

组胺与固有免疫细胞分化在冠心病研究中的新认识

许莉莉, 朱宝玲, 杨向东

(复旦大学附属中山医院 上海市心血管病研究所, 上海市 200032)

[专家简介] 杨向东, 复旦大学附属中山医院心血管病研究所研究员, 博士研究生导师, 复旦大学生物医学研究院双聘导师, 入选上海“浦江人才计划”。曾留学瑞士日内瓦大学和美国哥伦比亚大学。中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会委员, 中华医学会心血管病分会精准医学学组委员, 中国解剖学会血管分会委员。主持国家重点研发计划子课题、国家自然科学基金面上和重大研究计划培育项目、上海市基础研究重点项目等项目。已在《Nat Med》《Nat Commun》《JCI》《Cell Death & Disease》《Atherosclerosis》《Sci Rep》等 SCI 刊物, 发表论著 60 余篇, SCI 收录近 30 篇, 其中第一作者或通信作者论著 12 篇。



[关键词] 组胺; 固有免疫细胞分化; 冠心病; 动脉粥样硬化; 缺血性心肌病

[摘要] 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是一种常见的临床慢性心脏疾病。上世纪九十年代提出的动脉粥样硬化(As)“炎症学说”, 已成为心血管领域的基础和转化医学研究热点之一。炎症与免疫反应在 As 的炎症微环境形成中发挥了关键的作用, 异常的免疫反应促进了 As 的发生, 影响了急性心肌梗死后的心肌损伤和组织修复。组胺(histamine)是一个具有多种生物学活性的小分子化学物质, 参与机体多样的生理和病理作用。组胺对固有免疫细胞和适应免疫细胞的分化和功能均有重要的调控作用, 参与 CHD 的发生发展。组胺及其细胞内下游信号分子, 成为 CHD 靶向药物研发的重要参考。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

New insights into histamine and innate immune cell differentiation in coronary heart disease

XU Lili, ZHU Baoling, YANG Xiangdong

(Shanghai Institute of Cardiovascular Disease, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[KEY WORDS] histamine; innate immune cell differentiation; coronary heart disease; atherosclerosis; ischemic cardiomyopathy

[ABSTRACT] Coronary atherosclerotic heart disease (CHD) is a common clinical chronic heart disease. Inflammation and immune response play pivotal roles in the development of atherosclerosis and ischemic myocardial diseases, and have become the focuses of cardiovascular disease research. Abnormal inflammatory immune response promotes atherogenesis and affects myocardial injury and tissue repair after acute myocardial infarction. Histidine decarboxylase (HDC) is the unique enzyme responsible for histamine generation. Histamine is a biogenic amine that has multiple functions through the activation of its widely distributed histamine receptors. Histamine regulates the differentiation and function of innate immune cells and adaptive immune cells. Recent studies have identified the new cellular source of histamine in immune cells and in ischemic myocardial injury. Targeting histamine and its downstream signaling molecules may provide new research strategies for the prevention and treatment of coronary heart disease.

[收稿日期] 2018-11-20

[修回日期] 2018-12-15

[基金项目] 国家自然科学基金(81370402, 91439121); 科技部重点研发计划(2016YFC1101102); 上海市青年科技英才扬帆计划(18YF1404800)

[作者简介] 许莉莉, 博士, 住院医师, 研究方向为冠心病基础及临床, E-mail 为 lilixu1991@163.com。通信作者杨向东, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail 为 yang.xiangdong@zs-hospital.sh.cn。

炎症与免疫反应贯穿动脉粥样硬化性心脏病、缺血性心肌病、心力衰竭等心血管疾病的发生发展过程。组胺是生物体内重要的小分子活性胺化合物。通过与 H1R、H2R、H3R 和 H4R 等 4 种受体结合,广泛参与过敏反应、神经信号传递、胃酸分泌、造血细胞生成、免疫调节、肿瘤发生和缺血性心肌病等生理、病理过程。目前,组胺在心血管疾病中的作用受到越来越多的关注,但不完全一致的研究结果和内在机制有待深入研究。本文总结近期关于组胺的研究进展,包括组胺的来源及代谢、对固有免疫反应的调控及其对动脉粥样硬化性心脏病发生发展的影响。

