

心脏过敏及其机制研究进展

让蔚清¹, 胡长平²综述, 廖端芳¹, 李元建²审校

(1. 南华大学药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001; 2. 中南大学药学院, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 免疫学; 心脏过敏机制; 研究进展; 综述; 受体活化; 炎症介质; 信号转导

[摘要] 心脏过敏反应是一种免疫球蛋白 E 抗体介导的 iv 型变态反应, 主要表现为窦性心动过速、房室传导阻滞、异位节律增多等心律失常, 以及收缩冠状动脉血管, 最终导致急性心肌缺血和心功能不全。心脏过敏反应的机制尚未完全阐明。目前认为其机制为免疫球蛋白 E 抗体介导、T 淋巴细胞依赖、肥大细胞脱颗粒、白细胞浸润为特征的过敏性炎症反应。其中 T 细胞的活化与免疫球蛋白 E 抗体的生成是致敏的关键步骤, 免疫球蛋白 E 受体活化介导的炎症介质合成与释放则是其重要步骤, 炎症介质合成与释放的程度则与相关基因的多态性有关。

[中图分类号] R37

[文献标识码] A

心脏过敏反应(cardiac anaphylaxis reaction)是一种免疫球蛋白 E (immune globulin E, IgE) 抗体介导的 iv 型变态反应^[1], 为全身过敏反应的危急症状, 主要表现为窦性心动过速、房室传导阻滞、异位节律增多等心律失常, 以及收缩冠状动脉血管, 最终导致急性心肌缺血和心功能不全甚至休克。

1965 年, Zilletti 等首先提出心脏过敏这一概念。1975 年, Capuro 等建立在豚鼠心脏过敏以及在体动物致敏离体心脏攻击诱发心脏过敏反应的动物模型。

心脏过敏反应的机制尚未完全阐明^[2]。目前认为 iv 型变态反应是由 IgE 抗体介导、T 淋巴细胞依赖、肥大细胞脱颗粒和白细胞浸润为特征的过敏性炎症反应。其中 IgE 高亲和力受体 (FcεRI) 介导肥大细胞释放多种生物活性物质被认为在心脏过敏性炎症反应中起关键作用^[3]。

1 T 细胞的活化

过敏反应(anaphylaxis)涉及多个器官系统, 包括皮肤、心血管等。T 细胞的活化与 IgE 抗体的生成是致敏的关键步骤。过敏反应始于抗原与抗原递呈细胞(APC)表面 MHC 结合, APC 将抗原递呈给辅助 T 细胞(Th), 促使 T 细胞向 Th2 型细胞转化, 该过程刺激 T 细胞分泌 IL-4 和 IL-13 等物质, 促使 B 细胞转化为浆细胞, 分泌 IgE 抗体。过敏人群与非过敏

人群的血液中非 IgE 抗体的浓度差别不大, 而易过敏的人群体内 IgE 的浓度比不易过敏的人群体内 IgE 抗体的浓度要高出几千倍。这与过敏患者体内高度活跃的 T 细胞特性有关。

Th1 和 Th2 两种类型细胞之间的平衡失调是造成机体过敏损伤的重要因素, 过敏人群中以 Th2 细胞占优势^[4]。Th2 型细胞主要合成分泌抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-5, 但是却不分泌 γ 干扰素。Th1 细胞主要合成分泌炎性的细胞因子如 γ 干扰素、IL-12 和 IL-2, 不分泌 IL-4 和 IL-5^[5]。IL-4 是免疫系统的主要调节因子, 诱导 Th2 型细胞由产生 IgM 抗体转变为产生 IgE 抗体^[3]。

2 免疫球蛋白 E 高亲和力受体(FcεRI)的活化

2.1 免疫球蛋白 E 高亲和力受体(FcεRI)及其效应

抗原首次攻击 10~14 d 后, 机体产生 IgE 而处于致敏状态。IgE 作用于三种类型的受体, 即高亲和力受体 (FcεRI)、低亲和力受体 (FcεRII/CD23) 和植物血凝素受体 (由多型核中性粒细胞和活化的巨噬细胞表达)^[6]。IgE 对高亲和力受体 (FcεRI) 介导的受体过敏反应起调节作用。FcεRI 在人和啮齿类动物的嗜碱性粒细胞、肥大细胞表面呈高水平表达, 介导炎症介质和细胞因子释放; FcεRI 在人的单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞呈低水平表达, 其功能主要是传递介质和细胞因子产生的信息和抗原呈递。FcεRI 是体内产生 IgE 介导过敏反应所必需的构件分子。因为 FcεRI 缺陷小鼠被动地给予 IgE 和相应抗原后, 完全丧失产生 iv 型过敏反应的能力。

免疫球蛋白 E 受体 FcεRI 是一种异四聚体 (αβ₂), 大鼠、小鼠、人的 α 链分别由 245、250、260 个氨基酸残基构成, 其 N 端有前导肽, 位于细胞外, 是 IgE 的结合部位。整条 α 链可分为胞外部分、一个跨膜区和一条胞内末端部分。胞外部分有 180 个左右的氨基酸残基, 含有二个类似于免疫球蛋白样区域。大鼠、小鼠、人的 β 链分别由 243、235 和 244 个氨基酸残基构成, 无前导肽, 分子量为 26~32 kDa; β 链有四个跨膜区, C 和 N 末端均在胞内, β 链与受体信号转导关系密切; N 末端的 18 个氨基酸残基是前导肽, 继之 5 个氨基酸为膜外

[收稿日期] 2005-04-01 [修回日期] 2006-09-03

[基金项目] 湖南省教育厅资助项目(03C377)

[作者简介] 让蔚清, 博士, 教授, 湖南省青年骨干教师, 南华大学中青年学科带头人培养对象, 南华大学公共卫生学院副院长兼南华大学环境医学研究所副所长, 主要从事心血管疾病防治及食物药物毒理与安全评价研究, 联系电话 0734-8281615(O), 13787733498; 传真 0734-8280907; E-mail 为 nhurangweiqing@yahoo.com.cn。胡长平, 博士, 硕士研究生导师, 心血管药理与药物毒理。廖端芳, 博士, 教授, 博士研究生导师、现任南华大学副校长兼药物药理研究所所长。省级中青年专家, 政府特殊津贴获得者、省普通高校首批学科带头人, 主要研究方向为心血管药理。李元建, 博士, 教授, 博士研究生导师, 中南大学药学院院长, 药理学教授, 国家跨世纪中青年专家, 国家自然科学基金评审专家。学术论文 82 篇(被 SCI 收录 68 篇); 承担国家自然科学基金重点项目、教育部科研重大项目等课题, 联系电话 0731-2355078(O), 传真 0731-2355078, E-mail 为 yuan_jianli@yahoo.com。

部分,一个跨膜区由 21 个氨基酸残基构成,胞内的 42 个氨基酸构成尾部。 γ 链由 85 个氨基酸残基构成,与受体的信号转导有关。 γ 链序列中有二个半胱氨酸位于跨膜区的两端,其中 N 端半胱氨酸形成二硫键将二条 γ 链连成二聚体。在肥大细胞发育的早期,可能是定向前体细胞期就表达 Fc ϵ RI,此时细胞内颗粒尚未形成。Fc ϵ RI 以单价的形式随机地分布于细胞表面,一个肥大细胞表面可达 $3 \times 10^4 \sim 10 \times 10^4$ 个 Fc ϵ RI^[6]。由一条 α 链和两条 γ 链组成的一种三聚体结构的 Fc ϵ RI 可能存在于人类单核细胞、朗格汉斯细胞及树突状细胞表面。

