

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423358

· 综述 ·

# 血管活性肠肽及其受体 CRTH2 在 2 型炎症疾病中的作用研究

李睿颖<sup>1</sup>, 卢磊<sup>2</sup>, 薛金梅<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院 耳鼻咽喉头颈外科 山西省气道炎性疾病神经免疫研究省级重点培育实验室 气道过敏性疾病快速诊断及精准治疗山西省重点实验室, 山西 太原 030001)

**摘要:** 2型炎症是以辅助性T细胞(Th)2、2型固有淋巴样细胞(ILC2)及相关细胞因子,如白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13、IL-31等为主所介导的炎症,给人们的工作和生活带来沉重负担,亟需找到有效的治疗方法。研究表明,血管活性肠肽(VIP)与2型炎症的发生发展密切相关。VIP是一种广泛分布的神经肽,在神经-免疫轴中发挥了重要作用。Th2表达趋化受体-同源分子(CRTH2)是VIP的受体之一,在2型炎症疾病中表达异常增高,其主要通过激活Th2、ILC和诱导嗜酸性粒细胞分泌前列腺素(PG)D2,进一步促进Th2型细胞因子分泌增多,使得Th2分化增强来参与2型炎症反应。本文综述了VIP及其受体CRTH2在2型炎症疾病中的作用机制及其治疗的研究进展,希望为相关疾病的诊治提供新的理论依据和思路。

**关键词:** 变应性鼻炎;血管活性肠肽;Th2表达趋化受体-同源分子;2型炎症;靶向治疗

**中图分类号:** R765.21

## Research advances in the role of vasoactive intestinal peptide and its receptor CRTH2 in type 2 inflammatory diseases

LI Ruiying<sup>1</sup>, LU Lei<sup>2</sup>, XUE Jinmei<sup>2</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Provincial Key Laboratory for NeuroImmunity Research on Airway Inflammatory Diseases, Shanxi Provincial Key Laboratory for Rapid Diagnosis and Precise Treatment of Airway Allergic Diseases, Taiyuan 030001, China)

**Abstract:** Type 2 inflammation is mainly mediated by Th2 (T helper 2 cells, Th2), type 2 inherent lymphoid cells (ILC2) and related cytokines such as interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13, IL-31, etc. Type 2 inflammation brings a heavy burden to people's work and life, and it is urgent to find effective treatment methods. Studies have shown that vasoactive intestinal peptide (VIP) is closely related to the occurrence and development of type 2 inflammation. VIP is a widely distributed neuropeptide that plays an important role in the neuro-immune axis. The chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 (CRTH2) is one of the receptors of VIP, which is abnormally elevated in type 2 inflammatory diseases. It mainly activates Th2 and ILC2 cells and induces eosinophils to secrete Prostaglandin D2 (PGD2), which further promotes the secretion of Th2 cytokines and enhances the differentiation of Th2 cells to participate in type 2 inflammatory. The paper reviews the research progress on the mechanism of action and treatment of VIP and its receptor CRTH2 in type 2 inflammatory diseases. It is hoped to provide new theoretical basis and ideas for the diagnosis and treatment of the related disease.

**Keywords:** Allergic rhinitis; Vasoactive intestinal peptide (VIP); CRTH2; Type 2 inflammation; Targeted therapy

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970865);“四个一批”科技兴医创新计划项目(2022XM06);山西省留学人员科技活动择优资助项目(20240049);山西省基础研究计划(青年项目:202203021212051);山西医科大学第二医院青年基金(202202-2)。

第一作者简介:李睿颖,女,在读硕士研究生。

通信作者:薛金梅,Email:xjment@126.com

2型炎症是以辅助性T细胞(T helper cell, Th) 2、2型固有淋巴样细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2)及相关细胞因子,例如白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-13、IL-31等,为主所介导的炎症,2型炎症性疾病涉及的病种繁多,如变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘、食物过敏等<sup>[1]</sup>,且该类疾病常有共存的情况,给患者的生活和工作带来沉重负担。目前的研究认为2型炎症性疾病是2型免疫应答过强所导致的一类炎症性疾病,此过程主要有两方面途径:一方面,经树突细胞加工、提呈抗原后,CD4<sup>+</sup>初始T细胞活化并可分化Th2细胞,继而分泌相关细胞因子以参与免疫应答炎症反应的形成;另一方面,ILC2作为启动2型免疫应答的早期效应细胞,在经典2型免疫应答发生之前,ILC2已经能感知该区域内多种细胞所释放的细胞因子,从而开始分泌2型细胞因子(如IL-5、IL-13等)。除此之外,Th2和ILC2产生、分泌的2型细胞因子,不仅可以促进Th2分化与增殖,还可激活肥大细胞、嗜碱性粒细胞及嗜酸性粒细胞使其发挥作用,加剧2型反应,由此可见其在2型炎症反应中起关键作用<sup>[1]</sup>。但目前对于2型炎症及相关疾病的发病机制、治疗方法仍未完全阐明,所以了解该类疾病的共同发病机制,对其治疗具有重要意义。

