

# SC结构、功能及其临床研究进展

付金龙, 刘沛

付金龙, 刘沛, 中国医科大学附属第一医院传染科 辽宁省沈阳市 110001

辽宁省教育厅攻关计划资助课题, No. 05L466

作者贡献分布: 本文写作由付金龙完成; 刘沛审核。

通讯作者: 刘沛, 110001, 辽宁省沈阳市南京北街155号, 中国医科大学附属第一医院传染科. syliupeit2003@yahoo.com.cn

电话: 024-83283091

收稿日期: 2008-12-04 修回日期: 2009-01-04

接受日期: 2009-01-05 在线出版日期: 2009-01-28

## Clinical research progress in secretory component structure and function

Jin-Long Fu, Pei Liu

Jin-Long Fu, Pei Liu, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: the Liaoning Provincial Department of Education-funded Research Program, No. 05L466

Correspondence to: Dr. Pei Liu, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of China Medical University, 155 Nanjing North Street, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. syliupeit2003@yahoo.com.cn

Received: 2008-12-04 Revised: 2009-01-04

Accepted: 2009-01-05 Published online: 2009-01-28

## Abstract

SIgA, which consists of 2 monomer IgA, 1 molecular chain J and a molecular secretory component (SC), plays a critical role and is considered as the first-line defense in the mucosal immunity. As an important part of SIgA, SC is the extracellular cleaved ectodomain of polymeric immunoglobulin receptor (pIgR). SC plays an important role in the formation and transportation of SIgA and SC could also protect the hinge area of SIgA and enhance its anti-infective activity. Therefore, the SC has attracted increasing attention from researchers and great progress has been recently made in its structure and function.

**Key Words:** Polymeric immunoglobulin receptor; SIgA; Secretory component

Fu JL, Liu P. Clinical research progress in secretory component structure and function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(3): 293-298

## 摘要

分泌型免疫球蛋白A(SIgA)被认为是免疫防御中的第一道防线在黏膜免疫中发挥至关重要的作用,由2个单体IgA、1分子J链和1分子分泌成分(SC)组成。SC是多聚免疫球蛋白受体(pIgR)的胞外段部分,作为SIgA的重要组成部分,不仅在SIgA的转运、形成中发挥重要作用,而且可以保护SIgA的铰链区及增强其抗感染活性。因此关于SC的研究日益受到学者们的青睐,近年来有关SC的结构、功能及其在临床中的研究已经取得较大进展。

**关键词:** 多聚免疫球蛋白受体; 分泌型免疫球蛋白A; 分泌成分

付金龙, 刘沛. SC结构、功能及其临床研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(3): 293-298

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/293.asp>

## 0 引言

分泌成分(secretory component, SC)又称分泌片(secretory piece)是多聚免疫球蛋白受体(pIgR)的胞外段部分,由黏膜上皮细胞及外分泌腺上皮细胞合成,主要负责将固有层活化淋巴细胞产生的IgA通过上皮细胞转运分泌至腔隙表面,同IgA、J链共同构成黏膜免疫的第一防线SIgA,阻止肠腔中的病毒、细菌、毒素和外来异物等有害物质对肠黏膜的入侵。另外未与分泌性抗体结合的游离SC也可以直接参与机体的非特异性免疫防御,阻止腹泻与感染的发生。本文就SC的结构、功能及其临床研究进展作一综述。

## 1 SC结构与功能

SC是pIgR从细胞膜上脱落下来的片段,分子质量为 $M_r$  80,由549-558个氨基酸组成的肽链,含有较多的糖基(约20%),分为5个包含100-110个氨基酸的免疫球蛋白样结构域(D1-D5),与免疫球蛋白超家族的5个可变区有同源性。Prinsloo *et al*<sup>[1]</sup>发现纯化的重组人游离分泌片(rSC)结构与天然SC相似,与IgM结合的解离平衡常数为 $4.6 \times 10^{-8}$  M, rSC的建立为进一步阐明SC的结构

## ■背景资料

SC是多聚免疫球蛋白受体(pIgR)的胞外段部分,由黏膜及外分泌腺上皮细胞合成,主要分布在黏膜上皮细胞基底侧(如消化系,呼吸道,泌尿道)和乳腺,黏液腺及泪腺的腺上皮细胞下面,其基本功能包括介导细胞内多聚免疫球蛋白的转运和参与SIgA的形成等。近年研究证实SC与肠道、呼吸道感染及一些危重病等密切相关。因而揭示SC结构、功能及其临床研究,必将给新药、疫苗的研发以及临床防治SC表达异常的疾病带来广阔的前景。

