

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.033

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190809.1101.038.html>(2019-08-09)

微重力对单核巨噬细胞效应的研究进展*

王重振¹综述,袁树民²审核

(桂林医学院:1.广西糖尿病系统医学重点实验室;2.微生物学教研室,广西桂林 541004)

[摘要] 太空中微重力对人体有许多不良影响,能造成贫血、骨质疏松、免疫抑制等病理改变。微重力对人体的影响,部分原因是微重力对人体细胞有直接作用。微重力对单核巨噬细胞生理有多方面影响,比如对单核巨噬细胞发育和增殖有抑制作用、对活化的单核巨噬细胞合成活性氧和促炎细胞因子有抑制作用、对单核巨噬细胞迁移能力有抑制作用、对单核巨噬细胞向破骨细胞分化有促进作用,微重力对单核巨噬细胞的这些效应都能间接影响人体健康。已有的研究揭示了微重力对单核巨噬细胞效应的一些分子机制,这些分子机制的阐明有助于发现对抗微重力不良细胞效应的药物靶标。

[关键词] 失重;单核细胞;巨噬细胞**[中图法分类号]** R392**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)23-4093-04

Advances in research on the effect of microgravity on mononuclear macrophages*

WANG Chongzhen¹, YUAN Shumin²

(1. Guangxi Key Laboratory of Diabetes System Medicine; 2. Department of Microbiology, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541004, China)

[Abstract] Microgravity in space has many adverse effects on human body, which can cause pathological changes such as anemia, osteoporosis and immunosuppression. The effect of microgravity on the human body is partly due to the direct effect of microgravity on human cells. Microgravity has many effects on the physiology of mononuclear macrophages, such as inhibiting the development and proliferation of mononuclear macrophages, the synthesis of active oxygen and proinflammatory cytokines by activated mononuclear macrophages, the migration ability of mononuclear macrophages, and promoting the differentiation of mononuclear macrophages into osteoclast, which can indirectly affect human health. Previous studies have revealed some of the molecular mechanisms of microgravity on mononuclear macrophages effect, and the elucidation of these molecular mechanisms can help to find the drug targets that counteract the adverse effects of microgravity on cells.

[Key words] weightlessness; monocyte; macrophages

为了到太空探索,人类需要适应太空微重力环境。微重力环境对人体生理有许多不良影响,如贫血、骨质疏松、免疫抑制等^[1-2]。单核细胞和巨噬细胞是免疫系统的组成成分,同时,它们可以分化为吸收骨质的破骨细胞。微重力可能通过影响单核巨噬细胞生理活动引起人体免疫抑制和骨质疏松。本文总结了微重力对单核巨噬细胞发育、一般生理活动、免疫功能、破骨细胞分化等方面的影响,并讨论这些影响与微重力引起人体生理异常的联系。

1 微重力对单核巨噬细胞发育和一般生理活动的影响

单核细胞和巨噬细胞由造血干细胞分化而来。巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)具有诱导骨髓造血

干细胞分化成巨噬细胞的作用,这一分化过程在太空中受到抑制^[3]。另一方面,经过太空飞行的大鼠,其肝脏枯否细胞(kupffer cell)数量减少^[4]。这些研究结果提示微重力具有抑制巨噬细胞发育的作用。

在实际微重力和模拟微重力下,J111细胞(一种人单核细胞/巨噬细胞系)的细胞骨架结构,包括微丝、微管、局部黏附斑,均发生改变^[5]。实际微重力下,J111细胞内微丝蛋白F-actin和微管蛋白 β -tubulin的免疫荧光强度比地面重力条件下显著下降^[6]。与此相符的是,模拟微重力下U937细胞(一种人单核细胞系)微丝蛋白 β -actin水平比地面重力条件下显著下降^[7];FLG29.1细胞(一种人单核细胞系)微管蛋白 α -tubulin水平比地面重力条件下显著下降^[6]。与微

* 基金项目:广西自然科学基金项目(2015GXNSFBA139122)。

作者简介:王重振(1980—),副研究员,博士,主要从事病原微生物与免疫学研究。

管蛋白不同,模拟微重力下 FLG 29.1 细胞中间丝蛋白 vimentin 水平比地面重力条件下增加^[6]。

在实际微重力和模拟微重力下,U937 细胞增殖速度比地面重力条件下减慢^[7]。cdc25B 是细胞周期调控蛋白,在细胞周期 G₂ 期至 M 期过渡中发挥重要作用^[8]。模拟微重力下,U937 细胞内 cdc25B 水平比地面重力条件下显著减少,可能造成了 U937 细胞的增殖阻滞于细胞周期 G₂ 期^[7]。此外,微管和微丝在细胞周期中发挥了重要的作用。比如,微管参与将染色体牵引到纺锤体中部的平面上,以及将染色单体分离^[9];微丝参与细胞分裂平面的收缩和切割^[10]。上述微管和微丝结构及表达在微重力下的改变,也可能是 U937 细胞增殖速度减慢的原因之一。

巨噬细胞表面蛋白细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 受到微重力的调控。在实际微重力和模拟微重力下,小鼠 BV-2 小胶质细胞(神经组织中的巨噬细胞)ICAM-1 表达比地面重力条件下下降,而人 U937 细胞分化的巨噬细胞 ICAM-1 表达增加^[11]。

2 微重力对单核巨噬细胞细胞因子分泌的影响

细胞因子是一类分泌性蛋白,它们的作用是作为免疫反应的介导因子和调控因子,和作为血细胞发育的刺激因子。模拟微重力下,U937 细胞分泌细胞因子比地面重力条件下增加,包括白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-2、IL-8、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、M-CSF、转化生长因子 β 1 等^[7]。研究者发现,模拟微重力下 U937 细胞蛋白酶活性比地面重力条件下降低,推测细胞因子分泌增加是由细胞内细胞因子降解减少造成^[7]。另一个可能的原因是微重力下细胞内转录因子核因子- κ B(NF- κ B)活性比地面重力条件下增加,NF- κ B 可以激活细胞因子基因的转录^[12]。将小鼠巨噬细胞系 RAW 264.7 在模拟微重力下培养,细胞核内 NF- κ B 水平显著增加^[13]。

单核细胞受佛波酯刺激时,能大量分泌 IL-1 β 。太空微重力条件下,人单核细胞系 THP1 和 U937 用佛波酯刺激后分泌的 IL-1 β 比地面重力条件下减少^[14]。蛋白激酶 C(PKC)是佛波酯作用于细胞的靶点。佛波酯结合 PKC 可促使 PKC 从细胞质转运到细胞膜并转变为活化状态,激活下游信号通路并增加 IL-1 β 表达^[15]。太空中,受到佛波酯刺激的 U937 细胞内 PKC 从细胞质组分到颗粒组分(含细胞核、细胞膜、细胞骨架)的转移比地面重力条件下显著减少^[16],这可能是 IL-1 β 分泌减少的原因。

在模拟微重力下,当小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 受脂多糖(LPS)和干扰素 γ 共同刺激时,分泌的 IL-12、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子及一氧化氮比在地面重力条件下少^[7]。新近研究发现,在模

拟微重力下当 RAW264.7 细胞和小鼠腹腔巨噬细胞受 LPS 刺激时,分泌的 TNF- α 比在地面重力条件下少^[17]。机制研究发现,巨噬细胞上脂多糖受体 Toll 样受体 4(TLR4)的表达并没有受微重力的影响,TLR4 下游信号通路也没有受微重力影响,TNF- α mRNA 稳定性也没有受微重力影响;但 TNF- α 的转录抑制因子热休克因子 1(HSF1)在模拟微重力下比地面重力条件下活性增加,这可能是 LPS 刺激巨噬细胞后 TNF- α 分泌减少的原因^[17]。另有研究发现,在模拟微重力下当小鼠腹腔巨噬细胞受 LPS 刺激时,其分泌的 IL-12B 比在地面重力条件下少^[18]。模拟微重力激活 p38 有丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)通路、提高转录因子 C/EBP β (CCAAT/enhancer binding protein beta)表达,可能是 LPS 刺激巨噬细胞后 IL-12B 分泌减少的原因,因为 C/EBP β 是 IL-12B 转录的负调控因子^[18]。

