

肥大细胞及杯状细胞在肠易激综合征发病机制中的作用

赵勋念 综述 杨杰 审校

贵州医科大学附属医院消化内科, 贵州 贵阳 550000

【摘要】 肠易激综合征(IBS)是指一种以腹痛伴排便习惯改变为特征而无器质性病变的常见功能性肠病。IBS 发病机制复杂,目前尚未完全阐明。近年来研究发现肥大细胞及杯状细胞与 IBS 发病机制及临床症状发生密切相关,本文就肥大细胞及杯状细胞在 IBS 发病机制中的作用做一综述。

【关键词】 肠易激综合征;肠-脑轴;内脏超敏反应;肠屏障;肥大细胞;杯状细胞

【中图分类号】 R574 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)17-2238-04

Role of mast cells and goblet cells in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. ZHAO Xun-nian, YANG Jie. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, Guizhou, CHINA

【Abstract】 Irritable bowel syndrome (IBS) refers to a common functional bowel disease characterized by abdominal pain and changes in bowel habits without organic disease. The pathogenesis of IBS is complex and has not yet been fully elucidated. In recent years, studies have found that mast cells and goblet cells are closely related to the pathogenesis and clinical symptoms of IBS. This article reviews the roles of mast cells and goblet cells in the pathogenesis of IBS.

【Key words】 Irritable bowel syndrome (IBS); Gut-brain axis; Visceral hypersensitivity; Intestinal barrier; Mast cells; Goblet cells

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛伴排便习惯改变为特征而无器质性病变的常见功能性肠病。其诊断标准包括病程6个月以上且近3个月平均每周至少1 d出现腹痛,症状与排便相关。IBS分为4种亚型,即腹泻型(IBS with predominant diarrhea, IBS-D)、便秘型(IBS with predominant constipation, IBS-C)、混合型(IBS with mixed bowel habits, IBS-M)和未分类型(unclassified IBS, IBS-U) [1-2]。IBS 的全球患病率约为 11.2% [3]。IBS 以对症治疗为主,包括解痉剂、导泻剂、胃肠动力调节剂、微生态制剂和抗焦虑抑郁药等 [4]。尽管治疗药物众多,但仍存在停药后症状易反复、远期疗效不佳等问题,加重病患家庭及社会负担,因此阐明 IBS 发病机制并借此开发新疗法尤为重要。近年来研究揭示肠-脑轴功能紊乱、内脏超敏反应及肠屏障功能受损是 IBS 的重要发病机制 [5-6]。且有研究进一步发现肥大细胞及杯状细胞深度参与 IBS 患者肠-脑轴紊乱、内脏超敏反应以及肠黏膜屏障受损。因此,本文就肥大细胞及杯状细胞在 IBS 发病机制中的作用做一综述,希望为 IBS 的治疗提供新思路。

1 肠-脑轴

肠神经系统是胃肠道的固有神经系统,与中枢神经系统有许多共同之处 [7]。其广泛而复杂,具有独特的内在通路,能够独立于中枢神经系统协调胃肠道功能 [8]。同时也向大脑发送信息,与中枢神经系统相互作用维持肠道功能与生物体的整体平衡,这一双向通

路即为“肠-脑轴”。在此通路中,微生物群也可参与其中并发挥关键作用,称为“肠菌群-脑轴”。来自微生物的信号通过多种信号通路传入途径传输到大脑,主要通过肠神经系统的迷走神经与中枢神经系统相联系 [9]。IBS 患者存在肠微生物群多样性的减少。在 IBS-D 患者中发现梭菌和拟杆菌总数显著增加,而双歧杆菌显著减少 [10]。且在感染性肠易激综合征患者中发现并存有小肠细菌过度生长,而使用益生菌调节肠道后 IBS 患者症状可得到不同程度改善 [11]。以上证据提示,IBS 实际上是一种微生物群和肠-脑轴紊乱的结果。

2 肥大细胞活化与肠道神经兴奋可以相互转化

胃肠道拥有大脑以外最大的神经网络和最广泛的免疫系统,而肥大细胞是广泛分布于胃肠道的免疫细胞,这为神经元和肥大细胞之间的相互作用提供了机会 [12]。肠神经元与肥大细胞密切相关 [13],约 70% 的肠黏膜肥大细胞通过突触样连接(距离为 20~200 nm)与神经直接接触,另外约有 20% 的神经与肠黏膜肥大细胞之间的距离在 2 μm 以内 [14]。这种解剖上的联系使得肥大细胞与神经元之间相互影响,以维持黏膜稳定性,并对损伤及时做出反应 [15]。肥大细胞与神经元之间相互作用,可分为两种途径:其一,神经元受各种机械及生化刺激释放大量神经肽,例如 P 物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)等调节肥大细胞的激活;其二,肥大细