## ■同行评议者

彭曦, 副研究员, 重庆市西南医院烧伤研究所

## ■研发前沿

SC对于维持正常肠道黏膜免疫具有重要作用,如何通过调节肠道SC的表达从而改善病理状态下肠道黏膜免疫日益受到人们的重视。

提供了一个良好的平台。随着科学技术的进步及对SC研究的深入,人们对SC的三维结构有了进一步认识,游离SC的三维结构有一个令人意想不到的紧密结构,他的螺旋半径为3.53-3.63 nm,长度为12.5 nm,沉降系数为4.0 s, SC的空间结构存在一个J型弯曲,在D3与D4区域之间形成反折,使得D4, D5区域反折回来与D2, D3区域相对应<sup>[2]</sup>, SC的D5区域Cys467可与IgA的 $\alpha_1$ 链CH<sub>2</sub>区的Cys311通过二硫键结合。

目前关于SC功能的研究也已取得可喜的进展, Braathen *et al*<sup>[3]</sup>发现两栖类、鸟类、哺乳类之间pIgR与J链结合位点高度保守,两栖类动物的pIgR也能与人pIgA区域结合,暗示第一线的免疫防御机制在动物进化发展过程中具有重要意义。大量的研究认为SC参与多聚免疫球蛋白的转运、SIgA及SIgM的形成、直接参与非特异性免疫防御阻止感染的发生, SC主要的功能是介导细胞内多聚免疫球蛋白的转运和参与SIgA的形成。研究证实SC可以将黏膜上皮细胞下及固有层内的dIgA-plgR/pIgM-pIgR复合物转运到腔隙表面,而哺乳动物中这种跨细胞转运的机制与664位点的丝氨酸磷酸化有关。最近发现,如哺乳动物的呼吸道、胃肠道、泌尿道一样,在硬骨鱼、河豚的皮肤中pIgR同样可以转运四聚体IgM进入皮肤黏膜中<sup>[4-5]</sup>。Gupta *et al*<sup>[6]</sup>利用可与PIgR结合的不同抗体发现其转运情况有所差异,作者认为与PIgR不同的结合位点结合,可能是造成转运方式不同的原因。SC与dIgA, J链结合后共同形成SIgA, SC可以封闭抗体的铰链区,因抗体铰链区是最易被蛋白酶消化的区域,故SC的结合可以保护抗体使其免遭蛋白酶的降解,从而确保SIgA在黏膜免疫防御中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。还有研究表明,在黏膜表面的感染中, SC增强了SIgA的最佳保护作用,在呼吸道感染的小鼠模型中, pIgA与重组SC结合之后,其保护作用有所提高,并且这种作用的发挥与保护了抗体分子的氨基酸残基有关<sup>[8]</sup>。

## 2 SC中各种糖链的作用

SC分子中包含有各种多聚糖链,糖基占15%-24%,有7个N-糖基化位点<sup>[9]</sup>,并都位于SC结构的一侧<sup>[2]</sup>,这些多聚糖链具有细菌复合物潜在的结合位点。研究发现SC能够结合艰难梭状芽孢杆菌毒素A,并能保护肠Coca-2细胞避免被毒素损伤,维持Coca-2细胞的跨上皮电阻(TER)及完整性,还可以结合致病性大肠杆菌,抑制其在

HEp-2细胞中的传染性,这些作用都与SC含有的糖链呈剂量依赖性<sup>[9]</sup>。衣霉素可以阻碍内质网中的N-糖基化的发生,研究发现经衣霉素处理的细胞释放入细胞上清液中的pIgR量明显低于未处理组<sup>[10]</sup>。免疫共沉淀研究发现非糖基化的pIgR仍能与pIgA形成复合物,但SIgA锚定在黏膜上的能力消失<sup>[11]</sup>。均表明SC中各种糖链在SC运输、释放及SIgA在黏膜上正确定位中可能发挥重要作用<sup>[8]</sup>。

## 3 SC的形成

PIgR由黏膜及外分泌腺上皮细胞合成,主要分布在黏膜上皮细胞基底侧(如消化系,呼吸道,泌尿道)和乳腺,黏液腺及泪腺的腺上皮细胞下面。正常情况下,多聚免疫球蛋白在分泌上皮细胞的基底外侧形成plgA-plgR/pIgM-pIgR复合物,然后通过内吞作用和转吞作用被运输到固有层,此后plgA-plgR/pIgM-pIgR复合物在表面顶端蛋白水解酶作用下裂解plgR被释放。在此过程中, pIgR胞外段从细胞膜上切割、脱落形成可溶性分泌片(SC),而PIgR的C端跨膜部分和胞内部分则在上皮细胞内降解,与dIgA/pIgR配体结合的分别形成SIgA/SIgM,而没有与配体结合的即称为游离SC<sup>[12]</sup>。