3 微重力对单核巨噬细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)合成的影响

在遇到微生物时,巨噬细胞合成大量具有杀微生物活性的 ROS^[19]。在模拟微重力下,当大鼠巨噬细胞系 NR8383 用酵母聚糖处理时,合成的 ROS 比较在地面重力条件下少^[20]。Syk 络氨酸激酶是酵母聚糖刺激巨噬细胞的信号通路分子^[21]。模拟微重力下受酵母聚糖刺激的巨噬细胞内 Syk 络氨酸激酶的磷酸化减少可能是 ROS 合成减少的原因^[20]。在模拟微重力和实际微重力下,当 NR8383 细胞用调理素(抗体和补体)结合的酵母聚糖处理时,合成的 ROS 同样比在地面重力条件下少^[20]。

4 微重力对单核巨噬细胞迁移的影响

单核细胞由骨髓中的前体细胞分化而来,它们通过血液循环迁移到外周组织,并进一步分化成巨噬细胞和树突状细胞。在局部组织出现炎症的情况下,血液中的单核细胞会迁移到炎症局部组织,参与局部炎症反应。在模拟微重力和实际微重力下,人单核细胞/巨噬细胞系 J111 在金颗粒包被的玻璃载玻片上的运动能力比地面重力条件下下降^[22]。细胞的运动由 3 个步骤组成:(1)细胞伸出运动前沿;(2)细胞运动前沿黏附和细胞后部解除黏附;(3)细胞骨架收缩使细胞向前运动^[23]。由于细胞运动前沿前伸是由微丝蛋白聚合驱动,前述微重力下单核细胞微丝蛋白 β -actin 表达下降可能降低微丝蛋白聚合速度,从而降低细胞运动能力。

5 微重力对单核巨噬细胞破骨细胞分化的影响

在模拟微重力下,当人单核细胞系 FLG29.1 与骨头薄片一起培养后,形成的破骨细胞样多核细胞比在地面重力条件下多。并且,破骨细胞特异酶抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)在模拟微重力下的细胞中表达

增加^[6]。另有研究发现,骨髓巨噬细胞与骨头支架、M-CSF、NF- κ B 受体激活因子配体(RANKL)在太空中共同培养,形成的破骨细胞比地面重力条件下多而且更大。并且,在太空中培养的细胞中破骨细胞特异性酶表达水平(包括 TRAP、组织蛋白酶 K 等)比地面重力条件下更高^[24]。这些实验结果提示,微重力能够促进巨噬细胞向破骨细胞分化。与此推测相符的是:经过太空飞行的大鼠,每平方毫米骨小梁上破骨细胞数量比地面对照显著增加^[25]。

一些信号通路分子参与了巨噬细胞向破骨细胞的分化过程,促进破骨细胞特异基因的表达。这些信号分子有钙离子、环腺苷酸应答元件结合蛋白(CREB)、活化 T 细胞核因子 c1(NFATc1)、MAPK、NF- κ B 等^[26]。模拟微重力下,小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 内 CREB、NFATc1、MAPK(主要是 p38 和胞外信号调节激酶两类)、NF- κ B 等信号分子活性比地面重力条件下增加、钙离子浓度升高^[13,27-28],这些可能是巨噬细胞向破骨细胞分化加快的原因。

