak M, et al. Vagal nerve stimulation protects against burn-induced intestinal injury through activation of enteric glia cells[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 299(6): G1308-1318.
- [18] Van Landeghem L, Chevalier J, Mahé MM, et al. Enteric glia promote intestinal mucosal healing via activation of focal adhesion kinase and release of proEGF[J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 2011, 300(6): G976-987.
- [19] Costantini TW, Krzyzaniak M, Cheadle GA, et al. Targeting α -7 nicotinic acetylcholine receptor in the enteric nervous system: a cholinergic agonist prevents gut barrier failure after severe burn injury[J]. Am J Pathol, 2012, 181(2): 478-486.
- [20] Cornet A, Savidge TC, Cabarrocas J, et al. Enterocolitis induced by autoimmune targeting of enteric glial cells: a possible mechanism in Crohn's disease? [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(23): 13306-13311.
- [21] Aubé AC, Cabarrocas J, Bauer J, et al. Changes in enteric neurone phenotype and intestinal functions in a transgenic mouse model of enteric glia disruption[J]. Gut, 2006, 55(5): 630-637.
- [22] Savidge TC. S-nitrosothiol signals in the enteric nervous system: lessons learnt from big brother[J]. Front Neurosci, 2011, 5: 31.
- [23] Braun N, Sévigny J, Robson SC, et al. Association of the ecto-ATPase NTPDase2 with glial cells of the peripheral nervous system[J]. Glia, 2004, 45(2): 124-132.
- [24] Zhang W, Segura BJ, Lin TR, et al. Intercellular calcium waves in cultured enteric glia from neonatal guinea pig [J]. Glia, 2003, 42(3): 252-262.
- [25] Fletcher EL, Clark MJ, Furness JB. Neuronal and glial localization of GABA transporter immunoreactivity in the myenteric plexus[J]. Cell & Tissue Research, 2002, 308(3): 339-346.
- [26] Lavoie EG, Gulbransen BD, Martín-Satué M, et al. Ectonucleotidases in the digestive system: focus on NTPDase3 localization[J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal & Liver Physiology, 2011, 300(4): 608-620.
- [27] Gulbransen BD, Bashashati M, Hirota SA, et al. Activation of neuronal P2X7 receptor-pannexin-1 mediates death of enteric neurons during colitis[J]. Nature Medicine, 2012, 18(4): 600-604.
- [28] Gulbransen BD, Sharkey KA. Purinergic neuron-to-glia signaling in the enteric nervous system[J]. Gastroenterology, 2009, 136(4): 1349-1358.
- [29] da Silveira AB, Freitas MA, de Oliveira EC, et al. Glial fibrillary acidic protein and S-100 colocalization in the enteroglia cells in dilated and nondilated portions of colon from chagasic patients [J]. Hum Pathol, 2009, 40(2): 244-251.
- [30] Cirillo C, Sarnelli G, Turco F, et al. Proinflammatory stimuli activates human-derived enteroglia cells and induces autocrine nitric oxide production [J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(9): e372-e382.
- [31] Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, et al. Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria[J]. Neuron, 2015, 85(2): 289-295.
- [32] Esposito G, Capoccia E, Sarnelli G, et al. The antiprotozoal drug pentamidine ameliorates experimentally induced acute colitis in mice [J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 277.
- [33] von Boyen GB, Steinkamp M, Reinshagen M, et al. Proinflammatory cytokines increase glial fibrillary acidic protein expression in enteric glia [J]. Gut, 2004, 53(2): 222-228.
- [34] Margolis KG, Stevanovic K, Karamooz N, et al. Enteric neuronal density contributes to the severity of intestinal inflammation [J]. Gastroenterology, 2011, 141(2): 588-598.
- [35] Rosenberger P, Schwab JM, Mirakaj V, et al. Corrigendum: Hypoxia-inducible factor-dependent induction of netrin-1 dampens inflammation caused by hypoxia [J]. Nature Immunology, 2015, 16(5): 544.
- [36] Di Liddo R, Bertalot T, Schuster A, et al. Anti-inflammatory activity of Wnt signaling in enteric nervous system: in vitro preliminary evidences in rat primary cultures [J]. Journal of Neuroinflammation, 2015, 12: 23.
- [37] da Silveira AB, de Oliveira EC, Neto SG, et al. Enteroglia cells act as antigen-presenting cells in chagasic megacolon [J]. Human Pathology, 2011, 42(4): 522-532.

