

免疫原性和耐受性树突状细胞在粥样硬化动脉壁内的分布及意义

邓琼, 胡何节, 方征东, 王晓天, 孙小杰

(安徽医科大学附属省立医院血管外科, 安徽省合肥市 230032)

[关键词] 下肢动脉硬化闭塞症; 树突状细胞; 免疫原性; 耐受性

[摘要] **目的** 研究免疫原性和耐受性血管树突状细胞在下肢动脉硬化闭塞症动脉壁内的分布情况, 探讨免疫原性和耐受性血管树突状细胞与下肢动脉硬化闭塞症之间的关系。**方法** 人下肢动脉标本 40 例主要取自尸检和外科手术, 常规石蜡切片, 10 例下肢动脉内膜形态结构未见明显改变的设为对照组, 30 例下肢动脉病变较明显的设为实验组; 免疫组织化学染色观察人 S100 蛋白阳性、免疫原性 CD1a、CD83、趋化因子受体 7 (CCR7) 阳性和耐受性 CD11b、树突状细胞特异性细胞间黏附分子 3-结合非整合素分子 (DC-SIGN)、Toll 样受体 2 (TLR-2)、吲哚胺 2,3 双加氧酶 (IDO) 阳性反应血管树突状细胞的分布; 免疫印迹法检测免疫原性和耐受性血管树突状细胞标志物的表达。**结果** 实验组大量表达人 S100 蛋白、CD1a、CD83 和 CCR7 阳性血管树突状细胞, 且主要分布在内膜斑块处和外膜小血管周围, 数量较多, 中膜内有少量阳性细胞分布, 实验组少量表达 CD11b、DC-SIGN、TLR-2、IDO 阳性血管树突状细胞, 且主要分布在内膜斑块处和外膜小血管周围, 数量较少, 中膜内有少量阳性细胞分布; 免疫印迹结果发现实验组高表达 CD1a 和 CD83, 且较少表达 CD11b 和 IDO。**结论** 免疫原性及耐受性血管树突状细胞在动脉粥样硬化闭塞症病变动脉内膜中聚集且免疫原性血管树突状细胞含量明显高于耐受性血管树突状细胞, 提示免疫原性血管树突状细胞可能参与了动脉粥样硬化闭塞症的形成过程并且免疫原性血管树突状细胞的增高可能参与了动脉粥样硬化闭塞症的炎症性免疫反应。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Distribution of Immunogenic and Tolerogenic Dendritic Cell Within the Arterial Wall in the Lower Limb Atherosclerosis Occlusion Syndrome and Its Significance

DENG Qiong, HU He-Jie, FANG Zheng-Dong, WANG Xiao-Tian, and SUN Xiao-Jie

(Department of Vascular Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

[KEY WORDS] Lower Limb Atherosclerosis Occlusion Syndrome; Dendritic Cell; Immunogenicity; Tolerogenicity

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the distribution of immunogenic and tolerogenic vascular dendritic cell (VDC) within the arterial wall in the lower limb atherosclerosis occlusion syndrome (ASO), and to discuss the relationship between the immunogenic and tolerogenic VDC and the disease of lower limb ASO. **Methods** Forty human arterial specimens were collected from surgical operation and autopsy, and paraffin sections were made and HE stained routinely. Ten of them without obvious morphosis change were assigned as control group and the other thirty cases of lower limb artery lesions clearly were set to lesion group. The distribution of S100 positive, immunogenicity CD1a, CD83 and C-C chemokine receptor type 7 (CCR7) positive and tolerability CD11b, dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), toll-like receptor 2 (TLR-2), indoleamine 2, 3 dioxxygenase (IDO) positive cells were detected by using immunohistochemistry method on sections. The expression of proteins of immunogenicity CD1a, CD83 and tolerability CD11b, IDO were detected by the method of Western Blot. **Results** Immunogenicity S100, CD1a, CD83 and CCR7 positive VDC were heavily found in intima plaque and around the small vessel of adventitia on atherosclerosis aorta of lesion group. But few positive cells were detected in tunica media. There were low expression of CD1a, CD83 posi-

[收稿日期] 2013-11-19

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目 (1408085MH177 和 11040606M199)

