

文章编号: 1000- 0615(2002)03- 0206- 07

黄鳝胃肠的生长抑素分泌细胞及超微结构

舒妙安¹, 徐海圣¹, 朱有法², 沈元新¹

(1. 浙江大学动物科学学院, 浙江 杭州 310029;
2. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310031)

摘要: 在肠卷石蜡法切片上, 用 ABC 免疫组织化学方法, 显示消化管全长的生长抑素分泌细胞(又称 D 细胞), 结果只在胃体部显现, 主要散在分布于胃腺中, 个别出现在粘膜上皮。消化道内分泌细胞根据基部有否胞质突起, 可分为 4 种类型, 在黄鳝胃中均有, 其中 Ⅳ型数量最多, Ⅲ型次之, 而 Ⅰ型数量最少。由于产生生长抑素的 D 细胞在消化道内分泌细胞中作用多并且类型复杂, 故黄鳝胃还是一个十分重要且复杂的内分泌器官。应用透射电镜, 对黄鳝的胃肠作超薄切片观察显示在胃腺上皮细胞内含大量的微管泡系和一定量的酶原颗粒, 表明其兼有泌酸及产生酶原的功能, 属泌酸胃酶细胞。在肠上皮细胞游离面, 含有大量微绒毛, 但幼鳝比成鳝的长、密且整齐, 提示幼鳝的肠上皮比成鳝有更强的吸收能力。

关键词: 黄鳝; 胃肠; 生长抑素分泌细胞; 免疫组织化学; 超微结构

中图分类号: S917 文献标识码: A

Somatostatin secreting cells and ultrastructure of stomach and intestine of *Monopterus albus*

SHU Miao-an¹, XU Hai-sheng¹, ZHU You-fa², SHEN Yuan-xin¹

(1. College of Animal Science, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China;

2. College of Medical Science, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

Abstract: Somatostatin secreting cells (named D cells also) in whole digestive tract of mud eel were showed with ABC immunohistochemical method in cured gut paraffin section. The somatostatin secreting cells were only presented in gastric body, scattered mainly in gastric gland and a few were showed in mucous epithelium. According to cytoplasmic process of their bottom, four endocrine cell types could be distinguished in digestive tract and they all were presented in stomach of mud eel, but the number of type Ⅳ was the largest, types Ⅲ and Ⅴ were next, type Ⅰ was the smallest. D cells producing somatostatin had the most functions and the most complex types among endocrine cells in digestive tract, so stomach of mud eel was also an important endocrine organ. Epithelial cell of gastric gland observed with electron microscopy contained lots of tubuloresicular systems and some zymogen granules, which showed it could secrete acid and produce zymogen, so it belonged to oxynticopeptic cell. Apical membrane of intestinal epithelial cell contained lots of microrillis. Microrillis of juvenile mud eel were longer, denser and tidier than those of adult mud eel, which showed absorbability of juvenile mud eel was stronger than absorbability of adult mud eel.

Key words: *Monopterus albus*; stomach and intestine; somatostatin secreting cells; immunohistochemistry;

收稿日期: 2001-07-24

资助项目: 浙江省科技厅重点科研资助项目(981102039); 杭州市科委资助项目(98121B09)

作者简介: 舒妙安(1963-), 男, 浙江永康人, 副教授, 主要从事水产养殖基础研究。Tel: 0571- 86971094

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

ultrastructure

消化道内分泌细胞是胃肠肽类和活性胺类分泌物的细胞基础, 其分泌的激素对胃肠的生长发育、运动、营养物质吸收乃至动物整体营养和代谢水平的调节都有关系^[1]。生长抑素分泌细胞是消化道内分泌细胞中分布广、作用多且复杂的一种细胞。其产生的生长抑素(somatostatin, 简称 SS)不仅存在于胃肠道, 在中枢及外周神经、内分泌器官、泌尿器官等处都有广泛分布, 是一种具有双重分布特性的典型的脑肠肽(brain-gut peptide)。目前已证实对机体的所有内、外分泌反应起抑制作用^[2], 并有多种药理作用和细胞保护作用^[3]等, 故对它的形态、分布、类型的研究不仅具有理论意义, 还有潜在的应用价值。迄今对生长抑素的研究, 主要在哺乳类^[4]和禽类^[5], 而在鱼类, 仅黄鳍(*Monopterus albus*)消化道的内分泌细胞作过初步报道^[6], 但对生长抑素分泌细胞在黄鳍消化道的分布、类型及在消化过程中起主要作用的胃肠上皮细胞的超微结构均未见报道。本试验采用免疫组织化学和电镜方法, 观察生长抑素分泌细胞在黄鳍消化道胃肠中的分布、类型及胃肠上皮细胞的超微结构, 不仅可为鱼类内分泌学注入新的概念与内容, 还丰富了胃肠比较细胞学的资料。