近年来研究发现,血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)在2型炎症反应中扮演了重要的角色。VIP是一种免疫调节神经肽,可由神经元、免疫细胞等合成,其在多个器官组织均有分布,参与机体多种功能的信息传递和生理调控,与临床上多种疾病的发生发展具有密切的关系。在免疫系统中,T淋巴细胞和B淋巴细胞都产生VIP,提示我们VIP可能参与调节免疫反应<sup>[2]</sup>。Th2表达趋化受体同源分子(chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2, CRTH2)是VIP受体之一。研究证实,CRTH2的激活不仅可增加嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和Th2的趋化性,促进Th2因子产生,导致促炎反应,CRTH2的信号传导还可以抑制Th2凋亡<sup>[3]</sup>。由此可见,VIP及其受体CRTH2在2型炎症反应中发挥了作用。故本文将对VIP及其受体CRTH2在2型炎症反应中的作用机制及治疗的研究进展进行综述,并对未来CRTH2在该类疾病的治疗应用进行展望。

## 1 VIP的一般特性

VIP是由28个氨基酸残基组成的一种直链小

分子神经多肽,与垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylate cyclase activating peptide, PACAP)、生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone, GHRH)及促胰液素相似,属于胰泌素—胰高血糖素家族<sup>[4]</sup>。VIP最早于1970年从猪的小肠提取物中分离而得,因最初发现其具有扩张血管、降低血压的功能而得名<sup>[5]</sup>。人类VIP基因编码7个外显子,定位于染色体6q25.2,有2种不同的转录体,且与PACAP有70%同源性<sup>[5]</sup>。VIP由神经元、内分泌和免疫细胞产生,存在于大多数器官,包括肺、胃肠道、中枢神经系统、免疫系统等<sup>[6]</sup>。在免疫系统中,VIP神经纤维存在于胸腺、脾脏、淋巴结和黏膜相关淋巴组织中,作为中枢神经系统—免疫系统的解剖链接,其分泌的VIP类细胞因子或趋化因子具有调节免疫系统稳态的能力<sup>[6]</sup>。此外,免疫系统元件附近含有VIP神经的存在以及免疫细胞上VIP受体的存在表明VIP与免疫系统之间的相互作用<sup>[7]</sup>。研究表明,CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞均表达VIP mRNA,并在炎症或抗原刺激时产生大量的VIP,且VIP可调节Th不同亚群的分化,增加Th2和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)亚群并减少Th1和致病性Th17<sup>[7-9]</sup>。

## 2 VIP的受体—CRTH2

CRTH2是一种G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR),是VIP的受体之一,同样被认为是新型前列腺素(prostaglandin, PG) D2受体。人类的CRTH2是由395个氨基酸残基组成,分子量是43kD,有2个N-糖基化位点在N端胞外域和一个长的跨膜蛋白的胞内小区与蛋白激酶C结合的位点<sup>[10]</sup>。Hirai等<sup>[10]</sup>认为这些残基的磷酸化参与了该受体的脱敏,CRTH2是第一个直接和选择性地活化肥大细胞的主要脂质介质与Th2、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞连接的受体。人类CRTH2基因由2个外显子和1个内含子组成,2Kbp长,位于染色体11q12,而该区域与过敏和哮喘易感性有关,说明CRTH2可能是变应性疾病(尤其是哮喘)诊治的重要基因<sup>[11]</sup>。CRTH2广泛分布在中枢神经系统、胸腺、消化道、心脏、脾脏、脊髓、骨骼肌中。除此之外,CRTH2还特异性的表达在Th2、细胞毒性T细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞和单核细胞亚型表面<sup>[10,12-13]</sup>。VIP还有另外3种受体,依次为VIP受体1型(vasoactive intestinal peptide-1, VPAC-1)、VPAC-2、垂体腺苷酸环化酶激活多肽受体,这些

