

神经肽Y在免疫和溃疡性结肠炎发病中的作用

庞雪花, 甘华田

庞雪花, 甘华田, 四川大学华西医院消化科 四川省成都市 610041

国家自然科学基金资助项目, No. 30770983

通讯作者: 甘华田, 教授, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西医院消化科. ganhuatian@hotmail.com

收稿日期: 2010-03-11 修回日期: 2010-06-13

接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-08

Role of neuropeptide Y in the immune system and the pathogenesis of ulcerative colitis

Xue-Hua Pang, Hua-Tian Gan

Xue-Hua Pang, Hua-Tian Gan, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30770983

Correspondence to: Professor Hua-Tian Gan, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan Province, China. ganhuatian@hotmail.com

Received: 2010-03-11 Revised: 2010-06-13

Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-08

Abstract

The pathogenesis of ulcerative colitis (UC) remains unclear. Immune dysfunction has been considered to be main etiological factor for UC. Increasing evidence suggests that neuropeptide Y (NPY) is involved in immune dysfunction and the pathogenesis of UC. This paper reviews the latest advances in understanding the role of NPY in the immune system and the pathogenesis of UC.

Key Words: Neuropeptide Y; Ulcerative colitis; Immune system

Pang XH, Gan HT. Role of neuropeptide Y in the immune system and the pathogenesis of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(19): 2013-2016

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病因及发病机制目前尚不明确, 但免疫异常已被公认为是其发病的主要因素之一。近年, 不少研究表明

神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)在免疫系统中起着重要作用。因此, 推测NPY在UC的发生发展中可能也起着重要作用, 本文就目前NPY与免疫和UC的研究现状作一简要评述。

关键词: 神经肽Y; 溃疡性结肠炎; 免疫系统

庞雪花, 甘华田. 神经肽Y在免疫和溃疡性结肠炎发病中的作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18(19): 2013-2016

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2013.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种肠道慢性炎症性疾病, 其病因及发病机制目前尚不十分明确, 但免疫异常已被公认为是其发病的主要因素之一。近年, 不少研究表明神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)在免疫系统中起着重要作用, 从细胞趋化到细胞因子释放以及抗体的产生都有影响, 从而推测NPY在UC的发病中可能也起着重要作用。实际上, 国外已有学者使用NPY敲除或NPY Y1受体敲除小鼠进行研究, 已经证实了NPY在UC发生发展中起着重要作用。本文就目前NPY与免疫和UC的研究现状作一简要综述。

1 免疫系统

免疫系统是一个由多种免疫器官所组成的复杂网络, 产生多种免疫细胞参与免疫反应。协调的免疫反应有能力识别并消灭有害因子, 同时阻止对机体自身组织的不恰当反应, 当这种平衡被打破后, 将导致自身免疫异常, 包括一系列免疫因素, 如: 自身抗体、抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)、T、B细胞和信使分子如细胞因子和化学趋化素等。细胞因子对免疫反应是必需的, 产生不同细胞因子的T细胞亚群已经与许多不同的炎症、自身免疫和过敏疾病相关, 如: Th2细胞(产生IL-4、IL-5、和IL-13)参与过敏反应如哮喘^[1]等, Th1细胞(产生IFN- γ)促进了几种炎症性和自身免疫性疾病的发展如溃疡性结肠炎^[2]、1型糖尿病等。了解Th1/Th2的调节

■背景资料

溃疡性结肠炎(UC)是一种肠道慢性炎症性疾病, 其病因及发病机制目前尚不十分明确, 但免疫异常已被公认为是其发病的主要因素之一。近年, 不少研究表明神经肽Y(NPY)在免疫系统中起着重要作用, 从细胞趋化到细胞因子释放以及抗体的产生都有影响, 从而推测NPY在UC的发病中可能也起着重要作用。

■同行评议者

戈之铮, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化科

■相关报道

国外已有学者使用NPY敲除或NPY Y1受体敲除小鼠进行研究,已经证实了NPY在UC发生发展中起着重要作用。

机制,可能为炎症性和自身免疫性疾病的治疗提供新的思路。

2 免疫系统与UC

免疫异常已被公认为是UC发病的主要因素,有研究表明,UC的发病与CD4⁺ T细胞密切相关,人体内存在两种CD4⁺ T细胞,即Th1和Th2,他们在体内发挥着重要的免疫效应。在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的急性结肠炎模型, Th1细胞明显增多,提示Th1优势反应可能与急性期肠黏膜病变有关^[3], DSS诱导的结肠炎慢性期, Th1和Th2细胞均与病变有关,但可能是以Th2型免疫反应占优势^[4],三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的结肠炎模型证实炎症是Th1细胞介导的^[5]。Th1/Th2的分化正如人体的免疫系统一样保持着平衡,一旦平衡被打破,就会发生疾患。Th1和Th2细胞的分化主要受细胞因子的调节,而他们都依赖于抗原呈递细胞和未接触抗原的T细胞(Thp)之间的相互反应^[6]。

