

防御素在炎症性肠病中的作用机制

杨玉荣, 刘占举, 梁宏德

杨玉荣, 梁宏德, 河南农业大学牧医工程学院动物病理教研室 河南省郑州市 450002
刘占举, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科 上海市 200072
国家自然科学基金资助项目, No. 30800812
作者贡献分布: 此课题由杨玉荣设计; 论文写作由杨玉荣、刘占举及梁宏德完成。
通讯作者: 杨玉荣, 450002, 河南省郑州市, 河南农业大学牧医工程学院. yangyu7712@sina.com
收稿日期: 2010-03-11 修回日期: 2010-07-28
接受日期: 2010-10-17 在线出版日期: 2010-10-18

Role of defensins in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

Yu-Rong Yang, Zhan-Ju Liu, Hong-De Liang

Yu-Rong Yang, Hong-De Liang, Department of Animal Pathology, College of Animal Science and Veterinary Medicine, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, Henan Province, China
Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, the 10th People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30800812
Correspondence to: Yu-Rong Yang, Department of Animal Pathology, College of Animal Science and Veterinary Medicine, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, Henan Province, China. yangyu7712@sina.com
Received: 2010-03-11 Revised: 2010-07-28
Accepted: 2010-10-17 Published online: 2010-10-18

Abstract

The abnormal expression of defensins seems to be a critical factor for the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD). In addition to directly eradicating or killing pathogenic microorganisms, defensins can modulate or amplify adaptive immune responses under biological stress. The abnormal expression of defensins disturbs the initiation of adaptive immunity, amplifies intestinal inflammation and thereby accelerates the development of IBD. In this paper, we review the role of defensins in the pathogenesis of IBD.

Key Words: Defensin; Inflammatory bowel disease; Innate immunity; Paneth cell; Animal model

Yang YR, Liu ZJ, Liang HD. Role of defensins in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(29): 3101-3106

ren Xiaohua Zazhi 2010; 18(29): 3101-3106

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者或IBD动物模型肠道的防御素表达紊乱可能与IBD的发生和迁延不愈有关。防御素除了具有直接杀灭或抑制病原微生物的作用,在生物应激时还具有调节或扩大获得性免疫反应的作用。防御素表达紊乱后可能干扰了获得性免疫的启动,又扩大了肠道局部的炎症反应,加快IBD的进程。本文主要论述防御素在IBD的作用机制,并对防御素的应用前景作一展望。

关键词: 防御素; 炎症性肠病; 先天免疫; 潘氏细胞; 动物模型

杨玉荣, 刘占举, 梁宏德. 防御素在炎症性肠病中的作用机制. 世界华人消化杂志 2010; 18(29): 3101-3106
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3101.asp>

0 引言

防御素是抗菌肽的一种,是生物界广泛存在的一类富含半胱氨酸的小分子阳离子多肽。1983年Selsted等^[1]首次从兔肺巨噬细胞中分离出来,并命名之。防御素是生物体内天然防御系统的重要组成部分,作为天然免疫和获得性免疫反应的桥梁,能够迅速动员免疫系统,对机体抵抗外界生物逆境起关键作用^[2-5]。防御素在调节消化系菌群的数量和位置,保护宿主免受致病菌入侵方面也发挥重要作用^[6]。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因和发病机制尚不十分清楚疾病,关于其发病机制方面的研究主要集中在遗传易感性、免疫异常和肠道微生态改变。随着对IBD发病机制研究的深入,发现IBD患者及其小鼠模型的肠道防御素表达异常,诱导障碍或功能缺陷^[6,7],从而引起肠道微生态菌群紊乱,因此肠道防御素表达紊乱在IBD发病机制中具有极其重要作用。本文主要就防御素在IBD患者和小鼠模型中的作用机制进行深入地分析。

■背景资料

防御素是抗菌肽的一种,是生物界广泛存在的一类富含半胱氨酸的小分子阳离子多肽,具有抗菌作用,广泛分布在皮肤、呼吸道、消化系、泌尿生殖道,是生物体内天然防御机制的重要组成部分,能够迅速动员免疫系统,对机体抵抗外界各种生物逆境起关键作用。

■同行评议者

黄晓东, 主任医师, 武汉市中心医院消化内科

■ 研究前沿

炎症性肠病(IBD)是一类病因和发病机制尚不清楚的疾病,关于其发病机制方面的研究主要集中在遗传易感性、免疫异常和肠道微生态改变。

表 1 人、小鼠肠道主要防御素

防御素	来源	相对分子质量(Da)	主要表达的部位	调节刺激物
HNP 1-4	人	3 500-4 500	多形核白细胞内的嗜天青颗粒、嗜中性粒细胞	未知
HD-5、HD-6	人	3 500-4 500	小肠潘氏细胞、小肠上皮细胞、化生的潘氏细胞	持续表达无活性的前体
HBD-1	人	3 500-4 500	结肠上皮细胞、胃	未知,持续表达
HBD 2-4	人	3 500-4 500	结肠上皮细胞、浆细胞、胃	细菌或炎症诱导
Cryp-4	小鼠	5 100	潘氏细胞	未知

1 人和小鼠肠道防御素的种类

防御素分子内包含6个保守的半胱氨酸形成的3个二硫键,根据半胱氨酸的位置和连接方式的差异分为 α -防御素、 β -防御素、 θ -防御素、植物防御素和无脊椎动物防御素^[4],人和小鼠体内主要是 α -防御素和 β -防御素。

α -防御素根据外显子的差异,包括髓源 α -防御素和肠源 α -防御素两种。人类的髓源 α -防御素主要由中性粒细胞产生(表1),有4种人中性粒细胞肽,分别是人中性粒细胞肽1-4(human neutrophil peptides, HNP 1-4);人类的肠源 α -防御素主要由潘氏细胞产生,有2种 α -防御素,分别是人防御素5(human defensin-5, HD-5)和HD-6。小鼠与人类不同,小鼠的中性粒细胞缺少 α -防御素,但其潘氏细胞产生19种 α -防御素,也称隐窝素(cryptdins, Cryp)和7种隐窝素相关肽(cryptdin-related peptides, CRS),其中Cryp 1-6的含量较多,Cryp 7-19远低于Cryp 1-6,CRS是Cryp的共价二聚体^[8],他们在肠腔内可能作为信号分子诱导获得性免疫反应。

人类 α -防御素抗菌谱较广,如HD-5对单核细胞增生利斯特菌、大肠杆菌、沙门菌和白色念珠菌有抑制作用^[9,10],但HD-6的体外抑菌活性很弱^[11]。Cryp对多种细菌有抑制作用,如大肠杆菌,金黄色葡萄球菌,肠炎沙门菌亚属等,体外抑菌实验发现Cryp 1-3, 5-6对大肠杆菌的抑制能力接近(约为10 mg/L),但Cryp-4的抑菌能力最强,是他们的30倍^[12]。因此,目前对小鼠Cryp的研究多集中在Cryp-4。人类和小鼠的肠道黏膜上皮还表达丰富的 β -防御素,如人 β -防御素1(human β -defensin-1, HBD-1)、HBD-2、HBD-3、HBD-4和小鼠的 β -防御素1(mouse β -defensin-1, mBD-1)、mBD-2、mBD-3。与 α -防御素比较, β -防御素的抗菌作用更具有特异性,如HBD-2体外对铜绿假单胞菌,大肠杆菌,白色念珠菌,金黄色葡萄球菌有抑制作用^[13,14],但HBD1抑菌活

性很弱^[15]。体外实验发现 α -防御素如Cryp-3、Cryp-4、HNP-1、HD-5可促进单核细胞分泌IL-1 β ,HBD和小鼠前Cryp对IL-1 β 的合成和释放无影响,可能 α -防御素通过调控IL-1 β 产生在维持肠道内环境稳态发挥重要作用^[16]。 α -防御素和 β -防御素均对pH和盐离子浓度敏感,因此肠腔环境影响其作用效果。

2 防御素的免疫调节功能

2.1 防御素具有趋化功能 防御素在宿主防御系统中除了能直接杀死病原菌外,还对免疫细胞有趋化作用。 α -防御素和 β -防御素均能趋化T淋巴细胞、单核细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC),使他们能快速聚集于炎症反应部位,从而在细胞免疫反应中发挥作用^[4,17]。有报道,HNP-1可以通过G-蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR)选择性的趋化单核细胞、幼稚T淋巴细胞和不成熟的DC(imature dendritic cells, iDC)^[18,19]。HBD-2可以通过CCR6(CC家族趋化因子受体)选择性的趋化记忆性T淋巴细胞和iDC^[17]。具有趋化能力的防御素浓度低于有杀菌作用的浓度^[20]。抗菌肽的趋化作用有利于炎症效应细胞及效应分子向感染部位的流动,使机体能更有效的杀灭病原微生物,为天然免疫应答和获得性免疫应答提供桥梁^[2],但是具体是如何发挥作用还不清楚。趋化性细胞因子超家族可以分为CXC和CC两个主要亚家族(C为半胱氨酸,X为任意氨基酸),防御素的趋化作用是否与其具有CC的结构特点还需进一步验证。

2.2 防御素调节并扩大获得性免疫反应 防御素除了发挥趋化作用以外,还可以通过微生物的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)直接作用于免疫细胞调节免疫反应,不同防御素的免疫调节功能有一定的差异。如mBD-2可与iDC的TLR4结合,上调共刺激分子的表达,促进DC成熟^[21]。AvBD13(Avian beta-

defensin 13)可通过TLR4-NF- κ B促进小鼠单核细胞活化^[22]. 防御素参与调节前炎症细胞因子的产生, 如Cryp-3诱导人肠道上皮细胞分泌IL-8, 并呈现剂量依赖性, 受NF- κ B和p38调节, 呈现钙依赖性^[23]. HNP-1, HD-5, Cryp-3和Cryp-4可抑制脂多糖激活的人单核细胞分泌IL-1^[16], 但LL-37(human cathelicidin-derived antimicrobial peptide)可通过P2X7受体调节人单核细胞分泌IL-1^[24]. 因此认为防御素除具有广谱的抗微生物活性, 在生物体内更为重要的意义是作为一种信号分子, 其作用相当于“警报”^[2], 能够迅速动员免疫系统, 并且激活固有免疫和获得性免疫反应抵抗生物逆境. 从另一方面来讲, 防御素也是获得性免疫反应中效应细胞的重要活性介质, 例如B淋巴细胞合成的防御素对入侵的病原微生物起直接杀菌作用. 机体天然免疫与获得性免疫是相辅相成的, 共同在抵御外来病原微生物的入侵发挥重要作用.

3 防御素的生物合成

防御素的前体为前防御素, 从氮端到碳端分别是信号肽、前片段和成熟肽. 前防御素的前片段对于防御素在正常细胞间运输很重要, 还可以在防御素合成和发挥功能过程中抑制防御素对宿主细胞的毒性^[25-27].

3.1 α -防御素 不同动物及不同部位来源的 α -防御素, 其合成和分泌 α -防御素过程均不同, 具有一定的种属特异性. 骨髓来源的 α -防御素(如HNPs)的mRNA仅存在骨髓细胞中, 其中早幼粒细胞(前髓细胞)含量较高, HNPs蛋白在骨髓细胞水解为成熟肽, 虽然中性粒细胞含有较多的 α -防御素蛋白, 但在中性粒细胞无HNPs的mRNA, 中性粒细胞在分化过程中其 α -防御素的mRNA被降解^[28].

肠源的 α -防御素(如HD-5、HD-6)的转录在潘氏细胞内进行, 其蛋白储存在潘氏细胞的囊泡内^[29,30], 除消化系统外, 其基因在生殖系统、口咽黏膜也有分布. 小鼠具有19种肠源的 α -防御素异型体, 但与Cryp 1-6 mRNAs比较, Cryp7-19 mRNAs的含量非常低. Cryp mRNA在小肠各段均有表达, 在结肠中则没有表达^[31]. 据报道, HD-5储存量可达90-450 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 肠道黏膜表面积, 足够杀灭肠腔的微生物^[10]. 潘氏细胞的囊泡内无活性的前防御素加工为成熟防御素的机制, 在小鼠和人之间存在很大的不同. 鼠Cryp前体存在潘氏细胞的囊泡内, 通过表达的基质金

属酶基质溶解因子(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)将前Cryp加工为成熟的有活性Cryp, 无菌小鼠和不孕小鼠肠道Cryp的浓度是一致的, 说明这个过程不需要细菌刺激^[32,33]. MMP-7敲出的小鼠不能产生成熟有活性Cryp, 并且不易清除治病性大肠杆菌, 易感染沙门氏菌^[34]. 与鼠的不同, 人类的潘氏细胞内贮存的无活性防御素前HD-5需经胰蛋白酶处理, 胰蛋白酶以无活性的胰蛋白酶原形式储存在潘氏细胞, 释放进入肠腔后方可激活, 前HD-5释放入肠腔, 在肠腔经胰蛋白酶剪切前防御素为成熟防御素^[10]. Wnt信号转导通路在调节潘氏细胞的分化、成熟及稳定肠道干细胞过程中发挥重要作用, T淋巴细胞因子/淋巴细胞强化因子(T-cell factor/lymphocyte potentiating factor, Tcf/Lef)在Wnt下游信号转导中发挥作用, 参与潘氏细胞分化和 α -防御素的表达, 自噬相关16样1(autophagy-related 16-like 1, ATG16L1)参与小鼠潘氏细胞脱颗粒. 回肠性CD患者Tcf-4(Tcf7-L2)mRNA减少, 但结肠性CD和UC患者的Tcf-4 mRNA均不减少, Tcf-4基因敲出小鼠肠道 α -防御素表达减少, 易感染细菌^[35,36], 这些都证明了潘氏细胞 α -防御素的异常是IBD发病环节中重要的一个环节. 人类回肠末端和结肠化生的潘氏细胞表面有丰富的NOD基因, NOD主要参与潘氏细胞 α -防御素的表达, 而Tcf-4的Wnt传导通路和潘氏细胞防御素的关联变化与NOD的基因型变异无关^[37].

3.2 β -防御素 目前还没有提取出前 β -防御素, 转染 β -防御素cDNA的昆虫细胞可直接表达有活性的成熟 β -防御素, 表明 β -防御素以成熟肽储存^[38]. 与潘氏细胞内的 α -防御素表现形式不同, 黏膜上皮细胞内的 β -防御素没有可见的小囊泡. HBD-1及其mRNA持续的表达在小肠和结肠黏膜上皮细胞内, 不受炎症和细菌感染影响, 发挥着基础防御的功能. 正常结肠黏膜上皮细胞缺少HBD-2和HBD-3, 但炎症时可诱导表达, 如UC的结肠, 幽门螺杆菌胃炎. 封闭NF- κ B后抑制了HBD-2的诱导表达反应, 说明诱导HBD-2依赖NF- κ B途径^[39]. 这些都说明不同的 β -防御素功能有差异, 关于 β -防御素的储存和释放过程目前还不清楚.

4 IBD时防御素的变化

4.1 潘氏细胞化生 潘氏细胞主要分布在小肠肠腺, 从十二指肠、空肠到回肠呈递增分布, 大肠肠腺少见潘氏细胞, 但潘氏细胞分泌的防御素

■ 相关报道

多篇文献报道IBD患者及IBD小鼠模型的肠道防御素表达异常, 诱导障碍或功能缺陷, 从而引起肠道微生物菌群紊乱, 推测防御素表达紊乱在IBD发病机制中具有极其重要的作用.

■应用要点

目前防御素的研究尚处初始阶段, 随着对防御素的进一步了解及纯化大量有效敏感的防御素, 将为IBD的治疗带来新的思路.

表 2 小鼠防御素在UC、回肠性CD及结肠性CD患者中的表达情况

防御素	UC	回肠性CD	结肠性CD
HNP 1-4	上调(感染性)	未知	未知
HD-5、HD-6	上调, 潘氏细胞化生	下调, NOD2变异患者更明显	上调, 潘氏细胞化生
HBD-1	下调	下调	下调
HBD 2-3	上调(感染性)	无明显变化	无明显变化
HBD-4	上调	无明显变化	无明显变化
mBD-2	上调	未知	未知
Cryp-4	未知	未知	下调

可随小肠内容物进入结肠, 参与结肠的防御功能^[40]. 正常时, 成年小鼠空回肠大约有75%的隐窝有潘氏细胞, 十二指肠大约有50%的隐窝有潘氏细胞, 结肠隐窝基本没有潘氏细胞^[41]. 但在IBD的再生阶段, 潘氏细胞出现异位分布, 即潘氏细胞化生, 结肠的潘氏细胞数量增加, 化生的潘氏细胞也表达HD-5, 推测肠黏膜的完整性破坏后, 潘氏细胞分泌防御素来抵抗有害因子入侵. 近端结肠化生的潘氏细胞比远端的多, 已证明具有修复和愈合功能^[42]. 潘氏细胞化生的数量与结肠炎的持续时间和程度有一定的相关性, 但溃疡周围或隐窝脓肿未见潘氏细胞存在^[43]. 潘氏细胞化生可能是肠腔内环境变化的一种反应, 具有加强黏膜天然免疫的功能, 推测潘氏细胞化生可能不是结肠炎症或再生的原因, 而仅是一种表现形式^[44].

4.2 NOD2变异 NOD2分布在潘氏细胞的细胞质内, 紧邻含有防御素的小囊泡, 推测NOD2参与防御素的分泌^[45]. 虽然NOD2可能是调节潘氏细胞脱颗粒的受体之一, 但还没有实验证明NOD2变异的患者潘氏细胞脱颗粒受到影响. NOD2基因变异与回肠CD相关, 但还未发现与结肠CD相关的基因. NOD2变异可影响IBD患者防御素的抗菌活性^[46], 转染NOD2质粒的CaCo-2细胞不易感染沙门氏菌病^[47]. CD患者回肠HD-5和HD-6的mRNA及蛋白表达减少^[48], NOD2变异的患者减少的更明显^[7]. 然而, 关于NOD2调节潘氏细胞基因表达的直接证据还未见报道.

4.3 β -防御素的变化 人类肠道的几种 β -防御素, 目前仅发现HBD1表达在正常的结肠黏膜上皮细胞内^[49], 不受炎症和细菌感染影响, 起基础防御的作用. IBD患者结肠HBD1 mRNA减少^[50,51], 这种降低可能减弱了结肠黏膜屏障的抗菌能力, 从而导致细菌入侵机体继发炎症应答, 促进了IBD的发生. UC炎症极大诱导了HBD-2、HBD-3、HBD-4表达, 而CD患者HBD-2、

HBD-3、HBD-4均不提高^[39,51-53], 这些表现的原因还不清楚, 有报道称防御素缺陷可能导致CD结肠炎的发生^[54]. 因此推测肠道 α -防御素和 β -防御素的减少不仅削弱天然免疫, 更重要的是防御素缺陷改变了获得性免疫的启动或调节.

4.4 防御素在IBD小鼠模型的研究进展 TNBS诱导的小鼠结肠炎, 回肠的Cryp-4 mRNA在炎症初期表达量上调, 随炎症的加剧其表达量下调^[55]. Oxazolone诱导的小鼠结肠炎结肠黏膜中mBD-2表达量增高^[56]. 关于IBD小鼠模型的肠道, 是否有化生的潘氏细胞, 还未见报道. NOD2基因敲出小鼠肠道无明显病理变化, 但更易被DSS诱导结肠炎, NOD2基因敲出使小鼠肠道Cryp表达减少, 更易感染消化系细菌, 推测NOD2与 α -防御素表达量少有关, 进一步减弱肠黏膜屏障功能, 这些结果表明NOD2在上皮细胞抗菌方面发挥重要作用^[57]. 无菌小鼠表达正常量的潘氏细胞防御素^[32], 说明NOD2调节潘氏细胞 α -防御素的表达不需要细菌诱导. 小鼠表达CD相关的NOD2变异体, 能合成和分泌更多的IL-1 β , 使用IL-1受体拮抗物可以减轻DSS诱导的结肠炎而引起的体质量减少和肠道炎症^[58]. 但NOD2调节IL-1 β 合成和分泌的机制还不清楚(表2).

5 结论

防御素主要通过两条机制调节肠道免疫内稳态, 分别是天然抗菌因子和调节免疫细胞功能. 防御素功能缺陷使肠道易受微生物感染并加剧炎症反应. 在IBD发生过程中, 防御素扮演着促进炎症发生, 还是抑制炎症的角色, 回肠CD患者肠道防御素减少, 能否采用抗原刺激促进防御素的分泌等, 这些问题有待进一步探索, 未来关于防御素的基础研究将对防治IBD有重要意义.

6 参考文献

- Selsted ME, Brown DM, DeLange RJ, Lehrer RI. Primary structures of MCP-1 and MCP-2, natural

