

神经肽的免疫调节作用

王霞 周江睿 蒋春雷[△]

(第二军医大学军事航海医学教研室 上海 200433)

摘要 机体自我免疫耐受的降低或者破坏会导致免疫系统的失衡,并加重炎症反应过程,从而引发多种自身免疫性疾病。所以诱导免疫耐受并终止炎症反应对恢复机体健康具有十分重要的意义。最近研究发现机体在炎症反应过程中会释放一类神经肽,如VIP, urocortin, ghrelin等。这些神经肽可下调固有免疫应答,抑制抗原特异性Th1细胞分化,诱导调节性T细胞的产生,维持免疫耐受,并终止炎症反应。神经肽的这种抑炎作用主要是通过激活cAMP-PKA通路以及调节与免疫炎症因子表达相关的信号通路来实现的。神经肽有可能成为治疗炎症性疾病的一类新药物。

关键词 神经肽 Y; 炎症; 免疫; cAMP-PKA

中图分类号 R593.2 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)26-5189-03

Neuropeptide Regulation of Immunity

WANG Xia, ZHOU Jiang-rui, JIANG Chun-lei[△]

(Department of Nautical Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT: The loss of immune tolerance results in the breakdown of immune homeostasis and the appearance of exacerbated inflammatory conditions, causing a variety of autoimmune disease. Induction of immune tolerance and resolution of inflammation are essential to health. Some neuropeptides such as VIP, urocortin, ghrelin, are produced during the ongoing inflammatory response. Those neuropeptides could downregulate innate immunity, inhibit antigen-specific Th1-driven responses and generate regulatory T cells. Therefore, they participate in maintaining immune tolerance and resolving inflammation. The effects of these neuropeptides in anti-inflammatory activity depend on the activation of cAMP-protein kinase A signaling and the regulation of various transduction pathways involved in the expression of many immune factors. Neuropeptides may become a novel pharmacological agents for the treatment of immune disorders.

Key words: Neuropeptide; Inflammation; Immunity; cAMP-PKA

Chinese Library Classification(CLC): R593.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)26-5189-03

近年来,随着炎症性疾病的发病率的不断升高,与炎症相关的研究日益受到了学者的关注。神经内分泌系统与免疫系统是机体的重要调节系统,神经系统对免疫系统的调节一直是神经免疫学研究的主要焦点之一。现有研究证实,神经系统释放的一类神经肽对免疫具有重要的调节作用。我们就目前神经肽对免疫的调节作用的研究综述如下。

1 神经肽研究发展

神经肽是由神经系统及各种组织释放的一类有神经活性的肽类物质。1931年, Von Euler和Gaddum从脑及肠组织中提取出一种具有使平滑肌收缩和降压活性作用的物质,因其呈粉状,命名为P物质(substance P, SP, 德文“Pulver”为“粉”之意), 1936年确定其为多肽,这是最早发现的神经肽(但其氨基酸序列直到近40年才被确定)。1962年, Erspamer等第一次确定了和SP同一家族的章鱼涎肽(eledoisin)的氨基酸序列。1949-1951年, Bargmann和Scharer证明神经垂体(垂体后叶)激素实际是由下丘脑视上核和室旁核神经元合成的。1956年

Du Vigneaud第一次人工合成了精氨酸加压素(AVP)和催产素(OT)。从20世纪50年代中期开始,在Harris“下丘脑控制腺垂体分泌”的神经体液学说影响下,许多实验室致力于从下丘脑分离促垂体活性物质。20世纪60年代末促甲状腺素释放激素分离成功,经鉴定该激素为一个3肽,这是第一个下丘脑促垂体神经肽。紧接着又分离鉴定了黄体生成素释放激素,证明也是一个神经肽。从此开始了神经肽研究蓬勃发展的新时期,血管活性肠肽(VIP)、生长抑素、促肾上腺皮质激素释放激素(adrenomedullin)、黑色素细胞刺激素(MSH)、生长激素释放激素、垂体腺苷酸环化酶激活肽等更多的下丘脑促垂体神经肽一个接一个地被分离鉴定。

