

- cluster proliferation and differentiation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(5-6):961-972.
- [40] FENG Z C, RIOPEL M, POPELL A, et al. A survival Kit for pancreatic beta-cells: stem cell factor and c-Kit receptor tyrosine kinase[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(4):654-665.
- [41] SMID J K, FAULKES S, RUDNICKI M A. Periostin induces pancreatic regeneration[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(3):824-836.
- [42] GONG J, ZHANG G, TIAN F, et al. Islet-derived stem cells from adult rats participate in the repair of islet damage[J]. *J Mol Histol*, 2012, 43(6):745-750.
- [43] HUANG T, FU J, ZHANG Z, et al. Pancreatic islet regeneration through PDX-1/Notch-1/Ngn3 signaling after gastric bypass surgery in db/db mice[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4):2831-2838.
- [44] DADHEECH N, SRIVASTAVA A, PARANJAP N, et al. Swertisin an anti-diabetic compound facilitate islet neogenesis from pancreatic stem/progenitor cells via p-38 map kinase-smad pathway: An in-vitro and in-vivo study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0128244.
- [45] SANDIKCI M, KARAGENC L, YILDIZ M. Changes on the pancreas in experimental diabetes and the effect of lycopene on these changes: PDX-1, Ngn-3, and nestin expressions[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2017, 300(12):2200-2207.
- [46] DAS K K, HEEG S, PITARRESI J R, et al. ETV5 regulates ductal morphogenesis with SOX-9 and is critical for regeneration from pancreatitis[J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(6):854-866.
- [47] DOMINGUEZ-BENDALA J, QADIR M M F, PASTORI R L. Pancreatic progenitors: There and back again[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(1):4-11.
- (收稿日期:2019-04-23 修回日期:2019-10-14)
(责任编辑:章敏)

N-羟乙酰神经氨酸研究进展

蔡欣荣, 向阳

[摘要] 唾液酸是一类在细胞表面广泛存在的 9 碳骨架的酸性糖类, N-羟乙酰神经氨酸(N-Glycolylneuraminic acid, Neu5Gc)是唾液酸中的一种, 人体自身不能合成, 主要来源于饮食, 以红肉中牛肉含量最高。非分型流感嗜血杆菌(NTHi)是人体中的常见定植菌, NTHi 能够摄取食物源性的 Neu5Gc 用以修饰自身表面的脂寡糖(lipooligosaccharides, LOS), 并将 Neu5Gc 表达为具有免疫原性的表位抗原, 从而诱发体内抗 Neu5Gc 抗体的产生。本文就 Neu5Gc 的合成及来源、抗 Neu5Gc 抗体的产生、以及 Neu5Gc 与肿瘤、不孕不育、器官移植之间的关系进行论述。

[关键词] Neu5Gc; 抗 Neu5Gc 抗体; 肿瘤

[中图分类号] R730.231

[文章编号] 1672-7193(2020)02-0138-04

[文献标识码] B

Doi:10.3969/j.issn.1672-7193.2020.02.010

唾液酸(Salic acids)是一类具有 9 碳骨架的酸性糖类, 位于糖蛋白和糖脂的糖基化非还原末端, 在细胞间信号传导中起关键作用^[1]。已知的唾液酸有 50 余种, 其中最常见的是 N-乙酰神经氨酸(N-acetylneuraminic acid, Neu5Ac)、N-羟乙酰神经氨酸(N-Glycolylneuraminic acid, Neu5Gc)、脱氨神经氨酸(2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nononic acid, KDN)三种结构。Neu5Ac 多见于哺乳动物, 是人体中分布最广、最具有代表性的唾液酸, 而 Neu5Gc 多见于后口动物^[2]。

