

高原低氧应激条件下促肾上腺皮质激素释放激素对免疫细胞作用机制的研究进展

李文华^{1*}, 范卫捷¹, 张群辉¹, 任军^{2*}

【摘要】 促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 是急性高原低氧应激损伤的生物标志物, 本文主要探讨在高原低氧应激条件下, CRH 在免疫调节中发挥的作用, 为高原疾病研究提供依据。以中文医学主题词表 (MeSH) 词汇 “CRH High altitude” 和 “CRH Immune Cell” 检索 PubMed 数据库; 同时, 以 “促肾上腺皮质激素释放激素” 和 “免疫细胞” 为关键词检索中国知网和万方数据知识服务平台, 最终筛选出 68 篇符合标准的文献。提示, 在高原低氧应激下产生的 CRH 对免疫系统具有抑制作用。这为进一步对高原低氧应激下发生的免疫系统性疾病的诊疗提供了理论基础。

【关键词】 促肾上腺皮质激素释放激素; 高原病; 免疫细胞; p53

【中图分类号】 R 94.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.149

李文华, 范卫捷, 张群辉, 等. 高原低氧应激条件下促肾上腺皮质激素释放激素对免疫细胞作用机制的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (36): 4591-4597. [www.chinagp.net]

LI W H, FAN W J, ZHANG Q H, et al. Recent advances in the mechanism of action of CRH on immune cells under conditions of high altitude hypoxia [J]. Chinese General Practice, 2017, 20 (36): 4591-4597.

Recent Advances in the Mechanism of Action of CRH on Immune Cells under Conditions of High Altitude Hypoxia LI

Wen-hua^{1*}, FAN Wei-jie¹, ZHANG Qun-hui¹, REN Jun^{2*}

1. School of Medicine, Xizang Minzu University, Xianyang 712082, China

2. Department of Neurosurgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China

*Corresponding author: LI Wen-hua, Professor; E-mail: xzmylwh@163.com

REN Jun, Chief physician; E-mail: rjok@163.com

【Abstract】 Corticotrophin releasing hormone (CRH) is a biomarker of stress injury due to acute high altitude hypoxia. In this paper, the role of CRH in immune regulation under conditions of high altitude hypoxia was explored in order to provide a theoretical basis for the study of altitude sickness. We selected 68 articles meeting the inclusion criteria of this study by searching PubMed database using key words of "CRH High altitude" and "CRH Immune Cell" included in MeSH, and the databases of CNKI and WANFANG DATA using key words of "促肾上腺皮质激素释放激素" and "免疫细胞". Based on the review of these articles, we concluded that, CRH can inhibit the immune system under conditions of high altitude hypoxia, which provides a theoretical basis for improving the diagnosis and treatment of immune system diseases under conditions of high altitude hypoxia.

【Key words】 Corticotrophin releasing hormone; Altitude sickness; Immune cells; p53

近年来, 在高原低氧应激的发生机制研究中, 神经内分泌调节的诸多环节如下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 的调控作用, 日益受到关注。随着国家综合国力和经济水平的提高, 高原旅游已经成为一种时尚。当人们迅速进入高海拔环境中

时, 机体为维持内环境稳态, 在应激条件下形成了一系列可调控性的基因表达, 进一步影响交感神经系统, 如大脑、淋巴、胸腺、脾脏等, 从而使免疫系统受到抑制^[1]。当机体交感神经兴奋时, HPA 分泌的激素增加, 其中促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 成为该过程中很重要的生物活性物质并参与神经激素调节, 进而产生一系列生物学效应, 最终使机体适应高原低氧应激^[2]。本文首先阐述了 CRH 作为分子开关调控 HPA 的一些分子机制, 包括信号转导通路和调控因子; 其次阐述了高原低氧应激条件下免疫细胞发生适应性改变的相关机制; 最后阐述了在低氧条件下 p53 在基因转录和细胞凋亡过程中的调控作用, 旨在探究高原低氧应激条件下 CRH 发挥的免

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360299, 81760332);
2015 国家级大学生创新创业训练计划资助项目 (201510695012)

1. 712082 陕西省咸阳市, 西藏民族大学医学部

2. 730030 甘肃省兰州市, 兰州大学第二附属医院神经外科

*通信作者: 李文华, 教授; E-mail: xzmylwh@163.com

任军, 主任医师; E-mail: rjok@163.com

疫调控分子机制,为高原疾病研究提供依据。

1 文献检索

以 MeSH 词汇“CRH High altitude”和“CRH Immune Cell”检索 PubMed 数据库;同时,以“促肾上腺皮质激素释放激素”和“免疫细胞”为关键词检索中国知网和万方数据知识服务平台。按相关性进行排序,总结 2011—2016 年高原低氧应激条件下 CRH 对免疫细胞作用机制的研究进展。

经检索获得 180 余篇英文文献,100 余篇中文文献,选取相关度较高、具有原创性和针对性、论据可靠的文献,排除重复研究的文献,最终筛选出 68 篇符合本文标准的文献。

