



DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.017

<http://www.lclblzz.com/gjblcx/fileup/PDF/201402212.pdf>

## 心肌梗死后心肌组织炎症双重效应与骨髓间充质细胞的调节作用

袁春菊, 余国龙 综述

(中南大学湘雅医院心内科, 长沙 410008)

**[摘要]** 心肌梗死后的局部炎症反应有加重心肌组织损伤, 从而导致心脏重构和心功能不全的不利作用, 同时也有清除心肌梗死组织内死亡细胞、基质碎片并促进组织修复的有益作用。近期研究表明, 骨髓间充质细胞移植可有效抑制炎症反应对心肌组织损伤和诱导心脏修复的双重效应。本文就急性心肌梗死后心肌组织炎症反应的双重效应与骨髓间充质细胞移植对其产生双重调节作用的研究现状与进展作一综述。

**[关键词]** 心肌梗死; 炎症反应; 骨髓间充质细胞; 调节

## Dual effect of inflammation and regulation of bone marrow mesenchymal cells on myocardial infarction tissue

YUAN Chunju, YU Guolong

*(Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Changsha 410008, China)*

**Abstract** Local inflammatory response after myocardial infarction plays a dual role in either leading to cardiac remodeling and dysfunction via aggravating myocardial ischemic injury or ameliorating cardiac repair by removing necrosis cells and matrix debris. It has been shown that transplantation of bone marrow mesenchymal cell effectively inhibits ischemia myocardial injury and promotes cardiac repair induced by inflammatory responses. This review provided an update on the preclinical experiments about the correlation between the dual role of the inflammatory response after myocardial infarction and transplantation of marrow mesenchymal cell in inflammation of myocardial tissue following myocardial infarction.

**Key words** myocardial infarction; inflammatory responses; bone marrow mesenchymal cell; modulation

急性心肌梗死后心肌组织炎症反应不仅加重缺血后心肌组织损伤, 而且有利于心肌梗死后组织修复, 即称之为心肌梗死后炎症反应的双重效应<sup>[1-3]</sup>。近期研究<sup>[4-5]</sup>结果显示干细胞移植后心功能

获益是干细胞旁分泌机制挽救缺血心肌, 而非预期的心肌细胞再生; 干细胞移植旁分泌对急性心肌梗死炎症反应的双重调节作用是干细胞移植治疗急性心肌梗死的主要机制<sup>[6]</sup>。笔者就急性心肌梗

收稿日期 (Date of reception): 2013-04-06

通信作者 (Corresponding author): 余国龙, Email: yuguolong123@aliyun.com

死后心肌组织炎症双重效应及其骨髓间充质细胞(mesenchymal cell, MSC)移植对心肌组织炎症的双重调节作用近期研究现状与进展作一综述。

## 1 心肌梗死后心肌组织炎症双重效应

### 1.1 炎症与心肌损伤

近20年来,大量实验与临床研究<sup>[1-3,7]</sup>证实炎症反应在缺血梗死后心肌组织损伤的病理生理中起着至关重要的作用,心肌组织炎症反应加重心肌损伤和增加心肌梗死范围。炎性心肌损伤所涉及的机制是复杂、多方面的,参与炎症反应的中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、补体系统、炎症因子和过氧化簇均参与炎性心肌损伤的病理生理过程。其主要机制归纳如下<sup>[1-3,7-12]</sup>:1)浸润的中性粒细胞和单核细胞是炎性心肌损伤的中心机制,不仅激活补体系统、释放炎症因子、诱导组织过氧化,还可释放蛋白水解酶或超氧阴离子等氧自由基直接损伤心肌细胞;2)活化的Th1淋巴细胞对心肌细胞的细胞毒性作用;3)激活补体系统对心肌细胞膜或胞内亚结构的破坏,如C5a可导致心肌细胞线粒体膜破裂,能量代谢障碍;4)心肌组织内TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 白细胞介素6(IL-6)和白细胞介素8(IL-8)等促炎因子水平显著增加, TNF- $\alpha$ 可直接诱导心肌细胞凋亡, IL-1 $\beta$ , IL-6体外可直接抑制心肌细胞收缩;5)过氧化簇超氧阴离子等氧自由基直接作用于心肌细胞脂质、蛋白质和DNA,造成细胞的损伤和死亡,并可诱导氧化级联反应,加重炎性心肌损伤, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>体外通过依赖p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)机制诱导TNF- $\alpha$ 介导的心肌损伤。