1 材料与方法

1.1 免疫组织化学标本制作

取幼鳍和成鳍的肠卷石蜡法切片(动物取材与固定参考文献[6], 一张切片同时显示消化道全长), 用抗生物素蛋白—生物素—过氧化物酶复合物(avidin-biotin-peroxidase complex, ABC)免疫组织化学方法, 显示生长抑素分泌细胞(兔抗生长抑素血清由美国 Dako 公司提供, 工作浓度 1: 800, ABC 药盒也由 Dako 公司提供), 在 Olympus 显微镜下, 观察细胞的形态、类型及分布。

1.2 透射电镜标本制作

取幼鳍(体重 50~60g)和成鳍(体重 120~140g)各 2 尾, 断头放血处死、剖腹, 迅速从胃肠分界处的前后各 1.5cm 处, 分别切取 1mm³ 的胃及肠粘膜材料, 固定于 4℃预冷的 2.5% 戊二醛中, 0.1ml·L⁻¹ 磷酸缓冲液(pH7.4)冲洗, 1% 铁酸后固定 2h, 冲洗, 经酒精逐级脱水, Spurr 包埋, 超薄切片, 醋酸铀和柠檬酸铅双重染色后, 用日本 JEM-1200EX 透射电镜观察。

2 结果

2.1 生长抑素分泌细胞的形态及分布

在消化道的生长抑素分泌细胞, 又称 D 细胞, 用生长抑素(SS)抗血清显示免疫阳性的 D 细胞, 其胞质内充满棕褐色的颗粒, 胞核无色, 对比鲜明易辨认, 明显区别于胃肠道的其它细胞。

在肠卷石蜡法切片上(图版 iv-1), 从咽(同心圆的中央)、食管、胃到前肠、后肠(同心圆的最外面)的消化道全长中, 只在胃体部的上皮及腺体内发现有许多散在分布的 D 细胞, 其余器官中均未显示。D 细胞在胃体部主要散在分布于胃腺(图版 iv-2A), 其切面形态以椭圆形为主(图版 iv-2B), 有的则呈多面形, 可从其上发出 3 个锥形胞质突起, 1 个伸向腺腔, 2 个沿基膜伸延(图版 iv-3); 有的突起细长形, 末端无膨大(图版 iv-4), 有的细长突起末端形成突触样膨大, 在外分泌细胞与基膜间伸延(图版 iv-5); 有的向腺腔伸出细长胞质突起(图版 iv-6), 或呈锥形突起(图版 iv-7)。个别 D 细胞分布在胃上皮, 它们常呈梭形, 向细胞两端发出突起, 其基部突起还可有分支(图版 iv-8), 有的可见到突起末端膨大并向基底面释放分泌颗粒的图像(图版 iv-9)。同时还在粘膜上皮下见到卵圆形细胞贴近毛细血管分布(图版 iv-10)。另外, 黄鳍胃中生长抑素分泌细胞的形态及分布未见有个体大小、雌雄性别的差异。

2.2 生长抑素分泌细胞的分型

现在根据消化道内分泌细胞的基部有否胞质突起,而将其分为4种类型。黄鳍胃中的生长抑素分泌细胞形态多样,这4种类型均有:iv型为有胞质突起与腺腔面有直接接触但无基部胞质突起的D细胞(图版iv-6、7),此类细胞数较少;①型为既具向腔面的胞质突起,又有基部胞质突起的D细胞(图版iv-3),此类细胞数量最少。这两型属原开放型细胞;④型为位于基膜与上皮之间,无任何胞质突起的D细胞(图版iv-2、10),此类细胞数量多,主要位于腺体中;⑤型为位于基膜与上皮之间,具有基部胞质突起的D细胞(图版iv-4),在该型细胞中,还见到了一种在基部胞质突起末端膨大(图版iv-5)及释放颗粒的图像(图版iv-9)。

