

免疫炎症反应与动脉粥样硬化

——高同型半胱氨酸血症促进动脉粥样硬化早期发病的免疫炎症机制

孔 炜, 王 宪

(北京大学医学部生理学与病理生理学系, 北京市 100083)

[关键词] 病理学与病理生理学; 免疫炎症反应; 动脉粥样硬化; 高同型半胱氨酸血症

免疫细胞介导的炎症反应参与了动脉粥样硬化发生、发展的多个环节。如淋巴细胞、单核细胞的粘附、聚集和内膜下浸润; 巨噬细胞、淋巴细胞的激活, 释放炎症细胞因子, 趋化因子; 以及泡沫细胞的形成等。高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症是心血管疾病发病的一个独立危险因素, 我们以前的研究表明高同型半胱氨酸血症促进动脉粥样硬化的早期发病。以高Hcy饮食喂养载脂蛋白 $E^{-/-}$ 小鼠4周, 小鼠的主动脉上斑块明显增多, 主动脉根部斑块的泡沫细胞中 p47phox(NADPH 氧化酶的一个重要亚基), 氧化还原因子1(Ref1)和MCP-1的表达比单纯载脂蛋白 $E^{-/-}$ 小鼠明显增加, 其腹腔吞噬细胞中Ref1表达也上调。为了进一步阐明其作用机制, 我们在高Hcy离体孵育人单核细胞, 发现Ref1的表达上调, 并向胞核的转位。这一作用依赖于上调NADPH氧化酶的激活; 分别高表达或阻断Ref1均可以促进或抑制Hcy诱导的致炎转录因子核因子 κB 活性和MCP-1的转录活性。这表明在单核细胞中, 由NADPH氧化酶介导了高Hcy引起的氧自由基升高, 上调了Ref1的表达, 进而激活核因子 κB 和促进了MCP-1的分泌, 从而促进单核细胞向斑块的聚集, 可能是高Hcy血症加速动脉粥样硬化早期发病的重要机制之一。

在高Hcy血症激活细胞内的氧化系统的过程中, 细胞内重要的抗氧化酶系统能否通过参与调节Hcy诱导单核细胞的

MCP-1 分泌,而抑制早期动脉粥样硬化发病呢?我们发现 Hcy 可以诱导离体培养的人单核巨噬细胞抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)和硫氧还蛋白(Thioredoxin, Trx) Trx-1 表达呈时间和浓度依赖地增加,但对血红素氧合酶 1(HO-1)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)没有影响。强氧化的 NADPH 氧化酶在 Hcy 引起 Trx 表达上调中起重要介导作用。此外,上调 Trx 可以抑制 Hcy 诱导的活性氧产生和 MCP-1 分泌。相反,应用 Trx RNAi 后 Hcy 诱导的活性氧产生和 MCP-1 分泌均降低,提示:长时间 HHcy 可能通过上调机体的抗氧化酶 SOD 和 Trx-1 来抑制致氧化的 NADPH 氧化酶的活性,进而减少活性氧产生和 MCP-1 分泌,从而对抗 HHcy 促进动脉粥样硬化发生和发展。

此外,T 淋巴细胞广泛存在于动脉粥样硬化病变的各个阶段,尤其是在病变的早期。为探讨高同型半胱氨酸血症中 T 淋巴细胞介导的细胞免疫对动脉粥样硬化的促进作用及其机制,我们将体外培养的正常 C57BL/6J 小鼠脾脏 T 淋巴细胞给与 Hcy 刺激或 Hcy (1.8 g/L) 喂养载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠 4 周,发现 Hcy 可时间和剂量依赖性的增加活化的 T 淋巴细胞分泌致炎细胞因子 IFN- γ ,而对抑炎细胞因子白细胞介素 10、白细胞介素 4 以及趋化因子 RANTES 的分泌没有影响;进一步探讨其信号传导机制显示,Hcy 可增加脾脏 T 淋巴细胞活性氧的产生;并促进核因子 KB 的亚基 p65 核转位。以上研究均提示免疫细胞介导的氧化应激和炎症反应在早期动脉粥样硬化形成中的重要作用。

(此文编辑 胡必利)