

·综述·

胆碱能抗炎通路及其在中医药抗炎免疫研究中的进展

罗进芳, 董 燕, 易 浪, 王培训(广州中医药大学临床药理研究所免疫研究室, 广东 广州 510405)

摘要: 胆碱能抗炎通路(CAP)是近年发现的在神经免疫网络中发挥炎症调节作用的重要抗炎通路。 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)是目前较明确的在 CAP 中发挥关键作用的受体, 在免疫细胞上表达的 $\alpha 7$ nAChR 参与细胞增殖活化及炎症反应的调节, $\alpha 7$ nAChR 已成为炎症相关性疾病的药物治疗靶标。本文综述 CAP 中 $\alpha 7$ nAChR 的作用机制及对免疫细胞的调节作用, 并阐述中医药通过 CAP 发挥抗炎作用的研究现状。

关键词: 胆碱能抗炎通路; $\alpha 7$ nAChR; 免疫细胞; 中医药

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)06-0760-06

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.06.028

Progress in Research of Cholinergic Anti-inflammatory Pathway and Its Application in Traditional Chinese Medicinal Research

LUO Jinfang, DONG Yan, YI Lang, WANG Peixun(Department of Immunology, Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR) is a receptor which participates in the activation of cell proliferation and the regulation of inflammatory response. It is confirmed that $\alpha 7$ nAChR plays an important role in the cholinergic anti-inflammatory pathway(CAP), and has become the therapeutic target of inflammation-related diseases. This paper reviews the mechanism of $\alpha 7$ nAChR in CAP and the regulatory effect of $\alpha 7$ nAChR on immune cells, and clarified that CAP may be one of the anti-inflammatory pathway of traditional Chinese medicine.

Keywords: Cholinergic anti-inflammatory pathway; Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR); Immune cells; Traditional Chinese Medicine

胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)属于免疫-神经-内分泌网络, 该网络是由 3 个系统共同构成的一个复杂的调节网络, 以维持机体自身内环境的稳定。免疫反应受到神经反射回路的调控, 感觉(传入)迷走神经分布于许多器官中, 如肠道和颈动脉球等, 能被由组织损伤或病原相关分子模式诱导的细胞因子活化并传递信号到脑干, 信号经转换再由运动(传出)迷走神经传递至腹腔神经丛或直接作用于靶器官抑制免疫反应。同时, 传入迷走神经的信号活化能触发疾病反射, 活化下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴, 可引起糖皮质激素水平升高^[1]。Borovikova LV 等^[2]在 2000 年首次提出了 CAP 的概念, 明确机体内的迷走神经通过释放其递质乙酰胆

碱(Acetylcholine, ACh)与免疫系统相互作用参与抗炎反应。此后, 迷走神经及其递质和受体引起研究者关注, 刺激迷走神经或采用胆碱能受体激动剂对多种炎症相关性疾病模型动物具有改善和治疗作用, ACh 或烟碱等激动剂作用于免疫细胞上胆碱能受体(Acetylcholine Receptor, AChR)发挥抗炎作用, AChR 表达和功能研究不断深入, 已成为开发抗炎药物的靶点, 中医药研究中发现针灸或某些中药可通过 AChR 发挥抗炎作用。

1 胆碱能抗炎通路

神经系统中, 迷走神经兴奋释放神经递质 ACh, 作用于突触后膜的 AChR, 传导神经冲动, 而 AChR

收稿日期: 2014-08-20

作者简介: 罗进芳, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药免疫药理与分子生物学技术。Email: 497880740@qq.com。通讯作者: 董燕, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药免疫药理与分子生物学技术。Email: dondy001@gzucm.edu.cn。

还存在于非神经细胞中,参与细胞的增殖、分化、细胞骨架的形成等基本活动。已知多种免疫细胞具有 AChR, ACh 与之结合后抑制炎症因子的释放或影响免疫细胞的分化与功能。CAP 是指迷走神经兴奋释放的 ACh 或其他胆碱能受体激动剂作用于免疫细胞上的 AChR 发挥抗炎作用。

