

Peritoneal Dialysis But Not on Hemodialysis Have Elevated Concentration and Activity of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor [J]. *Thrombosis Research*, 2001, 104(1): 233.

- [15] Guimarães AH, Laurens N, Weijers EM, et al. TAFI and pancreatic carboxypeptidase B modulate in vitro capillary tube formation by human microvascular endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(10): 2157.
- [16] Cetinkalp S, Tobu M, Karadeniz M, et al. The effect of hormone replacement treatment on thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activity levels in patients with Hashimoto thyroiditis [J]. *Intern Med*, 2009, 48(5): 281.
- [17] Yasuko H, Esteban C, Gabazza, et al. Insulin Resistance Is Associated with Increased Circulating Level of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Type 2 Diabetic Pa-

tients [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2009, 87(2): 660.

- [18] Gresele P, Binetti BM, Branca G, et al. TAFI deficiency in liver cirrhosis: Relation with plasma fibrinolysis and survival [J]. *Thrombosis Research*, 2008, 121(6): 763.
- [19] Colucci M, Cattaneo M, Martinelli I, et al. Mild hyperhomocysteinemia is associated with increased TAFI levels and reduced plasma fibrinolytic potential [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 6(9): 1571.
- [20] Karakurt F, Gumus II, Bavbek N, et al. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels as a clue for prothrombotic state in polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2008, 24(9): 491.

(收稿日期: 2010-06-06 修回日期: 2010-08-05)

## · 综 述 ·

# 鼻黏膜神经肽在过敏性鼻炎中的作用\*

刘 军 综述, 耿宛平<sup>△</sup>, 刘强和 审校

(桂林医学院附属医院耳鼻喉科, 广西桂林 541001)

**关键词:** 过敏性鼻炎; 鼻黏膜; 神经肽

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.062

**中图分类号:** R765.21

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2010)23-3278-03

过敏性鼻炎是由 IgE 介导的鼻黏膜特发性高反应性疾病, 本病主要表现为大量水样涕、鼻塞、鼻痒和喷嚏, 这些症状很大程度上影响了人们的生活质量。其发病机制除了 Th2-型细胞因子间相互作用, 神经源性炎症机制也被报道, 现综述如下。

## 1 神经肽的种类、功能及与过敏性鼻炎的关系

神经肽主要是由各种神经纤维分泌的神经递质, 如无髓鞘 C 类纤维 [P 物质 (SP)、钙基因相关肽、神经激肽 A、促胃液素释放肽]; 副交感神经末梢 (血管活性肠肽、氨基端为组氨酸, 羧基端为甲硫氨酸的肽); 交感神经末梢 (神经肽 Y)。这些神经肽不仅由神经末梢分泌, 也由炎性免疫细胞 (如单核细胞、树突状细胞、嗜酸性细胞和肥大细胞等) 分泌。神经肽起到了感觉神经纤维与轴索反射腺体分泌、炎性细胞趋化作用与血管通透性之间媒介的作用<sup>[1]</sup>。神经肽影响平滑肌、微血管和分泌细胞的功能, 能有效的刺激肥大细胞、淋巴细胞和其他白细胞发挥作用。神经肽不仅直接刺激和抑制 T 细胞的活性, 而且可以通过影响专职抗原呈递树突细胞的修复与活性从而对 T 细胞发挥间接作用<sup>[2]</sup>。

鼻黏膜由感觉神经、交感神经及副交感神经纤维支配。在过敏和炎症反应中, 神经内分泌和免疫细胞刺激这些神经纤维, 导致神经递质的释放, 即引发鼻高反应性的一系列症状。鼻黏膜的功能受内部及外部因素影响, 神经支配模式对了解鼻的生理功能非常重要, 除了经典的神经递质, 不同的神经肽可能对鼻黏膜起调节作用。

