

细胞粘附分子在动脉粥样硬化发生发展中的作用

张新超 综述 徐成斌 审校

北京医科大学第二临床学院, 北京 100044)

主题词 细胞粘附分子; 动脉粥样硬化; 脂蛋白; 细胞因子

摘 要 单核细胞粘附于血管内皮细胞、并迁入内皮摄取脂质转化为泡沫细胞是动脉粥样硬化形成的早期事件。细胞粘附分子在介导单核细胞-内皮细胞粘附方面起重要作用。细胞间粘附分子-1、血管细胞粘附分子-1、E-选择素和 P-选择素在人动脉粥样硬化斑块病变中的内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞中表达已获证明,并且发现这些细胞粘附分子表达与病变组织中巨噬细胞等炎症细胞浸润有关。脂蛋白可诱导细胞粘附分子的表达,但低密度脂蛋白、轻度修饰低密度脂蛋白、氧化型低密度脂蛋白各自的作用尚无一致报道。细胞因子等相关因素可通过不同的转录因子与途径调节细胞粘附分子表达,其中 NF- κ B 的作用有较深入研究。高胆固醇血症、心绞痛、急性心肌梗死患者的血浆中可检出增高的可溶性细胞粘附分子,其意义尚待研究。阻止单核细胞向内皮细胞迁移和相互作用有可能预防或逆转动脉粥样硬化的发生发展。

二十世纪下半叶,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)已成为发达国家人口主要死亡原因。迄今,虽然对动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生过程基本上有了清楚的认识,但对其发病机理仍未阐明。随着分子免疫学及分子生物学等相关基础学科的快速发展,细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)及分子粘附机制在 As 发病中的作用日渐受到重视,并已初露端倪。本文综述 CAMs 参与 As 发生、发展的作用、机制及意义。

1 细胞粘附分子概述

细胞粘附分子是指介导细胞与细胞间、或细胞与基质间相互接触和结合的一类分子,大都为分布于细胞膜表面的糖蛋白。CAMs 以配体-受体相对应的形式发挥作用,导致细胞与细胞间、细胞与基质间的粘附,并参与细胞的信号传导与活化、细胞的生长与分化等一系列重要生理和病理过程。目前,在 As 发病中研究较多、已在人动脉粥样硬化斑块中检出、主要表达于内皮细胞的 CAMs 有细胞间粘附分子(inter-cellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞粘附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、E-选择素 E-selectin,

E-sel)和P-选择素(P-selectin, P-sel)。

1.1 细胞间粘附分子-1 (CD54)和血管细胞粘附分子-1 (CD106)

细胞间粘附分子-1 (1988年克隆成功)和VCAM-1 (1989年克隆)属免疫球蛋白超家族(IgSF)成员。ICAM-1结构上含有5个免疫球蛋白样功能区、1个跨膜区和1个胞浆功能区,相对分子质量 $80 \sim 110 \times 10^3$,分布于白细胞、内皮细胞、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)、上皮细胞、某些肿瘤细胞及肝细胞,其配体为 $\beta 2$ 整合素LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1, CD11a/CD18)和Mac-1 (macrophage differentiation antigen-1, CD11b/CD18)。ICAM-1/LFA-1、ICAM-1/Mac-1功能上主要介导单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞与内皮细胞粘附,促淋巴细胞聚集。VCAM-1结构上含有6个或7个免疫球蛋白样功能区,相对分子质量100或 110×10^3 ,分布于内皮细胞、上皮细胞、树突状细胞、巨噬细胞,其配体为 $\beta 1$ 整合素VLA-4 (very late antigen-4, CD49d/CD29)。VCAM-1/VLA-4介导单核细胞、淋巴细胞与内皮细胞粘附。

1.2 E-选择素(CD62E)和P-选择素(CD62P)

选择素由1个植物血凝素(lectin)功能区、1个表皮生长因子样功能区 and 不同数目的补体调节样区域、以及跨膜区、胞浆区组成。E-sel (89年克隆)又称内皮白细胞粘附分子(endothelial-leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1),相对分子质量 110×10^3 ,仅分布于细胞因子活化的内皮细胞,其配体为中性粒细胞、单核细胞及部分淋巴细胞。E-sel功能上启动白细胞与内皮细胞粘附,介导淋巴细胞归巢。P-sel (89年克隆)又称GMP-140 (granule membrane protein-140)或PADGEM (platelet activation dependent granule-external membrane protein),相对分子质量 140×10^3 ,主要贮存于血小板 α 颗粒、内皮细胞的Weibel-Palade小体中,被细胞因子、血栓素、组胺、凝血酶、过氧化物等激活,快速表达于血小板、内皮细胞表面,功能在于介导白细胞与内皮细胞、白细胞与血小板粘附,加速单核细胞趋化因子合成等。