1 组胺的来源及代谢

1910 年 Dale 等^[1]首次从麦角提取物中获得组胺。组胺是组氨酸(histidine)的代谢产物,根据来源的不同,分为外源性组胺和内源性组胺。外源性组胺由发酵细菌通过对组氨酸进行微生物脱羧作用而合成,这种产生组胺的能力存在于革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌中^[2]。内源性组胺的合成依赖于组氨酸脱羧酶(histidine decarboxylase, HDC)介导的 L-组氨酸的脱羧基作用。传统观点认为,内源性组胺主要来源于胃肠道嗜铬细胞、组胺能神经元、肥大细胞和嗜碱性细胞等^[2]。近来研究发现,其他类型细胞如树突状细胞、T 细胞、B 细胞等也可以表达组胺受体并分泌组胺^[3]。Yang 等^[4]应用 HDC-EGFP 转基因小鼠,在体观察到 HDC 基因在小鼠的 CD11b⁺Gr-1⁺髓系细胞,尤其是 CD11b⁺Ly6G⁺粒系细胞亚群中有高水平表达。在自然状态下, HDC⁺CD11b⁺髓系细胞主要存在于骨髓和脾脏(分别占 30%~50%、5%~10%);在炎症和肿瘤等刺激下,大量 HDC⁺CD11b⁺髓系细胞自脾脏和骨髓动员,释放入外周血并侵入到炎症或肿瘤组织。组胺的半衰期较短,不同文献报道的数值范围较大,这可能与年龄、区域及物种等因素相关^[5]。体内催化组胺代谢的两个主要酶为组胺-N-甲基转移酶(histamine-N-methyltransferase, HNMT)和二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)^[6]。经过酶的作用组胺转化为无活性的代谢产物随尿排出体外。

2 组胺与固有免疫细胞分化

2.1 组胺与单核巨噬细胞的分化成熟

Yang 等^[4]应用 HDC-EGFP 转基因小鼠研究发

现, HDC 在 CD11b⁺Ly6C⁺单核巨噬细胞中的表达低于 CD11b⁺Ly6G⁺粒系细胞。在 GM-CSF 或 M-CSF 诱导单核细胞向巨噬细胞分化过程中, HDC 表达是随着其成熟而降低的。组胺通过结合组胺受体 H1R 和 H2R 促进单核巨噬细胞的分化。Dijkstra 等^[7]研究发现,人外周血单核细胞表面的 H4R 激活,可促进钙离子内流并抑制 CCL2 表达,进而抑制单核细胞的动员和募集。此外,内源性组胺缺乏的 HDC KO 小鼠骨髓、脾脏和外周血中的 CD11b⁺Gr-1⁺未成熟髓系细胞(imature myeloid cells, IMCs)显著增加, CD11b⁺Ly6C^{high}M1-巨噬细胞分化显著受抑制,提示组胺不仅调控单核细胞的增殖,而且调控巨噬细胞的分化和功能。Xu 等^[8]近期报道 STAT6 信号通路可能在组胺调控骨髓来源的 CD11b⁺IMCs 向巨噬细胞分化和吞噬氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)形成泡沫细胞中发挥了重要作用。

2.2 组胺与中性粒细胞的增殖与分化

文献报道组胺在酸性 pH 条件下可诱导 HL-60 细胞向中性粒细胞分化,其机制可能与组胺增加 HL-60 细胞 cAMP 水平和 PKA 活性有关^[9]。组胺预处理可增强 G-CSF 诱导的小鼠中性粒细胞祖细胞分化,其机制与上调细胞 rG-CSF 受体表达和 G-CSF 受体的外化有关^[10]。应用 HDC-EGFP 和 HDC KO 转基因小鼠,发现内源性组胺缺乏虽然显著增加骨髓和外周血 CD11b⁺Ly6G⁺中性粒细胞的比例,但外周血中性粒细胞核型多为 2 或 3 叶核,成熟核型较少,提示内源性组胺既参与中性粒细胞的增殖,也与其分化有关^[4]。Deng 等^[11]应用 HDC-EGFP 小鼠建立急性心肌梗死模型,发现 HDC⁺CD11b⁺Gr-1⁺IMCs 在小鼠的外周血和缺血心肌中有 20~30 倍的增加,这些 HDC⁺CD11b⁺细胞可能是心肌梗死后组胺水平升高的重要细胞来源。既往对组胺效应的认识不太一致,可能与炎症组织局部组胺的浓度有一定关系。合适浓度范围内的组胺在急性心肌梗死早期缺血心肌组织的炎症微环境调控和心肌保护中发挥重要的作用。

2.3 组胺与树突状细胞的分化、成熟

树突状细胞(dendritic cell, DC)是免疫系统最重要的抗原提呈细胞,在调节免疫反应中不可或缺。体外诱导 DCs 分化过程中, HDC 蛋白表达和细胞内组胺含量均增加。同时,一些相关的细胞表面 DC 标记(CD80、CD86、CD40 和 CD11c)的表达也升高^[12]。Martner 等^[13]研究发现,组胺通过增加 HLA-

DR 和共刺激分子的表达促进人单核细胞来源的 mDC 的成熟。DC 细胞表面的组胺受体有 H1R、H2R 和 H4R。用组胺干预未成熟 DC 细胞主要通过 H1R 或 H2R 作用促进 MHC-II 以及共刺激分子 CD80、CD86 和 CD40 的表达^[14]。用 GM-CSF 和 IL-4 诱导的单核细胞向 mDC 分化过程中,通常分化为 CD1a⁺ DC 表型。但是给予组胺干预后,分化向 CD1a⁻ DC 发展,而 CD1a⁺ DC 的比例显著降低^[15]。Katoh 等^[16]发现,与 CD1a⁺ DC 相比,CD1a⁻ DC 的吞噬活性和细胞因子产生能力更强,但同种免疫刺激活性(allostimulatory)较弱。组胺对 CD1a⁺ DC 分化的抑制作用可被 H2 受体拮抗剂所拮抗。

3 组胺与动脉粥样硬化性心血管病

3.1 组胺与动脉粥样硬化发生发展

动脉粥样硬化(As)是一种脂质代谢和免疫反应异常的慢性血管炎症性疾病。在人的主动脉组织中,HDC 的表达量与 As 病变的发展程度呈正相关^[17]。研究发现 1 $\mu\text{mol/L}$ 组胺可以促进血管平滑肌细胞增殖^[18]。Wang 等^[19]构建了 ApoE/HDC 双基因敲除小鼠 As 模型。研究发现组胺缺失可抑制 As 病变的发展,但是该抗 As 效应不依赖于降低小鼠的血脂和胆固醇水平,主要与调控免疫细胞极化和减少炎症反应有关。

Sasaguri 等^[20]发现 As 内膜中的组胺-细胞因子网络可以调节炎症和免疫应答(包括 Th1/Th2 平衡),从而促进 As 形成。Xu 等^[8]近期发现组胺通过 STAT6 信号通路促进 CD11b⁺ 髓系细胞向巨噬细胞分化,增强巨噬细胞吞噬 ox-LDL 泡沫化,这可能与 HDC 敲除后 As 斑块发展延缓有关。CCL22 是单核巨噬细胞迁移到 As 病变的特征性标志物,在 As 病变中发挥重要作用。CCL22 存在于人和小鼠 As 斑块中且通过 H2R 受到组胺的调节。Chen 等^[21]报道 TNF- α 激活的内皮暴露于组胺后有利于单核细胞的募集。此外,Wang 等^[22]报道,在单核巨噬细胞分化过程中,细胞表面受体表达模式可由 H2R 为主向 H1R 转变,从而上调组胺诱导的 TNF- α 表达和分泌,这一过程可能参与 As 和动脉壁炎症反应。

3.2 组胺与急性心肌梗死和心肌梗死后心肌纤维化

既往研究报道,急性心肌梗死(myocardial infarction, MI)时心肌与血液中的组胺浓度均显著升

高,甚至提出把组胺水平的变化作为预测心肌缺血进展的指标。但是组胺对于 MI 的作用,目前仍存在争议。一方面,组胺对 MI 有保护作用。Kwon 等^[23]从大鼠腹腔中分离了肥大细胞的释放物,将其打入 MI 大鼠体内,发现可以减少 MI 面积、改善心功能,该研究认为肥大细胞释放物的心肌保护作用与抑制心肌细胞凋亡、增加血管新生有关。Mackins 等^[24]认为 H3R 激动剂可通过减少心肌局部的去甲肾上腺素释放从而达到减少心肌氧耗、预防心律失常发生的作用。Deng 等^[11]发现 HDC KO 小鼠在急性 MI 早期,外周血和缺血心肌中 CD11b⁺Gr-1⁺髓系细胞显著增加,心肌细胞的凋亡和坏死增加,其机制与组胺缺失抑制巨噬细胞的分化、延缓梗死区坏死组织的清除、增强炎症因子 IL-1 和 IL-6 表达有关。Chen 等^[25]研究表明,内源性组胺缺失可促进 HDC KO 小鼠 MI 后心肌纤维化,加重心室病理性重构;同时体外实验证实了组胺可经 JAK3/STAT6 信号通路抑制心肌成纤维细胞增殖,提示 MI 后 HDC⁺ CD11b⁺ 细胞与成纤维细胞(或肌成纤维细胞)的“互话”,组胺可调控 MI 后炎症微环境,在 MI 后心肌重构过程中起一定保护作用。Ding 等^[26]最新研究发现,组胺缺乏通过 miR206/216b-Atg13 轴介导的 HDC KO 小鼠自噬依赖性细胞凋亡加重心脏损伤,其作用主要由 H1R 介导。这项研究揭示了在缺氧和急性 MI 条件下组胺调控心肌自噬和凋亡的新的细胞内信号通路,可能有助于更全面地评价组胺受体拮抗剂的用途,并为 MI 提供新的治疗靶点。

另一方面,文献^[27]报道 STEMI 患者 PCI 术后 2 h 组胺水平的升高与心肌再灌注不佳独立相关。包括组胺在内的炎性介质可诱发冠状动脉痉挛和动脉粥样斑块糜烂和破裂,最终发展为急性冠状动脉综合征^[28]。Asanuma 等^[29]发现,H2R 拮抗剂可以减轻实验狗的缺血再灌注损伤,认为可能与其增加心肌细胞的无氧代谢有关;Luo 等^[30]报道,H2R 激活可通过破坏线粒体功能、增加心血管内皮细胞通透性进而加剧缺血再灌注损伤。Zeng 等^[31]应用 H2R 敲除小鼠建立主动脉缩窄模型,证明 H2R 激活可以促进心肌细胞的凋亡和心肌纤维化。对于组胺与组胺受体拮抗剂在急性心肌缺血损伤与心力衰竭中作用的异议,我们认为与以下几个原因有关:首先是组胺有四型受体,其在全身组织的分布广泛又有细胞表达特性,不宜混淆组胺与某一个组

胺受体拮抗剂的效应。其次是研究中使用的动物模型的不同,细胞试验干预条件的差别,也是导致结果结论不一的重要原因。第三,缺乏科学的临床研究。

4 问题与展望

慢性炎症已被公认为许多疾病的特征之一,如何减少慢性炎症是疾病预防和治疗的关键。近年来组胺和组胺受体信号研究方面的诸多进展督促我们重新审视其在心血管等多种疾病生理病理过程中所发挥的作用。作为一种免疫调节剂,组胺通过影响固有免疫和适应免疫细胞参与免疫调节,进而影响炎症微环境,对 As、急性心肌梗死及心肌纤维化等心血管疾病产生影响。然而,组胺的调控是一个复杂的网络,具体表现为:(1)组胺在单核巨噬细胞驱动的炎症反应中发挥双重作用。一方面组胺通过激活巨噬细胞 H1R 发挥促炎作用。另一方面,组胺通过 H2R 发挥抗炎作用。(2)在缺血性心脏病的发生发展过程中,组胺的作用是一把双刃剑,合适浓度的组胺可能通过不同的组胺受体作用途径发挥保护作用,而局部过高浓度的组胺可能有细胞毒性作用。(3)组胺及其受体所介导的免疫调控网络与其他免疫调控通路(如 JAK/STAT 信号通路、TLR 信号通路等)的交叉作用仍有待进一步明确。上述问题的解决都将为动脉粥样硬化和缺血性心肌病的防治、新型靶向药物研发提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolyethylamine[J]. *J Physiol*, 1910, 41(5): 318-344.
- [2] Kovacova-Hanuskova E, Buday T, Gavliakova S, et al. Histamine, histamine intoxication and intolerance[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015, 43(5): 498-506.
- [3] Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(12): 1786-1800.
- [4] Yang XD, Ai W, Asfaha S, et al. Histamine deficiency promotes inflammation-associated carcinogenesis through reduced myeloid maturation and accumulation of CD11b⁺ Ly6G⁺ immature myeloid cells[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 87-95.
- [5] Oishi R. Turnover of brain histamine and its changes by various drugs[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 1988, 92(5): 271-281.
- [6] García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, et al. Histamine pharmacogenomics[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(5): 867-883.
- [7] Dijkstra D, Leurs R, Chazot P, et al. Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H4 receptor[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(2): 300-307.
- [8] Xu L, Cheng D, Huang Z, et al. Histamine promotes the differentiation of macrophages from CD11b⁺ myeloid cells and formation of foam cells through a Stat6-dependent pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: 42-52.
- [9] Nonaka T, Mio M, Doi M, et al. Histamine-induced differentiation of HL-60 cells. The role of cAMP and protein kinase A [J]. *Biochem Pharmacol*, 1992, 44(6): 1115-1121.
- [10] Tasaka K, Doi M, Nakaya N, et al. Reinforcement effect of histamine on the differentiation of murine myeloblasts and promyelocytes: externalization of granulocyte colony-stimulating factor receptors induced by histamine[J]. *Mol Pharmacol*, 1994, 45(5): 837-845.
- [11] Deng L, Hong T, Lin J, et al. Histamine deficiency exacerbates myocardial injury in acute myocardial infarction through impaired macrophage infiltration and increased cardiomyocyte apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13131.
- [12] Simon T, László V, Falus A. Impact of histamine on dendritic cell functions[J]. *Cell Biol Int*, 2011, 35(10): 997-1000.
- [13] Martner A, Wiktorin HG, Lenox B, et al. Histamine promotes the development of monocyte-derived dendritic cells and reduces tumor growth by targeting the myeloid NADPH oxidase [J]. *J Immunol*, 2015, 194(10): 5014-5021.
- [14] Caron G, Delneste Y, Roelandts E, et al. Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2001, 166(10): 6000-6006.
- [15] Simon T, Gogolák P, Kis-Tóth K, et al. Histamine modulates multiple functional activities of monocyte-derived dendritic cell subsets via histamine receptor 2[J]. *Int Immunol*, 2012, 24(2): 107-116.
- [16] Katoh N, Soga F, Nara T, et al. Histamine induces the generation of monocyte-derived dendritic cells that express CD14 but not CD1a[J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 125(4): 753-760.
- [17] Higuchi S, Tanimoto A, Arima N, et al. Effects of histamine and interleukin-4 synthesized in arterial intima on phagocytosis by monocytes/macrophages in relation to atherosclerosis[J]. *FEBS Lett*, 2001, 505(2): 217-222.

- [18] Bell LI, Madri JA. Effect of platelet factors on migration of cultured bovine aortic endothelial and smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 1989, 65(4): 1057-1065.
- [19] Wang KY, Tanimoto A, Guo X, et al. Histamine deficiency decreases atherosclerosis and inflammatory response in apolipoprotein E knockout mice independently of serum cholesterol level[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4): 800-807.
- [20] Sasaguri Y, Tanimoto A. Role of macrophage-derived histamine in atherosclerosis-- chronic participation in the inflammatory response[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2004, 11(3): 122-130.
- [21] Chen C, Khismatullin DB. Synergistic effect of histamine and TNF- α on monocyte adhesion to vascular endothelial cells[J]. *Inflammation*, 2013, 36(2): 309-319.
- [22] Wang KY, Arima N, Higuchi S, et al. Switch of histamine receptor expression from H2 to H1 during differentiation of monocytes into macrophages[J]. *FEBS Lett*, 2000, 473(3): 345-348.
- [23] Kwon JS, Kim YS, Cho As, et al. The novel role of mast cells in the microenvironment of acute myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50(5): 814-825.
- [24] Mackins CJ, Levi R. Therapeutic potential of H(3)-receptor agonists in myocardial infarction[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000, 9(11): 2537-2542.
- [25] Chen J, Hong T, Ding S, et al. Aggravated myocardial infarction-induced cardiac remodeling and heart failure in histamine-deficient mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44007.
- [26] Ding S, Abudupataer M, Zhou Z, et al. Histamine deficiency aggravates cardiac injury through miR-206/216b-Atg13 axis-mediated autophagic-dependant apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 694.
- [27] Chen SM, Mu D, Cui M, et al. Relationship between serum histamine levels and ST-segment resolution in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Beijing Daxue Xuebao Yixue Ban*, 2014, 46(6): 875-878.
- [28] Kounis NG, Hahalis G. Serum IgE levels in coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 498-500.
- [29] Asanuma H, Minamino T, Ogai A, et al. Blockade of histamine H2 receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(5): 666-674.
- [30] Luo T, Chen B, Zhao Z, et al. Histamine H2 receptor activation exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by disturbing mitochondrial and endothelial function [J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(3): 342.
- [31] Zeng Z, Shen L, Li X, et al. Disruption of histamine H2 receptor slows heart failure progression through reducing myocardial apoptosis and fibrosis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 127(7): 435-448.
- (此文编辑 朱雯霞)