

兒茶酚胺在體內和體外誘導單核白血球的訓練免疫反應

Catecholamines induce trained immunity in monocytes in vitro and in vivo

Charlotte D.C.C. van der Heijden, Laszlo Groh, Samuel T. Keating, Charlotte Kaffa, Marlies P. Noz, Simone Kersten, Antonius E. van Herwaarden, Alexander Hoischen, Leo A.B. Joosten, Henri J.L.M. Timmers, Mihai G. Netea, Niels P. Riksen
Circulation Research. 2020;127:269–283.

講者：王立群

時間：2020 年 10 月 7 日 13:00-14:00

講評老師：王世敏 教授

地點：教室 601

摘要：

動脈粥狀硬化 (Atherosclerosis) 是一種慢性炎性疾病。動脈粥狀硬化斑塊中數量最多的發炎細胞是單核白血球 (Monocytes) 和巨噬細胞 (Macrophages)。輕度發炎可能是引起心血管疾病的重要危險因素之一 (1)。兒茶酚胺 (Catecholamines) 包括腎上腺素 (Adrenaline, A) 和去甲腎上腺素 (Noradrenaline, NA) 是輕度發炎的內源性驅動因子。在生理壓力小鼠模型的研究中發現血液中的高濃度去甲腎上腺素與發炎性單核白血球增多症 (Inflammatory monocytosis) 有關 (2)。而且，有研究發現骨髓細胞 (Myeloid cells) 被兒茶酚胺刺激後會經由 β -腎上腺素受體-cAMP 途徑 (β -adrenoceptor-cAMP pathway) 以促進促發炎的細胞激素分泌。因此，在這項研究中，作者假設兒茶酚胺可以誘導單核白血球的訓練免疫反應 (trained immunity)，造成增強身體的發炎反應和促進動脈粥狀硬化形成。作者將「用腎上腺素或去甲腎上腺素刺激人類原代單核白血球 24 小時並靜置 5 天，然後用 LPS 再次刺激細胞 24 小時」的過程稱為兒茶酚胺的訓練免疫反應過程。作者發現免疫訓練後單核白血球所產生的 TNF- α 濃度增加。在 LPS 再次刺激前，單核白血球的糖酵解和氧化磷酸化增加。此外，抑制 β -adrenoceptor-cAMP pathway 可以減少兒茶酚胺誘導的單核白血球分泌 TNF- α 。在人類患者中，作者將嗜鉻細胞瘤 (PHEO) 患者與原發性高血壓 (EHT) 患者進行了比較。他們發現，與 EHT 患者相比，PHEO 患者的周邊血液成分具有骨髓樣偏倚 (myeloid bias)，而且 PHEO 患者有比較多的發炎 CD14⁺⁺ CD16⁺ 單核白血球。PHEO 患者的轉錄組變化和表觀遺傳修飾也指出兒茶酚胺刺激的單核白血球內高度表達發炎基因。總而言之，作者發現兒茶酚胺會通過 β -腎上腺素受體誘導單核白血球產生持久的促發炎反應。而且，兒茶酚胺造成 PHEO 患者的促動脈粥狀硬化活性可能會增加心血管事件的發生率。

References:

1. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–1131.
2. Courties G, Herisson F, Sager HB, Heidt T, Ye Y, Wei Y, Sun Y, Severe N, Dutta P, Scharff J, et al. Ischemic stroke activates hematopoietic bone marrow stem cells. *Circ Res*. 2015;116:407–417.: