

# 大麻素及大麻受体与系统性红斑狼疮疾病治疗的相关研究进展

杜明燊<sup>1</sup>, 徐晓君<sup>1\*</sup>, 粟晓黎<sup>2</sup>, 王雅雯<sup>2</sup>, 郑丽娥<sup>2</sup>, 邹宇玲<sup>2\*</sup> (1. 北京大学基础医学院, 北京 100101; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要:** 研究大麻受体在免疫细胞上的表达情况以及可能对系统性红斑狼疮发病产生的影响, 进而研究对自身免疫病发生与发展的调节机制。系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种较为常见的由于免疫系统异常、反应过激造成的全身性自身免疫病。最近已有研究表明, 大麻素受体在免疫细胞表面有表达, 且大麻素通过与免疫细胞表面的大麻素受体 (CB1 和 CB2) 结合对免疫系统可能有一定的抑制效果, 进而发挥免疫调节的作用影响自身免疫病的进程。

**关键词:** 大麻素; 大麻素受体; 自身免疫病; 系统性红斑狼疮; BXS B 小鼠

中图分类号: R593.24<sup>+</sup>1 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)11-1317-10

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.11.017

## Research Progress in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus Related to Cannabinoids and Cannabinoid Receptors

Du Mingcan<sup>1</sup>, Xu Xiaojun<sup>1\*</sup>, Su Xiaoli<sup>2</sup>, Wang Yawen<sup>2</sup>, Zheng Li'e<sup>2</sup>, Zou Yuling<sup>2\*</sup> (1. School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100101, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**Abstract:** The purpose of the paper is to study the expression of cannabinoid receptors on immune cells and the possible effects on systemic lupus erythematosus (SLE), and to study the mechanism of the development and progression of autoimmune diseases (AID). SLE is a common systemic autoimmune disease caused by the immune dysfunction and overacting. Recent studies have shown that cannabinoid receptors are expressed on the surface of immune cells and that the combination of cannabinoids with cannabinoid receptors (CB1 and CB2) on the surface of immune cells may have immunosuppressive function and then play the role of immune regulation and affect the process of autoimmune diseases.

**Keywords:** cannabinoids; cannabinoid receptor; autoimmune diseases; systemic lupus erythematosus; BXS B mouse

免疫系统具有区分“自我”和“非我”的能力, 但是, 在某些条件下免疫系统会对自身抗原

产生过度的正性免疫应答, 造成自身组织或器官的炎性损伤, 甚至会导致自身免疫病 (autoimmune

作者简介: 杜明燊; E-mail: mingcandu@126.com

通信作者: 徐晓军; E-mail: xiaojunxu@bjmu.edu.cn

邹宇玲; E-mail: zouyuling555@aliyun.com

disease, AID)<sup>[1]</sup>。AID是危害现代人健康的一类疾病,目前对于AID的治疗尚无特异的方法,临床治疗包括糖皮质激素及细胞毒类药物等存在较严重的毒副作用,对各类免疫活性细胞及其它正常组织细胞均有杀伤作用,选择性特异性较差。

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多系统、多器官的自身免疫性疾病,与其它一些自身免疫病相类似,发病时可产生大量自身抗体以及免疫复合物,可造成多器官的损伤。目前通常采用的是糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,但它们对免疫系统作用缺乏选择性,长期使用不良反应较严重。近年来随着各相关学科的发展,生物制剂的靶向治疗是如今研究领域的热点,包括B细胞靶向治疗、T细胞靶向治疗、I型干扰素抑制剂、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 抑制剂等,这些生物制剂用于治疗SLE与传统免疫抑制治疗相比更具有特异性,但其作为外来免疫球蛋白可能会引起SLE患者更强烈的抗体反应;其次,因为炎症信号传导途径复杂,利用生物制剂对炎症信号传导途径的调节可能引起不可预知的后果;此外,应用生物制剂存在费用昂贵的缺点且对某些患者并无效果,故其在SLE治疗中的定位还需大规模的长期随访研究才能得出结论。找到一种既能够特异性治疗SLE,又能将对于机体的损害降到最低且经济有效的方法尤为重要。

大麻作为一种古老的药用植物在临床上常被用来辅助某些晚期绝症(如癌症、艾滋病)的治疗,以达到增进病人食欲、减轻疼痛、缓解化疗引起的恶心和呕吐症状的目的。此外,大麻还可用来治疗青光眼、癫痫和偏头痛等神经症状。大麻的活性物质为大麻素(cannabinoids),目前公认的大麻素受体有CB1和CB2,其在组织分布上有一定差异,CB1受体主要位于脑、脊髓与外周神经系统中,CB2受体主要分布在外周,如肾脏、扁桃体、胸腺等。免疫学领域对大麻素及其受体的免疫调节作用的研究处于相对初始的阶段,但有一些实验结果支持大麻素对免疫系统起着抑制的作用。目前已有动物实验显示大麻素及其受体在一些自身免疫病中可能起着重要作用,例如自身免疫性脑脊髓炎、多发性硬化症等,但结果不是十分确定且尚未应用于临床。

## 1 自身免疫病

自身免疫是机体免疫系统由于某些原因对自

身细胞组织所发生的免疫应答,普遍存在于所有的个体,通常不引起对自身的伤害。自身免疫性疾病是人体对自身细胞或自身成分发生过度的免疫应答而导致的疾病状态。人体对外来抗原免疫应答的结局通常是清除外来的抗原,如细菌或病毒等。在对自身细胞或自身成分发生免疫应答时,在某些情况下免疫系统不能或不易清除自身细胞,进而持续不断地对其进行免疫攻击,结果造成细胞的破坏或组织的损伤,引起自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。AID的一般特点:①能检测到较高滴度的自身抗体或自身反应性T细胞。②找到自身抗原(autoantigen),并用该自身抗原在动物实验中能够诱发类似的自身免疫反应和自身免疫病。③通过被动转移实验证实此自身抗体(autoantibody)或自身反应性T细胞具有致病能力。

已经发现的自身免疫病有近百种,几乎涉及人体所有的组织和器官。根据病变累及的范围可将自身免疫性疾病分为器官特异性自身免疫性疾病和全身性自身免疫性疾病。器官特异性患者的病变一般局限于某一特定的器官,针对自身抗原的体液免疫或细胞免疫应答通过效应机制造成靶器官或腺体损伤和细胞损坏。某些自身抗体还可能过度刺激或抑制靶器官或腺体的正常功能,从而引发器官特异性自身免疫性疾病。典型的器官特异性自身免疫性疾病有桥本氏甲状腺炎,毒性弥漫性甲状腺肿和胰岛素依赖的糖尿病。全身性的自身免疫性疾病又称为系统性自身免疫性疾病,由针对多种器官和组织靶抗原的自身免疫反应引起,患者的病变可见于多种器官和组织。系统性红斑狼疮是典型的全身性自身免疫病,患者的病变分布广泛,如皮肤、肾脏和脑等均可发生病变,表现出各种相关的体征和症状。

自身免疫病的常规临床治疗包括抗炎药物和免疫抑制剂。抗炎药物如糖皮质激素可对机体免疫应答的多个环节产生抑制作用,减少抗体生成,但超剂量的糖皮质激素可直接溶解淋巴细胞。常用于自身免疫病治疗的免疫抑制剂有环孢菌素A、甲氨蝶呤、他克莫司等,这些免疫抑制剂可在不同环节对免疫应答产生一定的抑制作用,从而达到减少自身反应性淋巴细胞或自身抗体的效果,但是长期应用可能会增加患肿瘤的风险。可见,目前针对自身免疫病的治疗方法虽可暂时控制病情,但其毒

副作用较为严重,对各类免疫活性细胞及其它正常组织细胞均有杀伤作用,选择性特异性较差,副作用较大,影响治疗效果。另一个尝试是通过造血干细胞移植(HSCT)来重建免疫系统<sup>[2]</sup>。免疫重建过程中多种免疫细胞、免疫调节因子、抗体、补体等发生改变,可清除自身反应性淋巴细胞,或者诱导产生对自身抗原的免疫耐受,达到新的免疫平衡,使病情得以长期缓解。但是这种方法复杂,若供者的干细胞与受者的基质细胞的主要组织相容性复合物(MHC)不相容会影响免疫系统的重建。移植后的循环B细胞大多分化不成熟,缺乏成熟B细胞的功能,导致体液免疫功能降低。且由于性成熟后胸腺功能的退化,移植后的免疫系统恢复的功能低于正常,这些都会给患者带来不容忽视的风险<sup>[3]</sup>。

国际上认为自身免疫病是5D,即痛苦(discomfort)、残废(disability)、药物中毒(drug toxicity)、经济损失(dollar loss)和死亡(death),可见自身免疫病的预后很不理想,且尚未找到有效而经济的治愈方法,只能维持病情的相对稳定。因此,寻找高效、特异的治疗方法是自身免疫病临床和基础研究中最主要的目标。

## 2 系统性红斑狼疮

### 2.1 概述

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种较为常见的慢性多系统复发性自身免疫性疾病,其主要病理特征为自身抗体的产生和免疫复合物的沉积,临床表现复杂多样,病情迁延反复,几乎影响着所有重要的器官(如心、肾和肺)和组织(如皮肤、关节和浆膜)。此外,血液系统和中枢神经系统往往也是SLE患者机体的主要受累部分。SLE在东方人和黑人育龄期妇女中的发病率可高达0.1%,患病人群中90%为女性<sup>[4]</sup>。

SLE作为一种累及多系统、多器官的自身免疫性疾病,发病时可产生大量自身抗体以及免疫复合物,可造成多器官的损伤。其发生和发展可受遗传、内分泌、感染、免疫异常和环境等各因素的影响。在SLE的发病过程中B细胞高度活化,产生大量的免疫球蛋白,使得免疫调节发生紊乱,同时影响体液免疫和细胞免疫功能,产生自身抗体<sup>[5]</sup>。SLE可产生的自身抗体有抗核抗体、抗DNA抗体、抗Sm抗体、抗核小体抗体等,其中抗核抗体(ANA)是

系统性红斑狼疮的标识检查物。抗核抗体包括针对多种核成分的自身抗体,多数患者都能表现出抗核抗体阳性,滴度超过1:100均可认为是红斑狼疮阳性<sup>[6]</sup>。免疫病理学检查包括皮肤狼疮带试验和肾免疫荧光检查。其中,狼疮患者肾免疫荧光往往呈现多种免疫球蛋白和补体成分沉积。

### 2.2 治疗

近年来,随着研究的深入以及新的治疗手段的应用,SLE患者的预后明显改善,但是依然表现出较高的死亡率和致残率。究其原因,SLE是一种复杂的慢性疾病,由多种因素共同作用引起,涉及免疫紊乱、遗传学、激素水平以及环境因素等。且由于SLE病程差异大、临床表现复杂、症状存在很大的同源异质性等特点使得临床上很难对SLE预后做出准确判断,加大SLE的治疗难度。

