

综述

特立独行的第二脑——肠神经系统

李军华¹, 段睿¹, 李良⁵, WOOD Jackie D³, 望西玉^{1,3,4}, 舒友生^{2,*}, 王过渡^{1,3,4,*}

¹湖北省荆门市第一人民医院消化疾病科, 荆门 448000; ²复旦大学脑科学转化研究院, 上海 200032; ³俄亥俄州立大学生理和细胞生物系, 哥伦布 43210, 美国; ⁴脑-肠神经系统与疾病研究所, 西切斯特 45069, 美国; ⁵北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875

摘要: 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)由分布在肠壁的黏膜下及肌间两个神经丛组成, 能独立地控制和调节胃肠的消化和吸收功能, 被称为机体的第二脑(the second brain)或肠脑(gut brain)。ENS相对于中枢神经系统(central nervous system, CNS), 在神经元的性能和环路上有着明显的独特性。ENS和CNS通过交感和副交感神经以及外周初级感觉神经组成反馈环路(脑-肠轴), 影响个体的情绪、食欲和行为等其他功能。肠神经功能异常引起的胃肠功能紊乱不仅导致消化功能异常, 还引起内脏痛及情绪和行为异常, 如肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS), 严重影响病人的生活质量。然而, 从世界范围来看, 对ENS研究的深入程度和投入规模远低于对CNS的研究, 在中国尤其如此。回顾ENS的研究历史, 一个突出的问题是忽视了ENS的神经元及其神经网络和功能活动的特异性。本文将简介ENS结构和功能, 举例重点阐述ENS独有的特性和重要意义, 以期使更多的基础和临床研究领域的同仁们加深对ENS独特性的认识, 促进ENS和相关疾病研究的进展。

关键词: 肠神经系统; 神经元; 独特性; 胃肠功能; 神经性功能紊乱

中图分类号: R333

Unique characteristics of “the second brain” – The enteric nervous system

LI Jun-Hua¹, DUAN Rui¹, LI Liang⁵, WOOD Jackie D³, WANG Xi-Yu^{1,3,4}, SHU Yousheng^{2,*}, WANG Guo-Du^{1,3,4,*}

¹Department of Gastroenterology, Jingmen First Hospital, Jingmen 448000, China; ²Institute for Translational Brain Research, Fudan University, Shanghai 200032, China; ³Department of Physiology and Cell Biology, The Ohio State University, Columbus 43210, USA; ⁴Institute of Brain-ENS and Disease Research, West Chester 45069, USA; ⁵State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Abstract: Enteric nervous system (ENS) is composed of intestinal submucosal and myenteric plexuses. ENS may independently regulate intestinal digestive and absorptive function, and it is also known as “the second brain” or gut brain. ENS has significant specificity relative to central nervous system (CNS) in properties and functional activities of neurons and neural circuits. ENS is connected with CNS through the feedback pathway (brain-gut-axis) of sympathetic and parasympathetic nerves and peripheral primary sensory afferent nerves to form the bidirectional brain-gut-axis, which may affect emotion, appetite and behavioral states of individuals. Gastrointestinal functional disorder (GIFD) induced by ENS dysfunction may not only cause abnormal gastrointestinal function but also has been implicated in cognitive and mood disorders, such as irritable bowel syndrome (IBS). GIFD would influence deeply the quality of life in patients. Nevertheless, in the worldwide, ENS has so far received much less attention as compared with CNS. The depth of research and scale of investment in ENS studies have been much lower than those in CNS studies. The situation in China is even more evident. From ENS research history, an outstanding problem is to ignore largely the unique properties of ENS and apply mechanically the hypotheses formed in CNS studies to ENS researches. In this review, the structure and function of ENS are briefly introduced, and the importance of extraordinary characteristics of ENS is illustrated by the problems encountered in our studies.

Key words: enteric nervous system (ENS); neuron; gastrointestinal function; nervous dysfunction

Received 2019-09-26 Accepted 2020-01-02

*Corresponding authors. WANG Guo-Du: Tel: +1-614-2709955; E-mail: gd53wang@hotmail.com; SHU Yousheng: E-mail: yousheng@fudan.edu.cn

哺乳类动物的肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 由消化道壁内的两个神经丛组成。一个是黏膜下神经丛, 也有人将黏膜下神经丛分为外层 - 沙氏神经丛 (Schabadach's plexus) 和内层 - 麦氏神经丛 (Meissner's plexus), 它们分布在黏膜下的结缔组织层, 调节和控制消化道的分泌功能。另一个是肌间神经丛 (myenteric plexus), 也称为欧氏神经丛 (Auerbach's plexus), 它在肠壁的环形肌和纵行肌之间形成管状的神经网络, 调节和控制消化道的运动。ENS 通过副交感神经和交感神经以及背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 的初级感觉神经元 (脊髓传入神经) 与中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 形成双向联系, 相互交流、相互作用, 从而共同调节消化道活动和机体行为及其他功能^[1, 2]。人类的 ENS 网络大约由 5 亿个神经元组成, 即使失去 CNS 和交感、副交感神经的支配 (例如高位截瘫), ENS 仍然能独立维护胃肠消化功能, 因此 ENS 也被称之为第二脑 (the second brain) 或肠脑 (gut brain)^[3, 4]。对 ENS 的结构和细胞形态学的发现和认识已有 160 余年的历史, 而对 ENS 的神经元和神经环路的功能研究, 由于研究方法和技术的限制, 仅有 40 余年的时间^[5]。自 1970 年代初期起, 微电极细胞内记录方法被用于检测 ENS 神经元的电活动, 才开启对 ENS 功能活动的直接研究和认识。这些研究利用的动物模型主要是豚鼠, 因为豚鼠的肠道结构和层次相对分明, 无论是黏膜下神经丛还是肌间神经丛的标本都较常用的实验室动物 (大鼠和小鼠) 更易完整地分离, 而方便用于电生理实验^[6-12]。然而, 就研究经费和人员的投入而言, 全球对 ENS 的研究投入远远小于 CNS, 在中国更是如此。因此, ENS 研究的实验方法、技术以及发现和假说都往往滞后于 CNS 研究。人们也常将 CNS 研究成熟的概念和学说套用到 ENS 研究中, 而忽视了 ENS 不同于 CNS 的独立特性^[13]。本文将简介 ENS 结构和功能, 重点阐述 ENS 独有的特性和重要意义, 希望有助于推动人们对 ENS 及相关疾病的重视和研究。