2 CRH 及其成员

1955 年, GUILLEMIN 等^[3]首次在垂体中发现 CRH。1981 年, VALE 等^[4]从羊体内分离出下丘脑激素,其化学本质为 41 肽。有研究证实, CRH 由 2 个外显子组成,其中一个外显子的功能是编码信使核糖核酸(mRNA)中大部分的 5'非翻译区,另一个外显子的功能是编码前激素序列和 3'末翻译区^[5]。金丹等^[6]研究发现,通过序列和染色体区域的分析,在脊椎动物的祖先体内存在两肽基因(包括许多邻近的基因家族),即由 2 个亚科组成,包括 5 个成员,其中一个亚科包含 CRH1、CRH2、UCN1,另一个亚科包含 UCN2 和 UCN3。在脊椎动物基因复制过程中 CRH 受体有 2 种亚型,分别为 CRHR1 和 CRHR2。在原始鱼类、硬骨鱼类和四足动物的早期研究中发现 CRHR1 和 UCN1,在哺乳动物和硬骨鱼类的研究中发现 CRHR2,并且研究表明这些受体发挥作用时正逐渐失去其独立性,也有研究发现,在脊椎动物中, CRH 和 CRHR1 受体与 HPA 轴/肾间质和初始应力反应相关,而 CRHR2 在利尿、获取能量和应激反应方面发挥更大的作用^[7-9]。下丘脑释放 CRH,同时可刺激垂体腺释放促肾上腺皮质激素(ACTH)^[10-11]。后者可通过负反馈调节调控肾上腺糖皮质激素水平。YARNELL 等^[10]研究表明,在持续低氧状态下, CRHR1 的生物学效应是促进下丘脑血浆催乳素(PRL)分泌以及 PRL mRNA 表达,并对应激产生适应性反应。通常情况下, CRH 的血浆 $t_{1/2}$ 是 4 min^[12],主要分布在脑和脊髓。在基因敲除小鼠的大脑实验中证实,在高原低氧应激条件下,类固醇受体共激活因子 1(SRC-1)作为糖皮质激素的受体,参与应激条件下 CRH 的调节^[13]。也有学者认为, CRH 基因发挥正性调控或负性调控作用时, SRC-1 的激活在高原低氧习服中起着重要作用。LACHIZE 等^[14]研究发现,低氧条件下, CRH 可触发三磷酸腺苷(ATP)的分解代谢,从而使内源性腺苷水平升高。该效应可增加儿茶酚胺水平,也可调控免疫系统^[15]。

3 CRH 在高原低氧应激时信号传导通路

3.1 通过激活环磷酸腺苷-蛋白激酶 A(cAMP-PKA)信号通路发挥免疫调控作用 CRH 可通过激活 cAMP-PKA 信号通路发挥免疫调控作用。当高原低氧应激作用于机体时,下丘脑室旁核中的中间小细胞性神经元聚集^[16]并分泌大量 CRH, CRH 与其受体 CRHR1 结合。膜受体蛋白的胞外域含有多种糖基,是识别与结合激素的位点,通过 G 蛋白耦联受体刺激使腺苷酸环化酶(AC)活化,在存在 Mg^{2+} 的条件下, AC 催化 ATP

成为 cAMP, cAMP 作为第二信使使胞质中无活性的蛋白激酶等下游功能蛋白质(PKA)逐级磷酸化,从而实现目的基因的表达,达到免疫调控的目的。有研究发现,在慢性低氧期间,肾上腺皮质功能减退,高耐受急性低氧应激激活腺垂体,通过 cAMP 介导增加血浆皮质酮和 ACTH 的合成、分泌^[17]。研究发现,在高原低氧应激条件下,下丘脑分泌 CRH 增多,通过上述过程糖皮质激素大量释放后通过负反馈调节抑制 CRH 分泌,进而使免疫系统的功能受到抑制,使机体免疫反应保持在适当的强度和时间范围内,免疫系统的防卫、监控和清除功能降低^[18]。

3.2 通过丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(MAPK/ERK)信号通路发挥免疫调控作用 CRH 是机体免疫反应中的一个重要调节物质核因子(NF)- κ B,同时也是 MAPK/ERK 下游的重要信号分子。在高原低氧应激时,下丘脑室旁核产生的 CRH 主要激活 CRHR1 并与其结合后激活酪氨酸激酶,通过衔接蛋白将信号传递给 Ras 蛋白, Ras-GTP 直接与 Raf 结合,形成一短暂的膜锚定信号。活化的 Raf 可磷酸化 ERK 激酶(MEK)环上的丝氨酸残基, MEK 再将 ERK 激活,进而磷酸化许多与胞质和胞膜相连的底物^[19]。在 NF- κ B 激活酶[如 I κ B 激酶(IKK)、I κ B 泛素连接酶和 26S 蛋白酶体等]刺激下, I κ Ba 蛋白降解后, p65 可以在细胞核中被 MSK1/2 或 RSK-1(重组链激酶)磷酸化,磷酸化的 p65 更易与 CBP/P300 结合,之后发生组蛋白和 p65 乙酰化,促进目的基因的表达。大量的糖皮质激素释放入血时,机体可通过负反馈调节抑制下丘脑分泌 CRH。此时,糖皮质激素水平和 CRH 水平保持相对稳定,这有利于增强机体对有害刺激的抵抗。而在代偿情况下,糖皮质激素可提高血管平滑肌对血中去甲肾上腺素的敏感性,从而使血管平滑肌保持一定的紧张性,使血浆中免疫细胞和免疫因子增多,有利于防止内脏及周围循环衰竭。随着低氧作用时间增加,机体进入失代偿状态,受高原低氧应激刺激的影响,血浆中激素和细胞因子水平也随之变化,机体各免疫细胞反而减少,使全身疾病的发生率升高和严重程度加重。

3.3 cAMP-PKA 信号通路与 MAPK/ERK 信号通路之间的区别与联系 当机体受到高原低氧应激反应时, CRH 通过作用于不同的信号通路实现对多种蛋白激活和基因的表达。在 cAMP-PKA 信号通路中, PKA 被活化,可使多种蛋白质底物的丝/苏氨酸残基发生磷酸化,改变其活性状态,从而调节代谢、基因表达和细胞极性。此外,也可通过激活受体型 TPK-Ras-MAPK 途径,经 MAPK 级联反应,使 MAPK 活化,活化的 MAPK 可以转位至细胞核内,通过磷酸化作用激活多种效应蛋白,从而影响基因表达,调节细胞增殖和分化。以上两个信号通路受到刺激后大脑室旁核中小细胞性神经元聚集分泌的 CRH 和细胞表面的受体结合后进入细胞内。但与后者不同的是,在 cAMP-PKA 信号通路中, CRH 首先通过 G 蛋白耦联受体进入细胞,再催化 ATP 转化为 cAMP,使 PKA 磷酸化实现基因对蛋白的调控。而在 MAPK/ERK 信号通路中, CRH 则首先通过酪氨酸激酶受体进入细胞,然后再通过激活受体型 TPK-Ras-MAPK 途径,经 MAPK 级联反应,使 MAPK 活化,

