

- tive diffusion-weighted imaging as an adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(6):1716-1722.
- [11] Richard R, Thomassin I, Chapellier M, et al. Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(9):2420-2431.
- [12] Li XR, Cheng LQ, Liu M, et al. DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):425-431.
- [13] Başara I, Örgüç, Coşkun T. Single voxel in vivo proton magnetic resonance spectroscopy of breast lesions: experience in 77 cases [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2013, 19(3):221-226.
- [14] Vassiou K, Tsougos I, Kousi E, et al. Application value of 3T 1H-magnetic resonance spectroscopy in diagnosing breast tumors [J]. *Acta Radiol*, 2013, 54(4):380-388.
- [15] Tozaki M, Sakamoto M, Oyama Y, et al. Predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with quantitative 1H MR spectroscopy using the external standard method [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(4):895-902.
- [16] Tozaki M, Oyama Y, Fukuma E. Preliminary study of early response to neoadjuvant chemotherapy after the first cycle in breast cancer: comparison of 1H magnetic resonance spectroscopy with diffusion magnetic resonance imaging [J]. *Jpn J Radiol*, 2010, 28(2):101-109.
- [17] Riemer F, Solanky BS, Stehning C, et al. Sodium (^{23}Na) ultra-short echo time imaging in the human brain using a 3D-Cones trajectory [J]. *MAGMA*, 2014, 27(1):35-46.
- [18] Haneder S, Michaely HJ, Konstandin S, et al. 3T Renal ^{23}Na -MRI: effects of desmopressin in patients with central diabetes insipidus [J]. *MAGMA*, 2014, 27(1):47-52.
- [19] Ouwkerk R, Jacobs MA, Macura KJ, et al. Elevated tissue sodium concentration in malignant breast lesions detected with non-invasive ^{23}Na MRI [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 106(2):151-160.
- [20] Jacobs MA, Stearns V, Wolff AC, et al. Multi parametric magnetic resonance imaging, spectroscopy and multinuclear (^{23}Na) imaging monitoring of preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer [J]. *Acad Radiol*, 2010, 17(12):1477-1485.
- [21] Shivakumar S, Prabhakar BT, Jayashree K, et al. Evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvessel density (MVD) as prognostic indicators in carcinoma breast [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(4):627-636.
- [22] Kvistad KA, Rydland J, Vainio J, et al. Breast lesions: evaluation with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging and with T2* -weighted first-pass perfusion MR imaging [J]. *Radiology*, 2000, 216(2):545-553.
- [23] 王兰云, 张蓓. 乳腺 MRT2* W 首次通过灌注成像方法及价值探讨 [J]. *实用放射学杂志*, 2009, 25(5):705-708.
- [24] Buchbender S, Obenauer S, Mohrmann S, et al. Arterial spin labelling perfusion MRI of breast cancer using FAIR TrueFISP: initial results [J]. *Clin Radiol*, 2013, 68(3):123-127.
- [25] De Bazelaire C, Scémama A, Coffin A, et al. Perfusion studies in senology [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94(12):1279-1290.
- [26] Glaser KJ, Manduca A, Ehman RL. Review of MR elastography applications and recent developments [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 36(4):757-774.
- [27] Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: Technique, analysis, and clinical applications [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(3):544-555.
- [28] McKnight AL, Kugel JL, Rossman PJ, et al. MR elastography of breast cancer: preliminary results [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178(6):1411-1417.
- [29] Lorenzen J, Sinkus R, Schrader D, et al. Imaging of breast tumors using MR elastography [J]. *Rofo*, 2001, 173(1):12-17.
- [30] Siegmann KC, Xydeas T, Sinkus R, et al. Diagnostic value of MR elastography in addition to contrast-enhanced MR imaging of the breast-initial clinical results [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(2):318-325.
- [31] Sinkus R, Siegmann K, Xydeas T, et al. MR elastography of breast lesions: understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced MR mammography [J]. *Magn Reson Med*, 2007, 58(6):1135-1144.

