

·综述·

白介素在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展

李春雷 综述 陈治水 审校

目前,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病机制尚不完全清楚,研究主要集中在遗传、环境、感染及免疫四大因素及其相互作用上^[1]。而免疫因素是UC研究最为活跃的领域,其中细胞因子起着不可忽视的作用,促炎细胞因子与抗炎细胞因子之间的平衡失调被视为UC的一个重要发病机制^[2],成为近10年来UC研究的热点。白介素(interleukin, IL)是细胞因子中最主要的具有多种生物活性的一组淋巴因子,并在免疫细胞的发育、分化、免疫应答及某些细胞的激活过程中有重要调节作用。目前研究表明^[3,4],由单核和巨噬细胞产生的IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等均属于促炎细胞因子,参与细胞免疫反应,而主要由T细胞产生的IL-4、IL-10、IL-13等属于抗炎细胞因子,参与体液免疫反应。现分别对促炎细胞因子和抗炎细胞因子在UC发病机制中的研究进展及中药调控作用综述如下。

一、促炎症性细胞因子

1. 白细胞介素-1(IL-1)

IL-1被公认为是介导UC发病的细胞因子之一,Sawa等^[5]用实时定量PCR方法在转录水平上研究了UC患者肠黏膜内细胞因子mRNA的水平,发现活动期UC患者IL-1 β mRNA水平明显高于非活动期UC患者,而非活动期UC患者IL-1 β mRNA水平与正常对照组相比无显著性差异。张氏等^[6]研究发现,UC患者血清IL-1 β 明显高于正常对照者,受累黏膜的IL-1 β 显著高于未受累黏膜,后者又显著高于正常组,随着病情的缓解,IL-1 β 水平又显著降低。说明IL-1在UC炎症初始阶段介导了炎症的发生和发展。IL-1的作用由IL-1受体拮抗剂(IL-1ra)控制,有研究发现^[7],IL-1和IL-1ra之间的平衡决定IL-1对炎症过程的促进作用,IL-1/IL-1ra的比值与疾病的临床严重程度密切相关。也有人报道^[8],IL-1ra可以阻断实验性结肠炎动物模型的形成,并存在量效关系,但在炎症形成后再用IL-1ra则不能改变黏膜病理损伤。因此,仅仅检测IL-1与IL-1ra尚不能反映UC的病情程度。张涛等^[9]采用青肠栓(马齿苋、青黛、参三七、五倍子等)治疗TNBS造模大鼠,发现血清IL-1 β 水平呈下降趋势。王氏等^[10]报导,溃结宁合剂(葛根、黄连、白头翁、仙鹤草、地榆、肉桂、甘草等)能明显降低UC大鼠结肠黏膜IL-1 β 的表达。李楠

等^[11]报导,复方血竭溶液(血竭、白及)能显著降低DNCB大鼠模型肠组织IL-1 β 水平。

2. 白细胞介素-2(IL-2)

IL-2主要由辅助性T淋巴细胞在抗原或有丝分裂原刺激和IL-1诱导下合成分泌,与T细胞、B细胞、单核细胞表面的IL-2受体结合后,能引起T细胞活化、增殖,促进细胞毒T细胞的杀伤作用,增强NK细胞活性,促进B细胞分泌等细胞免疫反应。

