

MCP-1 在不同疾病中的作用

王万涛, 赵广阳*

佳木斯大学附属第一医院 黑龙江佳木斯

【摘要】 MCP-1 (单核细胞化学引诱蛋白-1), 也称为趋化因子 (CC-motif) 配体 2 (CCL2), 来自 CC 趋化因子家族。它在炎症发生发展过程中起着重要的作用, 它可产生或增强其他炎症因子/细胞的表达。它通过诱导炎症细胞 (如单核细胞/巨噬细胞和其他细胞因子) 向炎症部位的迁移和浸润的主要机制导致许多疾病的发生发展。MCP-1 已被直接或间接地归咎于许多疾病的发病机制, 如心血管疾病、呼吸系统疾病、神经炎症性疾病等。本综述将侧重于 MCP-1 在各种疾病病理中的参与和作用。

【关键词】 趋化因子; 炎症; 疾病病理; 作用

【收稿日期】 2023 年 6 月 13 日 **【出刊日期】** 2023 年 7 月 16 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20230283

The role of MCP-1 in different diseases

Wantao Wang, Guangyang Zhao*

The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang

【Abstract】 MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), also known as chemokine (CC-motif) ligand 2 (CCL2), comes from the CC chemokine family. It plays an important role in the development of inflammation, which can produce or enhance the expression of other inflammatory factors/cells. It leads to the development of many diseases through the main mechanism of inducing the migration and infiltration of inflammatory cells (such as monocytes/macrophages and other cytokines) to the site of inflammation. MCP-1 has been directly or indirectly attributed to the pathogenesis of many diseases, such as cardiovascular diseases, respiratory diseases, neuroinflammatory diseases, etc. This review will focus on the involvement and role of MCP-1 in the pathology of various diseases.

【Keywords】 Chemokines; Inflammation; Disease pathology; Role

1 MCP-1 在溃疡和肠道疾病中的作用

在胃溃疡的早期阶段, MCP-1 的表达由肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导, TNF- α 进一步募集白细胞, 从而在溃疡中起关键作用。溃疡伤口可增加 MCP-1 的表达, 进而促进中性粒细胞和巨噬细胞的浸润。在胃黏膜感染期间, 胃上皮细胞受到幽门螺杆菌的刺激释放 MCP-1, 从而通过 T 细胞引起 COX-2 的表达增强。另一项研究还表明, 在乙醇诱导的溃疡中, MCP-1 水平与其他细胞因子一起升高, 通过治疗可使 MCP-1 水平降低, 并抑制损伤部位中性粒细胞募集^[1]。在炎症性肠病 (IBD) 中, MCP-1 的表达升高, 从而将单核细胞吸引到黏膜病变处。研究表明, 与健康对照组相比, IBD 患者的血清 MCP-1 水平升高。

2 MCP-1 在糖尿病中的应用

MCP-1 在胰岛素抵抗的糖尿病及其并发症如糖尿病肾病, 视网膜病变中起关键作用。在 1 型和 2 型糖尿病中, 循环 MCP-2 水平显著升高。MCP 是一种脂肪因子, 其脂肪组织表达的增加可诱导胰岛素抵抗和巨噬细胞浸润到脂肪组织中。MCP-1 的多态性与 T1DM 及其相关并发症相关。一项研究表明, MCP-1 在 T1DM 中具有双重作用, 在健康对照组中, MCP-1 水平高于 T1DM 患者, 对 T1DM 进展具有保护作用。在糖尿病视网膜病变啮齿动物模型中, 发现 MCP-1 在早期上调, 并随着疾病进展而增加^[2]。通过视网膜神经元产生的 MCP-1 被认为参与糖尿病视网膜病变患者玻璃体和房水的炎症反应。