APC包括巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)在UC炎症的始动与发展中起着重要作用,在肠道抗原、炎症因子等作用下,肠道大量趋化聚集而来的APC被激活,他们吞噬抗原,并将抗原信息呈递给T细胞,抗原信息进入T细胞,激活T细胞,和周围的共刺激受体形成免疫链。APC对于T细胞的激活是必需的。在吞噬和处理抗原的同时,致病因子促使巨噬细胞分泌高水平的IL-12, IL-12促进巨噬细胞分泌TNF- α 、Th1细胞分泌IFN- γ ,并通过反馈刺激产生更高水平的IL-12,随后刺激巨噬细胞分泌一系列炎症前细胞因子如IL-6和TNF、IL-1、NO、PGE2等而诱发炎症^[7]。活化的巨噬细胞亦可上调Th1活性,促其释放炎症因子,破坏Th1与Th2间平衡,进一步加重结肠炎症反应^[8]。

3 NPY与免疫系统

3.1 神经系统与免疫系统 许多年来,免疫系统一直被看做一个独立系统,被抗原刺激激活,受免疫细胞因子调控。然而,近年来,神经系统和免疫系统之间的相互关系已引起学界高度重视,逐渐增多的证据表明他们之间联系紧密。这两个系统之间的联系途径主要是交感神经系统,交感神经纤维末梢在初级和次级淋巴器官如脾脏的T、B淋巴细胞间形成突触样联系^[9]。交感神经系统被激活后,神经末梢释放儿茶酚胺类,如去甲肾上腺素以及神经肽类包括NPY。已有研

究表明,脑/神经系统和免疫系统之间可通过神经肽与细胞因子相互沟通,免疫系统的白细胞表面存在着神经肽受体,这些白细胞可以通过神经肽而受到神经免疫调节^[10]。而免疫细胞也能自身分泌神经肽,通过旁分泌或自分泌的形式影响神经或免疫细胞^[11]。深入研究还发现免疫细胞能够释放一些细胞因子,通过旁分泌的形式能够影响神经的生长、分化以及神经肽的产生^[12,13]。神经肽可能是免疫反应过程中神经调控机制的最主要因素。

3.2 NPY与免疫组织 NPY是由36个氨基酸组成的肽类激素,广泛分布于中枢和外周神经组织的神经元中,也存在于组织、器官中,如心脏及胃肠道等。NPY释放后主要通过其受体起作用,影响多种生物学功能,近年来, NPY在免疫系统的作用也逐渐被认识。NPY源神经纤维不仅存在于免疫组织,而且直接与免疫细胞联系。研究表明,许多NPY阳性神经纤维存在于大鼠的脾脏, NPY阳性神经纤维还与淋巴细胞和巨噬细胞密切相连^[14]。在他们突触联系的位点可能检测出较高浓度的NPY。此外,在结肠、肝脏及胆囊组织内也检测到NPY的表达^[15]。除了神经系统外,免疫细胞激活后也可表达NPY,通过自分泌形式调节免疫细胞,如单核细胞、B细胞以及一系列T淋巴细胞^[16]。

NPY释放后主要通过Y受体起作用,已有研究表明在免疫器官和免疫细胞表面存在Y受体的表达。在猪的脾脏中,可检测到高水平的Y1和低水平的Y2受体^[17]。此外,在DC、巨噬细胞、NK细胞、肥大细胞以及T、B淋巴细胞中均可检测到Y1受体的表达^[18]。因此,神经系统对免疫系统的作用可能通过NPY的释放,以及NPY和Y受体在免疫系统的表达而产生影响。

