



肠神经胶质细胞在维持肠黏膜稳态与调控炎症中的作用*

李 礼 刘黎黎**

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

摘要 肠神经胶质细胞分布于消化道黏膜层、黏膜下层和肌层, 其具有广泛的异质性和可塑性。黏膜层最靠近肠腔, 易受病原体侵袭和炎症影响, 因此黏膜稳态备受关注。肠黏膜神经胶质细胞 (mucosal enteric glial cells, mEGCs) 与肠上皮细胞、血管内皮细胞、免疫细胞等非神经元细胞具有复杂的相互作用关系。从结构和功能的角度来看, mEGCs 可能处于中心调控位置。最近研究不断揭示 mEGCs 的亚型和新功能, 表明 mEGCs 在病理条件下存在功能改变。了解 mEGCs 如何引起黏膜功能障碍及其在疾病发展中的作用至关重要。本文将总结 mEGCs 在维持黏膜内环境稳定和调节炎症方面的作用。

关键词 肠神经胶质细胞, 肠黏膜稳态, 炎症调控

中图分类号 Q28, Q421

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0415

神经胶质细胞是神经系统生理学的基础, 胶质细胞在维持中枢神经系统内稳态中起到诸多重要作用, 如星形胶质细胞, 对于调节神经元微环境和神经网络功能至关重要。在肠神经系统, 肠神经胶质细胞 (enteric glial cells, EGC) 被认为与星形胶质细胞功能相似, 但功能上却不尽相同, 肠道具有多种不同细胞类型, 尤其在最接近肠腔的黏膜层, 近年研究表明, 肠神经胶质细胞与肠黏膜层的多种非神经元细胞 (如上皮细胞、血管内皮细胞、肠内分泌和免疫细胞等) 具有相互作用关系, 从而发挥调节肠道局部功能作用, 故而备受关注。研究表明, 肠黏膜层神经胶质细胞 (mucosal enteric glial cells, mEGCs) 不仅与正常肠道功能密切相关, 而且可能与各种肠道疾病发生发展有关, 如炎症性肠病、肠易激综合征、帕金森病、先天性巨结肠等^[1-2]。本文将总结 mEGCs 在维持肠黏膜稳态与调控炎症中的作用。

1 肠神经胶质细胞分型与功能

在胚胎发生早期, 神经嵴细胞填充肠道并形成肠神经系统 (ENS), 其中肠神经胶质细胞与神经

元比例约为 6 : 1。首先, 肠道存在不同的组织学分层, 可分为黏膜层、黏膜下层、肌层和浆膜层, 多数肠神经胶质细胞分布在黏膜下层和肌层神经纤维富集的神丛。在成年小鼠的胃肠道中, 根据细胞形态和不同解剖层分布, EGC 可分为 I-IV 亚型。其中 mEGCs 具有长而细的分支结构, 沿着神经纤维走行, 终止于黏膜上皮^[3]。目前发现的 mEGCs 功能涉及维持肠道屏障、调节免疫应答、调控神经内分泌信号传递等。这些显然与星形胶质细胞等其他类型的胶质细胞功能不同。转录组研究表明, 尽管 EGC 表达了许多与星形胶质细胞、少突胶质细胞和施旺细胞相同的基因, 但 EGC 的转录组足迹与其他胶质细胞亚型并不相同。此外, 根据单细胞测序结果分析, EGC 具有复杂的异质性, 如神经胶质细胞标记物 (SOX10、S100 β 、胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)) 在不同的 EGC 亚型中有差异表达^[4-5], 故目前采用形态与解剖定位的 EGC 分型并

* 国家自然科学基金 (82101806) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-83573429, E-mail: liulili0205@163.com