*通讯作者: 赵广阳

3 MCP-1 在呼吸道感染中的应用

MCP-1 的作用已在最近的严重急性呼吸综合征冠状病毒 2019 (COVID-19) 研究中发现, 其血清水平与其他炎症介质一起升高。IL-6、IL-8、MCP-1、MCP-3、IP-10、TNF α 、IFN γ 等血清水平与疾病的严重程度有关。新型冠状病毒感染患者的 IFN γ 、IP10 和 MCP-1 含量升高, 这可能导致 Th1 细胞反应激活。危重症 COVID-19 患者的急性肾损伤发生与 IL-6、IL-8、IP-10 和 MCP-1 水平升高有关。IL-6、MCP-1、IP-10 和 IL-1ra 升高与 COVID-19 患者的呼吸衰竭相关。其中 MCP-1 的表达显著较高, 提示其有预测价值, 可作为标志物判断病情。已在 COVID-19 患者中检测到这种趋化因子水平升高, 并被证明是与疾病严重程度和死亡相关的生物标志物^[3]。

与健康对照组相比, 活动性肺结核患者的支气管肺泡灌洗液中有较高水平的 RANTES、MCP-1 和 IL-8 的表达, 表明它们参与了结核分枝杆菌 (MTB) 对宿主的感染。因此, 多种趋化因子可参与募集细胞, 以形成结核病中的肉芽肿。MCP-1 在血液和结核病灶处的表达明显升高。研究报道, 脊柱结核患者免疫功能的降低与 MCP-1 和 NF- κ B 的表达增加有相关性^[4]。MCP-1 被认为是判断结核病严重程度的辅助标志物。MCP-1 也是一种具有高诊断效果的生物标志物, 可以反映出 MTB 感染不同阶段的差异。它也可以通过外周血中 MCP-1 的表达水平诊断和鉴别潜伏性肺结核。

4 MCP-1 在脑部疾病中的作用

MCP-1 可见于 AD 的老年斑块和反应性小胶质细胞中。MCI 和轻度 AD 患者的血清 MCP-1 水平较高, 在疾病进展期表达量有所降低。但另一项研究表明, 随着血浆 MCP-1 水平升高, 认知能力下降更快、疾病严重程度更高, 结果略有不同^[5]。MCP-1 是 AD 的可靠预测因子之一, 在疾病慢性炎症的过程中起主要作用。AD 患者的 MCP-1 脑脊液 (CSF) 中表达水平显著升高, 且与脑脊液中 p-tau、 β -淀粉样蛋白含量呈正相关, 同时与 AD 患者的脑萎缩和认知障碍程度有一定相关性, 其过表达也会导致 β -淀粉样蛋白聚集和老年斑块的形成。一项针对无症状老年人的研究中发现, 由于 CSF 中的 MCP-1 水平升高, 言语情景记忆随时间下降。

以黑质和大脑其他区域神经元进行性丧失为特征的神经退行性疾病被称为帕金森病 (PD)。神经炎症与 PD 有关, 各种促炎细胞因子在这一过程中发挥作用。MCP-1 与 PD 进展具有相关性, 可用于预测该病

的运动功能障碍。在帕金森病的相关研究中发现 CSF 中的 MCP-1 水平升高, 表明在其进展中有一定的作用。研究发现 MCP-1 与非运动症状之间存在一定的相关性, 尤其是有着严重的抑郁症状。另一项研究报道, 随着 PD 患者外周血中的单核细胞增加, MCP-1 水平升高。MCP-1 被认为是 PD 进展的潜在生物标志物。

5 MCP-1 在关节和骨骼疾病中的作用

骨关节炎 (OA) 患者滑液中可见 MCP-1 表达水平较高。在 OA 发病期间, MCP-1 是单核细胞募集到炎症部位的主要调节因子之一。一项研究表明, OA 组织损伤和炎症的原因是 MCP-1/CCR2 募集的单核细胞。已发现, MCP-1 及其受体在正常软骨细胞和 OA 软骨细胞中均有表达, 其生成受到 IL-1b 和 TNF- α 调节, 这可能对 OA 的软骨降解有作用。一项研究显示, 在早期和终末期的 OA 患者中, 与半月板中相比, 滑膜中 MCP-1 和 RANTES 的表达水平较高。