基金项目:贵州省贵阳市科技计划项目(编号:筑科合同[2019]9-1-12号)

通讯作者:杨杰,博士,主任医师,硕士生导师,E-mail: yangjielaila@163.com

胞激活并释放生物活性物质(如组胺、血清素和酶)和新合成的活性物质(如细胞因子、生长因子和脂质代谢产物)作用于神经末梢上相关受体,产生一系列神经元反应,并与内脏痛密切相关^[16]。大量研究证实,IBS患者肠黏膜肥大细胞数量及活化增加^[17]。激活的肥大细胞将肠道内环境改变的信号上传至神经系统,而神经系统也可经外界刺激而激活肥大细胞,并通过一系列神经元反应导致内脏超敏及动力异常。

3 内脏超敏反应与IBS

内脏超敏反应是IBS患者的主要特征,其特征在于对疼痛刺激阈值的降低^[18]。DING等^[19]发现肥大细胞活化脱颗粒过程中类胰蛋白酶、组胺和5-羟色氨(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的释放可能是穴位循环系统、神经系统和免疫系统之间相互影响的基础,调节肥大细胞可改善内脏超敏。肥大细胞活化后分泌的类胰蛋白酶、组胺和5-HT与周围疼痛的发生有关,并可通过多种机制调节疼痛的产生。最关键的是,肥大细胞在穴位敏化中起触发作用。YANG等^[20]通过研究Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)和肥大细胞在电针改善内脏超敏反应中的作用,证实电针可能是通过降低肥大细胞释放的促炎细胞因子水平而改善结肠致敏模型的内脏超敏。

4 肥大细胞主要炎症介质与IBS

4.1 类胰蛋白酶 类胰蛋白酶是肥大细胞活化后释放的重要介质之一,其通过激活蛋白酶激活受体2(protease activated receptor-2, PAR-2)来触发促炎途径并影响神经元信号传导。蛋白酶激活受体(protease activated receptor, PAR)是与G蛋白相偶联、有7个跨膜单位的受体家族,包括PAR-1、PAR-2、PAR-3和PAR-4四种亚型,其中遍布于胃肠道上皮细胞表面的是PAR-2^[21]。类胰蛋白酶激活的PAR-2阳性神经元释放一系列神经肽,如CGRP、SP和VIP等以触发肠道分泌、调节胃肠道蠕动、参与结肠炎性反应、内脏超敏反应和细胞旁高通透性^[22]。LIANG等^[23]对38例受试者进行结肠镜活检,发现与健康对照组相比,IBS患者肠黏膜类胰蛋白酶mRNA和蛋白及PAR-2 mRNA表达增加,但未发现PAR-2的蛋白表达水平差异。此外,研究还发现神经肽在IBS亚型之间存在差异,比如IBS-D中检测到CGRP、SP、VIP的上调,而IBS-C中未检测到。因此推测PAR-2可能在IBS亚型之间执行不同的功能,从而导致不同的临床症状。肥大细胞、类胰蛋白酶、VIP和SP的表达与腹痛有关,其中肥大细胞数量与腹胀之间存在相关性。综上,肥大细胞释放类胰蛋白酶可激活PAR-2但不促进其表达,激活的PAR-2调节神经肽的分泌,导致与IBS相关的症状。进一步研究肥大细胞与PAR-2之间的信号传导及PAR-2的激活机制,可能有助于制定针对IBS的新疗法。

4.2 组胺 组胺是过敏反应的主要介质,来源于肥大细胞和嗜碱性粒细胞^[24],这些细胞将组胺与其他胺、蛋白酶、蛋白聚糖、某些细胞因子、趋化因子和血管生成因子一起储存在细胞质颗粒中,在被多种刺激触发后迅速释放上述介质。肥大细胞和嗜碱性粒细胞活化后释放组胺被认为是引起过敏反应的中心事件。组胺受体可分为四个G蛋白偶联受体(H1R、H2R、H3R和H4R)^[24]。其中,H1R在内皮细胞和支气管平滑肌细胞上表达^[25],主要介导过敏性疾病,且在多种免疫细胞上也有不同程度的表达,因此在炎症反应和免疫调节中起重要作用。提取IBS患者肠道活检标本进行研究发现,IBS患者对辣椒素受体(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)敏感,该作用是通过组胺及其代谢产物咪唑乙醛激活H1R介导的,并且可能导致部分患者的内脏痛觉增强^[26]。IBS患者中应用TRPV1激动剂辣椒素,IBS患者的直肠疼痛反应增加,而使用H1R的拮抗剂如依巴斯汀后,IBS患者的内脏超敏反应减轻,腹痛症状随之缓解^[26-27]。综上,肥大细胞活化释放组胺,组胺通过H1R介导的TRPV1致敏作用与IBS的内脏超敏反应有关。