- 颈椎矢状位的影像学变化[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018,26(1):39-42,47.
- [27] 臧法智,陈华江,王建喜,等. T1 倾斜角对颈椎后纵韧带骨化患者后路单开门椎板成形术后颈椎曲度的影响[J]. 脊柱外科杂志,2016,14(1):26-29.
- [28] 申庆丰. 前后路手术治疗伴有颈椎曲度异常的多节段脊髓型颈椎病疗效对比[D]. 天津:天津医科大学,2017.
- [29] 苟波,苏权. 颈椎后路 3 种手术方式对多节段脊髓型颈椎病生理曲度的影响及远期疗效观察[J]. 空军医学杂志,2018,34(1):28-31,35.
- [30] 江泽华,程招军,方钊,等. C₇ 棘突在颈椎后路椎管扩大成形术中对轴性症状的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017,25(12):40-44.
- [31] 李贤坤,武明鑫,张云帆. 颈椎前后路联合术治疗脊髓型颈椎病的效果观察[J]. 哈尔滨医药,2016,36(3):257-258.
- [32] 王辉,杜蒙蒙,等. Lenke5 型特发性脊柱侧凸选择性固定融合术后矢状位颈椎曲度变化特点[J]. 中华灾害救援医学,2018,6(7):380-384.
- [33] Wang G, Long XY. Traditional Chinese medicine treatment selection for straightened cervical curvature and therapeutic observation[J]. J Acupunct Tuina Sci, 2017, 15(2):136-140.

收稿日期:2019-04-09;修回日期:2019-05-21

(上接第 337 页)

- [38] Geboes K, Rutgeerts P, Ectors , et al. Major histocompatibility class II expression on the small intestinal nervous system in Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 1992,103(2):437-439.
- [39] von Boyen GB, Schulte N, Pflüger C, et al. Distribution of enteric glia and GDNF during gut inflammation [J]. BMC Gastroenterology, 2011,11:3.
- [40] Bush TG, Savidge TC, Freeman TC, et al. Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice[J]. Cell, 1998,93(2):189-201.
- [41] Sigge W, Wedel T, Kühnel W, et al. Morphologic alterations of the enteric nervous system and deficiency of non-adrenergic non-cholinergic inhibitory innervation in neonatal necrotizing enterocolitis[J]. European Journal of Pediatric Surgery, 1998,8(2):87-94.
- [42] Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, et al. Increased mucosal nitric oxide production in ulcerative colitis is mediated in part by the enteroglial-derived S100 β protein[J]. Neurogastroenterology & Motility, 2009, 21(11):1209-e112.
- [43] Esposito G, Cirillo C, Sarnelli G, et al. Enteric glial-derived S100 β protein stimulates nitric oxide production in celiac disease[J]. Gastroenterology, 2007, 133(3):918-925.
- [44] Turco F, Sarnelli G, Cirillo C, et al. Enteroglial-derived S100 β protein integrates bacteria-induced Toll-like receptor signalling in human enteric glial cells[J]. Gut, 2014,63(1):105-115.
- [45] Bassotti G, Villanacci V, Maurer CA, et al. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurones in the neuropathology of intractable slow transit constipation [J]. Gut, 2006,55(1):41-46.
- [46] Kermarrec L, Durand T, Neunlist M, et al. Enteric glial cells have specific immunosuppressive properties [J]. Journal of Neuroimmunology, 2016,295-296:79-83.
- [47] Stenkamp-Strahm C, Patterson S, Boren J, et al. High-fat diet and age-dependent effects on enteric glial cell populations of mouse small intestine[J]. Auton Neurosci, 2013,177(2):199-210.

收稿日期:2019-03-11;修回日期:2019-04-29