

[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)  
[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)

# 生命奥秘

LifeOmics

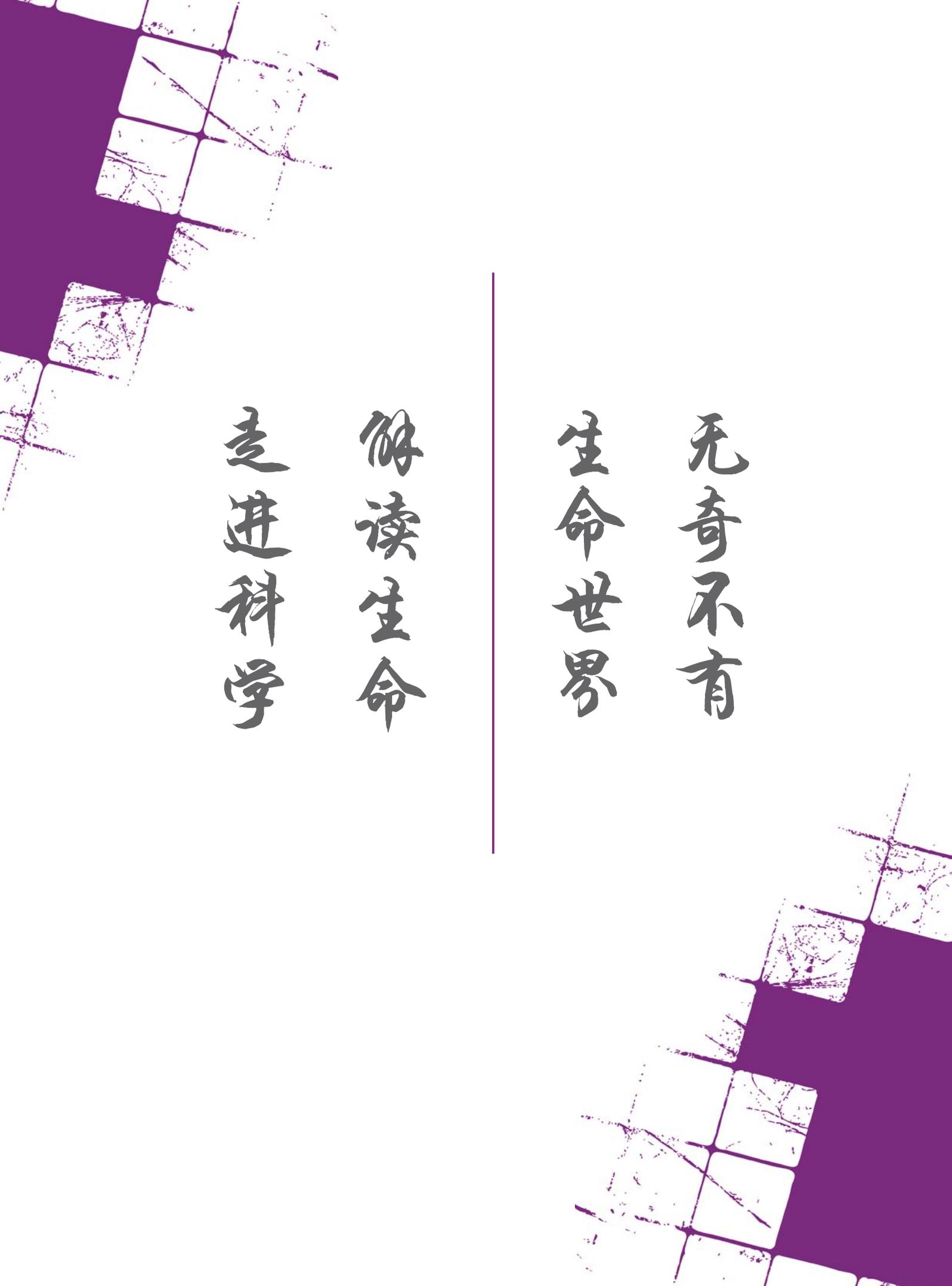
2013年 5月刊 总第55期



## 炎症的“阴”与“阳”

在线遗传工程学新工具

基因重组也能影响生物的社会形态



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

# 目录 | CONTENTS

## 专题

### 炎症的“阴”与“阳”

前言.....	1
一、小胶质细胞的真正身份：无辜者、隐藏的坏分子，还是路人甲？.....	2
二、白细胞与动脉粥样硬化、心肌梗死和心力衰竭的关系.....	15
三、胰岛素抵抗与炎症对代谢稳态的多效性作用.....	28
四、机遇与挑战并存的慢性疾病抗炎治疗新方法.....	40
五、更多阅读.....	52

#### 下一期（2013年6月刊）预告：自噬——细胞的双刃剑

自噬是广泛存在于真核细胞中的生命现象，它既是细胞的一种自我保护机制，同时也被认为是一种与凋亡、坏死并列的细胞程序性死亡机制。近年来，自噬越来越受到研究人员的关注。下一期生命奥秘将会以《自噬——细胞的双刃剑》为题，对自噬体的形态和发生过程、分子机制、生化检测、与细胞凋亡的关系及其生理、病理功能等方面进行概述，以期较为全面地了解细胞自噬的作用，及其在相关疾病中的机制，为探索疾病治疗的新技术和新药物开辟新的研究方向。

## 热点

在线遗传工程学新工具.....	55
互联网新业务——测序数据分析.....	57

## 百态

基因重组也能影响生物的社会形态.....	61
----------------------	----

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。  
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。  
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。



*Worthy Issues*

# 专题

## 炎症的“阴”与“阳”

### 前言

---

早在2000多年前，Celsus就曾对人们熟知的炎症的特征进行过描述，这些特征包括发红、肿胀、发热以及疼痛。那些伤口曾受过感染或脚踝曾扭伤的人应该对炎症的症状非常熟悉。值得庆幸的是，这种急性炎症尽管令人非常不适，但会迅速消退，这意味着免疫系统发挥了作用。免疫系统清除感染，引导受损组织修复，随后炎症消退。

然而，对感染过程如此有益的事情，实质上会促成几种与年龄相关的慢性疾病，例如代谢性疾病/2型糖尿病、心血管疾病以及退行性疾病的发生。

本期生命奥秘将会以《炎症的“阴”与“阳”》为题，概述炎症在慢性疾病中的害处（当然，某些情况下，炎症倒是起着有益作用的）。

## 一、小胶质细胞的真正身份： 无辜者、隐藏的坏分子，还是路人甲？

小胶质细胞（microglia）是我们人体中枢神经系统（包括大脑及脊髓）里的常驻型免疫细胞（resident immune cell）。这些细胞平时主要起免疫监视作用（immune surveillance），一旦中枢神经系统发生损伤或者患病之后它们就会立即活动起来，发挥相应的作用。虽然我们通常认为这些小胶质细胞的反应对神经系统是有害的，即具有神经毒性作用（neurotoxic），但是在面对神经变性疾病（neurodegenerative disease）的时候，这些小胶质细胞还是帮了我们的忙的。而且越来越多的研究表明，小胶质细胞功能紊乱可能与多种神经系统疾病都有关系，由于以往在对这些疾病的研究工作中并没有发现太多的免疫细胞，所以过去也没有太关注小胶质细胞与这些疾病的关系。

随着科学的发展，我们对“炎症（inflammation）”的认识和定义也不断发生变化。Celsus最开始将炎症归纳出红（rubor）、肿（tumor）、热（calor）、痛（dolor）这四大表现。通常来说，炎症反应指的是血液中的白细胞从血管中渗出这样一个过程，最开始渗出的是粒细胞（granulocyte），然后是淋巴细胞（lymphocyte）。但是后来又出现了“神经炎症（neuroinflammation）”这样一个概念，指的是在中枢神经系统（central nervous system, CNS）里出现的一种完全不同于普通炎症概念的炎症反应。由于发生于中枢神经系统里的病毒、细菌感染性疾病以及自身免疫性疾病从形态上来看与神经系统外的同类疾病没什么区别，所以神经炎症这个概念后来也慢慢扩展开来，用于描述所有不符合Celsus经典炎症定义的其他炎症反应，即不具备红、肿、热、痛这几大特征，没有白细胞渗出反应的“炎症反应”。绝大部分神经病理学家（neuropathologists）

也更愿意将神经炎症疾病称作神经变性疾病（neurodegenerative diseases）。而这些所谓的炎症反应全都是由中枢神经系统里的一种细胞完成的，这种细胞就是小胶质细胞。

神经炎症反应通常都会被看作是对神经功能有害的一种生理反应。在绝大部分神经系统疾病的发病过程中都少不了小胶质细胞的增殖和活化，比如在癫痫（epilepsy）和疯牛病（prion diseases）等病理过程中都会观察到小胶质细胞的增殖和活化现象。因此在研究如何治疗这些疾病时，科学家们就将免疫系统作为了主攻目标。虽然中枢神经系统疾病的主要病理改变并不是免疫病理改变，可实际上现在也正在开展III期临床试验，观察静脉注射免疫球蛋白是否可以延缓阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）的病情进展。某些身患遗传性脱髓鞘疾病（genetic demyelinating disease）和X染色体连锁肾上腺脑白质营养不良（X-linked adrenoleukodystrophy）等致命性疾病的患

者也正在接受骨髓抑制治疗（bone marrow transplants, BMT）。虽然其中不乏一些幸运儿，通过治疗病情得到了改善，但是遗憾的是，好几个很有希望的神经营养疾病免疫治疗临床试验最终还是以失败告终。目前在临床上对这类患者几乎没有什么治疗措施可供选择，这也使得对神经免疫作用介导的神经疾病病理机制的研究工作变得尤为急迫。

在中枢神经系统的炎症反应过程中，血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）起到了重要的作用，它可以阻止血液里的“巡逻兵”——骨髓来源的免疫细胞进入中枢神经系统组织。这样小胶质细胞就担负起了中枢神经系统里的免疫监视重任，一旦中枢神经系统发生损伤，小胶质细胞就会立即被激活，不论是形态还是分子水平都会发生一系列的改变，不过这些

改变往往都会带来神经毒性作用。在人体脑组织尸检和对动物模型的病理解剖工作中经常会观察到这类改变。最近，借助放射标记的苯二氮卓类受体配体显影剂（radiolabeled benzodiazepine receptor ligand），通过正电子发射断层摄影技术（positron emission tomography）对患者的大脑进行扫描，也得到了同样的结论。在这些“罪证”面前，再加上小胶质细胞能够产生一些可能具有毒性的分子，所以科学家们都认为小胶质细胞是导致神经系统病变的主要凶手。不过通过对小胶质细胞的起源及其功能展开研究，越来越多的证据开始表明这背后的故事可不像我们想象的那么简单，这些证据也提示我们一定要将小胶质细胞和来源于骨髓的巨噬细胞区分开，这一点非常重要。

## 小胶质细胞是什么细胞？

小胶质细胞是中枢神经系统里的巨噬细胞，细胞表面有很多突起，它们的数量在整个中枢神经系统里达到了10%以上。小胶质细胞源自卵黄囊（yolk sac）里的原始造血作用（primitive hematopoiesis）生成的巨噬细胞，这一点和脑膜（meninges）、脉络丛（choroid plexus）以及血管周隙（perivascular space）中的巨噬细胞不太一样。这些原始的巨噬细胞在胚胎发育过程中会迁移进神经管（neural tube），然后继续发育成为小胶质细胞。而骨髓来源的单核细胞（monocytes）如果没有进入中枢神经系统，是不会成为小胶质细胞的，这说明小胶质细胞

只能由中枢神经系统里的原位细胞分化而来（图1）。我们知道转录因子Myb是骨髓干细胞发育必需的一个因子，可是卵黄囊来源的巨噬细胞可以不依赖Myb进行发育，所以小胶质细胞和骨髓来源的巨噬细胞从这一点上来说就是两种完全不同的细胞。这也提示我们这两种细胞（小胶质细胞和浸润到中枢神经系统里的巨噬细胞）可能具有不一样的功能，在对小鼠动物病理模型的研究工作中也发现了越来越多的证据支持这种观点。我们也需要更好的试验手段来更特异地区分这两种不同的细胞，并且对它们进行试验操作和人工调控。



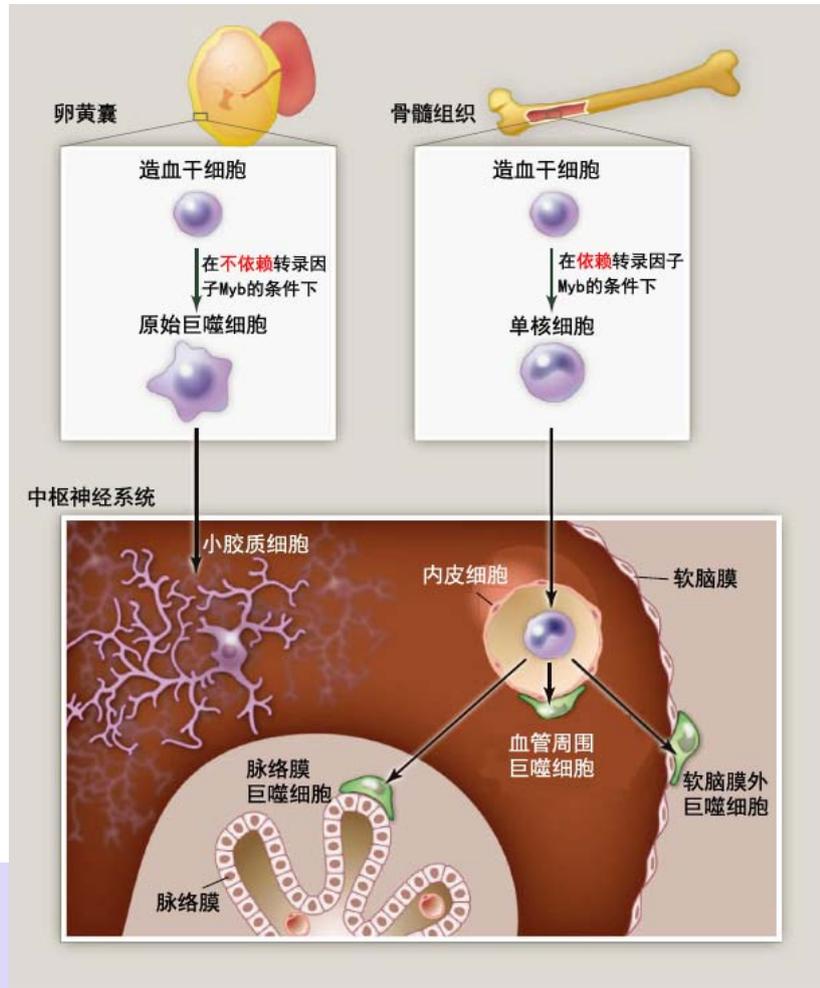


图1 起源于卵黄囊巨噬细胞的小胶质细胞在胚胎发育的第7.5天（图中为了方便介绍展示的是胚胎发育第11.5天的情况），原始造血过程开始启动时就已经开始形成了。原始巨噬细胞迁移到正在发育当中的神经系统里，继续发育成为小胶质细胞，并且在神经系统里定居下来，终生不再改变位置。在中枢神经系统里还有一群巨噬细胞，它们是存在于血管周围、软脑膜外和脉络膜等处，与小胶质细胞不同，这些巨噬细胞起源于血液里的单核细胞。单核细胞是由骨髓造血干细胞分化而来。骨髓中的造血过程需要转录因子Myb的帮助。可是在卵黄囊原始巨噬细胞的产生过程中是不需要Myb的参与的。

这些“无所事事的”小胶质细胞在平时会对中枢神经系统的微环境进行巡视，一旦发现了损伤就会立即以既定的程序被活化，或者往事发地点迁移。小胶质细胞能够清除凋亡细胞，同时也参与了突触的维护与清除。其中一些作用甚至会持续到我们成年以后。随着我们

对小胶质细胞研究的手段和能力不断提升，我们对这些细胞在正常的健康大脑中的作用也会有更深入的认识和了解。

科研人员对与小胶质细胞活化过程相关的基因的表达情况和形态学改变研究得比较多。比如研究发现，神经元细胞可以通过受体—配

体间的相互作用（比如CD200与其受体间的相互作用）和分泌细胞因子（比如CX3CL1，该因子可以与小胶质细胞上的相应受体CX3CR1相互作用）等方式抑制小胶质细胞的活化。如果抑制这些作用则可以促进小胶质细胞的活化。最近在体外实验中发现，caspase-8和caspase-3/7这两种促凋亡酶（proapoptotic caspases）都能够通过与TLR4受体的作用促进小胶质细胞的活化。在对用化学损伤方式构建的帕金森氏病动物模型的研究中也发现，用药物抑制了caspase-3/7的活性之后就可以起到抑制促炎症介质诱导表达的效果，比如能够抑制对氧化亚氮合酶（nitric oxide synthase）和 $\alpha$ 肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor-

a）的诱导作用，对多巴胺能神经元起到了一定的保护作用。在对阿尔茨海默病和帕金森氏病患者的尸检中也发现在被活化的小胶质细胞内这些caspase酶的表达水平都有不同程度的升高。另外在体外实验中还发现， $\beta$ 雌激素受体（estrogen receptor  $\beta$ , ER  $\beta$ ）介导的信号通路也能够起到抑制小胶质细胞和星形胶质细胞（astrocytes）炎症反应的作用。使用 $\beta$ 雌激素受体的配体（激动剂）就可以减轻多发性硬化（multiple sclerosis）小鼠动物模型的自身免疫性脑炎（autoimmune encephalitis, EAE）症状。不过小胶质细胞和单核细胞浸润都与自身免疫性脑炎症状有关，所以我们也不能就此肯定这是小胶质细胞单方面的功劳。

## 激活小胶质细胞来治疗阿尔茨海默病

$\beta$ 淀粉样蛋白（ $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ）在大脑内的积聚是阿尔茨海默病的一大特征，在家族性阿尔茨海默病（familial AD）和散发型阿尔茨海默病（sporadic AD）患者中均可观察到这种病理改变。 $\beta$ 淀粉样蛋白的净沉积就等于产生的 $\beta$ 淀粉样蛋白减去机体清除的 $\beta$ 淀粉样蛋白，这说明对于我们人体而言，研究如何清除 $\beta$ 淀粉样蛋白和研究如何抑制 $\beta$ 淀粉样蛋白产生同样重要。体外实验发现，小胶质细胞很有可能具有清除（吞噬） $\beta$ 淀粉样蛋白的作用，但是由于目前采用的小胶质细胞培养手段会造成干扰，所以还不能确定小胶质细胞是否真的具有这种功能。比如，如果在培养基中添加血清（这与小胶质细胞的生长环境是不一样的）就会起到一种调理素（opsonins）的作用，激活小胶质细胞。另外一个原因就是很多这类研究工作中其实使用的并不是

单纯的小胶质细胞，其中还混杂有巨噬细胞（macrophage）等其它细胞。

不过最近公布的两项动物模型（在这两项研究工作中使用了多种阿尔茨海默病小鼠动物模型）研究成果表明，小胶质细胞并不能影响 $\beta$ 淀粉样蛋白的沉积，也不能促进 $\beta$ 淀粉样蛋白的清除。在小鼠动物模型试验中发现，通过谱系消融方法（lineage-ablation approach）对小胶质细胞进行选择清除，既没有对淀粉样蛋白斑块的形成带来任何影响，也没有减轻 $\beta$ 淀粉样蛋白的总负荷或者其神经毒性。这一研究发现表明，虽然在 $\beta$ 淀粉样蛋白斑块的周围聚集了大量的小胶质细胞，但是这些细胞至少在短期内与 $\beta$ 淀粉样蛋白一点关系都没有，既不会影响 $\beta$ 淀粉样蛋白的合成也不会影响机体对这些蛋白的清除。为了搞清楚巨噬细胞在其中的作用，科研人员制造了一个骨髓嵌合体

模型 (BM chimeras)，以保护大脑，防止单核细胞浸润末梢神经组织。使用另外一种阿尔茨海默病小鼠动物模型进行研究发现，有选择性地针对血管周围的巨噬细胞使其缺失细胞因子受体2 (chemokine receptor 2, CCR2) 能够抑制细胞吞噬  $\beta$  淀粉样蛋白的能力，促进  $\beta$  淀粉样蛋白在血管周围积聚。而且这种外周组织缺失了 CCR2 蛋白之后还会致使大脑产生淀粉样蛋白血管病 (amyloid angiopathy)，这进一步证实了外周巨噬细胞也能够为中枢神经系统里的  $\beta$  淀粉样蛋白清除工作做贡献。但是这些小鼠动物模型也许不能够准确地反映人体的情况，正如小胶质细胞受体 TREM2 蛋白的多态性就是一种最明显的阿尔茨海默病患病风险因子，但是小鼠动物模型就不能很好地反映这种因素的作用。

虽然在小鼠研究中发现小胶质细胞可能对于  $\beta$  淀粉样蛋白的清除和阿尔茨海默病没有太大的影响，但是我们有没有可能“教会”小胶质细胞这项技能呢？提出这个想法并不是异想天开的，因为之前有研究发现，特异性针对焦谷氨酰  $\beta$  淀粉样蛋白 (pyroglutamyl-A $\beta$ )，这是一种只存在于  $\beta$  淀粉样蛋白斑块里的  $\beta$  淀粉样蛋白亚型蛋白) 的抗体有助于  $\beta$  淀粉样蛋白斑块的清除。而且不仅可以通过免疫反应从周

边向中心蚕食的方式消灭  $\beta$  淀粉样蛋白，还可以通过抗体特异性的方式清除  $\beta$  淀粉样蛋白斑块。

另外，载脂蛋白E (apolipoprotein E, apoE) 的多态性问题也是散发型阿尔茨海默病一个重要的遗传危险因素，因为载脂蛋白E具有调节吞噬细胞功能的作用。载脂蛋白E的表达受转录因子 PPAR  $\gamma$  (nuclear hormone receptors peroxisome proliferator-activated receptor gamma) 和肝脏X受体 (liver X receptor, LXR) 的调节，在过表达  $\beta$  淀粉样蛋白的小鼠动物模型研究中发现，载脂蛋白E长期活化可以逆转小鼠的神经病理改变。LXR 和 PPAR  $\gamma$  分别能够和维生素A X受体 RXR (retinoid X receptor) 形成异源二聚体，并通过这种方式发挥转录活化作用。给过表达  $\beta$  淀粉样蛋白的小鼠模型动物使用 RXR 激动剂 bexarotene 能够明显降低  $\beta$  淀粉样蛋白的水平，使  $\beta$  淀粉样蛋白斑块缩小，甚至能够恢复小鼠的认知能力，不过这一切都基于这样一个前提，即有载脂蛋白E表达。不过还需要对 bexarotene 进行更多的 off-label 应用 (即将药物用于那些未被批准的用途)，只有这样才能了解 bexarotene 对于阿尔茨海默病的治疗价值。

## 修复的另外一种意义

核受体活化之后有助于清除  $\beta$  淀粉样蛋白可能是因为小胶质细胞被激活了。巨噬细胞，也可能是小胶质细胞在机体防御过程中会在各种细胞因子 (cytokine) 的作用下呈现出多种细胞形式。经典的 M1 极化信号 (polarizing signal) 就能够使巨噬细胞表现出促炎症活性和细胞毒性作用，不过 M2 信号则会抑制巨噬细胞的炎症反应，促进组织再生。虽然这两种

情况可能会连续出现，但是 PPAR 还是主要的 M2 调控因子。匹格列酮 (Pioglitazone) 是一种 PPAR  $\gamma$  激动剂，该药物对过表达  $\beta$  淀粉样蛋白的小鼠动物模型具有保护作用，这说明在小胶质细胞和巨噬细胞中一定有一些 M2 相关基因与  $\beta$  淀粉样蛋白清除功能有关。

在脊髓遭受创伤性损伤 (spinal cord injury, SCI) 之后，某一些小胶质细胞和巨噬

细胞可以提供一些有益的帮助。此时外周的单核细胞会浸润到损伤位点，分化成为巨噬细胞。实验发现，这些浸润细胞对于脊髓损伤之后的功能恢复（虽然只有部分恢复）是必需的。另外，在损伤位置也能发现M1和M2巨噬细胞，不过其中的M2巨噬细胞只占少数。有意思的是，将体外分离的纯化M2巨噬细胞注入脊髓损伤位置之后，局部M2相关基因的表达量还会降低，这说明受损脊髓的局部微环境不利于M2表型的表达。

多个研究都发现巨噬细胞的促炎症作用与中枢神经系统的修复机制有关。敲除CX3CR1基因（所有小胶质细胞和部分巨噬细胞都表达该基因）之后能够促进SCI损伤之后的修复，而且疤痕也更小。在神经发生损伤之后神经末梢处一般都会缺失CX3CR1蛋白，这能够阻止Ly6C<sup>lo</sup>/iNOS<sup>+</sup>巨噬细胞的浸润。虽然CX3CR1基因敲除的CX3CR1<sup>-/-</sup>小鼠在发生SCI之后，中枢神经系统里的巨噬细胞和小胶质细胞表达的促炎症细胞因子的确会减少一些，但是我们现在还不清楚这是否与M1巨噬细胞的情况一样。小胶质细胞缺失了CX3CR1蛋白之后可能也有助于中枢神经系统的损伤后修复，这可能是由于浸润细胞的类型受到影响。虽然这种对修复的影响作用对功能恢复起不到太大的作用，但是这些研究数据至少表明这些促炎症反应的M1巨噬细胞的确对中枢神经系统的修复是不利的。

不过在某些特殊的情况下，激活炎症反应反而有利于中枢神经系统的再生和修复。晶状体损伤（lens injury），或者眼内注射TLR2激动剂之后都有助于视神经损伤后的轴突再生，如果再配合神经元细胞特异性的磷酸酶并去除张力蛋白同系物（tensin homolog），增加cAMP含量等治疗措施，就可以促进远距离的轴突再生，部分恢复动物的行为功能。最后，被酵母聚糖（zymosan）活化的巨噬细胞可以

刺激轴突再生，不过即便是这些巨噬细胞也会诱发神经毒性作用，这说明中枢神经系统发生损伤之后被激活的巨噬细胞需要在促炎症作用与抑炎症作用之间寻找到一个合适的平衡点，这样才能避免给机体造成不必要的伤害。