受体存在于不同类型的免疫细胞上,在 2 型反应中起到了不同的作用<sup>[4,14]</sup>。

### 3 VIP 及其受体在 2 型炎症疾病中的作用

#### 3.1 AR

AR 是以 Th2 优势为特征的慢性免疫炎症性疾病,具体可表现为 Th2 及其细胞因子、肥大细胞和嗜酸性粒细胞过多<sup>[1,15]</sup>。人的鼻黏膜受丰富的神经纤维支配,主要由感觉神经、交感神经及副交感神经纤维支配,如 VIP、P 物质、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、神经肽 Y、缓激肽等<sup>[16]</sup>。自肺脑轴的提出,越来越多的研究表明,AR 发作时中枢与外周之间也存在双向调控,即支配鼻黏膜的神经末梢受到外界刺激后,一方面通过释放多种促炎性神经肽,影响局部血管和腺体的功能,最终导致持久的神经源性炎性反应;另一方面,还可将各种信号呈递给中枢神经系统,中枢神经系统将信息整合并传出至外周靶器官,释放更多的神经肽等物质,进一步加重整个鼻腔变态反应<sup>[17]</sup>。我们团队<sup>[18-19]</sup>发现 AR 大鼠鼻黏膜 P 物质受体 mRNA 表达增多,并证实 P 物质介导的肥大细胞脱颗粒的神经调控机制可能存在由其特异受体 NK-1R 介导的非免疫性及 FcεRIα 介导的免疫性双途径。上述发现进一步验证了神经肽参与了 AR 的发生发展,为神经肽参与鼻黏膜高反应性鼻病的发生机制提供了新的思路。

近些年,有学者通过测量正常人与 AR 患者鼻腔分泌物和组织中 VIP 受体的表达情况,发现在 AR 患者鼻黏膜中观察到 VIP 及其受体(VPAC-1、VPAC-2 及 CRTH2)的表达增强,且当 AR 发作时, VIP 纤维增粗密集,鼻黏膜中 VIP 分泌显著增加,不仅使得鼻黏膜微血管扩张、血浆外渗,还可调节 Ach 释放,加重神经源性炎症<sup>[20-21]</sup>。虽然目前的研究对 VPAC-1、VPAC-2 在 AR 中的研究较少,但有研究表明 VIP 及其受体 CRTH2 与嗜酸性粒细胞趋化性相关。El-Shazly 等<sup>[21]</sup>首次证明,酪氨酸激酶抑制剂能够诱导 CRTH2 基因表达和 CRTH2 蛋白合成,从而增加 VIP 诱导的 AR 患者嗜酸性粒细胞的募集。而经 VIP 治疗后发现 AR 患者嗜酸性粒细胞中 CRTH2 受体表达上调, VIP 诱导嗜酸性粒细胞分泌 PGD<sub>2</sub>, 增强过敏表现<sup>[20,22]</sup>。同样,在 AR 小鼠模型中,使用 Ramatroban(一种双 CRTH2/TP 拮抗剂),可以减少小鼠打喷嚏、摩擦鼻腔的症状,减轻鼻腔组织炎症,

其说明特异性靶向 CRTH2 拮抗剂可能对治疗 AR 有效<sup>[4]</sup>。另外, Krug 团队<sup>[23]</sup>对季节 AR 患者进行一项 IIa 期、随机、双盲的临床试验后发现,与使用丙酸氟替卡松鼻喷剂、孟鲁司特相比,季节性 AR 患者在通过口服 BI 671800(一种 CRTH2 受体拮抗剂)后,有明显疗效且安全性较好,并可显著减少由过敏原致敏和鼻内刺激引起的鼻组织嗜酸性粒细胞增多。这些发现说明 CRTH2 可能是 VIP 诱导 AR 发病和靶向治疗该类疾病的重要受体,但其机制仍需进一步探索。

