

植物多糖通过NF- κ B信号通路对巨噬细胞的免疫调节作用研究进展

陈金龙¹, 张月巧¹, 袁 娅¹, 吴素蕊², 明 建^{1,3,*}

(1.西南大学食品科学学院, 重庆 400715; 2.中华全国供销合作总社昆明食用菌研究所, 云南 昆明 650223;

3.西南大学 国家食品科学与工程实验教学中心, 重庆 400715)

摘 要: 植物多糖具有一定的免疫调节功能, 作为免疫调节剂已广泛应用于医疗和保健食品行业。核转录因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 是一种可以调控基因转录的核因子, 对巨噬细胞内部的多种基因都有调控作用, 许多研究表明植物多糖主要通过NF- κ B信号传导通路诱导巨噬细胞发生免疫应答。本文介绍了NF- κ B信号通路的组成和调节以及巨噬细胞表面介导植物多糖的受体活化NF- κ B的机理, 为深入研究植物多糖免疫调节功能提供参考。

关键词: 植物多糖; 核转录因子 κ B; 信号通路; 巨噬细胞; 免疫调节

Progress in Research on Immune-Regulatory Effects of Plant Polysaccharides on Macrophages through NF- κ B Signaling Pathway

CHEN Jinlong¹, ZHANG Yueqiao¹, YUAN Ya¹, WU Surui², MING Jian^{1,3,*}

(1. College of Food Science, Southwest University, Chongqing 400715, China;

2. Kunming Edible Fungi Institute of All China Federation of Supply and Marketing Cooperatives, Kunming 650223, China;

3. National Food Science and Engineering Experimental Teaching Center, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract: Plant polysaccharides have immune-regulatory function and can be widely used in medical and health food industries as immunomodulatory agents. Nuclear factor kappa B (NF- κ B), as one of the nuclear factors regulating gene transcription, plays a critical role in the regulation of multiple genes in macrophages. Many studies have shown that plant polysaccharides induce immune response of macrophages through NF- κ B signaling pathway. This review describes the composition and regulation of NF- κ B signaling pathway as well as the mechanism of NF- κ B activation by the plant polysaccharide-mediating receptor on the surface of macrophages. This review can provide a reference for further study of plant polysaccharides.

Key words: plant polysaccharide; nuclear factor kappa B; signaling pathway; macrophages; immune regulation

中图分类号: R282.7

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2015) 23-0288-07

doi:10.7506/spkx1002-6630-201523053

目前, 从天然产物分离的活性多糖已有300余种, 其中以水溶性植物多糖为主, 已广泛应用于医疗和保健食品中^[1]。植物多糖具有特殊的生物活性, 如抗疲劳、抗病毒、抗炎、降血糖、降血脂、抗辐射、抗肿瘤及免疫调节等, 素有生物反应调节剂之称^[2]。在免疫方面, 大量研究表明, 植物多糖不仅有激活巨噬细胞、T、B淋巴细胞、自然杀伤细胞等免疫功能, 还有活化补体以及促进细胞因子生成等作用, 进而实现对免疫系统进行多途径、多层面的调节作用^[3]。

1 核转录因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 概述

生命活动过程如细胞增殖、分化等都是通过基因表达来实现的, 这种基因的表达控制是通过一些特定转录因子在转录水平上进行。核转录因子 (nuclear transcription factor) 是一类蛋白质, 它们能与某些基因中启动子 (promotor) 区的固定核苷酸序列结合, 进而启动基因的转录过程。1986年, Sen等^[4]首次从鼠B淋巴细胞

收稿日期: 2015-04-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31271825); “十二五” 国家科技支撑计划项目 (2013BAD16B01)

作者简介: 陈金龙 (1992—), 男, 硕士研究生, 研究方向为现代食品加工原理与技术。E-mail: 529116505@qq.com

*通信作者: 明建 (1972—), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品化学与营养学。E-mail: mingjian1972@163.com

核提取物中,发现了一种能与免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子 κ B序列(-GGGACTTTC-)特异结合,调节其基因表达的核蛋白因子,称之为NF- κ B。NF- κ B是一种很重要的转录激活因子,它们能调节许多与免疫功能和炎症相关的基因,涉及到免疫反应、血管生成、动脉粥样硬化、细胞增殖与凋亡、炎症和急性反应、病毒感染等多种生理和病理过程,广泛存在于真核细胞中^[5]。

1.1 NF- κ B/Rel蛋白家族及组成

哺乳动物细胞中NF- κ B家族成员总共有5种,分别是Rel-C、NF- κ B1(p50/p105)、NF- κ B2(p52/p100)、Rel-A(p65)、Rel-B^[6]。这5种蛋白都含有一个约由300个氨基酸组成的氨基末端,被称为Rel同源区(Rel homogeneous domain, RHD)。该区域内含DNA结合区、二聚体化区和核定位序列,具有与DNA上 κ B序列结合、与同源或异源亚基二聚体化以及抑制蛋白I κ B(inhibitor of NF- κ B)家族成员相互作用并携带核定位信号(nuclear localization sequence, NLS),参与活化的NF- κ B由细胞质向细胞核迅速移动等功能。

根据结构、功能以及合成方式不同,可将Rel蛋白分为两类。一类为p50(NF- κ B1)和p52(NF- κ B2),分别由含有C-末端锚蛋白重复序列的前体蛋白p105和p100通过三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)依赖蛋白水解过程裂解而形成,可与本家族的其他成员结合成二聚体存留在胞浆,且均具有可诱导与DNA结合的RHD、二聚体化区域及核定位信号。另一类为Rel-A(p65)、Rel-B和Rel-C,它们没有前体蛋白,除RHD外,还有一个或多个转录活性区。NF- κ B以同源二聚体或异源二聚体形式存在,最丰富的是p50-p65异源二聚体,它控制着大多数NF- κ B上调基因的表达^[6]。

1.2 NF- κ B的抑制蛋白——I κ B和I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)

在正常细胞中,大部分NF- κ B二聚体通过与细胞质中的抑制因子(I κ Bs)中结合而不能移位至细胞核发挥其功能。目前发现共有7种结构类型的I κ Bs,在哺乳动物中以I κ B α 、I κ B β 以及I κ B ϵ 最为重要,它们都在C端有一个特征性的锚蛋白重复序列,而且只有这3种I κ Bs含有在外界信号刺激下被降解的N-末端调控区域^[7]。I κ B α 影响并屏蔽位于RHD末端的核定位信号,研究发现几乎所有已知的NF- κ B诱导物均可以通过I κ B α 的降解迅速而短暂地活化NF- κ B,同时I κ B α 不仅能够阻止已转移激活二聚体的DNA结合,而且还可以裂解其同源DNA位点前体复合物^[8]。

I κ B激酶IKK由两个催化亚单位IKK α 、IKK β 以及一个有调节功能的IKK γ 组成。IKK α 和IKK β 属于丝/苏氨酸蛋白激酶,而IKK γ 虽然包含有多个蛋白反应基序但却没有明显的催化区。在NF- κ B激活的经典途径中,IKK β 具有重要的作用。研究发现,将小鼠IKK β 基因敲除后,

不仅能影响NF- κ B激活通路,而且由于其不能控制大量肝细胞凋亡导致在胚胎期出现了死亡,当这些小鼠受到炎症细胞因子作用时,其NF- κ B激活通路也出现障碍。因此,IKK β 是在促炎症反应因子刺激诱导NF- κ B活化过程中的主要激酶,其在NF- κ B激活通路中的作用可能比IKK α 更为重要^[9]。

1.3 NF- κ B的活化及调节

NF- κ B信号转导途径主要包括2个:经典途径和旁路途径(图1)^[10]。经典途径是当细胞在静息状态下时,细胞质中的p50/Rel-A复合物与I κ B以三聚体形式存在,使p50/Rel-A复合物不能进入到细胞核。在经典途径中,当细胞受到一些胞外信号如细胞因子、内毒素、过氧化物等刺激时,IKK的IKK β 亚单位被磷酸化激活,继而引起I κ B α 的Ser32和Ser36位点被磷酸化。磷酸化的I κ B α 再被泛素化后在26S蛋白水解酶复合体作用下降解。而被释放出来的p50/Rel-A复合物则进行核易位,与基因上的 κ B位点发生特异性结合,从而发挥调节细胞功能的作用^[11]。

旁路途径主要是指含有p100或p105的二聚体的NF- κ B的激活过程。在特定的细胞类型中,当受到胞外信号刺激后,IKK α 在NF- κ B诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase, NIK)的作用下发生磷酸化活化,进而活化p100,导致p100发生磷酸化依赖性剪切,生成具有活性的p52/Rel-B复合物并迅速移位至细胞核与相关基因结合,从而调节基因的表达^[12]。

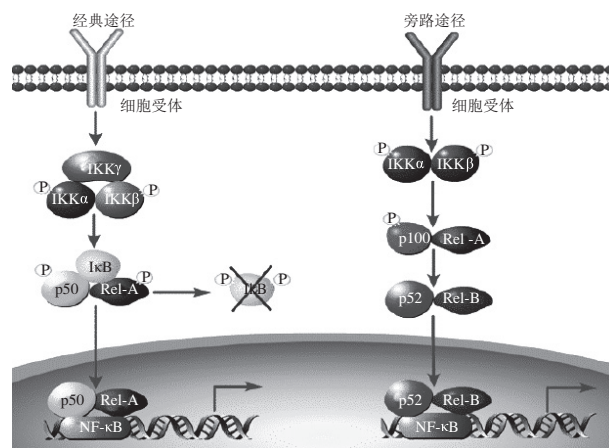


图1 NF- κ B信号转导途径^[10]

Fig.1 Signaling pathway of NF- κ B^[10]

2 NF- κ B与巨噬细胞免疫调节作用

巨噬细胞是机体重要的免疫细胞,在机体防御感染、自身稳定和免疫监视中都起着重要的作用,可被诸如细菌毒素、毒效应分子、细胞因子等刺激而活化,被激活后的巨噬细胞能产生许多生物活性分子,如一氧

化氮(nitric oxide, NO)、白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等,其中许多都与免疫应答和炎症有关。

NF- κ B是调控免疫反应的一组多效性转录因子,其主要发挥调控细胞增殖与凋亡、免疫炎症反应的作用,在巨噬细胞的激活中具有重要作用^[13]。尽管有多条信号途径可以参与巨噬细胞的激活,但几乎所有的信号最终都可归结于巨噬细胞产生炎症相关的细胞因子及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达。

2.1 NF- κ B调节各种细胞因子

NF- κ B对调控单核巨噬细胞炎症反应相关基因转录过程有着重要的作用^[14]。参与炎症反应发生发展的介质众多,最为重要的有TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-10等,这些细胞因子均已证实可受NF- κ B调控^[15]。大量研究表明,TNF- α 和IL-1 β 的表达与炎症程度成正相关,而且在受NF- κ B调控的同时,二者又可进一步放大NF- κ B的活性,引起其他介质的释放,这样形成一个NF- κ B与细胞因子网络之间的正反馈,放大初始炎症信号^[16]。

石榴等^[17]对小鼠单核-巨噬细胞株(antinuclear antibody-1, Ana-1)细胞采用NF- κ B p65基因沉默技术处理后,发现使用NF- κ B p65 siRNA可有效抑制 Ana-1细胞内源性脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)刺激后上调的NF- κ B p65的表达,从而使受NF- κ B通路调控的下游促炎因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6减少,抑炎因子IL-10增多,表明NF- κ B在调节促炎或抑炎失衡病理生理过程中具有重要地位。

2.2 NF- κ B调节巨噬细胞中iNOS的表达

NO是一种重要的生物活性物质,在中枢神经系统中其可作为重要的信息传递物质,并还可广泛参与许多免疫调节过程。在受到刺激活化时,巨噬细胞可释放大量的具有细胞毒性作用的NO,对微生物(真菌、细菌、病毒)、寄生虫和肿瘤细胞等具有杀伤作用,也可通过诱发炎症反应从而保护机体抵御外界不利因素的侵害^[18]。研究表明黄芪多糖(astragalus polysaccharides, APS)、螺旋藻多糖(spirulina polysaccharides, SPS)、茯苓多糖(*Poria cocos* mushroom polysaccharides, PCSC)、褐藻多糖等都能激活NF- κ B,进而上调iNOS的转录活性,促进巨噬细胞释放NO^[19]。

活化的NF- κ B可诱导iNOS基因的转录及蛋白合成,并进一步催化底物精氨酸产生NO。已知活性氧、TNF- α 、IL-1 β 、多糖等刺激因素均能激活NF- κ B。Sun Honxiang等^[20]研究毛花猕猴桃多糖(polysaccharide from the roots of *Actinidia eriantha*, AEPS)对巨噬细胞RAW264.7的免疫调节作用时,发现其可以显著增强巨噬细胞NO的产生,并与NF- κ B的活化有关。此外,白术

多糖(*Atractylodes macrocephala* Koidz polysaccharide, AMP)通过活化NF- κ B可以诱导巨噬细胞NO、TNF- α 和IFN- γ 等的释放^[21]。红参酸性多糖(red ginseng acidic polysaccharide, RGAP)可通过活化的转录因子NF- κ B诱导巨噬细胞产生NO^[22]。当归多糖也能诱导巨噬细胞中I κ B的磷酸化,使NF- κ B/Rel活化后进入细胞核,并与iNOS基因启动子的同源部位相结合,从而激活由NF- κ B调控的iNOS的表达^[23]。

3 植物多糖对巨噬细胞中NF- κ B的活化

目前认为植物多糖引起巨噬细胞活化是通过特异性受体来介导的,该特异性受体被称为模式识别受体,可在免疫反应的初始阶段识别外来配体^[24]。巨噬细胞与多糖识别的相关受体主要有Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)、脂多糖受体CD14(cluster of differentiation 14)、补体3受体(complement receptor 3, CR3)、清道夫受体(scavenger receptor, SR)、甘露糖受体(mannose receptor, MR)以及树突状细胞相关性C型凝集素1(dendritic cell associated C-type lectin-1, Dectin-1)等。此外,植物多糖也可通过内吞作用介导巨噬细胞的激活。由受体介导的巨噬细胞激活过程占主导地位。尽管有多条信号途径参与巨噬细胞的激活,但是各途径都能直接或间接地诱导NF- κ B活化,进而引起相关基因转录的发生。但是,多糖对NF- κ B的活性并不都起到上调作用,也有研究报道多糖可以抑制其活性。例如,金钗石斛多糖(*Dendrobium nobile* polysaccharide, DNP)^[25]和大粒车前子多糖(*Plantago asiatica* L. crude polysaccharide, PLCP)^[26]可以改善由脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的对小鼠腹腔巨噬细胞的活化作用,使TNF- α 、ROS、NO的合成量减少,脂多糖诱导的巨噬细胞活化主要是通过NF- κ B的最终活化,因此多糖可能是通过下调NF- κ B的活性来发挥免疫调节作用。

3.1 由TLRs介导巨噬细胞中NF- κ B的活化

研究发现,TLRs家族在先天性免疫中发挥着关键作用^[27]。受体TLR1/2/4/5/6/10分布于巨噬细胞表面,TLR7-9/11位于细胞间隙,只有TLR2/4能够结合糖基配体。其中,TLR4已被确定为巨噬细胞对植物多糖的重要膜受体,TLR4是识别细菌LPS并介导炎症反应的主要受体,也是唯一能利用4种转接分子髓系分化因子88(myeloid differentiation primary-response protein 88, MyD88)、MyD88接头蛋白(MyD88 adaptor-like protein, MAL)/TIR相关蛋白(TIR-associated protein, TIRAP)、TRAF结合蛋白(TRAF-interacting protein, TRIP)、TRIF相关的接头分子(TRIF-related adaptor molecule, TRAM)传递信

号至细胞内激活下游相关分子如白介素-1受体相关激酶(interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)及NF- κ B,从而促进炎症因子和干扰素分泌的受体,它通过传输各种细胞外的信号介导巨噬细胞激活^[28]。

研究表明,植物多糖可以通过TLR4、TLR2受体介导巨噬细胞激活细胞内信号通路,促进相关细胞因子的释放,发挥其免疫调节功能^[29]。羊栖菜多糖(*Sargassum fusiforme* polysaccharides, SFPS)通过TLR4/NF- κ B途径激活腹腔巨噬细胞,显著增强其细胞因子和NO的产生量^[30]。大黄多糖(rhubarb polysaccharide, RP)通过TLR4/MyD88/NF- κ B途径诱导巨噬细胞激活,并产生IL-1 β 、干扰素 β (interferon- β , IFN- β)、IL-6及TNF- α 等细胞因子^[31]。余强^[32]发现黑灵芝多糖(*Ganoderma atrum* polysaccharide, PSG-1)主要结合受体是TLR4,而且证明了激活巨噬细胞的TLR4/活性氧(reactive oxygen species, ROS)/磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B)、蛋白激酶Akt(protein kinase Akt)/丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF- κ B信号通路(图2)。

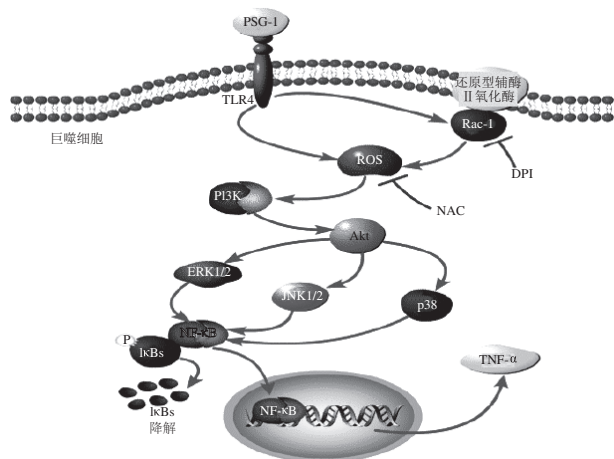


图2 PSG-1通过TLR4/NF- κ B激活巨噬细胞的信号通路^[32]
Fig.2 Signaling pathway of PSG-1 as an activator of macrophages through TLR4/NF- κ B^[32]

TLR4/NF- κ B信号传导途径有两种:一种是MyD88依赖型信号传导通路。其作用机制为:细胞外部的TLR4聚集并被激活,引起TLR4聚合,信号会跨过细胞膜传导到细胞内部。TLR4可以在细胞内与MyD88结合,MyD88再与丝氨酸/苏氨酸激酶IRAK结合,结合后

的IRAK会进一步激活TRAF-6,激活的TRAF-6可以诱导NF- κ B抑制物的激酶I κ B进行磷酸化并降解,使NF- κ B从静息状态下的I κ B/NF- κ B三聚体中释放出来,并从细胞质转移至细胞核内,结合特定基因的 κ B序列启动基因转录,并诱导某些细胞炎症因子如TNF- α 、IL-1、IL-6等的表达^[33]。

另一种是MyD88非依赖型信号传导通路。该途径需要TLR4内化至内体膜上才能启动,为NF- κ B和干扰素调节因子3(interferon regulatory factor-3, IRF-3)的延迟激活。白细胞介素1受体(toll interleukin-1 receptor, TIR)中含有TIR结构域,能诱导干扰素的接头蛋白分子(TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF),通过TRIF相关接头蛋白分子(Trif-related adaptor molecule, TRAM)与TLR4桥接,并与TRAF6结合。接下来与MyD88依赖型途径一样,激活IKKs复合体,使I κ B泛素化降解,最终导致NF- κ B活化,使其移位至细胞核内,诱导晚期炎症细胞因子的分泌^[34]。

3.2 由CD14介导巨噬细胞中NF- κ B的活化

CD14分为膜结合型CD14(membrane CD14, mCD14)和可溶性CD14(soluble CD14, sCD14)。巨噬细胞中主要为mCD14,是一种主要分布在单核细胞和嗜中性粒细胞表面分子质量为55 kD的糖蛋白^[35]。通过糖基磷脂酰肌醇锚固于细胞膜,是LPS的高亲和力受体。LPS首先被结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)识别,LBP将LPS传给CD14,CD14与LPS高亲和力结合,并以磷脂酰肌醇的形式锚固在细胞膜上介导LPS诱导的炎症反应。

Kim等^[36]研究发现CD14抗体可以减轻LPS对单核细胞的刺激反应,并且能减弱其对内部NF- κ B的活化。说明CD14和LPS的结合在免疫反应中起重要作用。CD14缺乏跨膜区和细胞内结构,需要通过TLR4传递LPS信号。TLR4活化后可以促进机体抗感染和增强抗癌活性,如促进巨噬细胞释放NO,并且可以通过诱导IL-1 β 和TNF- α 等细胞因子调节特异性免疫应答^[37]。Keestra等^[38]研究TLRS/NF- κ B通路时发现CD14可以和配体结合后激活TLR4受体,从而引发NF- κ B的活化。

3.3 由CR3介导巨噬细胞中NF- κ B的活化

CR3广泛存在于巨噬细胞表面,它通过促使效应细胞与靶细胞之间的接触增强吞噬作用,因而在免疫调节中具有重要作用。CR3是由 α 和 β 两条链以非共价键结合构成的异二聚体糖蛋白,可以识别细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、固定CR3裂解片断结合位点(iC3b)和 β -葡聚糖^[39]。Yan Jun等^[40]报道小鼠巨噬细胞的CR3受体有两个特异结合区域:一个可以与葡聚糖结合,一个可以与iC3b结合,CR3受体与葡聚糖结合后可促进巨噬细胞对iC3b调理的

靶细胞吞噬作用。其作用机理为: CR3在与多糖识别结合后可以激活磷脂酶C (phospholipase C, PLC), 随之激活蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 和PI3K, 进而激活MAPK和NF- κ B, 上调多种细胞因子的基因表达和释放^[41]。例如, 当归多糖通过CR3刺激RAW264.7细胞中p38 MAPK的磷酸化, 诱导NF- κ B的活化, 从而调控相关基因表达^[42]。灵芝胞外多糖 (polysaccharide from *G. formosanum*, PS-F2) 通过CR3、Dectin-1而活化NF- κ B, 导致TNF- α 释放量增加^[43]。竹荪子实体多糖 (*Dictyophora indusiata* polysaccharide, DP1) 通过CR3来上调RAW 264.7巨噬细胞中NO、TNF- α 和IL-6的分泌, 并且与NF- κ B的活化有关^[44]。

3.4 由SR介导巨噬细胞中NF- κ B的活化

SR可结合多种配体, 在巨噬细胞清除病原体、宿主防御以及信号转导过程中发挥重要作用。SR由2个跨膜结构域、2个膜内结构域和1个膜外结构域构成; 其与巨噬细胞吞噬清除功能及分泌细胞因子相关。研究表明SR可能与CR3通过相同的通路激活巨噬细胞^[45]。

Nakamura等^[46]研究发现, 褐藻多糖能刺激野生型巨噬细胞释放NO, 且有明显的剂效关系, 而对SR基因缺陷型巨噬细胞则无诱导作用。通过信号分子抑制实验进一步证明经SR活化的巨噬细胞通过P38 MAPK和NF- κ B, 这两相互独立的信号通路诱导巨噬细胞iNOS活性增强, 促进NO释放。通过阻断SR膜内结构也可以完全抑制褐藻多糖诱导的巨噬细胞P38磷酸化, 阻断NF- κ B与DNA的结合, 使细胞因子相关基因的表达受限, 这说明褐藻多糖只通过SR一种受体与巨噬细胞结合p38 MAPK可激活多种转录因子, 如cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB)、活化蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 等, 并参与基因表达的多个过程, 在转录水平上调基因的表达。因此, 褐藻多糖通过p38 MAPK途径激活巨噬细胞可能与NF- κ B具有协同效应。

3.5 由MR介导巨噬细胞中NF- κ B的活化

MR是C型凝集素样受体的家族成员, 它通过甘露糖与甘露糖受体分子中的糖识别域 (carbohydrate recognition domain, CRD) 间的较强结合引起受体蛋白的寡聚及交联, 并经过一系列的信号转导过程激活巨噬细胞, 进而增强其免疫功能^[47]。在肺泡巨噬细胞、腹腔巨噬细胞及血液中的单核巨噬细胞表面都有大量MR, 表明它们在免疫应答反应中发挥重要作用。甘露糖受体与植物多糖配体结合后, 可增强巨噬细胞的吞噬活性, 激活转录因子NF- κ B, 产生活性氧, 并诱导分泌细胞因子^[24]。

3.6 由Dectin-1受体介导巨噬细胞中NF- κ B的活化

葡聚糖受体Dectin-1由4亚基组成, 是酵母多糖、真菌多糖及 β -葡聚糖的模式识别受体。其通常与TLRs协同

激活巨噬细胞, 经多条通路启动巨噬细胞的吞噬作用、ROS的产生及细胞因子的合成释放^[48]。Dectin-1与配体结合后其胞浆侧免疫受体酪氨酸激活基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) 激活Syk, Syk促进天冬氨酸特异性的胱天蛋白酶募集域蛋白 (caspase recruitment domain containing protein 9, CARD9) 结构域发生变化, 进而调节与CARD9结合的IKK磷酸酶激活复合体, 通过IKK降解I κ B, 释放NF- κ B, 启动对巨噬细胞的活化作用^[49]。例如, 灵芝孢子多糖对Dectin-1通路缺陷型的巨噬细胞激活能力远低于其对未缺陷巨噬细胞的作用^[50]。灰树花子实体多糖通过Dectin-1/Syk/NF- κ B通路激活巨噬细胞, 促进TNF- α 和IL-6等细胞因子的释放^[51]。

3.7 NF- κ B其他活化途径

除了与受体相互作用激活巨噬细胞外, 植物多糖还可以通过内吞途径进入巨噬细胞内部。与淀粉及糖原不同的是, 被吞噬的植物多糖分子不易酶解, 不完全降解的植物多糖分子在巨噬细胞内部通过未知的途径有可能活化NF- κ B进而活化巨噬细胞, 发挥免疫调节作用^[24]。

4 结 语

植物多糖因其显著的疗效和低毒性, 已经作为一种公认的免疫调节剂。而巨噬细胞对先天性免疫具有重要作用, 可以通过分泌各种细胞因子来调节机体免疫能力。

已有许多研究证实植物多糖对巨噬细胞有调节功能, 然而对于其机制的研究还是比较欠缺, 或者不够深入。本文针对植物多糖通过NF- κ B信号通路而活化巨噬细胞的相关机理进行了详细的综述, 表明NF- κ B对巨噬细胞的免疫调节功能主要是通过被活化进入细胞核后, 可以调控一些炎症因子 (如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 和iNOS等的表达, 进而调节机体免疫功能。植物多糖进入机体后, 与巨噬细胞要发生作用需要通过表面的模式识别受体 (如TLR4、CD14、CR3等) 或者通过直接内吞作用。然而不论通过哪种受体刺激巨噬细胞都能够经过一系列信号传导活化NF- κ B, 进而调控相关的基因表达。由于植物多糖来源广泛, 资源丰富, 具有开发价值, 本文旨在为今后植物多糖的免疫调节功能研究提供参考。

参考文献:

- [1] PERSIN Z, STANA-KLEINSCHKE K, FOSER T J, et al. Challenges and opportunities in polysaccharides research and technology: the EPNOE views for the next decade in the areas of materials, food and health care[J]. Carbohydrate Polymers, 2011, 84(1): 22-32.
- [2] LEUNG M Y K, LIU C, KOON J C M, et al. Polysaccharide biological response modifiers[J]. Immunology Letters, 2006, 105(2): 101-114.
- [3] 尤玥, 李子建. 植物多糖生物学活性的研究进展[J]. 中国科技信息, 2014(15): 29-30.

- [4] SEN R, BALTIMORE D. Inducibility of κ immunoglobulin enhancer-binding protein NF- κ B by a posttranslational mechanism[J]. Cell, 1986, 47(6): 921-928.
- [5] PAMUKCU B, LIP G Y H, SHANTSILA E. The nuclear factor-kappa B pathway in atherosclerosis: a potential therapeutic target for atherothrombotic vascular disease[J]. Thrombosis Research, 2011, 128(2): 117-123.
- [6] ZHAO Na, WANG Ruizhi, ZHOU Liangji, et al. MicroRNA-26b suppresses the NF- κ B signaling and enhances the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells by targeting TAK1 and TAB3[J]. Molecular Cancer, 2014, 13(2): 35-46.
- [7] 郭伟, 王奇, 陈云波. 细胞核因子 κ B 信号转导途径内的活化与调节机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(11): 1332-1334.
- [8] THOMPSON J E, PHILLIPS R J, ERDJUMENT-BROMAGE H, et al. I κ B- β regulates the persistent response in a biphasic activation of NF- κ B[J]. Cell, 1995, 80(4): 573-582.
- [9] HINZ M, SCHEIDERER C. The I κ B kinase complex in NF- κ B regulation and beyond[J]. EMBO Reports, 2014, 15(1): 46-61.
- [10] LUO Junli, KAMATA H, KARIN M. IKK/NF- κ B signaling: balancing life and death-a new approach to cancer therapy[J]. Journal of Clinical Investigation, 2005, 115(10): 2625-2632.
- [11] LI Zhiwei, CHU Wenming, HU Yinling, et al. The IKK β subunit of I κ B kinase (IKK) is essential for nuclear factor κ B activation and prevention of apoptosis[J]. The Journal of Experimental Medicine, 1999, 189(11): 1839-1845.
- [12] SUN Shaocong. Non-canonical NF- κ B signaling pathway[J]. Cell Research, 2011, 21(1): 71-85.
- [13] LIU Shufang, MALIK A B. NF- κ B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation[J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2006, 290(4): 622-645.
- [14] SHAO Hongjun, LOU Zhiyuan, JEONG J B, et al. Tolfenamic acid suppresses inflammatory stimuli-mediated activation of NF- κ B signaling[J]. Biomolecules & Therapeutics, 2015, 23(1): 39-44.
- [15] 张彬, 肖献忠, 张文辉, 等. 核仁素对LPS诱导的白细胞介素1 β 释放的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(9): 1796-1800.
- [16] WARD P A. Acute lung injury: how the lung inflammatory response works[J]. The European Respiratory Journal, 2003, 44: 22S-23S.
- [17] 石榴, 李理, 袁伟锋, 等. RNAi沉默NF- κ B p65对小鼠巨噬细胞细胞因子表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(7): 1264-1269.
- [18] HUANG Zhi, HOFFMANN F K W, FAY J D, et al. Stimulation of unprimed macrophages with immune complexes triggers a low output of nitric oxide by calcium-dependent neuronal nitric-oxide synthase[J]. Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(7): 4492-4502.
- [19] 谢燕霞, 安利国, 杨桂文. 植物多糖对巨噬细胞的免疫调节作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2008, 24(4): 307-314.
- [20] SUN Hongxiang, ZHANG Juan, CHEN Fenyang, et al. Activation of RAW264.7 macrophages by the polysaccharide from the roots of *Actinidia eriantha* and its molecular mechanisms[J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 121: 388-402.
- [21] JI Guangquan, CHEN Renqiong, ZHENG Jianxian. Macrophage activation by polysaccharides from *Atractylodes macrocephala* Koidz through the nuclear factor- κ B pathway[J]. Pharmaceutical Biology, 2015, 53(4): 512-517.
- [22] BYEON S E, LEE J, KIM J H, et al. Molecular mechanism of macrophage activation by red ginseng acidic polysaccharide from Korean red ginseng[J]. Mediators of Inflammation, 2012: 732860. doi: 10.1155/2012/732860.
- [23] JEON Y J, HAN S B, AHN K S, et al. Activation of NF- κ B/Rel in angelin-stimulated macrophages[J]. Immunopharmacology, 1999, 43(1): 1-9.
- [24] SCHEPETKIN I A, QUINN M T. Botanical polysaccharides: macrophage immunomodulation and therapeutic potential[J]. International Immunopharmacology, 2006, 6(3): 317-333.
- [25] 李小琼, 金徽, 葛晓军, 等. 金钗石斛多糖对脂多糖诱导的小鼠腹腔巨噬细胞分泌TNF- α NO的影响[J]. 安徽农业科学, 2009, 37(28): 3634-3635; 3672.
- [26] 李芬芳, 黄丹菲, 江乐明, 等. 大粒车前子多糖对脂多糖刺激 RAW264.7巨噬细胞的免疫调节作用[J]. 食品科学, 2014, 35(23): 249-252. doi: 10.7506/spkx1002-6630-201423048.
- [27] LI Fuhua, XIANG Jianhai. Signaling pathways regulating innate immune responses in shrimp[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2013, 34(4): 973-980.
- [28] MORESCO E M Y, LA V D, BEUTLER B. Toll-like receptors[J]. Current Biology, 2011, 21(13): 488-493.
- [29] LI W, YAJIMA T, SAITO K, et al. Immunostimulating properties of intragastrically administered *Acetobacter*-derived soluble branched (1,4)- β -D-glucans decrease murine susceptibility to *Listeria monocytogenes*[J]. Infection and Immunity, 2004, 72(12): 7005-7011.
- [30] CHEN Xiaoming, YU Guoqing, FAN Sairong, et al. *Sargassum fusiforme* polysaccharide activates nuclear factor kappa-B (NF- κ B) and induces cytokine production via Toll-like receptors[J]. Carbohydrate Polymers, 2014, 105: 113-120.
- [31] ZHANG Xiaolong, WANG Jin, XU Zhuozai, et al. The impact of rhubarb polysaccharides on Toll-like receptor 4-mediated activation of macrophages[J]. International Immunopharmacology, 2013, 17(4): 1116-1119.
- [32] 余强. 黑灵芝多糖的免疫调节活性及其作用机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2014: 16-59.
- [33] YUAN Xiao, DENG Yan, GUO Xueling, et al. Atorvastatin attenuates myocardial remodeling induced by chronic intermittent hypoxia in rats: partly involvement of TLR-4/MyD88 pathway[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2014, 446(1): 292-297.
- [34] 武剑. 柴胡多糖对巨噬细胞免疫功能的调节及对TLR4信号通路的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2012: 62-70.
- [35] 郭权, 毕伟. 白细胞分化抗原14的研究进展及意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(3): 215-217.
- [36] KIM D, KIM J Y. Anti-CD14 antibody reduces LPS responsiveness via TLR4 internalization in human monocytes[J]. Molecular Immunology, 2014, 57(2): 210-215.
- [37] PÅLSSON-MCDERMOTT E M, O'NEILL L A. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4[J]. Immunology, 2004, 113(2): 153-162.
- [38] KEESTRA A M, van PUTTEN J P M. Unique properties of the chicken TLR4/MD-2 complex: selective lipopolysaccharide activation of the MyD88-dependent pathway[J]. The Journal of Immunology, 2008, 181(6): 4354-4362.
- [39] ROSS G D, VĚTVÍČKA V. CR3 (CD11b, CD18): a phagocyte and NK cell membrane receptor with multiple ligand specificities and functions[J]. Clinical & Experimental Immunology, 1993, 92(2): 181-184.
- [40] YAN Jun, VĚTVÍČKA V, XIA Yu, et al. β -Glucan, a "specific" biologic response modifier that uses antibodies to target tumors for cytotoxic recognition by leukocyte complement receptor type 3 (CD11b/CD18)[J]. The Journal of Immunology, 1999, 163(6): 3045-3052.
- [41] GORDON S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response[J]. Cell, 2002, 111(7): 927-930.

