

肠上皮细胞紧密连接在肠屏障中的作用研究进展

秦环龙, 高志光

秦环龙, 高志光, 上海交通大学附属第六人民医院外科 上海市 200233
国家自然科学基金项目, No. 30271286, 30471687
秦环龙, 男, 1965-11-13 生, 江苏省张家港人, 汉族, 上海交通大学外科学
教授, 主任医师, 博士, 硕士生导师, 现为上海交通大学附属第六人民医院副
院长, 肠外与肠内营养研究室主任, 主要从事胃肠外科及临床营养研究工作。
项目负责人: 秦环龙, 200233, 上海市宜山路 600 号, 上海交通大学附属第
六人民医院外科. sshosp@public.sta.net.cn
电话: 021-64942226 传真: 021-64368920
收稿日期: 2005-01-06 接受日期: 2005-01-20

摘要

肠上皮细胞紧密连接是肠上皮细胞间的主要连接方式, 对维持上皮细胞极性及调节肠屏障的通透性发挥着重要的作用。因此, 维持完整的肠上皮结构和功能对于保护肠道屏障功能、防止细菌内毒素及毒性大分子物质进入体内具有重要意义。本文从紧密连接在肠上皮中的生物学功能、分子调控机制及当前研究现状等作综合阐述。

关键词: 肠上皮细胞; 紧密连接; 黏膜屏障

秦环龙, 高志光. 肠上皮细胞紧密连接在肠屏障中的作用研究进展. 世界华人
消化杂志 2005; 13(4): 443-447
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/443.asp>

0 引言

黏膜屏障是肠道最重要的一道屏障, 他由完整的肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)和相邻肠上皮细胞之间的连接构成, 并调控着水和溶质的跨上皮转运(如单糖、氨基酸、核苷酸、维生素及激素等)。相邻上皮细胞间的连接方式有多种, 如紧密连接(tight junction, TJ)、缝隙连接(gap junction, GJ)、黏附连接(adherence junction, AJ)以及桥粒(desmosome)等。而TJ是细胞间最重要的连接方式, 其功能是只允许离子及小分子可溶性物质通过, 而不允许毒性大分子及微生物通过, 这种特殊生理功能在肠道屏障的维护中起着举足轻重的作用。近年来, 对紧密连接蛋白(如Occludin、Claudins、ZOs等)的结构研究取得了一定的进展, 但有关这些蛋白的生物学功能及其在肠屏障中如何发挥作用却知之甚少。此外, 由严重创伤、外科感染、脓毒症(尤其是肠源性致病菌如梭状芽孢杆菌、大肠杆菌和脆弱类杆菌等细菌感染)等引起TJ发生变化及所致肠黏膜通透性增高, 细菌、毒素移位而发生肠源性感染的机制也未阐明。这方面的研究为深化肠屏障功能的机制和提升基础科学

理论具有重要意义。同时, 也是临床医师颇为关注得热点问题。

1 紧密连接的生物学功能

1.1 紧密连接的分子结构 现已证明有多种蛋白质参与紧密连接的形成, 根据不同作用可将这些蛋白分为结构蛋白(Occludin, Claudin^[1-2], JAM等^[3])和调节蛋白(如E钙粘素、肌动蛋白、肌球蛋白、Cingulin等^[4])。TJ在超薄切片电镜下表现为细胞膜表面不连续的融合点或吻合点。冰冻蚀刻电镜下表现为细胞胞质面的连续的吻合线和胞外膜相应的凹槽, 封闭细胞间隙(屏障功能), 并将细胞顶部与基侧部分开(栅栏功能)。

