

树突状细胞在动脉粥样硬化发生发展中的作用

胡炎伟¹, 唐朝克¹, Jim Xiang²

(1. 南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001; 2. Research Unit, Division of Health Research,

Saskatchewan Cancer Agency, Departments of Oncology and Immunology, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada)

[关键词] 病理学与病理生理学; 树突状细胞; 综述; 动脉粥样硬化; T淋巴细胞; 斑块

[摘要] 动脉粥样硬化是一种通过内皮细胞触发和持久炎症的慢性疾病。最近研究显示树突状细胞在动脉粥样硬化形成过程中起重要的作用。树突状细胞是与动脉粥样硬化发生发展有关的有效抗原递呈细胞和免疫调节细胞。氧化型低密度脂蛋白、缺氧、尼古丁和热休克蛋白等可导致内皮功能失调, 从而影响树突状细胞的黏附和成熟。大量证据证明炎症/免疫活性斑块是导致急性冠状综合征的主要原因之一。在动脉粥样硬化斑块中含有大量的树突状细胞和T淋巴细胞。他汀类药物和地尔硫卓能抑制树突状细胞刺激T细胞反应, 从而防止动脉粥样硬化的发生发展。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化是大中动脉的炎症性疾病。炎症和免疫激活作用是动脉粥样硬化和心血管疾病发病机制的关键^[1]。在动脉粥样硬化斑块中含有大量的树突状细胞和T淋巴细胞。树突状细胞是目前所知的功能最强的专职抗原递呈细胞, 也是唯一能够激活初始T淋巴细胞的抗原递呈细胞。最近人们发现, 树突状细胞存在于正常动脉壁中, 在动脉粥样硬化病变部位树突状细胞数量增多, 并且脆性斑块中树突状细胞明显多于稳定斑块中树突状细胞, 提示树突状细胞在动脉粥样硬化发生发展过程中起重要作用。本文就树突状细胞在动脉粥样硬化发生发展中的作用作一综述。

1 树突状细胞的功能

树突状细胞是关键性的抗原递呈细胞并且在加强和调节细胞介导的免疫反应过程中起重要作用^[2], 并引出初次T细胞反应和次级T细胞反应^[3]。树突状细胞来源于骨髓中共同的CD34⁺祖细胞并且组成能诱导主要免疫反应的细胞家族。树突状细胞常在应激条件下产生^[4]。在免疫反应中不同的树突状细胞亚型起不同的作用。CD4⁺8⁻树突状细胞能刺激1型CD4⁺调节性T细胞发育, 介导免疫抑制; CD4⁺8⁻和CD4⁺8⁺树突状细胞能有效地启动CD8⁺细胞毒性T细胞介导的免疫反应^[5]。树突状细胞高表达主要组织相容性复合物(MHC) I类和Ⅱ类分子、人类白细胞抗原DR分子(HLA-DR)、分化群1a(CD1a)和协同刺激分子, 这说明他们具有激活T细胞的独特能力。树突状细胞表面能表达细胞黏

附分子如细胞间黏附分子1(ICAM1)和血管细胞黏附分子1(VCAM1), 而这两种粘附分子是T细胞活化的关键因素^[6]。树突状细胞表面表达CD1a, 这是近来确认的与经典MHC I类和MHC II类分子具有相同意义的抗原递呈分子。树突状细胞刺激T细胞的能力依赖于它们的成熟阶段, 在未成熟的吞噬细胞阶段, 树突状细胞摄取抗原, 在成熟过程中树突状细胞迁移到局部淋巴结。树突状细胞在协同刺激分子如CD86和CD40的作用下成熟, 成熟的树突状细胞提呈抗原给T细胞的能力大大增加^[7]。

