

· 专论 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.07.001

紧密连接蛋白维持上呼吸道黏膜屏障完整性的研究进展*

李爽,晏雪梅,肖纯,李秀芳[△]

(云南中医学院,云南昆明 650500)

摘要:紧密连接(tight junction, TJ)是上皮细胞及内皮细胞之间构成的具备防御功能的一种膜蛋白复合体。上呼吸道是机体与外界直接接触的第一道门户,若呼吸道上皮细胞紧密连接的结构遭到破坏,上皮细胞通透性就会增加,使上呼吸道黏膜屏障功能受损,是导致上呼吸道感染的重要原因。该文就紧密连接蛋白在维持上呼吸道黏膜屏障完整性中的作用及其与上呼吸道感染的关系研究进展进行了综述。

关键词:紧密连接;上呼吸道;黏膜屏障;进展

中图分类号:R76;R329.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)07-0001-05

Research Progress of Tight Junction Proteins in Maintaining the Integrity of Upper Respiratory Mucosal Barrier

LI Shuang, YAN Xuemei, XIAO Chun, LI Xiufang

(Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan, China 650500)

Abstract: Tight junction is a membrane protein complex with defensive function formed between epithelial cells and endothelial cells. The upper respiratory tract is the first gateway to direct contact between the body and the outside world. If the tight junction structure of respiratory epithelial cells is destroyed, the permeability of epithelial cells will increase, and the function of upper respiratory tract mucosal barrier will be impaired, which is an important cause of upper respiratory tract infection. This article reviewed the role of tight junction protein in maintaining the integrity of upper respiratory mucosal barrier and its relationship with upper respiratory tract infection.

Key words: tight junction; upper respiratory tract; mucosal barrier; progress

上呼吸道感染通常具有自限性特点,患者经过1周左右的休息即可恢复。但对于新生儿、老年人或患有代谢性疾病的患者,则容易出现上呼吸道感染向下发展的情况,严重者可引发肺炎等并发症^[1-3]。上呼吸道是机体直接与外界相通的门户,覆盖于除鼻前庭外鼻腔结构的鼻黏膜,是机体与吸入抗原、异物、微生物等接触的第1个部位,鼻黏膜不仅具有一般的物理屏障功能,还是机体固有免疫的重要组成部分,也是连接机体固有免疫与获得性免疫的桥梁。因此,由鼻黏膜激发的免疫效应对于防御病原体经鼻进入机体至关重要。急性上呼吸道感染绝大多数与鼻病毒、呼吸道合胞病毒和腺病毒等病毒感染有关,亦可由肺炎支原体、溶血性链球菌和肺炎链球菌等直接引起或继发感染^[4]。也有研究表明,鼻黏膜屏障被破坏或其免疫功能低下是上呼吸道感染发生的重要原因^[5-6]。鼻黏膜屏障主要由物理屏障和免疫屏障构成,其中细胞间紧密连接(tight junction, TJ)作为鼻黏膜物理屏障的组成部分,在维持上呼吸道黏膜屏障的完整性中发挥了极为重要的作用。

紧密连接是上皮细胞和内皮细胞间一种重要的黏附形式,主要是呈连续的带状结构围绕着上皮细胞或内皮细胞^[7]。紧密连接具有较复杂的分子结构,其主要作

用是通过旁细胞途径调节离子和分子的细胞间通道,维持上皮细胞和内皮细胞的质膜极性。同时,紧密连接可形成机械屏障^[8],阻止溶质和水等大分子自由通过上皮细胞或内皮细胞间的细胞间隙,维持细胞内环境的稳态。依据结构的差异,紧密连接主要分为胞浆蛋白和跨膜蛋白,其中胞浆蛋白包含ZO(zonula occludens)蛋白家族和Cingulin。胞浆蛋白的主要作用是将跨膜蛋白与细胞骨架蛋白F-actin相连接,形成紧密连接网络,在上皮细胞和内皮细胞顶端和基底外侧区域起到阻塞溶质自由进出的作用。跨膜蛋白包括Occludin, Claudins和Tricellulin等,其细胞外环可相互融合起到封闭细胞间隙的作用。因为2个细胞之间是直接接触且相互融合,所以在紧密连接的水平,细胞间隙几乎不存在^[9]。因而,紧密连接是上皮细胞或内皮细胞维持细胞极性的重要结构蛋白。紧密连接并不是不可渗透的结构,经由水性孔隙和转运蛋白的过程,紧密连接蛋白会表现出对离子和分子的特异性选择^[10]。