2.3 肠上皮细胞的超微结构

肠上皮主要由柱状吸收细胞和杯状细胞组成。电镜下,吸收细胞游离面有许多微绒毛,幼鳍微绒毛细而长(长约0.8μm,直径约0.14μm),相互平行排列整齐、紧密(图版②-1),成鳍微绒毛粗、短(长约0.5μm,直径约0.13μm),排列不甚整齐而稀疏(图版②-2)。细胞可分三部:顶部胞质内细胞器少,中部有大量的线粒体分布(图版②-3),中下部含丰富的内质网、溶酶体等细胞器,内质网由许多平行排列的单位膜围成的扁平囊组成,未见有核糖体分布,核位于细胞基部(图版②-4)。相邻吸收细胞在顶部以紧密连接方式相连,并有明显桥粒可见(图版②-5)。杯状细胞呈杯状,位于吸收细胞间,胞质内充满粘原颗粒,颗粒外有膜包围,直径在0.5~1μm间,在细胞顶部可见到即将分泌的粘原颗粒,即增大的粘原颗粒与细胞膜融合,细胞核被挤向细胞基部,少量的线粒体、内质网、高尔基体被挤在核的上方(图版②-6)。

2.4 胃上皮细胞的超微结构

电镜下,胃粘膜上皮细胞向固有膜凹陷,形成胃小凹,组成胃小凹及粘膜的柱状上皮细胞内含大量直径约为0.2~0.7μm的特殊粘原颗粒(图版③-7),排出细胞后,即形成一层粘液膜,盖在粘膜表面起保护作用。核被粘原颗粒挤至基底部,高尔基复合体位核上方。胃腺上皮细胞呈低柱状,近腺腔面处含发达的微管泡系统,它由单位膜围成,密集于腺腔周围,向基底面渐减少,包括一系列短管和囊泡,未见分支,短管末端有时膨大成囊,未见哺乳类特有的细胞内小管。在近腺腔面处,还可见有一定量的酶原颗粒,游离缘有微绒毛伸入腺腔的图像。核位于细胞基底面,其周围有一定量的粗面内质网(图版③-8)。

3 讨论

3.1 胃肠D细胞的形态、类型及其与功能的关系

朱有法等^[6]曾用肠卷石蜡法切片对黄鳍消化道全长作组织化学的嗜银染色,发现黄鳍的消化道内分泌细胞主要存在于胃和前、后肠。本试验用免疫组织化学方法,显示消化道全长中的D细胞,结果只在胃体部出现,其余器官均未见到,该结果与Rombout等^[7,8]报道的“D细胞仅存在于有胃硬骨鱼的胃中”一致。

迄今为止,关于胃肠内分泌细胞的形态已有很多报道^[9~11],常把胃肠内分泌细胞分成开放与封闭两型,但上述研究已观察到这些细胞常具不同形态的胞质突起,为此,陈吉龙等^[10]根据这两型细胞有无胞质突起而细分为4种类型,更能说明细胞形态与功能的关系:iv型胃肠内分泌细胞因其突起与胃肠腔或腺腔有直接接触,可认为具腔分泌作用(分泌物入腔);①型胃肠内分泌细胞既有胞质突起与腔面直接接触,又有胞质突起伸向邻近细胞,把分泌物扩散至邻近靶细胞,在局部起作用,故兼具腔分泌与旁分泌的功能(iv、①型为原开放型内分泌细胞);④型胃肠内分泌细胞无任何胞质突起,分泌物入血液,与一般