目前通常采用的治疗药物有非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素、抗疟药、免疫抑制剂、免疫球蛋白等。其中首选药物为糖皮质激素,但长时间使用会导致严重的不良反应,如血糖增高、血脂增高、高血压、向心性肥胖、诱发感染、诱发和加重溃疡、骨质疏松及病理性骨折等<sup>[1]</sup>。免疫抑制剂(环磷酰胺、霉酚酸酯、环孢素、白芍总苷、咪唑立宾等)作为辅助手段可以减少激素剂量,但由于它们对免疫系统作用缺乏选择性,疗效在不同个体间存在较大差异,长期使用不良反应严重,可能导致胃肠道反应、口腔黏膜糜烂、肝功能损害、骨髓抑制。SLE患者的免疫系统过度活化导致淋巴细胞异常增加,产生大量自身抗体。免疫球蛋白(IVIG)中含有多种抗异型抗体,能够灭活参与免疫反应的多克隆性B淋巴细胞和活性T细胞,中和病理性抗体,减少血循环中自身抗体的滴度,抑制自身抗体产生。

近年来以生物制剂作为治疗自身免疫病的治疗方案进入临床试验并取得不同程度的发展。生物制剂治疗主要是通过特异的介导淋巴细胞及细胞因子在免疫应答中发挥作用的位点及通道,选择性调节免疫应答而达成治疗目标。SLE患者血液中存在高滴度自身抗体,与B细胞制造产生抗体相关。此外,B细胞还参与T细胞的活化、分泌细胞因子以及作为抗原提呈细胞发挥作用<sup>[7]</sup>。运用B细胞活化因子(BAFF)拮抗剂抑制BAFF对B细胞的增殖作用是一个思路。BAFF是1999年发现的一种

重要的细胞因子,属于肿瘤坏死因子(TNF)超家族成员。阿贝莫斯钠(Abetimus sodium)可通过交联细胞表面的抗双链DNA抗体受体使B细胞无作用或凋亡,在Ⅲ期临床试验中观察到阿贝莫斯钠可以持续且明显地降低SLE患者血浆中抗双链DNA的水平。然而另一项研究中又发现阿贝莫斯钠无明显疗效<sup>[8]</sup>。

针对B淋巴细胞刺激因子(BLyS)的贝利单抗(Belimumab)是一种全人源化抗BAFF的单克隆抗体,能抑制BAFF的生物活性,从而降低SLE的抗体水平并控制SLE的病情发展。贝利单抗虽能发挥适度的免疫调节作用,但对于严重的SLE患者疗效不佳,需与标准疗法联用。这说明除BLyS外,还有其他重要的细胞因子在SLE病程中发挥着作用。研究显示SLE患者体内有几种促炎性细胞因子,如IL-6,IL-23。妥珠单抗是一种针对IL-6受体的单克隆抗体,临床观察显示它可以使半数以上SLE患者的抗dsDNA抗体水平下降,可以改善患者的关节炎症<sup>[9]</sup>。但是该药存在较为严重的不良反应,约半数以上患者发生了感染,因此妥珠单抗治疗SLE的有效性和安全性尚有待进一步评价。

虽然这些药物在临床上取得了一定的疗效,但由于用药量大、费用高、疗效不稳定等缺陷,临床使用受到了限制。总的看来,目前临床对SLE的治疗除基础的免疫抑制剂疗法外,虽有很多新方向可发展,但基本尚未成型,存在费用昂贵的缺点且对某些病例并无效果,还需大规模的长期随访研究才能得出结论,仍缺少对SLE临床应用针对性强、副作用少的治疗方法,所以寻找高效特异的治疗方法是当今研究关注的热点。

### 2.3 动物模型

在寻找SLE有效的治疗药物和阐明其发病机制过程中,SLE动物模型发挥了至关重要的作用,极大地方便了人们高效而深入地了解SLE的发生发展规律,并为研究其防治策略的提出提供了依据。近年来,国内外学者陆续建立了多种SLE动物模型,总体上可分为遗传因素引发的模型和环境因素诱发的模型<sup>[10]</sup>。诱发性小鼠模型成本较低,但对研究者的实验操作要求较高,虽然也可良好地模拟SLE的病理特征,但要获得较高成模率和良好的模型一致性存在难度。而自发性小鼠模型可直接用于试验,模型一致性较高,能够较好地模拟人类SLE的部分

症状,帮助人们了解SLE发病的机制。

BXSB小鼠是自发性狼疮小鼠模型之一,由Murphy和Roths于1978年培育而成。该鼠由雌性c57BL/6J小鼠和雄性SB/Le小鼠杂交而来,两者具有相同的组织配型,属于重组近交系小鼠,能自发地出现SLE样的自身免疫综合征。BXSB小鼠的症状主要表现为二级次级淋巴组织增生、免疫复合物介导的肾小球肾炎、高丙种球蛋白血症、ANA以及抗红细胞自身抗体水平升高等狼疮样症状<sup>[11]</sup>。在BXSB小鼠中,疾病的发展不受激素影响,雄性鼠发病较雌性鼠早且严重,这是由于雄鼠的Y染色体上的突变基因Yaa(Y chromosome-linked autoimmune accelerator)能够加速自身免疫病的发生<sup>[12]</sup>。Yaa基因的作用依赖于狼疮性遗传背景基因的存在,并由此导致B细胞和T细胞的表型或功能的变化,继而引起致病性自身抗体的产生<sup>[13-14]</sup>。

### 3 大麻素及大麻受体

大麻是当今世界上消费范围最广的毒品,因其有强烈的成瘾性和麻醉性,在1988年被联合国禁毒公约列为与海洛因、可卡因并列的世界三大毒品之一<sup>[15]</sup>。与此同时,大麻被作为药用植物已有几千年的历史。研究发现大麻类物质具有止痛、镇静、抗痉挛、抗呕吐、抗青光眼及抗高血压等多种药理作用。内源性大麻素系统是一个复杂的可影响多种生理功能的调节系统,在中枢神经系统及外周均有着重要作用。

大麻的活性化合物大麻素(cannabinoids)可以结合内源性大麻素系统的受体。大麻素根据其来源可分为3类,天然存在于植物大麻(cannabis sativa)、人工合成物及内源性大麻素类<sup>[15]</sup>。大麻的主要活性成分是 $\Delta 9$ -四氢大麻酚( $\Delta 9$ -THC)。随后的研究中发现了内源性大麻素。与大麻素分子结构相似的多种化合物也被合成, $\Delta 9$ -THC的合成类似物大麻隆(nabilone)已被许可用于医疗用途<sup>[16]</sup>。

