

抗菌肽的抗菌活性及免疫调节功能

田 丹 杨元信

浙江康德权科技有限公司, 杭州 311107

摘要 抗菌肽是具有阳离子性的小分子, 大部分多细胞生物的免疫系统均可产生, 是先天性免疫的效应分子, 起着重要作用。抗菌肽直接杀灭侵入的病原菌, 调节宿主免疫力和其他生物反应, 具有广泛的生物活性, 在临床上多种相关疾病病程中起重要作用, 其表达不平衡与不同器官系统和细胞种类的病理学状态有关。

关键词 抗菌肽; 先天性免疫; 细菌感染; 炎症反应

植物、真菌以及无脊椎动物完全缺乏获得性免疫, 但仅靠自身的先天性防御机制便成功存活下来, 除最直接的天然解剖屏障(如皮肤)外, 机体固有的抵抗力系统主要依靠模式识别受体及相关信号途径、细胞因子、补体级联、白细胞以及重要的宿主防御肽——抗菌肽^[1]。

具有抗菌活性的天然物质很多, 但大部分均属于以下 3 种: 1) 消化酶类, 破坏细菌结构(例如溶菌酶); 2) 可结合必要元素(如锌和铁)的肽类物质(例如钙卫蛋白、乳铁蛋白); 3) 可穿透微生物膜的肽类物质(防御素 - 抗菌肽)。目前为止已知的抗菌肽已超过 2 000 种, 其中真核生物的已超过 940 种^[2]。本文旨在讨论抗菌肽在机体内免疫防御的功能。

1 先天性宿主防御的重要性

宿主防御肽对于侵入的微生物具有固有特异性, 对于多细胞宿主动物的细胞毒性相对较低, 但有的对于真核细胞同样活性较高。这种特异性赋予了动物先天性免疫力, 和先天性免疫力相对的是获得性免疫力, 主要通过 B 细胞和 T 细胞的克隆增殖得到, 目前对其研究较为透彻。因为大多数细菌增殖时间为 20 ~ 30 min/代, 而特异性免疫反应的形成依赖于哺乳动物细胞的生长, 所需时间可能为数天或数周, 所以先天性免疫系统在对抗机体感染中非常重要。

2 抗菌肽的生物活性

抗菌肽是所有生物先天性免疫力的第一道防线, 在循环中性粒细胞内含量丰富, 具有重要作用。所有生物体内均可以产生抗菌肽, 因此各种体液和分泌物中均可以发现多种抗菌肽^[3]。近年的研究表明哺乳动物防御肽具有多种功能, 能与宿主细胞受体相互作用, 参与宿主先天性免疫和适应性免疫。某些宿主抗菌肽如同天然抗生素, 拥有非常广的抗菌活性谱, 包括革兰氏阴性菌和阳性菌、真菌和病毒^[4]。

抗菌肽作为免疫细胞的趋化因子参与炎症反应, 包括诱导 IL-8 产生、动员免疫活性 T 细胞, 还可作为细胞黏附增强剂参与细胞跨上皮迁移^[5]。还可调节炎症反应, 通过 C1q 抑制补体经典途径激活。正常人体血浆 α -防御素质量浓度经测定为 40 ng/mL, 而感染时质量浓度增加至 41 mg/mL, 败血症患者血浆 α -防御素质量浓度为 170 mg/mL, 囊性纤维变性患者痰中质量浓度为 41 600 mg/mL^[6]。

体外试验表明 α -防御素活性取决于其质量浓度, 一般为 10 ~ 100 mg/mL, 而高浓度的 α -防御素才有助于溶解肿瘤细胞。组织被感染或患病时释放的防御肽浓度可能较高, 但具体局部浓度多少并未研究^[6]。防御肽对于败血症患者是种抗炎症物质, 可结合脂多糖和脂磷壁酸, 可以中和内毒素^[7]。

某些抗菌肽通过促进血管生成和上皮生长促进伤口愈合, 此外还具有趋化作用, 吸引循环细胞

和迁移细胞。抗菌肽对单核细胞具有趋化性,促肾上腺皮质激素受体可逆结合,具有皮质醇稳定蛋白的功能^[8]。抗菌肽可以有效抑制蛋白激酶 C,改变机体某些信号通路或细胞功能。