1 ENS结构的特异性

ENS 是以不规则大小的神经节和神经元发出的纤维形成节间束而构建的神经丛。肠神经节大小不一, 多数含有 3~50 个神经元, 肌间神经丛中的节可含多达 100 余个神经元。肌间神经丛自口端食

道一直分布到肛门内括约肌, 黏膜下神经丛则起始于十二指肠近端, 终止到直肠末端。

1.1 胚胎起源

ENS 神经元和胶质细胞的胚胎起源来自于神经嵴 (neural crest) 的三个不同部分: 迷走神经嵴 (vagal neural crest) 是发育成为贯穿胃肠道 ENS 的最主要来源; 骶神经嵴 (sacral neural crest) 主要发育分布到远端结肠和直肠; 干神经嵴 (truncal neural crest) 发育形成食道到贲门的肠神经元和胶质细胞^[4, 5, 14-16]。

1.2 细胞化学特征和形态学分类

Dogiel 是一位著名的俄国解剖学家和 ENS 形态学研究的先驱, 他率先在 1899 年将 ENS 神经元进行了形态学的分类, 这种分类方法一直延续至今^[17]。最近, 德国解剖学家 Brehmer 将 150 年来 ENS 神经元的形态学研究成果总结在他的《Structure of Enteric Neurons》专著中^[5]。

1.2.1 I型神经元(Dogiel type I neurons)

I 型神经元是一种以多树突和单一轴突为特征的神经元, 其轴突穿行在神经丛的长度可达 5 cm。这类神经元表达胆碱乙酰转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT)、脑啡肽 (enkephalin, ENK) 和 P 物质 (substance P, SP) 等。此类神经元大多是兴奋性运动神经元, 也有部分是中间神经元, 包括兴奋性和抑制性中间神经元。

1.2.2 II型神经元(Dogiel type II neurons)

II 型神经元是以无树突或少量树突而胞体光滑并有多根轴突为特征, 其突起能分布到黏膜绒毛及肠壁各层。对 ENS 的形态学研究显示, II 型神经元是降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 免疫反应阳性的神经元, 因此 CGRP 被认为是鉴定 II 型神经元的化学标识物。除 CGRP 外, II 型神经元也表达 ChAT、SP 和血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 等。根据其形态学特征, II 型神经元被认为是一类内在的初级传入神经元 (intrinsic primary afferent neurons, IPANs), 即 ENS 中的感觉神经元。

I 型和 II 型神经元是组成 ENS 的基本单位。也有学者根据部分 I 型神经元的特殊形态进一步将其细分, 按树突长短特征又分类为 III 型、IV 型、V 型。部分神经元的轴突存在明显的轴丘, 因此将这类神经元分类为第 VI 型神经元。还有一部分神经元的胞体较大, 局限在十二指肠和空肠近端, 则被分类为第 VII 型神经元^[3-5]。

ENS 神经元与 CNS 神经元在形态学上有明显差别，它们既不像大脑皮层的锥体细胞拥有密集树突棘，也不像躯体感觉神经元（即 DRG 的假单极神经元）有着明确的外周支和中枢支。无可置疑的是，无论是 ENS 神经元还是 CNS 神经元，它们的形态学特征都是最适合于它们担负的功能。虽然 ENS 被称为第二脑，在我们的研究中必须充分重视这两大系统神经元的独特性和差异性，以避免犯教条性的错误。

2 ENS的功能特征

ENS 的黏膜下神经丛和肌间神经丛的感觉神经元、中间神经元和运动神经元组成完整的反射环路，对消化道进行适时功能调节和控制。在众多内脏器官中，仅消化道有一套独立而完整的神经系统。如前所述，这套肠神经系统在没有来自 CNS 神经支配的情况下仍然能调控消化道动力和分泌，因此它的第二脑之称正是相对 CNS 而言^[18, 19]。

2.1 ENS神经元的电生理学特征和分类

从 1970 年代开始，一些学者基于 ENS 神经元的细胞内记录的结果，对其电生理特征进行了详细分析。他们应用这些神经元的电生理特征将 ENS 神经元分为两大类：S 型和 AH 型神经元（图 1）。其中具有代表性的学者 Wood 和 Furness 将近几十年来 ENS 神经元的研究成果，总结在他们各自的专著中^[3, 4]。

2.1.1 S型神经元

S 型神经元的电生理特征是：在节间神经束施加一个短促的电刺激（50 ms）引起突触后神经元产生一快速去极化的电位反应，即快的兴奋性突触后电位（fast excitatory postsynaptic potential, fEPSP）。当这种 fEPSP 叠加到阈值即可触发动作电位（action potential, AP）的产生，AP 后紧随有一个短时程的后超极化电位（after-hyperpolarizing potential, AHP）。这种 fEPSPs 是由 S 型神经元的 N 型胆碱能受体所介导，而有这种电生理特征的神经元都具有 I 型神

