

• 综述摘要 •

[文章编号] 1007-3949 (2011) 19-03-0280-01

肥大细胞类胰蛋白酶在动脉粥样硬化发生中的作用机制

殷莲华, 李晓波, 宁艳霞, 支秀玲, 陆 超

(复旦大学 上海医学院生理与病理生理学系, 上海市 200032)

[关键词] 肥大细胞; 类胰蛋白酶; 动脉粥样硬化

很多研究报道在动脉粥样硬化斑块周围有大量肥大细胞聚集, 其中肥大细胞中类胰蛋白酶含量也增多, 且与炎症关系密切, 但是其在动脉粥样硬化发生发展中的作用并不明确。本课题组从炎症角度进行了类胰蛋白酶在动脉粥样硬化发生中的机制。①纯化了人肺组织 β 类胰蛋白酶, 并且制备了 β 类胰蛋白酶的两个单克隆抗体, 以此为基础建立了国内首个人血清 β 类胰蛋白酶的 ELISA 检测方法, 该方法为炎症、过敏性休克、哮喘等类胰蛋白酶相关疾病的诊断和法医学鉴定提供了新的方法。②在体外培养的人脐静脉内皮细胞株 ECV304 细胞的研究中, 利用 RT-PCR 和 Western blot 发现, 肥大细胞类胰蛋白酶能引起内皮细胞的炎症反应, 可促进细胞中白细胞介素 1、白细胞介素 8 和干细胞因子的基因及蛋白的表达水平; 利用 ELISA 检测发现类胰蛋白酶可促进 ECV304 细胞分泌白细胞介素 8。③在体外培养的小鼠内皮细胞株 bEnd.3 细胞的研究中, 利用 RT-PCR 和 Western blot 发现, 肥大细胞类胰蛋白酶可促进细胞中白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子的基因及蛋白表达水平。④在类胰蛋白酶促进炎症因子的表达及分泌的机制研究中发现, ECV304 细胞能够表达蛋白酶激活受体 2 的 mRNA 和蛋白, 类胰蛋白酶作用 ECV304 细胞 2 h 后, 可激活蛋白酶激活受体 2, 并可诱导细胞内 PKB 和 p38 的磷酸化。而应用抗蛋白酶激活受体 2 的单克隆抗体 SAM11 可以抑制类胰蛋白酶诱导的白细胞介素 8 和干细胞因子的表达, 并抑制细胞内 PKB 和 p38 的磷酸化。⑤利用 RNA 干扰技术可抑制小鼠肥大细胞系 P815 细胞中类胰蛋白酶基因及蛋白的表达, 将有效片段构建入载体后我们获得了长期低表达类胰蛋白酶的肥大细胞模型。用上述细胞的上清液培养小鼠脑微血管内皮细胞 bEnd.3, 结果发现 bEnd.3 中细胞因子白细胞介素 8 和肿瘤坏死因子的 mRNA 和蛋白表达水平都明显低于用未经 RNAi 处理的肥大细胞上清液培养的 bEnd.3 细胞, 说明抑制类胰蛋白酶表达能够降低肥大细胞引起的内皮细胞的炎症反应。上述机制对阐明肥大细胞介导的炎症反应具有重要理论意义, 对动脉粥样硬化、肿瘤、全身性过敏反应、急性婴儿猝死等与炎症有关疾病的研究具有重要参考价值。

[基金项目] 国家自然科学基金(30871021, 30470689); 上海市卫生局基金(034087); 中华医学会-欧莱雅中国人健康皮肤/毛发研究项目(S2009060801)

[作者简介] 殷莲华, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管疾病预防病理生理学研究。

(此文编辑 文玉珊)