

**综述**

## 痕量胺相关受体1的免疫调节作用及其机制研究进展

张献强, 李继涛, 司天梅, 苏允爱\*

北京大学第六医院, 北京大学精神卫生研究所, 国家卫生健康委员会精神卫生学重点实验室(北京大学), 国家精神心理疾病临床医学研究中心(北京大学第六医院), 北京 100191

**摘要:** 痕量胺是分布于中枢神经系统和外周组织中的一类内源性活性化合物, 它们在亚细胞定位和化学结构等方面类似于常见的生物胺。痕量胺相关受体(trace amine-associated receptor, TAAR)是脊椎动物中进化保守的一类G蛋白偶联受体, 其中TAAR1参与多巴胺、5-羟色胺等单胺能递质传递的调节, 被认为是精神分裂症、抑郁症和药物成瘾等精神疾病潜在的治疗新靶点。此外, TAAR1在外周组织中也有显著表达。研究提示痕量胺能系统的稳态失调会导致外周免疫系统的过度激活, 还会诱发中枢免疫炎症反应。由于TAAR1在免疫反应的产生或调节中可能发挥重要作用, TAAR1调节剂有望成为一种治疗免疫相关疾病的新药物。

**关键词:** 痕量胺相关受体1; 免疫反应; 神经免疫调节; 肿瘤免疫

### Research progress on the immunomodulatory effects and mechanisms of trace amine-associated receptor 1

ZHANG Xian-Qiang, LI Ji-Tao, SI Tian-Mei, SU Yun-Ai\*

*Peking University Sixth Hospital, Peking University Institute of Mental Health, NHC Key Laboratory of Mental Health (Peking University), National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), Beijing 100191, China*

**Abstract:** Trace amines are endogenous molecules distributed in the central nervous system and peripheral tissues that resemble common biogenic amines in terms of subcellular localization, chemical structure, and metabolism. Trace amine-associated receptor (TAAR) is a kind of evolutionarily conserved G-protein-coupled receptors in vertebrates, in which TAAR1 is a functional regulator of monoamine transmitters such as dopamine and serotonin. TAAR1 is widely considered as a potential therapeutic target for schizophrenia, depression and drug addiction. Moreover, TAAR1 is also expressed in peripheral tissues. The homeostasis imbalance of trace aminergic system can induce over-activation of peripheral immune system and central immune inflammatory response. TAAR1 modulators are becoming potential emerging drugs for the treatment of immune-related illnesses, because they may play a major role in the activation or modulation of immune response.

**Key words:** trace amine-associated receptor 1; immune response; neuroimmunomodulation; tumor immunity

痕量胺相关受体 (trace amine-associated receptor, TAAR) 是一类在脊椎动物大脑中表达的 G 蛋白偶联受体, 该类受体对痕量胺具有高度的亲和力, 参与调节哺乳动物的神经功能活动和情绪认知行为等<sup>[1]</sup>。目前人类鉴定出的 TAAR 共有 9 种亚型, 啮齿类动物中 TAAR 亚型达 15~17 种不等。TAAR1

主要在大脑和部分外周组织等区域表达, 其它 TAAR 主要在嗅觉系统中高表达, 发挥嗅觉受体的作用。由于特殊的区域分布及作用机制, TAAR1 是目前研究最广泛的 TAAR。自 2001 年被发现以来, TAAR1 研究主要集中在单胺能调节、药物诱导的奖赏和精神疾病中的病理机制方面<sup>[2]</sup>, 临床前研究

已将 TAAR1 确定为药物成瘾和代谢紊乱的新靶点<sup>[3,4]</sup>。最近越来越多的研究证实了 TAAR1 在免疫相关疾病中的关键作用, 其功能的异常调节可能参与精神分裂症、恶性肿瘤、炎症性肠病等免疫相关疾病的发病过程, TAAR1 在免疫调节过程中发挥着重要作用, 可能作为一种潜在的治疗靶点<sup>[4-6]</sup>。