3.3 NPY与免疫细胞 研究证明, NPY能增强卟啉醇肉豆蔻酸乙酸酯(PMA)刺激的小鼠腹膜巨噬细胞的氧化反应,趋化、黏附及吞噬能力^[19,20],刺激巨噬细胞产生IL-1 β 、IL-6和TNF等细胞因子,促发炎症反应。进一步研究显示,来源于NPY Y1敲除(Y1^{-/-})小鼠的腹膜巨噬细胞产生细胞因子的能力受损, Y1受体拮抗剂也同样导致细胞因子产生减少,提示NPY可能通过Y1受体发挥作用^[18]。

对小鼠淋巴细胞的研究发现, NPY抑制T细胞激活。NPY存在时, TCR所诱导的T细胞的分化、增殖明显受到抑制^[18], Bedoui等使用Y1受体激动剂,证明NPY的这一作用是通过Y1受体

而调节的^[21]. 而NPY在调节Th T细胞产生细胞因子方面也具有一定作用, Kawamura等证明, NPY抑制Th1产生干扰素, 促进Th2产生IL-4, 导致Th1向Th2细胞转化^[22]. 在小鼠活体实验中, Y1受体激动剂使CD4⁺ T细胞干扰素生成减少, 表明NPY可能是通过Y1受体抑制Th1反应^[21].

4 NPY与UC

许多研究表明NPY与免疫系统关系密切, 而UC是一种肠道慢性炎症性疾病, 免疫反应异常在其发病过程中起着十分重要的作用, NPY与UC之间又有什么联系呢?

研究发现DSS诱导的结肠炎, 其结肠组织中NPY表达增加^[23,24], 在UC的患者血清中NPY增加^[25]. 有实验用神经肽Y敲除(NPY^{-/-})小鼠和野生型(WT)小鼠进行对照研究, 发现经DSS诱导NPY^{-/-}小鼠结肠炎症明显比WT小鼠更轻, 提示神经肽Y可能有正向调节结肠炎症的作用.

NPY主要是通过Y受体发挥作用, 目前已被克隆的神经肽Y受体有Y1、Y2、Y3、Y4、Y5和Y6受体亚型, 不同的神经肽Y受体调节NPY的不同功能. 有研究证实, NPY通过Y1受体在DSS诱导的结肠炎的黏膜炎症中起着重要作用, 缺乏Y1受体的小鼠在DSS诱导时, 其耐受性更强, 表现为体质量减轻缓慢, 结肠炎症程度较轻等. 此外, 给予Y1受体拮抗剂起到了类似的结果^[18,26], 这些研究提示, 通过阻断Y1受体的活性, 也可能减轻结肠炎症, 这可能为UC的治疗策略提供一个新思路.

在Y1^{-/-}小鼠中结肠炎症的减轻是源于APC功能缺陷, APC功能缺陷导致IL-12及IFN- γ 生成减少, 而IL-12是激活T细胞向Th1效应性T细胞分化的关键因素, IFN- γ 是T细胞反应的标志, IL-12及IFN- γ 生成减少导致T细胞激活障碍^[18]. DSS诱导结肠炎是高度依赖于APC的功能, 因此, NPY可激活抗原呈递细胞, 当APC缺乏Y1受体, NPY通过Y1受体的信号缺乏, 致APC功能缺陷, 进而引起TNF及IL-12减少, T细胞不能被激活, T细胞反应不能被触发, 结肠炎症减轻.

5 结论

NPY通过其Y1受体在免疫系统中起着双重效应: 刺激APC但抑制T细胞激活. 在自身免疫性疾病以及炎症性疾病中, NPY以及Y1受体能够成为调节T细胞免疫反应的一个新靶点.

