·综 述·

小胶质细胞活化表型与帕金森病

Phenotypes of microglia activation and Parkinson's disease

单明慧[1,3]，**苏炳银**[2,3]，**李淑蓉**[1,3]（1. 成都医学院病理学与病理生理学教研室，四川 成都 610500；2. 成都医学院人体解剖与组织胚胎学教研室，神经科学研究所，四川 成都 610500；3. 发育与再生四川省重点实验室，四川 成都 610500）

［**关键词**］帕金森病；小胶质细胞；巨噬细胞；表型；α-突触核蛋白
［**中图分类号**］R322.81 ［**文献标识码**］B ［**文章编号**］1672-5042(2015)03-0330-04

帕金森病(Parkinson's disease，PD)是一种常见的中枢神经系统退行性疾病。平均发病年龄 60～65 岁，发病率随年龄增长而增加。该病以运动迟缓、共济失调、肌强直和静止性震颤为主要临床特征，以中脑黑质致密部多巴胺能神经元丢失和大量 α-突触核蛋白蓄积形成 lewy 小体为主要病理改变[1]。近年来，有关 PD 发生发展中黑质致密部的炎症反应经多次研究并得到初步证实。最初，研究者在对 PD 患者进行尸体解剖时发现其脑组织中含有不同类型的免疫细胞及免疫因子[2]。随后，人们在 PD 早期和晚期患者脑脊液中检测到参与免疫细胞活化的特异性配体[3]。一些关于抗炎治疗的回顾性研究也证实炎症反应是 PD 发生的机制之一[4]。小胶质细胞是中枢神经系统重要的免疫细胞，具有免疫监视、炎症调理和识别吞噬等功能[5]。深入了解 PD 病程中的炎症反应以及小胶质细胞的活化情况，可能会为减少神经系统炎症损伤，保护神经元，进而预防或治疗 PD 等神经系统退行性疾病提供帮助。本文综述了巨噬细胞和小胶质细胞 M1/M2 活化表型，及其与 PD 发生发展的密切关系，为研究 PD 的病因及发病机制、研发靶向药物和制定治疗方案提供新的思路。

1 免疫活化巨噬细胞

1.1 M1 型巨噬细胞

巨噬细胞作为重要的天然免疫细胞和抗原提呈细胞，在不同外界环境因素刺激下可分化成为具有不同吞噬和分泌能力的巨噬细胞活化亚型。M1 型巨噬细胞，即经典活化巨噬细胞，以分泌促炎因子为主，主要发挥抗原呈递、吞噬和促炎功能。M1 型细胞的活化主要依赖 $CD4^+$ 辅助性 T 细胞(Th1)产生的干扰素 γ(IFN-γ)、革兰氏阴性菌细胞壁成分脂多糖(LPS)、粒-单系集落刺激因子(GM-CSF)及病毒的双链 DNA 等(表 1)，经核因子-κ B(NF-κ B)，丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases，MAPK)途径，促进Th1免疫反应[6-7]。M1型细胞主要的表面标志物有 CD86、CD16/32、组织相容性复合体Ⅱ(major histocompatibility complex Ⅱ，MHCⅡ)等，细胞内部标志物是诱导型一氧化氮合酶(iNOS)。M1 型细胞可以分泌大量促炎因子，如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素 6(IL-6)、IL-12、IL-1β 以及化学趋化因子配体 10(CXCL10)等[8]，从而强效吞噬细菌及胞内病原体，发挥杀伤作用，甚至可能导致机体正常组织的炎症损伤。

