

闭锁小带蛋白-1与消化系统疾病关系的研究

于敬红^{1*}, 王彩霞^{2#}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月18日; 录用日期: 2022年4月12日; 发布日期: 2022年4月20日

摘要

消化系统通过消化吸收和物质转换等功能为全身代谢提供能量, 维持生命所需。在消化系统黏膜上皮或内皮之间存在一种物理屏障, 这种物理屏障可阻隔有害物质侵入消化道黏膜, 减少消化系统疾病的发生。其结构主要包括紧密连接、缝隙连接、黏附连接和桥粒, 其中紧密连接在维持黏膜功能稳定性中起主要作用。病原微生物移位、内毒素和大分子物质侵袭以及药物等因素最终通过破坏相邻两细胞间紧密连接结构和功能而导致消化系统疾病。紧密连接是一种结构复合体, 包括胞膜蛋白和胞质蛋白, 近年来关于紧密连接相关蛋白与消化系统疾病关系的研究颇多, 本文主要就紧密连接中胞内蛋白闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 与消化系统疾病关系进行阐述。

关键词

紧密连接, 闭锁小带蛋白-1, 消化系统, 疾病

Study on the Relationship between Zonula Occludens-1 and Digestive System Diseases

Jinghong Yu^{1*}, Caixia Wang^{2#}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 18th, 2022; accepted: Apr. 12th, 2022; published: Apr. 20th, 2022

Abstract

The digestive system provides energy for systemic metabolism and maintains life needs through

*第一作者。

#通讯作者 Email: 48830069@qq.com

文章引用: 于敬红, 王彩霞. 闭锁小带蛋白-1 与消化系统疾病关系的研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 2947-2952.
DOI: 10.12677/acm.2022.124425

digestion, absorption, material conversion and other functions. There is a physical barrier between the mucosal epithelium or endothelium of the digestive system. This physical barrier can prevent harmful substances from invading the digestive tract mucosa and reduce the occurrence of digestive system diseases. Its structure mainly includes tight junction, gap junction, adhesive junction and desmosomes. Tight junction plays a major role in maintaining the functional stability of mucosa. The translocation of pathogenic microorganisms, the invasion of endotoxin and macromolecular substances and drugs eventually lead to digestive system diseases by destroying the tight junction structure and function between two adjacent cells. Tight junction is a structural complex, including membrane proteins and cytoplasmic proteins. In recent years, there have been many studies on the relationship between tight junction related proteins and digestive system diseases. This paper mainly expounds the relationship between zonula occludens-1 (ZO-1) in tight junction and digestive system diseases.

Keywords

Tight Connection, Zonula Occludens-1, Digestive System, Disease

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

消化系统疾病是消化器官由于受到各种病原微生物、化学毒物或物理辐射等的损害而引起的一系列疾病,其临床表现除消化系统本身的症状外,还可伴有其他系统的表现。对于各种致病因素对消化器官的损伤机制,研究学者发现,黏膜损伤与相邻两上皮细胞间的连接结构相关[1]。相邻两细胞间存在一种物理连接,这层物理连接不仅起到了固定细胞、防止细胞转移的作用,还具有物理屏障作用,它只允许必要的离子、营养物质和水通过,病原微生物和毒素等有害物质则不能通过[2]。

细胞间的物理连接包括紧密连接、缝隙连接、黏附连接和桥粒[3],其中紧密连接在维持黏膜功能稳定性中起主要作用。紧密连接由闭锁蛋白(occludin)、Claudin 蛋白、结合黏附分子(junctional adhesion molecule, JAM)和闭锁小带蛋白(ZOs)构成。其中 ZOs 为胞内蛋白, occludin 蛋白、Claudin 蛋白、JAM 为膜蛋白[4]。1986 年 ZOs 首次被 Bruce R. Stevenson [5]在小鼠肝细胞中发现,随即其又在小鼠胃肠道、肾脏及睾丸等器官中同样发现聚集在上皮细胞中的 ZOs。ZOs 作为紧密连接组成蛋白之一,是一种分子质量为 225 KD 的多肽,属于膜相关鸟苷酸激酶家族,存在于所有脊椎动物上皮细胞中,在蛋白质定位和信号转导方面发挥重要作用。ZOs 含有 PDZ、SH3、GUK 三个结构域,与 occludin 蛋白、claudin 蛋白和 JAM 相连接,起到一个脚手架作用,维持紧密连接结构和功能的稳定性[6]。ZOs 家族成员包括闭锁小带蛋白-1 (ZO-1)、闭锁小带蛋白-2 (ZO-2)和闭锁小带蛋白-3 (ZO-3) 3 种蛋白,其中 ZO-1 起主要作用,将紧密连接蛋白复合体中膜蛋白与胞浆蛋白连接在一起,维持紧密连接复合体的完整性,而 ZO-2 和 ZO-3 起辅助作用,增强 ZO-1 功能的完整性。近年来众多研究学者发现,ZO-1 表达量的变化与消化系统疾病的发生、转归及预后密切相关,致使 ZO-1 成为研究热点。现对目前关于 ZO-1 与消化系统疾病关系的研究作以下阐述。

2. ZO-1 与食管疾病

食管可视为消化器官中的“传送带”,将进入口腔中的食物传送给胃,因其不具有储存食物的功能,

与食物接触时间短, 病原微生物不易定植, 故相对于胃和十二指肠来说, 食管因病原微生物感染导致的黏膜损伤较少。但是, 当食管受到外伤或是受到化学制剂腐蚀时, 黏膜会受到不同程度的损伤, ZO-1 蛋白表达量随之受影响。

1) ZO-1 与胃食管反流: 李飞跃等[7]通过制造反流性食管炎大鼠模型发现, 无论碱反流、酸反流还是混合反流, 都会对食管造成不同程度的损伤, 形成溃疡, 在电镜下可见相邻细胞间间隙增大, 紧密连接蛋白减少, 通透性增大, 但该实验未指明相关紧密连接蛋白名称。另一研究表明, 随着反流的减少, 细胞间缝隙逐渐减小, ZO-1 等紧密连接蛋白数量增多, 紧密连接功能逐渐恢复至正常[8]。

2) ZO-1 与食管癌: 目前的研究表明, ZO-1 可增加细胞之间的稳定性, 当 ZO-1 蛋白表达量减少时, 紧密连接功能下降, 细胞间的粘附力下降, 细胞易移位, 这可能是肿瘤细胞易扩散的原因[9]。由此可见, ZO-1 蛋白不仅对维持黏膜屏障功能稳定性起着重要作用, 还可增强细胞间黏附, 对阻止细胞异常扩散有一定作用。

3. ZO-1 与胃部疾病

胃的容受性舒张作用使食物在胃内存留时间较长, 增加了病原微生物与胃黏膜的接触时间, 胃黏膜被破坏而致病。但同时胃作为一个泌酸器官, 具有极强的反侵蚀能力, 可抵御强酸对自身黏膜的腐蚀, 从而达到消化食物和杀灭一部分病原微生物的作用。胃的自我防御机制包括胃黏膜细胞表面厚厚的黏液层、胃黏膜细胞分泌的碳酸氢根离子以及细胞间的物理屏障。众多研究表明, 当胃肠道黏膜物理屏障破坏后, 侵袭因子进入体内, 引发机体一系列级联反应, 进而导致各种疾病。

1) ZO-1 与幽门螺杆菌感染(*Helicobacter pylori*, Hp): Hp 作为胃内常见感染病原微生物, 因其能分泌尿素酶中和胃酸而在胃内长期存活。有关紧密连接蛋白在 Hp 感染患者胃组织中表达情况的研究显示, Hp 感染阳性的慢性胃炎患者胃黏膜 ccludin、ZO-1 蛋白表达较 Hp 感染阴性者明显降低, 慢性浅表性胃炎患者在 Hp 根除治疗后胃黏膜紧密连接蛋白表达较根除前明显升高, 但在慢性萎缩性胃炎患者中根除 Hp 前后胃黏膜中紧密连接蛋白变化不大, 表明 Hp 感染后胃黏膜物理屏障被破坏, 紧密连接蛋白表达下降致胃炎、消化性溃疡[10]。当胃黏膜发生萎缩后, 紧密连接蛋白的减少将是永久性的, 无法再恢复。在儿童患者中亦是发现当感染 Hp 后, 胃黏膜中 ZO-1 蛋白表达下降[1], 提示 Hp 感染后导致胃黏膜紧密连接遭破坏可能为 Hp 感染的致病机制。同样, 在利用胃黏膜保护剂后, Hp 定植受到影响, 胃黏膜得到改善, ZO-1 蛋白的表达较前升高, 进一步证明 Hp 感染与 ZO-1 蛋白表达之间的关系[11]。

