

树突状细胞与动脉粥样硬化

白瑞娜 陈可冀 丛伟红

摘 要 动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,多种免疫细胞参与了疾病的进展,分泌促炎或抗炎细胞因子以影响斑块稳定性。其中,树突状细胞作为专业抗原递呈细胞连接先天性和适应性免疫应答,进而影响 AS 的病理进展。在 AS 斑块组织中发现了大量成熟 DCs 的聚集,从而激发了 T 淋巴细胞免疫应答,加剧斑块的炎症状态和不稳定性。因此,树突状细胞或可成为抗动脉粥样硬化治疗的一个新靶点。文章针对 DCs 的功能及其对 AS 的影响进行综述,并指出抑制树突状细胞的免疫成熟可发挥抗动脉粥样硬化的作用,为临床冠心病的治疗提供了新的理论依据。

关键词 树突状细胞 动脉粥样硬化 免疫 炎症

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.005

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种大-中型动脉的慢性炎症性疾病,其主要并发症是血栓形成导致的多种心脑血管急慢性病症。传统观点多认为 AS 是由于动脉管壁脂质沉积引起,但越来越多的证据表明免疫系统在 AS 斑块形成过程中发挥关键作用^[1]。AS 斑块组织中有大量免疫细胞浸润,并通过分泌炎症细胞因子、趋化因子影响斑块稳定性,因此,免疫系统决定性的影响了斑块破裂并最终导致临床症状出现^[2-4]。其中,树突状细胞(dendritic cells, DCs)在 AS 中的作用日益受到关注,其通过激发 T 细胞免疫应答影响 AS 斑块进展^[5]。

一、DCs:分化及功能

DCs 早在 1973 年由 Steinman 和 Cohn 发现,其作为人体内功能最强大的抗原递呈细胞(APC),激活 T 淋巴细胞的能力是巨噬细胞或 B 淋巴细胞等 APC 的数百至数千倍,在适应性免疫应答中发挥关键作用,同时也是连接固有免疫应答和适应性免疫应答的桥梁^[6]。树突状细胞的分化可分为 3 个阶段:前体细胞、不成熟 DCs 和成熟 DCs。前体细胞在外周血中运行并到达靶组织分化为不成熟 DCs,具有极强的抗原摄取、加工和处理能力,但其表达抗原递呈分子(MHC II)和共刺激分子水平较低,因此不能递呈抗原和激发 T 细胞免疫应答;不成熟 DCs 向淋巴组织比如脾、淋巴结等部位迁移或受到外界物质刺激,可进一步分化为成熟 DCs,其细胞表面黏附因子

(CD11a、CD50、CD54 和 CD58)、共刺激分子(CD40、CD80、CD86 和 CD83)和抗原递呈分子(MHC I、MHC II 和 CD1)的表达较不成熟 DCs 明显增高,因此具有较强的抗原递呈和激发 T 细胞免疫应答的能力;初始 T 淋巴细胞可通过与 DCs 和炎症因子(比如 DCs 分泌的 IL-12p70)直接接触分化为 Th1 细胞。此外,DCs 表面共刺激分子如 CD80 和 CD86 对 T 细胞免疫应答也具有重要作用,敲除共刺激分子则初始 T 淋巴细胞不能被激活^[7]。因此,成熟 DCs 对 T 细胞免疫应答具有重要作用。

二、动脉管壁中的 DCs

正常动脉管壁中可发现少量 DCs 存在,其在易形成动脉粥样硬化组织中具有较高数量表达,比如主动脉弓弯曲和分叉处。此区域较高的血流剪切力可能是导致 DCs 聚集的一个主要因素。体内 DCs 是一类多相性细胞,主要可分为 4 种类型:常规树突状细胞(cDCs)、类浆细胞样树突状细胞(pDCs)、单核细胞源性 DC 和朗格汉斯细胞,其中单核细胞源性 DCs 是动脉粥样硬化损伤区域 DCs 的主要来源^[8,9]。体外实验也显示单核细胞在 LPS、ox-LDL、AGE 等刺激下可分化为成熟 DCs。与常规 DCs 一样,单核细胞源性 DCs 可表达 CD11c、MHC II 等共刺激分子和抗原递呈分子,促进炎症因子分泌并具备抗原递呈功能。