收稿日期: 2022-08-31, 接受日期: 2022-10-08

不准确, 鉴于EGC在形态和分子水平上的复杂性, 在研究领域对其分类仍有待达成共识, 本文主要讨论mEGCs在黏膜层与邻近细胞、肠道菌群的相互作用(图1)。

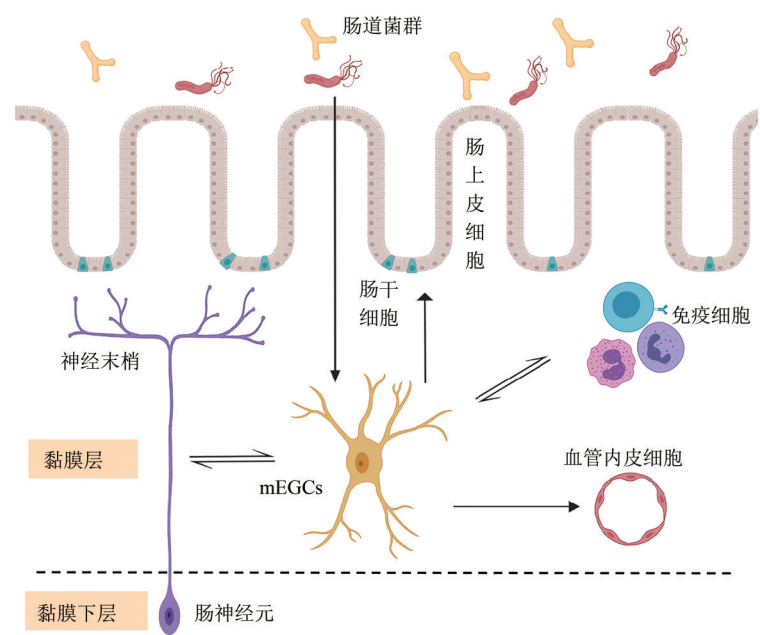


Fig. 1 Intestinal mucosal enteric glial cells (mEGCs) interact with intestinal epithelial cells, immune cells, intestinal flora, etc
图1 肠黏膜层神经胶质细胞(mEGCs)与肠上皮细胞、免疫细胞、肠道菌群等相互作用

2 mEGCs与肠上皮细胞

mEGCs是肠黏膜水平上唯一的神经元型细胞, 被认为是肠上皮屏障功能的有效调节剂, mEGCs将分支延伸至黏膜隐窝和绒毛顶端, 包裹着参与控制黏膜吸收、分泌等功能的神经元轴突。目前认为, mEGCs主要功能之一是维持肠上皮屏障, 研究表明mEGCs可影响上皮细胞成熟、凋亡及肠上皮细胞通透性, 在炎症性肠病和其他消化道疾病中, 肠屏障功能受损在疾病进展中起重要作用^[6-7]。胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)有助于肠上皮细胞成熟, 因此可能是EGC在这一过程中的主要介导因子。EGC与Caco2细胞共培养促进肠上皮细胞成熟, 当GDNF从EGC上清液中耗尽或在EGC中被敲除或GDNF受体RET被阻断时, 肠上皮细胞成熟延迟。此外, EGC上清液或重组GDNF可减轻TNF- α 诱导的Caco2细胞和类器官肠上皮细胞屏障功能的丧失^[8]。

在右旋糖酐硫酸钠(DSS)诱导的小鼠结肠炎模型中, 敲除肠胶质细胞可加重肠黏膜损伤, 并显著延迟黏膜愈合时间^[9], mEGCs可通过分泌促表皮生长因子促进肠上皮细胞增殖及黏膜修复。Grubisic等^[10]发现mEGCs可以通过腺苷2B受体(A2BR)调节邻近细胞炎症, 敲除mEGCs的A2BR可减低小鼠DSS结肠炎后的屏障功能障碍。在患有炎症性结肠炎的小鼠中, 这种嘌呤能信号激活EGC以增加NO和ATP的释放, 从而导致神经炎症和细胞死亡^[11]。此外, 神经胶质细胞在体外释放屏障增强因子, 包括15-羟基二十碳四烯酸、S-亚硝基谷胱甘肽和GDNF^[12], 这些因子在炎症性肠病(IBD)中的水平均有所降低, 表明mEGCs功能改变可能导致肠道上皮屏障功能受损。但mEGCs在体内对于维持肠屏障功能的贡献存在一定争议, 有研究表明, 在干扰mEGCs信号传导的转基因小鼠模型及敲除mEGCs的无菌小鼠中, 肠屏障功能不受影响^[13]。小鼠可以耐受mEGCs的

大量丢失,这使得难以推断mEGCs对肠上皮屏障完整性和功能的贡献。最近发表的单细胞测序研究表明,肠道隐窝处特定mEGCs亚群对于肠干细胞修复具有调节作用,GFAP⁺mEGCs可表达多种Wnt配体以促进LGR5⁺的肠干细胞增殖,在肠道上皮稳态和慢性肠道炎症调节中,mEGC可能具有动态异质性,是上皮细胞再生和炎症调控生态位的重要组成部分^[14]。

3 mEGCs与血管内皮细胞

Liu等^[15]通过对mEGCs进行S100 β 标记,借助3D共聚焦显微镜成像,发现mEGCs不仅伴行神经纤维,与周围其他类型细胞存在密切接触,如血管内皮细胞、淋巴内皮细胞等^[15],说明mEGCs在黏膜层可能直接与邻近细胞发生相互作用。推测mEGCs可能参与向肠神经细胞提供营养和/或在其延伸过程以包裹小血管排出代谢废物,然而这两种作用目前均未经证实。此外,尚不清楚mEGCs是否同星形胶质细胞一样在黏膜局部稳态中起主要作用,诸如离子稳态、pH调节、化学递质平衡、血管内皮屏障、局部血流调节等。