#### 3.2 哮喘

哮喘是一种常见的气道慢性炎症性疾病,以可逆性气流阻塞、气道高反应性和黏液分泌过多为主要特征。其表现包括肥大细胞、嗜酸性粒细胞释放过敏物质,过量产生 Th2 因子,如 IL-4、IL-5、IL-13 和 IgE 抗体<sup>[23]</sup>。近些年,神经肽所致神经源性气道炎症与哮喘发作的相关机制逐渐受到重视。VIP 是神经肽的一种,有证据表明在人类的气道黏膜下腺中有高密度表达 VIP 的神经纤维<sup>[4]</sup>,并且在哮喘患者血浆 VIP 水平低于正常人<sup>[24]</sup>,表明 VIP 与哮喘发病机制相关。而在 VIP 的 4 种受体中,CRTH2 在哮喘疾病中起到了重要作用。Huang 等<sup>[25]</sup>通过使用转录脉冲等技术发现,与非传播单倍型(1544C-1651A)相比,1544G-1651G 单倍型具有更高的 mRNA 稳定性,这表明 Chr. 11q 上的 CRTH2 基因是哮喘的强候选基因,CRTH2 的遗传变异使个体易患哮喘,并且还与非裔美国人和中国人的哮喘严重程度成正相关。CRTH2 还介导肥大细胞产物诱导的嗜酸性粒细胞趋化性,且 VIP 可上调人嗜酸性粒细胞上表达的 CRTH2 并增加总 CRTH2 蛋白的量<sup>[20,25]</sup>。此外,CRTH2 还是 PGD<sub>2</sub> 的主要相关受体之一<sup>[13]</sup>。PGD<sub>2</sub> 是花生四烯酸主要的环氧合酶代谢产物,可由肥大细胞、Th2 淋巴细胞等合成分泌,嗜酸性粒细胞同样表达 PGD<sub>2</sub><sup>[12,26]</sup>。CRTH2 受体主要是通过磷酸化和去磷酸化作用来调节 PGD<sub>2</sub> 所介导的信号转导,同时 CRTH2 磷酸化能够导致 Th2 活化<sup>[12]</sup>。PGD<sub>2</sub> 与 CRTH2 结合后,以 Gαi 介导的方式通过 PKC 途径激活蛋白激酶 C 并激活细胞内转录因子,使 IL-4、IL-5、IL-13 等产生增加,进而促进 Th2 分化,诱导化学趋化反应,使微血管通透性增强,嗜酸性粒细胞浸润<sup>[27-29]</sup>。在 2 型炎症疾病中,PGD<sub>2</sub> 可以通过 CRTH2 受体诱导的炎症细胞募集,而阻断这种新型 CRTH2 受体,减弱患者的炎症表现<sup>[30-32]</sup>。除了 CRTH2 受体,研究发现 VIP 的另一种受体

VPAC-2 同样也可能在哮喘的发病机制中发挥了作用:有学者不仅在气道黏膜下腺中发现了高密度表达 VIP 的神经纤维和 VPAC-2 mRNA,还在人的肥大细胞上发现了 VIP 受体(特别是 VPAC-2),其不仅可以激活肥大细胞脱颗粒和释放,还可以诱导细胞因子和趋化因子的产生,包括巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony factor, GM-CSF)、IL-3、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、干扰素- $\gamma$  诱导蛋白-10(interferon gamma-induced protein 10, IP-10)、T 细胞表达分泌的活化调节因子(T cell expression and secretion of activation regulators, Rantes)和 IL-8,这些介质可以募集和激活 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和其他炎症细胞<sup>[23,33-36]</sup>,进一步加剧炎症反应。

VIP 是迄今为止描述的最有效的内源性支气管扩张剂,对人体支气管的扩张作用几乎是异丙肾上腺素扩张的 100 倍<sup>[23,33]</sup>。Uller 等<sup>[37]</sup>发现 TM30089(一种小分子高选择性 CRTH2 受体拮抗剂)对哮喘小鼠治疗有效,Farne 等<sup>[38]</sup>在一项关于评估替马匹仑(一种 CRTH2 拮抗剂)是否减轻或预防实验性鼻病毒感染引起哮喘恶化的试点随机对照试验中,发现替马匹仑具有良好的安全性,没有死亡、严重不良事件或药物成瘾性。在中国健康受试者进行的一项药代动力学、安全性和耐受性的人体研究中,发现 TQC3564(一种新型 CRTH2 受体拮抗剂)单次递增剂量和多次递增剂量均是安全的,耐受性较好,且无不良反应事件,表明 TQC3564 具有作为哮喘治疗选择的潜力<sup>[39]</sup>。上述研究显示,CRTH2 拮抗剂在治疗哮喘过程中起到了较好的效果。虽然现在有越来越多的研究以 CRTH2 拮抗剂作为治疗哮喘的药物,但是未来我们仍需进一步深入研究 CRTH2 在哮喘中的作用机制,以发明更安全的、效用更佳的靶向治疗药物。