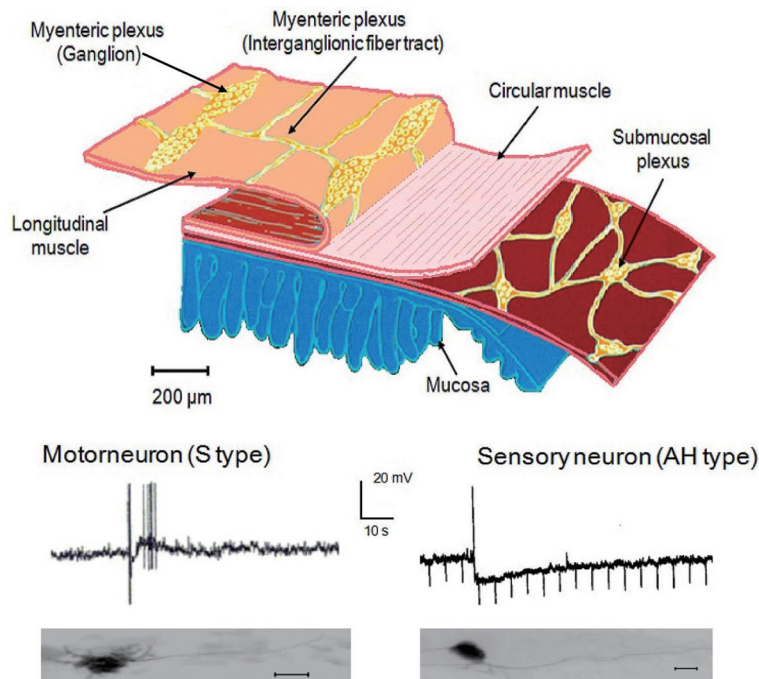


图 1. 肠神经系统在肠壁中的结构和神经元的电生理学 and 形态学特征

Fig. 1. The structure of enteric nervous system (ENS) in intestinal wall and enteric neuronal electrophysiological and morphological properties. ENS is composed of two neural plexuses, submucosal plexus and myenteric plexus, in the intestinal wall. Myenteric plexus locates between circular muscle and longitudinal muscle, and submucosal plexus distributes between mucosa and circular muscle. There are a lot of ganglia and enteric neuronal body, connected by interganglionic tract and nerve fibers in the plexuses. The neurons were classed to Dogiel type I cells with multiple dendrites and one axon, and Dogiel type II cells with smoother cell body and multiple processes (axons), according to morphological features. Likewise, they were identified as S type neurons and AH type neurons according to electrophysiological characteristics. The scale bar is 20 μm for the neurons labeled by neurobiotin.

神经元的形态学结构特征。由于这类神经元膜电位绝对值较小而阈电位相对较低,电学反应快速(speed),故命名为S型神经元,在功能上大多数属于运动神经元,也有部分为中间神经元。

2.1.2 AH型神经元

AH型神经元没有明显fEPSP,静息电位绝对值较大(通常大于 -70 mV),其阈电位较高,因而兴奋性较低。AH神经元的AP幅值较大,时程较长,并有类似DRG初级传入C型神经元的AP特征,呈现驼背状(hump)的复极化相^[20, 21]。AH神经元因其AP后有一突出的长时程的AHP,而被命名为AH型神经元。AH神经元都具有II型神经元的结构特征:胞体相对光滑,少有树突,但有多个轴突。在功能上,这类神经元主要起着IPANs的作用。

2.2 慢兴奋性突触后电位(slow excitatory postsynaptic potentials, sEPSPs)和长时程的兴奋

ENS神经元接受突触的输入能产生一种sEPSPs。它们不仅受突触活动的调节,也受到来自消化道壁的其他细胞所分泌的生物活性物质以内分泌和旁分泌方式的影响。相对于突触作用,这种刺激缓慢而持久,可使ENS神经元的兴奋性增加,引起一种长时程的sEPSP样反应,并导致突触后神经元持续的兴奋(sustained slow postsynaptic excitation, SSPE),这种SSPE可以持续数分钟到数小时^[3, 4, 22-24]。

2.3 AH(II型)神经元的静寂特性(silent characteristic)

在过去的20余年,大量的电生理实验记录结果表明,在正常豚鼠的小肠和结肠的肌间神经丛中,有超过80%以上的AH神经元对电刺激(4 ms, 20 Hz, 5~10 mA)或应用外源性的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、CGRP和SP等都不发生膜电位反应。我们称这种对电和化学刺激不反应神经元为静寂神经元(silent neurons)^[4, 25, 26]。为了鉴定这种静寂神经元的形态特征,用含有neurobiotin的微电极在被记录的细胞滞留较长时间(30 min~2 h)并通过微电极注入去极化脉冲电流促进neurobiotin电泳进入神经元。在此过程中,部分静寂神经元可被激活,产生sEPSP和AP。在这种去静寂状态下,5-HT、CGRP等化学刺激也能引起神经元兴奋性反应。一旦这种静寂神经元被激活,就能同正常神经元一样保持对电和化学刺激产生良好应答反应(图1)。静寂神经元的形态学结果表明,它们都是AH型神经元而非S型神经元。进一步的电生理实验结果显示,肌间神经丛的静寂神经元在对照动物高达

