

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2018.04.014

哮喘疾病中肥大细胞与气道平滑肌细胞的相互作用

周晓鹰^{1,2}, 魏涛¹

(1. 常州大学 制药与生命科学学院, 江苏 常州 213164; 2. 英国南安普顿大学 医学院, 南安普顿 SO16 6YD)

摘要:哮喘的特征是气道高反应性、炎症和气道重塑。肥大细胞和气道平滑肌细胞在哮喘发病过程中起到重要的作用。研究表明促成哮喘发病的这两种细胞类型之间存在串扰。近年来,肥大细胞和气道平滑肌细胞的相互作用以及这种相互作用和哮喘疾病发病的关系的研究有了进一步的发展。深入研究两者的生物学功能、在哮喘中的作用机制以及两者间的相互关系,可为寻找治疗哮喘或过敏性哮喘药物的新靶标提供基础理论依据,为哮喘和过敏性哮喘等多种疾病的前期诊断和治疗提供更广阔的思路。

关键词:哮喘;肥大细胞;气道平滑肌细胞

中图分类号:R 562.1

文献标志码:A

文章编号:2095-0411(2018)04-0087-06

Interactions Between Mast Cells and Airway Smooth Muscle Cells in Asthma

ZHOU Xiaoying^{1,2}, WEI Tao¹

(1. School of Pharmaceutical Engineering and Life Science, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 2. The School of Medicine, University of Southampton, Southampton SO16 6YD, UK)

Abstract: Asthma is characterized by airway hyperresponsiveness, inflammation and airway remodeling. Mast cells and airway smooth muscle cells both play important roles in the pathogenesis of asthma. Studies have shown that there is crosstalk between these two cell types that contribute to asthma. In recent years, the interaction between mast cells and airway smooth muscle cells and the associations with the progress of asthma have been further studied in-depth. It is very important to understand the biological function of both cells and the mechanism of interactions between both types of

收稿日期:2017-12-20。

基金项目:常州大学高层次人才引进启动基金(ZMF14020066);常州科技局国际交流研究基金(CZ20150014);英国 British Medical Research Council, UK (G0500729)。

作者简介:周晓鹰(1957—),女,博士,常州大学外籍特聘教授,英国南安普顿大学客座教授。E-mail: xiaoyingzhou@cczu.edu.cn

引用本文:周晓鹰,魏涛. 哮喘疾病中肥大细胞与气道平滑肌细胞的相互作用[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2018,30(4):87-92.

cells in asthma for new drugs development. Also, the studies on the interaction of mast cells and airway smooth muscle cells will provide a new insight for the diagnosis and treatment of relevant airway diseases.

Key words: asthma; mast cells; airway smooth muscle cells

1 哮喘

哮喘是一种严重威胁人类健康的慢性呼吸道疾病。据统计,全球超过 3 亿人患有不同程度的哮喘,其中大约有 5%~10% 的人口患有严重的、不受控制的哮喘^[1]。该疾病造成了巨大的社会和经济损失,包括服药等直接的医疗成本和生产力损失等造成的间接非医疗成本,单单是儿童哮喘导致的各类医疗和生活成本已经远远超过了结核病和艾滋病的总量^[2]。

哮喘的病理生理特征是非特异性气道高反应性(airway hyperreactivity, AHR)、气道慢性炎症和气道重塑,包括纤维化、杯状细胞增生/化生、粘液生成增加、平滑肌增厚和收缩以及血管分布增加^[3]。长期的研究已经说明各类的免疫细胞都不同程度的参与了哮喘的发病过程。近期研究了应用拓扑数据分析方法描述哮喘的不同临床现象和免疫学特征之间的关联,指出严重哮喘与粘膜 T 细胞显著缺陷和肥大细胞介质水平升高相关^[4-5];前期的研究也发现肥大细胞专属性的炎症蛋白酶可以直接影响细胞膜粘附蛋白从而造成气道上皮细胞和组织的损伤^[6]。

