

糖尿病性心肌病与单核细胞趋化因子

王聘红¹, 邓悦², 南征², 王旭芳³

(1 辽源市中医院, 吉林 辽源 136200; 2 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021;

3 辽源市妇婴医院, 吉林 辽源 136200)

关键词: 糖尿病性心肌病; 单核细胞趋化因子

中图分类号: R542.2

文献标识码: A

文章编号: 1673-7717(2008)06-1241-02

糖尿病性心肌病(DCM)是一种特异性的心肌病,是糖尿病的严重慢性并发症之一,其典型病理改变为心肌细胞肥大,心肌间质增生及纤维化、心肌局灶性坏死、心肌血管壁增厚等,其确切的发病机制尚未清楚,目前认为是代谢障碍、炎症、肾素-血管紧张素系统(RAS)等综合因素所致。随着糖尿病炎症机制揭示,糖尿病性心肌病炎症机制参与的研究也日益受到关注。单核细胞趋化因子(MCP-1)是一种对单核细胞有特异趋化作用的炎症细胞因子,能特异性的趋化激活单核巨噬细胞,在炎症性反应中起着重要的作用,与DCM的发生和发展有密切联系。本文就近年相关研究进展综述如下。

1 MCP-1及其受体

趋化因子是一些分子量相对较低的蛋白质。人类的趋化因子基因分别位于第4号和第17号染色体上,它通常含有4个保守的半胱氨酸残基并组成两个二硫键。根据其分子内二硫键数量和分布位置的不同将趋化因子分为4类(其中主要的为前两类)(1)CXC趋化因子(α趋化因子), (2)CC型趋化因子(趋化因子), (3)C趋化因子(趋化因子), (4)CX₃C趋化因子(趋化因子)。

单核细胞趋化因子1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1, 也称MCAF, SMC-CF或TDCF)是20世纪80年代初从兔肺泡巨噬细胞发现的一种肽段,属于趋化因子家族中的趋化因子。近年来已在不同的细胞培养液中纯化出MCP-1,并进行了cDNA克隆,对其分子和基因的结构特征有所认识。MCP-1是一条由76个氨基酸残基构成的蛋白单链,含有4个半胱氨酸,分别在11、12、36、52号位上,核苷酸序列分析表明,其cDNA的开读框含有99个氨基酸残基,最后的76个氨基酸即为纯MCP-1,前面的23个残基具有疏水性,是典型的信号肽^[1]。

MCP-1可由体内多种细胞产生,包括内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞、系膜细胞等。它的受体属于G蛋白偶联的受体超家族,7个富含疏水氨基酸的螺旋的跨膜片段相互由长短不一的肽链环接,组成由氨基端在外、羧基端在内的蛇状迂曲的细胞表面受体。激活的趋化因子受体通过细胞膜上G蛋白偶联的磷脂酰肌醇途径产生一系列反应。当配体与受体结合后,受体变构并与G蛋白结合,使亚基中结合的GDP被GTP取代,其空间结构发生改变,激活磷脂酶C从而使蛋白激酶C(PKC)活化,钙离子释放,引起靶细胞效应。

收稿日期: 2008-01-15

基金项目: 吉林省中医药管理局资助项目(2004-028)

作者简介: 王聘红(1972-)女,吉林人,副主任医师,博士研究生,研究方向:糖尿病心血管合并症。

通讯作者: 邓悦, Tel: 0431-82221072, E-mail: dyue7138@sina.com.

2 MCP-1的生物学功能

MCP-1是一种主要的单核细胞趋化因子,在正常组织中有少量的表达,其主要功能是对单核、巨噬细胞以及T1淋巴细胞具有趋化和激活作用,它对单核细胞的趋化作用在C-C亚族趋化因子中占绝对优势。在单核细胞上有MCP-1的高度亲和力特异性受体,能迅速与单核细胞结合,并能被未标记的MCP-1所抑制,但不能结合到中性粒细胞和淋巴细胞上。当C-C类细胞趋化因子与其受体结合并激活之后,通过G-蛋白,将信号传入细胞内,趋化并激活单核巨噬细胞,促进炎症的发生,从而产生效应。

MCP-1亦可趋化和激活嗜碱性粒细胞,使其释放组胺,构成机体早期防御机制,调节单核细胞表面黏附分子的表达和细胞因子的产生。还可刺激单核细胞产生呼吸爆发和钙离子释放。动脉平滑肌细胞和内皮细胞也在病理状态下产生高水平的MCP-1,吸引单核细胞黏附并浸润动脉壁。因而,MCP-1不仅是一种趋化物,亦是一种能调节几种单核细胞功能参数的细胞因子。

