

CD40-CD40L信号通路与急性冠脉综合征相关性研究进展

李 燕, 胡扬扬, 陈 鹏

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明
Email: 13908713337@qq.com

收稿日期: 2020年10月11日; 录用日期: 2020年11月2日; 发布日期: 2020年11月9日

摘 要

CD40及其免疫调节配体CD40L是一对互补跨膜糖蛋白, 分别属于神经生长因子受体(NGFR)/肿瘤坏死因子受体(TNF-R)超家族和肿瘤坏死因子(TNF)超家族成员, 参与许多疾病的发生发展过程。研究发现, CD40-CD40L通路不仅与免疫性疾病(自身免疫性疾病和免疫缺陷病)的发展进程密切相关, 同时还介导炎症反应, 几乎贯穿急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)全过程。现就CD40-CD40L通路与急性冠脉综合征的相关性做一简要概述, 以期进一步为探讨CD40-CD40L通路与心血管疾病的预防、治疗提供理论依据。

关键词

急性冠脉综合征, CD40-CD40L信号通路, 研究进展

Research Progress on Relationship between CD40-CD40L Signal Pathway and Acute Coronary Syndrome

Yan Li, Yangyang Hu, Peng Chen

Pharmaceutical College & Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products of Yunnan Province, Kunming Medical University, Kunming Yunnan
Email: 13908713337@qq.com

Received: Oct. 11th, 2020; accepted: Nov. 2nd, 2020; published: Nov. 9th, 2020

Abstract

CD40 and its immunoregulatory ligand (CD40L) are a pair of complementary transmembrane glycoproteins belonging to the nerve growth factor receptor (NGFR)/tumor necrosis factor receptor (TNF-R) superfamily and tumor necrosis factor (TNF) superfamily respectively and participate in the occurrence and development of many diseases. It has been found that CD40-CD40L signal pathway is not only closely related to the development of immune diseases (autoimmune and immune deficiency diseases), but also mediates inflammatory response, almost throughout the whole process of acute coronary syndrome (ACS). In this paper, the interactions between CD40-CD40L pathway and acute coronary syndrome were briefly summarized, to provide more theoretical basis for CD40-CD40L signal pathway and prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Keywords

Acute Coronary Syndrome, CD40-CD40L Signal Pathway, Research Progress

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 急性冠脉综合征

ACS (acute coronary syndrome, ACS)是心源性死亡的主要原因,是一种严重的心血管疾病,严重危害了人类健康[1]。每年全世界有 1700 万人死于心血管疾病,其中 ACS 约占 50%,且发病率逐年上升,已成为城乡居民死亡的首位原因[2]。ACS 是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)中的斑块逐渐增大,继而破裂,激活血小板聚集,从而导致血管内血栓形成、冠状动脉阻塞引起的急性心肌缺血综合征,其病理基础在于斑块破裂或侵蚀后冠状动脉血栓形成,造成冠脉不完全或完全闭塞,导致急性心肌缺血[3]。

冠脉粥样斑块破裂是 ACS 发生的基础,在 ACS 发生的过程中,破裂的斑块称为易损斑块(vulnerable plaque, VP) [4]。动脉粥样硬化斑块从无病期到有病期的进展取决于其结构和成分,破裂斑块的原型包括一个大的、富含脂质、柔软的核心,并伴有斑块内出血,占斑块体积的一半以上,被一层薄薄的纤维帽所覆盖,炎症细胞浸润严重[5]。炎症反应的激活导致斑块的不稳定、破裂继发血栓形成,导致 ACS 的发生。炎症反应参与 ACS 全过程,涉及众多的炎症调节分子,如:促炎细胞因子、黏附分子、趋化因子等。除炎症调节分子外,也有大量的浆细胞、T 淋巴细胞、C-反应蛋白、巨噬细胞等炎性细胞的产生[6]。