目前公认的大麻素受体有CB1和CB2,其在组织分布上有一定差异,CB1受体主要位于脑、脊髓与外周神经系统中,CB2受体主要分布在外周,如肾脏、扁桃体、胸腺等。30年来对于大麻素系统和大麻素的研究取得了一定的进展,人们已经逐渐认识到了大麻类物质在医学应用中的前景和重要性,目前在免疫学领域对大麻素及其受体的免疫调节作用的研究处于相对初始阶段,一些试验结果支持大

麻素对免疫系统起着抑制的作用,因此人们开始了对它们作为自身免疫和炎性治疗潜在作用的研究。目前已有动物试验显示大麻素及其受体在一些自身免疫病中可能起着重要作用,例如自身免疫性脑脊髓炎、多发性硬化症等,但结果不是十分确定且尚未应用于临床。目前也尚未见到应用大麻素及其受体治疗SLE的研究报告,于此方面的研究尚需拓展。

### 3.1 内源性大麻素系统

内源性大麻素系统(the endocannabinoid system, ECBS)由内源性大麻素,大麻素受体及内源性大麻素的降解酶构成,调节人体的多种重要功能。近些年,科学家们通过各种药理学及分子生物学手段对其进行研究。这些研究显示,内源性大麻素系统调节和影响多种生理过程,包括免疫调节、运动学习、突触可塑性、食欲和痛觉等<sup>[17]</sup>。

#### 3.1.1 大麻素受体

大麻素受体(cannabinoid receptor, CBR)是一类以天然、人工合成或内源性大麻物质为配体的膜受体,属于G-蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)超家族下的一类细胞膜受体<sup>[18]</sup>,由7个跨膜结构域组成,通过与大麻类物质结合而实现其药理作用,其功能与调节机制复杂。现已知的内源性大麻素受体有两个,分别是CB1受体(cannabinoid receptor type 1,大麻素I型受体)和CB2受体(cannabinoid receptor type 2,大麻素II型受体)。它们的分子信号通路,作用机制和组织分布是不同的。大麻素受体与其特异性大麻素受体配体结合可介导细胞产生部分激动,功能选择或反向激动的细胞应答。

虽然CB1受体主要以G蛋白偶联受体的形式表达于中枢神经系统(central nervous system, CNS)并行使功能<sup>[19]</sup>,但也发现它们在外周的组织或器官,如内分泌腺,脾脏,心脏及胃肠道中表达<sup>[20]</sup>。CB2受体则主要被发现在外周免疫系统表达并行使功能,如脾脏,扁桃体和胸腺。近年的研究也表明,在CNS中小脑,脑干和皮层的小胶质细胞发现CB2受体的表达<sup>[21-22]</sup>。相关研究结果提示,CB2受体通过小胶质细胞调节细胞调节因子从而促进脑中的神经免疫反应<sup>[23-24]</sup>。

#### 3.1.2 大麻素受体作用机制

CB1受体由473个氨基酸,7个跨膜结构域构

成,CB2受体由360个氨基酸,7个跨膜结构域构成,均属于G蛋白偶联受体。CB1和CB2受体均能偶联并活化Gi蛋白,抑制腺苷环化酶的活性,降低cAMP水平;也可偶联并活化Gs蛋白,增强腺苷环化酶的活性。CB1和CB2受体还能抑制钙离子通道,活化钾离子通道及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)。此外,CB2受体能激活PI3K/Akt通路和增加神经酰胺的合成<sup>[25]</sup>。

CB2受体主要通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)一信号通路中的3个主要亚族发挥作用<sup>[16, 26]</sup>,包括:细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK),c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p38<sup>[27-29]</sup>。CB2受体的激活和抑制依赖于细胞种类、细胞分化状态以及MAPK信号通路的共同调节分子<sup>[30]</sup>。CB2受体激动剂通过降低趋化因子受体-4(chemokine receptor-4, CXCR4)的活化,介导G蛋白的活性和MAPK磷酸化作用。Gertsch等发现LPS诱导的单核细胞中肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$ 产生增加,并导致p38和JNK1/2的快速磷酸化,而加入CB2受体激动剂(E)- $\beta$ -石竹烯(E-BCP)可阻断这些作用<sup>[31]</sup>。

#### 3.1.3 大麻素受体的分布

表达CB1和CB2受体的组织通常具有一定的选择性,通常大脑中表达CB1受体,脾脏中表达CB2受体。然而,尽管大脑组织中有大量的CB1受体,但研究发现一些CB2受体也可能在小胶质细胞中出现<sup>[32]</sup>。

CB1受体由中枢和外周神经元以及一些非神经元细胞表达<sup>[33]</sup>。在中枢神经系统中,CB1受体的分布模式是异质的,可能与其功能有关。CB1受体密集分布于大脑皮层、海马、尾状核壳、黑质、苍白球、内耳核和脑,以及脑和脊髓的其他部位,通常,CB1受体在神经末梢被表达。它们激活的一个结果是通过电压依赖型钙离子通道减少钙离子进入而减少神经递质的释放<sup>[10]</sup>,是大麻类物质产生神经、精神效应的物质基础。它们处理或调整伤害感知信息。中枢神经系统中的分布可能与CB1受体激动剂损害认知和记忆能力,改变运动功能的控制和产生抗伤害感受的能力有关<sup>[33-35]</sup>。

