

- [27] Lou PA, Chen P, Lei Z, et al. Interaction of sleep quality and sleep duration on impaired fasting glucose: a population-based cross-sectional survey in China[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(3): e004436.
- [28] Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial JA. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9): 3242-3250.
- [29] Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study[J]. *Sleep*, 2006, 29(8): 1009-1014.
- [30] Jackowska M, Steptoe A. Sleep and future cardiovascular risk: prospective analysis from the English Longitudinal Study of Ageing[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(6): 768-774.
- [31] Satoh H, Nishihira J, Wada T, et al. The relation between habitual sleep duration and blood pressure values in Japanese male subjects[J]. *Environ Health Prev Med*, 2013, 18(3): 215-220.
- [32] King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, et al. Short sleep duration and incident coronary artery calcification[J]. *JAMA*, 2008, 300(24): 2859-2866.
- [33] Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa S, et al. Short sleep duration and type 2 diabetes enhance the risk of cardiovascular events in hypertensive patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3): 518-523.
- [34] Cappuccio FP, Cooper D, D'elia L, et al. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(12): 1484-1492.
- [35] Kronholm E, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Self-reported sleep duration, all-cause mortality, cardiovascular mortality and morbidity in Finland[J]. *Sleep Med*, 2011, 12(3): 215-221.
- [36] Gianfagna F, Veronesi G, Bertu LA, et al. Influence of sleep disturbances on age at onset and long-term incidence of major cardiovascular events: the MONICA-Brianza and PAMELA cohort studies[J]. *Sleep Med*, 2016, 21(2): 126-132.
- [37] Beer AM. Naturopathy consultation. How do you strengthen the immune response? [J]. *MMW Fortschr Med*, 2013, 155(20): 24.
- [38] Li SH, Zhu SK, Jin XM, et al. Risk factors associated with short sleep duration among Chinese school-aged children[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(9): 907-916.
- [39] Cespedes EM, Gillman MW, Kleinman KA, et al. Television viewing, bedroom television, and sleep duration from infancy to Mid-Childhood[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(5): E1163-E1171.
- [40] Hale L, Guan S. Screen time and sleep among school-aged children and adolescents: A systematic literature review[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 21(1): 50-58.

(收稿日期: 2017-02-26 修回日期: 2017-04-14)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.24.040

CD200/CD200 受体与炎症性肠病肠道免疫的研究进展

巫莉莎¹综述, 李明松¹, 白雪峰², 智发朝^{1△} 审校

(1. 南方医科大学南方医院消化内科, 广州 510515; 2. 美国俄亥俄州立大学病理部, 俄亥俄州哥伦布 43210)

[关键词] CD200; CD200R; 炎症性肠病; 肠道免疫

[中图法分类号] R574.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)24-3433-03

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是西方国家常见的一种胃肠道慢性非特异性炎症性疾病,近年来发病率在中国呈上升趋势。IBD是由基因易感性、环境因素、肠道菌群失调、黏膜破坏及肠道免疫紊乱等多重因素造成的,其中,肠道免疫系统的失调在IBD的发生及发展中起重要作用^[1]。CD200广泛分布于肠道内皮组织,同时CD200受体(CD200 receptor, CD200R)也在肠道免疫细胞如巨噬细胞、T细胞等表面上表达,CD200与CD200R结合后将下调免疫细胞的功能,减少炎症反应。本文将概述CD200/CD200R对肠道免疫系统的影响,为临床治疗IBD提供参考作用。

1 肠道免疫与IBD

1.1 获得性免疫与IBD 肠道免疫系统主要分为固有免疫系统和获得性免疫系统,其中获得性免疫紊乱在IBD发生与发

展中起主导作用。IBD主要由T细胞介导的免疫反应类型所致,其免疫反应类型及相关的细胞因子在CD和UC中有所区别,CD主要为Th1细胞介导的免疫反应,其相关细胞因子为干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素(IL)-12等^[2]。此外,Th17也被证实与CD有密切的联系,其相关细胞因子IL-17和IL-22在CD患者血清中显著增高^[3]。UC主要为类Th2的免疫反应,其相关细胞因子IL-5和IL-13在UC患者中增高^[2]。另外,还有一群表达特异性转录因子FoxP3的调节性T细胞,能分泌IL-10和轻化生长因子(TGF)- β ,抑制其他效应性T细胞的增殖和功能,它的减少或功能减弱也是引发IBD的重要原因^[4]。

1.2 固有免疫与IBD 越来越多的研究证实了肠道固有免疫系统与IBD发病密切相关。肠道固有免疫细胞包括肠道常驻巨噬细胞、树突细胞、中性粒细胞等,它们数量庞大,具有吞噬病原菌、修复肠道黏膜及维持免疫耐受的功能^[2]。巨噬细胞与树突细胞的异常反应参与了IBD的发病机制,IBD患者肠道的

巨噬细胞表面病原模式受体 TLR 和 CD14 为高表达,与脂多糖(LPS)结合后能激活巨噬细胞的核因子(NF)- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,使其产生一系列致炎因子 IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)、IL-6 和 IL-8 α ^[5]等。中性粒细胞则通过破坏黏膜屏障、释放氧化物及蛋白溶解物及产生一系列炎症因子等诱发 IBD^[6]。

1.3 $\gamma\delta$ T 细胞与 IBD 在肠上皮内淋巴细胞里有一群特殊的 $\gamma\delta$ T 细胞,兼备固有免疫与适应性免疫的特性,一方面它具有诱导炎症的功能,如分泌 Th1 类型的细胞因子 IFN- γ 、TNF- α , 募集巨噬细胞和溶解细胞;一方面它具有调节免疫系统的功能,如分泌 Th2 类型细胞因子 IL-4、IL-10,修复上皮组织,调节中性粒细胞和单核细胞的募集^[7]。在 IBD 患者肠黏膜中, $\gamma\delta$ T 细胞的数量表现为显著增加,尤其是 IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞在 IBD 的发生中十分重要^[8]。

2 CD200 与 CD200R 表达与分子机制

2.1 CD200 CD200 是一种细胞表面糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族的一员。它包括两个胞外免疫球蛋白结构和一个由 19 个氨基酸组成的胞内结构信号域。CD200 广泛表达于各种正常组织中,包括胸腺、皮肤、神经系统、生殖系统、内皮细胞、B 细胞和 T 细胞^[9]。

2.2 CD200R CD200R 是 CD200 的同源配体,也是一种免疫球蛋白超家族蛋白。CD200R 在小鼠细胞和人类细胞上的表达模式相似,具有 4 个亚型 CD200R1-4 或 CD200RLa-d^[10],主要表达于巨噬细胞、树突细胞、中性粒细胞、肥大细胞及激活的 T 细胞^[9]。

2.3 CD200R 下游信号通路 CD200R1 由 67 个氨基酸组成,其胞内尾部结构含有 3 个酪氨酸残基,第 3 个酪氨酸残基位于 NPXY 模体上,该酪氨酸在 CD200R1 与 CD200 结合后被磷酸化。上述过程将募集及磷酸化停靠蛋白(Dok)1 和 Dok2,结合 Ras 三磷酸鸟苷活化蛋白(RasGAP)和 SH2 结构含磷酸肌醇(SHIP),在巨噬细胞和肥大细胞中,该级联反应被证实具有抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)、P38 和 C-Jun 氨基末端激酶(JNK)磷酸化的作用^[11]。与 CD200R1 相比,其他 CD200R 样受体可能具有激活受体的功能,CD200R 样受体的膜内链区较短,在跨膜区有 1 个赖氨酸残基,与信号蛋白 DNAX 活化蛋白(DAP)12、DAP10、Fc γ R₃ 或 CD3s 等分子结合后,对肥大细胞和碱性粒细胞的功能产生增强的作用^[12-13]。综上所述,尽管其他 CD200R 样受体可具有激活免疫细胞的功能,但 CD200R 作为抑制性受体与 CD200 结合后下调免疫细胞的功能已被多数报道证实。

3 CD200 及 CD200 受体与肠道免疫系统

3.1 CD200/CD200R 在肠道的分布 在小鼠肠道中,CD200 在血管及淋巴内皮细胞,黏膜 B 细胞及部分 CD4⁺ T 细胞上高度表达,CD200R 主要在肠道常驻巨噬细胞上表达^[14]。笔者也发现,CD200R 在肠系膜淋巴结激活的 T 细胞及调节性 T 细胞上也有表达。这说明了 CD200/CD200R 与肠道免疫细胞功能的调节密切相关。

3.2 CD200/CD200R 对肠道髓系细胞的作用 CD200R 能促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化^[15],并抑制其炎症因子如 TNF、IFN 及 IL-17 的产生^[16]。此外,研究发现 IBD 患者肠黏膜内皮能高表达血管内皮黏附分子(VCAM)1、极迟抗原(VLA)4 及细胞间黏附分子(ICAM)1,从而促进巨噬细胞和中性粒细胞在肠道的聚集^[3]。而 CD200 与 CD200R 相互作用,对抑制免疫细胞在血管内皮的附着及迁移具有重要作用^[17]。

3.3 CD200/CD200R 对肠道 T 细胞的作用 克罗恩肠病主要为 Th1 介导的免疫反应,CD200R 信号能诱导类浆树突细胞的吲哚胺 2,3-双氧酶表达,从而激活色氨酸免疫抑制通路,使 T 细胞因子谱由 Th1 向 Th2 转换^[9]。CD200 作用于 CD200R 能抑制效应性 T 细胞的活动,如 CD200Fc 能抑制 CD4⁺ T 细胞增生,促进 CD4⁺ T 细胞凋亡以及 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化^[18],诱导 T 细胞耐受需要 CD200 信号等^[19]。调节性 T 细胞的缺失也和 IBD 的发生具有紧密联系,CD200 与 CD200R1 相互作用能促进 TGF- β 因子的表达。TGF- β 对于诱导和维持调节性 T 细胞的抑制性功能具有重要作用^[9]。刺激 CD200R2/3 信号能诱导树突细胞增生,进而促进调节性 T 细胞的产生^[20]。因此,以上发现均提示 CD200/CD200R 相互作用与抑制肠道效应性 T 免疫细胞功能、促进调节性 T 细胞生长密切相关。

3.4 CD200/CD200R 对肠道 T 细胞作用 $\gamma\delta$ T 细胞在肠道免疫系统分布广泛,其功能及数量失调对 IBD 的发生起重要作用。有研究发现 CD200/CD200R 信号能抑制 $\gamma\delta$ T 细胞的增生及细胞因子的分泌^[10]。 $\gamma\delta$ T 细胞能高表达 IL-17,故也称为 IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞,IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞表面表达 IL-23 受体,在一些感染及炎症模型中,IL-23 对促进 IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 反应具有重要作用^[21]。而 CD200R 信号能诱导巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转换,因此提示 CD200R 可能通过抑制巨噬细胞产生 IL-23 从而抑制 IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞的功能。

4 CD200/CD200R 与 IBD 发病机制的研究

目前,CD200R 信号在 IBD 模型中作用的研究仍不充足。Bain 等^[14]发现 CD200R1 缺陷小鼠在自然状态下不会出现 IBD 症状,并且在由硫酸葡聚糖诱导的肠炎中,CD200R1 缺陷小鼠与野生型小鼠的临床症状及巨噬细胞功能无显著性差异,因此他们认为 CD200R1 对肠黏膜巨噬细胞无影响。然而,Chen 等^[22]发现 CD200 缺陷小鼠、CD200R1 缺陷小鼠与野生型小鼠相比,更易感于硫酸葡聚糖诱导的急性肠炎,表现为更多巨噬细胞,中性粒细胞和 T 细胞的浸润及炎症细胞因子的增加,在慢性肠炎中,高表达 CD200 分子的小鼠与野生型小鼠相比,IBD 症状减轻,调节性 T 细胞在肠道中的数量显著增加,因此认为 CD200/CD200R 对肠炎的发生和发展起抑制作用。

5 结 语

近十年来研究人员对 CD200 与 CD200R 的探索,认识了他们在自身免疫疾病的发生、发展和调节免疫细胞功能中的重要作用。免疫疗法作为治疗 IBD 的重要手段,已在临床上被广泛使用。尽管 CD200/CD200R 在 IBD 发病机制及治疗中的研究仍欠缺,但在其他自身免疫病中的报道已证实它具有抑制自身免疫反应的作用。CD200 在肠道的广泛分布,CD200R 在巨噬细胞、T 细胞及激活的 T 细胞上的高表达,以及 CD200 与 CD200R 结合后对免疫细胞的功能调节,均提示了以 CD200R 作为靶点展开 IBD 免疫疗法的研究,具有巨大的潜在价值。

参考文献

- [1] Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(4): 205-217.
- [2] Geremia A, Biancheri P, Allan P, et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(Suppl 1): 3-10.

