

神经营养因子影响肠道的研究进展

徐国萍, 范一宏, 吕宾

■背景资料

神经营养因子(NT)是一类由神经所支配的组织(如肌肉)和星形胶质细胞产生的且为神经元生长与存活所必需的蛋白质分子。肠道动力的产生是依赖于肠道神经元的发育, 相关营养因子及其受体在肠道的表达影响肠道神经元的发育。全面了解多种神经营养因子对肠道的影响, 可充分运用于肠道疾病的治疗。

徐国萍, 范一宏, 吕宾, 浙江中医药大学第一附属医院消化内科 浙江省杭州市 310006

作者贡献分布: 本文由徐国萍综述; 范一宏与吕宾选题和审校。
通讯作者: 范一宏, 副教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学第一附属医院消化内科, fanyihong@medmail.com.cn
收稿日期: 2010-06-08 修回日期: 2010-08-10
接受日期: 2010-08-17 在线出版日期: 2010-09-28

Advances in understanding the role of neurotrophins in physiological and pathological processes in the intestinal tract

Guo-Ping Xu, Yi-Hong Fan, Bin Lv

Guo-Ping Xu, Yi-Hong Fan, Bin Lv, Department of Digestion, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Associate Professor Yi-Hong Fan, Department of Digestion, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. fanyihong@medmail.com.cn
Received: 2010-06-08 Revised: 2010-08-10
Accepted: 2010-08-17 Published online: 2010-09-28

Abstract

Neurotrophins (NT) play an important role in the process of neuronal growth, development, protection and repair. In recent years, great advances have been achieved in the research of neurotrophins. Glial cell line-derived neurotrophic factor is a nutritional factor that has the most potential to promote neuronal growth, differentiation and repair. It can also modulate intestinal neuronal growth and neurotransmitter expression. Brain-derived neurotrophic factor plays an important role in the development of the enteric nervous system, intestinal infection, and the modulation of gastrointestinal motility. Neurotrophin-3 can increase excitatory peptides that are expressed by neurons in the intestinal muscularis to accelerate colonic transit. Ciliary neurotrophic factor and other neurotrophins have a synergistic effect on neurons. In this article, we will review the recent advances in understanding the role of neurotrophins in physiological and pathological processes in the intestinal tract.

■同行评议者

陈敬贤, 教授, 安徽医科大学微生物教研室

Key Words: Neurotrophin; Intestinal tract; Advance

Xu GP, Fan YH, Lv B. Advances in understanding the role of neurotrophins in physiological and pathological processes in the intestinal tract. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(27): 2884-2888

摘要

神经营养因子家族在神经细胞的生长发育、保护修复过程中起着极其重要的作用。胶质源性神经营养因子是最具有促进神经元生长、分化和修复潜力的营养因子, 他可影响肠道神经元的发育和神经递质的表达; 脑源性神经营养因子在肠内神经系统发育有着重要的作用, 他参与肠道感染和胃肠动力调节; 神经营养因子-3可增加肠肌层神经结神经元所表达的兴奋性神经肽而加速结肠转运; 睫状神经营养因子与其他神经营养因子对神经细胞有协同作用。本文综述了近年来关于神经营养因子影响肠道的研究进展。

关键词: 神经营养因子; 肠道; 研究进展

徐国萍, 范一宏, 吕宾. 神经营养因子影响肠道的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(27): 2884-2888
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2884.asp>

0 引言

神经营养因子(neurotrophin, NT)是一类由神经所支配的组织(如肌肉)和星形胶质细胞产生的且为神经元生长与存活所必需的蛋白质分子。NT通常在神经末梢以受体介导式入胞的方式进入神经末梢, 再经逆向轴浆运输抵达胞体, 促进胞体合成有关的蛋白质, 从而发挥其支持神经元生长、发育和功能完整性的作用。研究资料显示, 肠道动力的产生是依赖于肠道神经元的发育, 相关营养因子及其受体在肠道的表达影响肠道神经元的发育^[1]且神经递质的表达是受NT的调控^[2]。本文就部分NT及其受体对肠道的影响作一综述。

1 NT及其受体

目前, 已有多种主要的NT从哺乳动物中分离出

表 1 NT受体

受体	亲和力	特点
原癌基因Trk家族编码的3种酪氨酸蛋白激酶(TrkA、TrkB、TrkC)	亲和力较强	其和NT的结合有选择性. TrkA是NGF的特异性受体, TrkB是BDNF和NT-4/5的特异性受体, TrkC是NT-3的特异性受体
相对分子质量为75 000 Da的跨膜型糖蛋白(P75蛋白)	亲和力较弱	其能识别NT家族所有成员.