有报道指出,细菌、病毒等可通过损坏上呼吸道黏膜紧密连接蛋白的结构来改变细胞间紧密连接的通透性,降低上呼吸道黏膜屏障功能,这可能是上呼吸道感染的重要原因之一^[11-12]。本研究中对紧密连接蛋白维

*基金项目:国家自然科学基金[81860724];云南省高层次中医药人才培养项目[云中医发[2016]号]。

第一作者:李爽,女,硕士研究生,研究方向为中药药理学,(电子信箱)576553605@qq.com。

[△]通信作者:李秀芳,女,博士研究生,硕士研究生导师,研究方向为中药药理学,(电子信箱)179464538qq.com。

持上呼吸道黏膜屏障完整性的作用及其与上呼吸道感染关系的研究进展进行了综述。

1 胞浆蛋白

胞浆蛋白在紧密连接中主要起阻塞上皮细胞和内皮细胞顶端和基底外侧溶质自由进出的作用。其中, Cingulin 是一个相对分子质量为 140×10^3 的胞浆蛋白, 其 N-端能与 ZO-1 和细胞骨架蛋白 F-actin 相结合, 发挥衔接细胞骨架和其余胞浆蛋白的作用。而 ZO 蛋白家族则负责调节细胞物质转运和维持上皮细胞极性, 在上呼吸道黏膜免疫中起着至关重要的作用。

ZO 蛋白家族: 按结构划分属膜相关鸟苷酸激酶样同系物(membrane associated guanylate kinase, MAGUK), 目前发现的主要有 ZO-1, ZO-2 和 ZO-3。ZO-1 是一种针对肝脏的富结点部位产生的单克隆抗体的抗原^[13]; ZO-1 免疫共沉淀的 ZO-2^[14], 相对分子质量约为 160×10^3 ; ZO-3 是一个磷酸化异构体^[15], 相对分子质量约为 130×10^3 。上述 3 个蛋白结构中都具有 1 个 SH3 结构域, 3 个 PDZ 结构域和 1 个 GUK 结构域, 从 NH₂ 端点开始按相对分子质量由大到小依次排列(见图 1)^[16]。其中, ZO-1 是构成紧密连接网络的枢纽蛋白, 参与调节物质的转运和维持上皮细胞极性、肿瘤细胞的转移和基因转录等多个重要过程^[17]。

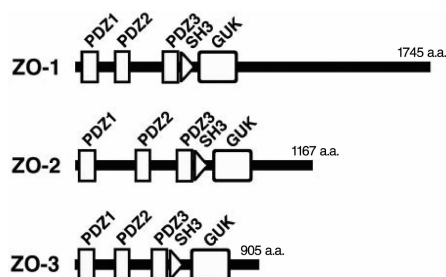


图1 ZO-1, ZO-2 和 ZO-3 的蛋白结构示意图

ZO-1 的结构: ZO-1 是 1 个相对分子质量为 $210 \sim 225 \times 10^3$ 的紧密连接相关蛋白^[18], 其结构中含有 1 个长的羧基末端区域和富含脯氨酸结构域的酸性模块, 几个选择性剪接点。在紧密连接网络的构成中, ZO-1 主要是通过与其同源体的 ZO-2 和 ZO-3 相结合^[18], 为跨膜蛋白和胞浆蛋白搭建具备衔接作用的“脚手架样平台”。通过 ZO-1 的作用可使细胞骨架、信号和完整的蛋白质连接固定在膜的特定区域, 维持细胞的栅栏和屏障功能。由于 ZO-1 的结构和功能与紧密连接的形成密切相关, 因此当 ZO-1 结构受到破坏时, 紧密连接的结构也会随之变化, 故常以 ZO-1 作为评价细胞间屏障功能的主要指标。

上呼吸道感染过程中 ZO-1 的变化: 克雷伯杆菌感染初期可引发呼吸道上皮细胞 ZO-1 和 Occludin 蛋

白表达下降^[19], 感染后第 2 天, 大鼠细支气管上皮 ZO-1 蛋白表达开始下降, 细支气管壁和肺泡隔内可见中性粒细胞浸润, 但上皮细胞连接紧密; 感染第 4~16 天, 细支气管上皮细胞、肺泡上皮细胞 ZO-1 和 Occludin 蛋白表达均明显下降, 且 2 种蛋白降低趋势基本相似, 中性粒细胞浸润增多, 少数上皮细胞排列松散, 也见上皮细胞明显脱落。表明随着细菌的感染, ZO-1 和 Occludin 蛋白受到破坏, 细胞间的紧密连接结构也随之改变, 黏膜屏障功能受损, 可能是导致上呼吸道感染发生并发展的主要原因。当极化的正常人鼻上皮细胞(human nasal epithelial cells, HNECs)感染呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)后^[20], 鼻病毒(rhinovirus, RV)可通过将 ZO-1 从细胞膜异位致细胞质中, 通过解离紧密连接来破坏气道上皮细胞的屏障功能。

2 跨膜蛋白

2.1 Occludin 蛋白的结构与功能

跨膜蛋白主要包括 Claudin 蛋白家族、Occludin、Tricellulin 和连接黏附分子(Junctional Adhesion Molecule, JAM)。Claudin 作为紧密连接中主要的跨膜蛋白家族, 目前已发现 27 名成员。紧密连接中第 1 个被发现的整合蛋白是 Occludin。而 Tricellulin 被认为是细胞紧密连接的中心成分, 能参与调控旁细胞途径的大分子物质转运。JAM 属 I 型整合蛋白, 主要功能是可选择性地集中在不同来源的内皮细胞和上皮细胞的细胞间连接处, 参与单核细胞的迁移。研究发现, Occludin 蛋白、Claudin 蛋白家族和 JAM 与上呼吸道黏膜免疫功能的调节密切相关^[21-23]。

Occludin 的结构与功能: Occludin 是紧密连接中第 1 个被识别出来的整合蛋白, 相对分子质量约为 60×10^3 , 其名称来源于拉丁词“occludere”^[18], 即封闭的意思, 其结构包括 2 个富含酪氨酸残基的细胞外环, 3 个细胞质结构和 4 个跨膜结构^[18]。其中, 2 个细胞外环大小不等, 第 1 个细胞外环中的 1/2 以上是由酪氨酸残基和甘氨酸形成, 具有维持紧密连接稳定性及屏障功能的作用。其 C, N 端伸进胞浆内与 ZO-1, ZO-2, ZO-3 衔接并彼此互相作用后, 才能使相邻的细胞外环相互作用而形成紧密连接网络。Occludin 进入紧密连接复合体后, 连接部位的细胞膜通透性就会降低, 仅容许小分子物质进出。故 Occludin 蛋白在紧密连接维持上皮细胞及内皮细胞的通透性中扮演着至关重要的角色^[24]。

上呼吸道感染过程中 Occludin 的变化: 在病毒入侵过程中, Occludin 可能通过增加巨噬细胞或类似胞吞的作用调节病毒的繁殖速度^[21]。而在 HNECs 感染 RSV 的实验中观察到, Occludin, ZO-2, Cingulin 等紧密连接蛋白的表达上调^[25], 这可能是防止细菌及病毒感染上呼吸道的重要途径。在 RT-PCR 和实时 PCR 中,

Claudin-4 和 Occludin 的 mRNA 在 RSV 感染 24 h 后增加,而在未感染的对照组和具有紫外线(UV)灭活的 RSV 组中未观察到变化。Western 印迹法检测结果显示,在 RSV 感染 72 h 后,仅 Claudin-1 减少,而 Claudin-7, ZO-1, JAM-A 和 E-钙黏蛋白无变化。结果表明,在上皮细胞感染 RSV 后,紧密连接蛋白在屏障功能中起关键作用。

2.2 Claudin 蛋白家族的结构与功能

Claudin 的结构: Claudin 是 1998 年在鸡肝脏中首次被发现的一种相对分子质量为 $20 \times 10^3 \sim 27 \times 10^3$ 的蛋白,名称来源于拉丁词“claudere”,即关闭的意思^[18]。目前,已发现 27 个成员,是紧密连接中重要的跨膜蛋白家族,具有栅栏和屏障功能。Claudin 蛋白的结构主要由 4 个疏水的跨膜结构区、大小不等的 2 个细胞外环和位于细胞质中的羧基端和氨基端构成^[17]。其中,羧基上的氨基酸高度保护内部构成 PDZ 联合基序。PDZ 是 1 个由 80~90 个氨基酸组成的模块,存在于羧基末端,与特定的位点结合。通过这些位点, Claudin 可与细胞质内含 PDZ 结构域的蛋白质相结合,构成紧密连接结构,起到栅栏和屏障功能^[18]。由图 2 可知,以 Claudin-3 为例,其 N 端和 C 端都朝向侧翼细胞质。跨细胞膜显示,2 个细胞外环(EL)结构域, Claudin-3 与 ZO-1/ZO-2 的 PDZ 结合基序“COOH-YV”序列结合并通过支架 ZO-1 与细胞骨架如肌动蛋白的蛋白质连接,而 ZO-1 则可通过其他 PDZ-结构基序与 ZO-2 相连接,构成紧密连接网络,封闭细胞间隙^[26]。

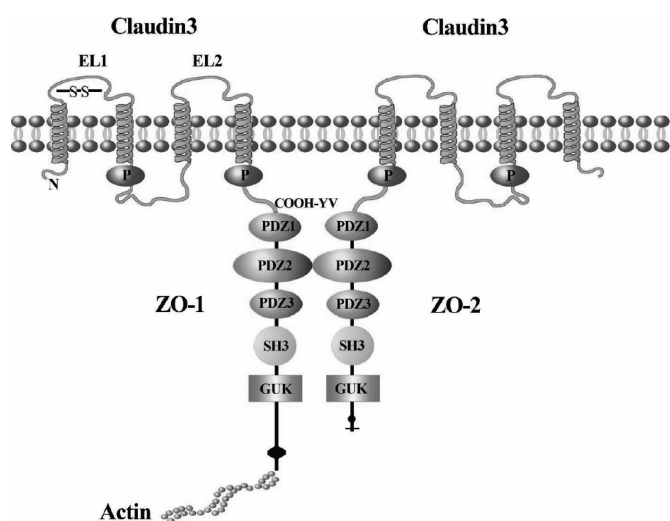


图 2 细胞中 Claudin-3 信号的图解

上呼吸道感染过程中 Claudin 的变化:产气荚膜梭菌肠毒素(CPE)可通过其 N-尾端聚合形成孔隙,并通过 C-尾端与紧密连接蛋白结合,破坏上皮层的屏障功能^[22],靶向的与鼻咽相关淋巴组织(nasopharynx associated lymphoid tissue, NALT)的黏膜上皮细胞中紧密连接蛋白

相互作用,引起细胞毒性。而 Claudin-4 则可通过优先与 NALT 的黏膜上皮细胞作用,包括 M 细胞^[27-29],将抗原直接递呈至上皮而不诱导细胞毒性^[27-28,30]。该免疫反应足以预防呼吸道肺炎球菌的感染,而 Claudin-4 在此过程中有至关重要的作用。