类风湿性关节炎 (RA) 是一种自身免疫性疾病, RA 中 MCP-1、IL-6 和 IL-1 β 的表达量高, 多提示 RA 患者具有慢性炎症免疫状态。一项研究结果表明, 在 RA 患者发生炎症期间, 滑膜释放的 MCP-1 可在单核细胞募集中发挥重要作用。另一项研究也证实, MCP-1 和类风湿滑膜释放的其他促炎细胞因子与 RA 的免疫发病机制有关。在 FS 患者外周血中, IL-8、RANTES 和 MCP-1 的浓度相对高于弥漫性滑膜炎患者, 证实 FS 患者的疾病活动度更高。

骨质疏松症等疾病特征主要是骨矿物质密度 (BMD) 的降低和骨折风险的增加。MCP-1 血清表达水平与骨密度呈负相关。它与 CXCL1 对于早期发现和预防骨质疏松症方面可能具有重要的临床意义, 因为它可以预测骨质的早期流失。

6 MCP-1 在肝脏疾病中的应用

MCP-1 可参与各种肝脏疾病和损伤, 包括肝纤维化, 肝硬化, 肝炎, 肝脂肪变性, 肝癌相关的成纤维细胞和其他肝脏疾病。趋化因子 (MCP-1 / CCL2) 和趋化因子受体 (CCR2) 募集相关的炎症细胞, 从而导致肝纤维化的发生。MCP-1 的上调可激活肝星状细胞 (HSC), 进而启动慢性肝损伤的进展^[5]。

7 MCP-1 在心血管疾病中的作用

大量研究表明, 心力衰竭 (HF) 的发生发展与炎症密切相关。心衰炎症反应的特征之一是趋化因子的诱导和激活。趋化因子 CCL2 存在于主动脉海绵窦 (ACF) 大鼠的心肌细胞, 血管内皮和平滑肌细胞, 间质成纤维细胞和浸润白细胞大量存在, 并与 ACF 大

鼠心肌功能障碍和 HF 的进展密切相关, 其表达水平与充血性心力衰竭 (CHF) 的严重程度呈正相关 (7)。此外, 心肌损伤后趋化因子 CCL2 促进白细胞募集、成纤维细胞重塑和心肌功能障碍, 加重心衰严重程度。在左心室压力超负荷模型中, 通过 TGF- β 介导, CCL2 介导的巨噬细胞聚集作用于心肌, 使其发生纤维化。2000 年, J.K. Damás 等人首次证明了在人类心肌中的表达和蛋白质定位的趋化因子及其受体基因^[6]。在 CHF 患者中, 与健康对照组相比, CHF 患者的血清 CCL2 表达量显著升高, 并且与症状的严重程度以及左心功能不全的程度呈正相关。

DCM 是导致 HF 的非缺血性心肌病之一。CCL2 表达常在 DCM 晚期呈上调趋势, 并与左心功能呈负相关, 这种机制可能是单核细胞的浸润和活化导致心肌细胞损伤。肥厚型心肌病 (HCM) 患者的血清和心肌中 CCL2 水平也显著升高, 并与左心室收缩功能障碍有关。

CCL2 在实验性自身免疫性心肌炎 (EAM) 大鼠的心脏和血清中从急性期到恢复期升高, 这与 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 表达水平高度相关。在临床研究中, 急性心肌炎患者首次发病时 CCL2 水平升高与疾病严重程度和预后显著相关。这表现为入院时急性心肌炎患者的血清 CCL2 水平明显高于健康志愿者, 死于急性心肌炎的患者血清 CCL2 水平明显高于存活患者。来自心肌炎患者的心脏组织活检样本富含 CCR2 细胞, 与从没有心脏病史的创伤死亡个体获得的对照标本相比, CCL2 和 CCR2 mRNA 表达升高。

动脉粥样硬化发病机制较复杂, 大量数据表明炎症在动脉粥样硬化疾病发生发展中起重要作用。导致动脉粥样硬化发展的关键主要是 CCL2 诱导的单核细胞迁移到血管壁。在 1991 年发现, 与正常血管相比, CCL2 表达可在动脉粥样硬化斑块的不同区域检测到。TNF- α , IFN- γ 以及混合淋巴细胞培养上清液均被证明可刺激 CCL2 的产生。同时, 缺乏 CCL2 可降低低密度脂蛋白受体缺陷小鼠的动脉粥样硬化发生。CCR2 被确定为小鼠动脉粥样硬化的遗传决定因素。CCR2 的选择性缺失不仅减少了 ApoE 敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠斑块中的动脉粥样硬化形成, 同时减少了巨噬细胞积聚。在 CCL2-CCR2 轴的作用下, 循环单核细胞被 CCL2 募集到动脉粥样硬化斑块中并分化成巨噬细胞, 进一步泡沫细胞, 协调炎症反应。所有这些证据表明, CCL2-CCR2 与动脉粥样硬化性心脏病密切相关。动脉血管系统炎症反应的重要介质之一被认为是 CCL2。