虽然上述研究都没有直接回答小胶质细胞活化与中枢神经系统损伤修复之间有没有直接的关系这样一个重要的问题，但是有人对脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）的神经保护作用做过研究，这也许可以给我们提供一些有用的线索。脂多糖是一种TLR4配体，腹腔内注射脂多糖可以引起强烈的促炎症小胶质细胞活化反应。往纹状体内（Intrastriata）注射脂多糖会表现出非常强的神经毒性作用，不过如果是在中枢神经系统发生损伤之后反复多次少量注射脂多糖反而会起到神经保护作用，但是如果缺少了TLR4蛋白是起不到这种保护作用的。这种预稳定现象（preconditioning）非常有意思，因为低剂量的脂多糖并不能破坏血脑屏障，也不会使单核细胞浸润到脑内，那么又是通过什么机制达到的保护效果呢？科研人员想办法除掉血液循环免疫细胞上的TLR4蛋白之后也不能抑制脂多糖对小胶质细胞的活化作用，脂多糖还是可以对低温造成的脑损伤起到一定的保护作用。不过给TLR4<sup>-/-</sup>小鼠移植了野生型小鼠的骨髓之后就可以抑制上述脂多糖反应，所以小胶质细胞表达的TLR4才是脂多糖保护作用的物质基础，而不是巨噬细胞表达的TLR4。最后，对经脂多糖预稳定之后的全脑基因表达情况进行分析发现，M2相关转录体的含量大幅度增加，说明脂多糖可以通过某种机制使小胶质细胞活化。虽然我们现在还没有完全掌握M2小胶质细胞与神经损伤和修复之间的关系，但是上述实验结果已经表明小胶质细胞的确有助于中枢神经系统损伤之后的修复。

## 小胶质细胞：对抗朊蛋白（prion）的同盟军

虽然绝大部分脑部疾病都会不同程度地表现出神经炎症反应，但就疯牛病（prion disease）来说，最重要的病理变化还是小胶质细胞和星形胶质细胞（astrocytic）的活化。朊蛋白进行性的错误折叠和聚集最终会导致致命的海绵状脑病（spongiform encephalopathies）。到了疾病的终末期，患者的大脑皮质通常会只剩下过度活化的小胶质细胞和星形胶质细胞，基本上剩不下太多的神

经元细胞（图2A）。在体外试验中发现，小胶质细胞和巨噬细胞可以吞噬朊蛋白聚集物，但是这种朊蛋白清除活性在体内的效率却不怎么高，而且到了疾病的终末期小胶质细胞还是打不过朊蛋白，最终让朊蛋白占上风。另外，由于小胶质细胞不能降解朊蛋白，所以反而还有可能会成为朊蛋白的“运输队”，有助于朊病毒的扩散。

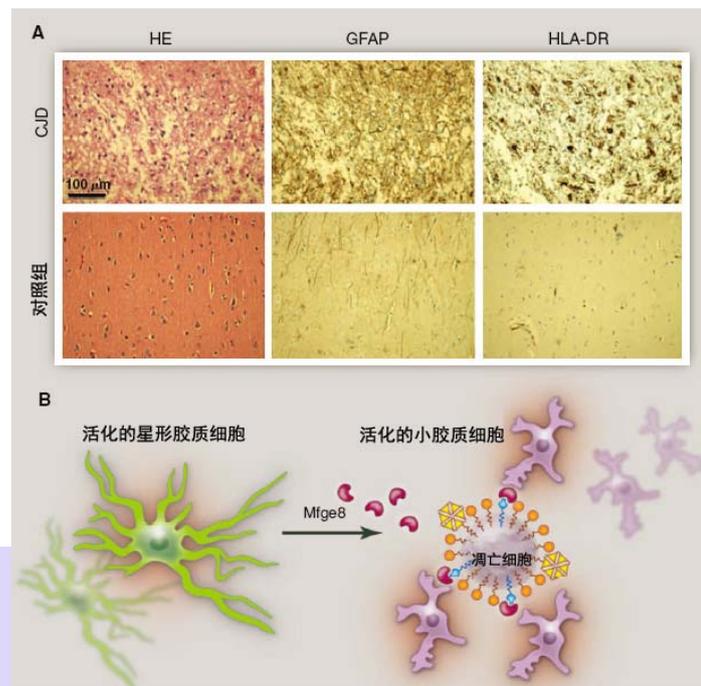


图2 小胶质细胞和朊病毒的关系。(A) 一位克-雅二氏病患者 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 的大脑皮质组织病理切片。从中可以看出锥体细胞 (pyramidal cell) 几乎已经被破坏殆尽，完全被小胶质细胞和少量的星形胶质细胞所取代。注意其中的假层式坏死现象 (pseudolaminar)，也被称作海绵状坏死 (status spongiosus)，这些空泡状结构都是朊病毒沉积导致的病理改变。(B) 由于分泌因子Mfge8能够与磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine) 和整合素 (integrins) 结合，所以它可以将凋亡细胞和巨噬细胞联系起来。用朊病毒感染缺失了Mfge8因子的小鼠，结果会使小鼠体内积聚大量的朊病毒蛋白，这说明小胶质细胞是通过Mfge8途径清除体内错误折叠的朊病毒的。大脑内的星形胶质细胞和淋巴器官里的滤泡树突状细胞 (follicular dendritic cell) 可以生成Mfge8因子，这说明基质细胞 (stromal cell) 都能够分泌所谓的局部“特许因子 (licensing factor)”，授权造血细胞，让它们清除有害的物质。HE (hematoxylin and eosin staining)：HE染色 (苏木精—伊红染色法)；GFAP (glial fibrillary acidic protein)：神经胶质酸性蛋白，是一种星形胶质细胞标志物；HLA-DR：人2类白细胞抗原。

为了研究小胶质细胞与朊病毒疾病的关系及其发挥了哪些功能，科研人员对CD11b-*HSVTK*小鼠小脑培养组织切片进行了试验研究，这种小脑组织是经过更昔洛韦（ganciclovir）处理的，其中的小胶质细胞已经被清除了。试验结果让人大吃一惊，研究发现小胶质细胞被去除之后脑组织里的朊蛋白沉积变得非常严重，而且朊蛋白的感染力也有了大幅度的增加。使用缺失了Mfge8因子（milk fat globule-epidermal growth factor 8 protein）的动物模型开展体内试验也得到了同样的结果，Mfge8因子是由星形胶质细胞分泌的一种蛋白，它可以与凋亡细胞表面的磷脂酰丝氨酸结合，促进巨噬细胞将凋亡细胞清

除。在缺失了Mfge8因子的小鼠动物模型体内朊病毒的致病作用会加快，凋亡细胞的数量也会大幅增多，说明Mfge8因子介导的凋亡细胞清除作用能够抑制朊病毒的沉积（图2B）。有趣的是，我们只能在某几个品系的小鼠中观察到这种Mfge8因子缺失之后产生的朊病毒致病性增强作用，这说明体内一定还存在其它朊病毒清除机制，其中就可能包括Del-1免疫调控因子介导的免疫反应。虽然星形胶质细胞也能够吞噬这些凋亡细胞，但是上述实验发现的都是小胶质细胞产生的保护效果，这说明星形胶质细胞和小胶质细胞之间可能有某种联系和相互作用，它们共同参与了神经炎症反应（neuroinflammation）。

## 神经发育过程中的补体反应与神经变性疾病之间的关系

在神经发育的过程中可以清除掉一些不太合适的突触，这个过程对于维持中枢神经系统正常的神经联系和功能至关重要。这种清除作用主要由经典的补体系统反应（classical complement cascade）来调节，这种补体反应可以对机体内的病原体或者异常细胞进行标注，然后免疫细胞通过识别这些标注将机体不需要的物质吞噬、清除。在神经系统的发育过程中，补体蛋白C1q和C3会聚集到突触部位。最近的研究发现，小胶质细胞就是负责清除这些被标记突触的主要免疫细胞（如图3A和B所示），小胶质细胞借助补体受体3（complement receptor 3, CR3）来识别被标记的突触。免疫电镜（Immuno-electron microscopy）研究也发现，在正常的、正在发育过程中的外侧膝状体核（lateral geniculate nucleus, LGN）上就有小胶质细胞正在吞噬突触前部（presynaptic element）。通过对视神经LGN特异性投射的小鼠试验发现，缺失了CR3或者C3小鼠就不能有效地对

突触进行清除，所以投射到LGN的视神经信号便得不到有效的分离。小胶质细胞还可能会对中枢神经系统的神经元回路（neural circuits）起到修正的作用，因为研究发现小胶质细胞对于海马区（hippocampus）的发育也有帮助。

既然小胶质细胞可以在补体的引导下对正在发育中的突触进行“修剪”，那么它会不会也和神经变性疾病里常见的突触缺失现象（如图3所示）有关呢？对人脑组织的研究发现，补体级联反应和多种神经变性疾病有关。对青光眼（glaucoma，这是一种最常见的神经变性疾病）小鼠动物模型的研究就发现早在视网膜神经节细胞（retinal ganglion cell）死亡之前很久就开始出现补体级联反应被激活的现象了。对青光眼小鼠的免疫组织化学研究（Immunohistochemistry）也发现，在出现病理改变之前小胶质细胞也表现出了非常强的C1q活性。这些证据都说明补体活化在病理改变出现之前很久就已经开始了，而且如果青光眼小鼠体内缺失了C1q，那么它们就很难患上

青光眼。

通过研究携带了人Tau蛋白突变体（Pro<sup>301</sup>→Leu<sup>301</sup>）的小鼠还发现了一个有趣的现象，那就是小胶质细胞活化以及突触丧失会在小鼠出现病理改变之前发生。这让大家怀疑抑制了补体级联反应之后是否也会限制tau蛋白的致病作用。能够表达天然补体抑制剂的可溶性突变体sCrry（complement receptor-related gene/protein y）的小鼠就能够抑制tau蛋白的聚集。另外，与正常小鼠相比，在缺乏Cd59a因子（这是一种强力的补体级联反应抑制剂，可以在补体级联反应的末期发挥作用，抑制补体反应）的小鼠体内诱导tau蛋白异常表达也会加剧tau蛋白的聚集，促进神经元细

胞死亡。

由此我们可以发现，抑制补体级联反应对神经系统具有保护作用。不过目前尚不清楚补体反应活化与突触丧失之间的具体神经病理学关系。神经发育研究表明，星形胶质细胞的细胞活性与信号因子可以诱导补体蛋白表达。那么在神经变性疾病的病变过程当中有没有可能出现突触被补体系统错误标注的情况呢？或者因为老化或者小胶质细胞出现故障而使得突触修整功能出现了异常？搞清楚这里面的作用机制就有可能为我们找到一条新的治疗途径，同时也能够彻底认识小胶质细胞与神经变性疾病之间的关系。

## 小胶质细胞与精神疾病（Psychiatric Disease）的关系

由于小胶质细胞能够对神经系统起到修整、塑造的作用，所以如果它出现故障也很可能会导致神经发育出现异常或者形成精神疾病。在自闭症谱系疾病（autism-spectrum）和强迫性障碍（obsessive-compulsive disorder）等疾病的病理改变过程中，神经元细胞出人意料地没有表现出大问题，免疫细胞反而会反客为主，起到了主要的致病作用。

小鼠的病理性理毛行为（pathological grooming）和我们人类的冲动控制障碍（impulse control disorder）比较相似，这主要是由于造血环境中缺乏Hoxb8所致。完全缺失了Hoxb8因子或者在表达Tie2的细胞，比如骨髓细胞或者内皮细胞中特异性缺失了Hoxb8因子的小鼠要比同窝出生的正常小鼠多花一倍的时间梳理它们的毛发，这种过度的病理性理毛行为甚至会使小鼠出现脱毛和皮肤破损的情况。对这种小鼠给予致命剂量的辐射照射之后，再用野生型小鼠的骨髓对它们进行骨髓移

植就可以减轻病理性理毛行为。即便是使用来自缺少了B细胞或T细胞小鼠的骨髓进行移植也可以达到同样的治疗效果，这说明骨髓细胞表达的Hoxb8因子是让小鼠拥有正常理毛行为的必备条件之一。不过由于骨髓移植之后供体细胞也可以进入受体的大脑，所以我们很难判断Hoxb8蛋白究竟是供小胶质细胞所用还是供巨噬细胞所用，亦或是这两种细胞都需要Hoxb8蛋白。

小胶质细胞与Rett综合症（Rett's syndrome）也有关系，Rett综合症是一种X染色体连锁疾病，属于自闭症谱系疾病中的一种，主要是因为缺失了MeCP2（methyl-CpG binding protein 2）蛋白的功能所致。MeCP2蛋白能够选择性地与甲基化的DNA结合，控制印记基因（“imprinted” gene）的表达。Rett综合症女性患者在6至18个月大时还可以正常发育，可之后就会出现发育停滞、退化（developmental regression），继而开始出

现癫痫（seizures）、呼吸不规则以及进行性出现其它的神经症状。MeCP2蛋白功能缺失

与Rett综合症之间的关系表明印记基因也对神经功能具有极其重要的影响。

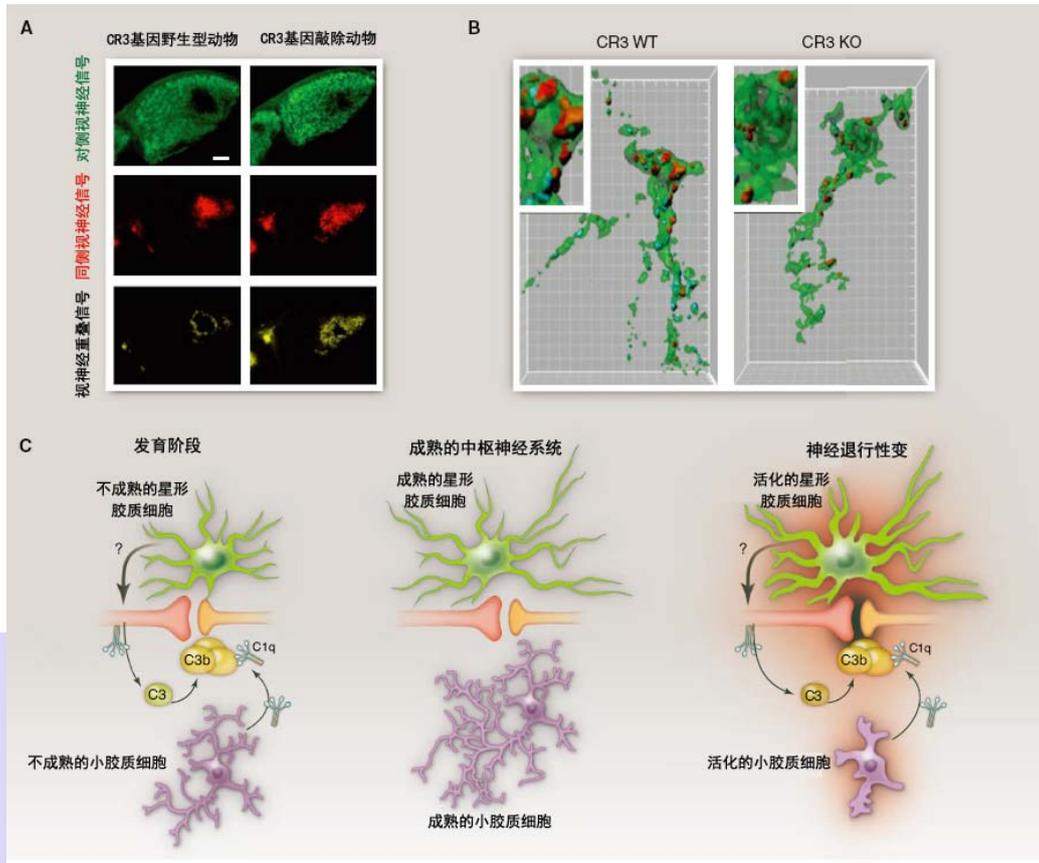


图3 在神经系统发育过程中，小胶质细胞以一种依赖补体的方式帮助突触成熟。(A) 外侧膝状体核对眼睛视神经输入信号进行分离，这个过程需要CR3因子和C3因子的参与。图中比例尺为100微米。(B) 发育中的外侧膝状体核小胶质细胞含有来自同侧和对侧眼球视神经的吞噬突触元件（phagocytosed synaptic element）和霍乱毒素B亚基标记的轴突（cholera toxin B subunit-labeled axon），不过缺失了C3信号通路的小鼠不具备这种表现。(C) 这个神经发育过程需要一种依赖补体C3级联反应的突触清除、修整机制，星形胶质细胞会使用一种未知因子诱导神经元细胞和小胶质细胞表达C1q蛋白，激活这种突触清除机制，不过在某些神经退行性疾病的病变过程中也会激活这种突触清除机制。

MeCP2<sup>-y</sup>雄性小鼠也会表现出生长迟缓（growth retardation）、震颤（tremor）、呼吸暂停（apnea）以及步态和行动异常等迹象。只要神经元细胞缺失了MeCP2这一种蛋白，基本上就可以让小鼠表现出上述所有症状。有趣的是，不论是在小胶质细胞还是星形

胶质细胞中重新表达MeCP2蛋白就可以明显阻止Rett综合症的病变进程。让我们更加惊奇的是，如果让缺失了MeCP2蛋白的幼年小鼠的星形胶质细胞重新表达MeCP2蛋白，就可以明显延长小鼠的寿命，改善它们的呼吸功能，逆转神经系统的异常。由于MeCP2蛋白

具有非细胞自主效应（non-cell-autonomous effect），所以给缺失了MeCP2蛋白的小鼠移植正常的骨髓之后，在预期寿命、呼吸功能以及运动能力等方面都要比移植缺失了MeCP2蛋白的小鼠的骨髓好得多。在进行辐射照射时需要对小鼠的头部进行屏蔽保护，这是为了防止移植的骨髓进入中枢神经系统，同时也消除了MeCP2重构的影响，这也说明能够表达MeCP2蛋白的小胶质细胞是确保移植疗效的关键。虽然其中的机制现在还不清楚，不过可能与细胞的吞噬能力有关，这是因为锚定蛋白V（annexin V）的浸润可以阻止吞噬细胞识别待清除异物，而锚定蛋白V就能够抑制MeCP2蛋白重建的治疗效果。因此，MeCP2蛋白对中枢神经系统的治疗功效可能与某种分泌因子的转录相关，这种分泌因子有可能是神经正常发育的基础，也可能是能够抑制需要MeCP2介导的小胶质细胞、星形胶质细胞或神经细胞的功能。

发现Hoxb8蛋白和MeCP2蛋白之间的关

联为一种新的治疗神经系统疾病的方法进一步提供了理论依据，这种新方法就是骨髓移植疗法。该方法认为，如果小胶质细胞功能异常与某种神经疾病有关，那么骨髓抑制就应该可以起到不错的治疗效果。已经有人率先使用骨髓移植的方法对X染色体连锁的脑白质肾上腺萎缩症（X-linked adrenoleukodystrophy）患者进行了尝试性治疗，而且取得了成功。现在又有人将这种治疗手段当作治疗进行性多发性硬化症（aggressive multiple sclerosis）的最后一招。我们在此要强调一点，这两种疾病都与淋巴细胞浸润后的自身免疫作用有关。而且用骨髓移植的方法来治疗神经系统疾病虽然有可能取得很好的治疗效果，但是我们一定要非常谨慎，因为骨髓移植操作本身也是有很大的风险的。此外，由于我们现在还没有彻底搞清楚小胶质细胞和骨髓来源的巨噬细胞各自的功能究竟是什么，所以在今后的工作中还需要进一步开展研究，以明确移植骨髓中的供体细胞是不是起到了与小胶质细胞一样的作用。

## 是无辜者还是隐藏得很深的真凶？

虽然科学家们已经对小胶质细胞开展了数十年的研究，但是我们对这种细胞的生物学特性和功能还是不甚了解，所以分不清小胶质细胞究竟是无辜者还是隐藏得很深的真凶也是情有可原的。不过越来越多的试验数据和临床资料表明，小胶质细胞是个“两面派”，它们在有些时候是好人，可是在另外一些情况下又会变成恶魔。

科学家们很难确定小胶质细胞在神经系统损伤之后的反应，比如M1和M2小胶质细胞的关系就很复杂，M1小胶质细胞可能具有促进轴突再生的作用，但是同时它也具有神经毒性，而M2小胶质细胞可能又缺乏维持其表型的微环境。至少在阿尔茨海默病小鼠动物模型

里上调M2细胞的表型是有治疗作用的，但是对于神经系统损伤修复而言意义却不大。另外小胶质细胞并不只有过度活化或者被活化这两种方式来致病。如果小胶质细胞正常的自稳功能被破坏也会使神经系统的功能出现异常，从而出现没有炎症反应的神经疾病，例如神经精神疾病（neuropsychiatric disease）。

目前看起来，我们对小胶质细胞功能与疾病和健康之间关系的认识似乎会与我们之前对中枢神经系统和浸润巨噬细胞的认知产生一定的偏差。我们急需能够特异性针对小胶质细胞开展研究的试验手段。虽然小胶质细胞是中枢神经系统里的原位骨髓细胞，但是当中枢神经系统受损之后产生的最重要的神经炎症反应

却是星形胶质细胞被激活，促进神经胶质疤痕组织（glial scar）形成，而且起到吞噬细胞作用的也是星形胶质细胞。星形胶质细胞与小胶质细胞之间的相互作用尤其值得我们关注和研究，目前这也是一个尚未涉足的研究领域。在朊蛋白疾病研究中发现的Mfge8蛋白可以介导

小胶质细胞吞噬作用，以及目前尚未最后确定的星形胶质细胞能够诱导补体蛋白在突触处沉积的现象都还是为这方面的研究起了个头。星形胶质细胞与疾病的关系以及星形胶质细胞和小胶质细胞之间的相互作用都将是今后研究神经病理学问题时重点关注的对象。

## 结语

虽然我们一直都认为中枢神经系统是免疫豁免器官，但是近来在对健康人群和患者的研究中新发现的小胶质细胞的功能表明，在中枢神经系统里还是存在免疫功能的。虽然中枢神经系统的炎症反应和其它组织里的有一些差异，但是差异并不太大。对小胶质细胞与疾病关系这个问题开展的研究发现，小胶质细胞既可以起到有益的作用，也可以起到有害的作用，还可以与疾病毫无关系。不过我们目前最需要的是能够清楚区分小胶质细胞和巨噬细胞的研究手段，只有拥有了这种技术才可以真正认识神经炎症反应与疾病之间的关系。

# 特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

## 职位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

## 要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 [editor@lifeomics.com](mailto:editor@lifeomics.com)

联系人：蔡小姐



## 二、白细胞与动脉粥样硬化、心肌梗死和心力衰竭的关系

目前就全世界范围来看，心血管疾病（cardiovascular diseases）是危害人类生命最主要的一大类疾病，其中又以动脉粥样硬化（atherosclerosis）的危害最为严重。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病，可以在人体的血管壁内形成富含脂质的斑块（lipid-rich lesion），继续发展就会致使给我们的生命带来威胁的心肌梗死（myocardial infarction, MI）等疾病发生。发生心肌梗死之后即便能够侥幸捡回一条性命，患者也会落下充血性心力衰竭（congestive heart failure）的“后遗症”，患者心脏的泵血功能将会受到不同程度的影响，严重情况下还会有生命危险。白细胞（leukocyte）与心血管疾病的关系非常密切，在疾病的发生、发展过程中都扮演了非常重要的角色，而且与相关的并发症都有紧密的联系。接下来我们就将介绍白细胞与动脉粥样硬化、心肌梗死以及心力衰竭等心血管疾病的关系。

免疫系统可以保护我们免受病毒、细菌、寄生虫等各种病原微生物的侵害，但是如果认为免疫系统的作用就到此为止，那就大错特错了。免疫系统可以识别各种不同的外在和内在刺激信号，并且对这些刺激做出相应的反应。就我们人类目前对疾病的认识来看，每一种疾病或多或少都与免疫系统有所关联，心血管系统疾病当然也不能例外。

半个多世纪以来，公共卫生系统不断得到完善，公众对健康饮食、体育锻炼和戒烟等诸多良好生活习惯的认识也不断加深，再加上临床医学的不断进步，比如开设了胸痛门诊、发展起了冠状动脉支架手术（coronary stenting）以及心脏电除颤（cardiac defibrillation）等技术，以及科学研究取得的巨大进展，比如开发出了降脂的他汀类药物（statin）和血管紧张素转换酶抑制剂类药物（angiotensin-converting-enzyme inhibitor），所有这些成果都让心血管疾病的病死率有了大幅度的降低。不过现在心血管疾

病依旧是全世界范围内的头号杀手，全球30%以上的人都死于心血管疾病，其致死率甚至超过了癌症。据估计在2010年这一年时间里，全世界因为心血管疾病导致的经济损伤就超过了8630亿美元。即便心肌梗死或者中风没能夺去患者的生命，他们也极有可能出现二次梗死（reinfarction）或者心力衰竭等后遗症，这会进一步加重患者及其家人的医疗负担。随着世界人口的不断增长，据估计到2030年全世界因为心血管疾病导致的医疗负担将会增加到10440亿美元。更深入、更细致地了解这些心血管疾病的发病机制不仅可以满足公共卫生工作和临床医疗工作的需要，同时也能够帮助科研人员开发出更安全、更有效的治疗的药物和方法。

动脉粥样硬化可以导致心肌梗死和中风等多种疾病。在科学家们发现了动脉粥样硬化这种疾病很多年之后，他们还一直都认为这是一种因为脂质在血管壁中被动沉积而导致的疾病。不过今天我们终于认识

到动脉粥样硬化是一种由脂质引发的慢性炎症性疾病（**chronic inflammatory disease**），其中低密度脂蛋白（**low-density lipoprotein, LDL**）和白细胞的作用尤为重要。动脉粥样硬化及其并发症都不能简单地被归结为脂代谢失衡的后果，这类心血管疾病是环境和遗传等多种因素共同作用的结果。也就是说年龄、生活方式、遗传因素、免疫机能紊乱、消化系统、内分泌系统、循环系统以及神经系统等各个方面的异常都会导致人体的免疫功能、代谢以及其它生理机制出现异常，引发炎症反应（**inflammation**）、高胆固醇血症（**hypercholesterolemia**）和高血压病（**hypertension**）等多种疾病，并最终让我们患上动脉粥样硬化症并引起心肌梗死和中风等合并症。

