

肥大细胞在动脉粥样硬化形成中的作用

贾金烁 刘广辉[△] 徐晓东 陈代钦 刘 凌 唐意信

(南华大学附属第一医院心血管内科 湖南 衡阳 421001)

摘要 动脉粥样硬化,是冠心病的病理基础,被认为是一种慢性炎症性疾病,涉及如巨噬细胞和 T 淋巴细胞等许多炎性细胞。肥大细胞是一种重要的免疫细胞,其功能主要是在超敏反应方面的作用。有病理学研究表明,肥大细胞在动脉粥样硬化斑块周围表达增加,这表明肥大细胞可能与疾病的进展有关。最近的研究表明,肥大细胞在动脉粥样硬化中确实起着重要的作用。本文通过总结肥大细胞在动脉粥样硬化形成中的作用,为在疾病进程中,通过调节肥大细胞功能来改善动脉粥样硬化的这种治疗方式的可能性提供依据。

关键词 肥大细胞 动脉粥样硬化

中图分类号 R543.5 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2011)07-1399-02

The role of Mast cells in Atherosclerosis

JIA Jin-shuo, LIU Chang-hui[△], XU Xiao-dong, CHEN Dai-qin, LIU Ling, TANG Yi-xin

(Department of cardiovascular, The first Affiliated Hospital of Nanhua University, 421001 Hunan Hengyang)

ABSTRACT: Atherosclerosis, which is the pathological basis of coronary heart disease, is considered a chronic inflammatory disease, involving many inflammatory cells such as macrophages and T-lymphocytes. Mast cells is an important immune cells, its function is discussed more in the role of hypersensitivity. Pathology studies have shown an increased presence of the mast cell, an important inflammatory effector cell in allergy and host defense, in (peri)vascular tissue during plaque progression, which may point towards a causal role for mast cells. In this review, we discuss recent evidence on the role of mast cells in the progression of atherosclerosis and give insight in the therapeutic potential of modulation of mast cell function in these processes to atherosclerosis.

Key words: Mast cells; Atherosclerosis

Chinese Library Classification(CLC): R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)07-1399-02

肥大细胞来源于造血干细胞,以肥大细胞前体形式离开骨髓进入血液,随血流迁移至结缔组织增殖分化为成熟的肥大细胞,存在于全身各处的结缔组织中。肥大细胞是一种重要的免疫细胞,充满了诸如糜蛋白酶、胰蛋白酶和组织蛋白酶的等各种调节物质,如作用于血管的组胺、肝素和大量的细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、炎症趋化因子(如白细胞介素 8(IL-8))及其他生长因子(例如血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF))^[1]其功能多论及它在超敏反应方面的作用,近年来的研究表明肥大细胞在动脉粥样硬化的发生发展过程中亦有重要作用。

正常的动脉内膜,肥大细胞占有所有有核细胞总数的 0.1%。在心肌梗死患者易损和破裂斑块的血管外膜的活化肥大细胞数量明显增加,更重要的是肥大细胞的数量与斑块破裂和侵蚀的发生率相关。Ilze Bot 等^[2]研究发现全身性的 MC 活化会促进动脉硬化斑块的进展,斑块局部 MC 的活化会促进巨噬细胞凋亡、微血管渗漏及白细胞流入,并增加斑块内出血的机会,并且研究还发现阻断 MC 脱颗粒可以阻止以上这些病理生理机制。这些提示肥大细胞与动脉粥样硬化斑块的形成及破裂有关。

近年来的研究表明肥大细胞在动脉粥样硬化过程中的作用主要有以下几个方面:

1 促进白细胞聚集

肥大细胞脱颗粒后,通过自我放大级联和增加白细胞涌入导致动脉粥样硬化病变扩大。肥大细胞成分如组胺(血管舒张,激活内皮),白三烯(白细胞趋化,平滑肌收缩作用),前列腺素 D2(白细胞化学激动作用)均有促进白细胞聚集的作用;肥大细胞分泌的分泌的单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 IL-8 也可增加白细胞涌向斑块^[3];另外类胰蛋白酶也能够激活内皮细胞上的酶切激活受体 22(PAR22),破坏 VE2 钙黏素,刺激肌动应纤维的合成,从而增强内皮细胞的通透性,有利于白细胞穿过内皮细胞^[4];类胰蛋白酶还能够刺激 IL28 的合成,引起中性粒细胞的聚集,启动固有免疫反应^[5]。

