

细胞学机制在调控心肌梗死后炎症反应中的研究进展

王茜 李晶洁

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】炎症在心肌梗死后心脏修复中发挥重要作用,适度的炎症反应可以缩小梗死范围,促进缺血心肌的恢复,而持久激活的炎症反应则会加重缺血损伤,引起心脏不良重构。最近研究表明,心肌梗死后炎症和修复细胞的功能超出了传统学说所提出的作用范围。现就梗死后炎症反应的细胞学机制的研究进展做一综述,为进一步研究如何通过调控心肌梗死后的炎症反应从而抑制病理性重构为临床治疗提供新的方向。

【关键词】心肌梗死;炎症反应;细胞生物学

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.023

Cytological Mechanisms in Regulation of Post-infarction Inflammatory Response

WANG Qian, LI Jingjie

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

【Abstract】Inflammation plays a crucial role in cardiac repair after myocardial infarction. Moderate inflammatory response can reduce the infarct size and promote recovery of ischemic myocardium, while excessive inflammation will aggravate ischemic injury, leading to adverse cardiac remodeling. Recently published studies demonstrated that the functional repertoire of inflammatory and reparative cells may extend beyond the roles suggested by traditional teachings. This review summarizes recent advances in the cytological mechanism of the post-infarction inflammatory response in order to develop new treatment for controlling inflammation to suppress pathological remodeling.

【Key words】Myocardial infarction; Inflammatory response; Cytological mechanisms

早期再灌注治疗显著降低了心肌梗死(myocardial infarction, MI)患者的急性期死亡率,然而,导致越来越多的患者发生慢性心力衰竭。MI后10亿心肌细胞坏死引发炎症反应,既参与修复梗死心脏,也与梗死灶扩大和纤维化加重有关,进而引起不良室重塑^[1-2]。尽管目前在调节MI后炎症反应的分子信号领域取得了进展,但针对MI后炎症介质的靶向治疗仍具有挑战性^[3]。现讨论最新的细胞靶点,有助于了解炎症细胞在MI后心脏损伤、修复和重构中的作用。

1 MI后炎症反应的细胞基础

MI后死亡的心肌细胞释放“危险信号”,同时心肌成纤维细胞、内皮细胞、血液中的免疫细胞等被招募至损伤部位,这些细胞在MI后迅速活化、释放细胞因子,并募集外周血中的相关细胞激活炎症反应信号途径,启动炎症级联反应。在MI后炎症反应中上述细胞共同构成了细胞基础。

1.1 内皮细胞

内皮细胞是成年小鼠心肌中最丰富的非心肌细

胞^[4],是MI后促炎性趋化因子的主要来源。最近研究表明,梗死的心肌细胞释放的利尿钠肽可能激活内皮细胞的炎症表型,并介导循环中白细胞的黏附,促进白细胞募集^[5]。此外,参与许多细胞通路调节的叉头转录因子-4(forkhead box O4, FoxO4)也与MI后内皮细胞的炎症激活有关^[6]。然而,负责内皮中FoxO4活化的上游信号则有待鉴定。

1.2 中性粒细胞

在趋化因子、补体和白介素等信号诱导下,大量中性粒细胞浸润梗死心肌。虽然早期报道称中性粒细胞可能对梗死边缘区延长缺血损伤的活心肌细胞产生细胞毒性作用^[7],但目前也有证据表明,中性粒细胞可通过调节单核细胞的募集和活化而具有修复功能。国外一项研究发现,输注淋巴细胞抗原(Ly6G-)特异性单克隆抗体耗竭中性粒细胞并不影响梗死面积,但会导致MI后心功能的进行性恶化,推测中性粒细胞的有益作用是由于巨噬细胞向修复表型极化,并且通过调节巨噬细胞功能的关键因子——中

性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的分泌介导^[8]。除了转导修复信号,中性粒细胞还分泌有害介质,如髓过氧化物酶,参与 MI 后不良重塑和心律失常的发病机制^[9]。此外,浸润梗死心脏的中性粒细胞可表现出表型异质性,促炎型中性粒细胞(N1)的早期募集很多,其次是抗炎型中性粒细胞(N2)晚期浸润^[10]。Toll 样受体 4 信号的激活与 N1 型中性粒细胞极化有关,提示释放损伤相关的分子模式可刺激中性粒细胞向促炎表型分化。

1.3 巨噬细胞

近期对小鼠的研究表明,心脏巨噬细胞在促进心脏传导方面发挥重要作用^[11],然而对人体传导系统功能的重要性仍然未知。MI 后梗死区巨噬细胞显著扩增,表现出表型和功能异质性,并协调炎症和修复反应。巨噬细胞吞噬凋亡心肌细胞抑制促炎介质的表达,并可能促进 MI 后炎症的消退^[12]。激活先天性免疫反应的负调节因子,如巨噬细胞亚群中的白介素受体相关激酶 M 可抑制炎症并减弱梗死心脏中蛋白酶激活^[13]。另一种活化的 M2 型巨噬细胞激活成纤维细胞的修复程序,促进心脏修复^[14]。此外,巨噬细胞也可作为梗死心脏中血管内皮生长因子 A 的重要来源,刺激血管新生参与修复^[15]。