2 肥大细胞

肥大细胞(mast cells, MC)起源于造血祖细胞,但通常存在于粘膜组织中,上皮细胞、腺体、平滑肌细胞和神经附近,在血液和淋巴系统中循环并迁移到组织。造血期 MC 祖细胞的发育受到转录因子高度调节^[7],当祖细胞迁移进入组织,它们在组织特异性微环境的影响下成熟。

MC 存在不同表型,通常分为含类胰蛋白酶和类糜蛋白酶的结缔组织型肥大细胞(connective tissue mast cells, CTMC)和仅含类胰蛋白酶的黏膜型肥大细胞(mucosal mast cells, MMC)。这两种细胞类型在包含的分泌颗粒数量和类型以及它们对刺激的响应性方面不同。例如,CTMC 含有更多的肝素,而 MMC 含有更多的硫酸软骨素^[8]。

MC 是哮喘过敏性气道反应的关键效应细胞,其脱颗粒及蛋白酶和组胺的释放,在早期加剧炎症反应中起关键作用。人体内 MC 无处不在,特别是与外部环境接触的组织,如皮肤、呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道。它是首先识别外部环境危险信号的细胞。哮喘患者的气道反应与肥大细胞激活脱颗粒以及上皮层损伤有关,肥大细胞类糜蛋白酶可能在哮喘气道上皮细胞损伤中发挥重要作用^[6]。

MC 活化释放的介质影响疾病的不同阶段,比如过敏性哮喘:即时或早期过敏反应的第一阶段在变应原暴露后 10~20 min 内发生,其特征为 MC 通过胞吐释放相关炎症介质(组胺、中性蛋白酶、蛋白聚糖等)引起气道平滑肌(airway smooth muscle, ASM)收缩、黏液分泌过多及血浆外渗,导致气道变窄。在 MC 活化的下一阶段(变应原暴露后 20~40 min),相同的活化刺激引发内源性花生四烯酸代谢产物的脂质介质快速合成及释放,例如前列腺素(PGD₂)、白三烯 LTB₄ 和半胱氨酰白三烯(cys-LTs) LTC₄,进一步增强过敏性气道反应^[9-10]。在变应原暴露后数小时内(即晚期过敏反应)MC 合成和分泌一系列促炎、趋化和免疫调节细胞因子,这些介质的生物活性包括气管收缩(cys-LTs, 组胺, PGD₂)、血管舒张和组织水肿(组胺, cys-LTs)、白细胞浸润(cys-LTs, PGD₂, 类胰蛋白酶, 细胞因子和趋化因子)、胶原基质更新和基质细胞生长(类胰蛋白酶、细胞因子)和气管平滑肌增生(类胰蛋白酶, cys-LTs)^[11]。

3 气道平滑肌细胞

气道平滑肌细胞(airway smooth muscle cells, ASM)是起源于间充质的单核、非横纹肌结构的细胞^[12]。为响应各种刺激如神经递质、炎症介质和外源物质,ASM收缩或松弛以调节和促进换气。ASM收缩的机制主要包括 Ca^{2+} 浓度依赖性和非 Ca^{2+} 浓度依赖性途径。非 Ca^{2+} 浓度依赖性途径中,Rho激酶通路是一条与ASM收缩表型相关的重要的信号通路,Rho激酶通路在ASM收缩中起关键作用,ASM收缩是气道高反应性的原因之一,其参与了血管紧张素Ⅱ(Ang-Ⅱ)诱导的气道收缩、狭窄,血管紧张素Ⅱ1型受体(AT1R)可通过多种机制调节此通路^[13]。在平滑肌细胞中Ang-Ⅱ通过调节Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶2(Rho-ROCK2)表达进一步影响肌球蛋白轻链磷酸酯酶(MLCP)磷酸化而失活,使得胞浆内磷酸化的肌球蛋白轻链(p-MLC)水平增加,触发肌动蛋白与肌球蛋白的相互作用,引起细胞收缩^[14]。

ASM长期认为充当被动的响应器,调解收缩或松弛。但近几年有证据表明ASM具有如免疫细胞的重要功能^[15]。ASM分泌多种细胞因子、趋化因子、细胞粘附分子和具有调节附近其他细胞类型响应的可能性的生长因子,在哮喘中调解气道变窄及收缩起到了关键作用,也涉及AHR、炎症以及重塑^[16]。

