

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.16.047

肠神经胶质细胞与体外循环致肠损伤相关性的研究进展*

伊小婷^{1,2} 陈克研¹ 周 锦¹ 张铁铮¹ 孙莹杰^{1Δ}

(1 沈阳军区总医院麻醉科 辽宁 沈阳 110016; 2 大连医科大学研究生院 辽宁 大连 116044)

摘要:近年来,体外循环术后所引起的肠道功能改变及反映肠损伤的相关炎症介质变化越来越受到人们的关注。当肠屏障发生损害时,将会导致肠道内细菌移位、大量毒素及炎症因子释放,产生系统性炎症反应,进而引起脑、肺、肝、肾等多脏器功能衰竭。肠神经胶质细胞(EGCs)作为肠神经系统的重要组成部分,具有保护肠屏障功能及调节肠神经系统活动的作用。基础研究已证实,肠神经胶质细胞可作为肠屏障功能保护的相应靶点,通过激活 EGCs 的 $\alpha 7nAChR$ 来减轻肠屏障损伤所致的炎症反应。本文通过对近年体外循环所致肠屏障功能损伤机制和肠神经胶质细胞特点及其相关性的研究进展作一综述,从而为临床寻求防治肠损伤措施提供理论依据。

关键词:肠神经胶质细胞; $\alpha 7nAChR$;体外循环;肠屏障;炎症

中图分类号:R654 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)16-3191-04

Research Progress in the Relationship between Enteric Glial Cells and Intestinal Barrier Injury induced by Cardiopulmonary Bypass*

YI Xiao-ting^{1,2}, CHEN Ke-yan¹, ZHOU Jin¹, ZHANG Tie-zheng¹, SUN Ying-jie^{1Δ}

(1 Department of Anaesthesiology, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang, Liaoning, 110016, China;

2 Graduate School of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116044, China)

ABSTRACT: In recent years, more and more people pay attention to the changes of intestinal function after cardiopulmonary bypass and the related inflammatory mediators of intestinal damage. When the intestinal barrier function dysfunction, it will lead to the displacement of intestinal flora and toxin, the release of a large number of pro-inflammatory factors, resulting in systemic inflammatory response, and then cause brain, lung, liver, kidney and other organs dysfunction. Enteric glial cells (EGCs), an important component of the enteric nervous system, have the function of maintaining the intestinal barrier function and regulating the activities of enteric nervous system. Basic research has confirmed that enteric glial cells can be used as the corresponding target to protect intestinal barrier function, and reduce the inflammatory response induced by intestinal barrier damage by activating $\alpha 7nAChR$ of EGCs. The research advances in the correlation of the mechanism of intestinal barrier dysfunction induced by cardiopulmonary bypass and the characteristics of enteric glial cells in recent years is reviewed in this article with the purpose of providing a theoretical basis for the prevention and treatment of intestinal injury.

Key words: Enteric glial cells; $\alpha 7nAChR$; Cardiopulmonary bypass; Intestinal barrier; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R654 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)16-3191-04

前言

近年来,体外循环(Cardiopulmonary Bypass, CPB)已成为心脏外科手术中的重要手段之一。与此同时,应用体外循环的术后相关并发症仍普遍存在,如术后认知功能障碍(POCD)、急性肺损伤、肾损伤以及消化道损伤等等,这些均是导致 CPB 心脏直视手术患者术后致残和死亡的主要原因,也是困扰心脏外科手术发展的难题。其中,CPB 心脏外科手术术后消化道合并症的发病率约为 0.3%~5.0%,但病死率却高达 11%~70%,因而对 CPB 术后消化道损伤保护的研究越来越受到重视。目前的研究^[1]已证实,体外循环所致的肠道损伤,可导致脓血症、毒血症、全身炎症反应综合征(SIRS)以及多脏器功能障碍综合征

(MODS),并发现引起这些体征的致病菌多来源于肠道,使人们了解到肠道还具有重要的屏障功能。肠神经胶质细胞(Enteric glia cells, EGCs)作为肠神经系统的重要构成,具有维持 ENS 及调节其活动的功能。同时,肠神经胶质细胞(EGCs)还可维持肠道内环境的稳态,可见 EGCs 与肠屏障功能息息相关。另外,肠神经胶质细胞(EGCs)作为胆碱能抗炎通路的关键环节,通过激活其自身存在的 $\alpha 7nAChR$,进而起到减轻 CPB 所致肠屏障损伤的作用,若应用于临床,可为寻找治疗肠屏障功能损伤的措施提供重要依据。