缺血性心脏病是全世界心血管疾病死亡的主要原因。尽管通过药物的合理应用和心肌再灌注治疗的显著降低了急性心肌梗死的死亡率, 但这使几乎患有心肌梗死存活的患者承担有一定程度患心力衰竭 (CHF) 的风险。成年哺乳动物心脏心肌细胞几乎无法再生, 炎症驱动形成的疤痕有助于修复坏死的心脏组织。在心室重塑过程中起关键作用是 MI 后过度或不足的急性炎症。研究表明, CC 趋化因子 (例如 CCL2) 介导单核细胞募集, 调节梗死心脏中免疫细胞亚群的动员。CCL2 除了参与单核细胞趋化性的作用外, 还参与了单核细胞的表型和活性的调节。心肌细胞中 CCL2 的过表达导致白细胞的慢性浸润和活化, 导致 TNF- α 的分泌增加及 SAPK/JNK1/2 的活化, 最终通过激活 MAPK 达到对心脏的保护作用。此外, 心肌 CCL2 过表达可以诱导巨噬细胞浸润、心肌 IL-6 分泌、心肌成纤维细胞积累和新生血管形成, 进而预防心肌梗死后左心室功能障碍和心肌梗死后的心肌重塑。

8 讨论

总之, MCP-1 是一种重要的趋化因子, 在许多疾病病理状况中起着至关重要的作用, 如心血管疾病、脑部病理、骨骼和关节疾病、呼吸道感染等。它被认为是一种潜在的预后和诊断生物标志物, 在许多疾病中具有适当水平的 MCP-1, 因此强调了其重要性。其中, 心血管疾病与炎症密切相关, 且在诸多研究中, 很大程度上地表明了 CCL2 参与疾病发生发展过程, 在其中起着较为重要的作用。

参考文献

- [1] A. Paulrayer, A. Adithan, J.H. Lee, K.H. Moon, D.G. Kim, S.Y. Im, C.W. Kang, N.S. Kim, J.H. Kim. Aronia melanocarpa (Black Chokeberry) reduces ethanol-induced gastric damage via regulation of HSP-70, NF-kappaB, and MCP-1 signaling. *Int. J. Mol. Sci.*, 18 (6) (2017).
- [2] Y. Taghavi, G. Hassanshahi, N.G. Kounis, I. Koniari, H. Khorramdelazad. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in diabetic retinopathy: latest evidence and clinical considerations. *J. Cell Commun. Signal*, 13 (4) (2019), pp. 451-462.
- [3] Y. Chen, J. Wang, C. Liu, L. Su, D. Zhang, J. Fan, Y. Yang, M. Xiao, J. Xie, Y. Xu, Y. Li, S. Zhang. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol. Med.*, 26 (1) (2020), p. 97.

- [4] X.H. Guo, Z. Bai, B. Qiang, F.H. Bu, N. Zhao. Roles of monocyte chemotactic protein 1 and nuclear factor-kappaB in immune response to spinal tuberculosis in a New Zealand white rabbit model. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 50 (3) (2017), Article e5625.
- [5] W.J. Lee, Y.C. Liao, Y.F. Wang, I.F. Lin, S.J. Wang, J.L. Fuh. Plasma MCP-1 and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A two-year follow-up study. *Sci. Rep.*, 8 (1) (2018), p. 1280
- [6] P.A. Klimiuk, S. Sierakowski, R. Latosiewicz, J. Skowronski, J.P. Cylwik, B. Cylwik, J. Chwiecko. Histological patterns of synovitis and serum chemokines in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 32 (9) (2005), pp. 1666-1672.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS