

•文献综述•

巨噬细胞与动脉粥样硬化斑块稳定性

康文英 综述 沃兴德 审校

(浙江中医学院分子研究所, 杭州 310009)

主题词 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; 斑块; 稳定性; 脂质池; 泡沫细胞

摘要 在动脉粥样硬化病变发展过程中, 斑块表面破裂并发血栓形成是极常见的。斑块破裂的危险性取决于斑块的组成成分, 往往是巨噬细胞丰富、纤维帽薄、脂质池大的斑块容易破裂。血液中的单核细胞与病变好发区内皮表面粘附分子结合, 在趋化因子作用下, 迁入内膜, 然后转化为巨噬细胞, 进而经特异受体介导的胞吞作用蓄积脂质, 转变成泡沫细胞, 形成动脉粥样硬化的早期病变, 即脂纹。此时的巨噬细胞不仅形态上变为泡沫细胞, 而且新增许多功能, 如合成组织因子、载脂蛋白 E 及一系列介导免疫反应与信息传递的细胞因子, 还可以分泌基质金属蛋白酶, 降解纤维帽内的胶原纤维, 使纤维帽弱化。巨噬细胞死亡, 可促进脂质池形成, 即细胞外脂质大量聚积。因此认为, 巨噬细胞对斑块破裂及血栓形成有重要影响。

近年来, Fuster 等^[1]对斑块破裂进行了一系列研究, 结果表明, 斑块中心巨噬细胞密度高、纤维帽薄、脂质多者易发生破裂, 继发血栓形成, 引起急性临床发作。Libby^[2]也认为易于破裂的斑块往往具有以下特征: 大量的巨噬细胞与 T 淋巴细胞, 纤维帽薄且胶原含量少, 脂质池大, 极少的平滑肌细胞。大量研究表明, 脂质及巨噬细胞蓄积是导致斑块破裂的主要因素。

本文从以下几个方面来阐述单核巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块破裂中的不良作用: ①单核细胞迁入内膜的机制; ②单核细胞源性巨噬泡沫细胞的功能; ③脂质池的形成和细胞死亡机制; ④巨噬细胞在斑块破裂及血栓形成过程中的作用; ⑤降脂治疗对斑块稳定性的影响。

1 单核细胞迁入内膜的机制

研究表明, 动脉壁某些部位, 如血液分流处、动脉弯曲及分支部位等, 由于受到血流较强的剪切力, 易发生动脉粥样硬化病变, 称为病变好发区, 这些区域为动脉粥样硬化形成提供了良好的微环境^[3]。最近 Ross 等^[4]提出: 动脉粥样硬化形成重要的始动环节是内皮细胞损伤, “损伤”的定义不仅包括形态学上可见的变化, 而且包括功能及代谢的变化。血脂异常、高血压、病毒感染等危险因素都可造成内皮损伤。内皮损伤常发生于病变好发区, 损伤处有单核细胞及低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)聚积。实验发现, 损伤部位常有粘附分子免疫球蛋白超家族成员细胞间粘附分子、血管细胞粘附分子及 P-选择素的过度表达^[5-7]。内皮细胞在特定条件下, 如氧化型低密度脂蛋白刺激下, 可以合成单核细胞趋化因子。单核细胞通过其表面分子与内皮细胞上相关受体结合, 如, 细胞间粘附分子-1、 $\alpha 4$ 整合素、血管细胞粘附分子-1 或 P-选择素, 主要是前二者^[8], 随后, 在单核细胞趋化因子及其他趋化蛋白作用下迁入动脉内壁。LDL 可以直接迁入动脉壁, 该过程呈 LDL 依赖性且无需受体介导。

2 单核细胞源性巨噬泡沫细胞的功能

单核细胞迁入动脉内膜后便分化形成巨噬细胞。巨噬细胞有很强的氧化能力, 促使迁入动脉壁的 LDL 中的脂质被氧化, 蛋白被修饰, 使其识别 LDL 受体的功能丧失, 转而易被巨噬细胞表面的清道夫受体或其家族中的其他成员^[9]识别, 这些受体的表达不受细胞内胆固醇水平抑制, 使得脂质在巨噬细胞内大量蓄积。巨噬细胞遂转变成富含胆固醇的巨噬泡沫细胞, 这是脂纹形成的标志。