朱氏等^[12]选用 Freund 佐剂成功构建了大鼠UC模型,以IL-2R为指标进行定量测定,结果证实UC模型存在IL-2R活性降低,免疫功能处于抑制状态,研究结果显示UC模型大鼠血清中IL-2含量高低与UC有直接关系。邹阳等^[13]实验观察到UC模型大鼠血清IL-2水平比正常大鼠显著降低,通过治疗后随着症状体征的好转,IL-2水平显著升高,说明随着治疗的进行增强了T细胞介导的细胞免疫和体液免疫功能,减弱自身免疫反应,从而减轻组织损伤而趋向愈合。古氏^[14]的研究结果表明不同时期UC患者其IL-2及sIL-2R水平有很大的差别,与正常人比较活动期IL-2最低,缓解期次之;而sIL-2R则相反,UC患者活动期sIL-2R水平最高,缓解期次之,且IL-2与sIL-2R水平的高低与UC病情活动相关。Van Assche等^[15]研究证实,在UC活动期患者中,应用抗IL-2受体抗体,取得了明显的临床效果并且内镜下的炎症征象得到改善。可见,UC患者不仅IL-2的合成、分泌发生了异常,sIL-2R亦发生了改变,动态观察IL-2、sIL-2R水平,可评估UC患者免疫状态。李氏等^[16]报导,浓度为1mg/ml的加味柴芍六君颗粒(柴胡、白芍、陈皮、半夏、太子参、茯苓、炒白术、甘草、白花蛇舌草、三七、凤尾草)能显著提高实验性UC大鼠肠黏膜IL-2水平。段氏等^[17]采用痛泻二草方(鱼腥草、仙鹤草、炒白术、炒白芍、陈皮、炒防风)治疗免疫法加乙酸局部刺激诱导的UC大鼠复合模型,发现能显著升高大鼠血清IL-2水平。但是,也有相反的报导,葛氏等^[18]研究发现,TNBS造模大鼠外周血清IL-2升高,给与益盆草干预防疗后,实验性UC大鼠血清IL-2降低。

3. 白细胞介素-6(IL-6)

IL-6是由单核巨噬细胞产生的多向性的细胞因子,贾氏等^[19]研究结果显示,活动期UC患者血清IL-6含量显著高于缓解期及正常对照组,但与病变部位及范围无关。王氏等^[20]研究证实活动期UC患者病变黏膜的IL-6 mRNA和蛋白表达较非病变黏膜、感染性肠道炎症对照组和正常对照组明显

作者单位:100853 北京军医进修学院;
通讯作者:陈治水,主任医师,硕士生导师,
Email:czs.xiaohua@163.com

升高,并和炎症分级成正相关,治疗后随着病情的缓解 IL-6 浓度下降。Daig 等^[21]发现即使样品来自患者正常黏膜组织,其 IL-6 水平仍然高于正常对照,而同一患者正常和病变黏膜组织间无差异性。说明 IL-6 的水平一定程度上可以反映 UC 病情。连氏等^[22]研究发现,结肠安胶囊(蒲公英、黄连、三七、白及、黄芪、白头翁、败酱草、白芍、黄柏、木香、当归、秦皮、枳实)能明显降低 TNBS 造模大鼠血清 IL-6 水平。祝斌等^[23]报导,阴阳平衡散(野生的鼎突多刺蚁、黄芪、丹参、灵芝、何首乌、合欢花等)治疗 UC 的显效率为 88.6%(31/35),治疗后血清 IL-6 可下降至正常水平。吕氏等^[24]报导,肠炎清(黄连、黄芪、蒲黄、白及、元胡)治疗 DSS 结肠炎小鼠,可降低肠组织 IL-6mRNA 的表达。

4. 白细胞介素-8(IL-8)

