

人  $\beta$ -防御素-2 的研究进展\*周 海, 卫 丽 综述, 马 萍<sup>△</sup> 审校

(成都中医药大学基础医学院, 四川成都 610037)

关键词:  $\beta$  防御素; 生物学; 特性; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.11.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)11-1386-02

防御素(defensin)是一类相对分子质量为(4.0~5.0)×10<sup>3</sup>且富含氨基酸残基的阳离子抗菌肽。对革兰阴性菌、分枝杆菌、真菌等有很强的杀伤活性,在哺乳动物固有免疫中起着重要作用。人  $\beta$ -防御素-2(human  $\beta$ -defensin-2, HBD-2)是人体中第一个被发现的可诱导性表达的防御素,主要来源于皮肤角质细胞、黏膜上皮细胞,在皮肤、黏膜的固有免疫功能中具有重要作用。对细菌、真菌、病毒等微生物均有很强的杀伤活性。与多种疾病的免疫病理机制密切相关。迄今为止,在人体内已发现了  $\alpha$ 、 $\beta$  两类防御素。其中  $\beta$  防御素家族共有 6 种亚型, HBD1~6。HBD-2 首次发现于牛皮癣患者皮损角质细胞<sup>[1]</sup>, 正常情况下机体 HBD-2 的表达水平很低,当受到促炎症细胞因子和微生物等刺激后,在其表达迅速上调。本文对 HBD-2 的研究进展进行综述。

## 1 HBD-2 的生物结构和组织分布

HBD-2 是一富含半胱氨酸且由 41 个氨基酸残基阳离子构成的短肽。包含 3 束  $\beta$  片层结构,以及 6 个氨基酸残基形成的 3 个二硫键结构。其表面带有较多正电荷, HBD-2 的空间结构可分为疏水区和带电区。这样的结构使 HBD-2 具有亲水又亲脂的“两性亲”,能够在微生物细胞膜上形成孔道,破坏微生物细胞膜。这是 HBD-2 具有抗菌活性的结构决定因素。HBD-2 作为固有免疫的重要介质,分布广泛。在皮肤、牙龈、扁桃腺、肺、胃、小肠、结肠、膀胱、血管、骨髓等组织细胞中均有分布<sup>[2-5]</sup>。此外,在口腔鳞状细胞癌、前列腺癌等肿瘤组织<sup>[6]</sup>,以及 MKN45 胃黏膜细胞、口腔鳞状细胞 Ca-9 等肿瘤细胞系中也有表达。

## 2 生物学特性

HBD-2 能趋化多数免疫细胞,在固有免疫和特异性免疫中均有重要作用。HBD-2 在低浓度时,能通过趋化因子受体 CCR2 趋化单核细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞向病原微生物侵袭的黏膜、皮肤迁移,增强局部的防御功能<sup>[7]</sup>。也能通过趋化因子受体 CCR6 趋化树突状细胞和 CD45<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞,激活机体特异性免疫应答<sup>[8-9]</sup>。HBD-2 不仅能直接杀死病原体,还能与其他细胞因子、酶等相互作用,及时清除入侵的病原体。HBD-2 对耐  $\beta$ -内酰胺类抗生素的细菌有明显的抗菌性<sup>[10]</sup>。含细胞裂解物的免疫增强剂能刺激鼻黏膜表达 HBD-2,进而预防、治疗呼吸道病原体引起的感染<sup>[11]</sup>。HBD-2/HBD-3 嵌合肽对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的杀伤作用均优于野生型 HBD-2、HBD-3<sup>[12]</sup>。HBD-2 与核糖核酸酶 7、牛皮癣素协同作用能更好地抑制皮肤癣菌的生长<sup>[13]</sup>。HBD-2 对病毒也有一定的杀伤作用。HIV-1 Tat 蛋白能通过核转录因子 NF- $\kappa$ B、AP-1 诱导 B 细胞表达的 HBD-2,能抑制 HIV 在 B 细胞中复制<sup>[14]</sup>。

而在另一项研究中显示, HIV 病毒感染者唾液 HBD-2 水平显著高于健康人,且服用抗逆转录病毒药物后,患者唾液中 HBD-2 水平显著升高,提示 HBD-2 有抗艾滋病毒的作用<sup>[15]</sup>。另外, HBD-2 还能显著抑制带状疱疹病毒在角质化细胞和 B 细胞中的复制<sup>[16]</sup>。

## 3 疾病发生过程中的作用

HBD-2 的研究主要集中在皮肤、呼吸系统、消化系统疾病,但近来研究表明 HBD-2 在其他疾病的发病过程中也有重要的作用。在对骨髓炎成骨细胞的研究中发现,成骨细胞能产生大量的 HBD-2,以抵御细菌的侵袭<sup>[5]</sup>。肺炎衣原体不仅能引起急性呼吸道感染,还会导致动脉粥样硬化等血管病变,而 HBD-2 对脑微血管内皮细胞感染的肺炎衣原体有显著的杀伤作用<sup>[17]</sup>。此外,肉芽肿性血管炎患者血清中 HBD-2 能抑制肉芽肿的形成<sup>[18]</sup>。HBD-2 在泌尿生殖道感染中同样起着重要的作用。研究表明,更年期妇女由于缺乏雌激素,抑制阴道上皮细胞 HBD-2 的表达,从而增加了细胞性阴道炎和复发性尿路感染的易感性<sup>[19]</sup>。HBD-2 在许多疾病中均发挥积极作用,但近来发现, HBD-2 对疾病也有消极作用。Madi 等<sup>[20]</sup>发现荧光假单胞菌能通过 p38/MAPK、ERK/MAPK 信号通路诱导肠上皮细胞分泌 HBD-2,但是低浓度的 HBD-2 能增强荧光假单胞菌的细胞毒作用。HBD-2 能调节人脐静脉内皮细胞的迁移、增殖及静脉管腔形成<sup>[21]</sup>。因此, HBD-2 在恶性病变血管内皮细胞中的表达对血管肿瘤的形成以及肿瘤细胞的转移发挥作用<sup>[22]</sup>。

## 4 临床应用

虽然 HBD-2 在许多疾病的发生过程中起着重要作用,但是 HBD-2 应用于临床疾病的治疗还鲜有报道。目前的研究表明,机体 HBD-2 水平的变化可预测疾病的发生和预后。有研究发现,早产儿粪便 HBD-2 水平过低可能是诸如新生儿坏死性小肠结肠炎的危险因素<sup>[23-24]</sup>。而在一项对社区获得性肺炎患者治疗 30 d 后,血浆 HBD-2 水平的研究显示,血浆 HBD-2 水平与社区获得性肺炎治疗 30 d 后的临床疗效有相关性。提示血浆 HBD-2 水平可成为社区获得性肺炎患者的预后指标<sup>[25]</sup>。Pfeuffer 等<sup>[26]</sup>发现,将 HBD-2 融合在钛种植体表面形成生物活性涂层,能很好地防止种植体周围感染,且提高种植体治疗成功率。

## 5 展 望

HBD-2 是目前研究最多的人源抗菌肽。虽然已经知道它在多种疾病的发生、发展过程中均有重要作用,但其作用机制还知之甚少,这必将制约 HBD-2 的应用。因此,对 HBD-2 作用机制的研究将是今后研究的重点。另外,作为内源性抗原

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81173365)。 作者简介:周海(1987-),硕士研究生,主要从事中医药防治呼吸道感染性疾病的  
研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel:(028)61800219; E-mail: mmpp@vip.sina.com。

肽, HBD-2 在机体正常组织中水平很低, 不适合通过分离提纯的方法获得具有生物活性的 HBD-2。因此, 利用基因工程技术获得具有生物活性的 HBD-2 用于感染性疾病的预防和治疗将具有广阔的应用前景。

