

树突状细胞调控 Th17/Treg 平衡在动脉粥样硬化中的作用

刘振明 综述 胡何节 方征东 审校

摘要 动脉粥样硬化(AS)是一种慢性炎症性疾病,大量的免疫细胞和炎症因子参与其中。树突状细胞(DCs)作为人体内功能最强的抗原提呈细胞,是整个免疫应答的中心环节;其在刺激初始T淋巴细胞增殖、诱导初始的T细胞向各个细胞亚群的分化、调控各T淋巴细胞亚群之间的平衡等方面发挥着重要作用。本文拟对DCs在AS发生发展中的作用进行介绍和评价。

关键词 树突状细胞;T淋巴细胞;动脉粥样硬化;免疫调控机制

中图分类号 R 392.1;R 645.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)04-0562-03

随着世界人口老龄化的加剧,动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)性疾病越来越威胁到人类的健康,降低了人们的生活质量。研究^[1]表明AS的发生、发展到转归是一种慢性炎症反应的病理过程,大量的免疫细胞和炎症介质参与其中。树突状细胞(dendritic cells,DCs)是目前已知的体内功能最强的专职抗原提呈细胞(antigen-presenting cell,APC),也是唯一能在体内直接激活初始T细胞的APC,其在诱导T细胞活化、刺激初始T淋巴细胞增殖、介导免疫耐受等方面发挥着重要作用^[2]。该文拟对DCs调控T细胞亚群在AS的发生和发展中的作用做一综述。

1 DCs的来源及其生物学特性

DCs在1973年首次从小鼠脾淋巴结中分离出来,因有特征性的树突形态而得名^[3],根据表型和功能的不同,DCs分为髓样树突状细胞(myeloid dendritic cells,mDCs)和浆细胞样树突状细胞(plas-

macytoid dendritic cells,pDCs)两个亚群。DCs起源于骨髓CD34⁺造血干细胞,虽然分布在体内大多数组织器官,但在人外周血中数量较少,仅占外周单核细胞的约1%。DCs在机体受到各种应激刺激后产生,并以前体细胞的形式释放进入外周循环到达全身靶组织;此时的DCs处于未成熟状态,表面缺乏MHC-I类分子和MHC-II类分子、CD86/B7-2、CD80/B7-1、CD40等协同刺激分子,不能激活T细胞,但可通过胞饮、受体介导的内吞及吞噬等方式摄取外来抗原,具极强抗原加工和处理能力。DCs摄取抗原后,迅速通过淋巴管的内皮细胞移行至富含T细胞的淋巴组织,并在TNF- α 、LPS等刺激分子的作用下逐渐发育为成熟的DCs;成熟DCs高水平表达MHC-I类分子和MHC-II类分子、协同刺激因子及黏附分子(CD54/ICAM-1、CD11a/LFA-1 α),有较强激活T淋巴细胞活化的能力。

未成熟DCs主要分布于非淋巴组织,如肝、肾、心和皮肤等组织,而成熟DCs则分布在淋巴组织,如脾和淋巴结等部位。DCs有耐受性和免疫原性的双重作用,正常情况下,体内绝大多数DCs处于未成熟状态,不能激活T淋巴细胞,主要参与免疫耐受的过程;在接受抗原刺激后,逐渐发育为成熟状态,激活T淋巴细胞,分泌炎症因子IL-6、IL-12和IL-1 β ,参与免疫应答的过程。DCs的免疫原性和耐受性双重功能主要与其表达共刺激分子相关。低表达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叫耐受性DCs(tolerogenic dendritic cells;tolDCs),tolDCs主要表达CD11c、CD11b等特征性表面分子,低表达CD40、CD80、CD86等协同刺激分子和MHC-II类分子。

2 T淋巴细胞在AS中的作用

早在1856年德国病理学家Vichow就提出AS是动脉内膜炎症的观点,1986年Ross在其损失应答学说的基础上加以修改提出的炎症理论,进一步明确了AS是一种慢性炎症反应的过程。免疫过程一直被认为是炎症反应的标志,研究^[4]显示T淋巴

2014-12-30 接收

基金项目:安徽省自然科学基金项目(编号:1208085MH151、1408085MH177)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院普外科,合肥 230001

作者简介:刘振明,男,硕士研究生;

胡何节,男,主任医师,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: huhejie@hotmail.com;

