

· 基础研究 ·

高脂饮食影响小鼠空回肠上皮功能的差异性研究

金 焱,俞 静,夏 凡,丁国宪*

南京医科大学第一附属医院老年医学科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:研究高脂饮食对小鼠空肠和回肠上皮功能的不同影响。方法:8周龄C57BL/6J雄性小鼠共40只,随机分为两组,分别给予正常饮食和高脂饮食喂养3个月。留取小鼠空肠和回肠组织,HE染色观察空肠和回肠上皮绒毛、隐窝形态变化;PAS染色观察杯状细胞数量变化;分离小肠上皮隐窝单位进行体外3D类器官培养,观察类器官增殖率及类器官分化程度;荧光定量PCR检测空回肠上皮凋亡基因表达。结果:高脂饮食对小鼠空肠和回肠的绒毛长度和杯状细胞数量都无明显影响,但隐窝深度显著变浅。体外3D类器官培养结果发现,高脂饮食导致空肠上皮干细胞分化能力下降,而回肠干细胞分化能力却显著增加;两种上皮细胞的凋亡均显著减少。结论:高脂饮食导致小鼠空回肠上皮功能发生变化,而且对空、回肠上皮干细胞分化能力的影响不同。

[关键词] 高脂饮食;空肠上皮;回肠上皮;类器官;凋亡

[中图分类号] R333.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)05-619-07

doi:10.7655/NYDXBNS20220503

Effect of high fat diet on jejunum and ileal epithelial function in mice

JIN Yi, YU Jin, XIA Fan, DING Guoxian*

Department of Geriatric Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to observe the effect of high fat diet on jejunal and ileal epithelial function in mice. **Methods:** A total of 40 male C57BL/6J mice aged 8 weeks were randomly divided into two groups and fed with normal chowdiet and high-fat diet respectively for 3 months. Jejunum and ileum tissues were collected from mice, and the morphological changes of villi and crypts in jejunum and ileum were detected by H&E staining. PAS staining was used to detect the number of goblet cells. Crypt units were isolated for primary 3D organoid culture *in vitro*, and the percentage of organoid per crypt ratio and the number of crypt-domains per organoid were observed. The expression of apoptotic genes in jejunum and ileum were determined by PCR. **Results:** The villus length and goblet cell number of jejunum and ileum were not significantly affected by high fat diet, but the crypt depth was significantly shallower. The results of 3D organoid culture *in vitro* showed that the differentiation ability of jejunal epithelial stem cells decreased, but that of ileal stem cells increased significantly. And apoptosis of both kinds of epithelial cells was significantly reduced. **Conclusion:** High fat diet changed the function of jejunal and ileal epithelial cells in mice, and had different effects on the differentiation ability of jejunal and ileal epithelial stem cells.

[Key words] highfat diet; jejunal epithelium; ileal epithelium; organoid; apoptosis

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(05): 619-624, 665]

随着社会经济的发展,高能量、高脂肪、低膳食纤维食物摄入显著增加,导致全球肥胖及2型糖尿病、冠心病、脑卒中等并发症发病率逐年上升,带来了沉重的社会和经济负担。肥胖是由于长期能量

摄入过多,超过能量消耗导致的。而几乎所有的能量摄入都发生在肠道^[1]。目前关于高脂饮食(high fat diet, HFD)对肠道功能影响的研究,结果不完全一致^[2-3]。

[基金项目] 国家自然科学基金(81870613, 82071579)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dinggx@njmu.edu.cn

肠道是接触食物的重要器官,因此肠道功能紊乱是HFD导致疾病发生的主要原因^[4]。然而,许多

研究忽略了肠道是由不同的区域组成,具有不同的解剖和生理功能特征。因肠道组织结构及肠道菌群分布的差异,不同肠段对营养物质的吸收也各不相同^[5],空肠是营养吸收的主要区域,而回肠在免疫调节中起更重要的作用^[6]。目前尚无关于HFD对不同部位小肠功能影响的研究。

本研究通过对小鼠空回肠上皮绒毛、隐窝形态、杯状细胞数量和功能、干细胞增殖分化能力的研究,初步探讨HFD对不同部位小肠功能的影响,为空回肠在HFD导致的肥胖及炎症中的不同作用和机制研究提供基础。

1 材料和方法

1.1 材料

雄性C57BL/6J小鼠40只,8周龄(江苏集萃药康生物科技股份有限公司),SPF级环境,温度(23 ± 1)℃。荧光定量PCR仪ABI7000 StepOne-Plus(ABI公司,美国)。生长因子EFG、R-spondin 1、Noggin和Wnt3a(Pepro Tech公司,美国),3D培养基质Matrigel 356231(Corning公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 构建HFD小鼠模型

将小鼠随机分配到正常饮食组(normal chow diet, NCD, $n=20$)或HFD组($n=20$),分别喂养3个月。HFD热卡来源组成:60%由脂肪提供,20%由碳水化合物提供,20%由蛋白质提供。小鼠自由饮水,每周测量体重,记录摄食情况。

1.2.2 小肠上皮组织分离

脱颈法处死小鼠后取出整个肠道(小肠:从幽门至回盲部连接;十二指肠:距幽门5 cm;空肠:中间段小肠的中间部10 cm,回肠:靠近回盲肠部的10 cm)。

1.2.3 石蜡切片及HE染色

4%甲醛固定24 h,修剪组织后脱水,依次进行75%酒精4 h→85%酒精2 h→90%酒精1 h→无水乙醇 I 30 min→无水乙醇 II 30 min→醇苯 5~10 min→二甲苯 I 5~10 min→二甲苯 II 5~10 min→蜡 I 1 h→蜡 II 1 h→蜡 III 1 h。常规包埋。将包埋好的蜡块置于切片机上切片,4℃冰箱保存。取石蜡切片,常规脱蜡,苏木素染液3~5 min,然后伊红染液中染色5 min。常规脱水后用中性树胶封片。每组于光学显微镜下随机选取3个HE染色的区域进行观察。

1.2.4 过碘酸希夫(periodic acid-Schiff, PAS)糖原染色

取小鼠小肠组织石蜡切片,常规包埋、复水。

样品滴加1%阿利新蓝染液(pH 2.5),室温放置10~20 min,冲洗1次,再用蒸馏水浸洗2次。滴加高碘酸溶液,室温放置10 min。再次冲洗1次,再用蒸馏水浸洗2次。滴加Schiff试剂,室温放置10~15 min。纯水冲洗。逐级常规乙醇脱水后中性树胶封固。每组于光学显微镜下随机选取3个PAS染色的组织隐窝区域进行观察。

1.2.5 实时荧光定量PCR

取小鼠小肠组织,提取组织RNA,并测定RNA的含量和纯度。将RNA逆转成cDNA为模板,用相关引物进行RT-PCR扩增。实时定量PCR(ABI7000, StepOne-Plus, 美国)。总反应体系为10 μL,反应条件:95℃预变性5 min;94℃变性15 s,60℃退火延伸15 s,40个循环;72~94℃,每升高0.5℃读1次制备熔解曲线。以actin基因作为内参,引物序列详见表1。

表1 PCR引物序列
Table 1 PCR primer sequences

基因名称	引物序列(5'→3')
β-actin	F:TAAAGACCTCTATGCCAACACAGT R:CACGATGGAGGGGCCGACTCATC
P53	F:TTCTGTAGCTTCAGTTCATTGG R:ATGGCAGTCATCCAGTCTTC
Perp	F:TGTTCTAACGTGGCTGAGGTT R:GTGACAGTGGTGACCCTCT
Bbc3	F:TGAGCCAAACCTGACCACTA R:GCAGAGCACAGGATTCACAG
H2afx	F:CGTCTTTGCTTCAGCTTGGT R:CCGGTAAGCGTCTCTCTGAC
Irs1	F:CCTGGGTCAGACAAAGAACC R:CCCACCTCGATGAAGAAGAA

1.2.6 小肠上皮分离隐窝及3D类器官培养

小鼠处死后冰上分离出10 cm肠管并纵行切开,将小肠腔面的黏液及绒毛完整刮除后,用含100 U/mL青霉素,10 mg/mL链霉素的DPBS清洗4~5次直至上清液澄清。将处理过的小肠组织放入2 mmol/L EDTA消化液中,4℃摇床孵育直至充分整合(60 min),用5 mL移液枪用力吹打,直至50%~80%的隐窝单位从固有层脱落,收集富集隐窝的吹打液,70 μm过滤,4℃300 g离心5 min,获得隐窝沉淀。将隐窝沉淀与液体状态的基质胶Matrigel按1:2混合,将含有隐窝单位的Matrigel滴在24孔培养板的孔中心,形成半球状,聚合成固态的3D立体结构。加入现配的完全培养液DMEM/F12(Gibco公司,美国)、N2 Supplement(Life Technologies公司,美国)、B27 Supple-

ment(Life Technologies公司,美国)、GlutaMAX(Gibco公司,美国)、1 $\mu\text{mol/L}$ N-乙酰半胱氨酸(Sigma-Aldrich公司,美国)、100 U/mL青霉素、100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素(Gibco公司,美国)、50 ng/mL EGF、1 $\mu\text{g/mL}$ R-spondin1 和 100 ng/mL Noggin^[7]。置于5% CO₂, 37 °C 细胞孵育箱培养,每天观察,每48 h更换1次培养液。