**1.1 神经肽 Y(NPY)与过敏性鼻炎的关系** NPY 是一种广泛分布于中枢和外周神经系统的神经肽, 由 36 个氨基酸组成,

它参与多项生理过程的调节, 包括食欲、血压、生理节律等, 是一种强有力的鼻黏膜血管收缩剂。外周血管周围有丰富的 NPY 免疫活性神经纤维的分布。在交感神经细胞胞体和血管周围, NPY 与酪氨酸羟化酶、多巴胺-β-羟化酶共存, 是肾上腺素能神经的标志物。NPY 介导的血管收缩持久且能对抗 α-肾上腺素拮抗剂。NPY 可能通过增强去甲肾上腺素诱导的收缩作用, 或者抑制突触前去甲肾上腺素释放而收缩外周血管。NPY 阳性神经末梢主要位于动脉管壁外膜, 腺体周围亦有 NPY 免疫反应性小动脉。免疫组化和免疫电子显微镜能检测出在人鼻黏膜动脉管壁中交感神经共同传递 NPY 的细节情况<sup>[3]</sup>。这些发现表明 NPY 作为一种神经调节剂在调控脉管系统和腺体分泌中发挥重要作用。NPY 从黏膜下促神经分泌神经细胞中分泌出来能反馈抑制 NPY 的继续释放, 当从中间神经元释放出来时, 它可以抑制其他非肾上腺素非胆碱能 (NANC) 促神经分泌神经细胞<sup>[4]</sup>。Kanekar 等<sup>[5]</sup> 研究认为 NPY 的释放是由嘌呤能受体介导的, 外源性 ATP 或者 UTP 能显著增加 NPY 的释放量。

## 1.2 降钙素基因相关肽 (CGRP) 与过敏性鼻炎的关系

CGRP 是一种在 1982 年就通过分子生物技术鉴别出来的 37 个氨基酸组成的多肽。CGRP 是目前最有效的微血管扩张物质之一, 它的效价比前列腺素高 10 倍, 比其他经典扩血管剂高 100~1 000 倍 (如乙酰胆碱、腺苷、5-羟色胺、P 物质等)。Udman 等<sup>[6]</sup> 使用免疫组化方法观察过敏性鼻炎患者鼻黏膜, 发现包含 CGRP 的神经纤维分布在小血管和浆黏液腺体周围、上皮组织内部与下方。CGRP 调节活体外上皮细胞的功能, 这

\* 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题资助项目 (z2007215)。 △ 通讯作者, E-mail: dsngxliujun@163.com。

种作用是通过受 CGRP 刺激的肥大细胞所介导的,并且在试管内受 CGRP 调节的肥大细胞诱导了上皮细胞大量分裂与迁移。这些结果表明 CGRP 可能在调节体内上皮细胞修复和保持黏膜内环境稳定中起重要作用<sup>[7]</sup>。激活感觉神经元以减弱炎症反应,可以解释为 CGRP 诱导上皮细胞产生前列腺素(PG<sub>2</sub>)的作用增强<sup>[8]</sup>。CGRP 舒张血管的机制有两种:上皮依赖与非上皮依赖机制。在前一种机制中,CGRP 可能增加内皮细胞 cAMP 水平,导致内皮型一氧化氮合酶(eNOS)激活而使 NO 释放,平滑肌细胞因此而舒张<sup>[9]</sup>。在非上皮依赖机制中,CGRP 直接作用于平滑肌细胞刺激腺苷酸环化酶产生。应用组胺 H1 受体阻滞剂和 CGRP-1 受体阻滞剂可以分别在 30 min 和晚期明显缓解组胺激发的鼻塞症状。这说明组胺激发试验诱发的鼻塞症状立即通过组胺 H1 受体介导,在晚期也通过 CGRP 介导<sup>[10]</sup>。