IL-8 主要的生物学作用是趋化并激活中性粒细胞,促进中性粒细胞的溶酶体酶活性和吞噬作用,对嗜碱性粒细胞和 T 细胞也有一定的趋化作用。目前研究发现,无论是在血清、粪便还是组织中,UC 患者的 IL-8 含量均明显增高。屠氏等^[25]研究发现,UC 患者的血清 IL-8 含量明显高于正常对照组,且随病变范围的扩大和病变程度的增加而呈增加趋势,经 5-氨基水杨酸制剂治疗后,患者的肠道病变明显改善,血清 IL-8 含量亦明显下降。提示 IL-8 的变化对 UC 严重程度和疗效的判断有一定指导意义。吴限^[26]报导,高、中、低剂量结肠灵(白头翁、黄连、赤石脂、干姜、肉豆蔻、当归、人参、黄芪、元胡、地榆和甘草)均能降低实验 UC 大鼠肠黏膜 IL-8 水平。王氏等^[27]分别观察了溃结饮(黄柏、苦参、三七粉、木香、赤芍、五倍子、焦山楂、肉桂等)灌胃和灌肠两种途径治疗 TNBS 造模大鼠。发现,不同给药途径对血清 IL-8 表达的影响具有明显差异,在急性期的早期均有治疗作用,溃结饮灌胃优于溃结饮灌肠;在急性期的后期溃结饮灌肠的作用优于溃结饮灌胃;至慢性期两组差异无统计学意义。

5. 白细胞介素-17(IL-17)

IL-17 是 T 细胞诱导和促进炎症发生过程中的一种重要的可溶性因子。它可促进中性粒细胞的发育成熟,并且刺激上皮细胞、内皮细胞及纤维母细胞表面细胞间黏附分子-1 的表达。IL-17 可刺激巨噬细胞产生 IL-1 β , TNF- α , IL-6 和 PGE₂ 等,还可促进补体 C₃ 等急性期反应蛋白的产生,诱导炎症反应^[28]。因此,IL-17 在炎症发生过程中起重要的调控作用。Nielsen 等报道^[29],UC 患者病变部位的黏膜固有层 CD4⁺T 细胞表达和分泌 IL-17 明显增加,并与疾病的活动性呈正相关,抗 IL-17 抗体可明显抑制黏膜固有层单核细胞产生炎症细胞因子 IL-6 和 IL-8。Fujino 等^[30]认为 IL-17 在 UC 肠道的炎症病理中起着重要的作用。因此,阻断 IL-17 的分泌可能是治疗 UC 的一种有效手段。

6. 白细胞介素-18(IL-18)

IL-18 具有促进 IL-1 和 GM-CSF 产生、诱导 Th1 细胞产生 IFN- γ 、诱导 TNF- α 和多种趋化因子的基因表达与蛋白质合成等多种生物学功能,还作为炎症前细胞因子参与多种免疫性疾病的发生。有研究^[31]显示 UC 活动期患者血清 IL-18 异常增高,缓解期 IL-18 仍处于高水平,推测与 UC 存

在不同程度的免疫激活状态,激活的巨噬细胞表达或分泌 IL-18 增多有关。提示:血清中 IL-18 的含量可作为观察 UC 患者病情的发展和判断预后的重要指标之一;在 UC 缓解期机体免疫功能仍处于紊乱状态,继续治疗十分必要,对防止 UC 复发有重要意义;同时也提示在今后 UC 治疗中应注意抑制 IL-18 的过多产生、释放,以有效地消除肠道慢性炎症,防止 UC 复发。用抑制巨噬细胞增殖浓度的抗 IL-18 单抗,有望为顽固性 UC 的免疫治疗提供新方法。吴限^[26]报导,高、中、低剂量结肠灵均能降低实验 UC 大鼠肠黏膜 IL-18 水平。

二、抗炎症性细胞因子

1. 白细胞介素-4(IL-4)

IL-4 是 T 细胞来源的细胞因子,具有多种生物学功能,最令人关注的是其抑制炎症的特性。大量研究证实 IL-4 能抑制单核巨噬细胞产生 IL-1 β 和 TNF- α , 能下调活化的单核巨噬细胞分泌氧自由基的能力,而且存在剂量效应关系^[32]。有报告^[33]用表达 IL-4 的重组人 5 型腺病毒载体治疗三硝基苯磺酸(TNBS)诱发的结肠炎,能明显减轻组织损伤。有研究显示^[34],UC 组未受累黏膜的 IL-4 水平与正常组黏膜无显著差别,意味在 UC 的早期 IL-4 水平并无变化,随着 IL-4 水平的逐渐降低,其抑制炎症反应的作用减弱,导致体内自身的免疫稳态遭到破坏,从而促使疾病的发展。可见,IL-4 与 UC 的发病有关,可作为监测疾病程度的一个指标,但是确切的作用机制还不明确。王氏等^[35]报导,溃结宁合剂能明显提高 UC 大鼠结肠黏膜 IL-4 的表达。