1 Neu5Gc 的合成及来源

Neu5Ac 与 Neu5Gc 结构相似, 区别在于 Neu5Gc

多了一个氧原子, Neu5Ac-CMP 在 CMP-Neu5Ac 羟化酶(CMAH)作用下能够羟化合成 Neu5Gc。Neu5Gc 不能由人体自身合成, 但在黑猩猩体内高度表达。Hayakawa 等^[3]比较黑猩猩与人类 CMAH 基因核苷酸序列, 发现人类 CMAH 基因缺失了 92bp 的片段, 原有 AluSq 序列被 sahAluY(羟化酶 AluY)序列所替代, CMAH 突变基因不能翻译出有活性的酶^[4]。大约在 2.1-2.2 万年以前就已经开始出现这种突变^[5]。尽管存在这种不可逆的突变, Tangvoranuntakul 等^[6]通过纯化的抗鸡-Neu5Gc IgY 检测到肿瘤(如乳腺癌), 胎儿的上皮细胞及胎盘的內皮细胞中 Neu5Gc 的存在。

作者单位: 445000 湖北恩施, 湖北民族大学临床医学院(蔡欣荣、向阳); 445000 湖北恩施, 风湿性疾病发生与干预湖北省重点实验室(蔡欣荣、向阳)

通信作者: 向阳, 电子信箱: xiangy@126.com

随后 Hedlund M 等^[7]对 Neu5Gc 缺陷型小鼠 (Cmah^{-/-} mice) 研究发现, Neu5Gc 合成没有其他的替代途径, 人体内的 Neu5Gc 可能来源于饮食。Samraj 等^[8]运用高液相质谱仪分析各种食物中 Neu5Gc 的含量, 发现 Neu5Gc 在大多数红肉 (如羊肉、猪肉、牛肉) 中广泛存在, 以牛肉中的 Neu5Gc 含量最高, 鸡肉、鱼肉中不含有 Neu5Gc。同时发现食物中大多数 Neu5Gc 与糖蛋白相结合, 小部分为游离的 Neu5Gc, 而且烹饪过程不会破坏 Neu5Gc - 糖蛋白的这种结构。

Kalyan Banda 等^[9]对 Neu5Gc 缺陷型小鼠分别喂养游离的 Neu5Gc (单糖)、Neu5Gc - 糖蛋白 (猪颌下黏蛋白), 研究发现游离的 Neu5Gc 很快被吸收至循环血中, 1 - 2 小时达高峰, 然后迅速被肾脏清除, 由尿液排出; Neu5Gc - 糖蛋白被吸收至血中后, 小鼠体内的 Neu5Gc 在数小时内保持稳定的水平, 然后与周围组织中的糖蛋白、糖脂结合。这都说明食物中的 Neu5Gc 能够被吸收代谢结合。食物中的 Neu5Gc - 糖蛋白通过胞饮作用进入溶酶体, 在溶酶体中释放出游离的 Neu5Gc, 转运溶酶体将 Neu5Gc 转运到细胞质并活化成 Neu5Gc - CMP, 最终进入高尔基体, 在唾液酸转移酶的作用下与新合成的糖复合物结合^[6]。

2 抗 Neu5Gc 抗体的产生

Neu5Gc 是一种独特的抗原, 可以通过多种方式修饰人类细胞表面。因其与 Neu5Ac 结构相似, 它被细胞的生化机制认定为“自我”, 被免疫系统识别成“异己”, 因此, Neu5Gc 被称为“异种自身抗原”, 抗 Neu5Gc 抗体又被称为“异种自身抗体”^[7]。

抗 Neu5Gc 抗体多为 IgA、IgM、IgG 型, 以 IgG 型最常见, 多为 IgG₃ 亚型^[10]。Taylor 等^[11]研究婴儿的血清发现, 刚出生时婴儿体内存在抗 Neu5Gc IgG 抗体, 这是因为 IgG 能够通过胎盘, 3 月龄时消失, 这与母亲体内 IgG 的半衰期相一致; 随着含有 Neu5Gc 的食物喂养, 体内的抗 Neu5Gc IgM、IgG 抗体逐渐升高, 12 月龄时达到成人水平。这说明人体内抗 Neu5Gc 抗体的生成需要外源性 Neu5Gc 的刺激。同时 Taylor 等^[11]发现, 抗 Neu5Gc 抗体的生成还需要 NTHi 的参与, NTHi 主要在鼻咽部以及上呼吸道内定植, 鼻咽部的 NTHi 通过特定的唾液酸合成酶、唾液酸转移酶摄取食物源性的 Neu5Gc, 用以修饰自身表面的脂寡糖 (lipooligosaccharides, LOS), 并将 Neu5Gc 表达为具有免疫原性的表位抗原, 从而诱发体内抗 Neu5Gc 抗体的产生。

