

慢性胰腺炎干细胞治疗研究进展

周显祝¹ 邹文斌^{1,2} 王越³ 李兆申^{1,2} 廖专^{1,2}

¹海军军医大学附属长海医院消化内科,上海 200433;²上海市胰腺病研究所,上海 200433;³海军军医大学基础医学院组织胚胎学教研室,上海 200433

通信作者:廖专,Email: zhuanleo@126.com

【提要】 慢性胰腺炎(CP)一种进行性慢性炎症疾病,其病理特征为胰腺腺泡萎缩、破坏和间质纤维化,临床上缺乏有效治疗手段。干细胞治疗是目前医学研究的热点方向之一,具有促进病变损伤组织修复和功能性再生的能力,未来可能成为 CP 患者治疗的新方式。本文介绍了干细胞相关技术应用于 CP 治疗的基础研究现状和临床应用前景。

【关键词】 干细胞治疗; 慢性胰腺炎; 抗炎; 纤维化

基金项目:国家自然科学基金(81700565,81770636);上海市教委创新计划重大项目(2018)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.019

慢性胰腺炎(CP)是指由于各种原因引起的胰腺组织发生进行性炎症反应,反复或持续性的损伤胰腺腺泡和小管,导致胰腺内、外分泌功能不足。CP 的病因很复杂,与饮酒、吸烟、高脂血症、胰腺分裂和遗传因素等相关。CP 治疗主要是缓解症状,处理并发症,以及保护并改善胰腺功能。针对 CP 的不同治疗手段各有利弊,临床常用的治疗方式主要是药物治疗、内镜治疗以及外科手术。药物治疗方面缺少有效抗炎和抗纤维化的药物。内镜治疗主要针对胰管梗阻性患者有效。外科手术创伤大,术后恢复慢,并发症较多。因此采用更有效和微创的治疗方式从根源上修复胰腺细胞与组织损伤是 CP 治疗研究的发展趋势。干细胞治疗是目前医学研究的热点方向之一,具有促进病变损伤组织修复和功能性再生的能力,未来可能成为 CP 患者治疗的新方式。本文介绍干细胞治疗 CP 的基础研究现状和临床应用前景。

一、干细胞的种类与特点

干细胞是一类具有自我更新和多向分化增殖能力的原始细胞,能产生表型和基因型与自己完全相同的子细胞。既具有生理性的更新能力,又对损伤与疾病导致的反应有修复功能。干细胞可分为 3 类,包括:(1)全能干细胞,含胚胎干细胞、胚胎生殖嵴细胞、胚胎瘤细胞;(2)多能干细胞,目前研究较多的是骨髓来源的干细胞,它可以分化成肝细胞,也可能分化成为胰腺细胞;(3)定向干细胞,胰腺的定向干细胞包括胚胎胰腺干细胞、胰腺导管细胞、胰岛来源干细胞。根据干细胞的发育阶段还可分为胚胎干细胞和成体干细胞。胚胎干细胞有潜力由单个受精卵发育成为具有各种组织器官的完整个体,其分化和增殖构成动物发育的基础;成体干细胞的进一步分化则是成年动物体内组织和器官修复再生的基础。胰腺干细胞为成体干细胞,具有高度增殖及多向分化能力,具备分化成为胰腺内分泌细胞、腺泡细胞和导管细胞的潜能^[1]。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)于 1976 年首次从骨髓分离^[2],是一类具有多向分化潜能和高度自我更新能力的成体干细胞,可分化成多种细胞系,包括中胚层谱系,如软骨细胞、骨细胞和脂肪细胞,以及外胚层和内胚层细胞^[3]。MSCs 可以从骨髓、脂肪组织和脐带中分离出来,且容易在体外扩增。MSCs 有以下特点:(1)必须在标准培养条件下保持塑性贴壁;(2)表达 CD₁₀₅、CD₇₃ 和 CD₉₀,但不表达 CD₄₅、CD₃₄、CD₁₄、CD_{11b}、CD_{79a}、CD₁₉ 或 HLA-DR;(3)可以体外分化成成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞。2004 年 Le Blanc 等^[4]报道移植 MSCs 成功治疗移植抗宿主病患者,此后报道了多项 MSCs 临床试验。起初 MSCs 治疗侧重于其多向分化的能力,近期一些研究表明,大部分系统性输注的 MSCs 被困在肺内作为栓子^[5]。此外,在没有分化和移植到受伤组织的疾病模型中, MSCs 具有抑制炎症、凋亡和纤维化的作用^[6]。因此,目前临床相关研究的重点方向已经转向利用 MSCs 的旁分泌和调节功能(如抗炎作用)而非其直接分化替代组织细胞的能力。

