

青藤碱免疫抑制作用机制的研究进展

黄红¹, 胡明月¹, 徐丽¹, 易欧阳¹, 苏昭丽¹, 林也¹, 张逢¹, 邱峰¹, 黄宇明², 周华³, 刘良^{3*}, 蔡雄^{1*}

1. 湖南中医药大学 中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室(培育基地), 湖南长沙 410208
2. 湖南正清制药集团股份有限公司, 湖南怀化 418000
3. 澳门科技大学 中药质量研究国家重点实验室, 中国澳门 999078

摘要: 青藤碱是青藤 *Sinomenium acutum* 藤茎中的主要活性生物碱, 具有显著的镇痛、抗炎、免疫抑制等药效作用, 是一种应用前景良好的天然免疫抑制剂。大量研究表明青藤碱对众多免疫细胞(T细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞)和免疫应答相关因子(细胞因子、活性氧、核因子- κ B、细胞黏附分子)均具有免疫调节作用。通过综述近年来青藤碱免疫抑制作用的研究进展, 以期明确青藤碱作为自身免疫性疾病治疗药物的免疫抑制作用靶点, 并揭示其作用信号通路途径提供研究思路。

关键词: 青风藤; 青藤碱; 免疫抑制; 自身免疫性疾病; 免疫细胞; 免疫应答相关因子

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)01-0261-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.01.030

Research progress on immunosuppressive mechanism of sinomenine

HUANG Hong¹, HU Ming-yue¹, XU Li¹, YI Ou-yang¹, SU Zhao-li¹, LIN Ye¹, ZHANG Feng¹, QIU Feng¹, HUANG Yu-ming², ZHOU Hua³, LIU Liang³, CAI Xiong¹

1. Institute of Innovation and Applied Research in Chinese Medicine, Hunan University of Chinese, Changsha 410208, China
2. Hunan Zhengqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Huaihua 418000, China
3. State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China

Abstract: Sinomenine is a main bioactive alkaloid isolated from the stem of *Sinomenium acutum*. Sinomenine demonstrates significant analgesic, anti-inflammatory, and immunosuppressive effects, and has presented great potential as a naturally-derived immunosuppressive agent for autoimmune diseases. Many researches have shown that sinomenine exerts its immunosuppressive effects on various immune cells (T cells, monocytes/macrophages, dendritic cells and mast cells) and a number of immune response related factors (cytokines, reactive oxygen, nuclear factor- κ B and cell adhesion molecules). Research progress on immunosuppressive mechanism of sinomenine are reviewed in this paper, so as to provide research ideas for identification of immunosuppressive target and signaling pathway of sinomenine as a treatment for autoimmune diseases.

Key words: *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils.; sinomenine; immunosuppression; autoimmune disease; immune cell; immune response related factor

收稿日期: 2021-10-29

基金项目: 湖南省科技创新重大项目(2020SK1020); 湖南省“芙蓉学者奖励计划”资助项目(湘教通[2020]58号); 湖南省121创新人才培养工程资助项目(湘人社函[2019]192号); 湖南省“刘良院士专家工作站”资助项目(湘科协通[2020]34号); 湖南中医药大学中医学国内一流建设学科项目(校行科字[2018]3号); 湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地开放基金项目(科函[2018]4号)

作者简介: 黄红(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药抗炎免疫药理研究。Tel: 18890750578 E-mail: aquakcc@qq.com

***通信作者:** 蔡雄(1976—), 男, 博士生导师, 湖南省“芙蓉学者”特聘教授, 研究方向为中药抗炎免疫药理研究。

E-mail: caixiong@hnuucm.edu.cn

刘良(1957—), 男, 中国工程院院士, 博士生导师, 研究方向为中医药诊疗风湿病与中药抗炎免疫药理作用机制研究。

E-mail: lliu@must.edu.mo

防己科植物青藤 *Sinomenium acutum* (Thunb) Rehd. et Wils. 早在 1000 多年前就被用于治疗风湿类疾病^[1]。在 20 世纪初日本学者从植物青藤中分离得到其主要活性成分青藤碱^[2]，其是一种吗啡烷类生物碱，分子式为 $C_{19}H_{23}NO_4$ ，化学结构见图 1。国内外学者通过大量的基础和临床研究证明，青藤碱具有多种药理活性如抗炎、降压、镇痛、抗心律失常等，在治疗慢性肾炎、抗氧化、抗肿瘤、戒毒等方面也发挥着重要作用^[3]。

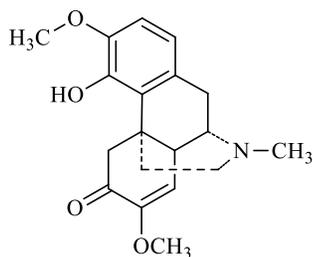


图 1 青藤碱的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of sinomenine

近年来，自身免疫性疾病患病率逐年增加，使得寻找高效、低毒的免疫抑制剂成为当前研究的热点之一^[4]。目前已有大量研究表明^[5]，青藤碱在动物实验模型和一些临床应用中，对免疫相关疾病具有潜在治疗作用，然而其免疫抑制作用多样，作用调节机制尚不明确。为促进药物的有效应用，青藤碱的免疫抑制作用机制依然是本领域研究的重点。因此，本文对青藤碱对免疫细胞与免疫分子的调节作用进行综述，为其进一步的免疫抑制作用机制研究提供参考。

1 对免疫细胞的作用

1.1 对淋巴细胞的作用

淋巴细胞是机体免疫应答反应的核心，在适应性免疫系统中发挥着关键作用。一项关于青藤碱和乌头原碱对小鼠 $CD4^+$ T 细胞核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 表达影响的研究表明，青藤碱能呈浓度相关性降低 $CD4^+$ T 细胞 RANKL 的表达，从而抑制 RANKL 诱导小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 分化成为破骨细胞并调节骨代谢，达到改善类风湿性关节炎所致骨损伤的作用^[6]。此外，青藤碱还被报道能阻断细胞周期从 G_0/G_1 期到 S 期以及 G_2/M 期的进展，其对 $CD4^+$ 原代淋巴细胞的免疫抑制活性主要是由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) -3 介导的细胞凋亡引起的，而在活化的 T 细胞中 B 淋

巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达水平并无明显变化，推测 Bcl-2 可能不参与青藤碱诱导的 T 细胞凋亡^[7]。在复发性自然流产小鼠模型中，研究者发现青藤碱可降低复发性自然流产小鼠蜕膜和血清中 T 盒子转录因子 (T-box transcription factor bet, T-bet)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 水平以及 IFN- γ /白细胞介素 (interleukin, IL) -4、T-bet/GATA 结合蛋白-3 (GATA-binding protein-3, GATA-3) 的值，但不影响 GATA-3 和 IL-4 的表达水平，由于 T-bet 是辅助性 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1) 转录因子，GATA-3 是 Th2 转录因子，提示青藤碱显著抑制 Th1 表达，T-bet/GATA-3 值的变化反映了青藤碱调节 Th1/Th2 平衡的作用^[8]。

Th17 和 $CD4^+$ $CD25^+$ 调节性 T 细胞 (regulatory cells, Treg) 细胞是 2 种不同的 $CD4^+$ T 细胞亚群，均具有拮抗作用，在维持免疫平衡中发挥重要作用。Th17 细胞被认为是炎症性 Th 细胞，可分泌 IL-17 来介导炎症和自身免疫，而 Treg 细胞分泌产生转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-10 和 IL-35，主要介导免疫耐受或发挥免疫抑制作用^[9-10]。Tong 等^[11]研究青藤碱抗胶原诱导型关节炎的作用机制，发现青藤碱治疗组的 IL-17A 显著下调，而 IL-10 明显上调，在肠道淋巴组织中，Treg 细胞比例及其关键转录因子叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, Foxp3) 表达增加而 Th17 细胞比例及其关键转录因子维甲酸相关核孤独受体 γ (retinoic acid-related orphan receptor gamma transcription factor, ROR γ t) 表达降低，说明青藤碱对肠道组织中 Treg、Th17 细胞具有调节作用，因此可以推测青藤碱通过调节 Th17/Treg 平衡以减轻关节炎。然而，青藤碱参与 Treg 细胞诱导的方式尚不清楚。综上所述，青藤碱主要通过抑制 T 淋巴细胞的增殖和促炎因子分泌、诱导 T 细胞凋亡以及调节 Th1/Th2、Th17/Treg 的平衡来抑制淋巴细胞的活性 (图 2)。但对 B 淋巴细胞作用的相关文献报道较少，亟待进一步探讨。

1.2 对单核/巨噬细胞的作用

巨噬细胞源自单核细胞，参与包括吞噬、处理和提呈抗原，调节机体免疫和修复组织等免疫反应的各个环节。巨噬细胞可以分化为不同的表型，最常见的是 M1 和 M2 巨噬细胞。罗进芳等^[12]分别以脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、IL-4 处理 RAW264.7 细胞来诱导其 M1、M2 型极化，青藤碱作用于不同诱导状态下 RAW264.7 细胞后用酶联免