来. NT是一个多基因家族, 对神经元存活、生长有维持作用的多肽类生长因子^[3], 包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性NT(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质源性NT(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、睫状NT(ciliary neurotrophic factor, CDFN)、碱性成纤维细胞生长因子(base Fibroblast growth factor, bFGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、白细胞介素(interleukin, IL)、NT-3、NT-4/5和NT-6等^[4,5]. 受体介绍^[6-9]如下(表1).

2 对肠道神经系统的影响

ENS(enteric nervous system, ENS)由胃肠道壁内的神经成分组成, 他在结构和功能上与中枢神经系统(central nervous system, CNS)类似, 而不同于交感和副交感神经系统, 属于自主神经系统的一个组成部分. 其最突出的一个特点就是在去除中枢神经控制的情况下, 仍能通过感觉神经元、中间神经元和运动神经元对消化系实现一定程度的局部整合功能^[10]. 这表明ENS不仅仅是调节消化系功能的神经通路的中继站, 还是一个具有独立调节消化系的运动、分泌、吸收、感觉及血液循环等功能的系统^[11]. ENS包含胃肠道的黏膜下神经丛和肠肌神经丛的神经节细胞、中间连结纤维以及从神经丛发出供应胃肠道平滑肌、腺体和血管的神经纤维. 他们共同调节肠道的肌肉组织活动、上皮细胞以及血管系统的活动进而调节肠道的消化和吸收功能^[12].

NT可影响肠壁内的肌间神经丛和黏膜下神经丛、肠肌神经丛-ENS而调节肠道动力. 这些神经元和神经束的结构并不像大多数神经纤维那样是由结缔组织和施万细胞支持的, 而是由一种独特的胶质细胞群-肠道神经胶质细胞支持的^[13,14]. NT选择性地作用于特定的神经通路而产生特定的动力效应, 少数研究也发现一些外源性NT可以改变肠动力, 特别是可以加速结肠转运功能^[15,16].

2.1 GDNF对肠道的影响 神经元在生长、发育和受损时的存活依赖于多种营养因子的作用, 其中GDNF是促进神经元生长、分化和修复最有潜力的营养因子^[17]. Hsu等^[18]证实GDNF对中枢和周围神经系统的运动、感觉神经元以及自主神经元亦具有营养和保护作用, 且可促使神经元再生、免受外界损伤引起的凋亡以及促进存活. 周磊^[19]在探讨内源性GDNF对猫L6DRG神经元生长的作用时通过在体外培养背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)细胞中加入抗GDNF抗体后, 将抗体组与对照组相比较, 加入GDNF抗体后, 能明显抑制DRG神经突起生长($P<0.05$). 可知内源性GDNF可能有促进感觉神经元生长的作用. 消化系中的GDNF分布于胃肠道平滑肌细胞且其在结肠中的表达高于其他部位^[20], 这种高度区域性表达提示GDNF对人类结肠肌层的神经化分布有着关键作用. 神经元细胞膜上分布有GDNF家族受体GFR α , 其中GFR α 1是GDNF的主要受体^[21]. Rosenthal等^[22]研究发现, 肠道神经节细胞在分化和发育过程中, 以及正在发育的胚胎期胃肠道中, 都可检测到GFR α 的表达, 且这种表达与GDNF和神经秩蛋白(neurturin, NRTN)的存在密不可分, 如果发生突变或表达缺失, 则可引起肠道神经元发育不全.

有研究发现GDNF具有抗肠上皮细胞凋亡, 促肠上皮细胞增生的作用. von Boyen等^[23,24]在体外培养胚胎生殖细胞(embryonic germ cell, EGC), 以抗胶质纤维酸性蛋白、高尔基氏标记、抗GDNF等对培养的EGC进行标记, 发现EGC及GDNF在克罗恩病(Crohn's disease, CD)中是显著增加的, 并证实了GDNF是由EGC分泌的, IL-1、TNF- α 及脂多糖类等炎症因子激发其分泌GDNF, 且促炎细胞因子消失后这种分泌作用还可持续超过12 h, 两者之间呈剂量依赖关系. 除此之外, 还有研究发现EGC及其分泌的GDNF有可能促进和修复肠上皮细胞的完整性, 从而参与调节肠道炎症过程^[25,26]. 有研究表明, 敲除GDNF的转基因小鼠模型往往会导致以出血、

■ 研究前沿

目前胶质源性神经营养因子作为促进神经元生长、分化和修复最有潜力的营养因子, 其对肠道影响的研究较多. 神经生长因子与肠易激综合征的关系的研究在国外比较多见, 但他们具体的作用机制仍不清楚.