1.2 M2 型巨噬细胞

M2 型巨噬细胞，即替代激活的巨噬细胞，与 M1 型细胞在细胞表面受体表达、胞内信号转导、细胞因子及趋化因子释放、炎症反应中的功能和作用等方面存在明显差异甚至相互抑制。M2 型细胞有多种亚型，主要包括 M2a、M2b 和 M2c 3 种(表 1)。M2a 型细胞主要参与抗寄生虫感染，通过 Th2 分泌的 IL-4 或 IL-13 激活，经由 JAK 激酶家族-信号转导和转录激活因子 6(JAK/STAT6)相关通路，发生不同于经典激活途径的特异性改变。M2a 型细胞内Ⅰ型精氨酸酶(Arginase1)编码基因(Arg1)表达上调，Arginase1 可与 iNOS 竞争底物精氨酸，从而抑制 iNOS 介导的免疫杀伤作用[9]。同时，甘露糖受体(CD206/MR)、几丁质酶 1/2(YM1/2)等也表达增加，促炎因子分泌下降，免疫抑制细胞因子 IL-10 等分泌增加。M2b 型细胞主要由免疫复合物及部分 Toll 样受体配体诱导激活，引起部分促炎因子(IL-1、IL-6、TNF-α)和免疫抑制因子 IL-10 表达升高[10]。M2c 型细胞由糖皮质激素和开环甾体类激素(如维生素 D)诱导产生，可高表达 IL-10、转化生长因子-β(TGF-β)等，其作用与 M1 型细胞相拮抗。总之，M2 型细胞的主要功能是抑制炎症反应，参与组织修复、血管再生等，对机体具有保护作用。

2 小胶质细胞与巨噬细胞

许多研究认为，小胶质细胞来源于中胚层的间充质细胞，在胚胎发育后期形成血管时以单核细胞形式侵入脑内[11]。进入中枢神经系统的单核细胞先转变成为阿米巴样小胶质细胞，然后再分化成为成熟的分支状静息态小胶质细胞。还有观点认为，在血管系统未成熟前，部分巨噬细胞可能通过细胞迁移的方式进入大脑形成非成熟小胶质细胞[12-13]。尽管对小胶质细胞的起源存在部分分歧，但毋庸置疑的是，小胶质细胞和巨噬细胞存在许多共通之处。例如，小胶质细胞能够表达巨噬细胞特异

doi:10.11659/jjssx.01E015083
［**基金项目**］国家自然科学基金面上项目(31371215)；发育与再生四川省重点实验室基金(NO. SYS13-001，NO. SYS12-001)
［**通讯作者**］李淑蓉，E-mail：lsrsus@163.com
［**收稿日期**］2015-01-16 ［**修回日期**］2015-02-13

表 1 M1/M2 型细胞的激动剂、标志物及释放因子

	M1	M2		
		M2a	M2b	M2c
激动剂	LPS,IFNγ,GMCSF,dsDNA,ssRNA 等	IL-4,IL-13 等	TLR,IgG 等	IL-10,糖皮质激素等
细胞表面分子标志	CD86,CD16/32,MHC Ⅱ	CD206,SRs	CD86,MHC Ⅱ	SLAM,CD206
细胞内分子标志	iNOS	Arg1,YM1 等	TNF-α,IL-6,	TGFβ,IL-10 等
分泌因子	TNF-α,IL-6,IL-12,IL-1β,CXCL10 等	IL-10 等,	IL-1b,IL-10 等	

性抗原 F4/80,Fc 受体及补体 3 受体;在形态上,活化的小胶质细胞常表现为胞体增大、突起回缩等巨噬细胞样改变;在功能上,小胶质细胞与巨噬细胞均可释放多种炎性介质并在吞噬异己成分和碎片过程中发挥重要作用。同样的,小胶质细胞也可以在外界条件刺激下活化成不同表型的小胶质细胞,其诱导剂及相关表型标志物和分泌因子与巨噬细胞基本一致[14]。但也有研究显示,小胶质细胞和巨噬细胞在某些基因的表达量上存在差异。例如,CD45 在巨噬细胞上高表达而在小胶质细胞表达量极低[15];CD169 可作为一项重要标志用于区分不同类型的巨噬细胞,而在成熟小胶质细胞中几乎不表达[16]。

与阿尔兹海默病(AD)等其他神经系统退行性疾病不同,在人类 PD 患者及动物 PD 模型中有关小胶质细胞和巨噬细胞的独立研究并不多见。直到近几年,人们才开始关注 PD 进程中神经系统内小胶质细胞及外周血中巨噬细胞的变化和作用。最新研究显示,PD 患者外周血中 $CCR2^+$ 细胞数量明显下降而中枢神经系统中 $CCR2^+$ 细胞的含量却有所上升[17],这提示我们机体内部可能存在某些条件下可跨越血脑屏障的迁移或补给机制,为我们研究神经系统相关疾病中小胶质细胞和巨噬细胞的关系及作用提供新的可能。

3 PD 病程中的 M1 型小胶质细胞

临床研究显示,PD 患者的脑脊液中,TNF-α、IL-6 等与 M1 型细胞密切相关的炎症因子表达升高,并且其含量与 PD 患者的临床症状和预后关系密切[18]。此外,研究者对 PD 患者进行尸体解剖后发现其脑内 MHC Ⅱ 阳性细胞数与 α-突触核蛋白沉积水平正相关,而 MHC Ⅱ 正是 M1 型小胶质细胞的表面标志之一[19]。这些研究从某些方面揭示了 PD 病程中患者体内与炎症相关的特定标记细胞及因子的表达情况。一项研究使用正电子发射断层扫描技术(PET)对苯二氮卓类受体(PBRs)相关配体进行检测,为我们从 PD 初期追踪相关免疫细胞的活化及转化提供了可能。活化的小胶质细胞线粒体膜表面 PBRs 的表达较未活化小胶质细胞有所增高,PET 检测发现在基底神经节等与 PD 发病密切相关的脑区,早期 PD 患者与同龄同性别非 PD 患者相比 PBRs 表达增加了 25% ~50%[20]。这提示我们疾病发生初期已出现了小胶质细胞的活化。研究者还试图通过 PET 检测不同脑区活化小胶质细胞的表型,但结果并不理想。

此外,PD 中存在 M1 型小胶质细胞相关信号通路的激活,也为 M1 型小胶质细胞的存在提供了证据。包括 PD 在内的绝大多数神经系统退行性疾病均存在相关脑区的特异性病理改变,α-突触核蛋白异常蓄积,就是 PD 最具代表性的改变。经研究发现,α-突触核蛋白与 M1 型炎症反应关系密切。α-突触核蛋白复合体可以与 CD36、CD11b、TLR2、TLR4 等相互作用,引起 M1 型炎症反应,而单体核蛋白则不具备这种功能[21-22]。离体实验发现,用 α-突触核蛋白复合体刺激未活化的小胶质细胞,诱导其向 M1 型活化细胞转变时效果甚微,而将未活化小胶质细胞与 CD4 + T 细胞共培养,再用 α-突触核蛋白复合体刺激,小胶质细胞活化明显,且伴发一系列炎症反应[23]。研究者认为,相关通路如 CX3CR1 等可能参与了 α-突触核蛋白复合体与小胶质细胞的相互作用。

随着人们对 PD 研究的日渐深入,病程中存在活化的 M1 型小胶质细胞及相关炎症反应的理论也在基因水平得到证实。全基因组关联研究(GWAS)已经证实 PD 存在重大遗传风险。PD 基因易感性调查发现,人类白细胞抗原 DR(HLA-DR)与 PD 具有明显相关性[24]。HLA-DR 编码的 MHC Ⅱ 是炎症反应中抗原提呈细胞(APCs)的主要标志,也是 M1 型小胶质细胞的表面标志之一。动物实验发现,敲除 MHC Ⅱ 可以减少 M1 型炎症反应,并且能在一定程度上减轻 α-突触核蛋白的过度蓄积[23]。LRRK2(leucine-rich repeat kinase 2)基因突变是引起家族性 PD 的原因之一,体内体外实验均证实,敲除、敲降或使用 LRRK2 抑制剂可以减少 M1 型小胶质细胞的活化,还可以减少小鼠 PD 模型中 LPS 诱导的 M1 型炎症反应引起的多巴胺能神经元损伤[25]。

4 PD 病程中的 M2 型小胶质细胞

迄今为止,研究者已基本确定 PD 病程中存在 M1 型小胶质细胞,并且 M1 型小胶质细胞及相关炎症反应在 PD 发生发展中起到了重要作用。然而,随着研究的深入,人们开始质疑 PD 中仅存在 M1 型小胶质细胞吗?是否存在与其互补的 M2 型细胞及反应?两者关系如何?为此人们进行了大量实验。研究发现,在脊髓损伤小鼠模型中,可持续观察到 M1 型小胶质细胞及 M1 型炎症反应,同时也伴随一过性的 M2 型炎症反应及少量以 Arg1 和 CD206 为标志的 M2 型小胶质细胞出现。并且随着 M2 型小胶质细胞数量下降,损伤范围有所扩大,脊髓神经元死亡数量随之上升。相反,向损伤部位注入外源性 M2 型小胶质细胞和条件培养基,可在一定程度上减缓神经元死亡和损伤范围的扩大[26]。同样的结果在外伤性脑损伤的啮齿类动物模型上得到证实[27]。在另一种慢性神经系统炎症损伤疾病-多发性硬化症(MS)的研究中发现,无论急性发作期还是慢性损伤过程中均可检测到 Arg1 和 CD163 阳性的 M2 型小胶质细胞,尽管它的数量明显少于 M1 型小胶质细胞[28-29]。实验性变态反应性脑脊髓