活化的 MAPK 可以转位至细胞核内,通过磷酸化作用激活多种效应蛋白,从而影响基因表达,调节细胞增殖和分化。二者相同的是,CRH 复合物通过上述两种方式进入细胞后,复合物可首先激活细胞膜上的 Gp 蛋白,然后 Gp 蛋白激活磷酸酯酶 C (PLC),将膜上的 4,5-二磷酸酯酰肌醇分解为 DAG 和 IP₃,最后通过激活蛋白激酶 C (PKC),引起级联反应,实现细胞免疫应答。

4 CRH 参与多种免疫细胞信号通路的传导

有研究表明,神经胶质细胞、免疫细胞和神经元之间的相互作用,可导致急性神经性疾病和慢性神经退行性疾病加速发展,CRH 通过信号通路的传导在三者中发挥免疫调节的作用^[20-21]。急性高原应激损伤可导致胶质细胞和局部脑组织增加炎症因子和肿瘤坏死因子 (TNF) - α 的表达,活化内皮细胞、诱发脑内微循环障碍、改变血-脑脊液屏障,进而促使炎症因子等神经毒性递质进入大脑,导致细胞功能失调,诱发海马和皮质等组织氧化应激导致脑组织损伤^[22]。CRH 作为机体的多肽类激素,参与低氧应激条件下的信号传导通路作用于多种免疫细胞,这些细胞共同使用的分子信号包括:细胞因子 [白介素 (IL)、集落刺激因子 (CSF)、干扰素 (IFN)、TNF、转化生长因子 (TGF - β)、表皮生长因子 (EGF)、趋化因子]、血管活性胺 (组胺、血清素)、血浆蛋白 (kinine 系统,补体系统)、花生四烯酸代谢物 (前列腺素、白三烯、脂氧素)、血小板活化因子 (PAF)、一氧化氮 (NO) 和神经肽,这些细胞起到对抗炎症反应、调节机体平衡的目的^[23]。低氧、低温、强辐射等环境因素会引起机体免疫功能变化,其中低氧是主要的影响因素,低氧应激可引起机体免疫抑制,增加机体的易感性^[24-25]。

4.1 小胶质 小胶质是位于中枢神经系统内的巨噬细胞,是中枢神经系统中的第一道也是最主要的一道免疫防线,参与先天的和适应的免疫反应,在神经退行性疾病和癌症失调中会被激活,导致疾病严重。小胶质参与调节多项生理过程,包括神经系统发育、环路形成、神经元活动等^[26]。研究证实,在神经系统内担当免疫重任的胶质细胞内存在非活性的 NF - κ B,包括星形胶质细胞、小胶质和施旺细胞^[27]。当机体遭遇高原低氧、脑损伤、缺血或者其他脑神经退行性疾病时,小胶质会被诱导激活,并在 CRH 的作用下释放 NO、TNF - α 、IL - 6 等。其中,NO 由激活的小胶质产生,对神经元有杀伤作用^[28-30]。高原低氧可以引起大脑的炎症反应,全身性炎症可以通过星形胶质细胞和小胶质的相互作用^[25],降低 Na⁺ - K⁺ - ATP 酶活性,破坏血-脑脊液屏障,使血浆中 TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6、CRH 水平升高,CRH 可促进小胶质 Fas L 表达,使 Fas、Fas L 蛋白相互作用。Fas L 增加可能会使神经元通透性增加,从而促进 CRH 介导参与低氧低糖后暴露的神经元凋亡,使大量神经元死亡,导致脑组织坏死、脑损伤,血液和大脑皮质中 AQP4 和 AQP4 mRNA 表达增加,星形胶质细胞通透性增加,导致脑水肿^[31-32]。过量的 CRH 也可激活肥大细胞 (HMC) - 1 细胞,促进炎症因子产生^[33-34]。由此可推测高原低氧应激刺激下,HMC - 1 细胞被激活后可引起免疫炎症反应。外源性 CRH 与小鼠脑内小胶质表达的 CRHR1 结合

后,诱导 TNF - α 并促进细胞增殖。这些可能会影响到 ERK1/2 的活化释放和 p38 MAPK 的介导,增加脑水肿及脑组织损伤发病率。研究发现,通过对癫痫患者和对照组对比研究,可知小胶质和星形胶质细胞表面 CRH 和 CRHR1 表达明显增多,CRH、CRHR1 基因表达和癫痫性痉挛频率呈正相关,当高原低氧应激作用于机体时,体内胶质细胞表面的 CRH 会明显增多,因而可增加癫痫疾病的发病率^[30]。