80%,而在应激模型和肠道炎症动物中仅有20%~30%。在正常情况下,肠道以一种缓慢有序的蠕动和往返运动推进食糜,促进食糜与消化液充分混合,消化与吸收营养物质。ENS保持众多的感觉神经元在静寂状态是维持正常消化生理活动的重要方式和功能特征。一旦这些静寂AH神经元活化增加,ENS的突触和网络活动增强,将导致肠道分泌和运动模式改变。过多的静寂神经元活化将使ENS过度兴奋,甚至导致胃肠功能紊乱(以上有关ENS静寂神经元的研究结果待发表)。

3 ENS神经元的独特性与神经递质、受体功能和药物效应

肠道有与CNS同样的神经递质、激素和细胞因子,还有来自肠黏膜内分泌细胞释放的多种生物活性物质(如胃肠激素)。有些研究者认为ENS的神经元在结构上与CNS神经元类似,在功能上也是通过兴奋和抑制的作用调节神经活动。因此,他们很容易将CNS研究中的假说和结论推广和套用到ENS的研究中,导致对ENS功能独特性的严重忽视。这样的研究报道会使人们误解ENS神经递质和受体的功能,并使一些问题处于长期的争议和不确定之中,更严重的是影响临床药物的开发和正确的治疗等;同时,也造成ENS研究长期处在滞后于CNS研究状态,从以下诸例中可见一斑。

3.1 ENS中谷氨酸的作用

谷氨酸在CNS中是重要的兴奋性神经递质,它在初级感觉的传入、学习、记忆和其他中枢神经的突触传递中扮演极为重要的角色。免疫组织化学的证据显示有的ENS神经元是谷氨酸、谷氨酸转运蛋白和谷氨酸受体亚型的免疫反应阳性细胞。这些报道指出,外源性的谷氨酸通过促离子型谷氨酸受体(NMDA受体和AMPA受体)介导AH神经元的EPSP样反应^[27-31]。然而,我们的电生理实验结果显示,微摩尔浓度的L-谷氨酸、NMDA和AMPA都不能触发ENS黏膜下神经丛和肌间神经丛的神经元出现膜电位反应,应用微摩尔浓度的不同亚型谷氨酸能受体的拮抗剂(包括促代谢型的谷氨酸受体的拮抗剂),也没有发现对电刺激触发的突触反应有任何影响。当L-谷氨酸浓度超过50 mmol/L时,在部分神经元可见轻微的去极化或超极化的反应,这些反应都不能被预先应用的谷氨酸能受体的拮抗剂阻断。我们认为,如此高的浓度已经远远超过组

织中谷氨酸的生理水平, 这些异常的反应可能是药理学毒性作用^[32]。最近有研究报道, NMDA 受体的拮抗剂 AP5 (2-amino-5-phosphonopentanoic acid) 并不能抑制由节间神经束电刺激引起的 ENS 神经元内钙浓度的瞬时变化, 提示 NMDA 受体并不参与 ENS 的突触传递。在他们的实验中, 也是施加高浓度的外源性 NMDA (100 mmol/L) 和 L- 谷氨酸 (50 mmol/L)^[33]。

在过去的 20 年间, 关于兴奋性氨基酸 (excitatory amino acids, EAA) 在 CNS 中的研究报道呈几何数量增长, 而在 ENS 中的研究报道寥寥无几。因此, 忽视 ENS 神经元的独特性, 将 CNS 研究中已有的假说、理论和结论机械性地套用到 ENS 研究中, 是很难正确认识 ENS 的功能活动。这些证据也说明 CNS 中谷氨酸是重要的兴奋性递质, 但在 ENS 谷氨酸似乎并不起重要作用, 这正是 ENS 与 CNS 显著不同的特点之一。

3.2 5-HT及其受体

5-HT 在 ENS 中是一种兴奋性的神经递质。但在肠道中, 肠嗜铬 (enterochromaffin, EC) 细胞也释放 5-HT。EC 细胞释放的 5-HT 量占机体总量的 95% 以上^[34]。肠神经元释放的 5-HT 经突触传递以及 EC 细胞旁分泌的 5-HT 均可引起 ENS 神经元兴奋, 这种兴奋效应一度被认为是由一种特殊的 5-HT_{1p} 受体介导^[35]。然而, 迄今为止 5-HT_{1p} 受体还没有被克隆, 其药理机制尚待证实。许多药理学研究表明 5-HT₃ 和 5-HT₄ 受体介导 ENS 神经元的兴奋作用, 这些受体的激动剂和拮抗剂已在临床广泛应用于腹泻和便秘的治疗。我们的研究结果显示, 5-HT 在 AH 神经元先引起一个较小的短时程膜电位超极化, 随后出现较大的长时程去极化。一些商售供实验用的高选择性及高效的 5-HT₃ 和 5-HT₄ 拮抗剂被证实在 CNS 中具有受体选择性, 但我们在豚鼠小肠与结肠以及人的小肠中发现这些拮抗剂并不能有效地阻断或压抑 5-HT 引起的 ENS 神经元的兴奋反应和肠的收缩反应。这些证据提示 ENS 神经元可能在我们还不认识或尚待鉴定的 5-HT 受体亚型。我们的研究结果显示, 5-HT_{1A} 受体在炎症细胞如肥大细胞上表达, 5-HT 能通过这种受体减少肥大细胞的组织胺的释放^[36, 37]。以上研究结果提示, ENS 神经元上表达的 5-HT 受体亚型可能由于神经元本身的特异性而与 CNS 神经元存在差异, 在功能、受体的分子结构和药理机制上都有待深入

