

CD4⁺ 和 CD8⁺ T淋巴细胞与动脉粥样硬化相关性研究进展

冯 静¹, 费 瑜² 综述, 孟晓萍¹ 审校

(吉林大学第二临床医院心内科 吉林省长春市 130033)

[关键词] CD4⁺ 和 CD8⁺ T淋巴细胞; 动脉粥样硬化; 免疫炎症反应

[摘 要] 在动脉粥样硬化的发生发展过程中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T淋巴细胞有着重要的意义, 近年来越来越多的研究显示了 CD4⁺ 和 CD8⁺ T淋巴细胞参与了动脉粥样硬化的免疫炎症反应, 受到了国内外学者的关注, 同时, 也成为心血管领域和免疫学界难以攻关的课题。本文对 CD4⁺ 和 CD8⁺ T淋巴细胞与动脉粥样硬化相关性研究进展做一简要综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

CD4⁺ and CD8⁺ T Lymphocytes and Atherosclerosis Relevance Research

FENG Jing FEI Yu and MENG Xiao-Ping

(The Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130033 China)

[KEY WORDS] CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes Atherosclerosis Immune Inflammation

[ABSTRACT] CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes is significant during the development of atherosclerosis and in recent years a growing number of studies have shown that the CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes are involved in the immune and inflammatory responses of atherosclerosis which receives the attention of scholars home and abroad and also becomes the challenge in the field of cardiovascular disease and immunology. In this paper CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes and atherosclerosis correlation research progress are reviewed

目前对于动脉粥样硬化 (As) 机制的研究所公认的学说有脂质浸润学说、氧化应激学说、内皮损伤学说、炎症损害学说等, 但无论从哪种学说阐述, 炎症都在 As 发病中都起到主导作用, 因此免疫学说对 As 发病的影响越来越受到关注。文献报道, 在 As 形成发展的过程中, 在 As 损伤早期, T 淋巴细胞就进入血管壁并与单核细胞并存在于脂质条纹中^[1]。它们以多种途径参与免疫反应, 并与细胞因子相互作用、相互影响, 促进免疫炎症反应, 从而加速了 As 的发生及发展。现将 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞在 As 中的作用做一综述。

1 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞的免疫应答作用

T 淋巴细胞主要分为: CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞两大亚群。CD4⁺ T 淋巴细胞, 按其功能可包括二

种: 即辅助性 T 淋巴细胞 (Th), 和迟发型超敏性 T 淋巴细胞 (TDTH)。前者为调节性 T 淋巴细胞, 后者为效应性 T 淋巴细胞。Th 根据其产生的细胞因子种类又分为 Th1 和 Th2。Th1 细胞能合成分泌 IL-2、NF- κ B、LT、IL-3、TNF- α 和 GM-CSF, Th2 能分泌 TNF- α 、IL-3、GM-CSF、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 (细胞因子合成抑制因子, csif) 和 IL-13。Th1 细胞增强吞噬细胞介导的抗感染机制, 分泌 IFN- γ 及 IL-2 活化巨噬细胞, 促进 IgG 的生成, 增强 NK 细胞的杀伤能力, 促进炎症反应, 介导迟发型超敏反应, 称为迟发型超敏反应性 T 淋巴细胞。Th2 细胞分泌细胞因子促进 B 细胞的增殖和抗体的生成。CD8⁺ T 淋巴细胞按其功能包括抑制性 T 细胞淋巴 (TS) 和杀伤性 T 淋巴细胞 (TC), 前者为调节性 T 淋巴细胞, 后者为效应性 T 淋巴细胞。TC 具有 MHC-I 类分子限制性, 主要识别存在于靶细胞表面上的 MHC-I 类分

[收稿日期] 2011-02-24

[作者简介] 冯静, 硕士研究生, Email 为 littlelady@163.com。费瑜, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病、高血压病、心功能不全的诊断与治疗。通讯作者孟晓萍, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化的基础和临床研究, Email 为 xiaopingmeng@126.com。

子与抗原结合的复合物,如被病毒感染的靶细胞或癌细胞等^[2]。因此,TC效应细胞与抗原病毒免疫、抗肿瘤免疫以及对移植物的移植排斥反应有关。在正常情况下,T淋巴细胞在周围组织中的数目是相对稳定的,CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞的比例,在周围各组织中大致相同,即CD4⁺约占60%,CD8⁺约占30%。CD4⁺/CD8⁺的比值在正常人约为2,若其比值<1.0或>2.0可视调节细胞(TH/TS)比例异常,与临床一些疾病相关。

2 CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞与动脉粥样硬化的关系

2.1 CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞参与早期动脉粥样斑块的形成

转基因小鼠的实验证明,免疫系统的细胞因子参与了As的形成。目前对T细胞的研究有了重大发现,C57BL/6小鼠体内CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞的耗竭减少了脂肪纹的形成,这就意味着T淋巴细胞可以促进脂肪纹的形成。将缺失低密度脂蛋白(LDL)受体(经 β 糖蛋白iv亚型免疫)及 β -sub2磷酸葡萄糖异构酶(GPI)的小鼠的淋巴细胞经腹腔注射入同基因型的健康小鼠体内,结果受体鼠组比空白组产生了更大面积的脂肪纹。若预先耗竭T淋巴细胞就不会产生这种结果,这说明 β -sub2-GPI与T淋巴细胞作用可以加快脂肪条纹的形成^[3]。Zhou等^[4]将有As倾向的ApoE^{-/-}小鼠与有免疫缺陷的小鼠杂交,与具有免疫能力的小鼠相比,其后代的动脉脂肪条纹损伤下降73%,将CD4⁺T淋巴细胞从ApoE^{-/-}转移到有免疫缺陷的ApoE^{-/-}损伤增加164%,说明CD4⁺T淋巴细胞在As中能引起、促进疾病的免疫反应。机体在氧化应激状态下,内皮损伤、病毒、衣原体等容易侵袭,有关疱疹病毒、肺炎衣原体^[5]、幽门螺杆菌等在应激状态下大量侵入已得到证实^[6]。上述病原体可激活CD8⁺T淋巴细胞。研究表明在As早期脂质条纹中,CD8⁺T淋巴细胞占大多数,说明细菌、病毒与T淋巴细胞相互免疫炎症反应也是As机制的主要因素。在正常机体中CD8⁺T淋巴细胞以不活化的静息T淋巴细胞的形式存在。病毒衣原体抗原等侵入细胞后,细胞膜受损,激活CD8⁺T淋巴细胞,前体CD8⁺T淋巴在IL-2、IL-6等作用下克隆增殖并分化为效应杀伤T细胞。效应杀伤T细胞的活化通过穿孔素依赖性机制,释放颗粒毒素,破坏细胞膜,导致细胞死亡,其具有可以循环利用的特点,杀伤多个靶细胞,诱导细胞

凋亡,造成动脉内皮损伤,心肌纤维化等^[7]。活化的CD8⁺T细胞还能够分泌大量的炎症因子,包括细胞因子、趋化因子等,如白细胞介素、IFN- γ 、TNF- α 、TNF- β 等,可激活巨噬细胞,巨噬细胞再释放多种细胞因子^[8],起到免疫级联扩大效应,使动脉成纤维细胞表型发生转变,促进As的进程。Steffens等^[9]表明短期抗CD3抗体治疗,减少了牙菌斑,显著抑制As病变的进展。目前国内外多用抗CD3抗体体外激活T细胞,将CD8⁺CD25⁺杀伤性T淋巴细胞回输治疗免疫力下降引起的感染与肿瘤。这种治疗手段,目前在As领域还未见报道。

2.2 CD4⁺T淋巴细胞参与动脉粥样硬化过程中氧化型低密度脂蛋白的形成

CD4⁺T淋巴细胞通过与巨噬细胞等相互作用参与了氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的形成。ox-LDL是形成泡沫细胞的关键环节^[10],ox-LDL诱导平滑肌细胞增殖、移行,产生平滑肌细胞源性泡沫细胞;促进血小板黏附、血栓形成;损伤内皮细胞;可刺激机体产自身抗体,并在As病灶中与抗体结合成免疫复合物^[11],该复合物被吞噬细胞的Fc受体快速摄入;影响一些细胞因子如肿瘤坏死因子Q(TNF-Q)、白细胞介素1(IL-1)、细胞黏附分子等的表达^[12]。ox-LDL目前被认为是在As的进程中起重要作用^[13]。研究表明在成熟的As斑块周围有大量的CD4⁺T淋巴细胞^[14]。巨噬细胞在摄取ox-LDL的同时,释放大量的细胞因子和趋化因子,趋化白细胞和单核细胞至斑块损伤部位,此过程可导致CD4⁺T淋巴细胞的活化。CD4⁺Th细胞(主要是Th2)分泌以IL-4、IL-5、IL-6、IL-10为主的细胞因子,并为B细胞的活化,进一步增殖分化及产生抗体准备了必要的物质条件,其可通过自身表面抗原和受体分泌细胞因子如IL-1、IL-2、IL-6等,表达主要MHC-II抗原性。因此,理论推断,CD4⁺T细胞间接的参与、促进了ox-LDL的形成,但直接参与ox-LDL形成的具体机制仍不十分清楚。