4 mEGCs与免疫细胞

肠道是最大的免疫器官,EGC处于调控中心位置^[16-17],可以桥接免疫系统和神经系统之间的相互作用。然而,关于EGC和免疫细胞之间的双向相互作用及涉及的具体机制,还知之甚少。体外脂多糖刺激EGC可诱导与免疫反应相关的基因表达增加,在这些基因中的许多反映了对固有免疫应答的调节作用。研究显示,在小鼠慢性结肠炎模型中,EGC可通过Cx43和M-CSF促进肌层巨噬细胞促炎表型转化^[18]。同时,EGC可调节适应性免疫反应,并在体外对T细胞具有免疫抑制作用。mEGCs可表达主要组织相容性复合物II类(MHC-II)^[19],这些结果表明EGC在抗原呈递、免疫调节等机制中发挥作用。

在克罗恩病(CD)的患者中发现,Peyer氏结中mEGCs的数量增多可增加肠黏膜通透性,并且与周围固有层和对照组相比,CD患者的Peyer氏结中EGC的数量更高,研究表明mEGCs数量增多

对肠屏障功能存在有害影响^[20],Peyer氏结为黏膜层淋巴组织,推测可能有免疫因素等其他机制参与,所以mEGCs调控黏膜屏障可能存在更复杂机制,其功能仍需进一步研究。

值得注意的是,在不同疾病的背景下,EGC可能发生显著变化。尤其是肠道炎症受累明显的黏膜层,mEGCs可能具有不同的反应性,例如在寄生虫感染或溃疡性结肠炎情况下,EGC显示干扰素刺激基因的高表达。研究提出EGC中的IFN- γ 信号传导是肠道内稳态的核心,并揭示了IFN- γ -EGC-CXCL10轴在感染性后的免疫应答和组织修复中的关键作用^[21]。通过研究EGC自身免疫功能及与募集来的免疫细胞相互作用机制,深入了解可能为疾病治疗提供更广阔的思路。

5 mEGCs与肠道菌群

Kabouridis等^[22]研究表明,小鼠mEGCs在出生以后由肌间和黏膜下神经丛的EGC迁移而来,这一过程主要受到肠道菌群的刺激,并且mEGCs稳态取决于出生后微生物群的定植,而在应用抗生素处理后,肠道mEGCs明显减少,而人类胎儿的mEGC在宫内孕12~18周时在黏膜固有层、隐窝周围已经存在并建立神经网络系统^[23],在这一时期宫内肠腔内并不存在细菌,说明其发育和维持似乎独立于管腔微生物群。通过单细胞测序结果分析表明,人和小鼠的mEGCs mRNA表达谱不完全一致,不同物种间mEGCs的功能可能存在差异^[4-5, 14]。同时,mEGCs可表达微生物模式识别受体(如TLR2和TLR4)^[24],因此肠腔内微生物群可能直接或间接方式影响mEGCs功能。

6 总 结

mEGCs已经逐渐成为肠道黏膜中具有中心调控作用的细胞类型,表1列举了EGC研究的重要里程碑,最初仅认为EGC具有支持肠道神经元的单一作用,到不断揭示这类胶质细胞在黏膜稳态和宿主防御方面的多种作用。配合单细胞测序技术,进一步支持了该细胞亚群功能多样性的观点。了解mEGCs在不同病理生理过程中的特殊作用具有重要意义,是未来研究的主要方向。