2) ZO-1 与胃癌: 郑珂等[12]在研究 ZO-1 与胃腺癌转移及预后相关性时发现, 高中分化的胃腺癌细胞 ZO-1 蛋白的膜表达要高于低分化胃腺癌, 而 ZO-1 的胞质表达在低分化胃腺癌中要高于高中分化胃腺癌, 因 ZO-1 必须与紧密连接蛋白的胞膜蛋白相连接才能发挥作用, 提示 ZO-1 蛋白的有效表达才是其发挥作用的基础。另有学者对胃癌患者胃组织进行上皮细胞黏附分子和紧密连接蛋白检测发现, 随着肿瘤体积、远处转移距离的增大, 紧密连接蛋白表达却随之下降, 而上皮细胞黏附分子表达增多[13], 猜想此为机体为减少肿瘤细胞扩散而进行适应性反应。

3) ZO-1 与药物相关胃损伤: 相关研究显示[14], 在心血管疾病患者口服氯吡格雷预防血栓形成的同时, 还会导致胃黏膜出血、延缓胃黏膜溃疡愈合。通过电子显微镜可观察到随着氯吡格雷浓度的升高, 细胞间的缝隙逐渐增大, western blot 显示缝隙大处 ZO-1 蛋白明显减少, 从而更加证明 ZO-1 对于维持黏膜正常功能的重要性。

4. ZO-1 与肠道疾病

肠道内既存在有益于身体健康的常驻菌群, 助消化吸收、提高机体免疫力, 同时也有随食物进入体

内的、易致病的病原微生物。但肠道却不易被致病病原微生物损伤致病,除了“群落抵抗”作用常驻菌群阻止其他病原微生物定植外,更重要的是肠道自身的防御系统。肠上皮由多种细胞组成,主要包括肠上皮细胞、潘氏细胞、杯状细胞、内吞细胞和微皱褶细胞[2]。这些细胞都有自己独特的功能,通过释放各种细胞因子或分泌免疫活性物质来维持肠道内环境的稳定。肠黏膜细胞间亦存在紧密连接,通过调节相邻两细胞间通透性,控制大分子物质进出肠道,将肠道内细菌、内毒素阻隔在肠腔内[4]。

1) ZO-1 与肠道感染: 肠道被感染后,毒素进入血液,形成细胞因子风暴,破坏黏膜屏障。张强[15]发现,当肠道感染致病性大肠杆菌时,ZO-1 蛋白在细胞质内分布发生变化,进而导致紧密连接结构发生变化,失去物理屏障功能,肠粘膜通透性增大,可致水样便。最新研究表明,在感染性腹泻患者粪便中 ZO-1 蛋白存在差异,即腹泻时间越长、脱水越严重,患者粪便中 ZO-1 水平越低,从而有助于感染性腹泻病程度的评估[16]。另外,也有关于感染白色念珠菌、人类肠道病毒 71 型及 HIV 后 ZO-1 蛋白表达减少,影响紧密连接的结构及功能,细胞间通透性增大促使病原微生物和毒素移位而致病的报道[17] [18] [19]。抗生素作为一把双刃剑,应用得当时可杀灭细菌,降低炎症反应的破坏。但当长期应用或者剂量过大时非但起不到抗感染的结果,还会引起相关并发症。国外一项研究显示,当利用广谱抗生素治疗健康小鼠,从而制造肠道菌群失调模型后,发现盲肠细胞间的紧密连接遭破坏,ZO-1 蛋白的表达量明显降低[20]。

2) ZO-1 与溃疡性结肠炎: Gassler [21]在研究紧密连接在炎症性肠病中表达变化时发现,在炎症性肠病活动期,炎症因子阻止 ZO-1 蛋白与细胞膜接触,进而破坏了紧密连接结构的完整性,细胞膜通透性升高而致病。美沙拉嗪作为新一代 5-氨基水杨酸类药物的控释制剂已经成熟用于治疗溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC),研究发现美沙拉嗪联合一种生物制剂常美安,可有效改善肠道菌群,诱导 T 淋巴细胞的凋亡,减少炎症介质,增强肠道黏膜的屏障性,提高 UC 患者结肠黏膜 ZO-1 蛋白的表达[22] [23]。胡红卫等[24]更是通过构建 UC 大鼠模型,发现美沙拉嗪治疗前后 ZO-1 蛋白表达的变化,从而证明 ZO-1 蛋白在结肠黏膜修复中的作用。在另一项有关透明质酸治疗 UC 的研究中发现,35 kDa 透明质酸(HA35)能明显增加 ZO-1 蛋白的表达,从而增强了肠道屏障的防御功能,提高了 UC 的治愈率[25]。