## 4 构成SIgA及其功能

黏膜免疫的一个重要特征就是产生分泌型抗体。SIgA是20世纪60年代由Tomasi *et al*首先发现存在于外分泌液中的一种抗体,典型的结构是由2个单体IgA、1分子J链和1分子SC组成的复合体,其分子式为 $(\alpha_2L_2)_2J_1SC_1$ 。SC以非共价键方式连接两个IgA单体分子,并与J链共同组成SIgA,既能守卫上皮细胞免遭微生物的入侵,还可以作为固有层的“污水泵”,将与IgA结合的抗原或微生物转运穿过上皮返回肠腔进行排泄。SIgA作为黏膜免疫系统的效应分子在呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道的黏膜抗感染中发挥重要作用, SIgA是相对非炎性物质,其主要功能及抗感染可能的机制是:(1)直接作用于细菌表位,封闭细菌表面与肠上皮细胞结合的特异性位点,降低细菌毒力及或使其丧失黏附能力;(2)与病原微生物结合形成免疫复合物,可刺激消化系黏膜的杯状“冲洗”黏膜上皮,利于机体清除;(3)中和病毒、毒素、酶和其他生物活性抗原使其失去活性;(4)调理黏膜多形核白细胞(PMN)和吞噬细胞的吞噬功能及结合抗原形成免疫复合物有利于吞噬清除;(5)与补体和溶菌酶共同作用溶

解细菌; (6)介导抗体依赖细胞介导性细胞毒性(ADCC)作用, 通过ADCC杀灭病原微生物。

## 5 游离SC的作用

到目前为止, 已经有很多研究证实游离SC(FSC)可以直接参与机体的非特异性免疫防御, 阻止腹泻与感染的发生。肠致病性大肠杆菌(EPEC)是造成发展中国家婴幼儿腹泻及死亡的重要病原体, 研究发现, 游离SC可以抑制EPEC对HeLa细胞的侵袭与黏附<sup>[13]</sup>, 而Bessler *et al*<sup>[14]</sup>发现游离SC可以和细菌的表面蛋白相互作用抑制鼠伤寒沙门氏菌对HeLa细胞的侵袭与黏附。另外也有研究报道, 游离SC阻止艰难梭状芽孢杆菌的黏附及结合其毒素避免感染的发生<sup>[9]</sup>。即使在新生儿唾液中, SIgA、游离SC就可以被检测到<sup>[15]</sup>, 研究发现人乳中的成分如游离SC及乳铁蛋白能够与福氏及宋氏志贺菌结合阻止新生儿痢疾的发生<sup>[16]</sup>。

## 6 SC与疾病的研究

**6.1 SC与呼吸道疾病** SIgA水平低下的新生儿易患呼吸道, 消化系统感染。Pilette *et al*<sup>[17]</sup>报道在严重慢性阻塞型肺气肿(COPD)的患者, 大气道及小气道上皮细胞SC的表达水平均明显降低, 并分别与中性粒细胞浸润及气流阻塞有关。进一步在体外进行研究发现, 多形核白细胞(PMN)的丝氨酸蛋白酶可以降解PIgR/SC, 但激活的PMN却能通过核因子NF- $\kappa$ B及P38丝裂原活化蛋白激酶(P38MAPK)途径增加支气管上皮细胞PIgR/SC的表达<sup>[18]</sup>。也有学者报道因缺乏SIgA, 不能中和或制止过敏原的吸收, 易发生哮喘, 15-脂氧酶-1在哮喘患者气道中表达增加, 而在哮喘中诱导15-脂氧酶-1产生增加可能是导致变应性致敏及诱发起道炎症的重要原因, 其机制很可能是通过抑制了第一线黏膜免疫的SIgA水平而产生的<sup>[19]</sup>。

IL-8是中性粒细胞的趋化因子, 研究证实SC能够结合气道IL-8使其功能失活<sup>[20]</sup>。近来研究发现, 人游离SC, 结合SC均具有与肺炎链球菌表面分泌型免疫球蛋白A结合蛋白(SpsA)结合的特性, 并依赖于人SC的D3、D4区域与位于SpsA第198位及203位氨基酸之间六肽模序结构相结合, 但在体外实验中, 小鼠、大鼠及兔子的SC却不能与肺炎链球菌SpsA相结合<sup>[21-22]</sup>。研究发现C9A噬菌体包含一段特殊的肽序列, 既能与游离分泌片结合也能与结合免疫球蛋白的分泌片结合, 能够利用pIgR进行跨细胞转运而不影响分