[作者简介] 邓琼, 硕士研究生, 主要从事下肢血管疾病的研究和诊治, E-mail 为 18356039711@163.com。通讯作者胡何节, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事下肢血管疾病的研究和诊治, E-mail 为 huhejie@hotmail.com。

tive tolerogenic VDC in intima plaque and around the small vessel of adventitia on atherosclerosis aorta of lesion group. But few positive cells were detected in tunica media. Western Blot results found that they were high expression of CD1a, CD83 and low levels of CD11b and IDO in the ASO group. **Conclusions** Immunogenicity and tolerability VDC were assembled in the process of ASO, and the quantity of immunogenic VDC was significantly higher than the tolerogenic VDC, which suggested that VDC might be involved in the formation process of ASO and the high level of immunogenic VDC might be involved in the inflammatory immune response disease of ASO.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症免疫性疾病,其主要特点是免疫细胞聚集在病变部位以及T淋巴细胞被激活所引起的某些特异性细胞免疫反应^[1,2]。下肢动脉硬化闭塞症(atherosclerosis occlusion, ASO)是动脉硬化在下肢的重要表现,病理变化表现为大中动脉呈退行性、增生性改变,主要是细胞、纤维基质、脂质和组织碎片在动脉内膜或中膜的异常沉积使血管壁变硬缩小、失去弹性,致使管腔狭窄,亦可继发血栓形成致使远端血流量进行性减少或中断。树突状细胞(dendritic cell, DC)是体内功能最强大的专职性抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC),分布广而数量少,但能有效捕获、处理抗原,并呈递给T淋巴细胞,通过双信号刺激,激发初级细胞免疫反应^[3]。DC激活T淋巴细胞的能力是巨噬细胞或B淋巴细胞的100~10 000倍,在特异性细胞免疫和体液免疫应答的诱导和调节中起重要作用^[2]。血管树突状细胞(vascular dendritic cell, VDC)是正常动脉壁中存在的一类DC亚群,在一些动脉的炎症病变中,尤以炎症浸润区域明显,VDC大量聚集说明VDC可能参与了动脉壁的炎症反应^[4,5]。DC具有免疫原性和耐受性双重作用^[6],VDC是否参与了ASO的形成过程报道较少,本实验收集了正常及ASO患者下肢动脉标本,通过观察免疫原性CD1a、CD83、趋化因子受体7(C-C chemokine receptor type 7, CCR7)阳性反应VDC,以及耐受性CD11b、树突状细胞特异性细胞间黏附分子3-结合非整合素分子(dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin, DC-SIGN)、Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR-2)和吲哚胺2,3双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)阳性反应VDC在As病变动脉壁中的分布和含量变化,探讨免疫原性和耐受性VDC与ASO之间的关系。

1 材料与方法

1.1 临床标本

收集2011年10月至2013年5月安徽省立医

院血管外科因ASO致肢体缺血坏死截肢患者的下肢主干动脉血管标本30例,对照组取自骨科外伤行截肢术以及尸检所获得的正常动脉标本10例(经医院伦理委员会同意并患者知情同意)。患者年龄48~72(平均64)岁,其中男性17例,女性13例,合并高血压者22例,合并糖尿病患者18例,无其他自身免疫性疾病,无激素类药物服用史。

1.2 取材和制片

人下肢动脉血管标本主要来自尸检和外科手术,共40例,用10%中性福尔马林固定,取出后乙醇逐级脱水,常规石蜡包埋,制成4 mm厚的连续切片,经HE染色及免疫细胞化学染色,光镜下观察结果。

1.3 试剂

兔抗人S100(bs-0850R)、CCR7(bs-1305R)、CD1a(bs-3786R)、DC-SIGN(bs-2557R)、TLR-2(sc-10739)和IDO(bs-2379R)单克隆抗体均购自北京博奥森生物技术有限公司,兔抗人CD83单克隆抗体(LS-C176864)购自LSBio公司,兔抗人CD11b单克隆抗体(ab1333571)购自Abcom公司;SP-9000免疫组织化学染色试剂盒,DAB酶底物显色剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。HRP标记的山羊抗兔IgG购自北京中杉公司;超敏感底物发光试剂盒购自Pierce公司。