在一系列的动物实验中发现^[3-5],刺激传出迷走神经或采用胆碱能受体激动剂类药物可明显降低炎症因子水平,控制身体局部或整体的炎症水平,如降低肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、高迁移率组蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1)、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、白细胞介素 1 (Interleukin-1, IL-1) 和白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 等的水平,对缺血再灌注损伤、败血症、结肠炎、风湿性关节炎、肥胖症等疾病模型有治疗作用。

2 胆碱能受体

胆碱能受体主要分布在迷走神经的效应器上,根据其天然生物碱毒蕈碱 (muscarine) 和烟碱 (nicotine, Nic) 的药理反应性分为毒蕈碱型乙酰胆碱受体 (muscarinic acetylcholine receptor, mAChR) 和烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)。多种免疫细胞表面也有这两种受体的存在,不同受体激活后具有不同的功能。mAChR 属于 G-蛋白耦联受体家族, nAChR 属于配体门控的离子通道受体家族。nAChR 具有不同的结构和药理学特性, nAChR 对免疫系统的功能作用因 nAChR 表达模式不同而异。已经确认人类的 nAChR 存在 16 种不同亚单位 ($\alpha 1-10$ 、 $\beta 1-4$ 、 γ 、 δ), 它们形成多种同源或异源性 5 聚体受体, 分布最多的受体亚型是 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 和 $\alpha 7$ nAChR 两种, 其中 $\alpha 7$ nAChR 是由 5 个相同的亚基构成, 其活化引起钙离子内流, 使胞内钙离子浓度升高。

在体外培养的人原代巨噬细胞中加入烟碱或毒蕈碱均可抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 TNF- α 生成, 但前者的抑制作用明显大于后者; 若再加 M 受体拮抗剂阿托品或 N-受体拮抗剂 α -芋螺毒素 (α -conotoxin, α -CTX), 则后者可显著逆转 ACh 的作用^[2], 说明 nAChR 在 CAP 中起着主要的作用。

2.1 $\alpha 7$ nAChR 目前许多实验证明巨噬细胞上的胆碱能调控作用主要与 $\alpha 7$ nAChR 相关, 烟碱作用于巨噬细胞的抗炎作用可以被选择性的 $\alpha 7$ nAChR 受体拮

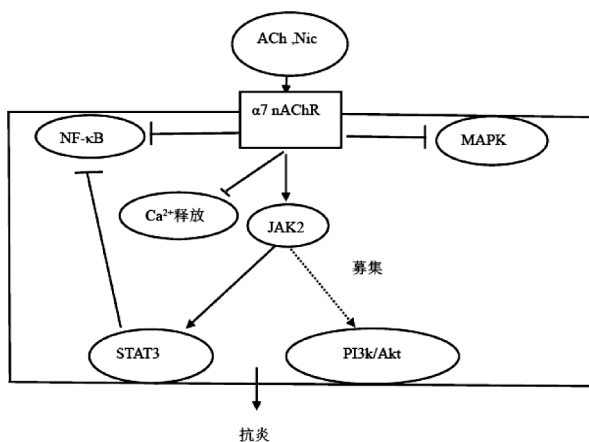
抗剂阻断。电刺激迷走神经可明显抑制 LPS 刺激下野生型小鼠中 TNF- α 的释放, 但是在 $\alpha 7$ nAChR 基因敲除的小鼠中电刺激迷走神经不能降低血清 TNF- α 水平^[6]。有研究^[7]发现用 $\alpha 7$ nAChR 激动剂可以明显改善小鼠的关节炎, 而 $\alpha 7$ nAChR 敲除小鼠关节炎的炎症程度明显增加。 $\alpha 7$ nAChR 激动剂通过 CAP 抑制局部或全身的炎症反应^[8], 如特异性 $\alpha 7$ nAChR 激动剂 GTS-21 可用于阿尔茨海默病的治疗, 其对于小鼠急性胰腺炎模型、腹膜炎模型也有治疗作用。 $\alpha 7$ nAChR 激动剂主要有 ACh、Nic 和 GTS-21 等, 拮抗剂有 α -银环蛇毒素 (α -bungarotoxin, α -BTX) 和甲基牛扁亭碱 (methyllycaconitine, MLA)、美加明 (mecamylamine, MEC) 等。

2.2 $\alpha 7$ nAChR 的表达调控 整个 $\alpha 7$ nAChR 分子量为 56.4 kDa, 人、大鼠、小鼠的 $\alpha 7$ nAChR 有 90 % 以上的同源性^[9]。体外实验中 LPS 刺激巨噬细胞可上调 $\alpha 7$ nAChR 的表达^[10]。而 $\alpha 7$ nAChR 的表达调控机制还不清楚, 有研究^[11]表明糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 对 $\alpha 7$ nAChR 的转录表达有调节作用。在 $\alpha 7$ nAChR 基因序列研究中发现其启动子上有转录因子早期生长反应因子-1 (early growth response-1, Egr-1) 结合元件, 地塞米松作用于神经细胞时能活化 Egr-1 活性, 从而活化 $\alpha 7$ nAChR 启动子, 进而上调 $\alpha 7$ nAChR 表达, 这也提示增强 Egr-1 表达的因素也能上调 $\alpha 7$ nAChR 的表达。在炎症反应和肿瘤疾病中均发现 Egr-1 的异常表达, 并且 Egr-1 可促进单核细胞向巨噬细胞分化。佛波酯可上调巨噬细胞 Egr-1 的表达, 并活化 $\alpha 7$ nAChR 启动子^[11]; LPS 刺激巨噬细胞分泌 TNF- α 增加的同时, Egr-1 表达升高。 $\alpha 7$ nAChR 是重要的钙通道, $\alpha 7$ nAChR 表达的改变也就影响了其作为 Ca^{2+} 通道的功能。吸烟者长期受到烟碱刺激, 与不吸烟者相比, 吸烟者外周血单核细胞 $\alpha 7$ nAChR 的 mRNA 的表达明显降低^[9]。现有研究提示烟碱对不同的组织细胞上 $\alpha 7$ nAChR 表达的影响可能存在不同机制。

2.3 作用于 $\alpha 7$ nAChR 的胞内信号机制 以烟碱或乙酰胆碱为激动剂作用于巨噬细胞上的 $\alpha 7$ nAChR 的胆碱能抗炎通路的抗炎机制研究已较为深入, 并部分揭示了其细胞内信号转导机制。乙酰胆碱、烟碱或者是其他激动剂与巨噬细胞上的 $\alpha 7$ nAChR 结合后可以抑制核因子- κB 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor- κB , I κB) 的磷酸化, 进而抑制核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 的核转位。同时也可以

启动 Janus 激酶 / 信号转导和转录激活因子 (Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 抗炎通路, 降低促炎细胞因子的释放。 $\alpha 7$ nAChR 能募集酪氨酸激酶 JAK2 并促进 STAT3 磷酸化和其后的激活。De Jonge WJ 等^[12]研究发现细胞内 STAT3 磷酸化区域或 DNA 结合区域表达变异情况下, 烟碱不能抑制 TNF- α 的产生; 在巨噬细胞缺失 STAT3 的小鼠中, 刺激迷走神经不能减轻小鼠肠道内炎症。 $\alpha 7$ nAChR 激动剂通过活化 JAK2 和磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 诱导蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 磷酸化^[13]。

此外, 胆碱能激动剂还能调控其他信号通路, 如丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 转导通路。烟碱通过 $\alpha 7$ nAChR 抑制细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和 p38MAPK 信号途径, 减轻局部炎症反应, 产生神经保护效应^[14]。根据现有文献^[5]报道, 总结烟碱等激动剂作用于 $\alpha 7$ nAChR 的主要胞内信号通路如图 1 所示。



注: —▶ 表示激活或活化作用; - - - ▶ 表示作用不明确; T 字形线表示抑制作用。

图 1 $\alpha 7$ nAChR 激动剂对胞内信号通路的影响

Figure 1 Effect of $\alpha 7$ nAChR agonist on intracellular signaling pathway

有研究^[15-16]认为由于 Ca^{2+} 内流活化磷脂酰肌醇-3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt), 烟碱引起巨噬细胞 Ca^{2+} 内流进而活化磷脂酰肌醇-3 激酶 / 蛋白激酶 B / 转录因子 NF- E_2 相关因子 2 (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B/the transcription factor NF- E_2 -related factor 2, PI3K/Akt/Nrf-2) 通路发挥抗炎作用。而也有研究认为

免疫细胞中 $\alpha 7$ nAChR 通过变构而非配体门控性离子通道发挥作用。尽管 T 细胞中 $\alpha 7$ nAChR 与神经元 $\alpha 7$ nAChR 具有高度同源性序列, 但不能形成配体门控 Ca^{2+} 通道, 而烟碱诱导 T 细胞 Ca^{2+} 升高需要有功能活性的 TCR/CD3 和白细胞特异的酪氨酸激酶^[17]。

Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 途径的活化依赖于胞内钙库释放 Ca^{2+} 所致的胞内钙离子浓度的升高, 钙及其主要下游效应子钙 / 钙调素依赖性蛋白激酶 II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinases II, CaMKII) 对免疫细胞的功能很重要, CaMKII 直接激活并结合巨噬细胞上的转化生长因子 β 激活激酶 1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1) 和干扰素调节因子 3 (IFN-regulatory factor 3, IRF3) 来促进 TLR 引发促炎细胞因子和 I 型干扰素的产生。单核 / 巨噬细胞上 nAChR 的活化能限制 LPS 诱导的依赖于 PI3K 和磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 的胞内 Ca^{2+} 的释放, 进而抑制 TNF- α 的产生^[5]。故对 PI3K/Akt 的活化尚有疑问, 图 1 中用虚线箭头标示。

3 $\alpha 7$ nAChR 与免疫细胞的功能活性

nAChR 表达于多种非神经元细胞, 许多免疫细胞如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等均表达 $\alpha 7$ nAChR。某些免疫细胞也合成 ACh, 目前已知淋巴细胞表达的胆碱乙酰转移酶 (Choline acetyltransferase, ChAT) 能催化 ACh 合成, 并分泌乙酰胆碱酯酶 (Acetylcholinesterase, AChE) 降解胞外 ACh。

3.1 单核-巨噬细胞 巨噬细胞是机体重要的固有免疫细胞, 参与炎症的发生发展, 其活化后分泌多种细胞因子参与免疫调节。已知巨噬细胞表达 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 和 $\alpha 7$ nAChR, 在多种免疫细胞中围绕巨噬细胞 $\alpha 7$ nAChR 的 CAP 抗炎作用及机制的揭示已较为清晰。

烟碱能抑制 LPS 刺激下巨噬细胞炎症因子的分泌, 降低 TNF- α 、IL-6、HMGB1 等^[18]。烟碱能抑制单核细胞上 CD14、TLR4、细胞间黏附分子 1、B7.1 的表达, 这种作用可以被非选择性和选择性 $\alpha 7$ nAChR 拮抗剂美加明和 α -银环蛇毒素分别逆转, 表明烟碱可能通过 $\alpha 7$ nAChR 来抑制 LPS 受体复合物的形成, 从而抑制黏附分子的表达和 TNF- α 的产生^[19]。

