

非小细胞肺癌等肿瘤的治疗提供一种新手段。

分子生物学技术的发展加速了对 VIP 及其受体的研究进程,特别是重组受体技术的应用,为我们研究受体的结构提供了丰富的受体源,而对 VIP受体空间结构研究的深入,将有助于揭示一些与 VIP有关疾病的发病机制,为我们设计 VIP受体的激动剂和拮抗剂奠定基础。

参 考 文 献

- 1 Usdin TB et al. *Endocrinology*, 1994; 135: 2662-2680
- 2 Sami S et al. *Vasoactive Intestinal Peptide*, 1982, Raven Press Books, Ltd.
- 3 Marc L et al. *Ann NY Acad Sci*, 1988; 527: 296-313
- 4 Sreedharan SP et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993; 193(2): 546-553
- 5 Adamou JI et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995; 209(2): 385-392
- 6 Sreedharan SP et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994; 203(1): 141-148
- 7 Tu D et al. *Endocrinology*, 1992; 131(3): 1188-1194
- 8 Omary MB et al. *Science*, 1987; 238: 1578-1580
- 9 Villalba M et al. *J Neurosci*, 1997; 17(1): 88-90
- 10 Hashimoto B et al. *Mol Pharmacol*, 1997; 51(1): 128-135
- 11 Sunil P et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92: 2939-2943
- 12 Mackay M et al. *Genomics*, 1996; 37(3): 345-353
- 13 Reubi JC et al. *J Nucl Med*, 1995; 36(10): 1846-1853
- 14 Virgolin I et al. *Nucl Med Biol*, 1996; 23(6): 685-692
- 15 Zia H et al. *Cancer Res*, 1996; 56(15): 3486-3489
- 16 Moody TW et al. *Life Sci*, 1997; 61(17): 1657-1666

(收稿日期: 1998-05-10)

多巴胺受体在免疫系统中的表达、意义及其相关的免疫调节作用

华西医科大学附一院核医学科(成都, 610041) 曹国祥综述 谭天秩审校

摘 要: 综述了近年来多巴胺受体在人外周血淋巴细胞和胸腺皮质中的表达及其意义,同时也引述了中枢神经系统多巴胺 D1样受体介导的免疫调节的有关实验结果,旨在为这方面的进一步研究提供理论依据。

关键词: 多巴胺受体 淋巴细胞 免疫调节

多巴胺是一种内源性神经递质,它通过多巴胺受体调控椎体外系的运动功能、精神活动、脑垂体激素的分泌和心血管功能;另外还参与中枢催吐、胃肠道功能、眼内压和视网膜信息传递的调控;最近的研究还发现,多巴胺通过多巴胺受体有可能参与机体的免疫调节^[1]。本文综述近年来免疫系统中多巴胺受体的表达、意义及其相关免疫调节的研究

1 多巴胺受体分类、结构及功能简介

1.1 多巴胺受体的分类

现有的研究^[2]表明:多巴胺受体可粗分为多巴胺 D1样受体和多巴胺 D2样受体,其中多巴胺 D1样受体又可分为多巴胺 D1受体和多巴胺 D5受体两种亚型;多巴胺 D2样受体又可分为多巴胺 D2、D3和 D4受体三

种亚型。

1.2 多巴胺受体的基因及结构

多巴胺 D1样受体由无内含子的基因编码。其中,多巴胺 D1和 D5受体的基因分别位于染色体的 5q35.1和 4p(15.1-16.1)的区域,其 mRNA长度分别为 4.2kb和 3.0-3.9kb

多巴胺 D2样受体由具有内含子的基因编码,其中,多巴胺 D2、D3和 D4的基因分别定位于染色体的 11q(22-23)、3p13.3和 11p的区域,其 mRNA的长度分别为 2.9、8.3和 5.3kb

多巴胺受体为鸟苷酸结合蛋白偶联类受体,具有七个疏水的 α 螺旋跨膜段,是一种糖蛋白。人多巴胺 D1、D2、D3、D4和 D5受体蛋白质分别由 446、415/444、400、387和 477个氨基酸组成。

1.3 多巴胺受体的偶联与功能

多巴胺 D1受体主要与刺激性鸟苷酸结合蛋白相偶联,它的激活刺激腺苷酸环化酶的活化;而多巴胺 D2受体主要与抑制性鸟苷酸结合蛋白相偶联,它的激活抑制腺苷酸环化酶的活性^[2]。这两种受体的相互协调维持着机体内源性神经递质网络的稳定和平衡,调控着机体的有关生理活动^[3]。有关研究认为^[4]:多巴胺 D1受体在调节脑内边缘(limbic)系统的同时,与外周多巴胺作用密切相关;多巴胺 D2和 D4受体主要与运动和情绪有关;多巴胺 D3受体与药物滥用和药物成瘾有关;多巴胺 D5受体虽然在许多的脑区和人外周血淋巴细胞中可见其表达,但其功能尚不十分清楚