诸多紧密连接蛋白中, 尤以Occludin及Claudins最为重要。Occludin为一完整的II型跨膜蛋白, 分子量约65 ku^[5], 含四个跨膜结构, 在维持和调节紧密连接屏障功能中具有重要作用。冰冻蚀刻电镜显示, Occludin位于紧密连接线上。Furuse *et al*^[1]研究发现, 用Occludin转染L-纤维母细胞(缺乏TJ)后, 相邻细胞之间可以形成TJ样纤维。Claudins是Occludin之后被发现又一类参与紧密连接的跨膜蛋白, 也含四个跨膜结构。冰冻蚀刻电镜技术显示, Claudins是构成紧密连接线的主要成分^[6]。Claudins在不同时期和不同的组织其表达也不同。ZOs是一种外周膜蛋白, 其三种异构体(ZO1, ZO2和ZO3)均含有由鸟苷酸激酶样(GUK)结构域、PDZ、Src同源SH3结构、酸性结构域等组成的保守序列, 能够与胞质内的其他蛋白如Occludins蛋白的C末端连接, 而ZO1的C末端则可结合肌动蛋白和应激纤维, 从而将Occludin和肌动蛋白骨架系统连接在一起构成稳定的连接系统^[7-10]。连接黏附分子(JAM)为免疫球蛋白超家族成员, 因此在结构上与Occludins及Claudins明显不同, 位于上皮细胞紧密连接处, 体外化学趋化实验或体内炎症反应模型均证实JAM能够限制白细胞穿过TJ处, 表明JAM在炎症反应时白细胞的游出中发挥重要作用。肌动蛋白位于上皮细胞顶侧连接复合物下形成显著的环状结构^[11], 称为周围连接肌动蛋白, 其中含有相当多的肌球蛋白, 通过肌动蛋白结合蛋白与细胞膜相连, 参与紧密连接的调节。

1.2 紧密连接的作用

1.2.1 选择性屏障 肠上皮细胞 TJ 作为动态的通透性屏障, 具有双重功能: 阻止潜在的有害物质或病原体进入机体, 同时允许营养物质、离子和水进入体内. 临床研究发现, 高糖饮食时葡萄糖吸收率并不与葡萄糖转运体的增加成正比. 有学者认为, 这是由于营养素能够诱导细胞旁路通透性的增加所致. Madara *et al*^[12] 发现, 在肠上皮细胞顶部加入超生理剂量的葡萄糖或色氨酸, 能够增加上述物质的跨细胞旁路转运并降低跨膜电阻抗 (TER). 通常情况下, 葡萄糖和氨基酸如色氨酸等是通过肠黏膜上皮细胞的 Na⁺ 偶联转运体而被吸收入细胞的. 此时, 大量 Na⁺ 和水进入胞质, 胞质中过多的 Na⁺ 通过更多 Na⁺-K⁺ 交换或 Na⁺-Ca²⁺ 交换而恢复正常. 同时, 胞质中 Ca²⁺ 浓度升高, 激活肌球蛋白轻链并使之磷酸化, 从而使肌动蛋白环和 TJ 相关的细胞骨架收缩, 细胞旁路通透性增加, 其结果必然是经细胞旁路吸收的葡萄糖和氨基酸增多. 还有研究发现, 在病理状态下, 紧密连接蛋白可产生收缩现象, 并向胞质中移动, 细胞孔隙 (窗孔) 明显扩大, 导致大分子物质及毒素、细菌移位, 此时肠黏膜就丧失其选择性屏障作用.

1.2.2 维持栅栏功能 已知 TJ 由围绕上皮细胞顶端的跨膜蛋白 (Occludin、Claudins 等) 构成, 从而限制了以 TJ 为界的上皮细胞顶侧和基侧膜两部分细胞膜上的脂质自由流动 (即栅栏功能). 这两部分的主要区别在于脂质和蛋白质的构成不同^[13], 基侧膜的结构和功能与一般的非上皮细胞相似, 而顶侧膜富含鞘糖脂和胆固醇^[14], 而磷脂相对缺乏, 鞘糖脂可通过分子之间的 H 键相互连接, 维护肠黏膜的硬度和不可通透性, 从而保护机体免受细菌、毒素等有害物质的入侵. 研究发现 Occludin 的显性或隐性变异表达均能够破坏上皮细胞的极性及其膜脂流动性, 表明 Occludin 参与该功能的形成和调控. 也有学者认为此结构对维持蛋白极性具有重要作用, 但当该结构被破坏后, 细胞膜的稳定性即丧失. Ebnnet *et al* 认为细胞极性的形成可能与连接黏附分子 (JAM) 及极性蛋白 PAR-3 有关^[15].

