

黏膜地址素细胞黏附分子与溃疡性结肠炎

张亚利, 唐志鹏

■背景资料

UC是临床常见的难治性疾病, 病因和发病机制复杂, 涉及遗传、环境、感染等诸多因素, 而免疫因素在UC发病中起着至关重要的作用。近年来, 黏附分子的致病作用日益受到关注。MAdCAM-1是一种选择性表达于肠道黏膜及其相关淋巴组织血管内皮细胞表面的黏附分子, 主要介导淋巴细胞向肠道黏膜部位定向归巢。研究表明, MAdCAM-1表达与UC的发生和发展密切相关。

张亚利, 唐志鹏, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032

通讯作者: 唐志鹏, 200032, 上海市, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科. zhipengtang@sohu.com
电话: 021-64385700-3925

收稿日期: 2007-02-05 接受日期: 2007-03-06

Relationship between mucosal addressin cell adhesion molecule-1 and ulcerative colitis

Ya-Li Zhang, Zhi-Peng Tang

Ya-Li Zhang, Zhi-Peng Tang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
Correspondence to: Zhi-Peng Tang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com

Received: 2007-02-05 Accepted: 2007-03-06

Abstract

Mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) is an adhesion molecule that is preferentially expressed on the surface of vascular endothelial cells in intestinal tract and associated lymphoid tissues, and it is a major determinant of lymphocyte trafficking to the gut mucosa. The expression of MAdCAM-1 is dramatically increased in the inflammatory sites of ulcerative colitis (UC). This article reviews the molecular structure, distribution, biological function of MAdCAM-1 and its role in the pathogenesis of UC. It is also emphasized that MAdCAM-1 is a potential therapeutic target in UC.

Key Words: Mucosal addressin cell adhesion molecule-1; Ulcerative colitis; Pathogenesis; Therapy

Zhang YL, Tang ZP. Relationship between mucosal addressin cell adhesion molecule-1 and ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(10):1126-1129

摘要

黏膜地址素细胞黏附分子(mucosal addressin

cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)是一种选择性表达于肠道黏膜及其相关淋巴组织的血管内皮细胞表面的黏附分子, 主要介导淋巴细胞向肠道黏膜部位定向归巢。在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的炎症部位MAdCAM-1表达明显增加。本文综述MAdCAM-1的分子结构、分布、生物学功能及其在UC发病中的作用, 要重视其作为UC潜在治疗靶标的意义。

关键词: 黏膜地址素细胞黏附分子; 溃疡性结肠炎; 发病机制; 治疗

张亚利, 唐志鹏. 黏膜地址素细胞黏附分子与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2007;15(10):1126-1129

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1126.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病机制尚未清楚。黏附分子在UC发病中的作用日益受到关注。黏附分子是一类具有多种生物功能的受体型跨膜糖蛋白, 能够介导细胞黏附、趋化、淋巴细胞归巢(homing)等作用, 并参与炎症和免疫反应^[1]。黏膜地址素细胞黏附分子(mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)是一种选择性表达于肠道黏膜及其相关淋巴组织血管内皮细胞表面的黏附分子, 主要介导淋巴细胞向肠道黏膜部位定向归巢^[2]。研究表明, MAdCAM-1表达与UC的发生和发展密切相关, 并且成为UC的潜在治疗靶标。

1 MAdCAM-1的分子结构

MAdCAM-1属于免疫球蛋白超家族成员, 为60 kDa的单链跨膜糖蛋白。分胞外、胞内、跨膜区3部分。人与鼠MAdCAM-1(mMAdCAM-1)的结构很相似。人MAdCAM-1的胞外区又分2个Ig样结构域和一个黏蛋白(mucin)样结构域。鼠MAdCAM-1则较之多一个第3个IgA样结构域。完整的人MAdCAM-1由406个氨基酸组成, 其信号肽由18个氨基酸构成, 跨膜区由20个疏水氨

基酸组成, 与鼠MAdCAM-1的跨膜区有较高的同源性. 人MAdCAM-1的胞内区较长, 含有43个氨基酸, 而鼠的胞内区有20个氨基酸^[2].