3 糖尿病性心肌病中影响MCP-1表达的因素

3.1 高血糖与MCP-1 Chun-Gyoo等通过不同血糖浓度环境比较,发现高糖(25mmol/L)与正常浓度(5.5mmol/L)相比,单核细胞产生的MCP-1增加50%左右,且呈浓度、时间依赖性增加,说明高糖对MC产生MCP-1有直接的作用,而高糖又可激活PKC,故高糖可能通过激活PKC使单核细胞产生MCP-1增加^[2]。Bettina经甘露醇和氯化钠溶液培养MCP-1产生并无增加,说明其升高与渗透压的升高无关。用PKC激活剂佛波酯同样可使MCP-1产生增加,而PKC抑制剂Ro31-8220可完全阻断此效应,同样说明高糖是通过PKC途径使MCP-1产生增加的^[3]。高糖亦能刺激氧自由基的形成,后者通过核因子-β(NF-β)来发挥上调MCP-1的作用^[4]。

3.2 高血脂与MCP-1 糖尿病的慢性炎症反应可引发机体的氧化应激,使低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)氧化为堆积于内皮下间隙的ox-LDL和ox-VLDL,后者可诱导动脉壁细胞表达MCP-1。王国平等用Northern blot和slot blot分析研究结果显示,单核细胞培养24h后可见MCP-1表达,ox-LDL和ox-VLDL作用于单核细胞24h后,能明显地促进单核细胞、巨噬细胞以及内皮细胞表达MCP-1mRNA及其蛋白,而LDL和VLDL的作用却不甚明显,提示ox-LDL和ox-VLDL可促进单核细胞、巨噬细胞以及内皮表达MCP-1^[5-7]。

3.3 血管紧张素与MCP-1的关系 心脏组织局部有内分泌的功能,心血管系统的细胞(如成纤维细胞、心肌细胞等)中有RAS的基因转录和表达,因此心血管局部并不依赖于循环中的肾素、血管紧张素和ACE,而是独立发挥调节作用。Browl等研究发现,糖尿病时心肌血管紧张素酶

早期处于激活状态,并随病程呈升高趋势,到 6 个月时仍维持较高水平^[8]。董波等通过应用四种不同浓度的 AngII 刺激单核细胞株 THP-1 后发现均可诱导 THP-1 细胞产生 MCP-1。随着浓度的升高, MCP-1 的产生明显增多;并且发现 MCP-1 在 24h 达高峰, 48 h 已开始下降,但仍高于正常对照组,表明 AngII 具有强烈的致炎症作用, AngII 可通过激活 MCP-1 引起炎症反应^[9]。

3.4 其他细胞因子的作用 转化生长因子、白介素-1、肿瘤细胞坏死因子、血小板衍生生长因子(PDGF)等,这些细胞因子都可以上调 MCP-1 的表达,进而吸引单核巨噬细胞并促进其产生更多的 MCP-1。

4 MCP-1 的高表达介导 DCM 的可能机制

心肌细胞外基质增生、心肌纤维化导致心肌肥厚是 DCM 发生的重要环节。心脏的组成细胞约 70% 为非心肌细胞,成纤维细胞(cFb)占非心肌细胞的 90%。心肌成纤维细胞是细胞外基质产生的主要细胞,在心肌间质的增生和纤维化形成过程中起着重要的作用,正常状态下 CFs 处于静息状态,其代谢和功能并不活跃。而 MCP-1 在细胞外基质细胞活化导致增生的过程中起着重要的作用。在糖尿病性心脏病发展过程中,高血糖、血脂代谢紊乱、使单核细胞以及由单核细胞演变而来的具有吞噬功能的巨噬细胞被活化,局部表达 MCP-1 及其他多种细胞因子增加,通过 PKC 或 NF- κ B 途径,促进 CFs 的活化,使其不仅形态上发生改变,而且表现明显增殖、分泌大量细胞因子、合成大量的细胞外基质^[10]。

糖尿病性心脏局部的肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活介导的 MCP-1 高表达在 DCM 发病中有重要的作用, cFb 具有表达 MCP-1 的能力, Ang II 可直接作用于心肌成纤维细胞,通过细胞表面的 AT1R 刺激心肌成纤维细胞增生。有研究通过蛋白质印迹分析和酶联免疫吸附实验显示, CFs 具有表达 MCP-1 的能力,并且 MCP-1 的表达对血管紧张素 II 具有浓度依赖性和时间依赖性。根据 CFs 的细胞表面主要分布的是血管紧张素 II 型受体,推测血管紧张素 II 对 cFb 的 MCP-1 表达的刺激作用可能是通过 II 型受体实现的,实验还表明当血管紧张素 II 的作用增强时, CFs 分泌 MCP-1 的能力增加^[11]。

血管紧张素 II 刺激 CFs 的 MCP-1 的表达的具体信号传导途径目前仍不清楚。至于 AngII 引起 MCP-1 升高的机制,目前认为是通过激活核转录因子而实现的。在此过程中, MCP-1 作为一种炎症趋化蛋白,其基因启动子上有核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的结合位点,它的转录受 NF- κ B 活性变化的调控。另外,多种细胞内信号影响 NF- κ B 的活性,有丝分裂原激活蛋白激酶 p38 和磷脂酰胆碱依赖的磷脂酶 C,均通过调控 NF- κ B 的活性调节内皮细胞 MCP-1 的表达^[12]。叶迎春等用 STZ 大鼠 8 周时与正常组对照,发现大鼠心肌 MCP-1 的表达明显高于对照组^[13],应用血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦阻断 Ang II 与 AT1 受体结合,可阻断 Ang II 促发的 MCP-1 的高表达而发挥保护心肌的作用,也证明了 MCP-1 在糖尿病性心脏病中的高表达与 Ang II 的升高密切相关^[14]。由于 CFs 的细胞表面主要分布的是血管紧张素 II 型受体,因此可以推测血管紧张素 II 对 cFb 的 MCP-1 表达的刺激作用可能是通过 II 型受体实现的。在心肌纤维化过程中,始终伴随着炎症细胞,主要是单核细胞对细胞间质的浸润,通过 Ang II 诱导的 MCP-1 加重心肌细胞间质纤维化的进程,在目前的糖尿病性心脏病发病机理的研究是近年的热点。

