

白细胞介素-1 对血管平滑肌细胞的作用及其临床意义

王关嵩 综述

钱桂生 审校

(第三军医大学附属第二医院呼吸研究所, 重庆 400037)

摘要 本文综述了白细胞介素-1对血管平滑肌细胞的促增殖、迁移和凋亡的作用,及其诱导一氧化氮产生进而舒张血管,诱导粘附等作用,阐述了其多种病理生理意义。

关键词 白细胞介素-1; 血管平滑肌细胞

研究发现,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)自身可以产生白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1),受刺激后其产生量大增。还发现在培养基中加入 IL-1 后直接刺激 VSMC 的增殖和凋亡,刺激 VSMC 产生一氧化氮(nitric oxide, NO)、粘附分子和其它一些物质,进而促进 VSMC 的舒张、粘附反应和迁移,显示出 IL-1 对 VSMC 作用的复杂性。IL-1 对 VSMC 的多种作用在临床多种疾病的防治中具有重要意义。

1 血管平滑肌细胞产生白细胞介素-1 的状况

血管平滑肌细胞自身或受刺激可以释放 IL-1。Shingu 等^[1]研究发现 VSMC 自身可以产生 IL-1 α 和白细胞介素-1 β ,而且白细胞介素-1 β 的水平远高于 IL-1 α ,而血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)仅可以释放出 IL-1 α ,而无白细胞介素-1 β 。用人的 IL-1 β 或肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)重组体处理 VSMC 后,IL-1 β 和 IL-1 α 的表达量显著上升。说明 VSMC 和 VEC 虽然自身释放的 IL-1 类型有别,但受刺激后两者表达 IL-1 的量均可上升。血管细胞包括 VSMC 可能以两种方式释放 IL-1 和转录其基因。既往有研究揭示半胱氨酸白三烯(cysteinyl leukotriene D₄, LTD₄)在动脉粥样硬化进程中,通过单核细胞和细胞因子十二烷类网络调节细胞因子的产生。Porreca 等^[2]发现 LTD₄ 以剂量(从 55 \pm 15 ng/L 至最大 177 \pm 14 ng/L)和时间(最大值 24 h)依赖方式增强 VSMC 释放 IL-1 β 的免疫反应活性,LTD₄ 的受体拮抗剂 MK-571 可抑制上述反应。在孵育 1 h 后 LTD₄ 诱导 IL-1

mRNA 表达开始升高,24 h 至最高峰。IL-1 的受体拮抗剂 IL-1ra 可部分减弱上述反应。故认为 LTD₄ 可能包含在 IL-1 的自身产物中,由白细胞或异常细胞代谢后从血管壁细胞产生,发挥反馈调节作用。

2 对血管平滑肌细胞的直接作用是促进增殖

国内有学者^[3]研究了 IL-1 对培养的牛微血管 SMC 增殖的影响。发现 IL-1 可诱导 VSMC 增殖,而欧芹素乙、异欧芹素乙和 6(α , α -二苯基乙酰哌嗪基苯基)-4,5-二氢-5-甲基-3(2H)吡嗪酮在浓度为 10⁻⁶~10⁻⁴ mol/L,可呈剂量依赖性地拮抗 IL-1 诱导 SMC 增殖的作用。Bonin 研究发现,IL-1 是通过刺激 VEC 和 VSMC 释放血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及单核细胞源生长因子进而促进 SMC 增殖的。近年来研究发现在动脉粥样硬化进程中,LTD₄ 和细胞因子在促进 VSMC 增殖中起协同作用。VSMC 的异常增殖与 LTD₄ 刺激伴行时其自身产生 IL-1 增加有关^[3]。培养的血管细胞膜衍生的 IL-1 对 VSMC 有激活效应,通过放射标记可知 IL-1 对 VSMC 有特殊的关系,VSMC 上有表达 IL-1 的结合位点^[4]。提示 IL-1 对 VSMC 的作用可能与特异的受体有关。

Bourier 等^[5]报道,极微量(1 fg)的 IL-1 β 单独作用于 VSMC,其作用很微弱,若与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)协同就可促进细胞增殖。IL-1 β 对 PDGF 和 EGF 有激发效应,但对胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF₁)无作用。IL-1ra 受体拮抗剂阻断 IL-1 β 的效应,但一氧化氮合酶(NO synthase, NOS)的抑制剂 N₅-氨基乙基-L-鸟氨酸(N₅-imincethyl L-ornithine, L-NCO)不能阻断,提示 IL-1 β 和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF-2)的协同作用不依赖于 NO-cGMP 通道,也不依赖于 PDGF 与 FGF-2 和 IL-6 诱导的早期或延迟酪氨酸磷酸化反应。

3 诱导血管平滑肌细胞产生一氧化氮

许多学者的研究均表明,IL-1 可以以时间和剂量

依赖方式诱导 VSMC 产生 NO。cGMP 和 cAMP 在其产生中均具有重要作用;NF-KB 和蛋白酶 α 也参与这个释放过程。而且诱生的 NO 又对 VSMC 等发挥多种作用:可抑制血管的增生;介导细胞毒性作用;对血小板的聚集发挥作用。但是研究也表明,NO 的抑制增生作用与 IL-1 的促增生效应相比处于次要地位,NO 可能是 IL-1 作用的部分负反馈机制。

4 诱导血管平滑肌细胞与其它细胞的粘附

Wang 等^[6]研究揭示 IL-1 β 以浓度和时间依赖方式诱导单核细胞和中性粒细胞对 VSMC 的粘附,而 IL-1ra 可以拮抗这种作用。印迹分析和反转录多聚酶链反应(reverse translate-polymerase chain reaction, RT-PCR)显示细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM)是主要的粘附分子,且抗鼠 ICAM-1 抗体可以抑制。后来,Wang 等^[7]用 1 nmol/L 的 IL-1 β 作用 4 h 产生的最大效应比单用单核细胞和中性粒细胞分别高 46 倍和 3.3 倍。用 RT-PCR 法显示 IL-1 β 可诱导 VSMC 上 ICAM-1、血管细胞粘附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)和 E 选择素(E-selectin-1)表达。结果揭示 IL-1 β 是粘附的诱导剂,在动脉粥样硬化的胞核发育中发挥作用。

Thorne 等^[8]用 IL-1 和肿瘤坏死因子一起处理冠状动脉 SMC,结果 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达量上升 2 倍,而单核细胞与 SMC 的粘附力上升 9 倍。降低低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),可以使单核细胞对 SMC 的粘附上升 3 倍,但不影响粘附分子的表达,且这种粘附不能受粘附分子抗体拮抗。氧化修饰的 LDL 可以促进单核细胞对人 SMC 的粘附力。LDL 诱导粘附的机制不依赖于粘附分子表达,不同于 TNF- α 和 IL-1 α 。

Braun 等^[9]也曾证明在动脉粥样硬化中有粘附分子表达,人冠状动脉和肺动脉 SMC 表达 ICAM-1 和 VCAM-1,但不表达 E-选择素。TNF- α 、IL-1 β 和干扰素(interferon, IFN)促进 ICAM-1 的表达,TNF- α 和 IL-1 β 也促进 VCAM-1 的表达。TNF- α 和 IL-1 β 也促进 VCAM-1 的表达。

5 诱导血管平滑肌细胞的间接迁移

Schonbeck 等^[10]用印迹杂交显示 IL-1 α 、TNF、脂多糖呈时间和剂量依赖性刺激 SMC 释放 IL-8 两种异构体,尽管 VSMC 上没有表达 IL-8 的特异位点。而且 VSMC 和内皮细胞及单核细胞表达的 IL-8 的结构体具有类似的性质。Yue 等^[11]研究揭示 IL-8 是 VSMC 的

