

[12] Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues, cell type-specific pattern of expression[J]. *Histochem J*, 1999, 31(7): 433-441.

[13] 王彩文. 急性肾损伤早期的分子标志物-NGAL[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2009, 7(10): 125-128.

[14] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL): a new marker of kidney disease[J]. *Clin Lab Invest Suppl*, 2008, 241(1): 89-94.

[15] Michael Z, Kimberly K, Ayse A, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study[J]. *Critical*

*Care*, 2007, 11(4): 84-94.

[16] Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1482(1/2): 298-307

[17] Jaya Mishra, Catherine Dent, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery[J]. *Lancet*, 2005, 18(365): 1231-1238.

[18] Michael Z, Kimberly K, Ayse A, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study[J]. *Critical Care*, 2007, 11(4): 84-94.

(收稿日期: 2013-01-01)

• 综 述 •

# 单核细胞趋化蛋白-1 与动脉粥样硬化形成机制研究进展

梁洁玲<sup>1</sup>综述, 王洋洋<sup>1</sup>, 卢玉贞<sup>2</sup>, 李海珠<sup>1</sup>, 陈立强<sup>1</sup> 审校

(1. 广东省肇庆市第一人民医院检验科, 广东肇庆 526021; 2. 广东医学院, 广东东莞 523808)

**关键词:** 冠状动脉疾病; 趋化因子类; 单核细胞; 斑块形成

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 14. 030

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2013)14-1844-03

动脉粥样硬化(AS)是一组动脉硬化血管病中常见的、最重要的一种<sup>[1]</sup>,其特点是受累动脉病变从内膜开始,一般先有脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成,纤维组织增生及钙质沉着,并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化等<sup>[2]</sup>,近年来随着人们生活水平的提高患病率有明显增加的趋势<sup>[3]</sup>。研究证明 MCP-1 具有趋化作用,在特殊的环境下内皮细胞、成纤维细胞、白细胞和平滑肌细胞都能表达,引起单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞在血管内膜堆积,从而导致动脉粥样硬化的发生<sup>[4]</sup>。现主要对 MCP-1 与动脉粥样硬化(AS)形成的分子机制的最新研究进展作一综述。

## 1 MCP-1 的结构与生理功能

趋化因子家族是由多肽类组成的小分子肝素结合蛋白,与相关细胞因子共同辅助和调节细胞的趋化运动。趋化因子家族根据结构分子半胱氨酸残基在氨基末端的数量和位置不同分成四个亚科,命名为 CXC, CC, CX3C, 和 C。MCP-1 是第一个被发现属于 C-C 家族炎症趋化因子,其编码基因位于第 17 号染色体上,由 76 个氨基端组成,大小为  $13 \times 10^3$ 。趋化因子的分泌信号是对促炎症因子的应答所产生的,在趋化单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞向炎症组织移动过程中发挥着重要的作用<sup>[5]</sup>。MCP-1 可由许多不同类型的细胞分泌,包括内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞、滑膜肌细胞、肾小球系膜细胞、星形细胞、单核细胞和小神经胶质细胞等,而 MCP-1 主要由单核细胞和巨噬细胞分泌, MCP-1 及其受体(单核细胞趋化蛋白受体(CCR2)在许多疾病的发生与发展中发挥着重要作用。血液中的单核细胞受到趋化因子的趋化作用而迁移并穿过血管内皮细胞到达炎症组织是机体防御的需要,也是对机体炎症反应的关键步骤<sup>[5]</sup>。MCP-1 的具体生理功能如下:(1) MCP-1 具有趋化和介导单核细胞向管壁内皮细胞的迁移与粘连功能;(2) MCP-1 具有诱导平滑肌增生的能力;(3) MCP-1 具有促血管生成的作用<sup>[6-11]</sup>;(4) MCP-1 还具有促进血栓形成的作用, MCP-1 通过介导基质金属蛋白酶(MMP)的表达与释放在动脉粥样硬化斑块的形成的进程中也起一定的作用;(5) 实验表明 MCP-1 通过促进组织因子的合成增强机体的凝血功能<sup>[12-13]</sup>。