(收稿日期: 2014-01-19 修回日期: 2014-04-22)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.22.045

川陈皮素对阿尔茨海默病的神经保护作用*

王秀琪¹, 丁晓波²综述, 曾明^{1△}审校

(1. 西南大学园艺园林学院, 重庆 400716; 2. 四川省泸州市农业科学研究所 646015)

关键词: 川陈皮素; 阿尔茨海默病; 神经保护

中图分类号: R285.6

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)22-2948-04

陈皮是资源丰富的传统中药, 性温、辛、苦, 具有理气健脾、燥湿化痰的功效。川陈皮素(nobiletin)是陈皮的有效成分之

一, 相对分子质量为 402.39, 其分子结构见图 1。川陈皮素是一种多甲氧基黄酮类化合物, 含有 6 个甲氧基, 极性低, 具有平

* 基金项目: 农业部公益性行业专项, 柑橘模式化栽培与贮藏技术研究(nyhyzx07-023)。 作者简介: 王秀琪(1987-), 在读硕士研究生, 专业方向为果树学。 △ 通讯作者, Tel: 13509497821; E-mail: zengming@swu.edu.cn。

面结构且生物活性强烈等特性。研究发现,川陈皮素具有抑制炎症反应^[1]、抗氧化^[2]、抗肿瘤^[3]、抗心血管疾病^[4]、改善代谢紊乱^[5]、治疗神经退行性疾病^[6]等多方面的药理作用。近年来国内外对川陈皮素的神经保护作用进行了大量研究,结果表明川陈皮素不仅具有神经营养活性^[7],而且可以抑制 β -淀粉样蛋白(A β)神经毒性对神经元的损伤^[8],可以预防嗅球切除对胆碱能神经元的损伤^[9],可以减轻 H_2O_2 对神经细胞的氧化损伤^[10],可以改善脑缺血诱导的学习记忆障碍^[11]等。这些研究结果显示川陈皮素可能是一个有效的治疗神经退行性疾病的化合物。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的以进行性认知功能障碍、记忆损害和行为异常为特征的神经退行性疾病。其主要病理特征为皮质神经元数量减少、神经纤维缠结(neurofibrillary tangle)、老年斑沉积(senile plaque deposits)等。流行病学特征为患病率、发病率和病死率均随着年龄的增大而升高。随着世界人口老龄化问题的加剧,AD已成为人类的主要疾病之一,严重危害着老年人的健康和生命质量。AD的病因和发病机制均较复杂且尚不完全清楚。有关AD发病机制主要有淀粉样蛋白代谢异常、胆碱能机制、细胞凋亡、氧化应激和炎症机制等几种假说。许多研究表明,与AD发病有关的各种因素之间彼此联系,甚至相互促进,给AD的治疗带来了极大的挑战。目前,西方国家用于治疗AD的药物多为胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)抑制剂。这类药以降低乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)的分解速率来提高其在大脑中的含量^[12],但同时易引起反胃和呕吐等不良反应,有的甚至还出现肌肉抽筋、心跳减慢、食欲降低、胃酸过多等不良反应。在中国,许多研究表明传统中药具有治疗AD的作用。近年来,研究者对中药有效成分在防治AD方面进行了大量研究和探讨。本文仅就川陈皮素防治AD的研究成果作如下综述。

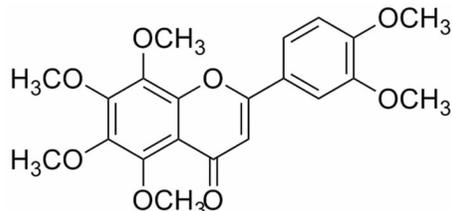


图1 川陈皮素的分子结构

1 对 β -淀粉样蛋白代谢异常的影响

β -淀粉样蛋白(A β)是AD老年斑的主要成分,其产生和积累在AD发病机制中占主导地位。A β 是由 β 淀粉样前体蛋白(App)水解形成的长度为39~43个氨基酸组成的片段,App过量表达或异常加工均可导致A β 沉积,进而产生神经毒性^[13]。A β 的神经毒性主要包括使钙稳态失衡、激活炎症反应、产生氧化应激损伤、引起突触功能障碍、诱导细胞凋亡和抑制胆碱能神经系统等。许多研究者认为A β 的沉积是AD病理的始发因素和中心环节,对AD其他特征病理的形成产生了重要影响。因此,抑制A β 的形成、聚集及沉淀是防治AD的有效途径之一。

川陈皮素主要通过抑制A β 积累和逆转A β 损伤来抑制A β 神经毒性和保护神经细胞。Yamakuni等^[8]研究发现,川陈皮素对A β 引起的神经毒性的表达和记忆障碍具有预防作用。体外实验证实,A β 可以显著抑制海马神经元细胞蛋白激酶A(PKA)的磷酸化和谷氨酸受体1(GluR1)的跨膜运输,川陈皮素可以逆转这种抑制作用以减轻A β 对神经元造成的损伤。在AD大鼠模型中,川陈皮素能抑制A β 神经毒性,对A β (1~

40)造成的学习记忆障碍有明显的改善作用^[14]。

2 对脑内胆碱能及其他神经递质的影响

中枢胆碱能神经递质在学习记忆中具有重要的调节作用。ACh是中枢胆碱能系统与AD关系最密切的神经递质,其主要功能是维持意识的清醒,在学习记忆中起重要作用^[15]。ACh由胆碱乙酰转移酶(cholinacetyltransferase, ChAT)合成,AChE分解,并通过与ACh受体结合发挥生物学效应。AD患者大脑皮层和海马中ChAT和AChE活性明显降低,ACh含量下降,而ACh的缺失程度与其痴呆程度密切相关。Nakajima等^[9]以嗅球切除小鼠为AD模型,研究了川陈皮素对模型小鼠胆碱能神经系统的影响。结果显示,川陈皮素可以通过提高海马ChAT活性,降低AChE活性,以增加ACh含量来减轻AD模型小鼠痴呆程度^[9]。Nagase等^[16]发现,川陈皮素对小鼠胆碱能神经退变引起的记忆障碍也有明显的改善作用。

此外,川陈皮素对氨基酸类和单胺类神经递质也有一定的影响。AD患者脑中谷氨酸(Glu)等氨基酸神经递质及其相应的受体均明显减少,而Glu对神经系统生长、发育、学习和记忆形成等具有重要作用。研究发现,川陈皮素能升高海马谷氨酸受体1(GluR1)的磷酸化水平,对神经元的突触可塑性具有重要调节作用^[17]。川陈皮素还可以通过阻止小鼠海马CA1区GluR1蛋白水平的减少来改善记忆障碍小鼠受损的记忆^[11]。另有报道称,川陈皮素能与五羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)等单胺类神经递质相互作用而表现出抗抑郁的功效^[18]。

3 对氧化应激的作用

氧化应激是细胞氧化与抗氧化失衡而导致的应激损伤状态。氧化应激可在活性氧生成超过抗氧化防御系统时或在抗氧化剂活性降低时发生。对AD等神经退行性疾病的研究表明,自由基增多、脂质过氧化、钙稳态失调、细胞色素C释放是氧化应激增强的主要原因,并对神经细胞造成极大的伤害。大脑中的神经细胞对氧化应激格外敏感,极易受到氧化损伤,当损伤发生在与智能相关的结构时,便会导致学习记忆障碍。由此可见,氧化应激与AD的发生、发展有密切的关系。

川陈皮素的抗氧化应激作用早已被公认,而近年来的研究表明川陈皮素的抗氧化应激作用在AD神经保护中具有重要意义。Lu等^[10]采用150 μ M的 H_2O_2 损伤PC12神经细胞3h作为氧化损伤模型,研究发现模型细胞生物膜稳定性降低,超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)的活性减弱,活性氧(ROS)与脂质过氧化物丙二醛(MDA)的含量增高,凋亡蛋白酶Caspase-3活性显著增强。川陈皮素可以通过增加细胞膜的稳定性,增强SOD和GSH的活性,降低ROS与MDA的含量以及Caspase-3的活性来保护氧化损伤的PC12神经细胞。此外,川陈皮素还可显著抑制脂多糖(LPS)诱导的RAW 264.7细胞ROS的产生,表现出一定的抗氧化应激能力^[19]。

4 对炎症反应的影响

炎症反应是机体抵御感染和病变的级联过程。神经炎症的主要特征之一是脑内小胶质细胞的激活。小胶质细胞是神经系统中的常住免疫细胞,当其受外源刺激而处于活化状态时,可分泌多种促炎细胞因子(pro-inflammation cytokine)及趋化因子(chemotactic factor),如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和干扰素- γ (IFN- γ)等。随着这些细胞因子表达的增加和活性的上调,进而引发炎症反应和神经元的损伤,并通过增加脑内一氧化氮(NO)水平、诱导细胞程序性死亡而参与神经变性疾病的发生^[20]。编码促炎细胞因子的基因主

