

植物药用天然产物对 T 细胞调节作用的研究

王熲秋 王红磊 竺青*

中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所

DOI:10.12238/fcmr.v6i4.11022

[摘要] 植物药用天然产物(HMP)具有副作用小,用药安全范围广的显著优点,是现代新药研发以及发现新的模式化合物的重要源泉。其中很多的药用植物天然产物作用于T细胞,发挥良好的免疫调节作用,有必要对其进行系统地总结。

[关键词] 植物药用天然产物; 免疫调节; T细胞

中图分类号: Q939.91 **文献标识码:** A

Research progress on regulation of T cells by herbal medicinal product*

Manqiu Wang Honglei Wang Qing Zhu*

Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College Institute of Materia Medica

[Abstract] Herbal medicinal product (HMP) has the advantages of low side effects and wide range of drug safety, which is an important source for the development of modern new drugs and the discovery of new model compounds. Many of the natural products of medicinal plants have effects on T cells play a good role in immune regulation. It is necessary to summarize them systematically.plants.

[Key words] Herbal medicinal product; immunomodulatory; T cells

引言

当病原体压倒先天防御机制时,适应性免疫反应就会启动。适应性免疫反应主要由B细胞和T细胞介导,本综述主要讨论HMP对T细胞的影响。T细胞是相当复杂的不均一体,不断在体内更新,在同一时间可以存在不同发育阶段或功能的亚群,具有多种生物学功能。根据T细胞的分化状态、表达的细胞表面分子以及功能的不同,T细胞可以分为初始、效应和记忆T细胞。记忆T细胞包含两个不同的亚群:中央记忆T细胞(T_{cm})和效应记忆T细胞(T_{em})。前者迁移到外周淋巴结,是记忆和效应T细胞的储存库,负责长期保护^[1],后者可以迁移到发炎的外周组织并显示即时效应功能。HMP可以调节T_{cm}及T_{em}数量,改善免疫功能。根据T细胞在免疫应答中的功能的不同,可以将T细胞分为辅助性T细胞(Th)、调节性T细胞(Treg)和细胞毒性T细胞(CTL)。随着研究进展,多种Th细胞亚群被发现,例如Th1、Th2、Th17、Th22等。已经证实Th1和Th17细胞是T细胞的促炎亚群,能够诱导自身免疫和炎症过程。Treg细胞抑制对自身和非自身抗原的异常/过度免疫反应,以维持免疫稳态。在肿瘤免疫中,Treg细胞抑制抗肿瘤免疫,参与肿瘤的发生发展。CTL是具有免疫杀伤效应的功能亚群。

T细胞在适应性免疫应答中起重要作用,HMP通过调节T细胞增殖、T细胞活化和分化、T细胞各亚群之间的比例、T细胞相关细胞因子分泌等途径影响T细胞的免疫功能。

1 HMP对CD4⁺T细胞的调节作用

1.1 HMP抑制Th1和Th17相关细胞因子的产生,减少Th1和Th17细胞数量,抑制炎症反应,治疗自身免疫性疾病等

Th1和Th17细胞是导致脑脊髓炎的重要因素。白头翁皂苷AA3是从白头翁中分离得到的一种三萜皂苷。在体外研究中发现,AA3可以显著下调髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白再刺激活化T细胞中某些Th1和Th17细胞因子的表达,而且AA3抑制调控Th1和Th17分化的信号传导及转录激活蛋白4(STAT4)和STAT3的激活,抑制Th17细胞的增殖分化,缓解小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎病症^[2]。HMP亦可影响其他相关信号转导通路,抑制Th1和Th17细胞的增殖分化,例如二萜类化合物毛萆乙素调节JAK激酶/STAT和核因子κB(NF-κB)信号通路抑制Th1和Th17细胞分化^[3];AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)和过氧化物酶体增殖物激活受体γ/视黄酸受体相关孤儿受体γt(PPARγ/RORγt)信号通路参与木脂素类化合物牛蒡子苷元改善实验性自身免疫性脑脊髓炎效应,抑制Th17细胞分化^[4];淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分,淫羊藿苷抑制CD4⁺T细胞中的STAT3和STAT1磷酸化从而抑制Th1和Th17细胞分化,缓解小鼠结肠炎病症^[5]。

