

常见炎症因子与颈动脉粥样斑块的相关性研究进展

袁 萌¹, 刘露露², 董红霖³

(1. 山西医科大学第二临床医学系, 山西省太原市 030001; 2. 郑州大学第二临床医学院, 河南省郑州市 450000; 3. 山西医科大学第二医院血管外科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 脑卒中; 颈动脉斑块; 慢性炎症反应; 炎症因子

[摘要] 脑卒中在中国的发病率逐年增高, 颈动脉狭窄是脑卒中的主要病因之一。随着动脉粥样硬化炎症机制的研究进展, 慢性炎症反应密切相关的细胞因子在颈动脉斑块病理机制研究中愈发重要。针对颈动脉狭窄病变, 充分了解参与动脉粥样硬化发病机制的多种细胞因子对于疾病的研究至关重要。本文对几种常见细胞因子在颈动脉斑块病变过程中新的认识及研究方向作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation analysis of common inflammatory factors and carotid atherosclerotic plaque

YUAN Meng¹, LIU Lulu², DONG Honglin³

(1. Department of Second Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Second Clinical Medical College of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China; 3. Department of Vascular Surgery, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] stroke; carotid plaque; chronic inflammatory response; inflammatory factor

[ABSTRACT] The incidence of stroke in China has increased year by year, and carotid stenosis is one of the main causes of stroke. With the development of atherosclerotic inflammatory mechanisms, cytokines closely related to chronic inflammatory response are increasingly important in the study of carotid plaque pathogenesis. For carotid stenosis, it is important to fully understand the various cytokines involved in the pathogenesis of atherosclerosis. This article reviews the new understanding and research direction of several common cytokines in the process of carotid artery plaque lesions.

据中国第三次死因回顾性抽样调查显示, 脑血管病跃居中国疾病死因首位, 脑卒中为单病种致残率最高的疾病, 缺血性脑卒中约占其中的 80%^[1]。据报道, 颈动脉斑块的易损破裂是缺血性脑卒中的关键病因^[2]。以往高脂血症被认为是促进动脉斑块发展的主要因素, 最近研究表明慢性炎症反应在动脉斑块的机制中同样至关重要, 先天或适应性免疫反应促进疾病的进程, 因此斑块与多种炎症细胞和炎症因子紧密相关^[3-5]。慢性炎症反应在颈动脉斑块起着重要作用, 包括刺激粥样斑块形成、进展及增加斑块的易损性^[6-7]。因此, 探讨炎症因子在颈动脉斑块中的作用对于抗动脉粥样硬化方面有很好的指导作用, 可多角度来减缓颈动脉斑块的进展。

1 动脉斑块的形成与炎症因子的相关性

随着年龄增长, 血管不断老化, 导致黏附于血管内皮形成像“水垢”一样的赘生物(常说的动脉粥样斑块), 造成管腔堵塞, 导致颈动脉狭窄。关于颈动脉斑块中的炎症反应, 既往研究多集中于细胞方面, 各种炎症细胞在斑块中起关键作用, 通过产生多种炎症因子对炎症反应发挥不同的作用。

最近研究报道, 一种 T 淋巴细胞亚群: 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs), 采用过继转移的方式运输到炎症反应部位, 经过调节多种炎症细胞和炎症因子来发挥抑制动脉斑块内炎症反应的作用^[8-9]。Tregs 通过下调致病性效应 T 细胞发挥抑制

[收稿日期] 2019-04-27

[修回日期] 2019-06-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(8187021553); 2018 山西省优秀人才科技创新项目(201805D211010)

[作者简介] 袁萌, 硕士研究生, 研究方向为颈动脉狭窄, E-mail 为 18234179098@sina.cn。通信作者董红霖, 博士, 教授, 研究方向为周围血管疾病, E-mail 为 honglindong@sxmu.edu.cn。