要通过转录因子 NF- κ B 通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径所激活。MAPK 亚族中的细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)对炎症的发生、发展起着重要调控作用。许多研究表明,在 AD 患者脑内存在活化的小胶质细胞积聚、炎症细胞因子及趋化因子增加等炎症损伤^[21]。

川陈皮素主要通过抑制炎症介质的产生和释放发挥其抗炎作用。在 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞模型中,川陈皮素可以剂量依赖性抑制 NO 的产生和 TNF- α 、IL-1 β 的释放,并通过抑制 ERK、JNK 和 MAPKs 的磷酸化和 NF- κ B 的活化来发挥抗炎作用^[22]。Choi 等^[19]以 LPS 诱发的小鼠 RAW 264.7 巨噬细胞为炎症模型,研究了川陈皮素的抗炎活性,结果表明川陈皮素可通过抑制 NF- κ B 的 DNA 结合活性和 ROS 的产生发挥一定的抗炎活性。另有研究指出,川陈皮素还可与萝卜硫素(Sulforaphane)一起表现出协同抗炎作用,其协同抗炎能力高于川陈皮素或萝卜硫素单独抗炎能力^[23]。

5 对 AD 动物模型学习记忆的影响

目前,主要的 AD 动物模型包括损伤模型、铝模型、A β 模型、D-半乳糖模型、叠氮钠模型和 AD 转基因模型等。许多研究表明,川陈皮素对 AD 动物模型学习记忆障碍有明显的改善作用。学习记忆是中枢神经系统对外界信息的摄取、加工处理、巩固等过程。cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein, CREB)是在学习记忆中研究最为深入的细胞转录因子,其磷酸化在学习记忆过程中发挥重要作用。A β 诱导的 A β 模型和脑缺血引起的损伤模型学习记忆能力的下降均与 CREB 及其介导的转录调节有关。

研究显示,长期过量的 A β 刺激,可导致 ERK/MAPK 信号中 ERK2、MAPK 水平下调,进一步影响 CREB 磷酸化过程并引发记忆障碍^[24]。川陈皮素可以通过增强 CREB 的磷酸化作用来减轻 A β 对 AD 模型大鼠海马神经元的损伤,对 A β 造成的大鼠学习记忆障碍具有明显的改善作用^[16]。在脑缺血引起的学习记忆障碍模型中,川陈皮素可通过增加海马 CA1 区钙离子/钙调蛋白依赖蛋白激酶 II (CaMK II) 和 CREB 的磷酸化水平来改善模型小鼠学习记忆障碍,并有利于长时程记忆的形成^[11]。此外,川陈皮素主要代谢产物 4'-去甲基川陈皮素(4'-demethylnobiletin)具有与川陈皮素相同的改善学习记忆障碍的活性^[25]。

6 其他影响

川陈皮素还在促进神经细胞突触生长和抑制神经元死亡方面发挥重要作用。Nagase 等^[16]用 100 μ M 的川陈皮素处理 PC12D 细胞,研究了川陈皮素对 cAMP 反应元件(CRE)依赖性转录和轴突生长的影响。结果显示,川陈皮素可以显著增强 CRE 依赖的转录活性和促进 PC12D 细胞轴突的生长。研究认为,川陈皮素促进轴突生长主要是通过激活 cAMP/PKA/MEK/Erk/MAP kinase 信号通路和增强 CRE 介导的基因转录来实现的,这可能成为一种用于阐明神经细胞分化分子机制的新的生化探针^[7]。在双侧颈总动脉夹闭造成的脑局部缺血实验中,川陈皮素可以抑制海马 CA1 区神经元迟发性死亡^[11]。

7 结 语

尽管 AD 的病因和发病机制尚不完全清楚,但普遍认为其是一种与遗传、环境等多种因素相关的神经退行性疾病。到目前为止还没有任何一种药物或治疗方式能够完全阻断 AD 进程。天然产物作为创新药物研发的重要源泉,在人类各种疾病的防治中发挥着重要作用。长期的应用实践证实,传统中药对

AD 的治疗具有一定的优势。中药陈皮在中国的应用源远流长,多项研究显示其有效成分川陈皮素具有防治 AD 的作用。川陈皮素防治 AD 的作用机制涉及抑制 A β 神经毒性,调节神经递质代谢,抗氧化应激,抑制炎症反应和改善学习记忆障碍等多条途径。但由于川陈皮素代谢过程和代谢机理以及对人体的药理作用机制尚不完全清楚,故需在未来的研究中予以补充和完善。川陈皮素防治 AD 的作用机理的揭示,不仅为传统中药药理提供了科学依据,而且为进一步开发利用中国丰富的柑橘资源奠定了重要的理论基础。可见,川陈皮素在防治 AD 方面具有潜在的优势和广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Xiao H, Guo S, Zheng J, et al. The major metabolites of 5-Hydroxy nobiletin inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation in macrophages[C]. FASEB JOURNAL. 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD 20814-3998 USA; FEDERATION AMER SOC EXP BIOL, 2012, 26.
- [2] Nakajima A, Aoyama Y, Nguyen TT, et al. Nobiletin, a citrus flavonoid, ameliorates cognitive impairment, oxidative burden, and hyperphosphorylation of tau in senescence-accelerated mouse[J]. Behav Brain Res, 2013, 250: 351-360.
- [3] Tang MX, Ogawa K, Asamoto M, et al. Effects of nobiletin on PhIP-induced prostate and colon carcinogenesis in F344 rats[J]. Nutr Cancer, 2011, 63(2): 227-233.
- [4] Zhou CH, Wu XH, Wu YQ. Nobiletin, a dietary phytochemical, inhibits vascular smooth muscle cells proliferation via calcium-mediated c-Jun N-terminal kinases pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 615(1-3): 55-60.
- [5] Lee YS, Cha BY, Choi SS, et al. Nobiletin improves obesity and insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice[J]. J Nutri Biochem, 2013, 24(1): 156-162.
- [6] Seki T, Kamiya T, Furukawa K, et al. Nobiletin-rich Citrus reticulata peels, a kampo medicine for Alzheimer's disease: a case series[J]. Geriatr Gerontol Int, 2013, 13(1): 236-238.
- [7] Nagase H, Yamakuni T, Matsuzaki K, et al. Mechanism of neurotrophic action of nobiletin in PC12D cells[J]. Biochemistry, 2005, 44(42): 13683-13691.
- [8] Yamakuni T, Nakajima A, Ohizumi Y. Preventive action of nobiletin, a constituent of AURANTII NOBILIS PERICARPIUM with anti-dementia activity, against amyloid-beta peptide-induced neurotoxicity expression and memory impairment[J]. Yakugaku Zasshi, 2010, 130(4): 517-520.
- [9] Nakajima A, Yamakuni T, Haraguchi M, et al. Nobiletin, a citrus flavonoid that improves memory impairment, rescues bulbectomy-induced cholinergic neurodegeneration in mice[J]. J Pharmacol Sci, 2007, 105(1): 122-126.
- [10] Lu YH, Su MY, Huang HY, et al. Protective effects of the citrus flavanones to PC12 cells against cytotoxicity induced by hydrogen peroxide[J]. Neuroscience Letters, 2010, 484(1): 6-11.
- [11] Zhang L, Zhao H, Zhang X, et al. Nobiletin protects against cerebral ischemia via activating the p-Akt, p-