促细胞分裂剂和化学吸附剂。细胞培养观察到 IL-8 对人 VSMC 具有趋化活性,在 $10^{-11} \sim 10^{-8}$ mol/L 范围内 IL-8 以时间和剂量依赖方式刺激 SMC 的迁移。当 IL-8 升至 10 nmol/L 时,能使 SMC 迁移数目比基础水平升高 40 倍以上。这种刺激可完全被抗 IL-8 抗体所阻止。说明 SMC 应答 IL-8 呈趋化性^[12],且体内存在负反馈调节机制。

6 诱导血管平滑肌细胞凋亡

Geng 等^[12]研究发现 IL-1 β 可与 IFN- γ 和 TNF 一起可以诱导 VSMC 凋亡。用 TNF- α 、IFN- γ 和/或 IL-1 β 可以诱导大鼠 VSMC 凋亡,但单一因子无此效应。用 400 ku/L 的 IFN- γ 和 IFN- α 及 100 ku/L 的 IL-1 β 可使人 VSMC 中包含 DNA 降解片段和富含组胺的细胞数量显著上升,呈典型的凋亡征象:细胞皱缩、膜起泡、染色体聚集和核降解。三种细胞因子都可以刺激 VSMC 产生 NO,而对人的 VSMC 无作用。加入 NG 单甲基左旋精氨酸(NG-monomethyl-L-arginine, NGMLA),可以部分抑制大鼠 VSMC 的凋亡而对人 VSMC 无影响,说明细胞因子诱导的凋亡可以通过 NO 通道来实现或直接作用 VSMC 而诱导凋亡。Fukuo 等^[13]发现 IL-1 可能参与 Fas 介导的凋亡。用 IL-1 和 TNF- α 共同处理大鼠 VSMC 可下调 Fas 的表达,NOS 抑制剂 NGMLA 可以抑制上述作用。NO 供体硝基氰盐(sodium nitroprusside)也可以下调 Fas,人 Fas 单克隆抗体可以显著促进 NO 诱导的 VSMC 凋亡。说明 IL-1 和 TNF- α 等巨噬细胞源细胞因子能通过 NO 依赖机制下调 Fas 的表达,而 Fas 可能介导了动脉粥样硬化进程中 VSMC 凋亡。

Schonbeck 等^[14]报道通过 CD40L 刺激人 VSMC 和 VEC,诱生 ICE,表达 45 kDa 和 30 kDa 有免疫活性的 ICE 蛋白,用人 CD40L 重组体处理 VSMC,使 20 kDa 有免疫活性加 ICE 蛋白含量升高。rCD40L 处理 PIL-1- α 然后刺激 SMC 和 EC,产生约 17 kDa 的产物,各自用 0.3 或 1.0 g/L 刺激 6 h 分别表现 20 kDa 免疫活性的 ICE 蛋白和 PIL-1 β ,可预先用配体或抗 CD40L 抗体处理来抑制上述反应。刺激 VSMC 和 VEC 结果释放有生物活性的 IL-1 β ,显示出配体活性的 PIL-1 的征象。这是 IL-1 β 激活人血管细胞的新机制和 ICE 激活的新通道。

7 对血管平滑肌细胞多重作用的病理生理意义及前景

Clansell 等^[15]曾报道异位心脏移植的幼猪冠状动

脉通道的发生变化,管壁上 IL-1 β 和纤维分泌素 (fibronectin) 免疫染色升高。这次研究是从猪的主动脉上培养 SMC,通过纤维分泌素蛋白和 mRNA 水平升高来判断出细胞产生了更多的纤维分泌素。IL-1 β 通过升高自身激素机制,包括增加细胞因子来调节其升高。与宿主对比,供者冠状动脉 SMC 的纤维分泌素蛋白合成和 mRNA 升高,升高淋巴细胞聚集和迁移向中层 SMC 最终导致增厚,在心脏移植物的冠状动脉狭窄治疗术时发挥作用。

