

重视研究肠道神经系统在炎症性肠病发病中作用

张德奎, 甘华田

■背景资料

炎症性肠病(IBD)是一类慢性复发性肠道炎症性疾病,其病因主要涉及遗传,免疫异常,感染,环境和精神因素等多方面,其发病机制仍不清楚。

张德奎, 甘华田, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市 610041

国家自然科学基金资助项目, No. 30770983

通讯作者: 甘华田, 610041, 四川省成都市人民南路三段17号, 四川大学华西医院消化内科. ganhuatian@hotmail.com

收稿日期: 2008-07-19 修回日期: 2008-09-03

接受日期: 2008-09-08 在线出版日期: 2008-10-08

Emphasis on the role of intestinal nervous system in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

De-Kui Zhang, Hua-Tian Gan

De-Kui Zhang, Hua-Tian Gan, Department of Gastroenterology, Western China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30770983

Correspondence to: Hua-Tian Gan, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. ganhuatian@hotmail.com

Received: 2008-07-19 Revised: 2008-09-03

Accepted: 2008-09-08 Published online: 2008-10-08

Abstract

The etiology of inflammatory bowel disease, Crohn's disease and ulcerative colitis remains unknown. In a great many studies about the pathogenesis of IBD, great attention was paid to the immune dysfunction, genetic susceptibility, and various environmental factors, whereas the effects of enteric nervous system (ENS) were neglected. In fact, increasing evidence now indicates that ENS is involved in the pathogenesis of IBD. In this paper, we review the abnormal regulation of enteric nervous system in IBD.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Enteric nervous system; Enteric glial cell

Zhang DK, Gan HT. Emphasis on the role of intestinal nervous system in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(28): 3200-3203

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

是一类慢性复发性肠道炎症性疾病,其病因主要涉及遗传,免疫异常,感染,环境和精神因素等多方面,其发病机制仍不清楚。最近有多项研究表明在炎症性肠病中肠神经系统(enteric nervous system, ENS)结构和功能表现异常,损害ENS可引发鼠类肠道出现腹泻,血便等肠炎的表现,均提示ENS调控异常参与了IBD发病,本文就目前炎症性肠病ENS调节异常的研究现状作简要评述。

关键词: 炎症性肠病; 肠神经系统; 肠胶质细胞

张德奎, 甘华田. 重视研究肠道神经系统在炎症性肠病发病中作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16(28): 3200-3203

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3200.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类慢性复发性肠道炎症性疾病,其病因主要涉及遗传,免疫异常,感染,环境和精神因素等多方面,其发病机制仍不清楚。最近有多项研究表明在炎症性肠病中肠神经系统(enteric nervous system, ENS)结构和功能表现异常,损害ENS可引发鼠类肠道出现腹泻,血便等肠炎的表现,均提示ENS调控异常参与了IBD发病,而维持肠道神经调控功能的正常有助于改善的IBD^[1-2]。本文就目前炎症性肠病ENS调节异常的研究现状作简要评述,以期引起国内同行对ENS异常改变在IBD发病中的作用的重视。

1 IBD肠组织中神经元的改变

虽然IBD中肠神经元数目变化一直有争议,但目前多数研究表明IBD患者肠黏膜中肠神经元的数目明显减少,其中克罗恩病(Crohn's disease, CD)中肠神经元减少较溃疡性结肠炎(ulcer colitis, UC)尤为明显。在TNBS结肠炎模型也证实了这点,在炎症期间每个神经丛中的神经元都减少并持续到炎症消退后,但神经节的数目大致没有改变。由于严重的炎性损害出现在接近黏膜表面的黏膜下层,黏膜下神经元数目减少更为明显^[3]。减少肠神经元数目可以改变肠道

■同行评议者

彭曦, 副研究员, 重庆市西南医院烧伤研究所; 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化所

收缩和黏膜转运功能, 影响神经递质如乙酰胆碱等的释放^[4]. ENS中神经元数目减少是肠道炎症性损伤的结果^[3].

2 IBD时肠胶质细胞的改变

肠胶质细胞(enteric glial cells, EGC)是肠神经系统中除神经元外的另一类重要的细胞群体, 其在IBD发病中作用必将成为今后研究的焦点. 胶质细胞伸出突起相互连接在整个胃肠道形成广泛的网络, 不仅分布于肌层, 黏膜下层, 黏膜的固有层也有, 最远到达绒毛的顶端^[5]. 目前国外已有成熟的分离培养EGC的方法^[6]. 重要的研究有去除(Ablate)EGC后小鼠表现出出血, 肠腔出血, T细胞浸润和黏膜下血管内血栓形成等类似于人类CD的表现^[1-2]; 在实验性结肠炎及IBD患者的活检标本中EGCs数目增加, 在CD的炎性肠段中EGCs增加较非炎性肠段显著, 而在IBD中UC较CD患者EGCs增生显著. 但在IBD中EGC的GFAP免疫反应阳性的突起在CD患者炎性和非炎性标本中较正常对照组和UC破坏明显, 用Western blot法证实每克肠组织中GFAP含量在CD中显著低于正常组, 而UC组高于正常组^[7].

EGCs的作用可归纳以下几点: (1)EGC可以维持肠上皮细胞的完整性和上皮层的通透性; (2)调控黏膜的分泌; (3)参与控制黏膜下层血管的完整性和通透性; (4)分泌神经营养素和神经营养因子, 提供糖原, L-精氨酸和介导神经元与血循环之间物质交换, 促进神经元的存活, 神经干细胞的分化增殖; (5)参与调节肠道的炎症和免疫反应^[5]. (6)体外将EGC与肠上皮细胞共培养, EGC可抑制上皮细胞的增殖^[8].

有待解决的问题, EGC区别于脑星形胶质细胞的确切的表面标记; EGC可以分为两类, 这两类EGC之间功能有何不同, 在IBD时如何变化; 黏膜下神经丛和肌间神经丛中EGC的形态和功能在IBD不同病期是否相同; EGC调节炎症和免疫反应的具体机制等等, 均需进一步的研究明确.

3 IBD时轴突的异常

在IBD时肠神经轴突确实发生变化, 最早研究在CD患者标本中发现存在严重而广泛的神经轴突坏死, 而其他炎症性疾病如UC中要么没有, 要么就只有单一轴突的较小程度的坏死^[9], 因而有作者将CD患者中肠神经轴突的退变/坏死做为CD区别于其他炎症性肠道病变的标志^[10]. 也有研究认为节段性回肠囊袋的肠自主神经轴突坏死可能

参与了CD的发病^[11]. 在TNBS结肠炎模型中, 有研究认为在平滑肌细胞中神经分布的密度在炎症期间与炎症后没有改变^[3], 但随后的研究表明在炎症开始第4天环行肌中总轴突的数目减少了将近50%, 而内在神经分布的密度在炎症的2d急剧减少到不足对照组的30%, 虽然环行肌数目在炎症期间增加了3倍, 但由于轴突的数目也增加了3倍, 故从第6天开始内在神经分布的密度恢复正常水平. 表达酪氨酸羟化酶的外在神经轴突在炎症开始时没有减少, 而在第6-16天增殖明显. 该研究表明内在神经轴突减少是结肠炎早期的病变, 虽然由于轴突增殖其数量恢复了, 但短暂的去神经化也许促进了环行平滑肌的增生. 内外轴突不同的损伤与修复模式暗示了炎性肠管动力改变的结构基础^[12].