研究。

3.3 γ 氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和 GABA受体

GABA 是众所周知的 CNS 的抑制性神经递质^[38]。GABA_A 受体是一种配体门控的 Cl⁻ 通道, 在 CNS 神经元中, GABA_A 主要介导内向 Cl⁻ 电流, 引起细胞超极化的抑制性反应。GABA 在 ENS 神经元和胃肠活动中却扮演兴奋和抑制的双重作用。ENS 神经元上的 GABA_A 受体介导的是一种明显的去极化反应和细胞内钙浓度增加, 并能刺激神经元释放兴奋性递质。在肠道神经肌肉接头的接头前膜的 GABA_B 受体被活化后, 能抑制接头前膜释放神经递质。这些报道显示, ENS 神经元 GABA_A 受体介导的是兴奋性膜电位或膜电流反应, 这种反应可被 GABA_A 受体的拮抗剂 (如 picrotoxin 或 bicuculline) 拮抗^[39, 40]。然而, picrotoxin 和 bicuculline 对 GABA 介导的 ENS 神经元去极化的压抑作用仍然存在争议。虽然有报道显示肠平滑肌细胞表达的 EXP-1 蛋白是一种 GABA 门控的阳离子通道 (图 2), 但是 ENS 神经元是否表达类似的 EXP-1 蛋白还缺乏实验证据。此外, 也有证据显示 GABA 在 CNS 神经元上引起的去极化反应与 Na-K-2Cl 跨膜复合转运有关^[41, 42]。GABA 对 ENS 神经元的兴奋性效应究竟是由哪种特异的通道介导, 目前还是一个有待破解的谜。ENS 的 GABA 和 GABA 受体的特殊性, 也提示 ENS 神经元与 CNS 神经元在膜受体特性和功能作用上有着明显的差异^[43-45]。

3.4 多巴胺(dopamine, DA)和其他神经递质及受体

DA 是 CNS 的重要神经递质。在消化道, DA 可以通过影响 ENS 网络活动调节胃肠运动和分泌。免疫组织化学和分子生物学的研究结果显示, ENS 神经元也存在 5 种多巴胺受体 (dopamine subtype receptor, DAR) 亚型: DAR1、2、3、4、5, 但主要功能性表达的是 DAR1 和 DAR2 两种受体。有报道显示, 在敲除 DAR2 小鼠上, 胃肠转运的时间明显缩短, 因此推断胃肠道的 DAR2 介导肠道运动的抑制^[46, 47]。然而, DAR2 在 ENS 神经元和胃肠中的作用一直存在争议。目前临床应用的胃肠动力药吗丁啉 (多潘立酮, domperidone) 的药理学解释是: 作为一种不能透过血脑屏障的外周 DAR2 拮抗剂, 吗丁啉阻断了 DAR2 介导的抑制作用, 从而导致胃肠动力增强^[48, 49]。但临床研究对 DAR2 拮抗剂类胃肠动力药的疗效也存在许多争议。我们的研究结果

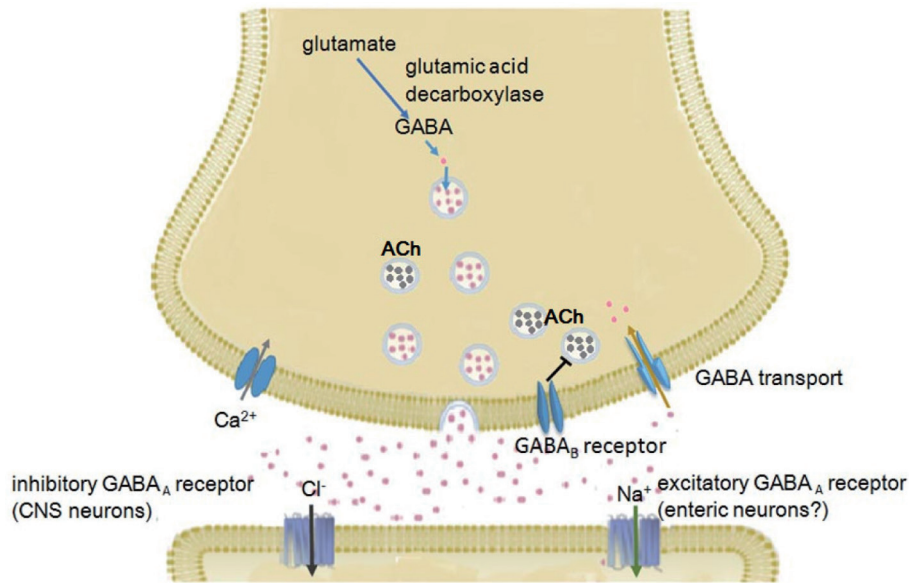


图 2. GABA在肠神经系统兴奋性突触传递的可能机制

Fig. 2. The possible mechanism of excitatory synaptic transmission for GABA in enteric nervous system (ENS). Enteric GABAergic neurons produce GABA by glutamic acid decarboxylase with glutamate and express GABA_A and GABA_B receptors. Presynaptic GABA_B receptor mediates a presynaptic inhibition of neural transmitter such as ACh. Nevertheless, activation of GABA_A receptor of the enteric neurons evokes membrane potential depolarization, a postsynaptic excitation, not to provoke hyperpolarization of Cl⁻ inward current, an inhibitory synaptic transmission in CNS neurons. EXP-1 protein was found to be able to resemble GABA-gated cation channel to mediate Na⁺ inward current in enteric cells. The GABA-gated cation channel may be an important mechanism of GABA_A-like neural excitation in ENS.