- peptide antibiotics of rabbit lung macrophages. *J Biol Chem* 1983; 258: 14485-14489
- 2 Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 359-365
 - 3 Boman HG. Peptide antibiotics and their role in innate immunity. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 61-92
 - 4 Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 710-720
 - 5 Yurong Y, Yibao J, Ruiping S, Qingqiang Y, Kaisong P, Huihui B, Decheng W, Tianlong L, Xuemei Z. Effects of chicken intestinal antimicrobial peptides on humoral immunity of chickens and antibody titres after vaccination with infectious bursal disease virus vaccine in chicken. *Arch Anim Nutr* 2006; 60: 427-435
 - 6 Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol* 2007; 19: 70-83
 - 7 Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, Shen B, Schaeffeler E, Schwab M, Linzmeier R, Feathers RW, Chu H, Lima H Jr, Fellermann K, Ganz T, Stange EF, Bevins CL. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 18129-18134
 - 8 Hornef MW, Pütsep K, Karlsson J, Refai E, Andersson M. Increased diversity of intestinal antimicrobial peptides by covalent dimer formation. *Nat Immunol* 2004; 5: 836-843
 - 9 Porter EM, van Dam E, Valore EV, Ganz T. Broad-spectrum antimicrobial activity of human intestinal defensin 5. *Infect Immun* 1997; 65: 2396-2401
 - 10 Ghosh D, Porter E, Shen B, Lee SK, Wilk D, Drazba J, Yadav SP, Crabb JW, Ganz T, Bevins CL. Paneth cell trypsin is the processing enzyme for human defensin-5. *Nat Immunol* 2002; 3: 583-590
 - 11 Ericksen B, Wu Z, Lu W, Lehrer RI. Antibacterial activity and specificity of the six human {alpha}-defensins. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 269-275
 - 12 Ouellette AJ, Hsieh MM, Nosek MT, Cano-Gauci DF, Huttner KM, Buick RN, Selsted ME. Mouse Paneth cell defensins: primary structures and antibacterial activities of numerous cryptdin isoforms. *Infect Immun* 1994; 62: 5040-5047
 - 13 Europe ambivalent on biotechnology. Biotechnology and the European Public Concerted Action group. *Nature* 1997; 387: 845-847
 - 14 Harder J, Meyer-Hoffert U, Teran LM, Schwichtenberg L, Bartels J, Maune S, Schröder JM. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa*, TNF-alpha, and IL-1beta, but not IL-6, induce human beta-defensin-2 in respiratory epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 714-721
 - 15 Valore EV, Park CH, Quayle AJ, Wiles KR, McCray PB Jr, Ganz T. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J Clin Invest* 1998; 101: 1633-1642
 - 16 Shi J, Aono S, Lu W, Ouellette AJ, Hu X, Ji Y, Wang L, Lenz S, van Ginkel FW, Liles M, Dykstra C, Morrison EE, Elson CO. A novel role for defensins in intestinal homeostasis: regulation of IL-1beta secretion. *J Immunol* 2007; 179: 1245-1253
 - 17 Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, Chen Q, Buffo MJ, Shogan J, Anderson M, Schröder JM, Wang JM, Howard OM, Oppenheim JJ. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* 1999; 286: 525-528
 - 18 Territo MC, Ganz T, Selsted ME, Lehrer R. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils. *J Clin Invest* 1989; 84: 2017-2020
 - 19 Yang D, Chen Q, Chertov O, Oppenheim JJ. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 9-14
 - 20 Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 978-989
 - 21 Biragyn A, Ruffini PA, Leifer CA, Klyushnenkova E, Shakhov A, Chertov O, Shirakawa AK, Farber JM, Segal DM, Oppenheim JJ, Kwak LW. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin 2. *Science* 2002; 298: 1025-1029
 - 22 Yang Y, Jiang Y, Yin Q, Liang H, She R. Chicken intestine defensins activated murine peripheral blood mononuclear cells through the TLR4-NF-kappaB pathway. *Vet Immunol Immunopathol* 2010; 133: 59-65
 - 23 Lin PW, Simon PO Jr, Gewirtz AT, Neish AS, Ouellette AJ, Madara JL, Lencer WI. Paneth cell cryptidins act in vitro as apical paracrine regulators of the innate inflammatory response. *J Biol Chem* 2004; 279: 19902-19907
 - 24 Elssner A, Duncan M, Gavrilin M, Wewers MD. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 beta processing and release. *J Immunol* 2004; 172: 4987-4994
 - 25 Liu L, Ganz T. The pro region of human neutrophil defensin contains a motif that is essential for normal subcellular sorting. *Blood* 1995; 85: 1095-1103
 - 26 Valore EV, Martin E, Harwig SS, Ganz T. Intramolecular inhibition of human defensin HNP-1 by its propiece. *J Clin Invest* 1996; 97: 1624-1629
 - 27 Figueredo SM, Ouellette AJ. Inhibition of bactericidal activity is maintained in a mouse alpha-defensin precursor with proregion truncations. *Peptides* 2010; 31: 9-15
 - 28 Ouellette AJ. Paneth cell alpha-defensin synthesis and function. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 306: 1-25
 - 29 Selsted ME, Miller SI, Henschen AH, Ouellette AJ. Enteric defensins: antibiotic peptide components of intestinal host defense. *J Cell Biol* 1992; 118: 929-936
 - 30 Porter EM, Liu L, Oren A, Anton PA, Ganz T. Localization of human intestinal defensin 5 in Paneth cell granules. *Infect Immun* 1997; 65: 2389-2395
 - 31 俞瑜, 周联, 王培训. 小鼠隐窝素基因在肠粘膜表达的位置特异性. *上海免疫学杂志* 2003; 23: 130-135
 - 32 Ayabe T, Satchell DP, Pesendorfer P, Tanabe H, Wilson CL, Hagen SJ, Ouellette AJ. Activation of Paneth cell alpha-defensins in mouse small intestine. *J Biol Chem* 2002; 277: 5219-5228
 - 33 Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol* 2000; 1: 113-118
 - 34 Wilson CL, Ouellette AJ, Satchell DP, Ayabe T, López-Boado YS, Stratman JL, Hultgren SJ, Matrisian LM, Parks WC. Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science* 1999; 286:

■同行评价

本文新颖性好, 可读性强, 其研究内容具有重要的临床意义。

- 113-117
- 35 Wehkamp J, Wang G, Kübler I, Nuding S, Gregoriuff A, Schnabel A, Kays RJ, Fellermann K, Burk O, Schwab M, Clevers H, Bevins CL, Stange EF. The Paneth cell alpha-defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J Immunol* 2007; 179: 3109-3118
 - 36 Koslowski MJ, Beisner J, Stange EF, Wehkamp J. Innate antimicrobial host defense in small intestinal Crohn's disease. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 34-40
 - 37 Shi J. Defensins and Paneth cells in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1284-1292
 - 38 Aono S, Li C, Zhang G, Kemppainen RJ, Gard J, Lu W, Hu X, Schwartz DD, Morrison EE, Dykstra C, Shi J. Molecular and functional characterization of bovine beta-defensin-1. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 113: 181-190
 - 39 O'Neil DA, Porter EM, Elewaut D, Anderson GM, Eckmann L, Ganz T, Kagnoff MF. Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *J Immunol* 1999; 163: 6718-6724
 - 40 Mastroianni JR, Ouellette AJ. Alpha-defensins in enteric innate immunity: functional Paneth cell alpha-defensins in mouse colonic lumen. *J Biol Chem* 2009; 284: 27848-27856
 - 41 Lewin K. The Paneth cell in health and disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1969; 44: 23-37
 - 42 Cunliffe RN, Rose FR, Keyte J, Abberley L, Chan WC, Mahida YR. Human defensin 5 is stored in precursor form in normal Paneth cells and is expressed by some villous epithelial cells and by metaplastic Paneth cells in the colon in inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 176-185
 - 43 Sommers SC. Mast cells and paneth cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1966; 51: 841-850
 - 44 Ramasundara M, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 202-208
 - 45 Ogura Y, Lala S, Xin W, Smith E, Dowds TA, Chen FF, Zimmermann E, Tretiakova M, Cho JH, Hart J, Greenson JK, Keshav S, Nuñez G. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut* 2003; 52: 1591-1597
 - 46 Jobin C. Intestinal epithelial cells and innate immunity in the intestine: is CARD15/Nod2 another player? *Gastroenterology* 2003; 124: 1145-1149
 - 47 Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 993-1000
 - 48 Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, Herrlinger KR, Stallmach A, Noack F, Fritz P, Schröder JM, Bevins CL, Fellermann K, Stange EF. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004; 53: 1658-1664
 - 49 Zhao C, Wang I, Lehrer RI. Widespread expression of beta-defensin hBD-1 in human secretory glands and epithelial cells. *FEBS Lett* 1996; 396: 319-322
 - 50 Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Mueller O, Herrlinger KR, Fellermann K, Schroeder JM, Stange EF. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 215-223
 - 51 Fahlgren A, Hammarström S, Danielsson A, Hammarström ML. Increased expression of antimicrobial peptides and lysozyme in colonic epithelial cells of patients with ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 90-101
 - 52 Wehkamp J, Fellermann K, Herrlinger KR, Baxmann S, Schmidt K, Schwind B, Duchrow M, Wohlschläger C, Feller AC, Stange EF. Human beta-defensin 2 but not beta-defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 745-752
 - 53 Fahlgren A, Hammarstrom S, Danielsson A, Hammarstrom ML. beta-Defensin-3 and -4 in intestinal epithelial cells display increased mRNA expression in ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 2004; 137: 379-385
 - 54 Fellermann K, Wehkamp J, Herrlinger KR, Stange EF. Crohn's disease: a defensin deficiency syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 627-634
 - 55 宋斯伟. 鼠防御素cryptdin 4在小鼠内脏分布及其肠炎模型中表达规律. 吉林大学 2007: 1-71
 - 56 常玉英, 欧阳钦, 强鸥. 益生菌VSL#3对Oxazolone小鼠结肠炎结肠黏膜中β防御素-2表达的影响. 西部医学 2007; 19: 1015-1018
 - 57 Kobayashi KS, Chamailard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, Flavell RA. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; 307: 731-734
 - 58 Maeda S, Hsu LC, Liu H, Bankston LA, Iimura M, Kagnoff MF, Eckmann L, Karin M. Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing. *Science* 2005; 307: 734-738

编辑 曹丽鸥 电编 何基才