1 体外循环致肠屏障功能损伤的机制

应用体外循环术后所引起的相关并发症日益得到人们的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81471121)

作者简介:伊小婷(1990-),女,硕士研究生,主要研究方向:体外循环肠保护, E-mail: little_smart@126.com

Δ 通讯作者:孙莹杰,主要研究方向:心血管手术麻醉及围手术期器官保护,电话:024-28897163, E-mail: sunyingjie9@hotmail.com

(收稿日期:2016-08-15 接受日期:2016-09-02)

重视,其机制多种多样,如缺血再灌注、氧化应激、细胞凋亡、炎症反应等。通过对这些机制的研究,我们可以深入了解体外循环所致的肠屏障功能损伤。

1.1 缺血再灌注损伤

不同脏器在缺血后恢复血液供给,其损伤反而加重,甚至出现不可逆性组织损害的现象即为缺血再灌注损伤。近年来,伴随着休克治疗手段的不断发展,以及溶栓、动脉搭桥、经皮腔内冠脉成形、心脏外科体外循环、心肺脑复苏、断肢再植、器官移植等技术的广泛应用,使经历短暂缺血后的各种脏器重新得到血液供给。缺血再灌注可使脏器恢复正常的功能,同时也会给机体带来一定的负面影响,严重者会加重不同脏器的结构破坏和功能损害。已有文献^[2]报道,缺血再灌注时机体内氧自由基生成增多,其具有细胞损伤作用,破坏细胞膜结构,使膜磷脂减少。自由基可引起蛋白质之间相互交联、聚合,并破坏肽链,也可使脂质与蛋白质聚合,从而使蛋白质失去功能。同理,自由基使细胞外基质中的胶原蛋白结构发生改变,透明质酸被分解利用,胶原纤维变得疏松,弹性降低。Zhang Z 等^[3]研究表明,肠缺血再灌注是严重创伤、烧伤以及休克治疗中可能出现的共同病理生理状态,并伴随许多不同的并发症,从而导致全身炎症反应以及多器官功能障碍综合征。体外循环所致的肠缺血再灌注损伤,其病理变化为肠粘膜损伤,肠缺血时组织液渗透过毛细血管形成间质水肿,再灌注后,肠组织毛细血管壁通透性改变,导致肠道的吸收功能障碍及肠粘膜通透性升高,肠屏障功能丧失^[4,5],使多种有害生物活性物质入侵,加重肠道组织损伤。

1.2 氧化应激反应

氧化应激反应是机体组织氧化与抗氧化作用失去平衡的一种表现,其中氧化反应更为明显,可导致炎症中性粒细胞的释放,蛋白酶分泌增高,并产生大量氧化中间产物,从而造成组织功能损害。氧化应激反应是由于自由基活跃所引起的一种对机体的负面影响,其机制与缺血再灌注损伤密不可分。有文献^[6]显示,机体在出现一定程度的缺血、缺氧改变后,消耗大量 ATP,Na⁺、K⁺ 泵活性降低,细胞膜通透性改变,Ca²⁺ 经细胞膜入多出少,进而激活蛋白激酶,通过一系列级联反应,催化生成黄嘌呤氧化酶。当组织恢复血液、氧气供应后,大量蓄积的次黄嘌呤可被重新利用,并参与氧化应激,生成多种活性物质,如羟自由基、脂氧自由基、超氧阴离子自由基等。氧自由基可分解破坏磷脂膜中的不饱和脂肪酸,发生自身氧化,使细胞膜稳定性改变,多种活性物质功能丧失,甚至可抑制线粒体的生物氧化。Sate MJ 等^[7]研究也表明,内源性自由基的大量消耗及各种活性酶的减少,可导致体内对抗氧化的能力受损,从而产生脂质过氧化损伤。氧化应激反应可使组织脏器受到不同程度的损害,尤其是小肠、肝、肾等腹腔脏器。体外循环促发的肠缺血再灌注损伤,正是氧化应激反应的主要来源,进而导致肠粘膜损伤,肠屏障功能降低及全身炎症反应的发生和器官损害。