4.2 巨噬细胞 单核细胞源于骨髓中的前体细胞,其以固定细胞或游离细胞的形式对细胞残片及病原体进行噬菌作用 (即吞噬以及消化),并激活淋巴细胞或其他免疫细胞,对病原体做出反应。高原低氧应激时,CRHR1 与 CRHR2 均参与了 CRH、UCN 介导的巨噬细胞吞噬与调节作用,CRH 主要通过 CRHR1 激活 cAMP - PKA/ERK1/2 信号通路参与增强巨噬细胞 RhoA、Rac1 磷酸化,UCN 主要通过 CRHR2、PKC/ERK1/2 信号通路调节 RhoA、Rac1 蛋白磷酸化水平,CRH 与 UCN 通过增加巨噬细胞 RhoGTPases 中的 RhoA、Rac1 磷酸化水平,促进巨噬细胞骨架蛋白的重塑,增强巨噬细胞的吞噬功能,实现对巨噬细胞的吞噬效应和调节作用^[35]。下丘脑分泌的神经肽可参与外周免疫功能的调节机制,如 CRH 及其结构相关肽 UCN 经过 HPA 轴发挥间接地免疫/炎症调节作用,但是外周局部的 CRH 与 UCN 可以自分泌或旁分泌的方式直接参与免疫/炎症的调节^[36]。低氧后 M ϕ 前炎症因子 TNF - α 和 IL - 6 分泌和转录水平增加,同时 I κ B α 酪氨酸磷酸化水平、细胞核内 NF - κ B 激活量以及 NF - κ B P65 转录水平增高,抗氧化剂 NAC 可使 I κ B α 酪氨酸磷酸化水平下降,酪氨酸蛋白激酶抑制剂 genistein 可使核内 NF - κ B 的激活量下降。在高原低氧条件下,巨噬细胞迅速积聚在炎症和坏死区域,同时低氧可抑制巨噬细胞的趋化作用。在低氧条件下,MKP - 1 mRNA 和蛋白水平均迅速升高,单核细胞和巨噬细胞数量增多。CRH 可减少巨噬细胞内胆固醇流出,CRH 通路激活促进巨噬细胞的泡沫细胞形成,并促进相关组织动脉粥样硬化形成^[37]。CRH 与 UCN 显著增强吞噬细胞的吞噬作用,并上调巨噬细胞表达,CRH 通过与其受体结合,导致免疫失衡,造成该病理状态,高原低氧刺激增加炎症内皮通透性,CRH 在子痫前期的异常表达可能会激活 Fas L 阳性蜕膜表面的巨噬细胞,妨碍胎盘正常生理功能^[38-40]。CRH 家族肽及其受体能调节炎症和肿瘤细胞的生长,CRHR1 可增加 TNF - α 及巨噬细胞浸润,增加 IL - 10 表达,增加 NF - κ B 和 STAT3 磷酸化活化增殖,增加肠道肿瘤患病概率^[35]。

4.3 T 淋巴细胞 1988—1990 年,WEBSTER 等^[39]在人体免疫组织的白细胞中发现 CRH 受体。后来发现 NF - κ B 作为一个关键转录因子参与免疫活化反应,其最初表现为增强免疫球蛋白轻链的转录,并与炎症因子的产生和作用以及 T 淋巴细胞活化相关^[41]。CRH 也可能增强致敏红细胞 (SRBC) 在体外抗体反应^[42]。CRH 可以诱导炎症模型中白细胞类阿片活性肽的产生,在大鼠皮下炎症、脑脊髓炎、哮喘、肠道炎症中具有相同的作用^[43-46]。CRH 通过介导 CRHR1 提高 NF - κ B 活性,增强机体抗原抗体特异性免疫反应,这是多个细胞内信号传导途径中的一条,也是一种重要的神经-免疫之间相互

作用的调节方式,在神经传导通路中部分起促进作用,部分起抑制作用。典型的途径即通过G蛋白耦联活化AC途径一般是抑制免疫反应,而CRH提高白细胞中NF- κ B分子的活性,增强免疫系统功能。可见,CRH在另一条非经典途径中可能促进免疫反应的发生。机体在低氧条件下发生特异性的免疫调节使体内淋巴细胞比例增加,但是一旦低氧引起的免疫反应不能满足机体需求时,免疫功能反而受到抑制。急性低氧后淋巴细胞Ca²⁺下降,同时IgG、IL-2分泌量和淋巴细胞增殖率也明显下降,故急性低氧时淋巴细胞免疫功能下降。低氧时M ϕ 内ROS增加,激活酪氨酸蛋白激酶,使I κ B α 磷酸化、NF- κ B活化,从而促进前炎性因子TNF- α 和IL-6分泌增加,这与低氧时炎症疾病的发生有关。常氧与低氧环境下T淋巴细胞的形态无明显差异,但T淋巴细胞凋亡率明显高于常氧环境下的,低氧微环境可下调人外周血CD4T细胞与CD8T细胞CCR7的表达,加速T细胞凋亡^[47]。研究表明,高原低氧暴露后小鼠外周发挥免疫作用的淋巴细胞数减少可能与低氧暴露早期淋巴细胞凋亡率、坏死率增加和肺脏淋巴细胞分布增多有关^[48]。

4.4 中性粒细胞 中性粒细胞占白细胞总数的70%以上。低氧可增加中性粒细胞对血管内皮的粘附性和渗出量,同时明显增强细胞毒性,促进炎症反应。不同的低氧干预方式对中性粒细胞的影响不同,重度低氧干预会增加中性粒细胞的粘附性,从而减少外周血中的细胞数量;但是轻度低氧干预能够增加中性粒细胞的数量,同时增加中性粒细胞毒性作用,促进炎症反应^[49]。高原低氧状态下,CRH与其受体结合后,TNFR1信号通过募集TNF受体相关因子2诱导NF- κ B激活,促进中性粒细胞生存;此外,其也可通过MAPK活化促进中性粒细胞生存。NF- κ B与p38MAPK均参与CRH介导中性粒细胞的凋亡程序调节过程。而中性粒细胞与其他静息细胞不同的是新合成的I κ B α 可进入细胞核,从基因启动子中转运NF- κ B返回细胞质中^[50]。有研究表明,不同NF- κ B抑制剂均可强有力的诱导中性粒细胞凋亡,NF- κ B激活剂则可提供强烈的生存信号^[51-52]。CRH通过介导受体提高NF- κ B活性,增强机体免疫力。CRH和中性粒细胞易促进肠道炎症反应发生,高原低氧应激刺激下,CRH大量释放,增加中性粒细胞毒性作用,使肠道内皮细胞损伤、脱落坏死,导致炎症性腹泻,顽固性肠炎等^[53]。CRH诱导回肠分泌毒素,导致大量中性粒细胞和上皮细胞损伤、黏膜水肿、附近肠道分泌肠液,进而发生炎症反应^[54]。高原低氧应激可造成胃黏膜应激性缺血,中性粒细胞浸润,ICAM-1、TNF- α 增加,交感神经兴奋,形成应激性胃溃疡^[55]。同时还发现,CRH可促进肥大细胞中神经紧张素受体基因和蛋白的表达,儿童早期自闭症发生与之有一定关联^[56-57]。肥大细胞脱颗粒的激活与多种递质有关,TNF是一个重要的肥大细胞存活因子,而IFN- γ 是一种潜在的肥大细胞凋亡诱导剂^[58-59]。CRH可刺激激活AC,增加cAMP和细胞中钙离子实现免疫调控。还有研究发现,CRH可刺激MC分泌生长因子或其他递质,从而增加血管通透性,促进组织炎症发生和发展^[60]。高原应激刺激下肥大细胞也可产生CRH,启动不同的信号转导通路,促进促炎性因子产生,增强T细

