

· 综 述 ·

肥大细胞激活机制与变态反应性疾病关系的研究进展

贺学荣¹, 何 川² 综述, 龚建平² 审校

(1 重庆市永川区人民医院肝胆外科 402160; 2 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

关键词:肥大细胞; 发生机制; 变态反应性疾病

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.09.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)09-1139-03

肥大细胞是从人类的血液样本及结缔组织中分离出来。在哺乳动物中,肥大细胞可分为结缔组织型肥大细胞和黏膜型肥大细胞两个亚型。肥大细胞是重要的效应和调节性免疫细胞,是介导快速过敏和炎症的重要枢纽,能引起和扩大炎症。同时,肥大细胞还参与了许多疾病和炎症过程,特别是与一些变态反应性疾病如荨麻疹、银屑病和系统性红斑狼疮的发生关系密切。对肥大细胞激活机制的研究将为变态反应性疾病的诊断和治疗提供新的思路,现对肥大细胞的激活机制及其与变态反应性疾病的关系作如下综述。

1 肥大细胞的基本特征

肥大细胞是由骨髓中表达 CD34 和 CD13 抗原的多能祖细胞分化而成,且只有少量作为定向祖细胞参与循环,在前体细胞阶段会离开骨髓,然后进入组织,通过细胞增殖和分化成为各种表型的肥大细胞;肥大细胞是高度分化的且具有增殖能力和脱颗粒完成后再增殖的能力,并再次形成颗粒,恢复原来的形式。外周组织中肥大细胞的表型主要取决于交叉细胞膜受体酪氨酸激酶的表面 c-kit 及其配体干细胞因子(SCF)。在人类,SCF 可增强肥大细胞的增殖、存活、分化和趋化的能力。肥大细胞进一步分化为 2 个亚群:一种是只含有类胰蛋白酶的肥大细胞;另外一种同时含有类胰蛋白酶和糜蛋白酶的肥大细胞。在变态性肺疾病患者中可发现肥大细胞不均匀地分布在肺组织中。然而,在平滑肌中,该酶的含量仅为 14%。含有类胰蛋白酶的肥大细胞分泌大部分的白细胞介素(IL)-5 和 IL-6。而类胰蛋白酶和糜蛋白酶的肥大细胞主要是分泌 IL-4。而肥大细胞的主要功能就是通过释放免疫反应颗粒,从而在变态反应过程中发挥重要的生理作用。

2 肥大细胞激活发生机制

2.1 非免疫途径 肥大细胞脱颗粒可以通过多种方式被诱发,IgE 依赖的免疫学机制是其主要方式。同时肥大细胞上存在着许多其他受体如 Toll 样受体(TLRs)、补体受体、雄激素受体、雌激素受体,相应的物质与受体结合后也能诱导肥大细胞脱颗粒。肥大细胞能表达 TLRs,提示细菌、病毒或其产物可以通过 TLRs 激活肥大细胞产生应答。其中 P 物质(substance P, SP)一种神经肽,能增强 TLR2 的表达和信号通路使肥大细胞激活^[1]。但是也有研究表明,SP 能降低肥大细胞表面 FcεRI 蛋白和基因的表达,从而抑制了肥大细胞的激活。同时可溶性的 IgE 可以消除 SP 对 FcεRI 的调节^[2]。同样,补体受体途径对肥大细胞的激活也非常重要,其中最熟知的便是 C3a,它的活化过程也受到多种因素的影响。最新文献表明,调节蛋白 β-arrestins-2 对 C3aR 的敏化和内化都是必需的,β-arrestins-2 能通过抑制 C3a 的活化进而影响核因子(NF)-κB 的活化和趋化因子 CCL4 的产生,而 β-arrestins-1 则能使 C3a

诱导的肥大细胞脱颗粒^[3]。此外钠氢交换调节因子 NHERF1 和 NHERF2 如果缺失会明显抑制 C3a 对肥大细胞的脱颗粒作用,但是静默 NHERF1 和 NHERF2 的表达对 C3aR 的脱敏却没有影响^[4]。有研究表明,阻塞大麻素 1 型受体信号通路能增强黏膜肥大细胞的脱颗粒,且人气道黏膜肥大细胞的激活、成熟受制于内源性大麻素的激活。提示人气道黏膜的内源性大麻素系统为将来研究、管理变态反应性疾病提供了一个新的方向^[5]。

2.2 免疫途径 抗原进入机体后,可选择诱导特异性 B 细胞产生 IgE 抗体。每个肥大细胞或嗜碱性粒细胞膜表面约有 3×10^5 高亲和力 IgE 受体。IgE 通过 Fc 段与肥大细胞表面相应的 FcRI 结合,机体处于对该抗原的致敏状态,当相应抗原再次进入机体时通过与致敏肥大细胞表面两个或两个以上相邻 IgE 抗体特异性结合,使膜表面 FcRI 交联活化,活化的受体通过其 C 端 ITAM 的磷酸化作用,使 Syk 和 Fyn 蛋白酪氨酸激酶活化,从而形成肥大细胞脱颗粒的起始信号。FcεRI 还能诱导两种不同的鞘氨酸激酶活化(SphK1、SphK2),SphK2 能使鼠类肥大细胞脱颗粒,产生细胞因子、白三烯,且 SphK1 和 SphK2 在肥大细胞中所起的作用是可以互换的^[6]。在肥大细胞的脱颗粒机制中,Ca²⁺/CaM 激酶系统是公认的细胞内信息传递系统,细胞外液 Ca²⁺ 浓度增加后,可有颗粒囊泡和细胞膜融合及胞裂外排等典型的脱颗粒反应。Law 等^[7]发现吡啶衍生物 BTP2 阻碍细胞内 Ca²⁺ 离子的外流,从而影响肥大细胞脱颗粒以及 FcεRI 介导的组胺释放。抗原诱导的肥大细胞脱颗粒反应依赖于 Ca²⁺ 的作用。研究表明,肥大细胞的脱颗粒和肿瘤坏死因子的分泌需要依赖 Drp1 基因所致的线粒体迁移。在变态反应性皮炎患者的肥大细胞活组织检查中也发现脱颗粒中出现了线粒体的迁移现象^[8]。已知肥大细胞的脱颗粒还涉及微管的作用,因为分泌颗粒的运动依靠完整微管的发挥功能作用。研究表明,在肥大细胞活化时微管进行了重组,动力学也发生改变,STIM1 是一种微管追踪蛋白,在活化的肥大细胞上水平降低,肥大细胞的脱颗粒以及 Ca²⁺ 的内流均减弱。微管突触的产生也与 STIM1 相关,对于趋化反应非常重要^[9]。Cruse 等^[10]发现, FcεRIβ 受体亚单位的拼接变体 t-FcεRIβ 与钙调蛋白结合后能够介导 Ca²⁺ 依赖的微管形成,而微管能促进肥大细胞脱颗粒以及细胞因子的释放。另外自噬在肥大细胞的脱颗粒中也有重大作用,具有典型自噬功能的 LC3-II 能够活化肥大细胞分泌颗粒, BMMC 细胞中 Atg7 (自噬相关基因)的缺失会严重影响其脱颗粒但是对 FcεRI 交联后的细胞因子产生无影响^[11]。此外文献显示,适配器 3BP2 参与 FcεRI 的信号转导是肥大细胞激活的重要调节器,也是肥大细胞早期或晚期脱颗粒,分泌 IL-8 和 GM-CSF 所必需的^[12]。

作者简介:贺学荣(1972-),副主任医师,主要从事肝胆外科研究。

Lyn 和 FcεRIβ 的相互作用也是依赖 FcεRI 激活途径的肥大细胞所必需的, FcεRIβ 的降低会阻碍肥大细胞上 Lyn 的重新分布。Lyn 降低也会显著抑制 FcεRI 介导的脱颗粒作用^[13]。

