维普资讯 http://www.cqvip.com

白细胞 内皮细胞，黏细胞粘附...

第21卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.21 No.3
1996 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1996

294-296

白细胞－内皮细胞粘附瀑布及其有关的细胞粘附分子

病理生理教研室 周 兰 综述 邱宗荫 审校

中图分类号 R361.3

(24)

炎性反应的中心事件是白细胞的渗出，在急性炎症和炎症早期以中性白细胞(PMN)渗出为主，而慢性炎症和炎症晚期则以淋巴细胞和单核细胞为主，与变态反应和寄生虫感染有关的炎症位点则主要是嗜酸性白细胞[1,6]。早在150多年前人们就知道白细胞向炎区的聚集始于它们与内皮的结合，继而穿过内皮、进入组织。但只是在近十年来随着特异的细胞粘附分子和化学趋化因子的鉴定，介导白细胞粘附、渗出的分子机制才有所揭示：是三大家族的细胞粘附分子(cell adhesion molecules,CAMs)、一些细胞因子和/或化学趋化因子以程序化，连续性的相互作用来实现的，这个过程即白细胞－内皮细胞粘附瀑布(Leukocyte－endothelial adhesion casade)[1,4,5]。它包括几个不同的时相：滚动(rolling)、活化和牢固粘附(activation and firm adhesion)以及穿过内皮和血管壁到组织间隙。下面以PMN的渗出为例来讨论上述不同时相中白细胞和内皮细胞间的相互作用及其有关的粘附分子。

1 滚动

这是粘附瀑布的第一时相，循环PMN边集，与内细胞松松地粘附在一起并以小于50μm/sec的速度(比正常流速慢100倍以上)沿内皮表面向前滚动。这一步是由CAMs中的选择素家族(selectin family)介导的。该家族共有三个成员：第一是L－选择素，它固有地存在于PMN表面，而当PMN活化后，它便从PMN上脱落下来。第二是P－选择素，它贮存于血小板的α－颗粒和内皮细胞的棒管状小体(Weibel－Palade body)中，当内皮细胞受到凝血酶、组胺、缓激肽、自由基或白三烯C_4(LTC_4)刺激后，便在数分钟内易位到细胞表面，但又在数分钟内减少(内化)。有研究提示，内皮细胞在IL－1等细胞因子诱寻后，也能新合成P－选择素。第三是E－选择素，当细胞因子刺激内皮细胞后，它从头合成，因此其表达高峰在4－6h，24－48h内降到基础水平[4,6,7]。尽管三者表达的细胞、时间不同，但它们的结构和功能却是非常相似的。在结构上，它们都是单链的跨膜糖蛋白，如图1所示。

NH_2—Lectin EGF CRP 跨膜域 胞质—COOH

图1 选择素的域组成

在选择素的域组成中，从N－端到C－端依次是：1、C型凝集素域(C－Lectin)，约120个氨基酸；2、表皮生长因子域(EGF)，约40个氨基酸；3、数目不等的重复的补体调节蛋白域(CRP)，其中L－选择素2个，E－选择素6个，P－选择素9个，每个约由62个氨基酸组成；4、跨膜域；5、胞质区域。其中，凝集素域

维普资讯 http://www.cqvip.com

直接与配体结合，决定粘附作用的特异性，也决定它们与配体的结合是需要钙离子参与而且其配体是糖类;EGF和CRP域可能参与调节Lectin域与配体的亲和力。胞质域，则与一种或多种细胞骨架成分相连，参与将配体识别转化为细胞反应。

目前已知的糖类配体主要是唾液酸化的路易斯X和a抗原决定簇(SleX和Slea)，其结构为：

SleX:NeuAc α2,3 Galβ1,4GlcNAc
Fuc α1,3

Slea:Neu Ac α2,3 Gal β1,4 Glc NAc
Fuc α1,4

图2 选择素的寡糖配体:Slex和Slea

另外，磷酸化的单糖、多糖和硫酸化的多糖和脂质也与选择素有亲和性。具体为选择素呈递这些配体结构的分子尚未明了，但已知L－选择素可为内皮细胞上的E－和P－选择素提供SleX，即L—选择素既可以Lectin识别内皮细胞上的糖类配体，又可为内皮细胞上的E－和P－选择素的Lectin提供糖类配体，是一种双向作用[6－10]。

滚动的意义在于使PMN有更多的时间与率炎灶局部的内皮相互作用，有利于PMN活化和以后其它粘附机制的运作，它是在生理切率力作用下PMN渗出的前提。参与了滚动的细胞如果没有后续的相应的分子作用，则可重新回到血流中去。目前，阻断选择素—糖类配体的相互作用已成为抗炎研究的热点[11－12]。

在一般的炎性反应中，滚动主要由L－选择素介导，抑制其作用可以减少PMN在炎性微静脉的滚动和在炎性腹腔的渗出达70－80%。L－选择素脱落的PMN即使已经活化，也不能识别炎性微静脉内皮[1,2,5,13－15a]，而且新到的PMN在已粘附的PMN上的滚动也是通过L－选择素来介导的，这对更多的PMN聚集有重要作用[15b]。