### 3.3 特应性皮炎

特应性皮炎是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。由于特应性皮炎患者常合并 AR、哮喘等其他特应性疾病,故特应性皮炎被认为是一种系统性疾病<sup>[1,40]</sup>。Th2 介导的 2 型炎症被认为是特应性皮炎的基本特征,2 型炎症细胞因子 IL-4 和 IL-13 是介导特应性皮炎发病的重要细胞因子<sup>[40-41]</sup>。研究表明,在真皮层中含有 VIP 纤维,但神经肽在皮肤免疫中的作用机制较复杂,目前的研究尚未完全阐明<sup>[42-44]</sup>。有研究认为,特应性皮炎患者通过皮肤神经来支配和释放神经肽表达的改变,进而调节朗格

汉斯细胞、角化细胞、肥大细胞和其他免疫细胞的功能,进而引起皮肤的免疫反应<sup>[4,42]</sup>。可见,更好地了解特应性皮炎中神经肽-免疫细胞轴的机制对于特应性皮炎的发病及治疗方法是很必要的<sup>[44]</sup>。研究表明,与健康人皮肤相比,特应性皮炎患者病变皮肤及血清中 VIP 水平升高<sup>[43,45]</sup>,表明 VIP 可能在皮肤生理病理中起作用。Kimata<sup>[46]</sup>通过计算机诱导的压力增强特应性皮炎患者的过敏原特异性皮肤炎症反应,发现其血浆中 VIP 水平升高,且与特应性皮炎的严重程度有关。VIP 血浆水平升高与特应性皮炎内生性瘙痒的强度以及由 IgE 介导的霉菌致敏的高风险相关<sup>[47]</sup>,这提示我们 VIP 在未来可能被用作特应性皮炎的生物标志物。虽然目前对于 CRTH2 参与特应性皮炎的发生发展的研究较少,但是研究发现,正常人角质形成细胞和人表皮角质形成细胞系 DJM-1 均表达 VPAC-1, DJM-1 细胞还表达少量的 VPAC-2 受体。VPAC-1 被 Th1 因子(干扰素- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、Th2 因子(IL-4)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )以及 VIP 本身上调,提示存在自调节环<sup>[48]</sup>。VIP 还诱导炎症细胞因子(IL-6、IL-8 和 Rantes)的产生,这些作用被 VPAC-1 选择性拮抗剂抵消,表明 VPAC-1 参与了特应性皮炎的发生发展,可能对日后预测特应性皮炎疾病、及时干预特应性皮炎发生发展具有重要的意义<sup>[48]</sup>。同样,肥大细胞中发现 VPAC-2 mRNA 的表达明显增加。但在急性特应性皮炎病变中,肥大细胞中 VPAC-2 免疫反应性显著降低,提示 VPAC-2 在特应性皮炎病理生理中的作用<sup>[49]</sup>。虽然目前对 VIP 参与特应性皮炎的发病、针对 VIP 及其受体靶向药物的研究报道较少,但是根据已有的证据表明 VIP 及其受体参与了特应性皮炎的发生发展,并且在未来可能会成为诊断及治疗特应性皮炎的热点。

### 3.4 食物过敏

食物过敏是食物蛋白质抗原摄入引发的免疫系统病理反应。2 型炎症反应参与食物过敏的机制主要为:当食物过敏原暴露和免疫激活后,DC 诱导 Treg 转变成 Th2,增加了 IL-4 的含量,从而进一步维持 Th2 反应,推动 B 细胞中 IgE 的转换,促进肥大细胞存活。当肥大细胞活化脱颗粒,会释放细胞内预存的过敏性介质(包括组胺、类胰蛋白酶和糜蛋白酶)颗粒,这些介质可引起一系列过敏症状,如血管扩张、血管通透性增加、瘙痒和平滑肌收缩。除此之外,ILC2 增殖也能产生细胞因子 IL-4 和 IL-13,从而加剧 2 型炎症反应<sup>[1]</sup>。ILC 对于维持肠稳态、抵御

外界病原体的入侵、肠道免疫具有重要作用<sup>[50-51]</sup>。ILC2 能够产生 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 等 Th2 因子,在自身免疫病、抗感染和体内免疫平衡中发挥重要作用<sup>[51]</sup>。ILC2 主要表达 VPAC-2、CRTH2,而 CRTH2 是 ILC2 的重要标志物。研究表明,当食物过敏原与肥大细胞上的 FcεRI 结合,一方面受到刺激的肥大细胞会产生 PGD2,激活的 CRTH2 可抑制腺苷酸环化酶活性,降低细胞内 cAMP 水平,进而降低 NF-κB 的转录活性等以抑制炎症;另一方面 CRTH2 的激活刺激 Th2 产生 IL-4、IL-5 和 IL-13,进而促进 Th2 分化,加剧炎症反应<sup>[52]</sup>。CRTH2 在此过程中起到了促进、抑制炎症的双重作用,由此可见 CRTH2 对于调节肠道炎症的重要性。还有研究发现,CRTH2 拮抗剂治疗可显著减少嗜酸性粒细胞和肥大细胞的数量,以及 CRTH2 是参与胃肠道中嗜酸性粒细胞在支持肠道稳态方面的主要因素<sup>[53-55]</sup>,但 VIP 及其受体 CRTH2 在食物过敏中的作用尚未得到更加深入的研究。而近些年肺肠轴的提出,让我们认识到肠道与呼吸道疾病的联系。呼吸道黏膜和肠道黏膜属于共同黏膜免疫系统,具有结构和功能上的相似性。通过上述所述,我们是否可以推测 VIP 及其受体 CRTH2 可能是之后联合治疗气道合并肠道 2 型炎症疾病的靶点呢?但其更加深入的机制仍需我们继续探索。

#### 4 小结及展望

CRTH2 是 VIP 的受体之一,越来越多的证据表明,VIP 及其受体 CRTH2 在 2 型炎症疾病的发生发展中起到了关键作用。本文主要综述了 VIP 及其受体 CRTH2 在 AR、哮喘、过敏性皮炎、食物过敏疾病中的作用机制和相关治疗研究进展。CRTH2 不仅可以通过激活 Th2 和 ILC2 产生 2 型炎症因子,还可以诱导嗜酸性粒细胞分泌 PGD2,与之结合后使得 Th2 因子分泌增多,进而促进 Th2 分化。证实了,CRTH2 是可以将 Th2、嗜酸性粒细胞和 ILC2 连接起来并调控体内炎症稳态的受体。表明了 CRTH2 在 2 型炎症疾病的病理生理状况中发挥着重要作用。结合 CRTH2 的基因特性,这是否可以提示我们 CRTH2 可能是 2 型炎症疾病的一个强势候选基因呢?此外,有关 CRTH2 拮抗剂已在治疗 AR 和哮喘疾病中展开广泛研究且效果显著,虽然在其他疾病中的应用尚未得到有效验证,但其可行性和多样化是毋庸置疑的,我们需要对其进行进一步的研究,从

而能够进一步合理设计潜在的新药,为 2 型炎症疾病的靶向治疗开辟新的途径。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会变态反应学分会. 2 型炎症性疾病机制及靶向治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(42): 3349 - 3373.
- [2] Rankin LC, Artis D. Beyond host defense: emerging functions of the immune system in regulating complex tissue physiology[J]. Cell, 2018, 173(3): 554 - 567.
- [3] Xue L, Salimi M, Panse I, et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(4): 1184 - 1194.
- [4] Verma AK, Manohar M, Venkateshaiah SU, et al. Neuroendocrine cells derived chemokine vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in allergic diseases[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 38: 37 - 48.
- [5] Piper SJ, Deganutti G, Lu J, et al. Understanding VPAC receptor family peptide binding and selectivity[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 7013.
- [6] Ganea D, Hooper KM, Kong W. The neuropeptide vasoactive intestinal peptide: direct effects on immune cells and involvement in inflammatory and autoimmune diseases[J]. Acta Physiologica, 2015, 213(2): 442 - 452.
- [7] Villanueva-Romero R, Cabrera-Martín A, Álvarez-Corrales E, et al. Human CD4<sup>+</sup> CD45RA<sup>+</sup> T cells behavior after in vitro activation: Modulatory role of vasoactive intestinal peptide[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2346.
- [8] Delgado M. VIP: a very important peptide in T helper differentiation[J]. Trends Immunol, 2003, 24(5): 221 - 224.
- [9] Talbot S, Abdunnour REE, Burkett PR, et al. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation[J]. Neuron, 2015, 87(2): 341 - 354.
- [10] Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2[J]. J Exp Med, 2001, 193(2): 255 - 261.
- [11] Bitting K, Hedgespeth B, Ehrhardt-Humbert LC, et al. Identification of redundancy between human FcεRIβ and MS4A6A proteins points toward additional complex mechanisms for FcεRI trafficking and signaling[J]. Allergy, 2023, 78(5): 1204 - 1217.
- [12] 辛瑜, 梁红艳, 姜晓峰, 等. CRTH2 受体的磷酸化在 PGD2 诱导的哮喘中的作用[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(11): 1539 - 1542.
- [13] Shiraiishi Y, Takeda K, Domenico J, et al. Role of prostaglandin D2 and CRTH2 blockade in early-and late-phase nasal responses[J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(8): 1076 - 1082.
- [14] Langer I. Conformational switches in the VPAC1 receptor[J]. Br J Pharmacol, 2012, 166(1): 79 - 84.

