

巨噬细胞源性泡沫细胞是动脉粥样硬化治疗的新靶点

廉馨¹摘译, 王绿娅²审校

(1. 南华大学心血管病研究所; 2. 首都医科大学附属安贞医院动脉粥样硬化研究室, 北京市 100029)

巨噬细胞是机体防御系统的重要细胞成分之一, 其特有功能是能够保护机体抵抗感染。巨噬细胞具有内吞脂质、释放氧化物及免疫介质的能力, 与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 的发生发展密切相关。

1 巨噬细胞与低密度脂蛋白的氧化

大量研究表明 LDL 的氧化是其成为致 As 物质的关键步骤之一。在体外巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞中 LDL 均可发生氧化。在人 As 损害部位也可表达, 并可在体外诱导 LDL 氧化的脂加氧酶(lipoxygenases, LOs)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和 NADPH 氧化酶在巨噬细胞中的表达。

2 巨噬细胞与胆固醇代谢

巨噬细胞表达多种可内吞 ox-LDL 的清道夫受体, 如清道夫受体 A、清道夫受体 BI(SR-BI)、CD36、CD68 及介导磷脂酰丝氨酸与氧化型脂蛋白的清道夫受体(scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized lipoprotein)。

巨噬细胞内经清道夫受体吞噬的 ox-LDL 被转运到溶酶体, 胆固醇酯成分被水解成游离胆固醇和脂肪酸。过剩的游离胆固醇在酰基辅酶 A 酰基胆固醇转运酶(acyl coenzyme A: acylcholesterol transferase, SOAT; 又称为 ACAT) 的作用下被重新酯化。现已发现两个编码 SOAT 蛋白的基因: Soat1 在包括巨噬细胞在内的多种细胞中表达, 而 Soat2 主要在肝脏和小肠中表达。SOAT 的功能可被中性胆固醇酯酶所拮抗, 如果改变这些酶的表达或活性可促进游离胆固醇的形成, 是抑制泡沫细胞形成的新方法。这些研究表明当胆固醇外流途径饱和时,

(下转第 480)

(上接第 478 页)

胆固醇酯化是游离胆固醇过剩时的一种保护反应。

细胞内胆固醇水平上升时,内源性胆固醇的生物合成和 LDLR 的表达由于胆固醇调节元件相关蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)途径的抑制而受到抑制。但是,随着清道夫受体不断的摄取胆固醇,这种机制将不足以维持胆固醇的平衡。由于哺乳动物细胞不具有清除胆固醇的能力,大部分多余胆固醇只能通过胆汁途径排出体外,巨噬细胞的逆转运途径主要由 HDL 介导,通过 SR-BI 选择性摄取胆固醇酯的途径将胆固醇酯直接运至肝脏。

最近研究发现,细胞内肝 X 受体(LXR) α 诱导与巨噬细胞及其它类型细胞中胆固醇外流相关的 ATP 结合盒转运体的表达。LXR 还诱导巨噬细胞中载脂蛋白 E 的表达,载脂蛋白 E 可发挥潜在的接受由 ATP 结合盒转运体 A1 依赖途径转运来的胆固醇。LXR- α 似乎可以诱导脂肪酸的合成,脂肪酸是胆固醇酯化反应中 SOAT 的优先作用底物。因此,ATP 结合盒转运体 A1 和 SOAT 可以降低游离胆固醇水平保护细胞免受细胞毒性作用。LXR 和 RXR 激动剂可以强烈的诱导包括 ATP 结合盒转运体 A1 在内的数种 ATP 结合盒转运体的

表达,后者在体内可介导巨噬细胞和其它类型细胞中胆固醇及磷脂向细胞外的载脂蛋白 AI 转移。

3 抗炎治疗与动脉粥样硬化

有证据表明抗炎治疗可以抑制 As 的发展及其临床并发症的发生。虽然他汀类药物是做为降脂的一类药物,但研究发现它可以减少循环中的 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的水平。它的作用机制目前还不清楚,可能是因为降低了 LDL 水平,降低了炎性刺激,如,减少了 ox-LDL 的产生。但也有证据表明他汀类药物通过直接途径影响炎症反应而发挥保护性作用。已发现他汀在内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞中具有潜在的抗炎和抗血栓的作用,提示它可能在动脉壁内发挥重要的保护性作用。

2 型糖尿病人使用吡格列酮(thiazolidinediones, TZD)主要在胆肪组织、肝脏和肌肉组织中通过激活 PPAR γ 而改善胰岛素抵抗。另外,PPAR γ 在人类和小鼠的 As 损害部位的巨噬细胞源性的泡沫细胞中高表达。TZD 可以抑制 Ldlr^{-/-} 小鼠 As 的发展,

(下转第 489 页)

(上接第 480 页)

TZD 可以上调人单核细胞和巨噬细胞 LXR- α 的表达, 增加通过 LXR-ATP 结合盒转运体 A1 途径的胆固醇外流。TZD 和其他 PPAR- γ 激活剂还能够抑制巨噬细胞对广谱炎症刺激的反应。虽然 TZD 是否能降低急性冠心病事件发生的危险性尚未得到临床试验的证实, 但最近的一项研究在使用罗格列酮治疗糖尿病病人时, 能显著地降低循环中的 CRP 和基质金属蛋白酶的水平。与他汀类联用 TZD 的抗炎作用还不可预料, 对它这些活性作用机制的了解将更好促进药物的应用和发展。

对 As 鼠模型的研究发现, 环氧化物酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 在 As 损害部位巨噬细胞源性泡沫细胞所表达的一种可诱导与炎症因子前列腺素产生相关的酶。移植了缺乏 COX-2 基因的胎肝干细胞的 Ldlr^{-/-} 鼠 As 的损害面积明显减少, 提供了 COX-2 基因致 As 的遗传学证据。与此一致, 采用非甾体类消炎药消炎痛或一种 COX-2 选择性抑制剂 rofecoxib 将显著减小病变的面积。

4 结论

两年前, 脂质负荷的泡沫细胞被认为是“治疗的靶点”。而后数项研究发现新方法可以改变巨噬细胞内的脂质聚集和炎症反应。针对巨噬细胞特殊功能的治疗方法也出现了很多问题, 如何判断治疗的反应; 干预措施是否会影响天然或获得性免疫反应。可以通过监测从患者外周血分离的单核细胞中 LXR-ATP 结合盒转运体途径的活性来评价 LXR 激活剂的活性。对 PPAR 的研究发现过去用于治疗传统的危险因素如高甘油三酯血症、2 型糖尿病的药物在抗炎过程中也可以发挥有益的作用。此外, 通过对表达在循环中单核细胞中基因结构的分析可以评价 PPAR 的活性。虽然基础医学的研究并不能完全适用于临床, 但临床上通过控制脂质内环境稳定和炎症反应的机制, 使用他汀类、贝特类和 TZD 治疗动脉粥样硬化病人将为我们带来更深远的治疗意义。

(摘译自 Andrew C Ci & Christopher K Glass. The Macrophage Foam Cell as a Target for Therapeutic Intervention. *Nat Med*, 2002, **8** (11): 1 235-242.)

(此文编辑 胡必利)