

热休克蛋白 65 对 Jurkat 细胞增殖和胆固醇流出的影响

罗甜甜, 刘季晨, 习丹, 卢浩, 李梦豪, 熊浩伟, 赖文岩, 郭志刚

(南方医科大学南方医院心内科, 广东省广州市 510515)

[关键词] 热休克蛋白 65; T 细胞; 免疫反应; 高密度脂蛋白; 胆固醇流出率

[摘要] **目的** 探讨动脉粥样硬化中的重要炎性物质—热休克蛋白 65(HSP65)诱导活化的 Jurkat 细胞发生增殖、免疫活化反应时胆固醇流出率的改变,并揭示其可能的分子机制。**方法** Jurkat 细胞经刀豆蛋白 A(ConA)活化 48 h 后,与不同浓度 HSP65 孵育 24 h,CCK-8 检测细胞增殖能力,ELISA 测定上清液中炎症因子干扰素 γ (IFN- γ)和白细胞介素 10(IL-10)含量,液闪计数器检测 Jurkat 细胞胆固醇流出率;RT-PCR 检测胆固醇相关转运蛋白,包括 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)和 G1(ABCG1)、B 族 I 型清道夫受体(SR-B I)、过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ)、肝 X 受体 α (LXR α)的表达。**结果** 5 mg/L ConA 与 Jurkat 细胞孵育 48 h 后可显著促进细胞增殖,HSP65 呈剂量依赖性促进 ConA 诱导的 Jurkat 细胞增殖($P < 0.001$)。以 0.5、1 mg/L HSP65 分别处理 Jurkat 细胞后,Jurkat 细胞胆固醇流出率和 IL-10 含量均呈浓度依赖性下降,IFN- γ 含量则逐渐升高($P < 0.01$),细胞 ABCA1、ABCG1、SR-B I、PPAR γ 、LXR α 的 mRNA 表达水平呈剂量依赖性降低($P < 0.01$)。**结论** 在 0.5 ~ 1 mg/L 浓度范围内,HSP65 不仅可促进 T 细胞增殖、加剧细胞免疫反应,还可引起胆固醇流出率降低,其机制可能与下调胆固醇转运相关蛋白 ABCA1、ABCG1、SR-B I、PPAR γ 、LXR α 的基因表达相关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of Heat Shock Protein 65 on Cell Proliferation and Cholesterol Efflux in Jurkat Cell

LUO Tian-Tian, LIU Ji-Chen, XI Dan, LU Hao, LI Meng-Hao, XIONG Hao-Wei, LAI Wen-Yan, and GUO Zhi-Gang
(Department of Cardiology, Affiliated Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] Heat Shock Protein 65; T Cells; Immune Response; High Density Lipoprotein; Cholesterol Efflux Rate

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of heat shock protein 65 (HSP65) as the important inflammatory substances in atherosclerosis on cellular immune function and properties of high density lipoprotein in apoptotic human T cell lymphoma Jurkat cells in vitro and explore the possible molecular mechanisms of immune system and lipid metabolism.

Methods Jurkat cells activated by 5 mg/L concanavalin A (ConA) were treated with different concentrations of HSP65, and the cell proliferation were detected by CCK-8 assay. The concentration of cytokines interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-10 (IL-10) were measured by ELISA. Cholesterol efflux was assayed by liquid scintillation spectrometry. Expression of ABCA1, ABCG1, SR-B I, PPAR γ and LXR α mRNA were detected by RT-PCR, respectively. **Results**

ConA enhanced the activity of Jurkat cells after 48 h incubation. HSP65 increased the proliferation activity of Jurkat cells gradually ($P < 0.001$). The cholesterol efflux and IL-10 level were significantly lower, whereas IFN- γ level elevated in 0.5 mg/L group and 1 mg/L group than those in control group ($P < 0.01$). Compared with control group, the treatment of Jurkat cells with 0.5 mg/L and 1 mg/L HSP65 resulted in a concentration-dependent decrease of ABCG1, ABCG1, SR-B I, PPAR γ , LXR α mRNA expression ($P < 0.01$). **Conclusions** HSP65 within the concentration range of 0.5 ~ 1 mg/L can promote the proliferation and intensify the cellular immune response, which may attenuate cholesterol efflux by

[收稿日期] 2014-08-13

[修回日期] 2014-09-22

[基金项目] 广东省科技计划项目(2011B031800065)

[作者简介] 罗甜甜,硕士研究生,研究方向为冠心病及血脂代谢,E-mail 为 jiangqing890318@163.com。刘季晨,硕士研究生,研究方向为冠心病及血脂代谢。通讯作者郭志刚,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病及血脂代谢,E-mail 为 guozhigang126@126.com。

down-regulating ABCG1, ABCG1, SR-B I, PPAR γ , LXR α mRNA expression in T cells.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病灶内存在着大量的免疫活性细胞—T细胞和巨噬细胞,这些免疫细胞激活后会释放活性酶、细胞因子等,从而诱导血管壁炎症反应^[1]。研究发现,由于热休克蛋白(heat shock protein, HSP)在不同物种间的高度保守序列及交叉反应,可激活自身免疫反应,促进细胞因子分泌,在As形成中具有重要作用。

近年来国内外研究发现, HSP65可通过诱发机体的炎症免疫应答加剧As的发生、发展。我们的前期研究表明,皮下免疫HSP65可降低小鼠巨噬细胞胆固醇流出率,损害高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)功能^[2]。然而,大量研究发现,除了作用于巨噬细胞外, HSP65还能与As斑块中T细胞上的多种受体结合发生特异性反应,通过增强免疫-炎症反应加剧As的进展。此外, T细胞活化可导致免疫信号通路相关调节蛋白改变,从而引起胆固醇转运蛋白表达下降、HDL相关的脂质代谢紊乱^[3,4]。然而HSP65作为一种炎症相关的、被证实可调节巨噬细胞和HDL功能的抗原物质,是否还能参与As进程中T细胞的胆固醇转运功能调节,目前国内外研究较少。因此,本研究通过观察不同浓度HSP65诱导活化的Jurkat细胞(人白血病T淋巴细胞)发生免疫反应时胆固醇流出率的改变,进一步探讨其可能的分子机制。

1 材料和方法

1.1 材料

Jurkat细胞(TCHU123)由中国科学院细胞库提供;RPMI1640培养液、胎牛血清购自美国Gibco公司;HSP65购自美国StressMarq公司;刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)、载脂蛋白A I购自美国Sigma公司;CCK-8试剂盒购自广州学友公司; [³H]-胆固醇及闪烁液购自美国PerkinElmer公司;人白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)酶联免疫试剂盒购自美国CUSABIO公司;逆转录试剂盒、荧光染料SYBR@qPCR Mix购自日本TOYOBO生物有限公司;引物均由上海生工公司合成。

1.2 细胞培养

Jurkat细胞接种于含10%胎牛血清、100 kU/L青霉素、100 kU/L链霉素的RPMI1640培养液,并置于37℃、5% CO₂饱和湿度的培养箱中培养,细胞呈

悬浮生长,每2~3天换培养液一次。

1.3 CCK-8 测定细胞增殖能力

取对数生长期的Jurkat细胞,细胞密度调整为 1×10^8 个/L,接种在96孔无菌培养板中,每孔总体积为100 μ L,以5 mg/L ConA刺激细胞48 h后离心,同步8 h后,孔内加入不同浓度的HSP65(终浓度分别为0.5、1 mg/L),并设空白孔和不加药对照孔,每个浓度设置3个复孔。置于37℃、5% CO₂条件的温箱孵育24 h,向每孔加入10 μ L CCK-8溶液,加样时注意避光,继续孵育4 h后,用酶标仪在波长450 nm处测得各孔的吸光度值,取各复孔的均值。以上实验均重复3次,以吸光度值反映细胞增殖能力。

1.4 IL-10 和 IFN- γ 含量测定

细胞上清IL-10和IFN- γ 含量严格根据试剂盒说明书采用ELISA检测。

1.5 胆固醇流出率的测定

参考Jiang等^[4]方法检测胆固醇流出率。将ConA活化后的Jurkat细胞接种在24孔细胞培养板上(细胞终浓度 5×10^8 /L),分别用含0.2% BSA的RPMI1640培养液1 mL于37℃、5% CO₂培养箱中静置培养,同时在培养液中分别加入[³H]-胆固醇(终浓度1 mCi/L)及氧化型低密度脂蛋白(终浓度30 mg/L)促进细胞对胆固醇吸收。培养24 h后去除培养液,并以PBS平衡液洗涤2次后,再次加入含不同浓度HSP65(终浓度分别为0.5、1 mg/L)的RPMI1640培养液(0.2% BSA)培养24 h后弃培养液。洗涤后其中一孔加入含载脂蛋白A I(10 mg/L)的RPMI1640培养液,促进[³H]-胆固醇流出,另一对照孔只加RPMI1640培养液,均设3个复孔。4 h后收集培养液,细胞用PBS平衡液洗涤后加入1 mL NaOH(0.1 mol/L),室温孵育30 min后收集细胞溶解液。液闪计数器检测细胞溶解物及细胞介质的[³H]放射量。胆固醇流出率=(上清[³H]放射量/总[³H]放射量)×100%。

1.6 RT-PCR 检测细胞中 ABCA1、ABCG1、SR-B I、PPAR γ 及 LXR α mRNA 表达

按试剂盒说明, Trizol法提取Jurkat细胞总RNA,分光光度计测定RNA含量和纯度,将RNA反转录为cDNA。用SYBR@qPCR Mix嵌合荧光法在LIGHT CYCLER 480上进行PCR扩增。引物设计:ABCA1为5'-ATG GCA CTG AGG AAG ATG CT-3'(正义链)和5'-CAG ATA ATG CGG GAA AGA GG-3'(反义

链),ABCG1 为 5'-TGC CAG GAA ACA GGA AGA TT-3'(正义链)和 5'-GAG ACA CCC ACA AAC CCA AC-3(反义链),SR-BI为 5'-TCG GAG AGC GAC TAC ATC G-3'(正义链)和 5'-GTG GTG AAT GCC AAG GTC A-3'(反义链),PPAR γ 为 5'- CAG AAA TGC CTT GCA GTG G-3'(正义链)和 5'-CTG GAT TCA GCT GGT CGA TA -3'(反义链),LXR α 为 5'-AGT TTG CCT TGC TCA TTG CT-3'(正义链)和 5'-CAT CCG TGG GAA CAT CAG TC-3'(反义链), β -actin 为 5'-CAG ATC ATG TTT GAG ACC TTC AAC-3'(正义链)和 5'-TCG AAG TCT AGA GCA ACA TAG CAC-3'(反义链)。 β -actin 作为内参基因,以上基因相对表达倍数按 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算。 $\Delta Ct = Ct(\text{目的}) - Ct(\text{内参})$, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{加药}) - \Delta Ct(\text{对照})$ 。

1.7 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析及 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ConA 对 Jurkat 细胞增殖能力的影响

将 5 mg/L ConA 与 Jurkat 细胞共同孵育,24 h 时 ConA 组吸光度值与空白对照组相比无明显差异($P = 0.114$),而 48 h 时 ConA 组吸光度值与空白对照组相比差异有统计学意义($P < 0.001$;表 1)。

表 1. 5 mg/L ConA 对 Jurkat 细胞增殖能力的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 1. Effect of 5 mg/L ConA on the proliferation activity of Jurkat cells($\bar{x} \pm s$)

干预时间	空白对照组	5 mg/L ConA 组
24 h	0.34 $\pm$ 0.04	0.41 $\pm$ 0.11
48 h	0.40 $\pm$ 0.02	0.62 $\pm$ 0.08 ^a

a 为 $P < 0.001$,与空白对照组比较。

2.2 HSP65 对 ConA 诱导的 Jurkat 细胞增殖能力的影响

0.5、1 mg/L HSP65 对 Jurkat 细胞有促进增殖作用,随着药物浓度的升高,对 Jurkat 细胞的免疫活化作用逐渐上升,1 mg/L HSP65 组与 0.5 mg/L HSP65 组相比差异有统计学意义($P < 0.001$)。不同浓度 HSP65 对 Jurkat 细胞的增殖作用与空白对照组相比差异均具有统计学意义($P < 0.001$;表 2)。

2.3 HSP65 对 Jurkat 细胞上清中 IL-10 和 IFN- γ 含量的影响

不同浓度 HSP65 可以使促炎因子 IFN- γ 分泌

增加,抑炎因子 IL-10 分泌减少。不同浓度 HSP65 对 Jurkat 细胞上清中 IFN- γ 的分泌作用与空白对照组相比差异均具有统计学意义($P < 0.001$),1 mg/L HSP65 组与 0.5 mg/L HSP65 组相比差异也有统计学意义($P < 0.001$)。随着药物浓度的升高,HSP65 对 Jurkat 细胞上清中 IL-10 的作用逐渐减弱,与空白对照组相比差异均具有统计学意义($P < 0.001$),而 0.5 mg/L HSP65 组与 1 mg/L HSP65 组之间差异无统计学意义($P = 0.154$;表 3)。

表 2. 不同浓度 HSP65 对 Jurkat 细胞增殖能力的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 2. Effect of HSP65 on the proliferation activity of Jurkat cells($\bar{x} \pm s$)

分 组	吸光度值
空白对照组	0.37 $\pm$ 0.02
0.5 mg/L HSP65 组	0.62 $\pm$ 0.02 ^a
1 mg/L HSP65 组	0.78 $\pm$ 0.07 ^{ab}

a 为 $P < 0.001$,与空白对照组比较;b 为 $P < 0.001$,与 0.5 mg/L HSP65 组比较。

表 3. HSP65 处理后 Jurkat 细胞上清中 IL-10 和 IFN- γ 含量的变化($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 3. Contents of IL-10 and IFN- γ in Jurkat cells stimulated with HSP65($\bar{x} \pm s$, ng/L)

细胞因子	空白对照组	0.5 mg/L HSP65 组	1 mg/L HSP65 组
IFN- γ	15.59 $\pm$ 0.86	18.76 $\pm$ 1.08 ^a	25.02 $\pm$ 0.98 ^{ab}
IL-10	21.86 $\pm$ 0.92	17.07 $\pm$ 1.28 ^a	16.16 $\pm$ 1.46 ^a

a 为 $P < 0.001$,与空白对照组比较;b 为 $P < 0.001$,与 0.5 mg/L HSP65 组比较。

2.4 HSP65 对 Jurkat 细胞胆固醇流出率的影响

HSP65 能降低 Jurkat 细胞胆固醇流出率,且不同浓度 HSP65 对 Jurkat 细胞胆固醇流出率的影响与空白对照组相比差异均具有统计学意义($P < 0.001$),1 mg/L HSP65 组与 0.5 mg/L HSP65 组相比差异也有统计学意义($P = 0.001$;表 4)。

表 4. HSP65 对 Jurkat 细胞胆固醇流出率的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 4. Effect of HSP65 on cholesterol efflux rate of Jurkat cells($\bar{x} \pm s$)

分 组	胆固醇流出率
空白对照组	21.27% $\pm$ 2.44%
0.5 mg/L HSP65 组	14.36% $\pm$ 1.42% ^a
1 mg/L HSP65 组	10.69% $\pm$ 2.03% ^{ab}

a 为 $P < 0.001$,与空白对照组比较;b 为 $P < 0.01$,与 0.5 mg/L HSP65 组比较。

2.5 HSP65 对 Jurkat 细胞 ABCA1、ABCG1、SR-B I、PPAR γ 和 LXR α mRNA 表达的影响

与空白对照组相比,0.5 mg/L HSP65 组和 1 mg/L HSP65 组 ABCA1、ABCG1、SR-B I、PPAR γ 和 LXR α mRNA 表达均明显降低($P < 0.001$ 或 $P <$

0.01)。与 0.5 mg/L HSP65 组相比,1 mg/L HSP65 组 ABCA1、ABCG1、SR-B I 和 LXR α mRNA 表达均明显降低($P < 0.01$),而 PPAR γ mRNA 表达差异无统计学意义(表 5)。

表 5. 不同浓度 HSP65 对 Jurkat 细胞胆固醇转运蛋白 mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 5. Effect of HSP65 on cholesterol transport proteins mRNA expressions ($\bar{x} \pm s$)

分 组	ABCA1	ABCG1	SR-B I	PPAR γ	LXR α
空白对照组	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
0.5 mg/L HSP65 组	0.63 $\pm$ 0.05 ^a	0.55 $\pm$ 0.03 ^a	0.54 $\pm$ 0.08 ^a	0.64 $\pm$ 0.03 ^a	0.62 $\pm$ 0.05 ^a
1 mg/L HSP65 组	0.31 $\pm$ 0.09 ^{ab}	0.30 $\pm$ 0.04 ^{ab}	0.34 $\pm$ 0.05 ^{ab}	0.44 $\pm$ 0.10 ^a	0.44 $\pm$ 0.05 ^{ab}

a 为 $P < 0.001$,与空白对照组比较;b 为 $P < 0.01$,与 0.5 mg/L HSP65 组比较。

3 讨 论

研究表明,抗原提呈细胞(antigen presenting cell,APC)呈递的 HSP65 可被 T 细胞上的 Toll 样受体(toll-like receptor,TLR)及 T 细胞受体(T cell receptor,TCR)等识别,导致免疫-炎症反应加重^[5],促进 As 的发生发展。细胞增殖是指细胞在周期调控因子的作用下,通过 DNA 复制、RNA 转录和蛋白质合成等复杂反应而进行的分裂系列过程,是反映细胞受到抗原刺激后免疫活化的指标。ConA 属于一种有丝分裂原,可刺激静止的 T 细胞增殖能力,活化 T 细胞作为效应细胞可分泌趋化因子聚集肥大细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞,也可决定 B 细胞和单核细胞的分化和功能,促进 As 的发生发展。As 斑块中的 T 细胞可以识别 HSP65,并发生免疫反应,使 T 辅助细胞(Th1 和 Th2)细胞功能失衡^[6]。IFN- γ 是一种主要由 Th1 产生的促炎因子,其激活巨噬细胞,促进组织相容性抗原(major histocompatibility complex,MHC)分子表达和抗原提呈作用;IL-10 是一种主要由 Th2 分泌的抑炎因子,可通过下调单核细胞表面 MHCII 的表达,降低其抗原呈递作用、下调 T 细胞活性,抑制炎症细胞的激活、迁移和粘附,并同时抑制炎症因子的合成与释放。

本研究发现,5 mg/L ConA 经 48 h 能活化 Jurkat 细胞,使其吸光度增强。我们选取活化的细胞用于后续研究,旨在构造一个活化 T 细胞模型。不同浓度 HSP65 作用于活化的 Jurkat 细胞 48 h 后可见细胞增殖能力增强。与空白对照组比较,0.5 mg/L HSP65 组和 1 mg/L HSP65 组促炎因子 IFN- γ 浓度逐渐升高,抑炎因子 IL-10 浓度则逐渐降低。这提

示一定浓度的 HSP65 可激活 T 细胞产生免疫反应,使 Th1 和 Th2 细胞功能失衡,促进 As 的发生发展。

HDL 具有抑制 As 等血管保护作用,这种作用在很大程度上是由于介导了胆固醇逆转运功能。HDL 可将胆固醇从周围组织(包括 As 斑块)转运到肝脏进行再循环或以胆酸的形式排泄,这一过程称为胆固醇逆转运。胆固醇流出是细胞胆固醇逆转运的第一步,也是其限速步骤。胆固醇流出的效率不仅与 HDLC 的血浆浓度相关,而且与 HDL 的性质密切相关。2011 年发表在新英格兰杂志的研究表明细胞胆固醇流出率可独立于 HDLC 水平更好地预测 As 及冠心病发生风险,且胆固醇流出率是评估 HDL 功能的一个金指标^[7]。我们的前期研究发现^[8],HSP65 可诱导免疫炎症反应,通过降低血清对氧磷酶 1(paraoxonase-1,PON-1)活性、升高髓过氧化物酶活性(myeloperoxidase,MPO)和炎症指数来损害 HDL 抗炎抗氧化功能。然而,国外最新研究表明,除了巨噬细胞外,As 斑块处活化的 T 细胞也具有通过胆固醇转运而影响脂质代谢的功能^[9]。

本研究将不同浓度 HSP65 与 T 细胞共同孵育,观察胆固醇流出率的变化,结果发现,与空白对照组相比,随着 HSP65 浓度的增加,T 细胞胆固醇流出率逐渐降低,差异均有统计学意义。这表明 HSP65 在诱导 T 细胞活化加剧免疫反应的同时,也损害了 HDL 介导的胆固醇逆转运功能,使 T 细胞胆固醇流出率明显降低,这可能是 HSP65 促进 As 发展的又一新机制。

参与外周组织胆固醇外流的转运蛋白如 ABCA1、ABCG1 和 SR-B I 等,均在细胞膜表面有表达,并且参与了将脂质从细胞内逆向动员到细胞外及

从细胞转移至载脂蛋白 A I 的过程,从而对胆固醇外流进行调节。ABCA1 作为一个膜转运分子,在胆固醇逆转运和 HDL 生成的起始步骤中起重要作用,当载脂蛋白 A I 与细胞表面的 ABCA1 结合后,促进细胞内游离胆固醇和磷脂流出并与载脂蛋白 A I 结合,形成新生的 HDL。ABCG1 主要介导游离胆固醇转运给成熟 HDL。SR-B I 参与了胆固醇逆转运途径的两个终点:游离胆固醇从外周细胞流出以及 HDL 胆固醇酯和游离胆固醇被运送到肝脏后从胆汁分泌。PPAR γ 能够诱导核转录因子 LXR α 表达增加,从而引起 ABCA1、SR-B I 表达增高,促进细胞胆固醇外流。既往研究发现 T 细胞激活可产生淋巴毒素、LIGHT(表达于 T 细胞上的肿瘤坏死因子家族成员),并促进氧甾酮代谢酶 SULT2B1 激活,使 LXR 失活,胆固醇转运蛋白 ABCA1、ABCG1 表达下降,胆固醇流出率降低^[9]。另外,细胞水平研究证实 TLR3/4 的激活可通过转录因子 IRF-3 来抑制 LXR 依赖的胆固醇转运功能,使细胞胆固醇流出率降低^[10]。Jiang 等^[4] 研究发现,在 RXR 激动剂 AT-RA 作用于 CD4⁺T 细胞时,TCR 信号通路是 ABCA1 蛋白表达上调的必要途径,尤其是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)家族中的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)^[11]、c-Jun 氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase,JNK)^[12] 信号通路在巨噬细胞 ABCA1 的表达中发挥着关键作用。研究者在用重组 CD3 体外活化小鼠脾脏淋巴细胞后发现 ABCA1、ABCG1 蛋白表达较未活化组明显增高^[13],提示淋巴细胞中存在着某条信号通路可以介导胆固醇转运。

本研究发现,随着 HSP65 浓度的增加,T 细胞胆固醇流出率逐渐下降,ABCA1、ABCG1、SR-B I、PPAR γ 和 LXR α 的基因表达水平逐渐下降。而 HSP65 对 T 细胞的增殖作用增强,促炎因子 IFN- γ 浓度逐渐升高,抑炎因子 IL-10 浓度则逐渐降低。提示 HSP65 不仅可增强免疫反应,还可下调胆固醇相关转运蛋白的基因表达,减少 T 细胞胆固醇流出。

综上所述,本研究通过观察不同浓度 HSP65 对 T 细胞胆固醇流出率的影响,结果表明,HSP65 在增强 T 细胞免疫反应的同时,还可降低 T 细胞胆固醇流出率,其发生机制可能为通过下调 ABCA1、ABCG1、SR-B I、PPAR γ 和 LXR α 的基因表达实现,这也许是 HSP65 通过 T 细胞影响脂质代谢的新机制。

[参考文献]

- [1] Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 165-197.
- [2] Sun HG, Shen JG, Liu TR, et al. Subcutaneous immunization with recombinant heat shock protein 65 impairs the properties of high density lipoprotein in apolipoprotein E knockout mice[J]. JACC, 2014, 63 (12): A90.
- [3] Lo JC, Wang YG, Tumanov AV, et al. Lymphotoxin beta receptor-dependent control of lipid homeostasis[J]. Science, 2007, 316: 285-288.
- [4] Jiang H, Badralmaa Y, Yang J, et al. Retinoic acid and liver X receptor agonist synergistically inhibit HIV infection in CD4⁺T cells by up-regulating ABCA1-mediated cholesterol efflux[J]. Lipids Health Dis, 2012, 11: 69.
- [5] Shimizu J, Izumi T, Suzuki N. Aberrant activation of heat shock protein 60/65 reactive T cells in patients with Behcet's Disease[J]. Autoimmune Dis, 2012, 2012: 1-7.
- [6] Methe H, Brunner S, Wiegand D, et al. Enhanced T helper 1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45 (12): 1939-945.
- [7] Khera AV, Cuchel M, Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function and atherosclerosis[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 127-135.
- [8] 孙海阁, 田迪, 谭迎, 等. 皮下免疫热休克蛋白 65 对高密度脂蛋白抗炎抗氧化功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21 (11): 977-981.
- [9] Lo JC, Wang YG, Tumanov AV, et al. Lymphotoxin beta receptor-dependent control of lipid homeostasis[J]. Science, 2007, 316: 285-288.
- [10] Charvet LY, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30: 139-143.
- [11] Zhou XY, Yin ZN, Guo XZ, et al. Inhibition of ERK1/2 and activation of liver X receptor synergistically induce macrophage ABCA1 expression and cholesterol efflux[J]. J Biol Chem, 2010, 285 (285): 6316-326.
- [12] Liu TR, Li C, Sun HG, et al. Curcumin inhibits monocyte chemoattractant protein-1 expression and enhances cholesterol efflux by suppressing the c-Jun N-terminal kinase pathway in macrophage[J]. Inflamm Res, 2014, 63 (10): 841-850.
- [13] Bensinger SJ, Bradley MN, Joseph SB, et al. LXR signaling couples sterol metabolism to proliferation in the acquired immune response[J]. Cell, 2008, 134: 97-111.

(此文编辑 文玉珊)