2 活化和牢固粘附

刺激P－选择素表达的炎性因子也同时诱导血小板活化因子(PAF)的迅速合成(数分钟)，而刺激E－选择素合成和表达的炎性介质也同时诱导IL－8的合成。这时在内皮细胞表面缓慢滚动的PMN上的PAF和IL－8受体便容易与内皮细胞上的这两种活化信号分子结合，从而激活PMN。其作用结果是：1,PMN上处于无活性状态的β_2－整合素CD_{18} 1/CD_{18}和CD_{11b}/CD_{18}变为有活性的，且表达量也有所增加即β_2－整合素上调;2,PMN形态由圆变扁。PMN被激活后，其表面活化的β_2整合素便与内皮细胞上的免疫球蛋白超家族成员细胞间粘附分子－1和－2(intercellular adhesion molecule－1 and －2,ICAM－1和ICAM－2)相互结合，从而使PMN停止滚动而与内皮细胞呈牢固粘附[2,4,11]。用CD_{18}、CD_{11a}或CD_{11b}的单抗可明显地减少炎性PMN渗出，用抗ICAM－1的单抗也能抑制体内炎症。 白细胞粘附缺乏症I(-LAD－I)病人的PMN上缺乏β_2－整合素，因而常患严重的危及生命的细菌感染，就是由于他们的PMN不能积聚在炎症位点。由此可见，活化和粘附对PMN渗出是非常重要的。抗CD_{18}的单抗60.3已试用于临床防止多器官衰竭，而抗ICAM－1的单抗也用于肾移植的临床[3,4,11,16]。

β_2整合素(Integrin)包括淋巴细胞功能相关抗原－1(LFA－1)、Mac－1或CR_3和P150/C95，它们都是由不同的α亚单位CD_{11a}、CD_{11b}和CD_{11c}与相同的β_2亚单位CD_{18}组成的异二聚体。其α、β亚单位都由细胞外区、跨膜区和胞质区组成，是连接细胞外环境与细胞内骨架之间的重要结构。它们在白细胞表面的上调是白细胞活化的表现[4,5,17]。

ICAM－1又叫CD_{54}，为单链跨膜糖蛋白，其核心多肽为55KD，不同种类细胞上的ICAM－1的分子量有所不同(76－114KD)，

维普资讯 http://www.cqvip.com

此差异来自糖基化程度的不同。它由5个Ig样结构的胞外区、疏水的跨膜区和较短的胞质区组成，固有地存在于内皮细胞及其它许多细胞上，而且在细胞因子如IFN－r、IL－1等刺激下其表达上调，并与CD_{11a}/CD_{18}和$CD_{11b}1/CD_{18}$结合，从而介导PMN与内皮细胞的牢固粘附。ICAM－2与ICAM－1的差异在于它只有2个Ig样结构区，固有地存在于内皮细胞上，不为细胞因子所诱导，而且只能与CD_{11a}/CD_{18}分子结合[4,11,17]。

3　穿壁移行到组织间隙。

这一步是指在内皮细胞上牢固粘附和铺展的PMN穿过内皮细胞之间的连接和基底膜到达炎区组织。此步需要的是化学趋化梯度和血小板内皮细胞粘附分子－1(PECAM—1)的参与;同时单层内皮细胞本身能调节其连接处的开放，从而允许PMN穿过，再有，应化学趋化刺激穿壁的PMN对单层内皮细胞产生主动影响，致使其胞内钙离子升高，从而开放细胞间连接。

PECAM－1，又叫CD_{31}，是免疫球蛋白超家族的新成员，它在白细胞和血小板上呈低水平表达，在内皮上呈高水平表达(>10^6个分子/cell)，而且主要集中于内皮细胞连接处，提示CD_{31}可能在白细胞穿过血管壁中起作用。Muller等用它的单抗明显地抑制了PMN穿过TNF－α活化的单层内皮细胞而不影响PMN的粘附，该作用已在动物体内得到证实，但其作用机制尚不明了[4,18]。

综上，白细胞的炎性渗出是多步骤的过程，其中涉及的CAMs、细胞因子和/或趋化因子在表达的时间和空间上高度协调，如L－选择素在介导白细胞与内皮细胞的初步粘附后便自行脱落，以便在滚动过程中激和的白细胞表面的另一类CAMs(β_2整合素)发挥作用，而且这种脱落产生的去粘附作用有利于白细胞穿过血管壁。因此生理性的炎症是既能实现有效的防御作用，又不会损伤自身组织或损伤程度很小。一旦CAMs表达失调，则致白细胞渗出不足或过多，从而使防御功能低下(如LAD—I)或严重的组织损伤，如再灌注损伤。因此，对炎症生理过程的深入探讨将有助于炎性疾病的防治[19－21]。

参 考 文 献

1.Lawrence MB and Springer TA.Cell 1991;65:859

2.Jutila MA.APMIS 1992;100:191

3.Issekutz AC,et al.J.Leukoc.Biol.1995;57:553

4.Albelda SM,et al.FASEB.J.1994;8:504

5.Rosales C and Juliano RL.J.Leukoc.Biol.1995;57:189

6.Mackay CR and Imhof BA. Immunlogy Today 1993; 14:99

7.Lis H and Sharon N.Eur.J.Biochem.1993;218:1

8.Kansas GS.APMIS 1992;100:287

9.Von Andrian UH,et al.Blood 1993;82:182

10.Picker LJ,et al.Cell 1991;66:921

11.Williams TJ and Hellewell PG.Am.Rev.Respir.Dis 1992;146:s45

12.Lasky LA.Science 1992;258:964

13.Watson SR,et al.Nature 1991;349:164

14.Von Andrian UH,et al.Am J Physiol.1992;263;H1034

15a.Spertini O,et al.J.Immunol.1991;147:2565

15b.Bargatze RF,et al.J Exp med 1994;180:1785

16.Price TH,et al.Blood 1994;84:1635

17.孔宪寿。国外医学分子生物学分册 1994;16:1

18.Muller WA.J.Leukoc.Biol.1995;57:523

19.Patarroyo M.Clin.Immunol.and Immunopathol 1991;60:333

20.Entman ML and Smith CW.Cardiovasc.Res.1994;28:101

21.Smith JA J.Leukoc.Biol 1994;56:672.

(收稿日期　1996－01－15)