- [15] 贾惠静, 薛金梅. Toll 样受体激动剂在变应性鼻炎免疫治疗中的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(5): 107-112.
- [16] 康瑞, 程冯丽, 赵长青. 变应性鼻炎神经-免疫机制的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(3): 121-126.
- [17] 余少卿, 王向东, 徐睿, 等. 变应性鼻炎的外科手术治疗专家共识(2022, 上海)[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(1): 7-17.
- [18] 薛金梅, 赵海亮, 安云芳, 等. 大鼠变应性鼻炎模型鼻粘膜 P 物质受体 mRNA 的表达[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2000, 35(4): 247-250.
- [19] 李秋婷, 赵长青. 肥大细胞脱颗粒的神经免疫调控机制研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(12): 1118-1120.
- [20] Kim DH, Park IH, Cho JS, et al. Alterations of vasoactive intestinal polypeptide receptors in allergic rhinitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2011, 25(1): e44-47.
- [21] El-Shazly A E, Begon D Y, Kustermans G, et al. Novel association between vasoactive intestinal peptide and CRTH2 receptor in recruiting eosinophils: a possible biochemical mechanism for allergic eosinophilic inflammation of the airways[J]. J Biol Chem, 2013, 288(2): 1374-1384.
- [22] Meng Y, Lu H, Wang C, et al. Naso-ocular neuropeptide interactions in allergic rhinoconjunctivitis, rhinitis, and conjunctivitis[J]. World Allergy Organ J, 2021, 14(5): 100540.
- [23] Krug N, Gupta A, Badorrek P, et al. Efficacy of the oral chemoattractant receptor homologous molecule on TH2 cells antagonist BI 671800 in patients with seasonal allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(2): 414-419.
- [24] Pavón-Romero GF, Serrano-Pérez NH, García-Sánchez L, et al. Neuroimmune pathophysiology in asthma[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 1174.
- [25] Huang JL, Gao PS, Mathias RA, et al. Sequence variants of the gene encoding chemoattractant receptor expressed on Th2 cells (CRTH2) are associated with asthma and differentially influence mRNA stability[J]. Hum Mol Genet, 2004, 13(21): 2691-2697.
- [26] Shiraiishi Y, Asano K, Nakajima T, et al. Prostaglandin D2-induced eosinophilic airway inflammation is mediated by CRTH2 receptor[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312(3): 954-960.
- [27] Arima M, Fukuda T. Prostaglandin D2 and TH2 inflammation in the pathogenesis of bronchial asthma[J]. Korean J Int Med, 2011, 26(1): 8-18.
- [28] 姜晓峰, 梁红艳. 哮喘患者中前列腺素 D<sub>2</sub> 在受体介导的信号转导途径中的作用[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(2): 102-104.
- [29] Fajó ML, Gelhaus SL, Freeman B, et al. Prostaglandin D2 pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(6): 1504-1512.
- [30] Almishri W, Cossette C, Rokach J, et al. Effects of prostaglandin D2, 15-deoxy- $\Delta$ 12, 14-prostaglandin J2, and selective DP1 and DP2 receptor agonists on pulmonary infiltration of eosinophils in Brown Norway rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 313(1): 64-69.
- [31] Tait Wojno E, Monticelli L, Tran S, et al. The prostaglandin D2 receptor CRTH2 regulates accumulation of group 2 innate lymphoid cells in the inflamed lung[J]. Mucosal Immunol, 2015, 8(6): 1313-1323.
- [32] Huang Z, Chu M, Chen X, et al. Th2A cells: The pathogenic players in allergic diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13: 916778.
- [33] Jean EE, Good O, Rico JMI, et al. Neuroimmune regulatory networks of the airway mucosa in allergic inflammatory disease[J]. J Leukoc Biol, 2022, 111(1): 209-221.
- [34] Wu D, Lee D, Sung YK. Prospect of vasoactive intestinal peptide therapy for COPD/PAH and asthma: a review[J]. Respir Res, 2011, 12(1): 45.
- [35] Ren YH, Qin XQ, Guan CX, et al. Temporal and spatial distribution of VIP, CGRP and their receptors in the development of airway hyperresponsiveness in the lungs[J]. Sheng Li Xue Bao, 2004, 56(2): 137-146.
- [36] Kulka M, Sheen CH, Tancowny BP, et al. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production[J]. Immunology, 2008, 123(3): 398-410.
- [37] Uller L, Mathiesen JM, Alenmyr L, et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor CRTH2 attenuates asthma pathology in mouse eosinophilic airway inflammation[J]. Respir Res, 2007, 8(1): 1-10.
- [38] Farne H, Glanville N, Johnson N, et al. Effect of CRTH2 antagonism on the response to experimental rhinovirus infection in asthma: a pilot randomised controlled trial[J]. Thorax, 2022, 77(10): 950-959.
- [39] Li X, Li Q, Ji T, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of TQC3564, a novel CRTH2 receptor antagonist: report of the first-in-human single-and multiple-dose escalation trials in healthy Chinese subjects[J]. Expert Opin on Investigational Drugs, 2022, 31(7): 729-736.
- [40] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
- [41] 杨小锋, 陆毓, 保倩, 等. 特应性皮炎的相关研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2023, 45(1): 37-40.
- [42] Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation[J]. Semin Immunopathol, 2018, 40(3): 249-259.
- [43] Rosa AC, Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation[J]. Br J Pharmacol, 2013, 170(1): 38-45.
- [44] Mikami N, Fukada S, Yamamoto H, et al. Neuronal derivative mediators that regulate cutaneous inflammations[J]. Crit Rev Immunol, 2012, 32(4): 307-320.
- [45] Umemoto N, Kakurai M, Okazaki H, et al. Serum levels of vasoactive intestinal peptide are elevated in patients with atopic dermatitis[J]. J Dermatol Sci, 2003, 31(2): 161-164.

