

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.02.003

黏蛋白在胃食管反流病发病机制中的作用研究进展

齐梅 周悦 张梦圆 方盛泉

【摘要】 胃食管反流病（GERD）是临床常见的一种治疗具有挑战性的反复发作性疾病。长期烧心和（或）反流症状严重影响患者日常生活质量。研究表明，GERD与食管抗反流屏障受损密切相关，黏蛋白（MUC）即为该屏障主要组成成分。该文主要对MUC在GERD发病机制中的作用及其影响因素作一综述。

【关键词】 黏蛋白；胃食管反流；发病机制；影响因素

Research progress on the role of mucin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease Qi Mei, Zhou Yue, Zhang Mengyuan, Fang Shengquan. Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrative Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author, Fang Shengquan, E-mail: fsq20032003@163.com

【Abstract】 Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common recurrent disease and the treatment of GERD is challenging. Chronic heartburn and/or reflux symptoms seriously affect the quality of daily life of patients. Studies have shown that GERD is closely associated with the impairment of anti-reflux barrier of the esophagus, of which mucin (MUC) is the main component. The role of MUC in the pathogenesis of GERD and influencing factors were reviewed in this article.

【Key words】 Mucin; Gastroesophageal reflux; Pathogenesis; Influencing factor

酸、蛋白酶以及其他化学因素刺激食管黏膜并在其表面堆积，食管管腔分泌的相关蛋白在食管表面形成特定保护屏障，两者通过拮抗作用维持平衡。由于长期受外界化学强刺激如酸的影响，食管上皮细胞间隙扩张，完整性缺失，抗反流屏障受损则极易诱发导致胃食管反流病（GERD）。黏蛋白（MUC）被证实为食管上皮抗反流屏障的主要组成部分，本文就MUC在GERD中的发病机制及调控其分泌表达的因素作一综述。

一、MUC概述

MUC是一种对蛋白酶具有抵抗作用的密集型复杂结构，其特征为一个大的丝状结构域，由杯状细胞合成，通过高分子量O连接的糖蛋白，使黏液具有黏性，属于保护性糖蛋白家族。相关研究统计表示，该蛋白家族共包含有22种特征成员（MUC1~MUC22）；根据其在食管上皮组织中的作用及结构形态将其分为分泌型MUC与膜结合型MUC^[1]。分泌型MUC是一种不具有跨膜结构

域，借助于食管黏膜下的黏液腺分泌以及吞咽唾液恢复结构功能保护食管黏膜免受机械与化学侵蚀的第一层保护屏障，包含有MUC2、MUC5AC、MUC5B、MUC6、MUC7、MUC8和MUC9等，进一步细分为大型凝胶性MUC与小型可溶性MUC；其中MUC2、MUC5AC、MUC6与反流性疾病密切相关^[2]。分泌型MUC仅存在于食管黏膜表面并起特定的保护作用，相比于分泌蛋白，膜结合型MUC具有信号传导能力，从而影响GERD发生发展，有关于MUC的异常表达已在诸多报道中体现。

二、MUC与GERD

GERD的发病机制包含食管上皮细胞间机械性黏合松弛，诱发扩张细胞间隙导致第一道防护屏障损伤（食管黏膜完整性早期受损）；食管运动障碍、括约肌压力降低影响食管上皮顶端表达膜结合型MUC封闭干预旁路功能，相关特异性靶点通道经调节对酸性刺激通透性增加，进一步刺激黏膜导致反流症状频发^[34]。经证实至少有3

基金项目：上海市中医药三年行动计划重点项目[ZY(2021-2023)-0302]；上海市卫健委临床专项(202140171)；上海市自然科学基金面上项目(20ZR1459300)