1.3 细胞凋亡

细胞凋亡是机体内广泛存在的一种生物学特征,即细胞的生理性死亡。它是保护内环境稳定且由不同基因控制的细胞,发生自主而有序的死亡。细胞凋亡存在着不同的信号转导通路,主要包括线粒体、死亡受体以及 caspase-12 内质网激活途径。除此之外,不同炎症细胞因子也参与了诱发细胞凋亡的过

程,如 TNF- α 、IL-1 等。在体外循环模型中,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、TNF- α 、IL-6、IL-8 等细胞因子可刺激释放大量中性粒细胞,进而释放 ROS 及氧化酶。ROS 具有上调凋亡蛋白的作用,可促进细胞凋亡;其又可增强磷脂膜的脂质过氧化能力,改变其内环境,使膜通透性改变,Ca²⁺ 内流增高,诱导细胞色素 C 释放,从而引发细胞凋亡。Denning TL 等^[8]研究显示,随着肠上皮细胞分化至肠绒毛顶部,相应的凋亡诱导基因表达增加,反应肠绒毛顶端细胞脱落与细胞凋亡息息相关。当凋亡过表达,肠上皮细胞的再生和修复受到抑制,引起肠屏障功能损害。同时,体外循环所产生的缺血再灌注损伤、氧自由基释放以及各种炎症细胞因子、毒素等,均可加速肠粘膜上皮细胞凋亡,造成肠屏障功能损害。

1.4 炎症反应

近年来的研究^[9]已证实,当肠屏障功能发生损害时,将会导致肠道内细菌移位,大量促炎因子、毒素释放,产生系统性炎症反应,进而引发脑、肺、肝、肾等多脏器功能衰竭。

体外循环所致肠屏障功能损害的机制主要是全身炎症反应综合征(SIRS)以及肠粘膜缺血、缺氧损伤等,这种肠屏障损伤并不是单一机制所引起,而是在多种因素影响下产生。体外循环所致的炎症反应,通常包括补体、血小板、单核细胞、中性粒细胞及巨噬细胞的激活和血浆中的细胞因子、白三烯等炎症介质的浓度增加^[10]。此外,SIRS 能激活凝血系统、纤溶系统和缓激肽释放酶的级联反应。其结局可导致内皮细胞膜的通透性改变,活化的促炎因子进入组织,引起血管和实质脏器的损伤。Grunenfelder J 等^[11]研究证明,CPB 后可使血浆中 IL-6、IL-10、TNF- α 等显著增加,并且与肠上皮通透性改变呈正相关,伴随的组织学改变是肠黏膜不同程度的损伤,绒毛缩短,黏膜层腺体扩张,间隙出现水肿等。由此可见,体外循环所致肠屏障功能损害的产生、发展及转归与炎症反应息息相关。

2 肠神经胶质细胞(EGCs)与肠屏障功能

肠神经胶质细胞(EGCs)作为肠神经系统(ENS)的重要组成部分,其结构与功能均与肠屏障的状态密切相关,研究它们之间的关系,可将肠神经胶质细胞(EGCs)作为切入点,寻找保护肠屏障功能的临床措施。

2.1 肠神经胶质细胞的形态特点

肠神经胶质细胞(EGCs)受肠神经系统(ENS)中感觉神经和交感神经节支配,可维持神经元并提供营养成分,具有维持 ENS 及调节其相应神经活动的功能^[12]。肠神经系统(ENS)是一个复杂的神经系统,位于胃肠道壁内,有着与中枢神经系统(CNS)相似的结构和功能^[13],属于自主神经系统的重要组成部分。在解剖学上,肠神经系统以网状结构普遍分布于胃肠道的各层中,主要包括黏膜下神经丛和肌间神经丛。ENS 是周围神经系统中神经细胞最多的部分,其中最主要的两种细胞是神经元细胞和 EGCs,两者比例大约是 1:4。肠神经胶质细胞(EGCs)位于黏膜层,与肠上皮细胞紧密相连,形成致密的网状结构。EGCs 可通过调节不同胃肠道神经元细胞,控制黏膜及运动功能,从而直接或间接影响胃肠道功能的调节^[14,15],如胃动力、血流的变化,摄取营养、分泌、维持肠粘膜屏障以及参与免疫、炎

性反应等^[16]。EGCs的这些功能可在严重创伤、烧伤以及炎性肠病等肠道疾病所引起的肠损伤中发挥作用,指导临床用药及相关治疗措施。

2.2 肠神经胶质细胞的特异性表达蛋白

成熟的肠神经胶质细胞可表达多种蛋白,如肠胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、钙结合蛋白 S-100、谷氨酸合成酶以及胶质细胞表面抗原 Ran-2^[17]等。