三、动脉粥样硬化组织中的 DCs

正常管壁中仅有少量 DCs 表达,但在 AS 损伤中 DCs 大量聚集并诱导为成熟 DCs。与初始动脉粥样硬化损伤相比,动脉粥样硬化进展期斑块组织约有 70% DCs 呈现出成熟表型(CD83⁺、DC-LAMP⁺),可

基金项目:北京市科技计划十病十药研发基金资助项目(Z141100002214011)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院

通讯作者:丛伟红,电子邮箱:whongcong79@yahoo.com

激发机体免疫应答并维持斑块组织的持续炎症状态。AS 中 CD11c⁺ DC 的数量在内膜和外膜中均明显增加,易损斑块肩部尤为显著,提示 DCs 在 AS 病理进展中发挥关键作用^[10,11]。DCs 主要通过巨噬细胞活化和 Th1 免疫应答促进早期 AS 进展及炎症反应。进展期动脉粥样硬化斑块中 DCs 的聚集加剧了斑块的不稳定和內皮损伤程度^[12]。人体研究亦显示具有急性缺血症状的冠心病患者斑块组织中 DCs 显著增加,但患者血液中 DCs 或 DC 前体细胞数量明显下降,这也许可解释斑块组织中 DCs 的聚集^[13]。在不稳定型心绞痛患者 AS 斑块组织中以成熟 DCs 为主,并观察到 DCs 和 T 细胞聚集成簇,提示 DCs 在斑块局部或可激发 T 淋巴细胞免疫应答,促进炎症因子分泌。因此,深入研究 AS 中 DCs 的功能或可为动脉粥样硬化的治疗提供新的靶点。

1. DCs 参与脂质摄取和泡沫细胞的形成:动脉管壁的脂质沉积在 AS 病理进程中起关键作用,不仅可诱导免疫细胞向斑块局部组织聚集,并且具有吞噬功能的细胞可吞噬氧化修饰的低密度脂蛋白(ox-LDL)形成泡沫细胞,诱导机体的持续炎症状态。传统观点认为泡沫细胞主要由巨噬细胞吞噬脂质形成,但近期研究显示,DCs 同样可促进泡沫细胞的形成,加剧 AS 相关疾病的病理进展,同时 ox-LDL 还可促进巨噬细胞向 DCs 分化^[14,15]。虽然 DCs 在这种复杂斑块环境中的具体作用仍不明确,但现有研究均表明 DCs 来源的泡沫细胞,或在 AS 初始病理阶段发挥关键作用。

2. AS 组织中 DCs 的抗原递呈功能:DCs 作为专职抗原递呈细胞,其成熟表型在不需任何外来刺激分子的条件即可启动机体免疫应答反应。体内实验表明进展期 AS 斑块组织中聚集了大量成熟 DCs,可摄取特异性抗原,在局部 AS 斑块组织中被激活并参与抗原递呈从而促进 Th1 细胞介导的免疫应答反应^[14]。AS 斑块组织中 DCs 可诱导 T 细胞活化和增殖,促进炎症和免疫应答反应加剧斑块的不稳定性。ox-LDL 作为参与 AS 病理进展的重要物质可诱导 DCs 成熟,使其表面共刺激因子的表达、T 细胞的增殖能力均明显增强^[16]。此外,调节型 T 细胞(Treg)在 AS 病理进程中具有保护性作用,而共刺激分子 CD80/CD86 敲除可出现严重的 Treg 缺陷,为成熟 DCs 诱导斑块局部免疫炎症反应并促进 AS 的病理进展提供了另一重要证据。

3. AS 组织中 DCs 相关细胞因子:成熟 DCs 除表

达共刺激因子、具备抗原递呈功能外,还可促进炎症细胞因子和趋化因子的分泌。外界刺激物通过 TLR 激活 DCs,诱导产生多种促炎细胞因子,包括 TNF- α 、IL-6 和 IL-12。整体动物实验显示 ApoE^{-/-}小鼠进行 IL-12p40^{-/-}则 AS 损伤面积更小,反之,注射 IL-12 则可加剧 AS 损伤。IL-12 还可通过诱导 Th1 细胞的极化和 T 细胞聚集影响动脉粥样硬化的损伤。AS 斑块组织中 DCs 分泌的一系列趋化因子影响免疫细胞向损伤组织的聚集,其中 CCL17 和 CCL12 可通过 CCR4 受体来诱导 T 细胞聚集,并激发 DCs 与 T 细胞的相互作用,增强斑块局部免疫炎症反应。因此,抑制 DCs 的免疫成熟可减少细胞因子、趋化因子的分泌,从而有效阻断后续 T 淋巴细胞免疫应答。

