

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00897

• 综述 •

治疗炎性疾病的新靶点—— $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体

陈基快¹, 倪敏², 沈甫明^{1*}

1. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433
2. 第二军医大学长征医院药剂科, 上海 200003

[摘要] 胆碱能抗炎通路是新近发现的一种神经-免疫调节通路,其潜在的药物作用靶点是 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)。近年来大量的研究证明特异性激动 $\alpha 7$ nAChR 能够有效减少促炎细胞因子的释放。本文综述了 $\alpha 7$ nAChR 在炎性疾病发生发展中的作用,拟为炎性疾病的治疗提供新的理论和思路。

[关键词] 胆碱能抗炎通路; $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体; 炎性疾病

[中图分类号] R 364.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)08-0897-03

Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor: a novel therapeutic target for inflammatory diseases

CHEN Ji-kuai¹, NI Min², SHEN Fu-ming^{1*}

1. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] The cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP) is a new neurophysiologic mechanism regulating the immune system, with alpha7 nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR) being its potential pharmacological target. Cumulative studies have demonstrated that activation of $\alpha 7$ nAChR can inhibit inflammation through modulating pro-inflammatory cytokines. The role of $\alpha 7$ nAChR has been confirmed in a series of inflammatory diseases. This review is aimed to provide new insights for using $\alpha 7$ nAChR against inflammatory diseases.

[Key words] cholinergic anti-inflammatory pathway; alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor; inflammatory diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(8): 897-899]

炎症反应对于消除引起炎症的病原体和恢复细胞的正常功能是必不可少的,然而过度的炎症反应会加重组织细胞的损伤。长期以来,人们一直在探索控制炎症的方法和寻求通过直接减少促炎细胞因子释放及降低细胞因子活性的方法来治疗过度炎症反应引起的疾病。以往的研究较多关注体液等因素对炎症反应的调节,近年来,神经系统对炎症反应的调节功能逐渐成为研究热点之一,其中由 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR) 介导的胆碱能抗炎通路,被认为具有重要的调控炎症反应的作用。

对胆碱能抗炎通路的认识源于 10 年前 Tracey 等^[1]的研究。结合近年来的研究,可认为迷走神经的主要递质乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 和其受体是胆碱能抗炎通路的重要组成部分,该通路主要内容是:迷走神经释放的递质 ACh 结合巨噬细胞表面的 $\alpha 7$ nAChR, 激活细胞膜 $\alpha 7$ nAChR, 抑制促炎细胞因子的合成和释放,从而发挥减轻组织和(或)器官炎症损伤的作用^[1-3]。胆碱能神经递质的受体主要有毒蕈碱样受体 (M 胆碱受体) 和烟碱样受体 (N 胆碱受体) 两大类。 $\alpha 7$ nAChR 是属于 N 胆碱受体的一个亚型,在机体内广泛存

在。在胆碱能抗炎通路中, $\alpha 7$ nAChR 是 ACh 的作用靶点,是迷走神经实现炎症调节作用的核心,更是有效的潜在药理学作用靶点,实现对 $\alpha 7$ nAChR 的药理学调节将为治疗炎性疾病带来希望和曙光^[4]。本文就 $\alpha 7$ nAChR 在一些重要的炎性疾病发生和发展过程的作用,以及其潜在治疗价值作一综述。

1 $\alpha 7$ nAChR 与炎性脑病

大量研究证实神经性炎症在帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的发病机制中起重要作用。PD 患者的黑质中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1β (IL- 1β) 等炎症因子水平的增加已经得到公认^[5], 另外,通过正电子发射计算机断层扫描 (PET) 的放射性示踪研究发现,早期 PD 患者小神经胶质细胞激活导致的炎症反应与多巴胺能神经元的变性密切相关^[6]。Wilms 等^[7]研究发现神经黑素 (neuromelanin) 在 PD 相关的神经性炎症中起重要作用,神经黑素能通过磷酸化或降解抑制蛋白 I κ B 来激活 NF- κ B, 进而上调 TNF- α 、白介素-6 (IL-6) 和一氧化氮 (NO) 水平;类似研究结果也在大鼠模型上得到了证实。流行病学研究发现吸烟人群中较少发生 PD,