■相关报道

von Boyen等在体外培养胚胎生殖细胞(EGC),以抗胶原纤维酸性蛋白、高尔基氏标记、抗GDNF等对培养的EGC进行标记,发现EGC及GDNF在克罗恩病(CD)中是显著增加的,并证实了GDNF是由EGC分泌的,IL-1、TNF- α 及脂多糖类等炎症因子激发其分泌GDNF,且促炎细胞因子消失后这种分泌作用还可持续超过12 h,两者之间呈剂量依赖关系。

坏死和肠黏膜完整性破坏为特征的、极其严重的小肠炎症(如暴发性肠炎)^[10]。实验^[16,27]利用大黄建立慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)动物模型,给予外源性GDNF,观察肠神经的修复和再生情况以及肠道动力的改变,并采用墨汁推进实验测定大鼠肠道传输功能、采用免疫组织化学和RT-PCR方法测定结肠GDNF的分布和表达;结果STC组墨汁推进长度及百分比(黑染肠管长度/总长度)与正常大鼠组及STC大鼠GDNF组相比明显缩短($P<0.01$);免疫组织化学显示结肠肌间神经丛GDNF的表达, GDNF的阳性面积STC组与正常大鼠组及STC大鼠GDNF组相比明显减少($P<0.01$); RT-PCR显示STC对照组结肠组织中GDNF mRNA的表达明显低于正常大鼠GDNF组和STC大鼠GDNF组(均 $P<0.01$);可知外源性GDNF对肠道传输有明显改善作用;GDNF作为一种NT,能有效改善ENS的病变,提高病变结肠的肠道推动力,对大鼠STC的结肠传输功能有一定的治疗作用,作用机制可能与他通过在肠道的表达水平影响肠道神经元的发育和神经递质的表达,从而影响肠道动力有关^[28]。

2.2 BDNF对肠道的影响 BDNT是神经营养物质(neurotrophins, NTs)的一种,在CNS和周围神经系统发育过程中起重要作用^[29],并参与维持成熟神经元的正常功能。肠道在出生后各个阶段均表达BDNF,其不仅在ENS的生长发育过程中发挥重要作用,实验发现BDNF还与P物质(substance P, SP)、5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等调节肠道感觉和动力的因子相关^[30,31]。故其与肠道感觉、运动功能密切相关^[32]。

研究表明BDNF与炎症引起的内脏高敏感相关,并能增强肠道蠕动^[30,33,34]。赖华梅等^[35]通过建立乳鼠结肠扩张动物模型,检测成年大鼠对结肠扩张的行为学反应评估内脏感觉及全胃肠和小肠传输功能评估肠道动力;比较腹腔注射BDNF抗体后内脏感觉和肠道动力的变化情况;并以RT-PCR、Western blot、ELISA检测各组回肠、结肠BDNF及其受体TrkB的表达的方法,研究乳鼠结肠扩张刺激动物模型成年后内脏感觉和肠道动力的变化以及BDNF在其中所起的作用,从而探讨BDNF在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病机制中的作用。结果为模型组成年后内脏敏感性增高,肠道动力增强;应用BDNF抗体后模型组内脏敏感性

降低,肠道动力减弱;除成年期模型组结肠TrkB mRNA表达外,其余各组BDNF和TrkB mRNA表达均显著高于对照组(均 $P<0.05$);乳鼠期和成年期模型组回肠、结肠BDNF和TrkB蛋白表达均显著高于对照组(均 $P<0.05$)。从而得出BDNF在慢性内脏高敏感和肠道动力的变化中起一定作用,并参与了IBS的发生。