2.3 JAM 蛋白家族的结构与功能

JAM 蛋白家族的结构:连接黏附因子(JAM)^[31]隶属于免疫球蛋白超家族成员,最初在血小板中发现的是 1 个相对分子质量约为 40×10^3 的单跨膜蛋白-JAM-A,是 JAM 蛋白家族的经典成员。目前,已发现 7 名成员,包括 3 种经典 JAM(JAM-A, JAM-B, JAM-C)和 4 种相关蛋白(JAM-4, JAM-L, CAR, ESAM)。其中,AM-A, JAM-B 和 JAM-C 细胞质的 C-尾端所具有的 II 型 PDZ 结合基序可与各种细胞内支架蛋白相互作用,并形成极性复合物^[31-34]。非经典 JAM 家族(CAR, ESAM 和 JAM-4)的成员含有 I 型 PDZ 结合基序。2 种基序都可结合多种细胞内配体(AF-6, MUPP-1, ZO-1, PAR-3, MAGI-1, LNX 和 CASK),详见图 3。分子 JAM-L 是唯一不含有 PDZ 结合基序的 JAM 家族成员,因此被认为不与任何 PDZ 蛋白结合。JAM 可在黏附连接处与紧密连接蛋白形成同嗜性和异嗜性的相互作用,还可与其他 JAM 家族成员或整联蛋白形成顺式或反式的相互作用^[8]。JAM 在多种细胞和组织中表达,包括上皮细胞和内皮细胞、白细胞、雄性生殖系统细胞、中枢和外周神经系统细胞和成纤维细胞^[35-37],其主要作用是选择性地集中在不同来源的内皮细胞和上皮细胞的细胞间连接处,调控单核细胞的迁移。研究发现, JAM-A 对鼻黏膜屏障功能的调节具有重要作用。

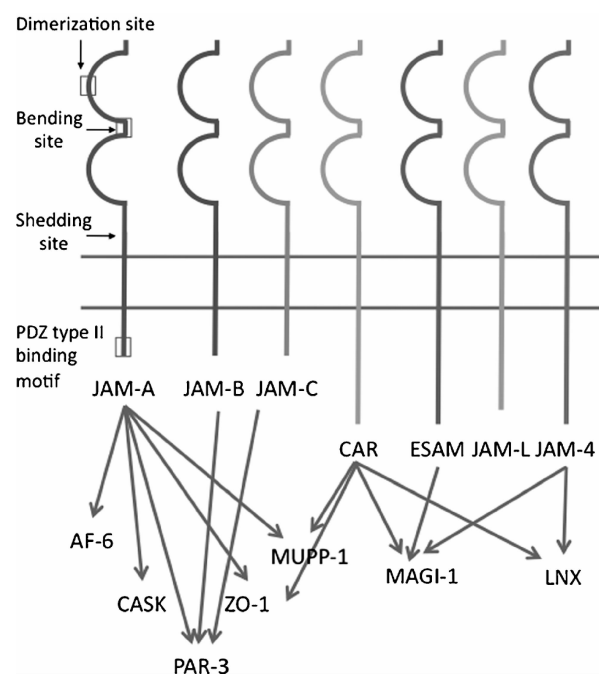


图 3 JAM 蛋白家族及作用

JAM-A 的结构和功能:属于免疫球蛋白超家族中的糖蛋白,其结构主要包括2个细胞外免疫球蛋白样的结构域^[38]。ZO-1等紧密连接支架蛋白可与JAM-A的C-尾端的PDZ结合基序相互作用,形成一个大的蛋白质复合物^[39-41],参与到紧密连接的分子组成中,调节小溶质物质的进出^[37,42]。有研究提出,在慢性炎症过程中,促炎性细胞因子(如IFN- γ 和TNF- α)的释放会导致JAM-A的表达降低,JAM-A依赖性信号传导途径遭到破坏可能是疾病恶化的重要原因^[37,42-43]。JAM-A还参与了调节上皮细胞和内皮细胞的旁细胞通透性、细胞的增殖和迁移等重要环节^[44]。

呼吸系统疾病中JAM-A的变化:JAM-A通常出现在紧密连接建立的早期,通过在上皮细胞紧密连接连接处聚集Occludin等蛋白而构成细胞机械屏障^[23]。在RSV传染的HNECs中,蛋白质和mRNA的表达水平证实了Claudin-4和Occludin的蛋白表达和mRNA的表达上调导致紧密连接屏障功能的增强,而Claudin-1的减少是在RSV感染72h后。在RSV感染24h后的免疫细胞组化中,与对照组相比,ZO-1,JAM-A和E-钙黏蛋白增加。这些都表明,紧密连接蛋白在维持上皮细胞或内皮细胞屏障性能的完整性中发挥着至关重要的作用^[25]。

3 展望

作为与外界接触的第一道屏障,上呼吸道肩负了防止病原体入侵的重要责任,而紧密连接蛋白作为上皮细胞及内皮细胞机械屏障的重要构成部分,阻止溶质和水等大分子物质自由通过上皮细胞或内皮细胞之间的细胞间隙,在保持细胞内环境的稳态中发挥着关键作用。相邻细胞的紧密连接跨膜蛋白(Occludin等)经由细胞外环互相联合,构成“成对”的结构,封锁细胞间隙;ZO等则作为骨架连接跨膜蛋白和细胞骨架蛋白形成紧密连接,紧密连接蛋白的结构是否完整直接决定了上皮细胞屏障功能的完整性。紧密连接受到破坏,上皮细胞和内皮细胞通透性增加,可能是上呼吸道感染发生和发展的原因。受凉、气候突变、淋雨、过度疲劳等外界因素都会加快本来已经存在于上呼吸道或从外界入侵上呼吸道的病毒或细菌的繁殖速度,造成患者全身或上呼吸道局部防御功能降低,进而诱发上呼吸道感染^[45]。上述因素是否可导致紧密连接的破坏,尚缺乏强有力的证据支持。维持上呼吸道紧密连接的完整性,对于防治上呼吸道感染具有重要意义。但目前对紧密连接蛋白的研究大部分都集中于下呼吸道肺泡上皮细胞,对紧密连接蛋白在上呼吸道黏膜免疫中的作用机制尚不明确,值得进一步系统地深入研究。

参考文献:

[1] 杨贞文,王永剑,黄穗霞,等. 广东地区急性上呼吸道感染并

发病毒性心肌炎现状及易患影响因素[J]. 广东医学,2016,37(14):2173-2176.

[2] 丁鸿飞. 健脾理肺方联合常规疗法治疗急性上呼吸道感染并发支气管哮喘所致胃肠功能障碍患儿临床研究[J]. 新中医,2018,50(6):145-148.

[3] 王彬,赵丽煊. 裸花紫珠片佐治小儿上呼吸道感染并发急性中耳炎疗效观察[J]. 吉林医学,2013,34(16):3167-3168.

[4] 李立,廖星,赵静,等. 中国小儿急性上呼吸道感染相关临床指南的解读[J]. 中国中药杂志,2017,42(8):1510-1513.

[5] THOMAS RJ. Particle size and pathogenicity in the respiratory tract[J]. Virulence,2013,4(8):847-858.

[6] ZUERCHER AW,CEBRA JJ. Structural and functional differences between putative mucosal inductive sites of the rat[J]. European Journal of Immunology,2002,32(11):3191-3196.

[7] 丛馨,张艳,俞光岩,等. 上皮细胞间紧密连接功能的研究进展[J]. 生理学报,2016,68(4):492-504.

[8] GONZÁLEZ-MARISCAL L, DOMÍNGUEZ-CALDERÓN A, RAYA-SANDINO A, et al. Tight junctions and the regulation of gene expression[J]. Seminars in Cell and Developmental Biology, 2014(36):213-223.

[9] GARRIDO-URBANI S, BRADFIELD PF, IMHOF BA. Tight junction dynamics: the role of junctional adhesion molecules (JAMs)[J]. Cell and Tissue Research,2014,355(3):701-715.

[10] TSUKITA S, FURUSE M, ITOH M. Multifunctional strands in tight junctions[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2001,2(4):285-293.

[11] LIJEK RS, WEISER JN. Co-infection subverts mucosal immunity in the upper respiratory tract[J]. Current Opinion in Immunology,2012,24(4):417-423.

[12] TSUTSUMI H, KOJIMA T, HIRAKAWA S, et al. Respiratory syncytial virus infection and the tight junctions of nasal epithelial cells[J]. Adv Otorhinolaryngol,2011(72):153-156.

[13] STEVENSON BR, SILICIANO JD, MOOSEKER MS, et al. Identification of ZO-1: a high molecular weight polypeptide associated with the tight junction (zonula occludens) in a variety of epithelia[J]. Journal of Cell Biology,1986,103(3):755-766.

[14] GUMBINER B, LOWENKOPF T, APATIRA D. Identification of a 160-kDa polypeptide that binds to the tight junction protein ZO-1[J]. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America,1991,88(8):3460-3464.

[15] BALDA MS, GONZALEZ-MARISCAL L, MATTER K, et al. Assembly of the tight junction: The role of diacylglycerol[J]. Journal of Cell Biology,1993,123(2):293.

[16] ADACHI M, INOKO A, HATA M, et al. Normal Establishment of Epithelial Tight Junctions in Mice and Cultured Cells Lacking Expression of ZO-3, a Tight-Junction MAGUK Protein[J]. Molecular and Cellular Biology,2006,26(23):9003-9015.

[17] 李秋霞,罗茂林,李茹柳,等. 紧密连接蛋白ZO-1研究概述[J]. 广州中医药大学学报,2007,24(6):523-526.

[18] GONZÁLEZ-MARISCAL L, BETANZOS A, NAVA P, et al. Tight junction proteins[J]. Progress in Biophysics and Molecular