1.3 统计学方法

用 GraphPad Prism 8 统计软件进行分析,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验进行两组比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HFD 导致小鼠体重显著增加

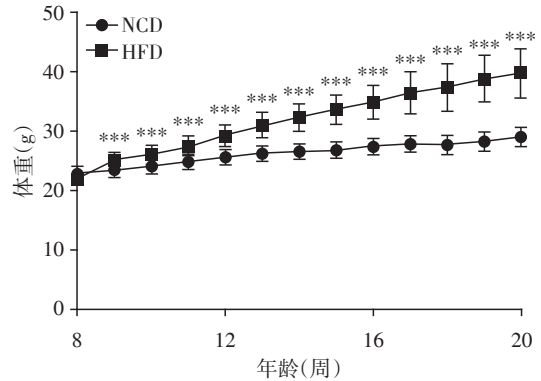
为了明确 HFD 诱导的肥胖小鼠模型是否构建成功,对小鼠每周进行称重,结果显示随着 HFD 时间的增加,小鼠体重明显增加,与正常饮食组有明显统计学差异(图1)。

2.2 HFD 影响小鼠空回肠绒毛、隐窝形态

为了研究 HFD 是否改变小肠上皮形态,对小鼠空回肠上皮组织进行 HE 染色,发现与 NCD 组相比, HFD 组小鼠尽管空回肠的绒毛长度没有明显改变,但空回肠的隐窝深度均明显变浅($P < 0.001$, 图2)。与 NCD 组相比, HFD 组小鼠的空肠回肠单位面积内杯状细胞数量无明显变化(图3)。上述结果表明 HFD 影响了小肠上皮形态。

2.3 HFD 影响小鼠空回肠干细胞的增殖分化能力

肠道上皮隐窝底部含有活跃的肠道干细胞,是



NCD: 正常饮食组; HFD: 高脂饮食组。与 NCD 组比较, *** $P < 0.001$ ($n=20$)。

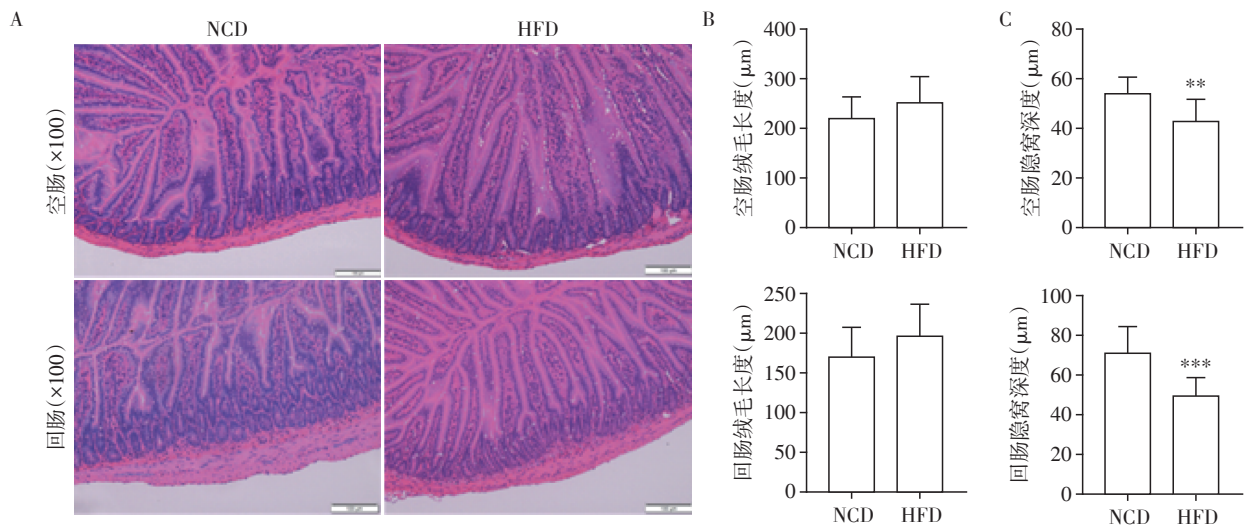
图1 小鼠体重

Figure 1 Weight of mice

肠道上皮在成体哺乳动物各器官中更新最快的基础^[8]。为探究 HFD 对小鼠空回肠上皮干细胞增殖分化能力的影响,利用 3D 类器官原代培养技术进行了体外研究(图4A)。结果显示,与 NCD 组比较,培养 3 d 后 HFD 组小鼠空肠形成类器官的类隐窝区域数目减少($P < 0.05$, 图4B),而回肠形成类器官的类隐窝区域数目有增高趋势(图5B)。培养 5 d 后, HFD 组小鼠空肠形成类器官的类隐窝区域数目仍减少(图4C),而回肠形成类器官的类隐窝区域数目明显增加($P < 0.05$, 图5C)。以上结果表明 HFD 对不同区域小肠上皮干细胞增殖分化能力的影响不同。