泌型免疫球蛋白的生成, 但可以竞争SpsA与SC结合位点的结合<sup>[23]</sup>。囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是一种侵犯多脏器的遗传性疾病, 肺和消化系为主要的受累脏器。Marshall *et al*<sup>[24]</sup>研究发现, CF患者痰中SC水平比正常者及哮喘患者高, 但其结构及功能存在缺陷, 并且研究发现, 在pIgR基因敲出小鼠比正常鼠更容易受到分歧杆菌感染<sup>[25]</sup>。

**6.2 SC与肠道感染** 肠道是人体最大的毒素及细菌储存库, 人体的肠腔不断与细菌、病毒、毒素和外来异物等接触, 为了阻止有害物质入侵肠道, 被认为是黏膜免疫核心的SIgA发挥了重要作用, 近年来随着对SIgA的研究深入, SC在肠道的研究已经进入一个新的阶段。贾第鞭毛虫是引起腹泻的一种常见寄生虫, SC能明显抵抗贾第鞭毛虫感染<sup>[26]</sup>, 近来报道SC也可以抵御十二指肠钩虫感染<sup>[27]</sup>, 并且是抵抗EPEC, 梭状芽孢杆菌和溶组织阿米巴病原体的重要防御素, 对阻止呼吸病毒侵袭也起关键作用<sup>[9,13,28]</sup>。

溶组织内阿米巴滋养体可以产生大量半胱氨酸蛋白酶, 被认为是其导致肠道炎症的重要致病因子之一, 可以降解SIgA<sub>1</sub>、SIgA<sub>2</sub>, 结合SC, 游离SC的水平, 而分泌型IgA<sub>2</sub>抵御溶组织阿米巴滋养体的能力比分泌型IgA<sub>1</sub>更强, 更能在此疾病中发挥对肠黏膜的保护作用<sup>[29]</sup>。Almogren *et al*<sup>[30]</sup>也报道SC与IgA的结合方式在SIgA<sub>1</sub>与SIgA<sub>2</sub>之间可能不像我们以前认为的那么相似。特定基因敲除技术的发明为人们验证某种基因表达的蛋白质功能提供另一种新的方法。研究证实<sup>[31]</sup>, pIgR基因敲除小鼠肠内的细菌更容易易位到肠系膜淋巴结内, 由于缺乏转运, 血清SIgA的水平明显升高。Wijburg *et al*<sup>[32]</sup>也报道PIgR基因敲除小鼠比正常鼠更容易感染鼠伤寒沙门氏菌。

**6.3 SC与其他疾病** 在出血性休克<sup>[33]</sup>, 严重烧伤<sup>[34]</sup>及蛋白营养缺乏<sup>[35]</sup>等一些危重疾病中, 肠黏膜免疫功能低下, 肠SIgA的水平明显下降。在胆道阻塞性疾病中, 分泌型IgA的转运受到阻碍, 则在小肠上部内分泌型IgA的水平降低, 而在肝转移癌症时血清IgA的水平上升。由此可见, 血清中的IgA多聚体通过肝胆系统进入小肠上部将使此处IgA的总量增加, 增强局部免疫防御机制。在一些肝脏疾病如酒精性肝硬化的情况下, 肠SIgA及SC的表达水平均明显降低<sup>[36]</sup>。而SC表达缺乏的小鼠外分泌腺中SIgA的水平明显减少, 位于眼下的哈德(氏)泪腺是禽特有的免疫器官, 分泌特异性抗体, 在上呼吸道免疫方面具有重

### ■ 相关报道

国外对SC的基因及蛋白结构的研究已较为深入, 有关其参与机体抵抗感染的研究较多。对pIgR基因敲除小鼠进行研究, 发现比正常鼠更容易受到细菌感染。

## ■创新盘点

本文全面阐述了SC的结构与生理功能及其临床研究进展,较为集中地阐明了SC的结构功能及与一些消化系及呼吸道疾病的关系。

要作用,用携带禽流感病毒(AI)血凝素5基因的腺病毒(Ad5)通过眼睛途径免疫动物,检测泪液及血清IgA水平及哈德(氏)泪腺中的pIgR mRNA水平,研究发现哈德(氏)泪腺能够产生强烈的针对AI的黏膜及系统免疫反应<sup>[37]</sup>。也有学者证明,SIgA和SC在泌尿系统及黏膜嗜酸性粒细胞增多疾病中发挥重要作用<sup>[38-39]</sup>。但研究也同时发现一些病原微生物发展出借助宿主pIgR,侵袭宿主上皮的功能,如2-型单纯疱疹病毒及EB病毒等。