胞活性,刺激皮质醇产生,皮质醇可抑制Th1和Th2细胞反应,抑制抗原呈递、抗体和细胞因子/趋化因子的生产,引起皮肤表面炎症反应^[61],CRH可促进肥大细胞分泌炎性因子,导致纤维肌痛综合征(一种慢性、广泛的肌肉骨骼疼痛)^[62]。

4.5 肥大细胞 肥大细胞是过敏反应所必需的,在早期影响微血管的免疫反应过程中肥大细胞发挥主动作用。在获得性免疫和炎症性疾病恶化时,肥大细胞发挥着巨大作用。研究发现,CRH可刺激肥大细胞分泌IL-6、TNF等一系列细胞因子^[49]。肥大细胞由两个群体组成,其胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶含量不同,由于它们位于结缔组织黏膜表面,所以当受到低氧等应激时能快速响应任何外来刺激物质,之后肥大细胞受到CRH刺激后被激活,导致细胞脱颗粒,释放多种炎性递质。有研究表明,神经降压素可以增加CRH的能力,并增加啮齿动物肥大细胞依赖性血管通透性,促进肥大细胞内皮生长因子释放,CRH在特异性皮炎患者血清中呈上升趋势^[62]。

4.6 树突状细胞 树突状细胞有提呈抗原的作用。在低氧状态下,免疫系统得以触发,使促炎细胞因子如IL-6和不同炎症性细胞的数量增加,进而使血液循环中树突状细胞减少^[63]。CRH作为应激反应的中央调解员,主要参与神经内分泌系统的调节。高原低氧刺激时,CRH水平升高,随之发生情感障碍,包括抑郁症、焦虑症和厌食症等。这些疾病的发生发展与免疫功能改变有关。研究发现,免疫接种CRH的转基因小鼠不形成生发中心,而野生型小鼠体内受糖皮质激素长期作用时也会出现该效应^[64]。糖皮质激素的效应细胞是滤泡树突状细胞(FDC)。这可解释CRH失调可能会显著影响体液免疫应答。其次,高原刺激产生大量CRH还可影响树突棘的完整和他们携带的兴奋性突触的结构和功能,大量的钙蛋白酶聚集,导致脊柱中包括血影蛋白在内的肌动蛋白相互作用并分解,是导致脊柱失稳的原因之一,这种脊柱损伤在多次应激作用下可造成严重后果^[65]。

5 p53 抑制

CRH参与的ERK1/2信号转导通路 p53蛋白作为一种肿瘤抑制基因,在低氧条件下,可在不同细胞系中被刺激、积累,从而对细胞凋亡和细胞周期阻滞进行调节。p53在肿瘤抑制和维持基因组的完整性中起着核心作用^[63]。低氧是主要的应力源,使得p53依赖的细胞凋亡。p53也可作为一个转录因子转录激活一系列基因,抑制细胞增殖和诱导凋亡^[66]。有研究发现,在低氧条件下,CRHR1触发ERK1/2信号转导通路,进而激活p53激活和抑制凋亡基因^[67]。当细胞受到刺激后,随信号转导,I κ B α 蛋白降解后,p65被I κ k α 或PKAc磷酸化,磷酸化的p65与p53竞争性结合CBP/P300,从而抑制NF- κ B信号通路。

6 展望

目前,高原医学已成为医学研究热点中的重要分支之一。在高原低氧条件下,高原土著居民长期处于应激状态,随之而来的是机体免疫调控在生理、行为及文化习俗等方面与平原人群存在差异,具体表现为快速迁入高原的人群表现出头痛、呕吐、睡眠障碍和焦虑等症状,有些人甚至发生脑水肿和肺水肿等。这些疾病的发生、发展均与机体自身的免疫系统有关。

在高原低氧应激条件下, CRH 对免疫调控发挥着重要作用。这主要表现为对各免疫细胞的作用存在差异性, 因而在人体中发挥不同的免疫效应。因此, 高原低氧研究的进一步深入、详细是必要的。虽然研究已发现 CRH 类相关肽中的 UCN, 但是在神经系统、免疫系统等系统中 CRH 调控的具体作用以及该激素在信号传导通路中的作用机制尚不清楚。随着 CRH 受体的发现, 虽然 CRH 受体发挥作用的机制日益得到人们的重视, 但作用机制依旧不清楚。

