

阿片受体激动剂的镇痛作用及其靶点通路研究进展

杨欢^{1a}, 鲍静影^{1b}, 蒋苗苗², 汪洋^{1a}, 彭灿²

(1. 马鞍山市妇幼保健院 a. 药剂科, b. 麻醉科, 安徽 马鞍山 243000;

2. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012)

摘要:疼痛是一种复杂的生理现象,目前主要运用药物进行镇痛。阿片类受体激动剂类镇痛药受到了越来越多的关注,阿片受体及其与药物的作用机制研究取得了较大发展,近年来逐渐被用于临床治疗疼痛,但由于没有研究可以对其镇痛以及成瘾的机制进行明确地阐释,因此阿片受体激动剂在临床上没有得到广泛应用。探讨阿片类受体的结构特点和作用机制,并在此基础上开发结构全新或新作用机制的镇痛药物,是推动阿片类受体激动剂在临床上用于镇痛治疗的前提。综述阿片类受体激动剂在镇痛方面的应用及其信号通路,可以为今后高选择性镇痛药的研发及临床治疗提供思路。

关键词:疼痛;阿片类受体;激动剂;信号通路

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.005

Research of analgesic effect and signaling pathways for opioid receptor agonists

YANG Huan^{1a}, BAO Jingying^{1b}, JIANG Miaomiao², WANG Yang^{1a}, PENG Can²

(a. Department of Pharmacy, b. Department of Anesthesiology, 1. Maanshan Municipal Health Hospital for Women and Children, Maanshan, Anhui 243000, China; 2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230012, China)

Abstract: Pain is a complex physiological phenomenon. Most of drugs used in the treatment of pain are analgesics. Analgesic effect of opioid receptor agonist represents an important emerging area of interest, and the study of opioid receptors and their interaction with drugs been greatly developed. Opioid receptor agonists have been used in the clinical treatment of pain. However, the obscure of the mechanism underlying the analgesic effect and addiction limits the clinical usage of the opioid receptor agonists. Exploring the structural characteristics and mechanism of opioid receptors, and developing novel structure of analgesic drugs are the prerequisite for the development of opioid receptor agonists in the treatment of pain. Reviewing the effect and the signal pathway of the opioid receptor agonists for analgesia could provide helpful data for the further development in analgesic drug and clinical treatment.

Key words: Pain; Opioid receptor; Agonist; Signaling pathway

疼痛是由强烈的或破坏性的有害刺激(如炎症、损伤等)作用于高阈值的外周伤害感受器,产生的神经冲动沿着相应的感觉传入通路进入中枢神经系统,通过各级中枢整合后产生疼痛感觉同时引发疼痛反应^[1]。疼痛可分为生理性疼痛和病理性疼痛。病理性疼痛包括炎症性疼痛和神经性疼痛,而神经性疼痛被视为最难攻克的难题^[2]。疼痛不仅极大地损害了病人的生活质量,还给它带来严重的心理及生理损伤,已有大量的研究发现,疼痛可能会导致个体认知(注意、记忆)和情绪(焦虑、抑郁)障碍^[3]。神经痛的治疗方法主要是药物治疗辅助心理、行为疗法等无创手段,临床常用的药物有

抗癫痫药、抗抑郁药、5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、局麻药、阿片类镇痛药、N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)拮抗剂等,其中前三类药物是治疗神经痛的首选用药^[4]。近年来阿片类药物受到了越来越多的关注。本研究现对阿片类受体激动剂在镇痛方面的应用及其信号通路研究进行综述。

1 阿片受体及其激动剂相关信号通路

阿片类受体属于G蛋白偶联受体(GPCR)家族成员之一^[5]。目前,已发现 μ 、 δ 、 κ 、ORL1等9种阿片受体,在中枢和外周神经以及神经内分泌细胞、免疫细胞及内皮细胞内广泛表达^[6]。 μ 、 δ 、 κ 阿片受体通过中枢神经系统调控机体的一系列行为,包括痛觉、情感、应激反应和成瘾行为。它们可以被不同的激动剂激活,产生不同的生物效应。其中, μ 、 δ 、 κ 阿片受体为经典的阿片受体,并已被相继克