- [42] 易阳, 曹银, 张名位. 多糖调控巨噬细胞免疫应答机制的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(11): 1267-1277.
- [43] WANG C L, LU C Y, PI C C, et al. Extracellular polysaccharides produced by *Ganoderma formosanum* stimulate macrophage activation via multiple pattern-recognition receptors[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2012, 12(1): 119-128.
- [44] LIAO Wenzhen, LUO Zhen, LIU Dan, et al. Structure characterization of a novel polysaccharide from dictyophora indusiata and its macrophage immunomodulatory activities[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63(2):535-544.
- [45] ILCHMANN A, BURGDORF S, SCHEURER S, et al. Glycation of a food allergen by the Maillard reaction enhances its T-cell immunogenicity: role of macrophage scavenger receptor class A type I and II[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010, 125(1): 175-183.
- [46] NAKAMURA T, SUZUKI H, WADA Y, et al. Fucoidan induces nitric oxide production via p38 mitogen-activated protein kinase and NF- κ B-dependent signaling pathways through macrophage scavenger receptors[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2006, 343(1): 286-294.
- [47] FERNÁNDEZ N, ALONSO S, VALERA I, et al. Mannose-containing molecular patterns are strong inducers of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human macrophages[J]. The Journal of Immunology, 2005, 174(12): 8154-8162.
- [48] HARADA T, OHNO N. Contribution of dectin-1 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) to immunomodulating actions of β -glucan[J]. International Immunopharmacology, 2008, 8(4): 556-566.
- [49] GUO Liang, XIE Jianhui, RUAN Yuanyuan, et al. Characterization and immunostimulatory activity of a polysaccharide from the spores of *Ganoderma lucidum*[J]. International Immunopharmacology, 2009, 9(10): 1175-1182.
- [50] CHAUNG H, HUANG T, YU J H, et al. Immunomodulatory effects of β -glucans on porcine alveolar macrophages and bone marrow hematopoietic cell-derived dendritic cells[J]. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2009, 131(3): 147-157.
- [51] FANG Jianping, WANG Ying, LÜ Xiaofen, et al. Structure of a β -glucan from *Grifola frondosa* and its antitumor effect by activating Dectin-1/Syk/NF- κ B signaling[J]. Glycoconjugate Journal, 2012, 29(5/6): 365-377.