HMP抑制Th1和Th17增殖分化,下调IFN-γ和IL-17等相关细胞因子水平,逆转疾病及炎症状态下Th1和Th17占优的局势,使免疫微环境恢复相对平衡状态,发挥免疫调节作用。

1.2 HMP上调Treg功能及数量,抑制Th17细胞,调节两者间的平衡,缓解自身免疫性疾病病症

黄芩苷是从黄芩的干燥根中提取分离得到的一种黄酮类化合物而雷公藤红素是存在于雷公藤中的一种五环三萜类化合物。两者均可促进Treg的分化并提高其活性^[6],抑制STAT3磷酸化,从而抑制Th17的分化^{[7][8]},显现出治疗自身免疫性疾病的潜力。金丝桃苷是一种天然黄酮苷类化合物,增强PPAR γ 信号传导,促进Treg分化,抑制结肠炎中Th17细胞的发育,缓解小鼠结肠炎病症^[9]。

HMP调节STAT3、NF- κ B和PPAR γ 信号转导,从而调节Th17/Treg平衡,可作为治疗自身免疫性疾病的有效途径。

1.3 HMP影响Treg细胞增殖分化,发挥免疫调节功能

RAMP2是从白术根中分离得到的多糖。目前大约50%妇女发生自然流产的原因不明,推测很可能是由于母体免疫排斥反应^[10]。白术的根茎一直被用于不明原因自然流产的治疗。在体外实验中发现,RAMP2调节IL-2/STAT5通路,增加Treg细胞的数量,上调叉头框蛋白P3,IL-10和IL-2mRNA表达以及IL-10和IL-2的分泌^[11]。RAMP2调节Treg细胞的功能,增强免疫耐受性和免疫抑制,发挥良好的抗堕胎药效。

ASTIV是从中药黄芪中提取的一种三萜皂苷,具有显著的IL-2诱导活性。ASTIV可以有效改善抗体表达,增加T细胞的增殖。在体内和体外实验中,ASTIV均可下调Treg活性,上调CTL活性,从而抑制肿瘤的生长^[12]。

白术多糖促进Treg细胞增殖分化,增强机体免疫耐受,调节机体免疫功能。ASTIV抑制Treg活性及数量,缓解肿瘤免疫抑制。

1.4 HMP影响Th1/Th2细胞群及其分泌的细胞因子水平,治疗哮喘等呼吸系统疾病

哮喘是一种慢性变应性气道疾病,Th1/Th2失衡是哮喘发作和病症恶化的重要原因之一。HMP可以调节病理状态下Th1/Th2失衡,有效缓解哮喘病症。川芎嗪是从伞形科藁本植物川芎根茎中提取的生物碱单体,可以纠正小鼠哮喘模型中的Th1/Th2失衡,调节Th1/Th2转录因子的表达^[13],缓解小鼠哮喘病症。麻黄多糖通过调节Th1/Th2和Th17/Treg细胞免疫失衡,缓解卵清蛋白诱导的大鼠哮喘症状,减弱其肺部炎症^[14]。此外,葛根素还可以治疗烟雾吸入性肺损伤。葛根素亦称葛根黄素,是从中药葛根中分离的异黄酮类衍生物。葛根素增强Th1型免疫反应,抑制Th2和Th17反应,具有治疗烟雾吸入性肺损伤的潜力^[15]。

除了直接作用于Th1和Th2细胞,HMP还可以通过作用于树突状细胞(DC)来促进T细胞分化,调节Th1和Th2之间的比例。DC是典型的抗原呈递细胞。DC受到刺激后增殖活化,诱导不同类型的CD4⁺T细胞反应,诱导适当的T辅助细胞对于招募和激活最有效的免疫途径非常重要^[16]。

甘草酸是从甘草中提取的一种三萜皂苷。甘草酸可以上调DC表面的CD86、CD40以及主要组织相容性复合体-II的表达,促进DC成熟,增加DC分泌IL-12的水平,促进DC活化和T细胞分化。在混合淋巴细胞培养实验中,与对照组相比用甘草酸处理过的DC提高T细胞产生IFN- γ 和IL-10的水平,降低T细胞产生IL-4的水

平,促进T细胞向Th1亚群分化^[17],具有治疗Th1缺乏型免疫性疾病的潜力。雷公藤内酯亦可诱导脾DC成熟,随后促进Th1向Th2转化,增强体外T淋巴细胞免疫功能^[18]。而黄芪多糖诱导脾DC分化为CD11c(high)CD45RB(low)DC,随后促进Th2向Th1转化,改善T淋巴细胞免疫功能^[19]。

HMP通过直接或间接的途径影响Th1/Th2细胞群及其分泌的细胞因子水平,发挥免疫调节作用。

2 HMP对CD8⁺T细胞的调节作用

2.1 HMP调节CD8⁺Tcm细胞群体数量,增强机体记忆期免疫反应

用印楝叶糖蛋白治疗荷瘤小鼠,第30和60天后,与PBS对照组和环磷酸胺治疗对照组相比,小鼠肿瘤引流淋巴结中Tcm(CD8⁺CD44⁺CD62L⁺CCR7⁺)数显著增高,小鼠肿瘤生长受到更强的限制。印度楝叶糖蛋白通过激活Wnt信号通路,稳定 β -catenin以及抑制糖原合成酶激酶-3B(GSK-3B)导致脱中胚蛋白的转录激活,促进Tcm增殖,提高Tcm的免疫效应^[20]。在体外,小檗碱通过激活AMPK和STAT5促进CD8⁺Tcm分化,提高疫苗在记忆期对抗原入侵的反应效力,且在效应期不损害即时反应^[21]。

促进Tcm分化是疫苗设计的重点,而HMP可调节Tcm分化及用药安全范围广的特点让我们看到了其作为疫苗佐剂的潜力。

2.2 HMP调节CD8⁺T细胞活性,缓解炎症反应,增强机体抗肿瘤活性

CD8⁺T细胞可以分化为细胞毒性T细胞,杀死它们的靶细胞。它们在抵御细胞内病原体,尤其是病毒方面发挥重要作用。然而在病理状态下,CD8⁺T细胞参与炎症疾病的发生发展。AB4是从白头翁中分离得到的一种三萜皂苷,是白头翁的主要活性成分。50mg/kg的AB4抑制NF- κ B的活化,减少CD8⁺T细胞浸润,可显著缓解肾和肺的炎症损伤^[22]。

除了直接抑制CD8⁺T细胞增殖,其他HMP还可通过抑制CD4⁺T细胞凋亡,从而影响CD8⁺T细胞活性。天麻素是从干燥的天麻根茎中提取得到的一种葡萄糖苷。天麻可以促进CD4⁺T细胞中NF- κ B介导的基因转录,改善肿瘤诱导的CD4⁺T细胞凋亡,提高IFN- γ 和IL-2水平,从而增强NK细胞和CD8⁺T细胞对肿瘤细胞的细胞毒活性,抑制肿瘤生长^[23]。天麻素直接作用于CD4⁺T细胞,间接影响CD8⁺T细胞和NK细胞的活性,发挥免疫调节作用。

3 结语

虽然药用植物天然活性产物具有免疫调节作用,但许多药用植物天然活性产物调节免疫的具体药理机制和药物靶点仍不清楚,未来仍然需要更加深入地研究以揭示机制,明确天然产物作用于T细胞的特点,重新审视药用植物天然活性产物在新药开发中的关键作用,对药物研发具有一定的指导意义。

[参考文献]

[1]SALLUSTO F,GEGINAT J,LANZAVECCHIA A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance[J].Annu Rev Immunol,2004,22:745-63.

[2]ZHANG Y,LI X,CIRIC B,etal.Therapeutic effect of baica

lin on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated by SOCS3 regulatory pathway[J].*Sci Rep*,2015,5:17407.

[3]KOMIYAMA Y, NAKAE S, MATSUKI T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis[J].*J Immunol*,2006,177(1):566-73.

[4]IP F C F, NG Y P, OR T C T, et al. Anemoside A3 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating T helper 17 cell response [J]. *PLoS One*,2017,12(7):e0182069.

[5]LU Y, CHEN B, SONG J H, et al. Eriocalyxin B ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing Th1 and Th17 cells[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*,2013,110(6):2258-63.

[6]LI W, ZHANG Z, ZHANG K, et al. Arctigenin Suppress Th17 Cells and Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Through AMPK and PPAR- γ /ROR- γ t Signaling[J].*Mol Neurobiol*, 2016, 53(8): 5356-66.

[7]TAO F, QIAN C, GUO W, et al. Inhibition of Th1/Th17 responses via suppression of STAT1 and STAT3 activation contributes to the amelioration of murine experimental colitis by a natural flavonoid glucoside icariin[J].*Biochem Pharmacol*,2013,85(6):798-807.

[8]CUI G, QIN X, ZHANG Y, et al. Berberine differentially modulates the activities of ERK, p38 MAPK, and JNK to suppress Th17 and Th1 T cell differentiation in type 1 diabetic mice [J].*J Biol Chem*,2009,284(41):28420-9.

[9]YANG J, YANG X, LI M. Baicalin, a natural compound, promotes regulatory T cell differentiation [J]. *BMC Complement Altern Med*,2012,12:64.

[10]YANG J, YANG X, CHU Y, et al. Identification of Baicalin as an immunoregulatory compound by controlling T(H)17 cell differentiation[J].*PLoS One*,2011,6(2):e17164.

[11]ASTRY B, VENKATESHA S H, LAURENCE A, et al. Celastrol, a Chinese herbal compound, controls autoimmune inflammation by altering the balance of pathogenic and regulatory T cells in the target organ[J].*Clin Immunol*,2015,157(2):228-38.

[12]NAMDARI H, IZAD M, REZAEI F, et al. Differential regulation of CD4(+)T cell subsets by Silymarin in vitro and in ovalbumin immunized mice[J].*Daru*,2018,26(2):215-27.

[13]GHARAGOZLOO M, VELARDI E, BRUSCOLI S, et al. Silymarin suppress CD4+ T cell activation and proliferation: effects on

NF- κ B activity and IL-2 production[J].*Pharmacol Res*,2010, 61(5):405-9.

[14]CHENG C, ZHANG W, ZHANG C, et al. Hyperoside Ameliorates DSS-Induced Colitis through MKRN1-Mediated Regulation of PPAR γ Signaling and Th17/Treg Balance [J]. *J Agric Food Chem*, 2021,69(50):15240-51.

[15]DIEJOMAOH M F. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire [J]. *Med Princ Pract*,2015,24 Suppl1(Suppl1):38-55.

[16]XUE W, GAO Y, LI Q, et al. Immunomodulatory activity-guided isolation and characterization of a novel polysaccharide from *Atractylodes macrocephalae* Koidz [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020,161:514-24.

[17]ZHANG A, ZHENG Y, QUE Z, et al. Astragaloside IV inhibits progression of lung cancer by mediating immune function of Tregs and CTLs by interfering with IDO [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2014,140(11):1883-90.

[18]HUANG W C, WU S J, YEH K W, et al. Gypenoside A from *Gynostemma pentaphyllum* Attenuates Airway Inflammation and Th2 Cell Activities in a Murine Asthma Model [J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(14).

[19]JI N F, XIE Y C, ZHANG M S, et al. Ligustrazine corrects Th1/Th2 and Treg/Th17 imbalance in a mouse asthma model [J]. *Int Immunopharmacol*,2014,21(1):76-81.

[20]ZHANG B, ZENG M, ZHANG Q, et al. Ephedrae Herba polysaccharides inhibit the inflammation of ovalbumin induced asthma by regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cell immune imbalance [J].*Mol Immunol*,2022,152:z4-26.

[21]ZHANG F, WANG Z, LI M, et al. Puerarin attenuates smoke inhalation injury by regulation of Th1/Th2 expression and inhibition of Th17 cells in rats[J].*Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1):546-53.

[22]YIN X, CHEN S, EISENBARTH S C. Dendritic Cell Regulation of T Helper Cells [J].*Annu Rev Immunol*,2021,39:759-90.

[23]BORDBAR N, KARIMI M H, AMIRGHOFRAN Z. The effect of glycyrrhizin on maturation and T cell stimulating activity of dendritic cells[J].*Cell Immunol*,2012,280(1):44-9.

作者简介:

王熉秋(1999--),女,汉族,河南洛阳人,硕士研究生,研究方向:免疫药理。