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1608085QH211)

通信作者:彭灿,男,副教授,研究方向:药物制剂新技术,药物分析和体内代谢,E-mail:pengcankang@hotmail.com

隆成功。这三类受体的基本结构相同,即同时具有一个细胞外氨基端区域以及一个细胞内梭基端区域^[7]。这三种亚型的阿片受体激动剂主要与 Gi 型 G 蛋白偶联,使 G 蛋白的 β 、 γ 亚基与 α 亚基解离。 β 、 γ 亚基与 α 亚基分别介导了胞内多条信号通路的激活,如腺苷酸环化酶活性的抑制、G 蛋白偶联受体激酶(GRK)、蛋白激酶 C(PKC)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的激活等,调节效应系统的多样化活动^[8]。

1.1 Toll 样受体 4(TLR4) 信号通路 细胞损伤后释放的内源性“危险信号”分子如高迁移率组蛋白 1(HMGB1)能激活 TLR4,诱发一系列炎症因子的表达^[9],导致炎症和神经病理性痛的发生和持续。蔡文科等^[10]通过比较注射 κ 阿片受体激动剂 U50,488H 与损伤对照试验组中 TLR4 相关信号通路中几个相关靶蛋白表达情况,研究其与 TLR4 信号通路的关系,实验结果表明使用阿片受体激动剂组中 TLR4、核因子- κ B(NF- κ B)、肿瘤坏死因 α (TNF- α)和髓过氧化物酶(MPO)的表达水平低于对照组。陈蔡旻^[11]通过实验观察 TLR4 相关信号通路中几个相关靶蛋白表达情况,结果表明损伤后 TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6) mRNA 水平较 μ 阿片受体激动剂组显著升高。阿片受体的激活通过下调 TLR4 炎症通路,降低炎症反应从而达到镇痛的治疗效果。

1.2 细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路 ERK 通路是一条将胞外信号转移至细胞核的重要途径,边佳明等^[12]利用表达外源性 μ 阿片受体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,研究吗啡急性慢性处理下 ERK 磷酸化的变化,结果表明吗啡可以激活 ERK,使 ERK 磷酸化。吴昊等^[13]在实验中采用瑞芬太尼与 ERK 信号通路阻断剂 PD98059 分别处理损伤细胞,比较发现后者心肌细胞活力降低,细胞凋亡率和培养液乳酸脱氢酶(LDH)活性升高,表明瑞芬太尼可以激活 ERK 信号通路。ERK 信号通路通过三级蛋白激酶级联磷酸化而逐次激活 ERK1 和 ERK2,从而调控多种生物反应。

1.3 环磷酸腺苷(cAMP)信号通路 cAMP 是细胞内重要的第二信使分子,典型的 cAMP 信号通路是由细胞外激动剂结合特异的 G 蛋白偶联受体而导致 G 蛋白三聚体分解为 G 蛋白 α 亚单位和 G 蛋白 β 、 γ 亚单位^[14]。经孟雁欣等^[15-16]研究表明,阿片作用可诱导中枢神经系统 cAMP 信号通路上调,抑制 AC 活性。陈宗耀^[17]在实验中用 $[H]^3$ -cAMP 与细胞受药物作用后产生的内源性 cAMP 竞争结合其下游效应蛋白 PKA。通过检测结合到 PKA 上的

$[H]^3$ 粒子数,与标准曲线相对比可求出 cAMP 的产生量。实验结果表明阿片受体被其配体激活后会激活 Gi,抑制 AC 活性,从而导致细胞内产生 cAMP。损伤信号可以使阿片受体信号转导通路相关的蛋白及基因调控与表达等发生改变,从而影响阿片受体激动剂对细胞内 cAMP 水平的调节。