2.2 免疫球蛋白 E 受体介导心脏肥大细胞释放炎症介质

人类心脏肥大细胞膜表面高水平表达 Fc ϵ RI 和过敏毒素受体 (C5a)^[7]。抗原第二次攻击时,结合于肥大细胞的两个 IgE 分子之间形成桥接,将附着的 IgE 受体紧密地联系在一起,使肥大细胞激活,释放多种与过敏反应有关的化学物质。肥大细胞产生两类过敏介质,一类是过敏原结合之前已合成并存储于颗粒中的介质,如组胺、过敏性嗜酸性粒细胞趋化因子、血小板激活因子、激肽类、慢反应物质、腺苷、类胰蛋白酶等原发性炎性介质,在心脏过敏反应的早期,IgE 与 IgE 受体相互作用,激活细胞膜上多种酶(如酪氨酸激酶、磷脂酶 C、蛋白激酶 C)和钙离子内流,促使其释放。第二类过敏介质为继发性炎症介质,抗原抗体复合物激活细胞膜上的磷脂酶 A2,细胞膜磷脂部分降解产生花生四烯酸(AA),经 5-脂氧合酶催化生成白三烯(LTC4、LTD4、LTB4、LTE4)或经环氧合酶(cyclooxygenase, COX)催化产生 TXA2、PGD2、PGE、PGI2、PGF2 等。

类胰蛋白酶(tryptase)是一种重要的原发性炎症介质,由肥大细胞生成的四倍体丝氨酸蛋白酶,占肥大细胞分泌颗粒总蛋白质量的 50% 以上,是肥大细胞颗粒中含量最多的蛋白质^[8],与组胺和肝素等肥大细胞介质共同储存和释放^[9]。该酶有两种亚型,即 α 类胰蛋白酶和 β 类胰蛋白酶。其中 β 类胰蛋白酶储存在肥大细胞的分泌性颗粒中,其活化过程较特殊,当 pH 值为 6.0 时, β 类胰蛋白酶原在 R-3 旁自身酶解形成 β 前类胰蛋白酶,随后的二肽在酸性环境被二肽酶 iv 切除,然后在肝素的协助下形成有活性的四聚体; α 类胰蛋白酶的活化途径目前还不太清楚。肥大细胞自发地将 α 类胰蛋白酶分泌至血中,而将 β 类胰蛋白酶保存在细胞分泌颗粒中,仅在肥大细胞激活时通过脱颗粒的方式将其分泌至细胞外。研究发现,类胰蛋白酶能促进嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和肥大细胞释放 IL-8^[10]。正常人血液中可检测到 α 类胰蛋白酶,几乎检测不到 β 类胰蛋白酶。Caughey 等^[11] 发现,过敏性休克的病人在发病过程中血清 β 类胰蛋白酶水平明显升高,并证明血中类胰蛋白酶的含量与过敏症状的严重程度有关^[10,12]。

2.3 免疫球蛋白 E 受体的信号转导途径

免疫球蛋白 E 受体 Fc ϵ RI 介导的生物学反应是通过一系列信号转导实现的。Fc ϵ RI 受体上的 IgE 与抗原或抗 IgE 抗体交联后,使 Fc ϵ RI 发生微聚集而激活。其信号转导途径包括蛋白激酶的激活、磷脂酰肌醇的水解和 Ca^{2+} 的运动等,

从而引起细胞介质的合成与释放、细胞因子分泌、粘附分子表达、细胞伸展、膜皱褶形成等变化。

免疫球蛋白 E 受体 Fc ϵ RI 激活后引起一系列蛋白激酶包括 Lyn、Syk、Spy75、Bruton's 酪氨酸激酶 (Btk)、Akt/蛋白激酶 B、Ser-473 以及 MAPK 等酪氨酸蛋白激酶 (PTK) 的激活。Btk 和 Syk 正调控 Akt 的磷酸化,而 Lyn 负调控 Akt 的磷酸化^[13]。Akt 又正调控 IL-2 和 TNF- α 启动子的转录活性,核因子 κ B、核因子 AT、AP-1 上的相应位点与 TNF- α 启动子结合,在 Akt 活性调控下合成 TNF- α 。Lorentz 等^[14] 发现干细胞因子加强 Fc ϵ RI 介导的细胞因子表达,Fc ϵ RI 和 Fc ϵ RI 的聚集激活 ERK 1/2、JNK 和 p38,活化的 ERK-1/2、PKC 和 AP-1 激活 T 细胞的核因子 κ B 诱导 TNF- α 、IL-2 和 IL-13 生成^[15]。而 Dok-1 和 Dok-2 的过表达则能显著抑制 Fc ϵ RI 介导的 Ras-Raf1-Erk 信号转导^[16]。

免疫球蛋白 E 受体 Fc ϵ RI 激活后磷脂酶 C (PLC) 在膜附近集中。Lyn 和 Syk 使 PLC 磷酸化而激活,PLC 使细胞膜二磷酸磷脂酰肌醇 (PIP2) 水解成三磷酸肌醇 (IP3) 和二酰甘油 (DG)。IP3 与内质网上 IP3 受体结合,使内质网释放 Ca^{2+} 。DG 活化蛋白激酶 C (PKC),钙离子内流增加,产生一系列生物学效应。

3 心脏过敏性炎症反应的机制

过敏性炎症反应机制较为复杂^[2]。一方面,炎症介质诱导心肌毛细血管扩张通透性增加,血浆外渗,导致心肌间质炎性水肿;冠状动脉过敏性水肿痉挛引起冠状动脉供血不足;小动脉炎引起心肌充血水肿坏死,临床出现心绞痛、心律失常、心力衰竭,类似急性心肌梗死,严重时可引起死亡^[2]。另一方面,诱导多种炎性细胞如肥大细胞、嗜碱性细胞、嗜酸性细胞、T 细胞、单核细胞(组织巨噬细胞前体)等向心脏组织浸润,从而导致炎症反应的发生发展。

肥大细胞除了释放组胺等炎性介质外,还分泌 TNF- α 等炎性细胞因子^[17]。肥大细胞释放肿瘤坏死因子的机制涉及钙离子的流动、PKC 同系物的激活、Fc ϵ RI 聚集与高表达所致的 PI3K 激酶的激活^[18]。TNF- α 在炎症反应中起重要作用,被认为是炎症瀑布反应的始动环节。TNF- α 可通过多条途径促进心肌细胞的损伤: TNF- α 能诱导内皮细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞产生 IL-6,后者上调 ICAM-1 的表达^[19],促进中性粒细胞与心肌细胞粘附并引起白细胞呼吸爆炸,释放蛋白溶酶和产生大量氧自由基,导致心肌细胞损伤。④ TNF- α 具有负性变力与变时作用,降低心肌收缩力和射血分数,引起低血压和左右心室扩张^[20,21]。TNF- α 的负性肌力作用分为早期和晚期两个时相,早期效应在 TNF- α 作用后数分钟内发生,TNF- α 作用于 TNF 受体,通过鞘脂代谢产生的鞘氨醇阻断肌浆网上的 ryanodine 受体,减少胞浆内钙离子浓度从而抑制心肌的收缩功能;晚期效应一般在 TNF- α 作用数小时后发生并依赖于 NO。TNF- α 诱导 iNOS 表达使细胞产生大量的 NO,引起肌丝对钙离子的脱敏从而导致持续的心肌收缩障碍。⑤ TNF- α 通过鞘氨醇依赖的机制和 NO 途径或通过核因子促进 COX2 的基因表达诱导细胞凋亡^[22]。

大量研究表明, NO 在体内显示有益与有害双重作用, 过多 NO 导致多器官功能不全与死亡。结构型 NOS(eNOS 和 nNOS) 产生低水平 NO, 维持必要的生理活动和抗炎作用。过敏性炎症发生时, 体内高表达 iNOS, 继而产生高水平的 NO, 过多的舒血管物质 NO 是导致炎症性低血压甚至休克的主要活性物质之一, 与下游 sGC 激活发挥作用有关。新近的研究则认为, 过敏机体体内过多的 NO 主要来源不是 iNOS, 而是过敏时产生的大量血小板激活因子(PAF) 通过激活 PI3K 途径迅速激活 eNOS 所致^[18]; 且与 eNOS 表达无关, 与血红素氧合酶 1(HO-1) 过表达有关^[23]。

4 展望

心脏过敏反应涉及多种细胞以及过敏介质和炎症介质。最近研究发现某些基因的活化与过敏疾病有关^[24], 如位于染色体 6p21.3 区的 HLA 基因多态性、11q13 的 FcεRIβ 基因多态性、5q31-5q33 基因群中的 IL-4、IL-13 基因多态性与各种过敏反应及过敏性疾病有显著相关性。准确定位和测序与心脏过敏反应高度相关的基因, 研究相关基因的多态性与发病之间的关系, 对于靶向干预过敏相关的基因, 有序调控过敏性介质如炎症介质与细胞因子生成与释放, 有效防治心脏过敏等过敏性炎症反应的发生, 保护高危人群(易患过敏的人群) 将具有重要的理论与实际意义。

此外, 心脏过敏反应时还能释放多种舒血管物质如 NO^[22, 25]、降钙素基因相关肽^[26-29]、CO^[30, 31] 等, 这些物质对缺血心肌具有保护作用, 可能是一种有益的代偿作用。但是 NO、CO 等扩血管物质对过敏性低血压及过敏性休克形成的作用及意义, 还需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, **110** (3): 341-348
- [2] Bani D, Nistri S, Mannaioni PF, Masini E. Cardiac anaphylaxis: pathophysiology and therapeutic perspectives [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2006, **6** (1): 14-19
- [3] W. E. 保罗, 吴玉章(译). 基础免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2003; 153-165
- [4] Namazi MR. Nitric oxide donors as potential additions to anti alopecia areata aramentarium [J]. *Inflamm Res*, 2003, **52** (6): 227-229
- [5] Eerligh P, Koeleman BP, Dudbridge F, Jan Bruining G, Roep BO, Giphart MJ. Functional genetic polymorphisms in cytokines and metabolic genes as additional genetic markers for susceptibility to develop type 1 diabetes [J]. *Genes Immun*, 2004, **5** (1): 36-40
- [6] Sutton BJ, Beavil RL, Beavil AJ. Inhibition of IgE-receptor interactions [J]. *Br Med Bull*, 2000, **56** (4): 1 004-018
- [7] Marone G, Bova M, Detoraki A, Onorati AM, Rossi FW, Spadaro G. The human heart as a shock organ in anaphylaxis [J]. *Nov Found Symp*, 2004, **257**: 133-149
- [8] Marone G, Triggiani M, Genovese A, Paulis AD. Roles of the mast cell and basophil in asthma [J]. *Adv Immunol*, 2005, **88**: 97-160
- [9] Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, **106** (Pt1): 65-71
- [10] Compton SJ, Cairns JA, Holgate ST, Walls AF. Human mast cell tryptase stimulates the release of an IL-8-dependent neutrophil chemotactic activity from human umbilical vein endothelial cells (hUVEC) [J]. *Clin Exp Immunol*,

