

# 防御素与溃疡性结肠炎

孙哲 杨玉荣 王辉 于高水 倪沛佩 康静静 梁宏德\*

(河南农业大学牧医工程学院, 郑州 450002)

**摘要** 防御素(defensins)是一组具有广谱抗微生物活性的多肽,参与机体对微生物的防御作用,是维持免疫应答的重要因子。近年来,防御素家族在机体防御体系中的作用日益受到研究者的重视。本文综述防御素的分布、结构及其在免疫应答中作用,探讨其与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)关系和应用前景。

**关键词** 防御素; 溃疡性结肠炎; 免疫

防御素(defensins)是一组具有广谱抗微生物活性的多肽,主要存在于哺乳动物和人多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMN)、巨噬细胞(macrophage)、小肠潘氏细胞(Paneth cell)及多种组织上皮细胞中,是固有免疫的重要介质。目前,防御素家族在机体防御体系中的作用日益受到研究学者的广泛关注。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病,一般认为与遗传、环境、感染、免疫、肠道菌群等因素有关,其中免疫因素对UC的影响是研究较为深入的一个方面。许多研究认为UC患者体内防御素水平发生了明显的变化,防御素作为机体黏膜免疫的重要介质与UC的发生发展存在密切的关系。

## 1 防御素的分布与结构特征

20世纪80年代,Lehrer等<sup>[1]</sup>首次从兔和人中性粒细胞胞浆颗粒中发现一系列一级结构相似的小分子阳离子肽,由于其广谱的抗微生物活性而首次以“防御素”一词作为这类肽的命名。防御素是由29~54个氨基酸残基组成,包括6个保守的半胱氨酸,并通过半胱氨酸分子间二硫键使肽环形成反向平行的 $\beta$ -片状结构,根据半胱氨酸残基位置及二硫键连接方式的不同,将它们分为 $\alpha$ -防御素、 $\beta$ -防御素和 $\theta$ -防御素<sup>[2]</sup>。人体主要以前两种为主,迄今为止已经识别和分离出6种人 $\alpha$ -防御素(HNP-1~HNP-4, HD-5, HD-6)和6种人 $\beta$ -防御素(HBD-1~HBD-6)。

$\alpha$ -防御素主要表达于哺乳动物中性粒细胞及小肠潘氏细胞中,此外哺乳动物的消化道、泌尿生殖道的上皮细胞和兔的肾脏内也有 $\alpha$ -防御素的表达<sup>[3]</sup>。其中人 $\alpha$ -防御素1~4主要位于中性粒细胞中,又被称为中性粒细胞多肽(HNP),而人 $\alpha$ -防御素5、6

(HD-5、HD-6)则由小肠潘氏细胞分泌。成熟的 $\alpha$ -防御素是由29~36个氨基酸残基组成的短肽,分子内含有6个保守的半胱氨酸形成的3对二硫键。

$\beta$ -防御素是Diamond等<sup>[4]</sup>首先在牛的气管黏膜上皮细胞中发现的,后又在牛粒性白细胞中发现了13种与其序列高度相似,但其共有序列与 $\alpha$ -防御素不同的防御素,故被命名为 $\beta$ -防御素。1995年,Bensch等<sup>[5]</sup>在血液透析病人血浆中首次分离获得人的 $\beta$ -防御素1(HBD-1)。HBD-1主要在肾脏、泌尿生殖道和其他上皮细胞内表达。1997年,Harder等<sup>[6]</sup>首先从牛皮癣病人皮肤中分离纯化得到人的 $\beta$ -防御素2(HBD-2)。HBD-2主要表达于损伤的皮肤、口腔黏膜以及被感染的肺部上皮。此后HBD-3~HBD-6也陆续被发现。HBD-3主要在人的角化细胞和气道上皮细胞内表达。HBD-4主要表达于睾丸、子宫、中性粒细胞、甲状腺、肺。HBD-5、HBD-6仅仅在附睾细胞中表达<sup>[7,8]</sup>。 $\beta$ -防御素是由36~42个氨基酸残基组成,其分子内包含在特定位置上的6个保守的半胱氨酸和其他一些决定 $\beta$ -防御素结构和功能的保守氨基。

$\theta$ -防御素是Trabi等<sup>[9]</sup>用反向高效液相层析色谱(RP-HPLC)法从猕猴的白细胞中分离出来的一种成环状结构分子,又被称为猕猴 $\theta$ 型防御素1(RTD-1)。成熟肽由18个氨基酸残基组成,其分子结构呈环形。

## 2 防御素在免疫应答中的作用

### 2.1 防御素与固有免疫

收稿日期: 2009-06-15 接受日期: 2010-01-04

国家自然科学基金资助项目(No.30800812)

\* 通讯作者。Tel: 0371-63554600, E-mail: hdliaing12@163.com

固有免疫是机体最原始的抗病原体防御系统,其构成的广义的防御性屏障,既有一般的机械性阻挡和抑菌,又包括通过吞噬作用和炎症反应构筑的功能性防御屏障。该系统依赖于有限的一套模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)的表达,目前研究较多的PRR有Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)家族和核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)蛋白家族。

防御素具有很广的抑菌谱,可以有效杀灭革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、真菌、螺旋菌以及一些寄生虫等。但相对而言, $\alpha$ -防御素对革兰氏阳性菌的杀灭作用更强些,而 $\beta$ -防御素对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌都具有较强的杀灭作用。人HBD-3对金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌等革兰氏阳性菌致病菌,革兰氏阴性菌的绿脓杆菌、大肠杆菌和放线菌等具有较强的杀伤作用<sup>[10]</sup>。

防御素能提高吞噬细胞的吞噬能力。人中性粒细胞来源的 $\alpha$ -防御素能够提高小鼠吞噬细胞的吞噬功能,而兔 $\alpha$ -防御素可以作为兔肺泡吞噬细胞的调理素。防御素还具有化学趋化作用,在感染的局部, $\beta$ -防御素被大量诱导表达和释放,对病原微生物造成直接的杀伤作用,一旦经过扩散而浓度降低后,就会丧失杀菌活性,于是发挥其趋化活性,募集更多的白细胞到达感染组织局部以清除入侵的病原微生物。

TLRs是固有免疫模式识别的主要受体,通过识别病原相关模式分子,激活固有免疫系统产生前炎症因子以及防御素,抵御病原所致损害<sup>[11]</sup>。NOD2是一类新的模式识别分子,它通过细胞内菌体成分的识别而参与宿主细胞的抗细菌侵袭作用。有关报道<sup>[12]</sup>发现当NOD2缺失情况下导致核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的失调,继而导致细胞因子产生失衡,防御素分泌紊乱。Kobayashi等<sup>[13]</sup>发现,NOD2基因突变后,小鼠有两种隐窝素的表达水平显著降低。NOD2基因突变可影响潘氏细胞 $\alpha$ -防御素的表达,而 $\alpha$ -防御素是潘氏细胞发挥固有免疫作用的主要效应分子。因此可以说肠黏膜上皮可以通过NOD或TLRs模式识别受体,调节防御素的分泌表达,从而激活和调节固有免疫反应。

## 2.2 防御素与获得免疫

获得免疫指出生后通过与抗原物质接触后所产生的一系列防御功能,是免疫系统进化过程中形成的高度专一性的防御机制,参与的免疫细胞是T淋巴细胞和B淋巴细胞。

防御素具有免疫增强活性。 $\alpha$ -和 $\beta$ -防御素的

趋化能力提示两者在趋化T细胞再循环、未成熟的树突状细胞(dendritic cell, DC)及单核细胞到感染部位中起重要作用,有利于获得性免疫反应的启动。给重症免疫缺陷(SCID)的小鼠皮下注射HNP-1和HNP-2可以促使T细胞的再循环<sup>[14]</sup>,用血蓝蛋白(KLH)或B淋巴细胞瘤同型抗原偶联的HNP-1、HNP-2和HNP-3腹腔注射到小鼠体内,不仅可以增加抗原独特性IgG水平,还可以增强被免疫小鼠对肿瘤的抵抗力<sup>[15]</sup>。

