

# LIGHT及其受体与动脉粥样硬化

龚韧综述, 吴延庆审校

(南昌大学附属第二医院心内科, 江西省南昌市 330006)

[关键词] 肿瘤坏死因子超家族 14 肿瘤坏死因子超家族受体 14 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化是多种因素导致的慢性疾病, 严重威胁人类的健康。LIGHT被发现广泛存在于与动脉粥样硬化相关的各种细胞及血小板中, 可促进其他炎症因子释放, 干扰脂质调节, 加速泡沫细胞形成, 诱导基质金属蛋白酶表达, 促进动脉粥样硬化和斑块不稳定, 在介导动脉粥样硬化和急性冠状动脉综合症的病理过程中起关键作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

近年来的研究认为动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 是一种慢性炎症反应过程<sup>[1]</sup>。肿瘤坏死因子超家族 14 (tumor necrosis factor super family-14 TNFSF-14) 被发现广泛存在于与 As 相关的各种细胞及血小板中。既往研究表明其与多种自身免疫性疾病有着密切的联系, 如: 风湿性关节炎、炎性肠病及同种异体移植排斥等<sup>[2]</sup>。近年来有研究证明 TNFSF-14 与炎症反应、脂质浸润及血栓形成均相关, 说明它参与动脉粥样硬化的发展过程, 因此, 了解其作用机制将有利于开拓临床治疗 As 的新思路。

## 1 LIGHT的分子结构及其受体

TNFSF-14 是 1997 年由 Mauri 研究发现的一个新肿瘤坏死因子超家族 (tumor necrosis factor super family TNFSF) 成员, 并根据发现过程和其功能而命名为 LIGHT (homologous to lymphotoxin inducible competes with HSV glycoprotein D for HVEM, expressed by T lymphocyte LIGHT)<sup>[3]</sup>。LIGHT 是一个分子量为 29 kDa 的 2 型跨膜蛋白, 其一级结构由 240 个氨基酸组成, 包括胞质内位于 N 端的 37 个氨基酸、跨膜区的 22 个氨基酸以及胞外区的 181 个氨基酸, 其第 102 个氨基酸残基为 N-端糖基化位点。在金属蛋白激酶 E 作用下, 跨膜型 LIGHT 胞外区近膜端可被水解, 脱落形成相对分子质量约 24 ku 的分泌型 LIGHT<sup>[4]</sup>。LIGHT 可由活化的 T 细胞、血小板、单核细胞、淋巴细胞和未成熟的树突状细胞产生, 因此它的受体又统称为肿瘤坏死因子超家族受体 14 (tumor necrosis factor super family receptor TNFRSF14), 目前发现的 TNFRSF14 共有三种, 分别是淋巴毒素 β 受体 (lymphotoxin receptor LTβR)、单纯疱疹病毒侵入介导体 (herpesvirus entry mediator HVEM) 及诱骗受体 3 (soluble de-

coy receptor 3 DcR3)<sup>[5]</sup>。

## 2 LIGHT与动脉粥样硬化的关系

经历近一世纪的研究, 关于 As 的发病机制主要与以下几种学说相关: 脂质浸润学说、血栓形成学说、炎症反应学说及损伤反应学说。然而, 任何一种学说都不能单独全面的解释 As 的发生发展, 因此 As 被认为是一种多因素造成的复杂性病变过程。作为肿瘤坏死因子超家族的成员之一, LIGHT 被认为与 As 的发生发展密切相关。Lee 等<sup>[6]</sup>发现, 较正常部位相比, 颈动脉 As 斑块中的 LIGHT 含量明显增高。Kin 等<sup>[7]</sup>发现, LIGHT 可在组成 As 斑块的大部分细胞中表达, 其中在泡沫细胞上表达水平最高, 其次为内皮细胞和平滑肌细胞等。上述研究结果支持 LIGHT 具有促 As 作用, 而其机制则又分别与炎症反应学说、脂质浸润学说及血栓形成学说相关。

### 2.1 LIGHT与炎症反应

近期研究表明炎症反应在 As 形成早期、进展期以及血栓形成的复合病变期都起着重要的促进和衔接作用。而在炎症过程中最具标志性的因子 C 反应蛋白, 则被认为是 As 发生发展中极具敏感性的检测指标<sup>[8]</sup>。Ross<sup>[9]</sup>教授更在其文中明确指出: As 是一种炎症性疾病, 他认为在 As 形成中细胞间相互作用与肝硬化、类风湿性关节炎、肾小球硬化、肝纤维化和慢性胰腺炎等慢性炎症纤维增生性疾病无明显不同。所不同的是各种组织器官各具有不同的表现形式。

LIGHT 可诱导多种细胞分泌炎症因子, 尤其是与 As 发展密切相关的各种细胞。内皮细胞: 内皮细胞的活化是多种炎症反应失调的重要特点, 同时也是 As 的特征性改变之一, LIGHT 即可诱导内皮细胞表达各种炎症因子。Celik 等<sup>[10]</sup>发现, LIGHT 可导致内皮细胞上炎症因子白细胞介素 6 (IL-6)、血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、白细胞介素 8 (IL-8) 以及组织因子 (tissue factor, TF) 在转录和翻译水平上表达升高; Kari Otterdal 等<sup>[11]</sup>也发现, 人工重组的 LIGHT (rhLIGHT) 及活化血小板

[收稿日期] 2009-05-12 [修回日期] 2009-07-05

[作者简介] 龚韧, 硕士研究生, 主要从事冠心病基础与临床方面的研究, E-mail 为 gongren\_student@sina.com。通讯作者吴延庆, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病的介入治疗, E-mail 为 wuyanqing01@sina.com。

产生的 LIGHT 都可诱导内皮细胞的化学增殖素表达增多, 其中 rhLIGHT 可选择性地诱导内皮细胞 VCAM-1 以及单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 表达增加, 并且这种作用是剂量依赖性的, LIGHT 量越大, VCAM-1 和 MCP-1 表达也会随之增加; 还有研究表明<sup>[12]</sup>, LIGHT 可增加内皮细胞上蛋白酶激活受体 2(protease activated receptor-2, PAR-2) 表达, 同时 LIGHT 还可协同 PAR-2 作用, 增加内皮细胞上致 A<sub>s</sub> 因子如 IL-8 及 MCP-1 释放。④单核巨噬细胞: 研究表明<sup>[6]</sup>, 正常人的主动脉中及外周血的单核细胞均检测不到 LIGHT 受体 TNFRSF14 的表达, 而经过多种因素刺激后(如氧化型低密度脂蛋白、促凝细胞因子及 T 淋巴细胞), 这些细胞则可表达 TNFRSF14。斑块中的泡沫细胞/单核细胞更可检测到明显的 TNFRSF14 表达, 同时, 在 A<sub>s</sub> 斑块活化的 T 淋巴细胞和巨噬细胞上, 也可检测到 LIGHT 表达, 并且在炎症反应区域 LIGHT 表达更高, 因此, LIGHT 在 A<sub>s</sub> 斑块中的表达程度与炎症反应程度成正比。

## 2.2 LIGHT 与脂质浸润

Scholz 等<sup>[13]</sup>发现: LIGHT 刺激 THP-1 巨噬细胞后, 巨噬细胞的清道夫受体 A(scavenger receptor-A, SR-A) 表达增加, 同时, 脂质在巨噬细胞周围聚集, 泡沫细胞形成加速。由此看出, LIGHT 可加速泡沫细胞的形成。Lo 等<sup>[14]</sup>又发现: 通过阻断低密度脂蛋白受体(LDL-R)缺陷小鼠体内 LIGHT 与 LT $\beta$ R 的结合, 可以减轻 LDL-R 缺陷小鼠高脂血症的发生程度, 该实验甚至发现 LIGHT 与 LT $\beta$ R 结合后可同时在体内与体外调节一些关键肝酶的表达(如肝脂酶), 从而导致脂质调节异常, 这说明 LIGHT 与其受体 LT $\beta$ R 在促脂质调节紊乱的作用上起到了关键作用。

## 2.3 LIGHT 与血栓形成

组织因子(TF)及纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)在血栓形成时有着重要的作用。有研究表明<sup>[12]</sup>, LIGHT 可增加 TF 及 PAI-1 在巨噬细胞上的表达, 从而促进血栓形成, 更关键的是, 血栓又可以反过来增加 LIGHT 的表达, 此二者互相作用, 共同形成了一个恶性循环。最近又有研究表明<sup>[10]</sup>, LIGHT 可促进血小板向内皮细胞聚集, 促进血栓形成。

综上所述, LIGHT 可促进炎症反应、脂质浸润及血栓形成进程, 这些因素与 A<sub>s</sub> 的发展密切相关, 因此, LIGHT 具有促 A<sub>s</sub> 作用。

## 3 LIGHT 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

近期研究发现不稳定型心绞痛患者血中 LIGHT 含量明显高于稳定型心绞痛患者<sup>[13]</sup>; Kari Otterdal 等<sup>[11]</sup>也发现 PCI 术后患者血浆 LIGHT 水平明显增高, 而急性心肌梗死患者的血栓和破裂的斑块上, 也都有 LIGHT 表达。以上研究均表明, LIGHT 与冠状动脉疾病(CAD)事件发生密切相关。而一项关于脑血管事件的研究显示<sup>[15]</sup>, 急性缺血性脑卒中患者血液中 LIGHT 含量也明显高于健康人。因此, 当前已有共识, LIGHT 可影响斑块稳定性。

维持 A<sub>s</sub> 斑块稳定的重要因素是纤维帽的完整性, 而其

又依赖于细胞外基质蛋白。基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)和基质金属蛋白酶 13(MMP-13)可降解胶原纤维, 导致细胞外基质蛋白降解, 破坏纤维帽的完整性, 并进一步导致斑块不稳定, 因此, 基质金属蛋白酶(MMP)和其抑制物组织型金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)的调节失衡被认为是 A<sub>s</sub> 斑块破裂的重要原因之一<sup>[16]</sup>。研究发现急性冠状动脉综合征(ACS)的患者外周血中 MMP-1 浓度明显大于稳定型心绞痛患者, 其浓度与纤维帽厚度呈负相关<sup>[17]</sup>, 并且在 A<sub>s</sub> 斑块富含泡沫细胞的区域, 亦可检测到 MMP-1 和 MMP-13 的表达明显升高, 同时, TNFRSF14 在此区域表达亦增加, 而 TIMP 的表达却没有相应升高<sup>[6]</sup>。这表明, LIGHT 可通过增加 MMP 的表达影响 A<sub>s</sub> 斑块稳定性, 从而导致 CAD 事件发生。

## 4 LIGHT 的细胞信号通路研究

LIGHT 受体存在于多种细胞, 其受体有 3 种, 且每种受体结合后的效应多样, 因此 LIGHT 的细胞信号通路目前尚未完全明了, 但近年来亦有所发现。

有研究<sup>[5]</sup>证实, 内皮细胞上只有 HVEM 和 LT $\beta$ R 两种受体存在, LT $\beta$ R 主要与 IL-8、ICAM-1 和 VCAM-1 的表达有关, 而 HVEM 则与生长相关基因  $\alpha$ (growth-related gene- $\alpha$ , GR $\alpha$ ) 和环氧酶 2(COX-2) 的表达有关, 其中 LIGHT 和 LT $\beta$ R 结合后效应由核因子  $\kappa$ B 途径介导; 另一研究<sup>[12]</sup>则认为 LIGHT 与内皮细胞上 HVEM 受体结合, 增加 PAR-2 表达, 此效应经由 JNK 激酶途径介导; Mudge 等<sup>[18]</sup>也进一步证实, LIGHT 与 LT $\beta$ R 结合后导致内皮细胞上经典核因子  $\kappa$ B 通路的基因激活, 随之产生的有 E 选择素、ICAM-1 和 VCAM-1。

Lee 等<sup>[6]</sup>的实验表明, LIGHT 与单核细胞上 HVEM 结合与肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 和 IL-8 的高表达相关。School 等认为, LIGHT 与单核巨噬细胞上受体结合后 SR-A 及 TF 表达升高是经由核因子  $\kappa$ B 途径介导的。此外 Wei 等<sup>[19]</sup>发现 LIGHT 与巨噬细胞上的 HVEM 结合后, 可通过 MAPK 途径使巨噬细胞迁移; Petreaca 等<sup>[20]</sup>发现 LIGHT 与巨噬细胞上 LT $\beta$ R 结合可促进巨噬细胞凋亡。

## 5 抗血小板聚集药物对 LIGHT 的抑制作用及对动脉粥样硬化治疗的新思路

传统观点认为, 抗血小板聚集药物应用于心肌梗死病人的机制主要是阻止血小板聚集, 从而减少血栓形成, 如阿司匹林主要因为可抑制环氧合酶的活性而影响血小板的聚集, 而 GP $\text{Ib/IIa}$ 受体阻断剂也认为是通过抑制其与其配体如纤维蛋白酶、血管性假血友病因子(vWF)结合, 从而抑制血小板的聚集。然而目前研究表明, 血小板经 ADP 等物质活化后能分泌多种 TNFSF 因子, 如 LIGHT, 而且其分泌的 LIGHT 同样具有致 A<sub>s</sub> 作用, 血小板的这种作用与其分泌 CD40L 相同<sup>[21]</sup>。通过 Kari Otterdal 等<sup>[11]</sup>的实验, 我们得知阿司匹林和阿昔单抗在体外试验中都可影响血小板的活化, 从而减少 LIGHT 的产生, 以达到抗 A<sub>s</sub> 作用。