MCP-1 可调节其他细胞因子的表达,升高的 MCP-1

可进一步诱导单核/巨噬细胞的浸润,分泌 MCP-1、转化生长因子、白介素-1、肿瘤细胞坏死因子(TGF- β),这些细胞因子反过来又可以上调 MCP-1 的表达,形成恶性循环。激活的巨噬细胞分泌的细胞因子 TGF- β 是高效的 CFs 的刺激物,能加重糖尿病性心脏病心肌间质纤维化,从而引起细胞外基质的沉积,加重心肌纤维化,其过程可能通过黏附分子的介导的发展^[15]。

此外, MCP-1 还可以直接引起溶酶体释放,过氧化物阴离子产生,直接参与心肌损伤。

综上所述, MCP-1 的高表达伴随着心肌单核细胞的浸润与 DCM 的发展有很大相关性,炎症机制的参与贯穿 DCM 发生发展的进程,而炎症因子 MCP-1 在此过程中起重要作用。但 MCP-1 如何趋化和激活单核巨噬细胞, Ang II 与 MCP-1 之间具体作用机制如何,尚未完全阐述清楚,将 MCP-1 的发生环节以及抑制 MCP-1 的表达的研究进一步深化,作为将来治疗糖尿病性心脏病的切入点,将对 DCM 的预防、诊断和临床治疗有指导意义。

参考文献

- [1] 王国平. MCP-1 及其基因的结构和功能[J]. 国外医学·生理、病理科学与临床分册, 1996, 16(2): 67-69.
- [2] Chun-Gyoo Im. Monocyte chemotactic peptide-1 in diabetic nephropathy[J]. Nephron, 2001, 88(2): 189-190.
- [3] Bettina Haslinger, Sonja Mand-weber, abis-sellmager, et al. Effect of high glucose concentration on the synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 in human perineal mesothelial cells: involvement of protein kinase[J]. Nephron, 2001, 87(4): 346-351.
- [4] Im CG, Park JK, Hortic SP, et al. A high glucose concentration stimulates the expression of monocyte chemotactic peptide-1 in human mesangial cells[J]. Nephron, 1998, 79: 33-37.
- [5] 王国平, 邓仲端, 瞿智玲. 氧化修饰的低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白对核细胞 MCP-1 表达的影响[J]. 中华病理学杂志, 1996, 8(4): 220-223.
- [6] 王国平, 邓仲端, 瞿智玲. 氧化修饰的低密度和极低密度脂蛋白对巨噬细胞单核趋化蛋白表达的影响[J]. Natl Med J China, 1997, 77(3): 212-215.
- [7] 于光耀, 邓仲端, 瞿智玲. 氧化修饰脂蛋白对内皮细胞的单核趋化蛋白-1 表达的影响[J]. Chin J pathol, 1998, 27(3): 174-176.
- [8] Brown L, Wall D, Marchant C, et al. Tissue-specific changes in angiotensin receptors in streptozotocin-diabetic rats[J]. Journal of Endocrinology, 1997, 154(2): 355-362.
- [9] 董波, 黄定九, 李慧丽, 等. 血管紧张素 II 对单核细胞趋化因子及黏附分子表达的影响[J]. 上海免疫学杂志, 2002, 22(2): 104-106.
- [10] 李才. 器官纤维化[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [11] 王斌, 赵连友, 郑强, 等. 高血压心肌纤维化的发病机制: 成纤维细胞在血管紧张素 II 刺激下单核趋化蛋白-1 的表达状况[J]. 中国临床康复杂志, 2004, 8(9): 1683-1685.
- [12] J Pueyo ME, Gonzalez W, Nicolotti A, et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor- κ B activation induced by intracellular oxidative stress[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 20: 645.
- [13] 叶迎春, 李竞, 甘佩珍, 等. 单核趋化蛋白-1 在糖尿病大鼠心肌中的表达及意义[J]. 医学新知杂志, 2002, 12(4): 193-195.
- [14] 叶迎春, 李竞, 甘佩珍, 等. 缬沙坦对糖尿病大鼠心肌 MCP-1 表达的影响[J]. 中国医师杂志, 2003, 5(7): 917-921.
- [15] 张风雷, 玄军华, 崔良民. 肿瘤坏死因子- α 与糖尿病心脏病关系的研究[J]. 济宁医学院学报, 2003, 9: 14-15.