

[文章编号] 1007-3949(2009)17-07-0619-01

· 研究论文摘要 ·

巨噬细胞——动脉粥样硬化的治疗靶点

喻红

(武汉大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 湖北省武汉市 430071)

[关键词] 巨噬细胞; 动脉粥样硬化; 泡沫细胞; 黏附分子; 炎症反应

巨噬细胞在动脉粥样硬化(As)起始、发展的全过程扮演着中心角色,从巨噬细胞脂质积聚和炎症反应入手,寻求某个作用环节进行干预有可能成为非常合适的As治疗靶点。内皮功能失调是As发生的一个重要起始事件,内皮细胞释放的粘附分子如ICAM、VCAM、ELAM及Selectin介导单核细胞活化并向内膜下募集、分化,巨噬细胞释放的单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)及巨噬细胞移动抑制因子(MIF)在单核细胞的移行和分化中发挥重要作用。MIF还可诱导ICAM、VCAM高表达并调节糖皮质激素抗炎性,因此,干预粘附分子表达及其相关的信号途径是防御As起始、进程的一个令人关注的靶标。AGI-1067不仅是抗氧化剂还是有效的VCAM抑制剂;CAM-741可作为内皮细胞VCAM-1合成的选择抑制剂,特异的MIF抑制剂也是新的试验靶点。巨噬细胞通过清道夫受体如SR-A、CD-36无限制摄取氧化脂质导致泡沫细胞形成,是As斑块始发与进程中的关键环节。过氧化体增殖物激活型受体(PPAR)、肝X受体(LXR)介导的信号途径及MAPK诱导的磷酸化过程涉及此过程;影响巨噬细胞胆固醇代谢与转运的蛋白如ABCA1、ABCG1、ABCG5、ABCG8、ACAT、载脂蛋白A_{iv}、载脂蛋白E、清道夫受体(SR-B_{iv})、Caveolin及中性胆固醇酯水解酶(NCEH)等均能调节泡沫细胞形成。噻唑烷二酮类化合物(TZD)可激活巨噬细胞PPAR γ 和LXR α 而增强胆固醇外流并减轻炎症反应;p38MAPK抑制剂VX-702和BIRB796正在临床试验中。此外,许多制药公司正在开发LXR激动剂TO-901317、ACAT抑制剂如Eflucimibe、Pactimibe、CETP抑制剂、HDL或载脂蛋白A_{iv}及其模拟肽等试图调节巨噬细胞泡沫化进程。巨噬细胞增殖和凋亡的发生对As斑块的炎症反应,斑块易损性和不稳定性均有很重要的影响。巨噬细胞产生的因子如ox-LDL、VEGF-A、HMGB1、COX-2、磷脂酶2、IL-1及TNF- α 等,可增强炎症反应而促进As进程。基质金属蛋白酶(MMP)对斑块的破裂起显著作用。自由基和NO也调节巨噬细胞泡沫化过程和凋亡,一些抗氧化剂如BO-653正尝试用于As治疗的临床试验中;巨噬细胞组织型基质金属蛋白酶抑制剂(TMP)能抑制MMP活性、巨噬细胞聚集和As的发展,也正在努力研发中。

大量的研究证实巨噬细胞在As斑块发生发展以及斑块破裂中的重要地位,特异针对巨噬细胞趋化、脂蛋白摄取、氧化及胆固醇代谢功能的调节有可能成为As治疗的极好靶标。

(此文编辑 文玉珊)