4. DCs 诱导的免疫耐受:DCs 介导双向免疫调节,成熟 DCs 可递呈抗原、激活 T 淋巴细胞,诱导免疫应答。不成熟 DCs 可通过沉默 T 细胞来介导免疫耐受负向调节免疫应答,发挥血管保护作用。在 AS 斑块组织中存在多种炎症细胞因子、ox-LDL 等物质可诱导不成熟 DCs 向成熟 DCs 分化,以激活局部组织免疫应答,促进动脉粥样硬化病理进程^[17]。因此,诱导 AS 特异性抗原的免疫耐受(即抑制 DCs 免疫成熟)是抗 AS 治疗的一个潜在治疗靶点。

5. DCs 的胞葬作用:吞噬细胞识别和清除凋亡细胞的过程被称为胞葬作用(efferocytosis)。存在于 AS 早期损伤部位的不成熟 DCs 具有胞葬作用,通过摄取抗原或脂质分化为成熟 DCs 以活化抗原特异性 T 细胞激活机体免疫应答^[18]。AS 组织中不成熟 DCs 的胞葬作用影响了斑块进展,抑制局部炎症反应及 DCs 成熟。不成熟 DCs 介导的胞葬作用吞噬凋亡细胞可阻断细胞坏死及其作为主要促炎信号所诱导的一系列炎症反应,延缓 AS 的病理进展及脂质核心形成^[19]。不成熟 DCs 还可吞噬坏死泡沫细胞,促使氧化脂质迁移并抑制炎症反应,但成熟 DCs 则失去了胞葬功能,不能阻断斑块局部的炎症反应。因此,AS 损伤局部成熟 DCs 的积聚导致的胞葬作用缺陷是加速局部炎症反应并出现局灶性坏死的一个潜在危险因素。

四、药物对 DCs 免疫成熟的影响及其抗动脉粥样硬化的作用

树突状细胞作为抗 AS 治疗的一个潜在靶点,引起了诸多研究者的关注。他汀类、PPAR γ 受体激动剂 etc 具有抗动脉粥样硬化作用的药物均可抑制 DCs

的免疫成熟,但是长时间使用可导致转氨酶升高、新发糖尿病、骨质疏松等不良反应,因此,诸多研究者着眼于天然药物,探索天然药物的药理学机制,以期寻找更为安全的抗动脉粥样硬化药物。多种具有抗炎、抗氧化作用的中药及单体的研究均显示可通过激活 PPAR γ 受体抑制 DCs 的免疫成熟,为 AS 相关疾病的临床治疗提供了可使用的备选药物^[20-22]。

五、展 望

血脂、血糖、血压等危险因素均会导致内皮功能紊乱,增加内皮细胞的通透性和黏附因子的表达,从而使脂质和免疫细胞在动脉管壁聚集,加速了动脉粥样硬化的病理进程。现代医学的研究结果认为动脉粥样硬化是一种免疫炎症性疾病,慢性血脂水平的提高和其他心血管危险因素共同诱导机体的炎症状态,其中免疫系统建立了持续的促炎反应并加速斑块进展。LDL、ox-LDL、Hsp60 等均可作为抗原参与 AS 的起始阶段,斑块组织中主要的抗原递呈细胞——DCs 可参与 AS 的病理进程。在正常动脉管壁中存在 CD11c⁺ DCs,并主要分布在易形成 AS 的区域如动脉弯曲和分叉处。DCs 连接先天性和适应性免疫应答,成熟 DCs 通过表达共刺激分子、抗原递呈分子激活 T 淋巴细胞免疫应答,摄取氧化修饰的 LDL 形成泡沫细胞加速初始 AS 损伤的形成。体内研究也进一步支持了 DCs 发挥促 AS 作用。因此,尽管 DCs 在体内尤其是复杂 AS 斑块组织中的功能尚未完全阐明,但抑制 DCs 免疫成熟对于 AS 的治疗仍具有重要意义。