2.3 NT-3对肠道的影响 体外初步研究表明NT-3能增加兴奋性神经传导和降低抑制性神经传导。毕建清等^[36]在研究神经干细胞和NT-3对帕金森病(parkinson disease, PD)的修复作用的过程中,移植表达NT-3的神经干细胞有利于神经干细胞向多巴胺能神经元分化。另有研究发现NT-3可降低豚鼠结肠肌层神经丛所表达的一氧化氮合酶的量,并可增加体外培养的肠肌层神经神经所表达的兴奋性神经肽和生长抑素的量^[37]。部分研究还表明NT-3可加速结肠转运,使排便容易和增加排便频率。柴宁莉等^[38]通过在大鼠的胃窦、十二指肠、空肠及结肠处手术埋植银丝电极5-7 d后,在清醒空腹状态下通过尾静脉注射20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的rh-NT-3或安慰剂,对照分析注射前后各2 h大鼠的胃肠肌电活动变化的方法探讨进行人重组rh-NT-3对大鼠胃肠动力及消化间期移行性复合肌电(migrating myoelectrical complex, MMC)的影响;结果显示rh-NT-3对胃窦及小肠处的肌电活动有增强效应($P<0.05$),但对其MMC周期无显著影响;在横结肠, rh-NT-3不但可显著增强峰电的频率、振幅及延长峰电周期,而且可以使MMC周期延长(25 min \pm 11 min vs 19 min \pm 6 min, $P<0.05$);在远端结肠处, rh-NT-3打断MMC模式,引起类似MMCIII相的连续的峰电活动,持续约为48 min \pm 6 min。由此可见外源性的rh-NT-3对大鼠的胃肠肌电活动具有加强作用。

2.4 CDNF对肠道的影响 目前,国内对CDNF的研究并不多,CDNF与其他NF对神经细胞有协同作用,共同参与神经元的营养调节^[39]。刘庆山等^[40,41]采用链脲佐菌素诱发的糖尿病大鼠胃肠神经功能紊乱模型,并将动物随机分为正常组、模型组、NGF组、rhCDNF组、NGF和rhCDNF联合用药组,连续给药85 d,分别肌注rhCDNF 0.1、0.3、0.9 mg/kg,并测定rhCDNF对血糖、胃肠慢波点位、小肠壁内神经蛋白含量。结果显示联合用药和单独用药均可改善糖尿病大鼠胃肠慢波电位、提高胃肠推进功能、增强胃肠壁内神经蛋白含量,且联合用药效果优于单独用药。可见NGF与CDNF联合用药具有较好

的抗糖尿病导致的胃肠神经功能紊乱作用, 其机制可能与他们对内脏植物神经的神经营养和神经保护作用有关, 且具有一定的协同作用。

2.5 NGF对肠道的影响 NGF的生物学特性目前研究的比较透彻, 是具有神经元营养和促突起生长双重生物学功能的一种神经细胞生长调节因子, 他对中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达均具有重要的调控作用。国外研究表明NGF在胃肠道中的分布除了肠道上皮细胞, 在肠道神经胶质细胞、成纤维细胞和其他多种免疫细胞(如有活性的T淋巴细胞、肥大细胞、树突状细胞)均有分泌, 并在这些组织中均有NGF受体分布^[42]。目前, 学者对NGF与IBS的关系研究和讨论较多^[43-47]。NGF能独立或协同其他NF产生内脏高敏感, 并参与炎症反应及胃肠动力。刘浩等^[48]在实验中发现先天性巨结肠(hirschsprung disease, HD)病变肠壁内肠间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)数量减少、网状结构破坏, 缺乏NGFR及一氧化氮合酶阳性神经节细胞和神经纤维。可见NFG对消化系的神经系统发育及运动功能具有重要意义。

3 结论

总之, 多种及多功能的NF与肠道之间肯定存在着密切关系。NF通过自身及其受体在肠道的广泛表达, 影响肠道神经元的释放、发育和神经递质的表达, 调节肠道动力, 肠道肌电活动及肠道感觉等, 从而影响肠道消化吸收功能。但其作用的具体效应及具体机制仍未完全明了, 有待进一步深入的研究。相信随着肠神经生物学的进展和先进技术的发展, 我们会对多种NF对肠道的影响有更全面的了解, 并充分运用于肠道疾病的治疗中。

4 参考文献

- 1 Facer P, Knowles CH, Thomas PK, Tam PK, Williams NS, Anand P. Decreased tyrosine kinase C expression may reflect developmental abnormalities in Hirschsprung's disease and idiopathic slow-transit constipation. *Br J Surg* 2001; 88: 545-552
- 2 Tu S, Debski EA. Neurotrophins, but not depolarization, regulate substance P expression in the developing optic tectum. *J Neurobiol* 2001; 48: 131-149
- 3 Sharma HS. Neurotrophic factors in combination: a possible new therapeutic strategy to influence pathophysiology of spinal cord injury and repair mechanisms. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1841-1874
- 4 白春娇, 王廷华. 神经营养因子研究现状. *四川解剖学杂志* 2008; 16: 30-35
- 5 吴家华, 罗焕敏. 神经干细胞与神经营养因子. *中国老年学杂志* 2008; 28: 1558-1560
- 6 Cohen-Cory S, Dreyfus CF, Black IB. Expression of