2. CD40-CD40L 信号通路

CD40 也称为 Bp50,是由 277 个氨基酸组成的 I 型跨膜蛋白。胞内、胞外和跨膜区三个部分的氨基酸数目分别为 62、193、22。CD40 在细胞中的表达十分广泛,造血来源与非造血来源的细胞中均可表达,表皮树突状细胞(dendritic cells, DC)、B 淋巴细胞、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)、血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)、胸腺上皮细胞、成纤维细胞、单核/巨噬细胞[7]、星状细胞、滑膜细胞[8]、胰岛 β 细胞、胰腺导管细胞以及血小板[9]都有 CD40 的表达。CD40 的表达在非疾病状态下处于低水平,当受炎症因子或 CD40L 刺激时,其表达水平显著上升。

CD40L 为 CD40 的配体, 又称 gp39、CD154、TNFSF5, 是一种 II 型的跨膜蛋白。1998 年, Henn 等[10]就已经在血小板、CD40⁺T 淋巴细胞以及平滑肌细胞外表面发现 CD40L。后又发现 CD40L 和 CD40 一样能在多种细胞表面表达, 如: 自然杀伤细胞(NK)、B 淋巴细胞、单核/巨噬细胞、胰岛 B 细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞[11]。CD40L 在体内主要以膜结合型 CD40L (membrane bound CD40, mCD40L)和游离状态的可溶性 CD40L (soluble CD40L, sCD40L)这两种形式存在。sCD40L 由 CD40L 水解而成, 在免疫细胞、血管壁及血小板中都有表达[12]。CD40-CD40L 信号通路, 不仅参与调节免疫反应, 也参与了炎症反应的发生发展, 并调控了通路上一系列的因子, 包括上游因子-CD40、CD40L, 下游因子-单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、 γ -干扰素(IFN- γ)、核转录因子(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)等。

3. CD40-CD40L 信号通路与急性冠脉综合征

3.1. 刺激斑块内细胞分泌免疫炎症性因子

AS 斑块主要由脂质核心和纤维帽两部分构成, 脂质核心的主要构成组分是 ECs 和巨噬细胞, 纤维帽的主要构成组分是活化的 T 淋巴细胞和 SMCs。研究发现, CD40/CD40L 与这些细胞产生的炎症反应有极大的关联性[13]。CD40/CD40L 能够增强巨噬细胞、T 淋巴细胞、ECs 和 SMCs 的表达、释放巨噬细胞炎症因子(MIP)1 α 和 1 β 、IL-8、MCP-1 等。这些炎症分子的释放可以招募更多的巨噬细胞和 T 淋巴细胞到动脉斑块, 从而形成更大的斑块。与此同时, T 淋巴细胞和巨噬细胞又可以分泌一系列的炎症因子如, IL-2、IL-4、IL-5、IL-12、IL-15、IFN- γ 以及 TNF- α , 还可加强 IL-1 β 转化酶对 IL-1 β 的作用从而增加 IL-1 β 的释放[14]。这些组织细胞因子成为炎症反应的强大助推力, 导致免疫炎症效应的级联放大, 大大加速了 AS 的恶化。

3.2. 吸引更多细胞在斑块内集聚

有研究表明, 当血小板和单核细胞结合后形成血小板-单核细胞结合体, 结合后的单核细胞会获得更强的粘附、迁移能力, 能够更多的在 AS 斑块内聚积[15]。CD40-CD40L 通路可以加强血小板的活化, 增加血小板单核细胞复合物数量。Leeuwn 等[16]在实验中发现大鼠损伤的部位出现了中性粒细胞, 经过研究, 证实它在单核细胞炎症反应中作为介质, 发挥了强有力的作用[17], 有了中性粒细胞的催化, 单核细胞的炎症反应更为剧烈, 为 AS 的进一步发展创造了良好的条件。不仅如此, AS 斑块内 SMCs 和巨噬细胞的数目与斑块的严重程度呈正比, 而这些细胞与表达 CD40L 的 T 细胞存在紧密联系[18]。

3.3. 抑制基质胶原形成

基质中的胶原蛋白越多, 纤维帽能够承受的拉力就越大, 斑块破碎的可能性就越小。AS 斑块内存在大量 CD4⁺ Th1 细胞。CD40/CD40L 可诱导 CD4⁺ Th1 细胞分泌 IFN- γ , IFN- γ 严重抑制 SMC 中胶原的生成, 不利于斑块的稳定[19]。