多肽化学、免疫组织化学、分子生物学等技术的发展,大大地促进了神经肽的研究。人们发现当初所谓的下丘脑促垂体神经肽,实际上广泛存在于下丘脑以外的整个中枢神经系统以及外周器官和组织中,其功能也不仅限于控制腺垂体激素分泌,而且也扮演着神经激素、神经递质和神经调质等多重角色。

2 神经内分泌系统与免疫系统

神经系统、内分泌系统和免疫系统是机体三大感觉和调节系统,三个系统通过共同的生物信息分子相互影响、相互作用,形成复杂的神经-内分泌-免疫网络,共同维持机体内环境稳态。神经-内分泌系统通过分泌神经递质和激素调节免疫系

作者简介: 王霞(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:应激医学与神经免疫学,电话:15000699868, E-mail: youfre@163.com

[△]通讯作者: 蒋春雷, E-mail: cljiang@vip.163.com

(收稿日期: 2012-04-23 接受日期: 2012-05-18)

统,免疫细胞通过细胞因子作用于神经内分泌系统。作为一种重要的神经递质,神经肽对免疫系统的调节日益受到了人们的重视。有研究表明,在炎症过程中,免疫细胞会释放一类神经肽,如VIP, α -MSH, urocortin, adrenomedullin, cortistatin, ghrelin等。这些神经肽分属于不同的多肽家族,虽然它们来源不同,生理功能亦不同,但它们却拥有一个共同的特点:抑制炎症发展,参与免疫耐受的维持。

3 神经肽与炎症反应

炎症是个体对损伤性因子/因素所产生的防御反应,任何对机体有害的因素都可以成为炎症的诱因,如病原体感染和组织损伤等。而炎症反应是由多细胞和多因子共同参与的过程。没有炎症反应,人们将无法长期生存于这个充满致炎因子的自然环境中,但另一方面,过激和长期的炎症反应亦会对机体造成损害。例如,类风湿关节炎就是通过细胞免疫产生的细胞因子(如IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNF等),促进骨膜增殖和炎症反应,从而引起骨和软骨的破坏,继而导致类风湿关节炎的发生。一次有效的炎症应答可以清除病原体,并在损伤消退后终止炎症反应,使组织修复到正常状态。这主要是由组织定居的和招募来的巨噬细胞来完成的。

现在大量研究表明,VIP, α -MSH, urocortin, adrenomedullin, cortistatin, ghrelin等可减轻多种炎性动物模型的病发程度,如脓毒症^[12-7]、关节炎^[8-12]、胰腺炎^[13,14]、多发性硬化症^[15-17]等。

神经肽可以通过影响固有免疫的多个阶段来发挥抑炎作用^[18-22]:(1)抑制巨噬细胞的吞噬活性,自由基释放、黏附以及迁移;(2)减少活化巨噬细胞及小胶质细胞的促炎因子(TNF- α , IL-12, IL-6以及IL-1 β)的释放;(3)下调巨噬细胞、树突状细胞以及小胶质细胞iNOS、COX2酶的表达,减少NO与PGE2的产生;(4)促进抑炎细胞因子(如IL-10, IL-1Ra)的产生;(5)下调共刺激分子的表达,抑制T细胞-APC;(6)抑制炎症后期介质HMGB1的释放;(7)抑制肥大细胞脱颗粒;(7)诱导巨噬细胞凋亡;(8)诱导抑炎相关转录因子PPA γ 。

4 神经肽对适应性免疫的调节

神经肽同时也影响适应性免疫反应,神经肽可减少Th1细胞的分化,降低其进入组织器官的数量,减少促炎因子与趋化因子的释放。神经肽对Th1细胞反应的抑制,同时降低了IgG 2a的滴度,抑制补体和中性粒细胞的活化,避免对组织的损害。