以往研究发现,微重力能刺激巨噬细胞分泌一些促破骨细胞形成的因子。例如,模拟微重力下小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 在 RANKL 刺激下向破骨细胞分化时,表达分泌性蛋白 S100A8 高于地面重力条件下。研究者用 RNA 干扰的方法将模拟微重力条件下的 RAW264.7 细胞中 S100A8 表达下调,则破骨细胞形成受到抑制。这些结果说明模拟微重力可刺激巨噬细胞分泌 S100A8,促进破骨细胞形成^[27]。另一个研究发现,模拟微重力下小鼠巨噬细胞系 RAW 264.7 表达分泌性蛋白肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand, TRAIL)高于地面重力条件下。研究者在培养液中加入 TRAIL 抗体,则模拟微重力下 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化受到抑制。这些结果说明模拟微重力可刺激巨噬细胞分泌 TRAIL,促进破骨细胞形成^[28]。

6 微重力通过单核巨噬细胞对人体健康的间接影响

本文总结了微重力对单核巨噬细胞生理的效应,其中许多效应能影响人体健康。微重力对单核巨噬细胞发育和增殖的抑制作用,会减少人体内该细胞群体的数量。微重力对活化的单核巨噬细胞合成 ROS 和促炎细胞因子的抑制作用,会降低人体对病原细菌、真菌的天然免疫和获得性免疫反应,加重病情感染。微重力对单核巨噬细胞迁移能力的抑制作用,会推迟该细胞群体向局部炎症区域的迁移,延缓炎症恢复。微重力对巨噬细胞向破骨细胞分化的促进作用,以及微重力对破骨细胞骨吸收功能的增强作用^[29],很可能是太空中人体骨质疏松的重要原因。

7 展 望

以往的研究已经揭示了微重力对单核巨噬细胞

生理的一些效应,并且分析了这些效应的分子机制。这些分子水平的研究还不充分,完整的分子信号通路还有待阐明。另外,单核巨噬细胞某些重要功能,如吞噬功能、抗原提呈功能等,是否受微重力影响,还有待研究。

参考文献

- [1] 于洋,王盛炜,许召贤,等.微重力环境中哺乳动物细胞分子生物学效应研究进展[J].空间科学学报,2018,38(6):891-899.
- [2] 孙永彦,张紫燕,黄晓梅,等.微重力环境人体健康效应研究进展[J].军事医学,2018,42(4):317-321.
- [3] CERVANTES J L, HONG B Y. Dysbiosis and immune dysregulation in outer space[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 35(1):67-82.
- [4] TALBOT N C, CAPERNA T J, BLOMBERG L A, et al. The effects of space flight and microgravity on the growth and differentiation of PICM-19 pig liver stem cells[J]. *In Vitro Cell Dev Bio An*, 2010, 46(6):502-515.
- [5] VORSELEN D, ROOS W H, MACKINTOSH F C, et al. The role of the cytoskeleton in sensing changes in gravity by nonspecialized cells[J]. *FASEB*, 2014, 28(2):536-547.
- [6] 罗明志,曹建平,李胜胜,等.三维回转培养动物细胞模拟失重生物效应研究进展[J].航天医学与医学工程,2010,23(4):299-303.
- [7] CHOUKÈR A, ULLRICH O. The immune system in space: are we prepared? [M]. Cham: Springer International Publishing, 2016.
- [8] YANN T, MARION P, FRANCISCA M, et al. Kizuna is a novel mitotic substrate for CDC25B phosphatase[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(24):3867-3877.
- [9] AKHMANOVA A, STEINMETZ M O. Control of microtubule organization and dynamics: two ends in the limelight[J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2015, 16(12):711-726.
- [10] D'AVINO P P, GIANSAANTI M G, PETRONCZKI M. Cytokinesis in animal cells[J]. *CshPerspect Biol*, 2015, 7(4):a015834.
- [11] KATRIN P, SVANTJE T, CLAUDIA D, et al. Regulation of ICAM-1 in cells of the monocyte/macrophage system in microgravity[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:1-18.
- [12] LIU T, ZHANG L, JOO D, et al. NF- κ B signaling in inflammation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2:17023.
- [13] SMITH S, ABRAMS S, DAVIS-STREET J, et al. Fifty years of human space travel: implications for bone and calcium research[J]. *Annu Rev Nutr*, 2014, 34(1):377-400.
- [14] Thiel C S, Lauber B A, Layer L E, et al. Effects of space-