1.4 淋巴细胞

MI 后淋巴细胞亚群迅速募集,分泌抑制性细胞因子(如白介素 10)下调 MI 后炎症反应^[16-17]。越来越多的证据表明调节性 T 细胞可抑制 MI 后炎症^[18]。尽管相对少量的调节性 T 细胞渗入梗死心肌,但这些细胞对巨噬细胞和成纤维细胞表型具有重要影响^[19-20]。最近的一项研究表明,通过诱导 γ 干扰素和促进调节性 T 细胞的募集,引起河马通路两个核心效应因子 Yes 相关蛋白(yes-associated protein, YAP)和 Tafazzin 蛋白(TAZ)的心外膜活化可能抑制 MI 后炎症和纤维化^[21]。

1.5 肥大细胞和树突细胞

早期对犬 MI 再灌注模型的研究发现,缺血心肌中肥大细胞脱颗粒,释放组胺、特异性蛋白酶以及多种细胞因子和生长因子^[22-23],通过增强 MI 后心肌细胞的收缩力而具有保护作用。肥大细胞分泌胰蛋白酶,激活蛋白酶激活受体-2,引起蛋白激酶 A 活性降低和肌丝蛋白磷酸化,保存心肌细胞功能^[24]。肥大细胞分泌的介质种类繁多,且对许多参与心脏重构的细胞类型作用不同,然而特定通路在体内的作用尚不清楚。另外,树突状细胞在梗死后也发生活化,并可能启动心脏特异性自身反应 CD4⁺ T 细胞^[25]。然而,在梗死后自身免疫可能参与延长或加重损伤的研究尚未见文献报道。

1.6 成纤维细胞

成年哺乳动物的心脏含有大量的成纤维细胞。

梗死后成纤维细胞发生肌成纤维细胞转化,表达 α -平滑肌肌动蛋白等收缩蛋白,分泌大量细胞外基质蛋白,是愈合瘢痕的主要基质分泌细胞^[26]。有证据表明梗死后成纤维细胞除了基质合成,还具有多种功能:在心脏修复的早期炎症阶段,成纤维细胞可分泌炎症介质和蛋白酶,还调节缺血心脏中心肌细胞的存活^[27-28]。也有研究证实,肌成纤维细胞可能具有吞噬细胞的特性,与巨噬细胞非常相似,当它们吞噬死亡细胞时,可能对炎症反应产生负调控^[29]。脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记 + 信号在 α -平滑肌肌动蛋白 + 肌成纤维细胞和 CD68 + 巨噬细胞中的定量显示,梗死心脏中被肌成纤维细胞吞噬的凋亡细胞约为巨噬细胞吞噬凋亡细胞的 40%。

2 结论

MI 后的炎症反应是一个动态、复杂的生物学过程,除上述细胞外,还有多种趋化因子、炎症因子及信号通路等参与其中,在心脏损伤和修复过程中发挥重要作用,既促进了 MI 后早期阶段的形态及功能恢复,也很大程度上避免了心脏破裂、恶性心律失常的发生,然而过度的炎症反应则会加重心脏重构,引起心力衰竭。因此,适度调节 MI 后的炎症反应很有可能成为慢性心力衰竭防治的扳机点。现阶段由于对炎症反应病理过程中的研究尚未完全明确,而且临床患者的个体化差异及疾病的复杂性,因此,将有效的抗炎治疗应用于临床仍然任重而道远。

参考文献

- [1] 徐林,陶波. 中性粒细胞淋巴细胞比值与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 中国心血管病研究, 2017, 15(8): 257-259.
- [2] Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(5): 255-265.
- [3] Saxena A, Russo I, Frangogiannis NG. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: learning from past failures to meet future challenges[J]. Transl Res, 2016, 167(1): 152-166.
- [4] Pinto AR, Illykh A, Ivey MJ, et al. Revisiting cardiac cellular composition[J]. Circ Res, 2015, 118(3): 400-409.
- [5] Chen W, Spitzl A, Mathes DS, et al. Endothelial actions of ANP enhance myocardial inflammatory infiltration in the early phase after acute infarction[J]. Circ Res, 2016, 119(2): 237-248.
- [6] Zhu M, Goetsch S, Wang Z, et al. FoxO4 promotes early inflammatory response upon myocardial infarction via endothelial Arg1[J]. Circ Res, 2015, 117(11): 967-977.
- [7] Entman ML, Youker K, Shoji T, et al. Neutrophil induced oxidative injury of cardiac myocytes: a compartmented system requiring CD11b/CD18-ICAM-1 adherence[J]. J Clin Invest, 1992, 90(4): 1335-1345.
- [8] Horckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype[J]. Eur Heart J, 2016, 38(3): 187-197.
- [9] Mollenhauer M, Friedrichs K, Lange M, et al. Myeloperoxidase mediates post-ischemic arrhythmogenic ventricular remodeling[J]. Circ Res, 2017, 121(1): 56-70.
- [10] Ma Y, Yabluchanskiy A, Iyer RP, et al. Temporal neutrophil polarization following myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2016, 110(1): 51-61.
- [11] Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart[J]. Cell, 2017, 169(3): 510-522. e20.