- high- and low-affinity nerve growth factor receptors by Purkinje cells in the developing rat cerebellum. *Exp Neurol* 1989; 105: 104-109
- 7 柴宁莉. 神经营养因子及其受体与胃肠动力的关系. *国外医学·消化系疾病分册* 2002; 22: 159
- 8 路露, 陈美婉, 罗焕敏. 神经营养因子受体的研究进展. *中国老年学杂志* 2010; 30: 126-131
- 9 沈义刚, 刘佳, 李力燕, 王廷华. 神经营养因子及其受体在造血干细胞的体外表达检测. *四川解剖学杂志* 2009; 17: 3-9
- 10 Vasina V, Barbara G, Talamonti L, Stanghellini V, Corinaldesi R, Tonini M, De Ponti F, De Giorgio R. Enteric neuroplasticity evoked by inflammation. *Auton Neurosci* 2006; 126-127: 264-272
- 11 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
- 12 Nasser Y, Fernandez E, Keenan CM, Ho W, Oland LD, Tibbles LA, Schemann M, MacNaughton WK, Rühl A, Sharkey KA. Role of enteric glia in intestinal physiology: effects of the gliotoxin fluorocitrate on motor and secretory function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G912-G927
- 13 Cabarrocas J, Savidge TC, Liblau RS. Role of enteric glial cells in inflammatory bowel disease. *Glia* 2003; 41: 81-93
- 14 Jessen KR. Glial cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1861-1867
- 15 Fischer M, Stüben G, Klahold M, Stuschke M, Budach V, Sack H, Jahnke K. Accelerated hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 507-511
- 16 范一宏, 周钰, 李延玲, 吕宾, 张璐, 黄争. 外源性胶质细胞源性神经营养因子对慢传输型便秘大鼠结肠肌间神经丛超微结构的影响. *中华消化杂志* 2009; 29: 845-846
- 17 Peterziel H, Unsicker K, Krieglstein K. TGFbeta induces GDNF responsiveness in neurons by recruitment of GFRalpha1 to the plasma membrane. *J Cell Biol* 2002; 159: 157-167
- 18 Hsu YC, Lee DC, Chiu IM. Neural stem cells, neural progenitors, and neurotrophic factors. *Cell Transplant* 2007; 16: 133-150
- 19 周磊. 内源性GDNF对体外培养DRG神经元的影响. *昆明医学院学报* 2009; 30: 1-6
- 20 Wartiovaara K, Salo M, Sainio K, Rintala R, Sariola H. Distribution of glial cell line-derived neurotrophic factor mRNA in human colon suggests roles for muscularis mucosae in innervation. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1501-1506
- 21 Garcès A, Haase G, Airaksinen MS, Livet J, Filippi P, deLapeyrière O. GFRalpha 1 is required for development of distinct subpopulations of motoneuron. *J Neurosci* 2000; 20: 4992-5000
- 22 Rosenthal A. The GDNF protein family: gene ablation studies reveal what they really do and how. *Neuron* 1999; 22: 201-203
- 23 von Boyen GB, Steinkamp M, Reinshagen M, Schäfer KH, Adler G, Kirsch J. Proinflammatory cytokines increase glial fibrillary acidic protein expression in enteric glia. *Gut* 2004; 53: 222-228
- 24 von Boyen G, Steinkamp M. [The enteric glia and neurotrophic factors] *Z Gastroenterol* 2006; 44:

■应用要点

神经营养因子对肠道神经的发育、存活、修复等多种生理活动发挥至关重要的作用, 对肠道组织生理功能的完整有重要意义, 对于推动胃肠道的基础和临床研究都有积极的意义, 他能充分运用于肠道疾病的治疗中。