白细胞是我们人体内的哨兵，其中包括各种骨髓细胞（**myeloid cell**）和淋巴细胞

（**lymphoid cell**），这些细胞能够识别各种病原体和有害信号的分子模式，并且将它们清除干净。虽然白细胞可以产生保护性免疫反应，保护我们的身体免受各种有害物质的伤害，但是它们也可以对我们的身体造成伤害。我们发现几乎每一种白细胞都与动脉粥样硬化及其并发症有关，而且这些白细胞的致病作用千变万化，各有不同。有一些白细胞是促进动脉粥样硬化发生的（**atherogenic**），另外一些白细胞却又是能够避免动脉粥样硬化发生的；还有一些白细胞可以在心肌梗死发生之后维持炎症反应，但是另外一些白细胞又可以缓解这种炎症反应。白细胞在功能上的这种多样性给我们的科研工作带来了极大的挑战，但同时也给我们提供了很多机会，可以对如此复杂的免疫反应进行人工干预和调控，因为我们只需要对致病的免疫反应进行调控就可以了，完全不需要打扰其它无关的、处于正常稳态的免疫机制。

## 白细胞与动脉粥样硬化的关系

人体动脉粥样硬化的自然病程主要涉及动脉损伤及斑块形成所造成的各种特异性改变。其中最为关键的触发因素就是富含载脂蛋白**apoB**的脂蛋白在动脉的内膜里大量沉积，这种情况多见于血管中血液出现紊流的地方以及剪切力（**shear stress**）较低的位置。紧接着就可以在内膜中发现富含脂质的巨噬细胞，又名泡沫细胞（**foam cell**），几乎**40%**的新生儿体内都能发现这种泡沫细胞，不过一般在两岁之前就会消失。血管内膜里出现这种细胞外脂质沉积就是粥样瘤前期病灶（**preatheroma**）的典型表现，如果形成了一个清晰可辨的细胞外脂质核心

就表示已经形成了动脉粥样硬化病灶。随着病情的进一步加重，斑块里开始出现纤维，使得斑块进一步加厚，最后斑块破裂、出血、形成血栓（**thrombi**），或者斑块钙化（**calcification**）。等我们到了**40岁**左右的年纪，大约有**95%**的人体内都会不同程度的出现血管损伤。如果斑块体积过大影响了血管的血液供应，或者斑块破裂、脱落堵塞了血管，都会因为相应的组织缺血而引发各种问题，其中又以斑块破裂、脱落更加危险。心肌梗死或中风等疾病就是由于心脏和大脑供血不足、缺氧而导致的临床急症。

## ► 故事的主角——巨噬细胞

除了平滑肌细胞（smooth muscle cell）之外，巨噬细胞（macrophage）可能是各种斑块组织中数量最多的一种白细胞，它们也是组成斑块最主要的细胞成分。血管内皮细胞为了应对脂质沉积、紊流、低剪切力以及其它各种有害刺激，允许单核细胞（即巨噬细胞的前身）穿透血管内皮进入内皮（endothelium）下结构。刚刚进入内皮下组织的巨噬细胞会迅速识别在内膜组织中沉积的脂质，并且将它们摄取、消化。巨噬细胞是一种特化的吞噬细胞，它们会采取多种不同的策略感知它们遇到的各种脂质分子，然后将这些脂质分子摄入（internalize）细胞内进行消化、处理。在巨噬细胞胞膜上表达的模式识别受体（pattern recognition receptors, PRR）可以帮助巨噬细胞识别各种天然的，或氧化的脂蛋白，促进巨噬细胞摄取这些有害分子，并通过溶酶体途径（lysosomal degradation）将其降解。NLRP3炎症小体（inflammasomes）等胞内的感受器也能够对胆固醇结晶（cholesterol crystal）做出反应，释放出白介素1 $\beta$ （interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ）这种人体内非常重要的炎症因子。目前关于哪些感受器更加重要，即究竟是能够感知泡沫细胞形成的感受器更加重要，还是能够影响动脉粥样硬化形成的感受器更加重要这个问题还存在争议，有人认

为SR-A和CD36等PRR感受器似乎对泡沫细胞的形成关系不大，也有人发现NLRP3炎症小体只能影响一种小鼠动物模型的动脉粥样硬化形成过程，对另外一种小鼠就完全无效。

巨噬细胞摄取脂质的这种行为可以看作是一种“好心办坏事”式的自我保护反应。在巨噬细胞像吞食外来病原微生物一样摄取氧化的脂蛋白（oxidized lipoprotein）时，它们会“武断地”将任何它们认为可疑的分子一并给清除掉。这些巨噬细胞吞食脂蛋白之后就会变成泡沫细胞，其中绝大部分最后都会死亡，转变成动脉粥样硬化斑块中的脂质核心，这也是动脉粥样硬化斑块最容易发生破裂的部位。令人吃惊的是，这些泡沫细胞不仅不会促进炎症相关基因的表达，反而还会对这些基因的表达起到抑制作用，这也就意味着虽然白细胞可以加快炎症反应，但是它们在某些时候也能够起到“刹车”的作用，减弱炎症反应的强度。

理论上来说，巨噬细胞应该可以清除血管壁内多余的脂蛋白（而不是转变成泡沫细胞），也不需要激活炎症反应，通过这种方式是可以阻止动脉粥样硬化发生的。但是现实情况真的如此完美吗？接下来我们将从巨噬细胞的产生、迁移以及功能等多个方面进行一番介绍，帮助读者理解这个问题。

## 白细胞增多标志着罹患心血管疾病的风险增高

在我们人类和小鼠的血液系统中至少含有两种不同的单核细胞，这两种细胞之间的差异主要表现在迁移特性（migratory property）有所不同。小鼠体内的Ly-6C高表达单核细胞（Ly-6C<sup>high</sup> monocyte）和我们人类的CD16<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>单核细胞有很多相似之处，都属于炎症

细胞。当体内胆固醇过高，已经出现了高胆固醇血症（hypercholesterolemia）之后，骨髓和脾脏就会大量生成Ly-6C高表达单核细胞，并且将这些细胞释放到血液循环当中，过量的Ly-6C高表达单核细胞进入血液循环系统之后就会聚集到受损的血管内膜处，并且继续

分化形成巨噬细胞（图1）。在小鼠体内还存在另外一种Ly-6C分子表达量较低的单核细胞（Ly-6C<sup>low</sup> monocyte），它们和我们人体内的CD16<sup>+</sup>CD14<sup>dim</sup>单核细胞比较接近。现在认为这些细胞主要担负组织修复的功能，这些Ly-6C分子表达量较低的单核细胞会在循环系

统里不断地“巡逻”，它们一般很少进入受损的血管内膜组织。过度活化的免疫系统会生成大量的炎症细胞，对我们的身体造成危害，所以对这些细胞和免疫反应加以调控应该可以阻止动脉粥样硬化的发生。

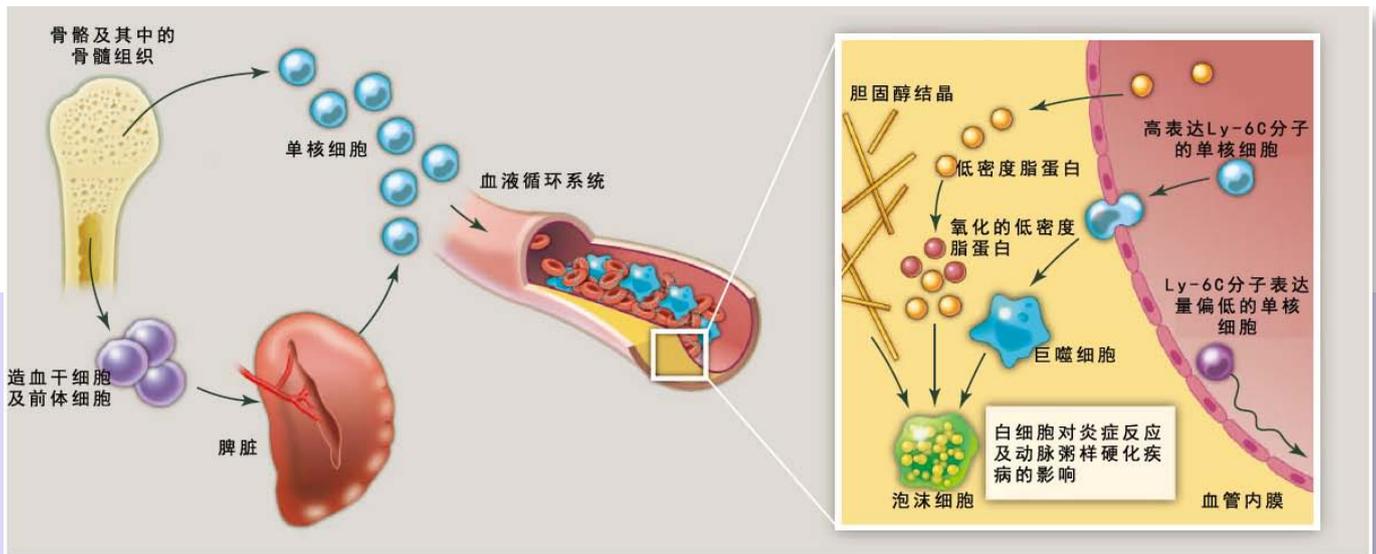


图1 在动脉粥样硬化模型中观察到的单核细胞迁移轨迹及其功能示意图。单核细胞主要来自骨髓（骨髓内造血）及脾脏（髓外造血）。Ly-6C分子量表达较高的单核细胞主要聚集在动脉损伤的位置，并且会进一步分化、成熟成为巨噬细胞，并负责吞噬脂质或胆固醇结晶，然后转变成成为富含脂质的泡沫细胞。Ly-6C分子表达量偏低的单核细胞则主要在血管里“巡逻”，它们较少进入损伤的血管内膜下组织里。与此同时，其它白细胞和血小板细胞也会参与炎症反应，并且通过各种不同的途径促进动脉粥样硬化斑块的形成，详见正文介绍。

对胆固醇代谢途径进行遗传研究发现了两种主要的动脉粥样硬化小鼠病理模型，即载脂蛋白E缺陷型小鼠（ApoE<sup>-/-</sup>）和LDL受体缺陷型小鼠（LDLR<sup>-/-</sup>），这两种动物模型的发病机制都和人类差不多。在这两种小鼠动物模型中ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的白细胞和单核细胞增多现象更加明显。最近利用ApoE<sup>-/-</sup>小鼠和缺少ABCA1蛋白和ABCG1蛋白等载脂蛋白（lipid-efflux protein）的其它小鼠开展的研究就发

现，白细胞与脂代谢之间的确具有明确的关联。缺少载脂蛋白的造血干细胞及前体细胞（hematopoietic stem and progenitor cell, HSPC）上的胆固醇无法被转运出去，这会促进GM-CSF和IL-3通用β链受体（common beta chain receptor）等基因在细胞膜上表达，促进细胞增殖。这也就意味着细胞上的胆固醇越少越能够抑制细胞的增殖。与此同时，富含脂质的脾脏吞噬细胞也会释放IL-23，诱

发一系列的级联反应，最终促使HSPC细胞从骨髓中释放出来。当这些HSPC细胞进入髓外组织之后会接触到GM-CSF和IL-3，最终的结果就是让HSPC细胞大量增殖，在髓外发挥造血作用，使白细胞增多，促进动脉粥样硬化形成。

但是在大部分人体内都不缺乏apoE、LDLR、ABCA1或ABCG1，所以我们人类的胆固醇运输基本上是没有问题的，然而白细胞增多同样会让我们患上各种心血管疾病。与因胆固醇清除（运输）机制有障碍而发生严重的

全身炎症反应的小鼠动物模型相比，人体内的白细胞增多情况就算不上什么了，因为人体内的白细胞增多基本上都属于比较“温和”的上涨。从这个意义上来说，小鼠动脉粥样硬化动物模型反映的就是人体内的这种温和上涨不断累计之后出现的一种极限状态，应该是因为白细胞增多之后干扰了胆固醇的清除，而不是因为白细胞的功能出现了障碍。如果白细胞增多的作用真的如此重要，那么以白细胞为中心设计胆固醇清除方法应该就可以起到非常好的抗动脉粥样硬化作用。

## ▶ 巨噬细胞的迁移及其功能

巨噬细胞的迁移包括单核细胞迁移到血管内膜之下，单核细胞分化成巨噬细胞，以及巨噬细胞在血管内膜下的聚集、退出以及死亡这一系列过程（图1）。在对小鼠动物模型的研究中发现，因为CCR2-CCL2、CX3CR1-CX3CL1和CCR5-CCL5等细胞因子介导的信号通路的作用，Ly-6C高表达的单核细胞很容易在不断增生的血管内膜下组织里聚集，以中和这些信号通路的作用，以此来发挥抗动脉粥样硬化的保护作用。这些巨噬细胞不断地聚集并吞食脂质之后会释放出神经生长因子1蛋白（netrin-1）。这种神经生长因子1蛋白可以与血小板细胞膜上的UNC5b分子结合，防止巨噬细胞“逃离”粥样斑块组织。如果巨噬细胞不能表达神经生长因子1蛋白，那么粥样斑块组织的体积会小得多。巨噬细胞的退出和死亡机制也与动脉粥样硬化斑块的形成有着密切的关系。另一方面，巨噬细胞的有效退出，或者巨噬细胞不能大量进入损伤的血管内皮都有助于动脉粥样硬化斑块的消退，而且当粥样斑块消退之后，巨噬细胞的数量也会相应的有所减少。另外，巨噬细胞不能大量死亡、高效的胞葬作用（efferocytosis，即吞噬细胞将程序

性死亡的凋亡细胞移除的过程）和自吞噬作用（autophagy）都是稳定动脉粥样硬化斑块的重要机制，而内部有较大坏死核心的动脉粥样硬化斑块都是比较脆弱，容易破裂并脱落的。

巨噬细胞可不是简单的“大嘴巴”，它们是非常懂得协同作战的。斑块内的巨噬细胞都是拥有多种功能的“多面手”，能够与各种白细胞以及非白细胞发生相互作用。巨噬细胞的这种多功能特性在主动脉（aorta）中的具体表现就是行使特定的细胞功能，比如巨噬细胞的功能，或者根据局部组织的环境特点表现出相应的适应性行为，即体现出巨噬细胞的高可塑性特点（macrophage plasticity）。不论巨噬细胞表现出哪种特点（功能），它们在大量吞食，并且积累了脂质之后都会分泌出多种细胞因子，并通过招募其它白细胞，释放蛋白酶来消化胞外的细胞基质（matrix），干扰平滑肌细胞的功能，影响依赖内皮细胞的血管扩张作用（endothelial-dependent vasodilatation）。巨噬细胞还能够缓解炎症反应，促进肉芽组织（granulation tissue）形成。除了控制LDL水平之外，我们或许也可以通过抑制巨噬细胞的炎症反应活性和蛋白水解

活性，提高胆固醇和其它脂蛋白的转运效率，以及针对胞葬作用等机制下手，达到治疗动脉粥样硬化的目的。

## ▶ 适应性免疫反应与动脉粥样硬化的关系

主要依赖抗体特异性清除有害致病微生物的适应性免疫反应机制（Adaptive immunity）是否也在动脉粥样硬化疾病的发病过程中发挥了重要的作用呢？能够捕获抗原并且将其呈递给未致敏T细胞（naive T cell）的树突状细胞（dendritic cell）是一种在主动脉内常驻的细胞，它们也与动脉粥样硬化疾病的进展有关。这些树突状细胞可能是通过与淋巴结或者外周淋巴器官中已经被活化的T细胞发生相互作用来发挥致病作用的。动脉粥样硬化斑块里比较少见T细胞。但是即便如此，我们发现在某些情况下，T细胞还是与动脉粥样硬化有一些关联，比如 $T_H-1$ 细胞和 $T_H-17$ 细胞都致使动脉粥样硬化发生，而 $T_H-2$ 细胞和 $T_{reg}$ 细胞对于动脉粥样硬化则具有保护作用。比如 $T_H-1$ 细胞产生的 $\gamma$ 干扰素（interferon- $\gamma$ ）就能够激活巨噬细胞，促进炎症反应发生，而 $T_{reg}$ 细胞分泌的IL-10和 $\beta$ 转化生长因子（transforming growth factor- $\beta$ ）则具有抑制炎症反应的功用。在动脉粥样硬化斑块中很少见，但是在外膜组织（adventitia）中很常见的B细胞则既具有促进动脉粥样硬化发生的致病作用，也具有抑制动脉粥样硬化发生的保护性作用。天然免疫B1 B细胞（innate like B1 B cell）就是具有保护作用的B细胞，这可能是因为它们能够产生天然的IgM抗体对脂质进行标记，然后通过Fc受体介导途径将其清除。适应性免疫的B2 B细胞（adaptive B2 B cell）则能够促进动脉粥样硬

化的发生和发展，这可能是因为它们与其它白细胞发生了某种相互作用，或者是因为这些B细胞分泌了某些炎症细胞因子。上述细胞层面和分子层面的证据都表明适应性免疫反应也与动脉粥样硬化疾病有关，至少在实验中发现适应性免疫反应具有改变动脉粥样硬化病情进展的作用。

适应性免疫反应主要利用遗传重组机制（genetic recombination）产生各种特异性的抗体来识别各种不同的抗原物质，并且与之结合。已经有研究发现了在动脉粥样硬化的发生、发展过程当中能够与氧化的低密度脂蛋白（oxLDL）等脂质分子结合的抗体和 $CD4^+$  T细胞。不过淋巴细胞也能够分泌细胞因子，也能够依赖种系特异性的受体信号通路（germline-encoded receptor signaling）进行增殖。未致敏的淋巴细胞、天然杀伤T细胞（natural killer Tcell, NKTcell）、组织原位的 $\gamma \delta$  T细胞（tissue-resident  $\gamma \delta$  T cell）以及天然反应活化B细胞（innate response activator B cell, IRA B cell）等天然免疫B细胞都具有与各自的适应性免疫反应配体相匹配的表型，但是这些细胞对不同分子模式的识别机制和反应模式各有不同。关于这些种系特异性的受体信号通路和遗传重组受体识别各种动脉粥样硬化相关抗原的机制，以及它们对动脉粥样硬化病程的影响作用现在都还不清楚。

## ► 炎症的作用

在动脉粥样硬化斑块中还能够在中性粒细胞（neutrophil）、肥大细胞（mast cell）和血小板（platelet）的身影，这些细胞也都能够通过各种不同的途径对动脉粥样硬化及其并发症起到非常重要的影响作用。中性粒细胞是一种炎性粒细胞，它们在血液循环系统中的数量相当多，能够在机体受损或感染的第一时间赶往事发地点。在对动脉粥样硬化试验模型的研究工作中发现，血液里中性粒细胞的数量会随着疾病的出现而上升，释放出细胞里的颗粒蛋白（granular protein），帮助单核细胞粘附到受损的血管内皮处，甚至迁移到内膜组织上。在中性粒细胞里还含有大量的过氧化物酶（myeloperoxidase）、NADPH氧化酶（NADPH oxidase）和脂肪氧化酶（lipoxygenases），这些氧化酶都会

造成氧化应激压力（oxidative stress），而我们都知氧化应激压力是一种最主要的损伤因素，会使血管内皮细胞失去正常的功能，促进粥样斑块形成、破裂和脱落。我们都知道肥大细胞主要与变态反应（allergy）和过敏反应（anaphylaxis）有关，肥大细胞可以释放出大量的蛋白酶、细胞因子和自身活性物质（autacoid），促使过敏反应发生。血小板则能够起到重要的双重作用。在动脉粥样硬化病的发病过程中，血小板会粘附到内膜组织上，帮助单核细胞进入内膜下结构。当斑块破裂之后，血小板又会聚集在破裂处形成血栓，导致动脉下游供应组织缺血、坏死。因此中性粒细胞、肥大细胞和血小板也都可以通过炎症反应促进动脉粥样硬化的形成。

## 粒细胞与心肌梗死和心衰的关系

### ► 亦敌亦友的粒细胞

在很多人体内都可以发现体积比较小的动脉粥样硬化斑块，它们也许并不会对动脉的血液供应造成干扰，给人体带来危害，所以它们也被称作亚临床动脉粥样硬化症（subclinical atherosclerosis）。只有当这些斑块影响了组织的血液供应，让人体感到不适之后我们才会意识到它们的存在。随着斑块体积的不断增大以及动脉自身的重构，血管的内径会逐渐的缩窄，最终会使下游组织的血液供应量减少。如果冠状动脉因为粥样硬化而缩窄的程度超过了80%，那么受这些血管供应的下游心肌组织就会发生缺血，在因为体力劳动等情况而致使心

脏的负担变得比较重时这种缺血的表现会更加严重。通常来说，在进行体力劳动时发生心肌缺血之后患者会感到胸痛，这也就是我们常说的稳定型心绞痛（stable angina pectoris）。如果动脉粥样硬化斑块因为白细胞的作用发生破裂并脱落，堵塞了下游的冠状动脉血管，那么就会出现不稳定型心绞痛（unstable angina）甚至是心肌梗死。和因为天然的和氧化的脂蛋白经年累月的慢性刺激促使白细胞迁移到血管内膜下导致的动脉粥样硬化相比，急性心肌梗死的病理变化就要显得“痛快”得多，在发生急性心肌梗死时，大量急性死亡的

单核细胞会释放出各种不同的炎症因子，所以可以在短时间内招募到大量的白细胞。这些白细胞导致心肌梗死组织特异性的改变，它们将健康心肌组织中原本存在的巨噬细胞和树突状细胞一股脑的全给淹没了。

心肌组织缺血之后不久，内皮细胞就会上调粘附分子（**adhesion molecule**）的表达，与此同时也会大量释放趋化因子（**chemokine**），促使中性粒细胞渗出，所以心肌梗死之后很快就会出现一个中性粒细胞的小高峰。当我们的皮肤受损之后中性粒细胞的主要作用是保护机体，吞食细菌并且释放活性氧物质，避免人体被病原微生物感染。在缺血坏死的心肌组织里，这些中性粒细胞能够吞食坏死的组织，释放炎性介质，所以有人认为这些中性粒细胞对于心肌梗死患者是有害的，但是这些细胞最终会通过凋亡途径被巨噬细胞给清除掉。

除了中性粒细胞之外，高表达**Ly-6C**分子的单核细胞也是在心肌梗死发生的最初阶段就积极发挥作用的一种细胞。这是因为受损的心肌组织会表达**CCL2**分子，这些**CCL2**分子在心肌梗死之后的头几天里就能够吸引、招募大量的**Ly-6C**分子高表达的单核细胞，然后受损的心肌组织才会表达**CX3CL1**因子并招募**Ly-6C**分子低表达的单核细胞。现在还没人知道心肌组织为什么要做出这种转换，但是这两种单核细胞的确会在受损的心肌组织中先后发挥各自的作用（图2）。虽然这两种单核细胞都属于吞噬细胞，但是高表达**Ly-6C**分子的单核细胞里含有更多的促炎症介质（**proinflammatory mediator**），其中就包括蛋白酶（**protease**）。这些蛋白酶都受到了非常严格的调控，以保证机体能够在清除损伤坏死组织和维护机体完整性之间达到一个平衡，既不至于因为“清创”过度损伤了正常的组织，也不会因为投鼠忌器遗漏任何坏死的组织。这些蛋白酶一旦失控就会使梗死的面积进一步加大，甚至会带来心脏破裂的风险。具有损伤修复功能的**Ly-6C**分子低表达的单核细胞

可以表达**VEGF**和**TGF- $\beta$** ，所以有助于血管发生（**angiogenesis**）和细胞外基质的合成，因而它们可以部分抵消炎症反应给机体带来的伤害。现在还不清楚坏死心肌组织中的这两种单核细胞是不是会继续分化成不同的巨噬细胞，但是我们更关心的问题其实是这些单核细胞是不是会继续分化为巨噬细胞，或者在死亡或迁出坏死组织之前对心脏组织的局部环境带来一个持续性的影响。科学家们经过数十年的研究发现，巨噬细胞最有可能会对局部微环境造成影响。当然循环系统里的单核细胞也可能通过另外一种不同于巨噬细胞的方式对局部微环境施加影响作用。

经过很短的一段时间之后，单核细胞也可以进入到未缺血的远端心肌组织里，不过这部分单核细胞的数量就要比缺血组织里的少多了。这些细胞会通过各种不同的机制发挥作用，比如可以通过蛋白水解作用降解能够起到维持心脏形状作用的胶原基质（**collagen matrix**），使得心脏扩大（**ventricular dilatation**），发生心衰。再比如，这些细胞还能够激活成纤维细胞，促进心肌间质纤维化（**interstitial myocardial fibrosis**），另外还可以分泌促凋亡因子（**proapoptotic factor**）对心肌组织造成伤害。不过这些单核细胞干的也不全是坏事，它们对于远端未缺血的心肌组织也能够起到一定的保护作用，比如它们就可以分泌促血管生成因子促进血管再生。总而言之，这些骨髓细胞在心肌梗死发生时的作用非常复杂，还有待进一步明确。

心肌梗死组织里淋巴细胞的数量比较少，但是在缺血性损伤发生之后不久，引流淋巴结（**draining lymph nodes**）中的淋巴细胞会大量增殖。如果缺少**CD4+T**细胞会妨碍**Ly-6C**分子高表达的单核细胞向**Ly-6C**分子低表达的单核细胞转换的过程，因而就会影响受损心肌组织的修复。同样，缺少树突状细胞也会影响炎症反应的消退进程。这些现象都说明适应性免疫反应在心肌梗死的病变过程中发挥了相应的作用，但是由于心肌梗死最多只能算是一个无