4.3 5-羟色氨(5-HT) 5-HT是一种免疫调节因子和神经递质,主要分布于胃肠道,可由胃肠道肥大细胞分泌^[28]。5-HT受体分为7个家族,包括两大类:配体门控离子通道受体和G蛋白偶联受体。5-HT与5-HT受体结合以调节肠道复杂的功能,并参与IBS发病机制,如内脏超敏反应和肠蠕动异常^[29]。其中,5-HT主要是通过5-羟色氨3受体(5-Hydroxytryptamine 3-Receptor, 5-HT 3R)结合发挥作用。肠肥大细胞在受到肠道刺激后释放5-HT增加,进而导致外源性初级传入神经元末梢的5-HT和5-HT 3R的结合增加,从而使内脏传入神经和肠神经系统处于超敏状态,导致腹泻、腹痛等不适症状^[30]。MARTIN等^[29]的研究发现IBS-D患者肠道黏膜组织中5-HT和5-HT 3R的表达水平均显著高于健康受试者,而使用5-HT3受体拮抗剂可以有效治疗IBS-D。

5 肠道屏障受损与IBS

肠道屏障是将肠腔与肠道内部环境分隔开来的物理屏障,屏障完整性的丧失将导致IBS的黏膜免疫激活和肠道功能障碍^[31]。肠道屏障的完整性由免疫(上皮细胞和免疫细胞)以及非免疫成分(肠道动力、黏液层和水分泌)平衡,其中上皮细胞主要包括吸收性肠细胞、杯状细胞、肠内分泌细胞和潘氏细胞^[32]。而免疫细胞包括天然免疫细胞、获得性免疫细胞、浆细胞、肥大细胞、树突状细胞和巨噬细胞。以上细胞处于稳定状态,并相互作用以维持针对肠道抗原的平衡免疫反应,从而维持肠道内环境的稳定。上述任一成分异常都将引起平衡失调,导致肠屏障受损而引起IBS症状^[31]。

5.1 肥大细胞与肠道屏障受损 IBS 是肠-脑轴功能紊乱的结果,具体机制不明。其中较被大众接受的一个假设是肠上皮屏障的免疫监视被破坏,脑接受各种错误信息而做出错误判断,进而给出错误的调节导致了肠道分泌、运动和吸收功能障碍,从而导致 IBS 症状的发生^[31,33]。近年来的研究发现 IBS 的肠黏膜存在低度炎症、免疫激活和屏障功能受损,这是 IBS 内脏高敏感和肠功能障碍的起源以及严重程度的主要事件^[34]。炎症浸润主要是指肥大细胞数量增加。肥大细胞激活后释放炎症介质,如前列腺素、白三烯、血小板激活因子、细胞因子和特异性蛋白酶(类胰蛋白酶、糜蛋白酶、羧肽酶 A)^[35],其中类胰蛋白酶可以激活肠上皮细胞上的 PAR-2,引起紧密连接蛋白的调节和肠上皮通透性的增加,导致肠上皮屏障功能受损^[36]。

5.2 杯状细胞与肠道屏障受损 杯状细胞是形成肠黏膜屏障的主要防线^[37]。杯状细胞合成并分泌黏蛋白,对肠黏膜屏障的形成至关重要^[38]。黏蛋白是一种高度糖基化的大分子糖蛋白,富含丝氨酸和苏氨酸的蛋白质骨架结构,与许多亲水性的寡糖侧链相连,从而形成凝胶状结构^[39]。目前已发现 20 种不同的黏蛋白,根据被发现的顺序命名为 MUC1-MUC20。其中, MUC2 是肠道杯状细胞合成和分泌的主要黏蛋白。肠杯状细胞及黏蛋白的主要功能是形成黏液层,黏液层是天然的一线宿主防御屏障,在建立肠道共生微生物区及保护肠道免受病原微生物侵袭中起着关键作用,肠黏膜屏障的缺陷将导致肠道炎症和损伤^[32]。研究发现 IBS 大鼠结肠上皮细胞中杯状细胞数量明显减少,杯状细胞合成分泌的黏蛋白含量减少。CHEN 等^[40]在戊己丸改善炎症后肠易激综合征大鼠腹泻和结肠动力障碍的研究中证明,戊己丸通过上调紧密连接蛋白的分布,下调 MLCK 在结肠上皮细胞的表达,促进结肠黏膜杯状细胞的增殖,增加黏蛋白的释放,从而调节肠道共生微生物区和稳定肠黏膜屏障,最终缓解 IBS 症状。