2.3 肥大细胞的活化因素与抑制 肥大细胞的活化物质一般包括一些内源性介质如神经肽、细胞的某些代谢产物等。新的心血管多肽能使肥大细胞迁移、脱颗粒, 并产生细胞因子和趋化因子^[14]。内源性的一氧化氮和 IL-15 也是肥大细胞活化的主要调控因子, 其中一氧化氮诱导肥大细胞脱颗粒时还有严格的剂量和浓度要求。心房钠尿肽 (ANP) 诱导肥大细胞脱颗粒组织水肿, 粒细胞浸润, 在 ANP 诱导的皮肤炎症中肥大细胞起了关键作用^[15]。有研究表明, 血小板活化因子 (PAF) 诱导人肺组织肥大细胞释放组胺。PLCγ1 和 PLCβ2 的激活能够活化 PAF 的 G 蛋白耦联受体, 并使肥大细胞脱颗粒。PAF 诱导的脱颗粒作用很迅速, 一部分原因是因为细胞外 Ca²⁺ 的作用, 从而凭借 PAF 介导放大肥大细胞激活的回路从而发生过敏反应^[16]。其他化学物质如毒素、药物、蛇毒等化学物质也可激活肥大细胞。外源性真菌米曲霉凝集素 (AOL) 能使 IgE 介导的肥大细胞激活, 并发生过敏反应, 预处理 AOL 与海藻糖能使 AOL 诱导 IgE 敏化的 RBL2H3 脱颗粒减少^[17]。研究发现, 神经降压素与促肾上腺皮质激素相互作用可以增强人类肥大细胞的激活^[18]。芳烃受体活化肥大细胞产生 IL-17 且短暂调控 AhR 可增强 BMDC 的脱颗粒作用, 而长时间的调控则会抑制其脱颗粒^[19]。常见的金属如黄金也能刺激肥大细胞 Ca²⁺ 内流和介质的释放^[20]。此外其他一些物理性刺激和特殊的内环境状态也能刺激肥大细胞活化。如在糖尿病患者中, 高血糖能增强炎症因子的表达, TNF-α 的分泌以及 β-己糖胺酶的激活。因此高血糖状态在受刺激或未受刺激的过敏和炎症反应中均可以促进肥大细胞的激活^[21]。此外如增大静水压力、加热、红色激光照射等物理性刺激能够激活 TRPV2 离子通道从而让 Ca²⁺ 进入细胞内, 以此来诱导细胞脱颗粒^[22]。能有效抑制肥大细胞脱颗粒的药物并不多。肉桂提取物 (CE) 能抑制肥大细胞的脱颗粒和炎症介质的从头合成作用。老鼠口服 CE, 肥大细胞蛋白酶 MCP6 和 MC-CPA 表达明显下降, 人类肠组织的肥大细胞类胰蛋白酶的表达也下降, 此外通过 IgE 的交联刺激, β-氨基己糖苷酶的释放减少了 20%。白三烯、TNF-α、CXCL8、CCL2、CCL3、CCL4 等的合成几乎全部受到 CE 的抑制。因此 CE 被认为是一种新的治疗变态反应性疾病的植物源性候选者^[23]。对于持续性变态反应, 研究者发现一种新的抗 IgE 融合蛋白 DARPIn-Fc 能比奥马珠单抗更快和更有效地抑制其反应^[24]。此外如成熟水果高丽悬钩子果提取物 (RFRC)、三桠乌药、杉木花粉提取物等均是近来发现的可以有效抑制肥大细胞脱颗粒的物质。

3 肥大细胞激活机制与临床常见变态反应性疾病的关系

研究表明^[25], 大部分的变态反应性疾病如荨麻疹、过敏性鼻炎、哮喘、过敏性鼻炎均是由于患者接触橡胶、金属、化妆品, 甚至化工原料等引起的体内肥大细胞系统被激活而诱发的, 通常被认为是由抗原特异性 T 细胞介导的迟发性变态反应性疾病。肥大细胞在有外界过敏变态因素的刺激下, 其变态活性被激活, 而释放细胞因子、生物活性介质、组胺等, 这表明肥大细胞激活发生机制与变态反应性疾病有紧密的关联性。

3.1 肥大细胞激活与荨麻疹的关系 在药物变态反应、哮喘、食物变态反应等立刻型变态反应发生过程中, 体内产生大量 IgE, IgE 与肥大细胞的 IgE 受体结合, 而且游离的 Fab、Fc 臂互相相抱在一起, 使 IgE 作用明显加强, 在肥大细胞膜外表产

生一系列变化, 如细胞磷酸酯甲基化、钙离子流涌入、花生四烯酸开释等, 肥大细胞膜变得不稳定, 产生很多空隙, 细胞质中颗粒从细胞中释解, 游离到四周组织中^[25]。肥大细胞膜上不但含有大量 IgE 受体, 尚含有一定量的 IgG、IgM、IgA 受体 (主要导致冷接触荨麻疹), 还有补体活化过程中产生的变态反应毒素受体 (导致 30% 慢性荨麻疹、荨麻疹样血管炎、热荨麻疹) 等多种受体, 从而产生各种免疫反应。相关研究发现, 肥大细胞脱颗粒释放组胺被认为是导致荨麻疹风团产生的主要原因, 但肥大细胞颗粒中尚含有多种化学介质, 且能导致中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等进入, 而这些细胞本身也会开释各种化学介质, 可导致风团持续时间增长, 从而导致荨麻疹种类的多样性及发作机制的复杂性^[26]。

3.2 肥大细胞与银屑病的关系 角朊细胞是银屑病研究的重点, 临床和组织表型均显示角朊细胞增殖和分化异常^[27]。然而, 后来研究发现, 如果清除了银屑病斑块中活化的肥大细胞, 角朊细胞的增殖和分化会回归正常, 这说明角朊细胞的异常是可逆的。20 世纪 80 年代中期以后, 人们逐渐发现肥大细胞在银屑病发病机制中的关键作用, 系统应用肥大细胞生长因子 IL-2 或干扰素 (IFN)-γ 或 IFN-α, 可以使银屑病恶化^[28]。而免疫抑制剂环孢菌素 A 在治疗银屑病方面所取得的显著临床疗效, 更使人们将研究工作的重点放在肥大细胞上。

3.3 肥大细胞激活与系统性红斑狼疮 (SLE) 的关系 在 SLE 患者肥大细胞中, 异常钙离子信号传导导致胞内激酶、转录因子活化失衡, 最终因基因表达紊乱而加重疾病^[29]。在 SLE 患者 T 细胞中, 异常钙离子信号引起钙神经素-NTAT 途径亢进, 后者可导致 CD40L 过表达但不伴 IL-2 超表达; 钙离子信号异常能引起钙调蛋白激酶活性增高和 NF-κB 活性下降, 其结果是 IL-2 表达明显减少, 可见 SLE 患者肥大细胞钙离子信号异常引起 CD40L 增多和 IL-2 减少。超表达的 CD40L 促进树突细胞活化, 诱导 B 细胞分化和自身抗体生成, 最终导致 SLE 患者多器官损害。IL-2 表达明显减少引起 CD8+T 细胞和调节性 T 细胞功能缺陷, 使活化诱导细胞死亡失效。

4 结 语

综上所述, 鉴于肥大细胞产生介质的多样性及其功能的复杂性, 从肥大细胞在不同变态反应性疾病中释放介质的不同以及其他一些相关的变化来进一步细化与研究其在变态反应性疾病的发生中所起的作用, 将有助于阐明某些疾病的发病机制并为其靶向治疗提供新的依据。并且随着分子生物学与免疫学的发展, 也会更加深入地了解与揭示它们之间的密切关系, 从而为变态反应性疾病的诊断与治疗提供更广阔的思路。

参考文献:

- [1] Tancowny BP, Karpov V, Schleimer RP, et al. Substance P primes lipoteichoic acid- and Pam3CysSerLys4-mediated activation of human mast cells by up-regulating Toll-like receptor 2 [J]. *Immunology*, 2010, 131(2): 220-230.
- [2] Mccary C, Tancowny BP, Catali A, et al. Substance P downregulates expression of the high affinity IgE receptor (FcεRI) by human mast cells [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 30, 220(1/2): 17-24.
- [3] Vibhuti A, Gupta K, Subramanian H, et al. Distinct and shared roles of β-arrestin-1 and β-arrestin-2 on the regulation of C3a receptor signaling in human mast cells [J]. *PLoS One*, 2011, 12, 6(5): e19585.