2 人外周血淋巴细胞多巴胺受体亚型的结合特性及其生理、病理学意义

利用分子生物学和放射性配体结合分析技术已经证实:人外周血淋巴细胞有多巴胺受体的表达。其中,证实多巴胺 D5受体表达的文献数量较多,且其表达的数量可能与人

体的生理和病理情况有关^[5-9]。虽然对多巴胺 D2样受体表达与否尚有争议^[10,11],但多巴胺 D3和 D4受体在人外周血淋巴细胞中的少量表达是可以定论的^[12,13]。目前,尚无足够的证据认为人外周血淋巴细胞表达 D1和 D2受体。下面就目前研究较多的人外周血淋巴细胞多巴胺 D5、D3和 D4受体的表达分别予以简要的阐述

2.1 多巴胺 D5受体

2.1.1 结合特性

早在 1992年, Takahashi等人使用 mRNA的连续逆转录和多聚酶链反应(RT-PCR)探讨了人外周血淋巴细胞多巴胺受体的表达,证实人外周血淋巴细胞表达多巴胺 D5受体和两种假基因。1994年, Ricci等人^[5]利用放射性配体结合技术,以(³H)SCH23390作为放射性配体,对人外周血淋巴细胞多巴胺 D1样受体的表达进行了研究,发现(³H)SCH23390与人外周血淋巴细胞的结合具有时间、温度和浓度依赖性,具有高亲和力和可逆性,其平衡解离常数和最大结合密度值分别为 $0.58 \pm 0.05 \text{ nmol/L}$ 和 $11.02 \pm 0.3 \text{ fmol}/5\text{E}6\text{细胞}$ 。并通过有关的分析认为,人外周血淋巴细胞只表达多巴胺 D5受体,而不表达 D1受体

2.1.2 在生理、病理情况下的表达

在生理情况下,人外周血淋巴细胞多巴胺 D5受体的表达无年龄依赖性改变^[6]。因此,临床评价时可无需考虑年龄因素对表达的影响。

在病理情况下,根据具体的情况,人外周血淋巴细胞多巴胺 D5受体表达可有不同的表现。其具体的表现是:在 Parkinson's病病人,外周血淋巴细胞多巴胺 D5受体 mRNA的表达未见明显改变^[7];在原发性高血压病人,无论严重程度如何,均未见外周血淋巴细胞多巴胺 D5受体表达的显著性改变^[8];在周期性偏头痛患者,外周血淋巴细胞多巴胺 D5受体的表达可有明显的增高^[9]。

2.1.3 表达的生理、病理学意义

人外周血淋巴细胞多巴胺 D5受体的表达无年龄依赖性改变,这可能说明:在正常生理条件下人外周血淋巴细胞多巴胺 D5受体的表达较稳定;在周期性偏头痛患者外周血淋巴细胞上,多巴胺 D5受体表达的增高可能对疾病的诊断和病情观察有一定的帮助,其表达增高的机制尚不清楚。

2.2 多巴胺 D3受体

2.2.1 结合特性

人外周血淋巴细胞能特异性结合多巴胺 D3受体选择性激动剂。在 1995年, Ricci 等人^[12]用选择性多巴胺 D3受体激动剂(³H)7-OH-PDAT作为配体,利用放射性配体结合技术研究了人外周血淋巴细胞多巴胺 D3受体的表达和药理学效能,结果表明:人外周血淋巴细胞与(³H)7-OH-PDAT的结合具有时间、温度和浓度的依赖性,具有高亲和力和可逆性,其平衡解离常数和最大结合密度分别为 $0.27 \pm 0.05 \text{ nmol/L}$ 和 $14.7 \pm 0.06 \text{ fmol}/2\text{E6}$ 细胞。

2.2.2 在生理、病理情况下的表达

在生理条件下,人外周血淋巴细胞多巴胺 D3受体的表达呈年龄依赖性改变^[6]。其具体表现是:当与 20~29岁的个体相比较时,在 30~39岁之间的个体,有轻度的减少;在 40~49岁之间的个体,有明显的下降;在 50~59岁之间的个体,有进一步的轻度下降;在 60岁以后的个体,基本上趋于稳定。

在病理情况下,人外周血淋巴细胞多巴胺 D3受体的表达可能有改变。Nagai 等人^[7]研究了 48例 Parkinson's 病病人和 21例年龄配对对照者的外周血淋巴细胞多巴胺 D3受体 mRNA 的表达,结果发现:Parkinson's 病病人的外周血淋巴细胞多巴胺 D3受体 mRNA 表达减少,其减少的程度与 Parkinson's 病的严重程度相关。与此同时,外周血淋巴细胞多巴胺 D3受体的表达也有减少。

2.2.3 表达的生理、病理学意义

在生理条件下人外周血淋巴细胞多巴胺 D3受体表达呈年龄依赖性改变,这与中枢神经系统多巴胺 D2样受体的表达随年龄增长而减少的趋势相一致,这可能提示:人外周血淋巴细胞多巴胺 D3受体的表达能较好地反映机体的多巴胺功能;在临床研究过程中必须设有年龄配对的对照组。但是,在病理条件下的人外周血淋巴细胞多巴胺 D3受体表达的研究资料尚少,暂不能说明其对各种病理改变的诊断和鉴别诊断价值。