1.4 免疫组织化学染色

采用SP-9000免疫组织化学染色试剂盒,切片脱蜡;3%过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶,以消除内源性过氧化物酶的活性;微波修复抗原,加5%羊血清封闭非特异性蛋白室温孵育20 min;加稀释好的一抗4℃过夜,S100、CD83、CCR7、CD1a、DC-SIGN、CD11b、TLR-2和IDO稀释比例为1:100;4℃孵育过夜后,与生物素标记的羊抗兔二抗(1:100)结合,再加链霉素抗生物素-过氧化物酶,二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色,复染,封片。以磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)取代一抗作阴性对照,以排除非特异性染色。

1.5 染色结果判断标准

①DC计数:细胞计数采用Olympus BX40显微

镜在 400 倍下观察。染色强度采用 Olympus UPlan-FL×40 的物镜观察,显示膜染色或细胞质染色的细胞都包括在阳性细胞计数中。每张切片任意取 5 个高倍视野进行 S100、CD83、CD1a、CCR7、DC-SIGN、CD11b、TLR-2 或 IDO 阳性细胞计数,再取其平均数进行统计分析,即每高倍视野的细胞数/高倍视野 (high power field, HPF)。

② S100、CD83、CCR7、CD1a、DC-SIGN、CD11b、TLR-2 和 IDO 阳性细胞判定标准:染色后的切片置光镜下观察,细胞膜或细胞质呈黄褐色,且具有树枝状不规则突起的细胞为阳性细胞。

1.6 免疫印迹检测

取动脉斑块所在的动脉条,放入干净的玻璃匀浆器中,用剪刀剪碎,加入蛋白裂解液,冰上匀浆后,4℃冰浴超声降解 1 min,3 000 × g,离心 20 min 取上清。蛋白定量后,进行免疫印迹分析:取 30 μg 上样,10% 的 SDS-PAGE 胶垂直电泳,电压 200 V,电泳,直至染料的前沿接近凝胶的底端,电泳结束后,按 200 mA 转移 2 h 到聚偏氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 微孔转移膜上,用 5% 脱脂奶粉/PBS 封闭 2 h,将 PVDF 膜放入 1:500 稀释的一抗中,4℃孵育过夜,用含 0.05% Tween 20 的 PBS 洗 3 遍,每次 10 min,加入 1:10 000 稀释的 HRP 标记的山羊抗兔 IgG,室温孵育 2 h,用含 0.05% Tween 20 的 PBS 洗 3 遍,每次 10 min,然后用不含 Tween 20 的 PBS 洗 1 遍,10 min,最后用超敏感底物发光试剂盒检测成像显影并采用 LAS4000Mini 型化学发光成像分析仪拍照。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

实验组患者性别、年龄和高血压、吸烟及糖尿病比例、空腹血糖、血脂等情况见表 1。

2.2 标本的大体改变及 HE 染色病理学改变

对照组 10 例动脉标本具有一定弹性,内膜光滑,形态结构未见明显改变。实验组 30 例下肢动脉标本质地硬,厚薄不均,可触及明显钙化,部分伴溃疡或血栓形成。对照组 10 例为正常下肢动脉,实验组血管标本 HE 染色可见血管内皮隆起变形,内膜增厚,形成纤维粥样斑块;斑块处内皮下层大量纤

维增生,其间可见散在平滑肌纤维和大量泡沫细胞;深部为大量空隙状或针样脂质沉积(图 1)。

表 1. 30 例下肢动脉硬化闭塞症患者临床资料($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The clinical data of 30 patients with atherosclerosis obliterans($\bar{x} \pm s$)

项目	临床数值
年龄(岁)	64.23 ± 10.65
男/女(例)	17/13
既往史	
高血压(例)	22(73.3%)
糖尿病(例)	18(60.0%)
脑梗死(例)	12(40.0%)
总胆固醇(mmol/L)	4.10 ± 1.02
甘油三酯(mmol/L)	1.56 ± 1.01
HDLC(mmol/L)	1.18 ± 0.31
LDLC(mmol/L)	2.63 ± 0.45
空腹血糖(mmol/L)	6.50 ± 1.21

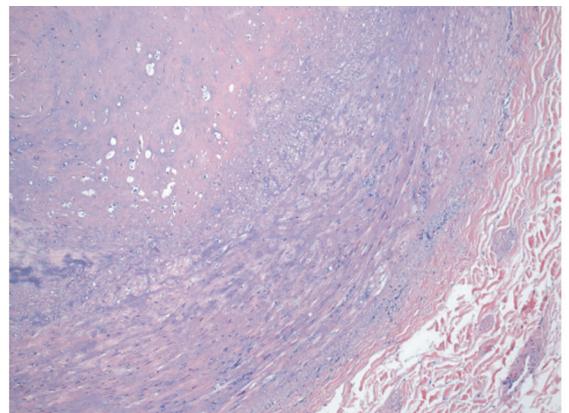


图 1. 下肢动脉硬化闭塞症患者动脉 HE 染色病理学改变(×200)

Figure 1. Pathological changes of patients with atherosclerosis obliterans in HE staining(×200)

2.3 S100 阳性血管树突状细胞的表达

免疫组织化学结果显示 S100 在对照组中低表达而在实验组中高表达,S100 阳性 VDC 呈梭形或不规则形、有突起,主要分布在内膜斑块处和外膜新生滋养小血管周围,数量较多,中膜内散在少量阳性细胞分布(图 2)。实验组平均密度为 8.02 ± 2.17 个/HP,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$;表 2)。

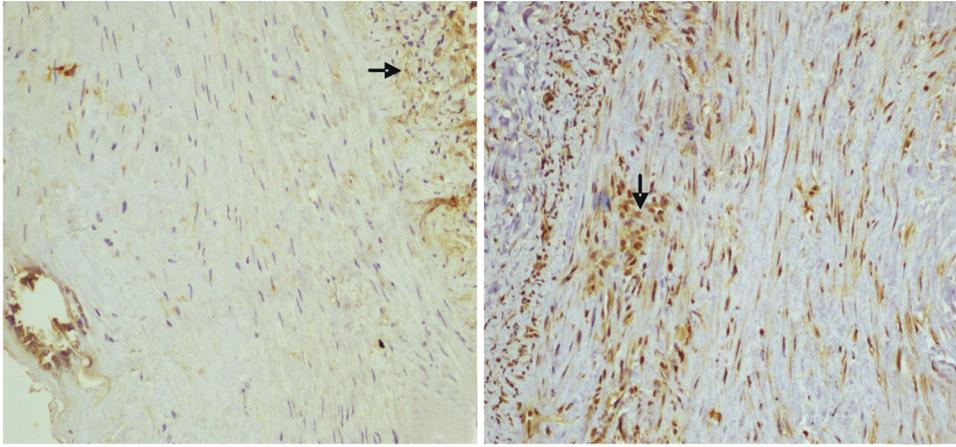


图 2. S100 在血管树突状细胞中的表达 ($\times 200$) 左为对照组, 右为实验组。

Figure 2. The expression of S100 in vascular dendritic cell ($\times 200$)

2.4 免疫原性血管树突状细胞 CD83、CD1a、CCR7 的表达

免疫组织化学染色结果显示免疫原性 CD83、CD1a、CCR7 阳性 VDC 在实验组中大量表达, 其形态不规则, 表面有许多不规则的树突状突起, 主要分布在内膜斑块处和外膜小血管周围, 数量较多 (图 3)。与对照组相比, 实验组 CD83⁺ VDC、CD1a⁺ VDC 和 CCR7⁺ VDC 均显著增加, 且差异有统计学意义 ($P < 0.01$; 表 2)。