目前冠心病的二级预防已充分考虑到 LDL 和炎症因子等主要的危险因素,但仍然不能取得最大的临床获益,因此,针对 DCs 进行相应的研究尤其是近些年来兴起的 DCs 免疫治疗,或可作为心血管疾病治疗和预防的一个新的补充疗法。研究显示注射免疫抑制因子 IL-10 处理的负载 apoB100 的 DCs 疫苗可使高胆固醇血症小鼠的动脉粥样硬化斑块负荷降低 70%、减轻炎症反应并减少损伤局部 CD4⁺ T 细胞的聚集^[23]。一项类似的研究也显示反复注射 ox-LDL 疫苗的 DCs 可减少 LDLR^{-/-} 小鼠颈动脉损伤面积达 87%,并伴随斑块稳定性的增加^[24]。但 DCs 免疫疗法与临床应用之间尚存在巨大的鸿沟,配体和受体的免疫属性尤其重要,只有人白细胞抗原匹配的免疫耐受 DCs 才可能发挥保护动脉粥样硬化的目的。

尽管 CD83 可以作为 DCs 成熟的一个主要标志物,但 DCs 仍没有特异性的标志物。因此,基础研究有必要明确其特异性标志物和功能,为进一步指导临

床药物的开发和疾病的治疗奠定基础。由于 AS 斑块组织中多种免疫细胞的浸润,不同免疫细胞之间可能存在复杂的相互作用,对其功能及细胞间相互作用进行揭示,有助于制定更安全有效的治疗策略,为临床冠心病等血管性疾病的治疗提供新的证据和思路。

有诸多天然药物具有抗炎、抗氧化等作用,也许可通过影响 DCs 免疫成熟来发挥抗动脉粥样硬化作用,或可为临床动脉粥样硬化相关疾病的治疗提供新的药理学证据支持。随着 AS 病理机制的进一步阐释和研究,对冠心病等血管性疾病的治疗也会相应产生新的治疗手段和方法,并有助于进一步降低心血管疾病的发生率和病死率。

参考文献

- 1 Fernández - Velasco M, González - Ramos S, Boscá L. Involvement of monocytes/macrophages as key factors in the development and progression of cardiovascular diseases[J]. *Biochem J*, 2014, 458(2): 187 - 193
- 2 Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. *BMC Medicine*, 2013, 11(1): 117 - 130
- 3 Legein B, Temmerman L, Biessen EAL, *et al.* Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(20): 3847 - 3869
- 4 Iwata H, Manabe I, Nagai R. Lineage of bone marrow - derived cells in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2013, 112(12): 1634 - 1647
- 5 Manthey HD, Zernecke A. Dendritic cells in atherosclerosis: functions in immune regulation and beyond [J]. *Thromb Haemose*, 2011, 106(5): 772 - 778
- 6 Koltsova EK, Ley K. How dendritic cells shape atherosclerosis? [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(11): 540 - 547
- 7 Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, *et al.* Dendritic cells in atherogenesis: possible novel targets for prevention of atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(11): 953 - 961
- 8 Belz GT, Nutt SL. Transcriptional programming of the dendritic cell network [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(2): 101 - 113
- 9 Choi JH, Cheong C, Dandamudi DB, *et al.* Flt3 signaling - dependent dendritic cells protect against atherosclerosis [J]. *Immunity*, 2011, 35(5): 819 - 831
- 10 Weber C, Meiler S, Döring Y, *et al.* CCL17 - expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(17): 2898 - 2910
- 11 Liu P, Yen - Rei AY, Spencer JA, *et al.* CX3CR1 deficiency impairs dendritic cell accumulation in arterial intima and reduces atherosclerotic burden [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(2): 243 - 250
- 12 Ketelhuth DFJ, Hansson GK. Cellular immunity, low - density lipoprotein and atherosclerosis: break of tolerance in the artery wall [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(5): 779 - 786
- 13 Van Vré EA, Van Brussel I, de Beeck KO, *et al.* Changes in blood dendritic cell counts in relation to type of coronary artery disease and