1.4 磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路 PI3K/Akt 信号通路是重要的细胞存活信号通路,与损伤时的细胞凋亡密切相关^[18]。谢明明^[19]通过建立大鼠肾脏 I/R 损伤模型,观察应用瑞芬太尼对 I/R 不同时间点肾脏细胞凋亡率和肾组织细胞中 PI3K/Akt 信号通路中 PI3K mRNA 与 Akt mRNA 的表达,以及 Akt 蛋白和磷酸化 Akt(p-Akt)蛋白的表达的影响,通过 RT-PCR 法检测肾组织 PI3K mRNA 和 Akt mRNA 的表达,Western blot 检测肾脏组织 Akt 蛋白的表达和 p-Akt 蛋白的变化,结果表明瑞芬太尼可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路减轻大鼠肾脏 I/R 损伤细胞的凋亡。学者们等^[13,20]研究表明,阿片受体激动剂可以通过激活 PI3K/AKT 信号通路来发挥其生物学作用。PI3K 激活的 Akt 可以通过磷酸化激活或抑制下游靶蛋白从而抑制细胞凋亡,达到镇痛效果。

2 阿片类受体激动剂类镇痛药

自 20 世纪 70 年代发现阿片受体以来,阿片类药物的药理学特性已得到充分阐述,在临床镇痛治疗中,阿片类药物主要用来治疗严重急性疼痛和癌痛^[21]。 μ 阿片受体镇痛药主要有芬太尼、瑞芬太尼、DAMGO 和哌替啶等; δ 阿片受体镇痛药包括 DPDPE、DADLE、Deltorphin II 和 SNC80 等; κ 阿片受体镇痛药主要有 U-50,488、U69593、Salvinorin A 和 Dynorphin A 等。文献[22]结果可以显示,目前仅有 μ 阿片受体镇痛药应用于临床。在此对三种主要的阿片受体镇痛药进行简略介绍。

2.1 μ 阿片受体激动剂

2.1.1 作用机制 μ 受体是与 Gi/O 蛋白偶联的 7 螺旋跨膜受体,受体急性激活 Gi/O 蛋白后,GTP 取代 GDP 结合于 G 蛋白,G 蛋白的 α 和 β 、 γ 亚单位分离,活化的 $G\alpha$ -GTP 和 β 、 γ 二聚体分别作用于各自的效应器,包括腺苷酸环化酶、磷脂酰肌醇、钙/钾离子通道以及丝裂原活化蛋白激酶等,通过这些效应器而发挥作用,从而抑制伤害性信息的传递^[22],达到了镇痛的作用。

2.1.2 瑞芬太尼(RF) RF 化学名为 3-[4-甲氧羰基-4-(L-氧丙基)-苄氨基]-L-六氢吡啶}丙酸甲酯,是哌啶衍生物。RF 的血浆蛋白结合率约为

70%。药物浓度的衰减符合三室模型,其分布半衰期($t_{1/2\alpha}$)为 1 min;消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 6 min;终末半衰期($t_{1/2\gamma}$)为 10~20 min;有效的生物学半衰期约 3~10 min,与给药剂量和持续给药时间无关。瑞芬太尼以肝外代谢为主,在代谢过程中被红细胞和组织中的非特异性酯酶分解,形成几乎没有药理活性的羧酸代谢物瑞芬太尼酸,90%经肾脏排泄^[23]。

RF 是一种有效的短效 μ 阿片受体激动剂,镇痛作用强于芬太尼、阿芬太尼与舒芬太尼,是真正的超短效及强效镇痛药^[24-25]。瑞芬太尼具有与其他 μ 阿片受体激动剂相似的镇痛、镇静、呼吸抑制等作用。有研究表明其与非阿片类受体没有明显的结合力,同时其与阿片类受体的结合可以被纳洛酮竞争性抑制,镇痛作用呈剂量依赖型且有“封顶效应”^[25-26]。瑞芬太尼作为一种新型的芬太尼衍生物,具有起效快、作用时间短、心血管功能稳定且不经过肝肾代谢的优点。目前瑞芬太尼已广泛应用于临床,如与麻醉药合用于门诊手术、神经外科手术等手术中,或者用于全身麻醉的诱导和维持,也可用于术后镇痛及无痛分娩或无痛人流;因其不经过肝肾代谢,亦可应用于肝肾功能不全病人及肝肾移植病人手术的麻醉等^[27-28]。