显示，ENS神经元的DAR1活化引起超极化反应，而DAR2活化激起去极化反应。在脑片电生理实验中，迷走背核(dorsal motor vagal nucleus, DMV)神经元的DAR1活化引起去极化，而DAR2激活导致超极化^[50]。CNS和ENS神经元的DAR1和DAR2表达的功能作用恰恰相反，这些结果揭示了ENS神经元DAR作用的特殊性。同时也提示，在解释DAR2基因敲除动物的肠道动力表型时，需要考虑迷走神经作用的改变，而不能将肠的转运时间缩短简单归结为是消除了胃肠DAR2的“抑制”作用。我们尚未发表的药理学研究的结果显示，吗丁啉对DAR2选择性激动剂喹吡罗(quinpirole)引起的ENS神经元去极化反应没有压抑和拮抗作用，但我们前期研究结果显示，吗丁啉能活化ENS神经元的突触前 α_2 受体，从而抑制突触前神经元的抑制性递质如去甲肾上腺素的释放^[51, 52]。吗丁啉是否对其他肾上腺素能受体有作用，是否不能通过血脑屏障，尚待进一步研究^[55]。DA引起肠的运动和黏膜的分泌也可能通过其他DAR亚型介导^[53, 54]。也许，吗丁啉的胃肠动力药理学机制得重新解释。

ENS的DA研究结果也说明，ENS的生理学和药理学基础研究对临床药物的应用和患者治疗有重要的指导意义，而当前这些基础研究远远落后于临床工作的需要。ENS的30余种神经递质和相关的受体中，像上述的例子还有不少，如速激肽(tachykinins)、嘌呤能活性物质、促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)等^[56-59]，它们的生理学和药理学机制及对胃肠功能和个体情绪与行为的调节都有待深入研究和阐明。

4 小结和展望

ENS是神经系统的重要组成部分，是神经科学不可忽视的研究领域。ENS与CNS的“相互对话”，不仅影响消化道的功能，也对个体的情绪和行为发挥着急性和慢性的影响。人的肠道长度有5~7 m，表面积高达300余平方米，而ENS网络和神经末梢分布在如此大面积的肠组织的各个角落^[60]，感受来自肠腔的机械、化学、食物、生物、酸碱、温度和药物等的刺激，并对这些刺激做出反射性反应，从而改变消化道的分泌、运动和吸收的功能。正是

由于 ENS 是为适应其调控庞杂频繁的消化功能而存在的神经系统, 它的构造和功能特性与 CNS 有明显的区别。本文简述例子的研究结果提示我们, 对 ENS 的功能研究必须高度重视 ENS 神经元自身的特性, 不能简单地套用 CNS 的假说和理论去解释 ENS 神经元的活动和机制。近年来, 有关肠道菌群的报道在生物医学领域形成滚滚热潮, 肠道菌群被认为影响了机体的许多重要功能和一些疾病的发生^[61], 如震颤性麻痹的 ENS 病源说^[62]、情绪和精神障碍的菌群理论等。ENS 在肠道菌群 - 肠 - 脑信号轴中的地位非常关键, 离开了对 ENS 特性和功能机制的认识, 我们很难去深入揭示肠道菌群在疾病发生中的作用。因此, ENS 研究的重要性和迫切性是无可置疑的, 该领域有诸多重要的科学问题亟待阐明, 例如 ENS 的胶质细胞、ENS 神经元与肠道免疫细胞如何相互作用? ENS 神经元与 DRG 神经元的感受末梢如何联系从而介导消化道感觉传入? 对 ENS 及相关信号网络的深入研究, 有可能揭示一些常见病和重大疾病的病因并开创新的治疗方法和药物, 对促进人类健康具有重要的战略意义。