[收稿日期] 2011-11-08

[接受日期] 2012-06-29

[作者简介] 陈基快, 硕士. E-mail: cjk.smmu@yahoo.com.cn

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871276, E-mail: fumingshen@126.com

这可能跟烟草中的尼古丁具有部分神经保护作用有关^[8],该保护作用被认为来自于对 $\alpha 7nAChR$ 的激活和抗炎作用。在小神经胶质细胞和中脑神经元共培养时,尼古丁预处理组可明显降低小神经胶质细胞的活性和减少脂多糖诱导的 TNF- α 释放;特异性的 $\alpha 7nAChR$ 拮抗剂银环蛇毒素能够阻断这一作用^[9]。这些研究均提示了炎症在 PD 发生发展中的重要作用,以及激活 $\alpha 7nAChR$ 具有的潜在治疗 PD 作用。

众所周知, β 淀粉样蛋白(A β)是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病过程中的核心因子,它通过影响 G 蛋白偶联的信号转导通路使氧自由基代谢紊乱,神经元的膜性结构受损。研究表明,小胶质细胞吞噬 A β 后,A β 进入其溶酶体内导致溶酶体肿胀和不稳定,使溶酶体失去完整性、组织蛋白酶 B(CB)等释放,炎性复合体 NALP3 生成增加,最终 TNF- α 、IL-1 β 和 NO 等表达增加,导致胆碱能神经元炎症损伤^[10]。A β_{12} 与 $\alpha 7nAChR$ 形成的复合物可加速 tau 蛋白的磷酸化和对 $\alpha 7nAChR$ 结构的破坏,进而导致胆碱能神经元保护作用的失效^[11-12]。

2 $\alpha 7nAChR$ 与炎性肠病

溃疡性结肠炎是一种促炎细胞因子增加并伴有组织损伤的免疫性疾病。早期研究发现溃疡性结肠炎患者在戒烟后疾病症状迅速加重,而在复吸后趋于缓和^[13],提示尼古丁可调节炎性肠病的炎症反应以及其受体作为治疗靶点的可行性,然而其分子机制尚不明确。Aldhous 等^[14]利用脂多糖刺激炎性肠病患者离体外周单核细胞时发现,尼古丁预处理组可明显减少脂多糖诱导的 IL-1 β 、IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)和 TNF- α 的释放。Ghia 等^[15]发现刺激迷走神经可减轻实验性急慢性大肠炎的损伤。乙酰胆碱酯酶抑制剂可通过增强大肠的迷走张力来治疗实验性结肠炎^[16]。在三硝基苯磺酸诱导的大肠炎实验模型中发现, $\alpha 7nAChR$ 激动剂可明显减轻大肠炎组织损伤,减少结肠的 TNF- α 的生成,抑制单核细胞中 NF- κ B 的活性,而 $\alpha 7nAChR$ 阻断剂的作用则完全相反^[17]。上述研究表明,胆碱能抗炎通路在炎性肠病中发挥重要作用,激活该通路可能成为治疗炎性肠病的新途径。

3 $\alpha 7nAChR$ 与关节炎

胆碱能抗炎通路在动物关节炎发生过程中扮演重要角色^[18-19]。刺激迷走神经可抑制大鼠胶原型关节炎的恶化,其抗炎作用可能与网状内皮系统的炎症因子被抑制有关^[19]。在小鼠 II 型胶原型关节炎中,采用迷走神经切断术可加重关节炎症状,而给予尼古丁(0.4 mg/kg,口服)则可以改善症状。和尼古丁作用相似,特异性 $\alpha 7nAChR$ 激动剂 AR-R17779 也可减少滑膜炎和缓解关节炎症状,并且还能延缓关节炎的发病时间^[20]。AR-R17779 几乎不能通过血脑屏障,它可能通过激动外周 $\alpha 7nAChR$ 起作用。van Maanen 等^[21]发现 $\alpha 7nAChR$ 基因敲除小鼠造成的胶原型关节炎症状比野生型更严重,这与全身性促炎细胞因子增加、脾脏释放 Th1 细胞因子增多和 TNF- α 增加有关。这不仅提示了胆碱

