

单核—内皮细胞相互作用与动脉粥样硬化研究进展

蔡强军 综述, 陈纪林 审校

(中国协和医科大学阜外心血管病医院冠心病研究室, 北京 100037)

[关键词] 动脉粥样硬化; 单核细胞; 内皮细胞

[摘要] 通过粘附因子之间的相互作用, 单核细胞粘附于内皮细胞并进而进入动脉内膜, 参与动脉粥样硬化的发生; 单核—内皮细胞的相互作用显著影响两种细胞的功能。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

单核细胞穿过动脉内皮层进入内膜是动脉粥样硬化病变形成早期事件之一^[1], 这一过程涉及单核—内皮细胞诸多粘附因子之间的相互作用; 在这一相互作用过程中, 两种细胞的功能均发生相应变化^[2], 并且与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关, 理解其分子机制对于寻找心脑血管疾病新的防治策略是必不可少的。

1 单核—内皮细胞粘附

介导单核—内皮细胞粘附的分子包括 4 个家族: ①选择素, 包括 L-选择素、E-选择素和 P-选择素; ②选择素配体, 即粘蛋白类粘附分子; ③整合素, 主要是 β_1 和 β_2 整合素; ④免疫球蛋白超家族成员, 主要是细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)。目前形成的单核细胞进入动脉壁的模式是: 循环单核细胞首先通过选择素与其配体结合, 被松散地“拴”于损伤或活化的内皮细胞, 此时单核细胞在内皮表面作短暂的滚动; 其后受内皮细胞化学趋化因子的作用, 单核细胞被活化并增加整合素的表达, 进而与内皮细胞相应受体—免疫球蛋白超家族成员之间通过稳定的相互作用使单核细胞停止滚动并更持久地粘附于内皮; 最后在其它粘附分子如血小板/内皮细胞粘附分子 1 (PECAM-1) 介导下穿过内皮层, 进入内膜^[3]。

2 影响单核—内皮细胞粘附的因素

正常血管内皮的管腔面相对于血液成分是一个非粘附性的屏障。在各种致动脉粥样硬化因子的作用下, 内皮细胞粘附分子表达增加。这些因子包括氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、致炎因子如白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子 α 以及生物机械因素如剪切应力等。

氧化型低密度脂蛋白可以上调内皮细胞 P-选择素、ICAM-

1 和 VCAM-1 的表达, 可能是诱导单核细胞浸润的始动因素^[4]。活体显微观察发现, ox-LDL 促进单核细胞滚动和粘附于内皮, 而 P-选择素抗体能显著抑制这一反应。一旦进入内膜, 这些单核细胞能分泌其它的内皮细胞激活物质如白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子 α , 通过上调内皮细胞粘附分子表达进一步增加单核细胞的浸润。

在内皮细胞激活物质中, 剪切应力是内皮粘附分子的选择性调节剂, 因为它只选择性增加 ICAM-1 的表达^[5]。ICAM-1 基因的一段特殊序列即剪切应力反应元件被认为与感受剪切应力的变化从而调节其基因表达有关。另外, 剪切应力能下调内皮 VCAM-1 的表达。剪切应力这种选择性调节作用可能与早期动脉粥样硬化病变的非随机分布有关。

与这些致粥样硬化因子相反, 一些抗动脉粥样硬化因素如高密度脂蛋白和雌激素能下调内皮细胞粘附分子的表达, 这可能与雌激素预防绝经期前妇女动脉粥样硬化有关。

目前也观察到动脉粥样硬化中白细胞粘附分子的变化。例如, 巨噬细胞在乙酰化 LDL 或 ox-LDL 作用下转化为泡沫细胞过程中其选择素受体表达减少^[6], 推测这可能防止巨噬细胞离开内膜、重返循环。其它影响单核—内皮细胞粘附的因素总结如表 1^[7]。

3 单核—内皮细胞相互作用对其功能的影响

当单核与内皮细胞通过直接的细胞—细胞相互作用被激活后, 两种细胞均可表达一些生物活性分子如粘附分子、细胞因子、凝血和纤溶因子、金属蛋白酶和血管活性物质, 这些分子与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关^[2]。

3.1 粘附分子

未激活的单核细胞可以快速诱导内皮细胞表达 VCAM-1 和 ICAM-1^[8], 提示单核细胞通过直接接触上调内皮细胞粘附分子表达这一正反馈机制, 进一步促进了二者的粘附和相互作用, 但其具体信号传递机制尚不清楚, 而中性粒细胞对这些分子的表达无显著影响。

3.2 细胞因子

单核与内皮细胞相互作用可诱导细胞因子的合成, 单核细胞粘附能诱导内皮细胞肿瘤坏死因子 α 和集落刺激因子 1 的表达, 单核细胞的粘附能诱导自身表达白细胞介素 1 β , 提示

[收稿日期] 2001-04-05 [修回日期] 2001-10-20

[作者简介] 蔡强军, 男, 1972 年出生, 江苏宿迁人, 医学博士研究生, 主要从事动脉粥样硬化发病机制的研究。陈纪林, 男, 1948 年出生, 北京市人, 医学硕士, 博士研究生导师, 主要从事冠心病的临床和基础研究。

粘附作用激活单核细胞自身。

表 1. 影响单核-内皮细胞粘附的因素及其机制。

因素	效应细胞	分子机制
促进粘附		
血管紧张素 ^②	内皮细胞	↑ P-选择素
溶血磷脂酸	内皮细胞	↑ E-选择素、VCAM-1
糖化红细胞	内皮细胞	↑ E-选择素、VCAM-1 和 ICAM-1
胰岛素样生长因子	内皮细胞	↑ ICAM-1、E 和 P 选择素
吸烟	内皮细胞	↑ E-选择素、VCAM-1 和 ICAM-1 促进 PECAM 磷酸化
酶修饰的 LDL	内皮细胞	↑ ICAM-1、PECAM、E 和 P 选择素
血小板微颗粒	内皮细胞	↑ ICAM-1
	单核细胞	↑ CD11a/CD18, CD11b/CD18
脂蛋白脂酶	内皮细胞	结合于肝素硫化蛋白聚糖
	单核细胞	
I 型单纯疱疹病毒	内皮细胞	
巨细胞病毒	内皮细胞	
抑制粘附		
维生素 E	内皮细胞	↑ E-选择素、VCAM-1 和 ICAM-1
α-硫辛酸	内皮细胞	↑ VCAM-1
L-精氨酸	内皮细胞	↑ VCAM-1 和 ICAM-1
ACAT 抑制剂	内皮细胞	↑ 白三烯 B ₄ 合成
尼非地平	单核细胞	

ACAT: 乙酰辅酶 A-胆固醇酯酰转移酶。

单核细胞趋化蛋白 1 有助于单核细胞穿越内皮层。Takahashi 等^[8]发现,未激活的单核细胞与内皮细胞共培养可增加培养基中可溶性单核细胞趋化蛋白 1 的量,并且这种升高是发生在单核细胞趋化蛋白 1 合成水平上的。免疫组化研究显示,粘附和穿过内皮细胞的单核细胞以及内皮细胞均表达单核细胞趋化蛋白 1,而未粘附的单核细胞则不表达;联合应用抗白细胞介素 1α/β 和肿瘤坏死因子 α 的抗体仅使单核细胞趋化蛋白 1 的生成减少 20%,提示在细胞相互接触过程中单核-内皮细胞相互传递信号以诱导单核细胞趋化蛋白 1 的合成。

单核-内皮细胞之间的相互作用也可以产生其它的细胞因子如白细胞介素 8^[9]、血小板源生长因子(PDGF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和肝素结合表皮生长因子样生长因子(HB-EGF)^[10],这些分子均能刺激平滑肌细胞的迁移与增殖、巨噬细胞的活化,因此能促进动脉粥样硬化的进展。