## 1 TAAR1的配体及分布

TAAR1 研究的一个挑战是其具有非常广泛的配体<sup>[7]</sup>, 主要包括  $\beta$ -苯乙胺 ( $\beta$ -phenylethylamine,  $\beta$ -PEA)、酪胺 (p-tyramine)、色胺 (tryptamine, TRP) 等内源性痕量胺, 对-章鱼胺、3-碘甲状腺原氨酸 (3-iodothyronamine, T<sub>1</sub>AM) 等内源性化合物, 以及多巴胺、5-羟色胺等单胺类神经递质<sup>[8]</sup>。此外, 大量精神活性化合物和药物也能激活 TAAR1<sup>[9]</sup>, 包括苯丙胺、甲基苯丙胺、3, 4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺 (3,4-methylenedioxy-methamphetamine, MDMA) 和三甲氧苯乙胺等。这些配体与靶细胞的 TAAR1 特异性结合, TAAR1 活化后会参与单胺类神经递质的调控机制, 并且能够启动细胞内环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 等信号系统, cAMP 作为细胞内重要的第二信使, 能够引起下游信号分子蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和 C (PKC) 的磷酸化, 从而改变功能蛋白的活性, 影响细胞内信息的传递功能, 启动一系列复杂的生理、生化反应<sup>[10]</sup>。

TAAR1 的生物学功能与其在机体内的分布有关, 在哺乳动物的大脑中 TAAR1 有广泛表达并呈不均匀分布, 主要位于边缘系统和单胺能神经元分布的脑区, 包括腹侧被盖区、黑质致密部、中缝核、海马、杏仁核、前额叶皮层和基底神经节等, 并且大部分在神经元、神经胶质细胞和外周组织的细胞内表达, 主要涉及单胺能神经递质的调节、药物诱导的奖赏行为和精神疾病相关的情绪认知等行为的调节作用<sup>[11]</sup>。啮齿类动物和灵长类动物模型的研究提示, TAAR1 mRNA 和蛋白还在其他外周组织中表达, 包括肝、肾、脾、胰腺、心脏和胃肠道<sup>[12]</sup>。此外, 有研究发现 TAAR1 在人和小鼠淋巴细胞中有表达并发挥重要的免疫调节作用<sup>[5, 13]</sup>, 并且 TAAR1 表达的增加伴随着淋巴细胞免疫激活<sup>[14]</sup>, 参与 B 淋巴细胞相关的自身免疫性疾病的机制调节<sup>[15, 16]</sup>。TAAR1 还在神经免疫细胞中广泛分布, 如小胶质细胞和星形胶质细胞<sup>[5, 17]</sup>, 其表达量的变

化可能参与胶质细胞的数量及功能调节, 在神经炎症反应过程中发挥着免疫调节功能。因此, TAAR1 介导的免疫反应可能参与了外周及中枢系统免疫相关疾病的发生和发展过程 (表 1)。

## 2 TAAR1对淋巴细胞功能的调节作用

外周免疫系统的研究发现 TAAR1 mRNA 在人体血液的免疫细胞中有表达<sup>[16]</sup>, 尤其在外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中表达丰富, 在细胞迁移、细胞因子和免疫球蛋白的产生和功能表达中发挥着关键的调节作用<sup>[22]</sup>。PBMC 主要包括 T/B 细胞、单核细胞、巨噬细胞以及树突状细胞等。

T 细胞由一群功能不同的异质性淋巴细胞组成, 介导细胞免疫, 有研究发现甲基苯丙胺能够诱导人 T 细胞内的钙水平升高, 从而增加活性氧的生成, 这与线粒体的氧化损伤和功能障碍相关, 表现为蛋白质亚硝基化作用增强, 线粒体膜电位显著下降以及线粒体质量增加等<sup>[23]</sup>。与此同时, 甲基苯丙胺还抑制了 T 细胞中促炎性细胞因子 IL-2 的分泌, 增加了 cAMP 的表达, 这些变化与甲基苯丙胺诱导 T 细胞中 TAAR1 表达增加有关<sup>[13, 23]</sup>。此外, 在体外实验中, 用痕量胺处理 T 细胞能够增加其 IL-4 分泌, IL-4 是一种刺激 T 细胞和 B 细胞增殖的抗炎性细胞因子, 研究发现这种效应是通过痕量胺与 TAAR1、TAAR2 的相互作用所产生的<sup>[22]</sup>, 这些研究证明 TAAR1 在 T 细胞中表达并且参与调控 T 细胞的功能变化。

此外, TAAR1 蛋白也在人 B 细胞中得到鉴定<sup>[24]</sup>, 淋巴细胞中 TAAR1 的激活可以调节辅助性 T (Th) 细胞的分化, 促进 Th1 表型向 Th2 表型的转化, Th2 细胞表型能够促进 B 细胞增殖并分泌抗体, 介导体液免疫。其中 Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子是体液免疫的关键调节因子<sup>[25]</sup>, 分泌的磷酸蛋白 1 (secreted phosphoprotein-1, SPP-1) 是一种具有细胞因子、趋化性和细胞信号传导功能的磷酸糖蛋白, 能够增加 Th1 相关的细胞因子 (IFN- $\gamma$ 、TNF) 水平并抑制 Th2 相关细胞因子 (IL-4、IL-10) 的表达水平<sup>[26]</sup>。TAAR1 配体  $\beta$ -PEA 能够通过下调淋巴细胞中 SPP-1 的表达促进 IL-4 的信号传导和 B 细胞的活化<sup>[22]</sup>, 参与 T/B 细胞的免疫调节过程。在人原代和永生化 B 细胞中, TAAR1 蛋白在细胞活化后表达量升高<sup>[15]</sup>。Panas 等人<sup>[14]</sup>在恒河

表1. 痕量胺相关受体1在机体不同组织和细胞中的分布及作用

Table 1. Distribution and function of trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) in different tissues and cells

|                          | TAAR1 distribution                                                                                 | Function                                                                                                                                                                                                                                 | References |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Brain tissue             | Substantia nigra, ventral tegmental area, limbic areas, amygdala, prefrontal cortex, raphe nuclei  | TAAR1 is involved in regulating monoaminergic signaling in the brain and plays a role in regulating reward circuits, the limbic system, cognitive behavior and emotion                                                                   | [18]       |
| Neuroglia cells          | Astrocytes                                                                                         | TAAR1 mediates excitatory neurotoxicity by regulating the clearance rate of extracellular glutamate in astrocytes through cAMP                                                                                                           | [19]       |
|                          | Microglia                                                                                          | TAAR1 signaling in microglia has not been directly studied, but there is an association between microglia activation and TAAR1 expression                                                                                                | [20]       |
| Peripheral blood         | Platelets                                                                                          | TAAR1 protein expression in platelets could be a contributory mechanism of psychostimulant-induced effects on platelet-mediated immune responses                                                                                         | [5]        |
|                          | Mononuclear cells                                                                                  | <i>In vitro</i> analysis of HIV-1 infection of human PBMCs has revealed that increased TAAR1 expression in the presence of methamphetamine, and TAAR1 may play an important role in methamphetamine-mediated immune-modulatory responses | [13]       |
| Gastrointestinal tract   | Gastrointestinal epithelial cells, intestinal glial cells                                          | Trace amines are increased in patients with inflammatory bowel disease. TAAR1 may be a common signal molecule of brain and intestine and chemical modulator of the brain-gut-microbiome axis                                             | [21]       |
| Peripheral immune organs | Spleen, appendix, germinal center of the tonsil, bone marrow and germinal center of the lymph node | The germinal center is the structure of B cell maturation and adaptive immune response regulation. These data indicate that TAAR1 may play an important role in B cell-mediated immune response                                          | [5]        |

PBMCs: peripheral blood mononuclear cells.

猴永生 B 淋巴母细胞中观察到功能性 TAAR1 的表达, 甲基苯丙胺能够通过激活 TAAR1 的活性促进 PKA 和 PKC 的磷酸化, 并且能够诱导 cAMP 应答元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 和活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T-cells, NFAT) 信号通路的活化, 这些信号通路与细胞内钙信号的释放和炎症因子的分泌有关, 都可能在 TAAR1 激活后发挥信号转导作用, 而且 TAAR1 拮抗剂 EPPTB 能够减弱甲基苯丙胺所诱导的 PKA 和 PKC 的磷酸化, 抑制 CREB 和 NFAT 信号通路的活化, 改变淋巴细胞的免疫功能<sup>[14]</sup>。由于 B 细胞通过合成和分泌抗体 (如 IgE) 在过敏性炎症中发挥关键作用<sup>[22]</sup>, 而 TAAR1 和 TAAR2 共同触发了 B 细胞中 IgE 的分泌, 这与痕量胺能够改变免疫细胞功能的结果一致, 进一步说明以 TAAR1 为靶点的化合物发挥着外周免疫调节的重要作用。

研究还发现大部分 TAAR 基因在单核细胞中都有表达, 其中 TAAR1 在巨噬细胞中也有表达<sup>[5]</sup>。在小鼠骨髓来源的巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophages, BMDMs) 中, 酪胺和脂多糖的共刺激能够显著上调 TAAR1 mRNA 的表达水平, 促炎细胞因子 (包括 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ ) 的 mRNA 水平也增加<sup>[27]</sup>, 而 EPPTB 则可以减弱 BMDMs 中 TAAR1 和炎症基因表达的上调, 这说明 TAAR1 可能在巨噬细胞中参与了促炎免疫反应过程。研究还发现 TAAR1 与抗炎免疫反应也有关, TAAR1 介导的中性粒细胞向痕量胺的趋化迁移, 以及诱导 B 细胞分泌 IgE 抗体, 促进 T 细胞向 Th1 细胞亚群的分化和抗炎细胞因子 IL-4 的分泌, 这些结果均表明 TAAR1 活化后促进抗炎反应的发生, 参与维持机体免疫的稳态平衡<sup>[22, 24]</sup>。然而, 也有报道称在原代培养的巨噬细胞和树突状细胞中并没有检测到 TAAR mRNA