2000, **121** (1): 31-36

- [11] Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, **117** (6): 1 411-414
- [12] Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F, Baghestanian M, Schwartz LB, Kundl M, et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, **43** (5): 1 097-105
- [13] Kitaura J, Asai K, Maeda Yamamoto M, Kawakami Y, Kikkawa U, Kawakami T. Akt-dependent cytokine production in mast cells [J]. *J Exp Med*, 2000, **192** (5): 729-740
- [14] Lorentz A, Klopp I, Gebhardt T, Manns MP, Bischoff SC. Role of activator protein 1, nuclear factor-kappa B, and nuclear factor of activated T cells in IgE receptor-mediated cytokine expression in mature human mast cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, **111** (5): 1 062-068
- [15] Okayama Y, Tkaczyk C, Metcalfe DD, Gilfillan AM. Comparison of Fcεpsilon1R and Fcγ3R-mediated degranulation and TNF-α synthesis in human mast cells: selective utilization of phosphatidylinositol-3-kinase for Fcγ3R-induced degranulation [J]. *Eur J Immunol*, 2003, **33** (5): 1 450-459
- [16] Abramson J, Rozenblum G, Pecht I. Dok protein family members are involved in signaling mediated by the type 1 Fcεpsilon receptor [J]. *Eur J Immunol*, 2003, **33** (1): 85-91
- [17] Brazis P, De Mora F, Ferrer L, Puigdemont A. IgE enhances Fc epsilon RI expression and IgE-dependent TNF-α release from canine skin mast cells [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2002, **85** (3-4): 205-212
- [18] Anje Cauwels, Ben Janssen, Emmanuel Buys, Patrick Sips, Peter Brouckaert. Anaphylactic shock depends on PI3K and eNOS-derived NO [J]. *J Clin Invest*, 2006, **116** (8): 2 244-251
- [19] 梁萍, 孙雷, 唐建武, 王羽中. 细胞间粘附分子 1、血管细胞粘附分子 1 和肿瘤坏死因子 α 在人动脉粥样硬化病灶中的表达及意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (4): 427-429
- [20] 傅琛, 曹春梅, 张晶, 夏强. TNF-α 的心肌负性肌力作用机制研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2003, **32** (3): 181-186
- [21] Barani J, Maltasson I, Lindblad B, Gottsater A. Cardiac function, inflammatory mediators and mortality in critical limb ischemia [J]. *Angiology*, 2006, **57** (4): 437-444
- [22] Kwon O, Lee E, Moon TC, Jung H, Lin CX, Nam KS, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and pro-inflammatory cytokines induced by 2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexachlorobiphenyl (PCB 153) in human mast cells requires NF-kappa B activation [J]. *Biol Pharmacol Bull*, 2002, **25** (9): 1 165-168
- [23] Yang RC, Chang CY, Lu TS, Chen SC. Effects of hyperthermia pretreatment on expression of heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase in rats subjected to experimental anaphylactic shock [J]. *Chin J Physiol*, 2005, **48** (4): 193-199
- [24] Matsuo H, Kohno K, Morita E. Molecular cloning, recombinant expression and IgE-binding epitope of omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis [J]. *FEBS J*, 2005, **272** (17): 4 431-438
- [25] Rang WQ, Du YH, Hu CP, Ye F, Tan GS, Deng HW, Li YJ. Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea pig cardiac anaphylaxis [J]. *Naun Schmied Arch Pharmacol*, 2003, **367** (3): 306-311
- [26] Yi HH, Rang WQ, Deng PY, Hu CP, Liu GZ, Li YJ, et al. Protective effects of rutaecarpine in cardiac anaphylactic injury is mediated by CGRP [J]. *Planta Med*, 2004, **70** (12): 1 135-139
- [27] Yu J, Tan GS, Deng PY, Xu KP, Hu CP, Li YJ. Involvement of CGRP in the inhibitory effect of rutaecarpine on vasoconstriction induced by anaphylaxis in guinea pig [J]. *Regul Pept*, 2005, **125** (1-3): 93-97
- [28] Xiao J, Zhou ZH, Ye F, Deng HW, Li YJ. On the mechanism of the protective effects of nitroglycerin and nicorandil in cardiac anaphylaxis [J]. *Naun Schmied Arch Pharmacol*, 2001, **363** (4): 407-413
- [29] 杨静, 乔海灵. 过敏反应与 HLA 基因相关性的研究进展[J]. *中国药学通讯*, 2003, **20** (1): 35
- [30] Ndisang JF, Wang R, Vannacci A, Marzocca C, Fantappie O, Mazzanti R, et al. Haeme oxygenase-1 and cardiac anaphylaxis [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, **134** (8): 1 689-696
- [31] Ndisang JF, Moncini M, Gai P, Berni L, Cecere G, Masini E, Mannaioni PF. Induction of heme oxygenase provides protection against cardiac anaphylaxis [J]. *Inflamm Res*, 2000, **49** (Sp 1): S76-77

(此文编辑 胡必利)