- [12] Wan E, Yeap XY, Dehn S, et al. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction[J]. *Circ Res*, 2013, 113(8):1004-1012.
- [13] Chen W, Saxena A, Li N, et al. Endogenous IRAK-M attenuates postinfarction remodeling through effects on macrophages and fibroblasts[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(11):2598-2608.
- [14] Shiraishi M, Shintani Y, Shintani Y, et al. Alternatively activated macrophages determine repair of the infarcted adult murine heart[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6):2151.
- [15] Howangyin KY, Zlatanova I, Pinto C, et al. Myeloid-epithelial-reproductive receptor tyrosine kinase and milk fat globule epidermal growth factor 8 coordinately improve remodeling after myocardial infarction via local delivery of vascular endothelial growth factor[J]. *Circulation*, 2016, 133(9):826-839.
- [16] Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML, et al. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury[J]. *J Immunol*, 2000, 165(5):2798-2808.
- [17] Hofmann U, Frantz S. Role of lymphocytes in myocardial injury, healing, and remodeling after myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2015, 116(2):354-367.
- [18] Dobaczewski M, Xia Y, Bujak M, et al. CCR5 signaling suppresses inflammation and reduces adverse remodeling of the infarcted heart, mediating recruitment of regulatory T cells[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5):2177-2187.
- [19] Weirather J, Hofmann U, Beyersdorf N, et al. Foxp3⁺ CD4⁺ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):55-67.
- [20] Saxena A, Dobaczewski M, Rai V, et al. Regulatory T cells are recruited in the infarcted mouse myocardium and may modulate fibroblast phenotype and function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(8):H1233.
- [21] Ramjee V, Li D, Manderfield LJ, et al. Epicardial YAP/TAZ orchestrate an immunosuppressive response following myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(3):899-911.
- [22] Somasundaram P, Ren G, Nagar H, et al. Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts. [J]. *J Pathol*, 2010, 205(1):102-111.
- [23] Dewald O, Ren G, Duerr CD, et al. Of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction[J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(2):665-677.
- [24] Ngkelo A, Richart A, Kirk JA, et al. Mast cells regulate myofilament calcium sensitization and heart function after myocardial infarction[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(7):1353-1374.
- [25] Katrien VDB, Scott CL, Nindl V, et al. Myocardial infarction primes autoreactive T cells through activation of dendritic cells[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(12):3005-3017.
- [26] Shinde AV, Humeres C, Frangogiannis NG. The role of α -smooth muscle actin in fibroblast-mediated matrix contraction and remodeling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(1):298-309.
- [27] Woodall MC, Woodall BP, Gao E, et al. Cardiac fibroblast GRK2 deletion enhances contractility and remodeling following ischemia/reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2016, 119(10):1116-1127.
- [28] Frangogiannis NG. The functional pluralism of fibroblasts in the infarcted myocardium[J]. *Circ Res*, 2016, 119(10):1049-1051.
- [29] Nakaya M, Watari K, Tajima M, et al. Cardiac myofibroblast engulfment of dead cells facilitates recovery after myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2016, 127(1):383-401.

收稿日期:2019-08-19

肺动脉高压发生和发展中的相关因子

查玉杰¹ 何庆^{1,2}

(1. 西南交通大学医学院, 四川 成都 610031; 2. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院, 四川 成都 610031)

【摘要】肺动脉高压是一种累进性肺血管系统疾病,其特点在于肌性肺动脉和小动脉阻力增加。肺动脉高压的发病机制十分复杂,在肺动脉高压的发生和发展过程中有许多相关因子的参与,现综述肺动脉高压发生和发展过程中的活化T细胞核因子、缺氧诱导因子-1 α 、骨形成蛋白受体2和Rho激酶4种相关因子的变化及作用。

【关键词】肺动脉高压;活化T细胞核因子;缺氧诱导因子-1 α ;骨形成蛋白受体2;Rho激酶

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.024

Relevant Factors in Development of Pulmonary Hypertension

ZHA Yujie¹, HE Qing^{1,2}

(1. Southwest Jiaotong University College of Medicine, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Pulmonary hypertension is a progressive pulmonary vascular disease characterized by increased resistance of pulmonary

基金项目:国家自然科学基金(81501640)

通讯作者:何庆, E-mail: 123hq@163.com