的表达,并且暴露于脂多糖或 $\gamma$ -疱疹病毒感染时也没有检测到表达变化<sup>[16]</sup>,这说明巨噬细胞和树突状细胞中是否存在TAAR1表达尚存争议,而且不同于体外实验,宿主内TAAR1可能通过不同的内源性底物(如多巴胺、痕量胺和甲状腺素等)产生不同的信号传导模式发挥免疫调节功能。因此,结合体内实验进一步探究TAAR1在PBMC不同细胞类型中的作用机制是未来重要的研究方向。

### 3 TAAR1对肿瘤疾病发生和发展的影响

在外周血中探索和挖掘肿瘤疾病辅助诊断的生物标志物,对于肿瘤的识别和筛查具有很大的研究价值,有研究报道TAAR1 mRNA在胃癌、肝癌和胰腺癌<sup>[28]</sup>以及乳腺癌患者<sup>[29]</sup>血液分离的PBMC中也有表达,但是TAAR1信号在不同肿瘤疾病中的表达情况并不相同。BioXpress<sup>[30]</sup>基因数据库中的结果显示,TAAR1在食管癌、肺癌和胃癌中表达上调,在宫颈癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、垂体癌、前列腺癌中表达下调,并且这些差异表达在食管癌和前列腺癌中有统计学意义。Meta分析结果显示<sup>[5]</sup>,TAAR1的高表达与胃癌、结直肠癌、卵巢癌、膀胱癌、白血病和骨癌的中位生存期延长相关,与此相反,TAAR1的低表达与头颈癌、皮肤癌和脑肿瘤的中位生存期延长相关。

TAAR1与肿瘤患者中位生存期存在相关性的研究结果说明其可能在许多肿瘤疾病的病程进展中发挥重要作用。早期研究已经发现TAAR1强效激动剂苯丙胺与癌症的病理发生有关,持续注射苯丙胺会增加小鼠的肿瘤发生、生长和转移<sup>[31]</sup>。在人类的研究中同样发现苯丙胺的使用会增加罹患非霍奇金淋巴瘤的风险<sup>[32]</sup>。与苯丙胺的促癌作用相反的是,有效的内源性TAAR1配体T<sub>1</sub>AM已被证明可以在体外抑制癌细胞的生长<sup>[33]</sup>。在甲状腺素转化为T<sub>1</sub>AM的过程中,会发生脱羧反应,乳腺癌组织中TAAR1的上调会提高甲状腺素的脱羧反应,有利于乳腺癌患者的总生存期和预后治疗,并且原癌基因HER4通过激活内在的凋亡途径来抑制乳腺癌细胞的生长,而TAAR1与HER4基因的表达存在正相关关系<sup>[34]</sup>,因此,TAAR1的调节可能是乳腺癌预防和治疗潜在的靶向策略。此外,在细胞实验中,TAAR1激活能够显著下调促肿瘤基因SPP-1的表达<sup>[22]</sup>,SPP-1基因的下调能够抑制结直肠癌的细胞增殖、迁移和肿瘤的生长<sup>[35]</sup>,但与之相矛盾的是,

有研究报道激活PKC能够诱导SPP-1基因的上调,而PKC是TAAR1激动剂触发的一种信号通路,其表达与癌症预后呈负相关<sup>[36]</sup>。TAAR1触发的PKA能够激活下游的转录因子NF- $\kappa$ B<sup>[37]</sup>,肿瘤微环境中的慢性炎症也会激活NF- $\kappa$ B,使炎症状态持续存在,增加罹患肿瘤的风险和疾病的恶性程度<sup>[38]</sup>。这些结果说明TAAR1可以调节肿瘤细胞功能并改变肿瘤的发生和发展过程,但对于不同肿瘤的作用机制不尽相同。TAAR1可能是针对不同肿瘤类型发挥特异性的调节作用,寻找并确定不同肿瘤疾病中特定的TAAR1调节配体以及相关信号传导通路是值得深入探讨的研究方向。

### 4 TAAR1对神经免疫炎症的调控作用

TAAR1在机体炎症反应研究的另一个重要领域是神经免疫调控,神经免疫是大脑和免疫系统之间相互作用的连接界面,参与神经细胞的生长发育,维持中枢神经系统的免疫稳态。中枢神经系统内的常驻免疫细胞由星形胶质细胞、小胶质细胞以及分布在血管周围及蛛网膜下腔的一类独特的巨噬细胞等组成<sup>[39]</sup>。转录组数据结果表明TAAR1在小鼠前脑星形胶质细胞和正常人星形胶质细胞中均有表达<sup>[5]</sup>,Cisneros等人<sup>[19]</sup>报道了TAAR1能够在星形胶质细胞内通过cAMP发挥细胞信号传导功能,并且TAAR1激动剂能够调节兴奋性氨基酸转运蛋白2(excitatory amino acid transporter 2, EAAT2)的活性,介导谷氨酸的兴奋性神经毒性并影响中枢神经免疫的功能调节,其中在体外实验中发现,使用甲基苯丙胺和感染HIV-1病毒均可以上调TAAR1的表达,破坏血脑屏障并导致谷氨酸累积,损伤星形胶质细胞的功能。电生理实验结果表明,甲基苯丙胺能够通过TAAR1及其偶联的cAMP/PKA信号通路介导的电压门控钾(K<sub>v</sub>)通道,减少星形胶质细胞内K<sup>+</sup>外流,从而降低其兴奋性,干扰星形胶质细胞与神经元之间的相互作用,诱发神经炎症反应<sup>[17]</sup>。值得注意的是,EPPTB能够有效抑制甲基苯丙胺介导的cAMP和Ca<sup>2+</sup>信号的增加,拮抗其诱导的EAAT2 mRNA的下调以及星形胶质细胞内K<sup>+</sup>的外流<sup>[17,40]</sup>,这说明星形胶质细胞中的TAAR1在神经免疫过程中发挥着广泛的调节作用,并有望成为神经炎症干预的新靶点。

小胶质细胞是中枢神经系统的特异性巨噬细胞,主要功能是清除坏死的细胞、组织和入侵的病

原体, 发挥免疫监控功能, 维持中枢神经系统的稳态<sup>[41]</sup>。既往研究证明, 慢性应激能够选择性地增加应激敏感脑区小胶质细胞的数量, 并诱导小胶质细胞从静息状态向激活状态发生转变<sup>[42]</sup>。异常的小胶质细胞激活可能是由于单胺过量所导致的, 这种延长的细胞激活可能通过产生活性氧和神经炎症导致细胞损伤<sup>[5]</sup>。TAAR1 有调节多巴胺和大脑中其他单胺类神经递质的作用, 在精神疾病的研究中, TAAR1 特异性调节剂处理可能是改善小胶质细胞病理状态的重要药理学手段。甲基苯丙胺和可卡因对神经递质浓度的调节可能直接或间接作用于 TAAR1, 从而改变体内免疫细胞信号传导的平衡, 模拟了一种延长的免疫激活状态。

微阵列研究的结果显示<sup>[43]</sup>, 相对于正常对照组, 酒精成瘾能够诱导人小胶质 HMO6 细胞中 TAAR1 的表达增加 1.4 倍; 暴露于 TAAR1 激动剂 MDMA 的大鼠血清中的细胞因子 IL-1、TNF- $\alpha$  下调, IL-10 上调, 小胶质细胞被激活<sup>[16]</sup>; 在免疫系统疾病多发性硬化症患者外周单核细胞中 TAAR1 mRNA 的表达显著降低<sup>[24]</sup>, 在脑组织中, TAAR1 和小胶质细胞的共染色主要在病变边界附近, 并且在炎症介质向中枢神经系统侵袭的活跃阶段, 此时巨噬细胞/小胶质细胞中的 TAAR1 蛋白上调, 但在病变中心区域, 巨噬细胞/小胶质细胞较少, 并且几乎没有 TAAR1 的染色<sup>[24]</sup>。这些结果表明 TAAR1 是研究神经精神疾病和免疫功能之间相互作用的关键靶点, 但尚不清楚这种调控作用是否直接通过免疫细胞(如小胶质细胞)所介导。此外, 值得注意的是, 小胶质细胞分为不同的亚型, TAAR1 调节剂所诱导的免疫激活机制中, 小胶质细胞的 M1 型和 M2 型细胞的数量及功能变化尚不清楚, 有待进一步研究。