3.3 凝血和纤溶因子

内皮细胞是凝血和纤溶的调节者^[11]。Napoleone 等^[12]发现单核-内皮细胞共培养可导致内皮细胞促凝活性的增强,随着加入单核细胞数量的增加这种活性稳定地增加;抗组织因子单克隆抗体可完全抑制这种活性。可能的途径是:单核细胞通过 β₂ 整合素及信号传递致内皮细胞白细胞介素 1β 和

肿瘤坏死因子 α 表达增加,后者既而刺激内皮细胞组织因子合成。单核-内皮细胞共培养只能诱导单核细胞组织因子表达;也有报道共培养可以促进这两种细胞组织因子的表达,结果的差异可能是由于共培养体系不同所致。

纤溶酶原激活物抑制剂 1 是冠心病的独立危险因素。单核细胞通过增加内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂 1 的表达降低其纤溶活性^[13]。单核细胞既可通过可溶性分泌物也可通过直接接触调节内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂 1 的合成,后者可提高 43%。单核细胞通过上调内皮细胞组织因子和纤溶酶原激活物抑制剂 1 从而有利于斑块局部血栓形成。

3.4 金属蛋白酶

斑块纤维帽强度是决定斑块稳定性的主要因素。内皮细胞和单核/巨噬细胞在一定条件下均可过度表达基质金属蛋白酶(MMP)如胶原酶(MMP₁)、明胶酶(MMP₂ 和 MMP₉) 和基质溶解素(MMP₃),降解细胞外间质分子,削弱纤维帽的机械完整性。Amorino 等^[14]采用人单核细胞系 THP-1 与内皮细胞共培养,当 THP-1 细胞与内皮细胞条件培养基孵育 18 h 后,其 MMP₉ 在 mRNA 和蛋白质水平均升高 4~8 倍,采用新鲜提取的人单核细胞也证实了以上结果;THP-1 细胞与内皮细胞膜成分孵育也使 MMP₉ 升高 8 倍,提示内皮细胞可通过直接接触和释放可溶性因子两条途径调节单核细胞 MMPs 的表达。Yukihira 等^[15]则证实 THP-1 与内皮细胞共培养可以使两种细胞 MMP₁ 表达均增加,其细胞内信号传递涉及 Src 激酶和丝裂原活化的蛋白激酶(MAPK)的活化。

3.5 一氧化氮(nitric oxide, NO)

内皮细胞一氧化氮合酶催化 L-精氨酸生成 NO,NO 的形成和释放是内皮细胞调节平滑肌张力和增生的主要机制,此外,NO 也是血小板聚集和单核细胞粘附的强力抑制剂^[16],因此,NO 可作为一个抗动脉粥样硬化的内分泌物。Marczin 等^[17]最近报道,单核细胞的粘附以及单核细胞的可溶性物质可以下调一氧化氮合酶表达,导致有生物活性的 NO 释放减少,这将抑制血管扩张,并增强平滑肌增生、血小板聚集以及单核细胞的粘附。

3.6 增殖与凋亡

这方面的结果尚有争议。有报道单核细胞可抑制人脐静脉内皮细胞的增殖,这种效应取决于单核细胞的数量;单核细胞的可溶性产物可抑制内皮增生,但两种细胞接触时抑制效果更明显。而 Noble 等^[18]则发现单核细胞可诱导无血清培养的内皮细胞 bcl-2 类似物 A1 的表达,防止内皮细胞凋亡;直接接触对于 A1 mRNA 的表达是必需的,抗 PECAM-1 抗体能抑制由单核细胞所致的 A1 上调。

动脉粥样硬化病变中巨噬细胞积聚的原因之一是局部增生。Antonov 等^[19]发现,尽管巨噬细胞集落刺激因子在体外只能诱导单核细胞有限的增殖,但单核细胞与主动脉内皮细胞在相同巨噬细胞集落刺激因子浓度共培养时增殖显著增强(40 倍),这种效应依赖于内皮细胞的接触。从人主动脉提取的巨噬细胞同样显示内皮细胞接触依赖性、巨噬细胞集落刺激因子诱导的增殖。内皮细胞的接触可以迅速上调细胞周期调节蛋白 E,而巨噬细胞集落刺激因子对于下调细胞周期抑