3 抗菌肽和机体先天性免疫系统调节

目前发现的抗菌肽有 2 000 多种,其中哺乳动物研究比较清楚的是 HNP 系列和 hBD 系列。HNP-1, -2, -3 是免疫调节剂,当机体单核细胞被细菌激活时,可上调肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 IL-1 的表达^[9]。而且 HNP-1, -2 可直接杀灭革兰氏阴性菌和阳性菌、白色念珠菌以及包膜病毒(如疱疹病毒)。HNP-5 对大肠杆菌、单核细胞李斯特菌、鼠伤寒沙门氏菌和白色念珠菌的杀菌活性与其浓度有关^[10]。

hBD-1 可于不同组织中结构性表达,主要在消化道和尿道上皮层中表达。不同研究表明当体内脂多糖(LPS)、热失活绿脓杆菌和干扰素(IFN- γ)含量上升时,可使 hBD-1 表达上升^[11]。不同于其他皮肤伤口处抗菌肽,hBD-1 没有具体的作用方式。而 hBD-1 对革兰氏阴性菌株(如大肠杆菌和绿脓杆菌)有特殊的杀灭作用。

hBD-2 最初于银屑病患者皮肤伤口中分离得到。角质细胞、消化道和呼吸道中 hBD-2 表达较为普遍。hBD-2 储存于角质细胞的板层体中^[12],可直接由病原菌或炎性细胞(如单核细胞源性、巨噬细胞源性或淋巴细胞源性细胞)上调表达^[13]。hBD-2 的表达涉及几种机制和信号途径。CD14 和 TLR-2 检测细菌脂多糖,之后激活 NF- κ B 级联,诱导 hBD-2 产生。上调后 hBD-2 具有免疫刺激性,趋化未成熟树突状细胞和 T 细胞,调节适应性免疫反应^[14]。hBD-2 是一种可诱导的宿主防御肽,当皮肤表层损伤或患炎症后机体固有免疫力激活,参与伤口修复。调节 hBD-2 在上皮组织中的上调作用的物质为促炎性细胞因子,如 IL-1、IL-2、细菌脂多糖以及细菌与上皮细胞的直接接触^[15]。hBD-2 激活后可直接杀灭绿脓杆菌、大肠杆菌和白色念珠菌。hBD-2 还可与 IL-37 协同,增加对金黄色葡萄球菌的抗菌活性^[16]。

同 hBD-2 类似,hBD-3 储存于皮肤角质细胞板层体中。TNF- α 、转化生子因子 α (TGF- α)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、TLR-5、IL-1 α 、IFN- γ 、TGF- β 以及多种细菌均参与激活 hBD-3 合成并起

着重要作用^[17]。测试大量细菌后发现,hBD-3 对革兰氏阳性菌和阴性菌具有广谱抗菌活性,包括多种耐药菌株,如金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌^[18]。

4 结 论

自然创造了大量基因编码的宿主防御肽,其结构和生物活性均存在巨大的多样性。宿主防御肽的潜在抗菌功效迅速为人们所知,且为抗菌和免疫调节治疗方法的发展提供了有效的模板——将 2 种功效整合到同一个分子中。抗菌肽可同传统抗生素一起发挥协同作用,当病原菌对传统抗生素产生耐药性时抗菌肽可作用于目标病原菌。且抗菌肽的免疫调节作用是以宿主免疫系统为目标,而不是以病原菌为目标,如此同样可以降低病原菌耐药性的风险。今后的基础研究和临床研究将会证明这种新型有力的“生物武器”最终能否成为医疗保健的专业治疗手段。此外今后的研究须建立在宿主防御肽的多样特性上,根据相关生理条件,通过体内试验验证抗菌肽治疗病原菌的有益功效。

参 考 文 献

- [1] LIU P T, SCHENK M, WALKER V P, et al. Convergence of IL-1 β and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses[J]. *PLoS One*, 2009(4): e5810.
- [2] WANG G, LI X, WANG Z. APD2: the updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: D933.
- [3] SIMA P, TREBICHA VSKY I, SIGLER K. Mammalian antibiotic peptides[J]. *Folia Microbiol (Praha)*, 2003, 48: 123.
- [4] STEINSTRASSER L, OEZDOGAN Y, WANG S C, et al. Host defense peptides in burns[J]. *Burns*, 2004, 30: 619.
- [5] HATA T R, GALLO R L. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis[J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2008, 27: 144.
- [6] ZANETTI M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 75: 39.
- [7] BRAFF M H, JONES A L, SKERRETT S J, et al. *Staphylococcus aureus* exploits cathelicidin antimicrobial peptides produced during early pneumonia to promote staphylokinase-dependent fibrinolysis[J]. *J Infect Dis*, 2007, 195: 1365.
- [8] YANG D, LIU Z H, TEWARY P, et al. Defensin participation in innate and adaptive immunity[J]. *Curr Pharm*, 2007, 13: 3131.
- [9] BRAFF M H, BARDAN A, NIZET V, et al. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides [J]. *J Invest Dermatol*, 2005a, 125: 9.
- [10] PORTER E M, VAN DAM E, VALORE E V, et al.