## 5 TAAR1参与肠道免疫的功能调节

炎症和肠道微生物群在神经精神疾病中的作用研究是一个新兴领域, 越来越多的证据表明 TAAR1 在调节胃肠系统内皮细胞屏障功能和炎症反应方面发挥重要作用, 但 TAAR1 在胃肠道组织中的作用尚未得到系统的研究<sup>[11]</sup>。有报道称尿液中的 TAAR1 配体  $\beta$ -苯乙胺的水平变化与抑郁症、精神分裂症和双相情感障碍等精神疾病相关, 并且这些疾病都与胃肠道紊乱的患病率(如肠易激综合征或炎症性肠病)增加有关, 包括炎症增加、肠上皮屏障功能

破坏以及肠道微生物多样性的减少等<sup>[12, 44]</sup>。胃肠道稳态是动态变化的, 涉及肠上皮细胞屏障的调节作用, 以防止免疫细胞和神经元产生过度炎症反应, TAAR1 在胃肠道上皮细胞、肠神经胶质细胞和其它外周免疫细胞中均有分布<sup>[21]</sup>。因此, 了解 TAAR1 在调节肠道健康以及通过肠道中病原微生物调节炎症方面的作用非常重要。

有研究发现, 在肠道组织中 TAAR1 的激活可能具有破坏性, 促使组织暴露于致病微生物, 诱发炎症反应。肠道和食源性微生物会产生酪胺等 TAAR1 的内源性配体, 这些配体能够进一步上调哺乳动物中的 TAAR1 水平<sup>[45]</sup>。此外, 酪胺可以促进微生物在肠上皮细胞中的黏附性, 对结肠上皮细胞有毒性作用, 并且参与调节肠上皮组织中的炎症细胞因子在细胞间的信号传导, 增强肠内分泌细胞对 5-羟色胺的合成作用, 促进其释放到循环系统中发挥功能<sup>[21, 27]</sup>。代谢组学研究表明, 溃疡性结肠炎患者粪便中的酪胺水平升高<sup>[27]</sup>, 并且与健康对照组相比, 精神疾病与胃肠道疾病(包括结直肠癌、炎症性肠病等)的共病患者和模型动物体内的酪胺水平均升高<sup>[21]</sup>。胃肠道中酪胺的高水平表达能够促进浸润性免疫细胞向肠道管腔中的生物胺趋化, 破坏上皮细胞屏障, 诱发炎症疾病的产生<sup>[27]</sup>, 由于 TAAR1 激活可引起免疫细胞的趋化反应, 所以通过使用 TAAR1 特定的调节剂可能会抑制这种趋化机制, 缓解炎症反应。

## 6 总结

综上所述, 病理状态下的中枢和外周免疫炎症都可能涉及 TAAR1 功能的异常变化, TAAR1 调节剂可作为一种免疫调节的新手段, 将来有可能用于不同系统性的免疫疾病的治疗。因此, 跨系统、结合多种免疫细胞类型的研究方法可能是探索 TAAR1 在免疫系统功能中的应用价值的新策略。

## 参考文献

- 1 Alnefeesi Y, Tamura J K, Lui L M W, Jawad MY, Ceban F, Ling S, Nasri F, Rosenblat JD, McIntyre RS. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1): Potential application in mood disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 131: 192–210.
- 2 Zhang Y, Li JT, Wang H, Niu W P, Su YA. Role of trace amine-associated receptor 1 in the medial prefrontal cortex in chronic social stress-induced cognitive deficits in mice.