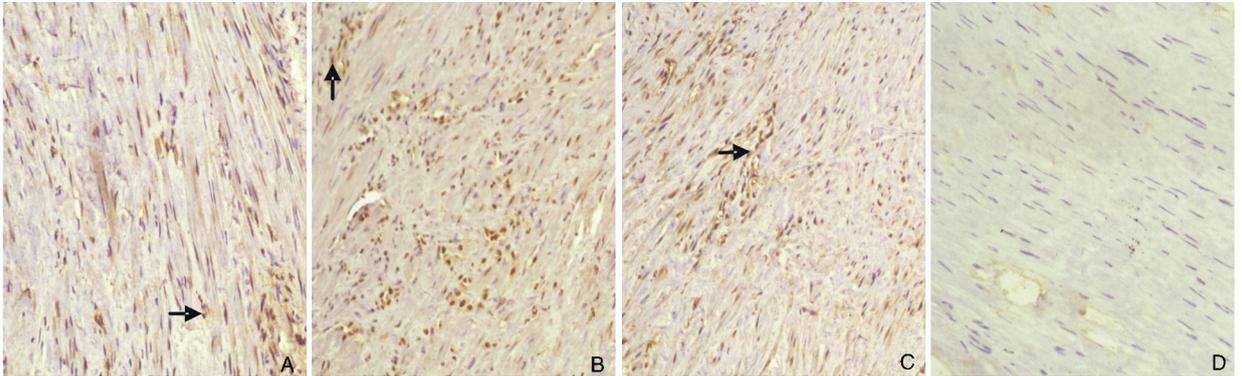


图 3. CD83、CD1a 和 CCR7 在血管树突状细胞中的表达 ($\times 200$) A 为实验组 CD83 表达, B 为实验组 CD1a 表达, C 为实验组 CCR7 表达, D 为阴性对照组。

Figure 3. The expression of CD83, CD1a and CCR7 in vascular dendritic cell ($\times 200$)

2.5 耐受性血管树突状细胞 CD11b、DC-SIGN、TLR-2 和 IDO 的表达

免疫组织化学结果显示, 耐受性 CD11b、DC-SIGN、TLR-2 和 IDO 阳性 VDC 在 ASO 患者中低表达, 其形态不规则, 表面有许多不规则的树突状突起, 主要分布在内膜斑块处和外膜小血管周围, 中膜内见少量阳性细胞分布 (图 4)。与对照组相比, 实验组 DC-SIGN⁺ VDC、TLR-2⁺ VDC 均增加,

表 2. 总血管树突状细胞和免疫原性血管树突状细胞的相关分子表达 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The expression of total vascular dendritic cell and immunogenic vascular dendritic cell in control group and experimental group ($\bar{x} \pm s$)

分 组	S100	CD1a	CD83	CCR7
对照组	4.37 \pm 0.37	2.36 \pm 1.24	3.12 \pm 0.87	2.42 \pm 0.94
实验组	8.02 \pm 2.17 ^a	7.42 \pm 4.01 ^a	9.12 \pm 4.02 ^a	7.52 \pm 2.43 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

且差异有统计学意义 ($P < 0.01$; 表 3)。

表 3. 耐受性血管树突状细胞的表达 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. The expression of tolerogenic vascular dendritic cell ($\bar{x} \pm s$)

分 组	CD11b	DC-SIGN	TLR-2	IDO
对照组	4.07 \pm 0.23	1.16 \pm 0.32	3.22 \pm 0.58	4.02 \pm 1.24
实验组	4.11 \pm 0.42	4.33 \pm 0.93 ^a	5.42 \pm 0.90 ^a	4.22 \pm 1.73

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

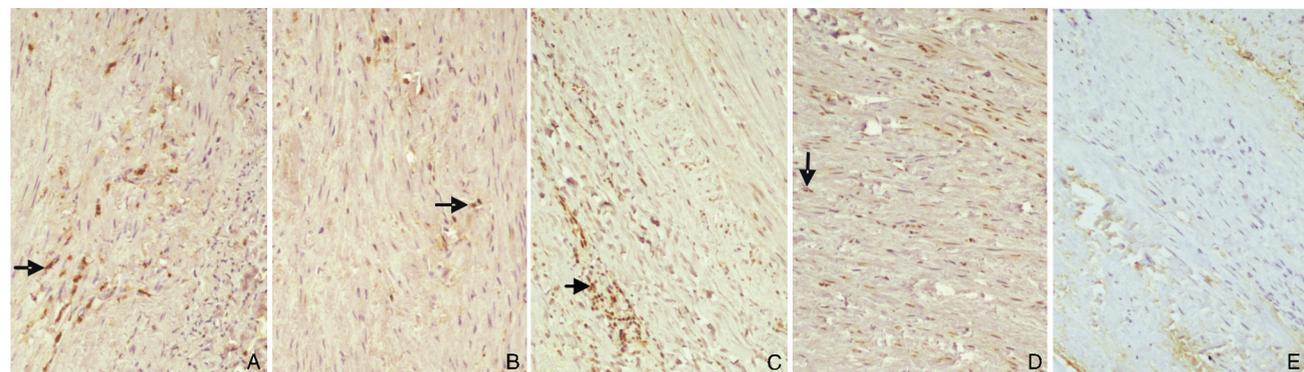


图 4. CD11b、DC-SIGN、TLR-2 和 IDO 在血管树突状细胞中的表达 ($\times 200$) A 为实验组 CD11b 表达, B 为实验组 DC-SIGN 表达, C 为实验组 TLR-2 表达, D 为实验组 IDO 低表达, E 为阴性对照组。