2 促进泡沫细胞形成

有实验证明肥大细胞有利于巨噬细胞及平滑肌细胞泡沫化^[6]。Lee 等^[7]在体外研究证明类胰蛋白酶能够削弱 HDL3 参与胆固醇逆向转运的功能,从而增强动脉粥样硬化形成时胆固醇的胞内聚集,肥大细胞糜蛋白酶能降解载脂蛋白 E 和 apoA-I,从而导致巨噬细胞胆固醇外流向这些载脂蛋白减少,增进了泡沫细胞形成^[8]。

3 增加斑块新生血管形成

作者简介:贾金烁(1984-),女,硕士,主要研究方向:冠心病的发病机制

[△]通讯作者:刘广辉,Email: changfeiliu2006@yahoo.com

(收稿日期:2010-11-15 接受日期:2010-12-11)

在人类冠状动脉粥样硬化性新生血管区域肥大细胞与斑块内部微血管呈现局部化。胃促胰酶和类胰蛋白酶直接降解ECM或通过激活MMPs降解ECM均可促进血管生成;肥大细胞可通过释放血管活性物质组胺,促进微血管渗漏和斑块内出血,体外研究表明,促有丝分裂因子使内皮增生,因此,肥大细胞分泌的血管内皮生长因子可能会导致微血管产物提高,肥大细胞含有的碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),是一种有效的血管生成因子^[9],肥大细胞可直接释放VEGF,bFGF等细胞因子,还可激活邻近的炎症细胞分泌以上因子,以利于病变处血管新生,此外,活化的肥大细胞释放肝素和组胺,促进bFGF和其受体的相互作用,并促进内皮细胞增殖。

4 影响血管内皮功能

血管内皮细胞受损被认为是AS的始动因素,血管内皮细胞损伤是斑块失稳定致急性冠脉综合征(ACS)一个可能的重要原因。除组胺、白三烯等炎性介质可影响血管内皮功能外,类胰蛋白酶作为平滑肌细胞、内皮细胞和心肌细胞上酶切激活受体的激活剂,能够引起血管舒张和收缩,细胞有丝分裂,细胞内钙离子浓度升高,血管性血友病因子的释放以及一氧化氮的释放等多种生物学效应影响血管内皮功能,糜蛋白酶,可以不依赖血管紧张素转换酶(ACE)使血管紧张素I转化成作用于血管的血管紧张素,促进血管收缩^[10],并可通过转换内皮素,从而使血管收缩^[11]另外,这两种肥大细胞蛋白酶均能够激活基质金属蛋白酶(MMPs)导致胶原蛋白和弹性蛋白的降解^[12],导致斑块不稳定。

5 诱导细胞凋亡

体外研究表明肥大细胞可通过诱导心肌细胞^[13]、血管平滑肌细胞^[14]和内皮细胞^[15]细胞凋亡,来降低斑块稳定性^[16]。

综上所述,肥大细胞通过促进白细胞聚集,启动固有免疫;增强胆固醇聚集且减少其外流从而促进泡沫细胞形成,通过分泌多种炎性因子增加斑块新生血管形成;影响血管内皮功能,及诱导细胞凋亡参与并促进动脉粥样硬化的发生发展。这些作用通过肥大细胞脱颗粒释放的组胺、基质金属蛋白酶、类胰蛋白酶、糜蛋白酶等活性成分实现。肥大细胞可以与单核细胞和淋巴细胞等促炎症反应细胞一样在斑块形成和发展过程中被招募到斑块部位。肥大细胞可能通过炎症趋化因子(如嗜酸细胞活化趋化因子)被招募到斑块部位。另外有研究表明,ox-LDL^[17]和ox-LDL^[16]均能使肥大细胞胞膜不完整,细胞内颗粒脱出,并呈剂量依赖性增加肥大细胞组胺释放率。