二、干细胞治疗胰腺炎的研究现状

目前干细胞治疗主要用于胰腺炎动物模型,其治疗更常用于急性胰腺炎(AP)而非 CP。研究中最常用的 MSCs 类型是骨髓和脐带来源干细胞。鼠 MSCs 是最常用的治疗胰腺炎的干细胞,其次为人类 MSCs,极少数研究使用犬 MSCs。

关于干细胞治疗 CP 的研究^[7-9],目前尚没有在人体上进行。这些研究均将不同来源的干细胞通过静脉注射于 CP 模型鼠,并在一段时间后观察鼠胰腺情况。研究的主要差异是干细胞来源和注射剂量以及检测疗效的时间等方面^[7-8]。Sun 等^[9]对小鼠施用低剂量的脂肪来源的 MSCs (adipose-derived mesenchymal stem cells, ASCs)进行治疗。

三、干细胞治疗 CP 的作用与机制

目前研究均观察到干细胞治疗对实验动物的胰腺炎有

明显改善作用。发挥治疗作用的途径为两种:旁分泌途径和干细胞归巢及定向分化后的细胞替代途径。越来越多的研究表明旁分泌机制起主导作用,其分泌出特定细胞因子或抑制某些细胞因子的表达,从而发挥抗炎以及抗纤维化的作用^[10]。有研究表明,人MSCs输注可有效降低糖尿病小鼠的血糖水平,这种变化是通过增加小鼠中产生胰岛素的胰岛 β 细胞来介导的,表明高血糖的逆转是通过诱导内源性胰岛的再生而不是将注射的MSCs直接分化为产生胰岛素的细胞^[11]。旁分泌机制是目前更能被普遍认可的发挥治疗作用的方式,提示可将干细胞的分泌因子分离后直接输送给患者。另一种途径是干细胞归巢至受损胰腺后,分化为受损器官的细胞进行补充与修复。这种途径的可能原因是胰腺的生理更新和损伤修复主要依靠胰腺干细胞和骨髓来源的干细胞。但在正常生理情况下,胰腺干细胞的数量并不能满足胰腺损伤修复的需要,在胰腺损伤的自身修复过程中的作用相对较小。病理损伤时,自体骨髓MSCs可随血液循环到达损伤的胰腺,转化为胰腺干细胞,参与病理修复,从而恢复胰腺功能。从目前的结果来看,干细胞治疗胰腺炎主要有以下几方面效应。

1. 抗炎作用与旁分泌效应:炎症是CP病情进展的基础,目前的研究证明,ASCs能抑制乙醇和蛙皮素诱导炎症的作用。将腺泡细胞与干细胞共培养时,干细胞能显著抑制腺泡细胞和胰腺星状细胞TNF- α 、IL-6等炎症因子和纤连蛋白的表达。不仅如此,在ASCs条件培养基中培养腺泡细胞也能达到类似的效果。这种效应可能是通过干细胞的旁分泌效应所介导的,即干细胞分泌一些特殊递质到培养基中,递质作用于腺泡细胞,延缓甚至阻断其炎症因子的表达,从而达到抗炎的作用。

2. 延缓纤维化:胰腺纤维化的核心环节是激活态的胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)分泌大量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)。在正常胰腺中,PSCs呈圆形和静止状态,静息态PSCs仅产生少量ECM。而在胰腺损伤的早期阶段,静息态PSCs在氧化应激、乙醇等刺激下被激活,转化为肌成纤维样细胞,并分泌大量ECM。同时炎症细胞与血小板以及活化的PSCs自身也产生炎症递质,如单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、细胞间黏附分子-1、IL-8,这些炎症因子通过自分泌(作用于PSCs自身)与旁分泌作用(作用于炎症细胞及血小板)形成环路,引发正反馈,加速炎症的过程^[12]。

3. 抑制炎症因子的产生:MCP-1在单核细胞和淋巴细胞向炎症部位的趋化中起着核心作用^[13-14]。在多种纤维化疾病(包括特发性肺纤维化、系统性硬化症和CP)中均观察到MCP-1的过度表达^[15-17],因此MCP-1水平可能是胰腺纤维化和炎症的重要治疗靶点。有研究表明,干细胞条件培养基中培养的PSCs,其MCP-1和IL-8的表达水平显著下降^[7-8]。目前文献中普遍得出的结论是腺泡细胞和星状细胞在干细胞条件培养基中培养时,能减少乙醇及雨蛙素所诱导的炎症因子产生,一方面能抑制激活态PSCs的自分泌效应,一方面

也可以通过旁分泌抑制炎症细胞和血小板释放炎症递质,阻断正反馈进程,进而抑制胰腺纤维化。

4. 防止胰腺细胞死亡:最近Sun等^[9]探讨了干细胞静脉输注对CP模型小鼠胰腺细胞死亡的影响。通过特定的染色方法对凋亡细胞进行染色,发现在接受干细胞治疗的CP模型小鼠中染色的凋亡细胞显著减少,表明干细胞能保护胰腺细胞免受乙醇和蛙皮素所诱导的细胞死亡,即腺泡细胞受损减少,其释放的细胞因子也相应减少,进而减弱了PSCs细胞的活化,减缓了胰腺纤维化的进程。

5. 归巢:干细胞有自主趋化至机体受损部位的特性。较新的研究表明,干细胞治疗2周后,实验动物的胰腺中有干细胞荧光蛋白表达,而在肝脏或肺组织中无表达,表明干细胞经过静脉注射特异性地迁移到受损的胰腺处。Zhou等^[7]的研究证实了该现象,在实验的第14天和第28天从大鼠的胰腺组织中检测出了干细胞。由于胆管梗阻,肝功能受到一定程度的损害,因而在肝脏中也检测到干细胞,表明静脉输注的干细胞可以有效地到达受损组织的静脉内。有研究报道,输注干细胞的健康老鼠在第14天后于肺组织中鉴定出少量的干细胞,这是由于培养的MSCs直径大于了微毛细血管(20 μ m)的宽度,因此MSCs被阻塞在肺部毛细血管而无法通过^[18]。但Eggenhofer等^[19]研究发现不一样的现象,通过尾静脉对肝脏受损的小鼠注射绿色荧光蛋白标记的MSCs后24 h,肝脏和脾脏中均发现荧光,但未能从这些器官中分离出活体MSCs,表明活体MSCs静脉输注后不能通过肺的毛细血管床,因此作者认为先前在其他组织的一些研究检测到的可能是来自MSCs碎片或被吞噬的MSCs,而不是活体MSCs标记(例如放射性、荧光素标记)。该研究表明,如果MSCs需要递送到除肺以外的组织,则必须探讨其他使用途径,例如通过门静脉给药可将MSCs递送至肝脏,而动脉给药可将MSCs递送至特定器官。

6. 分化:当干细胞迁移到胰腺,通过干细胞绿色荧光蛋白与淀粉酶的共染色可以知道干细胞分化成了淀粉酶阳性的细胞,且表达了大量的腺泡细胞特异性产物^[9],说明体内归巢至受损胰腺的干细胞分化成了腺泡样细胞。同时体外细胞培养的研究提供了进一步的证据,即由腺泡细胞分泌的生长因子和信号分子可以导致干细胞向腺泡细胞方向分化。当与腺泡细胞共培养时,大鼠骨髓MSCs、人羊膜上皮细胞和人ASCs在体外已显示出分化为唾液腺腺泡细胞的能力^[20-21]。目前认为,细胞间接触和微环境释放营养因子(即旁分泌作用)似乎是驱动干细胞分化的原因。然而并非所有MSCs都具有相同的分化能力。据报道,在唾液腺模型中13%~18%的ASC分化为淀粉酶阳性细胞^[22-23]。目前需要确认是否只有其中一部分亚群的MSCs具有分化为特定细胞的潜力,或者目前分离出的ASCs是各种不同干细胞的混合,每个干细胞已经有自己特定的分化方向,需要在各自特定环境中被触发,例如这部分淀粉酶阳性分化潜能的细胞在唾液腺模型中被触发。

总之,目前研究表明,MSCs可分化为淀粉酶阳性细胞,

这种情况可以在细胞输注体内后发生,也可以在 ASCs 与腺泡细胞共培养或在腺泡细胞条件培养基中培养时(即体外)发生。

四、总结与展望

目前的研究已经从治疗效果角度阐明了干细胞能够发挥抗炎,抑制纤维化进展等作用,但缺少针对这些效应的具体机制的研究。此外,缺少关于干细胞输注后是否能缓解疼痛方面的研究。对于干细胞治疗 CP 的另一个思路是体外诱导其分化为内分泌或外分泌细胞后再植入体内。内分泌细胞植入的主要问题是数量问题,对于糖尿病患者,基于细胞疗法旨在替代胰腺产生胰岛素的细胞。目前该方法已接近临床上可行,但尚未达到取代外源胰岛素注射治疗糖尿病的程度。外分泌植入的问题是位置问题,必须实现移植的外分泌细胞产生的消化酶能通过导管递送至肠腔。此外,与胰腺内分泌细胞替代疗法不同,没有证据证明外分泌细胞替代疗法具有比目前的口服胰酶替代疗法更安全、更有潜力。总之,对以上问题的机制研究将可能有助于该领域的进一步发展及加速临床转化的进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Seaberg RM, Smukler SR, Kieffer TJ, et al. Pancreatic stellate cells: Molecular mechanism of pancreatic brosis [J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(9): 1115-1124.
- [2] Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs [J]. *Exp Hematol*, 1976, 4(5): 267-274.
- [3] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284 (5411): 143-147. DOI: 10. 1126/science. 284. 5411. 143.
- [4] Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells[J]. *Lancet*, 2004, 363 (9419): 1439-1441. DOI: 10. 1016/S0140-6736(04)16104-7.
- [5] Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution [J]. *Circulation*, 2003, 108(7): 863-868. DOI: 10. 1161/01. CIR. 0000084828. 50310. 6A.
- [6] Lee R, Pulin A, Seo M, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(1): 54-63.
- [7] Zhou C, Li M, Qin A, et al. Reduction of fibrosis in dibutyltin dichloride-induced chronic pancreatitis using rat umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly [J]. *Pancreas*, 2013, 42(8): 1291-1302.
- [8] Kawakubo K, Ohnishi S, Fujita H, et al. Effect of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell transplantation in rats with acute and chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2016, 45(5): 707-713. DOI: 10. 1097/MPA. 0000000000000541.
- [9] Sun Z, Gou W, Kim DS, et al. Adipose stem cell therapy mitigates chronic pancreatitis via differentiation into acinar-like cells in mice[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(11): 2490-2501. DOI: 10. 1016/j. ymthe. 2017. 06. 016.
- [10] Yin G, Hu G, Wan R, et al. Role of bone marrow mesenchymal stem cells in L-arg-induced acute pancreatitis: effects and possible mechanisms[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4457-4468.
- [11] Lee RH, Seo MJ, Reger RL, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(46): 17438-17443. DOI: 10. 1073/pnas. 0608249103.
- [12] Andoh A, Takaya H, Saotome T, et al. Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1, and RANTES) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblasts [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(1): 211-219. DOI: 10. 1053/gast. 2000. 8538.
- [13] Taub DD, Proost P, Murphy WJ, et al. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), -2, and -3 are chemotactic for human T lymphocytes[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(3): 1370-1376. DOI: 10. 1172/JCI117788.
- [14] Valente AJ, Rozek MM, Schwartz CJ, et al. Characterization of monocyte chemotactic protein-1 binding to human monocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 176(1): 309-314. DOI: 10. 1016/0006-291x(91)90925-w.
- [15] Distler O, Pap T, Kowal-Bielecka O, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in systemic sclerosis: role of platelet-derived growth factor and effects on monocyte chemotaxis and collagen synthesis [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(11): 2665-2678. DOI: 10. 1002/1529-0131 (200111) 44: 11 < 2665::aid-art446 >3.0.co;2-s.
- [16] Antoniadis HN, Neville-Golden J, Galanopoulos T, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 mRNA in human idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(12): 5371-5375. DOI: 10. 1073/pnas. 89. 12. 5371.
- [17] Saurer L, Reber P, Schaffner T, et al. Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(2): 356-367. DOI: 10. 1016/S0016-5085(00)70218-6.
- [18] Crop MJ, Baan CC, Korevaar SS, et al. Inflammatory conditions affect gene expression and function of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 162(3): 474-486. DOI: 10. 1111/j. 1365-2249. 2010. 04256. x.
- [19] Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 297. DOI: 10. 3389/fimmu. 2012. 00297.
- [20] Huang GL, Zhang NN, Wang JS, et al. Transdifferentiation of

human amniotic epithelial cells into acinar cells using a double-chamber system[J]. Cell Reprogram, 2012, 14(4): 377-383. DOI:10.1089/cell.2011.0096.

[21] Lee J, Park S, Roh S. Transdifferentiation of mouse adipose-derived stromal cells into acinar cells of the submandibular gland using a co-culture system[J]. Exp Cell Res, 2015, 334(1): 160-172. DOI:10.1016/j.yexcr.2015.03.006.

[22] Lim JY, Ra JC, Shin IS, et al. Systemic transplantation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the

regeneration of irradiation-induced salivary gland damage [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71167. DOI: 10.1371/journal.pone.0071167.

[23] Suşman S, Rus-Ciucă D, Sorîţău O, et al. Pancreatic exocrine adult cells and placental stem cells co-culture. Working together is always the best way to go[J]. Rom J Morphol Embryol, 2011, 52(3 Suppl): 999-1004.

(收稿日期:2018-09-30)

(本文编辑:冀凯宏)

巨噬细胞在急性胰腺炎发生和发展中的作用

魏星 许春芳

苏州大学附属第一医院消化内科, 苏州 251006

通信作者:许春芳, Email: xcf150709@163.com

【摘要】 急性胰腺炎(AP)是由多因素导致的胰腺腺泡内胰酶激活,以局部胰腺炎症反应为主要特征,伴或不伴胰腺外器官功能障碍的疾病,其实质是一种炎症性疾病。巨噬细胞是炎症反应的主要参与者,在 AP 从局部炎症发展为全身性炎症反应的病理生理学机制中扮演了非常重要的角色。作为种类和功能最为丰富的细胞群体之一,巨噬细胞表现出显著的异质性和可塑性,根据不同微环境刺激遵循不同的极化途径。腹膜巨噬细胞、肝脏库普弗细胞和肺巨噬细胞等可在 AP 的不同阶段被激活,这可能是 AP 进展的基础。

【关键词】 巨噬细胞; 急性胰腺炎; 极化; 全身性炎症反应

基金项目:江苏省重点研发计划专项资金项目(BE2018659)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.020

急性胰腺炎(AP)是一种常见的急腹症,临床表现为突发的上腹部疼痛和血淀粉酶、脂肪酶水平升高,病理表现为胰腺组织水肿、出血、坏死、炎症细胞浸润和实质结构受损。腺泡内胰酶的过早激活和胰腺自身消化作为 AP 发生发展的中心理论^[1],长期以来一直都是人们关注的焦点,但临床上针对 AP 患者使用胰蛋白酶抑制剂并未取得显著疗效^[2-3]。Dawra 等^[4]研究发现,AP 局部和全身性炎症反应的进展并不依赖于胰蛋白酶原的激活。近年来越来越多的研究表明,腺泡细胞的炎症信号通路过度激活在胰腺炎的发病机制中起重要作用,可能导致了重症急性胰腺炎(SAP)强烈的全身性炎症反应^[5]。腺泡细胞释放的炎症递质招募并激活循环白细胞,如巨噬细胞和中性粒细胞^[6]。参与 AP 局部炎症的细胞有胰腺腺泡细胞、胰腺星状细胞、内皮细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等,参与 AP 病理生理学过程的炎症递质有肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)、血小板活化因子(PAF)、补体成分 C5a、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、P 物质(SP)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)等^[7-9]。最终白细胞的过度激活会引发强烈的局部和全身性炎症反应,成为 SAP 的特征。由于巨噬细胞协调了炎症的起始和消

退,探究其在 AP 发生发展过程中的作用,有利于采取相应的靶向治疗措施,减轻炎症反应,减少胰腺和胰腺外靶器官损伤,进而降低病死率和改善预后。

一、巨噬细胞及其极化

巨噬细胞是一种内在的异质性细胞群,几乎存在于所有器官,参与宿主防御和构建组织稳态,如腹膜巨噬细胞、肝脏库普弗细胞、肺巨噬细胞(肺泡巨噬细胞和间质巨噬细胞)、神经系统的小胶质细胞、皮肤的朗格汉斯细胞、骨组织的破骨细胞等。髓系祖细胞来源的前单核细胞从骨髓释放进入血液,发育成为外周血单核细胞,其中一部分迁移到组织器官,分化为特定类型的组织常驻巨噬细胞^[10]。某一器官的许多方面影响着巨噬细胞的异质性,比如组织微结构,代谢活动速率,肠道和皮肤局部共生微生物暴露,以及局部生长因子和激素的调节作用^[11]。由此可见,不同位置以及局部微环境等多因素使巨噬细胞成为体内种类和功能最为丰富的细胞群体之一。

巨噬细胞极化是指其受微环境各种信号刺激后被激活的过程。因为巨噬细胞具有强大的可塑性,故极化是不固定的。极化的巨噬细胞通常分为两类:经典激活的 M1 型和替代激活的 M2 型。干扰素- γ (IFN- γ)、TNF- α 或 toll 样受体