粘附分子介导的粘附过程,首先是选择素减慢血流中的白细胞,并使其滚动到血管内皮表面,然后是整合素和IgSF粘附分子促进白细胞粘附到血管壁,并使其进入内皮。

2 细胞粘附分子在动脉粥样硬化形成中的作用机制

2.1 细胞粘附分子参与动脉粥样硬化发病的证据

业已证明,血浆脂质和脂蛋白沉积于内皮下,单核细胞粘附于血管内皮细胞并迁入内皮、摄取脂质转化为泡沫细胞是As形成的早期事件。动脉粥样硬化病变的主要细胞构成是SMC、巨噬细胞及一些T淋巴细胞,其中血源性巨噬细胞通过内皮广泛浸润于动脉内膜是动脉粥样硬化病变进展活动期的一个特征。

91年,Cybulsky等^[1]首次在Watanable遗传性高脂血症兔早期动脉粥样硬化病变一脂纹中的内皮细胞检出VCAM-1免疫活性。其后,O'Brien等^[2]和Davies等^[3]首次证实在人动脉粥样硬化病变组织中SMC、内皮细胞、巨噬细胞均表达

VCAM-1。Li等^[4]还发现,As形成早期,VCAM-1主要表达于内皮细胞,而在进展性纤维斑块,VCAM-1主要表达于SMC尤其是新生内膜中的SMC。当斑块成熟,动脉腔面内皮表达VCAM-1呈最低水平或消失。研究认为,VCAM-1介导的免疫过程在As发生中起了极其重要的作用,其中,在病变形成早期VCAM-1主要是促单核细胞向内皮粘附、迁移,在进展期病变,促进已迁入病灶的单核细胞滚动、T淋巴细胞的激活,并增加其它细胞与细胞间的相互作用。此外,由于内皮细胞与SMC表达VCAM-1的时间差,VCAM-1可能是SMC“激活”的一个标记^[5]。

92年,Poston等^[6]和Printsera等^[7]第一次证实人动脉粥样硬化病变中内皮细胞、SMC、巨噬细胞表达ICAM-1,其中脂纹病变表达量最大,正常动脉内皮及斑块以外的内膜SMC不表达或仅轻微表达ICAM-1。研究认为,ICAM-1在内皮细胞的表达涉及单核细胞、淋巴细胞向内皮的粘附及迁移,而SMC和巨噬细胞表达ICAM-1可能有助于T淋巴细胞识别抗原和巨噬细胞呈递抗原^[8]。同年,Van der Wal等^[9]发现,人冠状动脉弥漫性增厚的内膜内皮细胞和粥样斑块的內皮细胞、巨噬细胞均表达ICAM-1和E-sel,同时表达MHC-II类分子,在有明显T细胞和巨噬细胞浸润的邻近内皮下区域的內皮细胞也有增加的ICAM-1和E-sel表达,MHC-II类分子表达较少,但在没有炎细胞浸润的区域,上述分子不表达,首先揭示了ICAM-1和E-sel表达与内皮下巨噬细胞浸润的可能相关关系。

O'Brien等^[3]最近检查了VCAM-1、ICAM-1、E-sel在动脉粥样斑块中不同部位的分布情况及其同该部位白细胞含量之间的关系,发现在粥样斑块中的新生血管中VCAM-1、ICAM-1和E-sel表达高于其在动脉腔内皮表达的2倍,斑块内膜中增加的巨噬细胞密度与VCAM-1在新生血管及非內皮细胞表达明显相关;斑块内膜中增加的T细胞密度与ICAM-1、VCAM-1在新生血管表达及在非內皮细胞表达也均高度相关;而在新生血管和非內皮细胞中E-sel的表达与巨噬细胞积聚无关。结果显示,除前述VCAM-1介导单核细胞-內皮细胞粘附外,VCAM-1在介导内膜新生血管中的炎性细胞持续迁移到进展性斑块内有重要作用。

P-选择素在动脉粥样硬化病变中表达的研究较少。Johnson等^[10]发现人动脉粥样斑块进展性病变中內皮高效表达P-sel,且主要集中于斑块肩区(shoulder region)有活动性巨噬细胞浸润的部位,同时与ICAM-1共表达,正常动脉內皮或静止状态的纤维斑块內皮无P-sel表达。此外,斑块外膜血管內皮细胞也检出P-sel表达。结果提示,P-sel不仅在As形成期间介导白细胞粘附到內皮细胞,而且反映了动脉粥样病变的一种活动状态。

最近,Wenzel等^[10]采用PCR-SSCP(单链构象多态性分析)和PCR产物直接测序方法,研究编码ICAM-1、VCAM-1、E-sel、P-sel和L-sel基因的DNA多态性,结果在99例50岁以下的As或外周血管病患者中共检出17处突变,其中在E-sel中,128、554和98三个位点上氨基酸的变化显示了有严重As病变的年轻患者的等位基因频率明显不同于对照群体,作

者认为 CAMs 基因多态性是 As 发生的高危因素。鉴于 C57BL/6 小鼠饲高脂饮食可形成具有脂纹特征的 As 早期病变, Nageh 等^[1]将 ICAM-1、P-sel、CD18、ICAM-1/CD18、ICAM-1/P-sel 基因突变的小鼠与 C57BL/6 小鼠回交 5~7 代, 给 C57BL/6 鼠喂高脂饮食 20 周, 结果发现, 有 ICAM-1、P-sel、CD18 基因突变的 C57BL/6 小鼠的主动脉 As 病变面积减少 47%~63%, 而 ICAM-1/CD18、ICAM-1/P-sel 基因突变的小鼠其 As 病变面积分别减少 76% 和 71%, 研究证实, CAMs 表达的水平可决定 As 脂纹病变形成的易感性, 这些基因位点突变直接影响 As 的发生。该研究还提示, 应用药途径降低相关 CAMs 的表达或功能可降低 As 发生。

2.2 细胞因子与细胞粘附分子

虽有不同结果的报告^[9,12~13], 但大多数研究表明, 细胞因子 (IL-1、TNF α 、IFN γ) 及内毒素、脂多糖 (LPS) 等诱导 VCAM-1、ICAM-1 和 E-sel 在内皮细胞、SMC 表达, 部分尚呈时间和浓度依赖性模式。Bark 等^[4]还发现, TNF α 和 IL-4 通过不同的细胞因子激活机制对 VCAM-1 在内皮细胞和 SMC 表达增加产生协同作用: 即在内皮细胞, TNF α 增加 VCAM-1 基因转录, IL-4 增加 VCAM-1 mRNA 稳定性; 而在 SMC, 则是 IL-4 刺激 VCAM-1 基因转录, TNF α 单独几乎无效。IFN γ 和 TNF α 对 ICAM-1 的表达诱导也呈协同作用。Thorne 等^[5]新近证明 TNF α 和 IL-1 诱导 VCAM-1、ICAM-1 在冠状动脉内膜 SMC 表达增加, 同时明显增加单核细胞粘附, 其中后者被抗 VCAM-1 和抗 ICAM-1 中和抗体所抑制, 首次阐明细胞因子 (TNF α 、IL-1) 增加单核细胞-冠状动脉 SMC 粘附是通过 VCAM-1 和 ICAM-1 机制。

不久前, 几组研究人员从人动脉粥样病变 SMC、巨噬细胞、一些 T 细胞中采用免疫组织化学方法检出 TNF α 、IL-1、和 IFN γ , 还发现斑块中单核/巨噬细胞合成和表达 PDGF、TGF β 。这些细胞因子、生长因子又反过来刺激内皮表达 CAMs 以及刺激 SMC, 促进细胞分化、增殖、迁移、基质形成等加速 As 发生、发展的过程。明确地阐释了 CAMs 及粘附机制、以及 CAMs 与细胞因子等相互作用是 As 发病的一个极其重要方面。Ross^[6]在原有的“损伤反应学说”(Response to Injury Hypothesis)的基础上又撰文“九十年代动脉粥样硬化发病机制的研究进展与方向”, 特别强调了细胞因子、生长因子等在 As 发病中的重要意义。

2.3 脂质、脂蛋白与细胞粘附分子

动脉粥样硬化形成过程中脂质、脂蛋白的作用已渐为人们所熟识, 脂蛋白参与细胞粘附及诱导 CAMs 表达则是近几年一个颇值探讨的新课题。

Nie 等^[7]发现, 正常饮食饲养的鼠动脉壁罕有 ICAM-1 表达, 富胆固醇饲养 4 周的鼠动脉内皮细胞表达 ICAM-1 增加, 尤以病变区域突出, 且与粘附到病变区的巨噬细胞、T 细胞增加相一致, 该病变部位 85% 以上的巨噬细胞在膜表面表达 LFA 抗原。如果给高胆固醇饲养 2 周的鼠抗 ICAM-1 单克隆抗体 (单抗) 或抗 LFA-1 单抗治疗 2 周, 则粘附到内膜的巨噬细胞明显受抑, 且这种减少的粘附到内膜的巨噬细胞几乎无例外地是 LFA-1 阳性巨噬细胞。研究证明低密度脂蛋白

(LDL) 增加的单核细胞向内皮粘附、迁移是通过增加的 ICAM-1 表达或 ICAM-1/LFA-1 机制^[7,18]。然而, 有关 LDL、轻度修饰的 LDL (mm-LDL) 以及氧化修饰的 LDL (氧化型低密度脂蛋白) 诱导内皮细胞 VCAM-1、细胞间粘附分子-1、E-sel 表达的研究报告有较大不同。Amberger 等^[9]认为, 仅人主动脉内皮细胞 (HAEC) 但非人静脉内皮细胞 (HVEC) 受 ox-LDL 刺激可表达 ICAM-1、VCAM-1 和 ELAM-1, Okada 等^[13]最近的研究也表明 ox-LDL 和低氧可诱导 ELAM-1 在动脉 EC 表达。而 Kahn 等^[20]发现, 天然 LDL、ox-LDL 及糖基化 LDL 皆不能诱导内皮细胞表达 VCAM-1、ICAM-1、E-sel, 但确实 ox-LDL 增加细胞因子诱导的 VCAM-1 在 HAEC 和 HUVEC 表达, 其中 HAEC 表达 VCAM-1 程度较 HUVEC 表达为高; 氧化型低密度脂蛋白增加 TNF α 诱导的 ICAM-1 的表达仅在 HAEC; 糖基化 LDL 增加 TNF α 诱导的 VCAM-1 表达也仅在 HAEC; ox-LDL 对 E-sel 诱导表达无效。Kume 等^[21]认为, ox-LDL 的重要组成成分溶血磷脂胆碱 (lyso-PC) 诱导 VCAM-1、ICAM-1 表达的意义较 ox-LDL 本身更为重要。Weber 等^[22]研究显示, ox-LDL 和 mmLDL 增加单核细胞向 HUVEC 粘附的作用被抗 CD11b 单抗阻断, 证明 ICAM-1/CD11b 途径介导了 ox-LDL 增加单核细胞粘附。与此研究结果完全不同的是, Thorne 等^[5]发现 mmLDL, ox-LDL 增加单核细胞向人冠状动脉 SMC 粘附, 但不诱导 VCAM-1 和 ICAM-1 表达, 且抗 VCAM-1 和抗 ICAM-1 中和抗体不抑制单核细胞的粘附, 认为 ox-LDL 诱导单核细胞粘附并非通过 VCAM-1 和 ICAM-1 机制。Frostegard 等^[23]研究表明, 人单核细胞暴露 ox-LDL 可分泌一种或几种细胞因子 (如 IL-1) 进而刺激 ICAM-1、VCAM-1 和 E-sel 表达, 天然 LDL 无此作用, 从而将 ox-LDL-细胞因子-CAMs 之间的相互作用有机地联系起来。Basta 等^[24]新近也认为, 天然 LDL 和 ox-LDL 皆不能诱导 VCAM-1 表达, 仅 mmLDL 可引起 VCAM-1 表达增加, 并指出血管内皮的 VCAM-1 诱导表达是 LDL 极早期氧化修饰的一个特征。Vora 等和 Gehubrer 等最近报告, mmLDL、ox-LDL 可诱导动脉 EC 表达 P-sel。

最近, Takami 等^[25]发现, 脂蛋白 (a) 增加 ICAM-1 在 HUVEC 表达, 但对 VCAM-1 和 E-sel 无明显作用, 而且发现, LP (a) 的主要成分一载脂蛋白 (a) 是诱导 ICAM-1 表达的主要因素。他们还证明脂蛋白 (a) 可降低 TGF β 水平, 而重组 TGF β 明显抑制脂蛋白 (a) 诱导的 ICAM-1 表达。结果提示, LP (a) 增加 ICAM-1 表达的机制在于抑制 TGF β 。与 LDL、ox-LDL 可能诱导 CAMs 表达相反, HDL 抑制培养的内皮细胞表达 ICAM-1、VCAM-1 和 E-sel^[26]。

2.4 一氧化氮 (NO)、抗氧化剂与细胞粘附分子

一氧化氮 (NO) 是由内皮细胞释放的一种重要血管介质, 左旋精氨酸 (L-arg) 是 NO 的生理性前体, 在 NO 合酶作用下合成 NO。已经证明, NO 可减少单核细胞向主动脉内皮的粘附。DeCatenna 等^[27]和 Gauthier 等^[28]采用酶免疫分析技术及流式细胞计数发现, NO 抑制细胞因子 (IL-1) 刺激的 VCAM-1、ICAM-1 和 E-sel 在人内皮细胞的表达。Adams 等^[29]研究显示, 100 μ mol/L 和 1 000 μ mol/L 二个浓度的 L-arg 可降低基础状态及 IL-1 β 刺激状态的 ICAM-1 表达, 而 VCAM-1 表达受抑

仅在受刺激状态及高浓度 ($1\ 000\ \mu\text{mol/L}$) L-arg 存在的条件下,他们认为 L-arg 的抗单核细胞粘附部分是因为降低了 ICAM-1、VCAM-1 表达。在内皮细胞,抗氧化剂抑制 VCAM-1、ICAM-1、E-sel 表达^[30, 31]。

3 细胞粘附分子表达调节

转录因子 NF- κ B (Nuclear factor- κ B)在诱导大量重要的免疫调节基因(包括 CAMs 基因)表达中的中心作用近来颇受关注^[32],其相关研究逐渐深入。细胞因子(IL-1、TNF α)、LDL 和 ox-LDL^[33]、NO 和抗氧化剂等^[31, 34]在 NF- κ B 水平上对 CAMs 表达调节的研究是属当今的一个热点。NF- κ B 的主要形式是 P50 和 P65 二个亚单位组成的双聚体,在未受刺激的细胞, NF- κ B 受抑制蛋白 I κ B α 影响,以无活性的胞浆复合物形式存在,细胞受到刺激后, I κ B α 快速磷酸化及降解,游离的 NF- κ B 双聚体易位到胞核,激活靶基因。已知 ICAM-1 基因启动子上有 1 个基本的 NF- κ B 位点, VCAM-1 基因有 2 个 NF- κ B 位点, E-sel 基因有 3 个 NF- κ B 位点。不过, VCAM-1 基因上 NF- κ B 激活尚不足以诱导 VCAM-1 转录水平表达,还需同时激活另一 IRF-1 (IFN regulatory factor-1)位点,有趣的是, IRF-1 也可被细胞因子所诱导,进而同 NF- κ B 发生生理上的相互作用,然其与 NF- κ B 亚单位的结合受 NF- κ B 和 HMG-I (χ)结合的刺激。E-sel 基因也同样需要 bZIP 蛋白 ATF-2 和 HMG-I (χ)二个位点的激活方能表达^[32]。

除 NF- κ B 外,近尚有与之不同的其它转录因子调节的报道, AP-1 (activator protein-1)属其中重要调节因子之一。AP-1 是由 *c-fos* 和 *c-jun* 原癌基因家族异源或同源二聚体组成的二个亚单位 DNA 结合蛋白, AP-1 激活各种基因的特异性取决于它的组成及磷酸化程度。Lin 等^[35]研究表明, LDL 激活 VCAM-1 基因启动子 AP-1 而非 NF- κ B 位点,诱导 VCAM-1 mRNA 表达, lyso-PC 激活 NF- κ B 而非 AP-1,仅诱导 ICAM-1 表达,证实 LDL 诱导 VCAM-1 表达是通过激活 AP-1 机制。Ares 等^[36]发现,在人血管 SMC, ox-LDL 可诱导 AP-1,但抑制 NF- κ B,与 Lin 等结果有吻合之处。