作者贡献: 范卫捷进行文献查询及初步整理, 文章的初步撰写; 张群辉进一步完成文献的梳理、增减、文章的加工取舍; 李文华负责课题的设计与实施, 文章的评估与修改; 任军负责文章的质量控制与校对。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WU T Y, DING S Q, ZHANG S L, et al. Altitude illness in Qinghai - Tibet railroad passengers [J]. High Alt Med Biol, 2010, 11 (3): 189 - 198. DOI: https://doi.org/10.1089/ham.2009.1047.
- [2] TIMPL P, SPANAGEL R, SILLABER I, et al. Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin - releasing hormone receptor 1 [J]. Nat Genet, 1998, 19 (2): 162 - 165. DOI: 10.1038/520.
- [3] GUILLEMIN R, ROSENBERG B. Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures [J]. Endocrinology, 1955, 57 (5): 599 - 607. DOI: 10.1210/endo-57-5-599.
- [4] VALE W, SPIESS J, RIVIER C, et al. Characterization of a 41 - residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta - endorphin [J]. Science, 1981, 213 (4514): 1394 - 1397.
- [5] CHEN J, EVANS A N, LIN Y, et al. Maternal Deprivation in rats is associated with corticotrophin - releasing hormone (CRH) promoter hypomethylation and enhances crh transcriptional responses to stress in adulthood [J]. Journal of Neuroendocrinology, 2012, 24 (7): 1055 - 1064. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2012.02306.x.
- [6] 金丹, 沙金燕. 促肾上腺皮质激素释放激素受体的研究进展 [J]. 中国妇幼保健研究, 2006, 17 (3): 244 - 248. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2006.03.037.
JIN D, SHA J Y. Progress in study on corticotropin - releasing hormone receptor [J]. Chinese Journal of Maternal and Child Health Research, 2006, 17 (3): 244 - 248. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2006.03.037.
- [7] GRONE B P, MARUSKA K P. A second corticotropin - releasing hormone gene (CRH2) is conserved across vertebrate classes and expressed in the hindbrain of a basal neopterygian fish, the spotted gar (Lepisosteus oculatus) [J]. J Comp Neurol, 2015, 523 (7): 1125 - 1143. DOI: 10.1002/cne.23729.
- [8] LOVEJOY D A, CHANG B S, LOVEJOY N R, et al. Molecular evolution of GPCRs: CRH/CRH receptors [J]. J Mol Endocrinol, 2014, 52 (3): T43 - 60. DOI: 10.1530/JME-13-0238.
- [9] CARDOSO J C, BERGQVIST C A, FELIX R C, et al. Corticotropin - releasing hormone family evolution: five ancestral genes remain in some lineages [J]. J Mol Endocrinol, 2016, 57 (1): 73 - 86. DOI: 10.1530/JME-16-0051.
- [10] YARNELL K, PURCELL R S, WALKER S L. Fecal glucocorticoid analysis: non - invasive adrenal monitoring in equids [J]. J Vis Exp, 2016, 25 (110): e53479. DOI: 10.3791/53479.
- [11] RAMOS A T, TUFIK S, TRONCONE L R. Control of stress - induced ACTH secretion by vasopressin and CRH: additional evidence [J]. Neuropsych - obiology, 2016, 73 (3): 184 - 190. DOI: 10.1159/000445480.
- [12] XU J F, CHEN X Q, DU J Z. CRH receptor type1 mediates continual hypoxia - induced changes of immuno reactive prolactin and prolactin mRNA expression in rat pituitary [J]. Horm Behav, 2006, 49 (2): 181 - 189. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2005.06.004.
- [13] SCHURMEYER T H, AVGERINOS P C, GOLD P W, et al. Human corticotrophin - releasing factor in man: pharmacokinetic properties and dose - response of plasma adrenicotropin and cortisol secretion [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1984, 59 (6): 1103 - 1108. DOI: 10.1210/jcem-59-6-1103.
- [14] LACHIZE S, APOSTOLAKIS E M, VAN DER LAAN S, et al. Steroid receptor coactivator - 1 is necessary for regulation of corticotropin - releasing hormone by chronic stress and glucocorticoids [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106 (19): 8038 - 8042. DOI: 10.1073/pnas.0812062106.
- [15] FEUERHECKER M, CRUCIAN B, SALAM A P, et al. Early adaption to the antarctic environment at dome C: consequences on stress - sensitive innate immune functions [J]. High Alt Med Biol, 2014, 15 (3): 341 - 348. DOI: 10.1089/ham.2013.1128.
- [16] 路翠艳, 潘芳. 应激反应中 HPA 轴的中枢调控和免疫调节 [J]. 中国行为医学科学, 2003, 12 (3): 353 - 355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2003.03.064.
LU C Y, PAN F. Central regulation and immunoregulation of HPA axis in stress response [J]. Chinese Journal of Behavioral Medical Science, 2003, 12 (3): 353 - 355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2003.03.064.
- [17] HEUBLEIN S, HECHT S, NICK V, et al. Corticotrophin - Releasing - Hormone (CRH) modulates ovarian steroid biosynthesis in human primary granulosa cells [J]. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2016, 76 (10): 252. DOI: 10.1055/s-0036-1592784.
- [18] KORNEEVA N L, SONG A, GRAM H, et al. Inhibition of mitogen - activated protein kinase (MAPK) - interacting Kinase (MNK) preferentially affects translation of mRNAs containing both a 5' - terminal cap and Hairpin [J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291 (7): 3455 - 3467. DOI: 10.1074/jbc.M115.694190.
- [19] GIANNOGONAS P, APOSTOLOU A, MANOUSOPOULOU A, et al. Identification of a novel interaction between corticotropin releasing hormone (CRH) and macroautophagy [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 23342. DOI: 10.1038/srep23342.
- [20] CHEN Z, DU J Z. Hypoxia effects on hypothalamic corticotropin - releasing hormone and anterior pituitary cAMP [J]. Zhongguo Yao Li Xue Bao, 1996, 17 (6): 489 - 492.

