

•文献综述•

[文章编号] 1007-3949(2006)14-12-1080-03

# 趋化因子与心脏同种异体移植血管病变的研究进展

李国华 综述, 涂玉林, 王佐 审校

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 趋化因子; 心脏同种异体移植血管病变; 移植物动脉硬化

[摘要] 形成心脏同种异体移植血管病变的中心事件是免疫和非免疫因素导致内皮功能受损之后的炎症反应。近来,越来越多的研究表明趋化因子在心脏同种异体移植血管病变的发生中起重要作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

心脏同种异体移植血管病变(cardiac allograft vasculopathy, 心脏同种异体移植血管病变)被认为是进展性、弥散性和闭塞性的冠状动脉硬化,其典型的特征是富含平滑肌的新生内膜形成和进行性的血管阻塞。形成心脏同种异体移植血管病变的中心事件是免疫和非免疫因素导致内皮功能受损之后的炎症反应<sup>[1]</sup>。

趋化因子是一组与白细胞趋化和激活有关的小分子蛋白质。许多趋化因子及其受体与心脏同种异体移植血管病变密切相关。本文就研究比较深入的几个趋化因子参与心脏同种异体移植血管病变过程作一综述。

## 1 心脏同种异体移植血管病变

### 1.1 临床相关性

心脏移植成为各种终末期心脏疾病治疗的主要方法,但是心脏移植后可以并发心脏同种异体移植血管病变,心脏同种异体移植血管病变是限制心脏移植后存活的一个主要因素。Gao等<sup>[2]</sup>对心脏移植后用环孢霉素治疗的患者进行了观察,采用冠状动脉造影发现移植后1年和5年并发心脏同种异体移植血管病变分别为14%和50%,经血管内超声发现心脏同种异体移植血管病变在心脏移植后1年可高达75%<sup>[3]</sup>。事实上,所有达到5年的存活者,都存在供体心脏血管病变<sup>[4]</sup>。

### 1.2 病理学和病理生理学

心脏同种异体移植血管病变具有多样性。从向心性纤维样内膜增厚到合并有并发症的动脉粥样硬化病变,后者与原发性和继发性动脉粥样硬化斑块具有相似之处。但其典型的病变还是弥散性、向心性的内膜增厚<sup>[4]</sup>。开始是由纤维细胞增殖引起的内膜增厚,随着病变的进展会在斑块内出现脂质、粥样物质、胆固醇结晶和钙化等。在内膜增生的斑块中可以检

测到T淋巴细胞、巨噬细胞和修饰的平滑肌细胞浸润<sup>[5]</sup>。

心脏同种异体移植血管病变发病机制的中心环节是内皮受损。造成内皮受损的因素有免疫性和非免疫性因素。如细胞免疫、体液免疫、缺血一再灌注、代谢异常(高脂血症、糖耐量降低和胰岛素抵抗)、病毒感染、各种细胞因子和趋化因子。当各种因素引起内皮受损之后,循环血液中的T淋巴细胞被激活,激活的T淋巴细胞(特别是CD4<sup>+</sup>T淋巴)释放促炎因子(白细胞介素2、4、5和6、干扰素 $\gamma$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和 $\beta$ ),进一步引起T淋巴细胞激活和增殖,同时激活供体的内皮细胞表达其它的细胞因子、趋化因子和粘附分子;在这些分子的作用下,单核细胞趋化到内膜下成为巨噬细胞,T淋巴细胞也到达内膜下,内膜下激活的巨噬细胞和T淋巴细胞产生各种细胞因子和生长因子,进而刺激平滑肌细胞增殖和细胞外基质合成<sup>[1]</sup>。由上可知单核/巨噬细胞和T淋巴细胞的激活及聚积在供体心脏冠状动脉内膜下,是形成心脏同种异体移植血管病变的关键环节。

## 2 趋化因子与心脏同种异体移植血管病变

### 2.1 单核细胞趋化蛋白1

单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)是CC趋化因子亚家族的一个成员,能趋化单核细胞,激活T淋巴细胞、嗜碱性粒细胞和造血祖细胞。它在动脉粥样硬化斑块和由球囊损伤后增生的内膜中表达。Gullestad等<sup>[6]</sup>对62个心脏同种异体移植患者进行平均长达7年的观察,每年作一次冠状动脉造影,同时测血浆白细胞介素1 $\beta$ 和6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和MCP-1。心脏同种异体移植血管病变患者血浆白细胞介素1 $\beta$ 和6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和MCP-1水平比正常人显著升高。心脏同种异体移植血管病变患者白细胞介素6和MCP-1水平比无心脏同种异体移植血管病变患者和正常人明显升高。这提示白细胞介素6和MCP-1的升高与心脏同种异体移植血管病变形成有关。Streblov等<sup>[7]</sup>把Fisher 344(F344)大鼠的心脏移植到Lewis大鼠身上,之后感染巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV),结果发现巨细胞病毒通过MCP-1、Fractalkine、RANTES和IP-10等趋化因子的表达来增强T淋巴细胞和巨噬细胞的浸润,由此加速新生内膜形成。Akio Saiura等<sup>[8]</sup>将装载N端缺陷的MCP-1

[收稿日期] 2006-04-17 [修回日期] 2006-11-20

[基金项目] 教育部国际合作重点课题(104158);湖南省卫生厅基金(Y02-062);湖南省教育厅基金(04C-581)

[作者简介] 李国华,硕士研究生,主要从事心血管病理生理学研究,E-mail为ghli20040219@163.com。通讯作者涂玉林,教授,主要从事心血管病理生理学研究。王佐,博士,副教授,主要从事心血管病理生理学研究。

基因(7ND)载体传染到 B10. D2 骨骼肌中,再把 DBA/2 小鼠的心脏移植到前面的 B10. D2 小鼠身上。移植后 1 周,这种抗 MCP-1 的基因治疗显著减少单核细胞在移植冠状动脉内的聚积;移植后 8 周,可以减缓斑块的形成。这提示 MCP-1/CCR2 在心脏同种异体移植血管病变的发病机制中起重要作用。

## 2.2 趋化因子 CX3C

Fractalkine 是 CX3C 趋化因子亚家族的唯一成员,它有两种存在形式:膜结合型和游离型。膜结合型可以对白细胞产生粘附作用,而游离型参与白细胞迁移。Fractalkine 表达在内皮细胞和富含巨噬细胞区域下的平滑肌细胞。其受体 CX3CR1 表达在巨噬细胞和 T 淋巴细胞。Wong 等<sup>[9]</sup>在人心脏同种异体移植后的冠状动脉发现,心脏同种异体移植血管病变早期,Fractalkine 表达在内皮细胞、内膜和外膜;心脏同种异体移植血管病变晚期,在内膜、中膜和外膜都有表达。CX3CR1 同样有表达,特别是 Fractalkine 出现的部位。Robinson 等<sup>[10]</sup>在小鼠心脏同种异体移植模型中发现,Fractalkine 表达上调,促进白细胞粘附,通过抗 CX3CR1 抗体来阻断 Fractalkine 和 CX3CR1 的相互作用可以延长移植物的存活。Haskell 等<sup>[11]</sup>在小鼠心脏同种异体移植且 CX3CR1 敲除模型中,同时用环孢霉素治疗,发现移植存活明显延长且巨噬细胞、自然杀伤细胞和其它白细胞浸润到内膜下减少。

## 2.3 正常 T 细胞表达和分泌,活化时表达下降的因子

正常 T 细胞表达和分泌,活化时表达下降的因子(reduced upon activation, normal T expressed and secreted, RANTES)是 CC 趋化因子亚家族的一个成员,它能够选择性的趋化 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞。Yun 等<sup>[12]</sup>在 MHC-II 型组织相容性抗原不匹配小鼠心脏同种异体移植血管病变模型中,发现 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞、自然杀伤细胞、CD11b<sup>+</sup> 巨噬细胞持续表达 RANTES,这与单核细胞的募集和进展性内膜增厚有关。Yun 等<sup>[13]</sup>把 B6C. H-2<sup>bm12</sup> 小鼠的心脏移植到 C57BL/6 身上,移植后第 4 天,每天用 RANTES 甲酰化产物 Met-RANTES(CCR1 和 CCR5 的拮抗剂),结果发现 Met-RANTES 通过减少单核细胞募集,减轻对供体抗原的增殖反应和降低移植 RANTES 和 MCP-1 基因转录水平来减缓心脏同种异体移植血管病变的发生。