- [4] Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles for NHERF1 and NHERF2 on the regulation of C3a receptor signaling in human mast cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51355.
- [5] Sugawara K, Zákány N, Hundt T, et al. Cannabinoid receptor 1 controls human mucosal-type mast cell degranulation and maturation in situ [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(1): 182-193.
- [6] Dillahunt SE, Sargent JL, Suzuki R, et al. Usage of sphingosine kinase isoforms in mast cells is species and/or cell type determined [J]. *J Immunol*, 2013, 190(5): 2058-2067.
- [7] Law M, Morales JL, Mottram LF, et al. Structural requirements for the inhibition of calcium mobilization and mast cell activation by the pyrazole derivative BTP2 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(8): 1228-1239.
- [8] Zhang B, Alysandratos KD, Angelidou A, et al. Human mast cell degranulation and preformed TNF secretion require mitochondrial translocation to exocytosis sites: relevance to atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(6): 1522-1531.
- [9] Hájková Z, Bugajev V, Dráberová E, et al. STIM1-directed reorganization of microtubules in activated mast cells [J]. *J Immunol*, 2011, 186(2): 913-923.
- [10] Cruse G, Beaven MA, Ashmole I, et al. A truncated splice-variant of the FcεRIβ receptor subunit is critical for microtubule formation and degranulation in mast cells [J]. *Immunity*, 2013, 38(5): 906-917.
- [11] Ushio H, Ueno T, Kojima Y, et al. Crucial role for autophagy in degranulation of mast cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(5): 1267-1276.
- [12] Ainsua-Enrich E, Alvarez-Errico D, Gilfillan AM, et al. The adaptor 3BP2 is required for early and late events in FcεRI signaling in human mast cells [J]. *J Immunol*, 2012, 189(6): 2727-2734.
- [13] Okayama Y, Kashiwakura JI, Matsuda A, et al. The interaction between Lyn and FcεRIβ is indispensable for FcεRI-mediated human mast cell activation [J]. *Allergy*, 2012, 67(10): 1241-1249.
- [14] Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, et al. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines [J]. *Immunology*, 2011, 132(4): 527-539.
- [15] Chai OH, Han EH, Choi YH, et al. The role of mast cells in atrial natriuretic peptide-induced cutaneous inflammation [J]. *Regul Pept*, 2013, 167(1): 79-85.
- [16] Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5): 1137-1145.
- [17] Yamaki K, Yoshino S. Aspergillus oryzae lectin induces anaphylactoid oedema and mast cell activation through its interaction with fucose of mast cell-bound non-specific IgE [J]. *Scand J Immunol*, 2011, 74(5): 445-453.
- [18] Alysandratos KD, Asadi S, Angelidou A, et al. Neurotensin and CRH interactions augment human mast cell activation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48934.
- [19] Sibilano R, Frossi B, Calvaruso M, et al. The aryl hydrocarbon receptor modulates acute and late mast cell responses [J]. *J Immunol*, 2012, 189(1): 120-127.
- [20] Hayama K, Suzuki Y, Inoue T, et al. Gold activates mast cells via calcium influx through multiple H₂O₂-sensitive pathways including L-type calcium channels [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(10): 1417-1428.
- [21] Nagai K, Fukushima T, Oike H, et al. High glucose increases the expression of proinflammatory cytokines and secretion of TNFα and β-hexosaminidase in human mast cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 687(1/3): 39-45.
- [22] Zhang D, Spielmann A, Wang L, et al. Mast-cell degranulation induced by physical stimuli involves the activation of transient-receptor-potential channel TRPV2 [J]. *Physiol Res*, 2012, 61(1): 113-124.
- [23] Hagenlocher Y, Bergheim I, Zacheja S, et al. Cinnamon extract inhibits degranulation and de novo synthesis of inflammatory mediators in mast cells [J]. *Allergy*, 2013, 68(4): 490-497.
- [24] Eggel A, Buschor P, Baumann MJ, et al. Inhibition of ongoing allergic reactions using a novel anti-IgE DARPIn-Fc fusion protein [J]. *Allergy*, 2011, 66(7): 961-968.
- [25] Guillen D, Fiandor-Roman A, Caballero T, et al. Urticaria caused by ingestion of pasta and bread containing buckwheat flour [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2013, 23(3): 206-207.
- [26] Rymarczyk B, Gluck J, Rogala B, et al. Chronic urticaria in myasthenia gravis patients - More than occasional coexistence? [J]. *Allergol Immunopathol*, 2013, S0301-0546(13): 197-193.
- [27] Radosa J, Dyck W, Goerdts S, et al. The cholinergic system in guttate psoriasis with special reference to mast cells [J]. *Exp Dermatol*, 2011, 20(8): 677-679.
- [28] Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis [J]. *J Immunol*, 2011, 187(1): 490-500.
- [29] Kassim SH, Jordan J, Schreiter J, et al. Systematic identification of novel SLE related autoantibodies responsible for type I IFN production in human plasmacytoid dendritic cells [J]. *Cell Immunol*, 2013, 284(1/2): 119-128.