CB2主要分布于免疫系统,尤其以脾脏最高,

其生理功能与免疫系统功能有密切联系<sup>[32]</sup>,如调节炎症反应与免疫应答等。近年来大量证据证明,正常生理状态下,CB2广泛表达于中枢系统,但表达量很低,在机体发生炎症损伤、神经病理损伤以及神经元退行性病变等病理性条件下,CB2受体表达量有所增加<sup>[36]</sup>。

### 3.2 大麻素对免疫系统的影响

大麻素的作用包括镇痛、肌肉松弛、免疫抑制、抗炎、抗过敏作用,以及镇静、改善情绪、刺激食欲、抗呕吐、降低眼内压、支气管扩张、神经保护和抗肿瘤作用<sup>[37]</sup>。如今,有观点认为大麻素具有复杂的免疫调节功能。研究发现,在小鼠模型中,花生四烯酸乙醇胺(anandamide, AEA)的分解酶脂肪酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)的缺失导致了CNS和外周内源性大麻素AEA水平的提高,而AEA的增加减弱了炎症反应,表明内源性大麻素可能在生理上参与抑制免疫系统<sup>[38-40]</sup>。

根据内源性大麻素系统可能具有免疫调节作用,人们进而研究发现外源性大麻素也可能具有免疫抑制作用,此外,在动物试验中发现受试动物对大麻素具有良好的耐受性,长期使用几乎没有副作用<sup>[41-42]</sup>。这使得大麻素成为对自身免疫病和炎症疾病治疗的新思路。

在体内和体外进行的研究显示大麻素通过4个主要途径发挥其免疫抑制特性:诱导凋亡,抑制细胞增殖,抑制细胞因子和趋化因子产生以及诱导调节性T细胞(Tregs)<sup>[43]</sup>。

#### 3.2.1 大麻素诱导凋亡

研究显示,不同剂量的AEA可以诱导丝裂原诱导的人T淋巴细胞和B淋巴细胞、人神经母细胞瘤细胞CHP100、淋巴瘤细胞U937的凋亡<sup>[44-45]</sup>。试验观察到 $\Delta 9$ -THC可以通过调节bc1-2和半胱天冬酶活性引发鼠巨噬细胞和T细胞的凋亡<sup>[46]</sup>。然而,目前没有证据显示大麻素在体内诱导细胞凋亡,可能是因为吞噬细胞快速有效地清除凋亡细胞,很难检测体内凋亡<sup>[43]</sup>。

又有研究表明,注射了 $\Delta 9$ -THC的C57BL/6小鼠的脾和胸腺中的细胞(特别是T细胞、B细胞和巨噬细胞)数量减少。同时,活化的淋巴细胞可下调CB2的表达,从而降低对 $\Delta 9$ -THC的敏感性。在同一研究中发现,使用CB2受体的拮抗剂可以阻止淋巴细胞和胸腺细胞中 $\Delta 9$ -THC诱导的凋亡,

而CB1拮抗剂未能显示出显著的作用,这表明 $\Delta 9$ -THC通过CB2受体诱导凋亡<sup>[47]</sup>。

#### 3.2.2 大麻素抑制免疫细胞增殖

虽有试验表明低剂量的 $\Delta 9$ -THC刺激T细胞增殖,但在人和小鼠的体外研究中发现高剂量的 $\Delta 9$ -THC抑制人和小鼠对脂多糖(LPS)、T细胞有丝分裂原和抗CD3抗体的反应,T淋巴细胞的增殖受到抑制<sup>[48]</sup>。大麻素的这种双相作用也显示在B细胞上:一项研究表明 $\Delta 9$ -THC增加B细胞的增殖<sup>[49]</sup>,而同时另一项研究显示出经大麻素治疗后B细胞对LPS的反应降低,抑制B细胞增殖<sup>[48]</sup>。

$\Delta 9$ -THC可以抑制免疫功能,增加试验模型感染的易感性,但目前 $\Delta 9$ -THC抑制免疫的精确机制尚不清楚。尽管在CB1和CB2拮抗剂存在下可以观察到淋巴细胞增殖的抑制,但这种抑制可能是通过对免疫细胞的直接作用而成,而不是通过CB1和CB2受体诱导产生<sup>[49]</sup>。

$\Delta 9$ -THC也可以通过抑制细胞内的钙稳定来降低胸腺细胞的增殖<sup>[50]</sup>。低剂量的AEA也能够抑制丝裂原刺激后T和B淋巴细胞的增殖<sup>[44]</sup>。

#### 3.2.3 大麻素抑制细胞因子和趋化因子的产生及炎症细胞迁移

细胞因子是免疫细胞受到刺激合成和分泌的信号蛋白,是平衡炎症发生和终止的调节因子。不规则调节细胞因子产生和扰乱有序免疫应答是大麻素免疫调节的机制之一,大麻素通过调节各种细胞因子,发挥复杂的免疫干预作用。

Rockwell等发现2-花生四烯酸甘油酯(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)能抑制IL-2 mRNA的表达和IL-2的分泌,并且这一效应不是通过CB1受体和CB2受体实现的,而是PPAR $\gamma$ 受体依赖性的<sup>[51]</sup>。IL-2对T细胞是具有高度有效有丝分裂原作用的因子,可促进活化T细胞的增殖反应。Klein等发现THC能抑制IFN- $\gamma$ 和IL-12的合成,同时减少IL-12受体的表达,但是可以增加IL-4的表达,同时证实CB1和CB2受体均参与了这一过程<sup>[52]</sup>。而内源性大麻素AEA和2-AG则都能抑制IFN- $\gamma$ 的生成,不过2-AG的作用是剂量依赖性的,并且此过程不是通过CB1和CB2受体,而是通过抑制活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)核易位实现的<sup>[53]</sup>。Yuan等将肿瘤细胞和THC注射入小鼠体

内,发现IL-10和TGF- $\beta$ 的生成增加,并且这一效应可以被CB2的拮抗剂SR144528减弱,说明THC可以通过激活CB2受体引起IL-10的合成增多<sup>[54]</sup>。

进一步深入研究发现,大麻素样物质通过扰乱Th细胞亚群(Th1和Th2)细胞因子能调节免疫和宿主的抵抗力。这些细胞因子的水平对体液和细胞免疫效应的建立和调节具有十分重要的作用<sup>[55]</sup>: Th1类细胞因子,如IL-2、IL-12、IFN- $\gamma$ 等在细胞免疫中可直接或间接的促使NK、Tc等细胞活化,从而直接杀伤寄生虫,或分泌TNF、RNI和ROI等介质来发挥效应作用。Th2类细胞因子,如IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13等可促使B细胞等成熟、活化并产生IgG、IgM、IgA和IgE等各种抗体,从而发挥体液免疫效应。在一些动物感染模型的研究中发现,THC抑制Th1细胞因子(IL-12、IFN- $\gamma$ )的生成,促进Th2型细胞因子(IL-4、IL-10)的生成,致使Th细胞的分化向Th2细胞偏移,促进Th2细胞辅助体液免疫应答<sup>[56-57]</sup>。

### 3.2.4 大麻素诱导调节性T细胞

Treg细胞是具有免疫抑制作用的CD4+细胞,能抑制其它免疫细胞的增殖以及细胞因子的分泌。有研究发现, $\Delta 9$ -THC可以增加Foxp3+ Treg细胞的数量。在刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)诱导的肝炎模型中, $\Delta 9$ -THC能够通过诱导Treg细胞来抑制体内ConA诱导产生的细胞因子,从而减轻肝损伤<sup>[43]</sup>。这表明Treg细胞与其他T细胞不同,可能对 $\Delta 9$ -THC诱导的细胞凋亡具有抗性<sup>[43, 58]</sup>。

### 3.3 大麻类物质在自身免疫病治疗中的作用

目前尚未证实可通过大麻受体对免疫系统的作用来达到对系统性红斑狼疮进行治疗的目的,但已经有研究发现大麻素类物质的抗炎作用对其他自身免疫病(如糖尿病、类风湿性关节炎、多发性硬化症等)可能存在积极治疗作用的潜力。大麻对于免疫介导的疾病潜在的治疗作用受到一定的关注,目前的研究包括针对以下几种疾病的探索。

糖尿病的发病原因是免疫系统对自身胰岛 $\beta$ 细胞的异常免疫应答,引起胰岛素合成的下降。研究表明口服THC治疗小鼠可抑制胰岛炎症和 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、TNF和IFN-12的mRNA表达<sup>[59]</sup>。THC治疗还阻止了低剂量链脲霉素介导的血糖升高和胰岛素减少<sup>[60]</sup>。

有研究表明,大麻素治疗类风湿性关节炎

(Rheumatoid arthritis, RA)有关的疼痛是有效的。有证据表明,内源性大麻素系统在伤害感受的外周调节中起重要作用<sup>[61-62]</sup>。存在于伤害感受器末端的CB1可能通过其对兴奋性神经肽释放的抑制作用来介导局部产生的内源性大麻素AEA的抗伤害感受和抗炎作用<sup>[62]</sup>。

多发性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)是由T淋巴细胞介导的人类中枢神经系统的慢性神经炎症性自身免疫性脱髓鞘疾病。大鼠和豚鼠的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型有关试验证实大麻素受体激动剂 $\Delta 8$ -THC、 $\Delta 9$ -THC均能延缓共济失调、肢体瘫痪、尿便失禁的发生或减轻其严重程度<sup>[63-64]</sup>。ABH鼠慢性复发型EAE模型实验证实 $\Delta 9$ -THC和大麻素受体激动剂WIN55212均能缓解肢体痉挛和震颤症状,推测它们可能通过对CB1和CB2受体的激动效应起调节作用<sup>[65]</sup>。

以上研究结果证明,大麻素对免疫系统有一定的调节作用,并且可能对一些自身免疫病有治疗效果。系统性红斑狼疮的发病可能是由于淋巴细胞过度活化,产生大量的自身抗体造成,由于大麻受体激动剂可能对免疫细胞功能具有影响,如果过度活化的淋巴细胞功能受到抑制,减少自身抗体产生,则可能对SLE达到治疗作用。目前尚未见此方面的研究报道,进行该方向的研究有可能产生对系统性红斑狼疮的临床治疗具有临床价值的结果。

### 参考文献:

- [1] 金伯泉. 医学免疫学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 189-190.
- [2] 主鸿鹄, 徐开林. 造血干细胞移植后免疫功能重建及其检测[J]. 中华检验医学杂志, 2003, (8): 66-67.
- [3] 曹雪涛, 熊思东, 姚智. 医学免疫学[M]. 金伯泉主审. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 156-163.
- [4] 高晓明. 医学免疫学[M]. 第3版. 北京: 高等教育出版社, 2013: 153.
- [5] 代荣琴, 张金彪, 刘玉枝, 等. 系统性红斑狼疮自身抗体研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2014, 37(5): 419-423.
- [6] 孙彦, 黄黎, 陈志鹏. 系统性红斑狼疮免疫检查研究[J]. 河北医学, 2011, 17(4): 492-494.
- [7] Savino S, Eva TG, Dario R, et al. Upcoming Biological Therapies in Systemic Lupus Erythematosus [J]. Int

- Immunopharmacol, 2015, 27: 189-193.
- [8] Cardiel M H, Tumlin J A, Furie R A, et al. Abetimus Sodium for Renal Flare in Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Randomized, Controlled Phase III Trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58: 2470-2480.
- [9] Xu HH, Liu J, Cui X, et al. Increased Frequency of Circulating Follicular Helper T Cells in Lupus Patients is Associated with Autoantibody Production in a CD40L-Dependent Manner [J]. *Cell Immunol*, 2015, 295: 46-51.
- [10] Perry D, Sang A, Yin Y, et al. Murine Models of Systemic Lupus Erythematosus [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011; doi:10.1155/2011/271694.
- [11] Rhodes B, Vyse T J. The Genetics of SLE: an Update in the Light of Genome-Wide Association Studies [J]. *Rheumatology*, 2008, 47 ( 11 ) : 1603-1611.
- [12] Kimura J, Ichii O, Nakamura T, et al. BXSb-type Genome Causes Murine Autoimmune Glomerulonephritis: Pathological Correlation between Telomeric Region of Chromosome 1 and Yaa [J]. *Genes Immun*, 2014, 15 ( 3 ) : 182-189.
- [13] Haywood ME, Vyse TJ, McDermott A, et al. Autoantigen Glycoprotein 70 Expression is Regulated by a Single Locus, which Acts as a Checkpoint for Pathogenic Anti-glycoprotein 70 Autoantibody Production and Hence for the Corresponding Development of Severe Nephritis, in Lupus-prone PXSb mice[J]. *J Immunol*, 2001, 167 ( 3 ) : 1728 - 1733.
- [14] Hyde L A, Denenberg V H. BXSb Mice can Learn Complex Visual Pattern Discriminations[J]. *Physiol Behav*, 1999, 66 ( 3 ) : 437-439.
- [15] 弓佩含, 杨洋, 刘玉婷, 等. 大麻化学成分及药理作用的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23 ( 12 ) : 233-240.
- [16] Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2002, 54 ( 2 ) : 161-202.
- [17] 唐双奇, 陆阳. 内源性大麻素—生物合成、信号转导及生物降解[J]. *中国药理学通报*, 2013, ( 8 ) : 1037-1041.
- [18] Pertwee RG. Cannabinoid Pharmacology: the First 66 Years[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147 ( S1 ) : 163-171.
- [19] Di Marzo V. CB1 Receptor Antagonism: Biological Basis for Metabolic Effects[J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13: 1026-1041.
- [20] Pagotto U, Marsicano G, Cota D, et al. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance[J]. *Endocr Rev* Feb, 2006, 27 ( 1 ) : 73-100.
- [21] Howlett AC. Cannabinoid Receptor Signaling[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2005, 168: 53-79.
- [22] Di Marzo V. 'Endocannabinoids' and Other Fatty Acid Derivatives with Cannabimimetic Properties: Biochemistry and Possible Physiopathological Relevance[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1392: 153-175.
- [23] Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D. Mechanisms of Endocannabinoid Inactivation: Biochemistry And Pharmacology[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 298: 7-14.
- [24] Dinh TP, Freund TF, Piomelli D. A Role for Monoglyceride Lipase in 2-arachidonoylglycerol Inactivation[J]. *Chem Phys Lipids*, 2002, 121: 149-158.
- [25] Tanasescu R, Constantinescu C S. Cannabinoid and the Immune System: an Overview [J]. *Immunobiology*, 2010, 215 ( 8 ) : 588-597.
- [26] Felder CC, Joyce K E, Briley E M, et al. Comparison of the Pharmacology and Signal Transduction of the Human Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors[J]. *Mol Pharmacol*, 1995, 48 ( 3 ) : 443-450.
- [27] Sturgill T W, Ray L B. Muscle Proteins Related to Microtubule Associated Protein-2 are Substrates for Insulin-stimulatable Kinase[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986, 134 ( 2 ) : 565-571.
- [28] Brewster J L, de Valoir T, Dwyer N D, et al. An Osmosensing Signal Transduction Pathway in Yeast [J]. *Science*, 1993, 259 ( 5102 ) : 1760-1763.
- [29] Obata T, Brown G E, Yaffe M B. MAP Kinase Pathways Activated by Stress: the p38MAPK Pathway [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 ( 4Suppl ) : 67-77.
- [30] Howlett A C. Cannabinoid Receptor Signaling[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2005, ( 168 ) : 53-79.
- [31] Gertsch J, Leonti M, Raduner S, et al. Beta-caryophyllene is a Dietary Cannabinoid[J]. *Proc Natl Acad*