2. 白细胞介素-10(IL-10)

IL-10 又名细胞因子合成抑制因子,由 Th2 细胞、单核细胞和巨噬细胞产生。Melgar 等^[36]研究发现在活动性 UC 患者的结肠中,T 淋巴细胞 IL-10mRNA 水平显著升高,IL-10 阳性细胞出现的频率增加。在无炎症的回肠的 T 淋巴细胞中,IL-10 mRNA 水平也升高,并且无论在结肠和回肠中,IL-10 mRNA 水平都和疾病的活动性有关。Lindsay 等^[37]发现去除 IL-10 基因后,小鼠可出现自发性结肠炎。说明 UC 存在 IL-10 的相对不足。有报道用 IL-10 灌肠治疗 UC 患者,能明显改善肠道炎症,但联合应用抗炎因子如 IL-10 加 IL-4 或 IL-13 比任何单一因子下调激活的单核细胞释放前炎症因子更有效^[38]。提示,IL-10 对有效判断 UC 病情程度有重要意义。董氏等^[37]的研究发现,补脾清肠活血汤(党参、白术、茯苓、黄连、木香、白头翁、秦艽、枳实、当归、丹参、红花、赤芍、山楂、黄芪)对体外培养的 UC 患者外周血淋巴细胞的增殖有一定的抑制作用,对 IL-10 的分泌有明显促进作用。

3. 白细胞介素-13(IL-13)

IL-13 是一种抑炎性细胞因子,由 T 淋巴细胞、单核细胞或巨噬细胞产生的具有抗炎症的一种多效性 Th2 细胞因子,能抑制脂多糖(LPS)及 TNF 诱导单核、巨噬细胞产生多种炎症介质,包括 IL-1、IL-6、TNF- α 、IL-2 等,下调多种致炎因子,如 IL-1、IL-8、TNF- α 等的表达^[39]。Vainer 等^[39]研究发现,UC 患者病变黏膜多核白细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等炎症细胞的浸润程度与 IL-13 浓度有关。随着炎症细胞浸

润程度的加强,IL-13的浓度逐渐降低,提示UC病变黏膜中IL-13的降低程度与其炎症程度呈平行关系。同时发现,活动期UC患者肠黏膜组织中IL-13浓度和mRNA表达显著降低。周宇等^[6]研究亦显示,重度UC与轻度UC比较,血浆IL-13浓度显著降低;活动期UC比静止期UC血浆IL-13浓度也明显降低;血浆IL-13的浓度与UC的活动性指标C反应蛋白有显著的负相关。说明IL-13参与UC的炎症过程,检测血浆IL-13可作为临床判断UC患者病变严重程度和活动性的指标之一。

综上所述,IL在UC的发病中起了重要作用,主要有:①分泌增加时:IL-1分泌增加直接介导了UC初期阶段炎症的发生;IL-8分泌增加介导其他细胞因子释放,直接促进炎性细胞过度分泌和/或抑制了炎性细胞的凋亡,引起局部组织毒性反应;IL-6分泌增加影响肠上皮细胞电解质分泌紊乱,介导了其他炎性细胞发生炎症反应。②分泌减少时:IL-2分泌减少导致免疫系统内细胞间网络调节失衡,使局部炎症介质和自由基的释放,引起细胞毒作用;IL-4分泌减少导致抑制炎症反应作用降低,使促炎细胞因子分泌表达增加。IL的分泌减少和增加,最终导致机体和局部免疫系统功能紊乱、肠道功能失调,产生炎症和毒性反应,形成溃疡,发生UC。当形成UC后继发IL-13,IL-18,IL-17的分泌增加,IL-10的分泌相对减少,从而造成促炎和抑炎因子之间的平衡紊乱,产生恶性循环,导致UC迁延难愈。③中药治疗UC对促炎细胞因子和抗炎细胞因子具有一定调控作用。