### 1.2 炎症与心脏修复

有关心肌梗死后炎症反应促进心肌梗死后心脏修复的认识近期才获得,且越来越受到关注。实验与临床研究<sup>[8-9]</sup>尝试应用皮质醇激素甲基强的松龙或非甾体抗炎药物布洛芬试图抑制急性心肌梗死后继发炎症反应,以减少心肌炎性损伤,其结果显示心肌组织内中性粒细胞、单核细胞浸润及TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 等促炎因子表达减少,但心脏重构及心功能未有明显改善,心肌梗死部位胶原沉积减少,组织修复延迟和室壁变薄,心脏破裂发生率增加。Frantz等<sup>[10]</sup>尝试清除体内单核细胞,结果反而出现心肌梗死后组织修复延迟、心室内血栓和心功能恶化。上述临床与实验研究<sup>[8,10]</sup>表明皮质醇激素等过度地抑制心肌梗死后炎症反应或完

全清除体内单核细胞,可影响心肌梗死后心肌组织修复,不利于心脏结构与心功能恢复。

心肌梗死后梗塞区炎症损伤及组织的修复是一个复杂的、动态发展的病理过程。从缺血炎症反应开始,损伤和抗损伤、修复和抗修复在动态的发展中进行,并贯穿于整个炎症过程<sup>[1,3,7,11-12]</sup>。如急性心肌梗死继发心肌缺血坏死后早期,浸润的中性粒细胞和单核细胞除增强炎症反应外,还参与梗死组织内坏死细胞与碎片的酶解、吞噬等,从而参与心脏修复过程。一般而论,心肌梗死后的前1~3 d炎症反应以导致心肌炎性损伤为主;自心肌梗死后第3~4天始,炎症反应介导心脏修复逐步占据主导地位<sup>[1,7]</sup>。

炎症反应参与心脏修复所涉及的机制也是复杂、多方面的,几乎参与炎症反应的中性粒细胞、单核细胞等主要成分均参与心肌梗死后心脏修复的病理生理过程<sup>[11-12]</sup>。其主要机制是:1)抗炎因子,如转化因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )抑制TNF- $\alpha$ 介导的缺血心肌损伤,抑制促炎因子IL-1 $\beta$ 、IL-6和单核细胞趋化因子-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)合成与分泌<sup>[13]</sup>;IL-10抑制炎症细胞的激活、迁移和黏附,抑制单核巨噬细胞的抗原递呈作用,抑制单核巨噬细胞及中性粒细胞释放TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8等炎症介质,调节MMP表达,促进胶原成分在基质中沉积<sup>[14-15]</sup>。另外,促炎因子也参与心脏的修复,如IL-1 $\beta$ 促进成纤维细胞增殖和胶原合成<sup>[16]</sup>。2)单核细胞/巨噬细胞不仅是参与促进炎性损伤的主要因素,也是拮抗炎症反应和参与组织修复的重要因素,其产生抗炎与促炎作用取决于其细胞亚型类型,且其类型又与心肌梗死后时间密切相关<sup>[6,10]</sup>。

单核细胞/巨噬细胞根据表面白细胞分化抗原(CD)及其效应<sup>[10,17]</sup>分为两种亚型即M1和M2。2007年美国学者Nahrendorf等<sup>[18]</sup>首次证实急性心肌梗死早期以M1巨噬细胞浸润为主,心肌梗死后3 d达高峰。M1巨噬细胞分泌促炎因子(IL-1, IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 等)并促进中性粒细胞浸润而发挥促炎作用;而在心肌梗死第3天, M2巨噬细胞逐渐替代M1巨噬细胞浸润,第7~10天达高峰,随后稳定直至第15天左右消退。M2巨噬细胞分泌IL-10、成纤维细胞生长因子(bFGF)和TGF- $\beta$ 1等拮抗炎症反应,同时促进成纤维细胞增生、血管新生以及胶原纤维沉积,从而促进心脏的修复。