- [21] STREWE C, ZELLER R, FEUERECKER M, et al. Plan Hab study: assessment of psycho – neuroendocrine function in male subjects during 21 d of normobaric hypoxia and bed rest [J]. *Stress*, 2017, 20 (2): 131 – 139. DOI: 10.1080/10253890.2017.1292246.
- [22] WALSH N P, OLIVER S J. Exercise, immune function and respiratory infection; an update on the influence of training and environmental stress [J]. *Immunology Cell Biol*, 2016, 94 (2): 132 – 139. DOI: 10.1038/icb.2015.99.
- [23] HU Y, LI M, LU B, et al. Corticotropin – releasing factor augments LPS – induced immune/inflammatory responses in JAWSII cells [J]. *Immunologic Res*, 2016, 64 (2): 540 – 547. DOI: 10.1007/s12026-015-8740-3.
- [24] 李莹, 杜旭飞, 杜久林. 小胶质细胞的生理特性和功能 [J]. *生理学报*, 2013, 65 (5): 471 – 482.
LI Y, DU X F, DU J L. Physiological properties and function of microglia [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2013, 65 (5): 471 – 482.
- [25] CARTER B D, KALTSCHMIDT C, KALTSCHMIDT B, et al. Selective activation of NF – κ B by nerve growth factor through the neurotrophin receptor [J]. *Science*, 1996, 272 (5261): 542 – 545.
- [26] PERRY V H, NICOLL J A, HOLMES C. Microglia in neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6 (4): 193 – 201. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.17.
- [27] MONSONEGO A, WEINER H L. Immuno therapeutic approaches to Alzheimer's disease [J]. *Science*, 2003, 302 (5646): 834 – 838. DOI: 10.1126/science.1088469.
- [28] CHEN X Q, KONG F P, ZHAO Y, et al. High – altitude hypoxia induces disorders of the brain – endocrine – immune network through activation of corticotropin – releasing factor and its type – 1 receptors [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2012, 28 (6): 481 – 487.
- [29] SONG T T, BI Y H, GAO Y Q. Systemic pro – inflammatory response facilitates the development of cerebral edema during short hypoxia [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13 (1): 63. DOI: 10.1186/s12974-016-0528-4.
- [30] ZHANG X, WANG Y, DONG H. Induction of microglial activation by mediators released from mast cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38 (4): 1520 – 1531. DOI: 10.1159/00044309.
- [31] CAO J, PAPADOPOULOU N, KEMPURAJ D, et al. Human mast cells express corticotropin – releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor [J]. *J Immunol*, 2005, 174 (12): 7665 – 7675. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.7665.
- [32] WALLON C, YANG P C, KEITA A V, et al. Corticotropin – releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro [J]. *Gut*, 2008, 57 (1): 50 – 58. DOI: 10.1136/gut.2006.117549.
- [33] YANG X L, CHEN B, ZHANG X Q, et al. Upregulations of CRH and CRHR1 in the epileptogenic tissues of patients with intractable infantile spasms [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23 (1): 57 – 68. DOI: 10.1111/cns.12598.
- [34] CURRAN M M, SANDMAN C A, DAVIS E P, et al. Abnormal dendritic maturation of developing cortical neurons exposed to corticotropin releasing hormone (CRH): Insights into effects of prenatal adversity? [J]. *PLoS one*, 2017, 12 (6): e0180311. DOI: 10.1371/journal.pone.0180311.
- [35] CHO W, KANG J L, PARK Y M. Corticotropin – releasing hormone (CRH) promotes macrophage foam cell formation via reduced expression of ATP binding cassette transporter – 1 (ABCA1) [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e0130587. DOI: 10.1371/journal.pone.0130587.
- [36] VERGETAKI A, JESCHKE U. Galectin – 1 overexpression in endometriosis and its regulation by neuropeptides (CRH, UCN) indicating its important role in reproduction and inflammation [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e114229. DOI: 10.1371/journal.pone.0114229.
- [37] PETSAS G, JESCHKE U, RICHTER D U. Aberrant expression of corticotropin – releasing hormone in pre – eclampsia induces expression of FasL in maternal macrophages and extravillous trophoblast apoptosis [J]. *Mol Hum Reprod*, 2012, 18 (11): 535 – 545. DOI: 10.1093/molehr/gas027.
- [38] LIU Y, FANG X, YUAN J, et al. The role of corticotropin – releasing hormone receptor 1 in the development of colitis – associated cancer in mouse model [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21 (4): 639 – 651. DOI: 10.1530/ERC-14-0239.
- [39] WEBSTER E, DE SOUZA E B. Corticotropin – releasing factor receptors in mouse spleen: identification, autoradiographic localization, and regulation by divalent cations and guanine nucleotides [J]. *Endocrinology*, 1988, 122 (2): 609 – 617. DOI: 10.1210/endo-122-2-609.
- [40] TAKEMIYA T, YAMAGATA K. Intercellular signaling pathway among endothelia, astrocytes and neurons in excitatory neuronal damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (4): 8345 – 8357. DOI: 10.3390/ijms14048345.
- [41] SMITH E M, GREGG M, HASHEMI F, et al. Corticotropin releasing factor (CRF) activation of NF – κ B – directed transcription in leukocytes [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2006, 26 (4/6): 1021 – 1036. DOI: 10.1007/s10571-006-9040-1.
- [42] JESSOP D S, LIGHTMAN S L, CHOWDREY H S. Effects of a chronic inflammatory stress on levels of pro – opiomelanocortin – derived peptides in the rat spleen and thymus [J]. *J Neuroimmunol*, 1994, 49 (1/2): 197 – 203. DOI: 10.1016/0165-5728(94)90196-1.
- [43] SCHAFER M, MOUSA S A, ZHAN Q, et al. Expression of corticotropin – releasing factor in inflamed tissue is required for intrinsic peripheral opioid analgesia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93 (12): 6096 – 6100.
- [44] BENOUC, WANG Y, IMITOLA J, et al. Corticotropin – releasing hormone contributes to the peripheral inflammatory response in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2005, 174 (9): 5407 – 5413.
- [45] SILVERMAN E S, BREAUULT D T, VALLONE J, et al. Corticotropin – releasing hormone deficiency increases allergen –