瑞芬太尼常见的不良作用有低血压、肌肉强直、心动过缓、恶心呕吐,在局部麻醉中或用于术后镇痛时容易引起呼吸抑制,所以使用需慎重并密切监测病人生命体征^[26]。因此,根据其药理特点选择合适的剂量、拓宽其应用范围,以及将不良反应降到最低,都有待于进一步的研究。

2.2 δ 阿片受体激动剂

2.2.1 作用机制 δ 阿片受体在外周神经系统和中枢神经中均广泛存在,在痛觉信息传递的第一站——背根神经节(DRG)及其传入神经末梢集中的脊髓背角浅层(I和II层)均有表达。当伤害性刺激产生的冲动神经元传入时,可以引起神经末梢所含的神经肽 P 物质和降钙素基因相关肽(CGRP)释放,从而达到镇痛效果^[29-30]。

2.2.2 DPDPE DPDPE [(D-Pen₂, D-Pen₅)-enkephalin]是一种高选择性的 δ 阿片受体激动剂,与 μ 受体结合力低,并能通过脊髓和脊髓上的受体产生镇痛作用。DPDPE 可能不仅是一个选择性的 $\delta 1$ -受体激动剂,也可能是 $\delta 2$ -受体的部分激动剂。 $\delta 1$ 受体的激活可以减轻低氧等原因对神经元造成的损伤程度,同时也能增加动物在低氧环境中的存活时间。但是 $\delta 1$ 受体的抑制则可使神经元的缺氧性

损伤进一步加重,而 κ 受体及 μ 受体抑制剂不会产生这样的结果^[31]。

通过激动 δ 阿片受体产生的镇痛作用,是一个集中介导的事件。只有 δ 阿片受体类药物,才能通过血脑屏障(BBB),完成完整的生物效应。而 DP-DPE 则被认为是 P-糖蛋白(P-gp)在血脑屏障的外排过程中的底物。DPDPE 由于其快速的清除率,极大地限制了中枢神经系统对药物的吸收,因此需要相对大的剂量以产生较好的镇痛效果。

分析 DPDPE 的与阿片受体的结合能力,可知 DPDPE 是高选择性 δ 受体激动剂。但是,体内选择性实验却表现出了另一面。例如有研究曾提供了一些体内实验的数据,以证明 DPDPE 在小鼠体内也能产生 μ 受体样作用。另一些数据表明 DPDPE 产生的 μ 受体样作用是由于 DPDPE 可以使 DAGO 敏感豚鼠的下丘脑弓状神经元超级化,从而增加钾电导。因此,我们不能排除在某些情况下,DPDPE 和 μ 受体激动剂通过相似的细胞机制产生镇痛作用的可能性^[32]。

2.3 κ 阿片受体激动剂

2.3.1 作用机制 κ 阿片受体在感觉神经元、背根神经节细胞和初级传入神经元末梢中均有表达。 κ 阿片受体可以在由 G(Gi,Go)蛋白的参与下协同调控增大钾离子流和减小钙离子流以及抑制河豚毒素阻断钠离子流来激活,从而使疼痛反应末端的兴奋性削弱和感觉神经元内动作电位的传递减弱。 κ 阿片受体激动剂还可以通过抑制感觉神经末梢伤害前和炎症前 P 物质的释放来减少痛症^[33-34]。

2.3.2 U-50,488 U-50,488 [反式-3,4-二氯-N-(2-(1-吡咯烷基)环己基)-苯乙酰胺]是一种结构新颖的镇痛剂,有特定的 κ 阿片受体激动剂特性。由 U-50,488 引起的骨骼肌无力和镇静作用与其他 κ 阿片受体激动剂产生的效应类似。与吗啡相比,其镇痛作用及中枢神经系统抑制作用较强^[35]。