2.2.1 肠胶质原纤维酸性蛋白(GFAP) 肠胶质原纤维酸性蛋白^[18]是肠神经胶质细胞的特异性标志物,它的表现和变化与EGCs的功能密切相关。近年来,学者们对肠神经胶质细胞的研究越来越关注,大量动物和临床实验证明,肠胶质细胞的增殖、分化、损伤以及炎症均可影响GFAP的表达,同理可说明GFAP的表达水平与EGCs的功能状态相关联。国内外文献报道表明,在严重创伤、烧伤以及胃肠道疾病等动物模型中,由肠屏障功能损伤引发全身炎症反应所产生的炎性细胞因子,均能促进GFAP的表达。而在表现为肠屏障功能障碍,如炎性肠病的临床患者中,可发现GFAP的表达异常^[19]。

2.2.2 钙结合蛋白 S-100 钙结合蛋白 S-100也是肠神经胶质细胞的特异性表达物质。由于ENS在结构和功能上均与CNS相似,在CNS各部的星形胶质细胞中表达的S-100蛋白同样表达于肠神经胶质细胞中,并具有对ENS重要的调节作用。在脑组织中,S-100蛋白可促进神经组织存活和轴索生长^[20],还可加速星形胶质细胞增殖以及增加细胞内游离的Ca²⁺浓度^[21]。在阿尔茨海默病、唐氏综合征等一些神经系统疾病的研究中,均可发现S-100蛋白的特异性表达。Cirillo C等^[22,23]研究证明,肠道发生炎症反应后可导致S100蛋白的表达异常及释放。S100蛋白可积聚晚期糖基化终末产物受体(RAGE),与其相互作用,导致NF- κ B的活化以及促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)的磷酸化,进而促进各种细胞因子和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)发生转录激活,并通过一系列信号转导通路产生特定功能变化。进一步研究显示,多种炎症激活因子如脂多糖(LPS)、 γ 干扰素能激活EGCs,使S100蛋白的表达增加,引起NO产物增加、脂质过氧化反应等改变。

2.3 肠神经胶质细胞对肠屏障功能的影响

2.3.1 EGCs对肠屏障的保护作用 肠神经系统(ENS)可调控局部胃肠道壁内不同细胞成分之间的相互作用。ENS调节肠屏障功能,主要包括肠道运动性,血流动力学,营养摄取,分泌以及免疫和炎症过程。多种促炎物质可损害肠屏障,破坏肠上皮紧密连接,并导致肠粘膜通透性增加。这些炎性因子包括,白细胞介素(Interleukin, IL)-1、IL-2、 γ -干扰素、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)、内毒素(Lipopolysaccharide, LPS)、血小板激活因子和一氧化氮等。体外循环所致肠损伤的机制主要是全身炎症反应综合征,其产生的多种炎性细胞因子正是导致肠屏障功能损害的主要因素。

近年来,在许多动物和临床实验中,EGCs对肠屏障的保护机制已得到证实。Costantini TW等^[24]研究显示,在严重烧伤大鼠模型中,发现了肠神经胶质细胞的激活及功能改变。该研究表明,大鼠肠组织出现损伤后,肠神经胶质细胞可部分阻止损伤所致的肠屏障功能损害。Todd W等采用腹外切断迷走神经的方式,证明了通过刺激迷走神经激活肠神经胶质细胞,其特异性表达蛋白GFAP的表达增加,从而防止肠黏膜屏障及加速

肠屏障损伤修复。除此之外,该系列实验还发现,电刺激迷走神经还可减少烧伤所致的炎性细胞因子TNF- α 的产生,主要是通过调节肠上皮紧密连接蛋白MLCK及磷酸化的MLC。