2.3 多巴胺 D4受体

最近, Bondy 等人^[13]使用逆转录和多聚酶链反应技术,对人外周血淋巴细胞多巴胺 D4受体 mRNA 的表达与否进行了研究,结果证实了人外周(循环)血淋巴细胞的确表达多巴胺 D4受体 mRNA。其生理和病理学意义尚不清楚。

3 胸腺皮质中多巴胺 D5受体的表达

胸腺为中枢淋巴器官,是机体 T 淋巴细胞的生产场所,在机体的免疫反应过程中有着重要的地位。大鼠胸腺皮质中的单个细胞(可能的淋巴细胞)被证实确有多巴胺 D5受体的表达,其表达呈年龄依赖性减少,即年龄越大,多巴胺 D5受体在单个胸腺皮质细胞中的表达就越少^[14]。多巴胺 D5受体在胸腺皮质中表达的意义尚不清楚。

4 中枢神经系统中多巴胺 D1样受体介导的免疫调节

Nagai 等人^[7]利用微量输入法将一种特异性多巴胺 D1样受体激动剂 SKF38393 分别输入给腹膈核、杏仁核、横核和海马 CA1 区,分别观察脾细胞对刀豆素(ConA)和脂多糖(LPS)的反应能力,以及 NK 细胞的活性。结果发现:100nmol 的 SKF38393 输入给杏仁核后可增加脾细胞对 ConA 的反应能力,而脾细胞对 LPS 的反应能力和 NK 细胞的

活性均无明显影响;当 SKF38393微量输入给横核后,脾细胞对 ConA和 LPS的反应能力减少,NK细胞活性不变;当 SKF38393微量输入给海马 CA1区后,脾细胞对 LPS的反应能力减少,而对 ConA的反应能力不变,NK细胞的活性不受影响。以上的各种反应可被系统地引入 SCH23990所阻止。从而,提示多巴胺有可能通过中枢多巴胺 D1样受体调节机体的免疫功能

5 结语

人外周血淋巴细胞不仅能表达多巴胺 D5受体,同时也可能表达多巴胺 D3和 D4受体。胸腺皮质中的单个细胞也能表达多巴胺 D5受体,并具有年龄依赖性关系。中枢神经系统中多巴胺 D1样受体可能介导外周细胞的免疫调节。外周血淋巴细胞多巴胺受体的表达是否与免疫调节有关,其多巴胺受体表达的数量是否与临床疾病的发生和发展密切相关等,尚需要进一步的探讨。

参 考 文 献

1 Nistico G et al. Neuroimmunomodulation,

1994; 1(3): 174-180

2 Gingrich JA et al. Annu Rev Neurosci, 1993; 16: 299-321

3 Chiara GD et al. TINS, 1994; 17(6): 228-233

4 Jankovic SM et al. Med Pregl, 1996; 49(7-8): 281-185

5 Ricci A et al. J Neurimmunol, 1994; 53(1): 1-7

6 Barili P et al. J Neuroimmunol, 1996; 71(1-2): 45-50

7 Nagai Y et al. Neurology, 1996; 46(3): 791-795

8 Ricci A et al. Clin Exp Hypertens, 1995; 17(8): 1157-1172

9 Barbanti P et al. Neurosci Lett, 1996; 207(2): 73-76

10 Vile JM et al. Biol Psychiatry, 1996; 40(9): 881-885

11 Soyka M et al. J Stud Alcohol, 1994; 55(4): 503-507

12 Ricci A et al. J Neuroimmunol, 1995; 58(2): 139-144

13 Bondy B et al. J Neuroimmunol, 1996; 71(1-2): 139-144

14 Ricci A et al. J Neuroimmunol, 1995; 56(2): 155-160

(收稿日期: 1997-07-24)

^{99m}Tc-MIBI检测肿瘤多耐药基因表达产物 P-gp的研究进展

上海第二医科大学附属新华医院核医学科(上海,200092) 邵虹 吴靖川

摘要: 肿瘤多耐药基因表达产物 P-gp是导致肿瘤化疗失败的主要因素。利用^{99m}Tc-MIBI可达到在体外诊断 P-gp表达水平的目的,肿瘤摄取^{99m}Tc-MIBI的量与其表达的 P-gp成反比关系。

关键词: 多耐药基因 P-gp ^{99m}Tc-MIBI 调节剂

导致肿瘤化学药物治疗失败的主要原因是肿瘤存在对药物的耐受性。现已证实,人类大多数肿瘤都有多耐药基因(multidrug resistance gene, MDR1)的过度表达。多耐药基因的表达产物 P糖蛋白(P-glycoprotein, P-

gp)在肿瘤的耐药机制中起着关键作用^[1],在肿瘤早期明确有 P-gp的高度表达。可在治疗方案中使用 P-gp的调节剂(Modulator),降低其在细胞内的含量,减弱肿瘤的耐药性,给肿瘤的化学治疗带来转机。