炎动物模型(EAE)实验证实,M1 型小胶质细胞与 M2 型小胶质细胞的比例与神经系统慢性炎症是否发生密切相关:M1 型活化细胞占主导地位,可以加快神经系统损伤;如果通过人为干预使 M2 型小胶质细胞比例上升,疾病的损伤进程会减缓,甚至出现小范围损伤修复和再生[30]。

在 PD 漫长的病程中,极有可能存在作用互补的 M1 型和 M2 型活化小胶质细胞。这种假说为合理解释临床回顾性研究及动物实验时得到的关于炎症反应的相反结果提供可能。离体实验也证实,α-突触核蛋白的形成与 M2 型小胶质细胞的比例以及 TLR 样受体活化有关[31]。遗憾的是,有关 M2 型小胶质细胞在 PD 病程中的保护作用还未得到临床证实,通过小胶质细胞的不同表型重新认识传统意义上的帕金森病并探索相应的治疗方案还为时尚早。

5 结语

更好地理解 M1/M2 型小胶质细胞及炎症反应在 PD 发生发展中的作用,不仅有助于了解疾病不同阶段的发病机制和病理变化,而且为寻找防治神经系统炎症损伤的潜在药物作用靶点提供了新的方向。已经明确的是,M1 型小胶质细胞至少可以通过 2 种途径引起黑质致密部多巴胺能神经元的损伤:一种是通过激活相关的炎症通路直接引起神经炎症;另一种是通过对 α-突触核蛋白的影响间接引起多巴胺能神经元损伤。目前看来,无论何种损伤途径,阻止或减少神经系统小胶质细胞向 M1 型活化细胞转变,激动或增强与其互补的 M2 型小胶质细胞及反应,都对 PD 的防治具有重大意义和可行性。此外,寻找更精准的炎症反应药物作用靶点来替代目前临床上泛泛的抗炎治疗,可能有助于达到更好的疾病防治效果,改善预后的临床目标。

[参考文献]

[1] Cheng HC, Ulane CM, Burke RE, et al. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons [J]. Ann Neurol, 2010, 67(6): 715 – 725.

[2] Nagatsu T, Mogi M, Ichinose H, et al. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease[J]. J Neural Transm Suppl, 2000, (60): 277 – 290.

[3] Gerhard A, Pavese N, Hotton G, et al. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2006, 21(2): 404 – 412.

[4] Gagne JJ, Power MC. Anti-infiammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis[J]. Neurology, 2010, 74(12): 995 – 1002.

[5] Tremblay ME. The role of microglia at synapses in the healthy CNS: novel insights from recent imaging studies[J]. Neuron glia biology, 2011, 7(1): 67 – 76.

[6] Hu X, Ivashkiv LB. Cross-regulation of signaling pathways by interferon-gamma: implications for immune responses and autoimmune diseases[J]. Immunity, 2009, 31(4): 539 – 550.

[7] Hagar JA, Powell DA, Aachoui Y, et al. Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock[J]. Science, 2013, 341(6151): 1250 – 1253.

[8] Nau GJ, Richmond JF, Schlesinger A, et al. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(3): 1503 – 1508.

[9] 刘光伟,龚守良,赵 勇. 替代激活巨噬细胞及其免疫调节作用[J]. 医学研究通讯, 2005, 34(9): 65 – 66.

[10] Edwards JP, Zhang X, Frauwirth KA, et al. Biochemica and functional characterization of three activated macrophage populations[J]. J Leukoc Biol, 2006, 80(6): 1298 – 1307.

[11] 李 莹,杜旭飞,杜久林. 小胶质细胞的生理特性和功能[J]. 生理学报, 2013, 65(5): 471 – 382.