2 MAdCAM-1的受体

MAdCAM-1的归巢受体是整合素 $\alpha 4\beta 7$ 和L-选择素(L-selectin). 其中 $\alpha 4\beta 7$ 是MAdCAM-1的主要功能受体, 表达于几乎所有初始(naïve)淋巴细胞及部分记忆T细胞亚群, 属于整合素家族成员. 两者之间的相互作用介导着淋巴细胞与血管内皮细胞的黏附^[3-4]. 由于MAdCAM-1的黏蛋白样结构域具有与L-选择素结合的O-连接多糖链, 因而也是L-选择素的配体. L-选择素属于黏附分子选择素家族成员, 主要分布于白细胞表面, 与MAdCAM-1结合后, 启动淋巴细胞在血管内皮细胞上的最初附着与滚动.

3 MAdCAM-1的组织分布

正常情况下, MAdCAM-1选择性的表达于派伊尔淋巴结(Peyer's patch)、肠系膜淋巴结的高内皮静脉(high endothelial venules), 以及小肠和结肠黏膜固有层中的扁平血管内皮细胞表面, 极少表达于肠道外组织. 在UC炎症部位MAdCAM-1表达明显增加^[5].

4 MAdCAM-1的生物学功能

MAdCAM-1是调控黏膜免疫系统中淋巴细胞迁移的关键分子. MAdCAM-1通过与淋巴细胞上的归巢受体 $\alpha 4\beta 7$ 相互作用, 引导淋巴细胞向黏膜部位的定向归巢, 对于维持机体内淋巴细胞的正常迁移起重要作用; 而在慢性炎症过程中, MAdCAM-1通过介导循环中的淋巴细胞进入炎症部位而参与了炎症应答.

5 MAdCAM-1在UC发病中的作用

UC是肠道慢性炎症性疾病, 淋巴细胞浸润到肠壁是其明显标志. UC患者淋巴细胞数量明显增多, 致敏后可成为免疫淋巴细胞, 并可产生过量抗体或直接作用于细胞而引起组织损伤. 临床和动物实验研究证实, UC与MAdCAM-1的异常表达有关. UC患者的炎症结肠部位血管内皮细胞MAdCAM-1表达上调^[5-7]. 在多种实验性结肠炎动物模型, 如白细胞介素-10(IL-10)缺陷小鼠^[8-9]、IL-2敲除小鼠^[10]、CD45^{RB^{high}} CD4⁺T细胞SCID小鼠^[11]、三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)^[4]和右旋糖酐硫酸酯钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导小鼠结肠炎模型^[13]

的结肠黏膜固有层和黏膜下层血管MAdCAM-1表达增加. Kato *et al*^[12]用DSS诱导制备慢性进展性小鼠结肠炎, 发现在7 d时黏膜固有层血管MAdCAM-1表达已经显著增加, 而此时尚未观察到组织学变化. 在14 d时, 随着MAdCAM-1表达的显著增加, 在结肠炎部位存在大量的 $\beta 7$ 整合素阳性T和B淋巴细胞聚集, 提示MAdCAM-1是淋巴细胞迁移至炎症结肠黏膜的主要诱导因子. 此外, Shigematsu *et al*^[13]应用抗MAdCAM-1单克隆抗体封闭对小鼠实验性结肠炎进行预处理, 能够显著减少肠黏膜上淋巴细胞与内皮细胞的黏附. Teramoto *et al*^[14]用DSS诱导小鼠实验性结肠炎, 发现结肠黏膜以及黏膜下层微血管中黏附的T和B淋巴细胞显著增加, 抗MAdCAM-1单克隆抗体能够显著抑制淋巴细胞的聚集, 表明MAdCAM-1参与T和B淋巴细胞黏附到炎症结肠的过程. 细胞因子参与诱导MAdCAM-1的表达. 在促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等诱导下, MAdCAM-1在肠黏膜内皮细胞的表达显著上调^[15-16]. 研究发现, 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)介导的Akt活化作用参与了TNF- α 和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导血管内皮细胞MAdCAM-1表达过程^[17]. 而在抑炎细胞因子如白细胞介素-10(IL-10)的作用下, 可明显下调MAdCAM-1的表达. 将人IL-10载体转染到实验性结肠炎小鼠的高内皮静脉, 检测TNF- α 诱导的MAdCAM-1表达, 发现转染的IL-10载体定植到内皮细胞后, 显著减少TNF- α 诱导的MAdCAM-1表达^[18]. 上述研究提示, MAdCAM-1在启动和/或维持结肠慢性炎症中起重要作用.

6 MAdCAM-1是UC的潜在治疗靶标

由于MAdCAM-1独特的表达于肠道黏膜, 所以调控MAdCAM-1表达有可能成为UC的器官特异性有效治疗策略^[19]. Kato *et al*^[12]应用抗MAdCAM-1抗体治疗DSS诱导小鼠实验性结肠炎, 使用免疫组化染色方法检测淋巴细胞及其亚群和细胞黏附分子的表达, 结果发现抗MAdCAM-1抗体使结肠黏膜 $\beta 7$ 阳性淋巴细胞浸润数量减少, 明显减轻结肠黏膜的损伤和炎症. Goto *et al*^[20]报道, 用MAdCAM-1反义寡核苷酸治疗TNBS诱导小鼠实验性结肠炎, 表明MAdCAM-1反义寡核苷酸能够下调结肠组织MAdCAM-1蛋白和

■应用要点

UC与MAdCAM-1的异常表达有关. 通过肠组织MAdCAM-1表达量的变化反映肠组织的病理损害程度, 有助于UC病情的评估, 为寻找有效药物治疗UC提供新的途径. 应用抗MAdCAM-1抗体或MAdCAM-1反义寡核苷酸以及MAdCAM-1受体拮抗剂以阻断MAdCAM-1的致病作用, 作为UC潜在的治疗靶标, 但需进一步研究.

■名词解释

黏膜地址素细胞黏附分子: 是一种选择性表达于肠道黏膜及其相关淋巴组织的血管内皮细胞表面的黏附分子, 属于免疫球蛋白超家族成员。该黏附分子通过与淋巴细胞上的归巢受体整合素 $\alpha 4\beta 7$ 和L-选择素特异性结合, 主要介导淋巴细胞向肠道黏膜部位定向归巢。

mRNA表达, 减少炎症部位淋巴细胞上 $\alpha 4\beta 7$ 的数量, 显著减轻结肠炎的症状和抑制其组织病理学进展。在细胞因子刺激下, 活性氧分子(reactive oxygen species, ROS)也介导MAdCAM-1表达, 而细胞内ROS的形成主要来源于CYP450单氧合酶(monooxygenase)。现在认识到内皮细胞中的CYP450酶是一种强力的“内皮衍生超极化因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)”合酶, 能够产生ROS。Sasaki *et al*^[21]用源自于葡萄柚(Citrus paradisi)的2种CYP450抑制物即佛手柑素(bergamottin)和6, 7-二羟基佛手柑素(6, 7-dihydroxybergamottin, DHB), 可以阻断TNF- α 刺激培养的内皮细胞MAdCAM-1表达, 并且还能减少 $\alpha 4\beta 7$ 依赖的淋巴细胞黏附。近年来发现, 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor)普伐他汀(Pravastatin)有抗炎作用。Sasaki *et al*^[22]证实, 普伐他汀能够阻断DSS诱导结肠炎小鼠结肠黏膜MAdCAM-1表达, 减少结肠淋巴细胞浸润和减轻炎症反应。研究表明, 结肠上皮细胞存在丰富的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)表达, 其在维持正常肠道生理和免疫功能方面发挥作用。曲格列酮(troglitazone)是PPAR- γ 的合成配体。近来发现, 曲格列酮对大鼠UC具有明显保护作用。Sasaki *et al*^[23]发现, 曲格列酮可以显著下调TNF- α 诱导的内皮细胞MAdCAM-1表达, 并且呈剂量依赖性。此外, 曲格列酮显著还减少 $\alpha 4\beta 7$ 阳性淋巴细胞黏附到TNF- α 定植的内皮细胞。因此, MAdCAM-1是UC的潜在治疗靶标, 对临床治疗UC提供了新的思路。

总之, UC是临床常见的难治性疾病, 阐明其发病机制和寻找有效的治疗药物是重要的研究课题。MAdCAM-1是选择性的表达于肠道黏膜及其相关淋巴组织血管内皮细胞的黏附分子, 介导淋巴细胞向肠道黏膜部位定向归巢。鉴于MAdCAM-1表达与UC的发生和发展密切相关, 并且成为UC的潜在治疗靶标, 对其进行深入研究具有重要临床实际意义。

7 参考文献

- Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76: 301-314
- Briskin MJ, McEvoy LM, Butcher EC. MAdCAM-1 has homology to immunoglobulin and mucin-like adhesion receptors and to IgA1. *Nature* 1993; 363: 461-464
- Berlin C, Berg EL, Briskin MJ, Andrew DP, Kilshaw PJ, Holzmann B, Weissman IL, Hamann A, Butcher

EC. Alpha 4 beta 7 integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1. *Cell* 1993; 74: 185-195

- Viney JL, Jones S, Chiu HH, Lagrimas B, Renz ME, Presta LG, Jackson D, Hillan KJ, Lew S, Fong S. Mucosal addressin cell adhesion molecule-1: a structural and functional analysis demarcates the integrin binding motif. *J Immunol* 1996; 157: 2488-2497
- Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, McEvoy LM, Butcher EC, Kassam N, Mackay CR, Newman W, Ringler DJ. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151: 97-110
- Souza HS, Elia CC, Spencer J, MacDonald TT. Expression of lymphocyte-endothelial receptor-ligand pairs, $\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1999; 45: 856-863
- Arihiro S, Ohtani H, Suzuki M, Murata M, Ejima C, Oki M, Kinouchi Y, Fukushima K, Sasaki I, Nakamura S, Matsumoto T, Torii A, Toda G, Nagura H. Differential expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Pathol Int* 2002; 52: 367-374
- Connor EM, Eppihimer MJ, Morise Z, Granger DN, Grisham MB. Expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in acute and chronic inflammation. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 349-355
- Kawachi S, Jennings S, Panes J, Cockrell A, Laroux FS, Gray L, Perry M, van der Heyde H, Balish E, Granger DN, Specian RA, Grisham MB. Cytokine and endothelial cell adhesion molecule expression in interleukin-10-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278: G734-743
- McDonald SA, Palmen MJ, Van Rees EP, MacDonald TT. Characterization of the mucosal cell-mediated immune response in IL-2 knockout mice before and after the onset of colitis. *Immunology* 1997; 91: 73-80
- Picarella D, Hurlbut P, Rottman J, Shi X, Butcher E, Ringler DJ. Monoclonal antibodies specific for beta 7 integrin and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) reduce inflammation in the colon of scid mice reconstituted with CD45RB^{high} CD4⁺ T cells. *J Immunol* 1997; 158: 2099-2106
- Kato S, Hokari R, Matsuzaki K, Iwai A, Kawaguchi A, Nagao S, Miyahara T, Itoh K, Ishii H, Miura S. Amelioration of murine experimental colitis by inhibition of mucosal addressin cell adhesion molecule-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 183-189
- Shigematsu T, Specian RD, Wolf RE, Grisham MB, Granger DN. MAdCAM mediates lymphocyte-endothelial cell adhesion in a murine model of chronic colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1309-1315
- Teramoto K, Miura S, Tsuzuki Y, Hokari R, Watanabe C, Inamura T, Ogawa T, Hosoe N, Nagata H, Ishii H, Hibi T. Increased lymphocyte trafficking to colonic microvessels is dependent on MAdCAM-1 and C-C chemokine mLARC/CCL20 in DSS-induced mice colitis. *Clin Exp Immunol* 2005;

- 139: 421-428
- 15 Oshima T, Pavlick KP, Laroux FS, Verma SK, Jordan P, Grisham MB, Williams L, Alexander JS. Regulation and distribution of MAdCAM-1 in endothelial cells *in vitro*. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: C1096-1105
- 16 Watanabe C, Miura S, Hokari R, Teramoto K, Ogino T, Komoto S, Hara Y, Koseki S, Tsuzuki Y, Nagata H, Granger DN, Ishii H. Spatial heterogeneity of TNF-alpha-induced T cell migration to colonic mucosa is mediated by MAdCAM-1 and VCAM-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1379-1387
- 17 Ogawa H, Binion DG, Heidemann J, Theriot M, Fisher PJ, Johnson NA, Otterson MF, Rafiee P. Mechanisms of MAdCAM-1 gene expression in human intestinal microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C272-281
- 18 Sasaki M, Jordan P, Houghton J, Meng X, Itoh M, Joh T, Alexander JS. Transfection of IL-10 expression vectors into endothelial cultures attenuates alpha4beta7-dependent lymphocyte adhesion mediated by MAdCAM-1. *BMC Gastroenterol* 2003; 3: 3
- 19 Van Assche G, Rutgeerts P. Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases. I. Immunology and therapeutic potential of antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G169-174
- 20 Goto A, Arimura Y, Shinomura Y, Imai K, Hinoda Y. Antisense therapy of MAdCAM-1 for trinitrobenzenesulfonic acid-induced murine colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 758-765
- 21 Sasaki M, Elrod JW, Jordan P, Itoh M, Joh T, Minagar A, Alexander JS. CYP450 dietary inhibitors attenuate TNF-alpha-stimulated endothelial molecule expression and leukocyte adhesion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C931-939
- 22 Sasaki M, Bharwani S, Jordan P, Joh T, Manas K, Warren A, Harada H, Carter P, Elrod JW, Wolcott M, Grisham MB, Alexander JS. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor pravastatin reduces disease activity and inflammation in dextran-sulfate induced colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 78-85
- 23 Sasaki M, Jordan P, Welbourne T, Minagar A, Joh T, Itoh M, Elrod JW, Alexander JS. Troglitazone, a PPAR-gamma activator prevents endothelial cell adhesion molecule expression and lymphocyte adhesion mediated by TNF-alpha. *BMC Physiol* 2005; 5: 3

■同行评价

本文综述了黏膜地址素细胞黏附分子与溃疡性结肠炎的关系, 内容较为全面, 文笔流畅, 有一定的新颖性和学术价值。

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

●消息●

2007 年协和肝脏外科新技术学习班通知

本刊讯 为了提高我国肝脏外科学临床与研究水平, 学习该领域国际先进技术和理念, 促进学术交流和学科发展, 由洛克菲勒基金会设立的CMB基金会资助, 中国医学科学院、中国协和医科大学、北京协和医院主办, 天津第一中心医院东方器官移植中心、中山大学第一附属医院器官移植中心协办, 中国医学科学院国际会议中心承办的“07年协和肝脏外科新技术学习班”将于2007-04下旬在北京市中国协和医科大学新科研教学楼举行。

培训班将邀请国内外肝脏外科领域著名专家黄洁夫教授、钟守先教授、芝加哥大学移植中心主任Michael Millis教授、瑞典Lund 大学肝外科主任Bengt Jeppsson教授、香港范上达教授、冷希圣教授、叶胜龙教授、沈中阳教授、何晓顺教授、朱继业教授、戴朝六教授等任教。培训班除邀请国内知名专家作专题学术讲座外, 还有机会在天津第一中心医院东方器官移植中心进行临床肝移植的学习和观摩; 本培训班的另一个特点是参加培训的学员有申请CMB基金会合作课题并得到适当的基金资助的机会; 培训班将给予国家级继续教育学分10分。我们真诚欢迎各位肝脏外科领域的同仁参加培训班, 共同促进和加强肝脏外科学的学术交流与合作, 推动我国肝脏外科学的发展。

收费标准: 培训费680元/人(含材料费和讲课费, 食宿自理)

通讯地址: 北京东城区东单三条9号中国医学科学院/中国协和医科大学国际合作处 邮编: 100730 联系人: 乔楠、蒋育红 电话: 010-65105934, 65105935, 65253447 传真: 010-65124876 E-mail: jiangyuhong@yzjg.pumc.edu.cn; dakuansun@yahoo.com.cn.