5.3 肥大细胞与杯状细胞 肥大细胞和杯状细胞均参与机体过敏反应。在支气管哮喘模型中,肥大细胞定位于黏膜下腺,释放多种介质和细胞因子,包括组胺、白三烯和前列腺素等,从而促进黏膜下增生性细胞和上皮杯状细胞的高分泌^[41]。其中组胺、白三烯和前列腺素直接刺激杯状细胞,改变杯状细胞的增殖、凋亡和分泌^[42]。同样在胃肠道黏膜中,杯状细胞的黏液分泌也与肥大细胞活化密切相关。肠道中的肥大细胞与肠神经密切相关,肥大细胞释放介质调节肠神经反射,从而调节杯状细胞的功能。乙酰胆碱和组胺是黏膜下神经丛中重要的神经递质,由肥大细胞释放,参与介导肠道杯状细胞黏液分泌^[43]。有研究证实,用稀土处理大鼠后颗粒示踪发现大鼠肠道肥大细胞聚集和活化增加,杯状细胞数量增加,黏液含量也增加,而使用

酮替芬(肥大细胞膜稳定剂)可部分抑制这一作用^[44]。这些发现提示肥大细胞通过介质作用于杯状细胞,增加肠道黏液分泌以缓解便秘或引起腹泻。

6 结语

目前肥大细胞在 IBS 发病机制中的作用已被逐步认识,但对杯状细胞在 IBS 中的作用认识尚浅。肥大细胞与肠神经系统相互作用,参与调节肠-脑轴。肥大细胞活化释放各种炎性介质,如类胰蛋白酶、组胺和 5-HT 等,传递内脏高敏感信号,改变肠屏障功能,导致 IBS 相关临床症状。杯状细胞也在肥大细胞调节下参与肠屏障受损,但与 IBS 的关系仍需进一步探索。综上所述,肥大细胞及杯状细胞均与 IBS 的发病有着密切关系,未来可从肥大细胞及杯状细胞入手进一步研究出新的药物及治疗措施,从而为临床治疗带来更多治疗手段。

参考文献

- [1] SCHMULSON MJ, DROSSMAN DA. What is new in rome IV [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(2): 151-163.
- [2] GWEE KA, GONLACHANVIT S, GHOSHAL UC, et al. Second Asian consensus on irritable bowel syndrome [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25(3): 343-362.
- [3] PEI L, CHEN H, GUO J, et al. Effect of acupuncture and its influence on visceral hypersensitivity in IBS-D patients: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(21): e10877.
- [4] ZHAO JM, LU JH, YIN XJ, et al. Comparison of electroacupuncture and mild-warm moxibustion on brain-gut function in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(5): 328-335.
- [5] SHI HL, LIU CH, DING LL, et al. Alterations in serotonin, transient receptor potential channels and protease-activated receptors in rats with irritable bowel syndrome attenuated by Shugan decoction [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(16): 4852-4863.
- [6] DA SILVA S, ROBBE-MASSELOT C, AIT-BELGNAOUI A, et al. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307(4): G420-G429.
- [7] CHALAZONITIS A, RAO M. Enteric nervous system manifestations of neurodegenerative disease [J]. *Brain Res*, 2018, 1693(Pt B): 207-213.
- [8] RAO M, GERSHON MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(9): 517-528.
- [9] WANG HX, WANG YP. Gut Microbiota-brain Axis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(19): 2373-2380.
- [10] ZHONG W, LU X, SHI H, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of diarrhea predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(9): 660-672.
- [11] RASKOV H, BURCHARTH J, POMMERGAARD HC, et al. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis [J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(5): 365-383.
- [12] RIJNIERSE A, NIJKAMP FP, KRANEVELD AD. Mast cells and