方征东,男,副主任医师,博士,责任作者,E-mail: fangzhengdong@126.com

细胞介导的免疫过程在 AS 发生、发展和转归的过程中发挥着重要的作用。T 淋巴细胞可分为 CD4⁺ T 淋巴细胞 CD8⁺ T 淋巴细胞两大亚群,初始的 CD8⁺ T 淋巴细胞活化后可分泌大量白介素、TNF- α 、TNF- β 等炎症因子,进而激活巨噬细胞系统,直接或者间接的参与了 AS 发展。初始的 CD4⁺ T 淋巴细胞可分化为 Th1、Th2 和 Th17 辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg) 晚期的 AS 斑块中存在大量的 Th1 细胞,分泌 IFN- γ 、IL-2、TNF- β 、TNF- α 等与细胞免疫有关的细胞因子。Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等与体液免疫相关的细胞因子。研究^[5]表明, Th1 细胞有促进 AS 发展的作用;而 Th2 细胞既促进 AS 产生,又抑制 AS 发展。

Th17 是近年发现的 CD4⁺ T 细胞一个新的亚型,可表达 IL-17 和 TNF- α 等促炎性细胞因子^[6]。研究^[7]表明,有强大促炎效应的 IL-17 和 TNF- α 能够通过多种途径参与 AS 的形成和发展,并最终演进至晚期不稳定 AS 斑块为特征的慢性炎症免疫性疾病。Treg 是 CD4⁺ T 细胞中的重要亚群,对于限制慢性炎症,防止自身免疫性疾病发生,保持自身抗原耐受以及调节淋巴细胞增殖的稳态平衡都非常重要,被认为是负向调控免疫应答的最重要效应细胞^[8]。作为一类有调节功能的细胞亚群,主要通过细胞间接触或抑制性细胞因子作用于 APC 或者效应 T 细胞,从而发挥免疫耐受的作用^[9]。Th17 细胞与 Treg 有着密切的联系,在分化发育和功能的发挥上均表现出相互抑制的作用。随着对这两群细胞关系的深入研究, Th17/ Treg 比率的平衡对维持正常免疫应答及防止自身免疫具有重要意义。研究^[10]显示, Th17/ Treg 比率的失衡可能促进小鼠 AS 的发生发展,目前此两者之间的关系已成为免疫学的研究热点。

3 DCs 在 Th17/ Treg 平衡中的调控作用

在外周免疫中,机体处于免疫耐受状态还是免疫应答状态取决于未成熟和成熟 DCs 之间的比例。研究^[11]显示在 TGF- β 作用下,初始的 CD4⁺ T 细胞可表达孤核受体 γ t (ROR γ t) 和叉头蛋白 3 (Foxp3) 两种转录因子;然而诱导初始 T 细胞向 Th17 分化还是向 Treg 细胞分化则取决于微环境中细胞因子的种类。由于 tolDCs 缺乏共刺激分子,在其呈递抗原而活化初始的 CD4⁺ T 细胞时, TGF- β 与 TGF- β 受

体结合,使其下游的转录因子 Smad3 磷酸化,进而与 Fox3 增强子序列结合,诱导 Fox3 基因的表达。同时,在缺乏 IL-6 的情况下, TGF- β 通过 T 细胞生长因子 IL-2 优先活化信号转导激活子 5 (STAT5), STAT5 与 Fox3 启动子结合,诱导初始 CD4⁺ T 细胞向 Treg 分化,使机体处于免疫耐受状态^[12]。此外, tolDCs 高表达的吲哚胺 2,3-双加氧酶使微环境中的色氨酸分解,在低色氨酸环境下, DCs 能够获得更强的免疫耐受能力,表现为 DCs 表面的耐受性受体 ILT3、ILT4 表达上升,从而干扰 APC 表面 NF- κ B 依赖性共刺激分子的表达,使 T 细胞失去活化能力,导致免疫耐受的形成^[13]。

成熟 DCs 分泌的 IL-6 通过 IL-6-gp130-STAT3 途径在初始的 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化过程中发挥重要作用^[14]。Yang^[15]发现, IL-6 可上调 IL-23R 的表达, IL-23 与 IL-23R 结合启动 IL-23 信号,在 IL-6 的协同刺激下激活 STAT3,促进 ROR γ t 表达,诱导初始的 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化。研究^[16]表明 IL-6 诱导活化的 T 细胞分泌 IL-21,分泌型 IL-21 的启动子与 STAT-3 直接结合,促进 ROR γ t 表达,诱导初始的 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化并分泌 IL-21,形成 STAT-3-Th17-IL-21 为循环的 IL-21 自分泌环,在 TGF- β 存在的条件下, IL-21 促进初始的 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化,同时抑制其向 Treg 细胞分化^[17]。此外, Kimura^[18]在培养骨髓性树突细胞(BMDC)时,含有 LPS 培养基中的 BMDC 可诱导未致敏的 T 细胞产生 IL-17;而加入抗-gp130 抗体或者 IL-6 基因敲除小鼠的 BMDC 后依然有 IL-17 表达;由此可以推断,诱导初始的 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化可能还存在非依赖 IL-6-gp130-STAT3 途径, DCs 可能对该途径的调控起着重要作用。