作者单位：200080 上海，上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科

通信作者，方盛泉，E-mail: fsq20032003@163.com

种 MUC 与 GERD 的发病机制及加重缓解因素密切相关。正常人咽喉上皮细胞中可监测到 MUC1 等 13 种 MUC 表达, 其中 MUC1、MUC4 为主要跨膜 MUC; 而存在咽喉反流性疾病患者, 作为气道黏液主要成分的 MUC2、MUC5AC、MUC5B 表达明显降低, 从而进一步影响抗反流保护屏障导致 GERD^[5]。研究发现, GERD 患者中 MUC5AC、MUC2 编码基因存在异位表达; 一项体外模型研究指出, MUC5AC 和 MUC6 的下调降低了黏膜对胃酸的保护作用^[6]。已存在反流的患者因反流对食管黏膜的反复损伤导致 MUC 表达改变, 即从正常的膜结合型 MUC、黏膜下腺分泌型 MUC 转变为分泌胶凝型 MUC, 类似于胃肠道中发现的 MUC, 食管黏膜保护屏障结构发生改变, 防御作用减弱而致 GERD。

1. MUC1

MUC1 是一种已被证实参与肿瘤增殖相关的 MUC, 在人体中通过两种不同形式表达: 跨膜蛋白复合物及分泌异构体; 于食管上皮顶端表达, 依附肠激酶、特异性蛋白聚糖等融合组成的复杂蛋白体结构域, 形成“糖萼”, 固定于细胞表面。一项 GERD 的体外实验证实, MUC1 对酸和胃蛋白酶的反应高敏感, 在已建立的实验条件下证实 MUC1 的表达与定位在酸暴露发生时即刻达到稳定, 而酸暴露时间延长则 MUC1 明显增加^[7]。另有文献报道, 在 GERD 患者中, 根尖连接处 MUC 的失序与异常表达是反流症状持续的代表参数。在反流发生过程中有几种胆汁酸分泌影响 MUC1 表达上调。MUC1 在众多疾病的恶性转化过程中均存在过表达, 并作为公认的一种致癌分子, 参与多种信号通路调节细胞凋亡等生理病理阶段^[8]。

2. MUC2

在正常食管的黏膜表面黏附有与胃类似的保护性黏液凝胶屏障; 当食管黏膜长期受酸等物质侵蚀, 鳞状上皮细胞结构改变、化生, 易被杯状细胞替代。McIntire 等 (2011 年) 研究证实反流性疾病中均可检测到 MUC2 基因编码强阳性异位表达。MUC2 是表达于结肠、小肠杯状上皮细胞的一种肠型 MUC, 影响该 MUC 的基因位于 IIP15.5 染色体上, 由丰富的半胱氨酸残基组成分子形态结构, 连接各个分子间的二硫键影响上皮细胞表面蛋白复合体的识别聚集, 从而影响凝胶保护屏障形成; 凝胶保护屏障与酸、胃蛋白酶及其他有害物质之间存在一种微妙的动态平衡, 该平衡由

附着在细胞上皮的 MUC 所具备的特定应激性刺激与外界化学刺激调节维持^[9]。黏附在细胞表面的 MUC 受体经内源性蛋白酶释放, 通过细胞外分裂释放扩散到黏液中并与 MUC2 相互作用组成具有黏弹性凝胶状特性, 当机体内存在强化学或机械刺激时, 杯状细胞迅速产生生理性防御, 膜内大量黏液颗粒融合并释放, 杯状细胞内部清空, 仅存留一薄膜结构而被当做炎性分子清扫, 数量骤减致使 MUC 分泌受影响, 从而导致食管上皮细胞脱离屏障庇护并充分暴露于酸性等刺激性环境中, 发生不可逆的病理性黏膜灼伤, 发生 GERD。