1.3 肠上皮细胞 TJ 的调控 肠上皮 TJ 一旦发生变异、减少或缺失, IEC 间隙通透性就会增加, 细菌、内毒素及大分子物质可通过 TJ 进入体循环. 例如某些肠道炎症性疾病如炎症性肠病 (IBS), 其特征就是 IEC 旁路通透性增高^[16], 允许肠腔内病原菌及其毒素通过并进入上皮下层, 导致炎症性肠病的发生. 此外, 非甾体类消炎药性肠病也被认为是由于细胞旁路对细菌毒素的通透性增高, 中性粒细胞渗出进而产生黏膜下炎症^[17]. 另外, Ménétrier 是一种少见的特发性疾

病, 表现为累及胃体部的肥厚胃皱襞. Ménétrier 患者的肠黏膜紧密连接的宽度由 7.5 nm 上升到 10.5 nm, 其发病原因可能是由于感染或变态反应, 紧密连接蛋白丢失或水肿导致紧密连接的持续性开放. 目前, 有关这些 TJ 的调控机制尚不清楚, 但下列这些途径基本形成共识.

1.3.1 磷脂酶 C 依赖性信号通路 肠黏膜受到来自外源性刺激如细胞旁路通透性增强剂 (PPEs) 或内源性刺激, 通过 G 蛋白的介导, 激活磷脂酶 C (PLC), 后者可将磷脂酰肌醇二磷酸分解成二脂酰甘油 (DG) 和三磷酸肌醇 (IP₃), 进而激活蛋白激酶 C (PKC) 同工酶、钙调素依赖性激酶和肌球蛋白轻链激酶 (MLCK) 并改变其活性, 诱导周围连接肌动蛋白-肌球蛋白环的收缩. 该环与细胞膜相连, 收缩移位后可松弛紧密连接结构从而改变其功能^[18]. 乙醇和中链脂肪酸也可通过上述机制分解周围连接肌动蛋白-肌球蛋白环从而使其移位.

1.3.2 Ca²⁺-E 钙黏素信号途径 E 钙黏素位于细胞间紧密连接下方, 其作用依赖于 Ca²⁺, 胞外部分形成 5 个结构域, 均含 Ca²⁺ 结合部位. E 钙黏素通过 α -、 β -、 γ -链蛋白 (catenin) 以及黏着斑蛋白 (vinculin)、锚蛋白、 α 辅肌蛋白与肌动蛋白结合在一起, 在维持肠上皮紧密连接屏障功能中发挥重要的作用. 研究表明, Ca²⁺ 螯合剂 (如 EDTA) 能增加肠上皮细胞紧密连接的通透性, 其机制可能是 EDTA 消耗细胞外 Ca²⁺, 导致 E 钙黏素所需 Ca²⁺ 减少^[19], 紧密连接蛋白 (Occludin 和 ZO1) 分解, 细胞旁路通透性增高所致. 此外, 细胞外 Ca²⁺ 减少也可激活细胞内肌球蛋白激酶活性, 周围连接肌动蛋白和肌球蛋白纤维的向心性收缩, 细胞间紧密连接破坏和肠黏膜通透性增加.

1.3.3 酪氨酸激酶-磷酸酶信号通路 G 蛋白 (G α_{12}) 属异三聚体 G 蛋白家族, 通过 SH₃ 结构域结合到 ZO1, G α_{12} 活化能增强考克斯班尼犬 (MDCK) 细胞旁路通透性. Meyer *et al*^[20] 研究发现, 在表达 G α_{12} 活性的 MDCK 细胞, Src 自磷酸化活性增高; 同时 β 链蛋白酪氨酸磷酸化也升高, 共聚焦显微镜下显示紧密连接蛋白被破坏、ZO1 和 Na⁺-K⁺-ATP 酶的正常分布发生改变、细胞极性消失, 而肌动蛋白应激纤维增高. 酪氨酸激酶抑制剂金雀异黄酮和 Src 特异性抑制剂 PP-2 能逆转上述改变, 并可阻止细胞旁路通透性的升高. 因此, G α_{12} 可部分通过 Sac 酪氨酸激酶通路调控上皮细胞的紧密连接.

1.3.4 Rho GTP 酶途径 Rho GTPases 是一类小分子 G 蛋白酶, 分子质量为 20-30 ku, 属于 Ras 超家族中的一类, 其作用受蛋白激酶的调节. Rho GTPases 是周围连接细胞骨架肌动蛋白和肌球蛋白稳定性的重要调节蛋白, 并作为信号分子调节与细胞骨架有关的各

种信号转导途径. 研究发现, Rho 激活后通过肌球蛋白的磷酸化作用使 ZO1 和 Occludin 在紧密连接处沉积, 如抑制其活性后, 则 ZO1 和 Occludin 在紧密连接处定位降低; 从而维持紧密连接的功能. 如果抑制 Rho 活性的同时敲除 ATP, 则在转染细胞内可出现更广泛的紧密连接成分的丢失^[21]. 对于 Rho 信号通路如何调节紧密连接蛋白成分的磷酸化目前尚不清楚.