内分泌细胞一样, 具内分泌作用; 五型只具基部胞质突起, 故只具旁分泌作用(四型为原封闭型内分泌细胞)。在黄鳝胃中不但见到了上述4种类型的D细胞, 还见到了比五型更复杂的形式, 即在基部胞质突起的末端还见到突触样膨大, 并释放颗粒的图像(图版iv-5, 9), 表明这些细胞还可作为肽神经递质起神经内分泌作用^[13]。可见, 黄鳝的胃不仅具有胃肠内分泌细胞的全部类型, 还有神经内分泌的作用方式。一种细胞在一个器官内有如此众多的图像与作用形式实属罕见, 这说明了黄鳝胃不仅是一个消化器官, 而且还是一个十分重要与复杂的内分泌器官, 从而为鱼类胃肠内分泌学、生理学、组织学等相关学科注入了新的内容。本结果与Pan等^[10]报道的无胃真骨鱼的消化道内分泌细胞(D细胞)几乎都是“开放型”的, 与沈元新等^[5]报道的绍兴家鸭腺胃内的D细胞几乎都为“封闭型”的结果不一, 揭示了D细胞在系统发育过程中呈现了不同的形式, 具种族特异性^[14]。

3.2 关于胃腺细胞的功能及肠上皮的超微结构

目前有关淡水鱼类胃腺细胞超微结构的报道甚少, 一般都认为只有哺乳动物的胃腺外分泌细胞, 已分化出分泌盐酸的壁细胞和产生胃蛋白酶原的主细胞, 而从鱼类至鸟类其分泌盐酸和产生胃蛋白酶原的功能都由一种细胞即泌酸胃酶细胞完成^[15]。黄鳝的胃腺细胞内, 既有大量能产生盐酸的微管泡系, 又含有一定数量的酶原颗粒, 与王韫明等^[16]报道的乌鳢、鲇和黄颡鱼的胃腺细胞相似, 但又有所不同, 即其酶原颗粒及内质网的数量则较少, 而又与尼罗罗非鱼的胃腺细胞内含大量线粒体、微管泡系而无酶原颗粒的报道不一, 是一种介于上述两类鱼之间, 但又偏向于乌鳢一类的胃腺细胞, 这不仅说明了鱼类胃腺细胞超微结构的多样性, 还丰富了胃肠细胞学的内容。张盛周等^[17]报道扬子鳄肠上皮吸收细胞游离缘有许多微绒毛, 相互平行, 排列整齐、紧密, 在细胞中部含有大量可为肠细胞吸收功能提供能量的线粒体, 这些结构与幼鳝相同, 即幼鳝的微绒毛比成鳝的长、密且整齐, 细胞中部也含大量线粒体, 这可能是幼鳝与报道的扬子鳄(长15~17cm)同属幼年期有关, 因为它们此时正处在生长发育的高峰期, 需吸收大量营养物质供迅速生长之用, 而微绒毛是扩大吸收面积的特征性结构, 这进一步阐明了形态结构与机能相统一的观点。

参考文献:

- [1] Wang Z J, Mei F H, Zhu W Y, et al. Gastrointestinal hormone[M]. Beijing: Science Press, 1985. 2-372. [王志钧, 梅懋华, 朱文玉, 等. 胃肠激素[M]. 北京: 科学出版社, 1985. 2-372.]
- [2] Hildebrand P, Ensinok J, Gyr K, et al. Evidence for hormonal inhibition of exocrine pancreatic function by somatostatin 28 in humans[J]. Gasoenterology, 1992, 103: 240-247.
- [3] Chen Y F. Gastrointestinal peptide hormone basic and clinical aspects[M]. Beijing: Beijing Medical University and China Xiehe Medical University Joint Press, 1997. 257-272. [陈元方. 胃肠肽激素与临床[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997. 257-272.]
- [4] Kitamura N, Yamada J, Calingasan N Y, et al. Histologic and immunocytochemical study of endocrine cells in the gastrointestinal tract of the cow and calf[J]. Am J Vet Res, 1985, 46: 1381-1386.
- [5] Shen Y X, Chen G C, Gao Y, et al. Age-related changes of somatostatin-immunoreactive cells of proventriculus in shaoxing duck[J]. Acta Zoologica Sinica, 1995, 41(1): 96-102. [沈元新, 陈贵才, 高缨, 等. 绍兴家鸭腺胃生长抑素分泌细胞的年龄变化[J]. 动物学报, 1995, 41(1): 96-102.]
- [6] Zhu Y F, Shu M A, Shen Y X. Histological and histochemical study of digestive tract in *Monopterus albus*[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2002, 22(3): 256-259. [朱有法, 舒妙安, 沈元新. 黄鳝消化道的组织学与组织化学研究[J]. 中国兽医学报, 2002, 22(3): 256-259.]
- [7] Rombout J H W M, Taveme-Thiele J J. An immunocytochemical and electronmicroscopical study of endocrine cells in the gut and pancreas of a stomachless teleost fish, *Barbus conchonius*(Cyprinidae)[J]. Cell Tissue Res, 1982, 227: 577-593.
- [8] Rombout J H W M. Function and origin of endocrine cells in gut and pancreas of teleost[J]. Acta Microscopica, 1985, 8(3): 329-335.
- [9] Larsson L T, Goltermann N, Magistris L, et al. Somatostatin cell processes as pathways for paracrine secretion[J]. Science, 1979, 205: 1393-1394.
- [10] Pan Q S, Fang Z P, Zhao Y X. Immunocytochemical identification and localization of APUD cells in the gut of seven stomachless teleost fishes[J]. World Journal of Gastroenterology, 2000, 6(1): 96-101.
- [11] Shen Y X, Wu J S, Gao Y. Development of somatostatin and bombesin-secreting cells of proventriculus from Shao ducks[J]. World Journal

of Gastroenterology, 2000, 6(Suppl 3): 80.

- [12] Chen J L, Ma H F. Progress in developmental biology[M]. Beijing: Higher Education Press, 1994. 108– 118. [陈吉龙, 马海飞. 发育生物学进展[M]. 北京: 高等教育出版社, 1994. 108– 118.]
- [13] He Z Y. Progress in histology and embryology[M]. Beijing: The People Health Press, 1987. 130– 151. [何泽涌. 组织学与胚胎学进展 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987. 130– 151.]
- [14] Zhou M H, Wu X Y. Somatostatin cells and function[J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 1989, 5(2): 117– 123. [周明华, 吴玺印. 关于生长抑素细胞与功能[J]. 神经解剖学杂志, 1989, 5(2): 117– 123.]
- [15] Fang Z Y, Wang J N, Ye S J, et al. Comparative animal cytology and histology[M]. Beijing: Science Press, 1973. 235– 238. [方肇寅, 王见南, 叶士隽, 等. 比较动物细胞学和组织学[M]. 北京: 科学出版社, 1972. 235– 238.]
- [16] Wang Y M, Wang W. Microscopic and ultramicroscopic studies on gastric gland cells of several fresh water fishes [J]. Acta Hydrobiologica Sinica, 1989, 13(4): 334– 337. [王韫明, 王文. 几种淡水鱼的胃腺细胞的显微与超微结构研究[J]. 水生生物学报, 1989, 13(4): 334– 337.]
- [17] Zhang S Z, Wu X B, Chen B H, et al. The ultrastructure of the intestine epithelial cells of *Alligator sinensis*[J]. Acta Zoologica Sinica, 1999, 45(4): 466– 468. [张盛周, 吴孝兵, 陈壁辉, 等. 扬子鳄肠上皮细胞的超微结构[J]. 动物学报, 1999, 45(4): 466– 468.]

图版说明

Explanation of Plates

图版 iv

1. 示消化道全长肠卷石蜡法切片图, 同心圆中央为咽, 最外为后肠, $\times 4$; 2A. D 细胞大量散在分布于胃腺中, $\times 130$; 2B. 2A 图中 1 个椭圆形 D 细胞放大, 胞质充满棕褐色分泌颗粒, 胞核无色, $\times 500$; 3. 胃腺内 1 个 \oplus 型细胞, 1 个胞质突起(\rightarrow)伸向腺腔(L), 2 个胞突(\Rightarrow)沿基膜(M)伸延 $\times 1000$; 4. 胃腺内 1 个 \ominus 型细胞, 具 1 个细长胞突(\rightarrow)沿基膜(M)伸延, $\times 500$; 5. 胃腺内 1 个 \oplus 型细胞, 具 1 个细长胞突末端有突触样膨大(\rightarrow), $\times 500$; 6. 胃腺内 1 个 iv 型细胞, 细长胞突(\rightarrow)伸向腺腔(L), $\times 500$; 7. 胃腺内 1 个 iv 型细胞, 锥形胞突(\rightarrow)伸向腺腔(L), $\times 500$; 8. 粘膜上皮中 1 个 iv 型细胞, 1 个突起伸向腺腔(L), 1 个突起(\rightarrow)伸向基膜(M), $\times 500$; 9. 粘膜上皮中一个 iv 型细胞, 其基部突起正在释放分泌颗粒(\rightarrow), $\times 500$; 10. 粘膜上皮中 1 个 \ominus 型细胞(\rightarrow), 紧贴其下的毛细血管(*)分布, $\times 500$.

图版 \oplus

1. 幼鳝前肠微绒毛(Mv), $\times 30000$; 2. 成鳝前肠微绒毛(Mv), $\times 30000$; 3. 肠吸收细胞顶部, $\times 15000$; 4. 肠吸收细胞中下部, $\times 10000$; 5. 相邻吸收细胞间的连接, $\times 20000$; 6. 粘原颗粒与杯状细胞膜融合而成即将排出的分泌颗粒, $\times 10000$; 7. 胃小凹上皮细胞上中部, $\times 15000$; 8. 胃腺上皮细胞, $\times 7500$ 。

JC: 连接复合体; Mi: 线粒体; ER: 内质网; Ly: 溶酶体; De: 桥粒; MG: 粘原颗粒; MG1: 即将分泌的粘原颗粒; GP: 胃小凹; Tv: 微管泡系; Z: 酶原颗粒; L: 腺腔或肠腔; N: 核

Plate iv

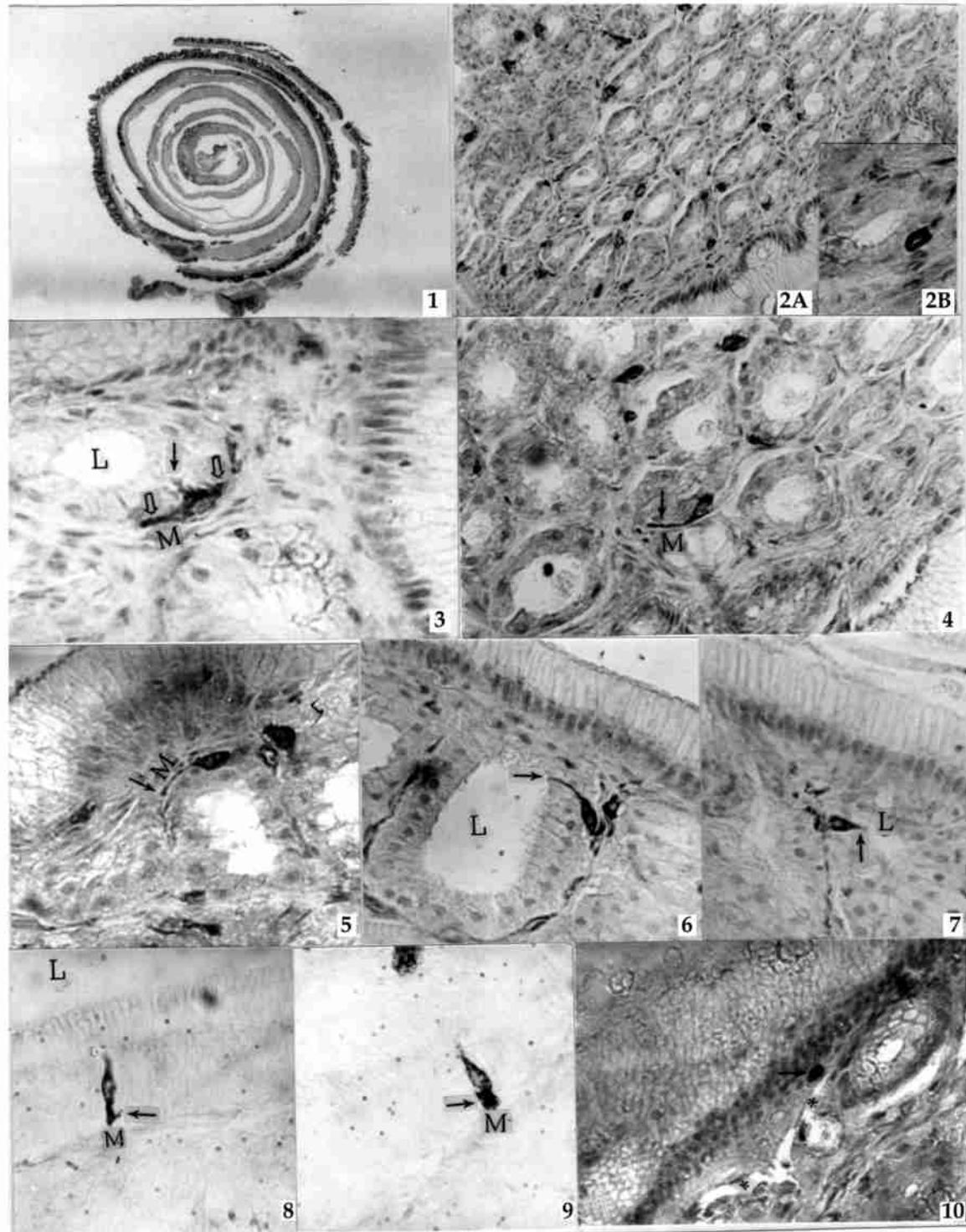
1. Whole digestive tract in cured gut paraffin section. The center of concentric circle was pharynx and outer ring was postintestine, $\times 4$; 2A. Lots of D cells were distributed over gastric gland, $\times 130$; 2B. Magnification of a oval D cell from Fig. 2A, cytoplasm being full of brown secretory granule and nucleus being colourless $\times 500$; 3. A type \oplus cell in gastric gland, showing one cytoplasmic process(\rightarrow) extending to gland cavity (L), two cytoplasmic processes(\Rightarrow) extending to the basement membrane (M), $\times 1000$; 4. A type \ominus cell in gastric gland, which having a long and thin cytoplasmic process(\rightarrow) extending to the basement membrane (M), $\times 500$; 5. A type \oplus cell in gastric gland, which having a long and thin cytoplasmic process and its end having synapse-like expansion (\rightarrow), $\times 500$; 6. A type iv cell in gastric gland, which long and thin cytoplasmic process (\rightarrow) extending to gland cavity (L), $\times 500$; 7. A type iv cell in gastric gland, which pyramid shaped cytoplasmic process(\rightarrow) extending to gland cavity (L), $\times 500$; 8. A type iv cell in mucous epithelium, one cytoplasmic process extending to gland cavity (L) and other cytoplasmic process (\rightarrow) extending to the basement membrane (M), $\times 500$; 9. A type iv cell in mucous epithelium, which process in basement was releasing secretory granule(\rightarrow), $\times 500$; 10. A type \ominus cell (\rightarrow) in mucous epithelial, which capillary vessel lies nearby tightly(*), $\times 500$.

Plate \oplus

1. Microvillus (Mv) in pointestine of juvenile mud eel $\times 30000$; 2. Microvillus (Mv) in pointestine of adult mud eel, $\times 30000$; 3. Upper apex of absorptive cell, $\times 15000$; 4. Central and basement of absorptive cell, $\times 15000$; 5. Junction between adjacent absorptive cells, $\times 20000$; 6. Fusing of mucinogen granule to goblet-cell membrane and discharging secretory granule $\times 10000$; 7. Epithelial cell in gastric pit, $\times 15000$; 8. Epithelial cell in gastric gland, $\times 7500$

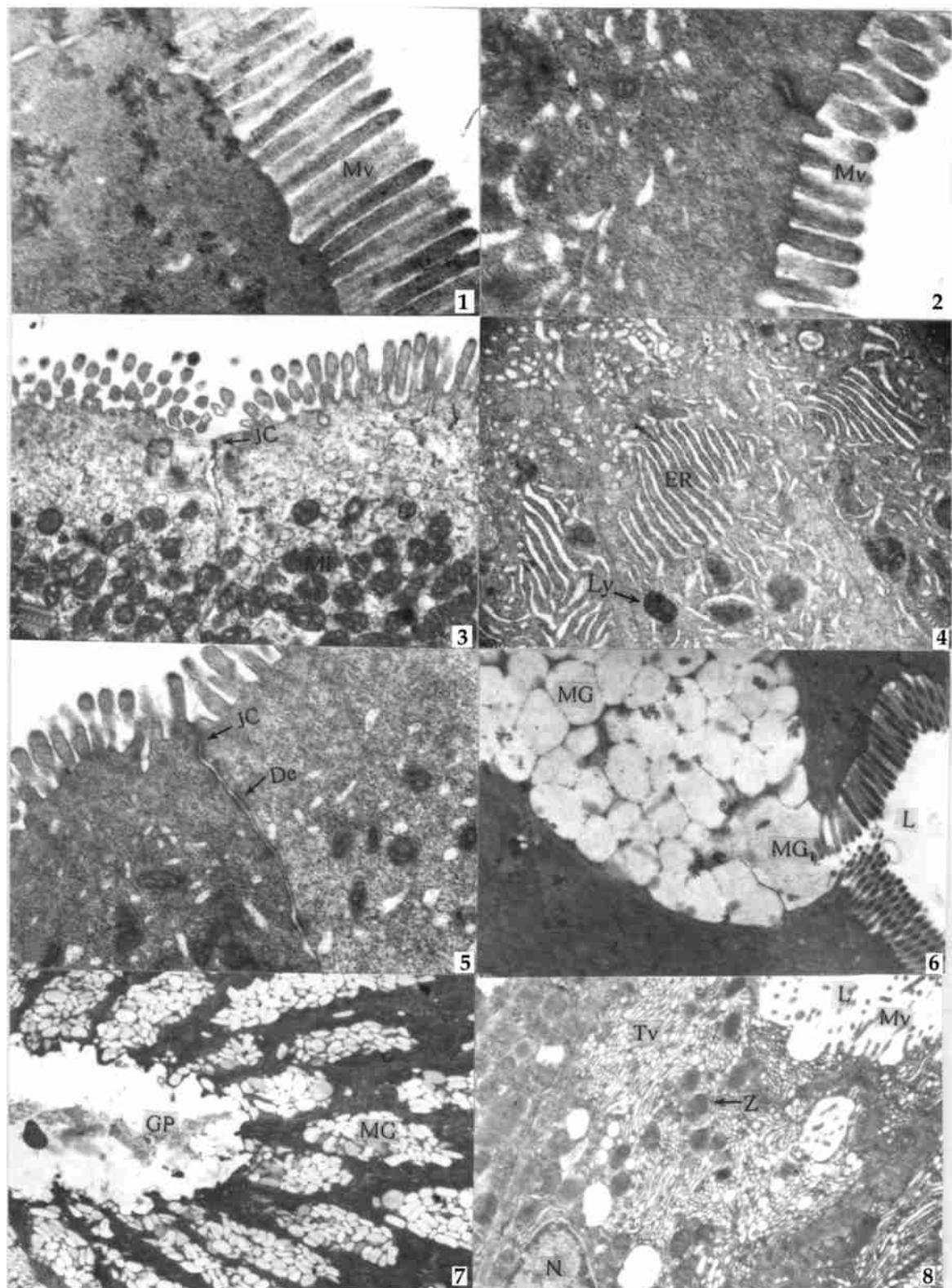
JC: junctional complex; Mi: mitochondrion; ER: endoplasmic reticulum; Ly: lysosome; De: desmosome; MG: mucinogen granule;

MG1: secreting mucinogen granule; GP: gastric pit; Tv: tubulovesicular system; Z: zymogen granule; L: gland cavity or intestine cavity; N: nucleus



图版 iv 生长抑素分泌细胞的形态、类型及分布

Plate iv Shapes, types and distributions of somatostatin secreting cells



图版④ 胃、肠上皮细胞的超微结构

Plate ④ Ultrasructure of epithelial cell in stomach and intestine