- Sci USA, 2008, 105 ( 26 ) : 9099–9104.
- [32] Pertwee R G. Pharmacological actions of cannabinoids[J]. Handb Exp Pharmacol, 2005, ( 168 ) : 1–51.
- [33] Pertwee R G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. [J]. Pharmacol Ther, 1997, 74: 129–180.
- [34] Pertwee R G, Gibson TM, Stevenson LA, et al. O-1057, a Potent Water-soluble Cannabinoid Receptor Agonist with Antinociceptive Properties. [J]. Br J Pharmacol, 2000, 129: 1577–1584.
- [35] Iversen L. Cannabis and the Brain. [J]. Brain, 2003, 126: 1252–1270.
- [36] Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, et al. Neuroprotective Properties of Cannabinoids Against Oxidative Stress: Role of the Cannabinoid Receptor CB1[J]. J Neurochem, 2002, 80: 448–456.
- [37] Grotenhermen F. Pharmacology of Cannabinoids[J]. Neuroendocrinol Lett, 2004, 25 ( 1/2 ) : 14–23.
- [38] Massa F, Monory K. Endocannabinoids and the Gastrointestinal Tract[J]. J Endocrinol Invest, 2006, 29: 47–57.
- [39] Karsak M, Gaffal E, Date R, et al. Attenuation of Allergic Contact Dermatitis through the Endocannabinoid System[J]. Science, 2007, 316: 1494–1497.
- [40] Massa F, Storr M, Lutz B. The Endocannabinoid System in the Physiology and Pathophysiology of the Gastrointestinal Tract[J]. J Mol Med, 2005, 83: 944–954.
- [41] Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients[J]. Pharmacology, 1980, 21: 175–185.
- [42] Consroe P, Laguna J, Allender J, et al. Controlled Clinical Trial of Cannabidiol in Huntington's Disease[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1991, 40: 701–708.
- [43] Rieder SA, Chauhan A, Singh U, et al. Cannabinoid-induced Apoptosis in Immune Cells as a Pathway to Immunosuppression [J]. Immunobiology August, 2010, 215 ( 8 ) : 598–605.
- [44] Schwarz H, Blanco FJ, Lotz M. Anandamide, an Endogenous Cannabinoid Receptor Agonist Inhibits Lymphocyte Proliferation and Induces Apoptosis [J]. J Neuroimmunol, 1994, 55 ( 1 ) : 107–115.
- [45] Maccarrone M, Lorenzon T, Bari M, et al. Anandamide Induces Apoptosis in Human Cells via Vanilloid Receptors: Evidence for a Protective Role of Cannabinoid Receptors. [J]. J Biol Chem, 2000, 275 ( 41 ) : 31938–31945.
- [46] Zhu W, Friedman H, Klein TW. Delta9-Tetrahydrocannabinol Induces Apoptosis in Macrophages and Lymphocytes: Involvement of bcl-2 and caspase-1 [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 286 ( 2 ) : 1103–1109.
- [47] McKallip R J, Lombard C, Martin B R, et al. Delta ( 9 ) -Tetrahydrocannabinol-Induced Apoptosis in the Thymus and Spleen as a Mechanism of Immunosuppression in Vitro and in Vivo[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302 ( 2 ) : 451–465.
- [48] Klein TW, Newton C, Zhu W, et al. Delta 9-Tetrahydrocannabinol, Cytokines, and Immunity to Legionella Pneumophila [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1995, 209 ( 3 ) : 205–212.
- [49] Derocq JM, Segui M, Marchand J, et al. Cannabinoids Enhance Human B-Cell Growth at Low Nanomolar Concentrations [J]. FEBS Lett, 1995, 369 ( 2–3 ) : 177–182.
- [50] Yebra M, Klein TW, Friedman H. Delta 9-Tetrahydrocannabinol Suppresses Concanavalin A Induced Increase in Cytoplasmic Free Calcium in Mouse Thymocytes[J]. Life Sci, 1992, 51 ( 2 ) : 151–160.
- [51] Rockwell C E, Snider N T, Thompson J T, et al. Interleukin-2 Suppression by 2-Arachidonoyl Glycerol is Mediated through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Independently of Cannabinoid Receptors 1 and 2 [J]. Mol Pharmacol, 2006, 70 ( 1 ) : 101–111.
- [52] Klein T W, Newton C A, Nakachi N, et al. Delta 9-Tetrahydrocannabinol Treatment Suppresses Immunity and Early IFN-gamma, IL-12, and IL-12 Receptor Beta 2 Responses to Legionella Pneumophila Infection[J]. J Immunol, 2000, 164 ( 12 ) : 6461–6466.
- [53] Kaplan B L, Ouyang Y, Rockwell C E, et al. 2-Arachidonoyl-Glycerol Suppresses IFN-gamma Production in Phorbol Ester/Ionomycin-Activated Mouse Splenocytes Independent of CB1 or CB2 [J]. J Leukoc Biol, 2005, 77 ( 6 ) : 966–974.
- [54] Yuan M, Kiertscher S M, Cheng Q, et al. Delta 9-Tetrahydrocannabinol Regulates Th1/Th2 Cytokine

- Balance in Activated Human T Cells [J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 133 ( 1/2 ) : 124-131.
- [55] 吴观陵. 人体寄生虫学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 39-54.
- [56] Newton C A, Chou P J, Perkins I, et al. CB1 and CB2 cannabinoid Receptors Mediate Different Aspects of Delta-9-Tetrahydro-Cannabinol (THC) -Induced T Helper Cell Shift Following Immune Activation by *Legionella Pneumophila* Infection [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2009, 4 ( 1 ) : 92-102.
- [57] Klein T W, Newton C, Friedman H. Cannabinoid Receptors and the Cytokine Network [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 437: 215-222.
- [58] Hegde VL, Hegde S, Cravatt BF, et al. Attenuation of Experimental Autoimmune Hepatitis by Exogenous and Endogenous Cannabinoids: Involvement of Regulatory T Cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74 ( 1 ) : 20-33.
- [59] Di Marzo V, Piscitelli F, Mechoulam R. Cannabinoids and Endocannabinoids in Metabolic Disorders with Focus on Diabetes [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2011, 203: 75-104.
- [60] Weiss L, Zeira M, Reich S, et al. Cannabidiol Arrests onset of Autoimmune Diabetes in NOD Mice [J]. *Neuropharmacol*, 2008, 54: 244-249.
- [61] Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, et al. Cannabinoids Mediate Analgesia Largely via Peripheral Type 1 Cannabinoid Receptors in Nociceptors [J]. *Nat Neurosci*, 2007; 10: 870-879.
- [62] Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, et al. A Double-blind, Randomized, Placebo Controlled Study of the Efficacy and Safety of Duloxetine for the Treatment of Chronic Pain Due to Osteoarthritis of the Knee [J]. *Pain Pract*, 2001, 11: 33-41.
- [63] Lyman WD, Sonett JR, Brosnan CF, et al.  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol: a Novel Treatment for Experimental Autoimmune Encephalomyelitis [J]. *J Neuroimmunol*, 1989, 23: 73-81.
- [64] Wirguin I, Mechoulam R, Breuer A, et al. Suppression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Cannabinoids [J]. *Immunopharmacology*, 1994, 28: 209-214.
- [65] Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Cannabinoids Control Spasticity and Tremor in a Multiple Sclerosis Model [J]. *Nature*, 2000, 404 ( 6773 ) : 84-87.

( 收稿日期 2017年9月8日 编辑 邹宇玲 )