- CREB, BDNF and Bcl-2 pathway and ameliorating BBB permeability in rat[J]. Brain Res Bull, 2013, 96: 45-53.
- [12] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimers disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): CD005593.
- [13] 刘文娟, 戴雪伶, 姜招峰. 淀粉样蛋白神经毒性及其防治策略[J]. 生命科学, 2011, 23(10): 1022-1026.
- [14] Matsuzaki K, Yamakuni T, Hashimoto M, et al. Nobiletin restoring beta-amyloid-impaired CREB phosphorylation rescues memory deterioration in Alzheimer's disease model rats[J]. Neurosci Lett, 2006, 400(3): 230-234.
- [15] Li Q, Chen M, Liu H, et al. Expression of APP, BACE1, AChE and ChAT in an AD model in rats and the effect of donepezil hydrochloride treatment [J]. Mol Med Rep, 2012, 6(6): 1450-1454.
- [16] Nagase H, Omae N, Omori A, et al. Nobiletin and its related flavonoids with CRE-dependent transcription-stimulating and neuritegenic activities[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 337(4): 1330-1336.
- [17] Matsuzaki K, Miyazaki K, Sakai S, et al. Nobiletin, a citrus flavonoid with neurotrophic action, augments protein kinase A-mediated phosphorylation of the AMPA receptor subunit, GluR1, and the postsynaptic receptor response to glutamate in murine hippocampus [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 578(2-3): 194-200.
- [18] Yi LT, Xu HL, Feng J, et al. Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of nobiletin [J]. Physiol Behav, 2011, 102(1): 1-6.
- [19] Choi SY, Hwang JH, Ko HC, et al. Nobiletin from citrus
- 综 述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.22.046
- fruit peel inhibits the DNA-binding activity of NF-kappaB and ROS production in LPS-activated RAW 264.7 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 113(1): 149-155.
- [20] Mosley RL, Benner EJ, Kadiu I, et al. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Clin Neurosci Res, 2006, 6(5): 261-281.
- [21] Lee YJ, Han SB, Nam SY, et al. Inflammation and Alzheimer's disease[J]. Arch Pharm Res, 2010, 33(10): 1539-1556.
- [22] Cui YJ, Wu JJ, Jung SC, et al. Anti-neuro inflammatory activity of nobiletin on suppression of microglial activation[J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(11): 1814-1821.
- [23] Guo S, Qiu P, Xu G, et al. Synergistic anti-inflammatory effects of nobiletin and sulforaphane in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells [J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(9): 2157-2164.
- [24] Gong B, Vitolo OV, Trinchese F, et al. Persistent improvement in synaptic and cognitive functions in an Alzheimer mouse model after rolipram treatment [J]. J Clin Invest, 2004, 114(11): 1624-1634.
- [25] Al Rahim M, Nakajima A, Saigusa D, et al. 4'-Demethylnobiletin, a bioactive metabolite of nobiletin enhancing PKA/ERK/CREB signaling, rescues learning impairment associated with NMDA receptor antagonism via stimulation of the ERK cascade [J]. Biochemistry, 2009, 48(32): 7713-7721.

(收稿日期: 2014-01-18 修回日期: 2014-04-20)

Foxp3⁺ 调节性 T 细胞的形成与疾病治疗的研究进展*

章婷婷¹, 骆春艳²综述, 王嘉军^{2△}审校

(1. 三峡大学第二人民医院检验科, 湖北宜昌 443003; 2. 三峡大学医学院, 湖北宜昌 443003)

关键词: Treg; 抑制; 炎症; 治疗

中图分类号: R392.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)22-2951-03

调节性 T 细胞(Treg)表达的 Foxp3 转录因子是免疫调节的关键因子。Treg 的耗竭、缺失或 Foxp3 的功能失调均可导致爆发的、多器官自身免疫和早期死亡^[1]。诱导性 Treg (iTreg)在黏膜免疫中至关重要,不仅可以减轻组织特异性自身免疫,亦是肿瘤浸润性 Treg 的主要成分。因此,深入理解病理条件下 Treg 的形成及特征有望为疾病的治疗提供新的靶点。

1 Treg 的生物学特性

1.1 Treg 的分类及作用机制 Treg 是具有显著免疫抑制作用的 CD4⁺T 细胞亚群,据其来源可分为两类:天然调节 T 细胞(nTreg)和 iTreg。nTreg 发育自胸腺细胞,其表型特征主要为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, iTreg 则可由传统 T 细胞(Tconv)经

过活化在外周上调表达 Foxp3 而来。二者很难通过细胞表面标志进行区分。最新一项研究提出神经纤维网蛋白 1(Nrp1)可作为 Foxp3⁺nTreg 的特异性标志,对此尚存争议^[2]。Treg 的形成、维持及其活性依赖于局部炎症反应和内环境稳态所建立的动态平衡。

Treg 可通过多种机制发挥其抑制免疫应答的功能,包括表达抑制细胞表面蛋白如细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4),分泌抑制因子如白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子-β(TGF-β),导致代谢紊乱和直接的细胞溶解等。

1.2 nTreg 和 iTreg 的特征 Treg 能够抑制细胞增殖、抑制炎症因子和抗体的产生、抑制记忆 T 细胞的功能,还能诱导效应细胞的凋亡。nTreg 和 iTreg 有很多相同的调控特征^[3]。然

* 基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2009CDB280)。 作者简介:章婷婷(1985—),在读研究生,主要从事免疫学方面的研究。 △