Table 1 Research milestone of EGC

表1 EGC研究里程碑

年份及作者	研究方法	研究结果	结论
1972, Gabella ^[25]	豚鼠; 电子显微镜		表明EGC与神经节内的肠神经元密切相关, EGC通过支持肌间和黏膜下神经元并调节肠神经回路的活动, 在消化生理中发挥重要作用
1980, Jessen等 ^[26]	小鼠; 结肠冰冻切片免疫荧光		EGC表达GFAP, 与星形胶质细胞相似
1998, Bush等 ^[27]	小鼠; 敲除表达GFAP的EGC		肠道缺乏EGC可导致暴发性空肠回肠炎
1999, Gershon ^[28]	综述; 肠神经不单是中继神经节的集合, 而是具有复杂整合机制的神经网络系统		提出肠神经系统“第二大脑”概念
2006, Aube等 ^[29]	小鼠; 血凝素标记EGC, 注射血凝素特异性CD8 T细胞, 选择性破坏EGC		EGC的丧失与运动能力降低及屏障功能有关, 可能影响神经元神经递质释放
2007, Bassotti等 ^[30]	综述; EGC不仅是神经元支持, 还涉及肠道运动、免疫调控等诸多复杂作用		首次提出“肠神经胶质病”概念
2013, Liu等 ^[15]	人; 三维激光共聚焦显微镜	S100 β 标记 mEGCs与许多黏膜层细胞类型具有广泛接触, EGC, 重建结肠EGC系统	揭示具有潜在调控作用
2014, Turco等 ^[19]	人; 体外实验表明mEGCs在抵御大肠杆菌过程中上调MHC-II分子	mEGCs在抗原呈递、免疫调节等机制中发挥作用	
2015, Boesmans等 ^[31]	小鼠; 肌间神经丛GFAP、SOX10、S100 β 免疫荧光标记		EGC具有广泛异质性和表型可塑性
2015, Kabouridis等 ^[22]	小鼠; 基因谱系追踪		揭示了mEGCs以肠道微生物群依赖的方式不断更新, 表明mEGCs与肠道菌群具有相互作用关系
2020, Drokhllyansky等 ^[4]	人和大鼠; 肠神经系统单细胞测序		单细胞转录组水平推测EGC与上皮、肠固有细胞及免疫细胞相互作用
2022, Baghdadi等 ^[14]	小鼠; 肠道隐窝特定mEGCs亚群对于肠干细胞修复具有调节作用		mEGCs具有动态异质性, 不同亚群EGC的功能作用是未来的研究方向之一
2022, Biskou等 ^[20]	人; 克罗恩病患者中发现, Peyer氏结中mEGCs的数量增多可增加肠黏膜通透性		mEGCs可能参与调控上皮屏障的新机制

参 考 文 献

[1]

von Boyen G B, Schulte N, Pfluger C, *et al.* Distribution of enteric glia and GDNF during gut inflammation. BMC Gastroenterol, 2011, **11**: 3

[2]

Saldana-Morales F B, Kim D V, Tsai M T, *et al.* Healthy intestinal function relies on coordinated enteric nervous system, immune system, and epithelium responses. Gut Microbes, 2021, **13**(1): 1-14

[3]

Seguella L, Gulbransen B D. Enteric glial biology, intercellular signalling and roles in gastrointestinal disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, **18**(8): 571-587

[4]

Drokhllyansky E, Smillie C S, Van Wittenberghe N, *et al.* The human and mouse enteric nervous system at single-cell resolution. Cell, 2020, **182**(6): 1606-1622

[5]

Zeisel A, Hochgerner H, Lonnerberg P, *et al.* Molecular architecture of the mouse nervous system. Cell, 2018, **174**(4): 999-1014

[6]

You X Y, Zhang H Y, Han X, *et al.* Intestinal mucosal barrier is regulated by intestinal tract neuro-immune interplay. Front Pharmacol, 2021, **12**: 659716

[7]

Rosenberg H J, Rao M. Enteric glia in homeostasis and disease: from fundamental biology to human pathology. iScience, 2021, **24**(8): 102863

[8]

Meir M, Kannapin F, Diefenbacher M, *et al.* Intestinal epithelial barrier maturation by enteric glial cells is GDNF-dependent. Int J Mol Sci, 2021, **22**(4): 1887

[9]

Van Landeghem L, Chevalier J, Mahe M M, *et al.* Enteric glia promote intestinal mucosal healing *via* activation of focal adhesion kinase and release of proEGF. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, **300**(6): G976-G987

[10]

Grubisic V, Bali V, Fried D E, *et al.* Enteric glial adenosine 2B receptor signaling mediates persistent epithelial barrier dysfunction following acute DSS colitis. Mucosal Immunol, 2022, **15**(5): 964-976

[11]

Boesmans W, Hao M M, Fung C, *et al.* Structurally defined signaling in neuro-glia units in the enteric nervous system. Glia, 2019, **67**(6): 1167-1178

[12]

Bauman B D, Meng J, Zhang L, *et al.* Enteric glial-mediated enhancement of intestinal barrier integrity is compromised by morphine. J Surg Res, 2017, **219**: 214-221

[13]

Cavin J B, Cuddihey H, MacNaughton W K, *et al.* Acute regulation of intestinal ion transport and permeability in response to luminal nutrients: the role of the enteric nervous system. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, **318**(2): G254-G264

[14]