制蛋白 p27 是必需的。因此, 内皮细胞和巨噬细胞集落刺激因子通过不同的途径协同地调节巨噬细胞生长周期。

[参考文献]

- [1] Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*, 2000, **407**: 233-241
- [2] Ikeda U, Takahashi M, Shimada K, et al. Monocyte-endothelial cell interaction in atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol*, 1998, **21**: 11-14
- [3] Muller WA, Randolph GJ. Migration of leukocytes across endothelium and beyond: Molecules involved in the transmigration and fate of monocyte. *J Leukoc Biol*, 1999, **66**: 698-704
- [4] Vora DK, Fang ZT, Liva SM, et al. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins: Separate effects of synthesis and surface expression. *Circ Res*, 1997, **80**: 810-818
- [5] Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, et al. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest*, 1994, **94**: 885-891
- [6] Cullen P, Mohr S, Brennhansen B, et al. Downregulation of the selectin ligand-producing fucosyltransferases Fuc-TIV and Fuc-TVII during foam cell formation in monocyte-derived macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 1 591-598
- [7] Piqueras L, Kubes P, Alvarez A, et al. Angiotensin $\text{\textcircled{+}}$ induces leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via AT(1) and AT($\text{\textcircled{-}}$) receptor-mediated P-selectin upregulation. *Circulation*, 2000, **102**: 2 118-123
- [8] Takahashi M, Ikeda U, Masuyama J, et al. Monocyte-endothelial cell interaction induces expression of adhesion molecules on human umbilical cord endothelial cells. *Cardiovasc Res*, 1996, **32**: 422-429
- [9] Millan M, Gezy C, Stuhlmeier KM, et al. Human monocytes activate porcine endothelial cells, resulting in increased E-selectin, interleukin-8, monocyte chemoattractant protein 1, and plasminogen activator inhibitor type 1 expression. *Transplan-*

tation, 1997, **63**: 421-429

- [10] Mograbi B, Rochet N, Emiliozzi C, et al. Adhesion of human monocytic THP-1 cells to endothelial cell adhesion molecules or extracellular matrix proteins via beta1 integrins regulates heparin binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) expression. *Eur Cytokine New*, 1999, **10**: 79-86
- [11] Lorenzet R, Napoleone A, Celi A, et al. Cell-cell interaction and tissue factor expression. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1998, **9**(Suppl 1): S49-59
- [12] Napoleone E, Di Santo A, Lorenzet R. Monocytes upregulate endothelial cell expression of tissue factor: a role for cell-cell contact and cross-talk. *Blood*, 1997, **89**: 541-549
- [13] Fuanyama H, Sakata Y, Kitagawa S, et al. Monocytes modulate the fibrinolytic balance of endothelial cells. *Thromb Res*, 1997, **85**: 377-385
- [14] Amorino GP, Hoover RL. Interactions of monocytic cells with human endothelial cells stimulate monocytic metalloproteinase production. *Am J Pathol*, 1998, **152**: 199-207
- [15] Yukihiko H, Uichi I, Masafumi T, et al. Matrix metalloproteinase-1 expression by interaction between monocytes and vascular endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, **32**: 1 459-468
- [16] Takahashi M, Ikeda U, Masuyama J, et al. Nitric oxide attenuates adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Cytokine*, 1996, **8**: 817-821
- [17] Marczin N, Antonov A, Papapetropoulos A, et al. Monocyte-induced downregulation of nitric oxide synthase in cultured aortic endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **16**: 1 095-103
- [18] Noble KE, Wickremasinghe RG, DeComet C. Monocytes stimulate expression of the Bcl-2 family member, A1, in endothelial cells and confer protection against apoptosis. *J Immunol*, 1999, **162**: 1 376-383
- [19] Antonov AS, Munn DH, Kolodgie FD, et al. Aortic endothelial cells regulate proliferation of human monocytes in vitro via a mechanism synergistic with macrophage colony-stimulating factor. Convergence at the cyclin E/p27 (Kip1) regulatory checkpoint. *J Clin Invest*, 1997, **99**: 2 867-876

(此文编辑 朱雯霞)