[12] Prinz M, Priller J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2014, 15(5): 300 – 312.

[13] 赵 喆,姚 远,杜长国,等. 巨噬细胞迁移抑制因子在小鼠脊髓损伤后的表达研究[J]. 局解手术学杂志, 2014, 23(1): 1 – 4.

[14] Durafourt BA, Moore CS, Zammit DA, et al. Comparison of polarization properties of human adult microglia and blood-derived macrophages[J]. Glia, 2012, 60(5): 717 – 727.

[15] Prinz M, Priller J, Sisodia SS, et al. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration[J]. Nat Neurosci, 2011, 14(10): 1227 – 1235.

[16] Butovsky O, Siddiqui S, Gabriely G, et al. Modulating in? ammatory monocytes with a unique microRNA gene signature ameliorates murine ALS[J]. J Clin Investig, 2012, 122(9): 3063 – 3087.

[17] Funk N, Wieghofer P, Grimm S, et al. Characterization of peripheral hematopoietic stem cells and monocytes in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2013, 28(3): 392 – 395.

[18] Mogi M, Togari A, Kondo T, et al. Caspase activities and tumor necrosis factor receptor R1 (p55) level are elevated in the substantia nigra from parkinsonian brain[J]. J Neural Transm, 2000, 107(3): 335 – 341.

[19] Croisier E, Moran LB, Dexter DT, et al. Microglial inflammation in the parkinsonian substantia nigra: relationship to alpha-synuclein deposition[J]. J Neuroinaflmmation, 2005, 2: 14.

[20] Edison P, Ahmed I, Fan Z, et al. Microglia, amyloid, and glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(6): 938 – 949.

[21] Kim C, Ho DH, Suk JE, et al. Neuron-released oligomeric alpha-synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1562.

[22] Hellstrand E, Grey M, Ainalem ML, et al. Adsorption of a-synuclein to supported lipid bilayers: positioning and role of electrostatics[J]. ACS Chem Neurosci, 2013, 4(10): 1339 – 1351.

[23] Harms AS, Cao S, Rowse AL, et al. MHC Ⅱ is required for alpha-synuclein-induced activation of microglia, CD4 T cell proliferation, and dopaminergic neurodegeneration[J]. J Neurosci, 2013, 33(23): 9592 – 9600.

[24] Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease[J]. Nat Genet, 2014, 46(9): 989 – 993.

[25] Daher JP, Volpicelli-Daley LA, Blackburn JP, et al. Abrogation of alpha-synuclein-mediated dopaminergic neurodegeneration in LRRK2-deficient rats[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(25): 9289 – 9294.

[26] Shechter R, London A, Varol C, et al. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from

spinal cord injury in mice[J]. PLoS Med,2009,6(7):1000113.
[27] Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord[J]. J Neurosci, 2009, 29(43):13435 - 13444.
[28] Zhang Z, Zhang ZY, Wu Y, et al. Lesional accumulation of CD163 + macrophages/microglia in rat traumatic brain injury[J]. Brain Res, 2012,1461:102 - 110.
[29] Zhang Z, Zhang ZY, Schittenhelm J, et al. Parenchymal accumulation of CD163 + macrophages/microglia in multiple sclerosis brains[J]. J Neuroimmunol,2011,237(1-2):73 - 79.
[30] Liu C, Li Y, Yu J, et al. Targeting the shift from M1 to M2 macrophages in experimental autoimmune encephalomyelitis mice treated with fasudil[J]. PLoS One,2013,8(2):54841.
[31] Roodveldt C, Labrador-Garrido A, Gonzalez-Rey E, et al. Preconditioning of microglia by alpha-synuclein strongly affects the response induced by toll-like receptor (tlr) stimulation[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79160.

