

## 单个核细胞分化的命运与动脉粥样硬化

杨娜娜, 桑慧, 丁国勇, 李大伟, 张良, 秦树存

(泰山医学院, 山东省泰安市 271000)

[关键词] 内皮祖细胞; 单个核细胞; 平滑肌祖细胞; 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (As) 是危害人类健康最严重的心脑血管疾病之一, 故阻止 As 的进展已成为基础医学与临床医学研究的热点。而血管内膜内皮细胞受损是 As 发生发展的始动环节。起初认为受损的内皮细胞由临近完整内皮组织修复, 但是最近研究证明, 体内血液循环中存在一些祖细胞, 它们起源于骨髓单个核细胞 (MNC), 并参与血管内膜修复和 As 斑块的发生发展。这些祖细胞主要包括内皮祖细胞 (EPC)、平滑肌祖细胞 (SPC) 以及能分化为参与 As 发生发展的树突状细胞 (DC) 和巨噬细胞的相应祖细胞。血管内皮损伤是 As 的始动因素这一观点, 而且内皮细胞损伤、凋亡与 As 的形成又互相促进, 互为因果。轻微受损的血管内皮细胞可以通过邻近细胞的增殖得到修复, 而强烈的氧化应激反应导致的内膜损伤要通过循环中 EPC 归巢到损伤部位来修复, 但对于存在各种危险因素的患者来说, EPC 的数量和功能均遭到不同程度的破坏, 即原本体内正常的内皮损伤和再生的生理平衡被打破, 前者超过了后者, 导致 As 病变的开始。血管内皮损伤增加对单核细胞和脂质等有害物质的通透性, 经过复杂的氧化应激、炎症和自身免疫反应, 引起血管平滑肌细胞迁移至内膜下过度增殖, 单核巨噬细胞、树突状细胞等吞噬脂质形成以泡沫细胞为基础的脂质核心, 同时分泌多种促炎细胞因子, 最后形成晚期粥样斑块。MNC 经 VEGF、bFGF 等生长因子的诱导分化为具有内皮样的 EPC, EPC 可介导血管内膜修复, 减慢 As 进程。将 EPC 移植入小鼠和兔后肢缺

血部位,能显著提高受损部位新生血管的形成,增加缺血部位血流量,并使缺血组织恢复。在诱导内皮损伤模型中,动员循环 EPC 可使裸露内皮细胞修复,降低中膜平滑肌细胞活性和新内膜的形成。外周血 MNC 在 PDGF-BB 诱导下可向血管平滑肌细胞分化,可见外周血中存在血管 SPC。研究发现外周血以及骨髓来源的 SPC 参与了 As 斑块形成和金属介导的血管内膜损伤后过度修复过程。实验发现 MNC 经 PDGF-BB 诱导细胞呈典型峰谷样生长,且同时表达  $\alpha$ -SMA、SMMHC、Calponin 以及 CD34 可初步鉴定该细胞为 SPC。不同损伤模型其修复机制也有所不同,比较了血管内膜金属弹片拉伤、血管外膜套管和颈总动脉结扎 3 种不同损伤的修复情况,发现血管内膜金属弹片拉伤后新生内膜和中膜中骨髓来源的细胞较多,而其他两种损伤修复的血管新生内膜中骨髓来源细胞较少。可见骨髓、外周血以及其他器官来源的 SPC 从不同程度参与各种原因引起的 As 的发生和发展。单个核细胞体外经 GM-CSF、IL-4 诱导可分化为树突状细胞,As 许多危险因素都能刺激树突状细胞成熟并分泌协同刺激因子如 CD86 和 CD40 从而增强树突状细胞抗原提呈能力,激活混合淋巴反应中 T 淋巴细胞增殖,进一步扩大免疫炎症反应。在 As 发生和发展过程中,多种致 As 的物质可能促进了树突状细胞的成熟、迁移和黏附,成熟的树突状细胞能进一步激活 T 细胞和递呈脂质抗原,从而扩大免疫反应。在体内血管树突状细胞也可以吞噬脂质转变为泡沫细胞,直接参与 As 的组成。As 发生和发展是由体内血管内膜内皮损伤为始动因素而复杂的级联反应,骨髓以及外周血中的 MNC 分化命运在整个 As 病理发生发展中起到了举足轻重的作用。体内血管的微环境(如分泌的细胞因子及其各类脂蛋白的多少)决定了 MNC 分化的命运,因此我们可以通过对不同的诱导条件使 MNC 分化为不同的祖细胞,以及不同的祖细胞在 As 发生发展中的作用的。在 As 发生发展的不同时期,采用相应的措施诱导 MNC 向有利于 As 疾病控制的方向分化。如在 As 早期,主要是内皮功能失调,这时治疗应该以应用能加强组织内皮细胞再生的治疗为主要手段,我们可以借助动员剂来治疗,一方面可以增加外周血 MNC 数量,另一方面可以诱导 MNC 向 EPC 分化,增强修复受损血管内膜的能力。而在 As 晚期,粥样斑块形成,这是治疗应该以增加斑块的稳定性为主要手段,我们可以通过动员骨髓 MNC 并使其诱导分化为 SPC 来治疗。虽然目前应用动员剂有效阻止 As 进展的证据还没有,但是在 As 发生发展的不同阶段,通过调节血管内的微环境来诱导 MNC 的定向分化为 As 的防治提供了新的思路。

[基金项目] 山东省自然科学基金(Z2008C03)资助

(此文编辑 文玉珊)