2.4 HFD 导致小鼠空回肠上皮凋亡基因表达改变

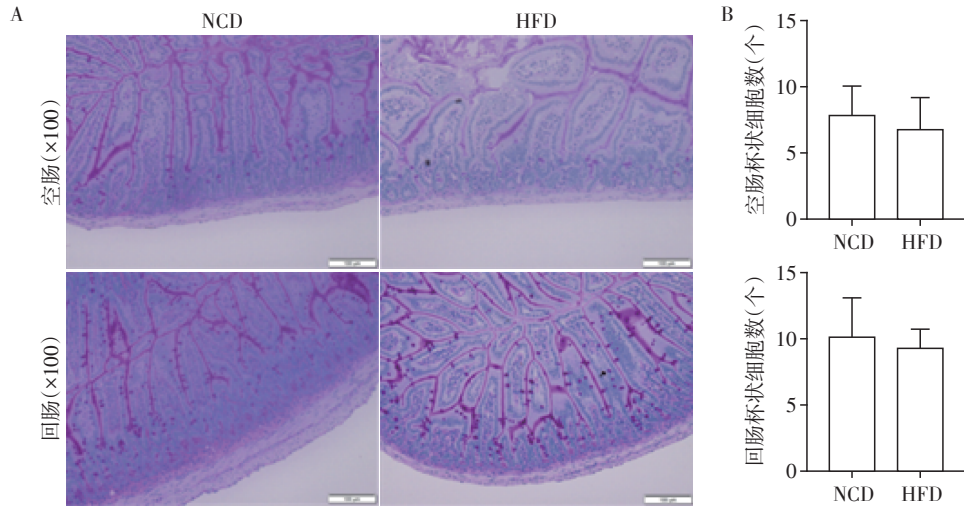
DNA 损伤或细胞应激诱导 P53 的表达,并导致细胞周期停滞、凋亡^[9]。为明确 HFD 对空回肠上皮



A: 空肠、回肠 HE 染色; B: 空肠、回肠绒毛长度定量; C: 空肠、回肠隐窝深度定量。NCD: 正常饮食组; HFD: 高脂饮食组; 与 NCD 组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ ($n=4$)。

图2 小肠上皮组织 HE 染色

Figure 2 HE staining images of small intestinal epithelium



A: 空肠回肠杯状细胞PAS染色; B: 空肠回肠杯状细胞数定量。NCD: 正常饮食组; HFD: 高脂饮食组; n=4。

图3 小肠杯状细胞PAS染色

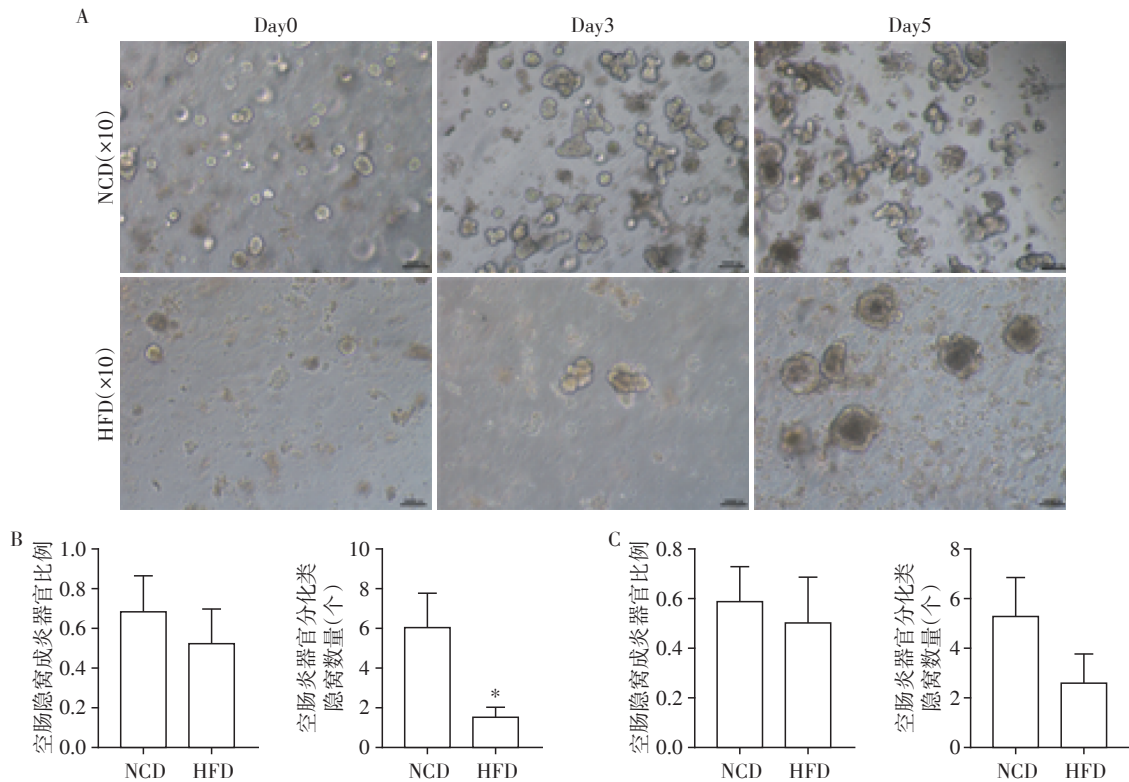
Figure 3 PAS staining images of goblet cells