总之,促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡失调导致IL在UC发生发展中分泌和表达的变化,而Th1和Th2细胞之间的平衡决定了促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡^[4]。根据分泌细胞因子的不同,将T细胞分为Th1和Th2两种亚群,其增生和分化主要由细胞因子、激素、抗原、抗原呈递细胞和转录因子等调节。目前认为Th1细胞主要介导细胞免疫,其优势细胞因子主要是IFN- γ ,Th2细胞主要介导体液免疫,其优势细胞因子是IL-4。IFN- γ 能促进T细胞向Th1极化而抑制向Th2极化;IL-4能促进T细胞向Th2极化而抑制向Th1极化。二者之间的微妙平衡,决定了免疫反应发生与否及其发生的类型。这些因素共同构成了一个十分复杂的网络系统,如何以调节Th1和Th2细胞亚群平衡的关键细胞因子为靶标制定UC的有效治疗措施以及中医药对Th1和Th2细胞的调控作用,尚有待进一步的研究。只有通过全面严谨的设计并综合应用多种技术加以实施,方能不断深入和发展,以期找到UC发病的微观病因,为临床治疗提供客观依据。

参考文献

- 1 桑力轩,刘汉立,姜敏.溃疡性结肠炎发病机制研究进展.世界华人消化杂志 2007;15:2249-2254.
- 2 口锁堂,吴焕淦,施达仁.白介素与溃疡性结肠炎.世界华人消化杂志 2006;14:405-411.
- 3 崔玉芳,徐茵,安小霞,等. T 辅助细胞亚群与炎症性肠病的关系.世界华人消化杂志 2005;13:2464-2468.