IFN 调节 ICAM-1 表达与 TNF α 激活 NF- κ B 机制有所不同, IFN 通过与细胞膜上高亲和力受体结合,激活酪氨酸蛋白激酶 JAK-1 和 JAK-2,使细胞浆中转录因子 STAT-1 (Signal transducer and activators of transcription)磷酸化,进而诱导 ICAM-1 表达^[37]。

cAMP 途径对 CAMs 的表达调节也有报告。Ghera 等^[38]采用 mRNA 半数寿命 (half-life)分析和核流动 (run-on)分析证明, cAMP 在转录水平抑制 VCAM-1 和 E-sel 表达,但增加 ICAM-1 表达,此效应可被蛋白激酶 K (PAK)抑制剂所消除,表明 PAK 磷酸化介导了 cAMP 对 E-sel 表达的抑制调节。Parhami 及其同事报告^[39], mm-LDL 通过 G 蛋白介导机制诱导 cAMP 水平升高,抑制 E-sel 表达,但增加 VCAM-1 和 ICAM-1 表达。至于二个研究中 cAMP 升高对 VCAM-1 表达缘何产生不同的调节效果尚不清楚, Ghera 等认为可能是由于一种或几种调节 CAMs 的因子发生不同的磷酸化之故。此外, Marui 等^[39]认为,通过特异的氧化还原反应敏感性转录因子或转

录后的调节因子起作用的氧化应激 (oxidative stress)可能是调节 CAMs 表达的又一方面,因为氧化剂 H₂O₂ 可激活 NF- κ B,而这种激活被抗氧化剂特异抑制^[31]。

4 可溶性粘附分子

可溶性粘附分子 (soluble adhesion molecules, sAM)是白细胞、血管内皮细胞或其他细胞表面的 AMs 脱落下来进入血液的循环形式。此外,一些 AMs 的 mRNA 存在不同的剪接形式,其中有的 mRNA 翻译后产物不表达于细胞表面,而是直接分泌入血液,成为 sAMs 的另一来源。最近报道,高胆固醇血症、心绞痛 (AP)、急性心肌梗死 (AMI)患者的血浆中可检出增高的 AMs 变化,标志着 CAMs 与 As 的研究已涉及临床,并受到关注。

Davi 等^[40]发现,高胆固醇血症但无临床心脏病证据的患者较之性别、年龄相匹配的正常胆固醇人群血浆 sP-sel 水平及 vWF 明显增高,若给这些患者抗氧化剂 Vit E (600 mg/d, 2w),则血浆 sP-sel 明显降低。研究认为,高胆固醇血症由于体内的氧化过程改变,致内皮功能不良及持续的血小板激活,是 sP-sel 升高的原因,因此, sP-sel 可作为高胆固醇血症内皮功能不良的一个标志。Hackman^[41]等研究显示,高甘油三酯血症和低 HDL 血症病人的 sICAM-1 明显升高。

Ikeda 等^[42]报道,不稳定 AP 患者发生 AP 后血浆 sP-sel 升高。其后, Miwa 等^[43]系统研究了变异性 AP、稳定劳力性 AP 及正常对照的 sAMs 变化,结果发现,变异性 AP 肘前静脉血浆 sE-sel、sICAM-1 水平明显高于对照组, sVCAM-1 与对照无明显差异;变异性 AP 者血浆 sICAM-1 也高于稳定劳力性 AP 者。变异性 AP 患者冠状静脉窦部 sICAM-1 和 sVCAM-1 在基线水平明显低于主动脉部,而在乙酰胆碱刺激冠状动脉痉挛后,冠状静脉窦的 sICAM-1 高于主动脉部。研究认为,冠状动脉痉挛同炎症反应相关联, sAMs 随冠脉痉挛及其再灌注释入冠状循环^[43, 44]。

Li 等^[45]观察到,心肌梗死急性期 sICAM-1 和 sE-sel 明显增高,然后 sE-sel 快速回落到基线水平,而 sICAM-1 则在增高的水平上持续一段时间, sVCAM-1 水平未发现升高变化。Shyu 等^[46]发现 AMI 患者外周循环中仅 sICAM-1 增高, sE-sel 却无明显变化。对此二研究所呈现的不同结果, Li 认为可能出因于不同的采血时间。Shimomura^[47]最近的研究表明, AMI 发病及再灌注治疗 1、4、24、48 h 和 7 d 的 sP-sel 明显高于 AP 患者及有胸痛但冠状动脉正常且无痉挛的对照病例,其中再灌注起始后 4 小时 sP-sel 水平达峰值。Ikeda 等^[48]也有类似报告。此外, Rohde 等^[49]还证实, sICAM-1 和 sVCAM-1 水平与颈动脉内膜增厚密切相关。