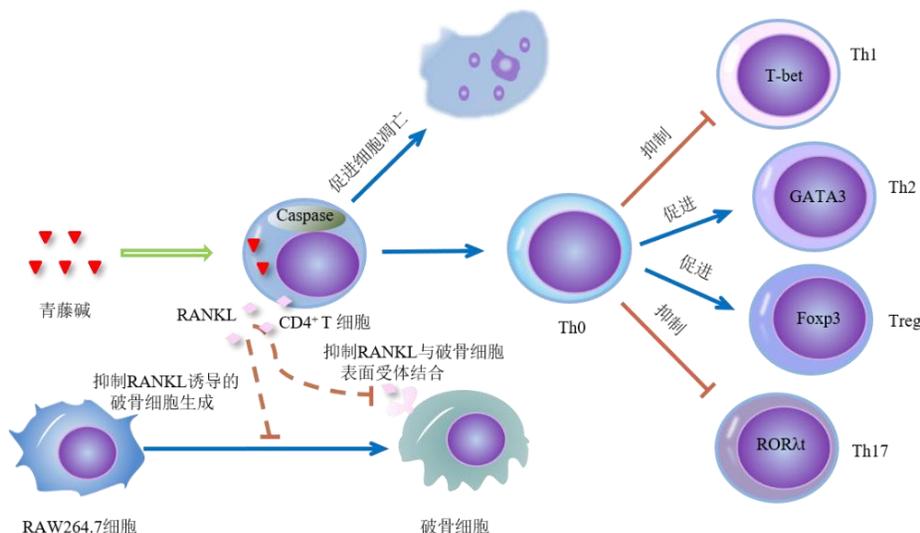


图2 青藤碱调节淋巴细胞的作用机制

Fig. 2 Mechanisms of sinomenine on regulation of lymphocytes

疫法检测, 结果发现青藤碱能抑制 LPS 处理后小鼠 RAW264.7 细胞肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的产生, 抑制一氧化氮合成酶和细胞因子信号抑制因子 3 (suppressor of cytokinesignaling 3, SOCS3) mRNA 表达水平, 抑制 M1 型极化; 同时, 青藤碱能抑制 IL-4 处理后小鼠 RAW264.7 细胞 IL-10 的分泌和精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg-1) mRNA 水平的升高, 抑制其分化为 M2 型。此外, 研究者还发现青藤碱可显著提高配对免疫球蛋白样受体 B 的表达水平, 减少 M1 型巨噬细胞的比例, 提示青藤碱可能通过上调免疫球蛋白样受体 B 的机制抑制巨噬细胞 M1 型极化^[13]。可见, 青藤碱通过调节巨噬细胞 M1 和 M2 型的平衡干预病情进展, 维持 M1 和 M2 型的动态平衡对于自身免疫性疾病的治疗有重要意义。

在 RAW264.7 细胞中, 青藤碱可以通过激活细胞外信号调节激酶介导巨噬细胞凋亡, 青藤碱诱导的 Bcl-2 相关 X 蛋白水平上调和 Bcl-2 减少可能协同诱导巨噬细胞的凋亡^[14]。彭玥等^[15]研究发现, 青藤碱干预后的 RAW264.7 细胞 TNF- α 和 IL-6 的表达和释放下调, 同时明显促进了自噬相关蛋白 LC3 和血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 水平的升高; 而在 HO-1 抑制剂锌原卟啉 IX 预处理后, 青藤碱抑制 TNF- α 和 IL-6 表达和释放的作用减弱, LC3 绿色荧光聚集减少, 推测青藤碱可能通过调节 HO-1 介导的自噬激活, 产生抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症的作用。在 LPS 诱导的

RAW264.7 细胞中进一步研究表明^[16], 青藤碱能够下调微小 RNA-155 (microRNA-155, miR-155) 和上调细胞因子信号抑制物 1, 抑制细胞 NF- κ B 的转录, 并下调 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 通路中炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和关键因子 TLR4、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 的蛋白和 RNA 水平。此外, Qin 等^[17]研究证实, 青藤碱是一种核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 激活因子, 它通过降解 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (kelch like-ECH-associated protein 1, Keap1) 激活 Nrf2 信号通路, 除了抑制 M1 型细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达外, 还显著增强了巨噬细胞和肾脏中 Arg-1、IL-10 和 HO-1 的表达。同时, 青藤碱还能激活 α 7 烟碱型胆碱能受体 (α 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR) 通路, 下调 CD14 和 TLR4 的表达, 抑制 LPS 诱导的细胞内钙库 Ca²⁺ 的产生和 NF- κ B 的激活, 促进激活 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 通路并触发一些 α 7nAChR 下游信号通路, 以抑制 TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、巨噬细胞迁移抑制因子和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的产生^[18]。以上研究表明, 青藤碱作用于多种信号通路 (图 3), 通过维持 M1 和 M2 型巨噬