3. MUC5AC

MUC5AC 是呼吸道中分泌的, 由杯状细胞的特化细胞合成, 是一种具有黏弹性特性的高糖基化多聚体 MUC, 能够稳定发挥维持黏液纤毛功能, 保护上皮细胞免受污染、炎症、环境刺激等作用。该 MUC 产物的分泌可持续在呼吸道表面形成厚度约为几十微米的弹性凝胶。Nordman 等 (2002 年) 发现胃源型的 MUC5AC 表达为大的寡聚蛋白, 并在基因决定因子方面存在明显的糖基化差异, 实验证明 MUC5AC 存在两种表达形式, 一种为明显成熟的完全糖基化, 另一种被视为“前体”的低糖基化寡聚形式^[10]。胃黏液由两种不同形式组织分布的 MUC 组成, 并通过表皮细胞和腺体分泌差异提供一种特定的机制, 进而调节酸分泌、管腔内细菌或某些有毒物质存在的相关保护层结构。而炎症等化学强刺激 MUC5AC 分泌活跃, 并与细胞外的分子结合形成高黏弹性痰液, 因此部分 GERD 患者中出现咽部症状反复。持续性反流引起组织损伤、刺激细胞增殖转移均影响食管上皮 MUC 异位表达。一项关于 Barrett 食管的研究已观察到编码分泌 MUC5AC 基因的异位表达, 并证实 MUC5AC 的下调降低了黏膜对胃酸的保护作用^[11]。虽然 MUC5AC 作为保护性 MUC 防止食管上皮黏膜免受酸物质侵害, 然而异位表达的不稳定性容易受炎症影响产生咽部症状。黏液凝胶屏障的解离通常由黏液酶诱导发生。GERD 存在长期反复反流发作, 大量蛋白酶、酸性物质极易刺激上皮细胞并导致黏液屏障受损而疾病缠绵。

4. MUC6

MUC6 是一种胃源型的免疫组化标志物, Patil 等 (2013 年) 在一项有关 Barrett 食管 MUC 表达研究中发现 MUC6 可在酸性环境调节下, 激活转录因子, 导致柱状上皮细胞重编码, 并在其中普

遍表达,通过借助于免疫图谱再现了 Barrett 食管发生发展过程中的上皮细胞表型变化,证实在酸性介质中对病因诱导的病变进行再上皮化可能是化生过程的生物病理机制这一假设。MUC6 在 Barrett 以及食管上皮异常增生黏膜中高度表达,提示 MUC6 上升趋势与食管不典型增生发展为腺癌进展过程密切相关。

三、MUC 的功能及其影响因素

酸、胃蛋白酶等有害物质到达食管黏膜,作用于鳞状上皮管腔表面,由 MUC 构成的第一道屏障作为黏液缓冲层受机械力、化学物质损害,然后借助于食管黏膜下黏膜腺持续分泌与吞咽唾液完成屏障层修复。因此,其主要功能可为保护、运输以及润滑;除此之外,MUC 家族根据其分布特点还具有调节上皮细胞周期性分化、更新,调控细胞间黏附、信号转导等作用。

1. 反流物的 pH 值与成分

大量回顾研究数据表明,GERD 早期反流事件的发生与酸诱导食管上皮细胞旁路通透性增加呈正相关,胃食管反流的 pH 值与成分影响食管黏膜中 MUC 的表达。与健康受试者相比,GERD 患者 MUC 表达降低,食管上皮细胞滤过胆盐、蛋白酶等物质通透性增加,抗反流黏膜屏障受损加剧;而在此过程中,胆盐浓度尤为重要,在低浓度胆盐环境中,膜结合型 MUC 可辅助上皮细胞增加表达调节屏障防御功能,持续性反流导致胆盐、胰蛋白酶等浓度积累迅速降低屏障防御作用;根据目前已知的反流发生模式,含胆盐的酸及弱酸性溶液等物质直接侵蚀食管黏膜,一旦黏膜防御机制受损表面糖蛋白降解,离子沿细胞间隙穿透黏膜下层,诱发细胞凋亡及炎症发生,进而改变组织结构,如发生细胞间隙扩张^[12-13]。Weijenborg 等(2014年)提出酸影响 MUC 表达,与食管黏膜完整性有关,进一步借助于试验评估得出,食管黏膜短时间暴露于反流成分可致上皮通透性增加,长期影响产生食管超敏反应。

2. 唾液对 MUC 屏障影响

由于 GERD 病因复杂、疾病类型繁多,促进疾病反复的诱因排除食管黏膜长时间接触反流之外,唾液分泌减少及食管清除时间延长导致食管黏膜防御机制受损亦很重要^[14]。食管黏膜防御机制的第一道屏障数量及质量修复依附于唾液分泌,经机械化学刺激食管黏膜,由食管唾液反射介导

的唾液碳酸氢盐分泌显著增加保护黏膜屏障受损。一般来说,唾液 MUC 保护潜在原理为:凝集微生物并促进侵袭因子清除,也可以分散微生物,阻碍它们向毒性状态的转变。GERD 发病与食管黏膜完整性受损相关,其中唾液、黏液及碳酸氢盐是影响抗反流屏障黏膜完整性的重要组成部分。由于缺乏黏液分泌及碳酸氢盐的产生,食管内壁无法提供中和反流内容物所必需的生化环境,有害刺激对食管上皮细胞间的连接复合物损伤导致细胞间通透性增加而破坏食管壁,松散的细胞空隙使有毒物质更易渗透构成食管壁底层结构暴露,尤其是反流成分可引起对食管固有层神经化学通路的有害刺激而造成黏膜损伤。

3. 诱发 MUC 增殖及抑制因素

近几年一系列研究表明生物活性细胞因子(主要为 1 型和 2 型细胞因子)严格控制影响 MUC 的分泌、表达,例如 Th1 型细胞因子(包含有 IL-1、IFN- γ)具有抑制两种类型 MUC 产生/胞吐作用,Th2 型细胞因子可明显调节 MUC 基因表达^[15]。Suriano 等^[16]通过研究证实低纤维饮食可导致相关细菌种植从而影响黏液变稀疏,膳食纤维和多糖通常被认为是肠道细菌的能量来源,而在缺乏纤维的情况下,细菌可利用 MUC 代谢来满足自身能量需求。一项通过模拟人类饮食结构喂养动物的研究表明饮食和 MUC 之间存在联系,证实低纤维饮食与更薄的黏液层有关结论,这种导致生理结构稀疏或变薄的外界刺激使上皮黏膜细胞暴露于细菌、胃酸等物质并与其密切接触,长期反复易产生相应的免疫、损伤炎症,炎症刺激细胞衰竭致使 MUC 分泌减少,黏液层变薄加剧,高脂肪饮食易引起上皮细胞氧化应激,抑制保护屏障所需 MUC 产生和分泌^[17-18]。

4. 作用通路

一般来说,MUC 受 JAK/STAT、SAPK/JNK 或 MAPK 等信号通路影响,进而激活转录因子并刺激各种 MUC 分泌^[19]。动物研究表明,MUC5AC 在 IL 诱导下,可通过连续激活信号转导在人体气道上皮细胞和哮喘小鼠模型中提升表达数量;一项研究结论得出,表皮生长因子受体信号通路也可诱导 MUC5AC 并对其表达调控^[20]。MUC1 表达水平升高可借助于 IFN- γ 受体激活 JAK/STAT 通路完成;除此之外,许多种类的细菌已被发现具有调节 MUC 的功能,如革兰阴性菌鞭毛蛋白与表面受体结合,释放 ATP 可诱导磷脂酶 C/Ras 途径介导

的 MUC 转录发生; 同样, 革兰阴性铜绿假单胞菌可通过激活 MAP 信号通路上调 MUC2、MUC5AC 表达^[21]。

四、小 结

MUC 在 GERD 发病机制中具有不可替代的重要作用, 对于 MUC 的调控并非单一因素, 其表达转录、分泌产生受诸多因子、通路影响, 这也是 GERD 易受各种因素影响反复发作, 虽治疗方式多样然而疗效不佳、复发率仍有待降低的原因。GERD 与 MUC 的相关研究仍存在局限性, 如 MUC 调节通路途径繁多, 敏感性 MUC 涉及疾病种类较多, 并非具有特异性指向, 仍需进一步深入研究潜在的分子机制。