Figure 4. The expression of CD11b, DC-SIGN, TLR-2 and IDO in vascular dendritic cell ($\times 200$)

2.6 免疫印迹检测结果

免疫印迹结果显示,与对照组相比,实验组 CD83 和 CD1a 蛋白的表达明显增高,且差异有统计学意义 ($P < 0.01$; 图 5)。与对照组相比,实验组 CD11b 和 IDO 蛋白的表达增多(图 5),且含量明显低于免疫原性 VDC CD83 和 CD1a 蛋白表达(表 4)。结合免疫组织化学结果,提示在 As 病变过程中 VDC 明显聚集,且免疫原性 VDC 的聚集明显多于耐受性 VDC,免疫原性 VDC 可能参与了 ASO 的病理发展和炎性反应。

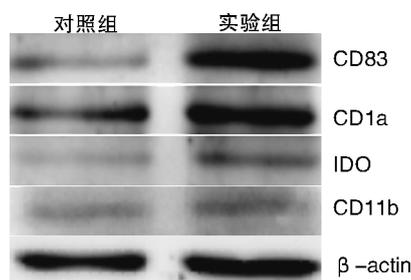


图 5. 免疫印迹检测 CD83、CD1a、IDO、CD11b 在下肢动脉壁中的表达

Figure 5. The expression of CD83, CD1a, IDO and CD11b in the lower limb arteries by Western Blot

表 4. 免疫印迹定量检测 CD83、CD1a、IDO 和 CD11b 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. The expression of CD83, CD1a, IDO and CD11b by Western Blot ($\bar{x} \pm s$)

分 组	CD83	CD1a	IDO	CD11b
对照组	0.22 \pm 0.02	0.53 \pm 0.03	0.18 \pm 0.03	0.21 \pm 0.03
实验组	0.63 \pm 0.04 ^b	0.80 \pm 0.06 ^b	0.26 \pm 0.02 ^a	0.20 \pm 0.04

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

3 讨 论

As 以血管内皮细胞受损、功能障碍为起始,继而血浆脂质侵入内皮下,引起单核/巨噬细胞浸润及血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 迁移至内膜下过度增殖,并吞噬脂质形成以泡沫细胞为基础的脂质核心,同时分泌多种促炎细胞因子,最终演进至晚期不稳定性 As 斑块^[2,7]。ASO 是全身性 As 在肢体局部表现,ASO 是一种慢性炎症和免疫性疾病,炎症和免疫是 ASO 发病的重要环节^[8]。ASO 的病因及发病机制目前仍不完全清楚,可能涉及免疫系统的三个重要改变:自身抗原异常增多、抗原递呈细胞过度激活以及共刺激信号的增强。梁春等^[9]对人主动脉 As 早期病变标本研究发现,As 早期病变即有 VDC 聚集,VDC 主要分布在病变血管的内膜和外膜(尤其是新生血管及滋养血管周围),大多成熟的 VDC 的聚集与 T 淋巴细胞分布有相关性。Yilmaz 等^[10]对颈动脉脆性斑块研究发现在不稳定性斑块肩部区域有活性的 DC 与 T 细胞成簇分布,大量表达 CD83 等标志物,并且与 T 细胞及自然杀伤 T 细胞相接触。上述研究提示,VDC 可能在 As 病变动脉壁中聚集并通过激活局部 T 淋巴细胞,启动由多种免疫细胞参与的炎性免疫反应,VDC 可能在 As 的病理演进中扮演着重要的角色^[2]。

DC 具有免疫原性和耐受性双重作用:一方面,DC 激活初始 T 淋巴细胞,启动由多种细胞参与的免疫炎症反应,处于启动、调控和维持免疫应答的中心环节^[11]。DC 作为专职 APC 对自身抗原异常提呈,通过激活局部 T 淋巴细胞,来启动由多种细胞参与的免疫炎症反应,从而在 ASO 病理演进中扮

演着重要的角色;另一方面,DC 通过多种机制诱导产生调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)及抑制抗原特异性 T 细胞,导致免疫耐受,发挥对 ASO 的调控作用^[11-13]。