- [3] De Souza HS, Fiocchi C. immunopathogenesis of IBD: current state of the art[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016,13(1):13-27.
- [4] Chamouard P, Monneaux F, Richert Z, et al. Diminution of circulating CD4⁺CD25 high T cells in naïve crohn's disease[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(10):2084-2093.
- [5] Frolova L, Drastich P, Rossmann P, et al. Expression of toll-like receptor 2 (TLR2), TLR4, and CD14 in biopsy samples of patients with inflammatory bowel diseases: upregulated expression of TLR2 in terminal ileum of patients with ulcerative colitis[J]. J Histochem Cytochem, 2008, 56(3):267-274.
- [6] Brazil C, Louis A, Parkos A. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(7):1556-1565.
- [7] Wu YL, Ding YP, Tanaka Y, et al. Gamma delta T cells and their potential for immunotherapy[J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(2):119-148.
- [8] Do S, Visperas A, Dong C, et al. Cutting edge: Generation of colitogenic Th17 CD4 T cells is enhanced by IL-17 + $\gamma\delta$ T cells[J]. J Immunol, 2011, 186(8):4546-4550.
- [9] Holmannova D, Kolackova M, Kondelkova K, et al. CD200/CD200R paired potent inhibitory molecules regulating immune and inflammatory responses; Part I: CD200/CD200R structure, activation, and function[J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2012, 55(1):12-17.
- [10] Talebian F, Liu Q, Liu ZZ, et al. Melanoma cell expression of CD200 inhibits tumor formation and lung metastasis via inhibition of myeloid cell functions[J]. PLoS One, 2012, 7(2):e31442.
- [11] Liu Q, Talebian F, Wu LS, et al. A critical role for CD200R signaling in limiting the growth and metastasis of CD200⁺ melanoma[J]. J Immunol, 2016, 197(4):1489-1497.
- [12] Voehringer D, Rosen DB, Lanier LL, et al. CD200 receptor family members represent novel DAP12-associated activating receptors on basophils and mast cells[J]. J Biol Chem, 2004, 279(52):54117-54123.
- [13] Kojima T, Obata K, Mukai K, et al. Mast cells and basophils are selectively activated in vitro and in vivo through CD200R3 in an IgE-independent manner[J]. J Immunol, 2007, 179(10):7093-7100.
- [14] Bain C, Mowat M. CD200 receptor and macrophage function in the intestine[J]. Immunobiology, 2012, 217(6):643-651.
- [15] Jaguin M, Houlbert N, Fardel O, et al. Polarization profiles of human M-CSF-generated macrophages and comparison of M1-markers in classically activated macrophages from GM-CSF and M-CSF origin[J]. Cell Immunol, 2013, 281(1):51-61.
- [16] Jenmalm C, Cherwinski H, Bowman P, et al. Regulation of myeloid cell function through the CD200 receptor[J]. J Immunol, 2006, 176(1):191-199.
- [17] Ko YC, Chien HF, Jiang-Shieh YF, et al. Endothelial CD200 is heterogeneously distributed, regulated and involved in immune cell-endothelium interactions[J]. J Anat, 2009, 214(1):183-195.
- [18] Snelgrove J, Goulding J, Didierlaurent M, et al. A critical function for CD200 in lung immune homeostasis and the severity of influenza infection[J]. Nat Immunol, 2008, 9(9):1074-1083.
- [19] Rygiel P, Karnam G, Goverse G, et al. CD200-CD200R signaling suppresses anti-tumor responses independently of CD200 expression on the tumor[J]. Oncogene, 2012, 31(24):2979-2988.
- [20] Gorczynski M. Thymocyte/splenocyte-derived CD4⁺CD25⁺Treg stimulated by anti-CD200R2 derived dendritic cells suppress mixed leukocyte cultures and skin graft rejection[J]. Transplantation, 2006, 81(7):1027-1034.
- [21] Bekiaris V, Sedy JR, Ware CF. Mixing signals; molecular turn ons and turn offs for innate gammadelta T-cells[J]. Front Immunol, 2014(5):654.
- [22] Chen ZQ, Yu K, Zhu F, et al. Over-Expression of CD200 protects mice from dextran Sodium sulfate induced colitis[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0146681.

(收稿日期:2017-03-02 修回日期:2017-04-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.24.041

整合素 $\alpha 9$ 与肿瘤的研究进展

林香桃 综述, 谈 顺[△] 审校

(中南大学湘雅医学院附属海口医院病理科, 海口 570208)

[关键词] 整合素 $\alpha 9$; 整合素 $\alpha 9\beta 1$; 肿瘤; 研究进展

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)24-3435-03

整合素(integrin)是跨膜糖蛋白受体,通过与配体的结合介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的相互黏附,并介导细胞与ECM之间的双向信号传导。整合素最初是因此类黏附分子主要介导细胞与细胞外

基质的黏附,使细胞得以附着而形成整体(integration)而得名。整合素分子都是由 α (ITGA)亚基和 β (ITGB)亚基通过非共价键连接而形成的异二聚体。到目前为止,有18种ITGA亚基和8种ITGB亚基组成24种不同的整合素分子^[1],它们在不