4 IBD时神经递质的异常

EGC和肠神经元细胞可以分泌多种神经营养素和营养因子, 包括GDNF, NGF, NT3, NT4, GFAP, P物质, NPY, CCK, VIP, 甘丙肽, 生长抑素等. 此外EGC还可分泌细胞因子, 如IL-1, IL-6等炎症细胞因子. 在炎性条件下, GDNF的分泌是增加的, 在肠道里, EGC是GDNF唯一的来源细胞. 体外培养EGC在IL-1, LPS, TNF- α 刺激下, GDNF分泌量显著增加, 而且在刺激因子撤除后, 分泌可以持续约12 h, 实验研究发现炎症性肠病时黏膜下神经丛中GFAP⁺的肠胶质细胞数目显著增加, 这可以解释炎症时黏膜内GDNF增加的原因^[7]. 在TNBS实验性结肠炎时, GDNF含量在诱导后8 h开始上升, 与第5天达到顶峰, 以后逐渐下降, 到第14天时降到最低^[13]. 增加的GDNF对肠道的炎症有治疗作用, 主要通过抗上皮细胞凋亡, 保持上皮的完整性, 降低黏膜通透性, 减少肠腔内细菌等抗原物质进入黏膜固有层内, 刺激炎性细胞释放致炎细胞因子. GDNF对培养的脑小胶质细胞分泌IL-1, IL-6没有影响^[14], 对于IBD时肠道炎性细胞分泌致炎性细胞因子是否有影响目前未见报道. GDNF可以促进肠神经元的存活; 可以抑制巨噬细胞的移动. 可以促进胰腺癌细胞^[15], 输尿管上皮细胞的增殖^[16], 但能否促进IBD时肠黏膜上皮细胞的增殖未见报道. 虽然也有研究报道GDNF并不能降低肠上皮屏障通透性^[17], 但综上所述目前认为GDNF在肠道是一种保护性因子.

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是一种多功能的神经营养因子, 除了EGC外, 上皮

■研发前沿

以往对IBD发病机制的研究大多把注意力集中在遗传, 免疫异常, 感染, 环境等方面, 而忽视了肠道神经系统在IBD发病中的作用.

■相关报道

最近有多项研究表明在炎症性肠病中肠神经系统(ENS)结构和功能表现异常,损害ENS可引发鼠类肠道出现腹泻,血便等肠炎的表现,均提示ENS调控异常参与了IBD发病,而维持肠道神经调控功能的正常有助于改善的IBD。

细胞,淋巴细胞,单核细胞,肥大细胞以及嗜酸性粒细胞等免疫细胞均可以分泌此因子,在脑炎,肺炎,关节炎等炎症时,其分泌显著增加. 抹除(Ablate)NGF和NT3后实验性结肠炎小鼠的肠道炎症显著增剧表明NGF有保护性作用^[18]. NGF主要可以抑制单核细胞跨上皮移动^[19],降低淋巴细胞,调控单核细胞分泌钙基因相关肽CGAP,将免疫反应转化为抗炎反应^[20].

神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)是由肠神经元分泌的一种36氨基酸肽. 在中枢与外周神经系统广泛表达,主要参与肌体的能量代谢,食物摄入,应激反应和伤害性感知. 在IBD实验性鼠类模型中NPY表达增加. 但增加的NPY的作用有争论,一方面,由于IBD时动物食欲减低或表现为厌食,有认为增加的NPY可能增加动物食欲,促进体力恢复,但在IBD动物中补充NPY并没有增加食物摄入量; IBD时其受体Y1表达增加,在Y1受体基因敲除小鼠或用Y1受体拮抗剂可以缓解DSS结肠炎DAI和组织学评分,表明NPY和其受体增加加剧了IBD病情, NPY和其受体有可能成为IBD治疗的靶点^[21]. 另一方面,用Y1受体缺陷小鼠实验表明, Y1受体负性调控T1细胞,减少T1细胞分泌的IL-12和IFN- γ ,又激活抗原递呈细胞,似乎又有保护性作用^[22].

P物质(Substance P, SP)是一种11肽的氨基酸,肠道里主要由EGC分泌,其受体NK-1R在肠肥大细胞,上皮细胞,淋巴细胞及巨噬细胞表面均分布. SP物质在IBD时的表达及作用在目前备受争议. 多数IBD患者活检标本及动物结肠炎模型显示SP物质含量显著增高. Eysselein *et al*研究表明在结肠炎早期, SP物质及其受体的表达是明显下调的^[23]. SP物质的作用,一般认为他是一种致炎细胞因子,与憩室炎时的腹痛有关,慢性应激通过释放SP物质加重肠炎^[24]; SP物质活化人结肠上皮细胞JAK-STAT途径,刺激COX2和PGE2的表达^[25]; 肠系膜脂肪细胞上分布有SP物质受体NK-1R,在炎症性肠病时SP与NK-1R作用,活化NF- κ B,促进IL-8的分泌^[26]. 最近陆续有报道认为SP对肠炎有保护作用,如SP可以促进损伤后黏膜的血流,作用于成纤维细胞促进TGF- β 的产生,有助于上皮细胞的重建^[27]; 与受体NK-1R作用活化AKT抵抗上皮细胞凋亡^[28]; 与TH1细胞上的NK-1R作用有助于控制干扰素- γ 分泌^[29].