DC 的免疫学功能与其成熟状态密切相关,成熟 DC 分泌炎症因子白细胞介素 12(interleukin-12, IL-12)、IL-6 和 IL-1 β 参与炎症反应,其表面高表达组织相容性复合物 I、II 类分子(DR 和 DQ)及共刺激分子(CD83、CD80、CD86、CD40)、黏附分子(CD44、CD54)以及整合素等,诱导抗原特异性效应 T 细胞活化免疫,又称为免疫原性 DC。未成熟 DC 的抗原摄取和加工处理能力极强,主要存在于输入淋巴管、外周血及淋巴组织,低表达 I 或不表达共刺激分子,在体内能够下调免疫应答和维持免疫耐受的细胞群,又称为耐受性 DC^[14]。S100 是 VDC 的特征性表面标志,CD83 是成熟 DC 上的主要表面标志,也是重要的功能分子^[15]。CD1a 是一种递呈脂类抗原的分子,主要表达在成熟的 DC,CD1a 被公认为 DC 的主要特征性标志^[16]。CCR7 及其相关的趋化因子在介导成熟 DC 迁移至二级淋巴器官诱导免疫应答产生中发挥重要作用,DC 的成熟过程中伴随趋化因子受体 CCR7 的表达上升^[17]。因此,CD1a、CD83、CCR7 为免疫原性 VDC 标记。CD11b 高表达于未成熟 DC 表面,已有研究表明 DC 表面的 CD11b 可以抑制 DC 初始的 CD4⁺T 细胞活化并通过破坏辅助性 T 细胞 17(T helper 17, Th17)的分化促进外周耐受的形成,这些结果表明 CD11b 在调控 T 细胞适应性免疫应答中的作用至关重要^[18]。DC-SIGN 是 DC 上的病原受体,参与了各种病原体的传递及其引起的免疫抑制^[19]。经抗原刺激后,未成熟 DC 上调 TLR-2 的表达,并促进耐受性细胞因子 IL-10 的分泌并发挥耐受潜能^[20]。未成熟 DC 产生 IDO,IDO 通过加速色氨酸代谢,促进效应 T 细胞无能和凋亡^[21]。因此 CD11b、DC-SIGN、TLR-2 和 IDO 为免疫原性 VDC 标记。

本实验观察发现,对照组动脉管壁未检出或检出少量 VDC 表达,实验组检出大量 S100、CD1a、CD83、CCR7 以及少量 CD11b、DC-SIGN、TLR-2、IDO 阳性 VDC 的表达,且主要分布在内膜斑块处和外膜小血管周围,数量较多,中膜内见少量阳性细胞分布。免疫印迹结果显示对照组动脉管壁耐受性 VDC 含量与免疫原性 VDC 的含量没有明显区别,实验组免疫原性 VDC 含量明显高于耐受性 VDC,提示耐受性 VDC 和免疫原性 VDC 可能参与了 ASO 的形成过程并且免疫原性 VDC 的增高可能参与了

ASO 的炎症性免疫反应,且耐受性 VDC 通过发挥免疫耐受作用在调节机体免疫功能的稳定中可能起重要作用。

综上所述,VDC 可能参与了 ASO 的形成过程,且成熟 VDC 可能是由未成熟 VDC 受抗原刺激后转化而来,可能的机制是在承受血液涡流压力较大而易于发生 As 的部位,早期血管内皮受损可引起血循环中单核细胞趋化至血管内膜下并分化为单核细胞源性 DC,后者与 T 淋巴细胞、单核/巨噬细胞等簇集,从而通过参与捕获及递呈局部抗原参与动脉壁免疫炎症反应^[2,22,23]。作为免疫反应关键成员的 DC,在 ASO 慢性免疫炎症反应中起重要作用,因此对 ASO 斑块局部 VDC 的免疫抑制,增加 ASO 斑块局部的耐受性 VDC 的比例,可能有助于延缓 ASO 的病理演变。

[参考文献]