菌性的损伤，所以现在还不知道在这个适应性免疫反应中有没有特异性抗原成分的参与。对

于适应性免疫反应机制而言，心肌梗死也许只是打了一个擦边球。

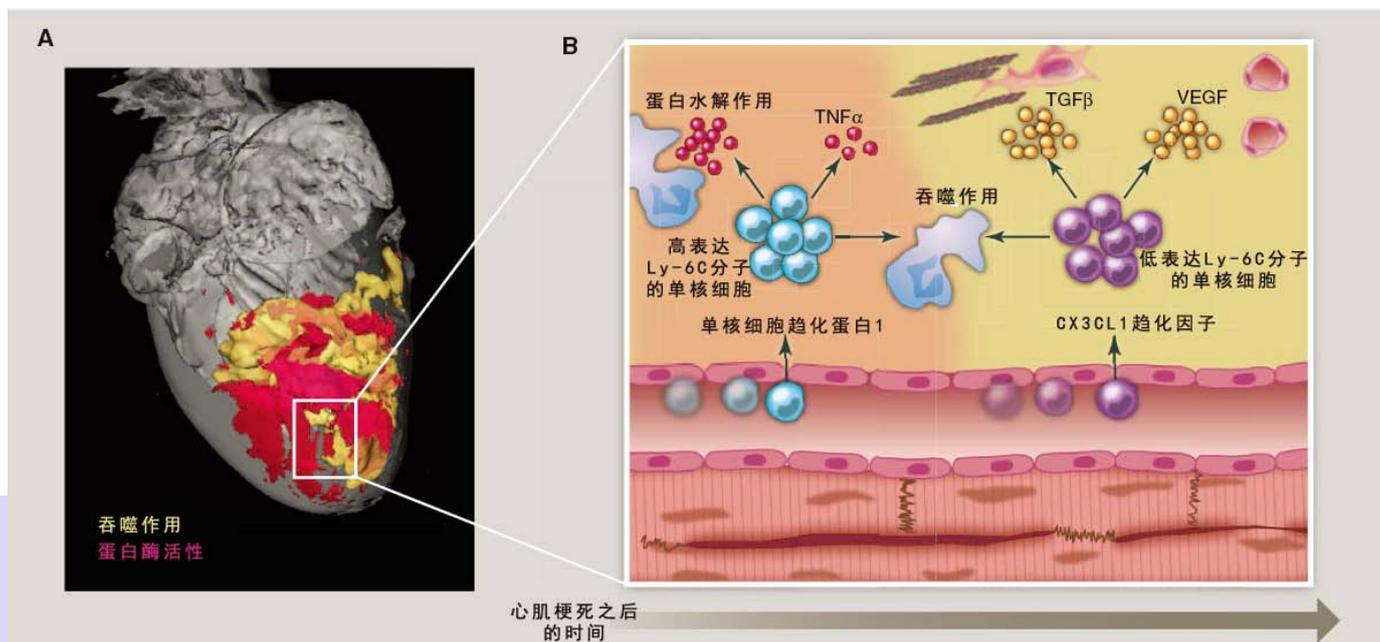


图2 单核细胞在心肌梗死之后的早期心肌重构 (myocardial remodeling) 过程中起到的双重作用。(A) 小鼠心肌梗死心脏标本光学投影图像 (optical projection tomography)，其中注射了分子成像报告显影剂，可用来代表骨髓细胞 (单核细胞) 的主要功能，图中红色代表的是蛋白水解活性，黄色代表的是吞噬活性。(B) 两种不同的单核细胞在心肌梗死发生之后的不同时间里，在梗死组织中发挥各自作用的示意图。在梗死发生之后的初期，高表达Ly-6C分子的单核细胞在单核细胞趋化蛋白1 (又名CCL2分子) 的吸引下进入梗死灶当中，清除坏死的心肌组织。然后，低表达Ly-6C分子的单核细胞会在CX3CL1因子的作用下被招募到梗死灶当中，发挥修复功能形成一个稳固的疤痕组织修复梗死灶。

越来越多的证据表明白细胞在心肌梗死发生之后既可以起到有益的保护作用，也可以发挥有害的作用，进一步加重病情。比如，高表达Ly-6C分子的单核细胞就是心肌组织梗死之后最需要的清道夫，但是这些细胞如果在梗死灶中呆的太久又会对机体带来不好的影响，它们会吞食、破坏正常的心脏组织；而低表达Ly-6C分子的单核细胞则是在梗死后修复工作中不可或缺的一员得力干将。总而言之，心肌梗死之后要想达到最佳的治疗结果就得协调

好这几种细胞之间的关系，平衡它们各自的作用，做到既能够彻底的清除坏死组织，又不会破坏正常的心脏结构，而且还能尽量地修复被破坏的梗死灶，还我们一个功能良好的心脏。临床上对心肌梗死的治疗也应该遵循这个原则，尽可能地平衡白细胞的各种作用，达到最佳的治疗结果。体内RNA干扰 (*in vivo* RNA interference) 治疗可能会取得不错的治疗效果，因为可以通过这种技术在特定的时间选择性沉默CCR2，从具有到抑制高表达Ly-6C分

子的单核细胞被招募到动脉粥样硬化斑块和梗死灶中的效果。随着研究的不断深入，我们对各种白细胞与动脉粥样硬化以及各种并发症的

关系也有了更深入的认识，相信在不久的将来一定可以找到效果更好、针对性更强的心梗治疗方案。

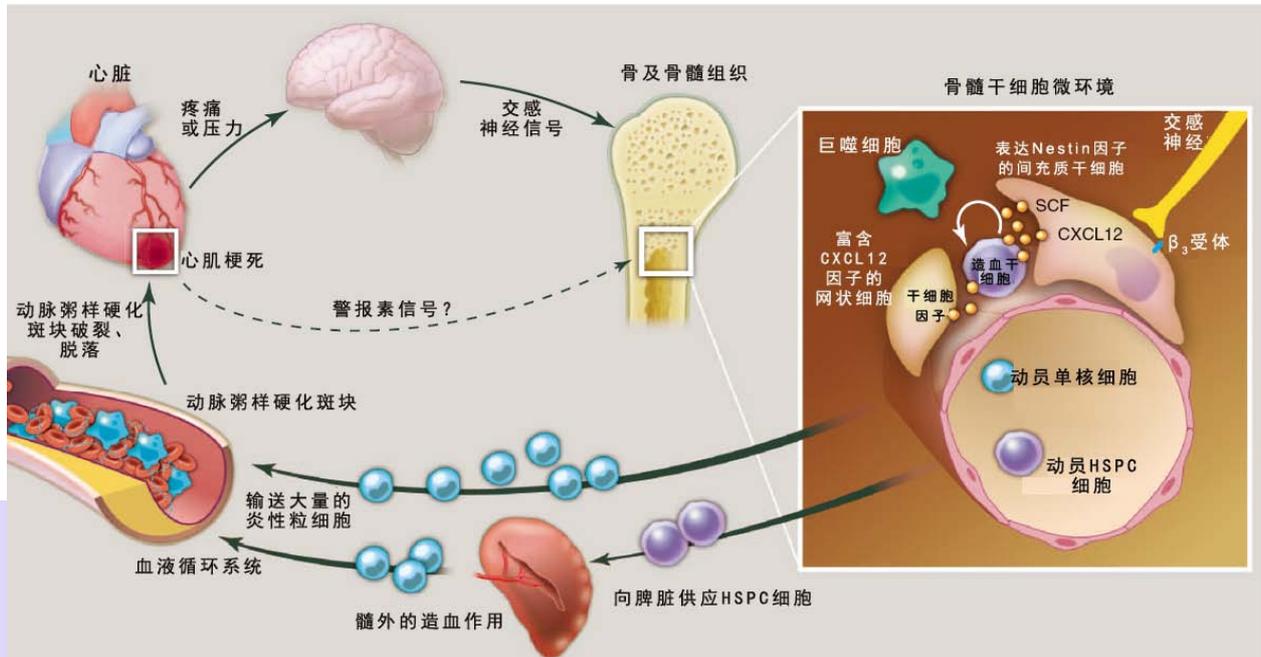


图3 在心肌梗死发生之后各器官的反应更进一步加重了动脉粥样硬化的程度。在小鼠急性心肌梗死动物模型中观察到，在心肌梗死发生之后各器官的反应更进一步加重了动脉粥样硬化斑块病变的程度。该图右侧展示的是骨髓造血微环境中发生的事件。骨髓造血微环境细胞能够为造血干细胞提供必要的信号，促使造血干细胞活化并分化出大量的白细胞。在心肌梗死发生之后，交感神经兴奋性提高，释放去甲肾上腺素到骨髓造血微环境当中，与骨髓造血微环境细胞上的 $\beta_3$ 肾上腺素能受体结合。从而使可溶性的CXCL12因子的释放量减少，使造血干细胞被激活，迁移到髓外组织，例如脾脏当中。新生成的大量白细胞进入到血液循环系统里，进一步增加了血液中单核细胞的数量，所以动脉粥样硬化斑块中的单核细胞也相应的增多起来。这就是临床上常见的心梗后再梗死发生率非常高的原因。图中虚线表示的是一条目前尚未被确定的信号通路，梗死组织可能会通过这条通路与造血系统进行交流，在心肌梗死发生之后通过这条通路活化骨髓造血机制，其中的信号分子可能是警报素。

### ► 发生心肌梗死之后，白细胞与体内的多种器官损伤都有关系

急性心肌梗死是一种非常严重的临床急症，可以对多个器官造成极大的影响和伤害（图3）。有一部分在心梗早期被招募到梗死灶中的单核细胞是来自脾脏红髓的储备，

在心梗发生之后的数小时内，血管紧张素II（angiotensin-2）的水平就会增高，从而将这些细胞储备动员到血液循环当中。在心梗发生之后的头几天时间里，体内的白细胞招募活

动会一直维持在一个非常高的水平。而我们的身体为了满足这种需要，也会开足马力，调动骨髓和脾脏的造血功能大量“生产”白细胞。但是这些造血器官又是怎么知道心脏里急需白细胞的呢？急性心梗带来的疼痛和焦虑情绪会使我们的交感神经系统兴奋性增高，活化神经免疫突触（neuroimmune synapses）。在骨髓组织里，交感神经会释出去甲肾上腺素，与间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）表达的 $\beta_3$ 肾上腺素能受体结合。这些间充质干细胞属于我们人体内的“管家（housekeeping）”，它们能够调节骨髓造血微环境中白细胞祖细胞（leukocyte

progenitor cell）的活性。在去甲肾上腺素的作用下，间充质干细胞会减少CXCL12（该因子能够使HSPC细胞滞留在骨髓造血微环境里）的释放量，促进HSPC细胞进入血液循环系统当中。然后这些HSPC细胞就可以迁移到脾脏组织内，在这个髓外造血器官里继续分化，生成大量的白细胞，而不仅仅只是释放出之前储存在脾脏里的白细胞。脾脏局部微环境的变动，比如IL-1 $\beta$ 和干细胞因子（stem cell factor, SCF）水平升高等也都会改变心梗后白细胞的产量。还有一些未知的可溶性因子也可以起到警报素（alarmin）的作用，在心梗死发生之后触发造血活动。

## ▶ 恶性循环的下一个步骤

不论心肌梗死灶里需要多少白细胞，由于发生心肌梗死之后血液循环中白细胞的数量明显增多，所以包裹在尚未破裂的动脉粥样硬化斑块外的活化的内皮组织都可以招募到白细胞。这可能就是为什么在心梗死之后动脉粥样硬化斑块会在短时间内变得更大，引起更加严重后果的原因。由于心梗之后爆发了炎症风

暴，所以生成了大量具有蛋白水解活性的白细胞，这些白细胞难免会“滥杀无辜”，这种脱靶效应作用在动脉粥样硬化斑块上的结果就是使斑块破裂、脱落，再度堵塞血管，形成再梗死灶。所以心肌梗死之后表现出的白细胞活性也应该是我们进行临床治疗时重点关注的对象，因为这是预防再梗死的关键。

## ▶ 过度的梗死后修复机制反而会帮倒忙

通常科研人员都会用结扎冠状动脉的方法构建小鼠心肌梗死动物模型，并且使用这种模型来开展心肌梗死研究。但是正常的年轻人一般很少会发生心肌梗死。不过动脉粥样硬化、各种危险因素以及糖尿病或者肥胖等合并症都会促进心肌梗死的发生，而且这些危险因素中大部分也都伴有炎症反应。过度活化的全身性炎症反应会干扰局部炎症反应的消退进程，阻碍修复工作的正常开展，所以会妨碍身体对梗

死灶的修复。这样，梗死灶就会进一步增大，最终让整个心脏失去正常的收缩功能，心脏扩大进而导致心衰，因此心脏没有足够的力量将富含氧气的动脉血液输送到身体的各个器官当中，使得身体其它器官的功能也出现异常，比如会出现气短或体液潴留等症状，所以心力衰竭的致死率可以高达50%。现在还不清楚白细胞活性与慢性心力衰竭之间的关系，但是C反应蛋白（C-reactive protein）等炎症生物

标志物以及肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白介素6 (IL-6) 等炎症细胞因子介质都会增加心力衰竭的发生几率, 而且研究发现白细胞增多也与病情的进展有关。在因为高血压病导致的心力衰竭小鼠动物模型的心脏组织里也可以发现白细胞的踪影。由于白细胞与多种疾病都有关系, 所以我们也不能忽视白细胞对慢性心力衰竭患者的影响。

人体研究的数据也表明通过对小鼠动物模型的研究得出的结论可以应用于对心肌梗死患者的临床治疗工作当中。因为在对心肌梗死之后并发心力衰竭的患者进行研究之后发现, 白细胞增多以及炎症单核细胞的水平增高的确都与心梗后发生的心力衰竭存在相关性。急性心梗发生之后, 人体骨髓造血组织的活性升高, 释放出HSPC细胞进入到血液循环系统当中, 这些HSPC细胞可能也是脾脏造血活性能够增强的原因。在急性心梗患者的外周血液循环系统当中可以发现两次单核细胞活动高峰, 它们分别代表两种不同的单核细胞大量出现, 这说明梗死的心肌组织很有可能会在梗死后的不同阶段动员不同的单核细胞到血液循环系统

当中。人类研究数据与小鼠动物模型研究数据如此接近让科研人员感受到了前所未有的鼓舞和信心, 但是我们也不能麻痹大意, 一定要非常审慎地看待这些数据, 因为毕竟人体生物学和小鼠动物模型之间还存在非常多的差异。不过这也意味着在动物模型研究结果里还有大量非常有价值的信息等待着我们去发掘。将各个研究领域得到的结论整合到一起也能得到非常有价值的线索, 比如可以将全基因组关联研究 (gene-wide association study) 得到的心肌梗死高危遗传位点信息与分子生物学研究得到的代谢途径与免疫通路之间关系的信息结合在一起, 还可以与小鼠白细胞间通讯的细胞免疫信息结合, 这种研究模式应该是未来心血管疾病研究工作中重点关注的对象。在上面介绍的这些方法当中, 动脉粥样硬化和心肌梗死动物模型虽然现在还不太完美, 但是它们依旧具有不可替代的作用, 可以帮助我们发现新的生理病理进程, 发现新的治疗靶点, 并且在体内验证这些机制和靶点的具体功能, 看看它们是否对疾病有非常重要的影响作用。

## 白细胞功能对于心血管疾病的重要意义

白细胞系统在心血管疾病中的作用具有以下这几个非常重要的特点。首先, 白细胞系统在心血管疾病中的作用似乎是不太合适、不太恰当的。动脉粥样硬化或者心肌梗死发出的危险信号不太可能被看作是病原微生物入侵的信号, 所以白细胞像往常一样动员起来发挥抗微生物作用和炎症反应都不太适合处理异常积累的脂蛋白或者坏死的心肌组织。其次, 白细胞系统是一个分层次的结构。动脉粥样硬化斑块里大量的巨噬细胞彼此之间并没有太大的差异, 而树突状细胞等其它的白细胞也都是共同行动的。第三, 整个白细胞系统是一个互相合

作的整体。白细胞通过彼此之间的通讯可以完成活化、分化、脱颗粒以及转移等多种行为。第四, 白细胞系统彼此之间会互相竞争, 发挥相反的作用彼此制约。第五, 白细胞系统是一个作用非常广泛的系统。大量的白细胞会在动脉粥样硬化斑块或者坏死的心肌组织里聚集, 但是这些白细胞都是在骨髓或者脾脏等其它器官里生成, 再通过血液循环系统运输到坏死组织里的。第六, 白细胞系统是一个整体的系统。各种白细胞并不会单独行动, 它们彼此之间会形成一个网络, 共同发挥作用 (如图3所示)。

## 结论

在治疗心血管疾病的临床工作中，现在还没有形成一套比较好的以白细胞为靶标的治疗方案，其中部分是因为还有很多相关的基础生理机制没有被研究清楚。其中就包括以下这几个比较重要的问题，比如有哪些因素与白细胞活化和白细胞参与相关？最初出现的危险信号是什么？信号通路是什么？最基本、最重要的疾病信号放大器又是什么？决定免疫损伤和免疫修复平衡的整体反应调控基础机制是什么？淋巴系统、内分泌系统和神经系统之间联系的机制是什么？我们能找到疗效确切、又不会引起副作用的特异性的治疗靶点吗？有没有可能在保留免疫反应功能的情况下以LDL等自身抗原为靶标进行免疫治疗？如果能够回答上述问题，那么利用免疫疗法治疗心血管疾病这个美好愿望实现的那一天应该就不会离我们太遥远了。

# 资讯 · 频道

[www.LifeOmics.com](http://www.LifeOmics.com)

### 三、胰岛素抵抗与炎症对代谢稳态的多效性作用

新陈代谢与免疫反应彼此之间有着密不可分的联系，它们同时也与机体内多种功能密切相关，有助于哺乳动物适应内外部环境的变化。然而，现代社会中充满了各种各样可导致肥胖的饮食和生活方式，因此这些适应性反应也会产生一些不良后果。在本综述中，我们将探讨炎症与胰岛素抵抗（insulin resistance）对代谢稳态（metabolic homeostasis）和疾病发生发展的多效性作用（pleiotropic action）。正确地认识机体在哪种适应性状态下会出现这些应答反应，将有助于我们理解它们在疾病中的致病性作用。

人类在进化过程中持续性地面对着三大主要杀手的威胁，这三大杀手包括饥饿、疾病感染与被捕食。由于现代农业的发展和环境卫生的改善，以及人类在相对近期内晋升为顶级捕食者，因此我们极大地降低了这三大杀手的危害。然而，没想到会有新的威胁取而代之，逐渐成为人类的主要杀手，这些新威胁主要包括心血管疾病、糖尿病与肿瘤。我们在成功应对那些较古老的健康威胁时，发现这些现代疾病不论是在相对值还是绝对值上，对人类发病率与死亡率的“贡献度”飞速增长，同时还威胁到我们已经实现的、延长人类预期寿命的卓越成就。在最近几年里，肥胖已经成为这些不利趋势的幕后推动力量。仅在1980年至2008年间，全世界范围内超重人口的数量翻了一番，达到了五亿人以上，有史以来首次超过了体重不足人口的数量，而肥胖所导致的死亡率也随之增加到每年约三百万人。更令人担忧的是，人类处于中年期时，体重即使仅仅超标一点点，都能使全因死亡率（all-cause mortality）增加20%到40%，而达到肥胖标准时全因死亡率增加约100%，符合病态肥胖标准时则增加约300%。尽管这些数字令人触目惊心，但是

人们可能还是很保守地估计了肥胖对健康的影响程度。

虽然肥胖能够产生灾难性的后果，但是长期以来人类并没有正确地认识到肥胖的重要性，这是因为肥胖除了能促进和加剧心血管疾病、糖尿病与肿瘤的病程以外，对其它疾病的作用较小。的确，在过去的二十年里，研究者们如火如荼地研究了肥胖以及研究得较清楚的疾病发病之间的机制学关联。本综述主要探讨了慢性低度炎症（chronic low-grade inflammation）、胰岛素抵抗（insulin resistance）以及肥胖诱导性代谢疾病（obesity-induced metabolic disease）之间的细胞关联和分子关联。我们首先会系统地总结目前所了解到的肥胖诱导性胰岛素抵抗（obesity-induced insulin resistance）的机制，然后将探讨胰岛素抵抗所处的组织学环境和进化背景的重要作用。此外，我们将特别提出一个论点，即肥胖诱导性代谢疾病中重要的中间事件（例如胰岛素抵抗与炎症）是一种进化上保守的适应性特征，正是这些特征使人类在现代致胖的环境下出现不良的适应能力。

## 肥胖诱导性胰岛素抵抗

肥胖的最基本特征是能量摄入与能量消耗之间存在长期慢性失衡，从而使白色脂肪组织（white adipose tissue, WAT）内储存了过多的营养素。在消瘦者的体内，专门进行新陈代谢的组织（例如WAT、肝脏与骨骼肌）将过多的营养素以甘油三酯（triglycerides）与糖原（glycogen）的形式进行储存，从而能够很容易地减少蓄积在体内的过多营养素。然而，在慢性营养过剩的状态下，那些专业性代谢组织的储存能力将最终无法满足机体的需求。这将破坏营养素储存细胞内的缓冲机制，过多的营养素将转移到难以处理代谢底物的生理学房室（compartment）内。因此，专业性代谢组织与非专业性组织均暴露于超出生理学阈值的代谢底物中，最终将引起细胞内源性功能障碍（cell-intrinsic dysfunction）与细胞外源性功能障碍（cell-extrinsic dysfunction）。主要的细胞内源性

功能障碍包括脂质调节紊乱（譬如甘油二酯（diacylglycerols）、饱和脂肪酸（saturated fatty acids）与神经酰胺（ceramides）在细胞内过度积聚）、细胞内蛋白质的异常修饰、线粒体功能障碍（mitochondrial dysfunction）/氧化应激（oxidative stress）以及内质网应激（endoplasmic reticulum stress）/生物膜应激（membrane stress）。而主要的细胞外源性功能障碍则包括脂质异位沉积（ectopic lipid deposition）、细胞外蛋白质的异常修饰（例如血红蛋白A1c与晚期糖基化终末产物（advanced glycation end-products））以及脂肪因子失调（adipokine dysregulation）（图1）。如果能量的摄入与消耗之间长期存在失衡的话，这些疾病生理性过程将逐渐加重，最终引起脂肪细胞死亡，在脂质含量丰富的WAT组织中可以观察到这些现象。

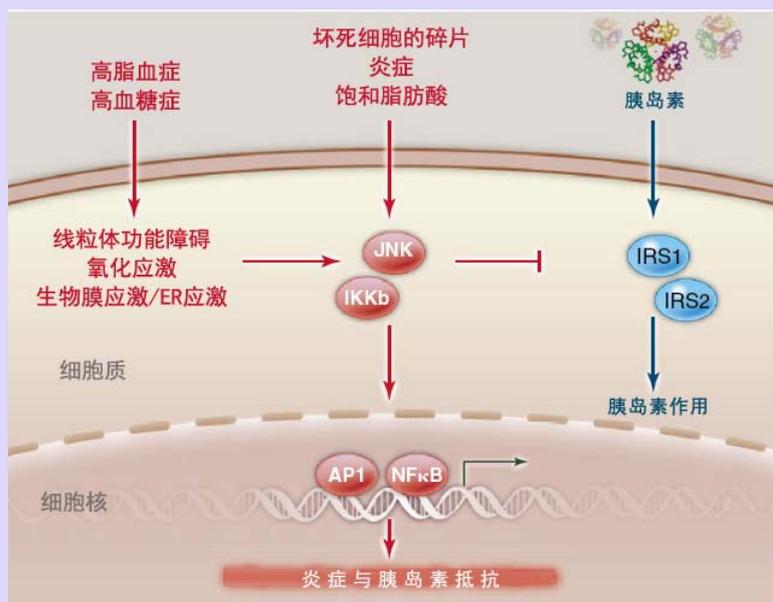


图1 炎性信号通路是连接营养素过剩和胰岛素抵抗的“桥梁”。当胰岛素结合到细胞表面时，胰岛素信号能够通过IRS-1与IRS-2的酪氨酸磷酸化（tyrosine phosphorylation）最终引起细胞质和细胞核内的应答反应。然而，JNK与IKK $\beta$ 所引起的IRS-1与IRS-2的丝氨酸磷酸化（Serine phosphorylation）却能够有效地抑制胰岛素信号转导。慢性营养过剩能够引起多种不同的细胞内源性损伤和细胞外源性损伤，这些损伤进而激活了以上信号转导通路，这就是饮食过量直接导致胰岛素抵抗的机制。此外，JNK与IKK $\beta$ 激活后能够触发炎症因子的分泌，炎症因子进而以自分泌和旁分泌的方式来进一步激活JNK/IKK $\beta$ ，加重胰岛素抵抗。ER：内质网；AP1：激活蛋白1（activator protein 1）。

肥胖所诱导的细胞功能障碍能够激活各种应激应答性信号通路和反调节性信号通路，包括激活Jun氨基末端激酶（Jun N-terminal kinases, JNK）、核转录因子 $\kappa$ B抑制因子（inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ B, I $\kappa$ B）激酶 $\beta$ （I $\kappa$ B kinase  $\beta$ , IKK $\beta$ ）、内质网核信号蛋白-1（endoplasmic reticulum-to-nucleus signaling 1, IRE-1）、哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）、细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinases, ERKs）、蛋白激酶 $\theta$ （protein kinase C $\theta$ , PKC $\theta$ ）、细胞因子信号转导抑制因子（suppressor of cytokine signaling, SOCS）与RNA激活的蛋白激酶（RNA-activated protein kinase, PKR）。虽然本综述的范围并不对这些信号通路进行详细讨论，但是这些通路能够联合起来，对新陈代谢产生两方面的重要影响。首先，每条信号通路都能够汇集到胰岛素信号通路（insulin signaling pathway）上。它们主要通过对胰岛素受体底物蛋白（insulin receptor substrate, IRS）进行丝氨酸磷酸化，共同抑制胰岛素信号通路，而胰岛素信号通路能够减弱应激状态下靶组织内的胰岛素作用，并能阻止营养素大量涌入负荷过重的细胞中（图1）。其次，这

些信号通路将汇集到两条主要的炎症信号通路——JNK与IKK $\beta$ 上，从而启动、维持并增强代谢组织内的炎症反应（图1与图2）。与此同时，异常的营养素摄入也能够完全避开细胞应激反应的作用，通过各种机制来激活炎症反应。主要机制包括触发一系列参与先天性免疫的受体，例如饱和脂肪酸-胎球蛋白A（saturated fatty acids-fetuin A）结合到Toll样受体（Toll-like receptor 4）上、肠源性脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）移位率上升，以及肠道微生态平衡紊乱（intestinal dysbiosis）。

尽管肥胖者体内的炎症应答反应与感染者体内的炎症应答反应都涉及到了类似的信号通路和炎症介质，但是不论从持续时间还是从反应强度而言，这两种炎症应答反应都存在极大的差异。譬如，感染性炎症（infectious inflammation）会使机体出现短暂而强烈的应答反应，而代谢性炎症（metabolic inflammation）与其它慢性炎症性疾病类似，能够以较轻微的炎症水平潜隐在体内，可长达数年甚至数十年。尽管目前还不完全清楚导致这些差异的潜在机制，但是有可能是由于激素因素或表观遗传学因素长期地改变肥胖者的某些系统性参数和组织特异性参数，比如体重与白细胞活性。

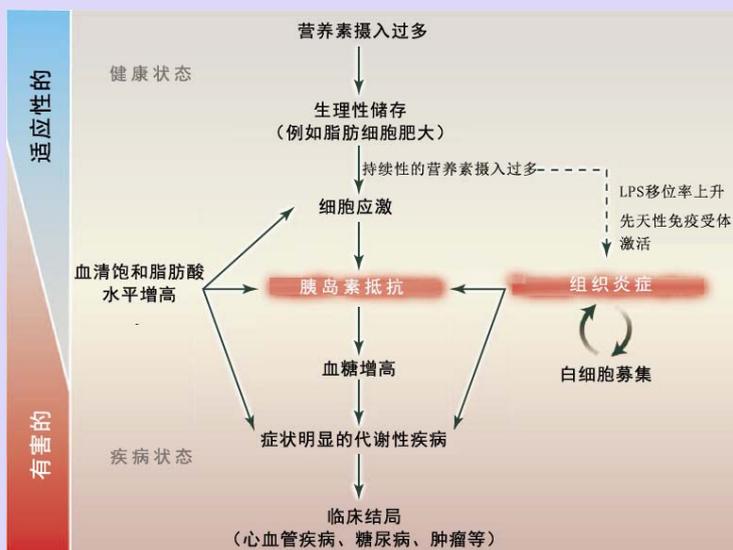


图2 炎症与胰岛素抵抗对肥胖诱导性代谢疾病而言是至关重要的。能量摄入与消耗之间出现急性失衡时，代谢组织将储存过多的营养素，以供日后使用。在慢性失衡状态下，代谢组织的生理性储存能力无法满足需求，从而激活了一系列细胞应激信号通路。细胞应激信号通路能够通过抑制胰岛素信号通路和促进炎症发生，试图防止营养素继续进入代谢组织内。对于存在于冬眠动物中的适应性肥胖（adaptive obesity）而言，营养素过多的状态具有一定的时间限制，它能在组织出现损伤之前最终恢复到正常的生理学状态。然而在肥胖诱导性代谢疾病中，持续性的营养素失衡状态将加重病程，从而导致慢性炎症与胰岛素抵抗的出现，并最终引起糖尿病、心血管疾病，以及其它严重的病理性后果。

## 炎症反应：连接的“桥梁”

代谢组织内的炎症反应激活能够通过三种主要的效应加重胰岛素抵抗与代谢性疾病（图2）。

首先，炎症信号通路（例如细胞应激所诱导的级联反应以及反调节性级联反应）能够通过JNK与IKK $\beta$ 来直接抑制IRS蛋白的丝氨酸磷酸化，进而抑制胰岛素信号通路。

其次，分泌的炎症介质，譬如由富含脂质的脂肪细胞所分泌的CC趋化因子配体2（chemokine (C-C motif) ligand 2, Ccl2）、Ccl5与Ccl8能够将循环系统内的白细胞（例如Ly6C<sup>hi</sup>单核细胞）募集到处于应激状态下的组织中，增强炎症信号通路，提高组织原位细胞的组织重构能力。

再次，分泌的炎症介质能够向全身或局部组织传递胰岛素抵抗的信号，从而募集白细胞，使它们倾向于出现炎症表型。

尽管第一种效应发生于专业性的营养素处理细胞内，例如脂肪细胞、肝细胞与骨骼肌细胞，但是后两种效应能够建立一个稳定的前馈型信号回路；在该回路中，组织内的白细胞以及募集到的白细胞能够维持并加重局部炎症、全身性炎症以及胰岛素抵抗。

正如预料的那样，该炎症回路的激活通常还会伴随有白细胞群的组成改变和活性变化，这些变化对系统性代谢参数能产生极其深远的影响。例如在肥胖者的脂肪组织中，巨噬细胞所占的比例从大约10%增加到50%以上，其分布状态也从均匀分布变成集中分布（主要是因为出现了坏死的脂肪细胞），其表型也由免疫调节性的M2型表型（CD206<sup>+</sup>、Arg1<sup>+</sup>与CD301<sup>+</sup>）转换成了促炎性的M1表型（CD11c<sup>+</sup>、一氧化氮合成酶2<sup>+</sup>（nitric oxide synthase 2<sup>+</sup>, NOS2<sup>+</sup>）与肿瘤坏死因子a<sup>+</sup>（tumor necrosis factor-a<sup>+</sup>, TNF-a<sup>+</sup>））（背景知识1）。肥胖者脂肪细胞内的淋巴细胞也会出现类似的改变：即从以较小的辅助型T细胞2（T helper 2, T<sub>H</sub>2）/调节性T细胞（regulatory T cell, T<sub>reg</sub> cell）为主的淋巴细胞群组成（常见于消瘦者体内）转换为以较大的、炎症水平更强的T<sub>H</sub>1/CD8为主的淋巴细胞群组成。此外，在肥胖者体内，脂质含量较少的WAT组织内表达白介素4（interleukin-4, IL-4）的嗜酸性粒细胞（eosinophils）会被大量的中性粒细胞（neutrophils）、肥大细胞（mast cell）与B细胞所替代。





# 巨噬细胞

巨噬细胞是存在于机体内所有组织中的先天性免疫细胞，它们除了参与宿主防御反应以外，还发挥了多种内稳态维持功能。这些细胞的功能具有极强的可塑性和多能性，然而，当巨噬细胞被激活时，它们会倾向于表现出两种常见的活化表型，其中之一M1型（即经典型）活化是一种炎性表型，其主要特征为促炎性细胞因子（例如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 与IL-6）、1型细胞因子（type 1-biasing cytokines，例如IL-12）与活性氮自由基（reactive nitrogen species，例如一氧化氮（nitric oxide））的表达水平显著增高。M1型巨噬细胞是肥厚的脂肪组织中炎性细胞因子的主要来源之一，能对炎性的胰岛素抵抗进行调节。另外，IL-4/IL-13引起的M2型（即替代型）活化是一种致耐受性表型，该表型与抗炎细胞因子水平（例如IL-10与转化生长因子 $\beta$ （transforming growth factor- $\beta$ ））、抗寄生虫性应答反应（例如Ym-1、dectin-1）以及嗜酸细胞活化趋化因子（eotaxin）和合成代谢功能（例如血管生成、纤维化与细胞外基质重塑（extracellular matrix remodeling））密切相关。M2型巨噬细胞与M1型巨噬细胞大为不同，它们是维持脂肪细胞中胰岛素信号通路的关键所在，它们也能使脂质含量较少的脂肪组织内的耐受性内环境稳定下来。尽管所有的巨噬细胞通常都能表达F4/80与CD11b，但是脂肪组织中的M1型巨噬细胞的免疫表型为CD11c<sup>Hi</sup>Nos2<sup>+</sup>TNF- $\alpha$ <sup>+</sup>，而替代型M2巨噬细胞的免疫表型为CD206<sup>+</sup>CD301<sup>+</sup>Arg1<sup>+</sup>。尽管这些基本的活化类型是机体在应对病原体时所产生的常见的表型性应答反应，但是组织内的巨噬细胞并不总是拘泥于这些表达类型。

与过度饮食相关的细胞应激首先引起代谢失调，最终进展为症状明显的疾病态，而白细胞群的显著改变是这一进展过程中的关键机制学联系。在消瘦的小鼠体内，替代型M2巨噬细胞（alternative M2 macrophages）（背景知识1）、T<sub>reg</sub>细胞、嗜酸性粒细胞与恒定型自然杀伤性T细胞（invariant natural killer T cell）之间能够联合起来，共同维持机体内的胰岛素敏感性的、致耐受性的免疫性内环境（图3）。如果其中任何一种白细胞出现功能性缺失，都会扰乱它们之间的合作关系，从而打破机体内抗炎性内环境的稳定性，对脂肪细胞的胰岛素信号通路产生负面影响，最终加重脂肪饮食对健康的有害效应。而如果对其中的任何一种细胞进行补充，都会产生相反的效

应。肥胖可以通过上述机制，对白细胞组成进行重新调整，从而形成一种胰岛素抵抗型的促炎性内环境；而致耐受性的白细胞网络在这种内环境中将被破坏，取而代之的是炎性M1型巨噬细胞（背景知识1）、CD8<sup>+</sup> T细胞与T<sub>H</sub>1细胞（图3）。如果这些细胞谱系中任何一种出现功能性缺失，就会弱化它们的炎性效应，从而减轻致胖性饮食对健康的不良效应；而如果对其进行补充，就能够加重炎症和疾病。此外，某些干预措施，例如，阻断或扩大Ccl2-Ccr2趋化轴能够阻止或促使WAT组织募集新的白细胞，同时还不会影响现有的白细胞组成，但是即便这样的干预措施也能够显著调节肥胖相关的胰岛素抵抗。

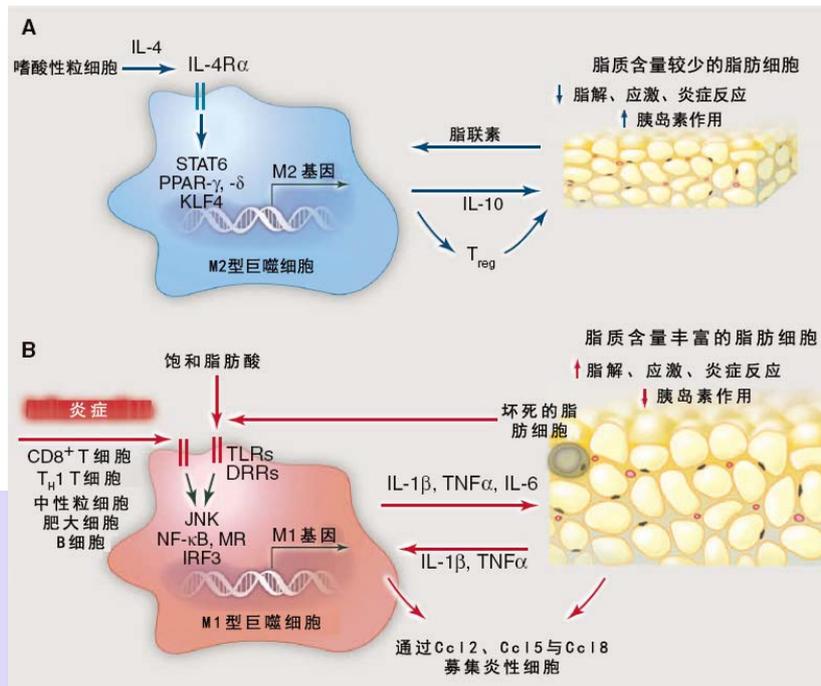


图3 脂质含量较少的脂肪组织内的巨噬细胞表型不同于脂质含量丰富的脂肪组织内的表型（背景知识1）。在脂质含量较少的脂肪组织中（A），嗜酸性粒细胞产生的IL-4可以维持替代活化型M2巨噬细胞的表型，即致耐受性细胞因子（如IL-10）的生成较多，而炎性介质的生成较少。这种表型能够在机体内建立起一个致耐受性的免疫内环境，直接增强脂肪细胞的胰岛素敏感性。反之，脂质含量较少的脂肪细胞生产脂联素（adiponectin），可与IL-4信号通路联合起来，促进替代型M2巨噬细胞的活化。而在脂质含量丰富的脂肪组织中（B），慢性营养素过多能够激活炎性的M1型巨噬细胞，而活化的M1型巨噬细胞能够产生一系列促炎性细胞因子和趋化因子，从而加重脂肪细胞的胰岛素抵抗水平和细胞应激水平，并召集更多的白细胞。而脂肪细胞反过来也能分泌炎症因子与饱和脂肪酸，这些物质连同坏死细胞所产生的信号一起，联合巩固炎性内环境的稳定性。STAT（signal transducer and activator of transcription）：信号转导子与转录激活子；KLF（Kruppel-like factor）：枯否样因子；TLRs（Toll-like receptors）：Toll样受体；DRRs（Danger recognition receptors）：危险识别受体；MR（mineralocorticoid receptor）：盐皮质激素受体；IRF（interferon regulatory factor）：干扰素调节因子。

WAT是结构可变性最大的营养素储存组织，它在肥胖状态下会出现戏剧性的改变，但是其它重要的代谢器官也会出现类似的白细胞群组成变化。例如，肥胖发生后，胰腺和肝脏内的白细胞组成会发生重新调整（尽管肝脏内的白细胞调整不会使巨噬细胞的数量发生实质性的改变），而脑组织与骨骼肌组织中则会出现炎性微环境，但其白细胞的数量并不会出现较大的改变。与这种白细胞组成变化相一致的是，胰岛素作用的主要靶组织也会开始表现出胰岛素抵抗的特征：WAT组织中甘油三酯的分解水平增加，胰岛体（pancreatic islets）中胰岛素分泌水平增高，肝脏的糖原易生作用（gluconeogenesis）、糖原分解作用（glycogenolysis）和脂肪生成作用（lipogenesis）增强，骨骼肌中胰岛素诱导的葡萄糖处置力（insulin-stimulated glucose disposal）减弱，大脑的饱腹感减弱。这些器官中白细胞组成的改变与脂肪组织中白细胞组成的改变一样，都对系统产生同样重要的影响。例如，肝脏选择性地消除替代型M2巨噬细胞，将会使机体在摄入高脂肪饮食后，更容易出现肥胖与全身性代谢疾病，消除整个机体内的替代型M2巨噬细胞也会产生类似的表型。这些结果证明，组织内的白细胞在代谢性疾病所产生的组织特异性局部临床症状中发挥了全面作用，并说明即使仅有一个组织内出现

了白细胞功能失调，也会使机体对代谢性疾病的易感性增高。

尽管肥胖诱导性代谢疾病能够通过多种疾病特异性的致病机制来促进和加剧疾病的发生发展，但是在这些疾病中，大多数疾病最终是由肥胖的特征性慢性低度炎症与胰岛素抵抗所引起的。例如，数十年以来，肥胖已经被公认为心血管疾病的一个重要危险因素，然而，人们在最近才从机制上了解到，肥胖对心血管疾病的危险效应是由肥胖所伴发的炎症与胰岛素抵抗所导致的。同样的，高脂血症（hyperlipidemia）是心血管疾病的另一个被详细探讨的危险因素，它也是炎性胰岛素抵抗造成的不良后果之一。炎性胰岛素抵抗通过增强脂肪组织的脂解作用和肝脏的脂肪生成作用，从而形成高脂血症。即便心血管疾病的生物动力学过程（即动脉粥样硬化性斑块形成、斑块重塑与斑块破裂）也会受到炎性环境的影响。确实，一些抗高脂血症疗法的疗效与其降脂能力和免疫调节能力密切相关，例如他汀类药物（statins）与水杨酸盐类药物（salicylates）。由于这些危险因素具有共同的病理生理学基础，因此难怪携带有某一个心血管疾病危险因素的个体通常会同时携带其它多个危险因素——这个观察结果让我们找到了代谢综合征的发病基础。

## 胰岛素抵抗是一种适应性特征

由于炎性胰岛素抵抗是大多数肥胖和能量摄取过多引起的病理改变的潜在机制，因此我们倾向于认为，这种生理学现象是机体对饮食过度的一种适应不良性应答反应。毋庸置疑，肥胖的临床结局是非常严重的。目前人们认为胰岛素抵抗是对日益严重的肥胖问题所产生的有害性应答反应，但是有三条证据质疑了以上

观点。

首先，有大量实例可表明肥胖与胰岛素抵抗是相互独立的，包括胰岛素抵抗型的消瘦状态（比如脂质营养不良（lipodystrophy）的个体）、小窝蛋白1（caveolin-1）基因被剔除的小鼠与胰岛素敏感型的肥胖状态（例如Fabp4基因被剔除的小鼠），以及能适应冷环境的

哺乳动物。事实的确如此，在人体内，胰岛素抵抗与肥胖之间的关联同样也是脱节的，许多肥胖者的胰岛素敏感性水平远远高于根据其肥胖倾向所预计的敏感性水平。此外，许多应用最广泛的胰岛素增敏性药物并不会减轻肥胖倾向，而相反与患者的肥胖倾向增加有关，例如噻唑烷二酮（thiazolidinedione）疗法。

其次，在某些与肥胖无关的特殊生理性情况下，胰岛素抵抗是作为一种进化上保守的适应性应答反应而出现。例如，在感染和怀孕情况下，机会优先为新出现的代谢需求（分别为免疫系统激活与胎儿发育）提供营养素。机体为了满足这些代谢新需求，会降低全身的胰岛素敏感性水平，进而诱导胰岛素抵抗，同时还会减少非优先组织的营养素吸收水平，为优先级高的细胞储备葡萄糖。的确，这两种状态所产生的适应性生理反应与肥胖状态下产生的反应极为相似。

最后，在哺乳类冬眠动物体内，饮食诱导的极度肥胖通常伴有系统性胰岛素抵抗、高胰岛素血症（hyperinsulinemia）与高脂血症，但这种极度肥胖被认为是进化上保守的、完全不会产生病理性后果的适应性应答反应。这些冬眠动物每一年都会在繁殖期后摄入过量的食物，迅速地让自己进入一种肥胖状态，而这种肥胖状态对于人类而言，便是病态性肥胖。例如一些美洲林跳鼠属类（*Zapus*）动物在进入冬眠状态时，其体内的脂肪超过其体重的80%，而相比之下，对于人类肥胖而言，其极限值在男性中约为25%，在女性中约为32%。对于大多数冬眠动物而言，秋季时出现的肥胖通常都会伴有2型糖尿病与代谢综合征的生理学特征，包括主要靶组织的胰岛素敏感性下降，以及血清中胰岛素、甘油三酯以及总胆固醇和LDL胆固醇水平极度升高。尽管胰岛素抵抗的确切功能尚不清楚，但是它在冬眠动物体内可做为营养素储存量的传感器，同时也能向组织传达有益信号，促使其从葡萄糖代谢转换为脂肪酸代谢，从而为冬眠做好充分准备。

虽然冬眠动物的身体状态符合2型糖尿病与代谢综合征的临床诊断标准，但是它们的短暂性肥胖并不会引起不良的病理性后果。冬眠动物体内多余的脂肪会在冬季被迅速消耗，随后它们将迅速进入繁殖周期。这种一年一次的短暂性肥胖也不会对健康产生任何不良影响。在瑞典的一项研究中，肥胖的胰岛素抵抗型冬眠动物体内虽然存在有明显的高脂血症，但是其主要血管中并没有出现任何动脉粥样硬化性损伤。同样，肥胖的冬眠动物的代谢参数虽然与人类肥胖的参数水平相近，但是它们却不会出现人类肥胖的特征性慢性炎症。尽管冬眠动物的代谢状态与人类肥胖者的代谢状态非常相似，但是冬眠动物却不会出现任何病理性后果，这说明短暂性肥胖与胰岛素抵抗并不一定就是病理性的，实际上它们可能是机体对营养素储存过多所形成的一种进化上保守的适应性应答反应。

与怀孕、脓毒症（sepsis）和冬眠相关的胰岛素抵抗可以证明，在某些情况下，胰岛素信号通路的暂时性抑制是有益于健康的。此外，这些适应现象在不同动物之间（如苍蝇与人类）具有高度保守性，从而说明胰岛素抵抗的作用是非常有益的，在经历了数百万年的趋异进化后仍能保留下来。然而，由于感染、饥饿、捕食，尤其是繁殖在进化过程中具有重要地位，因此以上的观察结果并不会让人感到惊奇。的确，胰岛素抵抗在进化过程中发挥了有益作用，增强了机体对以上每一种状态的适应力：激发免疫功能，以抵抗感染；将冬眠动物体内的首要代谢底物由葡萄糖转换为脂肪，以避免饥饿；以及为胎儿的发育保留代谢物来源，以优化生育质量。胰岛素抵抗甚至在捕食引起的自然选择过程中似乎也是有益的，因为这种“攻击或逃离”的应答反应通常会涉及到应激反应性激素，如儿茶酚胺（catecholamines）与糖皮质激素（glucocorticoids）对胰岛素信号通路的拮抗作用。在被捕食过程中，短时间内胰岛素的合成代谢功能就会被抑制，从而调动出储存的营养

营养素，为机体保持高度警醒状态提供足够的能量，以对抗被捕食的威胁。可变的胰岛素敏感性具有多效性作用，在进化过程中具有重要作用，这或许能够解释为什么影响胰岛素信号通路的代谢通路、炎性通路、激素通路、饮食途径与行为途径存在多样性（图1）。

在肥胖诱导性代谢疾病中，这些在进化过程中具有重要作用的保守性信号通路多数被激活，虽然所产生的生理学影响多数都是病理性的，但是我们仍不清楚胰岛素抵抗对健康的全面影响。例如，肥胖者的胰岛素抵抗会导致一个后果，即超负荷的细胞会限制营养素的进一步吸收。当然，我们也需要避免营养素毒性作用所产生的一些后果，其中包括脂质含量丰富的脂肪组织中过饱和的脂肪细胞出现坏死。如果没有胰岛素抵抗来限制更多的营养素吸收的话，其它脂肪细胞也将同样遭遇坏死的命运，

机体内用于储存过多营养素的储存池将“缩小”，进而形成一个恶性循环，使能用于分担已经过重的代谢性负荷的细胞越来越少。脂肪组织的储存库崩溃以后，骨骼肌细胞与肝细胞的储存库也同样会崩溃，紧随其后的是非专业性的营养素储存组织。毫不夸张地说，机体能够将自身组织消耗掉，直至死亡。

一些人对这种可能性表示赞同，因此他们重新考虑将胰岛素敏感性疗法作为肥胖相关的代谢性疾病的核心疗法。该疗法以过度饮食可能产生的适应性应答反应作为靶标，虽然能在一定程度上减少过度饮食的长期不良后果，但是却不太可能有效地治疗该疾病中可能存在的生理性缺陷。能量失衡是促发肥胖诱导性代谢疾病的根本因素，因此有效的治疗方法应当更有可能以能量失衡为治疗靶标。

## 适应性的代谢组织白细胞活化

研究者们在对饮食诱导性肥胖（diet-induced obesity）进行仔细研究后确定，代谢综合征的病理生理学特征是专业性代谢组织内出现由白细胞介导的慢性低度炎症。然而，由于我们过度关注于肥胖，因此我们对白细胞活化的了解仅仅局限于促进代谢性疾病的功能上。尽管如此，白细胞通常存在于代谢组织中，它们在代谢组织中能够行使其非冗余的维持性功能。例如在脂质含量较少的WAT组织中，嗜酸性粒细胞所产生的IL-4能够刺激巨噬细胞产生IL-10和其它炎症介质（图3）。白细胞的这一表型对于维持脂肪细胞的胰岛素敏感性是至关重要的（IL-10能够直接增强脂肪细胞的胰岛素信号通路），它对于WAT组织中抗炎性微环境的维持也是很重要的（直接作用或通过维持脂肪组织内T<sub>reg</sub>细胞的功能来发挥作用）。与以上观察性结果一致的是，如果阻碍

脂肪组织的巨噬细胞产生IL-4，或干扰巨噬细胞的IL-4信号通路，将会引起脂肪细胞功能障碍、胰岛素抵抗与代谢性疾病。而相比之下，增强IL-4信号通路，将会降低高脂肪饮食对健康的有害影响。

棕色脂肪组织（brown adipose tissue, BAT）是哺乳动物体内唯一的产热组织。替代活化型M2巨噬细胞同时也是BAT组织非颤抖性产热应答反应（nonshivering thermogenic response）中不可或缺的重要要素之一。寒冷暴露可通过电刺激下丘脑交感神经系统中支配BAT组织的传出神经，从而使机体出现非颤抖性产热应答反应，而这些传出神经反过来也能够通过释放儿茶酚胺（catecholamines）来激活褐色脂肪细胞。而褐色脂肪细胞一旦被激活，就能够氧化脂肪酸，并通过解耦联蛋白1（uncoupling protein-1）来消除随之产生的

线粒体的质子梯度，最终释放出热量。替代型M2巨噬细胞是这种肾上腺素能神经突触的一个不可或缺的重要组成部分，其释放的儿茶酚胺量大约占棕色脂肪组织与白色脂肪组织受到寒冷刺激时所释放的儿茶酚胺总量的50%左右。替代型M2巨噬细胞在受到寒冷暴露时会产生儿茶酚胺，儿茶酚胺连同交感神经一起，诱导褐色脂肪细胞的产热反应，同时还能诱发白色脂肪细胞的脂类分解反应。因此，缺乏替代型M2巨噬细胞的动物无法实现有效的产热效应，也不能将产热所需要的脂肪酸调动起来。

即使在肥胖诱导性代谢疾病中，白细胞活化也是一种适应性表型。例如，代谢性疾病必备的公认性特征是炎性M1巨噬细胞浸润到WAT组织中，然而，这种白细胞组成在发挥某些适应性作用时，其数量和活性必须得到提高。Ly6c<sup>hi</sup>单核细胞与M1型巨噬细胞在肥胖早期时出现浸润行为，这似乎是由过度饱和的脂肪细胞的坏死/凋亡所驱动的。尽管在大多数器官中，凋亡脂肪细胞周围的实质性细胞能够清除凋亡细胞的碎片，但是脂肪细胞死亡后会

产生较大的脂滴，大脂滴会出现不受控制的脂解作用，对邻近的细胞产生毒性作用。因此，在脂质含量丰富的WAT组织中，新募集的M1型巨噬细胞会将脂滴吞噬入内并隔离起来，最终将其消除。如果没有专门的吞噬细胞介入的话，这些脂肪细胞的残留物可能会长期存在于体内，释放出坏死细胞的碎片和游离的脂质，对周围的组织造成损害。

毫无疑问，这些吞噬性巨噬细胞的介入是机体所必需的，但是它们可能为了应对坏死细胞的碎片，倾向于表现出M1型表型，因此它们被认为是脂质含量丰富的脂肪组织中炎症因子的一个主要来源。然而，凋亡细胞残留物的清除与炎症表型之间并没有必然的联系。的确，凋亡细胞的清除能够强效地抑制巨噬细胞活化，并且与巨噬细胞的调节表型密切相关。这种调节表型与脂质含量较少的脂肪组织内巨噬细胞表型有一定的相似度。因此，巨噬细胞清除死亡脂肪细胞的方式能够消除体内主要的促炎因素，同时还不会累及机体所必需的功能。