**1.3 P 物质(SP)与过敏性鼻炎的关系** SP 是速激肽家族中的一种神经肽,存在于人类鼻黏膜的 C 类伤害感受神经中。包含 SP 的神经纤维可以在鼻动静脉周围、腺泡、上皮内找到。组胺、缓激肽、前列腺素、白三烯及过敏原等多种因素都可刺激伤害感受神经释放 SP。它的功能主要为促进血管扩张,增加血管通透性,刺激鼻腔腺体分泌,免疫调节等。它通过在抗原抗体反应中速激肽(NK-1)受体的激活而从鼻黏膜中释放出来,并在过敏性鼻炎的症状中发挥重要的作用<sup>[11]</sup>。在组氨酸脱羧酶基因敲除小鼠中,除了组胺,SP 和前列腺素 D<sub>2</sub> 也参与由抗原诱发的过敏性鼻炎症状<sup>[12]</sup>。在过敏性鼻炎人群的鼻腔分泌物中也可以找到 SP。过敏性鼻炎患者体内 SP 水平增高可能是因为感觉神经激活导致轴索反射而激活包含 SP 的神经纤维<sup>[13]</sup>。Zhang 等<sup>[14]</sup>研究豚鼠模型发现 SP 可诱发正常组的类过敏性鼻炎症状和加重过敏性鼻炎组鼻黏膜的过敏性症状与炎症反应。过敏性鼻炎组被 SP 激发后 RANTES mRNA 表达水平明显增高,嗜曙红细胞数量亦显著增加。激活鼻黏膜中的 C 类神经纤维会导致 SP 和相关神经肽的释放,这些神经肽促进炎症反应即神经源性炎症反应<sup>[15]</sup>。Shirasaki 等<sup>[16]</sup>用 ELISA 检测 SP 在过敏性鼻炎患者鼻腔灌洗液发现经抗原激发 5 min 后即可检测到 SP 含量增加,30 min 后这种增加不再明显。人鼻腔黏膜中的 SP 特异性受体 mRNA 在黏膜下腺体及气道黏膜中表达。在过敏性鼻炎与血管运动性鼻炎中,神经肽 SP 和 CGRP 在轴突内表达增高,尽管 SP 存在于轴突并限制在核心囊泡密集区内,在核心囊泡密集区内也通常发现 CGRP<sup>[17]</sup>。在豚鼠模型中辣椒碱或 SP 诱导的鼻渗出反应可以通过暴露于臭氧中得到加强。暴露于臭氧中可选择性诱导鼻气道高反应性而产生内源性和外源性速激肽<sup>[17]</sup>。

**1.4 血管活性肠肽(VIP)与过敏性鼻炎的关系** VIP 是节后副交感神经元中的一种神经递质,该神经元通过鼻的后部神经进入黏膜并支配黏膜下腺体、微动脉及微静脉。它属于上气道神经系统的非肾上腺非胆碱能抑制物并影响气道生理的诸多方面<sup>[18]</sup>。VIP 与乙酰胆碱共同从副交感神经释放出来,它可能在调节鼻腔反应中起重要作用。VIP 调节乙酰胆碱释放并增进腺体分泌反射的作用已得到公认。它还能激活淋巴细胞和粒细胞释放酶和蛋白质从而引发免疫反应。VIP 还可能激活淋巴细胞和粒细胞释放酶与其他活性物质以引发伴有组织水肿的炎症反应和免疫反应。免疫组化检测 VIP、CGRP、SP、NPY 都显示鼻黏膜神经大量染色,半定量检测神经纤维神经肽密度证明鼻黏膜组织中 VIP 阳性神经纤维显著增加。这些数据表明在常年性过敏性鼻炎上气道神经支配中,包含神经肽的

神经纤维起着调节作用<sup>[19]</sup>。相比正常人群,过敏性鼻炎患者鼻黏膜中 VIP 和 NPY 免疫活性神经纤维数目显著增高,黏膜神经纤维中 SP 表达也显著增高<sup>[15]</sup>。这些神经肽在鼻黏膜神经纤维中表达增高表明自主神经支配黏膜在过敏性鼻炎的病理生理中起重要作用。