4 DCs 为 AS 的治疗提供了新视角

AS 发病机制可能与机体自身免疫功能失衡,免疫耐受被破坏有关;靶向自身抗原的适应性免疫不平衡, APC 对自身抗原异常提呈,导致针对自身抗原的效应 T 细胞异常活化^[19]。DCs 作为体内功能最强的 APC,在 AS 的发生、发展及转归上发挥着重要作用。有文献^[20]报道,尽管在人和老鼠的正常动脉上也能发现 DCs,但当这些血管发生 AS 时 DCs 在数量和分布上会发生很大的改变。此外,

Kawahara et al^[21]发现 AS 的斑块病变的进展程度和病变区域的 DC 信号有相关性,增加的 DCs 主要集中在晚期不稳定性斑块区域。研究^[22]同样表明,人体 AS 血管中免疫原性 DCs 标志物 CD83、CD1a 的表达增多,而 tolDCs 的标志物 CD11b、IDO 表达减少。由此可见,DCs 的免疫调节作用参与了 AS 的发生和发展。

5 结语

DCs 通过多种机制参与调节 T 细胞亚群在体内的平衡,在介导机体免疫耐受和免疫应答过程中发挥重要作用。可以预见,深入研究 DCs 的免疫耐受机制与功能,如 DCs 信号转导通路、炎症因子与受体间的相互作用,将有助于进一步了解机体维持自身耐受、免疫耐受破坏参与 AS 的发病机制,并可能为治疗 AS 提供潜在的干预措施和治疗手段。

参考文献

[1] 王俊贤, 陈建英. Th17 介导炎症反应在动脉粥样硬化中的作用 [J]. 广东医学院学报, 2011, 29(5): 549-51.

[2] 滕广帅, 邵宗鸿. 树突细胞与自身免疫性疾病关系的研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(12): 859-61.

[3] Steinman R M, Cohn Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution [J]. *J Exp Med*, 1973, 137(5): 1142-62.

[4] Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis [J]. *Annu Rev Immunol* 2009, 27(1): 165-97.

[5] Aukrust P, Otterdal K, Yndestad A, et al. The complex role of T-cell-based immunity in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2008, 10(3): 236-43.

[6] Bettelli E, Korn T, Kuchroo V K. Th17: the third member of the effector T cell trilogy [J]. *Curr Opin Immunol* 2007, 19(6): 652-7.

[7] Niessner A, Sato K, Chaikof E L, et al. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha [J]. *Circulation*, 2006, 114(23): 2482-9.

[8] Ohnmacht C, Pullner A, King S B, et al. Constitutive ablation of dendritic cells breaks self-tolerance of CD4 T cells and results in spontaneous fatal autoimmunity [J]. *J Exp Med* 2009, 206(3):

549-59.

[9] 余晓洋, 王彩虹, 李小峰. 树突状细胞对 Th17/Treg 免疫平衡调节的研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33(3): 227-30.

[10] Xie J J, Wang J, Tang T T, et al. The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE (-/-) mice [J]. *Cytokine*, 2010, 49(2): 185-93.

[11] Zhou L, Littman D R. Transcriptional regulatory networks in Th17 cell differentiation [J]. *Curr Opin Immunol* 2009, 21(2): 146-52.

[12] 张伯彬, 尹辉, 古宏标. 转化生长因子-β 参与 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞诱导的发育研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34(2): 139-42.

[13] 王红祥. ILT 及 IDO 在树突状细胞介导免疫耐受中的作用及机制 [J]. 国际免疫学杂志, 2006, 29(2): 96-100.

[14] Nishihara M, Ogura H, Ueda N, et al. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17 + Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state [J]. *Int Immunol* 2007, 19(6): 695-702.

[15] Yang X O, Panopoulos A D, Nurieva R, et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells [J]. *J Biol Chem* 2007, 282(13): 9358-63.

[16] Wei L, Laurence A, Elias K M. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner [J]. *J Biol Chem* 2007, 282(48): 34605-10.

[17] Dong C. Differentiation and function of pro-inflammatory Th17 cells [J]. *Microbes Infect* 2009, 11(5): 584-8.

[18] Kimura A, Naka T, Kishimoto T. IL-6-dependent and -independent pathways in the development of interleukin 17-producing T helper cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(29): 12099-104.

[19] Mallat Z, Gojova A, Brun V, et al. Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice [J]. *Circulation* 2003, 108(10): 1232-7.

[20] Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis [J]. *Annu Rev Immunol* 2009, 27: 165-97.

[21] Kawahara I, Tsutsumi K, Nagata I. The role of the vascular-associated lymphoid tissue (VALT) network and neovascularization in atherosclerotic carotid plaque [J]. *No Shinkei Geka*, 2013, 41(1): 5-13.

[22] 邓琼, 胡何节. 树突细胞在动脉粥样硬化病理机制中的双重作用 [J]. 国际外科学杂志, 2013, 40(12): 831-4.