国外研究发现^[12], 抗 Neu5Gc 抗体能够针对一系列糖基抗原, 反应最突出的是针对 Neu5Gcα2 - 6Lac、Neu5Gcα2 - 6GalNAc 抗原表位。其中, 抗 Neu5Gcα2 - 6Lac 抗体在正常人血清中浓度最高, 与抗半乳糖抗体 (抗 Gal 抗体) 水平大致相当, 而高于抗 B 型血抗

体水平^[13]。抗 Gal 抗体是人体内最丰富的抗体, 由 B 淋巴细胞产生, 约占血液中循环抗体的 1%^[14]。

3 Neu5Gc 与肿瘤

在乳腺癌、黑色素瘤以及恶性消化道上皮肿瘤 (包括食管癌、胃癌、胰腺癌、肝细胞癌) 中均能检测到 Neu5Gc^[15-18]。随着肿瘤的不断扩增, 宿主血管无法提供肿瘤生长所需的营养, 肿瘤内部形成低氧的恶性环境^[19-21], 肿瘤低氧微环境下唾液酸转运蛋白表达增加, 进一步促进体内 Neu5Gc 与肿瘤细胞的结合^[22]。

对 Cmah^{-/-} 小鼠喂含有 Neu5Gc - 糖蛋白的食物 (猪颌下黏蛋白, PSM), 对照组喂不含有 Neu5Gc 的食物, 喂养 12 周后实验组及对照组均注射抗 Neu5Gc 抗体免疫血清, 研究发现喂食 PSM 的 Cmah^{-/-} 小鼠体内的炎症指标 (IL - 6、SAA、急性时相反应物) 明显升高, 其升高程度与注射的抗 Neu5Gc 抗体免疫血清的浓度明显相关, 小鼠体内肝细胞癌的发展较对照组更为迅速^[8, 23], 这说明抗 Neu5Gc 抗体与 Neu5Gc 结合产生炎症反应 (xenosialitis), 炎症细胞及炎症因子 (如 IL - 6、SAA、血管内皮因子) 生成增多, 从而促进肿瘤的发生、进展。范杏丹等^[24]研究发现, 在一定范围内, 人体摄入含有 Neu5Gc 的红肉越多, 体内抗 Neu5Gc 抗体水平就越高, IL - 6、CRP 水平也会随之升高, 进一步诱发体内的慢性炎症。慢性炎症在肿瘤发生和发展中的作用已被广泛研究^[25], 长期处于炎症状态会促进肿瘤的发生^[26]。IL - 6 通过 JAK/STAT、ERK1/2、MAPK 等途径促进肿瘤细胞的增殖, 诱导抗凋亡途径, 逃脱免疫监视, 促进肿瘤的生长^[2, 27, 28]。血管内皮因子能够促使新的血管生成, 提供肿瘤组织扩增所需的营养, 促进肿瘤的发展。

STn (Neu5Acα2 - 6GalNAcα1 - O - Ser/Thr) 是肿瘤相关标志物, 在结肠癌、卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌等恶性肿瘤中含量丰富并具有特异性。饮食来源的 Neu5Gc 能够替代 STn 末端的 Neu5Ac, 形成新的异种自身抗原 GcSTn (Neu5Gcα2 - 6GalNAcα1 - O - Ser/Thr), 产生相应的抗 GcSTn 抗体, 作为一种新的肿瘤标志物用于 Neu5Gc 肿瘤的早期检测^[29]。

4 Neu5Gc 与不孕不育

Ma, Fang 等^[30]研究发现, 在 Cmah^{-/-} 小鼠模型中, 抗 Neu5Gc 抗体可以作为一种抗精子抗体 (ASA) 影响精子的受精能力, 表现在补体受体 3 (C3R, CD11b) 与 Fc 受体 (FcγI/II/III, CD16/32/64) 激活中性粒细胞、巨噬细胞, 加剧对精子的吞噬; 也可以影响精子的活力、染色质的结构、获能的能力等。同时, 游离的 Neu5Gc 能够整合到子宫内膜腺上皮, 与精子中的抗 Neu5Gc 抗体结合发生抗原抗体反应, 影响子宫内膜的分泌及蜕膜, 从而影响受精卵的着床。不孕不育至今仍然是困扰我们的一大难题, 饮食来源的

Neu5Gc 与抗 Neu5Gc 抗体之间的免疫反应为我们治疗不孕不育提供了新的思路。

5 Neu5Gc 与移植

α -Gal 外源性抗原是引起移植后超急性排斥反应的主要抗原,含有 Neu5Gc 的移植物与体内的抗 Neu5Gc 抗体结合也可以引起移植排斥反应^[28],减少移植物中的 α -Gal、Neu5Gc 抗原可以降低其免疫原性,提高移植的成功率。

6 结论

在人类的进化过程中,CMAH 基因的突变使人体自身不能合成 Neu5Gc,红肉中的 Neu5Gc 作为外源性唾液酸,与人体内的抗 Neu5Gc 抗体结合发生炎症反应,诱导炎症因子的生成,促进肿瘤的发生发展。减少含 Neu5Gc 的红肉的摄入,对抗体内的炎症反应,抑制炎症细胞及炎症因子的生成能够在一定程度上降低肿瘤的发病率^[7, 29]。

Padler - Karavani 等^[29]从静脉免疫球蛋白 (IVIG)中亲和纯化得到抗 Neu5Gc 抗体,对 Cmah^{-/-}小鼠注射 MC38 细胞,并将抗 Neu5Gc 抗体腹腔注射至小鼠体内,发现低水平的抗 Neu5Gc 抗体(1 μ g/g)能够促进 Cmah^{-/-}小鼠体内 MC38 肿瘤的增长,高水平的抗 Neu5Gc 抗体(25 μ g/g)能够抑制肿瘤的增长^[31]。抗 Neu5Gc 抗体是一把双刃剑,一定水平的抗 Neu5Gc 抗体能够抑制肿瘤的生长,然而抗 Neu5Gc 抗体是否可以成为新的癌症免疫疗法还需要进一步的研究。同时抗 Neu5Gc 抗体在不孕不育、移植排斥反应中的作用机制还需要更深层次的探讨。抗 Neu5Gc 抗体是否也参与到自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、克罗恩病等)的发病过程中,也需要进一步的研究。

【参考文献】

- [1] MAHAJAN VS, PILLAI S. Sialic acids and autoimmune disease [J]. Immunological Reviews, 2016, 269 (1): 145 - 161.
- [2] OLIVER M T PEARCE, LÄUBLI H. Sialic acids in cancer biology and immunity [J]. Glycobiology, 2016, 26 (2): 111 - 128.
- [3] HAYAKAWA T, SATTA Y, GAGNEUX P, et al. Alu - mediated inactivation of the human CMP - N - acetylneuraminic acid hydroxylase gene [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98(20): 11399 - 11404.
- [4] CHOU H - H, TAKEMATSU H, DIAZ S, et al. A Mutation in Human CMP - Sialic Acid Hydroxylase Occurred after the Homo - Pan Divergence [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998, 95(20): 11751 - 11756.
- [5] CHOU HH, HAYAKAWA T, DIAZ S, et al. Inactivation of CMP - N - acetylneuraminic acid hydroxylase occurred prior to brain expansion during human evolution [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(18): 11736 - 11741.
- [6] TANGVORANUNTAKUL P, GAGNEUX P, DIAZ S, et al. Human uptake and incorporation of an immunogenic nonhuman dietary sialic acid [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003, 100(21): 12045 - 12050.
- [7] HEDLUND M, PADLER - KARAVANI V, VARKI NM, et al. Evidence for a human - specific mechanism for diet and antibody - mediated inflammation in carcinoma progression [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(48): 18936 - 18941.
- [8] SAMRAJ AN, PEARCE OM, CRITTENDEN AN, et al. A red meat - derived glycan promotes inflammation and cancer progression [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(2): 542 - 547.
- [9] BANDA K, GREGG CJ, CHOW R, et al. Metabolism of vertebrate amino sugars with N - glycolyl groups: mechanisms underlying gastrointestinal incorporation of the non - human sialic acid xeno - autoantigen N - glycolylneuraminic acid [J]. J Biol Chem, 2012, 287 (34): 28852 - 28864.
- [10] LEVIATAN BEN - ARYE S, SCHNEIDER C, H. Y. Differential Recognition of Diet - Derived Neu5Gc - Neoantigens on Glycan Microarrays by Carbohydrate - Specific Pooled Human IgG and IgA Antibodies [J]. Bioconjugate Chemistry, 2019, 30(5): 1565 - 1574.
- [11] TAYLOR RE, GREGG CJ, PADLER - KARAVANI V, et al. Novel mechanism for the generation of human xeno - autoantibodies against the nonhuman sialic acid N - glycolylneuraminic acid [J]. J Exp Med, 2010, 207 (8): 1637 - 1646.
- [12] PADLER - KARAVANI V, YU H, CAO H, et al. Diversity in specificity, abundance, and composition of anti - Neu5Gc antibodies in normal humans: potential implications for disease [J]. Glycobiology, 2008, 18 (10): 818 - 830.
- [13] YU L - G, SAMRAJ AN, BERTRAND KA, et al. Polyclonal human antibodies against glycans bearing red meat - derived non - human sialic acid N - glycolylneuraminic acid are stable, reproducible, complex and vary between individuals; Total antibody levels are associated with colorectal cancer risk [J]. Plos One, 2018, 13(6): 207 - 219.
- [14] GAO B, LONG C, LEE W, et al. Anti - Neu5Gc and anti - non - Neu5Gc antibodies in healthy humans [J]. Plos One, 2017, 12(7): e0180768.
- [15] OLIVA JP, VALDÉS Z, CASACÓ A, et al. Clinical evidences of GM3 (NeuGc) ganglioside expression in human breast cancer using the 14F7 monoclonal antibody labelled with 99m Tc [J]. Breast Cancer Research & Treatment, 2006, 96(2): 115 - 121.
- [16] LABRADA M, DORVIGNIT D, HEVIA G, et al. GM3 (Neu5Gc) ganglioside: an evolution fixed neoantigen for cancer immunotherapy [J]. Semin Oncol, 2018, 45 (1

- 2); 41-51.
- [17] BLANCO R, RENGIFO E, CEDEÑO M, et al. Immunoreactivity of the 14F7 Mab Raised against N - Glycolyl GM3 Ganglioside in Epithelial Malignant Tumors from Digestive System[J]. *Isrn Gastroenterology*, 2015, 2011: 645641.
- [18] ZHONG Y, WU Y, LI C, et al. N - Glycolyl GM3 ganglioside immunoexpression in oral mucosal melanomas of Chinese[J]. *Oral Diseases*, 2012, 18(8): 741-747.
- [19] VAUPEL, PETER. The Role of Hypoxia - Induced Factors in Tumor Progression[J]. *The oncologist*, 2004, 9(5): 10-17.
- [20] 李鑫, 王凯宇, 姜洋. 低氧诱导因子在肿瘤中的表达[J]. *生物化工*. 2018, 4(5): 127-133,143.
- [21] SAMRAJ AN, LAUBLI H, VARKI N, et al. Involvement of a non - human sialic Acid in human cancer[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 33.
- [22] YIN J, HASHIMOTO A, IZAWA M, et al. Hypoxic culture induces expression of sialin, a sialic acid transporter, and cancer - associated gangliosides containing non - human sialic acid on human cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(6): 2937-2945.
- [23] ALISSON - SILVA F, KAWANISHI K, VARKI A. Human risk of diseases associated with red meat intake: Analysis of current theories and proposed role for metabolic incorporation of a non - human sialic acid[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2016, 51: 16-30.
- [24] 范杏丹. 红肉、膳食 Neu5Gc 摄入与机体 anti - Neu5Gc 抗体关系研究[D]. 2015.
- [25] TING - TING T, COUSSENS LM. Humoral immunity, inflammation and cancer[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2007, 19(2): 209-216.
- [26] COUSSENS LM, LAURENCE, ZITVOGEL, A KAROLINA, PALUCKA. Neutralizing tumor - promoting chronic inflammation: a magic bullet? [J]. *Science*, 2013, 339(6117): 286-291.
- [27] 李萍, 刘馨. 癌相关性炎症因子 IL - 6 在肿瘤微环境中的作用研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(19): 3174-3177.
- [28] PAUL A, PADLER - KARAVANI V. Evolution of sialic acids: Implications in xenotransplant biology [J]. 2018, 25(6): e12424.
- [29] PADLER - KARAVANI V, HURTADO - ZIOLA N, PU M, et al. Human Xeno - Autoantibodies against a Non - Human Sialic Acid Serve as Novel Serum Biomarkers and Immunotherapeutics in Cancer [J]. *Cancer Research*, 2011, 71(9): 3352-3363.
- [30] MA F, DENG L, SECREST P, et al. A Mouse Model for Dietary Xenosialitis: ANTIBODIES TO XENOGLYCAN CAN REDUCE FERTILITY[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(35): 18222-18231.
- [31] OKERBLUM J, VARKI A. Biochemical, Cellular, Physiological, and Pathological Consequences of Human Loss of N - Glycolylneuraminic Acid [J]. *ChemBioChem*, 2017, 18(13): 1155-1171.

(收稿日期:2019-06-21 修回日期:2019-09-23)
(责任编辑:章敏)

治疗牙本质敏感的研究进展

王鹏义, 宋丽萍, 吴春锋, 任青杰

[摘要] 牙本质敏感症是口腔科常见病之一,是指牙齿遭受外界物理刺激和化学刺激时出现的一种特殊的“软”疼痛症状,它并非是一种孤立的疾病,而是与多种牙体疾病有关联。近年来,用于治疗牙齿敏感的药物和方法不断更新,临床效果也有不同程度改善。该文介绍了不同脱敏剂和激光的抗敏原理及疗效,为临床工作提供参考。

[关键词] 牙本质敏感;脱敏剂;激光

[中图分类号] R738.6

[文章编号] 1672-7193(2020)02-0141-04

[文献标识码] A

Doi:10.3969/j.issn.1672-7193.2020.02.011

牙本质敏感症(Dentin Hypersensitivity)是口腔科常见病之一,它并非是一种孤立的疾病,而是与多种牙体疾病有关联^[1,2]。多见于牙齿咬合面严重磨耗,牙周炎导致的牙龈退缩致使牙颈部暴露及横刷牙导致的楔状缺损等,发病率超过30%^[3],发病高峰年龄为40岁。

牙本质敏感的发病机制至今仍不清楚,大部分学

者支持流体动力学说^[4]。该学说认为牙本质小管开放程度越高,通过牙本质小管内的液体流量越多牙本质越敏感。也有部分学者认为,外界机械或化学刺激作用于牙本质细胞时,会使存在于牙本质小管内的神经末梢释放一种神经递质的物质,神经递质把外界的刺激信号送达至牙髓内的神经末梢^[5]。针对牙本质敏感有很多物理化学方法应用于临床,现就牙本质敏

作者单位:137001 吉林 白城市,解放军第32183医院口腔科(王鹏义、宋丽萍、吴春锋、任青杰)