## 整合组织的结构与功能

我们对肥胖、脂肪组织内稳态和产热效应的研究表明，BAT组织与WAT组织中的脂肪细胞和白细胞之间存在着密切的功能性整合。的确，这些细胞在脂肪组织中的数量分布和空间分布情况明确表明之间存在功能性整合的情况。在基础状态下，脂肪组织中白细胞的数量与分布情况在不同个体之间的差异较小，甚至在不同物种之间也没有什么差异，而随着白细胞的消耗，其原始的补充库将会迅速无误地恢复生产，同时既不会改变白细胞的表型与分布，也不会让其它细胞群体浸入进来。脂肪组织内的某些白细胞甚至会表现出完全不同的组织特异性表型，这些表型能够将其与机体内

其它组织中类似的白细胞区分开来。例如，WAT组织内的T<sub>reg</sub>细胞会展现出一种完全不同的转录表达谱，特征性地表达与邻近脂肪细胞相关的基因，包括脂肪生成的“主要调控因子”——过氧化物酶体增殖子激活受体 $\gamma$ （peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ）。这些资料表明，脂肪组织内的白细胞可能获得了某些特殊特性，以支撑它们在所处组织内的功能。

文章至此，我们的关注点仍然为脂肪组织，但是白细胞的功能性整合并不仅仅出现在脂肪组织内。实际上，大部分组织能够有序地补充组织内的白细胞，这说明组织原位的白细

胞可能在其它组织里也发挥了整合性作用。而事实的确如此，比如脂肪组织内的巨噬细胞、肝脏中的枯否细胞（Kupffer cell）、脾脏中的脾窦巨噬细胞（sinusoidal macrophage）、大脑中的小神经胶质细胞（microglia），以及肺部的肺泡巨噬细胞，它们都是表型独特的巨噬细胞群体，并且各自拥有特征性的基因表达

模式与空间分布。尽管巨噬细胞具有特殊的组织特异性功能，造成了多个组织之间存在表型差异，例如，脾脏红髓巨噬细胞对衰老的红细胞进行清除，小神经胶质细胞对神经突触进行修饰，但是其它组织内白细胞的功能仍有待研究。

## 结论

研究者在认识到肥胖是人类疾病的主要来源之后，对代谢功能障碍产生了强烈的兴趣，他们已确定炎症胰岛素抵抗是代谢功能障碍的关键性病理生理学机制。然而正是因为我们对其的浓厚关注，促使我们对模拟的代谢极端情况，例如高脂肪饮食，脂质输注与单基因实验模型进行了详细研究。这些研究方法及其限定的简化性让我们对人类疾病有了极具价值的深入了解，然而这些研究方法的作用有限，仅能描述肥胖诱导性代谢疾病在临床上最常见的、非极端性的复杂疾病类型。例如，将关在笼子里的、受到严格遗传限定的啮齿动物为研究对象，连续几个月向其喂食大量的加糖乳脂和猪油，这就形成了饮食诱导性肥胖的基本实验模型。这个实验模型近似于人类中的肥胖者，但是却不能准确地反应肥胖者的情况。因此我们所面临的挑战就是在一些存在细微差别的相关情景下来审查现有的实验观察结果。

首先，简化疾病模型（例如喂食高脂肪饮食）所观察到的结果必须与通过临床观察与干预所观察到的疾病结果来进行比较。例如，研究者们利用ob/ob小鼠模型，最终确定瘦素（leptin）是摄食行为的一个强效调节子。瘦素被广泛地赞誉为“肥胖的良方”，但是只有在人类肥胖相关性瘦素抵抗出现临床特征时才是如此。这一证据意味着当前的基因干扰技术，例如基因敲除、等位基因加注液氧，以及

功能获得性突变或功能缺失性突变流行热潮应当适当降温，研究者们应该在人类中仔细寻找类似的基因畸变，以进行研究，正如最近的Gpr120研究一样。此外，我们也应该从反方向来利用两者之间的比较情况。许多临床研究采用的是“反复试验”（trial and error）的方法，因此治疗的成功与失败通常都是具有指导性意义的，正如治疗肥胖的手术方法的相对成功以及治疗肥胖的药物的失败。

其次，疾病模型和临床观察结果必须与类似的健康模型和健康人的临床观察结果进行比较。例如，白细胞活化是饮食诱导性肥胖的关键病理生理学机制；然而，在消瘦的健康啮齿动物体内，WAT组织和肝脏中的巨噬细胞以及WAT组织中的T细胞具有保护作用，这就清楚地表明白细胞的活化情况取决于机体的状态。此外，这也能解释为什么当这些白细胞谱系完全缺失时，代谢性疾病也会出现反常的恶化。的确，这些观察结果向我们提示了一些可能的新治疗方法，包括用药物使巨噬细胞与淋巴细胞倾向于表现出调节性表型。此外，许多调节能量消耗与胰岛素抵抗的炎症信号通路，例如IKKe、PKR与Gpr120或许能够作为肥胖诱导性代谢疾病的治疗靶点。

最后，疾病模型以及临床观察结果必须与生理学方面相似但病理学方面不同的情况进行比较。例如，研究者们还不太清楚胰岛素抵抗

在怀孕与感染的情况下会产生什么样的负面影响，而肥胖的冬眠动物会出现无病理性改变的“代谢综合征”，这说明我们目前对人类饮食诱导性肥胖的病因的了解还不太完善。尽管目前罕有研究探讨这三种特殊的生理学现象，即怀孕、感染与冬眠的具体情况，但是我们已经深入讨论了肥胖诱导性代谢疾病的表征和恢复过程在这三种状态下的情况。如果我们仔细研究在这些生理学事件发生后机体的代谢能力是如何恢复正常的，那么我们可能就能深入了解该如何来恢复肥胖诱导性代谢疾病患者的代谢

能力。

我们目前对代谢生物学和肥胖诱导性代谢疾病的根本机制的了解已经达到了骄人的水平。然而这一领域的显著进展基本上并没有使肥胖和代谢性疾病的治疗方法出现有意义的进步，部分原因是因为没有在合适的临床、生理和生物背景下进行经验性研究。因此，我们未来的挑战是，为了确定肥胖诱导性代谢疾病的病理生理学根源，并开发出合适的新兴疗法，我们将为现有的大量信息提供一个合适的临床、生理与生物背景。



# 百态 · 频道

[www.LifeOmic.com](http://www.LifeOmic.com)

## 四、机遇与挑战并存的慢性疾病抗炎治疗新方法

包括动脉粥样硬化（*atherosclerosis*）、2型糖尿病（*type 2 diabetes*）、阿尔茨海默病（*Alzheimer's disease*）等多种疾病在内的慢性疾病（*chronic diseases*）是一组波及范围广泛、同时又能给患者、亲属以及社会带来巨大伤痛和损失的疾病。研究发现，这些疾病的病理生理（*pathophysiological*）过程都与炎症反应（*inflammatory*）密切相关。不过通常我们都不能确定具体的炎症刺激因子（*inflammatory stimulus*）是什么，有时可能会幸运地发现致病炎症因子，但是之后却又失望地发现我们对此束手无策，不知道该如何去除它们。所以有很多科研人员都对慢性疾病的抗炎疗法产生了兴趣，不过虽然有一些人从炎症反应失调（*inflammation dysregulation*）或者自身免疫（*autoimmunity*）等致病机制入手取得了一定的治疗效果，但是目前有关慢性疾病的抗炎治疗工作还存在很多缺陷，其中最棘手的一点就是炎症反应虽然是很多慢性疾病的致病原因，但它同时也是一道非常重要的，人体保卫防线。所以为了保证免疫机能的正常运转，我们的身体又开发出了各种旁路补偿途径，确保免疫功能不至于缺位，但是这就降低了抗炎药物的风险收益比（*risk:benefit ratio*）。随着科研人员对炎症信号通路的认识的不断加深，以及药物开发技术的不断发展和成熟，使用抗炎疗法治疗慢性疾病已经开始进入了转化研究的阶段。

如图1A、B和图2A所示，地球上所有的生物都需要抵御外来病原体（*exogenous pathogen*）的侵扰，并且还要在经受感染和创伤之后及时地完成修复才能够继续存活下去。可是保卫我们机体的这套免疫防御机制有时也会误伤自己，造成组织损伤，甚至导致器官功能紊乱乃至丧失正常的机能。还有一种比较严重的情况是所谓的“细胞因子风暴（*cytokine storm*）”。在病原体入侵造成脓毒血症（*sepsis*）或者细胞大量坏死，造成强烈的急性或者亚急性炎症反应时比较容易引发细胞因子风暴。但是病原体感染也不一定会导致细胞因子风暴，如果机体的炎症调控机制出现异常，病原体感染也会引发慢性疾病。比较典型的例子就是Cryopyrin蛋白相关周期性综合征（*cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS*），这是因为富含NACHT亮氨酸重复序列蛋白3（*NACHT-leucine-rich repeat protein 3*）发生突变引起的一种炎症性疾病（*inflammasome diseases*）。

还有一种慢性疾病也是因为病理性炎症反应（*pathologic inflammation*）而导致的，但是它和前面的疾病都不一样，并不是因为急性败血症、急性组织损伤或者免疫调控机能原发性失调而引发的。在这种情况下，炎症反应并没能彻底地清除原发刺激因素（比如感染或者组织损伤等），所以形成了慢性炎症，并且最终也使组织发生了病理性损伤。图1C所示的血清阳性类风湿性关节炎（*seropositive rheumatoid arthritis, RA*）等疾病就是由于过度活化的病理性自身免疫反应而导致的慢性疾病。但是对于图2B所示的其它类型的慢性炎症疾病，自身免疫反应反倒不是最重要的致病因素，这类疾病主要与老龄化、动脉粥样硬化（*atherosclerosis*）、肥胖（*obesity*）、胰岛素抵抗（*insulin resistance*）、阿尔茨海默病等神经变性疾病（*neurodegenerative diseases*）相关，如图1D所示。

随着科学的发展，我们对炎症反应也有了更加深刻和准确的认识，所以对CAPS

等因为免疫反应调控异常而导致的疾病，以及血清阳性类风湿性关节炎和其它风湿疾病（rheumatoid diseases）等因为自身免疫反应而诱发的疾病也有了更有效的治疗手段。但是这些治疗措施能否用于其它慢性炎症疾病？目前，和非自身免疫致病机制导致的慢性炎症疾病相比，我们对于因为自身免疫机制诱发的异常炎症反应所导致的慢性自身免疫性疾病的认识要深刻得多。而且自身免疫疾病通常都会对我们的生活带来非常严重的影响，比如这类患者每天都会遭受病痛折磨，所以这类患者

对于新型治疗手段带来的副作用也有更高的耐受度。即便如此，目前对这类疾病的治疗也离理想状态相距甚远。现在的抗炎治疗效果并不稳定，尤其是对于已经确诊的患者，更加难以得到比较理想的疗效。因此很难见到疗效维持时间比较长的案例，可是却经常能够看到抗炎治疗的副作用，给患者正常的免疫防御机制带来了较大的影响。对于非自身免疫机制导致的比较复杂，而且症状又不太明显的慢性炎症疾病，使用抗炎疗法带来的问题（副作用，以及患者的抱怨）会更突出。

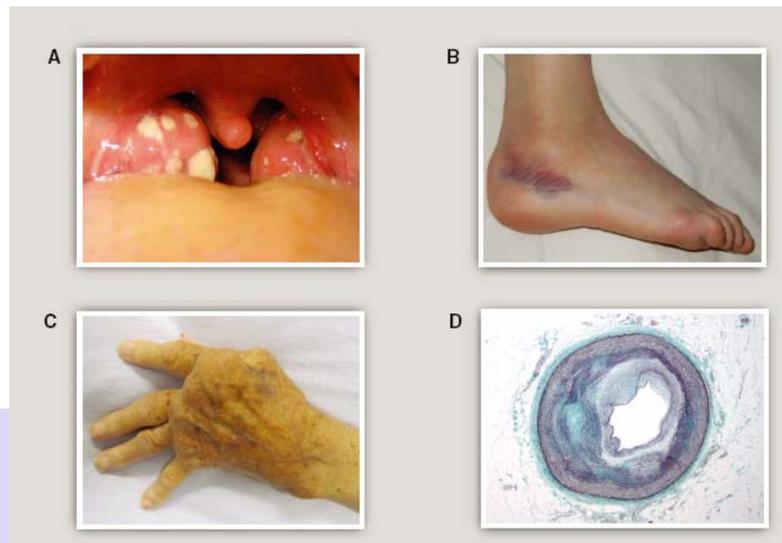


图1 感染、损伤和慢性疾病发病过程中的炎症反应。（A）急性扁桃体炎（Acute tonsillitis）。图中的黄白斑就是细菌感染扁桃体之后，坏死的中性粒细胞（neutrophils）聚集形成的脓肿。人体的扁桃体被细菌感染之后会肿胀、发红，并且会让人感到疼痛。不过数天后，随着感染的逐渐消退，这些症状也都会慢慢有所改善。（B）扭伤的脚踝。这是一种非常常见，而且非常典型的组织损伤导致的无菌性炎症反应。此时损伤的组织也会肿胀、发红，并且会让人感到疼痛，不过这并不是因为细菌感染，而是因为组织损伤和出血。一般数周之后，随着组织的修复以及坏死细胞被清除，机体也会慢慢地恢复正常。（C）类风湿性关节炎（Rheumatoid arthritis）。这是自身免疫机制导致慢性炎症疾病的代表。TNF $\alpha$  引发了持续的炎症反应，促使组织重度损伤，全身的小关节被破坏，最终会失去正常的运动机能。（D）发生动脉粥样硬化的冠状动脉截面图。这是非感染、组织损伤或者自身免疫机制导致的慢性炎症疾病的最常见代表。由于含有载脂蛋白B的脂蛋白在动脉壁中大量沉积，促使血管内皮细胞活化并招募了大量的巨噬细胞和其它免疫细胞，最终促使局部发生了慢性炎症反应。随着病情的加重，炎症反应最终不但无法清除血管壁里沉积的脂蛋白，反而会使细胞死亡，在斑块中央形成坏死核心，使细胞外基质沉积、坏死或者钙化。

在治疗慢性炎症疾病的工作中针对炎症反应入手还存在相当大的困难，这主要是因为生物体的免疫保护机制在千万年的进化历程中为了生存获得了以下三大特性，即冗余性（redundancy）、代偿性（compensation）和必需性（necessity）。因此，整个炎症反应有很多的炎症因子参与，仅仅针对其中的一两个组份分子进行干预是远远不够的，基本上也是达不到预期疗效的。另外，机体的免疫反应还是一个受到精细调控的反应过程，拥有非常敏感的生物感受器和多条回馈机制，所以哪怕我们阻断其中的一条反应途径，立即就会启动其它的代偿途径加以补偿。最后，炎症反应也

是一道保卫我们机体的重要屏障，所以即便我们克服了前面介绍的这些困难，也需要仔细衡量风险收益比，不要得不偿失，为了治好一种慢性炎症疾病而丢掉了性命。由此可以看出，治疗炎症性疾病的背景非常复杂，所以我们必须先好好复习一下炎症反应的基本概念，其中应该重点关注与炎症反应的冗余性和补偿特性相关的部分，以及目前可以用药物进行干扰，或者在不久的将来有望能够用药物进行干扰的部分。接下来我们还将重点介绍使用抗炎疗法治疗慢性自身免疫疾病时应该重点遵守的几条基本准则，以及存在的困难和未来发展的前景。

## 有关炎症反应以及抗炎疗法的几条基本概念

在组织层面，急性炎症就意味着红、肿、热、痛，这是因为在组织遭受感染或者损伤之后，局部组织出现了以血管反应为中心的炎症反应，如图1A和B所示。而在信号通路层面，最先感受到感染或者组织损伤信号的则是模式识别受体（pattern recognition receptors, PRR），这些受体可以识别病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns, PAMP）或者损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns, DAMP）（图3）。科学家们现在已经发现了好几种模式识别受体，比如Toll样受体（Toll-like receptor, TLR）和NOD样受体（NOD-like receptor, NLR）等。这些模式识别受体通过与PAMP或者DAMP结合的方式能够激活信号转导通路，激活一系列的信号依赖性转录因子（signal-dependent transcription factor），比如NF- $\kappa$ B和AP-1等转录因子。这些转录因子能够以一种细胞特异性的协同作用激活一系列炎症因子的表达，比如TNFA、IL1B、COX2等炎症因子，诱发炎症反应，比如可

以表达诱生型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase）来发挥抗感染作用，还可以表达趋化因子（chemokines）招募炎症细胞，同时激活天然免疫反应（innate immune responses）和适应性免疫反应（adaptive immune response）。值得注意的是，几乎所有参与早期炎症反应的因子都属于过量表达的冗余因子。另外还存在细胞因子介导的正反馈途径（cytokine-mediated feed-forward loop），能够级联式地放大初期炎症反应信号，如图3所示。表观遗传学调控机制也在其中发挥了非常重要的作用，比如组蛋白H3和H4的乙酰化修饰作用（acetylation）和H3K27和H4K20位点的去甲基化修饰作用都有利于炎症反应基因的活化。

在细胞水平，急性炎症反应的主要表现则是组织免疫细胞在数量和类型上的暂时改变。在静息状态下，大部分组织里只含有未被活化的，或者叫静息态的原位巨噬细胞（resident macrophage）。大量的研究数据表明，这些原位巨噬细胞在维持组织的正常稳

态 (homeostasis) 方面发挥了巨大的作用。比如在非脂肪组织 (lean adipose tissue) 中就含有未被活化的巨噬细胞、嗜酸性粒细胞 (eosinophils) 和调节性T细胞 (regulatory T cell)，所有这些细胞都与正常的胰岛素信号途径相关。机体被细菌感染之后，最初发生的炎症反应就是中性粒细胞 (neutrophil) 大量浸润 (图2A)，然后会有大量的单核细胞来源的巨噬细胞、适应性免疫细胞和基质细胞 (stromal cell) 被招募到细菌感染处。天然免疫反应和适应性免疫反应都能够清除感染的细菌，但是也会对组织造成损伤，其中有一部分组织损伤就是由细胞毒性的活性氧分子 (reactive oxygen species) 和能够降解细胞外基质的蛋白酶 (proteases) 造成的。

在这个阶段，炎症反应会进一步发展到炎症反应抑制阶段 (active resolution phase)，如图2A所示。参与炎症反应抑制作用的细胞反应，包括对感染病原体、促炎症因子和细胞因子的清除作用；浸润中性粒细胞的凋亡及巨噬细胞发挥的非炎症性的胞

葬作用 (efferocytosis)；炎症巨噬细胞的撤退以及表型转换作用；调节性T细胞的招募作用；抗炎核受体 (anti-inflammatory nuclear receptor) 的活化作用；组织结构修复及血管重建和功能恢复等作用。其中有很多细胞反应都是由炎症细胞自身分泌的，或者是在炎症恢复阶段初期招募细胞分泌的可溶性的促恢复因子介导的。比如前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)、 $\omega$ -3脂肪酸 (omega-3 fatty acid) 和中性粒细胞分泌到脓液里的微粒 (microparticles) 等都可以激活炎症抑制反应。白细胞介素10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子 $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF $\beta$ ) 等因子都可以调节炎症抑制作用。膜联蛋白A1 (annexin A 1) 和脂氧素 (lipoxins)、抑制素 (resol vins)、保护素 (protectins) 以及巨噬细胞来源的抑制素 (maresins) 等能够抑制炎症反应的蛋白都是花生四烯酸 (arachidonic acid) 和 $\omega$ -3脂肪酸经由5或15脂氧化酶途径 (lipoxygenase pathway) 代谢而来的。



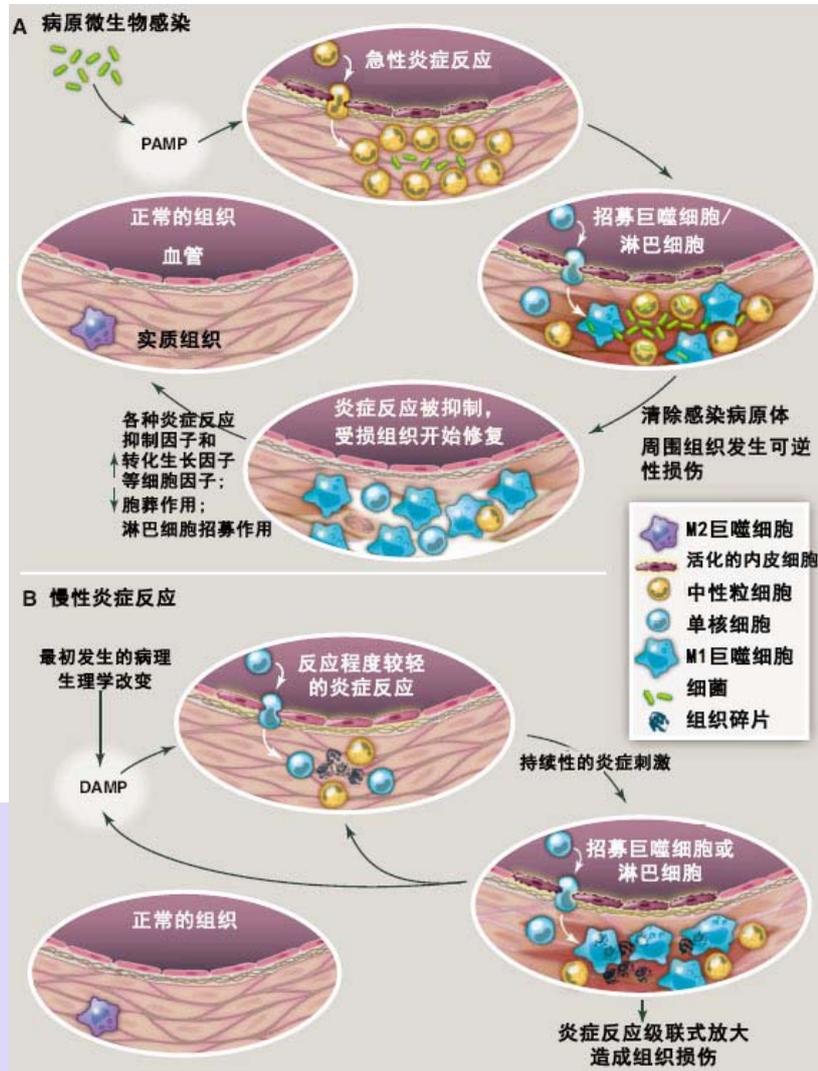


图2 在细胞水平观察到的两种炎症反应结果，即炎症反应发生之后被抑制和没有被抑制、持续存在的炎症反应。（A）在机体被细菌等病原体感染之后发生的正常的急性炎症反应过程。首先病原体相关分子模式被模式识别受体探测到，然后启动急性炎症反应，清除感染的病原体，在清除病原体的同时也会给机体的组织造成可逆性的损伤。随着病原体的减少，炎症刺激信号也逐渐减退，炎症反应逐渐被抑制并消退，最终受损的组织恢复正常。（B）一个非免疫反应性病理生理过程造成的慢性炎症反应的典型病变过程。首先，机体因为各种原因引发了无菌性炎症反应（sterile inflammatory response），这种炎症反应通常都不太强烈，而且通常都会产生损伤相关的分子模式。然后炎症反应会在各种细胞因子和趋化因子的作用下被级联式放大。由于这种炎症反应并不能清除最初存在的炎症刺激因子，所以炎症反应会一直进行下去，最终造成组织损伤。这种炎症反应也会促进DAMP的产生，从而形成一种正反馈刺激。比如在动脉粥样硬化的病变过程中，活性氧中间分子（reactive oxygen intermediates, ROI）和活性氮中间分子（reactive nitrogen intermediates, RNI）都会对沉积在内皮下的脂蛋白进行修饰，同时放大了它们的促炎症反应活性。

## 使用抗炎疗法治疗慢性自身免疫性疾病时应该重点遵守的几条基本准则

研究发现，慢性自身免疫疾病（**chronic autoimmune diseases**）是因为发生了异常的、不能被缓解、抑制的适应性免疫反应而产生的。由此才诞生了慢性自身免疫疾病的抗炎治疗方案，比如非甾体类抗炎药（**nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID**）、糖皮质激素（**glucocorticoid**）和能够治疗类风湿性疾病的药物（**disease-modifying agents of rheumatoid disease, DMARD**）等。非甾体类抗炎药和糖皮质激素这两类药物主要被用于缓解患者的症状，而DMARD药物则可以减少，甚至是阻止类风湿疾病炎症反应给患者造成的组织损伤，如果是在疾病发生的早期使用更是可以达到比较好的治疗效果。小剂量甲氨蝶呤（**low-dose methotrexate, LD-MTX**）等非生物制剂类的DMARD药物可以抑制多种类型的免疫细胞参与的炎症反应。而生物制剂类的DMARD药物则主要都是经过人工改造的重组蛋白，比如各种抗体等。它们只会特异性地针对某一种炎症分子或者炎症反应信号通路中的某一个受体发挥治疗作用，比如 $\alpha$ 肿瘤坏死因子（**tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF $\alpha$** ）、IL-1 $\beta$ 和IL-1受体等都是这类药物作用的靶点，如图3所示。将非生物类DMARD药物和一种生物制剂类DMARD药物联合使用已经成为临床上的常规治疗方案，能够取得比较好的治疗效果，但是由于炎症反应机制的必要性特点，我们并不推荐将多种生物制剂类DMARD药物联合使用，因为这会大大增加感染的机率。