斑块炎症反应的作用。粥样斑块中,致病性效应 T 细胞和 Tregs 之间的不平衡导致了病变的加重。文献中 T 辅助细胞分为 I 型 T 辅助细胞(Th1)、II 型 T 辅助细胞(Th2)和 Tregs。在颈动脉斑块中, Th1 主要是促炎性因子干扰素 γ (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的来源细胞^[10]。Th1 型细胞因子激活血液中巨噬细胞和 T 淋巴细胞,加速炎症反应的进程;而 Th2 型细胞因子发挥保护作用^[11]。研究表明,血液或局部病灶中 IFN- γ 和 TNF- α 的水平增加可促进斑块中炎症反应,从而粥样斑块疾病加重^[12-13]。Tregs 产生的抗炎性细胞因子白细胞介素 10(IL-10)和转化生长因子 β (TGF- β) 对粥样斑块有保护作用^[14]。Th2 型 IL-10 抑制 Th1 的发育并拮抗促炎因子的产生,同时也影响颈动脉斑块中的巨噬细胞的极化^[15-16]。

将 Tregs/致病性效应 T 细胞平衡转向 Tregs 可能是动脉斑块疾病的治疗方法,尽管 Tregs 在动脉斑块中的作用机制尚未完全阐明,可能与产生的多种抗炎因子有关。因此,颈动脉斑块中常见炎症因子在疾病的进展中新的认识对科研显得尤为重要,为临床防治颈动脉狭窄具有指导意义。

2 IFN- γ 和 TNF- α 在颈动脉斑块炎症反应中的研究进展

研究表明,在斑块病变的整个进程中均存在大量多种 T 淋巴细胞,致病性效应 T 细胞分泌大量 IFN- γ ,促进炎症反应,然而动脉斑块又导致 IFN- γ +Th1 的积累,形成一个恶性循环,进一步促进斑块的炎症反应^[17]。依据临床冠心病患者的血液分析得出,患者血液中 IFN- γ 浓度较正常人明显增加^[18],证明 IFN- γ 与冠状动脉粥样斑块的进程有密切联系;并且进一步研究证实 IFN- γ 可激活血液中巨噬细胞、T 淋巴细胞和血管平滑肌细胞来增加粥样斑块的负荷^[19-21]。同时研究报道血液中 IFN- γ 可增加巨噬细胞中 SR-A(清道夫受体,一种位于巨噬细胞表面的模式识别受体,发挥着黏附、吞噬、产生活性氧和清除病原体等功能,通过与模式分子如 LPS、外膜蛋白等结合,引起促炎因子释放,导致炎症)表达,促进血液中氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的积累和泡沫细胞的形成^[22],进而促进斑块脂质核心增大及易损破裂。另有研究表明,炎症因子 TNF- α 同样参与炎症反应调节^[23],颈动脉狭窄患者斑块和血液中 TNF- α 的水平较正常人明显升高^[24],证明与颈动脉斑块的进程密切相关。

颈动脉斑块动物模型研究表明 IFN- γ 和 TNF- α 的致病作用。①诱导内皮细胞激活引起内皮功能障碍,促进血液中单核细胞向局部迁移^[25]。②IFN- γ 和 TNF- α 调节内皮细胞的渗透性,引起内皮细胞中肌动蛋白和微管蛋白骨架(真核细胞中形成微丝、微管的球状多功能蛋白质,主要作用为细胞连接和细胞形状的建立和维持)的分解,细胞间的缝隙变大,利于炎症细胞向血管内膜下迁移^[26-27]。③IFN- γ 上调细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子的表达,诱导血液中单核细胞和致病性效应 T 细胞的黏附,促进内皮下的炎症反应^[28-29];白细胞的黏附及趋化因子浓度梯度向血管内皮细胞下迁移,触发动脉斑块形成^[30]。④IFN- γ 促进斑块中细胞的凋亡和细胞外基质降解,导致脂质核心增大及纤维帽变薄,促进斑块易损性^[31-32]。⑤IFN- γ 抑制平滑肌细胞增殖,诱导其凋亡,降低斑块中胶原蛋白的含量,降低纤维帽厚度,促进斑块的易损性^[33-35]。⑥IFN- γ 激活 T 淋巴细胞、巨噬细胞等形成恶性循环^[36]。

3 TGF- β 及 IL-10 在颈动脉斑块炎症反应中的研究进展

TGF- β 的生物学作用包括参与血管重塑和动脉斑块形成,抑制致病性炎症反应,如炎症细胞的聚集或泡沫细胞的形成,在维持斑块炎症反应平衡中起到关键作用^[37]。TGF- β 在斑块早期表达升高,通过强大的抗炎效应,对其他抗炎因子的调控和 T 淋巴细胞分化的调控发挥重要作用^[38-40]。对 TGF- β 信号的抑制研究表明,抑制其在炎症反应中的作用可加速斑块的形成及易损性,同时 TGF- β 在颈动脉狭窄患者无症状性病变中的表达明显增高,为 TGF- β 在斑块中发挥积极作用提供证据^[41]。实验表明,在 ApoE^{-/-}小鼠中敲除 TGF- β 受体基因,阻断 TGF- β 信号通路,结果显示加速炎症细胞的浸润,并提出与 Th1 和 Th2 的不同分化有关^[42-43]。IL-10 的缺失促进 Th1 的分化,增强颈动脉斑块中致病性效应 T 细胞和巨噬细胞的积累^[44-46]。另有研究利用 LDLr^{-/-}小鼠,局部地增强抗炎细胞中 IL-10 的表达可减慢颈动脉斑块的进程^[47]。因此,IL-10 在颈动脉斑块炎症反应中同样起抑制作用。

另外文献证明 Tregs 发挥免疫抑制功能依赖于叉状头转录因子 Foxp3,而 Foxp3 表达的机制通路仍不清楚,推测在 Foxp3 上游存在更高水平的调控机

制,且可能是基于 TGF- β 的信号调控^[48-49]。研究证明,ox-LDL 可增加 Foxp3 基因的甲基化,降低 Foxp3 的表达,诱导 Tregs 凋亡^[50],更加证实 Foxp3 因子对于 Tregs 功能的关键性。另外在小鼠主动脉斑块模型中研究表明,TGF- β 依赖于 Smad2/3 信号通路介导 Foxp3+Tregs 的分化,同时又阻止 Tregs 转化为 IFN- γ +T 细胞(致病性效应 T 细胞),另外实验组的 Tregs 比例较对照组明显下降,从而促进炎症反应^[51-52]。在小鼠肾损伤模型中,当添加外源性 rhTGF- β (重组人转化生长因子 β)后,实验组较对照组 Tregs 水平有明显增高,从而抑制炎症细胞局部浸润^[53];而抗炎因子 IL-10 正是 Foxp3+Tregs 细胞的下游产物^[54]。笔者推断,颈动脉斑块形成中 Tregs 的减少,导致抗炎因子的缺失及促炎因子的大量分泌,导致病变加重。因此 TGF- β 和 IL-10 在颈动脉斑块炎症反应中作用的关键性。

4 结 论

脑卒中已成为人类健康的“头号杀手”,缺血性脑卒中主要由脑供血动脉的狭窄或闭塞导致。由于血流物理学变化及血脂异常,颈动脉分叉处易形成粥样斑块,造成管腔狭窄,导致短暂性脑缺血发作。因此,积极寻找防治颈动脉斑块的方法尤为重要。

在颈动脉斑块炎症反应各个阶段,本文论述的常见炎症因子均起着重要作用。促炎因子与抗炎因子之间的平衡是决定颈动脉斑块进展和稳定的重要因素。IFN- γ 和 TNF- α 可导致颈动脉斑块的急剧加重甚至斑块的破裂出血,导致脑卒中。临床上常用的他汀类药物除降低血脂作用外,还抑制斑块中 IFN- γ 和 TNF- α 的水平,稳定斑块,但仍达不到患者的需求;由体内 Tregs 分泌的 TGF- β 和 IL-10 在颈动脉斑块炎症反应中起到关键的抑制作用,延缓斑块的进程或促进已形成斑块的稳定,但 Tregs 发挥免疫抑制作用中起关键作用的 Foxp3 因子的表达机制通路仍不十分清楚,前期研究推测 TGF- β 的通路调控介导 Foxp3+Tregs 的分化,这一信号通路仍需大量实验研究证实。因此,关于炎症细胞抗炎机制通路的多方面研究及广大医务人员对炎症因子更深的认知是目前科学研究的主要方向。当然,斑块的炎症反应过程中还有其他细胞因子的参与,例如:白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 17A(IL-17A)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等,本文并没有详细阐述,目前它们在动脉斑块中的作用仍不十分清楚,有待进一步研究。通过

对常见炎症因子的多个方面的研究,提高科研人员及医务人员新的认知,从而提出临床上更多的减轻及稳定颈动脉斑块的新方法。目前科研人员对于常见炎症因子的作用机制与动脉斑块之间的联系仍在潜心探索,但笔者相信,随着不断的深入研究,将形成更多的治疗方案,为患者带来更好的治疗效果。

[参考文献]

- [1] 陈 竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008: 38-39.
- [2] Brett AS, Levine JD. The case against identifying carotid stenosis in a symptomatic patients[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(12): 2004-2008.
- [3] Taleb S. Inflammation in atherosclerosis[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2016, 109(12): 708-715.
- [4] Santovito D, Weber C. Atherosclerosis revisited from a clinical perspective; still an inflammatory disease? [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(2): 231-237.
- [5] Nagornev VA, Ketlinsky SA. Humoral and cell immunity against atherosclerosis: the possibility of vaccine development [J]. Med Akad Zh, 2009, 9: 2-15.
- [6] Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS. Inflammation and atherosclerosis revisited [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, 19(2): 170-178.
- [7] Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis—a matter of unresolved inflammation[J]. Semin Immunol, 2015, 27(3): 184-193.
- [8] Amin HZ, Sasaki N, Hirata KI. Regulatory T cell immunity in atherosclerosis[J]. Acta Med Indones, 2017, 49(1): 63-68.
- [9] Spitz C, Winkels H, Bürger C, et al. Regulatory T cells in atherosclerosis: critical immune regulatory function and therapeutic potential[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(5): 901-922.
- [10] Zhang Y, Zhang Y, Gu W, et al. TH1/TH2 cell differentiation and molecular signals[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 841: 15-44.
- [11] Mallat Z, Taleb S, Ait-Oufella H, et al. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis[J]. J Lipid Res, 2009, 50: 364-369.
- [12] Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The role of cytokines in the development of atherosclerosis[J]. Biochemistry (Mosc), 2016, 81(11): 1358-1370.
- [13] Moss JW, Ramji DP. Cytokines: roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets [J]. Future Med Chem, 2016, 8(11): 1317-1330.
- [14] Thompson JC, Wilson PG, Wyllie AP. Elevated circulating TGF- β is not the cause of increased atherosclerosis development in biglycan deficient mice[J]. Atherosclerosis, 2018, 268: 68-75.
- [15] Hilgendorf I, Swirski FK, Robbins CS. Monocyte fate in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(2): 272-279.
- [16] Han X, Boisvert WA. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function [J]. Thromb Haemost, 2015, 113(3): 505-512.
- [17] Butcher MJ, Filipowicz AR, Waseem TC. Atherosclerosis-driven trepplasticity results in formation of a dysfunctional subset of plastic IFN- γ + Th1/Tregs[J]. Circ Res, 2016, 119(11): 1190-1203.
- [18] Ranjbaran H, Sokol SI, Gallo A, et al. An inflammatory pathway

- of IFN- γ production in coronary atherosclerosis[J]. *J Immunol*, 2007, 178: 592-604.
- [19] Koltsova EK, Garcia Z, Chodaczek G, et al. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122: 3114-3126.
- [20] Boshuizen MC, de Winther MP. Interferons as essential modulators of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(7): 1579-1588.
- [21] Yu XH, Zhang J, Zheng XL. Interferon- γ in foam cell formation and progression of atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 441: 33-43.
- [22] Wuttge DM, Zhou X, Sheikine Y, et al. CXCL16/SR-PSOX is an interferon- γ -regulated chemokine and scavenger receptor expressed in atherosclerotic lesions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(4): 750-755.
- [23] Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12: 49-62.
- [24] Canault M, Peiretti F, Poggi M, et al. Progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice that express distinct molecular forms of TNF- α [J]. *J Pathol*, 2008, 214: 574-583.
- [25] Moss JW, Ramji DP. Interferon- γ : Promising therapeutic target in atherosclerosis[J]. *World J Exp Med*, 2015, 5(3): 154-159.
- [26] McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, et al. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: Implications for cardiovascular disease therapy[J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50: 331-347.
- [27] Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 803-815.
- [28] Taubert A, Hermosilla C. Bovine recombinant anti-IFN- γ induces endothelial cell gene transcription of immunoregulatory molecules and upregulates PMN and PBMC adhesion on bovine endothelial cells [J]. *Vet Res Commun*, 2008, 32(1): 35-47.
- [29] Choi HJ, Kim NE, Kim BM. TNF- α -induced YAP/TAZ activity mediates leukocyte-endothelial adhesion by regulating VCAM1 expression in endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11). doi: 10.3390/ijms19113428.
- [30] Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(10): 802-815.
- [31] Tabas I, Garcia-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis[J]. *J Cell Biol*, 2015, 209: 13-22.
- [32] Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability[J]. *J Intern Med*, 2015, 278: 483-493.
- [33] Andres V, Pello OM, Silvestre-Roig C. Macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(5): 429-438.
- [34] Ji J, Si L, Fang W, et al. Interferon- γ inhibits in situ expression of PDGF- β mRNA by smooth muscle cells in injured rabbit arteries after transluminal balloon angioplasty[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2001, 114(2): 139-142.
- [35] Lim S, Park S. Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis[J]. *BMB Rep*, 2014, 47(1): 1-7.
- [36] Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN- γ deficiency exerts gender-specific effects on atherogenesis in apolipoprotein E $^{-/-}$ mice[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2002, 22(6): 661-670.
- [37] Goumans MJ, Ten Dijke P. TGF- β signaling in control of cardiovascular function[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2). doi: 10.1101/cshperspect.a022210.
- [38] Björkbacka H, Fredrikson GN, Nilsson J. Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis - a review of the experimental evidence[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(1): 9-17.
- [39] James E. McLaren, Daryn R, et al. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: Implications for cardiovascular disease therapy[J]. *Progress Lipid Res*, 2011, 50(4): 331-347.
- [40] Chen PY, Qin L, Li G. Smooth muscle FGF/TGF β cross talk regulates atherosclerosis progression[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(7): 712-728.
- [41] Cipollone F, Fazio M, Mincione G, et al. Increased expression of transforming growth factor- β 1 as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques[J]. *Stroke*, 2004, 35: 2253-2257.
- [42] Robertson A-KL, Rudling M, Zhou X, et al. Disruption of TGF- β signaling in T cells accelerates atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(9): 1342-1350.
- [43] Gojova A, Brun V, Esposito B, et al. Specific abrogation of transforming growth factor- β signaling in T cells alters atherosclerotic lesion size and composition in mice[J]. *Blood*, 2003, 102(12): 4052-4058.
- [44] Han X, Boisvert WA. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3): 505-512.
- [45] Yang H, Liu HP, Weng D. IL-10 negatively regulates oxLDL-P38 pathway inhibited macrophage emigration [J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 97(3): 590-599.
- [46] Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 1999, 85(8): e17-24.
- [47] Rincón-Arévalo H, Villa-Pulgarín J, Tabares J, et al. Interleukin-10 production and T cell-suppressive capacity in B cell subsets from atherosclerotic apoE $^{-/-}$ mice[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(5): 995-1008.
- [48] Shi JY, Ma LJ, Zhang JW. FOXP3 is a HCC suppressor gene and acts through regulating the TGF- β /Smad2/3 signaling pathway [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 648.
- [49] Oh SA, Liu M, Nixon BG, et al. Foxp3-independent mechanism by which TGF- β controls peripheral T cell tolerance [J]. *Send Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(36): E7536-E7544.
- [50] Jia L, Zhu L, Wang JZ, et al. Methylation of FOXP3 in regulatory T cells is related to the severity of coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 346-352.
- [51] Wang Z, Mao S, Zhan Z, et al. Effect of hyperlipidemia on Foxp3 expression in apolipoprotein E-knockout mice [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014, 15(4): 273-279.
- [52] Takimoto T, Wakabayashi Y, Sekiya T, et al. Smad2 and Smad3 are redundantly essential for the TGF- β -mediated regulation of regulatory T plasticity and Th1 development[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 842-855.
- [53] Qiao X, Rao P, Zhang Y, et al. Redirecting TGF- β signaling through the β -Catenin Foxo complex prevents kidney fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2): 557-570.
- [54] Patel S, Chung SH, White G, et al. The "atheroprotective" mediators apolipoprotein A-I and Foxp3 are over-abundant in unstable carotid plaques[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 145(2): 183-187.