2 影响树突状细胞黏附和迁移的因素

树突状细胞在动脉粥样硬化发生发展过程中的一个重要功能是抗原递呈作用。树突状细胞要发挥其抗原递呈作用, 就需要黏附血管内皮并游走。Weis等^[8]通过体外培养发现树突状细胞黏附和迁移随着内皮的功能改变而改变。所有影响血管内皮的因素如氧化型低密度脂蛋白、缺氧、尼古丁和热休克蛋白等可导致内皮功能失调, 从而影响树突状细胞的黏附和成熟。体外实验表明当树突状细胞暴露于缺氧, 氧化型低密度脂蛋白和肿瘤坏死因子 α 的条件下, 其黏附和迁移明显增加。抑制内皮细胞一氧化氮合酶能够增加树突状细胞的黏附和迁移, 然而增加内皮细胞一氧化氮合酶的活性能够阻止树突状细胞的黏附。内皮细胞的活化能增加黏附分子如CD11/CD18、P选择素、E选择素、VCAM1和ICAM1的表达。E选择素和P选择素可介导内皮细胞上树突状细胞的移动过程。在趋化性细胞因子CC、淋巴细胞功能相关抗原1(LFA1)、CD11b和ICAM-2作用下, 树突状细胞和内皮细胞的黏附能力增强, 使内皮细胞和树突状细胞发生最初的接触^[9]。

3 树突状细胞在动脉粥样硬化发生发展中的作用

研究显示在动脉粥样硬化斑块中存在有树突状细胞。

[收稿日期] 2006-12-14 [修回日期] 2007-05-08

[基金项目] 国家自然科学基金(30470720); 湖南省自然科学基金(06JJ5058)资助

[作者简介] 胡炎伟, 男, 硕士研究生。通讯作者唐朝克, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化的病因学及发病机理研究, 联系电话 0734-8281279, E-mail 为 tchaoke@yahoo.com.cn。Jim Xiang, 男, 教授, 博士研究生导师, 主要从事免疫学研究, 联系电话 1-306-6552917, E-mail 为 jxiang@scf.sk.ca。

树突状细胞以未成熟的形式出现在动脉血管壁,在动脉粥样硬化形成过程中变为活化形式。定位在血管内膜的树突状细胞在动脉粥样硬化早期阶段被活化。晚期动脉粥样硬化斑块中含有大量来自动脉血管壁外膜的经滋养血管侵入的树突状细胞以及来自循环血液中的经炎性新生血管侵入的树突状细胞,另外动脉粥样硬化早期阶段侵入内膜的单核细胞也可以转变成树突状细胞,从而增加动脉粥样硬化斑块中树突状细胞数量^[10]。在动脉粥样硬化早期斑块中发现的树突状细胞明显低于晚期斑块中发现的树突状细胞。脆性斑块中树突状细胞明显多于稳定斑块中树突状细胞^[11]。这些发现表明树突状细胞与动脉粥样硬化发生发展有关。

动脉粥样硬化确切的病理过程尚不完全清楚,目前认为某些抗原通过激活血管相关淋巴组织(VLAT),导致免疫炎症损伤,从而促使动脉粥样硬化的起始和发展。T 淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞是 VLAT 的最主要组成部分。动脉粥样硬化斑块肩部是斑块最易破裂的区域,在动脉粥样硬化斑块肩部增加的树突状细胞超过 90%。Yilmaz 等^[11]发现颈动脉脆性斑块肩部超过 70% 的树突状细胞表达活化标志物如 CD83 等。在脆性斑块区域含有成簇的 T 细胞和活化的树突状细胞,树突状细胞不仅与 T 细胞还与自然杀伤 T 细胞(NKT)相接触。表明树突状细胞 T 细胞聚集在一起与斑块的破裂有关^[12]。Niessner 等^[13]在 53% 的颈动脉粥样斑块中鉴定出类浆细胞树突状细胞,这些细胞定位于斑块肩部并且产生干扰素 α (INF- α),在粥样斑块中 INF- α 的浓度与斑块的稳定性密切相关,即使当 T 细胞缺乏抗原识别功能时,INF- α 也作为一个有效的 T 细胞功能调节子出现。最近, Ranjit 等^[14]报道不稳定型心绞痛病人树突状细胞功能有改变,与健康者相比,不稳定心绞痛病人树突状细胞协同刺激分子 CD86 表达明显上调。吕永恒等发现树突状细胞在冠心病(CHD)时处于激活状态,表现为协同刺激分子 CD86 表达增加,促进同种异体 T 淋巴细胞增殖的能力增强,并且 CHD 患者树突状细胞 CD86 的表达与血 C 反应蛋白(CRP)呈正相关。CHD 患者血 CRP 显著升高表明 CDH 与炎症相关,CD86 表达增加与血 CRP 呈正相关,说明树突状细胞的激活可能介导了 CHD 炎症反应的初始过程,进而参与了 CHD 的发展过程^[15]。