通过一款生物制剂类DMARD药物的开发就可以清楚地了解到抗炎疗法遭遇的困难和挑战，接下来就让我们来了解一下开发 $\alpha$ 肿瘤坏死因子抗体以治疗ACPA蛋白阳性类风湿性关节炎疾病（**ACPA- positive RA**）的过程。由于免疫反应的冗余性和代偿性，所以在RA患者的关节里存在大量的炎症细胞因子和其它的炎症介质，这些因子就是RA治疗的难点，也是困扰RA治疗药物开发的一道难题。但是通过体外的类风湿样滑膜试验（**rheumatoid synovium experiment**）发现，有很多炎症介质其实全都属于同一条反应通路，而且TNF $\alpha$ 就是其中最重要的一个因子。所以只要抑制了TNF $\alpha$ 就能够抑制其它很多细胞因子，尤其是趋化因子的合成。趋化因子减少之后又能够抑制炎症细胞进入到病变的关节里，所以进一步放大了抗炎作用。之后又使用小鼠动物模型确定了这种治疗方案的疗效。细胞丝裂原活化蛋白激酶p38（**mitogen-activated protein kinase p38**）是另外一个与ACPA阳性RA病变相关的因子，不过针对这个蛋白进行抗炎治疗只能取得维持时间非常短的疗效，根本满足不了临床治疗的要求，这说明针对这条信号通路进行干扰还无法克服炎症反应的冗余性和代偿性。不过使用抗TNF $\alpha$ 药物治疗感染性休克（**septic shock**）等炎症疾病时的疗效就非常差，在治疗多发性硬化症（**multiple sclerosis**）时甚至还会起到有害的副作用，这可能是由于抑制了TNF $\alpha$ 之后反而会减弱这些疾病病理过程中的炎症抑制作用。



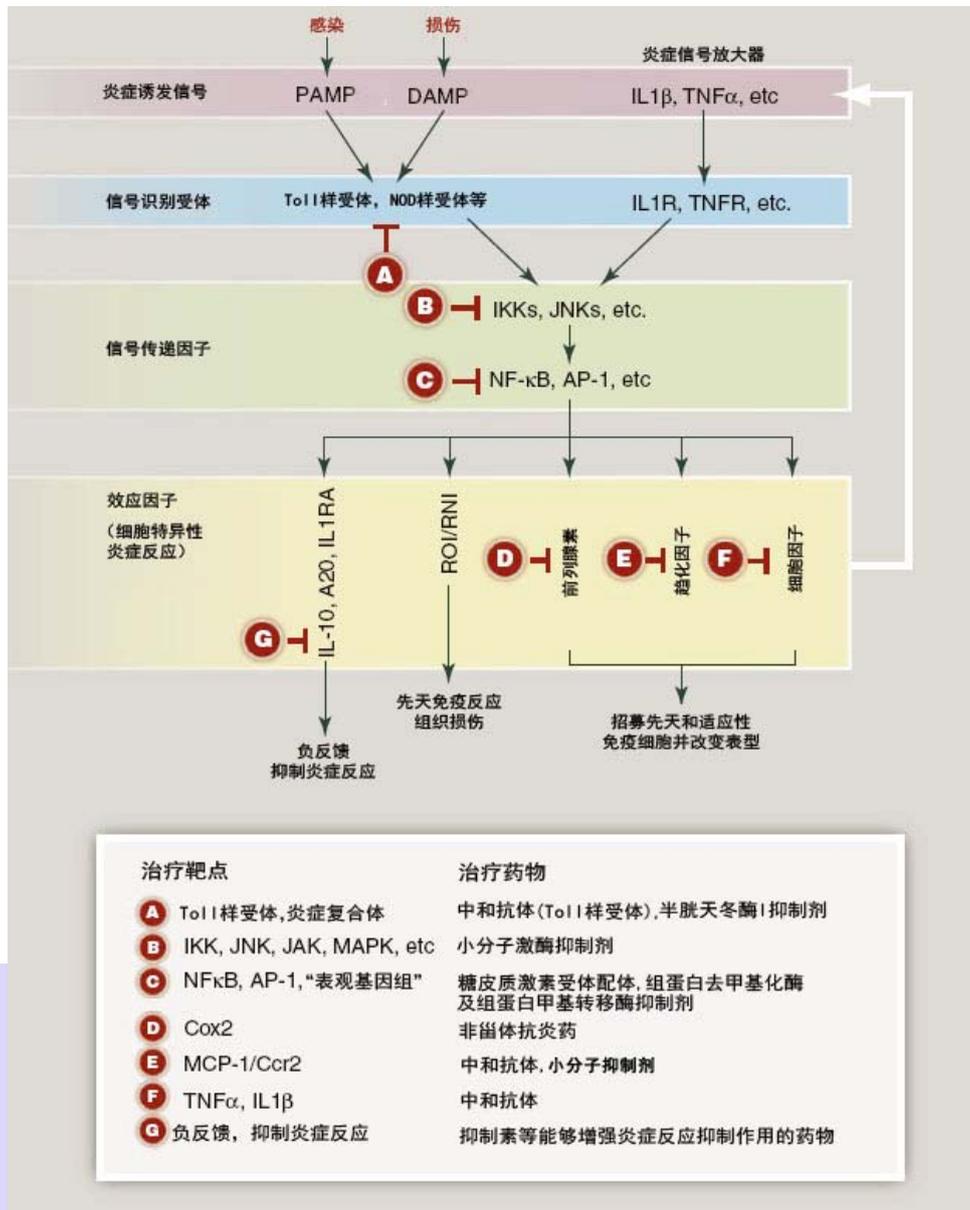


图3 从信号通路途径来认识炎症反应，以及其中几个可供选择的潜在治疗靶点。炎症反应通常都是由TLR或者NLR等模式识别受体识别PAMP或DAMP信号之后启动的。这些受体都是与信号通路偶联的，能够活化下游的转录因子，比如NF-κB或者AP-1等等。这些转录因子被活化之后能够启动一系列的基因表达，比如ROI和RNI等，发挥抗感染活性；还可以表达趋化因子，招募其它免疫细胞；表达生物活性脂质分子，比如前列腺素等，发挥促炎症作用或者抑制炎症反应的作用；表达的炎症细胞因子则可以起到正反馈的作用，进一步加强炎症反应的活性。促炎症信号也可以促进IL-10和PGE2等抗炎因子的表达，对炎症反应起到一个约束和控制的作用，这种自限性的特点也是炎症反应的特性之一。图中以红色表示的A~G代表可供抗炎治疗选择的潜在作用靶点。

即使使用抗TNF $\alpha$ 疗法取得过不错的治疗效果，我们也不能高兴得太早，因为这种疗效并不稳定，从这些失败的经历中也可以得到一些经验和教训。首先，越早使用抗TNF $\alpha$ 疗法取得的治疗效果越好，因为当疾病发展到晚期之后，炎症反应已经对组织造成了不可逆的损伤了，此时再进行治疗就已经错过了最佳的治疗时机。而且这是一条适用于所有慢性炎症疾病的铁律，一定要牢记。从这一点规律当中我们也可以看出尽早确诊疾病的重要性，开发生物标志物（biomarker）诊断技术和各种早期影像诊断技术就显得尤其重要。我们还需要对

药物的安全性进行仔细的评价，因为采用抗炎疗法治疗这类慢性疾病都需要患者长期服用药物。其次，尽管使用抗TNF $\alpha$ 疗法的确可以解决因为炎症反应的冗余性和代偿性带来的问题，但是这并不表示这些问题就不存在了。最后，炎症反应的必需性也是需要重点考虑的因素，所有比较严重的副作用都是因为炎症反应被抑制而造成的。这也是为什么接受抗TNF $\alpha$ 疗法治疗的患者发生感染的机会成倍上升的原因。不过由于类风湿疾病强大的破坏力，大部分患者还是宁愿承担各种副作用带来的风险，选择接受抗炎治疗。

## 使用抗炎疗法治疗非自身免疫性慢性炎症疾病时应该重点遵守的几条基本准则

非自身免疫性慢性炎症疾病非常常见，其中大部分疾病都与老龄化有关，比如心血管疾病（cardiovascular disease）、2型糖尿病（type 2 diabetes）、各种神经变性疾病（neurodegenerative diseases）等，这些疾病给人类的身体健康造成了极大的威胁和伤害。有很多种原因都可以引发这类疾病，比如含有载脂蛋白B的脂蛋白在血管内膜下组织里大量沉积，饱和脂肪酸或者蛋白聚集物等，这些原因最终都会形成可被图2B中所示的PRR探测到的DAMP信号，启动炎症反应。此外，炎症反应本身也可以进一步放大DAMP信号，形成一条正反馈途径，加快疾病的进展。比如炎症反应能够促进氧化磷脂（oxidized phospholipid）的形成，这些氧化磷脂就是一种非常重要的、能够导致动脉粥样硬化的DAMP信号。再比如炎症反应还可以促进 $\beta$ 淀粉样蛋白（ $\beta$ -amyloid）和tau蛋白的聚集，我们知道这两种蛋白聚集物都是阿尔茨海默病（Alzheimer's disease）的直接致病原因。与治疗自身免疫性慢性炎症疾病一样，理论上来说，抑制炎症反应的疗法对于这些非自身免

疫性慢性炎症反应也应该同样有效，虽然不能彻底扭转病理过程，但是也可以延缓疾病的进展，达到临床缓解的目的。可是到目前为止，这一理论还没有在临床实践工作中得到验证和证实。

每一种非自身免疫性慢性炎症疾病都有自己的特点，所以在开展治疗工作时也都存在其各自的机遇和挑战。比如在评价抗炎疗法对治疗2型糖尿病、动脉粥样硬化以及阿尔茨海默病的疗效时2型糖尿病就比较占优，因为可以采用终点分析法（end-point analysis）方便地进行疗效评估，而且只需要检测血糖值、血红蛋白A1c的水平和血浆胰岛素的水平就能够判断治疗是否有效。读者可以参阅Odegaard和Chawla分别就代谢疾病和神经变性疾病的抗炎治疗工作撰写的综述，了解更多的相关信息。本文将重点介绍动脉粥样硬化的抗炎治疗。

含有载脂蛋白B的脂蛋白在血管内膜下组织里大量聚集能够引发异常的、不能够自我抑制的适应性免疫反应，最终导致动脉粥样硬化，详见Swirski和Nahrendorf在本期《科

学》(*Science*)杂志上发表的综述。为了方便展开讨论,我们有必要先强调以下几点。首先,几乎所有的动脉粥样硬化高危人群都会使用他汀类药物(statin)。所以通常情况下,抗炎治疗药物都是与他汀类药物联合使用的,这可能会对原本具有一定抗炎作用的他汀类药物产生协同效应。其次,虽然越早进行抗炎干预治疗效果越好,但是由于整个疗程很长,所以也需要考虑风险收益比,而且有可能会得不偿失。不过对于很多晚期动脉粥样硬化患者,虽然从风险收益比的角度来看应该采取抗炎治疗,但是此时再进行治疗却很难再得到比较明显的治疗效果了,所以此时再进行抗炎治疗最大的意义应该是预防新斑块的形成。第三,一定不要忽视抗炎治疗的副作用问题。比如,心肌梗死(myocardial infarction, MI)患者在一年之内都存在一个复发的问題,这可能是由于心梗后单核细胞增多引起的,但是采用抗炎疗法抑制单核细胞增多也会延缓梗死心肌组织的修复,这的确是一个两难的选择。此外,小鼠动物试验发现,抑制炎症反应的主要调控因子——NF- $\kappa$ B,或者敲除巨噬细胞里的肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6,该因子是IL-1R和TLR的配体)基因都会增加动脉粥样硬化的发生率,这可能与炎症反应的代偿机制有关。不过对动脉粥样硬化患者进行抗炎治疗也可能会带来意想不到的收益,比如可以对肥胖和胰岛素抵抗的情况有所改善。

认识到这几点之后你可能会问,既然动脉粥样硬化的炎症反应如此特殊,我们还有办法对它进行抗炎治疗吗?首先,也是最重要的一点就是,动脉粥样硬化具有一个其它大多数慢性炎症疾病都不具备的特点,那就是我们可以去除掉导致动脉粥样硬化的炎症刺激因素。与只要降低尿酸水平就可以阻止尿酸在关节里沉积、结晶而致病的痛风(gout)一样,降低血液里低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)的水平也一样能够阻止脂蛋白在血管内

膜下组织里沉积,从而能够抑制炎症反应。但是我们现在还不能将LDL降到足够低的水平,也不可能在病变的最早期采取降脂措施,所以还是得寻找其它的途径治疗动脉粥样硬化疾病。

在此种状况下,科研人员们开始思考这样一个问题,用于治疗慢性炎症疾病的药物是否可以预防动脉粥样硬化的发生呢?最终,他们的目光落在了DMARD上。在小鼠动脉粥样硬化动物模型的研究工作中发现,很多针对炎症反应进程靶点的遗传学方法和药物都可以减弱小鼠主动脉动脉粥样硬化的程度。可是很多人都认为,虽然对抗动脉粥样硬化药物进行体外试验和临床前的动物模型试验的确很有必要,但是即便这些药物在前期的试验中取得了很好的疗效,也并不一定能够保证这些药物应用于人体之后就能够达到同样的功效。实际上,临床试验才是最好的概念证明(proof-of-concept)手段,所以现在有两个使用DMARD药物对人体冠状动脉进行保护的临床试验项目正在进行之中。其中一个临床试验检测的是LD-MTX的疗效,因为这种药物在多个类风湿性关节炎和银屑病关节炎(psoriatic arthritis)临床试验的事后比较检验(post hoc analyse)中表现出对心血管疾病具有潜在的治疗价值。另外一个临床试验检测的是针对IL-1 $\beta$ 的单克隆抗体药物canakinumab的疗效,这种药物正被用于治疗CAPS和痛风这两种IL-1 $\beta$ 介导的炎症性疾病。这是因为在小鼠动脉粥样硬化动物模型中观察到可能是胆固醇结晶诱发了炎症反应,而针对IL-1的抗炎疗法疗效也还不错。

在用抗TNF $\alpha$ 疗法和LD-MTX药物治疗ACPA阳性的类风湿性关节炎已经取得了不错的疗效的大环境下,再观察这两项临床试验的结果会更有意义。和类风湿性关节炎患者的关节滑膜一样,动脉粥样硬化斑块也可以表达多种细胞因子和趋化因子,而这些因子都与动脉粥样硬化的发病以及病变过程有关。如前所述,TNF $\alpha$ 在滑膜炎反应过程中发挥了非常

重要的作用，它决定了其它多种细胞因子的表达水平，而且更重要的是，它还决定了白细胞的浸润情况。在人体动脉粥样硬化的发病过程中，IL-1 $\beta$ 是否扮演了同样的角色我们现在还不得而知，不过使用canakinumab成功治疗了CAPS和痛风的事实说明这两种疾病可能都是由IL-1 $\beta$ 引发的。如果IL-1 $\beta$ 在人体动脉粥样硬化的发病过程中（粥样斑块的形成过程中）并没有起到这么明显的作用，那么我们应该就很难观察到单独使用他汀类药物带来的功效。另外，在晚期动脉粥样硬化小鼠动物模型的试验中发现，虽然中和IL-1 $\beta$ 的方法的确可以使动脉粥样硬化斑块缩小，可是如果彻底敲除了IL-1 $\alpha/\beta$ 受体，反而会由于胞外基质的作用而使斑块变大，破坏斑块的稳定性。最近开展的一项为期两年的CAPS试验发现，动脉粥样硬化高危人群长期使用canakinumab可能带来的潜在益处要远远大于感染对他们造成的伤害，实验组的有效率高达67%，而安慰剂对照组才为25%。

虽然前面提到的事后比较检验得到了比较

明确的结论，但是LD-MTX试验的结果却没这么确定，这是因为相关的具体作用机制还没有明确。不过LD-MTX的作用机制至少有一部分是明确的，那就是通过腺苷介导的抗炎作用。由此我们相信，小鼠动物试验的结果预示着该药物应用于人体也会取得不错的治疗效果。更大的挑战可能还是来自药物的副作用。虽然大家普遍认为LD-MTX是一款比较安全、耐受性很不错的药物，但它还是存在一些让人讨厌的副作用，比如恶心、口腔炎（stomatitis）和容易疲劳等，而且如果长期使用还会带来一些比较严重的副作用，比如引发肝毒性、肺病和感染等。如果LD-MTX对于动脉粥样硬化疗效不错，但是需要长期服用，那么就一定要好好考虑考虑这些副作用带来的潜在风险。此外，2型糖尿病患者（这在CAD人群中占有相当的比例）使用这种药物造成肝脏损伤和感染的风险会更高，这一点也需要注意。所以在目前进行的LD-MTX和canakinumab的临床试验工作中，以及今后将要进行的临床试验工作中一定要注意以上这几点。

## 未来的发展方向

若要继续扩大抗炎疗法在治疗慢性炎症疾病时的收益风险比（benefit-to-risk），则一定要努力解决下面这几个问题。首先要尽可能地去掉炎症刺激因素，比如血脂在动脉壁中沉积和肥胖等问题。目前已经有科研人员从事这方面的工作，他们的努力意义重大。比如对于动脉粥样硬化而言，除了需要降血脂之外，还需要找到其它途径防止脂蛋白在动脉壁中沉积。不过尽管这些目标在理论上都是能够实现的，可是在现实生活中要达到这些目标，至少在现阶段还存在一定的难度。其它慢性炎症疾病，比如神经变性疾病等也都存在类似的问题。

对于DMARD类药物，我们还需要继续加

以改造，使其可以治疗更多种类的慢性炎症疾病。人类遗传学研究已经表明，某些人类基因与CAD有着密切的联系，这些研究成果可以帮助我们找到更多的抗炎治疗靶点。除此之外，对慢性炎症疾病的致病机制进行更深入、更细致的研究也可以帮助我们了解致病信号通路的作用机制，从源头上切断炎症反应信号通路。这种策略对于解决炎症反应的冗余性问题尤其有帮助，因为此时机体很难启动代偿机制。对DMARD类药物进行定向改造有望实现这些目标，从而尽可能地减少抗炎治疗的全身副作用。

与此同时，开发新型抗炎药物也有助于

将上述这些科研成果转化为临床上可以使用的药物或者治疗手段。这方面的例子有很多，比如最近这几年新开发的Janus激酶信号通路抑制剂tofacitinib（最近发现该药物可用于治疗RA和溃疡性结肠炎）、特异性的腺苷A受体激动剂以及能够抑制炎症成纤维细胞的药物（该药物已经在RA动物模型试验中取得了不错的治疗效果，而且应该对多种与成纤维细胞相关的炎症性疾病都有治疗作用）等。另外，使用反义寡核苷酸技术（antisense oligonucleotide, ASO）对特定的RNA进行降解也可以用于治疗慢性炎症疾病。从原理上来说，ASO技术最大的优势就是可以对任意RNA靶标进行敲除，而很多药物对非编码RNA都是束手无策的。另外，ASO技术的高特异性也是很多小分子药物无法比拟的。比如在小鼠动物实验中就发现，特异性针对MKK7的ASO就能够抑制滑膜细胞里JNK的活性、抑制炎症反应及减轻病痛。另外我们还可以借助表观遗传学的力量，比如溴结构域（bromodomain）抑制剂和I-BET蛋白抑制剂等可以封闭BET蛋白的结合位点，阻止BET蛋白对组蛋白进行乙酰化修饰，抑制转录过程。这些抑制剂在体内和体外试验中都对基因的表达表现出了高度特异性，能够抑制活化的巨噬细胞中一大类与炎症反应相关基因的表达，对内毒素引发的休克具有明显的保护作用。另外，抑制某些组蛋白去乙酰化酶也能够抑制脂多糖（lipopolysaccharide）对巨噬细胞的刺激作用，避免巨噬细胞释放大量的细胞因子。

除此之外，我们还可以利用现成的、天然的机制，来抑制炎症反应。比如肝细胞X受体（liver-x receptors, LXR）激动剂就对炎症反应和脂质代谢途径具有调控作用，在小鼠动物试验中也已经表现出对动脉粥样硬化和阿尔茨海默病的治疗效果。PPAR  $\gamma$  激动剂则可以对白色脂肪组织（white adipose tissue）的巨噬细胞起到重编程作用（reprogram），还可以促进调节性T细胞的发育，对胰岛素抵抗起到一定的改善作用。最近的研究又找到了新的方

法，可以增强这些受体的治疗功效，同时进一步减少其副作用。今后我们还可以充分地利用IL-10和调节性T细胞这两个关键的炎症抑制因子。还是以动脉粥样硬化为例，小鼠动物实验表明，IL-10和调节性T细胞都具有非常明确的抗动脉粥样硬化作用。不过长期全身使用（非局部用药）IL-10也会带来一定的副作用，幸好可以借助纳米颗粒技术（nanoparticle），将IL-10定向输送到粥样斑块里发挥治疗功效。使用动脉粥样硬化特异性的树突状细胞疫苗可以诱导产生抗动脉粥样硬化的调节性T细胞，如果再激活内源性的细胞生理机制，进一步强化调节性T细胞的作用，同时反馈抑制炎症性T细胞的作用就可以达到更好的治疗效果。

另外一种抑制炎症反应的方法就是使用能够抑制炎症反应的脂质介质（lipid mediators）。尤其是研究还发现慢性炎症性疾病的确会降低这些分子的水平，同时抑制它们的活性，这就更加证实了这种方案的可行性。其中RvE1就是一个明证，已经有临床前动物实验表明，RvE1对包括哮喘（asthma）、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化和肥胖相关炎症等多种疾病在内的慢性炎症性疾病具有非常好的治疗效果，详见www.resolvix.com。体外研究发现，神经蛋白D1能够保护我们人体的神经元细胞，避免 $\beta$ 淀粉样蛋白引发的炎症反应对神经元细胞造成伤害。使用这些炎症抑制因子还有一大好处，那就是这些因子不会影响人体正常的免疫机能。最近在小鼠动物实验中就发现，RvD2还能够小鼠发生败血症时增强小鼠的免疫保护反应。

最后还有一个难题需要去解决，那就是如何在进行抗炎治疗或者抑制炎症治疗的同时，用非侵入式的方法对治疗的效果进行实时监测。这一点对于动脉粥样硬化这样的疾病尤为重要，因为这类疾病造成的临床后果是致命的，但是也是散发的，而且会推迟出现。对于会影响到全身炎症反应的药物，对血液里的细胞因子、TNF  $\alpha$ 、IL-6、C反应蛋白或者纤维蛋白原（fibrinogen）进行检测就可以了解到

治疗的效果。但是对于动脉粥样硬化这样的局部病变，只有对病变组织进行检查才能得到最准确的情报，此时<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层成像技术（<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography）和<sup>19</sup>F磁共振成像技术（fluorine-19 magnetic resonance imaging）就有机会大显身手了。不过这些方法都存在特异性和灵敏度不够的问题，尤其是在检测抑制炎症疗法的功效时这个问题会更加突出。所以，在继续想办法针对炎症反应组份和非抑制性组份进行干预的同时也应该积极开发新的无创性的疗效监测手段。

在这二十多年时间里，通过大量的科研工作发现，异常的适应性免疫反应以及不受抑制的炎症反应才是导致慢性炎症性疾病的根源，感染、免疫调控机制原发性缺陷以及自身免疫反应都不是最主要的致病原因。虽然这一发现给我们指明了治疗的道路，但是炎症反应复杂的本质，尤其是冗余性、代偿性和必需性这三大特点还是给我们带来了极大的困难。不过对炎症信号通路，尤其是内源性稳态信号通路和炎症抑制机制的新认识有望帮助我们解决这些问题。

#### 原文检索

1. Adriano Aguzzi, Ben A. Barres, Mariko L. Bennett. (2013) Microglia: Scapegoat, Saboteur, or Something Else? *Science*, 339:156-160.
2. Filip K. Swirski and Matthias Nahrendorf. (2013) Leukocyte Behavior in Atherosclerosis, Myocardial Infarction, and Heart Failure. *Science*, 339:161-166.
3. Justin I. Odegaard & Ajay Chawla. (2013) Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*, 339(6116):172-177.
4. Ira Tabas & Christopher K. Glass. (2013) Anti-Inflammatory Therapy in Chronic Disease: Challenges and Opportunities. *Science*, 339:166-171.



YORK、筱玥/邓棋霏/编译



## 五、更多阅读

### 1. 巨噬细胞表达的JNK促进肥胖所诱导的胰岛素抵抗与炎症反应

cJun氨基末端激酶（cJun NH<sub>2</sub>-terminal kinase, JNK）信号通路能够促进炎症反应，并在肥胖（obesity）所引起的代谢应答反应，包括胰岛素抵抗（insulin resistance）中发挥重要作用。巨噬细胞参与了这一过程。为了证实JNK通路的作用，研究人员建立了选择性巨噬细胞JNK缺陷的小鼠模型。结果发现，在给对照组小鼠和JNK缺陷型小鼠喂食高脂肪饮食后，都会引起肥胖，但只有巨噬细胞JNK缺陷型小鼠仍然对胰岛素敏感。巨噬细胞特异性JNK缺陷型小鼠不会出现胰岛素抵抗，这与小鼠体内巨噬细胞的组织浸润能力下降有关。免疫表型分析技术（Immunophenotyping）表明，促进炎症反应的巨噬细胞在极化过程中需要JNK的参与。这些研究表明，巨噬细胞表达的JNK是肥胖诱导胰岛素抵抗与炎症反应的必备条件之一。

原文检索：

Myoung Sook Han, Dae Young Jung, Caroline Morel, et al. (2013) JNK Expression by Macrophages Promotes Obesity-Induced Insulin Resistance and Inflammation. *Science*, 339: 218-222.