## 2.4 以 CXCR3 为受体的趋化因子

以 CXCR3 为受体的趋化因子有干扰素诱导蛋白 10、干扰素诱导单核因子、干扰素诱导 T 细胞 α 趋化物和血小板第 4 因子(PF-4)。前面三者是由干扰素诱导产生,能趋化 T 淋巴细胞。

在小鼠心脏同种异体移植模型中,干扰素诱导蛋白 10 表达在内皮细胞,用抗干扰素诱导蛋白 10 单克隆抗体可以延长移植物的存活<sup>[14]</sup>。以干扰素诱导蛋白 10 基因缺陷小鼠为受体的心脏同种异体移植模型,心脏存活时间延长,减少了与白细胞浸润相关的趋化因子及受体的表达。Melter 等<sup>[15]</sup>连续观察了 169 个心脏移植患者,发现 CXCR3<sup>+</sup> T 淋巴细胞和干扰素诱导蛋白 10 表达在心内膜。Miura 等<sup>[16]</sup>把 A/J (H-2a) 小鼠心脏移植到 C57BL/6 (H-2b) 小鼠,移植后第 2 天就

在移植物内发现有干扰素诱导单核因子的表达,持续增加到移植后第 7 天;第 7 天后,用兔抗干扰素诱导单核因子的血清,发现 T 淋巴细胞浸润下降,移植存活可以延长到第 19 天。Yun 等<sup>[17]</sup>在 MHC-II 型组织相容性抗原不匹配小鼠心脏同种异体移植血管病变中,发现移植后 7、14 及 24 天干扰素诱导单核因子基因和蛋白表达上调,伴随 T 淋巴细胞募集和内膜增厚;用干扰素诱导单核因子中和性抗体后,显著减少 T 淋巴细胞浸润和内膜增厚。在心脏同种异体移植血管病变形成的早期和晚期,MOXA-2<sup>+</sup> 巨噬细胞是干扰素诱导单核因子的主要来源。Whiting 等<sup>[18]</sup>在心脏同种异体移植小鼠中,用抗干扰素诱导单核因子抗体可以减缓内膜增厚和减少 T 淋巴细胞募集。Kao 等<sup>[19]</sup>在并发心脏同种异体移植血管病变的心脏移植患者中,发现血清中 FTAC 水平要比未并发心脏同种异体移植血管病变的心脏移植患者和正常人高;FTAC 表达在内皮细胞, CXCR3<sup>+</sup> 单核细胞在斑块内。Whiting 等<sup>[18]</sup>体外试验发现,外源性 FTAC、干扰素诱导单核因子和干扰素诱导蛋白 10 都可以对 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞产生增殖效应。有人观察了 133 个心脏移植患者的心内膜,发现 FTAC、干扰素诱导单核因子和干扰素诱导蛋白 10 mRNA 有表达,而这些在移植前的正常供体心脏中没有表达;心脏同种异体移植血管病变患者 FTAC mRNA 持续性表达上调,干扰素诱导蛋白 10 的 3' 磷酸甘油醛脱氢酶高于无心脏同种异体移植血管病变患者;CXCR3 mRNA 在心脏移植后持续表达上调。还发现 FTAC 和干扰素诱导蛋白 10 在移植物的血管高表达,干扰素诱导单核因子主要存在浸润的巨噬细胞,而 CXCR3 在血管和浸润的细胞中都存在<sup>[20]</sup>。

综上所述,一些趋化因子在心脏同种异体移植血管病变形成中表达明显上调,并参与了单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞的趋化和激活,促进内膜增厚和斑块的形成。利用相应的抗体中和、基因封闭和基因敲除等方法可以减少炎症细胞浸润,抑制内膜增厚,延缓心脏同种异体移植血管病变的发生发展。进一步弄清楚趋化因子在心脏同种异体移植血管病变发病机制中所起的作用,将为心脏同种异体移植血管病变的防治提供新的思路和方法。

## [参考文献]

- Pinney SP, Mancini D. Cardiac allograft vasculopathy: advances in understanding its pathophysiology, prevention, and treatment [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2004, **19** (2): 170-176
- Gao SZ, Schroeder JS, Aldeman EL, Hunt SA, Valentine HA, Wiederhold V, et al. Prevalence of accelerated coronary artery disease in heart transplant survivors. Comparison of cyclosporine and azathioprine regimens [J]. *Circulation*, 1989, **80** (5 Pt 2): III100-105
- Anderson TJ, Meredith IT, Uehata A, Mudge GH, Selwyn AP, Ganz P, et al. Functional significance of intimal thickening as detected by intravascular ultrasound early and late after cardiac transplantation [J]. *Circulation*, 1993, **88** (3): 1093-100
- Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampli WM, Billingham ME. The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts [J]. *J Heart Transplant*, 1989, **8** (5): 349-359
- Billingham ME. Pathology of graft vascular disease after heart and heart-lung transplantation and its relationship to obliterative bronchiolitis [J]. *Transplant Proc*, 1995, **27** (3): 2013-016
- Gullestad L, Simonsen S, Ueland T, Holm T, Aass H, Andreassen AK, et al.

- Possible role of proinflammatory cytokines in heart allograft coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 1999, **84** (9): 999-1003
- [7] Streblov DN, Kreklywich C, Yin Q, Melena VTDL, Corless CL, Smith PA, et al. Cytomegalovirus mediated upregulation of chemokine expression correlates with the acceleration of chronic rejection in rat heart transplants [J]. *J Virol*, 2003, **77** (3): 2182-194
- [8] Saura A, Sata M, Hiasa K, Shiro K, Washida M, Egashira K, et al. Antimonoocyte chemoattractant protein 1 gene therapy attenuates graft vasculopathy [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (10): 1886-890
- [9] Wong BW, Wong D, McManus BM. Characterization of fractalkine (CX3CL1) and CX3CR1 in human coronary arteries with native atherosclerosis, diabetes mellitus, and transplant vascular disease [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2002, **11** (6): 332-338
- [10] Robinson LA, Nataraj C, Thomas DW, Howell DN, Griffiths R, Bautch V, et al. A role for fractalkine and its receptor (CX3CR1) in cardiac allograft rejection [J]. *J Immunol*, 2000, **165** (11): 6067-072
- [11] Haskell CA, Hancock WW, Salant DJ, Gao W, Csizmadia V, Peters W, et al. Targeted deletion of CX3CR1 reveals a role for fractalkine in cardiac allograft rejection [J]. *J Clin Invest*, 2001, **108** (5): 679-688
- [12] Yun JJ, Fischbein MP, Laks H, Irie Y, Espejo ML, Fishbein MC, et al. Rantes production during development of cardiac allograft vasculopathy [J]. *Transplantation*, 2001, **71** (11): 1649-656
- [13] Yun JJ, Whiting D, Fischbein MP, Banerji A, Irie Y, Stein D, et al. Combined blockade of the chemokine receptors CCR1 and CCR5 attenuates chronic rejection [J]. *Circulation*, 2004, **109** (7): 932-937
- [14] Hancock WW, Gao W, Csizmadia V, Faia KL, Shemmeri N, Luster AD, et al. Donor-derived IP-10 initiates development of acute allograft rejection [J]. *J Exper Med*, 2001, **193** (8): 975-980
- [15] Melder M, Exeni A, Reinders MEJ, Fang JC, McMahon G, Ganz P, et al. Expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand IP-10 during human cardiac allograft rejection [J]. *Circulation*, 2001, **104** (21): 2558-564
- [16] Miura M, Morita K, Kobayashi H, Hamilton TA, Burdick MD, Strieter RM, et al. Monokine induced by IFN- $\gamma$  is a dominant factor directing T cells into murine cardiac allografts during acute rejection [J]. *J Immunol*, 2001, **167** (6): 3494-504
- [17] Yun JJ, Fischbein MP, Whiting D, Irie Y, Fishbein MC, Burdick MD, et al. The role of MIG/CXCL9 in cardiac allograft vasculopathy [J]. *Am J Pathol*, 2002, **161** (4): 1307-316
- [18] Whiting D, Hsieh G, Yun JJ, Banerji A, Yao W, Fishbein MC, et al. Chemokine monokine induced by IFN- $\gamma$ /CXC chemokine ligand 9 stimulates T lymphocyte proliferation and effector cytokine production [J]. *J Immunol*, 2004, **172** (12): 7417-424
- [19] Kao J, Kobashigawa J, Fishbein MC, MacLellan WR, Burdick MD, Belperio JA, et al. Elevated serum levels of the CXCR3 chemokine ITAC are associated with the development of transplant coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2003, **107** (15): 1958-961
- [20] Zhao DXM, Hu Y, Miller GG, Luster AD, Mitchell RN, Libby P. Differential expression of the IFN- $\gamma$ -inducible CXCR3-binding chemokines, IFN- $\gamma$ -inducible protein 10, monokine induced by IFN, and IFN- $\gamma$ -inducible T cell chemoattractant in human cardiac allografts: Association with cardiac allograft vasculopathy and acute rejection [J]. *J Immunol*, 2002, **169** (3): 1556-560