- Pharmacol Res 2021; 167: 105571.
- 3 Liu J, Wu R, Li JX. TAAR1 and psychostimulant addiction. *Cell Mol Neurobiol* 2020; 40(2): 229–238.
  - 4 Dodd S, Carvalho A, Puri BK, Maes M, Bortolasci CC, Morris G, Berk M. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1): A new drug target for psychiatry? *Neurosci Biobehav Rev* 2020; 120: 537–541.
  - 5 Fleischer LM, Somaiya RD, Miller GM. Review and meta-analyses of TAAR1 expression in the immune system and cancers. *Front Pharmacol* 2018; 9: 683.
  - 6 Heffernan MLR, Herman LW, Brown S, Jones PG, Shao L, Hewitt MC, Campbell JE, Dedic N, Hopkins SC, Koblan KS, Xie L. Ulotaront: A TAAR1 agonist for the treatment of schizophrenia. *ACS Med Chem Lett* 2021; 13(1): 92–98.
  - 7 Berry MD, Gainetdinov RR, Hoener MC, Shahid M. Pharmacology of human trace amine-associated receptors: Therapeutic opportunities and challenges. *Pharmacol Ther* 2017; 180: 161–180.
  - 8 Grinchii D, Hoener MC, Khoury T, Dekhtiarenko R, Nejati Bervanlou R, Jezova D, Dremencov E. Effects of acute and chronic administration of trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) ligands on *in vivo* excitability of central monoamine-secreting neurons in rats. *Mol Psychiatry* 2022; 27(12): 4861–4868.
  - 9 Simmler LD, Buchy D, Chaboz S, Hoener MC, Liechti ME. *In vitro* characterization of psychoactive substances at rat, mouse, and human trace amine-associated receptor 1. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 357(1): 134–144.
  - 10 Wang H (王瀚), Su YA, Si TM. Research progress of trace amine-associated receptor 1 as a potential new target for neuropsychiatric diseases. *Chin J Psychiatry (中华精神科杂志)* 2016; 49(5): 333–336 (in Chinese).
  - 11 Christian SL, Berry MD. Trace amine-associated receptors as novel therapeutic targets for immunomodulatory disorders. *Front Pharmacol* 2018; 9: 680.
  - 12 Borowsky B, Adham N, Jones KA, Raddatz R, Artymyshyn R, Ogozalek KL, Durkin MM, Lakhani PP, Bonini JA, Pathirana S, Boyle N, Pu X, Kouranova E, Lichtblau H, Ochoa FY, Branchek TA, Gerald C. Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(16): 8966–8971.
  - 13 Sriram U, Cenna JM, Haldar B, Fernandes NC, Razmpour R, Fan S, Ramirez SH, Potula R. Methamphetamine induces trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) expression in human T lymphocytes: role in immunomodulation. *J Leukoc Biol* 2016; 99(1): 213–223.
  - 14 Panas MW, Xie Z, Panas HN, Hoener MC, Vallender EJ, Miller GM. Trace amine associated receptor 1 signaling in activated lymphocytes. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012; 7(4): 866–876.
  - 15 Wasik AM, Millan MJ, Scanlan T, Barnes NM, Gordon J. Evidence for functional trace amine associated receptor-1 in normal and malignant B cells. *Leuk Res* 2012; 36(2): 245–249.
  - 16 Nelson DA, Tolbert MD, Singh SJ, Bost KL. Expression of neuronal trace amine-associated receptor (Taar) mRNAs in leukocytes. *J Neuroimmunol* 2007; 192(1–2): 21–30.
  - 17 Dave S, Chen L, Yu C, Seaton M, Khodr CE, Al-Harhi L, Hu XT. Methamphetamine decreases K<sup>+</sup> channel function in human fetal astrocytes by activating the trace amine-associated receptor type-1. *J Neurochem* 2019; 148(1): 29–45.
  - 18 Xu Z, Li Q. TAAR agonists. *Cell Mol Neurobiol* 2020; 40(2): 257–272.
  - 19 Cisneros IE, Ghorpade A. Methamphetamine and HIV-1-induced neurotoxicity: role of trace amine associated receptor 1 cAMP signaling in astrocytes. *Neuropharmacology* 2014; 85: 499–507.
  - 20 Barnes DA, Hoener MC, Moore CS, Berry MD. TAAR1 regulates purinergic-induced TNF secretion from peripheral, but not CNS-resident, macrophages. *J Neuroimmune Pharmacol* 2022; doi: 10.1007/s11481-022-10053-8.
  - 21 Bugda Gwilt K, Gonzalez DP, Olliffe N, Oller H, Hoffing R, Puzan M, El Aidy S, Miller GM. Actions of trace amines in the brain-gut-microbiome axis via trace amine-associated receptor-1 (TAAR1). *Cell Mol Neurobiol* 2020; 40(2): 191–201.
  - 22 Babusyte A, Kotthoff M, Fiedler J, Krautwurst D. Biogenic amines activate blood leukocytes via trace amine-associated receptors TAAR1 and TAAR2. *J Leukoc Biol* 2013; 93(3): 387–394.
  - 23 Potula R, Hawkins BJ, Cenna JM, Fan S, Dykstra H, Ramirez SH, Morsey B, Brodie MR, Persidsky Y. Methamphetamine causes mitochondrial oxidative damage in human T lymphocytes leading to functional impairment. *J Immunol* 2010; 185(5): 2867–2876.
  - 24 Barnes DA, Galloway DA, Hoener MC, Berry MD, Moore CS. TAAR1 expression in human macrophages and brain tissue: a potential novel facet of MS neuroinflammation. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11576
  - 25 Liu P, Kang C, Zhang J, Liu Y, Liu J, Hu T, Zeng X, Qiu S. The role of dendritic cells in allergic diseases. *Int Immunopharmacol* 2022; 113(Pt B): 109449.
  - 26 Zhu Y, Yang J, Xu D, Gao XM, Zhang Z, Hsu JL, Li C W, Lim SO, Sheng YY, Zhang Y, Li JH, Luo Q, Zheng Y, Zhao Y, Lu L, Jia HL, Hung MC, Dong QZ, Qin LX. Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade. *Gut* 2019;