邓棋霏/编译

### 2. 生命的“FLIP”面

抗凋亡蛋白c-FLIP是半胱氨酸蛋白酶-8（caspase-8）的无催化活性的同系物，它是死亡受体信号通路（death receptor signaling）上的一个重要调节因子。死亡受体（death receptor）是肿瘤坏死因子受体（tumor necrosis factor receptor, TNFR）超家族的成员之一。TNFR超家族成员还包括TNFR1、Fas、DR4与DR5，这些受体相应的配体为TNF、Fas配体（Fas ligand, FasL）与TNF相关的凋亡诱导配体（TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL）。当这些受体被其相应的配体激活后，就能够诱发半胱氨酸蛋白酶-8介导的凋亡。然而，如果半胱氨酸蛋白酶-8的活性被阻断，那么这些受体就能够诱发坏死性凋亡（necroptosis），又称为程序性坏死（programmed necrosis）。而坏死性凋亡过程还需要受体交互作用激酶1（receptor-interacting kinase 1, RIPK1）、RIPK3以及混合系列激酶样蛋白（mixed-lineage kinase-like protein）的参与。坏死性凋亡现已成为热门的研究领域之一，因为它能够促进炎症发生，而且

如果抑制了坏死性凋亡通路，就能够限制炎症症状中组织损伤的蔓延，甚至能降低其致命性。目前有一项研究对一系列条件性基因敲除小鼠模型进行试验，揭示了c-FLIP在机体内的作用。研究表明，c-FLIP在小鼠体内的凋亡性细胞死亡和坏死性细胞死亡过程中发挥了关键的抑制作用。

原文检索：

<http://stke.sciencemag.org/cgi/content/abstract/scisignal.2003845>



邓棋霏/编译

### 3. 大脑疾病中病理性信号级联反应最上层的炎性因子

大脑免疫性疾病中存在着一系列病理性信号级联反应（pathological signaling cascade）。我们在考虑这些级联反应的层次结构时，可能会认为某些细胞因子在病理生理学过程中至关重要，因为它们的存在与否决定了机体是否出现了特定疾病，或能够用于确定特定疾病的病程。某些特殊的大脑疾病会诱发炎症反应，而白细胞介素-1（Interleukin-1, IL-1）、IL-6、IL-17与肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）在炎症反应发生过程中发挥了重要作用。如果我们将这些细胞因子或其受体作为治疗靶点，就能够改变某些神经系统疾病（neurological diseases）的病程，但是其带来的作用可能是有益的，也有可能是有害的。

原文检索：

<http://stke.sciencemag.org/cgi/content/abstract/scisignal.2003898>



邓棋霏/编译



# miRNA / 基因筛查阵列 及定制服务



## 帮您找准靶点， 正中红心

阵列采用基于SYBR Green的qPCR检测方法，与杂交探针阵列相比，具有假阳性低、灵敏度高、操作简便等特点。主要应用于基因表达量差异筛查、miRNA筛查及iPS、癌症和信号通路等中的相关生物靶点的筛查和研究。

名称	描述
人源全基因组 miRNA筛查阵列	将已验证的1126条特异引物固定在96孔反应板上制备的特异表达量miRNA筛查阵列
基因筛查阵列	采用qPCR检测方法，避免假阳性 覆盖多种癌症、信号通路等生物功能研究领域
miRNA筛查阵列	采用qPCR检测方法，避免假阳性 覆盖多种癌症、信号通路等生物功能研究领域
iPS筛查阵列	包含有保守区域DLK1-Dio3内65个iPS相关miRNA，可用于检测干细胞的分化程度或诱导性iPS细胞的全能性水平,同时也可筛选特异miRNA用于细胞多能性功能研究。
阵列定制服务	可根据客户需要定制个性化的筛查阵列。

# 热点

## Hot Topics

### 在线遗传工程学新工具

标准的工具序列将会使遗传工程学研究工作更有目的性和可预测性。



BIOFAB公司的创办人Drew Endy（图左）和Adam Arkin（图右）希望他们的工作能够有助于合成生物学研究更快地步入工业化生产的新阶段。

最近在互联网上又刚刚上线了一家电子商务网站，不过这家网站销售的可不是普通的商品，他们提供的是DNA业务。该业务能够帮助生物学家们更有目的地从事遗传学改造方面的工作。这家公司就是总部位于美国加利福尼亚州埃默里维尔市（Emeryville, California）的BIOFAB公司，他们自称是世界上第一家专注于生物设计——制造服务（design-build）的公司。

BIOFAB公司最先开展的业务主要针对的是大肠杆菌的DNA序列，他们可以非常精确地对大肠杆菌基因的活性进行调控。BIOFAB公司是依靠美国国家科学基金会（US National Science Foundation）提供的140万美元作为启动资金，于2009年成立的一家新兴公司，他们主要专注于高端的合成生物学业务，目前提供的主要服务是为客户提供标准化的、能够

控制基因表达水平的DNA“零部件”。他们的客户——分布于全球的生物学家可以利用这些标准化的零部件对各种各样的细胞进行各种遗传学改造，比如往细胞里塞入一些外源基因，使细胞具备某些符合我们人类需要的功能和特性，满足医学等各个领域的需要，造福人类等。

不过这些外源序列如果要很好地应用于合成生物学工作，首先需要克服一个大难题，那就是“服从性”的问题，即如何保证序列插入细胞之后能够按照我们的预计，发挥它应有的功能。这一直是困扰科学家们的一个大问题，哪怕是在大肠杆菌这个被我们应用了几十年，应该是科学家们相当熟悉的工程菌当中也同样存在这个问题。据BIOFAB公司的合伙人之一——美国加利福尼亚州斯坦福大学（Stanford University in California）的合成生物学家Drew Endy介绍，人们可能会认为，只要进行了遗传学改造的操作，那么被改造的细胞（或者生物）就应该按照设计发生预计的改变，就好像平时对大肠杆菌进行的那些试验操作一样，可实际情况并不是这样的。

通常来说，如果要让一个细胞表达某个基因，那么首先应该将一条目的基因转入细胞内，然后促进它转录、翻译成我们需要的蛋白质。但是首先得让细胞的翻译机器“认识”这条外源的核酸，即必须要让细胞认出DNA上的启动子序列，这样才能开始转录，生成RNA产物。同时核糖体结合位点（ribosome binding site, RBS）也非常重要，因为这是决定RNA翻译成蛋白质的关键。

在近30年里，科学家们收集了大量的核酸序列信息，也成功地表达了很多种目的蛋白。其中有一些序列的表达水平非常高，可是有一些的表达水平却又非常弱，每条基因表达产物的量相差非常悬殊。

Endy与美国加利福尼亚州伯克利Lawrence Berkeley国家实验室（Lawrence Berkeley National Laboratory in Berkeley, California）的Adam Arkin（他是BIOFAB公

司的另一位创办人）发现，其实我们很难预测这些基因的表达活性。他们近日在《自然 方法》（*Nature Methods*）杂志网络版上发表了两篇论文，介绍了他们在这方面取得的工作成绩。Endy和Arkin使用荧光蛋白编码基因对外源基因的表达活性进行了研究，他们在这个基因的上游插入了不同的启动子和RBS序列，并对各种启动子和RBS序列组合的转录活性（即产生的荧光强度）进行了比较，可结果却一团糟，因为同一对启动子与RBS序列组合后针对不同的基因会产生不同的转录活性。

Arkin和Endy还引用了之前的一项研究成果支持他们的发现，这项之前的研究发现，在科研人员们试图表达某种蛋白的时候，他们只有大约50%的机率得到超过期望中的表达量一倍的蛋白产物。这么低的成功率可是让合成生物学家们头痛的大问题，因为他们往往需要在细胞中表达好几十个基因，用这些基因的表达产物构建一套新的体系，随便一个基因的表达量达不到要求都会让整个工作功亏一篑。

所以BIOFAB公司才想到了将RBS和启动子组合起来的主意，我们知道大肠杆菌的RBS和启动子序列的活性与下游的被调控基因是无关的。也就是说无论它们下游的基因是什么样的序列，理论上都能够被启动表达，这可以对基因表达进行更强的控制。这样科学家们就可以有大约93%的机率得到超过期望中的表达量一倍的蛋白产物。现在大家可以自己到<http://www.biofab.org/data>的网站上免费下载这些序列信息。据Arkin介绍，他们提供的这些序列已经给他的多位同事提供了非常大的帮助。

Endy和Arkin的团队还开发了一款统计软件，能够对他们的RBS和启动子组合的表达活力进行统计和评价，当然今后也可以对任何应用于合成生物学操作的遗传元件进行评价。这款软件还能够让研究人员自己为任意一个生物学系统创建一个工作表，方便他们开展工作和相互之间进行交流。

Randy Rettberg是在美国马萨诸塞州坎布里奇一家非盈利组织——iGEM基金会（iGEM

Foundation in Cambridge, Massachusetts) 工作的一名合成生物学家，他曾经与Endy共同开展过类似的工作，他认为今后会有更多的实验室选择BIOFAB的服务，以工业化生产的方式构建人工合成的生物系统。英国爱丁堡大学 (University of Edinburgh, UK) 的合成生

物学家Alistair Elfick也认为，BIOFAB公司的服务可以帮助他们这些合成生物学家设计出规模更大、而且更复杂的人工生物系统。

Elfick认为，从事合成生物学研究的人应该都非常明白，如果要让图纸上的设计在细胞里成为现实，还有很长的一段路要走。

原文检索：

EWEN CALLAWAY. (2013) DNA tool kit goes live online. *Nature*, 495:150-151.



## 互联网新业务——测序数据分析

---

越来越多的生物信息公司开始走向网络，他们为医院提供了大量的基因组分析平台和软件工具。

---

对于美国纽约犹太人罕见遗传病研究中心 (Center for Rare Jewish Genetic Disorders in New York) 遗传咨询服务部门的经理Chaim Jalas来说，DNA测序实在是一件太简单不过的工作了。现在平均一个人的基因组测序（并非是全基因组测序，只是对其中比较重要的区域进行测序）费用还不到1500美元，但是后面的压力可让人吃不消，因为如果要招募人员、添置设备来对这些测序结果进行分析，找出其中的突变位点，那可是需要一大笔开销的。

所以Jalas决定将测序数据分析的部分业务外包出去，而且他只需要将他们中心客户的

测序数据上传到网络上的云计算平台 (cloud-computing software platform) 就可以了。这样他们中心就省掉了一大笔添置计算机和招募数据分析人员的费用，相当于为每名前来就诊的客户省下了100美元。而且Jalas还可以通过这套交互式的云系统与远在以色列的医生同行们及时交流，再也不需要像以前在网上传送数据资料时那样担心网速的问题了。Jalas对这套云系统的评价是，这套系统非常方便，大大地提高了他们的工作效率，而且还帮他们省下了大量的费用和时间。

Jalas及其采用的这套工作模式代表了一

个全新的、尚未被充分开发的新兴市场，所以现在有一大批遗传数据分析咨询公司瞄准了这个市场，纷纷在网络上行动起来。他们最近（今年的3月19日至23日）刚刚参加了在美国亚利桑那州凤凰城召开的全美医学院遗传学及基因组学研讨会，其目的就是推广他们的网络遗传咨询业务。近两年里，随着测序技术逐渐走出象牙塔，走进我们每个人的身边，一下子冒出了好几十家这样的网络咨询公司。临床医生们也越来越习惯参考患者的基因组测序结果，并且以此来帮助确定诊疗方案，可是医生们却不愿意花钱购买分析设备，也不愿意雇人帮他们进行数据分析。

“这是一块潜力巨大的市场。”美国纽约Oppenheimer & Company投资银行的生物技术分析师David Ferreiro这样认为。Oppenheimer & Company投资银行已经对多家测序技术公司和测序数据分析公司进行了投资。

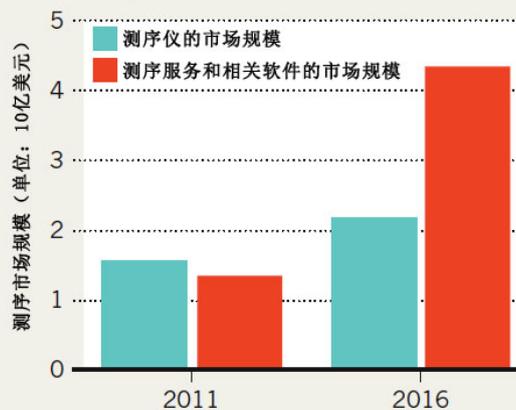
哪里有需求，哪里就有市场，就有钱挣。这些咨询服务公司（其中绝大多数都位于美国硅谷）也正是受到了这个巨大市场的诱惑才投身其中。据美国马萨诸塞州BBC市场研究分析公司（BCC Research in Wellesley, Massachusetts）的估计，这块测序业务的外包市场到2016年时平均每年的市场规模将达到40亿美元。位于美国加利福尼亚州山景镇的DNAnexus公司（DNAnexus in Mountain

View, California）是一家专门在互联网上提供遗传数据分析云服务的公司，客户可以自己将数据上传到DNAnexus公司的云计算平台里进行分析和运算。DNAnexus公司的CEO Andreas Sundquist认为，他们的这块市场潜力无限。

另外一些公司也提供了各种各样的其它服务。比如美国马萨诸塞州坎布里奇的Seven Bridges Genomics公司主要瞄准的就是毫无生物信息学背景的那一群人，把他们当作潜在的客户，为他们提供免费的工具，帮助他们设计自己的数据分析流程。美国加利福尼亚州红木市（Redwood City, California）的Ingenuity Systems公司则可以让用户将个人基因组中的所有突变全都上传到云系统里，然后公司会从中挑选出最有可能致病的突变位点。位于美国加利福尼亚州门罗公园（Menlo Park）的Personalis公司则主要为临床医生、制药企业和生物技术公司提供测序服务，以及测序之后的数据解析业务。就在上周，Personalis公司刚刚还和美国退伍军人事务部（US Department of Veterans Affairs）签订了一笔价值153万美元的合同，他们计划对100万名美国退伍军人的样品进行测序分析，找出其中的突变位点，并且探究这些突变与疾病之间的关系。不过Personalis公司计划将测序的业务外包给测序界大名鼎鼎的Illumina公司。

### 测序市场的潜在规模

基因测序外包业务以及测序分析软件的市场规模在近几年里会呈现出一个爆炸式的增长态势，其增长速度要远远超过测序仪市场规模的增长速度。



这种测序咨询业务其实可以追溯到10年以前，当时生物信息学家刚刚开始第一波下海开办公热的热潮，可是绝大部分人都“淹死”在海里了，因为发现致病的遗传位点离开发出可以治疗疾病的药物还有很大的一段距离。不过美国加州大学伯克利分校（University of California, Berkeley）的计算基因组学家Steven Brenner认为，今天的公司也有今天的问题。据Brenner介绍，他们目前最大的挑战就是要在不泄露公司知识产权的前提下证明他们公司的软件比免费软件更优秀。据Brenner介绍，为了达到这个目的，这些公司都得费尽心机。

同时测序技术公司也要来分一杯羹。Illumina公司在去年就发布了一款名叫BaseSpace的APP应用，客户可以将数据上传到Illumina公司的云计算平台上，然后从BaseSpace中挑选合适的分析工具对这些数据进行分析。信息技术公司也加入了这场竞争。美国加利福尼亚州的甲骨文公司（Oracle）也开发了一款产品，旨在帮助临床医生和科研人员对测序数据进行分析。

但是最大的问题还是这些遗传咨询服务公司能给我们的医学发展带来多大的帮助，尤其是在今天这种患者的隐私至上的大环境下。一旦病患的隐私有所泄露，医院就会受到重罚，

所以医院里的遗传咨询师还真不敢随随便便地往云里上传患者的个人资料。美国威斯康辛医学院人类分子遗传研究中心人类基因组信息部门（genomic informatics at the Human and Molecular Genetics Center at the Medical College of Wisconsin in Milwaukee）的负责人Elizabeth Worthey就指出，他们出具的临床检验报告上写着的可都是他们自己的名字，盖着的可都是他们实验室的签章。据Ferreiro介绍，这也是很多大医院决定自己建立测序分析中心的主要原因。

为了解决这个隐私问题，美国加利福尼亚州红木市的Bina Technologies公司就提供了平台搭建服务，他们可以帮客户建立自己的数据处理中心，并且根据客户的需求帮助他们开发基因组数据分析软件和工具。美国加利福尼亚州坎布里奇的Knome公司也在去年宣布，他们计划推出价值12.5万美元的基因组分析仪，帮助客户建立自己的基因组分析中心。

基因组分析市场是一个非常庞大的市场，任何一家公司都不可能独占这个市场，而且这个市场的需求会越来越大，大家的需求也会越来越多元化。Sundquist就表示，他希望这个市场呈现出一种百花齐放的景象，Sundquist可不希望最后变成一家独大、一潭死水的局面。

#### 原文检索：

ERIKA CHECK HAYDEN. (2013) Gene-analysis firms reach for the cloud. *Nature*, 495:293.



YORK/编译

# OmicLink™ 即用型 ORF 表达克隆

4套已构建表达克隆即订即得

助您迈出基因功能研究第一步



## ORF表达克隆的优势

- ◆ 将约20,000条人源基因插入到慢病毒载体（Lv105）、哺乳动物载体（M02）、穿梭克隆等4套载体中构成的现货ORF表达克隆，即订即得；
- ◆ 45,000条人源、小鼠、斑马鱼基因；
- ◆ 100多种适用于不同表达系统的表达载体；
- ◆ 50多种不同功能的蛋白标签；
- ◆ 保证表达框序列正确性。

## ORF表达克隆的应用

- ◆ 蛋白的表达纯化、细胞定位，用于对目的基因或蛋白的功能研究与分析。
- ◆ 原位杂交探针的制作，用于检测组织或器官的基因表达谱。
- ◆ 在蛋白功能研究过程中，用于shRNA和miRNA抑制基因的功能拯救实验。
- ◆ 高通量筛选，可用于功能基因组学、蛋白组学和系统生物学的前沿领域。

# 百态

## Amazing Lives

### 基因重组也能影响生物的社会形态

我们知道，基因重组和生物种群的生理特性息息相关，但它居然还能与生物的社会形态扯上关系，这就有点匪夷所思了吧？红火蚁却不那么认为。在它们之中，某些种类的红火蚁能够容忍自己的窝里有多位蚁后，而别的红火蚁则只能容许一位的存在。这种分歧原本只是它们自家的事，但由于两位科学家本着锲而不舍的精神刨根问底，已经证实这种行为是由一对特殊染色体上的某组基因簇所决定。在下文中，两位具体阐述了这些发现对生物的社会进化、遗传学以及其它方面所蕴含的意义。让我们一探究竟吧。

#### 基因和蚁后之间的关系

在20世纪30年代早期的某个重要的日子，一条载着“偷渡客”的轮船停泊在阿拉巴马州的木比耳港（Mobile）。据我们所知，船上的偷渡者是一群红火蚁（fire ant, *Solenopsis invicta*），它们无意中从南美的家乡跑到了这儿。自此之后，红火蚁就成了一群臭名昭著的侵入性害虫，它们毫不客气地痛螫动物，祸害农作物，给美国南部大部分地区的本土生物带来了伤害。最近，它们甚至蔓延到了澳洲和中国，实在叫人头痛！不过，这群偷渡客也无意中为生物社会行为的遗传学基础提供了最佳研究范例，算是折去一点罪孽。下面

介绍一下Wang等人所做的一项令人印象深刻的研究，它表明，红火蚁的基因组中暗藏着独有的秘密运载——人们所知的第一个与所有动物物种的各种社会结构相关的超基因。

如同许多种类的蚂蚁一样，红火蚁以两种社会形态生活（图1），即单蚁后型（monogyne）和多蚁后型（polygyne）。顾名思义，它们的群体分别拥有一位蚁后和多位蚁后。另外，单蚁后型群体的蚁后体型比多蚁后型的大，生殖能力也较为旺盛。红火蚁的社会多态性与一个染色体的单个定位或者说位点（此位点含有Gp-9基因）的变异有关，而

*Gp-9*基因负责编码与气味相关联的蛋白质。这种基因具有两种形式，分别是等位基因**B**和**b**，两种基因型均能影响红火工蚁的行为，由此可以预测蚁群所属的类型。值得注意的是，具有**BB**基因型工蚁臣服于唯一一位蚁后，而**Bb**基因型的工蚁则可以接受多位蚁后的存在，条件是这些蚁后的基因型也只能是**Bb**型。很明显，这是因为**Bb**基因型的工蚁能够识别出它们所碰到的任何一位**BB**型基因的“异族”蚁后，并且杀死她。

因此，这种行为所产生的后果是，**B**等位基因会出现在两种类型的蚁群中，而**b**等位基因则只出现在多蚁后型的蚁群中。这是由于**Bb**基因型的工蚁会处死所有缺乏**b**等位基因的蚁后。于是，等位基因在此扮演了一个自我促进的“绿胡须”基因角色（“绿胡须基因”，它能使带有绿胡须的个体通过某种外部标记与长其它胡须和不长胡须的个体在行为上区分开来。简单地说，如果一个基因使携带者生有绿胡须，而且这个携带者又能对其它生有绿胡须的个体表现出利他行为，那么自然选择就会有利于这个基因在种群中得到传布，这就是绿胡

须效应。）。不过，即便如此，**b**等位基因也不会产生失控性的传播，这是由于，在染色体的最后螺旋缠绕过程中，**b**等位基因是致命的衰退性基因——它会导致**bb**型个体的夭折。

社会进化——进化效应超越个体的行为进化——要求基因变异能够影响动物的社会行为，这样才能使自然选择起到一定的作用。实际上，*Gp-9*系统表明了一点，即一种具有多态性的社会特性能够受到基因的影响。不过，一个单体基因如何能够产生如此广泛的效应呢？Wang等人利用下一代基因测序技术以及其它先进的基因学方法，证实了他们先前的猜测：*Gp-9*位于一个超基因之中，同时这个超基因也含有能够在两种蚁群之间出现不同表达的大多数其它基因。因此，很可能有其它的位点如同*Gp-9*一样处于超基因里面的600多个基因之中，导致蚁群出现单蚁后型-多蚁后型的特性。但实际上，超基因所起的作用就像是一个单独的位点，这是由于在**B**基因型和**b**基因型之间，基因重组受到了阻碍的缘故（详见下文《染色体之谜》）。



红火蚁及其蚁后。Wang等人对红火蚁（*Solenopsis invicta*）的遗传学分析揭示了一对“社会性染色体”含有一个非重组区域，这个区域被认为是编码多种限定红火蚁社会结构的行为特性。而这类染色体与性染色体之间的相似度很可能有助于我们理解Y染色体进化的历程。

Wang等人预测，工蚁的超基因源自大约390,000年前，这比红火蚁属的起源要晚得多。当然，其它种类的蚂蚁也能表现出单蚁后型-多蚁后型的不同类型，但它们都不需要共享某个遗传起源点。何以得出这个结论呢？因为在这些种群之中，只要新的蚁后与它们具有亲缘关系，就能被蚁群接受，这表明它们对蚁后的接受度并不仅仅依赖于一个位点的相似度。因此，*Gp-9*系统似乎成为了一种二级调

节，在多蚁后型进化产生之后出现，也在真社会性（eusociality）（具有工蚁阶层的社会）产生很久之后才出现。而其它的复杂特性，包括某些源自自我促进基因部分的特性（小鼠t单模标本就是一个极好的例子）也包含了单个、非重组和多基因区域。Wang等人利用新的工具探明了核基因组之中隐藏的深邃秘密，从而证明超基因能够为动物的社会行为和社会结构的形成添砖加瓦。

原文检索：

Andrew F. G. Bourke. (2013) Genes and queens. *Nature*, 493, 612-613.



文佳/编译

## 染色体之谜

乍看之下，我们很难窥视出红火蚁的行为能表明与染色体进化有关的事情（要是有这么事的话）。但是，Wang等人的研究则向大家表明，红火蚁的行为差异是由一组基因控制的，这组基因与“社会性染色体”连在一起。

“社会型染色体”（social chromosomes）是什么呢？就是在许多方面都与X和Y染色体类似的染色体。而且，红火蚁的社会性染色体还为Y染色体最初的形成提供了有趣的线索。

Y染色体是一种非常特别而神秘的东西。它们起初与其搭档X-染色体长得一模一样，但在两种染色体之间的重组停止之时，差异产生了。不过，由于Y染色体通常与X染色体配对，所以它们之间的重组终止就意味着Y染色体的基因重组完全终止，而位于雌性体内的X染色体对之间的重组仍在持续进行。这样，就

导致Y染色体出现各种问题，比如基因功能退化，以及重复的DNA累积等。

数十年来，性染色体一直都是学术界紧追不舍的研究对象。尽管如此，我们并没有真正弄清X染色体和Y染色体之间的重组是如何受到抑制的。不错，我们有很多理论，当然，最为世人所接受的理论认为，Y染色体发生倒位（染色体上某个区域发生头尾掉转的现象）是由于这个部分同时包含了雄性的性别决定基因和对雄性有特定益处的临近基因。这种有利的改变能确保这些基因以独立的单元（一个“雄性”的超基因）从父辈遗传到子代。同时，当发生倒位时，由于染色体在减数分裂期无法正确配对，因此基因重组在X和Y染色体之间的翻转区域处停止。于是，在很长一段时间内，倒位序列在理论上很可能涉及整个Y染色体。

有一个证据间接支持这一理论模型，即性染色体内部出现“数个层次”似乎与特定的倒位事件相关。然而我们也已经证实，识别出带有对性具有特定益处的等位基因极其困难，而若无法做到这一点，那么我们几乎没有可能找出与性染色体进化的倒位理论相关的直接证据。

下面再回到红火蚁。在此之前，人们认为，红火蚁种群的单蚁后型和多蚁后型两种社会形态与其*Gp-9*位点上的等位基因状态有关。但这两种社会形态同时伴随着形态学和生命史差异的混合因素，因此很可能也囊括了其它的基因。不过，这也回避了一个问题：多个基因的等位基因如何能够作为一个独立的单元随同*Gp-9*一块儿遗传下去？对此，Wang等人表示，要通过染色体上至少一个大规模的倒位才能实现，且这一倒位包含了*Gp-9*位点以及其它能表达出不同社会形态之间差异的大多数基因。因此，这种倒位确实有效地创造了一对社会性染色体。此外，染色体倒位阻碍了社会性

染色体的*B*等位基因型和*b*等位基因型之间的重组，这个方式与我们所认为的“染色体倒位很可能阻碍了X染色体和Y染色体之间的重组”非常相似。同时，他们的观点也考虑到了编码多蚁后型社会结构的超基因遗传，这正好也与Y染色体上的雄性超基因相似。

值得注意的是，我们所知的有关*bb*基因型红火蚁不足以存活到繁殖下一代的事实具有相当重要的意义。它意味着*b*型社会性染色体总是与*B*型染色体配对，这就如同性染色体之间相互配对一样。那么，我们可以再一次拿X染色体和Y染色体作对照，当*B*型染色体和*b*型染色体之间的基因重组终止时，*b*型染色体也会在倒位之处完全终止基因重组。有意思的是，*b*型染色体所展现出来的几种特征也在Y染色体中被观察到了，其中包括重复部分的累积和基因功能的退化。因此，我们似乎可以认为，红火蚁的行为终究是向我们披露了许多有关性染色体进化的秘密。

#### 原文检索：

JUDITH E. MANK. (2013). Chromosome mysteries. *Nature*, 493, 612-613.



文佳/编译

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky with a bright sun. The pyramid consists of several layers of people, with the top person standing on the shoulders of others. The overall scene is bathed in a purple and blue light, suggesting a sunset or sunrise. The text is overlaid on the lower half of the image.

**合办专题专刊**  
**网站广告合作**  
**邮件群发推广**

请致电 (020) 32051255