在严重哮喘中,ASM增殖和迁移有助于气道重塑,导致固定性气道阻塞和气道高反应性增加。研究表明RhoA/Rho激酶信号传导对ASM增殖很重要,PDGF诱导RhoA激活和ASM增殖^[17],表明RhoA可能在由细胞外基质沉积引起的ASM重塑中起关键作用。血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)的抑制可以诱导ASM增殖和迁移的信号通路,但是抑制了RhoA的激活,对p42/p44促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)或Akt1活化没有影响^[18]。

生长因子对ASM的影响的研究表明,抑制ASM中TGF- β 1将会影响胶原蛋白I和纤连蛋白等细胞外基质的表达。ASM可响应很多生长刺激物而增殖,包括肽生长因子,如PDGF和表皮生长因子(EGF)以及支气管收缩剂(例如组胺、凝血酶和内皮素)。这些有丝分裂原通过结合并激活其在ASM细胞表面的同源受体而发挥功能。例如,PDGF和EGF结合并激活它们各自的受体酪氨酸激酶(RTK),而支气管收缩剂主要通过特异性G蛋白偶联受体(GPCR)起作用。在有丝分裂原激活受体后,已知两种介导ASM中增殖信号转导的主要途径:MAPK/细胞外信号调节激酶(ERK)途径和磷酸肌醇3激酶(PI3K)途径,这两个途径多数独立地在ASM中起作用。通过ASM中ERK磷酸化的测定,RTK和GPCR有丝分裂原引起MAPK/ERK通路的强烈活化。ERK磷酸化的化学抑制剂减少丝裂原诱导的DNA合成和ASM增殖,表明该途径是细胞增殖的重要调节器。ASM表达3种形式的PI3激酶:IA,Ⅱ和Ⅲ型。RTK和GPCR促分裂原都激活IA类PI3K及其信号传导。PI3K信号的抑制阻止有丝分裂原刺激的细胞周期蛋白D1蛋白表达和DNA合成,不影响ERK信号,而组成型活性类IA PI3K的表达足以刺激DNA合成。最近的研究利用microRNA-10a作为PI3K信号的新型调节剂,证明了miR-10a通过直接靶向中心PI3K通路组分PIK3CA抑制PI3K信号传导从而抑制ASM增殖^[19]。

4 肥大细胞和气道平滑肌细胞之间的相互作用

研究表明,哮喘患者平滑肌细胞层内的MC数增加,与气道阻塞相关^[20]。由于MC和ASM是哮喘发病显著细胞,都产生对哮喘病变起作用的介质,它们也形成可能直接影响彼此的介质,证实这些细胞间的相互作用可能非常重要。

一方面,MC通过相互作用释放许多介质,所有可能的介质(如类胰蛋白酶,激活素A, TNF- α ,

PDGF 和 TGF- β)被证实可诱导 ASMC 增殖^[21]。检查哮喘和嗜酸粒细胞性支气管炎之间气道的病理差异时,可以观察到与嗜酸粒细胞性支气管炎的患者相比,哮喘患者气道中平滑束中类胰蛋白酶阳性 MC 明显数量更多。这一发现表明 MC 浸润 ASM 与哮喘中发现的无序气道功能相关。进一步的研究发现 IL-4 和 IL-13 可能在这种 MC-ASM 相互作用中发挥重要作用^[22]。MC 可以通过肺癌肿瘤抑制物 1 (TSLC1)粘附到 ASMC 上而发挥作用^[23]。

肿瘤坏死因子(TNF- α)可能是过敏性炎症中 MC 释放的一种重要介质^[24]。两种关键的细胞因子 TNF- α 和 IL-13 通过调节 GPCR 相关的钙信号传导对 ASM 直接作用而导致 ASM 过度收缩,诱导 AHR^[25]。AHR 是哮喘的临床特征之一,可在支气管诱发试验中采用直接或间接的刺激进行评估^[26]。直接刺激包括乙酰胆碱和组胺,通过与 ASM 上的受体直接相互作用引起收缩。间接刺激如甘露糖醇、腺苷或过敏原,作用于哮喘患者气道中的炎性细胞,它反过来释放介质诱导平滑肌收缩。已证实这些间接刺激在刺激后活化 MC 或增加体内 MC 介质的水平^[27-28]。啮齿动物 MC 中的研究表明 A3 腺苷受体(A3R)在介导腺苷反应中起主要作用,分析了 A3R 活化对与严重哮喘、组织重塑、人肥大细胞系 HMC-1 中有关基因的功能影响。实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)证实地塞米松使得 IL6,IL8,VEGF,双调蛋白和骨桥蛋白基因上调,活化的 A3R 下调其自身的表达,并且该受体数的降低重复了诱导基因上调的激动剂模式。因此,该研究将人 MC-A3R 鉴定为人肥大细胞中组织重塑基因表达的调节剂,并且展示了由该受体施加的反馈调节模式^[28]。

研究发现 MC 释放的蛋白酶以及趋化因子和细胞外基质不同程度地调节哮喘患者及正常个体 ASMC 的分泌和增殖功能,在哮喘中 MC 可局部调节自身及其他炎症细胞的募集和 ASMC 的功能。ASMC 与 β -类胰蛋白酶或 MC 体外共培养实验表明, β -类胰蛋白酶或 MC 可以增加 ASMC 衍生转化生长因子 β 1(TGF- β 1)的分泌、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达和激动剂诱发的气道收缩^[29]。其收缩受亮肽素和 TGF- β 1 的抑制,表明 ASM 分化由响应 β -类胰蛋白酶的 TGF- β 1 自分泌释放驱动。重要的是,在哮喘支气管活检中,体内 α -SMA 表达的强度与 ASM 束内或邻近的 MC 数量密切相关^[30]。

另一方面,MC 浸润到 ASM 中是哮喘的一个定义特征,并且 ASM 通过分泌趋化因子(CXCL10)和 CC 类趋化因子配体 5(CCL5)来调节炎症反应,CXCL10 可将 CXC 亚族趋化因子受体 3(CXCR3)+MC/T 细胞吸引到 ASM。ASM 相关的趋化因子可以直接激活 MC,但与 IgE 刺激或钙离子载体(A23187)刺激相比,CXCL10 和 CCL5 诱导较不稳定 MC 脱颗粒。MC 脱颗粒的动力学是信号通路依赖的调节脱颗粒的生物物理机制,包括对颗粒运输和对接装置的控制,表明了相对于 MC 刺激的经典机制,ASM 衍生的趋化因子可作为 MC 脱颗粒的促进剂^[31]。

ASMC 膜上发现 Fc γ RI 和 Fc γ R II 受体及其亚型,其 Fc γ R II 主要为抑制性 Fc γ RIIb 亚型受体。Fc γ R II b 的活化会抑制多种细胞因子诱导的 ASMC 活化,所以 Fc γ RIIb 可以作为哮喘中 ASMC 的促炎症和气道重塑的重要调节剂,MC 浸润到 HASMC 束可能有助于这些细胞类型之间的特定通信,这种相互作用可能增强和延续哮喘^[32]。

MC 和 ASMC 的部分相互作用如图 1 所示^[33],图中:1—气道平滑肌细胞被某些炎症因子激活后产生趋化性细胞因子 CCL11,CCL5,GM-CSF,CXCL8 和 IL-6,IL-8,IL-11。在哮喘的炎症环境下,气道平滑肌细胞趋化性细胞因子释放可引起肥大细胞招募和增生。激活的气道平滑肌细胞产生的 SCF,其在肥大细胞成熟、增生和分化等