- 68(9): 1653–1666.
- 27 Bugda Gwilt K, Olliffe N, Hoffing RA, Miller GM. Trace amine associated receptor 1 (TAAR1) expression and modulation of inflammatory cytokine production in mouse bone marrow-derived macrophages: a novel mechanism for inflammation in ulcerative colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2019; 41(6): 577–585.
- 28 Shi M, Chen MS, Sekar K, Tan CK, Ooi LL, Hui KM. A blood-based three-gene signature for the non-invasive detection of early human hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2014; 50(5): 928–936.
- 29 LaBrecche HG, Nevins JR, Huang E. Integrating factor analysis and a transgenic mouse model to reveal a peripheral blood predictor of breast tumors. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 61.
- 30 Wan Q, Dingerdissen H, Fan Y, Gulzar N, Pan Y, Wu T J, Yan C, Zhang H, Mazumder R. BioXpress: an integrated RNA-seq-derived gene expression database for pan-cancer analysis. *Database (Oxford)* 2015; 2015: bav019.
- 31 Freire-Garabal M, Nunez-Iglesias MJ, Rey-Mendez M, Pereiro-Raposo MD, Riveiro P, Fernandez-Rial JC, Losada C, Gandoy M, Mayan JM. Effects of amphetamine on the development of Moloney sarcoma virus-induced tumors in mice. *Oncol Rep* 1998; 5(2): 381–383.
- 32 Chao C, Jacobson LP, Tashkin D, Martinez-Maza O, Roth MD, Margolick JB, Chmiel JS, Holloway MN, Zhang ZF, Detels R. Recreational amphetamine use and risk of HIV-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2009; 20(5): 509–516.
- 33 Rogowski M, Gollahon L, Chellini G, Assadi-Porter FM. Uptake of 3-iodothyronamine hormone analogs inhibits the growth and viability of cancer cells. *FEBS Open Bio* 2017; 7(4): 587–601.
- 34 Vattai A, Akyol E, Kuhn C, Hofmann S, Heidegger H, von Koch F, Hermelink K, Wuerstlein R, Harbeck N, Mayr D, Spitzweg C, Toth B, Mahner S, Jeschke U, Ditsch N. Increased trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) expression is associated with a positive survival rate in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(9): 1637–1647.
- 35 Yi J, Liu Y, Zhang L, Fang C. Secreted phosphoprotein-1 accelerates the progression of human colorectal cancer through activating beta-catenin signaling. *Oncol Lett* 2021; 21(5): 372.
- 36 Wai PY, Kuo PC. Osteopontin: regulation in tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27(1): 103–118.
- 37 Bhat-Nakshatri P, Sweeney CJ, Nakshatri H. Identification of signal transduction pathways involved in constitutive NF-kappaB activation in breast cancer cells. *Oncogene* 2002; 21(13): 2066–2078.
- 38 Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-kappaB signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer* 2013; 12: 86.
- 39 Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol* 2017; 18(2): 123–131.
- 40 Cisneros IE, Ghorpade A, Borgmann K. Methamphetamine activates trace amine associated receptor 1 to regulate astrocyte excitatory amino acid transporter-2 via differential CREB phosphorylation during HIV-associated neurocognitive disorders. *Front Neurol* 2020; 11: 593146.
- 41 Saijo K, Glass CK. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(11): 775–787.
- 42 Franklin TC, Wohleb ES, Zhang Y, Fogaca M, Hare B, Duman RS. Persistent increase in microglial RAGE contributes to chronic stress-induced priming of depressive-like behavior. *Biol Psychiatry* 2018; 83(1): 50–60.
- 43 Yoshino T, Tabunoki H, Sugiyama S, Ishii K, Kim SU, Satoh J. Non-phosphorylated FTY720 induces apoptosis of human microglia by activating SREBP2. *Cell Mol Neurobiol* 2011; 31(7): 1009–1020.
- 44 Nguyen TT, Kosciolk T, Eyler LT, Knight R, Jeste DV. Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2018; 99: 50–61.
- 45 Santoru M L, Piras C, Murgia A, Palmas V, Camboni T, Liggi S, Ibba I, Lai M A, Orru S, Blois S, Loizedda A L, Griffin J L, Usai P, Caboni P, Atzori L, Manzin A. Cross sectional evaluation of the gut-microbiome metabolome axis in an Italian cohort of IBD patients. *Sci Rep* 2017; 7(1): 9523.