2.3 CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞对动脉粥样硬化过程中细胞因子的调节

CD4⁺T淋巴细胞分泌细胞因子如IL-1、IL-6、IL-1其作用可使内皮的通透性增加,诱导EC的促凝血活性,表达特异的黏附蛋白^[15],诱导SME分泌PDGF和前列腺素,刺激EC和SMC增殖并释放IL-1。IL-1促进了T细胞分泌IL-2和NF- κ 并使其表达IL-2增强,IL-2可提高CD8⁺CTL的杀伤活性。动物实验表明了IL-1在As的炎症反应中起到了重要的作用,IL-1的相关受体表达增加可促进低密度

脂蛋白的数量增加,并介导的 NF- κ B 的活化,在炎症反应中起重要作用^[16]。IL-6 能促进单核巨噬细胞分泌该因子,其可诱导 B 细胞产生抗体,促进干扰素合成过多,并使 As 斑块中的免疫级联反应扩大。促进 SMC 凋亡,促进斑块不稳定性,导致斑块破裂;IL-6 可调节肝脏产生急性期蛋白^[17],诱导单核巨噬细胞产生 MCP-1,诱导 B 细胞产生抗体促进细胞毒性细胞形成。进一步加重血管的炎症反应。

IL-6 与 CRP 的相关性可推断 IL-6 在急性冠状动脉综合征 (ACS) 中具有重要意义^[18]。CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞均可分泌 NF- γ 。NF- γ 可诱导 EC 及 SMC 表达 MHC-I 使最早接触到抗原的 EC 具有抗原呈递功能,启动免疫反应。NF- γ 又是一种生长抑制剂,能明显抑制 SMC 的增生,并抑制 SMC 的胶原合成,进而削弱斑块的纤维帽^[19],NF- γ 还能增加 T 淋巴细胞通过内皮细胞单细胞层的迁移。Mazzone 等^[20]通过对不稳定型心绞痛患者的研究进一步证实 T 淋巴细胞促进 NF- γ 的表达并促进 As 发展。

2.4 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞与心肌纤维化

冠状动脉粥样硬化进展将引起心肌纤维化。有研究报道:在心肌纤维化过程中存在大量免疫活性细胞—T 淋巴细胞和巨噬细胞^[21] 各种致病因素作用于血管内皮细胞、心肌细胞、心肌间质,造成损伤,细胞间质增生,胶原分泌增多^[22],并分泌炎症细胞因子等,激活免疫反应机制。Kawai 等^[23] 认为病毒可以触发细胞凋亡机制,并加快了心肌纤维化进程,并认为细胞凋亡是引起病毒性心肌炎向心肌病转变的重要机制;在动脉硬化过程中,激活的 CD8⁺ T 淋巴细胞,尤其是 CD8⁺ 28-T 淋巴细胞,可诱导广泛的细胞凋亡^[24-25]。CD8⁺ T 淋巴细胞活化后可通过介导穿孔素依赖机制;诱导细胞凋亡;分泌细胞因子等,导致血管壁的炎症,细胞外基质的沉积和血管平滑肌细胞的肥大和增生,导致心肌纤维化^[26],使心室壁僵硬增加、顺应性下降,可引起冠状动脉内纤维化、管壁弹性减弱导致冠状动脉硬化。CD4⁺ T 淋巴细胞则表现出抗心肌纤维化的作用^[27],但目前二者的具体作用机制仍不清楚。

3 展 望

综上所述表明了 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞在 As 进程中起着重要的作用,目前 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞在 As 调控机理上还不明确,在 As 相关细胞

中促进细胞因子生成的直接证据不多,目前体外实验的结果较多,但体内实验结果是否与体外实验结果相符,有待于进一步深入的研究。研究者认为,从免疫学角度探讨 As 的发病机理,适度控制免疫反应,调节相关作用靶点为治疗 As 提供了一个新思路,同时也提供了一个新方法。

[参考文献]