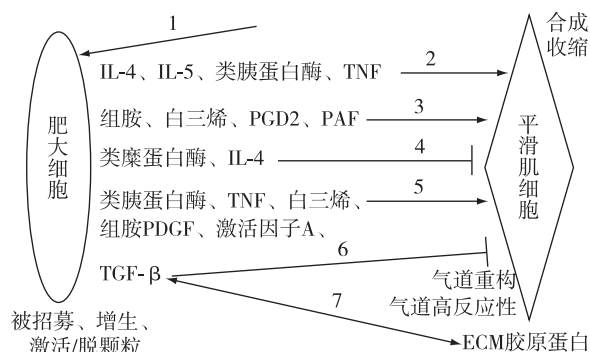


图 1 在哮喘过程中肥大细胞与气道平滑肌细胞相互作用

方面起重要作用。气道平滑肌细胞释放的 TGF- β 和 SCF 还可以吸引肥大细胞迁移。2—肥大细胞释放的类胰蛋白酶与 TNF 增加气道平滑肌对收缩介质的反应性。3—肥大细胞的活化导致组胺、类胰蛋白酶、类糜蛋白酶和肝素的释放,以及脂类介质的合成包括 LTS4,PGD2,它们可引起气道高反应性。4—肥大细胞可以通过释放类糜蛋白酶、IL-4 抑制气道平滑肌细胞增殖。5—其他肥大细胞因子如类胰蛋白酶和生长因子如血小板生长因子等,可促进气道平滑肌细胞增殖。6—气道平滑肌细胞的收缩受 TGF- β 的抑制。7—TGF- β 和气道平滑肌细胞分泌的 ECM 胶原蛋白相互作用。

5 展 望

近年来对 MC 和 ASMC 的研究以及对两者之间相互关系的研究有了许多新的发现。深入研究两者的生物学功能、在哮喘中的作用机制以及两者间或与其他免疫细胞间的相互关系,可为寻找治疗哮喘或过敏性哮喘药物的新靶标提供基础理论依据,为哮喘和过敏性哮喘等多种疾病的前期诊断和治疗提供更广阔的思路。

参考文献:

- [1]BICE J B,LEECHAWENGWONGS E,MONTANARO A. Biologic targeted therapy in allergic asthma [J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*,2014,112(2):108-115.
- [2]VALKONEN M,WOUTERS I M,TAUBEL M,et al. Bacterial exposures and associations with atopy and asthma in children [J]. *Plos One*,2015,10(6):e0131594.
- [3]REBER L L,SIBILANO R,MUKAI K,et al. Potential effector and immunoregulatory functions of mast cells in mucosal immunity [J]. *Mucosal Immunology*,2015,8(3):444-463.
- [4]HINKS T,ZHOU X,STAPLES K,et al. Multidimensional endotypes of asthma;topological data analysis of cross-sectional clinical, pathological, and immunological data [J]. *Lancet*,2015,385(Suppl 1):S42.
- [5]HINKS T S,ZHOU X,STAPLES K J,et al. Innate and adaptive T cells in asthmatic patients: relationship to severity and disease mechanisms [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*,2015,136(2):323-333.
- [6]ZHOU X,COX C,RAJENTHIRAR S,et al. Mast cell chymase can disrupt the human bronchial epithelium and stimulate the loss of adhesion molecules [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*,2008,121(2):S110.
- [7]DAHLIN J S,HALLGREN J. Mast cell progenitors:origin,development and migration to tissues [J]. *Molecular Immunology*,2015,63(1):9-17.
- [8]KRITAS S K,SAGGINI A,CERULLI G,et al. Asthma and mast cell biology[J]. *European Journal of Inflammation*,2014,12(2):261-265.
- [9]GALLI S J, TSAI M. IgE and mast cells in allergic disease [J]. *Nature Medicine*,2012,18(5):693-704.
- [10]LUNDEQUIST A,PEJLER G. Biological implications of preformed mast cell mediators[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences Cmls*,2010,68(6):965-975.
- [11]HOLGATE S T,SALVI S S. Mast cell tryptase as a proinflammatory mediator in late-phase asthmatic response [J]. *Current Allergy and Asthma Reports*,2002,2(2):105-106.
- [12]NOBLE P B,PASCOE C D,LAN B,et al. Airway smooth muscle in asthma;linking contraction and mechanotransduction to disease pathogenesis and remodeling [J]. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*,2014,29(2):96-107.
- [13]KIMURA K,EGUCHI S. Angiotensin II type-1 receptor regulates RhoA and Rho-kinase/ROCK activation via multiple mechanisms [J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*,2009,297(5):1059-1061.
- [14]MIZUNO Y,ISOTANI E,HUANG J,et al. Myosin light chain kinase activation and calcium sensitization in smooth muscle in vivo [J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*,2008,295(2):358-364.

- [15] TLIBA O, JR P R. Noncontractile functions of airway smooth muscle cells in asthma [J]. *Middletons Allergy*, 2014, 71(71):315-326.
- [16] TLIBA O, PANETTIERI R A. Regulation of inflammation by airway smooth muscle [J]. *Current Allergy & Asthma Reports*, 2008, 8(3):262-268.
- [17] SCHAAFSMAAB D, ZAAGSMA J, HALAYKO A J, et al. Rho kinase inhibitors: a novel therapeutical intervention in asthma? [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2008, 585(2/3):398-406.
- [18] HARADA T, YAMASAKI A, CHIKUMI H, et al. γ -Tocotrienol reduces human airway smooth muscle cell proliferation and migration [J]. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 32:45-52.
- [19] HU R, PAN W, FEDULOV A V, et al. MicroRNA-10a controls airway smooth muscle cell proliferation via direct targeting of the PI3 kinase pathway [J]. *The FASEB Journal*, 2014, 28(5):2347-2357.
- [20] JAMES A, GYLLFORS P, HENRIKSSON E, et al. Corticosteroid treatment selectively decreases mast cells in the smooth muscle and epithelium of asthmatic bronchi [J]. *Allergy*, 2012, 67(7):958-961.
- [21] CARTER R J, BRADDING P. The role of mast cells in the structural alterations of the airways as a potential mechanism in the pathogenesis of severe asthma [J]. *Current pharmaceutical design*, 2011, 17(7):685-698.
- [22] MUNAKATA M. Airway remodeling and airway smooth muscle in asthma [J]. *Allergology International Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, 2006, 55(3):235-243.
- [23] BRADDING P. Mast cell regulation of airway smooth muscle function in asthma [J]. *European Respiratory Journal*, 2007, 29(5):827-830.
- [24] KIM Y S, KO H M, KANG N I, et al. Mast cells play a key role in the development of late airway hyperresponsiveness through TNF- α in a murine model of asthma [J]. *European Journal of Immunology*, 2010, 37(4):1107-1115.
- [25] AMRANI Y. Modulation of airway smooth muscle contractile function by TNF α and IL-13 and airway hyperresponsiveness in asthma [M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2014:423-439.
- [26] BUSSE W W. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance [J]. *Chest*, 2010, 138(2):4S-10S.
- [27] LARSSON J, PERRY C P, ANDERSON S D, et al. The occurrence of refractoriness and mast cell mediator release following mannitol-induced bronchoconstriction [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2011, 110(4):1029-1035.
- [28] RUDICH N, DEKEL O, SAGIEISENBERG R. Down-regulation of the A3 adenosine receptor in human mast cells up-regulates mediators of angiogenesis and remodeling [J]. *Molecular Immunology*, 2015, 65(1):25-33.
- [29] ALKHOURI H, HOLLINS F, MOIR L M, et al. Human lung mast cells modulate the functions of airway smooth muscle cells in asthma [J]. *Allergy*, 2011, 66(9):1231-1241.
- [30] WOODMAN L. Cellular interactions of airway smooth muscle and human lung mast cells [D]. Leicester: University of Leicester, 2008.
- [31] MANNING B M, MEYER A F, GRUBA S M, et al. Single-cell analysis of mast cell degranulation induced by airway smooth muscle-secreted chemokines [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2015, 1850(9):1862-1868.
- [32] XIA Y X C. Human airway smooth muscle cell and mast cell communication in asthma and its regulation by antibody-Fc receptors [D]. Melbourne: The University of Melbourne, 2010.
- [33] 谢柏梅, 戚好文. 气道平滑肌肥大细胞浸润与哮喘的关系[J]. *国际呼吸杂志*, 2007, 27(1):56-59.

(责任编辑:殷丽莉)