脂纹中的巨噬细胞除形态学变化外, 还有许多功能变化, 例如, 合成大量载脂蛋白 E 及细胞因子。动脉粥样硬化斑块原位杂交分析表明, 巨噬细胞内含有编码组织因子、载脂蛋白 E、转化生长因子- β 与肿瘤坏死因子的信使 RNA^[10]。巨噬细胞合成的细胞因子, 可作为炎症及免疫反应的蛋白介质, 以自分泌或旁分泌方式参与白细胞、血管内皮细胞及平滑肌细胞间的信息传递。由病变区巨噬细胞合成的细胞因子介导的细胞间信息传递可能在动脉粥样硬化形成过程中控制着该部位细胞的主要功能。而病变区巨噬细胞的许多功能又是由单核细胞克隆刺激因子(M-CSF)来调节。动脉粥样硬化斑块区单核细胞克隆刺激因子含量要高于正常动脉组织。有实验表明, 缺乏单核细胞克隆刺激因子的小鼠, 即使饲以致动脉粥样硬化饮食, 血中胆固醇水平高于对照组, 病变的形成依然减少。因此, 似乎是单核细胞克隆刺激因子及由其控制的巨噬细胞的功能显著地影响着动脉粥样硬化病变的发展。

3 动脉粥样硬化斑块中脂核的形成和细胞死亡的机制

单核细胞聚集并分化为活性巨噬细胞在动脉内壁形成脂纹, 脂纹是可恢复的, 也可进一步发展为纤维斑块, 乃至粥样斑块。脂纹是否发展为粥样斑块是决定动脉粥样硬化临床发病的关键步骤。病变区的氧化型 LDL 有细胞毒性作用, 可引起平滑肌细胞、巨噬细胞与内皮细胞损伤, 甚至死亡。

这样,纤维斑块就发展为成熟的粥样硬化病变,即粥样斑块。粥样斑块的深层为脂质池或称脂质核心,一般认为是由泡沫细胞死亡后,其胞浆内的脂质释放出来形成的。巨噬细胞死亡会急剧增加脂质池内脂质的含量^[11]。免疫组化分析表明,在纤维斑块形成早期就有 LDL、脂蛋白(a)及高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)沉积在病变区的细胞外^[12,13]。说明脂质池内的脂质也可能直接来源于血浆脂蛋白的脂质。脂质池内还含有细胞碎屑,由细胞死亡而来。

Bjkerud 等^[14]运用脱氧核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记(terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP-biotin nick end labeling, TUNEL)技术对寡核小体进行原位标记,研究表明,粥样硬化斑块内的细胞死亡以凋亡为主,也有少量坏死。不管是凋亡还是坏死都可促进脂质池增大。斑块内既有巨噬细胞凋亡,又有平滑肌细胞凋亡,平滑肌细胞大量凋亡可导致纤维帽弱化(因胶原纤维主要由平滑肌细胞合成)^[15]。诱发病变区平滑肌细胞凋亡的介质有肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 与干扰素- γ 。斑块内巨噬细胞可以合成白细胞介素- 1β 与肿瘤坏死因子,促进平滑肌细胞凋亡使其数量减少。巨噬细胞还能将抗原提呈给 T 淋巴细胞,抗原与相应受体结合后激活 T 淋巴细胞,使其合成干扰素- γ ,该淋巴因子协同巨噬细胞源性白细胞介素-1及肿瘤坏死因子诱导邻近的平滑肌细胞凋亡^[2]。

4 巨噬细胞在斑块破裂和血栓形成方面的作用

纤维帽的完整性及其对破裂的抵抗力主要靠细胞外基质来维持,最主要的是基质中的胶原纤维,细胞外基质的胶原纤维靠自身合成与降解平衡来维持稳定。细胞外基质的胶原纤维主要由动脉平滑肌细胞合成,由巨噬细胞降解。

研究证明斑块中的巨噬细胞过度表达了大量的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),这些酶能够降解动脉壁细胞外基质的所有组分。MMPs 是以酶原形式分泌的,在细胞外活化后才具有降解细胞外基质的作用,由巨噬细胞分泌的 MMPs 及其底物如下^[16]:

MMPs	底物
MMP- 1(间质胶原酶)	iv、Ⅰ、Ⅱ型胶原
MMP- 2(明胶酶 A)	Ⅰ、Ⅱ型胶原、弹性蛋白、变性的胶原
MMP- 3(stromelysin)	蛋白聚糖、葡胺聚糖
MMP- 9(明胶酶 B)	Ⅰ、Ⅱ型胶原、弹性蛋白、变性的胶原

研究表明,动脉粥样硬化斑块纤维帽内的胶原主要由 MMPs 降解,当斑块内 MMPs 抑制剂的活性足够强时,胶原纤维便不会被降解^[17]。但是,斑块内巨噬细胞源性蛋白酶的活性往往要大于其抑制剂(如金属蛋白酶组织抑制剂)的活性。免疫组化分析表明,动脉粥样硬化的某些斑块内有金属蛋白酶-1组织抑制剂的表达,但绝大多数富含巨噬细胞及白细胞介素-8的斑块内却无金属蛋白酶-1组织抑制剂的表达。说明,白细胞介素-8可能会抑制局部金属蛋白酶-1

组织抑制剂的表达^[18]。且斑块内巨噬细胞合成白细胞介素-8的能力较正常动脉壁强^[19]。这就使得病变区 MMPs 与金属蛋白酶组织抑制剂失去平衡,金属蛋白酶组织抑制剂含量减少,而有活性的 MMPs 相对增多,从而促进动脉粥样硬化斑块形成^[18]。

为了研究粥样斑块内蛋白酶表达调节机制, Galis 等^[20]应用动脉粥样硬化动物模型,饲以高胆固醇的兔子形成了病变区富含巨噬细胞的典型病变,分离病变区巨噬泡沫细胞,对其某些基质金属蛋白酶的表达同来源于支气管肺泡洗液的巨噬细胞进行比较,肺泡巨噬细胞不表达间质胶原酶、Stromelysin 或明胶酶 B,它们仅在外源性刺激物如佛波酯作用下才表达上述金属蛋白酶。代谢标记研究表明,泡沫细胞可从头合成基质金属蛋白酶,说明粥样斑块内有诱导基质金属蛋白酶表达的信号。

尽管调节蛋白酶及蛋白酶抑制剂表达的分子机制尚不甚清楚,但普遍认为,基质降解是动脉粥样硬化斑块不稳定的主要危险因素。

此外,为什么病变区巨噬细胞能够诱发血栓形成呢?正常动脉只有外膜能够表达组织因子,然而,组织因子在粥样斑块病变区却大量表达。Taubman 等^[21]认为病变区组织因子主要由巨噬细胞合成,随着病变的进展,组织因子的量逐渐增加。而且,斑块破裂后,斑块内的巨噬细胞接触血液循环,可促进血小板粘附,导致血栓形成^[22]。

巨噬细胞能够使得纤维帽易于破裂,而且斑块破裂后又容易在此部位凝血并形成血栓。因此,巨噬细胞对动脉粥样硬化晚期复合病变,即斑块破裂与血栓形成有很重要的影响。

5 降脂治疗对斑块稳定性的影响

大量临床实验证明,降脂治疗虽不能使斑块显著消退,却能使临床发作显著减少。降脂治疗可减少冠心病的急性发作,降低动脉粥样硬化患者的死亡率。但是,血管造影方面的研究却表明病变区狭窄并无多大变化。所以降脂治疗的作用也许在于稳定动脉粥样硬化斑块。Libby 等^[23]研究表明,降低脂质能减少巨噬细胞的数量,减少间质胶原酶即基质金属蛋白酶-1(MMP-1)的表达,从而减少细胞间隙胶原的降解。这样,纤维帽稳定性增加,粥样斑块不易破裂,从而使心脑血管疾病的急性发作显著减少。

Fuster^[24]研究发现,通过治疗降低低密度脂蛋白胆固醇后,斑块内胆固醇酯的流出量及其水解为胆固醇的总量大于低密度脂蛋白胆固醇的流入量,使得脂质池不至于太大。而且,当血浆中逆转运胆固醇回肝脏的高密度脂蛋白含量增加时,斑块内巨噬细胞的活性降低,数量减少。这两方面都有助于斑块的稳定。