4.1 神经肽对Th细胞的调节

Th细胞是能辅助T、B淋巴细胞应答的功能亚群,在不同因素的作用下,可选择性向Th1或Th2细胞偏移、分化。Th1细胞参与细胞免疫及迟发型超敏性炎症反应,它能合成IL-2、IFN- γ 等,通过促进CTL、NK细胞及巨噬细胞活化和增殖介导细胞毒效应,以Th1细胞为主的免疫反应常和炎症反应及组织损伤有关。Th2细胞的主要功能是辅助B细胞分化为抗体分泌细胞,参与体液免疫应答。Th2分泌的几种细胞因子具有抗炎的作用。如IL-4和IL-13可以抑制IFN- γ 对巨噬细胞的活化作用,IL-10可以直接抑制巨噬细胞的功能。Th2细胞可通过这些细胞因子抑制炎症反应。Th1和Th2细胞是互相调节、互

相制约的,在以Th1反应为主的炎症反应的晚期往往会有逐渐增强的Th2反应出现。Th1/Th2的失调与感染性疾病以及自身免疫性疾病相关。在对VIP的研究中发现,VIP可调节Th1/Th2的平衡。VIP降低了IL-12的分泌,抑制T-bet表达,从而减少向Th1细胞的分化;同时VIP促进Th2细胞的主要调节因子c-MAF, GATA-3, JUNB的表达,抑制CXCL10,诱导CCL22的表达,促进Th2细胞的分化及其在炎症部位的募集。VIP还可抑制CD95(FasL)与颗粒酶B介导的Th2细胞的凋亡,调节Th1/Th2平衡^[21,23-25]。

4.2 神经肽对调节性T细胞的调节

调节性T细胞是不同于Th1和Th2的,具有免疫调节功能的一类T细胞亚群,这些细胞多具有免疫抑制功能,参与多种免疫性疾病(如实验性自身免疫性脑炎、风湿性关节炎)发生的病理过程。有文献报道称VIP与 α -MSH可以促进耐受型树突状细胞的产生,进而诱导调节性T细胞的分化。神经肽还可诱导CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺调节性T细胞,抑制抗原特异性T细胞的活化和增殖。有研究表明除了 α MSH外,大部分的神神经肽可以诱导CD4⁺CD25⁺T细胞转化为CD4⁺CD25⁺调节性T细胞。

神经肽诱导的调节性T细胞对T细胞的抑制与CTLA-4及IL-10、TGF β 1有关。体内实验表明,当阻断调节性T细胞的介导因子CTLA-4, IL-10与TGF β 1时,神经肽对自身免疫性疾病的治疗效果被逆转^[21,26,27,29]。

5 神经肽的抗菌作用

神经肽具有免疫抑制作用,那么它们是否影响到免疫系统对抗原的应答?经过神经肽治疗后是否更易受到感染呢?在对VIP的研究中发现,经过VIP治疗的关节炎小鼠对白色念珠菌的初次感染并没有出现明显的反应,但它们易受到白色念珠菌的再次感染,同时会抑制抗念珠菌的IgG抗体的产生^[28]。但有趣的是在脓毒症模型中,VIP, urocortin及ghrelin可下调炎症前期及后期介质,降低体内细菌来保护实验动物,这些发现可能是由于神经肽的抗菌活性^[29]。也有研究发现,实际上 α MSH, ghrelin, VIP以及adrenomedullin可直接杀死各种细菌与酵母菌。这些神经肽与天然抗菌肽相比,有许多相似之处:如分子量小(小于10 kDa)、高正荷、两性 α 螺旋,使得它们更易与膜结合。更多的数据表明神经肽能够与细胞质膜外层小叶的负电荷作用,从而插入到细胞膜上,这直接导致了细胞膜破裂,细胞稳态破坏,病原体死亡^[19,29,30]。神经肽作为一类抗菌肽,可视为固有防御的一部分。

6 神经肽对免疫调节的信号通路

那么VIP, α -MSH, urocortin, adrenomedullin, ghrelin是通过哪些信号通路来调节免疫炎症的呢?研究表明,cAMP-PKA通路是这些神经肽发挥作用的主要信号通路。cAMP下游因子具有抑炎作用,并抑制Th1反应,诱导调节性T细胞。这些神经肽通过提高胞内cAMP,而下调一些影响炎症因子、趋化因子转录活性的信号通路与转录因子(NF- κ B, MAPKs, IRF-1, AP-1)。最近,也有一些研究称神经肽也可影响这些信号通路的上游分子,比如抑制TLRs的表达,诱导IRAK-1等。虽然还不

清楚神经肽对炎症性疾病的治疗效果是否是通过调节上述转导信号, 但已证实 VIP 可抑制关节炎模型小鼠体内 NF- κ B 与 AP-1 信号通路^[2]。

7 神经肽的药用前景

机体在持续的炎症应答过程中释放内源性抑炎神经肽, 以恢复内环境稳态。这些神经肽在炎症的多个阶段发挥作用, 从而调节促炎与抑炎因子的平衡, 以及 Th 1/Th 2 的平衡。神经肽对炎症的调节, 使得它们有可能成为治疗炎症性疾病的良好药物, 比如类风湿关节炎, 多发性硬化症等。神经肽有可能成为阻断炎症起始及恢复免疫耐受的一类新的治疗药物。但神经肽也有其副作用, 比如会影响血管, 胃肠道, 中枢神经系统等的功能, 神经肽的天然构象非常不稳定, 易于被组织中的肽酶降解等。因此神经肽在临床相关疾病的治疗和应用还需进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells[J]. J Clin Invest, 2004, 114:57-66
- [2] Gonzalez-Rey E, Chorny A, Varela N, et al. Urocortin and adrenomedullin prevent lethal endotoxemia by downregulating the inflammatory response[J]. Am J Pathol, 2006, 168:1921-1930
- [3] Gonzalez-Rey E, Chorny A. Cortistatin, a new anti-inflammatory peptide with therapeutic action in lethal endotoxemia [J]. J Exp Med, 2006, 203:463-471
- [4] Chiao H, Foster S, Thomas R, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone reduces endotoxin-induced liver inflammation[J]. J Clin Invest, 1996, 97:2038-2044
- [5] Delgado M, Martinez C, Pozo D, et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) protect mice from lethal endotoxemia through the inhibition of TNF- and IL-6[J]. J Immunol, 1999, 2:1200-1205
- [6] Wu R. Ghrelin improves tissue perfusion in severe sepsis via downregulation of endothelin-1[J]. Cardiovasc Res, 2005, 68:318-326
- [7] Tuncel N, Tore F, Sahinturk V, et al. Vasoactive intestinal peptide inhibits degranulation and changes granular content of mast cells: a potential therapeutic strategy in controlling septic shock[J]. Peptides, 2000, 21: 81-89
- [8] Gonzalez-Rey E, Varela N, Sheibanie AF, et al. Cortistatin, a new anti-inflammatory peptide with therapeutic action in inflammatory bowel disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 4228-4233
- [9] Gonzalez-Rey E, Fernandez-Martin A, Chorny A, et al. Therapeutic effect of urocortin and adrenomedullin in a murine model of Crohn's disease[J]. Gut, 2006, 55: 824-832
- [10] Abad C, Martinez C, Juarranz MG, et al. Therapeutic effects of vasoactive intestinal peptide in the trinitrobenzene sulfonic acid mice model of Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2003, 124: 961-971
- [11] Rajora N, Boccoli G, Catania A, et al. Alpha-MSH modulates experimental inflammatory bowel disease[J]. Peptides, 1997, 18: 381-385
- [12] Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis[J]. Gastroenterology, 2006, 130: 1707-1720
- [13] Kojima M, Ito T, Oono T, et al. VIP attenuation of the severity of experimental pancreatitis is due to VPAC1 receptor-mediated inhibition of cytokine production[J]. Pancreas, 2005, 30: 62-70
- [14] Dembinski A, Warzecha Z, Ceranowicz P, et al. Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat [J]. J Physiol Pharmacol, 2003, 54: 561-573
- [15] Poliak S, Mor F, Conlon P, et al. Stress and autoimmunity: the neuropeptides corticotropin-releasing factor and urocortin suppress encephalomyelitis via effects on both the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the immune system[J]. J Immunol, 1997, 158: 5751-5756
- [16] Li H, Mei Y, Wang Y, et al. Vasoactive intestinal polypeptide suppressed experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting T helper 1 responses[J]. J Clin Immunol, 2006, 26: 430-437
- [17] Gonzalez-Rey E, Fernandez-Martin A, Chorny A, et al. Therapeutic effect of vasoactive intestinal peptide on experimental autoimmune encephalomyelitis: downregulation of inflammatory and autoimmune responses[J]. Am J Pathol, 2006, 168:1179-1188
- [18] Chorny A, Anderson P, Gonzalez-Rey E, et al. Ghrelin protects against experimental sepsis by inhibiting high-mobility group box 1 release and by killing bacteria[J]. J. Immunol, 2008, 180:8369-8377
- [19] Chorny A, Delgado M. Neuropeptides rescue mice from lethal sepsis by down-regulating the secretion of the late-acting inflammatory mediator high mobility group box 1[J]. Am. J. Pathol, 2008, 172:1297-1307
- [20] Delgado M, Varela N, Gonzalez-Rey E. Vasoactive intestinal peptide protects against beta-amyloid-induced neurodegeneration by inhibiting microglia activation at multiple levels[J]. Glia DOI, 2008a:10.1002/glia.20681
- [21] Gonzalez-Rey E, Delgado M. Anti-inflammatory neuropeptide receptors: new therapeutic targets for immune disorders?[J] Trends Pharmacol. Sci, 2007, 28: 482-491
- [22] Wang, M.J., Lin, S.Z., Kuo, J.S., et al. Urocortin modulates inflammatory response and neurotoxicity induced by microglial activation[J]. J. Immunol, 2007, 179: 6204-6214
- [23] Delgado M, Pozo D, Ganea D. The significance of vasoactive intestinal peptide in immunomodulation[J]. Pharmacol. Rev, 2004, 56, 249-290
- [24] Sharma V, Delgado M, Ganea D. Granzyme B, a new player in activation-induced cell death, is down-regulated by vasoactive intestinal peptide in Th2 but not Th1 effectors[J]. J. Immunol, 2006, 176:97-110
- [25] Voice J, Donnelly S, Dorsam G, et al. c-Maf and JunB mediation of Th2 differentiation induced by the type 2 G protein-coupled receptor (VPAC2) for vasoactive intestinal peptide[J]. J. Immunol, 2004, 172, 7289-7296
- [26] Gonzalez-Rey E, Delgado M. Vasoactive intestinal peptide and regulatory T-cell induction: a new mechanism and therapeutic potential for immune homeostasis[J]. Trends Mol. Med, 2007, 13:241-251
- [27] Nishida T, Taylor A.W. Specific aqueous humor factors induce activation of regulatory T cells. Invest[J]. Ophthalmol. Vis. Sci, 1999, 40: 2268-2274
- [28] Zafirova Y, Yordanov M, Kalfin R. Antiarthritic effect of VIP in relation to the host resistance against Candida albicans infection [J]. Int. Immunol, 2004, 6:1125-1131
- [29] Allaker R. P, Grosvenor P.W, McAnerney D.C, et al. Mechanisms of adrenomedullin antimicrobial action[J]. Peptides, 2006, 27(4):661-666
- [30] Brogden K. A, Guthmiller J.M, Salzet M, et al. The nervous system and innate immunity: the neuropeptide connection [J]. Nat. Immunol, 2005, 6: 558-564