- flight on the immune system[M]//PATHAK Y, DOS SANTOS M, ZEA L. Handbook of space pharmaceuticals [M/OL]. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer, Cham, 2018. (2018-01-01) [2019-03-21]. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-50909-9>.
- [15] NEWTON A C. Protein kinase C: perfectly balanced[J]. *Crit Rev Biochem Molecular*, 2018, 53(2): 208-230.
- [16] DANIELA G, JESSICA P, MARKUS W, et al. The impact of microgravity-based proteomics research[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2014, 11(4): 465-476.
- [17] WANG C, LUO H, ZHU L, et al. Microgravity inhibition of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α expression in macrophage cells[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(1): 91-98.
- [18] WANG C, CHEN H, LUO H, et al. Microgravity activates p38 MAPK-C/EBP β pathway to regulate the expression of arginase and inflammatory cytokines in macrophages[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(5): 303-311.
- [19] LAMBETH J D, NEISH A S. Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9(1): 119-145.
- [20] BRUNGS S, KOLANUS W, HEMMERSBACH R. Syk phosphorylation—a gravisensitive step in macrophage signalling[J]. *Cell Commun Signal*, 2015, 13(1): 9.
- [21] BONHAM K S. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33(1): 257-290.
- [22] WUEST S L, RICHARD S, KOPP S, et al. Simulated microgravity: critical review on the use of random positioning machines for mammalian cell culture[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 1-8.
- [23] FOKKELMAN M, BALCIOGLU H E, KLIP J E, et al. Cellular adhesion screen identifies critical modulators of focal adhesion dynamics, cellular traction forces and cell migration behaviour[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31707.
- [24] ARFAT Y, XIAO W, IFTIKHAR S, et al. Physiological effects of microgravity on bone cells[J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(6): 569-579.
- [25] BLABER E A, DVOROCHKIN N, TORRES M L, et al. Mechanical unloading of bone in microgravity reduces mesenchymal and hematopoietic stem cell-mediated tissue regeneration[J]. *Stem Cell Res*, 2014, 13(2): 181-201.
- [26] ONO T, NAKASHIMA T. Recent advances in osteoclast biology[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 1-17.
- [27] SAMBANDAM Y, BLANCHARD J J, DAUGHTRIDGE G, et al. Microarray profile of gene expression during osteoclast differentiation in modelled microgravity[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(5): 1179-1187.
- [28] SAMBANDAM Y, BAIRD K L, STROEBEL M, et al. Microgravity induction of TRAIL expression in preosteoclast cells enhances osteoclast differentiation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25143.
- [29] GRIMM D, GROSSE J, WEHLAND M, et al. The impact of microgravity on bone in humans[J]. *Bone*, 2016, 87: 44-56.

(收稿日期: 2019-02-10 修回日期: 2019-05-12)

(上接第 4092 页)

- [20] ANDERS E, DAHL S, SVENSSON D, et al. LL-37-induced human osteoblast cytotoxicity and permeability occurs independently of cellular LL-37 uptake through clathrin-mediated endocytosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(1): 280-285.
- [21] CHEN X, ZOU X, QI G, et al. Roles and mechanisms of human cathelicidin LL-37 in cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3): 1060-1073.
- [22] FAVERO G, PAGANELLI C, BUFFOLI B, et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(2): 801896.
- [23] SU W, CHEN Y, WANG C, et al. Human cathelicidin LL-37 inhibits platelet aggregation and thrombosis via Src/PI3K/Akt signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(1): 283-289.
- [24] JIAO D, WONG CK, TSANG M S, et al. Activation of eosinophils interacting with bronchial epithelial cells by antimicrobial peptide LL-37: implications in allergic asthma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1848.
- [25] DE LORENZI E, CHIARI M, COLOMBO R, et al. Evidence that the human innate immune peptide LL-37 may be a binding partner of amyloid- β and inhibitor of fibril assembly[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(4): 1213-1226.

(收稿日期: 2018-11-19 修回日期: 2019-03-02)