κ 阿片受体激动剂与 μ 受体激动剂相比,具有呼吸抑制作用弱、成瘾耐受性小、对心血管系统影响小等优点^[36]。虽然吗啡和 U-50,488 在镇痛过程中都会产生耐受性,但是两者之间不会产生交叉耐受现象,并且 U-50,488 也不会引起吗啡类身体依赖性。U-50,488 由于不存在 μ 阿片受体激动剂或拮抗剂效应,因此是一种选择性更佳的激动剂^[37-38]。

κ 阿片受体可能会调节多巴胺和 μ 阿片受体的功能,因为 U-50,488 会减弱可卡因和吗啡诱导的位置偏爱条件。U-50,488 的镇痛机制目前还不确定,但 κ 阿片受体激动剂可能是通过抑制伏隔核的

多巴胺释放从而引起行为改变^[39]。U-50,488 和它的同系药物或许可以很好地阐释 κ 阿片受体在中枢神经系统中的功能^[40]。

3 结语

阿片类受体激动剂类镇痛药的镇痛效果是显著的,因而在疼痛或相关治疗方面具有举足轻重的地位。但因其镇痛过程中会引起病人成瘾性及依赖性,因此给药剂量以及用药途径一直是医药工作者研究的课题,也是不易攻克的难题。阿片类受体一直是生命科学研究的热点之一,阿片类受体激动剂类镇痛药的镇痛、耐受及成瘾机制的研究,都离不开对阿片类受体及相关蛋白的不断深入研究。

由于阿片受体分为多种亚型,因此每种亚型的靶点通路有着各自的不同之处。比如,对于 μ 阿片受体,在 PKG 活化后会引引起钾离子通道的活化;而对于 κ 阿片受体,cAMP 直接激活的交换蛋白(Epac)的改变可能会导致蛋白激酶 C(PKC)的改变^[41-42]。而且阿片类受体激动剂类镇痛药一般作用的不止一种通路,往往涉及多种通路共同作用达到镇痛效果。因此,对不同亚型的阿片类受体激动剂的信号通路及作用机制的确定,以及对高选择性阿片受体镇痛药的研发,都有待进一步的探索。

参考文献

- [1] 宋学军. 疼痛信号外周神经转导的分子生物学机制[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(1): 2-7.
- [2] 刘先国. 外周神经损伤引起病理性疼痛的机制[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2009, 30(6): 641-644.
- [3] 孟景, 沈林, TODD J, 等. 疼痛对心理的影响及其机制[J]. 心理科学进展, 2011, 19(10): 1493-1501.
- [4] 牛俊飞, 郝悦, 姚大卫, 等. 神经病理性疼痛的药物治疗及研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(36): 5170-5173.
- [5] KRUMM BE, GRISSHAMMER R. Peptide ligand recognition by G protein-coupled receptors[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2015, 6(48): 1-6.
- [6] MARTINS DF, BOBINSKI F, MAZZARDO-MARTINS L, et al. Ankle joint mobilization decreases hypersensitivity by activation of peripheral opioid receptors in a mouse model of postoperative pain[J]. *Pain Med*, 2012, 13(8): 1049-1058.
- [7] 马艳辉, 王天龙. 阿片受体与免疫功能调节[J]. 北京医学, 2011, 33(8): 686-688.
- [8] GEORGOUSI Z, GEORGANTA EM, MILLIGAN G. The other side of opioid receptor signalling: regulation by protein-protein interaction[J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(1): 80-102.
- [9] 阮丽钦, 洪炎国. Toll 样受体 4 及其调控神经病理性痛的可能机制[J]. 生命科学, 2013, 25(9): 932-936.
- [10] 蔡文科, 张燕, 李吉国, 等. κ 阿片受体激动剂通过调控 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路保护大鼠缺血再灌注心肌[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(10): 866-871.

- [11] 陈蔡旻. μ 阿片受体与 TLR4 信号通路交互调节在肝脏缺血再灌注损伤中的分子机制[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [12] 边佳明, 张梅. 吗啡对 μ 阿片受体介导的 ERK 磷酸化的影响[J]. 医药导报, 2014, 33(11): 1446-1449.
- [13] 吴昊, 何淑芳, 朱海娟, 等. 阿片受体、PI3K/Akt 和 ERK 信号通路在瑞芬太尼预处理减轻大鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(9): 1117-1120.
- [14] 杨海玉. cAMP 信号通路调控在阿片成瘾机制中的研究及治疗展望[J]. 南昌大学学报(医学版), 2016, 56(1): 96-97.
- [15] 孟雁欣. CCK-8 对吗啡依赖戒断细胞模型中强啡肽/ κ 受体系统的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [16] 周培岚, 赵钧如, 李玉蕾, 等. ABIN1 对 μ 阿片受体活性的抑制作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 458.
- [17] 陈宗耀. 新型非天然 β -氨基酸修饰的内啡肽-1 类似物具有强效的 μ 阿片受体激动活性[D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- [18] 许艺超. PI3K/Akt 信号通路在脑缺血神经元凋亡中作用的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(6): 530-533.
- [19] 谢明明. 瑞芬太尼对大鼠肾脏缺血再灌注损伤 PI3K/Akt 信号通路的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [20] 郑金浩. κ 阿片受体对复苏后大鼠心功能障碍保护作用的信号通路机制[D]. 上海: 第二军医大学, 2015.
- [21] 彭丹晖, 邓玲燕, 黎阳. 阿片受体最新研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(24): 4444-4447.
- [22] 丁委, 王茂华, 魏继承. μ 阿片受体在吗啡镇痛耐受中的研究进展[J]. 西南军医, 2015, 17(2): 215-217.
- [23] 王伟, 杨万杰. 瑞芬太尼在 ICU 中的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(9): 926-928.
- [24] CABAÑERO D, CAMPILLO A, CÉLÉRIER E, et al. Pronociceptive effects of remifentanyl in a mouse model of postsurgical pain: effect of a second surgery[J]. *Anesthesiology*, 2009, 11(6): 1334-1345.
- [25] 秦学斌. 瑞芬太尼药理学及在外科重症监护室镇痛应用研究[J]. 徐州医学院学报, 2012, 32(7): 488-490.
- [26] 潘瑞玲. 瑞芬太尼的药理作用及其在特殊人群中的应用进展[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(4): 778-779.
- [27] 徐贞仲. 背根节神经元细胞表面 Delta 阿片受体表达与调控机制的研究[D]. 上海: 中国科学院神经科学研究所, 2005.
- [28] 管吉松. 阿片镇痛的调控机制研究: Delta 型阿片受体转运的调控机理及功能[D]. 上海: 中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所, 2006.
- [29] 杨树香. 瑞芬太尼的药理学特性及临床应用探讨[J]. 大家健康(下旬版), 2015, 9(6): 150-151.
- [30] 李迎辉, 王永宏. 瑞芬太尼在麻醉科的临床应用观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(35): 161-162.
- [31] RAWLS SM, HEWSON JM, INAN S, et al. Brain delta2 opioid receptors mediate SNC-80-evoked hypothermia in rats[J]. *Brain Res*, 2005, 1049(1): 61-69.
- [32] CALCAGNETTI DJ, HOLTZMAN SG. Delta opioid antagonist, naltrindole, selectively blocks analgesia induced by DPDPE but not DAGO or morphine[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1991, 38(1): 185-190.
- [33] 李桥波, 舒海华, 叶芳, 等. 不同剂量喷他佐辛抑制吗啡的镇痛作用[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(2): 102-108.
- [34] 张斌. 芷辛方治疗癌痛及 TLR-NF- κ B 信号通路的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.