3) ZO-1 与内毒素诱导肠上皮损伤: 马小叶等[26]通过研究氢对内毒素诱导人结肠上皮细胞 ZO-1 的影响中发现,内毒素可破坏细胞膜结构,从而诱导结肠上皮细胞将 ZO-1 释放到胞浆,使其表达下调,进而引起肠黏膜屏障破坏,由此可见 ZO-1 对黏膜屏障的作用至关重要。国内学者卢璐等[27]通过中药青黛、马齿苋、参三七、五倍子提高 ZO-1 蛋白的表达,肠粘膜屏障功能得以恢复,更加证明了 ZO-1 蛋白对于维持黏膜紧密连接功能完整性的重要作用。

5. ZO-1 与肝脏疾病

肝脏作为一个特殊的消化器官,通过肠-肝循环,将肠道吸收的各种物质经过一系列的化学修饰转化成易被消化吸收或易被排泄的小分子物质。同时它又是一个解毒器官,经肠道吸收的各种有毒物质经过肝脏的代谢,转化为毒性小的物质,从而减轻对身体的伤害。

1) ZO-1 与胆汁淤积: 研究发现,在肝脏功能正常时,肠粘膜 ZO-1 主要沿细胞膜规整分布,而当发生胆汁淤积时,ZO-1 蛋白的膜分布紊乱,在细胞质中也有分布,并且其表达量也较肝功能正常中的肠粘膜 ZO-1 下降,分析原因为当发生胆汁淤积时,肠道内胆汁缺乏,而血液中胆汁水平升高,破坏肠黏膜内菌群稳定性和黏膜内 ZO-1 蛋白的分布和表达,致使肠粘膜屏障功能破坏而致病[28]。

2) ZO-1 与脂肪肝: 有关对非酒精性脂肪肝研究表明,肠黏膜因绒毛水肿、脆性增加、脱落等原因导致黏膜屏障破坏,各种细菌内毒素、肠腔内化学产物透过肠黏膜物理及化学屏障进入血液,形成内毒素血症,对肝脏进行“二次打击”,对非酒精性肝炎的形成起到了促进作用。任卫英等[29]通过构建高脂模

型大鼠验证了 ZO-1 蛋白表达与非酒精性脂肪肝的关系, 证明了肠黏膜紧密连接蛋白对肝脏的保护作用。同样, 肝脏的损伤也会降低肠黏膜机械屏障, 苏琳等[30]通过构建化学性脂肪肝模型大鼠, 发现大鼠肠 ZO-1 蛋白数量减少, 但具体机制未进一步阐述。由此我们可以得出, 肝脏与肠道是相互影响的, 肠黏膜损伤致使物理屏障功能受损, 各种有害物质通过损伤的细胞间连接进入血液, 损伤肝脏。同时肝功能的受损也会影响肠黏膜细胞屏障功能。

6. ZO-1 与胰腺疾病

胰腺和肝脏与其他消化系统器官不同的是这两个器官均为实质性器官, 虽然是消化器官, 但不像胃肠道一样直接与食物相接触, 而是通过分泌各种消化液, 直接或间接刺激胃肠道促进食物的消化与吸收。

1) ZO-1 与胰腺炎: 胰腺炎时, 尤其是重症胰腺炎, 激活全身炎症细胞, 促使其释放大量炎症因子, 引起全身炎症反应综合征。大量的炎症因子释放入血, 引起胃肠道血管损伤, 进而导致胃肠道黏膜屏障损伤, 紧密连接结构破坏, ZO-1 蛋白阳性表达率下降[31]。

2) ZO-1 与胰腺癌: 研究发现, 在胰腺癌组织中紧密连接结构完整性遭破坏, ZO-1 蛋白表达下调、功能丧失, 细胞间粘附力下降, 癌细胞扩散、转移。但在高分化胰腺癌中, 出于人体自我保护机制, claudin-4 蛋白表达会上调, 细胞间的粘附性增加, 抑制癌细胞扩散[32]。