防御素参与特异性免疫反应。研究表明 $\beta$ -防御素参与获得免疫主要是通过趋化诱导或直接激活专职抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)如DC,从而激活T细胞,产生增强的特异性免疫应答。Yang等<sup>[16]</sup>研究证实了 $\beta$ -防御素可以有效的与巨噬细胞炎性蛋白-3 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ , MIP-3 $\alpha$ )竞争结合人CC趋化因子受体6(CCR6)而趋化诱导幼稚树突状细胞(immature dendritic cell, iDC)和记忆T细胞聚集到微生物入侵皮肤和黏膜的部位,从而分别导致初始免疫应答和记忆免疫应答的发生,有效地促进获得性免疫应答。O'Neil等<sup>[17]</sup>也发现 $\beta$ -防御素可刺激未成熟的DC和记忆性T细胞参与获得性免疫反应。

防御素还可以激活巨噬细胞TLRs等启动获得性免疫系统。研究观察到: $\beta$ -防御素2作为Toll样受体4(TLR-4)的内源性配体,在IL-1相关蛋白激酶(IRAK)等协同作用下与TLR-4结合后,导致NK- $\kappa$ B激活并迁移到细胞核内,激活细胞因子基因转录,介导协同刺激分子的表达上调和iDC的成熟,进而活化T细胞,触发强有力的特异性免疫应答<sup>[18,19]</sup>。

## 3 防御素与UC

肠腔是一个与外界相通、具有吸收、分泌和排泄功能的管道,很容易受到外界病原体的侵袭。肠黏膜为阻止细菌病毒等微生物的入侵而形成黏膜免疫系统,可直接产生免疫效应分子对抗腔内微生物,或通过信号转导启动黏膜获得性免疫反应。防御素是一类非常重要的免疫效应分子。防御素的表达形式有固有性表达(constitutively expressed)和诱导性表达(inducible expressed)两种,固有性表达即正常人肠道上皮组织中就防御素有表达,诱导性表达则是受细菌及其成分或细胞因子作用诱导防御素表达。

### 3.1 $\alpha$ -防御素与UC

一般来讲, $\alpha$ -防御素在UC中可诱导产生<sup>[20]</sup>。正常黏膜组织中只有极少的中性粒细胞,免疫组化显示

活动性溃疡性结肠炎黏膜固有层和隐窝囊肿都可存在大量的中性粒细胞防御素,即 HNP-1~HNP-3,且具有很强的抑菌活性<sup>[21]</sup>。邹开芳等<sup>[22]</sup>用免疫组化方法显示 UC 组 HNP-1~HNP-3、白细胞介素-8 (IL-8)与正常对照组相比均是阳性表达,且随着 UC 的病变范围加重其表达的阳性率越高,推测 IL-8 使中性粒细胞聚集在病变结肠,同时刺激中性粒细胞释放 HNP-1~HNP-3,而 HNP-1~HNP-3 的细胞毒性作用导致 UC 局部结肠组织破坏和病理变化。有研究结果显示<sup>[21]</sup>,UC 患者结肠组织 HNP-1~HNP-3 mRNA 的表达水平显著高于正常对照组,进一步研究<sup>[23]</sup>发现 UC 患者受累黏膜中一氧化氮(NO)和丙二醛(MDA)水平显著升高,且与 HNP-1~HNP-3 mRNA 的表达呈正相关,认为 NO 和 MDA 与防御素协同细胞毒性作用,参与炎症的损伤过程。通过一种灵敏特异放射免疫测定法 (radioimmunoassay, RIA),测定 UC 病人 HNP-1~HNP-3 的浓度明显高于对照组,结论为 HNP-1~HNP-3 水平可以作为疾病活动的生物标记<sup>[24]</sup>。正常人结肠黏膜很少表达 HD-5 和 HD-6,UC 病人受致炎因子诱导,结肠隐窝内可以检测到 HD-5 和 HD-6 mRNA 的表达水平显著高于正常人,从而以维持黏膜屏障和控制微生物入侵<sup>[25]</sup>。

由此可以看出,α-防御素在细胞因子作用下或病原菌侵入导致炎症感染时被诱导表达,发挥了细胞毒性作用和天然免疫的抗菌和趋化活性,参与了 UC 的发生和发展。因此 α-防御素与 UC 的关系十分密切。

### 3.2 β-防御素与 UC

人 HBD-1 在肠道上皮细胞有持续的表达,起基础防御的功能。有研究发现 UC 结肠黏膜 HBD-1 表达量有所降低,这种降低可能导致黏膜免疫系统抗菌活性的降低,从而导致细菌入侵机体继发炎症应答<sup>[21]</sup>,也有研究说防御素表达量的减少是炎症变化导致黏膜上皮受损伤的结果,是疾病的征兆而不是原因<sup>[26]</sup>。定量法检测 UC 病人粪便中的 HBD-2 水平,与健康对照组相比是明显增高的<sup>[27]</sup>,李慕然<sup>[28]</sup>等也检测 HBD-2、NF-κB、IL-8 在 UC 患者结肠黏膜中的表达,结果显示 UC 组的表达阳性率和表达强度明显高于正常组,推测 UC 时促炎症细胞因子可上调结肠上皮细胞 HBD-2 mRNA 的转录,同时 NF-κB 的激活诱导 HBD-2 的基因转录增强,HBD-2 则大量表达,发挥防御作用。常玉英等<sup>[29]</sup>发现结肠炎组结肠黏膜中 HBD-2 和促炎因子 TNF-α、IL-1β 的蛋白质表达和 mRNA 表达显著高于正常对照组且表达呈正相关,提示 HBD-2 可能具有刺激细胞产生 TNF-α、IL-1β 的能力,与

促炎因子之间互相诱生,两者相加可能是炎症反应放大、持续迁延的原因之一。Fahlgren 等<sup>[30]</sup>得出由于病原体在黏膜上皮与 TLRs 相互作用或者是受从免疫细胞中释放出来的致炎因子的作用,UC 患者结肠上皮细胞 HBD-3 和 HBD-4 mRNA 的表达与正常组相比均升高,从而抑制致病微生物,保护肠黏膜。定量检测研究显示 HBD-5 在正常组织和 UC 的黏膜中都有表达。

总体说,HBD-1 在正常肠道上皮细胞中有固有性表达,在黏膜免疫中起基础防御的功能;在 UC 发生时,HBD-2、HBD-3 和 HBD-4 在细胞因子或 TLRs 作用下呈诱导性表达,发挥防御作用或放大炎症反应。所以 β-防御素与 UC 的关系也很密切。

## 4 防御素在 UC 中的应用前景

肠道黏膜免疫失衡是 UC 发病的重要条件,而防御素是维持免疫应答的重要因子。防御素在免疫应答中作用及 UC 发生时防御素表达变化已如前述。可见防御素在 UC 的防治中具有重要的作用。据报道防御素对大肠杆菌引起的新生儿结肠炎有明显的抑制作用<sup>[31]</sup>,除此之外,防御素在抑制细菌移位、防治肠源性感染等方面也有一定的作用。

首先,监测防御素水平有助于评价炎症反应的严重程度,用于疾病早期检测和治疗的指标。用灵敏的 RIA 方法可以准确地测定防御素的浓度<sup>[32]</sup>,建议在此基础上监测 UC 时防御素的变化水平并以此作为治疗的指标。Furrie 等<sup>[33]</sup>用一种促生态制剂治疗 UC,使 β-防御素的水平较治疗前有明显下降,结果显示 UC 患者的临床症状及结肠镜下表现均明显好转。

其次,在 UC 的发展过程中,往往合并细菌感染,通常临床上需加用抗生素治疗,传统抗生素对机体均有程度不同的毒副作用,且致病菌易对其产生耐药性。与之相比,防御素广谱抗微生物活性、低毒性及不易产生耐药性的特性,使防御素在治疗 UC 中具有很大的优势。但防御素天然产量低,合成或从机体中提取步骤复杂且成本高,目前主要通过防御素基因的克隆与表达而大量生产防御素。徐伟等<sup>[34]</sup>利用基因工程技术构建分子伴侣 DsbA-HNP-1 融合蛋白的表达载体,并在大肠杆菌中获得高水平具有抗菌活性的可溶性表达。Cipakova 等<sup>[35,36]</sup>在大肠杆菌和酵母中表达了 HBD-1 基因,并得到了具有生物活性的蛋白质。Fang 等<sup>[37]</sup>在大肠杆菌中融合表达了 HBD-2 基因,有分泌表达和胞内表达的产物。李春丽等<sup>[38]</sup>对人 HBD-3 重组蛋白的诱导表达条件进行了优化使其

在大肠杆菌中高效表达且具有明显的抑菌活性。

此外, 由于防御素参与 UC 的发病, 并与其严重程度有关, 因此选择防御素网络中的关键环节如细胞因子、TLRs 等, 对此加以调节控制, 可达到控制炎症、维持缓解的目的。近年来, 在研究细胞因子单抗和某些重组细胞因子对 UC 的治疗方面取得了很大进展。

## 5 展望

迄今为止 UC 发病机制尚不明确, 但越来越多的证据提示肠黏膜免疫系统异常在 UC 的发生、发展中起决定性作用, 而肠道防御素在维持黏膜免疫平衡中发挥重要作用。防御素作为免疫系统的效应和调节分子, 在 UC 中发生了明显的变化, 既参与固有免疫又调节特异性免疫, 进一步证实了 UC 与机体免疫的相关性。研究 UC 与防御素两者间的关系有利于加深对 UC 发病机制的认识, 同时也为治疗溃疡性结肠炎提供新的思路。然而, 防御素的释放和调控机制尚不明确, 需作进一步深入的研究。

### 参考文献(References)

- 1 Lehrer RI, Ferrari LG, Patterson-Delafield J, Sorrell T. Fungicidal activity of rabbit alveolar and peritoneal macrophages against *Candida albicans*. *Infect Immun* 1980; 28(3): 1001-8.
- 2 Lehrer RI. Primate defensins. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2(9): 727-38.
- 3 Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, Harwig SS, Daher K, Bainton DF, et al. Defensins: natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest* 1985; 76(4): 1427-35.
- 4 Diamond G, Zasloff M, Eck H, Brasseur M, Maloy WL, Bevins CL. Tracheal antimicrobial peptides, a cysteine-rich peptides from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(9): 3952-6.
- 5 Bensch KW, Raida M, Mägert HJ, Schulz-Knappe P, Forssmann WG. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett* 1995; 368(2): 331-5.
- 6 Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroeder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 1997; 387(6636): 861.
- 7 Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroeder JM. Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem* 2001; 276(8): 5707-13.
- 8 García JR, Krause A, Schulz S, Rodríguez-Jiménez FJ, Klüver E, Adermann K, et al. Human beta-defensin 4: a novel inducible peptide with a specific salt-sensitive spectrum of antimicrobial activity. *FASEB J* 2001; 15(10): 1819-21.
- 9 Trabi M, Craik DJ. Circular proteins-no end in sight. *Trends Biochem Sci* 2002; 27(3): 132-8.
- 10 Maisetta G, Batoni G, Esin S, Raco G, Bottai D, Favilli F, et al. Susceptibility of *Streptococcus mutans* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to bactericidal activity of human beta-defensin3 in biological fluids. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(3): 1245-8.
- 11 Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007; 449(7164): 819-26.
- 12 Netea MG, Kullberg BJ, de Jong DJ, Franke B, Sprong T, Naber TH, et al. NOD2 mediates anti-inflammatory signals induced by TLR2 ligands: implications for Crohn's disease. *Eur J Immunol* 2004; 34(7): 2052-9.
- 13 Kobayashi KS, Chamillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, et al. NOD2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; 307(5710): 731-4.
- 14 Lillard JW, Boyaka PN, Chertov O, Oppenheim JJ, McGhee JR. Mechanisms for induction of acquired host immunity by neutrophil peptide defensins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(2): 651-6.
- 15 Tani K, Murphy WJ, Chertov O, Salcedo R, Koh CY, Utsunomiya I, et al. Defensins act as potent adjuvants that promote cellular and humoral immune responses in mice to a lymphoma idiotype and carrier antigens. *Int Immunol* 2000; 12(5): 691-700.
- 16 Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, Chen Q, Buffo MJ, Shogan J, et al. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T Cell CCR6. *Science* 1999; 286(5439): 525-8.
- 17 O'Neil DA, Porter EM, Elewaut D, Anderson GM, Eckmann L, Ganz T, et al. Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *J Immunol* 1999; 163(12): 6718-24.
- 18 Biragyn A, Ruffini PA, Leifer CA, Klyushnenkova E, Shakhov A, Chertov O, et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin 2. *Science* 2002; 298(5595): 1025-9.
- 19 Means TK, Golenbock DT, Fenton MJ. The biology of Toll-like receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000; 11(3): 219-32.
- 20 Fellermann K, Wehkamp J, Herrlinger KR, Stange EF. Crohn's disease: a defensin deficiency syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(6): 627-34.
- 21 Cunliffe RN, Kamal M, Rose FR, James PD, Mahida YR. Expression of antimicrobial neutrophil defensins in epithelial cells of active inflammatory bowel disease mucosa. *J Clin Pathol* 2002; 55(4): 298-304.
- 22 邹开芳, 张细元. 防御素在溃疡性结肠炎结肠组织中的表达及意义. *中华消化杂志* 2006; 28(8): 505-7.
- 23 邹开芳, 杨天, 张细元. 溃疡性结肠炎中防御素、一氧化氮和丙二醛的表达. *胃肠病学* 2007; 3(12): 156-8.
- 24 Yamaguchi N, Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H, Ohnita K, Shikuwa S, et al. Concentrations of alpha-and beta-defensins in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2009; 58(4): 192-7.
- 25 Wehkamp J, Schwind B, Herrlinger KR, Baxmann S, Schmidt K, Duchrow M, et al. Innate immunity and colonic inflammation: enhanced expression of epithelial alpha-defensins. *Dig Dis Sci* 2002; 47(6): 1349-55.
- 26 Ramasundara M, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Defensins

- and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(2): 202-8.
- 27 Kapel N, Benahmed N, Morali A, Svahn J, Canioni D, Goulet O, *et al.* Fecal beta-defensin-2 in children with inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(1): 117-20.
- 28 李慕然, 姜葵, 张庆瑜. 溃疡性结肠炎患者结肠黏膜 HBD-2 和 NF- $\kappa$ B 及 IL-8 的表达. *国际消化病杂志* 2008; 28(4): 340-3.
- 29 常玉英, 欧阳钦.  $\beta$ -防御素-2 在小鼠嗜噬酮结肠炎黏膜中的表达及其意义. *胃肠病学* 2007; 12(2): 96-100.
- 30 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(2): 379-85.
- 31 Sherman MP, Bennett SH, Hwang FF, Sherman J, Bevins CL. Paneth cells and antibacterial host defense in neonatal small intestine. *Infect Immun* 2005; 73(9): 6143-6.
- 32 Hiratsuka T, Nakazato M, Date Y, Ashitani J, Minematsu T, Chino N, *et al.* Identification of human beta-defensin-2 in respiratory tract and plasma and its increase in bacterial pneumonia. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249(3): 943-7.
- 33 Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, *et al.* Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54(2): 242-9.
- 34 徐伟, 林陈水, 杨文花, 孟跃, 卢美珍. 人防御素 HNP-1 在大肠杆菌中的融合表达及可溶性研究. *浙江工业大学学报* 2008; 36(3): 272-84.
- 35 Cipáková I, Hostinová E, Gasperik J, Velebný V. High-level expression and purification of a recombinant hBD-1 fused to LMM protein in *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif* 2004; 37(1): 207-12.
- 36 Cipáková I, Hostinová E. Production of the human-beta-defensin using *Saccharomyces cerevisiae* as a host. *Protein Pept Lett* 2005; 12(6): 551-4.
- 37 Fang X, Peng L, Xu Z, Wu J, Cen P. Cloning and expression of human beta-defensin-2 gene in *Escherichia coli*. *Protein Pept Lett* 2002; 9(1): 31-7.
- 38 李春丽, 徐雪丽, 郑振宇, 赵卫东. 人  $\beta$  防御素 3 和植物 des-pGLu1-brazzein 融合蛋白表达菌的诱导条件优化及其活性分析. *生物工程学报* 2008; 24(3): 485-90.

## Defensins and Ulcerative Colitis

Zhe Sun, Yu-Rong Yang, Hui Wang, Gao-Shui Yu, Pei-Pei Ni, Jing-Jing Kang, Hong-De Liang\*

(College of Animal Science and Veterinary Medicine, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China)

**Abstract** Defensins are kinds of polypeptides with broad-spectrum antimicrobial activity, which are involved in the defense against microorganism and are the important determiners of keeping immune response. In the recent years, the defensins have attracted great attention because of their roles in the organism defense system. In this paper, we review the defensins' distributions, structures, the roles in the immune response and relationships with ulcerative colitis as well as their future application prospects.

**Key words** defensins; ulcerative colitis; immune

Received: June 15, 2009 Accepted: January 4, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30800812)

\*Corresponding author. Tel: 86-371-63554600, E-mail: hdliang12@163.com