

动脉粥样硬化与免疫反应

颜 东 摘 译, 吕树铮 审 校

(首都医科大学附属北京安贞医院心内科, 北京市 100029)

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块的形成是多因素导致的慢性炎症过程。多种致病因素可诱导血管壁局部发生炎性级联反应,导致临床表现的差异。同其它急性或慢性感染疾病一样,免疫反应参与As形成过程。

1 先天免疫反应与动脉粥样硬化

先天免疫反应迅速但非特异,巨噬细胞和树突细胞是其重要组成部分,主要表现为识别受体组成的有限的抗体库,能够识别配体上致病相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)。当受体与配体结合后,细胞被活化或吞噬PMPS颗粒后,诱导炎症反应。多种刺激能活化巨噬细胞分泌炎症细胞因子,上调清道夫受体表达及诱发炎症反应,吞噬氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,

oxLDL), oxLDL能活化巨噬细胞并影响一些基因的表达如PPAR γ 、CD36、ABCA1,后者能影响巨噬细胞的炎性反应及致As作用。先天免疫的可溶性分子,如补体及G-反应蛋白(G-reactive protein, CRP),能迅速消除微生物,也涉及As的形成。

2 后天免疫反应与动脉粥样硬化

获得性免疫反应缓慢但特异,具有高度特异性和亲合力的抗原分子可特异识别T细胞受体(T-cell receptor, TCR)和B细胞受体(B-cell receptor, BCR)。树突细胞和巨噬细胞可活化T细胞,大多数抗原如没有CD4⁺细胞帮助,不能活化B细胞,而CD4⁺细胞能够识别抗原上肽链与主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)组成的复合体,从而活化抗原并提供信号引起其突变和(下转第146页)

(上接第 138 页)

免疫球蛋白的转化,大多数 CD4⁺ 细胞是分泌细胞因子的 Th 细胞,能表达 $\alpha\beta$ -TCR,后者与 MHC ①相互作用。少数的 CD4⁺ 细胞表达 $\gamma\delta$ -TCR,与 MHC 的 CD1 相互作用,后者能递呈脂质和糖脂的抗原。基于 Th 细胞分泌的细胞因子的不同,它们被分为 Th 1 细胞和 Th 2 细胞,前者可分泌干扰素(interferon, INF) γ 和白细胞介素(interleukin, IL) 2,促进细胞调节的免疫反应,后者可分泌 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13,促进 B 细胞产生抗体。CD8⁺ 细胞主要是细胞毒性杀伤细胞,但也分泌细胞因子,如 INF γ 、TNF α 和淋巴毒素。有些抗原在没有 T 细胞帮助的条件下也能活化 B 细胞,它们主要通过 IgM,但作用有限,这些独立于胸腺的抗原,表现为紧密连接、高密度、重复的抗原决定簇。如 α LDL,可能是该种抗原的一种,表现为单一的 LDL 颗粒上氧化特异性抗原决定簇反复拷贝。

T 细胞是早期或晚期的斑块重要组成部分,可锚定 CD3、CD4、 $\alpha\beta$ -TCR。人类斑块上,约有 3/4 的 T 细胞锚定在 CD3,而动物占 90%。在早期斑块上广泛存在着 Th1 细胞分泌的 IL-2、INF γ 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) α , TNF α 可增强 INF γ 的分泌,Th 1 分泌的细胞因子 INF γ 是主要的炎症前因子和致 As 前因子,它可抑制平滑肌细胞增殖、胶原降解、活化巨噬细胞,促进斑块破裂。INF γ 调节致 As 前因子 IL-18 的分泌,也抑制 Th 2 细胞分泌 IL-4、IL-10。在载脂蛋白 E 和 LDLR 缺陷小鼠早期 As 斑块上,血浆中主要是在 Th 1 细胞辅助下拮抗 α LDL 抗原决定簇的 Ig 2 α 。在晚期,血脂水平极高的载脂蛋白 E 缺陷小鼠可检测到 IL-4 的表达,此时,血浆中主要是在 Th 2 细胞辅助下的 Ig G1。TH 2 拮抗 Th 1 细胞的致 As 作用,如 IL-10 抑制 IL-12 和 INF γ 的

分泌。体外证实,重组的 IL-10 抑制 IL-12 的分泌,高脂喂养的 LDLR 缺陷小鼠,降低 IL-12 增强子的水平,使其过度表达 IL-10,相对于普通饮食喂养的 LDLR 缺陷小鼠,其斑块缩减 50%。载脂蛋白 E 缺陷小鼠,如果抑制 Th 1 细胞的分化,也可减少 As。但 Th 2 细胞分泌的 IL-4 可能有致 As 作用。总之,Th 2 细胞有保护作用,和 Th 1 细胞共同影响斑块的进程及稳定性。巨噬细胞、平滑肌细胞、Th 3 细胞可分泌具有抗炎作用的转化生长因子 β ,后者可刺激胶原合成,稳定斑块,而抑制转化生长因子 β ,可出现大而稳定的斑块。

3 抗原与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(As)形成过程中免疫系统被活化,有许多抗原调节免疫反应,如外源性的蛋白(如细菌和病毒)和内源性的蛋白(热休克蛋白,heat shock protein, Hsp 和 β 2 糖蛋白-1)。人们发现冠心病患者,针对衣原体、C 型肺炎、单纯疱疹、巨细胞病毒等抗原的抗体水平增加,虽然感染原对 As 形成不是必须的,但不能否认它们对炎症的影响。体内试验还证实,拮抗 Hsp 65、Hsp 60 的抗体与颈动脉增生有关,而且,用 Hsp 65 免疫接种的 LDLR 缺陷小鼠,促进早期的 As,而给予抗原,可消减斑块。斑块上的 α LDL 是主要的抗原,能诱发体液对修饰后的产物发生反应。

4 结论

免疫系统在 As 斑块形成过程中发挥重要作用,正确揭示 As 形成过程中的免疫调节作用,不仅为解释斑块形成提供新的思路,而且能为临床提供新的治疗手段。

[摘译自 Christoph J Binder, M-FKvung Chang, Peter X Shaw, et al. Innate and acquired immunity in atherosclerosis. *Nature Medicine*, 2002, 8 (11): 1 218-226]