## 7 SC的调节

由于每分子SIgA的转运都需要消耗一分子的SC,因此,调节SC的表达对于维持肠黏膜SIgA的稳定发挥黏膜防御功能具有重要作用<sup>[40]</sup>。人pIgR基因位于1q31-32,包含11个外显子和10个内含子,启动子区有干扰素调节因子-1(IRF-1),干扰素效应元件(ISRE), AP-1, NF- $\kappa$ B及类固醇激素等结合位点,其转录诱导因子的结合位点在5'端,位于第1外显子和第1内含子中。研究者利用点突变技术发现,人pIgR基因的第71位氨基酸和小鼠pIgR基因的第74位氨基酸处有一个E-box序列,该序列对于基因的转录激活是必需的<sup>[41]</sup>。研究发现饮食中添加一些特殊成分与pIgR基因的表达变化存在相关,食物中添加果糖寡聚体能明显上调pIgR基因的表达<sup>[42]</sup>。体外培养细胞发现,牛乳腺上皮细胞经脂多糖(LPS)处理后,pIgR mRNA的表达在处理3 h增加而6 h恢复到正常水平<sup>[43]</sup>。糖皮质激素能够明显上调大鼠小肠pIgR mRNA及肠上皮细胞IEC-6 pIgR mRNA的表达,并且糖皮质激素-DNA反应元件位于紧靠pIgR基因5'-上游区域,但因为糖皮质激素同时可以抑制几种炎症因子如TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ 和IL-4等的合成,而这些炎症因子却可以上调pIgR基因的表达。因此糖皮质激素在pIgR基因合成调节中所扮演的最终角色可能更为复杂<sup>[44]</sup>。

Pal *et al*<sup>[45]</sup>报道呼肠病毒能够促进肠上皮细胞HT-29细胞pIgR mRNA及蛋白的表达,而这种作用可能与其激活NF- $\kappa$ B有关,并且在抑制钙蛋白酶后,这种作用消失。pIgR mRNA在IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 和IL-4等一些细胞因子作用下表达增加<sup>[40,46-48]</sup>。Cox *et al*<sup>[40]</sup>研究发现,颌下腺细胞HSG及结肠上皮细胞HT-29在经过IFN- $\gamma$ , IL-4单独或同时处理48 h之后,pIgR mRNA的表达水平明显升高。而最近这些细胞因子如何调控pIgR基因的表达才被阐明,pIgR基因存在3个干扰素效应元件,两个在5'侧,一个在第一个外显子区,

位于pIgR基因启动子的第一个外显子区域存在一个干扰素效应元件(ISRE),作为干扰素的结合位点,通过产生干扰素调节因子-1(IRF-1)上调pIgR基因的表达,除过这一通路以外,TNF- $\alpha$ 还可以通过NF- $\kappa$ B在5'端的结合位点和人pIgR基因启动子的第一个内含子结合促进pIgR mRNA的表达<sup>[49]</sup>。近来研究报道了IL-4上调pIgR基因的表达可能与一系列转导及激活位于第一内含子的信号转导和转录激活因子6(STAT<sub>6</sub>)位点有关<sup>[50]</sup>。IL-1 $\beta$ 上调pIgR基因的表达的信号通路到目前研究还没有被证实,但考虑很可能与TNF- $\alpha$ 诱导pIgR基因表达增加的通路比较相似<sup>[51]</sup>。在人类结肠癌细胞系Caco-2中与pIgR基因启动子中的E-box主要的结合蛋白已经鉴定出来是一个异源二聚体:上游刺激因子1(USF<sub>1</sub>)和上游刺激因子2(USF<sub>2</sub>)<sup>[52]</sup>,USF<sub>1</sub>,USF<sub>2</sub>与E-box结合后均可上调pIgR基因的转录<sup>[41]</sup>。有研究者认为pIgR基因的转录调控受多种转录因子的相互协同参与,在炎症和免疫反应中,一些基本的调节因子如USF<sub>1</sub>,USF<sub>2</sub>等与可诱导的因子如IRF-1,NF- $\kappa$ B和STAT<sub>6</sub>等相互作用共同上调pIgR基因的转录<sup>[41]</sup>。双链RNA(dsRNA)是Toll样蛋白受体3(TLR<sub>3</sub>)的配体,LPS是TLR<sub>4</sub>的配体,研究发现dsRNA而非LPS可以提高人肠上皮细胞HT-29的TLR<sub>3</sub> mRNA及TLR<sub>4</sub> mRNA水平,而后通过NF- $\kappa$ B途径提高pIgR mRNA的表达<sup>[53]</sup>。

## 8 结论

随着近年来人们对黏膜免疫损伤在疾病过程中所扮演的角色进一步认识,SIgA的作用被凸现出来,已成为黏膜免疫领域的一个焦点。作为SIgA的重要组成部分,SC参与多重分子机制使他们在黏膜免疫中起着举足轻重的作用。另外SC独特的结构及生物化学特性使得其能够单独而出色地行使其功能。尽管目前,有关SC结构、功能、表达调节及其与临床疾病关系的研究已取得较大的进展,但迄今为止,有关SC在疾病演变过程中所起的作用,受影响的机制及其调控的网络还知之甚少,相信随着人们对SC结构、生物学功能及其临床研究的进一步揭示,必将给新药、疫苗的研发以及临床防治SC表达异常的疾病带来广阔的前景。

## 9 参考文献

- 1 Prinsloo E, Oosthuizen V, Muramoto K, Naude RJ. In vitro refolding of recombinant human free secretory component using equilibrium gradient

- dialysis. *Protein Expr Purif* 2006; 47: 179-185
- 2 Bonner A, Perrier C, Corthésy B, Perkins SJ. Solution structure of human secretory component and implications for biological function. *J Biol Chem* 2007; 282: 16969-16980
- 3 Braathen R, Hohman VS, Brandtzaeg P, Johansen FE. Secretory antibody formation: conserved binding interactions between J chain and polymeric Ig receptor from humans and amphibians. *J Immunol* 2007; 178: 1589-1597
- 4 Hamuro K, Suetake H, Saha NR, Kikuchi K, Suzuki Y. A teleost polymeric Ig receptor exhibiting two Ig-like domains transports tetrameric IgM into the skin. *J Immunol* 2007; 178: 5682-5689
- 5 Rombout JH, van der Tuin SJ, Yang G, Schopman N, Mroczek A, Hermesen T, Taverne-Thiele JJ. Expression of the polymeric Immunoglobulin Receptor (pIgR) in mucosal tissues of common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Fish Shellfish Immunol* 2008; 24: 620-628
- 6 Gupta S, Heacock M, Perez A, Davis PB. Antibodies to the polymeric immunoglobulin receptor with different binding and trafficking patterns. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 363-370
- 7 Brandtzaeg P. Role of secretory antibodies in the defence against infections. *Int J Med Microbiol* 2003; 293: 3-15
- 8 Phalipon A, Cardona A, Kraehenbuhl JP, Edelman L, Sansonetti PJ, Corthésy B. Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion in vivo. *Immunity* 2002; 17: 107-115
- 9 Perrier C, Sprenger N, Corthésy B. Glycans on secretory component participate in innate protection against mucosal pathogens. *J Biol Chem* 2006; 281: 14280-14287
- 10 Matsumoto N, Asano M, Ogura Y, Takenouchi-Ohkubo N, Chihaya H, Chung-Hsing W, Ishikawa K, Zhu L, Moro I. Release of non-glycosylated polymeric immunoglobulin receptor protein. *Scand J Immunol* 2003; 58: 471-476
- 11 Tajima M. A new assay system for detection of polymeric immunoglobulin A-polymeric immunoglobulin receptor binding. *J Oral Sci* 2000; 42: 27-31
- 12 Ackermann LW, Denning GM. Nuclear factor-kappaB contributes to interleukin-4- and interferon-dependent polymeric immunoglobulin receptor expression in human intestinal epithelial cells. *Immunology* 2004; 111: 75-85
- 13 de Araújo AN, Giugliano LG. Lactoferrin and free secretory component of human milk inhibit the adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HeLa cells. *BMC Microbiol* 2001; 1: 25
- 14 Bessler HC, de Oliveira IR, Giugliano LG. Human milk glycoproteins inhibit the adherence of *Salmonella typhimurium* to HeLa cells. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 877-882
- 15 Seidel BM, Schubert S, Schulze B, Borte M. Secretory IgA, free secretory component and IgD in saliva of newborn infants. *Early Hum Dev* 2001; 62: 159-164
- 16 Willer Eda M, Lima Rde L, Giugliano LG. In vitro adhesion and invasion inhibition of *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* clinical strains by human milk proteins. *BMC Microbiol* 2004; 4: 18
- 17 Pilette C, Godding V, Kiss R, Delos M, Verbeken E, Decaestecker C, De Paepe K, Vaerman JP, Decramer M, Sibille Y. Reduced epithelial expression of secretory component in small airways correlates with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 185-194
- 18 Pilette C, Ouadrhiri Y, Dimanche F, Vaerman JP, Sibille Y. Secretory component is cleaved by neutrophil serine proteinases but its epithelial production is increased by neutrophils through NF-kappa B- and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanisms. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 485-498
- 19 Hajek AR, Lindley AR, Favoreto S Jr, Carter R, Schleimer RP, Kuperman DA. 12/15-Lipoxygenase deficiency protects mice from allergic airways inflammation and increases secretory IgA levels. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 633-639.e3
- 20 Marshall LJ, Perks B, Ferkol T, Shute JK. IL-8 released constitutively by primary bronchial epithelial cells in culture forms an inactive complex with secretory component. *J Immunol* 2001; 167: 2816-2823
- 21 Elm C, Rohde M, Vaerman JP, Chhatwal GS, Hammerschmidt S. Characterization of the interaction of the pneumococcal surface protein SpsA with the human polymeric immunoglobulin receptor (hPIgR). *Indian J Med Res* 2004; 119 Suppl: 61-65
- 22 Elm C, Braathen R, Bergmann S, Frank R, Vaerman JP, Kaetzel CS, Chhatwal GS, Johansen FE, Hammerschmidt S. Ectodomains 3 and 4 of human polymeric Immunoglobulin receptor (hPIgR) mediate invasion of *Streptococcus pneumoniae* into the epithelium. *J Biol Chem* 2004; 279: 6296-6304
- 23 Braathen R, Sandvik A, Berntzen G, Hammerschmidt S, Fleckenstein B, Sandlie I, Brandtzaeg P, Johansen FE, Lauvrak V. Identification of a polymeric Ig receptor binding phage-displayed peptide that exploits epithelial transcytosis without dimeric IgA competition. *J Biol Chem* 2006; 281: 7075-7081
- 24 Marshall LJ, Perks B, Bodey K, Suri R, Bush A, Shute JK. Free secretory component from cystic fibrosis sputa displays the cystic fibrosis glycosylation phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 399-406
- 25 Tjärnlund A, Rodríguez A, Cardona PJ, Guirado E, Ivanyi J, Singh M, Troye-Blomberg M, Fernández C. Polymeric IgR knockout mice are more susceptible to mycobacterial infections in the respiratory tract than wild-type mice. *Int Immunol* 2006; 18: 807-816
- 26 Davids BJ, Palm JE, Housley MP, Smith JR, Andersen YS, Martin MG, Hendrickson BA, Johansen FE, Svärd SG, Gillin FD, Eckmann L. Polymeric immunoglobulin receptor in intestinal immune defense against the lumen-dwelling protozoan parasite *Giardia*. *J Immunol* 2006; 177: 6281-6290
- 27 Mulvenna J, Hamilton B, Nagaraj SH, Smyth D, Loukas A, Gorman JJ. Proteomics Analysis of the Excretory/Secretory Component of the Blood-feeding Stage of the Hookworm, *Ancylostoma caninum*. *Mol Cell Proteomics* 2009; 8: 109-121
- 28 Abd-Alla MD, Jackson TF, Rogers T, Reddy S, Ravdin JI. Mucosal immunity to asymptomatic *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* infection is associated with a peak intestinal anti-lectin immunoglobulin A antibody response. *Infect Immun* 2006; 74: 3897-3903
- 29 Garcia-Nieto RM, Rico-Mata R, Arias-Negrete S,

#### ■应用要点

由于SC是SIgA的重要组成部分,在黏膜免疫屏障受到损伤时,表达明显减少,因此SC的表达变化可作为一个特异黏膜免疫损伤的标志物,将来可成为防治肠道免疫损伤的重要靶点。

## ■同行评价

本文综述全面, 语言流畅, 层次分明, 有一定的参考价值, 但创新性一般。

- Avila EE. Degradation of human secretory IgA1 and IgA2 by *Entamoeba histolytica* surface-associated proteolytic activity. *Parasitol Int* 2008; 57: 417-423
- 30 Almogren A, Senior BW, Kerr MA. A comparison of the binding of secretory component to immunoglobulin A (IgA) in human colostral S-IgA1 and S-IgA2. *Immunology* 2007; 120: 273-280
- 31 Sait LC, Galic M, Price JD, Simpfendorfer KR, Diavatopoulos DA, Uren TK, Janssen PH, Wijburg OL, Strugnell RA. Secretory antibodies reduce systemic antibody responses against the gastrointestinal commensal flora. *Int Immunol* 2007; 19: 257-265
- 32 Wijburg OL, Uren TK, Simpfendorfer K, Johansen FE, Brandtzaeg P, Strugnell RA. Innate secretory antibodies protect against natural *Salmonella typhimurium* infection. *J Exp Med* 2006; 203: 21-26
- 33 Saini MS, Diebel LN, Liberati DM, Albaran RG, Dulchavsky SA. Hemorrhagic shock impairs mucosal immunity to gut-derived antigens. *Am Surg* 1999; 65: 637-642
- 34 Wang Z, Xiao G, Yao Y, Guo S, Lu K, Sheng Z. The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats. *J Trauma* 2006; 61: 650-657
- 35 Amaral JF, Foschetti DA, Assis FA, Menezes JS, Vaz NM, Faria AM. Immunoglobulin production is impaired in protein-deprived mice and can be restored by dietary protein supplementation. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 1581-1586
- 36 Pelletier G, Briantais MJ, Buffet C, Pillot J, Etienne JP. Serum and intestinal secretory IgA in alcoholic cirrhosis of the liver. *Gut* 1982; 23: 475-480
- 37 van Ginkel FW, Tang DC, Gulley SL, Toro H. Induction of mucosal immunity in the avian Harderian gland with a replication-deficient Ad5 vector expressing avian influenza H5 hemagglutinin. *Dev Comp Immunol* 2008 Sep 4. [Epub ahead of print]
- 38 Motegi Y, Kita H, Kato M, Morikawa A. Role of secretory IgA, secretory component, and eosinophils in mucosal inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122 Suppl 1: 25-27
- 39 Moldoveanu Z, Huang WQ, Kulhavy R, Pate MS, Mestecky J. Human male genital tract secretions: both mucosal and systemic immune compartments contribute to the humoral immunity. *J Immunol* 2005; 175: 4127-4136
- 40 Cox SW, Ebersole LE, Carpenter GH, Proctor GB. Effects of autonomic agonists and immunomodulatory cytokines on polymeric immunoglobulin receptor expression by cultured rat and human salivary and colonic cell lines. *Arch Oral Biol* 2007; 52: 411-416
- 41 Hempen PM, Phillips KM, Conway PS, Sandoval KH, Schneeman TA, Wu HJ, Kaetzel CS. Transcriptional regulation of the human polymeric Ig receptor gene: analysis of basal promoter elements. *J Immunol* 2002; 169: 1912-1921
- 42 Nakamura Y, Nosaka S, Suzuki M, Nagafuchi S, Takahashi T, Yajima T, Takenouchi-Ohkubo N, Iwase T, Moro I. Dietary fructooligosaccharides up-regulate immunoglobulin A response and polymeric immunoglobulin receptor expression in intestines of infant mice. *Clin Exp Immunol* 2004; 137: 52-58
- 43 Rabot A, Wellnitz O, Meyer HH, Bruckmaier RM. Use and relevance of a bovine mammary gland explant model to study infection responses in bovine mammary tissue. *J Dairy Res* 2007; 74: 93-99
- 44 Li TW, Wang J, Lam JT, Gutierrez EM, Solorzano-Vargus RS, Tsai HV, Martin MG. Transcriptional control of the murine polymeric IgA receptor promoter by glucocorticoids. *Am J Physiol* 1999; 276: G1425-G1434
- 45 Pal K, Kaetzel CS, Brundage K, Cunningham CA, Cuff CF. Regulation of polymeric immunoglobulin receptor expression by reovirus. *J Gen Virol* 2005; 86: 2347-2357
- 46 Rincheval-Arnold A, Belair L, Cencic A, Djiane J. Up-regulation of polymeric immunoglobulin receptor mRNA in mammary epithelial cells by IFN-gamma. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 194: 95-105
- 47 Liu DY, Wang XL, Liu P. Tumor necrosis factor-alpha upregulates the expression of immunoglobulin secretory component. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 101-106
- 48 Schjerven H, Brandtzaeg P, Johansen FE. Hepatocyte NF-1 and STAT6 cooperate with additional DNA-binding factors to activate transcription of the human polymeric Ig receptor gene in response to IL-4. *J Immunol* 2003; 170: 6048-6056
- 49 Schjerven H, Brandtzaeg P, Johansen FE. A novel NF-kappa B/Rel site in intron 1 cooperates with proximal promoter elements to mediate TNF-alpha-induced transcription of the human polymeric Ig receptor. *J Immunol* 2001; 167: 6412-6420
- 50 Schjerven H, Brandtzaeg P, Johansen FE. Mechanism of IL-4-mediated up-regulation of the polymeric Ig receptor: role of STAT6 in cell type-specific delayed transcriptional response. *J Immunol* 2000; 165: 3898-3906
- 51 Hempen PM, Phillips KM, Conway PS, Sandoval KH, Schneeman TA, Wu HJ, Kaetzel CS. Transcriptional regulation of the human polymeric Ig receptor gene: analysis of basal promoter elements. *J Immunol* 2002; 169: 1912-1921
- 52 Bruno ME, West RB, Schneeman TA, Bresnick EH, Kaetzel CS. Upstream stimulatory factor but not c-Myc enhances transcription of the human polymeric immunoglobulin receptor gene. *Mol Immunol* 2004; 40: 695-708
- 53 Schneeman TA, Bruno ME, Schjerven H, Johansen FE, Chady L, Kaetzel CS. Regulation of the polymeric Ig receptor by signaling through TLRs 3 and 4: linking innate and adaptive immune responses. *J Immunol* 2005; 175: 376-384

编辑 史景红 电编 何基才