能抗炎通路在关节炎中的作用,更提示了 $\alpha 7nAChR$ 激动剂是治疗关节炎的潜在有效药物。

4 $\alpha 7nAChR$ 与高血压

Sesso 等^[22]在对 20 525 例女性进行了平均 7.8 年的前瞻性研究后发现,约有 1/4 的女性发生了高血压,发生血压升高的这些研究对象的血清炎症相关标志物显著升高。因此,高血压被认为是一种慢性炎症性疾病,众多的炎性标志物,包括高敏感性 C-反应蛋白、IL-6 和 TNF- α 等被认为和高血压病相关,这些炎症标志物表达的升高可能是机体对动脉炎症反应的结果^[23]。研究发现,长期高血压时大鼠迷走神经功能下降,心脏、肾脏和主动脉组织 $\alpha 7nAChR$ 的表达显著减少,并伴有炎症因子水平(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的显著上升;连续 4 周给予选择性激动剂 PNU-282987 激活 $\alpha 7nAChR$ 可以显著减轻自发性高血压大鼠心、肾和主动脉组织的损伤程度,降低血清炎症因子水平,其机制可能与 NF- κ B 的激活受抑制相关; $\alpha 7nAChR$ 基因敲除小鼠造成两肾一夹高血压模型时,其器官损伤程度和促炎细胞因子水平明显高于野生型小鼠,利用腹主动脉狭窄制作高血压模型,术后 16 周该模型迷走神经功能下降,狭窄点上下动脉收缩压差值达到 60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),但是狭窄点上下动脉组织 $\alpha 7nAChR$ 的表达量并无差异,表明是迷走神经功能而不是血压本身导致 $\alpha 7nAChR$ 表达下降^[24],提示:迷走神经介导的胆碱能抗炎通路在高血压慢性炎症过程中具有调节作用; $\alpha 7nAChR$ 在高血压的发生和发展过程可能起关键的调节作用; $\alpha 7nAChR$ 是一个潜在的防治高血压器官损伤的靶点。

5 $\alpha 7nAChR$ 与感染性休克

直接激活 $\alpha 7nAChR$ 才能对上述炎症性疾病起作用,但迄今为止,在临床尚无市售直接激活 $\alpha 7nAChR$ 的药物。因巨噬细胞表面有 M 胆碱受体和 $\alpha 7nAChR$,那是否可能通过阻断巨噬细胞的 M 胆碱受体来增强迷走神经递质 ACh 对 $\alpha 7nAChR$ 的激活作用?山莨菪碱的抗休克作用,特别是抗感染性休克作用已经得到公认,其抗休克的机制主要包括改善微循环。除改善微循环以外,推测山莨菪碱还可通过阻断 M 胆碱受体,从而增加迷走神经递质 ACh 对 $\alpha 7nAChR$ 的激活而间接实现抗炎作用。研究发现选择性 $\alpha 7nAChR$ 阻断剂减弱了山莨菪碱对内毒素休克大鼠血压和小鼠生存率的改善;与野生型小鼠相比, $\alpha 7nAChR$ 基因敲除的小鼠山莨菪碱降低内毒素休克模型血清 TNF- α 和 IL-1 β 的作用显著下降;受体结合实验结果表明山莨菪碱在 RAW264.7 细胞中经阻断 M 胆碱受体,增加 ACh 与 $\alpha 7nAChR$ 结合的数量^[25],提示经阻断 M 胆碱受体实现迷走神经递质 ACh 对 $\alpha 7nAChR$ 激活作用的增强是可行的治疗途径。

6 展望

迷走神经构成了一条尚不为人所熟知的免疫调节通路。与体液抗炎通路相比,胆碱能抗炎通路以其广泛的分布范

围、快速的传导速度带来及时的、高效的抗炎作用。M胆碱受体阻断剂可间接激活 $\alpha 7$ nAChR,为临床应用 $\alpha 7$ nAChR 激动剂提供了一条新的途径。我们相信随着对胆碱能抗炎通路研究的深入, $\alpha 7$ nAChR 作为药理学治疗炎症性疾病的靶点将成为现实。

7 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Borovikova L V, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina G I, Watkins L R, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405:458-462.
- [2] Wang H, Yu M, Ochani M, Amella C A, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation[J]. *Nature*, 2003, 421:384-388.
- [3] Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4:673-684.
- [4] van Westerloo D J, Giebelen I A, Florquin S, Daalhuisen J, Bruno M J, de Vos A F, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis[J]. *J Infect Dis*, 2005, 191:2138-2148.
- [5] Nagatsu T, Sawada M. Inflammatory process in Parkinson's disease: role for cytokines[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11:999-1016.
- [6] Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, et al. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57:168-175.
- [7] Wilms H, Zecca L, Rosenstiel P, Sievers J, Deuschl G, Lucius R. Inflammation in Parkinson's diseases and other neurodegenerative diseases: cause and therapeutic implications [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13:1925-1928.
- [8] Quik M, O'Leary K, Tanner C M. Nicotine and Parkinson's disease: implications for therapy [J]. *Mov Disord*, 2008, 23:1641-1652.
- [9] Park H J, Lee P H, Ahn Y W, Choi Y J, Lee G, Lee D Y, et al. Neuroprotective effect of nicotine on dopaminergic neurons by anti-inflammatory action[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 26:79-89.
- [10] Halle A, Hornung V, Petzold G C, Stewart C R, Monks B G, Reinheckel T, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9:857-865.
- [11] Nagele R G, D'Andrea M R, Anderson W J, Wang H Y. Intracellular accumulation of beta-amyloid(1-42) in neurons is facilitated by the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2002, 110:199-211.
- [12] Wang H Y, Li W, Benedetti N J, Lee D H. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors mediate beta-amyloid peptide-induced tau protein phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278:31547-31553.
- [13] Wolf J M, Lashner B A. Inflammatory bowel disease: sorting out the treatment options[J]. *Cleve Clin J Med*, 2002, 69:621-626, 629-631.
- [14] Aldhous M C, Prescott R J, Roberts S, Samuel K, Waterfall M, Satsangi J. Does nicotine influence cytokine profile and subsequent cell cycling/apoptotic responses in inflammatory bowel disease? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14:1469-1482.
- [15] Ghia J E, Blennerhassett P, Kumar-Ondiveeran H, Verdu E F, Collins S M. The vagus nerve: a tonic inhibitory influence associated with inflammatory bowel disease in a murine model[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131:1122-1130.
- [16] Miceli P C, Jacobson K. Cholinergic pathways modulate experimental dinitrobenzene sulfonic acid colitis in rats [J]. *Auton Neurosci*, 2003, 105:16-24.
- [17] Bai A, Guo Y, Lu N. The effect of the cholinergic anti-inflammatory pathway on experimental colitis[J]. *Scand J Immunol*, 2007, 66:538-545.
- [18] Goldstein R S, Bruchfeld A, Yang L, Qureshi A R, Gallowitsch-Puerta M, Patel N B, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and High Mobility Group Box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Mol Med*, 2007, 13(3-4):210-215.
- [19] Zhang P, Han D, Tang T, Zhang X, Dai K. Inhibition of the development of collagen-induced arthritis in Wistar rats through vagus nerve suspension: a 3-month observation [J]. *Inflamm Res*, 2008, 57:322-328.
- [20] van Maanen M A, Lebre M C, van der Poll T, LaRosa G J, Elbaum D, Vervoordeldonk M J, et al. Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60:114-122.
- [21] van Maanen M A, Stoof S P, Larosa G J, Vervoordeldonk M J, Tak P P. Role of the cholinergic nervous system in rheumatoid arthritis: aggravation of arthritis in nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit gene knockout mice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69:1717-1723.
- [22] Sesso H D, Buring J E, Rifai N, Blake G J, Gaziano J M, Ridker P M. C-reactive protein and the risk of developing hypertension [J]. *JAMA*, 2003, 290:2945-2951.
- [23] Grundy S M. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome[J]. *JAMA*, 2003, 290:3000-3002.
- [24] Li D J, Evans R G, Yang Z W, Song S W, Wang P, Ma X J, et al. Dysfunction of the cholinergic anti-inflammatory pathway mediates organ damage in hypertension [J]. *Hypertension*, 2011, 57:298-307.
- [25] Liu C, Shen F M, Le Y Y, Kong Y, Liu X, Cai G J, et al. Antishock effect of anisodamine involves a novel pathway for activating alpha7 nicotinic acetylcholine receptor [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37:634-641.

[本文编辑] 周燕娟, 孙岩