- [1] 李鸿飞, 张晓刚. 自身免疫与动脉粥样硬化的发生发展 [J]. 心血管病学进展, 2008, 29(sup11): 44-47.
- [2] Arcari CM, Gaydos CA, Nieto FJ, et al. Association between chlamydia pneumoniae and acute myocardial infarction in young men in the United States military: the importance of timing of exposure measurement [J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(8): 1123-1130.
- [3] George J, Shoenfeld Y, Harats D. The involvement of beta-2-glycoprotein-I (beta-2-GPI) in human and murine atherosclerosis [J]. J Autoimmun, 1999, 13(1): 57-60.
- [4] Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, et al. Transfer of CD4⁺ T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice [J]. Circulation, 2000, 102(24): 2919-2922.
- [5] 杨彤, 黄红兰, 李凡. 肺炎衣原体感染加速高脂血症 C57BL/6J 小鼠动脉粥样硬化的形成 [J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(21): 236-239.
- [6] Lesley Mac, Donald Wicks, Manohar Garg. Oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis biomedical and life sciences [M]. Biochem Atheroscler, 2006, Section V: 519-541.
- [7] 张召才, 杨英珍, 陈灏珠. 心肌纤维化的研究进展 [J]. 临床心血管病杂志, 2004, 20(1): 58-60.
- [8] 彭毅, 邵紫楦, 丁世芳. 动脉粥样硬化中的细胞因子及细胞因子相关信号通路 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(2): 161-164.
- [9] Steffens SF, Burger GP. Short-term treatment with anti-CD3 antibody reduces the development and progression of atherosclerosis in mice [J]. Circulation, 2006, 114(3): 977-984.
- [10] Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis [J]. Pediatrics, 2008, 121(3): 570-574.
- [11] Binder CJ, Shaw PX, Chang MK, et al. The role of natural antibodies in atherogenesis [J]. Lipid Res, 2005, 46(7): 353-363.
- [12] 朱晔斌, 吴双, 孔麟麟, 等. 氧化型低密度脂蛋白的形成及其致动脉粥样硬化的机制 [J]. 武警医学院学报, 2009, 18(11): 62-64.
- [13] Lopez LR, Kobayashi K, Matsunami Y, et al. Immunogenic oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I

- complexes in the diagnostic management of atherosclerosis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009, 37(1): 12-19.
- [14] Young IS, McEneaney J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis [J]. *Biochem Soc Trans* 2001, 29(p2): 358-362.
- [15] 杨欣, 任卫东, 马娜. 动脉粥样硬化兔血管内皮功能与黏附分子 VCAM-1 表达关系的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(3): 309-311.
- [16] Kim TW, Febbraio MP, Robinet P, et al. The critical role of IL-1 receptor-associated kinase 4-mediated NF- κ B activation in modified Low-density lipoprotein-induced inflammatory gene expression and atherosclerosis [J]. *J Immunol* 2011, 186(5): 2871-880.
- [17] 童海, 涂玉林, 高敏. C反应蛋白与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(9): 746-750.
- [18] 司敏, 来庆友. C反应蛋白与急性冠状动脉综合征 [J]. *山东医药*, 2006, 46(2): 56-57.
- [19] Tedgui A, and Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways [J]. *Physiol Rev* 2006, 86(2): 515-581.
- [20] Mazzone A, Servi SD, Mazzucchelli I, et al. Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T [J]. *Heart* 2001, 85(5): 571-575.
- [21] 郑华, 赖文岩, 屠燕. 冠心病抗原特异性 T 细胞功能研究 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(8): 1398-404.
- [22] Schiffrin EL. T lymphocytes: a role in hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010, 19(2): 181-186.
- [23] Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: Mechanisms of inflammation and cell death: Learning from the past for the future [J]. *Circulation* 1999, 99(8): 1091-100.
- [24] Marzena Dworacka, Hanna Winiarska, Magdalena Borowska, et al. Pro-atherogenic alterations in T-Lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients [J]. *Circulation* 2007, 116(16): 962-967.
- [25] Akawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: Pathogenesis and therapeutic approach [J]. *Cardiovasc Pathol* 2004, 13(3): 125-138.
- [26] 耿丽, 孟晓萍. CD8⁺ T 淋巴细胞与高血压心肌纤维化的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(6): 1198-200.
- [27] Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease writing group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes [J]. *Circulation* 2002, 105(18): 138-143.

(此文编辑 李小玲)