- [46] Kimata H. Enhancement of allergic skin wheal responses and in vitro allergen-specific IgE production by computer-induced stress in patients with atopic dermatitis[J]. *Brain Behav Immun*, 2003, 17(2): 134 – 138.
- [47] Teresiak-Mikołajczak E, Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, et al. Neurogenic markers of the inflammatory process in atopic dermatitis: relation to the severity and pruritus[J]. *Postępy Dermatol Alergol*, 2013, 30(5): 286 – 292.
- [48] Kakurai M, Murata S, Nakagawa H, et al. Vasoactive intestinal peptide regulates its receptor expression and functions of human keratinocytes via type I vasoactive intestinal peptide receptors[J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 116(5): 743 – 749.
- [49] Groneberg DA, Welker P, Fischer TC, et al. Down-regulation of vasoactive intestinal polypeptide receptor expression in atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(5): 1099 – 1105.
- [50] 吴艳玲, 杨辉. 肠道 3 型固有淋巴样细胞的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 2009 – 2013.
- [51] 毋梦林, 牛志国, 曹旗, 等. ILC2 在炎症性疾病中作用的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(21): 2672 – 2676.
- [52] Kabata H, Moro K, Koyasu S. The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms[J]. *Immunol Rev*, 2018, 286(1): 37 – 52.
- [53] Voisin T, Bouvier A, Chiu IM. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics[J]. *Int Immunol*, 2017, 29(6): 247 – 261.
- [54] Salvo-Romero E, Rodiño-Janeiro BK, Albert-Bayo M, et al. Eosinophils in the gastrointestinal tract: Key contributors to neuro-immune crosstalk and potential implications in disorders of brain-gut interaction[J]. *Cells*, 2022, 11(10):1644.
- [55] Verma AK, Manohar M, Venkateshaiah SU, et al. Role of vasoactive intestinal peptide in promoting the pathogenesis of eosinophilic esophagitis (EoE)[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 5(1): 99 – 100.

(收稿日期:2023 – 10 – 25)

本文引用格式:李睿颖,卢磊,薛金梅. 血管活性肠肽及其受体 CRTH2 在 2 型炎症疾病中的作用研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(5): 115 – 121. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202423358

*Cite this article as:* LI Ruiying, LU Lei, XUE Jinmei. Research advances in the role of vasoactive intestinal peptide and its receptor CRTH2 in type 2 inflammatory diseases[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(5): 115 – 121. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202423358