- nerves tickle in the tummy: implications for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 116(2): 207-235.
- [13] KRAMMER L, SOWA AS, LORENTZ A. Mast cells in irritable bowel syndrome: a systematic review [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2019, 28(4): 463-472.
- [14] HÉRON A, DUBAYLE D. A focus on mast cells and pain [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 264(1-2): 1-7.
- [15] BUHNER S, SCHEMANN M. Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(1): 85-92.
- [16] ZHANG L, SONG J, HOU X. Mast cells and irritable bowel syndrome: from the bench to the bedside [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(2): 181-192.
- [17] WOUTERS MM, VICARIO M, SANTOS J. The role of mast cells in functional GI disorders [J]. *Gut*, 2016, 65(1): 155-168.
- [18] BHATTARAI Y, MUNIZ PEDROGO DA, KASHYAP PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(1): G52-G62.
- [19] DING N, JIANG J, QIN P, et al. Mast cells are important regulator of acupoint sensitization via the secretion of tryptase, 5-hydroxytryptamine, and histamine [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194022.
- [20] YANG J, SHANG B, SHI H, et al. The role of toll-like receptor 4 and mast cell in the ameliorating effect of electroacupuncture on visceral hypersensitivity in rats [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(6): e13583.
- [21] CEULEERS H, VAN SPAENDONK H, HANNING N, et al. Visceral hypersensitivity in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome: The role of proteases [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(47): 10275-10286.
- [22] DEMIR IE, SCHÄFER KH, TIEFTRUNK E, et al. Neural plasticity in the gastrointestinal tract: chronic inflammation, neurotrophic signals, and hypersensitivity [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(4): 491-509.
- [23] LIANG WJ, ZHANG G, LUO HS, et al. Tryptase and protease-activated receptor 2 expression levels in irritable bowel syndrome [J]. *Gut Liver*, 2016, 10(3): 382-390.
- [24] JEMIMA EA, PREMA A, THANGAM EB. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells [J]. *Mol Immunol*, 2014, 62(1): 19-28.
- [25] SEIFERT R, STRASSER A, SCHNEIDER EH, et al. Molecular and cellular analysis of human histamine receptor subtypes [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(1): 33-58.
- [26] WOUTERS MM, BALEMANS D, VAN WANROOY S, et al. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 875-87.e9.
- [27] MIRANDA A, NORDSTROM E, MANNEM A, et al. The role of transient receptor potential vanilloid 1 in mechanical and chemical visceral hyperalgesia following experimental colitis [J]. *Neuroscience*, 2007, 148(4): 1021-1032.
- [28] PURI N, ROCHE PA. Mast cells possess distinct secretory granule subsets whose exocytosis is regulated by different SNARE isoforms [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(7): 2580-2585.
- [29] MARTIN AM, YOUNG RL, LEONG L, et al. The diverse metabolic roles of peripheral serotonin [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(5): 1049-1063.
- [30] KEATING DJ, SPENCER NJ. Release of 5-hydroxytryptamine from the mucosa is not required for the generation or propagation of colonic migrating motor complexes [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 659-670.
- [31] MARTÍNEZ C, GONZÁLEZ-CASTRO A, VICARIO M, et al. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome [J]. *Gut Liver*, 2012, 6(3): 305-315.
- [32] KIM YS, HO SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010, 12(5): 319-330.
- [33] SHARKEY KA, WILEY JW. The role of the endocannabinoid system in the brain-gut axis [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(2): 252-266.
- [34] GONZÁLEZ-CASTRO AM, MARTÍNEZ C, SALVO-ROMERO E, et al. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(1): 53-63.
- [35] JACOB C, YANG PC, DARMOUL D, et al. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and beta-arrestins [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(36): 31936-31948.
- [36] CENAC N, ANDREWS CN, HOLZHAUSEN M, et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3): 636-647.
- [37] KNOOP KA, NEWBERRY RD. Goblet cells: multifaceted players in immunity at mucosal surfaces [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(6): 1551-1557.
- [38] ALLAIRE JM, MORAMPUDI V, CROWLEY SM, et al. Frontline defenders: goblet cell mediators dictate host-microbe interactions in the intestinal tract during health and disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 314(3): G360-G377.
- [39] HOLLINGSWORTH MA, SWANSON BJ. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(1): 45-60.
- [40] CHEN Y, XIAO S, GONG Z, et al. Wuji wan formula ameliorates diarrhea and disordered colonic motility in post-inflammation irritable bowel syndrome rats by modulating the gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2307.
- [41] ELIEH ALI KOMI D, BJERMER L. Mast cell-mediated orchestration of the immune responses in human allergic asthma: current insights [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 56(2): 234-247.
- [42] DARTT DA, MASLI S. Conjunctival epithelial and goblet cell function in chronic inflammation and ocular allergic inflammation [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 14(5): 464-470.
- [43] KARAKI SI, KUWAHARA A. Regulation of intestinal secretion involved in the interaction between neurotransmitters and prostaglandin E2 [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2004, 16 Suppl 1: 96-99.
- [44] WU D, XUE X, GAO C, et al. Rhubarb-evoked mucus secretion through aggregation and degranulation of mast cell in the colon of rat: *in vivo* and *ex vivo* studies [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19375.

(收稿日期:2021-01-19)