(编辑:周小林)

上皮细胞在气道变态反应性疾病中的作用

Role of airway epithelial cells in the pathogenesis on respiratory allergic diseases

王勇聪,彭 华,汪 建 (广州军区广州总医院耳鼻咽喉科,广东 广州 510010)

[**关键词**] 气道上皮细胞;变态反应性疾病;发病机制
[**中图分类号**] R562.25;R765.21 [**文献标识码**] B [**文章编号**] 1672-5042(2015)03-0333-04

呼吸道变态反应性疾病的发病率在临床上呈日益增高的趋势,严重影响人们的生活和工作[1]。常见的呼吸道变态反应性疾病包括:变态反应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、支气管哮喘(bronchial asthma, BA)以及过敏性咳嗽等。上、下气道的变态反应性疾病既相互关联,又有其特殊的组织特异性。近年来,气道上皮细胞在呼吸道变态反应性疾病发病机制中的作用越来越受到人们的关注和重视。呼吸道上皮细胞分布于整个上下气道,是阻挡吸入性过敏原入侵机体的第一道防线,同时也具有一定的免疫调节功能。气道上皮细胞的研究为呼吸道变态反应的治疗提供新思路,本文综述如下。

1 气道上皮细胞的黏液纤毛清除功能

呼吸道上皮中的杯状细胞可分泌黏液,黏膜下层中的黏液腺可分泌黏液和浆液。呼吸道黏膜的每个上皮细胞约有 200 条纤毛,通过规律的摆动将呼吸道分泌的黏液向咽部推移。吸入性变应原通过气道上皮进入机体是气道过敏性疾病发生的始动因素。某些呼吸道病毒,如人类鼻病毒(human rhinovirus, HRV)、呼吸道合胞病毒(respiratory syneytial virus, RSV)等可诱导 Th2 型细胞因子分泌,这是引起呼吸道变态反应性疾病发生或加重的重要因素[2]。柴油颗粒、粉尘等空气中污染物则是诱发 AR 或 BA 的重要佐剂[3]。而呼吸道上皮细胞的黏液纤毛清除功能可直接将大部分吸入性变应原、呼吸道的病原体、粉尘等清除体外,极大地减少了呼吸道变态反应性疾病的发生概率。

另一方面,呼吸道黏膜变态反应性炎症可使气道上皮细胞的黏液纤毛清除功能减退。刘建国等[4]研究发现变应原暴露会引起大鼠鼻黏膜细胞纤毛面积减少、排列紊乱,有的纤毛粘集成团、向不同方向倾倒,上皮纤毛和绒毛等多数超微结构发生进行性损害,随着变应原暴露时间的延长大鼠会出现鼻涕排除障碍。变应原暴露、病毒感染或基因突变皆可引起哮喘患者气道上皮细胞的纤毛结构异常、摆动频率下降,进而降低黏液纤毛的清除功能[5]。

2 气道上皮细胞的物理屏障功能

气道表面由连续的上皮细胞覆盖,通过紧密连接、半桥粒和粘着连接而形成一个完整的气道黏膜屏障,将空气中的有害物质和黏膜下层的免疫细胞分离开来。病毒感染、烟雾等可直接损伤气道上皮细胞,诱发或加重 AR 或 BA 的症状[6]。而变应原则通过其蛋白水解酶活性破坏气道上皮细胞间的连接,以及释放炎症因子、下调粘连蛋白的表达、直接损伤细胞等多种途径造成气道上皮细胞物理屏障功能破坏。尘螨等带有蛋白水解活性酶的变应原可直接水解气道上皮细胞之间的连接,也可通过蛋白酶活化受体-2(protease activated receptor-2, PAR-2)的激活间接破坏气道上皮细胞之间的连接[7-8]。细胞连接的粘附分子(cell adhesion molecule, CAM)依赖于 Ca^{2+} 才能发挥作用,而带有酶活性变应原可竞争性结合 Ca^{2+},导致气道上皮细胞间的连接分离[9]。跨膜钙粘附蛋白是紧密连接和粘着连接的重要组成成分,在连接复合体中起着支架作用。而体内、外研究实验发现呼吸道变应性疾病患者气道上皮细胞之间的跨膜钙粘附蛋白等多种连接蛋白表达减少[10-11]。气道上皮细胞间连接的完整性遭到破坏导致变应原轻易地穿过气道上皮黏膜层,并与黏膜下层的免疫细胞相接触,随后启动免疫应答反应[12]。

doi:10.11659/jjssx.11E014025
[**基金项目**] 国家自然科学基金项目资助(2013046)
[**通讯作者**] 汪 建,E-mail:13889909318@139.com
[**收稿日期**] 2014-11-18 [**修回日期**] 2014-11-29