## 2 与神经肽相关的过敏性鼻炎治疗进展

鼻内滴入 SP 或者神经激肽 A(NKA)诱发的高反应性几乎可以被 NK-2 受体拮抗剂完全抑制,NK-1 受体拮抗剂可以部分抑制。SP 和 NKA 在激发的早期就被释放出来,通过优先活化 NK-2 受体而介导高反应性的发展。因此,NK-2 受体拮抗剂可能对治疗过敏性鼻炎有效<sup>[20]</sup>。特异性 C 类纤维和 A $\delta$  类纤维共同被三叉神经激活,这在过敏性鼻炎鼻痒和喷嚏的发病原因中起重要作用。这些三叉神经传入纤维也可能通过释放包括 SP 的神经肽调节局部炎症(神经源性炎症)。根据现有数据可以推测,神经肽和神经营养因子在过敏性鼻炎中发挥重要作用。过敏性鼻炎需要新的有效治疗方法,特别是其主要症状为鼻痒和喷嚏时,通过调节神经源性炎症中合适的神经肽和神经营养因子来抑制三叉神经活性可能是一种有效方法<sup>[21]</sup>。VIP 替代疗法可以明显减弱 VIP 基因敲除小鼠的气道高反应性<sup>[22]</sup>,因此,VIP 或者其受体的促效剂可能对此类疾病有一定的作用。在免疫反应和超敏反应中,神经肽的特殊神经调节作用可能表现为特殊的机制,人们最终能从中找到过敏性鼻炎的治疗方法。

综上所述,各种神经肽释放出来,它们之间相互影响,直接作用于鼻黏膜中血管与腺体或影响其他因子对鼻黏膜间接产生作用,共同参与到过敏性鼻炎的病理生理过程中;但是,其在过敏性鼻炎治疗转归过程中是否发生变化,目前尚无文献报道。因此,作为神经系统与免疫系统之间的重要联系纽带的神神经肽,在过敏性鼻炎的发生、发展以及转归过程中的作用有待进一步研究阐明。

## 参考文献:

- [1] Knipping S, Holzhausen HJ, Riederer A, et al. Allergic and idiopathic rhinitis: an ultrastructural study[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009, 266(8): 1249.
- [2] Lambrecht B. Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T cell activation[J]. Respir Res, 2001, 2(3): 133.
- [3] Knipping S, Holzhausen HJ, Riederer A, et al. NPY in human nasal mucosa—an immunocytochemical and immunoelectron microscopical study[J]. Laryngorhinootologie, 2003, 82(2): 109.
- [4] Hyland NP, Cox HM. The regulation of veratridine-stimulated electrogenic ion transport in mouse colon by neuropeptide Y(NPY), Y1 and Y2 receptors[J]. Br J Pharmacol, 2005, 146(5): 712.
- [5] Kanekar S, Jia C, Hegg CC. Purinergic receptor activation evokes neurotrophic factor neuropeptide Y release from neonatal mouse olfactory epithelial slices[J]. J Neurosci Res, 2009, 87(6): 1424.
- [6] Uddman R, Cantera L, Cardell L, et al. Expression of NPY Y1 and CGRP1 receptors in human nasal mucosa: implications in allergic rhinitis[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999, 108(10): 969.