Wen 等^[16]研究发现,用脂多糖、IL-1 β 或 TNF- α 处理 HPA SMC 3 h 后,再用 2 ku/L 凝血酶处理,PGI₂ 的产量比对照组高。IL-1 β 和 TNF- α 处理 8 h 后,PGI₂ 产量达最高峰,再用脂多糖刺激,还可以持续 24 h 升高。用细胞因子或脂多糖预先处理 24 h,再用凝血酶处理 15 min,PGI₂ 的产量达高峰,不用凝血酶处理,则 PGI₂ 可持续升高 30 min,但量要少一些。而且不同浓度的脂多糖等细胞因子均呈剂量依赖性地刺激 PGI₂ 的产生。故认为脂多糖、IL-1 和 TNF- α 能够促进基础状态或受凝血酶刺激的 HPA SMC 产生 PGI₂,这有助于降低肺血管的紧张性,从而在细胞因子或内毒素介导的炎症反应和急性肺损伤中使肺的血液动力学发生适应性变化。

在动脉粥样硬化的发展进程中,细胞粘附分子的高表达是一种重要的病理现象。研究证明,IL-1 β 通过诱导 VSMC 上 ICAM-1 的表达,导致单核细胞和中性粒细胞对 VSMC 的粘附,从而有利于 IL-1 在炎症反应和免疫反应中发挥作用,减缓动脉粥样硬化和再狭窄中 SMC 的增殖。

白细胞介素-1(IL-1)的性质类似于 TNF,尽管二者的结构和受体各异。IL-1 在 pmol/L 和 fmol/L 的范围即起作用且绝大多数细胞表达 IL-1 受体,尽管每个细胞上不足 100 个受体且尚未完全找到。利用短期阻断人和动物上 IL-1 受体和 IL-1 β 失效(敲空)大鼠实验证实,在体内平衡状态中如代谢、血细胞生成、肾功能及血压调节中 IL-1 β 无作用。另一方面,各种上皮细胞、皮肤和脑的角化细胞组成性表达 IL-1 α 。以上说明,IL-1 对细胞的生长和修复可能有作用。在炎症反应、损伤、免疫缺陷或感染过程中有 IL-1 产生,IL-1 具有多种生物学活性,在炎症反应和感染中具有重要作用^[17]。

参考文献

- 1 Shingu M, Nobunaga M, Fzaki I, et al. Recombinant human IL-1 beta and TNF-alpha stimulate production of IL-1 alpha and IL-1 beta by vascular smooth muscle cell and IL-1 alpha by vascular endothelial cells. *Life Sci*, 1991, **49**(3): 241~246.
- 2 Porreca E, Conti P, Feliclan C, et al. Cysteinyl-leukotriene D4 induced IL-1 beta expression and release in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 1995, **115**(2): 181~189.
- 3 嵇杨, 曾国钱, 黄耀诚. 白细胞介素-1 β 诱导牛脑微血管平滑肌细胞增殖及药物的拮抗作用. *中国药理学报*, 1994, **10**(4): 271~273.
- 4 Loppnow H. LPS recIL-1 and smooth muscle cell-IL-1 activate vascular cells by specific mechanisms. *Prog Clin Biol Res*, 1994, **388**(1): 309~321.
- 5 Bourcier T, Dockter M, Hassid A. Synergistic interaction of interleukin-1 beta and growth factors in primary cultures of rat aortic smooth muscle cells. *J Cell Physiol*, 1995, **164**(3): 644~657.
- 6 Wang X, Feuerslein GZ, Clark RK, et al. Enhanced leucocyte adhesion to interleukin-1 beta stimulated vascular smooth muscle cells is mainly through intercellular adhesion molecule-1. *Cardiovasc Res*, 1994, **28**(12): 1808~814.
- 7 Wang X, Feuerstein GZ, Gu JL, et al. Interleukin-1 beta induces expression of adhesion molecules in human vascular smooth muscle cells and enhances adhesion of leukocytes to smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 1995, **115**(1): 89~98.
- 8 Thorne SA, Abbot SE, Stevens CR, et al. Modified low density lipoprotein and cytokines mediate monocyte adhesion to smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 1996, **127**(2): 167~176.
- 9 Braun M, Pietsch P, Felix SB, et al. Modulation of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 on human coronary smooth muscle cells by cytokines. *J Mol Cell Cardiol*, 1995, **27**(12): 2571~579.
- 10 Schonbeck U, Brandt E, Petersen F, et al. IL-8 specifically binds to endothelial but not to smooth muscle cells. *J Immunol*, 1995, **154**(5): 2375~383.
- 11 Yue TL, Wang X, Sung CP, et al. Interleukin-8 mitogen and chemoattractant for vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1994, **75**(1): 1~7.
- 12 Ceng YJ, Wu Q, Muszynski M, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **16**(1): 19~27.
- 13 Fukuo K, Nakahashi T, Nomura S, et al. Possible participation of Fas-mediated apoptosis in the mechanism of

- atherosclerosis. *Gerontology*, 1997, **43**(1): L35~42.
- 14 Schonbeck U, Mach F, Bonnefoy JY, et al. Ligation of CD40 activates interleukin-1 beta converting enzyme (caspase-1) activity in vascular smooth muscle and endothelial cells and promotes elaboration of active interleukin-1 beta. *J Biol Chem*, 1997, **272**(31): 19 569~574.
- 15 Clausell N, Rabinovitch M. Upregulation of fibronectin synthesis by interleukin-1 beta in coronary artery smooth muscle cells is associated with the development of the postcardiac transplant arteriopathy in piglets. *J Clin Invest*, 1997, **92**(4): 1 850~858.
- 16 Wen FQ, Watanabe K, Tanaka H, et al. Cytokines and lipopolysaccharide enhance basal and thrombin-stimulated production of PGI₂ by cultured human pulmonary artery smooth muscle cells. *Prostaglandins leukot Essent Fatty Acids*, 1997, **56**(3): 185~192.
- 17 Minamino N, Shoji H, Sugo S, et al. Adrenocortical Steroids, thyroid hormones and retinoic acid augment the production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cell. *Biochem Biophys Res commun*, 1995, **211**(2): 686~693.

(1998-04-28 收到, 1998-08-06 修回。编辑: 胡必利)

首届全国动脉硬化性疾病学术研讨会征文

中国动脉硬化杂志编辑部与南方科技学术交流中心定于 1999 年 1 月联合举办首届全国动脉硬化性疾病学术研讨会, 现将征文的有关事项通知如下。

一、《中国动脉硬化杂志》报道的疾病名称: 肥胖症、小儿肥胖症、高脂血症、早老症、原发性肺动脉高压症、冠状动脉粥样硬化性心脏病、动脉硬化症、高血压病、周围血管疾病、伯格氏病、短暂性脑缺血发作、脑梗塞、脑动脉硬化症、动脉硬化性精神病、粥样栓塞性肾病、肾动脉血栓或栓塞、糖尿病合并心血管疾病。

二、此次会议征文内容: 上述疾病的诊断、治疗及护理总结; 误诊、误治分析; 各种药物的疗效观察及不良反应; 预防、流行病学调查、饮食卫生、保健及其他。

三、来稿处理: 会议录用稿件除大会交流外, 尚作如下处理: ①择优转为向《中国动脉硬化杂志》投稿, 经审查合格者优先发表; ②其他省级刊物公开发表。

四、来稿请盖单位公章, 寄全文 2 份和 100 字左右摘要 1 份, 并注明作者所在省、市(县)及工作单位、邮编。

五、来稿请寄广东省中山市古镇海傍街 88 号赖永娣收, 邮编: 528421。截稿日期: 1998 年 12 月 20 日。

六、学术研讨会的具体时间与地点将在 1999 年 1 月初通知到每位来稿者。

中国动脉硬化杂志编辑部