3.4. 增加基质金属蛋白酶(MMPs)的表达

MMPs 是一类依赖 Zn²⁺、Ca²⁺的内肽酶超家族, 来源广泛, 可以被体内 ECs、SMCs、巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞等多种细胞分泌[20]。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是无病变血管壁的主要组成部分, MMPs 能降解所有 ECM 构成组分, 是 ECM 的主要调节物质, 在血管 ECM 重塑中具有重要作用, 参与 AS 中血管重构、引发斑块破裂, 其影响血管内斑块易破裂程度与多种炎症因子有关[21]。在 MMPs 酶的作用下, 打破了基质合成与降解之间的均衡, 使斑块变得脆弱, 斑块由原来的稳定型趋向不

稳定型, 从而斑块易于破裂。所以, Johnson 等[22]提出 MMPs 是最能反映斑块易损性的生物学指标。研究发现[23], ACS 病人比稳定型心绞痛病人有更高水平的 sCD40L 和 MMP-9。CD40/CD40L 自身的相互作用也可以诱导 AS 斑块部位的 MMPs 的高表达, 形成恶性循环, 导致易损斑块的破裂。刘全生等[24]研究表明, CD40/CD40L 与斑块易损有着极强的关联性, 越脆弱的斑块中 CD40、CD40L 的含量越高[24]。另有研究表明 CD40/CD40L 可以刺激 ECs、SMCs、巨噬细胞分泌 MMP-1、2、3、9、12 系列 MMPs 因子[25]。此外, CD40/CD40L 还可以通过激活 TNF- α 、IL-1 等多种炎症因子上调 MMPs 的活性[26]。

3.5. 促进斑块内血管新生

“血管新生”最早是在 1787 年由英国学者约翰·亨特提出[27], 指原有的血管上生成新血管的过程。这些新生的血管仅由单层 ECs 组成, 非常不稳定, 一旦斑块内的血管破裂, 就会发生出血甚至整个斑块破裂, 加重管腔狭窄, 增加 ACS 的风险。血管新生的步骤包括蛋白酶的产生、ECs 的迁移和增殖、血管的形成、新血管的交融、新基底膜的合成、以及周细胞和 SMCs 的结合[28]。血管新生过程受到许多细胞因子的精密调控, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGFs)、血管生成素(angiopoietin)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、TNF- α 等[29]。

实验结果显示, ECs 可以通过 CD40-CD40L 途径分泌 VEGF 介导血管新生。还有研究表明巨噬细胞释放的微粒介导的 CD40-CD40L 也参与了新生血管的形成[30]。此外, 另有研究发现 CD40L 诱导 IL-15、IL-8 以及相关趋化因子的表达也与新生血管的形成有关[31], CD40-CD40L 对易损斑块的调控作用如图 1 所示。

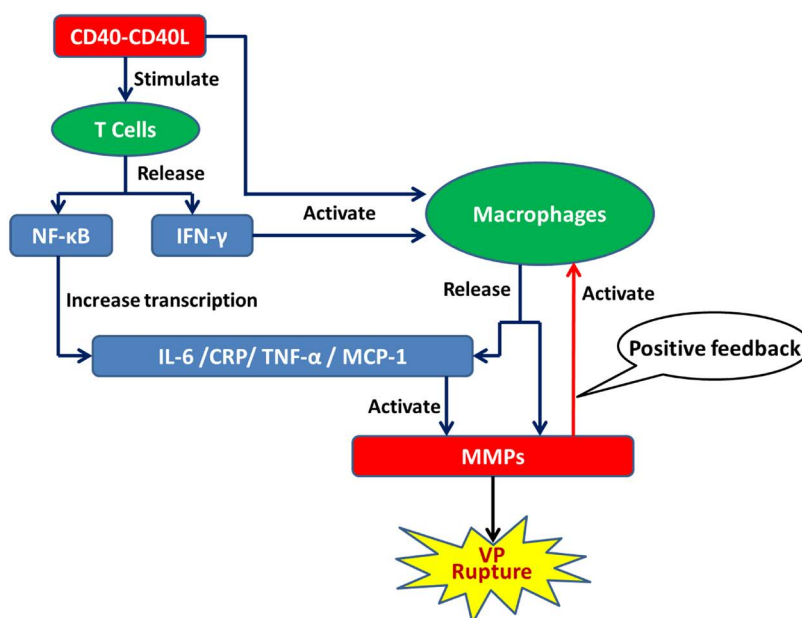


Figure 1. The regulatory effect of CD40-CD40L on vulnerable plaques
图 1. CD40-CD40L 对易损斑块的调控作用