目前,斑块稳定性问题日渐引起科研工作者及临床医务工作者的重视。1997年法国巴黎召开的第11届世界动脉粥样硬化学术大会和1998年巴西里约热内卢召开的第13届世界心脏病学术大会,多位专家从斑块稳定性方面对心脑血管疾患急性发作的防治进行了广泛探讨^[25,26]。但这方面的基

基础研究尚且不足,有待于我们进一步努力。

参考文献

- 1 Fuster V. Elucidating the role of plaque rupture in acute coronary event. *Atherosclerosis*, 1994, **109**: 1
- 2 Libby P, Geng YJ, Aikawa M, et al. Macrophage and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol*, 1996, **7**: 330- 335
- 3 Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol*, 1993, **71**(6): 9B- 14B
- 4 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, **362**: 801
- 5 Printseva O, Pecló MM, Gown AM. Various cell types in human atherosclerotic lesions express ICAM- 1. Further immunocytochemical and immunohistochemical studies employing monoclonal antibody 10F3. *Am J Pathol*, 1992, **140**: 889- 896
- 6 Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, et al. Expression of intercellular adhesion molecule- 1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*, 1992, **140**: 665- 673
- 7 O' Brien K, Allen M, McDonald T, 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
- 8 Patel SS, Thiagarajan R, Willerson JT, et al. Inhibition of alpha4 integrin and ICAM- 1 markedly attenuate macrophage homing to atherosclerotic plaques in ApoE- deficient mice. *Circulation*, 1998, **97**(1): 75- 81
- 9 Kodama T, Freeman M, Rohrer L, et al. Type I macrophage scavenger receptor contains alpha- helical and collagen- like coiled coils. *Nature*, 1990, **343**: 531- 535
- 10 Wilcox JN, Nelken NA, Coughlin SR, et al. Local expression of inflammatory cytokines in human atherosclerotic plaques. *J Arterioscler Thromb*, 1994, **1**(1): S10- 13
- 11 Ball RY, Stowers EC, Burton JH. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis*, 1995, **114**: 45- 54
- 12 Bocan TMA. Human aortic fibrolipid lesions: immunohistochemical localization of apolipoprotein B and apolipoprotein A. *Arteriosclerosis*, 1988, **8**: 499
- 13 Smith EB, Cochran S. Factors influencing the accumulation in fibrous plaques of lipid derived from low density lipoprotein. *Atherosclerosis*, 1990, **84**: 173
- 14 Bjkerud S, Bjkerud B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am J Pathol*, 1996, **149**(2): 367- 380
- 15 Kockx MM, Herman AG. Apoptosis in atherogenesis: implications for plaque destabilization. *Eur Heart J*, 1998, **19**: G23- 28
- 16 Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin*. 1996. **14**(1): 17
- 17 Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al. Human monocyte- derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. *Circulation*, 1995, **92**(6): 1565- 569
- 18 Moreau M, Brocheriou I, Petit L. Interleukin- 8 mediates downregulation of tissue inhibitor of metalloproteinase- 1 expression in cholesterol- loaded human macrophages: relevance to stability of atherosclerotic plaque. *Circulation*, 1999, **99**(3): 420- 426
- 19 Apostolopoulos J, Davenport T, Tipping PG. Interleukin- 8 production by macrophages from atheromatous plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **16**(8): 1 007- 012
- 20 Galis ZS, Sukhova GK, Kranzher R. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix- degrading proteinases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**(2): 402- 406
- 21 Taubman MB, Fallon JT, Schechter AD, et al. Tissue factor in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*, 1997, **78**(1): 200- 204
- 22 Falk E, Fernandez Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol*, 1995, **75**(6): 3B- 11B
- 23 Libby P, Aikawa M. New insights into plaque stabilization by lipid lowering. *Drugs*, 1998, **56**(1): 9- 13, discussion 33
- 24 Fuster V. Human lesion study. *Ann NY Acad Sci*, 1997, **81**(1): 207- 224, discussion 224- 225
- 25 Jacotot B, Mathe D, Fruchart JC. Proceedings of the XI international symposium on atherosclerosis. *Atherosclerosis XI ELSEVIER*, 1998
- 26 何秉贤. 第13届世界心脏病学术大会简介. *中华心血管病杂志*, 1998, **26**(4): 320

(此文 1999- 04- 26 收到, 1999- 10- 25 修回)

(此文编辑 朱雯霞)