参考文献

- Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience* 1980; 5: 1–20.
- Furness JB, Costa M. *The Enteric Nervous System*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1987.
- Wood JD. *Enteric Nervous System (The Brain in The Gut)*. San Rafael, CA, USA: Morgan & Claypool Publishers, 2010.
- Furness JB. *The Enteric Nervous System*. Oxford, UK: Blackwell publishing, 2006.
- Brehmer A. *Structure of Enteric Neurons*. Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 2006.
- Wood JD. Electrical activity from single neurons in Auerbach's plexus. *Am J Physiol* 1970; 219: 159–169.
- Wood JD. Electrical discharge of single enteric neurons of guinea-pig small intestine. *Am J Physiol* 1973; 225: 1107–1113.
- Wood JD, Mayer CJ. Intracellular study of electrical activity of Auerbach's plexus in guinea-pig small intestine. *Pügers Arch Eur J Physiol* 1978; 374: 265–275.
- North RA. The calcium-dependent slow after-hyperpolarization in myenteric plexus neurone with tetrodotoxin-resistant action potentials. *Br J Pharmacol* 1973; 49: 709–711.
- North RA, Nishi S. Properties of the ganglion cells of the myenteric plexus of the guinea-pig ileum determined by intracellular recording. In: Daniel EE (ed.). *Proc. 4th Int. Symp. on Gastrointestinal Motility*. Vancouver: Mitchell Press, 1974, 667–676.
- North RA, Nishi S. The slow after-hyperpolarization of myenteric neurons. In: Bübring E, Kostyuk PG, Shuba MF (eds). *Physiology of Smooth Muscle*. New York: Raven Press, 1976, 303–307.
- North RA, Surprenant A. Inhibitory synaptic potentials resulting from alpha 2-adrenoceptor activation in guinea-pig submucous plexus neurones. *J Physiol* 1985; 358: 17–33.
- Wood JD. Neuroimmunophysiology and pathophysiology *Gastroenterology* 2004; 127: 635–637.
- Burns AJ, Pasricha PJ, Young HM. Enteric neural crest-derived cells and neural stem cells: biology and therapeutic potential. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 3–7.
- Espinosa-Medina I, Jevans B, Boismoreau F, Chettouh Z, Enomoto H, Müller T, Birchmeier C, Burns AJ, Brunet JF. Dual origin of enteric neurons in vagal Schwann cell precursors and the sympathetic neural crest. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(45): 11980–11985.
- Sasselli V, Pachnis V, Burns AJ. The enteric nervous system. *Dev Biol* 2012; 366: 64–73.
- Dogiel AS. Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darmes und der Gallenblase des Menschen und der Säugethiere. *Arch Anat Physiol Anat Abt (Leipzig)* 1899; 130–158.
- Gershon MD, Erde SM. The nervous system of the gut. *Gastroenterology* 1981; 80: 1571–1594.
- Wood JD. Physiology of the enteric nervous system. In: Johnson LR (ed.) *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. New York: Raven Press, 1994, 423–482.
- Wang GD, Li ZW. Dissociation of the components of somatic action potential in dorsal root ganglion neurons and its interference with the pattern of primary afferent discharge. *Chin J Physiol Sci* 1993; 9(1): 18–24.
- Li ZW, Wang GD. Influence of dorsal root ganglion cells on the pattern of primary afferent discharge. *Chin J Physiol Sci* 1993; 9(1): 11–17.
- Wang GD, Wang XY, Hu HZ, Fang XC, Liu S, Gao N, Xia Y. Platelet-activating factor in the enteric nervous system of the guinea pig small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291(5): G928–G937.
- Wood JD, Mayer CJ. Intracellular study of tonic-type enteric neurons in guinea pig small intestine. *J Neurophysiol* 1979; 42: 569–581.
- Wang GD, Wang XY, Hu HZ, Fang XC, Liu S, Gao N, Xia Y, Wood JD. Angiotensin receptors and actions in guinea pig

- enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289(3): G614–G626.
- 25 Li J, Duan R, Rao C, Zheng J, Yao J, Wood JD, Xia Y, Shu Y, Li S, Wan XY, Wang GD. Enteric neuronal silent and memory properties related to neurogenic mechanism of functional gastrointestinal disorder and chronic visceral pain. *Gastroenterology* 2019; 156(6): S570.
- 26 Spencer NJ, Smith TK. Mechanosensory S-neurons rather than AH-neurons appear to generate a rhythmic motor pattern in guinea-pig distal colon. *J Physiol* 2004; 558(2): 577–596.
- 27 Liu MT, Rothstein JD, Gershon MD, Kirchgessner AL. Glutamatergic enteric neurons. *J Neurosci* 1997; 17(12): 4764–4784.
- 28 Liu M, Kirchgessner AL. Agonist- and reflex-evoked internalization of metabotropic glutamate receptor 5 in enteric neurons. *J Neurosci* 2000; 20(9): 3200–3205.
- 29 Chen WP, Kirchgessner AL. Activation of group II mGlu receptors inhibits voltage-gated Ca^{2+} currents in myenteric neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283(6): G1282–G1289.
- 30 Tong Q, Kirchgessner AL. Localization and function of metabotropic glutamate receptor 8 in the enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285(5): G992–G1003.
- 31 Curtis DR, Johnston GA. Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. *Ergebn Physiol* 1974; 69: 97–188.
- 32 Wang GD, Wang XY, Xia Y, Wood JD. Dietary glutamate: interactions with the enteric nervous system. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20(1): 41–53.
- 33 Swaminathan M, Hill-Yardin EL, Bornstein JC, Foong JPP. Endogenous glutamate excites myenteric calbindin neurons by activating group I metabotropic glutamate receptors in the mouse colon. *Front Neurosci* 2019; 13: 426.
- 34 Gershon MD. Serotonergic neurotransmission in the gut. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1982; 71: 26–41.
- 35 Gershon MD, Wade PR, Kirchgessner AL, Tamir H. 5-HT receptor subtypes outside the central nervous system. Roles in the physiology of the gut. *Neuropsychopharmacology* 1990; 3(5–6): 385–395.
- 36 Fang X, Liu S, Wang XY, Gao N, Hu HZ, Wang GD, Cook CH, Needleman BJ, Mikami DJ, Xia V, Fei GJ, Hicks GA, Wood JD. Neurogastroenterology of tegaserod (HTF 919) in the submucosal division of the guinea-pig and human enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 20: 80–93.
- 37 Wang GD, Wang XY, Zou F, Qu M, Liu S, Fei G, Xia Y, Needleman BJ, Mikami DJ, Wood JD. Mast cell expression of the serotonin 1a receptor in guinea pig and human intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304(10): G855–G863.
- 38 Wu C, Sun D. GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metab Brain Dis* 2015; 30(2): 367–379.
- 39 Jessen KR, Mirsky R, Hills JM. GABA as an autonomic neurotransmitter: studies on intrinsic GABAergic neurons in the myenteric plexus of the gut. *Trends Neurosci* 1987; 10: 255–262.
- 40 Minocha A, Galligan JJ. Excitatory and inhibitory responses mediated by GABAA and GABAB receptors in guinea pig distal colon. *Eur J Pharmacol* 1993; 230(2): 187–193.
- 41 Khirug S, Yamada J, Afzalov R, Voipio J, Khiroug L, Kaila K. GABAergic depolarization of the axon initial segment in cortical principal neurons is caused by the Na-K-2Cl cotransporter NKCC1. *J Neurosci* 2008; 28(18): 4635–4639.
- 42 Choi HJ, Lee CJ, Schroeder A, KimYS, Jung SH, Kim JS, Kim DY, Son EJ, Han HCl, Hong SK, Colwell CS, Kim YI. Excitatory actions of GABA in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 2008; 28(21): 5450–5459.
- 43 Zhou X, Galligan JJ. GABAA receptors on calbindin-immunoreactive myenteric neurons of guinea pig intestine. *J Auton Nerv Syst* 2000; 78(2–3): 122–135.
- 44 Reis HJ, Vanden Berghe P, Romano-Silva MA, Smith TK. GABA-induced calcium signaling in cultured enteric neurons is reinforced by activation of cholinergic pathways. *Neuroscience* 2006; 139(2): 485–494.
- 45 Beg AA, Jorgensen EM. EXP-1 is an excitatory GABA-gated cation channel. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1145–1152.
- 46 Li ZS, Schmauss C, Cuenca A, Ratcliffe E, Gershon MD. Physiological modulation of intestinal motility by enteric dopaminergic neurons and the D2 receptor: analysis of dopamine receptor expression, location, development, and function in wild-type and knock-out mice. *J Neurosci* 2006; 26(10): 2798–2807.
- 47 Li Z, Chalazonitis A, Huang YY, Mann JJ, Margolis KG, Yang QM, Kim DO, Côté F, Mallet J, Gershon MD. Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2011; 31(24): 8998–9009.
- 48 Laduron PM, Leysen JE. Domperidone, a specific *in vitro* dopamine antagonist, devoid of *in vivo* central dopaminergic activity. *Biochem Pharmacol* 1979; 28(14): 2161–2165.
- 49 Van Nueten JM, Ennis C, Helsen L, Laduron PM, Janssen PA. Inhibition of dopamine receptors in the stomach: an explanation of the gastrokinetic properties of domperidone. *Life Sci* 1978; 23(5): 453–457.
- 50 Wang XY, Wang GD, Xia Y, Needleman BJ, Mikami DJ, Melvin WS, Wood JD. Dopaminergic control of mucosal secretion in human small intestine. *Gastroenterology* 2011;

- 140(5): S-198.
- 51 Wang GD, Wang XY, Xia Y, Mikami DJ, Needleman B, Melvin WS, Wood JD. Dopaminergic control of motility in human and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 2012; 142(5): 649.
- 52 Wood J D, Wang GD, Wang XY, Xia Y. Dopamine D1 and D2 receptors Expressed by musculomotor and secretomotor neurons in the enteric nervous system (ENS) and the dorsal vagal motor nucleus for guinea pig and mouse. *Gastroenterology* 2015; 148(4): S-540.
- 53 Kirschstein T, Dammann F, Klostermann J, Rehberg M, Tokay T, Schubert R, Köhling R. Dopamine induces contraction in the proximal, but relaxation in the distal rat isolated small intestine. *Neurosci Lett* 2009; 465(1): 21–26.
- 54 Li Y, Zhang Y, Zhang XL, Feng XY, Liu CZ, Zhang XN, Quan ZS, Yan JT, Zhu JX. Dopamine promotes colonic mucus secretion through dopamine D5 receptor in rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 2019; 316(3): C393–C403.
- 55 Fujino T, Kato H, Yamashita S, Aramaki S, Morioka H, Koresawa M, Miyauchi F, Toyoshima H, Torigoe T. Effects of domperidone on serum prolactin levels in human beings. *Endocrinol Jpn* 1980; 27(4): 521–525.
- 56 Baldassano S, Wang GD, Mulè F, Wood JD. Glucagon-like peptide-1 modulates neurally evoked mucosal chloride secretion in guinea pig small intestine *in vitro*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302(3): G352–G358.
- 57 Wang GD, Wang XY, Hu HZ, Liu S, Gao N, Fang X, Xia Y, Wood JD. Inhibitory neuromuscular transmission mediated by the P2Y1 purinergic receptor in guinea pig small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(6): G1483–G1489.
- 58 Wang XY, Qu M, Duan R, Shi D, Jin L, Gao J, Wood JD, Li J, Wang GD. Cytoprotective mechanism of the novel gastric peptide BPC157 in gastrointestinal tract and cultured enteric neurons and glial cells. *Neurosci Bull* 2019; 35(1): 167–170.
- 59 Liu S, Gao N, Hu HZ, Wang X, Wang GD, Fang X, Gao X, Xia Y, Wood JD. Distribution and chemical coding of corticotropin-releasing factor-immunoreactive neurons in the guinea pig enteric nervous system. *J Comp Neurol* 2006; 494(1): 63–74.
- 60 Green BT, Brown DR. Interactions between bacteria and the gut mucosa: do enteric neurotransmitters acting on the mucosal epithelium influence intestinal colonization or infection? *Adv Exp Med Biol* 2016; 874: 121–141.
- 61 Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(12): 94.
- 62 Barrenschee M, Zorenkov D, Böttner M, Lange C, Cossais F, Scharf AB, Deuschl G, Schneider SA, Ellrichmann M, Fritscher-Ravens A, Wedel T. Distinct pattern of enteric phospho-alpha-synuclein aggregates and gene expression profiles in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5(1): 1.