高血糖症可影响单核细胞来源的树突状细胞的成熟和免疫功能。研究显示高血糖症通过增加细胞内活性氧(ROS)的产生促进单核细胞来源的树突状细胞的成熟,并且促进树突状细胞刺激 T 细胞增殖和分泌细胞因子。高血糖症对单核细胞来源的树突状细胞的刺激效应可能是加速糖尿病病人动脉粥样硬化发展的一个机制^[16]。尼古丁的作用有助于动脉粥样病变的发生发展,尼古丁通过作用于树突状细胞表面乙酰胆碱(Ach)受体促使树突状细胞表面协同刺激分子 CD40 和 CD86 表达增加,增强混合淋巴反应中 T 淋巴细胞增殖,并释放 IL-12 和 IL-2 等细胞因子,扩大免疫炎症反应^[17]。实验证明牛血清白蛋白糖基化终末产物能诱导树突状细胞成熟并伴有 CD1a、CD40、CD80、CD83、CD86 和 MHC ②表达增加,同时牛血清白蛋白糖基化终末产物也能加强树突

状细胞刺激 T 细胞增殖和分泌细胞因子的能力。这些结果可以部分解释动脉粥样硬化过程中晚期糖基化终末产物与树突状细胞之间的作用,说明晚期糖基化终末产物具有引起动脉粥样硬化的作用^[18]。Bobryshey 等^[10]报道,在陈旧性动脉粥样病变中,几种类型的细胞包括单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、和平滑肌细胞都过度表达 HSP70。过度表达 HSP70 的树突状细胞与 T 细胞相接触并表达 HLA-DR 和 CD1d,而后者则是专门负责递呈脂质抗原的分子。这些发现提示血管树突状细胞在动脉粥样硬化发生的早期阶段起着激活 T 细胞和递呈脂质抗原的重要作用。最近报道 HSP60 在体外可以显著提高树突状细胞的免疫功能,经 HSP60 孵育后树突状细胞表面协同刺激分子 CD80 和 CD86 表达增加,抗原递呈功能增强,促使 T 淋巴细胞增殖及分泌细胞因子 IL-12 和 IFN- γ 能力提高。由于树突状细胞在细菌 HSP60 和人的 HSP60 之间存在交叉识别,提示某些细菌如肺炎衣原体感染后树突状细胞摄取处理 HSP60 并呈递于初始 T 淋巴细胞,使之激活,而致敏 T 淋巴细胞通过交叉识别机制对自身组织释放的 HSP60 攻击,造成组织损伤,引起炎症反应,在动脉粥样硬化患者中则会引起粥样斑块增生和不稳定^[19]。氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)是一种内源性免疫反应激活剂,是目前公认的致动脉粥样硬化因素。适度 ox-LDL 可促进单核细胞来源的树突状细胞成熟,增强其激活 T 细胞的功能,并且这些作用随 ox-LDL 浓度和氧化程度的增高而增强;但 ox-LDL 的浓度增高到一定程度反而会导致树突状细胞的凋亡,从而降低其抗原递呈作用。提示树突状细胞在介导 ox-LDL 所致的细胞免疫反应方面起了重要作用^[20]。载脂蛋白 A iv 是血清高密度脂蛋白的主要蛋白成分,诱导人类单核细胞产生 IL-10 和前列腺素 E2(PGE2)并且抑制树突状细胞分化和成熟。在载脂蛋白 A iv 存在情况下,单核细胞分化来源的树突状细胞其表面分子如 CDa1、CD80、CD86 和 HLA-DR 表达减少,表明载脂蛋白 A iv 在动脉粥样硬化中具有抗炎作用^[21]。