#### 参考文献:

- [1] Harder J, Bartels J, Christophers E, et al. A peptide antibiotic from human skin[J]. *Nature*, 1997, 387(6636): 861.
- [2] Choi IJ, Rhee CS, Lee CH, et al. Effect of allergic rhinitis on the expression of human beta-defensin 2 in tonsils[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 110(3): 178-183.
- [3] Bauer B, Wex T, Kuester D, et al. Differential expression of human beta defensin 2 and 3 in gastric mucosa of *Helicobacter pylori*-infected individuals [J]. *Helicobacter*, 2013, 18(1): 6-12.
- [4] Pereira AL, Holzhausen M, Franco G, et al. Human beta-defensin 2 and protease activated receptor-2 expression in patients with chronic periodontitis[J]. *Arch Oral Biol*, 2012, 57(12): 1609-1614.
- [5] Varoga D, Tohidnezhad M, Paulsen F, et al. The role of human beta-defensin-2 in bone[J]. *J Anat*, 2008, 213(6): 749-757.
- [6] Kim HJ, Jung JR, Kim HJ, et al. Expression of human beta-defensin-2 in the prostate[J]. *BJU Int*, 2011, 107(1): 144-149.
- [7] Rohrl J, Yang D, Oppenheim JJ, et al. Human beta-defensin 2 and 3 and their mouse orthologs induce chemotaxis through interaction with CCR2[J]. *J Immunol*, 2010, 184(12): 6688-6694.
- [8] Scudiero O, Galdiero S, Cantisani M, et al. Novel synthetic, salt-resistant analogs of human beta-defensins 1 and 3 endowed with enhanced antimicrobial activity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6): 2312-2322.
- [9] Vongsa RA, Zimmerman NP, Dwinell MB. CCR6 regulation of the actin cytoskeleton orchestrates human beta defensin-2 and CCL20-mediated restitution of colonic epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(15): 10034-10045.
- [10] Routsias JG, Karagounis P, Parvulesku G, et al. In vitro bactericidal activity of human beta-defensin 2 against nosocomial strains[J]. *Peptides*, 2010, 31(9): 1654-1660.
- [11] Guani-Guerra E, Negrete-Garcia MC, Montes-Vizuet R, et al. Human beta-defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates[J]. *Arch Med Res*, 2011, 42(3): 189-194.
- [12] Jung S, Mysliwy J, Spudy B, et al. Human beta-defensin 2 and beta-defensin 3 chimeric peptides reveal the structural basis of the pathogen specificity of their parent molecules [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3): 954-960.
- [13] Fritz P, Beck-Jendroschek V, Brasch J. Inhibition of dermatophytes by the antimicrobial peptides human beta-defensin-2, ribonuclease 7 and psoriasin [J]. *Med Mycol*, 2012, 50(6): 579-584.
- [14] Ju SM, Goh AR, Kwon DJ, et al. Extracellular HIV-1 Tat induces human beta-defensin-2 production via NF-kappaB/AP-1 dependent pathways in human B cells[J]. *Mol Cells*, 2012, 33(4): 335-341.
- [15] Nittayananta W, Kemapunmanus M, Amornthathree K, et al. Oral human beta-defensin 2 in HIV-infected subjects with long-term use of antiretroviral therapy[J]. *J Oral Pathol Med*, 2013, 42(1): 53-60.
- [16] Crack LR, Jones L, Malavige GN, et al. Human antimicrobial peptides LL-37 and human beta-defensin-2 reduce viral replication in keratinocytes infected with varicella zoster virus[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2012, 37(5): 534-543.
- [17] Tiszlavicz Z, Endresz V, Nemeth B, et al. Inducible expression of human beta-defensin 2 by *Chlamydia pneumoniae* in brain capillary endothelial cells[J]. *Innate Immun*, 2011, 17(5): 463-469.
- [18] Vordenbaumen S, Timm D, Bleck E, et al. Altered serum levels of human neutrophil peptides (HNP) and human beta-defensin 2 (HBD-2) in Wegener's granulomatosis [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(9): 1251-1254.
- [19] Han JH, Kim MS, Lee MY, et al. Modulation of human beta-defensin-2 expression by 17 beta-estradiol and progesterone in vaginal epithelial cells[J]. *Cytokine*, 2010, 49(2): 209-214.
- [20] Madi A, Alnabhani Z, Leneveu C, et al. *Pseudomonas fluorescens* can induce and divert the human beta-defensin-2 secretion in intestinal epithelial cells to enhance its virulence[J]. *Arch Microbiol*, 2013, 195(3): 189-195.
- [21] Baroni A, Donnarumma G, Paoletti I, et al. Antimicrobial human beta-defensin-2 stimulates migration, proliferation and tube formation of human umbilical vein endothelial cells[J]. *Peptides*, 2009, 30(2): 267-272.
- [22] Kawsar HI, Ghosh SK, Hirsch SA, et al. Expression of human beta-defensin-2 in intratumoral vascular endothelium and in endothelial cells induced by transforming growth factor beta[J]. *Peptides*, 2010, 31(2): 195-201.
- [23] Richter M, Topf HG, Groschl M, et al. Influence of gestational age, cesarean section, and type of feeding on fecal human beta-defensin 2 and tumor necrosis factor-alpha [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(1): 103-105.
- [24] Jenke A, Zilbauer M, Postberg J, et al. Human beta-defensin 2 expression in ELBW infants with severe necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(5): 513-520.
- [25] Liu S, He LR, Wang W, et al. Prognostic value of plasma human beta-defensin 2 level on short-term clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia: a preliminary study[J]. *Respir Care*, 2013, 58(4): 655-661.
- [26] Pfeufer NY, Hofmann-Peiker K, Muhle M, et al. Bioactive coating of titanium surfaces with recombinant human beta-defensin-2 (rHu beta D2) may prevent bacterial colonization in orthopaedic surgery[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(9): 840-846.