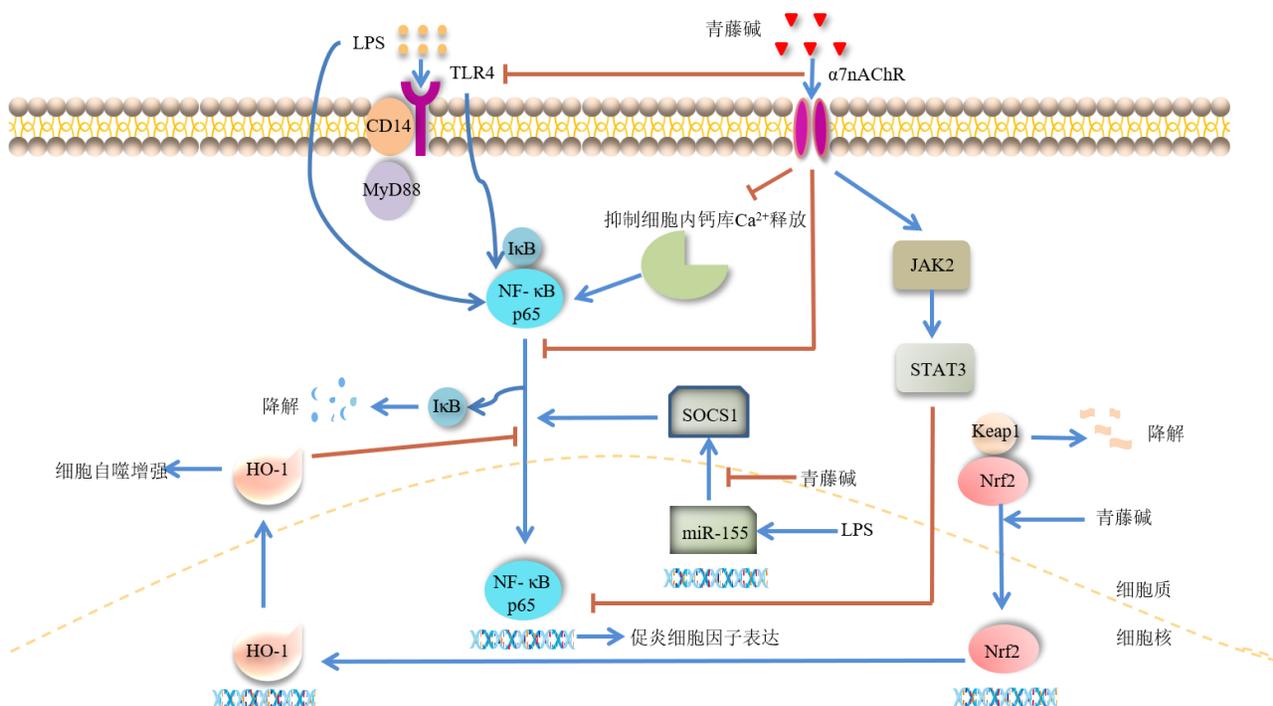


图3 青藤碱调节单核/巨噬细胞的作用机制

Fig. 3 Mechanisms of sinomenine on regulation of monocytes/macrophages

细胞的动态平衡、诱导巨噬细胞凋亡、抑制巨噬细胞的趋化和分泌功能来发挥免疫抑制作用。

1.3 对树突状细胞的作用

树突状细胞在调节免疫应答中起核心作用，具有调控多种效应细胞的作用，是机体功能最强的抗原呈递细胞。根据树突状细胞成熟程度可分为成熟树突状细胞 (mature dendritic cells, mDC) 和未成熟树突状细胞 (immature dendritic cell, imDC)。mDC 可促进主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I、MHC II、共刺激分子 CD80、CD86、CD40 和 IL-12 的分泌，来激活 T 细胞和参与免疫反应。imDC 表达黏附因子和共刺激分子的能力较弱，促进混合淋巴细胞增殖的能力较差，因此 imDC 可以介导免疫抑制。青藤碱对树突状细胞的免疫机制已有很多研究，Zhao 等^[19] 研究青藤碱对人单核细胞源性树突状细胞的影响发现，青藤碱可以有效下调 mDC 的表面分子 (CD40、CD80、CD86、CD83、人类白细胞抗原-DR) 以及 IL-12 在蛋白质和 mRNA 水平上的表达，青藤碱处理的树突状细胞中 NF-κB 的活性及易位降低，推测青藤碱以 NF-κB 和 IκB 依赖方式抑制树突状细胞的成熟。此外，研究者还发现^[20]，青藤碱可显著促进单核细胞分化为树突状细胞，抑制 LPS 处理的树突

状细胞对抗原的摄取，同时上调 CD1a 而降低 CD14，LPS 诱导的 mDC 上的表面标志分子 CD83 和共刺激分子 (CD86、B7-H1、CD40) 的表达受到抑制，CD4⁺ T 细胞分泌 IL-2 和 IFN-γ 减少，表明青藤碱可抑制树突状细胞成熟和共刺激分子的表达。一项关于小鼠树突状细胞系 DC2.4 细胞的体外研究表明^[21]，青藤碱可下调 TNF-α、CD80、IFN-γ、IL-6、IL-12 的含量，促进 IL-10 的表达，从而抑制 DC2.4 细胞活性及减少致炎因子的产生。Li 等^[22] 研究供体来源的树突状细胞移植前注射青藤碱对受体大鼠 Treg 影响的结果表明，青藤碱抑制供体来源的树突状细胞的成熟，导致移植后 Treg 数量增加，特别是 Foxp3⁺ Treg 在受体脾脏中的形成，这可能是青藤碱在肾移植中发挥免疫抑制功能的机制之一。这些研究证实了青藤碱对树突状细胞分化、成熟、功能的调节与其在特殊免疫应答中的作用具有潜在的关联性 (图 4)。

1.4 对肥大细胞的作用

肥大细胞作为免疫细胞能参与免疫应答，产生多种细胞因子，表达 MHC 分子，激活淋巴细胞，具有抗原呈递功能。王文君等^[23] 研究发现，高浓度 (>500 μmol/L) 青藤碱可直接诱导大鼠嗜碱粒细胞系 RBL-2H3 细胞脱颗粒，而较低浓度 (100 μmol/L)

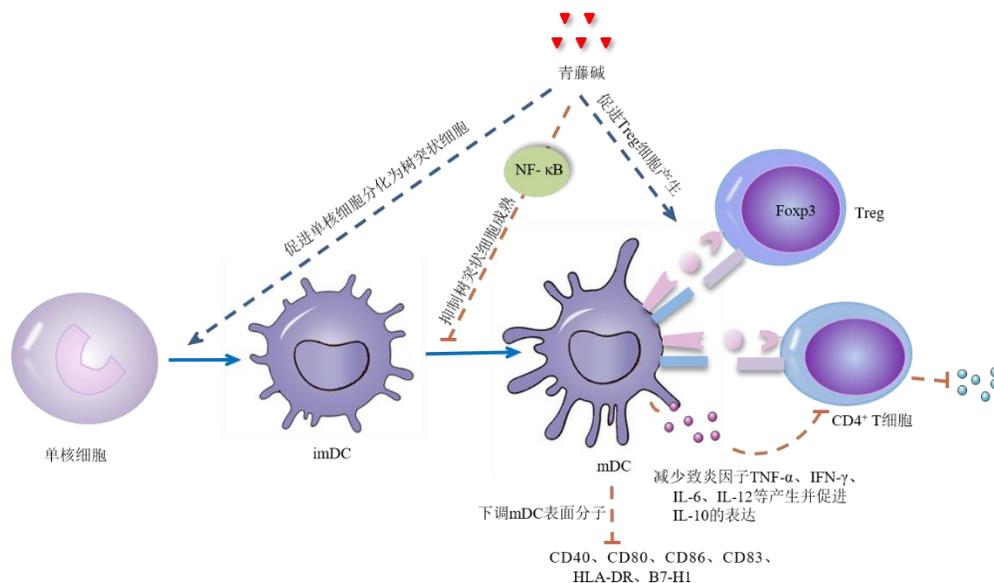


图4 青藤碱调节树突状细胞的作用机制

Fig. 4 Mechanisms of sinomenine on regulation of dendritic cells

青藤碱可抑制 RBL-2H3 细胞的活化和脱颗粒作用，诱导肥大细胞凋亡并阻止其增殖。Oh 等^[24]研究表明，青藤碱抑制佛波酯和钙离子载体 A23187 刺激骨髓源性肥大细胞 BMDCs 产生 IL-6、前列腺素 D₂、白三烯 C₄、β-氨基己糖苷酶和环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 蛋白，提示青藤碱有可能用于治疗过敏。然而这个结果与 Wang 等^[25]的结论相反，Wang 等^[25]利用小鼠肥大细胞瘤细胞 P815 来确定青藤碱对非免疫球蛋白 E 高亲和力受体介导激活的肥大细胞影响的研究发现，青藤碱直接结合在肥大细胞膜上，激活酪氨酸激酶和脾脏酪氨酸激酶，从而触发磷酸脂酶 C-γ 介导的游离三磷酸肌醇的产生。此外，三磷酸肌醇与内质网肌醇 1,4,5-三磷酸受体结合，触发 Ca²⁺ 释放，导致肥大细胞脱颗粒和过敏介质 β-氨基己糖苷酶及组胺的释放。因此，青藤碱对肥大细胞的影响及其作用机制还需进一步研究。

2 对免疫应答相关因子的作用

2.1 对细胞因子的作用

青藤碱广泛应用于治疗自身免疫性疾病，特别是类风湿性关节炎，这些作用部分是由于细胞因子和促炎因子的调节所致。细胞识别抗原后，产生细胞因子。Sun 等^[26]研究表明，青藤碱和甲氨蝶呤联合使用可调节破骨细胞相关细胞因子，协同降低 RANKL、IL-6、IL-17 和 MMPs 的表达，显著增加骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的水平并抑制 RANKL 的表达，增加 OPG/RANKL 的值，进而阻碍

破骨细胞的形成和活化，延缓骨破坏。张家薇等^[27]研究表明，青藤碱能通过减少阿奇霉素诱导的急性肝损伤大鼠 IL-6、IL-18 及 IL-1β 的产生而发挥抑炎作用，减轻大鼠急性肝损伤。此外，在四氯化碳诱导的急性肝损伤小鼠中研究也发现，青藤碱可下调 IL-6、IL-1β 及 TNF-α 水平，从而减轻炎症反应^[28]。使用流式细胞术测定胶原诱导型关节炎小鼠模型与类风湿性关节炎患者的相关单核/巨噬细胞亚群，结果表明，青藤碱在体内和体外调节 IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、IL-12 p40、IL-1α、TNF-α、IL-1β、中性粒细胞趋化因子、嗜酸性粒细胞趋化因子 2、IL-10、巨噬细胞集落刺激因子、趋化因子调节蛋白和 MCP-1 12 种细胞因子的分泌减缓类风湿性关节炎的进展^[29]。

2.2 对活性氧的作用

活性氧是正常氧气代谢的天然副产物，是含有氧的化学反应分子，对细胞信号转导具有重要影响。然而，在环境压力下，活性氧水平会迅速增加，氧化应激是指活性氧产生过多后引起组织和细胞的损伤^[30]。青藤碱能促进谷胱甘肽、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平上升并下调丙二醛表达水平，以减轻四氯化碳诱导的急性肝损伤小鼠氧化应激^[28]。在异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚模型小鼠中，青藤碱显著降低了乳酸脱氢酶和丙二醛含量，上调心肌 T-SOD 活性，表明青藤碱能抑制氧

化应激，保护心肌^[31]。Ramazi 等^[32]研究也表明，50mg/kg 青藤碱可以显著恢复颞叶癫痫模型大鼠活性氧、丙二醛、HO-1 和 SOD 水平，部分抑制 NF-κB、TLR4、TNF-α、胶质纤维酸性蛋白和 Caspase-1 的增加，但对谷胱甘肽水平影响不显著。

青藤碱主要作用于 Nrf2 相关信号通路来调控活性氧的产生，在类风湿性关节炎等慢性炎症性疾病的发病机制中起着重要作用（图 5）。在静息状态下，Nrf2 与其抑制剂 Keap1 相连，在活性氧或亲电物诱导下，Nrf2 从 Keap1 中释放出来，并在细胞核中作为转录因子转录，促进其下游抗氧化和解毒酶的表达，如 HO-1、还原型辅酶 I(II) [nicotinamide adenine dinucleotide, NAD(P)H]、醌氧化还原酶-1 [NAD(P)H quinone dehydrogenase-1, NQO-1]、SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase,

GSH-Px）^[33-34]。Liu 等^[35]研究青藤碱对大肠杆菌诱导的 ALI 小鼠模型的影响发现，青藤碱显著增加了 HO-1、Nrf2 和 NQO-1 的蛋白表达，促进了 Nrf2 的核进入，证明青藤碱通过激活 Nrf2 信号通路抑制大肠杆菌诱导的氧化应激。Qin 等^[36]研究表明，青藤碱能够通过调控 Nrf2 信号通路，减少单侧输尿管梗阻引起的氧化应激，抑制 TGF-β 相关的促纤维化活性从而减轻肾间质纤维化，提示青藤碱可以抑制 TGF-β 或 H₂O₂ 诱导肾脏细胞中的氧化剂来发挥提高 SOD 及 GSH-Px 在肾细胞和纤维化肾脏中解毒酶活性的效应。经证实，青藤碱可在小鼠 Ser351 位点（对应人类 Ser349）磷酸化 p62，降解 Keap1 并上调 Nrf2 表达水平，上调 Thr269/Ser272 位点 p62 的磷酸化，从而激活 p62-Keap1-Nrf2 信号通路，发挥抗关节炎作用^[37]。

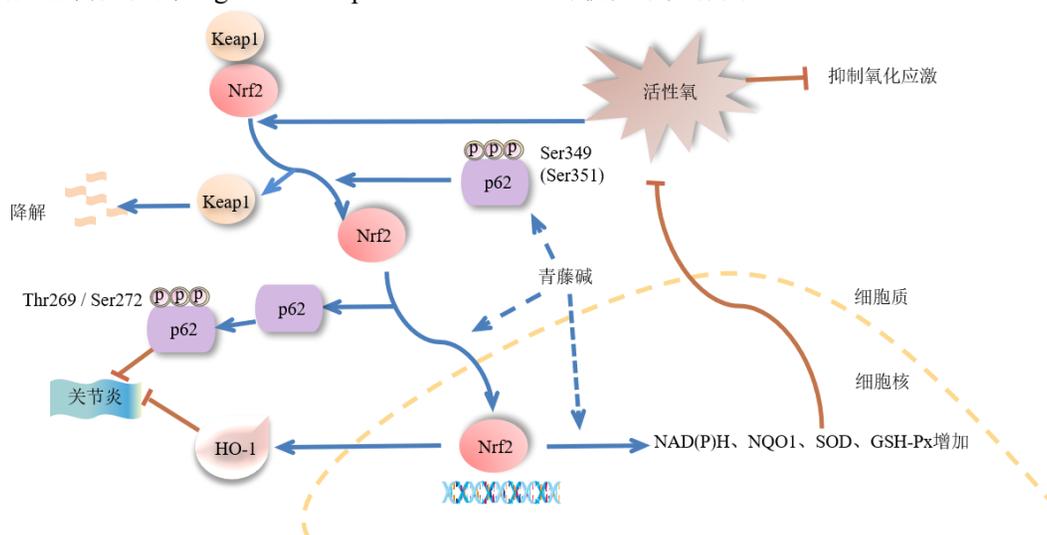


图 5 青藤碱调节活性氧的作用机制

Fig. 5 Mechanisms of sinomenine on regulation of reactive oxygen species

2.3 对转录因子 NF-κB 的作用

NF-κB 是真核生物中的一种核转录因子，在大多数静息细胞中，NF-κB 通过与 IκB 相互作用而被隔离在细胞质中，当细胞受到高糖、氧化应激或促炎细胞因子的产生等刺激时，IκB 激酶快速磷酸化 IκB，促进其泛素化和蛋白酶体降解，最终使 NF-κB 进入细胞核并诱导其转录活性^[38]。越来越多的研究揭示了 NF-κB 在炎症性疾病中的重要性，通过阻断 NF-κB 可以达到干预治疗作用^[39]。Wang 等^[40]和 Xu 等^[41]在细胞实验和动物实验中皆证实，青藤碱可通过抑制 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号，下调致炎因

子 IL-6、TNF-α 等，从而缓解炎症。Yi 等^[42]研究了体内和体外青藤碱对佐剂诱导关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞的影响，结果显示，青藤碱通过 α7nAChR 信号通路增加了佐剂诱导关节炎大鼠和成纤维样滑膜细胞的腺苷 A2A 受体的表达，抑制 NF-κB 通路的激活，以减轻关节炎；敲除 α7nAChR 后，青藤碱对 NF-κB 激活的抑制作用减弱，表明青藤碱对 NF-κB 的影响依赖于 α7nAChR。结果表明，青藤碱能够使 NF-κB 信号失效。

2.4 对细胞黏附分子的作用

细胞黏附分子作为一种炎症递质，可促进炎症细胞、白细胞、肿瘤细胞等与内皮细胞间的黏附，

活化内皮细胞,其表达水平变化可反映机体免疫应答状态,在调节机体免疫反应中发挥重要作用。杨帆等^[43]建立大鼠心脏移植排斥反应模型研究青藤碱对移植排斥反应的影响及其作用机制,发现青藤碱能通过下调 IL-2 及细胞黏附分子的水平并抑制免疫细胞活性,延长移植物存活时间,减轻排斥反应。方敬等^[44]观察青藤碱对改良的慢性血清病性系膜增生性肾小球肾炎大鼠模型的肾组织中细胞黏附分子表达的影响时也发现,青藤碱能显著抑制细胞黏附分子的表达,有效减缓肾脏炎症反应,延缓病变进展。另有研究表明^[45],青藤碱对体外 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞的血管内皮细胞黏附分子-1 mRNA 和蛋白水平的表达均有抑制作用。由此可知,青藤碱能够通过抑制细胞黏附分子的表达来发挥免疫抑制作用。

3 结语

青藤碱是一种在中药青风藤中分离鉴定的吗啡烷类生物碱,其化学结构新颖,具有显著的镇痛、抗炎、免疫抑制作用^[46],其盐酸盐制剂正清风痛宁临床用于风湿免疫病如类风湿关节炎、IgA 肾炎等治疗疗效确切,不良反应小^[47]。研究表明,青藤碱对各种免疫细胞具有免疫抑制作用,如抑制淋巴细胞的活化增殖、调节巨噬细胞、干扰树突状细胞的分化成熟、诱导肥大细胞凋亡,与多种免疫应答相关因子(细胞因子、活性氧、NF- κ B、细胞黏附分子)有关,并涉及 α 7nAChR、Nrf2/NQO-1、MAPK、JAK2/STAT3 等信号通路。可见,青藤碱作用靶点众多,信号通路十分复杂,难以确定其发挥免疫抑制作用的相对突出途径,确切作用机制还有待进一步证实。目前,青藤碱主要用于治疗各种类风湿疾病,对于其他自身免疫性疾病大多仍处于基础研究阶段,随着对青藤碱免疫作用机制的深入了解,将为青藤碱治疗更多疾病提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang Q, Li X K. Immunosuppressive and anti-inflammatory activities of sinomenine [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(3): 373-376.
- [2] Yamasaki H. Pharmacology of sinomenine, an anti-rheumatic alkaloid from *Sinomenium acutum* [J]. *Acta Med Okayama*, 1976, 30(1): 1-20.
- [3] 王玺, 张智勇, 仇萍, 等. 青风藤、青藤碱及其相关制剂的研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(2): 85-93.
- [4] 潘海峰, 冷瑞雪, 吴国翠, 等. 重大自身免疫性疾病的流行病学研究进展 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(11): 1093-1095.
- [5] 孙越华, 朱清, 李俊旭. 青藤碱抗炎免疫与抗肿瘤作用研究新进展 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(8): 1040-1043.
- [6] 王铿, 曾祥周, 陶磊, 等. 青藤碱合用乌头原碱对 CD4⁺ T 细胞 RANKL 表达和破骨细胞生成的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(3): 61-65.
- [7] Shu L, Yin W, Zhang J, et al. Sinomenine inhibits primary CD4⁺ T-cell proliferation via apoptosis [J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(8): 784-789.
- [8] Luo J, Wang Y, Qi Q, et al. Sinomenine improves embryo survival by regulating Th1/Th2 balance in a mouse model of recurrent spontaneous abortion [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e927709.
- [9] Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 283-297.
- [10] Diller M L, Kudchadkar R R, Delman K A, et al. Balancing inflammation: The link between Th17 and regulatory T cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6309219.
- [11] Tong B, Yu J, Wang T, et al. Sinomenine suppresses collagen-induced arthritis by reciprocal modulation of regulatory T cells and Th17 cells in gut-associated lymphoid tissues [J]. *Mol Immunol*, 2015, 65(1): 94-103.
- [12] 罗进芳, 朱瑞丽, 易浪, 等. 青藤碱对 LPS、IL-4 诱导的小鼠 RAW264.7 巨噬细胞极化的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(1): 56-60.
- [13] 卫智权, 包传红, 陈仪新, 等. 青藤碱增加配对免疫球蛋白受体 B 表达抑制巨噬细胞经典活化 [J]. *药学报*, 2021, 56(6): 1644-1652.
- [14] He X, Wang J, Guo Z, et al. Requirement for ERK activation in sinomenine-induced apoptosis of macrophages [J]. *Immunol Lett*, 2005, 98(1): 91-96.
- [15] 彭玥, 欧好, 杨明施, 等. 青藤碱通过调节血红素氧合酶-1 表达和自噬抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2018, 43(9): 964-970.
- [16] Yin N, Xiong Y, Tao W, et al. Sinomenine alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(2): 147-155.
- [17] Qin T, Du R, Huang F, et al. Sinomenine activation of Nrf2 signaling prevents hyperactive inflammation and kidney injury in a mouse model of obstructive nephropathy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 92: 90-99.