1.4 国内外研究现状 近年来, 随着电镜技术和分子生物学技术的发展, 对 TJ 的结构和功能研究不断深入 (如 TJ 结构蛋白及其相关基因的筛选验证、细胞、分子水平的调控机制的探讨等), 因此, 对 TJ 及调节蛋白的生物学功能已有一定的认识. Hopkins *et al*^[22] 将小肠上皮细胞 (T84) 与大肠杆菌细菌毒素坏死因子-1 (CNF-1) 共同孵育 6-8 h, 发现随着 Occludin 的去磷酸化, 该蛋白也从 TJ 移入胞质内, 同时肠上皮细胞 TER 也短暂降低, 肠黏膜通透性增高. 用丝 / 苏氨酸磷酸酶抑制剂也能阻止大肠埃希菌 (EPEC) 诱导的 Occludin 去磷酸化及 TER 的短暂降低, 表明二者均参与 TJ 的调节. Tavelin *et al*^[23] 研究了含 4-40 个氨基酸的蛋白肽对 Caco-2 细胞 TJ 的作用, 这些蛋白肽来源于 Occludin 第一个胞外环 N 末端的肽能增加 TJ 的通透性. 然而, 这种肽只有在细胞基侧才有作用, 其部分原因是由于顶端肽酶的降解作用以及该肽发生了聚合. Jerrold *et al* 以 Caco-2 IEC 为模型, 并以 Na⁺ 葡萄糖转运体 (SGLT1) 转染该细胞, 发现 TER 明显降低, 同时小分子物质如甘露醇吸收增加而大分子物质如菊粉并不增加, 表明 TJ 通透性升高具有选择性. SGLT1 转染后 Caco-2 的 TJ 通透性升高可被 MLCK 抑制剂所抑制, 提示 MLC 磷酸化在 TJ 中具有重要作用. 进一步研究发现, MLC 磷酸化调节 IEC 通透性的机制可能与 Ca²⁺ 激活 MLCK 有关, 导致周围连接肌动蛋白肌球蛋白纤维向心性收缩, ZO1 与 Occludin 分离, 相邻细胞间隙增大^[24]. 有学者将大肠杆菌毒素 A 与 IEC 共同孵育, 发现其毒素 A 能促进 ZO1 的再分布, 从而导致 TER 降低及 TJ 超微结构的形态学改变, 细胞旁路的通透性升高. 其机制可能与由蛋白激酶 α (PKC α) 和蛋白激酶 β (PKC β) 介导的 IEC 顶侧和基底侧 F-肌动蛋白的重构有关. 而抑制 PKC α 和 PKC β 则能阻止毒素介导的 RhoA 的糖基化作用、ZO1 转位及细胞变圆. 另有学者研究了肠道神经系统 ENS 对 TJ 的作用, 发现黏膜下神经元被激活后, 反映 IEC 旁路通透性的异硫氰酸葡聚糖和菊粉的流量降低, ZO1 表达明显升高, 这些作用可被 TTX 和 VIP 受体拮抗剂所阻滞, 再用 VIP 时又可恢复. 我们采用盲肠造瘘建立腹腔感染大鼠模型, 利用透射电镜对脓毒血症大鼠肠上皮细胞 TJ 研究表明, 感染大鼠肠上皮细胞 Occludin 表达明显减少,

细胞紧密连接不清, 紧密连接变短变宽, 细菌移位率明显升高. 但这些研究均未能深刻阐明其分子机制及基因对 TJ 及蛋白功能的调控, 其调控网络也未涉及.

2 当前研究存在的问题

2.1 调控机制不清 迄今为止, 已知至少有 16 种蛋白参与 TJ 的调控, 随着研究的深入, 又有新的 TJ 调控蛋白被发现. 这些蛋白的生物学功能以及相互之间的作用如何尚不清楚. 此外, 基因的表达方式错综复杂, 从 mRNA 表达水平并不能预测蛋白表达水平, 蛋白质的动态修饰和加工并非来自基因序列. 因此, 除前述途径外, 是否还存在其他调控途径 (基因调控途径等), 其调控机制和网络如何, 也未完全阐明.