7. 结语

ZO-1 蛋白作为一种胞内蛋白, 对维持紧密连接复合体结构及功能起着重要作用, 越来越多的研究表明, ZO-1 蛋白的表达与消化系统疾病相关。消化系统炎症、肿瘤、免疫相关疾病等可直接或间接破坏细胞间紧密连接, 影响 ZO-1 蛋白表达和分布。相反, ZO-1 蛋白表达的变化也导致黏膜紧密连接结构和功能发生相应变化[33]。由此可见, ZO-1 蛋白的表达情况与消化系统疾病之间互为因果。本文章主要就当前国内外关于 ZO-1 蛋白与消化系统疾病关系的研究进行总体阐述, 分析 ZO-1 蛋白的表达与消化系统疾病的关系, 进一步明确 ZO-1 蛋白在各种消化系统疾病发病中的作用, 为研究各种消化系统疾病的发病机制提供基础资料。

参考文献

- [1] 马军宏, 于向阳, 张楠, 周振理. 紧密连接蛋白与肠黏膜屏障损伤研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(1): 104-105.
- [2] Chelakkot, C., Ghim, J. and Ryu, S.H. (2018) Mechanisms Regulating Intestinal Barrier Integrity and Its Pathological Implications. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>
- [3] 李炜, 舒小莉, 顾伟忠, 彭克荣, 蔡海芳, 江丽琴, 等. 幽门螺杆菌感染患儿胃黏膜紧密连接蛋白表达的变化及其意义[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(7): 510-516.
- [4] 马志杰, 王爱民. 胃肠道疾病与紧密连接蛋白关系的研究进展[J]. 中华试验外科杂志, 2017, 34(2): 358-360.
- [5] Stevenson, B.R., Siliciano, J.D., Mooseker, M.S. and Goodenough, D.A. (1986) Identification of ZO-1: A High Molecular Weight Polypeptide Associated with the Tight Junction (Zonula Occludens) in a Variety of Epithelia. *The Journal of Cell Biology*, **103**, 755-766. <https://doi.org/10.1083/jcb.103.3.755>
- [6] 胡红卫, 黄永坤. 肠紧密连接蛋白在炎症性肠病中的表达[J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(2): 135-138+141.
- [7] 李飞跃, 李岩. 反流性食管炎黏膜上皮中紧密连接蛋白及白细胞介素-6 的表达[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(9): 549-553.
- [8] Calabrese, C., Bortolotti, M., Fabbri, A., Areni, A., Cenacchi, G., Scialpi, C., et al. (2005) Reversibility of GERD Ultrastructural Alterations and Relief of Symptoms after Omeprazole Treatment. *American Journal of Gastroenterology*, **100**, 537-542. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40476.x>
- [9] 王木, 唐瞻贵. 闭锁小带蛋白-1 及其在癌发生发展中的作用[J]. 口腔颌面外科杂志, 2013, 23(1): 67-71.
- [10] 樊叶, 汪志兵, 关月, 韩维维, 姜宗丹, 王劲松, 等. 紧密连接蛋白 Occludin 及 ZO-1 在根除幽门螺杆菌慢性胃炎