(此文编辑 文玉珊)

•读者•作者•编者•

## 我刊报道的疾病和诊治方法

- |                |                 |                 |
|----------------|-----------------|-----------------|
| 1 肥胖症          | 9.3 动脉硬化性主动脉瘤   | 15 脑动脉硬化症       |
| 2 小儿肥胖病        | 9.4 动脉硬化性闭塞症    | 16 动脉硬化性精神病     |
| 3 原发性高脂蛋白血症    | 9.5 动脉硬化性周围动脉缺血 | 17 其他缺血性脑血管疾病   |
| 4 高脂血症         | 10 高血压病         | 18 粥样栓塞性肾病      |
| 5 原发性肺动脉高压症    | 11 周围血管疾病       | 19 肾动脉血栓形成或栓塞   |
| 6 早老症          | 11.1 血栓闭塞性脉管炎   | 20 糖尿病合并心血管疾病   |
| 6.1 弥散性动脉粥样硬化  | 11.2 雷诺综合征      | 20.1 糖尿病并发冠心病   |
| 6.2 冠状动脉栓塞     | 11.3 手足紫绀症      | 20.2 糖尿病性心肌梗死   |
| 7 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | 11.4 急性动脉栓塞     | 20.3 糖尿病并发血管病变  |
| 7.1 原发性心跳骤停    | 11.5 肢端动脉痉挛病    | 21 代谢综合征        |
| 7.2 心绞痛        | 12 伯格氏病         | 22 血管疾病的影像学诊断   |
| 7.3 心肌梗死       | 13 短暂性脑缺血发作     | 23 血管疾病的手术疗法    |
| 7.4 冠状动脉性心力衰竭  | 13.1 黑矇         | 23.1 动脉旁路移植术    |
| 7.5 缺血性心律失常    | 13.2 视野异常       | 23.2 动脉内膜切除术    |
| 8 急性冠状动脉综合征    | 14 脑梗死          | 23.3 激光心肌内血管重建术 |
| 9 动脉硬化症        | 14.1 脑血栓形成      | 23.4 经皮腔内血管成形术  |
| 9.1 颈动脉硬化症     | 14.2 脑血管栓塞      | 23.5 其它血管手术     |
| 9.2 肾动脉硬化      | 14.3 腔隙性脑梗死     | 24 血管疾病的基因疗法    |
|                | 14.4 多发梗死性痴呆    |                 |

(胡必利编写)