3.2 T 淋巴细胞 淋巴细胞具有乙酰胆碱合成机制, 表达胆碱乙酰转移酶 (ChAT), 合成 ACh, 释放后作

用于自身的 mAChR 和 nAChR 发挥免疫调节作用^[20]。

ACh 或烟碱可激活 T 细胞 nAChR 引起钙信号和原癌基因 (oncogene c-fos, c-fos) 表达上调, $\alpha 7$ nAChR 或参与其中^[21]。大鼠短期和长期烟碱处理后, 发现烟碱抑制单核淋巴细胞 (monocyte lymphocytes, MNLs) 对刀豆蛋白 (concanavalin A, ConA) 的增殖反应, nAChR 的拮抗剂美加明可以阻断该现象, 表明 nAChR 参与了 T 细胞增殖^[22]。激活 $\alpha 7$ nAChR 可以增强调节性 T 细胞 CD4⁺CD25⁺Treg 的免疫抑制效应, 使 Treg 中 p-JAK3 和 p-STAT5 的表达水平升高, $\alpha 7$ nAChR 特异性的拮抗剂可以逆转该效应^[23]。此外, 研究证明烟碱具有抗凋亡的作用, 烟碱对皮质醇诱导的人淋巴细胞凋亡具有保护作用, 而且烟碱的抗凋亡作用依赖于 $\alpha 7$ nAChR^[24]。

3.3 B 淋巴细胞 已知 B 淋巴细胞存在 $\alpha 7$ nAChR 或 $\alpha 4$ nAChR、 $\beta 2$ nAChR。与野生型小鼠相比, 缺乏 $\alpha 7$ nAChR 或 $\alpha 4$ nAChR、 $\beta 2$ nAChR 的小鼠, 其血清免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 和产生 IgG 的脾细胞减少。 $\alpha 4$ nAChR、 $\beta 2$ nAChR 和 $\alpha 7$ nAChR 可能参与骨髓前 B 细胞发育成循环 B 细胞。用重组嵌合体缺乏型转基因小鼠 (骨髓样祖细胞缺乏 $\beta 2$ nAChR 和 $\alpha 7$ nAChR 受体) 进行实验, 结果显示 $\beta 2$ nAChR 或 $\alpha 7$ nAChR 信号刺激参与 B 细胞发育成熟, 缺乏这两种 nAChR, 尤其是缺乏 $\beta 2$ nAChR 会降低 B 细胞的数量, 而烟碱可以刺激野生型小鼠骨髓中 B 淋巴细胞数量增加^[25]。

3.4 树突状细胞 树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 是主要的抗原递呈细胞及抗炎免疫中的关键细胞。成熟状态 DCs 表达 $\alpha 7$ nAChR、ChAT、AChE, 外源性因素 (美加明等) 可调节该通路^[26]。

体外研究^[27]表明, 在烟碱存在的条件下人单核细胞分化为 DCs 时, 不表达 CD1a 而且不能充分上调抗原提呈功能中的重要分子主要组织相容性复合体 (major histocompatibility antigen system, MHC); 在 LPS 刺激下, 上述成熟的 DCs 几乎不表达趋化因子受体 7 (Chemokine receptor 7, CXCR7) 和 CD80/CD86 共刺激分子 (CD80/CD86 Co-stimulatory Molecules, CD80/CD86), 并降低 IL-12 的分泌, 提示烟碱能降低 DCs 介导的抗原递呈细胞依赖的 T 细胞应答能力。但另有研究^[28]却发现烟碱对于成熟 DCs 功能的影响是诱导炎症的。暴露于低剂量烟碱的 DCs 可引起 CD86 和人类白细胞抗原 -DR (Human Leukocyte Antigen-DR, HLA-DR) 表达的增加, 抗原递呈的共刺激

能力增强以及白细胞介素 12 (Interleukin-12, IL-12) 的分泌增加, 这种作用是由 PI3K、Akt 和 p38 MAPK 信号通路调控的。这种相反作用的原因可能是因为 DCs 处在不同的成熟阶段引起的, 有待进一步的研究。

3.5 小胶质细胞 小胶质细胞 (Microglia, MG) 是中枢神经系统具有代表性的免疫细胞, 激活后迅速活化、增殖、表达和上调 MHC II 抗原和补体受体, 引发 T 细胞介导的免疫反应, 同时发挥巨噬细胞的吞噬效应, 并通过产生神经毒性分子和神经营养因子发挥双重效应, 参与神经系统的发育和重塑, 调节神经递质的合成和分解代谢, 促进脂类的代谢, 参与炎症反应及其修复以及诱导免疫反应等^[29]。

小胶质细胞表达 $\alpha 7$ nAChR, 烟碱和 ACh 可阻断 LPS 介导的小鼠小胶质细胞 TNF- α 的释放, 这种抑制作用与 p44/42 和 p38 MAPK 的磷酸化作用的下降关系密切^[30]。烟碱还可升高小胶质细胞环氧化酶 -2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和 (prostaglandin E₂, PGE₂) 的表达, 降低炎症因子的表达, 这种作用可被 $\alpha 7$ nAChR 特异性的拮抗剂 α -银环蛇毒素阻断, 但烟碱似乎对于一氧化氮 (nitric oxide, NO)、白细胞介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素 10 (Interleukin-10, IL-10) 的释放作用无明显影响。烟碱作用于 $\alpha 7$ nAChR 的调控作用或许可以在神经退行性疾病如帕金森病和阿尔茨海默病中发挥保护作用。已经有研究^[31]表明烟碱能够显著缓解 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的小鼠帕金森样症状, 促进黑质多巴胺能神经元存活, 其神经保护作用机制与通过 $\alpha 7$ nAChR 抑制星形胶质细胞活化介导的神经炎症反应有关。

4 胆碱能抗炎通路与中医药研究

中医药是否能通过 CAP 发挥抗炎免疫作用? 中药抗炎和免疫调节功能与抑制炎症细胞因子产生密切相关。中药是天然药物成分的复合体, 特别是其丰富的生物碱成分中可能存在作用于胆碱能受体的成分, 通过 CAP 影响免疫细胞活性、干预机体免疫应答而发挥抗炎免疫作用。研究^[32]发现柴芩承气汤在降低重症急性胰腺炎大鼠血清 IL-6、TNF- α 的同时, 可降低血清 ACh, 升高血清 ChAT, 提示其可能是通过影响 ACh 水平影响 CAP, 进而减轻重症急性胰腺炎机体炎症反应。在葛根素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用机制研究^[33]中发现, 尼古丁和葛根素降低促炎因子水平的作用均可被选择性 $\alpha 7$ nAChR 拮抗剂 α -

银环蛇毒素阻断,因而认为葛根素与尼古丁均可通过激活 CAP 发挥抗炎作用,且在炎症早期其抗炎作用较为明显。黄芩水提取物对急性肺损伤大鼠具有降低血清 TNF- α 、NO 水平的作用,并提高血清 ACh 水平,提示黄芩具有促进 ACh 释放进而活化 CAP 的抗炎作用机制^[34]。 $\alpha 7$ nAChR 激动剂八角枫碱能明显抑制实验性结肠炎肠道炎症反应^[35]。

另有研究提示电针足三里可激活 CAP 发挥抗炎作用。电针前切断双侧迷走神经干或阻断 $\alpha 7$ nAChR 会显著减弱电针的抗炎和保护器官的作用^[36]。电针足三里对大鼠失血性休克的保护作用主要是由 $\alpha 7$ nAChR 介导,提示这种保护作用与激活 CAP 相关^[37]。

现有研究提示某些中药或中医治法能通过影响 CAP 发挥抗炎作用,但相关研究欠深入。而作用于 CAP 的 $\alpha 7$ nAChR 激动剂如烟碱等对多种炎性相关性疾病动物模型具有治疗作用,如对脓毒症、风湿性关节炎、炎症性肠病、肥胖与胰岛素抵抗等均表现抗炎和治疗作用。中药或中药成分往往具有多种药理活性,因而深入研究作用于 CAP 的中药或成分不仅有利于阐明其抗炎免疫药理机制,也对推动其应用、扩大其临床应用病种有一定意义。

参考文献:

- [1] Olofsson PS, Rosas-Ballina M, Levine YA, et al. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity[J]. Immunological reviews, 2012, 248(1): 188-204.
- [2] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. Nature, 2000, 405(6785): 458-462.
- [3] Pavlov VA, Ochani M, Yang LH, et al. Selective $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis[J]. Crit Care Med, 2007, 35(4): 1139-1144.
- [4] Merouane B, Patrick ML, Rudolf L, et al. $\alpha 7$ nicotinic receptors as novel therapeutic targets for inflammation-based diseases[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2011, 68: 931-949.
- [5] Cui WY, Li MD. Nicotinic modulation of innate immune pathways via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor[J]. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2010, 5(4): 479-488.
- [6] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation[J]. Nature, 2003, 421(6921): 384-388.
- [7] Van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. The cholinergic anti-inflammatory pathway: towards innovative treatment of rheumatoid arthritis[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2009, 5(4): 229-232.
- [8] 李祺, 刘霞. 胆碱能抗炎通路的信号机制研究[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(5): 325-327.
- [9] Gallowitsch-Puerta M, TRACEY KJ. Immunologic role of the cholinergic anti-inflammatory pathway and the nicotinic acetylcholine $\alpha 7$ receptor[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2005, 1062(1): 209-219.
- [10] Khan MAS, Farkhondeh M, Crombie J, et al. Lipopolysaccharide up-regulates $\alpha 7$ acetylcholine receptors: stimulation with GTS-21 mitigates growth arrest of macrophages and improves survival in burned mice[J]. Shock, 2012, 38(2): 213-219.
- [11] Carrasco-Serrano C, Criado M. Glucocorticoid activation of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit gene: involvement of transcription factor Egr-1[J]. FEBS Letters, 2004, 566(1): 247-250.
- [12] De Jonge WJ, van der Zanden EP. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway[J]. Nature Immunology, 2005, 6(8): 844-851.
- [13] Filippini P, Cesario A, Fini M, et al. The Yin and Yang of non-neuronal $\alpha 7$ nicotinic receptors in inflammation and autoimmunity[J]. Current Drug Targets, 2012, 13(5): 644-655.
- [14] Liu Q, Zhang J, Zhu H, et al. Dissecting the signaling pathway of nicotine-mediated neuroprotection in a mouse Alzheimer disease[J]. FASEB J, 2007, 21(1): 61-73.
- [15] Gahring LC, Rogers SW. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor expression and function on nonneuronal cells[J]. The AAPS Journal, 2006, 7(4): 885-894.
- [16] Tsoyi K, Jang HJ, Kim JW, et al. Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by nicotine attenuates inflammatory response in macrophages and improves survival in experimental model of sepsis through heme oxygenase-1 induction[J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2011, 14(11): 2057-2070.
- [17] Razani-Boroujerdi S, Boyd RT, Davila-Garcia MI, et al. T cells express $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor subunits that require a functional TCR and leukocyte-specific protein tyrosine kinase for nicotine-induced Ca^{2+} response[J]. The Journal of Immunology, 2007, 179(5): 2889-2898.
- [18] Wang H, Liao H, Ochani M, et al. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis[J]. Nature Medicine, 2004, 10(11): 1216-1221.
- [19] Hamano R, Takahashi HK, Iwagaki H, et al. Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor inhibits CD14 and the Toll-like receptor 4 expression in human monocytes[J]. Shock, 2006, 26(4): 358-364.
- [20] 温晓明, 汪海, 刘新民. 淋巴细胞上的非神经性乙酰胆碱系统[J]. 中国生物工程杂志, 2005, 25(11): 47-51.
- [21] Nizri E, Hamra-Amitay Y, Sicsic C, et al. Anti-inflammatory properties of cholinergic up-regulation: a new role for acetylcholinesterase inhibitors[J]. Neuropharmacology, 2006, 50(5): 540-547.
- [22] Middlebrook AJ, Martina C, Chang Y, et al. Effects of nicotine exposure on T cell development in fetal thymus organ culture: arrest of T cell maturation[J]. The Journal of Immunology, 2002, 169(6): 2915-2924.
- [23] 张雷, 周荣斌, 姚咏明, 等. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体对小鼠 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞中转录因子 STAT5 表达的影响[J]. 临床

- 急诊杂志, 2011, 12(2): 107-110.
- [24] De Rosa MJ, Esandi MC, Garelli A, et al. Relationship between $\alpha 7$ nAChR and apoptosis in human lymphocytes [J]. J Neuroimmunol, 2005, 160(1-2): 154-161.
- [25] Skok M, Grailhe R, Agenes F, et al. The role of nicotinic acetylcholine receptors in lymphocyte development [J]. Journal of Neuroimmunology, 2006, 171(1): 86-98.
- [26] 杨杨, 王宏伟, 胡秀芬, 等. 成熟 DC 固有胆碱能系统 nAChR $\alpha 7$, ChAT 和 AChE 及其调节的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2005, 21(12), 910-914.
- [27] Guinet E, Yoshida K, Nouri-Shirazi M. Nicotinic environment affects the differentiation and functional maturation of monocytes derived dendritic cells (DCs) [J]. Immunol Lett, 2004, 95(1): 45-55.
- [28] Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, et al. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions [J]. Circulation, 2003, 107(4): 604-611.
- [29] Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism [J]. Prog Neurobiol, 2005, 76(2): 77-98.
- [30] Shytle RD, Mori T, Townsend K, et al. Cholinergic modulation of microglial activation by $\alpha 7$ nicotinic receptors [J]. J Neurochem, 2004, 89(2): 337-343.
- [31] Hu J, Zhu C, Liu Y, et al. Dynamic alterations of gene expression of nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$, $\alpha 4$ and $\beta 2$ subunits in an acute MPTP-lesioned mouse model [J]. Neurosci Lett, 2011, 494(3): 232-236.
- [32] 薛平, 黄宗文, 张鸿彦, 等. 柴芩承气汤对重症急性胰腺炎大鼠胆碱能抗炎通路的影响 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2006, 37(1): 66-68.
- [33] 葛根素通过激活胆碱能抗炎通路抑制大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(12): 2563-2566.
- [34] 黄芩水提取物对急性肺损伤大鼠的保护作用及其与胆碱能抗炎通路的相关性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 321-326.
- [35] 白爱平, 郭媛, 吕农华, 等. 烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 激动剂减轻实验性结肠炎炎症反应 [J]. 中华消化杂志, 2008, 28(8): 535-539.
- [36] 胡森, 宋琪, 王磊, 等. 电针兴奋胆碱能抗炎通路对内毒素引起的细胞因子释放和脏器功能损害作用研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(4): 205-207.
- [37] 李建国, 彭周全, 杜朝晖, 等. 电针足三里激活胆碱能抗炎通路抗大鼠失血性休克的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(1): 27-31.

(编辑: 梁进权)

马兜铃酸 I 致癌作用及其与代谢酶关系的研究进展

杨召聪, 陆茵, 顾亚琴, 汪思亮, 刘兆国, 张良 (南京中医药大学药学院, 江苏省药效与安全性评价重点实验室, 江苏 南京 210023)

摘要: 马兜铃酸 (aristolochic acid, AA) 广泛存在于马兜铃科马兜铃属中草药中, 是马兜铃酸肾病 (aristolochic acid nephropathy, AAN) 的致病因素, 此类肾病患者可伴发泌尿系统肿瘤, 阐明马兜铃酸的致癌机制成为其毒性研究的一大焦点。马兜铃酸 I (AA I) 是马兜铃酸的主要毒性成分, 其在体内经氧化还原后活化, 与 DNA 共价结合形成加合物而诱发癌变。本文综述参与 AA I 氧化还原的代谢酶及其代谢过程在 AA I 致癌中的作用。

关键词: 马兜铃酸; 马兜铃酸 I; 马兜铃酸 I-DNA 加合物; 代谢酶; 致癌

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)06-0765-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.06.029

Progress in Aristolochic Acid Carcinogenesis and Its Related Metabolic Enzymes

YANG Zhaocong, LU Yin, GU Yaqin, WANG Siliang, LIU Zhaoguo, ZHANG Liang (Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, School of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023 Jiangsu, China)

收稿日期: 2014-05-30

作者简介: 杨召聪, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药毒理学。Email: yangzhaocong34@126.com。通讯作者: 张良, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药毒理学。Email: zhangl_1999@163.com。

基金项目: 江苏省科技厅自然科学基金面上项目 (BK2012852); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目 (2011XYZ4-003); 国家自然科学基金青年基金 (30701106)。