## 2 MCP-1 在单核细胞趋向运动中的作用

在许多体内的动脉粥样硬化动物模型研究中,当血管壁内皮发生损伤时,血液中的脂质容易进入内皮下,在固有的巨噬细胞的作用下氧化成氧化型低密度脂蛋白(oxLDLs),氧化后的低密度脂蛋白(LDLs)进一步促进其他脂质的氧化。随后, oxLDLs 被巨噬细胞吞噬,吞噬后的巨噬细胞逐步演变成泡沫细胞<sup>[14-17]</sup>,泡沫细胞分泌相关的细胞因子刺激内皮细胞合成 MCP-1、选择素等细胞因子,与此同时,由受损部位释放的炎症因子刺激血液中单核细胞,使单核细胞膜上表达 Ly-6C+,即 Ly-6C+ 的单核细胞(在老鼠,单核细胞亚型分为 Ly-6C+ 与 Ly-6C-, Ly-6C+ 单核细胞称作炎症型细胞,而 Ly-6C- 为固有型细胞<sup>[18-19]</sup>)。随着炎症因子的刺激, Ly-6C+ 的单核细胞逐渐增多,且单核细胞膜上的 Ly-6C+ 会促进 CCR2 的合成。CCR2 是 MCP-1 的特异性受体,能与 MCP-1 特异性结合。受损的内皮细胞上的 MCP-1 吸引单核细胞上的 CCR2,使单核细胞被募集到受损的内皮部位。单核细胞通过 MCP-1 与 CCR2 的特异性结合,同时在选择素(如 P-选择素)与结合素(如  $\alpha 4 \beta 1$  整合素)的共同作用下与内皮细胞紧密连接<sup>[20]</sup>;之后,在 MCP-1 的作用下,单核细胞通过内皮间隙浸入内皮下;进入内皮下的单核细胞在 oxLDLs 的刺激下转化成巨噬细胞,巨噬细胞进一步吞噬 oxLDLs 形成泡沫细胞,泡沫细胞的不断聚集是动脉粥样硬化形成的基础条件,对此过程的深入研究有利于了解动脉粥样硬化的形成机制,对日后临床治疗动脉粥样硬化提供有力依据。

## 3 MCP-1 在动脉粥样硬化斑块形成中的作用

研究表明 MCP-1 在动脉粥样硬化斑块中大量表达并且诱导巨噬细胞在动脉粥样硬化损伤组织聚集。动脉粥样硬化的早期病理表现是由泡沫细胞(充满脂质的巨噬细胞)组成。脂质的氧化作用导致泡沫细胞的形成,从而对动脉粥样硬化的形成起关键作用。最低浓度 ox-LDLs 可以引起 MCP-1 在动脉壁内皮和平滑肌细胞的表达,而未氧化的 LDLs 则不可以。MCP-1 连接在内皮细胞表面的糖蛋白上,与单核细胞上的 CCR2 受体相互结合,然后单核细胞通过 MCP-1 作用浸入到

内皮下,进入内皮下的单核细胞转化成巨噬细胞,不断吞噬脂质衍化成泡沫细胞<sup>[21]</sup>,故 MCP-1 在动脉粥样硬化的巨噬细胞聚集与演变的过程中发挥着重要作用。

在动脉粥样硬化斑块的形成过程中,随着泡沫细胞的增多,胶原纤维与平滑肌也增多,MCP-1 在平滑肌增生的机制上也起到一定的作用。增生的平滑肌与纤维组织包围着泡沫细胞是纤维斑块期的主要特征,由于平滑肌与纤维组织将泡沫细胞所在区域包围起来,使营养物质不容易进入这个区域,此区域内的组织发生坏死、崩解,逐步演变成粥样斑块。在 MCP-1 的作用下,一方面促进肉芽组织替换坏死的组织,另一方面又输送单核细胞募集到此区域,加重粥样斑块的严重程度。随着斑块程度的加重,斑块可能出现破裂。因此,MCP-1 在促进斑块破裂的过程中起到一定的作用<sup>[22]</sup>。MCP-1 的存在可介导基质纤维母细胞、巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞合成与释放基质金属蛋白酶,金属蛋白酶具有使斑块表层纤维溶解、破溃的作用,从而导致斑块破裂;而破裂的斑块内容物进入血流,引起血栓的形成。

在低密度脂蛋白受体缺乏的小鼠敲除 MCP-1 基因和过度表达人类脂蛋白 β 的动物研究表明能保护由于饮食诱导的动脉粥样硬化的发展,能减少巨噬细胞聚集在没有脂蛋白代谢的动脉壁;另外 CCR2 的敲除可减弱巨噬细胞积聚在动脉粥样硬化损伤部位且保护了没有载脂蛋白 E 和以高脂肪或者规律饮食的小鼠的动脉粥样硬化的发生;然而,通过使用氨基末端缺失的 MCP-1 基因突变体转录封闭 MCP-1 明显地抑制了新的动脉粥样硬化斑块在高胆固醇小鼠中形成<sup>[23]</sup>。

#### 4 展 望

目前炎症反应在 AS 的起始、进展、斑块的去稳定化及血栓形成等全过程中所起的关键性作用已得到广泛的共识,而 MCP-1 在 AS 等心血管疾病的慢性炎症反应中又充当了一个关键的角色,它对单核/巨噬细胞的迁移和激活起特异性的调控作用,从而直接或间接地参与了 AS 的形成<sup>[24]</sup>。单核/巨噬细胞的表型随着不同的环境而改变,目前还没有研究完全阐明它们表型的改变与动脉粥样硬化的形成的关系,因而,进一步深入研究 MCP-1 与单核细胞表面受体和表型的结合关系有助于了解单核细胞进入动脉内膜的重要环节具有重要的意义,同时,寻找以 MCP-1 等趋化因子为靶点的药物也为 AS 临床治疗提供新的思路。

#### 参考文献

[1] 张艳波,王军. 端粒、端粒保护蛋白与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(10):1078-1081.

[2] 林伟华,何艳,黄秀红,等. 凝血纤溶系统标志物动态变化在冠状动脉粥样硬化性心脏病的应用研究[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(12):1279-1280.

[3] Malygina NA, Kostomarov IV, Vodolagina NN. The genes of atherosclerosis and cardiovascular diseases[J]. Klin Med(Mosk), 2011,89(3):14-18.

[4] 王雁归,刘昭前. 急性冠脉综合征患者血清 MCP-1 浓度和 CCR2 蛋白表达水平的变化[J]. 中南大学学报:医学版,2009,34(4):318-322.

[5] Satish Deshmane, Sergey Kremlev, Shohreh Amini, et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1(MCP-1): An Overview[J]. J Interferon Cytokine Research,2009,29(6):313-325.

[6] Zhelyabovska, Fatma, Kolattukudy, et al. Monocyte chemotactic protein(MCP)-1 promotes angiogenesis via a novel transcription

factor,MCP-1-induced protein(MCPIP)[J]. J Biol Chem,2008,283(13):14542-14551.

[7] Ellen Keeley,Borna Mehrad,Robert Strieter, et al. Chemokines as mediators of neovascularization[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2008,28(11):1928-1936.

[8] Barcelos LS,Talvani A,Teixeira AS, et al. Production and in vivo effects of chemokines CXCL1-3/KC and CCL2/JE in a model of inflammatory angiogenesis in mice[J]. Inflamm Res,2004,53(4):576-584.

[9] Stamatovic SM, Keep RF, Mostarica-Stojkovic M, Andjelkovic AV. CCL2 regulates angiogenesis via activation of Ets-1 transcription factor[J]. J Immunol,2006,177(20):2651-2661.

[10] Galvez BG, Genis L, Matias-Roman S, Oblander SA, Tryggvason K, Apte SS, Arroyo AG. Membrane type 1-matrix metalloproteinase is regulated by chemokine monocyte-chemoattractant protein-1/ccl2 and interleukin-8/CXCL8 in endothelial cells during angiogenesis[J]. J Biol Chem,2005,280(11):1292-1298.

[11] Robinson SC, Scott KA, Balkwill FR. Chemokine stimulation of monocyte matrix metalloproteinase-9 requires endogenous TNF-alpha[J]. Eur J Immunol,2002,32(3):404-412.

[12] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases(matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture[J]. Physiol. Rev,2005,85(1):28-31.

[13] Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts[J]. Am. Coll. Cardiol,2005,46(8):937-954.

[14] Greaves DR, Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges[J]. Lipid Res,2009,50(Suppl):S282-286.

[15] Hazen SL. Oxidized phospholipids as endogenous pattern recognition ligands in innate immunity[J]. J Biol Chem,2008,283(23):15527-31.

[16] Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis[J]. Annu Rev Immunol,2009,27(1):165-197.

[17] Hahn C, Schwartz MA. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2009,10(1):53-62.

[18] Ingersoll MA, Spanbroek, Lottaz, et al. Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets[J]. Blood,2010,115(1):e10-e19.

[19] Klaus Ley, Yury Miller, Catherine Hedrick, et al. Monocyte and Macrophage Dynamics during Atherogenesis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2011,31(7):1506-1516.

[20] 李华,蒲传强,门保忠等. 经动脉粥样硬化斑块内 MCP-1 表达的研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2006,23(1):28-29.

[21] Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease[J]. Circ Res,2004,95:858-866.

[22] 董秋立,刘海涛,何敬堂,等. 苯扎贝特对兔动脉粥样硬化单核细胞趋化因子的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2011,10(3):265-268

[23] Carlos Gonzalez-Quesada, MD Nikolaos G Frangogiannis, et al. Monocyte Chemoattractant Protein(MCP-1)/CCL2 as a biomarker in Acute Coronary Syndromes[J]. Curr Atheroscler Rep,2009,11(2):131-138.

[24] 李焕铮,曹运长. 单核细胞趋化蛋白 1 与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 医学综述,2008,14(20):3050-5052.