5 结论

总之, (1)在IBD时肠神经系统的调控的确发生了

改变,如EGC,神经元,轴突无论其数目结构均有改变,许多神经递质分泌异常. (2)炎症损伤导致肠神经元数目减少,是不可逆性的,是引起肠道运动与黏膜分泌失调的原因. (3)胶胶质细胞反应性增生,通过分泌多种神经递质和与上皮细胞,血管内皮细胞等细胞作用似乎起限制炎症损伤的作用. (4)神经递质分泌异常,大部分递质与肠道上皮细胞,免疫细胞以及血管内皮细胞等相互作用发挥保护性作用,而部分神经递质释放加剧了炎症.

以往对IBD发病机制的研究大多把注意力集中在遗传,免疫异常,感染,环境等方面,而忽视了肠道神经系统在IBD发病中的作用. 尽管IBD的发病不可能是单一因素的结果,肠道神经系统在其中的作用可能只是原因之一,但是肠道神经系统的作用决不能被忽视. 应该是加强研究肠神经系统在IBD发病中作用的时候了.

6 参考文献

- 1 Bush TG, Savidge TC, Freeman TC, Cox HJ, Campbell EA, Mucke L, Johnson MH, Sofroniew MV. Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell* 1998; 93: 189-201
- 2 Cornet A, Savidge TC, Cabarrocas J, Deng WL, Colombel JF, Lassmann H, Desreumaux P, Liblau RS. Enterocolitis induced by autoimmune targeting of enteric glial cells: a possible mechanism in Crohn's disease? *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 13306-13311
- 3 Sanovic S, Lamb DP, Blennerhassett MG. Damage to the enteric nervous system in experimental colitis. *Am J Pathol* 1999; 155: 1051-1057
- 4 Davis KA, Masella J, Blennerhassett MG. Acetylcholine metabolism in the inflamed rat intestine. *Exp Neurol* 1998; 152: 251-258
- 5 Cabarrocas J, Savidge TC, Liblau RS. Role of enteric glial cells in inflammatory bowel disease. *Glia* 2003; 41: 81-93
- 6 Hanani M, Lin Z, Louzon V, Brenner T, Boneh A. Phorbol esters alter the morphology of cultured guinea-pig myenteric glia via a protein kinase C-independent mechanism. *Neurosci Lett* 1997; 233: 61-64
- 7 von Boyen GB, Steinkamp M, Geerling I, Reinshagen M, Schäfer KH, Adler G, Kirsch J. Proinflammatory cytokines induce neurotrophic factor expression in enteric glia: a key to the regulation of epithelial apoptosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 346-354
- 8 Neunlist M, Aubert P, Bonnaud S, Van Landeghem L, Coron E, Wedel T, Naveilhan P, Ruhl A, Lardeux B, Savidge T, Paris F, Galmiche JP. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF-beta1-dependent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G231-G241
- 9 Dvorak AM, Silen W. Differentiation between

