

非甾体抗炎剂调控免疫细胞的研究进展

余 静¹, 刘 可^{1,2}, 王海燕¹, 严 军^{1*}

- (1. 陆军军医大学 野战外科研究部 特殊环境战伤防治研究室, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042;
2. 西南交通大学 生命科学与工程学院, 四川 成都 610031)

摘要:非甾体抗炎剂(NSAIDs)具有抗感染、抗风湿、止痛、退热和抗凝血作用,广泛应用于炎性反应、发热和疼痛缓解治疗,并与免疫细胞的关系密切。NSAIDs可通过抑制PG负向调控B细胞增殖;改变Th1/Th2失衡及Th17分化导致的免疫紊乱;抑制巨噬细胞分泌TNF- α ,控制其他炎性介质的分泌和释放,调控炎症反应进程。其调控机制可能与PGE2-EP2、5-HT、GLP-2和NF- κ B-IL-6-STAT3等信号途径有关。因此,深入研究NSAIDs对各类免疫细胞的调控作用及其机制是必要的,将为伤病后机体免疫功能的改善提供新策略。

关键词:非甾体抗炎剂;调控;免疫细胞

中图分类号:R979.5;R392.12 文献标志码:A

Research progress in regulation of non-steroidal anti-inflammatory drugs on immunocytes

YU Jing¹, LIU Ke^{1,2}, WANG Hai-yan¹, YAN Jun^{1*}

- (1. Department of Special War Wound, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Research Institute of Surgery, Army Medical University, Chongqing 400042; 2. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

Abstract: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely applied in the treatment of inflammation, fever and for pain relief based on its efficacy in anti-inflammatory, anti-rheumatic, analgesic, antipyretic, and anti-coagulation. Moreover, the relationship between NSAIDs and immune cells is quite important since. NSAIDs can negatively regulate B cell proliferation via inhibiting prostaglandin (PG), improve the imbalance of Th1/Th2 and immunologic derangement caused by Th17 differentiation, inhibit release of TNF- α by macrophages and decrease the level of tumor necrosis factor (TNF)- α , influence inflammation via controlling other inflammatory cytokines. In addition, the mechanism may be concerned with several signal pathways including PGE2 receptor 2 (PGE2-EP2), 5-hydroxytryptamine(5-HT), glucagon-like peptide-2 (GLP-2) and nuclear factor kappa-B-interleukin-6- signal transducer and activator of transcription 3 (NF- κ B-IL-6-STAT3). Thus, it is necessary to further investigate the regulation and mechanism of NSAIDs on various immunocytes, potentially provide a new strategy to optimize immune functions under trauma and disease.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); regulation; immunocyte

收稿日期:2020-09-14 修回日期:2020-12-09

基金项目:国家科技重大专项(2019ZX09301-167);陆军军医大学科技创新能力提升专项军事医学预研项目(2019XY22)

*通信作者(corresponding author):13883092250@163.com

非甾体抗炎剂 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是一类不含甾体结构的抗炎药, 具有抗感染、抗风湿、止痛、退热和抗凝血等作用, 广泛应用于临床各类疾病的救治。由于免疫功能紊乱是伤、病条件下机体炎性反应和器官损害的重要诱因, 各类免疫细胞在其中发挥了重要作用, 但其与 NSAIDs 的关系并不清楚。因此, 深入了解 NSAIDs 对各类免疫细胞的调控作用及其机制, 将有助于利用 NSAIDs 调理伤、病发生后的机体免疫功能, 为临床治疗炎症性疾病提供理论基础和新策略。

1 NSAIDs 与免疫功能的关系

1.1 NSAIDs 分类及作用

常用的 NSAIDs 包括对乙酰氨基酚、阿司匹林、吲哚美辛和布洛芬等, 临床上广泛用于骨关节炎、发热和缓解各种疼痛治疗。NSAIDs 的种类可分为解热镇痛药和抗炎药, 其作用机制是通过抑制花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 中环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 的活性, 从而阻断前列腺素 (prostaglandin, PG) 的合成, 进而抑制促炎因子的释放^[1]。在免疫系统中, PGE2 主要是巨噬细胞产生的一种抑制性介质, 参与人体的免疫调节。解热镇痛药从化学结构上主要可分为水杨酸类、乙酰苯胺类及吡唑酮类; 按其 COX/脂氧酶的代谢途径作用强度可分为环氧酶抑制剂、环氧酶和脂氧酶抑制剂、脂氧酶抑制剂^[2]。根据 NSAIDs 对 1 型 COX 酶 (COX-1) 和 2 型 COX 酶 (COX-2) 的作用不同, 可将其分为 4 类: 选择性 COX-1 抑制剂、非选择性 COX 抑制剂、COX-2 抑制剂和高度选择性 COX-2 抑制剂。作用于 COX 的 NSAIDs 按其化学结构分类可分为羧酸类、烯酸类和丙胺类。传统 NSAIDs 对炎性反应的有效治疗作用源于其对诱导性酶 COX-2 的抑制, 而不良反应则源于对结构性酶 COX-1 的抑制。

NSAIDs 如尼美舒利、美洛昔康等可选择性抑制 COX-2 活性, 发挥抗感染作用, 对炎性免疫性疾病疗效明显, 且不良反应较小, 但其作用免疫细胞的机制仍不清楚^[3]。另外, 部分 NSAIDs 的使用可造成机体不良反应, 引起肠道炎性反应或出血, 消化道症状包括上腹不适、腹胀、腹痛、烧心、纳差、嗝气、反酸、恶心、呕吐、腹泻和便秘等, 甚至有约 5% 的患者发

生消化道出血; 同时肠黏膜淋巴结内树突状细胞数量增加, 说明树突状细胞在该过程中也发挥了重要作用。另外, 临床上由于某些疾病长期使用部分 NSAID 还会造成心肌梗死等, 因此造成其临床使用受限。

1.2 NSAIDs 与免疫

大鼠肠炎模型中, NSAIDs 可引起辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th)-17/调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 失衡, 促进各种炎性因子上调, 加剧小肠炎性反应, 导致小肠绒毛脱落、坏死和黏膜下可见大量中性粒细胞浸润^[4]。此外, NSAIDs 在用于治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎等免疫性疾病时发现, 用药后部分患者会出现对药物不耐受并发生超敏反应, 主要以皮肤荨麻疹为主, 少数患者合并有呼吸道症状。另外, 替尼达普能抑制外周血单核细胞白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 产生, 减少类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者滑膜 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平。氯诺西康在与曲马多联合使用的过程中容易引起对 T 淋巴细胞和 NK 细胞免疫功能的影响, 包括改变其生物学功能的作用使其数量减少而造成机体免疫功能的下降等。可见, NSAIDs 与免疫功能密不可分。

免疫性疾病主要因免疫细胞功能失调引起, 过度/不足分泌炎性因子, 导致疾病发生^[5]。其中淋巴因子是致敏淋巴细胞与相应抗原接触, 或致敏淋巴细胞受到致有丝分裂原刺激时合成并释放出的具有多种生物活性的一类物质^[6]。NSAIDs 对炎性细胞的聚集、激活、趋化有抑制作用, 不同的非甾体抗炎药的作用强度也不同。COX-2 在大多数细胞中过度表达, 因此选择性 COX-2 抑制剂可以抑制细胞增殖、肿瘤侵袭性和血管生成, 同时克服细胞凋亡和耐药性, 抑制免疫应答。特异性 COX-2 抑制剂能增加细胞浸润细胞分化群 (cluster of differentiation molecules, CD)4⁺ 和 CD8⁺T 细胞转移到肿瘤部位, 从而积极调节肿瘤特异性宿主免疫应答^[7]。

2 NSAIDs 对免疫细胞功能的调控

2.1 NSAIDs 调控 B 细胞

PG 可有效抑制 B 细胞合成抗体, 但在年轻和老年小鼠中记忆 B 细胞产生的免疫球蛋白 G (Im-

munoglobulin G, IgG)类抗 dsDNA 抗体可拮抗上述 PG 的抑制作用^[8]。自身免疫性疾病类风湿关节炎患者滑液中 PGE1 样物质的浓度约为 20 $\mu\text{g/L}$ ^[9],远高于正常成年人关节滑液中 PGE1 的水平。上述结果提示,NSAIDs 可通过对 PG 的抑制影响 B 细胞的功能。NSAIDs 与来氟米特联用时,能够进一步抑制炎性细胞附着于内皮,阻止酪氨酸磷酸化及嘧啶核苷酸合成,从而负向调控 B 细胞增殖,使病症不向未病变关节迁移^[10]。在此过程中,来氟米特代谢产物可使血浆游离双氯芬酸和布洛芬的浓度升高 13%~50%,但不会增加 NSAIDs 的不良反应。

2.2 NSAIDs 调控 T 细胞

在某些自身免疫引起的皮肤病中,可能会局部应用 NSAIDs 外用药物进行治疗,但有时会加重 Th2 型皮肤免疫反应,如特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)局部应用 NSAIDs 的小鼠表现出明显的 AD 样神经炎性反应加重,皮肤中 Th2 产生的 IL-4 水平增高,血清 IgE 水平升高^[11]。在治疗类风湿性关节炎中,NSAIDs 与雪莲注射液联合使用可能改善 Th1/Th2 比例失衡及 Th17 细胞分化导致的免疫紊乱,从而发挥治疗类风湿关节炎的作用,其机制可能与雪莲注射液能够下调外周血和滑膜中 IL-2、IL-6 和 IL-21 的表达水平有关。另外,NSAIDs 在抗肿瘤(尤其是抗胃癌和抗结肠癌)领域的应用研究显示,舒林酸可引起 CD8⁺T 细胞减少,严重时甚至导致免疫性溶血性贫血^[12,13]。在妊娠晚期给雌鼠注射吲哚美辛或乙酰水杨酸,分娩后测定 3 周龄和 8 周龄幼鼠血清 IgM、IgG 水平、脾脏重量和脾细胞数,发现上述药物可引起淋巴细胞亚群的变化,或抑制出生后的幼年雄性大鼠 T 细胞依赖性抗体反应^[14]。NSAIDs 可诱导血清 CD4⁺/叉状头转录因子家族成员 3(forkhead box P3, Foxp3)阳性 Treg 减少,从而引起肠道炎性反应,而植物乳杆菌 TIFN101 可阻止这种现象的发生。另外,T 细胞极化实验表明,植物乳杆菌 TIFN101 能增强对抗原的反应,表明该菌株对记忆反应有刺激作用,提示植物乳杆菌能增强人体免疫功能,防止 NSAIDs 诱导的 T 调节细胞减少^[15]。

2.3 NSAIDs 调控巨噬细胞

NSAIDs 能够抑制巨噬细胞分泌 TNF- α ,控制其他炎性介质的分泌和释放,进而调控炎性反应

发展进程^[12]。另外,舒林酸能抑制关键的免疫抑制因子 PGE2,显著降低 M2 型巨噬细胞的募集、肿瘤相关性炎症反应和肿瘤血管生成,还可调节 Treg、肿瘤相关巨噬细胞和髓源性抑制细胞的活性^[16]。对慢性缩窄性心包炎大鼠予以单次给予塞来昔布(0.24 mg/kg)后,可显著减少巨噬细胞浸润,降低 COX-2 和 PGE2 水平,从而抑制炎性反应,动物表现出至少持续 4 d 的超敏反应缓解,提示小剂量 NSAIDs 可通过巨噬细胞靶向减轻大鼠坐骨神经炎性疼痛^[17]。目前,炎性微环境已被证实在实体肿瘤中扮演重要角色,此时的巨噬细胞会被激活成为肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs),而 NSAIDs 可能通过下调巨噬细胞分泌的 TNF- α ,进而阻断巨噬细胞激活转变为 TAMs,最终抑制肿瘤的增殖并促进其细胞凋亡。

3 NSAIDs 调控免疫细胞的机制

3.1 NSAIDs 与 PGE2-EP2 信号途径

PG 在结直肠癌的发生过程中发挥了重要作用。在所有 PG 受体亚型中,PGE2 受体 2(PGE2 receptor 2, PGE2-EP2)信号途径值得关注。在 AD 的治疗中,NSAIDs 可通过角质形成细胞(keratinocyte, KC)中的 PGE2-EP2 信号途径增强皮肤 Th2 免疫应答^[18],主要是下调 KC 中蛋白酶激活受体 2(protease-activated receptor 2, PAR2)及下游胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)的表达,从而影响皮肤 Th2 免疫应答。另外,PGE2-EP2 可介导下游趋化因子 CXCL1 的表达,引发中性粒细胞迁移和浸润,加速炎性发生进程,或形成促进肿瘤发生的微环境。而且,PGE2-EP2 还与 TNF- α 协同放大/促进炎性因子 IL-6 的表达,导致炎性反应加重^[19-20]。在巨噬细胞中,PGE2-EP2 信号与 TNF- α 协同激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)可诱导包括编码 COX-2 的前列腺素内过氧化物合成酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)在内的促炎基因表达^[21]。

3.2 NSAIDs 与 5-HT 信号途径

NSAIDs 的副作用可能引起十二指肠损伤,进而导致中性粒细胞和巨噬细胞等免疫细胞释放促炎性物质,直至组织坏死^[22]。使用 5-羟色胺受体 4(5-hydroxytryptamine receptor 4, 5-HTR4)激动剂可

通过 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 信号途径,加速副交感神经释放乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh),作用于免疫细胞引发抗感染效应,从而达到保护消化道黏膜的作用^[23]。

3.3 NSAIDs 与 GLP-2 信号途径

肠内释放的促肠激素胰高血糖素样肽-2 (glucagon-like peptide-2, GLP-2) 可以阻止 NSAIDs 副作用诱导的肠病发展^[24]。L 细胞来源于肠道隐窝,目前少有文献表明 L 细胞在肠道炎症反应中的作用,但 L 细胞分布于肠道黏膜系统,因此不排除其具有免疫细胞的作用。最大限度地刺激前肠 L 细胞释放内源性 GLP-2 可能是治疗 NSAIDs 副作用所致肠病的有效方法。例如,选择性 FFA3 激动剂通过 GLP-2 途径激活 L 细胞释放 GLP-2,然后激活 GLP-2 受体保护肠道黏膜,刺激大鼠十二指肠碳酸氢盐分泌从而预防 NSAIDs 不良反应诱导的肠病^[25]。

3.4 NSAIDs 与 NF- κ B-IL-6-STAT3 信号途径

K-80003 是一种来源于 NSAIDs 苏林达克截短的视黄酸 X 受体 α (truncated Retinoid X receptor- α , tRXR α) 调节剂,可抑制 NF- κ B-IL-6-信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号级联,影响巨噬细胞的

功能,阻止 tRXR α 介导的结、直肠癌生长,最终发挥抗癌作用^[26]。

4 问题与展望

炎症反应和免疫失衡是伤、病发生过程中的重要事件,也是导致后续各类并发症的主要原因,二者关系密切不可分割,因此,寻找安全、有效的合适药物进行干预是防治伤、病介导并发症的重要手段。NSAIDs 的发展经历了上百年的时间,其抗感染作用已经得到证实,并应用临床多年。但是,NSAIDs 针对免疫细胞的作用和机体免疫平衡的影响研究仍报道不多,而且由于 NSAIDs 的不良反应明显,其使用剂量、时机和方案始终存在争议。例如,NSAIDs 能够明显改善炎症免疫性疾病的症状和体征,但大部分不能针对其病因进行治疗,多与其他药物联合应用,现有的 NSAIDs 仍具有较多的不良反应,例如引起胃肠道的不适、肝肾功能影响以及蛋白尿等。可见,进一步阐明 NSAIDs 作用免疫细胞的机制,探讨其联用其他药物(如抗生素等)对炎症反应和免疫的正向调控作用,将有利于明确 NSAIDs 在各类适应证中的使用规范,拓展其应用范围,解决临床实际问题。

参考文献:

- [1] Antman EM. The aspirin-NSAID interaction [J]. *J Am Coll Cardio*, 2018, 71: 1752-1754.
- [2] Mirshafiey A, Taeb M, Mortazavi-Jahromi SS, *et al*. Introduction of β -D-mannuronic acid (M2000) as a novel NSAID with immunosuppressive property based on COX-1/COX-2 activity and gene expression [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69: 1067-1072.
- [3] Abdelrahman A, Suleimani Y, Ashique M, *et al*. Effects of nimesulide, indomethacin and sulfasalazine on fructose induced hypertension, insulin resistance and hyperlipidemia in rats [J]. *J Hypertens*, 2019, 37:e104-e105.
- [4] Osman KT, Maselli DB, Mounajjed TM, *et al*. Can cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) be diagnosed in a patient with non-steroidal anti-inflammatory drug exposure? [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14: e238160. doi:11.1136/bcr-2020-238160.
- [5] 朱怡, 杨晓清, 张玉泉. CD26 在 T 细胞及相关免疫性疾病中的研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2018, 38: 1635-1639.
- [6] Azarian SK, Jafarnejhad-Ansariha F, Nazeri S, *et al*. Effects of guluronic acid, as a new NSAID with immunomodulatory properties on IL-17, ROR γ t, IL-4 and GATA-3 gene expression in rheumatoid arthritis patients [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 42:1-6.
- [7] Dinarello CA, Mier JW. Lymphokines [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317: 940-945.
- [8] Karageorgopoulou S, Kostakis ID, Gazouli M, *et al*. Prognostic and predictive factors in patients with metastatic or recurrent cervical cancer treated with platinum-based chemotherapy [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17: 451-461.
- [9] Hohsieh A, Wang CM, Wu YJJ, *et al*. B cell epitope of human cytomegalovirus phosphoprotein 65 (HCMV pp65)

- induced anti-dsDNA antibody in BALB/c mice [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19: 65-79.
- [10] Vane J. The evolution of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their mechanisms of action [J]. *Drugs*, 1987, 33: 18-27.
- [11] Heijden EVD, Hartgring SA, Kruize AA, *et al.* AB0446 Additive inhibition of interferons, b and t cell activation and tfh-related cytokine cxcl13 by leflunomide and hydroxychloroquine supports rationale for combination therapy in pss patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 1206-1209.
- [12] Yasutomi M, Okazaki S, Kawakita A, *et al.* Case of atopic dermatitis in infant treated with Chinese herbal medicines and nsaid ointment, which induced weight loss, electrolyte disturbance and hypoproteinemia [J]. *Arerugi*, 2013, 62: 827-832.
- [13] Yin T Wang G, Ye T, *et al.* Sulindac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, mediates breast cancer inhibition as an immune modulator [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19534-19542.
- [14] Edlund C, Falk P, Ivarsson ML. Synergistic combination comprising avermectins and a NSAID for tumor inhibition, 9782424 [P]. 2017-10-10.
- [15] Kushima K, Oda K, Sakuma S, *et al.* Effect of prenatal administration of NSAIDs on the immune response in juvenile and adult rats [J]. *Toxicology*, 2007, 232: 257-267.
- [16] Vos PD, Mujagic Z, Haan BJD, *et al.* Lactobacillus plantarum strains can enhance human mucosal and systemic immunity and prevent non-steroidal anti-inflammatory drug induced reduction in T regulatory cells [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1000-1018.
- [17] Hevia G, Pablos I, Clavell M, *et al.* Cyclooxygenase inhibition in cancer immunotherapy: combination of indomethacin with cancer vaccines is not always beneficial [J]. *JCT*, 2017, 8: 188-209.
- [18] Janjic JM, Vasudeva K, Saleem M, *et al.* Low-dose NSAIDs reduce pain via macrophage targeted nanoemulsion delivery to neuroinflammation of the sciatic nerve in rat [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 318: 72-79.
- [19] Wang Y, Chen C, Qi J, *et al.* Altered PGE2-EP2 is associated with an excessive immune response in HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *J Transl Med*, 2019, 17: 93-107.
- [20] Aoki T, Narumiya S. Prostaglandin E2-EP2 signaling as a node of chronic inflammation in the colon tumor microenvironment [J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37: 4-9.
- [21] Chang LL, Hsu WH, Kao MC, *et al.* Stromal c-type lectin receptor COLEC12 integrates *H. pylori*, PGE2-EP2/4 axis and innate immunity in gastric diseases [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 3821-3831.
- [22] Aoki T, Frosen J, Fukuda M, *et al.* Prostaglandin E2-EP2-NF- κ B signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms [J]. *Sci Signal*, 2017, 10: eaah6037. doi:1126/scisignal.aah6037.
- [23] Perveen T, Emad S, Haider S, *et al.* Role of cyclooxygenase inhibitors in diminution of dissimilar stress-induced depressive behavior and memory impairment in rats [J]. *Neuroscience*, 2018, 370: 121-219.
- [24] Fujisawa M, Murata T, Hori M, *et al.* The 5-HT4 receptor agonist mosapride attenuates NSAID-induced gastric mucosal damage [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45: 179-186.
- [25] Said H, Akiba Y, Narimatsu K, *et al.* FFA3 activation stimulates duodenal bicarbonate secretion and prevents NSAID-induced enteropathy via the GLP-2 pathway in rats [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62: 1944-1952.
- [26] Ye X, Wu H, Sheng L, *et al.* Oncogenic potential of truncated RXR α during colitis-associated colorectal tumorigenesis by promoting IL-6-STAT3 signaling [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 1463-1478.