4. 展望

CD40-CD40L 信号通路通过激活免疫炎症反应、促进血栓形成在 ACS 的发生、发展及预后中有着重要作用, 更可能是导致易损斑块破裂的一个中间环节, 阻断该通路目前已成为 ACS 防治的新靶点。但

CD40-CD40L 系统是机体免疫应答的重要组成部分, 长期或完全阻断 CD40-CD40L 系统是一种严重的免疫抑制, 可能导致不良后果, 如免疫缺陷和一些不能预估的危害。因此, 深入研究 CD40-CD40L 信号通路促不稳定斑块形成的机制, 寻找抑制和调整而非完全阻断 CD40-CD40L 系统生理功能的途径, 可能成为治疗 AS 和预防 ACS 安全有效的新方法。

参考文献

- [1] 徐谭, 刘如平, 袁俊强, 等. 急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后平均血小板容积对近期预后的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(7): 599-603.
- [2] 王顺楷, 方志敏, 刘顺民, 等. 循环 microRNA-126 在急性冠脉综合征患者中的表达差异[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(91): 27+30.
- [3] 方子寒, 谢盈彧, 张军平. 急性冠状动脉综合征中医诊治概述[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1852-1855.
- [4] Moreno, P.R., Purushothaman, K.R., Fuster, V., et al. (2002) Intimomedial Interface Damage and Adventitial Inflammation Is Increased beneath Disrupted Atherosclerosis in the Aorta: Implications for Plaque Vulnerability. *Circulation*, **105**, 2504-2511. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000017265.52501.37>
- [5] Lairez, O. and Hyafil, F. (2020) A Clinical Role of PET in Atherosclerosis and Vulnerable Plaques? *Seminars in Nuclear Medicine*, **50**, 311-318. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.02.017>
- [6] 徐成斌. 急性冠脉综合征的病理与病理生理学[J]. 中国医刊, 2001, 36(11): 7-9.
- [7] Cholette, J.M., Blumberg, N., Phipps, R.P., et al. (2008) Developmental Changes in Soluble CD40 Ligand. *The Journal of Pediatrics*, **152**, 50-54. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.06.036>
- [8] Geldart, T. and Illidge, T. (2005) Anti-CD40 Monoclonal Antibody. *Leukemia & Lymphoma*, **46**, 1105-1113. <https://doi.org/10.1080/10428190500085255>
- [9] 杜振兰. CD40-CD40L 共刺激途径在体液免疫和细胞免疫中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(12): 1341-1343.
- [10] Volker, H., Joseph, R.S., Michael, G., et al. (1998) CD40 Ligand on Activated Platelets Triggers an Inflammatory Reaction of Endothelial Cells. *Nature*, **391**, 591-594. <https://doi.org/10.1038/35393>
- [11] Danese, S., Sans, M. and Fiocchi, C. (2004) The CD40/CD40L Costimulatory Pathway in Inflammatory Bowel Disease. *Gut*, **53**, 1035-1043. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.026278>
- [12] 吴辉, 吴伟, 卿立金. CD40/CD40L 信号通路易损斑块关系及中医药干预策略[J]. 中国医师协会中西医结合医师大会, 2011, 23(12): 373-375.
- [13] Liu, Y.F., Yu, H.M., Zhang, Y., et al. (2008) TLRs Are Important Inflammatory Factors in Atherosclerosis and May Be a Therapeutic Target. *Medical Hypotheses*, **70**, 314-316. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.05.030>
- [14] Schönbeck, U., Mach, F., Bonnefoy, J.Y., et al. (1997) Ligation of CD40 Activates Interleukin 1beta-Converting Enzyme (Caspase-1) Activity in Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells and Promotes Elaboration of Active Interleukin 1beta. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 19569-19574. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.31.19569>
- [15] Van, J.M., Da, M.P., Mol, A., et al. (2008) Transendothelial Migration Drives Dissociation of Plateletmonocyte Complexes. *Thrombosis and Haemostasis*, **100**, 271-279. <https://doi.org/10.1160/TH08-03-0165>
- [16] Van, L.M., Gijbels, M.J., et al. (2008) Accumulation of Myeloperoxidase-Positive Neutrophils in Atherosclerotic Lesions in LDLR^{-/-} mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **28**, 84-89. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.154807>
- [17] Soehnlein, O., Zernecke, A., Eriksson, E.E., et al. (2008) Neutrophil Secretion Products Pave the Way for Inflammatory Monocytes. *Blood*, **112**, 1461-1471. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-139634>
- [18] Erbel, C., Sato, K., Meyer, F.B., et al. (2007) Functional Profile of Activated Dendritic Cells in Unstable Atherosclerotic Plaque. *Basic Research in Cardiology*, **102**, 123-132. <https://doi.org/10.1007/s00395-006-0636-x>
- [19] 朱星. 散结通脉方对动脉粥样硬化大鼠 CD40/CD40L 信号通路干预的实验研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2019, 204(3): 1246-1352.
- [20] 朱丹, 赵旭颖, 李海啸, 等. 急性脑梗死患者颈动脉斑块与基质金属蛋白酶、血清白介素及多肽生长因子的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(18): 3465-3469+545.
- [21] 杨雪娜, 熊咏民. 基质金属蛋白酶在骨关节疾病中的研究进展[J]. 国外医学(医学地理分册), 2019, 40(4): 470-474.