- [18] Zhu R L, Zhi Y K, Yi L, *et al.* Sinomenine regulates CD14/TLR4, JAK2/STAT3 pathway and calcium signal via $\alpha 7nAChR$ to inhibit inflammation in LPS-stimulated macrophages [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(1): 172-177.
- [19] Zhao Y, Li J, Yu K, *et al.* Sinomenine inhibits maturation of monocyte-derived dendritic cells through blocking activation of NF- κ B [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(5): 637-645.
- [20] Chen Y, Yang C, Jin N, *et al.* Sinomenine promotes differentiation but impedes maturation and co-stimulatory molecule expression of human monocyte-derived dendritic cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(8): 1102-1110.
- [21] 王竹, 王冰冰, 官菊梅, 等. 青藤碱抑制体外培养 DC2.4 树突状细胞的生物学活性并减少炎症因子分泌 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(5): 660-663.
- [22] Li L, Luo Z, Song Z, *et al.* Pre-transplant infusion of donor-derived dendritic cells maintained at the immature stage by sinomenine increases splenic Foxp3⁺ Tregs in recipient rats after renal allotransplantation [J]. *Transpl Immunol*, 2017, 45: 22-28.
- [23] 王文君, 李红, 杜群, 等. 青藤碱对 RBL-2H3 肥大细胞增殖凋亡以及活化脱颗粒的影响 [J]. 免疫学杂志, 2009, 25(3): 261-263.
- [24] Oh Y C, Kang O H, Choi J G, *et al.* Anti-allergic effects of sinomenine by inhibition of prostaglandin D₂ and leukotriene C₄ in mouse bone marrow-derived mast cells [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33(2): 266-270.
- [25] Wang N, Liu R, Liu Y, *et al.* Sinomenine potentiates P815 cell degranulation via upregulation of Ca²⁺ mobilization through the Lyn/PLC γ /IP3R pathway [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(4): 676-683.
- [26] Sun Y, Yao Y, Ding C Z. A combination of sinomenine and methotrexate reduces joint damage of collagen induced arthritis in rats by modulating osteoclast-related cytokines [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18(1): 135-141.
- [27] 张家薇, 薛冰, 崔正军, 等. 青藤碱对阿奇霉素诱导的急性肝损伤大鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12): 1814-1818.
- [28] 郭华, 裴高油, 李龙腾, 等. 青藤碱缓解氧化应激和炎症反应对四氯化碳诱导的急性肝损伤小鼠的保护作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(8): 939-943.
- [29] Liu W W, Zhang Y J, Zhu W N, *et al.* Sinomenine inhibits the progression of rheumatoid arthritis by regulating the secretion of inflammatory cytokines and monocyte/macrophage subsets [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2228.
- [30] Jiang W, Fan W, Gao T, *et al.* Analgesic mechanism of sinomenine against chronic pain [J]. *Pain Res Manag*, 2020, 2020: 1876862.
- [31] 李依琪, 李乐. 青藤碱对异丙肾上腺素诱导小鼠心肌肥厚的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(6): 547-549.
- [32] Ramazi S, Fahanik-Babaei J, Mohamadi-Zarch S M, *et al.* Neuroprotective and anticonvulsant effects of sinomenine in kainate rat model of temporal lobe epilepsy: Involvement of oxidative stress, inflammation and pyroptosis [J]. *J Chem Neuroanat*, 2020, 108: 101800.
- [33] Aminzadeh M A, Nicholas S B, Norris K C, *et al.* Role of impaired Nrf2 activation in the pathogenesis of oxidative stress and inflammation in chronic tubulo-interstitial nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(8): 2038-2045.
- [34] Kovac S, Angelova P R, Holmström K M, *et al.* Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(4): 794-801.
- [35] Liu S Z, Chen Q H, Liu J J, *et al.* Sinomenine protects against *E. coli*-induced acute lung injury in mice through Nrf2-NF- κ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 696-702.
- [36] Qin T, Yin S, Yang J, *et al.* Sinomenine attenuates renal fibrosis through Nrf2-mediated inhibition of oxidative stress and TGF β signaling [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 304: 1-8.
- [37] Liao K, Su X, Lei K, *et al.* Sinomenine protects bone from destruction to ameliorate arthritis via activating p62 Thr269/Ser272-Keap1-Nrf2 feedback loop [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111195.
- [38] Zhang Q, Lenardo M J, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: A blossoming of relevance to human pathobiology [J]. *Cell*, 2017, 168(1/2): 37-57.
- [39] Sehnert B, Burkhardt H, Dübel S, *et al.* Cell-type targeted NF-kappa B inhibition for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1627.
- [40] Wang Y, Yu C, Zhang H. Lipopolysaccharides-mediated injury to chondrogenic ATDC5 cells can be relieved by sinomenine via downregulating microRNA-192 [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(7): 1827-1836.
- [41] Xu M, Liu S, Wan R, *et al.* Combined treatment with sinomenine and acupuncture on collagen-induced arthritis through the NF- κ B and MAPK signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8770-8776.
- [42] Yi L, Ke J Y, Liu J Y, *et al.* Sinomenine increases adenosine

- A2A receptor and inhibits NF- κ B to inhibit arthritis in adjuvant-induced-arthritis rats and fibroblast-like synoviocytes through α 7nAChR [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(6): 1113-1120.
- [43] 杨帆, 季刚, 陈彦彬, 等. 青藤碱对大鼠心脏移植排斥反应期间 ICAM-1 和 IL-2 的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2007, 23(3): 240-241.
- [44] 方敬, 仇新军, 闫翠环, 等. 青藤碱对 MsPGN 大鼠肾脏病理及 ICAM-1 表达的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(3): 436-439.
- [45] Huang J L, Lin Z F, Luo M Q, *et al.* Sinomenine suppresses TNF- α -induced VCAM-1 expression in human umbilical vein endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 114(2): 180-185.
- [46] 魏燕, 张永生, 郑杭生, 等. 盐酸青藤碱传递体的制备及其对大鼠类风湿性关节炎的药效评价 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4872-4879.
- [47] 唐琳, 陆晓珊, 林也, 等. 正清风痛宁联合应用治疗 IgA 肾病有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 3050-3054.

[责任编辑 崔艳丽]