参 考 文 献

- [1] Schwarz H, Hoffmann W. Subcellular localization of the TFF peptides xP1 and xP4 in the *Xenopus laevis* gastric/esophageal mucosa; different secretion modes reflecting diverse protective functions [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (3): 761.
- [2] Ozcan H A, Anuk T, Ozden O. Expression profile and cellular localizations of mucin proteins, CK7, and cytoplasmic p27 in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. *Adv Med Sci*, 2018, 63 (2): 296-300.
- [3] Zheng Z, Shang Y, Wang N, et al. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17 (15): 4154-4164.
- [4] Kaurrany M R, Akil M A, Punagi A Q, et al. Clinical profile and characteristics of eosinophilic esophagitis patients presenting with refractory gastroesophageal reflux disease in Makassar, Indonesia [J]. *Pan Afr Med J*, 2022, 41: 93.
- [5] Hoang O N, Ermund A, Jaramillo A M, et al. Mucins MUC5AC and MUC5B are variably packaged in the same and in separate secretory granules [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206 (9): 1081-1095.
- [6] Carpenter J, Wang Y, Gupta R, et al. Assembly and organization of the N-terminal region of mucin MUC5AC: indications for structural and functional distinction from MUC5B [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118 (39): e2104490118.
- [7] Meloni M, Buratti P, Carriero F, et al. In vitro modelling of barrier impairment associated with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2021, 14: 361-373.
- [8] Supruniuk K, Radziejewska I. MUC1 is an oncoprotein with a significant role in apoptosis (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59 (3): 68.
- [9] Paone P, Cani P D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners [J]. *Gut*, 2020, 69 (12): 2232-2243.
- [10] Cho H Y, Park S, Miller L, et al. Role for mucin-5AC in upper and lower airway pathogenesis in mice [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49 (5): 1077-1099.
- [11] Korbut E, Janmaat V T, Wierdak M, et al. Molecular profile of Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease in the development of translational physiological and pharmacological studies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (17): 6436.
- [12] Milani D C, Borba M, Farré R, et al. Gastroesophageal reflux disease and dental erosion: the role of bile acids [J]. *Arch Oral Biol*, 2022, 139: 105429.
- [13] Zachariah R A, Goo T, Lee R H. Mechanism and pathophysiology of gastroesophageal reflux disease [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2020, 30 (2): 209-226.
- [14] Patel V, Ma S, Yadlapati R. Salivary biomarkers and esophageal disorders [J]. *Dis Esophagus*, 2022, 35 (7): doac018.
- [15] Melhem H, Regan-Komito D, Niess J H. Mucins dynamics in physiological and pathological conditions [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (24): 13642.
- [16] Suriano F, Nyström E E L, Sergi D, et al. Diet, microbiota, and the mucus layer: the guardians of our health [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 953196.
- [17] Mastrodonato M, Calamita G, Mentino D, et al. High-fat diet alters the glycosylation patterns of duodenal mucins in a murine model [J]. *J Histochem Cytochem*, 2020, 68 (4): 279-294.
- [18] Ruan Z, Yu Y, Han P, et al. Si-wu water extracts protect against colonic mucus barrier damage by regulating Muc2 mucin expression in mice fed a high-fat diet [J]. *Foods*, 2022, 11 (16): 2499.
- [19] Li T, Wang Y, Huang S, et al. The regulation mechanism of MUC5AC secretion in airway of obese asthma [J]. *Cell Mol Biol*, 2022, 68 (7): 153-159.
- [20] Inoue D, Kubo H, Watanabe M, et al. Submucosal gland cells in human lower airways produce MUC5AC protein [J]. *Respirology*, 2008, 13 (2): 285-287.
- [21] Arias Á, Vicario M, Bernardo D, et al. Toll-like receptors-mediated pathways activate inflammatory responses in the esophageal mucosa of adult eosinophilic esophagitis [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9 (4): 147.

(收稿日期: 2023-06-04)

(本文编辑: 杨江瑜)