总之,明确肥大细胞在动脉粥样硬化的作用机制,有助于在此基础上进行相应的干预治疗,为动脉粥样硬化的药物干预开辟一条新路,值得提出的是已经有动物实验表明肥大细胞膜稳定剂曲尼司特、色甘酸钠等可以通过抑制肥大细胞活化来干预动脉粥样硬化病变的进展,这也更加证实了肥大细胞在动脉粥样硬化中的重要作用。

参考文献(References)

- [1] Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi DS. The human mast cell: an overview. *Methods Mol Biol*, 2006, 315: 13-34
- [2] Ilze Bot, Saskia C, de Jager A, et al. Perivascular Mast Cells Promote

Atherogenesis and Induce Plaque Destabilization in Apolipoprotein Mice E-Deficient[J]. *Circulation*, 2007, 115:2516

- [3] Kinoshita M, Okada M, Hara M, et al. Mast cell tryptase in mast cell granules enhances MCP-1 and interleukin-8 production in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; 25: 1858-1863
- [4] Sendo T, Sumimura T, Itoh Y, et al. Involvement of p roteinkinase-activated recep tor-2 in mast cell tryptase-induced barrier dysfunction in bovine aortic endothelial cells[J]. *Cell S ignal*, 2003, 15 (8) : 773-781
- [5] Dimitris S, Hany GB, Michele R, et al. Immunoregulatory properties of mast cell-derived exosomes [J]. *Mol Immunol*, 2002, 38 (16-18): 1359-1362
- [6] 甘露,朱东兴,黄明原,等.肥大细胞在平滑肌细胞源性泡沫细胞形成中的作用[J].*免疫学杂志*, 2009, 25(2) :130-133
Gan Lu, Zhu Dong-xing, Hang Ming-yuan, et al. Degranulated mast cell induced by ox-LDL improves the formation of smooth muscle cell-derived foam cells[J]. *Immunological Journal*, 2009,25(2)130-133
- [7] Lee M, Sommerhoff CP, von Eckardstein A, et al. Mast cell tryptase degrades HDL and blocks its function as an acceptor of cellular cholesterol [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (12): 2086-2091
- [8] Lee M, Calabresi L, Chiesa G, et al. Mast cell chymase degrades apoE and apoA-II in apoA-I-knockout mouse plasma and reduces its ability to promote cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22: 1475-1481
- [9] Lappalainen H, Laine P, Pentikäinen MO, et al. Mast cells in neovascularized human coronary plaques store and secrete basic fibroblast growth factor, a potent angiogenic mediator. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 1880-1885
- [10] Richard V, Hurel-Merle S, Scalbert E, et al. Functional evidence for a role of vascular chymase in the production of angiotensin II in isolated human arteries. *Circulation*, 2001, 104: 750-752
- [11] Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Vasoconstrictor activity of novel endothelin peptide, ET-1 (1 - 31), in human mammary and coronary arteries in vitro. *Br J Pharmacol*, 2001, 134: 1360-1366
- [12] Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD, et al. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18: 1707-1715
- [13] Hara M, Matsumori A, Ono K, et al. Mast cells cause apoptosis of cardiomyocytes and proliferation of other intramyocardial cells in vitro. *Circulation*, 1999, 100: 1443-1449
- [14] Leskinen MJ, Heikkilä HM, Speer MY, et al. Mast cell chymase induces smooth muscle cell apoptosis by disrupting NF-kappaB-mediated survival signaling. *Exp Cell Res*, 2006; 312: 1289-1298
- [15] Heikkilä HM, Lätti S, Leskinen MJ, et al. Activated mast cells induce endothelial cell apoptosis by a combined action of chymase and tumor necrosis factor-α. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 309-314
- [16] Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart*, 2002, 87: 480-487
- [17] 赵战芝.氧化型高密度脂蛋白对肥大细胞活化脱颗粒的影响[J].*南华大学学报(医学版)*, 2010;38(4)452-455
Zhao Zhan-zhi. The Effect of Oxidized HDL on Mast Cell Activation and Degranulation[J]. *Journal of University of South China. (Medical Edition)*, 2010, 38(4)452-455(In Chinese)