在食物诱导的高胆固醇血症小鼠的主动脉粥样硬化病变中发现有树突状细胞并且树突状细胞浸润在载脂蛋白 E-/- 鼠的动脉粥样硬化病变处。在不同类型的动脉粥样病变中发现 S-100 阳性的树突状细胞,这种树突状细胞被认为是刺激和活化 T 细胞的关键^[22]。施鸿毓等研究发现, S100 阳性细胞主要分布在动脉血管壁内膜的泡沫细胞富集区域,部分 S100 阳性细胞具有泡沫细胞的形态学特点,而且超微结构发现部分泡沫细胞具有典型的树突状细胞的结构特征,这些泡沫细胞的胞浆中包含管泡系统池和致密颗粒。与巨噬细胞中的溶酶体不同,这些致密颗粒并不转化为吞噬溶酶体或残体。这些结果提示血管树突状细胞是动脉粥样硬化中泡沫细胞的一个新来源。从而证明在体内条件下,血管树突状细胞也可以吞噬脂质转变成泡沫细胞,直接参与动脉粥样硬化的组成,这在动脉粥样硬化发生发展过程中起重要作用^[23]。

4 利用树突状细胞防治动脉粥样硬化展望

由于树突状细胞在动脉粥样硬化发生发展过程中具有重要的作用,因此,我们可以通过干预树突状细胞在动脉粥样硬化中的作用来防治动脉粥样硬化的发生发展。树突状细胞有淋巴来源的和骨髓来源的树突状细胞。T细胞活化要求骨髓来源的树突状细胞而T细胞耐受要求淋巴来源的树突状细胞。抑制骨髓来源的树突状细胞并活化淋巴来源的树突状细胞进而调节动脉粥样硬化中的免疫反应成为新的治疗动脉粥样硬化的途径。他汀类药物能抑制人类骨髓来源的树突状细胞的成熟和抗原递呈功能,因此对动脉粥样硬化有治疗作用^[24]。Li等^[25]证明阿伐他汀在不稳定性心绞痛病人上的抗炎效果是其对树突状细胞抑制的结果。Barchetoni等^[26]报道,地尔硫卓能减少树突状细胞依赖的T细胞激活,能促进树突状细胞降低脂多糖与配基CD40的应答性,并能降低树突状细胞刺激同种异体T细胞反应,从而在阻止动脉粥样硬化形成过程中起重要作用。免疫反应是动脉粥样硬化形成的重要机制,通过调节动脉粥样硬化发生发展过程中树突状细胞参与的相关免疫反应成为防治动脉粥样硬化的一个新的策略。

[参考文献]

- [1] Galkina E, Kadl A, Sanders J, Varughese D, Sarenbock JJ, Ley K. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent [J]. *J Exp Med*, 2006, **203** (5): 1 273-282.
- [2] Steinman RM, Adams JC, Cohn ZA. Identification of novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice [J]. *J Exp Med*, 1975, **141** (4): 804-820.
- [3] Wu Q, Xia D, Carlsen S, Xiang J. Adenovirus-mediated transgene engineered dendritic cell vaccine of cancer [J]. *Curr Gene Ther*, 2005, **5** (2): 237-247.
- [4] Rivollier A, Perrin-Cocon L, Luche S, Diemer H, Strub JM, Hanau D, et al. High expression of antioxidant proteins in dendritic cells: possible implications in atherosclerosis [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2006, **5** (4): 726-736.
- [5] Zhang X, Huang H, Yuan J, Sun D, Hou WS, Gordon J, Xiang J. CD4+8-dendritic cells prime CD4+ T regulatory cells to suppress antitumor immunity [J]. *J Immunol*, 2005, **175** (5): 2 931-937.
- [6] Bobryshev YV, Reginald S, Lord A. Mapping of vascular dendritic cells in atherosclerotic arteries suggests their involvement in local immune-inflammatory reactions [J]. *Cardiovasc Res*, 1998, **37** (3): 799-810.
- [7] Beckman EM, Brenner MB. MHC class II-like, class II-like and CD1 molecules: distinct roles in immunity [J]. *Immunol Today*, 1995, **16** (7): 349-352.
- [8] Weis M, Schlichting CL, Engleman EG, Cooke JP. Endothelial determinants of dendritic cell adhesion and migration: new implications for vascular diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22** (11): 1 817-823.
- [9] Geijtenbeek TB, Krooshoop DJ, Bleijs DA, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Grabovsky V, et al. DC-SIGN-ICAM-2 interaction mediates dendritic cell trafficking [J]. *Nat Immunol*, 2000, **1** (4): 353-357.
- [10] Bobryshev YV, Lord RS. Expression of heat shock protein 70 by dendritic cells in the arterial intima and its potential significance in atherogenesis [J]. *J Vasc Surg*, 2002, **35** (2): 368-375.
- [11] Yilmaz A, Lochner M, Traeg F, Cicha I, Reiss C, Stumpf C, et al. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques [J]. *Atherosclerosis*, 2004, **176** (1): 101-110.
- [12] Bobryshev YV, Lord RA. Co-accumulation of dendritic cells and natural killer T cells within rupture-prone regions in human atherosclerotic plaques [J]. *J Histochem Cytochem*, 2005, **53** (6): 781-785.
- [13] Niessner A, Sato K, Chaikof EL, Colmegna I, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon alpha [J]. *Circulation*, 2006, **114** (23): 2 482-489.
- [14] Ranjit S, Dazhu L, Qitang Z, Yibo F, Yushu L, Xiang W, et al. Differentiation of dendritic cells in monocyte cultures isolated from patients with unstable angina [J]. *Int J Cardiol*, 2004, **97**: 551-555.
- [15] 吕永恒,李志,刘映峰,吴红超,李文胜,严全能,等.冠心病患者树突状细胞的功能及依那普利干预效应[J].高血压杂志,2006,**14**(6):442-445.
- [16] Yao K, Ge JB, Sun AJ, Hong XW, Shi HY, Huang RC, et al. Effects and mechanism of hyperglycemia on development and maturation and immune function of human monocyte derived dendritic cells [J]. *中华心血管病杂志*, 2006, **34** (1): 60-64.
- [17] Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, Cooke JP, Zeiher AM, Dimmeler S. Nicotine strongly activates DC-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions [J]. *Circulation*, 2003, **107** (4): 604-611.
- [18] Ge J, Jia Q, Liang C, Luo Y, Huang D, Sun A, et al. Advanced glycosylation end products might promote atherosclerosis through inducing the immune maturation of dendritic cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25** (10): 2 157-163.
- [19] 吴伟,李大主,周游,曾秋棠.热休克蛋白60对小鼠树突状细胞成熟及免疫功能的影响[J].华中科技大学学报,2006,**35**(1):46-48.
- [20] Alderman CJ, Bunyard PR, Chain BM, Foreman JC, Leake DS, Katz DR. Effects of oxidized low density lipoprotein on dendritic cells: a possible immunoregulatory component of the atherogenic microenvironment [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, **55** (4): 806-819.
- [21] Kim KD, Lim HY, Lee HG, Yoon DY, Choe YK, Choi I, et al. Apolipoprotein A-I induces IL-10 and PGE2 production in human monocytes and inhibits dendritic cell differentiation and maturation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **338** (2): 1 126-136.
- [22] Bobryshev YV, Reginald S, Lord A. S-100 positive cells in human arterial intima and in atherosclerotic lesion [J]. *Cardiovas Res*, 1995, **29** (5): 689-696.
- [23] 施鸿毓,张红旗,孙爱军,姚康,黄榕种,陆浩,等.树突状细胞来源的泡沫细胞在兔粥样动脉硬化病变中的分布[J].中国临床医学,2006,**13**(2):164-166.
- [24] Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O, Weng A, Stumpf C, Raaz D, et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2004, **172** (1): 85-93.
- [25] Li DZ, Ranjit S, Zeng QT, Tian Y, Feng YB, Wang X, et al. Effects of atorvastatin on the function of dendritic cells in patients with unstable angina pectoris [J]. *中华内科杂志*, 2004, **43** (6): 429-432.
- [26] Barchetoni A, D'Ambrosio A, Mariani P, Cortesini R, Quintieri F. Diltiazem impairs maturation and function of human dendritic cells [J]. *Hum Immunol*, 2002, **63** (7): 524-533.

(此文编辑 胡必利)