- [22] Heider, P., Pelisek, J., Poppert, H., *et al.* (2009) Evaluation of Serum Matrix Metalloproteinases as Biomarkers for Detection of Neurological Symptoms in Carotid Artery Disease. *Vascular and Endovascular Surgery*, **43**, 551-560. <https://doi.org/10.1177/1538574409334826>
- [23] 李江, 赵水平, 彭道泉, 等. 冠心病患者血清 sCD40L 和 MMP-9 的变化及相关性[J]. 中南大学学报(医学版), 2004, 103(5): 517-520.
- [24] 刘全生, 张雯凌. 可溶性 CD40L 水平对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(7): 12-13.
- [25] Lee, J.J. (2007) Matrix Metalloproteinases: Influence on Smooth Muscle Cells and Atherosclerotic Plaque Stability. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **5**, 265-282. <https://doi.org/10.1586/14779072.5.2.265>
- [26] 刘智敏. 基质金属蛋白酶的结构、功能和调节[J]. 生物医学工程学杂志, 2015(4): 680-683.
- [27] Duran, C.L., Howell, D.W., Dave, J.M., *et al.* (2017) Molecular Regulation of Sprouting Angiogenesis. *Comprehensive Physiology*, **8**, 153-235. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160048>
- [28] Asghar, F., Ali, S., Houman, K., *et al.* (2019) Therapeutic Targeting of Angiogenesis Molecular Pathways in Angiogenesis-Dependent Diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **110**, 775-785. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.022>
- [29] Ribatti, D. (2014) The Discovery of Angiogenic Growth Factors: The Contribution of Italian Scientists. *Vascular Cell*, **6**, 162-170. <https://doi.org/10.1186/2045-824X-6-8>
- [30] Leroyer, A.S., Pierre-Emmanuel, R., Jean-Sébastien, S., *et al.* (2008) CD40 Ligand+ Microparticles from Human Atherosclerotic Plaques Stimulate Endothelial Proliferation and Angiogenesis a Potential Mechanism for Intraplaque Neovascularization. *Journal of the American College of Cardiology*, **52**, 1302-1311. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.032>
- [31] Simonini, A., Moscucci, M., Mulle, D.W.M., *et al.* (2000) IL-8 Is an Angiogenic Factor in Human Coronary Atherectomy Tissue. *Circulation*, **101**, 1519-1526. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.13.1519>