脂肪因子趋化素的相关研究进展

李悦,徐丽梅

(中国人民解放军空军总医院,北京 100089)

摘要:趋化素(chemerin)是一种主要由白色脂肪组织分泌的蛋白,有促进免疫细胞向炎症部位趋化的功能,其通过与受体结合发挥生物效应。越来越多研究结果表明,chemerin能调节机体功能,影响代谢,并参与多种临床疾病的发生及发展,如炎性疾病、代谢综合征、肿瘤、多囊卵巢综合征等。由于其参与机制尚不明确,且牵涉广泛,近年来在医学领域引起了较多的关注,越来越多学者致力于 chemerin 相关疾病及机制的探究,目前已经有许多研究表明其有可能成为治疗相应疾病的新靶点。

关键词:趋化素;脂肪因子;代谢综合征;炎症;综述

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.006

The research progress of adipokine chemerin

LI Yue, XU Limei

(Air Force General Hospital, PLA, Beijing 100089, China)

Abstract: Chemerin is a kind of proteins mainly secreted from white adipose tissues (WAT), which recognized function is promoting immune cells to inflammatory site. The functions have been attributed to activation of the G protein-coupled receptor. Growing evidences show that this protein plays an important role in regulating body function, affecting metabolism, and participating in development of many diseases such as inflammatory diseases, metabolic syndrome (MetS), cancer, polycystic ovary syndrome and so on. However, the precise role of chemerin in these disorders remains unclear which attracts much scholarly attention in medical field in recent years. More and more scholars devote to the exploration of diseases correlation with chemerin and the mechanism. To date, some findings have featured its role in therapeutics which indicate that it may become a new therapeutic target of its related diseases.

Key words: Chemerin; Adipokines; Metabolism Syndrome; Inflammation; Review

人们长久以来普遍以为脂肪的主要作用是隔绝外部环境和储蓄能量,然而近些年随着相关研究的增多,人们对脂肪组织又有了重新的认识。脂肪组织由多种类型细胞构成,包括了脂肪细胞、前脂肪细胞、内皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞等。在这

些细胞类型中,脂肪细胞是主要的组成细胞,但其他细胞类型在脂肪组织代谢和信号传导中也发挥了重要作用。从功能上脂肪组织被分为白色脂肪组织(WAT)、褐色脂肪组织(BAT)和米色脂肪组织3种类型。其中,白色脂肪组织是人体内储蓄脂质的主要部位。除此之外,脂肪组织还可分泌大量肽类物质,调节机体功能,并参与某些临床疾病的发生,这些由脂肪组织分泌的肽类物质被称为脂肪因子。

通信作者:徐丽梅,女,主任医师,硕士生导师,研究方向:中西医结合内分泌,E-mail: xlm8166@163.com

- [35] TANG AH, COLLINS RJ. Behavioral effects of a novel kappa opioid analgesic, U-50488, in rats and rhesus monkeys [J]. *Psychopharmacology*, 1985, 85(3):309-314.
- [36] 陆苏. κ 阿片受体及其激动剂的药理特性及研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 1997, 13(5):405-409.
- [37] VONVOIGTLANDER PF, LAHTI RA, LUDENS JH. U-50,488: a selective and structurally novel non-Mu (κ) opioid agonist [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1983, 224(1):7-12.
- [38] LAHTI RA, VONVOIGTLANDER PF, BARSUHN C. Properties of a selective kappa agonist, U-50,488H [J]. *Life Sci*, 1982, 31(20/21):2257-2260.
- [39] BOLANOS CA, GARMSEN GM, CLAIR MA, et al. Effects of the κ -opioid receptor agonist U-50,488 on morphine-induced place

preference conditioning in the developing rat [J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, 317(1):1-8.

- [40] VON VOIGTLANDER PF, LEWIS RA. U-50,488, a selective kappa opioid agonist: comparison to other reputed kappa agonists [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatr*, 1982, 6(4):467-470.
- [41] HUCHO T, LEVINE JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology [J]. *Neuron*, 2007, 55(3):365-376.
- [42] HERVERA A, LEÁNEZ S, POL O. The inhibition of the nitric oxide-cGMP-PKG-JNK signaling pathway avoids the development of tolerance to the local antiallodynic effects produced by morphine during neuropathic pain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 685(1):42-51.

(收稿日期:2016-07-15,修回日期:2016-08-18)