- [1] Woollard KJ. Immunological aspects of atherosclerosis[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 125: 221-235.
- [2] 苏敏,钟翠平. CD1a 和 S100 阳性血管树突状细胞在动脉粥样硬化主动脉的分布[J]. 贵阳医学院学报, 2010, 35: 171-173.
- [3] Cartland SP, Jessup W. Dendritic cells in atherosclerosis[J]. Curr Pharm Des, 2013.
- [4] Alberts-Grill N, Denning TL, Rezvan A, et al. The role of the vascular dendritic cell network in atherosclerosis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 305: C1-C21.
- [5] 姚康,邹云增,葛均波. 树突状细胞和动脉粥样硬化免疫炎症反应[J]. 中国临床医学, 2005: 371-372.
- [6] Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. WITHDRAWN: Dendritic cells: A double-edge sword in atherosclerotic inflammation[J]. Atherosclerosis, 2013, DOI: 10.1016/j.
- [7] Bobryshev IuV, Karagodin VP, Orekhov AN. Dendritic cells and their role in immune reactions of atherosclerosis[J]. Tsitologiya, 2012, 54: 793-805.
- [8] 李大勇,马贤德,陈文娜,等. 内皮细胞功能的变化与动脉硬化闭塞症发病的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21: 871-875.
- [9] 梁春,罗育坤,王克强,等. 血管树突状细胞在人主动脉粥样硬化早期病变中的分布[J]. 解剖学杂志, 2003, 26: 222-225.
- [10] Yilmaz A, Iochno M, Traeg F, et al. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques[J]. Atherosclerosis, 2004, 176: 101-110.
- [11] 付静静,张玲玲,魏伟. 树突细胞在类风湿性关节炎病理机制中的免疫原性和耐受性双重作用[J]. 中国

药理学通报, 2012, 28: 1 185-188.

- [12] Mottaghi A, Salehi E, Sezavar H, et al. The in vitro effect of oxidized LDL and PHA on proliferation and gene expression of regulatory T cells in patients with atherosclerosis[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2012, 11: 217-223.
- [13] Subramanian M, Thorp E, Hansson GK, et al. Treg-mediated suppression of atherosclerosis requires MYD88 signaling in DC[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123: 179-188.
- [14] Berger TG, Schulze-Koops H, Schäfer M, et al. Immature and maturation-resistant human dendritic cells generated from bone marrow require two stimulations to induce T cell anergy in vitro[J]. *PLoS One*, 2009, 4: e6645.
- [15] Cheong C, Choi JH. Dendritic cells and regulatory T cells in atherosclerosis[J]. *Mol Cells*, 2012, 34: 341-347.
- [16] Mello LA, Figueiredo AL, Ramos EA, et al. CD1a-positive Langerhans cells and their relationship with E-cadherin in ameloblastomas and keratocystic odontogenic tumors [J]. *J Oral Pathol Med*, 2013, 42: 454-461.
- [17] Hu L, Bray MD, Geng Y, et al. Campylobacter jejuni-mediated induction of CC and CXC chemokines and chemokine receptors in human dendritic cells[J]. *Infect Immun*, 2012, 80: 2 929-939.
- [18] Park MJ, Park KS, Park HS, et al. A distinct tolerogenic subset of splenic IDO (+) CD11b (+) dendritic cells from orally tolerized mice is responsible for induction of systemic immune tolerance and suppression of collagen-induced arthritis[J]. *Cell Immunol*, 2012, 278: 45-54.
- [19] Kumar S, Naqvi RA, Bhat AA. IL-10 production from dendritic cells is associated with DC SIGN in human leprosy[J]. *Immunobiology*, 2013, doi: 10.1016/j.imbio.
- [20] Manicassamy S, Ravindran R, Deng J, et al. TLR2 dependent induction of vitamin A metabolizing enzymes in dendritic cells promotes T regulatory responses and inhibits TH-17 mediated autoimmunity[J]. *Nat Med*, 2009, 15: 401-409.
- [21] Matteoli G, Mazzini E, Iliev ID, et al. Gut CD103 + dendritic cells express indoleamine 2, 3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction[J]. *Gut*, 2010, 59: 595-604.
- [22] Cobbold SP, Adams E, Nolan KF, et al. Connecting the mechanisms of T-cell regulation: dendritic cells as the missing link[J]. *Immunol Rev*, 2010, 236: 203-218.
- [23] Gautier EL, Huby T, Saint-Charles F, et al. Conventional dendritic cells at the crossroads between immunity and cholesterol homeostasis in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2009, 119: 2 367-375.

(此文编辑 许雪梅)