Baghdadi M B, Ayyaz A, Coquenlorge S, *et al.* Enteric glial cell heterogeneity regulates intestinal stem cell niches. Cell Stem Cell, 2022, **29**(1): 86-100.e6

- [15] Liu Y A, Chung Y C, Pan S T, *et al.* 3-D imaging, illustration, and quantitation of enteric glial network in transparent human colon mucosa. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, **25**(5): e324-e338
- [16] Grubisic V, Gulbransen B D. Enteric glia: the most alimentary of all glia. *J Physiol*, 2017, **595**(2): 557-570
- [17] Progatzky F, Pachnis V. The role of enteric glia in intestinal immunity. *Curr Opin Immunol*, 2022, **77**: 102183
- [18] Grubisic V, McClain J L, Fried D E, *et al.* Enteric glia modulate macrophage phenotype and visceral sensitivity following inflammation. *Cell Rep*, 2020, **32**(10): 108100
- [19] Turco F, Sarnelli G, Cirillo C, *et al.* Enteroglial-derived S100B protein integrates bacteria-induced Toll-like receptor signalling in human enteric glial cells. *Gut*, 2014, **63**(1): 105-115
- [20] Biskou O, Meira de-Faria F, Walter S M, *et al.* Increased numbers of enteric glial cells in the peyer's patches and enhanced intestinal permeability by glial cell mediators in patients with ileal Crohn's disease. *Cells*, 2022, **11**(3): 335
- [21] Progatzky F, Shapiro M, Chng S H, *et al.* Regulation of intestinal immunity and tissue repair by enteric glia. *Nature*, 2021, **599**(7883): 125-130
- [22] Kabouridis P S, Lasrado R, McCallum S, *et al.* Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron*, 2015, **85**(2): 289-295
- [23] Inlender T, Nissim-Eliraz E, Stavely R, *et al.* Homeostasis of mucosal glial cells in human gut is independent of microbiota. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 12796
- [24] Brun P, Giron M C, Qesari M, *et al.* Toll-like receptor 2 regulates intestinal inflammation by controlling integrity of the enteric nervous system. *Gastroenterology*, 2013, **145**(6): 1323-1333
- [25] Gabella G. Fine structure of the myenteric plexus in the guinea-pig ileum. *J Anat*, 1972, **11**(Pt 1): 69-97
- [26] Jessen K R, Mirsky R. Glial cells in the enteric nervous system contain glial fibrillary acidic protein. *Nature*, 1980, **286**(5774): 736-737
- [27] Bush T G, Savidge T C, Freeman T C, *et al.* Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell*, 1998, **93**(2): 189-201
- [28] Gershon M D. The enteric nervous system: a second brain. *Hosp Pract* (1995), 1999, **34**(7): 31-32, 35-38, 41-42
- [29] Aube A C, Cabarrocas J, Bauer J, *et al.* Changes in enteric neurone phenotype and intestinal functions in a transgenic mouse model of enteric glia disruption. *Gut*, 2006, **55**(5): 630-637
- [30] Bassotti G, Villanacci V, Fisogni S, *et al.* Enteric glial cells and their role in gastrointestinal motor abnormalities: introducing the neuro-gliopathies. *World J Gastroenterol*, 2007, **13**(30): 4035-4041
- [31] Boesmans W, Lasrado R, Vanden Berghe P, *et al.* Heterogeneity and phenotypic plasticity of glial cells in the mammalian enteric nervous system. *Glia*, 2015, **63**(2): 229-241

The Role of Enteric Glia Cells in Intestinal Mucosal Homeostasis and Inflammation*

LI Li, LIU Li-Li**

(Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract Enteric glial cells are distributed in the mucosa, submucosa and muscular layer of the digestive tract, and are characterized by extensive heterogeneity and plasticity. The mucosal layer is most close to the intestinal cavity and vulnerable to pathogen and inflammation, thus mucosal homeostasis has attracted much attention. Mucosal enteric glial cells (mEGCs) have complex interactions with intestinal epithelial cells, vascular endothelial cells, immune cells and other nonneuronal cells. From the perspective of structure and function, the intestinal glial cells may be in a central regulatory position. Recent studies have continuously revealed mEGCs subtypes and new functions, indicating that mEGCs has functional changes under pathological conditions. It is critical to understand how mEGCs cause mucosal dysfunction and their role in disease development. This article will summarize the role of mEGCs in maintaining mucosal homeostasis and regulating inflammation.

Key words intestinal glial cells, intestinal mucosa homeostasis, inflammatory regulation

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0415

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (82101806).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-83573429, E-mail: liulili0205@163.com

Received: August 31, 2022 Accepted: October 8, 2022