van den Akker等研究者<sup>[10,17]</sup>认为单核细胞/巨噬细胞M1/ M2亚型转化在急性心肌梗死炎症反应

的发展向炎症反应消退以及心肌组织炎性损伤向心脏修复转变过程中可能起主导作用。

## 2 MSC 移植对心肌组织炎症的双重调节作用

### 2.1 MSC 的抗炎效应

MSC对急性心肌梗死后炎症反应的抑制作用已经在不少的实验与临床初步研究<sup>[19]</sup>予以证实,并认为MSC移植的抗炎效应是细胞移植治疗心肌梗死的主要机制。但MSC抗炎效应机制目前仍不完全明确,目前认为其机制主要有以下几方面: 1)通过吲哚胺-2,3-双加氧酶(Indoleamine- pyrrrole 2,3-dioxygenase, IDO)途径抑制中性粒细胞迁移和脱颗粒<sup>[20]</sup>; 2)促进促炎反应的M1巨噬细胞向抗炎效应的M2巨噬细胞转化, MSC可能通过IDO、前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)和IL-10途径介导巨噬细胞M1/M2亚型转化<sup>[21]</sup>; 刺激M2亚型单核细胞/巨噬细胞合成与分泌抗炎因子L-10<sup>[22]</sup>; 3)抑制炎症刺激T淋巴细胞增殖, 促进淋巴细胞Th1/Th2亚型转化, T调节性淋巴细胞(Th2)增多, 诱导局部组织内免疫耐受<sup>[23]</sup>。

### 2.2 MSC 的促修复作用

MSC对促进炎性心脏修复作用及其机制近期才受到重视, 目前相关报道不多。已有研究<sup>[6,21,24]</sup>表明MSC主要是通过分泌细胞因子、单核细胞/巨噬细胞M1/M2亚型转化影响炎性心脏修复, 其机制与MSC移植的抗炎效应有重叠。

近年加拿大学者Dayan等<sup>[21]</sup>开展了相关研究, 其初步实验研究发现: 将BM-MSC或人脐带血管周围细胞(human umbilical cord perivascular cells, HUCPVCs)与化学性腹膜炎实验动物提取的巨噬细胞在体外培养, BM-MSC或HUCPVCs促进M1亚型巨噬细胞向M2亚型转化。他们还进行了体内实验, 在免疫缺陷NOD/SCID裸鼠心肌梗死48 h, 经静脉注射BM-MSC或HUCPVCs移植, 结果证实移植后24 h, 两类移植细胞均降低循环中和心肌组织单核细胞/巨噬细胞的数量, 但增加巨噬细胞M2亚型/M1亚型比值, 且伴抗炎因子IL-10水平增加、IL-1 $\beta$ 和IL-6水平下降和心功能改善; 另外, 其研究结果还提示BM-MSC或HUCPVCs体外促进M1亚型巨噬细胞向M2亚型转化机制可能与移植细胞分泌IL-10水平增加有关。2012年Holladay等<sup>[24]</sup>实验研究亦部分地证实了上述研究结果, 他们将BM-MSC与携带IL-10质粒功能性支架在心肌梗死模型制备后即置入大鼠心肌梗死部位, 结果表明

在治疗后4周, MSC + IL-10质粒支架联合治疗降低心肌梗死区域M1亚型巨噬细胞(CD80<sup>+</sup>)数量, 增加M2亚型巨噬细胞(CD163<sup>+</sup>)数量; 并且组织内移植细胞数量增加、心功能提高和心肌梗死区域心肌细胞死亡数量减少。移植增加心肌梗死后心肌组织抗炎因子IL-10及bFGF, TGF- $\beta$ 表达水平, 而降低促炎因子IL-1, IL-6和TNF- $\alpha$ 表达水平, 减少中性粒细胞、单核细胞浸润和降低纤维蛋白降解金属蛋白酶(MMP-9)表达水平。

## 3 结语与展望

心肌梗死后炎症反应有导致心肌炎性损伤和促进心肌梗死后心脏修复的双重效应, 皮质醇激素等抑制心肌梗死后炎症反应或清除体内单核细胞, 可影响心肌梗死后心肌组织修复, 不利于心脏结构与心功能恢复; 由此, 我们应当对心肌梗死后炎症反应及其目前干预措施重新认识, 有必要探索既可抑制炎症反应心肌损伤, 又可保存或促进心脏修复的理想干预措施, 其理想干预措施的探讨对治疗急性心肌梗死具有重要的临床意义。

单核细胞/巨噬细胞M1/M2亚型转化在急性心肌梗死炎症反应发展向消退以及心肌组织炎性损伤向心脏修复转变过程中可能起至关重要的作用, 进一步深化M1/M2亚型转化相关研究有助于加强对心肌梗死后炎症反应双重效应的了解。MSC有减少炎性心肌损伤和促心肌修复的双重作用, 其主要机制是促进单核细胞/巨噬细胞M1/M2亚型转化, 提示MSC移植是急性心肌梗死较为理想且有前景的治疗措施。

## 参考文献

1. Marchant DJ, Boyd JH, Lin DC, et al. Inflammation in myocardial diseases [J]. *Circ Res*, 2012, 110(1): 126-144.
2. Matusik P, Guzik B, Weber C, et al. Do we know enough about the immune pathogenesis of acute coronary syndromes to improve clinical practice? [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(3): 443-456.
3. Liehn EA, Postea O, Curaj A, et al. Repair after myocardial infarction, between fantasy and reality: the role of chemokines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(23): 2357-2362.
4. Yu G, Borlongan CV, Stahl CE, et al. Transplantation of human umbilical cord blood cells for the repair of myocardial infarction [J]. *Med Sci Monit*, 2008, 14 (10): 163-172.

5. Liu Y, Yu X, Xiao H, et al. The cardiac differentiation of bone marrow stem cells might be not important for heart repair [J]. *Bioscience Hypothesis*, 2009, 2(4): 274-275.
6. van den Akker F, Deddens JC, Doevendans PA, et al. Cardiac stem cell therapy to modulate inflammation upon myocardial infarction [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(2): 2449-2458.
7. Frantz J, Bauersachs G, Ertl D. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(3): 474-481.
8. Timmers L, Sluijter JP, Verlaan CW, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition increases mortality, enhances left ventricular remodeling, and impairs systolic function after myocardial infarction in the pig [J]. *Circulation*, 2007, 115(3): 326-332.
9. Gislason GHS, Jacobsen JN, Rasmussen S, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2006, 113(25): 2906-2913.
10. Frantz S, Hofmann U, Fraccarollo D, et al. Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction [J]. *FASEB J*, 2013, 27(3): 871-881.
11. Lambert JM, Lopez EF, Lindsey ML. Macrophage roles following myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 130(2): 147-158.
12. Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair [J]. *Pharmacol Res*, 2008, 58(2): 88-111.
13. Frantz S, Hu K, Adammek A, et al. Transforming growth factor beta inhibition increases mortality and left ventricular dilatation after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103(5): 485-492.
14. Bazzoni F, Tamassia N, Rossato M, et al. Understanding the molecular mechanisms of the multifaceted IL-10-mediated anti-inflammatory response: lessons from neutrophils [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(9): 2360-2366.
15. Holladay C, Power K, Sefton M, et al. Functionalized scaffold-mediated interleukin 10 gene delivery significantly improves survival rates of stem cells in vivo [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(5):969-978.
16. Bujak M, Dobaczewski M, Chatila K, et al. Interleukin-1 receptor type I signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(1): 57-67.
17. Kempf T, Zarbock A, Vestweber D, et al. Anti-inflammatory mechanisms and therapeutic opportunities in myocardial infarct healing [J]. *J Mol Med*, 2012, 90(4): 361-369.
18. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(12): 3037-3047.
19. Beitnes JO, Lunde K, Brinchmann JE, et al. Stem cells for cardiac repair in acute myocardial infarction [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, 9(8): 1015-1025.
20. Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, et al. Humanmesenchymal stemcells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(1): 151-162.
21. Dayan V, Yannarelli G, Billia F, et al. Mesenchymal stromal cells mediate a switch to alternatively activated monocytes/macrophages after acute myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(6): 1299-1310.
22. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)- dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production [J]. *Nat Med*, 2009, 15(1): 42-49.
23. Tang TT, Yuan J, Zhu ZF, et al. Regulatory T cells ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(1): 1-17.
24. Holladay CA, Duffy AM, Chen X, et al. Recovery of cardiac function mediated by MSC and interleukin-10 plasmid functionalised scaffold[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(5): 1303-1314.

(本文编辑 陈丽文)

本文引用: 袁春菊, 余国龙. 心肌梗死后心肌组织炎症双重效应与骨髓间充质细胞的调节作用 [J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(2): 212-215. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.017

**Cite this article as:** YUAN Chunju, YU Guolong. Dual effect of inflammation and regulation of bone marrow mesenchymal cells on myocardial infarction tissue[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(2): 212-215. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.02.017