6 参考文献

- 1 Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 789-815
- 2 Hans W, Schölmerich J, Gross V, Falk W. The role of the resident intestinal flora in acute and chronic dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 267-273
- 3 Egger B, Bajaj-Elliott M, MacDonald TT, Inglin R, Eysselein VE, Büchler MW. Characterisation of acute murine dextran sodium sulphate colitis: cytokine profile and dose dependency. *Digestion* 2000; 62: 240-248
- 4 Dieleman LA, Palmen MJ, Akol H, Bloemena E, Peña AS, Meuwissen SG, Van Rees EP. Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium (DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 385-391
- 5 Blumberg RS, Saubermann LJ, Strober W. Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 648-656
- 6 De Smedt T, Van Mechelen M, De Becker G, Urbain J, Leo O, Moser M. Effect of interleukin-10 on dendritic cell maturation and function. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1229-1235
- 7 Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 281-286
- 8 Klebl FH, Olsen JE, Jain S, Doe WF. Expression of macrophage-colony stimulating factor in normal and inflammatory bowel disease intestine. *J Pathol* 2001; 195: 609-615
- 9 Straub RH, Schaller T, Miller LE, von Hörsten S, Jessop DS, Falk W, Schölmerich J. Neuropeptide Y cotransmission with norepinephrine in the sympathetic nerve-macrophage interplay. *J Neurochem* 2000; 75: 2464-2471
- 10 De la Fuente M, Medina S, Del Rio M, Ferrández MD, Hernanz A. Effect of aging on the modulation of macrophage functions by neuropeptides. *Life Sci* 2000; 67: 2125-2135
- 11 Bracci-Laudiero L, Aloe L, Stenfors C, Tirassa P, Theodorsson E, Lundberg T. Nerve growth factor stimulates production of neuropeptide Y in human lymphocytes. *Neuroreport* 1996; 7: 485-488
- 12 Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 243-251
- 13 Lambrecht BN. Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T cell activation. *Respir Res* 2001; 2: 133-138
- 14 Romano TA, Felten SY, Felten DL, Olschowka JA. Neuropeptide-Y innervation of the rat spleen: another potential immunomodulatory neuropeptide. *Brain Behav Immun* 1991; 5: 116-131
- 15 Elitsur Y, Luk GD, Colberg M, Gesell MS, Dosesescu J, Moshier JA. Neuropeptide Y (NPY) enhances proliferation of human colonic lamina propria lymphocytes. *Neuropeptides* 1994; 26: 289-295
- 16 Schwarz H, Villiger PM, von Kempis J, Lotz M. Neuropeptide Y is an inducible gene in the human immune system. *J Neuroimmunol* 1994; 51: 53-61
- 17 Gehlert DR, Gackenhaimer SL. Unexpected high density of neuropeptide Y Y1 receptors in the guinea pig spleen. *Peptides* 1996; 17: 1345-1348
- 18 Wheway J, Mackay CR, Newton RA, Sainsbury A, Boey D, Herzog H, Mackay F. A fundamental

■应用要点

通过阻断Y1受体的活性, 也可能减轻结肠炎症, 这可能为UC的治疗策略提供一个新思路.

■同行评价

本文对UC的病因及治疗方法的研究提供了思路, 有较好的可读性。

- bimodal role for neuropeptide Y1 receptor in the immune system. *J Exp Med* 2005; 202: 1527-1538
- 19 De la Fuente M, Bernaez I, Del Rio M, Hernanz A. Stimulation of murine peritoneal macrophage functions by neuropeptide Y and peptide YY. Involvement of protein kinase C. *Immunology* 1993; 80: 259-265
- 20 De la Fuente M, Del Río M, Medina S. Changes with aging in the modulation by neuropeptide Y of murine peritoneal macrophage functions. *J Neuroimmunol* 2001; 116: 156-167
- 21 Bedoui S, Miyake S, Lin Y, Miyamoto K, Oki S, Kawamura N, Beck-Sickinger A, von Hörsten S, Yamamura T. Neuropeptide Y (NPY) suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis: NPY1 receptor-specific inhibition of autoreactive Th1 responses in vivo. *J Immunol* 2003; 171: 3451-3458
- 22 Bedoui S, Kawamura N, Straub RH, Pabst R, Yamamura T, von Hörsten S. Relevance of neuropeptide Y for the neuroimmune crosstalk. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 1-11
- 23 Chandrasekharan BP, Bala V, Kolachala V, Sitaraman SV, Srinivasan S. Neuropeptide Y (NPY) modulates dextran solidum sulfate (DSS) induced colitis. *FASEB J* 2007; 21: 924.1
- 24 Chandrasekharan B, Bala V, Kolachala VL, Vijay-Kumar M, Jones D, Gewirtz AT, Sitaraman SV, Srinivasan S. Targeted deletion of neuropeptide Y (NPY) modulates experimental colitis. *PLoS One* 2008; 3: e3304
- 25 Straub RH, Herfarth H, Falk W, Andus T, Schölmerich J. Uncoupling of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in inflammatory bowel disease? *J Neuroimmunol* 2002; 126: 116-125
- 26 Hassani H, Lucas G, Rozell B, Ernfors P. Attenuation of acute experimental colitis by preventing NPY Y1 receptor signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G550-G556

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》名词术语标准

本刊讯 本刊名词术语一律标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD₅₀, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。