

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.034

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.034

ICAM-1与支气管哮喘的研究进展

邓艳凤¹ 综述 朱黎明² 审校

(1. 南华大学附属省马王堆医院, 长沙 410016; 2. 湖南省老年医院呼吸疾病研究所, 长沙 410016)

[摘要] 细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)是免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)超家族成员之一, 对白细胞牢固黏附和白细胞从血管中迁移到炎症组织部位起着关键作用。白细胞表面粘附分子与血管内皮细胞表面的粘附分子(如: ICAM-1)相互作用后可介导白细胞从血液循环中迁移到肺组织的炎症部位, 这在支气管哮喘发病机制中起着重要作用。本综述将简要阐述ICAM-1及其表达调控在支气管哮喘中的研究进展。

[关键词] ICAM-1; sICAM-1; 白细胞; 支气管哮喘

Advances in intercellular adhesion molecule-1 and bronchial asthma

DENG Yanfeng¹, ZHU Liming²

(1. Provincial Mawangdui Hospital Affiliated to University of South China, Changsha 410016;

2. Hunan Province Gerontology Research Institute, Changsha 410016, China)

Abstract Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, CD54) is a member of the immunoglobulin (Ig) superfamily. It is critical for the firm arrest and transmigration of leukocytes out of blood vessels and into inflammatory tissue. Migration of leukocytes from the systemic circulation into inflamed lung tissue is mediated by interactions between leukocyte surface and endothelial adhesion molecules (e.g., ICAM-1), which plays an important role in the pathogenesis of asthma. In this review we will elaborate the progress of ICAM-1 and its expression regulation in asthma research.

Keywords intercellular adhesion molecule-1; soluble intercellular adhesion molecule-1; leucocyte; bronchial asthma

细胞粘附分子是一类调节细胞与细胞、细胞与细胞外基质间相互结合并起粘附迁移作用的膜表面糖蛋白。细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)也是细胞粘附分子中的一员。

与其相应配体相互作用后可参与多种白细胞(如: 中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞)的牢固黏附和白细胞从血管中迁移到炎症组织部位的过程。支气管哮喘

收稿日期 (Date of reception): 2014-09-12

通信作者 (Corresponding author): 朱黎明, Email: zhuliming3298@sina.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81270093); 湖南省科技计划项目 (2012FJ3075); 湖南省自然科学基金 (12JJ3111); 湖南省医药卫生科研计划课题 (B2013-064)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81270093); Science and Technology Programme of Hunan Province, China (2012FJ3075); the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (12JJ3111) and Medical Health Research Plan of Hunan Province, China (B2013-064).

(简称哮喘)是由多种炎性细胞和结构细胞(如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞和气管上皮细胞等)以及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病。因此粘附分子介导白细胞从血液中迁移到肺组织的炎症部位在哮喘发生发展中的作用越来越值得我们关注。

1 ICAM-1 简介

1.1 ICAM-1 的结构和功能

ICAM-1(CD54)是免疫球蛋白超家族中成员之一,也是一种跨膜糖蛋白,其分子量约为80-114 kDa。ICAM-1的细胞外部分含有453个主要疏水氨基酸,形成5个免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)样结构域,细胞外结构域还附着有1个单独的疏水氨基酸构成跨膜区和1个简短的胞质尾结构构成胞浆区域。ICAM-1被中性粒细胞蛋白酶裂解后从膜上脱落得到它的可溶性ICAM-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)。sICAM-1含有ICAM-1胞膜外大部分结构域,它以可溶性的形式存在于各种体液中,在血清、痰液、支气管肺泡灌洗液(BALF, bronchoalveolar lavage fluid)中均可被检测到。ICAM-1结构域1与它的主要配体LFA-1(lymphocyte function-associated antigen 1, CD11a/CD18)相互作用后参与宿主防御和炎症细胞(如:嗜酸粒细胞、中性粒细胞,淋巴细胞等)的迁移调控。ICAM-1是多个病毒的受体,在自然免疫中有抗病毒作用^[1]。

1.2 ICAM-1 的表达

ICAM-1广泛分布和结构性的表达于白细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞和上皮细胞,其在内皮细胞上的表达相对是最多的。它主要位于内皮细胞的顶端和基底膜的表面,这两个位置均有利于ICAM-1参与白细胞的跨内皮迁移。ICAM-1在肺组织也有表达^[2]。

2 ICAM-1 的表达调控

2.1 TNF- α -IKK-NF- κ B 信号通路对 ICAM-1 的表达调控

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是气道的一种多效应细胞因子,具有促炎和免疫调节功能,在重症哮喘患者血液中TNF- α 的表达增加。核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一种重要的转录因子,共含有3个亚基,其中I κ B是

它的一个抑制性亚基。TNF- α 能诱导I κ B和IKK(I κ B kinase)活化。NF- κ B活化过程:活化的IKK诱导I κ B磷酸化,磷酸化后的I κ B则会降解,I κ B降解后NF- κ B活化并随后异位到胞核中去。Valera等^[3]发现NF- κ B是调控ICAM-1表达的一个关键性转录因子。

2.2 TNF- α -Akt-NF- κ B 信号通路对 ICAM-1 的表达调控

TNF- α 可通过TNF- α -Akt-NF- κ B信号通路诱导上皮细胞ICAM-1表达。Akt(protein kinase B),是一种丝氨酸或苏氨酸激酶,与哮喘和肿瘤的发病机制亦相关。Akt活性下调将会抑制NF- κ B活化。异泽兰黄素,是从艾叶中提取出来的一种药物,它可通过Akt-NF- κ B信号通路抑制TNF- α 刺激BEAS-2B细胞(类人支气管上皮细胞)上ICAM-1的表达,这种抑制作用最终导致炎症细胞粘附到BEAS-2B细胞上的数目减少,且这种效应呈剂量依赖关系^[4]。这表明异泽兰黄素如应用于气道炎症性疾病或可通过减少气道炎症细胞的粘附聚集来减轻气道炎症,从而发挥它在气道的抗炎作用。

2.3 TNF- α -JNK-NF- κ B 信号通路对 ICAM-1 的表达调控

c-Jun N端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)是一种介导细胞内信号传递,参与细胞增殖、分化及机体的炎症免疫反应调控的重要信号分子,它也是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)家族中的重要成员。JNK常以非活化形式存在,TNF- α 可通过刺激JNK活化来诱导ICAM-1的表达^[5]。室内DEHP [Di-(2-ethylhexyl) phthalate]来源于多种塑料制品,如建筑材料、医疗器械。研究发现室内DEHP暴露会增加过敏性疾病(如:鼻炎、哮喘)的发病率,尤其在儿童和青少年中发病率高。DEHP可刺激脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)上ICAM-1的mRNA和蛋白水平上调,但芹黄素可通过抑制DEHP诱导的JNK的磷酸化来抑制ICAM-1的表达^[6]。

2.4 MAPK-AP-1 信号通路对 ICAM-1 的表达调控

MAPK是信号从细胞表面到达核内的重要传递者,其亚族有胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、JNK、P38。激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)是一种重要的转录因子,MAPK磷酸化后可诱导AP-1活化,在TNF- α 刺激下活化后的AP-1结合活性明显增强,进一步促

进ICAM-1的表达^[7]。DEHP亦可通过此信号通路来上调ICAM-1和IL-8的表达, 姜黄素可通过减弱ERK和P38的磷酸化水平来抑制这种效应^[8]。姜黄素还可通过NF- κ B、ERK和P38通路来抑制其他刺激因素引起ICAM-1和IL-8的表达增加^[9]。这表明姜黄素在调控ICAM-1的表达中是起着重要抑制作用的。

3 ICAM-1 在哮喘动物模型中的研究

哮喘气道慢性炎症反应是以血液循环中的炎症细胞通过血管内皮细胞迁移聚集到气道为特点, 这种迁移受细胞表面多种粘附分子表达的影响。其中ICAM-1是参与此过程的一个关键性粘附分子。敲除ICAM-1可导致哮喘小鼠肺部多种炎症细胞浸润减少, BALF中TH2细胞因子水平、气道高反应性降低^[10]。Brass等^[11]敲除小鼠体内ICAM-1后发现其在内毒素诱导的气道高反应和气道炎症的发生发展中起着关键作用。抗人ICAM-1抗体(14C11)是一种特异性结合人ICAM-1结构域1的抗体。Traub等^[12]发现用该抗体可减少人鼻病毒诱导的哮喘急性发作期的气道炎症细胞浸润和Th2细胞因子和趋化因子的产生, 这表明在人体内使用该抗体对人鼻病毒诱导的哮喘急性发作具有防治作用。综上所述, ICAM-1可增加气道炎症细胞浸润和增强气道高反应性, 在哮喘的发生发展中起着重要作用。但具体机制目前除了用它介导炎症细胞的粘附迁移功能来解释外, 目前尚没有更深入的研究。

4 ICAM-1 在哮喘患者中的研究

Babu等^[13]对反复接受低剂量过敏原刺激后的成人轻度哮喘患者行纤维支气管镜取活检后行体外培养发现其支气管粘膜下细胞TNF- α 及ICAM-1水平均被明显上调, 气道炎症反应加重。Osei-Kumah等^[14]利用妊娠哮喘患者和妊娠非哮喘者血浆分别孵育BEAS-2B细胞后, 发现前者产生sICAM-1较后者明显增多。Gorska-Ciebiada等^[15]发现成人过敏性气道疾病的气道高反应程度与血清中sICAM-1浓度及鼻部ICAM-1的表达成正相关。Ciebiada等^[15]发现血清中TNF- α 及sICAM-1浓度在过敏性哮喘患者较过敏性鼻炎患者是明显升高的, 这表明过敏不是引起二者浓度升高的独立因素。Tang等发现血清中的sICAM-1水平在哮喘儿童急性加重期较稳定期或健康儿童明显升高。

Marguet等发现小儿哮喘者BALF中的sICAM-1水平较健康儿明显增高, 且sICAM-1水平与哮喘的严重程度呈正相关。近年来亦有不完全一致的观点, 如Bijan-zadeh等^[16]对不同严重程度的儿童及成人哮喘患者血清中的sICAM-1水平进行了比较, 发现在儿童和成人急性、中度患者是明显增加的, 但轻度、重症哮喘患者并无明显升高。这表明哮喘患者血清中sICAM-1水平升高这一观点基本得到了共识, 但这与哮喘的严重程度是否成正相关仍存在争议。Zedan等^[17]发现不同表型(气促、咳嗽、喘息)哮喘患者接受氟替卡松治疗前后血清sICAM-1水平变化趋势为: 气促型明显下降, 咳嗽或喘息型无明显改变。这暗示着激素可能对sICAM-1水平亦存在潜在的调控机制。

5 药物对哮喘动物模型 ICAM-1 表达的影响

5.1 维生素 D(vitamin D, Vit D) 对哮喘动物模型 ICAM-1 表达的影响

Litonjua等曾提出假说: Vit D缺乏是导致哮喘患病率增加的一个原因。Sutherland等^[18]发现在成人哮喘患者体内Vit D缺乏与肺功能减退、气道反应性增高、对糖皮质激素治疗敏感性降低有关。Vit D缺乏在北美轻中度持续性哮喘儿童中是最常见的^[19]。Martinesi等利用HUVECs实验发现 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够抑制TNF- α 诱导粘附分子ICAM-1在内皮细胞上的表达。有学者给大鼠(刚断奶的幼鼠)哮喘模型食用适量Vit D后, 发现大鼠气道炎症细胞浸润明显减轻了, 支气管上皮细胞的ICAM-1水平亦被下调了^[20]。这表明生命早期适量给予Vit D补充能够减轻哮喘鼠肺部炎症, 其机制或可与 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对ICAM-1的表达抑制相关, 这对儿童哮喘防治可能有潜在作用。

5.2 肌酸对哮喘动物模型 ICAM-1 表达的影响

肌酸是一种含氮氨基酸衍生物, 富含于牛肉和鱼中。在运动医学中, 补充肌酸可减少因肌肉过度训练或过度使用引起的肌肉炎症。它还被应用于慢性阻塞性肺疾病和肺囊性纤维化的控制, 在过敏性哮喘小鼠模型中它的补充可加重哮喘症状。Ferreira等^[21]发现肌酸的补充可增加小鼠哮喘模型BALF中炎症细胞总数和嗜酸粒细胞数目, 气道上皮细胞表达的ICAM-1、NF- κ B水平均被上调了, 气道杯状细胞增殖明显加剧了, 这可能是通过NF- κ B中的某一通路来调控ICAM-1表达的。这

表明在小鼠哮喘模型中肌酸可通过上调气道上皮细胞表达的炎症介质来上调促炎级联反应和诱导气道重塑。

5.3 山楂对哮喘动物模型 ICAM-1 表达的影响

山楂很早以前就被当做一种中草药来使用,主要用于治疗多种心血管疾病。近年来发现山楂还具有抗氧化、清除氧自由基和抗炎效应。Shin等^[22]用山楂乙醇提取物给小鼠哮喘模型灌胃处理后发现小鼠BALF中炎症细胞浸润减少, Th2细胞因子水平明显降低, 气道高反应性下降, 气道粘液分泌减少, ICAM-1和基质金属蛋白酶-9(matrix metallo preteinases-9, MMP-9)在肺组织表达降低了, 并且MMP-9的活性亦被下调了。其中MMP-9很早以前就被认为在哮喘气道重塑中具有重要作用。Lee等人发现MMP-9抑制剂可通过抑制ICAM-1表达来减少炎症细胞在气道的浸润。这暗示着山楂乙醇提取物可能是通过抑制MMP-9活性来减少ICAM-1的表达, 进一步减轻气道炎症。