- brachial endothelial cell function [J]. Coron Artery Dis, 2010, 21(2): 87-96
- 14 Paulson KE, Zhu SN, Chen M, *et al.* Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2010, 106(2): 383-390
- 15 Butcher MJ, Galkina EV. Phenotypic and functional heterogeneity of macrophages and dendritic cell subsets in the healthy and atherosclerosis-prone aorta [J]. Front physiol, 2012, 3: 44
- 16 Sun J, Hartvigsen K, Chou MY, *et al.* Deficiency of antigen-presenting cell invariant chain reduces atherosclerosis in mice [J]. Circulation, 2010, 122(8): 808-820
- 17 Niessner A, Weyand CM. Dendritic cells in atherosclerotic disease [J]. Clin Immunol, 2010, 134(1): 25-32
- 18 Subramanian M, Tabas I. Dendritic cells in atherosclerosis [J]. Semin Immunopathol, 2014, 36(1): 93-102
- 19 Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(1): 36-46
- 20 刘红樱, 葛均波, 马晓娟, 等. 人參皂苷 Rb1 对氧化型低密度脂蛋白诱导的人单核细胞源树突状细胞免疫成熟的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 350-354
- 21 Liu H, Wang S, Sun A, *et al.* Danhong inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced immune maturation of dendritic cells via a peroxisome proliferator-activated receptor γ -mediated pathway [J]. J Pharmacol Sci, 2012, 119(1): 1-9
- 22 Zhao J, Zhu H, Wang S, *et al.* Naointong protects against atherosclerosis through lipid-lowering and inhibiting maturation of dendritic cells in LDL receptor knockout mice fed a high-fat diet [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(33): 5891-5896
- 23 Hermansson A, Johansson DK, Ketelhuth DF, *et al.* Immunotherapy with tolerogenic apolipoprotein B-100-loaded dendritic cells attenuates atherosclerosis in hypercholesterolemic mice: clinical perspective [J]. Circulation, 2011, 123(10): 1083-1091
- 24 Habets KL, van Puijvelde GH, van Duivenvoorde LM, *et al.* Vaccination using oxidized low-density lipoprotein-pulsed dendritic cells reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(3): 622-630
- (收稿日期: 2014-05-15)
(修回日期: 2014-06-23)

炎症生物标志物对心血管疾病的预测意义

王继贵

摘要 心血管疾病的病理学是复杂的,涉及多种生物学途径。该综述阐述了现存的和新兴的炎症生物标志物的概况,讨论了其功能以及预后信息,包括炎症生物标志物(热休克蛋白、血管紧张素 II)、致炎细胞因子(CD40/CD40 配体)、抗炎细胞因子(脂联素、转化生长因子 β)及化学趋化因子(白介素-8、单核细胞化学趋化蛋白-1)等。

关键词 炎症 生物标志物 心血管病 细胞因子

中图分类号 R54 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.006

多种生物学途径已涉及在心血管疾病(CVD)的病因学中,包括炎症和氧化应激的生物标志物。识别这些生物标志物可以帮助临床医师鉴别处于 CVD 危险性的患者,监测治疗效果以及发展新的药理学工具。然而,由于 CVD 发病机制的复杂性,没有单一的生物标志物可以用来评估将来心血管事件的绝对危险性;而且所有的生物标志物功能不都是同等的,许多生物标志物的功能有重叠,有些生物标志物能提供更好地预后信息,有一些生物标志物可更好地识别/预测特殊心血管事件的发病机制,下面将逐一作介绍。

一、炎症生物标志物

动脉粥样硬化,从前身到 CVD,被认为是大动脉的一种慢性炎症疾病。病理学研究显示,在破裂及表

面侵蚀位置,出现大量炎性细胞,一旦炎症触发和启动细胞因子释放,在发生动脉粥样硬化的开始位置,导致一系列损伤。

1. 晚期糖化终末产物:晚期糖化终末产物(advanced glycation end products, AGEs),蛋白质和脂质非酶促糖化和氧化的产物,在氧化应激后积聚在血管壁。AGEs 通过有吸引力的细胞结合位置/受体可以发挥它们的致病效应。AGEs 同巨噬细胞相互作用,激活巨噬细胞导致诱导血小板来源的生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和致炎细胞因子,如白介素 1β (IL- 1β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),AGEs 结合到糖化终末产物的内皮细胞受体(RAGE)导致消耗细胞抗氧化剂防御机制(即谷胱甘肽, VitC)以及产生活性氧簇(ROS)由于细胞氧化应激增加的结果,AGE 激活内皮细胞,表达促凝血