在肠道内,EGCs是胶质源性神经营养因子(GDNF)唯一来源细胞,GDNF在保护肠黏膜的稳定性中发挥作用。研究表明,去除GDNF的大鼠会导致肠内神经元细胞缺失^[25]。增长的GDNF对肠道炎症的治疗作用,主要是阻止上皮细胞凋亡,保护肠屏障功能,降低肠黏膜通透性,减少肠内菌群等活性物质进入肠黏膜,以及刺激炎性细胞释放促炎细胞因子。肠上皮细胞和EGCs共培养的实验^[26]显示,EGCs产生的s-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)可有效降低上皮细胞对大分子的通透性。其机制可能是,肠紧密连接蛋白表达上调,同时GSNO可使肠上皮细胞基底膜中F-丝状肌动蛋白增加,有效维持肠屏障功能。此外,由EGCs分泌的转化生长因子 β 1(TGF β 1)和15-脱氧-A12,14-前列腺素J2(15d-PGJ2)等对肠上皮的生理功能也有着广泛影响,包括调控细胞增殖、抑制其凋亡以及促进其成熟等。

2.3.2 EGCs与胆碱能抗炎通路的相关性 新近研究表明, α 7nAChR存在于肠上皮细胞和EGCs中^[27]。迷走神经刺激可降低动物模型中血浆和肠道内的炎性因子水平^[28,29]。VNS可作用于 α 7nAChR减少促炎细胞因子释放,进而发挥系统性抗炎作用。这一机制在敲除 α 7nAChR基因大鼠中也得到了证实。另外,在人工培养的肠上皮细胞和EGCs以及严重损伤动物模型的胃肠道中均发现了 α 7nAChR。因此,VNS可通过激活EGCs中的 α 7nAChR来减轻肠屏障损伤所致的炎性反应。文献[30]报道显示, α 7nAChR是调控胆碱能抗炎通道的关键受体,当 α 7nAChR激活时,胆碱能抗炎信号在细胞内通过核转录因子(NF- κ B),Janus激酶2/转录激活因子3(JAK2/STAT3)及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等通路发挥抗炎机制。

3 小结与展望

由于体外循环技术在心脏外科手术中的普遍应用,随之带来的组织损伤和器官损害也日益受到关注。本文通过对近年来体外循环致肠屏障功能损伤机制及肠神经胶质细胞对肠屏障功能的影响进行综述,发现国内外关于肠神经胶质细胞对肠屏障功能保护的基础研究已有一定进展,但应用于临床的相应治疗手段却仍处于初级阶段。有关肠神经胶质细胞对体外循环促发肠屏障功能损害的影响及作用机制尚未阐明,细胞水平及分子水平的研究仍是空白,这些都需要我们继续深入研究下去,进而为临床研究肠损伤的防治措施提供理论指导。

参考文献(References)

- [1] 孙莹杰. 体外循环对大鼠肠屏障功能损伤机制探讨及生态制剂的干预作用[D]. 中国医科大学博士论文, 2008, 3
Sun Ying-jie. The Mechanisms of Gut Barrier Injury Induced by Cardiopulmonary Bypass in Rats and the Role of Intestine Microecologic Agents [D]. China medical university doctoral dissertation, 2008, 3
- [2] 卓德强, 欧阳静萍. 大鼠肠缺血再灌注损伤病理生理动态改变的实验研究[J]. 医学新知杂志, 2005, 15(4): 30-31
Zhuo De-qiang, Ouyang Jing-ping. The Pathophysiological Changes of Intestinal Ischemia-reperfusion was Induced in Rats [J]. Journal of

- New Medicine, 2005, 15(4): 30-31
- [3] Zhang Z, DuBosis RN. Detection of differentially expressed genes in human colon carcinoma cells treated with a selective COX-2 inhibitor [J]. *Oncogene*, 2001, 20(33): 4450-4456
 - [4] Xu XD, Sun YS, Shao QS, et al. Effect of early enteral nutrition supplemented with glutamine on postoperative intestinal mucosal barrier function in patients with gastric carcinoma[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2011, 14(6): 436-439
 - [5] Mani V, Harris AJ, Keating AF, et al. Intestinal integrity, endotoxin transport and detoxification in pigs divergently selected for residual feed intake[J]. *J Anim Sci*, 2013, 91(5): 2141-2150
 - [6] 石碧明, 王玉梅, 石伟, 等. 维拉帕米对腹腔镜结肠癌根治术氧化应激反应的影响 [J]. *湖北科技学院学报 (医学版)*, 2013, 27(4): 285-287
Shi Bi-ming, Wang Yu-mei, Shi Wei, et al. Effect of Verapamil on Oxidative Stress Reaction in Patients with Laparoscopic Colon Cancer Resection [J]. *Journal of Hubei University of Science and Technology (Medical Sciences)*, 2013, 27(4): 285-287
 - [7] Sate MJ, Hamamei DG, Yilmaz IL, et al. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on free radical formation in lung and liver tissues [J]. *Sur Endosc*, 2002, 16(1): 188-192
 - [8] Denning TL, Takaishi H, Crowe SE, et al. Oxidative stress induces the expression of Fas and Fas ligand and apoptosis in murine intestinal epithelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(12): 1641-1650
 - [9] 王洁, 何桂珍, 王玉康. 肠道屏障功能测定方法的相关性[J]. *中华临床营养杂志*, 2014, 22(4): 213-218
Wang Jie, He Gui-zhen, Wang Yu-kang. Correlations among different measurement indicators of intestinal barrier [J]. *Chinese Journal of Clinical Nutrition*, 2014, 22(4): 213-218
 - [10] 史振山, 景华. 体外循环后全身炎症反应综合征的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(17): 2073-2075
Shi Zhen-shan, Jing Hua. The research progress of systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2006, 22(17): 2073-2075
 - [11] Grunenfelder J, Zund GSchoeberlein A, Schmid ER, et al. Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest [J]. *Eu r J Cardio-thoracic Surg*, 2000, 17(6): 723-728
 - [12] Cheadle GA, Costantini TW, Bansal V, et al. Cholinergic signaling in the gut: a novel mechanism of barrier protection through activation of enteric glia cells[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2014, 15(4): 387-393
 - [13] 颜蓉, 钟英强. 肠神经胶质细胞与炎症性肠病[J]. *国际内科学杂志*, 2009, 36(8): 438-440
Yan Rong, Zhong Ying-qiang. Enteric glial cells and inflammatory bowel disease[J]. *International Journal of Internal Medicine*, 2009, 36(8): 438-440
 - [14] Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, et al. S100B protein in the gut: The evidence for enteroglia-sustained intestinal inflammation [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2011, 17(10): 1261-1266
 - [15] 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
 - [16] Bassotti G, Villanacci V, Fisogni S, et al. Enteric glial cells and their role in gastrointestinal motor abnormalities: Introducing the neuro-gliopathies[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(30): 4035-4041
 - [17] Bush TG. An upstream target for induction of necrotizing enterocolitis and Crohn's disease[J]. *Bioessays*, 2002, 24(2): 130-140
 - [18] 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]. *J Comp Neurol*, 2008, 509(4): 356-371
 - [19] 孔文成, 任乐乐. 肠神经胶质细胞 - 肠黏膜屏障构成家族的新成员 [J]. *肠外与肠内营养*, 2013, 20(6): 371-374
Kong Wen-cheng, Ren Le-le. Enteric glial cell: new player of in intestinal barrier [J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*, 2013, 20(6): 371-374
 - [20] Bramanti V, Tomassoni D, Avitabile M, et al. Biomarkers of glial cell proliferation and differentiation in culture [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2010, 1(2): 558-570
 - [21] Chow SK, Yu D, Macdonald CL, et al. Amyloid β -peptide directly induces spontaneous calcium transients, delayed intercellular calcium waves and gliosis in rat cortical astrocytes[J]. *ASN Neuro*, 2010, 2(1): 15-23
 - [22] Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, et al. Increased mucosal nitric oxide production in ulcerative colitis is mediated in part by the enteroglia-derived S100B protein [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(11): 1209-1217
 - [23] Cirillo C, Sarnelli G, Mango A, et al. Enteric glia stimulates inflammation-induced responses in human intestine and interacts with immune cells via S100B protein [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): A271-A272
 - [24] 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): 1308-1318
 - [25] 袁媛, 范一宏. 肠神经胶质细胞及胶质细胞源性神经营养因子在肠道功能中的作用[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(11): 995-996
Yuan Yuan, Fan Yi-hong. Enteric glia cells and glia cell derived neurotrophic factor in the role of intestinal function [J]. *Chin J Intern Med*, 2013, 52(11): 995-996
 - [26] Cheadle GA, Costantini TW, Lopez N, et al. Enteric glia cells attenuate cytomix-induced intestinal epithelial barrier breakdown [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): 1-11
 - [27] 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
 - [28] Hu S, Du MH, Luo HM, et al. Electroacupuncture at Zusanli (ST36) Prevents Intestinal Barrier and Remote Organ Dysfunction following Gut Ischemia through Activating the Cholinergic Anti-Inflammatory-Dependent Mechanism [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 592127
 - [29] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462
 - [30] de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(8): 844-851