5.4 金合欢素对哮喘动物模型 ICAM-1 表达的影响

金合欢素是从雪莲或菊科家族中提取出来的一种黄酮类复合物, 它有抗炎和抗肿瘤效应。有学者发现金合欢素可降低小鼠哮喘模型的气道高反应性, 可减少肺组织中嗜酸性粒细胞浸润, 减轻气道杯状细胞增生。金合欢素还可降低BEAS-2B细胞上的ICAM-1的表达^[23]。这提示金合欢素可能是通过减少支气管上皮细胞ICAM-1的表达来减少气道嗜酸性粒细胞浸润。

5.5 芹黄素对哮喘动物模型 ICAM-1 表达的影响

芹黄素属于多酚类黄酮类化合物, 以植物黄色素的形式存在于多种植物中。在小鼠哮喘模型中芹黄素具有抗炎活性^[24]。Li等^[25]利用动物实验发现芹黄素可通过调控Th17细胞炎症因子的分泌来有效缓解哮喘的发展过程。由于芹黄素可通过抑制JNK-NF- κ B信号通路来减少内皮细胞ICAM-1的表达, 这暗示着芹黄素或可通过此通路来抑制气道上皮细胞ICAM-1的表达, 从而抑制炎症细胞粘附到气道上皮, 最终发挥抗气道炎症作用。

6 展望

综上所述, ICAM-1在以白细胞浸润为主的支气管哮喘的气道慢性炎症的发生发展中起着重要

作用。无论是以哮喘患者还是以实验动物哮喘模型为研究对象, 均已证明其BALF、血清、气道上皮细胞、肺组织中的ICAM-1/sICAM-1水平是明显升高的。不同处理因素作用于动物哮喘模型后引发哮喘特征(如: 气道高反应性、粘液高分泌、气道重塑、杯状细胞增生等)更为显著或减弱, 且均会伴有ICAM-1/sICAM-1水平的继发性改变。但其具体调控机制尚不明确。其中ICAM-1在参与哮喘发病机制中最主要的功能是通过与它的相应配体作用后介导不同类型的白细胞通过血管内皮细胞、气道上皮细胞屏障, 进一步粘附迁移到炎症部位的气道或肺组织中去, 使得哮喘进一步发生发展。从目前的研究来看, 大部分还仅限于哮喘特征或严重程度与ICAM-1/sICAM-1表达水平的相关度研究, 更深层次的发病机制有待我们去探讨。Mukhopadhyay等^[26]已提出假设: ICAM-1将会成为治疗哮喘的药物靶点。本综述中提及的可抑制哮喘动物模型或患者体内ICAM-1/sICAM-1表达水平的药物如应用于临床, 可能会对哮喘的防治有利, 避开那些可增加ICAM-1/sICAM-1表达水平的危险因素可能会对哮喘患者有潜在的防治前景。

参考文献

1. Shcheglovitova ON, Skliankina NN, Babaiants AA, et al. Adhesion molecules expressed in vascular endothelial cells in natural immunity against viral infections[J]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2011, (10): 54-60.
2. Kadioglu A, De Filippo K, Bangert M, et al. The integrins Mac-1 and alpha4beta1 perform crucial roles in neutrophil and T cell recruitment to lungs during Streptococcus pneumoniae infection[J]. J Immunol, 2011, 186(10): 5907-5915.
3. Valera FC, Umezawa K, Brassesco MS, et al. Suppression of inflammatory cytokine secretion by an NF- κ B inhibitor DHMEQ in nasal polyps fibroblasts[J]. Cell Physiol Biochem, 2012, 30(1): 13-22.
4. Jung J, Ko SH, Yoo do Y, et al. 5,7-Dihydroxy-3,4,6-trimethoxyflavone inhibits intercellular adhesion molecule -1 and vascular cell adhesion molecule- 1 via the Akt and nuclear factor- κ B-dependent pathway, leading to suppression of adhesion of monocytes and eosinophils to bronchial epithelial cells[J]. Immunology, 2012, 137(1): 98-113.
5. Huang X, Wang F, Chen W, et al. Dao-Tan decoction inhibits tumor necrosis factor- α -induced intercellular adhesion molecule-1 expression by blocking JNK and p38 signaling pathways in human umbilical vein endothelial cells[J]. Pharm Biol, 2012, 50(9): 1111-1117.
6. Wang J, Liao Y, Fan J, et al. Apigenin inhibits the expression of IL-6, IL-8, and ICAM-1 in DEHP-stimulated human umbilical vein endothelial

- cells and in vivo[J]. *Inflammation*, 2012, 35(4): 1466-1476.
7. Yen FL, Tsai MH, Yang CM, et al. Curcumin nanoparticles ameliorate ICAM-1 expression in TNF- α -treated lung epithelial cells through p47 (phox) and MAPKs/AP-1 pathways[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63845.
 8. Wang J, Dong S. ICAM-1 and IL-8 are expressed by DEHP and suppressed by curcumin through ERK and p38MAPK in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Inflammation*, 2011, 35(3): 859-870.
 9. Song WB, Wang YY, Meng FS, et al. Curcumin protects intestinal mucosal barrier function of rat enteritis via activation of MKP-1 and attenuation of p38 and NF- κ B activation[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12969.
 10. Tang M, Fiscus L. Important roles for L-selectin and ICAM-1 in the development of allergic airway inflammation in asthma[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2001, 14(3): 203-210.
 11. Brass DM, Savov JD, Schwartz DA. Intercellular adhesion molecule-1 plays a pivotal role in endotoxin-induced airway disease[J]. *Chest*, 2003, 123(3): 416S.
 12. Traub S, Nikonova A, Carruthers A, et al. An anti-human ICAM-1 antibody inhibits rhinovirus-induced exacerbations of lung inflammation[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(8): e1003520.
 13. Babu SK, Puddicombe SM, Arshad HH, et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) autoregulates its expression and induces adhesion molecule expression in asthma[J]. *Clin Immunol*, 2011, 140(1): 18-25.
 14. Osei-Kumah A, Wark PA, Smith R, et al. Asthma during pregnancy alters immune cell profile and airway epithelial chemokine release[J]. *Inflamm Res*, 2010, 59(5): 349-358.
 15. Ciebada M, Gorska-Ciebada M, Gorski P. sICAM-1 and TNF- α in asthma and rhinitis: relationship with the presence of atopy[J]. *J Asthma*, 2011, 48(7): 660-666.
 16. Bijanzadeh M, Ramachandra NB, Mahesh PA, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with asthma exacerbation[J]. *Lung*, 2009, 187(5): 315-320.
 17. Zedan M, Attia G, Zedan MM, et al. Clinical asthma phenotypes and therapeutic responses[J]. *ISRN Pediatr*, 2013, 2013: 824781.
 18. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(7): 699-704.
 19. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(1): 52-58.
 20. Zhang QL, Zhou XJ, Hong JG. Effect of vitamin D supplementation in early life on the expression of interleukin-10 and intercellular adhesion molecule-1 in rat asthma model[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2009, 47(10): 735-739.
 21. Ferreira SC, Toledo AC, Hage M, et al. Creatine activates airway epithelium in asthma[J]. *Int J Sports Med*, 2010, 31(12): 906-912.
 22. Shin IS, Lee MY, Lim HS, et al. An extract of *Crataegus pinnatifida* fruit attenuates airway inflammation by modulation of matrix metalloproteinase-9 in ovalbumin induced asthma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45734.
 23. Huang WC, Liou CJ. Dietary acacetin reduces airway hyperresponsiveness and eosinophil infiltration by modulating eotaxin-1 and Th2 cytokines in a mouse model of asthma [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 910520.
 24. Li RR, Pang LL, Du Q, et al. Apigenin inhibits allergen-induced airway inflammation and switches immune response in a murine model of asthma[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2010, 32(3): 364-370.
 25. Li J, Zhang B. Apigenin protects ovalbumin-induced asthma through the regulation of Th17 cells[J]. *Fitoterapia*, 2013, 91: 298-304.
 26. Mukhopadhyay S, Malik P, Arora SK, et al. Intercellular adhesion molecule-1 as a drug target in asthma and rhinitis[J]. *Respirology*, 2014, 19(4): 508-513.

本文引用: 邓艳凤, 朱黎明. ICAM-1 与支气管哮喘的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(1): 150-154. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.034

Cite this article as: DENG Yanfeng, ZHU Liming. Advances in intercellular adhesion molecule-1 and bronchial asthma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(1): 150-154. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.034