■同行评价

本文选题较好,具有一定的临床研究价值。

- 985-990
- 25 von Boyen GB, Steinkamp M, Reinshagen M, Schäfer KH, Adler G, Kirsch J. Nerve growth factor secretion in cultured enteric glia cells is modulated by pro-inflammatory cytokines. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 820-825
- 26 von Boyen GB, Steinkamp M, Geerling I, Reinshagen M, Schäfer KH, Adler G, Kirsch J. Pro-inflammatory 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
- 27 李延玲, 范一宏, 吕宾, 张璐. 胶质细胞系源性神经营养因子对泻药性结肠大鼠肠道传输功能的影响. *胃肠病学* 2008; 13: 679-681
- 28 李延玲, 范一宏. 胶质细胞源性神经生长因子与慢传输性便秘. *国际消化病杂志* 2008; 28: 498-500
- 29 袁建华, 何平. 脑源性神经营养因子及其临床研究. *医学综述* 2008; 14: 177-180
- 30 Grider JR, Piland BE, Gulick MA, Qiao LY. Brain-derived neurotrophic factor augments peristalsis by augmenting 5-HT and calcitonin gene-related peptide release. *Gastroenterology* 2006; 130: 771-780
- 31 Boesmans W, Gomes P, Janssens J, Tack J, Vanden Berghe P. Brain-derived neurotrophic factor amplifies neurotransmitter responses and promotes synaptic communication in the enteric nervous system. *Gut* 2008; 57: 314-322
- 32 赖华梅, 诸琦. 脑源性神经营养因子在肠道中的作用. *国际内科学杂志* 2007; 34: 654-656
- 33 Delafoy L, Gelot A, Ardid D, Eschaliere A, Bertrand C, Doherty AM, Diop L. Interactive involvement of brain derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and calcitonin gene related peptide in colonic hypersensitivity in the rat. *Gut* 2006; 55: 940-945
- 34 Johansson M, Norrgård O, Forsgren S. Study of expression patterns and levels of neurotrophins and neurotrophin receptors in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 398-409
- 35 赖华梅, 诸琦, 王静, 张明均. 脑源性神经营养因子在乳鼠结肠扩张刺激诱导的慢性内脏高敏感和肠道动力异常中的作用. *胃肠病学* 2008; 13: 223-227
- 36 毕建清, 姚远, 文铁桥. 神经营养因子NT-3神经干细胞移植对帕金森病大鼠功能修复研究. *科技导报* 2009; 27: 48-53
- 37 郑淑蓓, 项尊, 季峰. 神经营养因子调节肠道动力的研究进展. *浙江医学* 2005; 27: 633-634
- 38 柴宁莉, 董蕾, 杜克莘, 王建华, 闫立坤, 董西林, 方萍. 神经营养因子-3对大鼠胃肠肌电活动的影响. *西安交通大学学报(医学版)* 2003; 24: 265-267
- 39 Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hajarunguru A, Corcoran TL, Murray JD, Thabet KE, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4652-4657
- 40 刘庆山, 朱深银, 李韶菁, 崔箭, 竺晓明, 谭初兵, 张莉, 杜冠华. 重组人睫状神经营养因子对糖尿病大鼠胃肠功能的影响. *中国药理学杂志* 2008; 43: 1078-1081
- 41 刘庆山, 张莉, 李韶菁, 杨志宏, 崔箭, 杜冠华. NGF与CNTF联合治疗糖尿病大鼠胃肠神经病变的实验研究. *中国药理学杂志* 2010; 45: 111-114
- 42 Reinshagen M, Steinkamp M. NGF---not just a nerve growth factor in the gut. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R1322
- 43 王万亮, 吴万春. 神经生长因子与肠易激综合征. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 285-287
- 44 Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 2008; 57: 923-929
- 45 王亚雷, 姚玮艳, 章永平, 乔敏敏, 袁耀宗. 电压门控钠通道亚单位在大鼠肠易激综合征模型中变化的研究. *胃肠病学* 2006; 11: 143-147
- 46 Barreau F, Salvador-Cartier C, Houdeau E, Bueno L, Fioramonti J. Long-term alterations of colonic nerve-mast cell interactions induced by neonatal maternal deprivation in rats. *Gut* 2008; 57: 582-590
- 47 Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Iannelli A, Montoya ML, Peyron JF, Czerucka D, Cherikh F, Filippi J, Tran A, Hébuterne X. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008; 57: 468-473
- 48 刘浩, 史松, 白晓斌, 陈进才, 樊林, 霍雄伟, 张道维, 席孝忠, 陈刚, 王红军, 王荣, 王康. 肠间质细胞和神经生长因子受体及一氧化氮合酶在先天性巨结肠的分布及意义. *第四军医大学学报* 2008; 29: 829-831

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.