2.2 研究深度不够 目前的研究大多采用冰冻蚀刻电镜、免疫组化及分子生物学等技术, 对 TJ 的结构、功能及调控机制的研究尚不够深入. Mankertz *et al*^[25] 采用基因组 DNA 分子克隆、转染和荧光素酶分析法、电泳迁移转变分析及位点定向突变等技术对 Wntx 信号与 Claudin-2 的交叉对话进行深入研究, 发现 Wntx 信号可与 LEF/TCF 组成调控网络直接或间接调节 Claudin-2 基因的表达. 随着基因组计划的实现, 相信在某种程度上为认识 TJ 调控的分子机制提供基础. 此外, 近年来, 为学者们所重视的蛋白组学和代谢组学技术为解决上述问题提供了可能, 如采用双相电泳 (2-DE)、新型质谱 (MS) 技术、数据库设置与检索等拟可完整解决 TJ 调控机制问题.

2.3 临床研究受限 肠黏膜 TJ 的结构和功能在体外实验和动物模型方面已取得巨大进步, 并为临床应用提供了更为有力的实验依据. 体外实验常用的模型是 Caco-2 细胞模型, Caco-2 细胞来源于人结肠腺癌细胞, 与小肠吸收细胞有许多相似之处, 如微绒毛、细胞间连接、酶及营养物转运体等, 虽然该模型容易采用常规的方法就可对 TJ 的结构和功能进行量化分析, 如 TER 和示踪剂的跨膜转移等. 但由于人体肠道内的环境远较体外复杂, 不仅受到肠腔内多种微生物的影响, 而且收到来自神经、体液、内分泌功能的影响. 另一方面, 人体 IEC 的紧密连接其调控机制也较体外模型复杂的多. 此外, 用于检测肠黏膜通透性得示踪剂如壳聚糖等其生物活性与其毒性很难分开, 以及医学伦理等问题均限制了临床研究的展开.

2.4 防治针对性不强 随着肠上皮细胞 TJ 生物学功能研究的深入, 对 TJ 的防治研究也渐受到许多学者的重视, 但大多缺乏针对性. 谷氨酰胺在维持肠上皮细胞屏障功能中具有重要作用已为大多数学者所接受, 但其机制仍不十分清楚. 如肠道或静脉内给予谷氨酰胺, 可维持肠黏膜的完整性及降低异常增高的通透

性, 肠黏膜细菌移位率明显下降. 而肠道内给予谷氨酰胺合成酶抑制剂甲硫氨酸亚砷 (MS) 则可加重肠黏膜的损害. 益生菌(乳酸杆菌、双歧杆菌等)促进肠上皮的增生作用已得到大多数学者的共识, 很多研究证实了这方面的作用^[26], 一些学者^[27-31]将人小肠上皮细胞株 (HT29/C1. 19 和 Cao-2) 与经致病性大肠杆菌 (EIEC029:NM) 处理后与原生菌共同孵育, 发现被EIEC感染的小肠上皮细胞 TER 明显下降, 细胞间黏附明显抑制, 细胞骨架丝状裂解, 紧密连接磷酸化; 原生菌组则逆转了这些改变, 维护了细胞骨架和 ZO-1 蛋白及 Occludin 表达, 对表皮生长因子 (EGF) 刺激作用增强. 我们对脓毒症大鼠持续 5 d 肠内灌注一定剂量的乳酸杆菌, 研究表明, 能明显减少外周血内毒素含量, 维护肠道黏膜屏障, 增加回肠和结肠 sIgA 的分泌及上皮细胞紧密连接蛋白 Occludin 表达, 紧密连接超微结构完整, 粪便基因指纹图谱分析显示肠道菌群紊乱程度明显减轻, 但有关深层次的详细机制仍不清楚.

3 展望

随着研究的深入, 一些 TJ 相关的蛋白相继被发现, 他们的功能也逐渐被认识. 而更重要的是, 我们不仅要研究 TJ 相关的蛋白分子之间的相互作用, 还要研究这些分子与其功能之间的关系. 如最近研究发现, Occludin 参与调控上皮细胞转化的信号转导, 以及 TJ 相关的转录因子控制原癌基因的表达等, 均表明对肠上皮 TJ 的完整理解必须包含对细胞生长和分化的决定因素的分析. 可以相信, 不久的将来, 随着激光共聚焦显微镜、磁共振波谱技术的发现和应用来检测 TJ 蛋白的分子运动及构象; 如采用基因芯片的寡核苷酸微阵列杂交, 通过扫描荧光信号强度分析各基因组 mRNA 表达量的情况以及高通量、高灵敏度、高分辨率和重复性好的蛋白组学等研究, 希望能较全面地评价 TJ 蛋白在肠上皮细胞受损时的生物学功能变化及各种因素对 TJ 蛋白调控作用的分子机制.

4 参考文献

- 1 Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occluding. *J Cell Biol* 1998;141:1539-1550
- 2 Matsuda M, Kubo A, Furuse M, Tsukita S. A peculiar internalization of claudins, tight junction-specific adhesion molecules, during the intercellular movement of epithelial cells. *J Cell Sci* 2004;117(pt7):1247-1257
- 3 Yeaman C, Grindstaff KK, Nelson WJ. New perspective on mechanisms involved in generating epithelial cell polarity. *Physiol Rev* 1999;79:73-98
- 4 Citi S, Denisenko N. Phosphorylation of the tight junction protein cingulin and the effects of protein kinase inhibitors and activators in MDCK epithelial cells. *J Cell Sci* 1995;108(pt8):2917-2926

- 5 Tsukita S, Furuse M. Occludin and claudins in tight-junction strands: leading or supporting players? *Trends Cell Biol* 1999; 9:268-273
- 6 Morita K, Huruse M, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:511-516
- 7 Citi S, Sabanay H, Jakes R, Geiger B, Kendrick-Jones J. Cingulin, a new peripheral component of tight junctions. *Nature* 1988; 333:272-276
- 8 Keon BH, Schafer S, Kuhn C, Grund C, Franke WW. Symplekin, a novel type of tight junction plaque protein. *J Cell Biol* 1996; 134:1003-1018
- 9 Zhong Y, Saitoh T, Minase T, Sawada N, Enomoto K, Mori M. Monoclonal antibody 7H6 reacts with a novel tight junction-associated protein distinct from ZO-1, cingulin and ZO-2. *J Cell Biol* 1993;120:477-483
- 10 Weber E, Berta G, Tousson A, St John P, Green MW, Gopalakrishnan U, Jilling T, Sorscher EJ, Elton TS, Abrahamson DR. Expression and polarized targeting of a rab3 isoform in epithelial cells. *J Cell Biol* 1994;125:583-594
- 11 Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, Williams L, Romano M, Fruscella P, Panzeri C, Stoppacciaro A, Ruco L, Villa A, Simmons D, Dejana E. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol* 1998;142:117-127
- 12 Madara JL. Intestinal absorptive cell tight junctions are linked to cytoskeleton. *Am J Physiol* 1987;253(1pt1):C171-C175
- 13 van Meer G, Simons K. The function of tight junctions in maintaining differences in lipid composition between the apical and the basolateral cell surface domains of MDCK cells. *EMBO J* 1986;5:1455-1464
- 14 Hauser H, Howell K, Dawson RM, Bowyer DE. Rabbit small intestinal brush border membrane preparation and lipid composition. *Biochim Biophys Acta* 1980;602:567-577
- 15 Ebnet K, Aurrand-Lions M, Kuhn A, Kiefer F, Butz S, Zander K, Meyer zu Brickwedde MK, Suzuki A, Imhof BA, Vestweber D. The junctional adhesion molecule (JAM) family members JAM-2 and JAM-3 associate with the cell polarity protein PAR-3: a possible role for JAMs in endothelial cell polarity. *J Cell Sci* 2003;116(pt19):3879-3891
- 16 Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, Petersen GM, Delahunty T, Rotter J. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. *Ann Intern Med* 1986;105:883-885
- 17 Bjarnason I. Intestinal permeability. *Gut* 1994;35(1Suppl): S18-S22
- 18 Yamaguchi Y, Dalle-Molle E, Hardison WG. Vasopressin and A23187 stimulate phosphorylation of myosin light chain-1 in isolated rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1991;261(2pt1):G312-G319
- 19 Behrens J, Vakaet L, Friis R, Winterhager E, Van Roy F, Mareel MM, Birchmeier W. Loss of epithelial differentiation and gain of invasiveness correlates with tyrosine phosphorylation of the E-cadherin/beta-catenin complex in cells transformed with a temperature-sensitive v-SRC gene. *J Cell Biol* 1993;120:757-766
- 20 Meyer TN, Hunt J, Schwesinger C, Denker BM. α_{12} regulates epithelial cell junctions through Src tyrosine kinases. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;285:C1281-C1293
- 21 Gopalakrishnan S, Raman N, Atkinson SJ, Marrs JA. Rho GTPase signaling regulates tight junction assembly and protects tight junctions during ATP depletion. *Am J Physiol* 1998; 275(3pt1):C798-C809
- 22 Hopkins AM, Walsh SV, Verkade P, Boquet P, Nusrat A. Constitutive activation of Rho proteins by CNF-1 influences tight junction structure and epithelial barrier function. *J Cell Sci* 2003;116(pt4):725-742
- 23 Tavelin S, Hashimoto K, Malkinson J, Lazorova L, Toth I, Artursson P. A new principle for tight junction modulation based on occludin peptides. *Mol Pharmacol* 2003;64:1530-1540