## 6 展望

LIGHT作为TNFSF的一员,其促As作用已得到充分肯定,但作用机制及信号通路尚未完全阐述清楚,体外实验中GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂和阿司匹林可以阻断LIGHT的释放,其是否也能在体内实验中阻断急性冠状动脉血栓如ACS或PCI时LIGHT的释放?这些问题的解决必将为临床治疗As提供一条新的途径。

### [参考文献]

- [1] 徐也鲁. 动脉粥样硬化: 慢性炎症过程[J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, **9**: 93-95
- [2] Mitsuhashi M, Targan SR. Ex vivo simulation of IgG Fc and T-cell receptor functions: an application to inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**: 1061-1067.
- [3] Mauri DN, Ebner R, Montgomery RI, et al. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotxin are ligands for herpesvirus entry mediator [J]. *Immunity* 1998; **8**: 21-30.
- [4] Wan XC, Zhang J, Luo HY, et al. A TNF family member LIGHT transduces costimulatory signals into human T cells [J]. *J Immunol* 2002; **168**: 813-821.
- [5] Ying H, Sin Chang, Shie Liang Hsieh, Yee Chao, et al. Proinflammatory effects of LIGHT through HVEM and LTβR interactions in cultured human umbilical vein endothelial cells [J]. *J Biomed Sci* 2005; **12**: 363-375.
- [6] Lee WH, Kim SH, Lee Y, et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 2004-2010.
- [7] Kim WJ, Kang YJ, Suk K, et al. Comparative analysis of the expression patterns of various TNFSF/TNFRSF in atherosclerotic plaques [J]. *Immunol Invest* 2008; **37**: 359-373.
- [8] Yu H, Pufin N. High sensitivity CRP and atherosclerosis: from theory to therapy clinic [J]. *Biochemistry* 2000; **33**: 601-610.
- [9] Ross R. Atherosclerosis: an inflammation disease [J]. *New Engl J Med* 1999; **340**: 115-126.
- [10] Celis S, Langer H, Stellos K, et al. Platelet-associated LIGHT (TNFSF14) mediates adhesion of platelets to human vascular endothelium [J]. *Thromb Haemostasis* 2007; **98**: 798-805.
- [11] Kari Oterdal, Camilla Smith, Erkie, et al. Platelet-derived LIGHT induces inflammatory responses in endothelial cells and monocytes [J]. *Blood* 2006; **108**: 928-935.
- [12] Sandberg WJ, Halvorsen B, Yndestad A, et al. Inflammatory interaction between LIGHT and proteinase-activated receptor-2 in endothelial cells: potential role in atherogenesis [J]. *Circ Res* 2009; **104**: 60-68.
- [13] Scholz H, Sandberg W, Dams JK, et al. Enhanced plasma levels of LIGHT in unstable angina: possible pathogenic role in foam cell formation and thrombosis [J]. *Circulation* 2005; **112**: 2121-2129.
- [14] Lo JC, Wang Y, Tumanov AV, et al. Lymphotoxin beta receptor-dependent control of lipid homeostasis [J]. *Science* 2007; **316**: 206-207.
- [15] Liu GZ, Fang LR, Hehnström P, et al. Enhanced plasma levels of LIGHT in patients with acute atherothrombotic stroke [J]. *Acta Neurol Scand* 2008; **118**: 256-259.
- [16] Maly M, Vojacek J, Hrabos V, et al. Tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and cytoadhesive molecules in patients with an acute coronary syndrome [J]. *Physiol Res* 2003; **52**: 719-728.
- [17] 余丹青, 陈纪言, 李光, 等. 基质金属蛋白酶与冠状动脉斑块稳定性相关研究 [J]. 中国循环杂志, 2003; **18**: 105-107.
- [18] Madge LA, Kugler MS, Orange JS, et al. Lymphotoxin-α1β2 and LIGHT induce classical and noncanonical NF-κB-dependent proinflammatory gene expression in vascular endothelial cells [J]. *Immunol* 2008; **180**: 3467-3477.
- [19] Wei CY, Chou YH, Ho FM, et al. Signaling pathways of LIGHT-induced macrophage migration and vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Cell Physiol* 2006; **209**: 735-743.
- [20] Petreaca ML, Yao M, Ware C, et al. Vascular endothelial growth factor promotes macrophage apoptosis through stimulation of tumor necrosis factor superfamily member 14 (TNFSF14/LIGHT) [J]. *Wound Repair Regen* 2008; **16**: 602-614.
- [21] Oterdal K, Pedersen TM, Solum NO. Release of soluble CD40 ligand after platelet activation: studies on the solubilization phase [J]. *Thromb Res* 2004; **114**: 167-177.

(此文编辑 许雪梅)