- 4 庞艳华,郑长青. Th1/Th2细胞亚群与炎症性肠病的关系.世界华人消化杂志 2004;12:1922-1924.
- 5 Sawa Y, Oshitani N, Adachi K, et al. Comprehensive analysis of intestinal cytokine messenger RNA profile by real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with inflammatory bowel disease. Int J Mol Med 2003;11:175-179.
- 6 张文俊,许国铭,李兆申,等.血清白细胞介素1 β 与溃疡性结肠炎的关系.第二军医大学学报 2002;23:1345-1347.
- 7 Mittal RD, Bid HK, Ghoshal UC. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism in patients with inflammatory bowel disease in India. Scand J Gastroenterol 2005;40:827-831.
- 8 Witkin SS, Gerber S, Ledger WJ. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease. Clin Infect Dis 2002;34:204-209.
- 9 张涛,谢建群.清肠栓对溃疡性结肠炎大鼠血清白介素影响的研究.辽宁中医药大学学报 2006;8(4):50-52.
- 10 王晓梅,郑世江,李静,等.溃结宁合剂对溃疡性结肠炎大鼠IL-1 β 和IL-4的影响.山西中医学院学报 2006;7:18-20.
- 11 李楠,王雪明,吴凯,等.复方血竭对溃疡性结肠炎模型大鼠细胞因子的调节作用.中国中西医结合消化杂志 2007;15:377-379.
- 12 朱萱萱,沈洪,施荣山,等.肠安胶囊治疗大鼠免疫性溃疡性结肠炎的实验研究.中国中医药科技 2002;9:19-21.
- 13 邹阳,王兴友,杨孝芳.溃疡性结肠炎大鼠IL-2、CD44、CD54的实验研究.江西医学检验 2002;20:281-282,276.
- 14 古学文.溃疡性结肠炎患者血清IL-2及sIL-2R浓度变化的研究.临床和实验医学杂志.2003;2:153-155.
- 15 Van Assche G, Dalle I, Noman M, et al. A pilot study on the use of the humanized anti-interleukin-2 receptor antibody daclizumab in active ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2003;98:369-376.
- 16 李桂贤,黄勇华,唐梅文,等.加味柴芍六君颗粒对实验性溃疡性结肠炎大鼠T淋巴细胞亚群及白介素-2的影响.广西中医药 2007;30(4):51-53.
- 17 段永强,程畅和,成映霞,等.痛泻二草方对溃疡性结肠炎模型大鼠血清IL-2含量及肠黏膜NO含量、NOS活性的影响.中国中医药信息杂志 2007;14:34-36.
- 18 葛相栓,吴正祥,吴强,等.垂盆草对实验性结肠炎的保护作用及其机制研究.中国中西医结合消化杂志 2007;15:391-394.
- 19 贾百灵,侯晓华.白细胞介素-6与溃疡性结肠炎的关系.胃肠病学和肝病杂志 2004;13:217,221.
- 20 王伟宁,张熙纯,刘丽.活动期溃疡性结肠炎发病机制的免疫学探讨.中国现代医学杂志 2003;13:74-76,79.
- 21 Daig R, Rogler G, Aschenbrenner E, et al. Human intestinal epithelial cells secrete interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 but not interleukin-1 or interleukin-6. Gut 2000;46:350-358.
- 22 连建学,刘洁,李洛平,等.结肠安胶囊对实验性溃疡性结肠炎大鼠IL-6、SOD及MDA表达的影响.陕西中医 2006;27:240-241.
- 23 祝斌,徐军发,李巧勤,等.阴阳平衡散对溃疡性结肠炎患者血清细胞因子的影响.实用全科医学 2007;5:578-579.
- 24 吕永慧,胡品津,陈文红,等.中药肠炎清治疗小鼠葡聚糖硫酸钠所致结肠炎的机制.世界华人消化杂志 2006;14:1283-1287.
- 25 张文俊,龚燕芳,许国铭,等.血清白细胞介素-8与溃疡性结肠炎的关系.胃肠病学 2002;7:277-279.
- 26 吴限.结肠灵治疗溃疡性结肠炎的机制研究.中国全科医学

- 2007;10:969-971.
- 27 王新月, 杨莉莉, 王雪茜, 等. 溃结饮不同给药途径对溃疡性结肠炎大鼠前炎性细胞因子表达的影响. 中国中西医结合消化杂志 2006;14:351-354.
- 28 Katz Y, Nativ O, Rapoport MJ, et al. IL-17 regulates gene expression and protein synthesis of the complement system, C3 and factor B, in skin fibroblasts. Clin Exp Immunol 2000;120:22-29.
- 29 Nielsen OH, Kirman I, Rüdiger N, et al. Upregulation of interleukin-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2003;38:180-185.
- 30 Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. Gut 2003;52:65-70.
- 31 张丁丁, 游自立, 杨明清, 等. 溃疡性结肠炎患者血清 IL-18 的变化及意义. 现代中西医结合杂志 2002;11:586-588.
- 32 丁晓刚. 黄芩汤有效成分对方大鼠实验性溃疡性结肠炎的免疫调节作用. 中医药学刊 2003;21:126-127.
- 33 郭晓东, 关庆. 加味四逆散对溃疡性结肠炎肝郁大鼠模型血清 IL-4 IL-10 的影响研究. 中医药学刊 2004;22:659-660.
- 34 Melgar S, Yeung MM, Bas A, et al. Over-expression of interleukin 10 in mucosal T cells of patients with active ulcerative colitis. Clin Exp Immunol 2003;134:127-137.
- 35 Lindsay JO, Ciesielski CJ, Scheinin T, et al. Local delivery of adenoviral vectors encoding murine interleukin 10 induces colonic interleukin 10 production and is therapeutic for murine colitis. Gut 2003;52:363-366.
- 36 周宇, 叶文桃, 麦海妍, 等. 白介素 13 和一氧化氮在溃疡性结肠炎的作用及意义. 胃肠病学和肝病杂志 2004;13:319-321.
- 37 董文毅, 胡刚正, 郑长青. 补脾清肠活血汤对溃疡性结肠炎患者淋巴细胞功能的影响. 世界华人消化杂志 2006;14:1124-1127.
- 38 Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. J Clin Invest 2004;113:1490-1497.
- 39 Vainer B, Nielsen OH, Hendel J, et al. Colonic expression and synthesis of interleukin 13 and interleukin 15 in inflammatory bowel disease. Cytokine 2000;12:1531-1533.

(收稿日期:2008-03-17)

(本文编辑:肖冰)

·综述·

黏膜防御素与克罗恩病

张迎春 综述 智发朝 审校

对克罗恩病(CD)虽经数十年研究,但至今仍未明确其病因。以往报道该病北欧人发病较高,近年来随着国内临床医生对该病认识的提高以及小肠镜的应用,在我国 CD 检出率有逐渐升高趋势^[1]。阐明 CD 的发病机理,寻求理想的治疗方案始终是对该病研究的重点。既往的研究多集中在潜在的特异性黏膜免疫功能失调以及相关的黏膜细胞群和细胞因子,目前发现该病与肠道黏膜屏障功能缺陷和黏膜特异性免疫功能失调有关,但其确切的发病机制尚不清楚。近年有研究者报道,肠道上皮细胞可合成分泌一组抗微生物多肽-防御素(defensin),组成肠道重要的先天防御系统,其强大的抗菌作用可以有效阻止肠道炎症的发生^[2]。

一、防御素的一般特征

近年来从许多生物体内都相继发现了一系列内源性抗微生物肽,其对革兰阳性和阴性菌、真菌、螺旋体、分枝杆菌及某些包膜病毒等均有强大的杀伤活性,故将其命名为防御素。该物质是自然界每种生物为适应生存的外部环境所形成一套有效的防卫机制,也是天然免疫的重要介质。哺乳动物

(包括人)的防御素是一类阳离子多肽,包括 α -防御素(HNP1-4和HD5-6)和 β -防御素(hBD-1、hBD-2、hBD-3和hBD-4)两个家族,基因均定位于8号染色体上,分子量为3~5 kD,相距不超过100~150 kb,它们具有共同的起源^[3]。两种防御素的主要结构特点为分子内含有3个由半胱氨酸残基形成的二硫键。 α -防御素由29~36个氨基酸组成,富含精氨酸,含有6个半胱氨酸残基组成的3个二硫键。形成3股反向平行的 β 片层结构。HNP1-4主要分布在中性粒细胞中,称为髓源性防御素。HD5-6主要由肠道内Paneth细胞所合成分泌,称为肠源性防御素^[4]。 α -防御素首先合成无活性的93~95个氨基酸残基组成的前体,然后经蛋白水解成为多肽,储存于中性粒细胞的嗜胺蓝颗粒,可对抗多种细菌和真菌。 β -防御素则广泛存在于皮肤、肠道及肺脏的上皮细胞内,是机体重要的内源性生物防御屏障,由36~42个氨基酸残基组成,分子内3个二硫键组成特征性的 β 片层结构,其表达分为结构型和诱导型,hBD-1在组织中表达呈结构型,可持续性表达,hBD-2和hBD-3主要出现在病灶区域,在皮肤、肠道及肺等上皮组织受到TNF- α 、LI-1 β 刺激或直接与细菌荚膜等接触时呈诱导型表达^[5]。 β -防御素不但参于机体的先天性免疫,而且还可刺激未成熟的树突状细胞和记忆性

作者单位:510515 广州南方医科大学南方医院消化疾病研究所