- 24 Rao JN, Li L, Golovina VA, Platoshyn O, Strauch ED, Yuan J X, Wang JY. Ca^{2+} -RhoA signaling pathway required for polyamine-dependent intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C993-C1007
- 25 Mankertz J, Hillenbrand B, Tavalali S, Huber O, Fromm M, Schulzke J. Functional crosstalk between Wnt signaling and Cdx-related transcriptional activation in the regulation of the claudin-2 promoter activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:1001-1007
- 26 Abbott A. Microbiology: gut reaction. *Nature* 2004;427:284-286
- 27 Hirano J, Yoshida T, Sugiyama T, Koide N, Mori I, Yokochi T. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* on enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection of human intestinal cells in vitro. *Microbiol Immunol* 2003;47:405-409
- 28 Berkes J, Viswanathan VK, Savkovic SD, Hecht G. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut* 2003; 52:439-451
- 29 Resta-Lenert S, Barrett K E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli*(EIEC). *Gut* 2003;52:988-997
- 30 Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277:50959-50965
- 31 Michail S, Abernathy F. *Lactobacillus plantarum* reduces the in vitro secretory response of intestinal epithelial cells to enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:350-355

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎征订《英语科技论文撰写与投稿》

本书是英语科技论文写作与投稿的指南读物, 可作为理工科研究生的教学用书或自学教材, 也可供科研人员和科技编辑的案头查阅和浏览.

书中全方位地分析和展示了科技写作的技巧与诀窍, 介绍了当前国际主流科技期刊对稿件的基本要求. 从论文选题、投稿期刊的选择及作者署名与分工等方面阐述了科技论文写作前的准备工作, 通过大量实例分析介绍了英文题名和摘要撰写中应遵循的基本原则 - 准确(Accuracy)、简洁(Brevity)和清楚(Clarity), 分别从写作技巧、时态和语态的使用等方面介绍了科技论文正文各部分(引言、材料与方法、研究结果、讨论、结论)的撰写, 举例说明了致谢的写作要点及图表制作的注意事项, 总结了各主要参考文献体例的特点、格式及相关著录规范.

本书还较为全面地介绍了国际单位制(SI)及其使用中应注意的问题, 结合实例举证, 从选词、重要语法和文体等方面系统阐述了科技英语写作的文法与表达, 较为详尽地总结了英文标点符号的使用, 从稿件录排、投稿信写作、校样改正等方面阐述了如何投稿及与编辑联系, 综述了作者、编辑和审稿人在同行评议过程中的交流与互动.

本书论述缜密、案例丰富. 为方便读者进一步追溯和研读相关资料, 书中按章节形式标引了参考文献约 220 篇(次).

编著: 任胜利, 理学博士, 《自然科学进展》责任编辑, 1998 年以来先后在 Science, Nature, Scientometrics, Learned Publishing, 《科学通报》、《编辑学报》、《中国科技期刊研究》等期刊上发表文献计量学、科技编辑与写作方面的论文 30 篇. 出版: 科学出版社. 定价: 28 元 + 2 元(邮费). 邮购地址: 100085, 国家自然科学基金委员会科学基金杂志社办公室, 北京市海淀区双清路 83 号. 联系人: 刘俐, 程宇. 联系电话: 010-62327204; 传真: 010-62326921. 开户银行: 中国工商银行北京北太平庄支行 开户名: 国家自然科学基金委员会科学基金杂志社, 帐号: 0200010009200062483. (国家自然科学基金委员会科学基金杂志社 2004-05-20)