- 组织中的表达[J]. 胃肠病学与肝病学杂志, 2017, 26(4): 440-443.
- [11] 刘芸, 滕贵根, 王蔚虹, 吴婷, 胡伏莲. 硫酸铝对幽门螺杆菌感染小鼠胃黏膜损伤的保护作用及其对胃肠菌群的影响[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(20): 1546-1552.
- [12] 郑珂, 张声, 陈林莺, 王行富, 陈虹, 张真真, 等. 紧密连接蛋白 1+mRNA 和蛋白表达与胃癌侵袭转移及预后的相关性[J]. 解剖学报, 2011, 42(1): 80-85.
- [13] 贾长河, 谢毅, 宋晓霞, 袁媛, 刘博伟, 谢甲贝, 等. 上皮细胞黏附分子和紧密连接蛋白在胃癌中的表达及临床意义[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(6): 649-653.
- [14] 姜宗丹, 张振玉, 汪志兵, 张弓羽, 何帮顺, 王书奎. 氯吡格雷对人胃黏膜上皮细胞紧密连接蛋白表达的影响[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(7): 479-481.
- [15] 张强. 肠致病性大肠杆菌 EPEC 及其突变株 UMD874 感染对肠黏膜屏障功能及肠道菌群的影响[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京大学, 2011.
- [16] 何方, 杜海涛, 赵敏, 曹静. 感染性腹泻患者粪便中紧密连接蛋白水平及其临床意义[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(9): 1422-1424.
- [17] Bohringer, M., Pohlers, S., Schulze, S., Albrecht-Eckardt, D., Piegsa, J., Weber, M., et al. (2016) Candida Albicans Infection Leads to Barrier Breakdown and a MAPK/NF- κ B Mediated Stress Response in the Intestinal Epithelial Cell Line C2BBel. *Cellular Microbiology*, **18**, 889-904. <https://doi.org/10.1111/cmi.12566>
- [18] 陈生林. 道病毒 71 型感染人肠道细胞的入侵机制研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [19] Nazli, A., Chan, O., Dobson-Belaire, W.N., Ouellet, M., Tremblay, M.J., Gray-Owen, S.D., et al. (2010) Exposure to HIV-1 Directly Impairs Mucosal Epithelial Barrier Integrity Allowing Microbial Translocation. *PLoS Pathogens*, **6**, e1000852. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000852>
- [20] Feng, Y., Huang, Y., Wang, Y., Wang, P., Song, H. and Wang, F. (2019) Antibiotics Induced Intestinal Tight Junction Barrier Dysfunction Is Associated with Microbiota Dysbiosis, Activated NLRP3 Inflammasome and Autophagy. *PLoS ONE*, **14**, Article ID: e0218384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218384>
- [21] Gassler, N., Rohr, C., Schneider, A., Kartenbeck, J., Bach, A., Obermüller, N., et al. (2001) Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Changes of Enterocytic Junctions. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, **281**, G216-G228. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.281.1.G216>
- [22] 吴响棣. 常美安配合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者结肠黏膜 ZO-1 mRNA、Occludin mRNA 及 T 细胞亚群比例的影响[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(5): 768-771.
- [23] 姜宗丹, 张振玉, 孔超美, 赵有财, 王劲松, 黄文斌. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者肠黏膜紧密连接蛋白表达的影响[J]. 胃肠病学, 2013, 18(8): 462-464.
- [24] 胡红卫, 魏来, 熊晶晶, 黄永坤, 赵川, 远孟梦, 等. 肠紧密连接 ZO1 蛋白测定对药物治疗溃疡性结肠炎大鼠疗效的评价[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(24): 1908-1911.
- [25] Kim, Y., West, G.A., Ray, G., Kessler, S.P., Petrey, A.C., Fiocchi, C., McDonald, C., Longworth, M.S., Nagy, L.E. and de la Motte, C.A. (2019) Layilin Is Critical for Mediating Hyaluronan 35 kDa-Induced Intestinal Epithelial Tight Junction Protein ZO-1 *in Vitro* and *in Vivo*. *Matrix Biology*, **66**, 93-119. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.09.003>
- [26] 马小叶, 于洋, 张红涛, 谢克亮, 于泳浩. 氢对内毒素诱导人结肠上皮细胞闭锁小带蛋白 1 表达的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36(7): 867-871.
- [27] 卢璐, 谢建群, 郭春荣. 中药清肠栓对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(22): 2327-2322.
- [28] 刘圣烜, 黄志华, 林莉. 急性肝内胆胆汁淤积大鼠小肠上皮紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 表达的变化[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(1): 45-47.
- [29] 任卫英, 沈继平, 潘刚, 罗曼, 胡予. 非酒精性脂肪肝大鼠小肠黏膜上皮屏障及紧密连接蛋白表达的变化[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(13): 5975-5976.
- [30] 苏琳, 刘玉兰. 高糖饮食及高脂饮食建立非酒精性脂肪肝大鼠模型的比较[J]. 实验动物科学, 2009, 26(3): 14-17+23.
- [31] 王魁彬, 郭玲. 急性重症胰腺炎患者肠黏膜及外周血中闭锁小带蛋白-1 及白介素-18 的表达及其意义[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(5): 46-48.
- [32] 夏明杰, 张太平, 赵玉沛. 紧密连接蛋白 Claudins 与胰腺肿瘤关系的研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2009, 36(11): 778-781.
- [33] 甘元涛, 赵少勇. 肠黏膜屏障损伤与紧密连接蛋白 ZO-1 的关系研究进展[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(7): 1027-1029.