- Crohn's disease and other inflammatory conditions by electron microscopy. *Ann Surg* 1985; 201: 53-63
- 10 Steinhoff MM, Kodner IJ, DeSchryver-Kecsckemeti K. Axonal degeneration/necrosis: a possible ultrastructural marker for Crohn's disease. Axonal degeneration/necrosis: a possible ultrastructural marker for Crohn's disease. *Mod Pathol* 1988; 1: 182-187
 - 11 Dvorak AM, Onderdonk AB, McLeod RS, Monahan-Earley RA, Cullen J, Antonioli DA, Blair JE, Morgan ES, Cisneros RL, Estrella P. Axonal necrosis of enteric autonomic nerves in continent ileal pouches. Possible implications for pathogenesis of Crohn's disease. *Ann Surg* 1993; 217: 260-271
 - 12 Lourenssen S, Wells RW, Blennerhassett MG. Differential responses of intrinsic and extrinsic innervation of smooth muscle cells in rat colitis. *Exp Neurol* 2005; 195: 497-507
 - 13 Steinkamp M, Geerling I, Seufferlein T, von Boyen G, Egger B, Grossmann J, Ludwig L, Adler G, Reinshagen M. Glial-derived neurotrophic factor regulates apoptosis in colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 1748-1757
 - 14 Chang YP, Fang KM, Lee TI, Tzeng SF. Regulation of microglial activities by glial cell line derived neurotrophic factor. *J Cell Biochem* 2006; 97: 501-511
 - 15 Essegheir S, Todd SK, Hunt T, Poulson R, Plaza-Menacho I, Reis-Filho JS, Isacke CM. A role for glial cell derived neurotrophic factor induced expression by inflammatory cytokines and RET/GFR alpha 1 receptor up-regulation in breast cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 11732-11741
 - 16 Michael L, Davies JA. Pattern and regulation of cell proliferation during murine ureteric bud development. *J Anat* 2004; 204: 241-255
 - 17 Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R, Sofroniew MV. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007; 132: 1344-1358
 - 18 Reinshagen M, Rohm H, Steinkamp M, Lieb K, Geerling I, Von Herbay A, Flämig G, Eysselein VE, Adler G. Protective role of neurotrophins in experimental inflammation of the rat gut. *Gastroenterology* 2000; 119: 368-376
 - 19 Flügel A, Matsumuro K, Neumann H, Klinkert WE, Birnbacher R, Lassmann H, Otten U, Wekerle H. Anti-inflammatory activity of nerve growth factor in experimental autoimmune encephalomyelitis: inhibition of monocyte transendothelial migration. *Eur J Immunol* 2001; 31: 11-22
 - 20 Bracci-Laudiero L, Aloe L, Buanne P, Finn A, Stenfors C, Vigneti E, Theodorsson E, Lundeborg T. NGF modulates CGRP synthesis in human B-lymphocytes: a possible anti-inflammatory action of NGF? *J Neuroimmunol* 2002; 123: 58-65
 - 21 Hassani H, Lucas G, Rozell B, Ernfors P. Attenuation of acute experimental colitis by preventing NPY Y1 receptor signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G550-G556
 - 22 Wheway J, Mackay CR, Newton RA, Sainsbury A, Boey D, Herzog H, Mackay F. A fundamental bimodal role for neuropeptide Y1 receptor in the immune system. *J Exp Med* 2005; 202: 1527-1538
 - 23 Eysselein VE, Reinshagen M, Cominelli F, Sternini C, Davis W, Patel A, Nast CC, Bernstein D, Anderson K, Khan H. Calcitonin gene-related peptide and substance P decrease in the rabbit colon during colitis. A time study. *Gastroenterology* 1991; 101: 1211-1219
 - 24 Simpson J, Sundler F, Humes DJ, Jenkins D, Wakelin D, Scholfield JH, Spiller RC. Prolonged elevation of galanin and tachykinin expression in mucosal and myenteric enteric nerves in trinitrobenzene sulphonic acid colitis. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 392-406
 - 25 Koon HW, Zhao D, Zhan Y, Rhee SH, Moyer MP, Pothoulakis C. Substance P stimulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 expression through JAK-STAT activation in human colonic epithelial cells. *J Immunol* 2006; 176: 5050-5059
 - 26 Karagiannides I, Kokkotou E, Tansky M, Tchkonia T, Giorgadze N, O'Brien M, Leeman SE, Kirkland JL, Pothoulakis C. Induction of colitis causes inflammatory responses in fat depots: evidence for substance P pathways in human mesenteric preadipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5207-5212
 - 27 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
 - 28 Koon HW, Zhao D, Zhan Y, Moyer MP, Pothoulakis C. Substance P mediates antiapoptotic responses in human colonocytes by Akt activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 2013-2018
 - 29 Weinstock JV, Blum A, Metwali A, Elliott D, Bunnett N, Arsenescu R. Substance P regulates Th1-type colitis in IL-10 knockout mice. *J Immunol* 2003; 171: 3762-3767

同行评价

本文比较详细地论述了肠神经系统结构与功能异常在IBD发病中的作用和可能机制, 论据较有力, 逻辑性强, 具有一定理论意义和潜在的临床指导价值。

编辑 李军亮 电编 何基才