- Biology, 2003, 81(1): 1 – 44.
- [19] 许 许, 许燕萍, 黄庆华. 细菌感染对大鼠呼吸道上皮细胞紧密连接蛋白的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(5): 53 – 54.
- [20] SAJJAN U, WANG Q, ZHAO Y, et al. Rhinovirus disrupts the barrier function of polarized airway epithelial cells[J]. American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine, 2008, 178(12): 1271 – 1281.
- [21] LUO X, GUO L, ZHANG J, et al. Tight junction protein occludin is a porcine epidemic diarrhea virus entry factor[J]. J Virol, 2017, 91(10): 1 – 14.
- [22] SMEDLEY JG, UZAL FA, MCCLANE BA. Identification of a prepore large – complex stage in the mechanism of action of Clostridium perfringens enterotoxin[J]. Infection and Immunity, 2007, 75(5): 2381 – 2390.
- [23] 周 童, 件敏娟. 连接黏附分子 A 的研究进展[J]. 生命科学, 2013, 25(9): 865 – 870.
- [24] 邢晓辉, 李力仙, 郭天林, 等. Occludin 蛋白与细胞间紧密连接关系及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(8): 1553 – 1555.
- [25] MASAKI T, KOJIMA T, OKABAYASHI T, et al. nuclear factor – kappa B signaling pathway via protein kinase C delta regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells[J]. Molecular Biology of the Cell, 2011, 22(13): 2144 – 2156.
- [26] CHE J, YUE D, ZHANG B, et al. Claudin – 3 Inhibits Lung Squamous Cell Carcinoma Cell Epithelial – mesenchymal Transition and Invasion via Suppression of the Wnt/ β – catenin Signaling Pathway[J]. International Journal of Medical Sciences, 2018, 15(4): 339 – 351.
- [27] KAKUTANI H, KONDOH M, FUKASAKA M, et al. Mucosal vaccination using claudin – 4 – targeting[J]. Biomaterials, 2010, 31(20): 5463 – 5471.
- [28] SUZUKI H, KAKUTANI H, KONDOH M, et al. The safety of a mucosal vaccine using the C – terminal fragment of Clostridium perfringens enterotoxin[J]. Die Pharmazie, 2010, 65(10): 766 – 769.
- [29] RAJAPAKSA TE, STOVER – HAMER M, FERNANDEZ X, et al. Claudin 4 – targeted protein incorporated into PLGA nanoparticles can mediate M cell targeted delivery[J]. Journal of Controlled Release, 2010, 142(2): 196 – 205.
- [30] SUZUKI H, WATARI A, HASHIMOTO E, et al. C – Terminal Clostridium perfringens Enterotoxin – Mediated Antigen Delivery for Nasal Pneumococcal Vaccine[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126352.
- [31] KORNECKI E, WALKOWIAK B, NAIK UP, et al. Activation of human platelets by a stimulatory monoclonal antibody[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1990, 265(17): 10042 – 10048.
- [32] BRADFIELD PAUL, NOURSHARGH S, AURRAND – LIONS M, et al. JAM Family and Related Proteins in Leukocyte Migration (Vestweber Series)[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(10): 2104 – 2112.
- [33] EBNET K, AURRAND – LIONS M, KUHN A, et al. The junctional adhesion molecule(JAM) family members JAM – 2 and JAM – 3 associate with the cell polarity protein PAR – 3: a possible role for JAMs in endothelial cell polarity[J]. Journal of Cell Science, 2003, 116(Part 19): 3879 – 3891.
- [34] MANDELL KJ, HOLLEY GP, PARKOS CA, et al. Antibody blockade of junctional adhesion molecule – A in rabbit corneal endothelial tight junctions produces corneal swelling[J]. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2006, 47(6): 2408 – 2416.
- [35] WEBER C, FRAEMOHS L, DEJANA E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation[J]. Nature Reviews Immunology, 2007, 7(6): 467 – 477.
- [36] REGLEROREAL N, COLOM B, BODKIN JV, et al. Endothelial Cell Junctional Adhesion Molecules: Role and Regulation of Expression in Inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(10): 2048 – 2057.
- [37] EBNET K, KUMMER D, STEINBACHER T, et al. Regulation of cell polarity by cell adhesion receptors[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2018(B1): 2 – 12.
- [38] WILLIAMS AF, BARCLAY AN. The Immunoglobulin Superfamily – Domains for Cell Surface Recognition[J]. Annual Review of Immunology, 1988(6): 381 – 405.
- [39] BAZZONI G, MARTINEZ ESTRADA OM, ORSENIGO F, et al. Interaction of junctional adhesion molecule with the tight junction components ZO – 1, cingulin, and occludin[J]. Journal of Biological Chemistry, 2000, 275(27): 20520 – 20526.
- [40] MONTEIRO AC, SUMAGIN R, RANKIN CR, et al. JAM – A associates with ZO – 2, afadin, and PDZ – GEF1 to activate Rap2c and regulate epithelial barrier function[J]. Molecular Biology of the Cell, 2013, 24(18): 2849 – 2860.
- [41] NOMME J, FANNING AS, CAFFREY M, et al. The Src Homology 3 Domain Is Required for Junctional Adhesion Molecule Binding to the Third PDZ Domain of the Scaffolding Protein ZO – 1[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(50): 43352 – 43360.
- [42] LAUKOETTER MG, NAVA P, LEE WY, SEVERSON EA, et al. JAM – A regulates permeability and inflammation in the intestine in vivo[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2007, 204(13): 3067 – 3076.
- [43] VETRANO S, RESCIGNO M, CERA MR, et al. Unique Role of Junctional Adhesion Molecule – A in Maintaining Mucosal Homeostasis in Inflammatory Bowel Disease[J]. Gastroenterology, 2008, 135(1): 173 – 184.
- [44] GARRIDO – URBANI S, BRADFIELD PF, IMHOF BA. Tight junction dynamics: the role of junctional adhesion molecules (JAMs)[J]. Cell and Tissue Research, 2014, 355(3): 701 – 715.
- [45] 周国强, 李 哲, 叶柱均, 等. 急诊治疗上呼吸道感染的用药分析[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(5): 118 – 119.

(收稿日期: 2018 – 08 – 16)