细胞凋亡的作用,利用荧光定量PCR检测相关基因表达。结果发现,HFD组小鼠空肠细胞凋亡基因P53的表达较NCD组显著下降($P < 0.001$,图6A),而回肠细胞凋亡基因P53的表达较对照组无明显差异。回肠细胞凋亡基因Bbc3、H2afx的表达较对照组显著下降($P < 0.001$ 、 $P < 0.01$,图6B),而空肠凋亡基

因Bbc3、H2afx的表达较对照组无明显差异(图6A),表明HFD导致小肠上皮细胞凋亡改变。

3 讨论

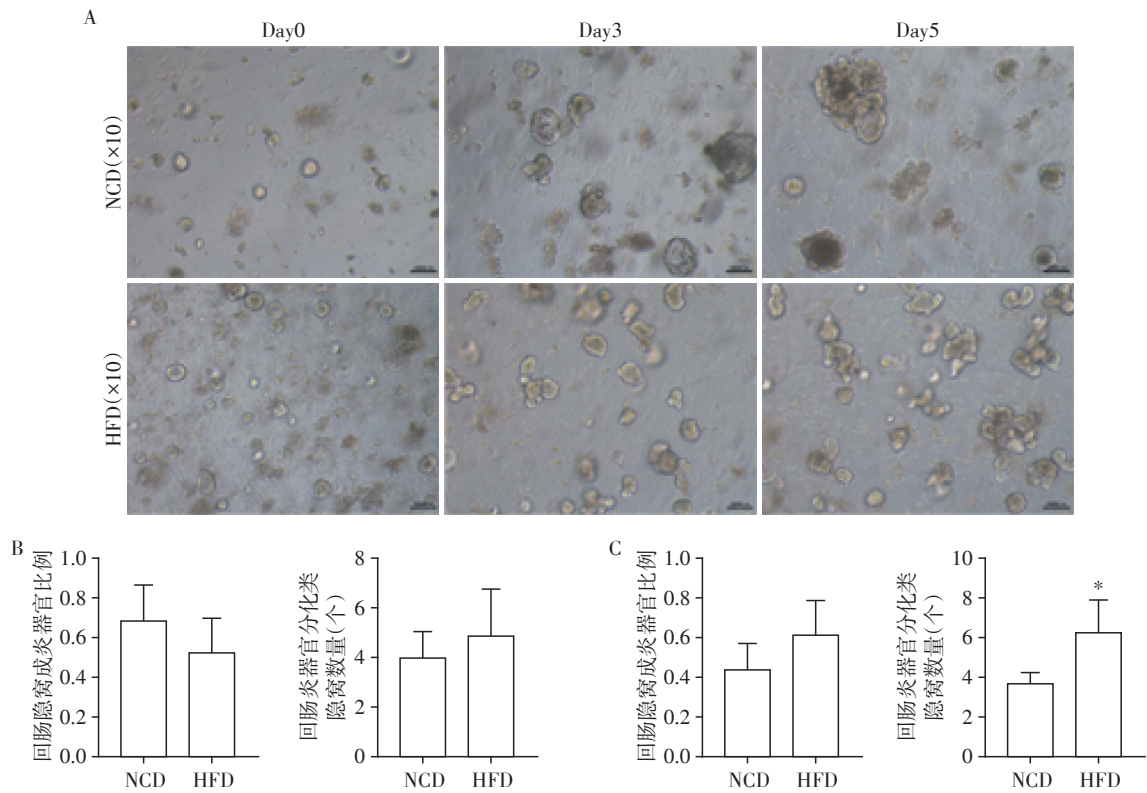
目前,HFD对小肠形态和功能影响的研究结果不完全一致。Beyaz等^[3]发现,HFD喂养的小鼠小肠



A: 空肠隐窝原代培养0、3、5 d; B: 空肠隐窝3 d成类器官比例及分化类隐窝区域数定量; C: 空肠隐窝5 d成类器官比例及分化类隐窝区域数定量。NCD: 正常饮食组; HFD: 高脂饮食组; 与NCD组比较, * $P < 0.05$ (n=3)。

图4 空肠3D类器官培养及形态分析

Figure 4 3D organoid culture and morphological analysis of jejunum organoids



A: 回肠隐窝原代培养0、3、5 d; B: 回肠隐窝3 d成类器官比例及分化类隐窝区域数定量; C: 回肠隐窝5 d成类器官比例及分化类隐窝区域数定量。NCD: 正常饮食组; HFD: 高脂饮食组; 与NCD组比较, * $P < 0.05$ ($n=3$)。

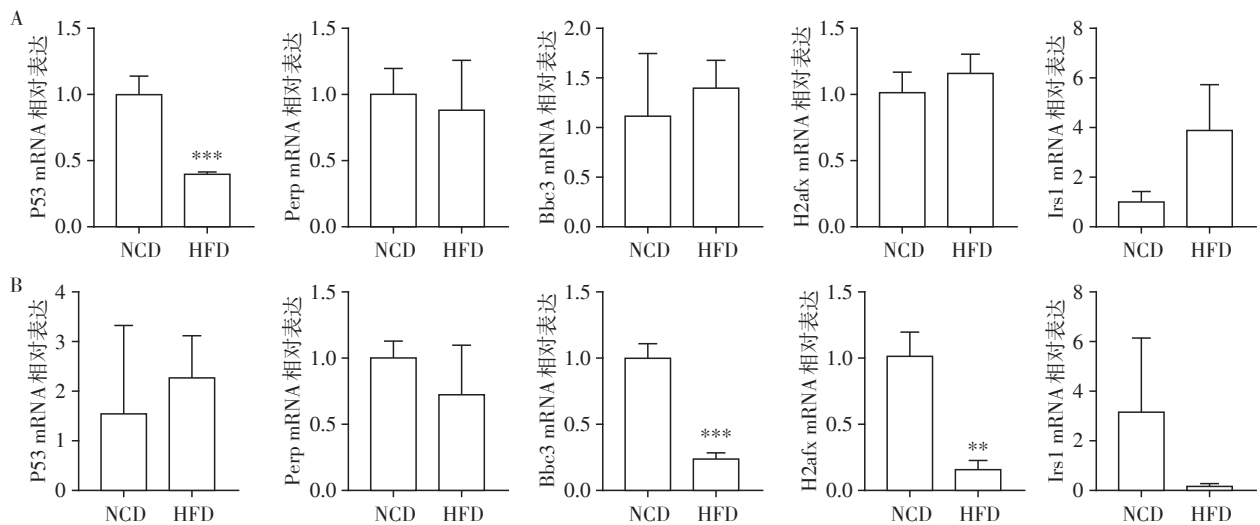
图5 回肠3D类器官培养及形态分析

Figure 5 3D organoid culture and morphological analysis of ileum organoids

绒毛长度减少,隐窝深度增加,干细胞的数量增加、自我更新能力增强。也有研究发现,在HFD喂养的Sox9-EGFP小鼠空肠绒毛长度增加而隐窝深度无明显变化,杯状细胞数量减少,致使位于肠上皮表面

的黏液层变薄,进而使肠道屏障保护功能下降^[2]。这些不一致的研究结果可能与小鼠的品系、年龄、HFD喂养时间、含量等不同有关。

不仅如此,众所周知,小肠的不同区域具有不



A: 定量PCR检测空肠凋亡基因P53、Perp、Bbc3、H2afx、Irs1的表达; B: 定量PCR检测回肠凋亡基因P53、Perp、Bbc3、H2afx、Irs1的表达。NCD: 正常饮食组; HFD: 高脂饮食组; 与NCD组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ ($n=4$)。

图6 小鼠空回肠凋亡基因表达

Figure 6 Apoptosis gene expression in jejunum and ileum of mice

同的生理功能。十二指肠和空肠中的绒毛长,大部分食物的消化吸收多发生于此。而回肠绒毛较短,除了吸收胆汁盐和维生素B12外,较少参与其他营养物质吸收^[10]。与空肠相比,回肠上皮的特征是存在Peyer斑块,含有大量淋巴细胞和其他免疫细胞的淋巴滤泡,因此在免疫学上非常活跃^[6]。在本研究中发现,HFD组空回肠的隐窝深度均明显变浅。同时,HFD组小鼠空肠干细胞培养3 d后分化能力下降,凋亡相关基因P53的表达显著下降,而回肠干细胞培养5 d后分化能力增加,凋亡相关基因Bbc3、H2afx表达显著下降。证实HFD不仅导致小肠对营养物质吸收代偿性减少,对空回肠干细胞增殖能力也存在差异。

小肠是人体中固定细胞更新率最快的部位之一,小肠上皮细胞不断脱落更新,并且由隐窝底部的增殖层引导^[11]。而小肠上皮细胞的更新是由小肠上皮细胞凋亡,小肠干细胞的增殖和分化共同调节的。小肠干细胞的数量和功能对于小肠健康起着至关重要的作用^[12]。在3D培养系统中,小肠干细胞发育成由多个细胞组成的类器官球形结构,反映了小肠干细胞的存活和增殖。并且,随着培养时间的增加,类器官生长并形成更复杂的结构,显示出腔及类隐窝,包含干细胞和所有分化的肠上皮细胞^[13]。因此,类器官是评价小肠干细胞增殖和分化能力的标准。本实验通过空回肠类器官的分别培养,对不同区域小肠干细胞增殖分化能力的差异进行了研究。

已有研究表明,HFD可影响小肠干细胞微环境,导致小肠干细胞和部分祖细胞的功能发生改变^[14]。小肠干细胞位于小肠隐窝基底部,隐窝深度可反映小肠干细胞活性和功能,同时小肠干细胞受隐窝及其周边细胞组成的生态位的多种信号调控^[15-16]。本研究发现,虽然HFD使小鼠空回肠的隐窝深度均明显变浅,但在体外类器官培养中空回肠干细胞增殖能力无明显变化,空肠干细胞分化能力下降,而回肠干细胞分化能力增加。这种体内外研究结果的不一致,可能是小肠干细胞功能在体内时还受到周边细胞组成的生态位影响。而类器官由多种不同细胞组成,并模拟体内上皮的再生过程,更可以产生黏液,具有吸收和分泌的功能^[17]。因此,相比于隐窝深度,类器官更能评估小肠干细胞的功能。饮食与肠道微生物的相互作用是通过肠道上皮实现的。本研究阐明HFD对不同部位小肠功能的影响存在差异,为具体机制的研究提供警示,同时对后期定点监测、靶向干预饮食诱导的小肠功能改变提

供理论基础。

[参考文献]

- [1] ALILUEV A, TRITSCHLER S, STERR M, et al. Diet-induced alteration of intestinal stem cell function underlies obesity and prediabetes in mice [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(9):1202-1216
- [2] MAH A T, VAN LANDEGHEM L, GAVIN H E, et al. Impact of diet-induced obesity on intestinal stem cells: hyperproliferation but impaired intrinsic function that requires insulin/IGF1 [J]. *Endocrinology*, 2014, 155(9):3302-3314
- [3] BEYAZ S, MANA M D, ROPER J, et al. High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors [J]. *Nature*, 2016, 531(7592):53-58
- [4] 王梦茜, 金 焱, 夏 凡, 等. 肠上皮11 β -HSD1特异性敲除小鼠的小肠上皮屏障功能的研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(5):652-656
- [5] 张聪聪, 吴俊芳, 王玉兰. 不同性别C57BL/6小鼠肠道胆汁酸组成的差异性研究 [J]. *波谱学杂志*, 2018, 35(3):328-337
- [6] SOMMER F, BÄCKHED F. Know your neighbor: microbiota and host epithelial cells interact locally to control intestinal function and physiology [J]. *Bioessays*, 2016, 38(5):455-464
- [7] STOJANOVIĆ O, ALTIRRIBA J, RIGO D, et al. Dietary excess regulates absorption and surface of gut epithelium through intestinal PPAR α [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):7031
- [8] WISNIEWSKI P J, NAGARKATTI M, NAGARKATTI P S. Regulation of intestinal stem cell stemness by the Aryl hydrocarbon receptor and its ligands [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:638725
- [9] TSAI Y Y, SU C H, TARN W Y. p53 activation in genetic disorders: different routes to the same destination [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9307
- [10] BEAUMONT M, BLANC F, CHERBUY C, et al. Intestinal organoids in farm animals [J]. *Vet Res*, 2021, 52(1):33
- [11] PARKER A, MACLAREN O J, FLETCHER A G, et al. Cell proliferation within small intestinal crypts is the principal driving force for cell migration on villi [J]. *Faseb J*, 2017, 31(2):636-649
- [12] MANA M D, KUO E Y, YILMAZ Ö H. Dietary regulation of adult stem cells [J]. *Curr Stem Cell Rep*, 2017, 3(1):1-8
- [13] STELZNER M, HELMRATH M, DUNN J C, et al. A nomenclature for intestinal in vitro cultures [J]. *Am J Physiol*

(下转第665页)

- of segment IV of the liver for a tumor located close to the middle and left hepatic veins: Hepatic vein-guided approach[J]. *Surg Oncol*,2020,33:7-8
- [18] CHIBA N, ABE Y, NAKAGAWA M, et al. The "Tenting Sign of the Hepatic Vein" is important for laparoscopic anatomical hepatectomy along the major hepatic vein [J]. *J Gastrointest Surg*,2020,24(6):1448-1451
- [19] MONDEN K, SADAMORI H, HIOKI M, et al. Laparoscopic anatomic liver resection of the dorsal part of segment 8 using an hepatic vein-guided approach [J]. *Ann Surg Oncol*,2022,29(1):341
- [20] MONDEN K, SADAMORI H, HIOKI M, et al. Consideration of cranial approach to major hepatic veins in laparoscopic anatomic liver resection of segment 8 [J]. *J Am Coll Surg*,2020,231(4):498-499
- [21] 廖科曦,曹利,黄登,等. 腹腔镜下肝静脉导向解剖性肝切除术治疗肝细胞癌的临床研究[J]. *中华肝胆外科杂志*,2020,26(05):339-344
- [22] 李海滨,胡海,彭承东,等. 沿肝静脉主干入路行腹腔镜解剖性肝切除术治疗原发性肝癌的效果观察[J]. *微创医学*,2021,16(02):216-218
- [23] 龚杰,雷泽华,高峰畏,等. 沿肝静脉主干入路行腹腔镜解剖性肝切除术治疗原发性肝癌的临床效果观察[J]. *实用医院临床杂志*,2020,17(5):73-76
- [24] AOKI T, KOIZUMI T, MANSOUR D A, et al. Ultrasound-guided preoperative positive percutaneous indocyanine green fluorescence staining for laparoscopic anatomical liver resection[J]. *J Am Coll Surg*,2020,230(3):e7-e12
- [25] 张起帆,李加,王恺,等. 肝脏的血管解剖及血供在解剖性肝切除术中的应用[J]. *中华解剖与临床杂志*,2019,27(5):516-519
- [26] MISE Y, HASEGAWA K, SATOU S, et al. How has virtual hepatectomy changed the practice of liver surgery?: experience of 1194 virtual hepatectomy before liver resection and living donor liver transplantation [J]. *Ann Surg*,2018,268(1):127-133
- [27] CHEN H, HE Y, JIA W. Precise hepatectomy in the intelligent digital era[J]. *Int J Biol Sci*,2020,16(3):365-373
- [28] 孙广涛,李建伟,魏永刚,等. 第32届日本肝胆胰外科年会《微创肝胆胰外科的精准解剖专家共识会》解读肝脏部分: 出肝血流——肝静脉引导的路径在微创解剖性肝切除术中的应用[J]. *肝癌电子杂志*,2021,8(4):47-50
- [29] KIM J H, KIM H. Ventral approach to the right hepatic vein in laparoscopic right posterior sectionectomy [J]. *Surg Oncol*,2020,34:310-311
- [30] MONDEN K, SADAMORI H, HIOKI M, et al. Cranial approach to the left hepatic vein in laparoscopic anatomic liver resections of segment 2 and segment 3 [J]. *Surg Oncol*,2020,35:298
- [31] XIAO L, LI J W, ZHENG S G. Laparoscopic anatomical segmentectomy of liver segments VII and VIII with the hepatic veins exposed from the head side (with videos) [J]. *J Surg Oncol*,2016,114(6):752-756
- [收稿日期] 2022-03-23
(本文编辑:唐震)

(上接第624页)

- ol Gastrointest Liver Physiol*,2012,302(12):G1359-1363
- [14] 董娇娥,刘洁,胡璇,等. 高脂饮食对肠道功能的影响[J]. *生命的化学*,2019,39(6):1098-1106
- [15] LI J, DEDLOFF M R, STEVENS K, et al. A novel group of secretory cells regulates development of the immature intestinal stem cell niche through repression of the main signaling pathways driving proliferation [J]. *Dev Biol*,2019,456(1):47-62
- [16] Horiguchi H, Endo M, Kawane K, et al. ANGPTL2 expression in the intestinal stem cell niche controls epithelial regeneration and homeostasis [J]. *Embo J*,2017,36(4):409-424
- [17] Moorefield E C, Andres S F, Blue R E, et al. Aging effects on intestinal homeostasis associated with expansion and dysfunction of intestinal epithelial stem cells [J]. *Aging (Albany NY)*,2017,9(8):1898-1915
- [收稿日期] 2022-02-23
(本文编辑:唐震)