虽然目前对上述可溶性粘附分子的功能还未澄清,但 Hwang^[50]认为 sICAM 和 sE-sel 血浆水平可充当 As 及冠心病发展的分子标记。

5 结语

从九十年代初期发现人动脉粥样硬化斑块表达 ICAM-1、VCAM-1、E-sel 和 P-sel,进而证明 CAMs 及粘附机制在 As 发病

中的重要作用,至今不到十年,该领域的研究进展甚快。然而,不难看出,CAMs 在粥样斑块不同部位表达及其同病变程度等关系研究、CAMs 与细胞因子之间的相互作用有诸多悬而未决的问题,CAMs 表达与脂质、脂蛋白之间的关系矛盾之处甚多,迄今尚无一致意见,而 CAMs 的表达调节可能涉及不同的转录因子及途径,是一个较新且复杂的课题。分子粘附机制参与 As 发生发展需从分子水平、基因表达调控上进一步研究阐明。可以预期,随着对 CAMs 及分子粘附机制认识的不断深入,阻止单核细胞、T 细胞向血管内皮迁移和相互作用的新型治疗包括阻断致炎因子抑制 CAMs 表达、或单抗直接阻断 CAMs 作用、或 NF- κ B 调控水平抑制 CAMs 基因转录三个层次,将会在今后几年内有所发展,有望成为预防 As 甚至逆转 As 的一个有效手段。

参考文献

- Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear Leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 1991, **251**: 788-791
- O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest*, 1993, **92**: 945-951
- Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJH, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol*, 1993, **171**: 223-229
- Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, et al. Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma. *Am J Pathol*, 1993, **143**: 1551-1559
- Poston RN, Haskard DO, Couchier J R, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*, 1992, **140**: 665-673
- Printseva OY, Peclo MM, Gown AM. Various cell types in human atherosclerotic lesions express ICAM-1: Further immunocytochemical and immunochemical studies employing monoclonal antibody 10F3. *Am J Pathol*, 1992, **140**: 889-896
- Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*, 1992, **141**: 1427-1433
- O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, et al. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation*, 1996, **93**: 672-682
- Johnson-Tidey RR, McGregor JL, Taylor PR, et al. Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaques: coexpression with intercellular adhesion molecule-1. *Am J Pathol*, 1994, **144**: 952-961
- Wenzel K, Ernst M, Rohde K, et al. DNA polymorphisms in adhesion molecule genes—a new risk factor in early atherosclerosis. *Hum Genet*, 1996, **97**: 15-20
- Nageh MF, Sandberg ET, Marotti KR, et al. Deficiency of inflammatory cell adhesion molecules protects against atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 1517-1520
- Wang XK, Feuerstein GZ, Gu JL, et al. Interleukin-1 β induces expression of adhesion molecules in human vascular smooth muscle cells and enhances adhesion of leukocytes to smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 1995, **115**: 89-98
- Okada M, Matsuto T, Miida T, et al. Differences in the effects of cytokines on the expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Ann Med Interne Paris*, 1997, **148**: 125-129
- Barks JL, McQuillan JJ, Iademaro MF. TNF-alpha and IL-4 synergistically increase vascular cell adhesion molecule-1 expression in cultured vascular smooth muscle cells. *J Immunol*, 1997, **159**: 4532-4538
- Thorne SA, Abbot SE, Stevens CR, et al. Modified low density lipoprotein and cytokines mediate monocyte adhesion to smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 1996, **127**: 167-176
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature*, 1993, **362**: 801-809
- Nie Q, Fan JL, Haraoka S, et al. Inhibition of mononuclear cell recruitment in aortic intima by treatment with anti-ICAM-1 and anti-LFA-1 monoclonal antibodies in hypercholesterolemic rats: implications of the ICAM-1 and LFA-1 pathway in atherogenesis. *Lab Invest*, 1997, **77**: 469-482
- Smalley DM, Li JH, Italiano ML, et al. Native low density lipoprotein increases endothelial cell adhesiveness by inducing ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **16**: 585-590
- Amberger A, Maczek C, Jurgens G, et al. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoprotein. *Cell Stress Chaperones*, 1997, **2**: 94-104
- Khan BV, Parthasarathy SS, Alexander RW, et al. Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, 1995, **95**: 1262-1270
- Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest*, 1992, **90**: 1138-1144
- Weber C, Erl W, Weber PC. Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b. *Biochem Biophys Res Comm*, 1995, **206**: 621-628
- Frostegard J, Wu R, Haegerstrand A, et al. Mononuclear leukocytes exposed to oxidized low density lipoprotein secrete a factor that stimulates endothelial cells to express adhesion molecules. *Atherosclerosis*, 1993, **103**: 213-219
- Basta G, Lazzarini G, Lenzi S, et al. Early degrees of LDL oxidation induce VCAM-1 expression in cultured endothelial cells. *Atherosclerosis*, 1997, **134**: 238
- Takami S, Yamashita S, Kihara S, et al. Lipoprotein (a) enhances the expression of intercellular adhesion molecule-1 in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Circulation*, 1998, **97**: 721-728
- Cockerill GW, Rye K-A, Gamble JR, et al. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 987-994

- 27 DeCaterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. *J Clin Invest*, 1995, **96**: 60 – 68
- 28 Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1 652 – 659
- 29 Adams MR, Jessup W, Hailstones D, et al. L-arginine reduces human monocyte adhesion to vasallar endothelium and endothelial expression of cell adhesion molecules. *Circulation*, 1997, **95**: 662 – 668
- 30 Marui N, Offermann MK, Swerlick R, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, 1993, **92**: 1 866 – 874
- 31 Weber C, Erl W, Pietsch A, et al. Antioxidants inhibit monocyte adhesion by suppressing nuclear factor-kappa B mobilization and induction of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cell stimulatd to generate radicals. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 1 665 – 673
- 32 Baldwin AS Jr. The NF-kB and Ikb α proteins: new discoveies and insights. *Annu Rev Immunol*, 1996, **14**: 649 – 681
- 33 Liao F, Andalibi AI, Qiao JH, et al. Genetic evidence for a common pathway mediating oxidative stress, inflammatory gene induction, and aortic fatty streak formation in mice. *J Clin Invest*, 1994, **94**: 877 – 884
- 34 Spiecker M, Peng HB, Liao JK. Inhibition of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by nitric oxide involves the induction and nuclear translocation of Ikb α . *J Biol Chem*, 1997, **272**: 30 969 – 974
- 35 Lin JHC, Zhu Y, Liao HL, et al. Induction of vascular cell adhesion molecule-1 by low-density lipoprotein. *Atherosclerosis*, 1996, **127**: 185 – 194
- 36 Ares MP, Kallin B, Eriksson P, et al. Oxidized LDL induces transcription factor activator protein-1 but inhibits activation of nuclear factor-kappa B in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 1 584 – 590
- 37 Boehm U, Klamp T, Groot M, et al. Cellular responses to interferon- γ . *Annu Rev Immunol*, 1997, **15**: 749 – 795
- 38 Ghera P, Hooft van Huijsdijnen R, Whelam J, et al. Inhibition of E-selectin gene transcription through a cAMP-dependent protein kinase pathway. *J Biol Chem*, 1994, **269**: 29 129 – 137
- 39 Parhami F, Fang ZT, Fogelman AM, et al. Minimally modified low density lipoprotein-induced inflammatory responses in endothelial cells are mediated by cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest*, 1993, **92**: 471 – 478
- 40 Davi G, Romano M, Mezzetti A, et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation*, 1998, **97**: 953 – 957
- 41 Hackman A, Abe Y, Insull W, et al. Levels of soluble adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation*, 1996, **93**: 1 334 – 338
- 42 Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation*, 1995, **92**: 1 693 – 696
- 43 Miwa K, Igawa A, Inoue H. Soluble E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 levels in systemic and coronary circulation in patients with variant angina. *Cardiovasc Res*, 1997, **36**: 37 – 44
- 44 Kakita K, Ogawa H, Yasue H, et al. Soluble P-selectin is released into the coronary circulation after coronary spasm. *Circulation*, 1995, **92**: 1 726 – 730
- 45 Li YH, Teng TJ, Tsai WC, et al. Elevation of soluble adhesion molecules is associated with the severity of myocardial damage in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1997, **80**: 1 218 – 221
- 46 hyu KG, Chang H, Li CC, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. *Chest*, 1996, **109**: 1 627 – 630
- 47 Shimomura H, Ogawa H, Arai H et al. Serial changes in plasma levels of soluble P-selectin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1998, **81**: 397 – 400
- 48 Ikeda H, Nakayama H, Oda T, et al. Soluble form of P-selectin in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 1994, **5**: 515 – 518
- 49 Rohde LEP, Lee RT, Briggs WH, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) correlates with carotid thickness. *JACC*, 1998, **31** (supple A): 168A
- 50 Hwang SJ, Ballantyne CM, Richey Sharrett A, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: The atherosclerosis risk In communities (ARIC) study. *Circulation*, 1997, **96**: 4 219 – 225

此文 1998 – 12 – 07 收到, 1999 – 06 – 03 修回)

此文编辑 朱雯霞)