- induced airway inflammation in a mouse model of asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114 (4): 747 - 754. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.06.055.
- [46] 张岩, 孙锦堂, 董召刚, 等. 低氧对外周血 T 淋巴细胞 CCR7 表达及其生存活性的影响 [J]. *山东医药*, 2007, 47 (36): 36 - 37.
- ZHANG Y, SUN J T, DONG Z G, et al. Effects of hypoxia on the CCR 7 expression and survival activity of human peripheral blood T lymphocytes [J]. *Shandong Medical Journal*, 2007, 47 (36): 36 - 37.
- [47] 贾成, 郭宜姣, 袁东亚. 高原环境下汉族人群免疫改变 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2014, 8 (3): 233 - 237. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2014.03.013.
- JIA C, GUO Y J, YUAN D Y. Immun changes of Han people in high altitude area [J]. *Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2014, 8 (3): 233 - 237. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2014.03.013.
- [48] ZHAO Y, CHEN X Q, DU J Z. Cellular adaptation to hypoxia and p53 transcription regulation [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2009, 10 (5): 404 - 410. DOI: 10.1631/jzus.B08202.
- [49] TSILIONI L, RUSSELL I J, STEWART J M, et al. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 356 (3): 664 - 672. DOI: 10.1124/jpet.115.230060.
- [50] MINIOR V K, LEVINE B, FERBER A, et al. Nucleated red blood cells as a marker of acute and chronic fetal hypoxia in a rat model [J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2017, 8 (2): e0025. DOI: 10.5041/RMMJ.10302.
- [51] APOSTOLOU A P, GIANNOGONAS P, MANOUSOPOULOU A, et al. Altered gut microbiome and inflammasome activation in corticotropin releasing hormone (CRH) - deficient mice indicate a novel role for the stress hormone in the maintenance of intestinal homeostasis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (5): 158 - 164. DOI: 10.1016/j.gce.2017.06.024.
- [52] ANTON P M, GAY J. Corticotropin - releasing hormone (CRH) requirement in clostridium difficile toxin A - mediated intestinal inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 (22): 8503 - 8508. DOI: 10.1073/pnas.0402693101.
- [53] WLK M, WANG C C, VENIHAKI M. Corticotropin - releasing hormone antagonists possess anti - inflammatory effects in the mouse ileum [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123 (2): 505 - 515. DOI: 10.1053/gast.2002.34783.
- [54] SAAVEDRA J M, ANDO H, ARMANDO I. Anti - stress and anti - anxiety effects of centrally acting angiotensin II AT1 receptor antagonists [J]. *Regul Pept*, 2005, 128 (3): 227 - 238. DOI: 10.1016/j.regpep.2004.12.015.
- [55] TSILIONI I, DODMAN N. Elevated serum neurotensin and CRH levels in children with autistic spectrum disorders and tail - chasing bull terriers with a phenotype similar to autism [J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 14 (4): e466. DOI: 10.1038/tp.2014.106.
- [56] ARRUDA M A, ROSSI A G, FREITAS M S, et al. Heme inhibits human neutrophil apoptosis: involvement of phosphoinositide 3 - kinase, MAPK, and NF - kappa B [J]. *J Immunol*, 2004, 173 (3): 2023 - 2030. DOI: 10.4049/jimmunol.173.3.2023.
- [57] THEOHARIDES T C, PETRA A I, STEWART J M, et al. High serum corticotropin - releasing hormone (CRH) and bone marrow mast cell CRH receptor expression in a mastocytosis patient [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134 (5): 1197 - 1199. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.023.
- [58] WALMSLEY S R, PRINT C, FARAH N, et al. Hypoxia - induced neutrophil survival is mediated by HIF - 1 α - dependent NF - κ B activity [J]. *J Exp Med*, 2005, 201 (1): 105 - 115. DOI: 10.1084/jem.20040624.
- [59] ZHAO J, KITIA P, KARALI S. Regulation of nuclear factor - κ B by corticotropin - releasing hormone in mouse thymocytes [J]. *Mol Endocrinol*, 2002, 16 (11): 2561 - 2570. DOI: 10.1210/me.2001-0334.
- [60] WRIGHT H V, BAILEY D, KASHYAP M, et al. IL - 3 mediated TNF production is necessary for mast cell development [J]. *J Immunol*, 2006, 176 (4): 2114 - 2121.
- [61] CARAFFA A, SPINAS E, KRITAS S K, et al. Endocrinology of the skin: intradermal neuroimmune network, a new frontier [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2016, 30 (2): 339 - 343.
- [62] VASIADI M, MONDOLFI A P, ALYSANDRATOS K D, et al. Neurotensin serum levels and skin gene expression are increased in atopic dermatitis [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169 (3): 695 - 699. DOI: 10.1111/bjd.12413.
- [63] ANDRES A L, REGEV L, PHI L, et al. NMDA receptor activation and calpain contribute to disruption of dendritic spines by the stress neuropeptide CRH [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (43): 16945 - 16960. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1445-13.2013.
- [64] ROHM I, ADRHOLD N, RATKA J, et al. Hypobaric hypoxia in 3000 m altitude leads to a significant decrease in circulating plasmacytoid dendritic cells in humans [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2016, 63 (3): 257 - 265. DOI: 10.3233/CH-152035.
- [65] MURRAY S E, ROSENZWEIG H L, JOHNSON M, et al. Overproduction of corticotropin - releasing hormone blocks germinal center formation: role of corticosterone and impaired follicular dendritic cell networks [J]. *J Neuroimmunol*, 2004, 156 (1/2): 31 - 41. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2004.06.015.
- [66] HAMMOND E M, GIACCIA A J. The role of p53 in hypoxia - induced apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331 (3): 718 - 725. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.154.
- [67] ILIADIS S I, SYLEN S, HELLGREN C, et al. Mid - pregnancy corticotropin - releasing hormone levels in association with postpartum depressive symptoms [J]. *Depression and Anxiety*, 2016, 33 (11): 1023 - 1030. DOI: 10.1002/da.22529.

(收稿日期: 2017-04-10; 修回日期: 2017-10-12)

(本文编辑: 赵跃翠)