- [7] Bulut K, Felderbauer P, Deters S, et al. Sensory neuropeptides and epithelial cell restitution: the relevance of SP and CGRP-stimulated mast cells[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23:535.
- [8] Okajima K, Harada N. Regulation of Inflammatory Responses by Sensory Neurons: Molecular Mechanism(s) and Possible Therapeutic Applications [J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13:2241.
- [9] Raddino R, Pela G, Manca C, et al. Mechanism of action of human calcitonin gene-related peptide in rabbit heart and in human mammary arteries[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, 29:463.
- [10] Sakaguchi M, Imamura S, Yamamoto M, et al. Histamine induces nasal obstruction via calcitonin gene-related peptide in sensitized guinea pigs[J]. *Rhinology*, 2007, 45(2): 169.
- [11] Rahman MA, Inoue T, Kamei C. Role of substance P in allergic nasal symptoms in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 532(1/2):155.
- [12] Rahman MA, Inoue T, Ishikawa T, et al. Involvement of chemical mediators in nasal allergic responses of HDC-KO mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 567(3):245.
- [13] Heppt W, Thai Dinh Q, Cryer A, et al. Phenotypic alteration of neuropeptide containing nerve ? bre sinseasonal intermittent allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*. 2004, 34:1105.
- [14] Zhang R, Liu G, Wen W, et al. The significance and effect of substance P on the expression of RANTES mRNA in allergic rhinitis[J]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 2006, 20(2):73.
- [15] Myers AC, Kajekar R, Undem BJ, et al. Allergic inflammation-induced neuropeptide production in rapidly adapting afferent nerves in guinea pig airways[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 282:775.
- [16] Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E, et al. Effects of cetirizine on substance P release in patients with perennial allergic rhinitis[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004, 113(12):941.
- [17] Ho CY, Tan CT, Tsai HH, et al. Ozone-induced nasal hyperresponsiveness to tachykinins in guinea pigs[J]. *Am J Rhinol*, 2008, 22:463.
- [18] Groneberg DA, Heppt W, Cryer A, et al. Groneberg, Werner Heppt, et al. Toxic Rhinitis-Induced Changes of Human Nasal Mucosa Innervation[J]. *Toxicol Pathol*, 2003, 31:326.
- [19] Fischer A, Wussow A, Cryer A, et al. Neuronal plasticity in persistent perennial allergic rhinitis[J]. *J Occup Environ Med*, 2005, 47(1):20.
- [20] Nabe T, Tsuzuike N, Ohtani Y, et al. Important roles of tachykinins in the development of allergic nasal hyperresponsiveness in guinea-pigs[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(1):138.
- [21] Pfaar O, Raap U, Holz M, et al. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis[J]. *Swiss med wkly*, 2009, 139(3-4):35.
- [22] Szema AM, Hamidi SA, Lyubsky S, et al. Mice lacking the VIP gene show airway hyperresponsiveness and airway inflammation, partially reversible by VIP[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291:880.

(收稿日期:2010-06-02 修回日期:2010-07-05)

## 肿瘤分子影像学的基本概述与应用

张莉,李鹏综述,张澍田审校

(首都医科大学附属北京友谊医院消化科/北京市消化疾病中心 101100)

关键词:分子显像;肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.063

中图分类号:R730.44

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)23-3280-03

分子影像学是随着影像医学与分子生物学的发展和融合而形成的新的研究领域,是活体状态下在细胞和分子水平应用影像学方法对生物过程进行定性和定量研究。与一般的临床影像比,它能探测疾病的分子异常,而不是这些分子改变最终结果的成像,它能够以图像的形式从分子水平描绘正常及病变组织结构与功能的变化信息,在解剖形态基础上,更多地反映相应组织细胞的生物学特点,代表影像医学的发展方向。

### 1 分子成像原理和目标

活体分子影像学必备条件:(1)合理有效的高亲和性探针;(2)探针具有克服生物屏障的能力;(3)化学及生物放大的机制;(4)敏感、快速、高分辨力的成像技术。分子影像学目标是:(1)发展成像新技术和对比剂,使其能够检测癌前病变和微小

肿瘤;(2)发现癌前病变的生物学特性,从而预测病变的临床过程和治疗效果;(3)发展无创性或微创性技术以评价治疗效果。

### 2 分子影像学成像技术

2.1 核医学成像 放射性核素标记探针结合正电子发射断层成像(PET)技术,其灵敏度可达毫微摩尔或微微摩尔,已成为当今较成熟的分子影像技术。示踪剂是PET与核医学结合的关键,通过化学、物理或生化方法,将发射正电子的核素与生物学相关的特定分子连接成示踪剂。注入人体后,示踪剂参加相应生物活动,同时发出正电子射线,被PET接受,并进一步转化为肉眼可视的图像。有多种放射性核素标记的分子探针可以与靶分子高度特异的结合<sup>[1]</sup>,目前临床上应用最广泛的是葡萄糖类似物 18F-FDG。18F-FDG 进入组织后,与葡萄糖一样