

# 免疫和炎症作用对冠状动脉粥样硬化性心脏病发病机制的影响

李霜, 苏立\*

重庆医科大学, 重庆

收稿日期: 2023年2月1日; 录用日期: 2023年2月25日; 发布日期: 2023年3月2日

## 摘要

冠状动脉粥样硬化性心脏病是一种病因复杂、慢性进行性的疾病。其中免疫反应及炎症作用在动脉粥样硬化的发生发展、稳定斑块、斑块破坏、血栓形成的各阶段起着重要作用, 因此了解斑块的发展进程, 对于冠心病的防治及预后起着重要作用。

## 关键词

动脉斑块, 动脉粥样硬化, 心脏病, 免疫反应, 炎症作用

# Influence of Immune and Inflammatory Effects on the Pathogenesis of Coronary Artery Disease

Shuang Li, Li Su\*

Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 1<sup>st</sup>, 2023; accepted: Feb. 25<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 2<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

Coronary heart disease is a chronic progressive disease with a complex etiology. Immune response and inflammation play an important role in all stages of atherosclerosis, including development, stable plaque, plaque destruction and thrombosis. So, understanding the process of plaque development plays an important role in the prevention and treatment of coronary heart disease and its prognosis.

\*通讯作者。

## Keywords

Arterial Plaque, Atherosclerosis, Heart Disease, Immune Response, Inflammation

Copyright © 2023 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. 背景

随着全球健康状况的恶化,我国心血管疾病的发病率不断上升,根据最新统计,目前我国心血管疾病患者总数达三亿三千万,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病高居第二位[1]。冠心病的出现不仅对患者和家庭带来巨大的心理压力和经济负担,而且长期大量服用药物及较高的再住院率增加了我国的医疗经济开支及加重了我国医疗负担。现已有大量的研究证明高血压、高血脂、糖尿病、高尿酸血症、感染、肠道微生物失衡、男性、吸烟、不充足的睡眠、缺乏运动、压力等可提高冠心病的发病率[2]。其中免疫反应及炎症作用在动脉粥样硬化的发生发展、稳定斑块、斑块破坏、血栓形成的各阶段均起着重要作用。

## 2. 免疫和炎症反应在动脉斑块形成过程中的作用

### 2.1. 内皮细胞损伤

保持内皮细胞的完整状态对于维护血管健康至关重要。大量研究证明,内皮细胞损伤是动脉粥样硬化发生的关键因素之一[3],而血流动力学紊乱可使内皮细胞产生冲击,从而导致慢性内皮细胞激活及修复内皮细胞的能力受损[4]。最近的研究发现,toll样受体(TLR-2)在动脉粥样硬化的小鼠和人体的内皮细胞中显示出较高的表达水平,TLR-2功能的丧失可限制动脉粥样硬化[5]。TLR-2可与透明质酸结合,从而激活内皮细胞、释放粒细胞趋化因子IL-8和白细胞黏附因子,大量的粒细胞募集在激活的内皮细胞周围,可促进内皮细胞的损伤和凋亡,内皮细胞的损伤和不完整性可促进动脉斑块的形成[6]。

### 2.2. 脂质堆积

多年来的研究表明,低密度脂蛋白(LDL)和高甘油三酯脂蛋白对动脉粥样硬化的发生有着重要的影响。脂蛋白对血管壁和内皮细胞表面的蛋白多糖和纤维连接蛋白具有很强的亲和力[7],通过氧化修饰可激活内皮细胞,同时脂质氧化产物辛醛被证明与血管巨噬细胞中的嗅觉受体2结合,激活NLR家族pyrin结构域3(NLRP3)炎性小体并诱导巨噬细胞释放白细胞介素(IL)-1 $\beta$ [8]。脂蛋白可诱导促炎细胞因子的表达,包括IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,同时增加内皮细胞表面粘附分子的表达,包括血管细胞粘附蛋白-1、细胞间粘附分子-1、e-选择素、p-选择素等[9]。脂蛋白还可被巨噬细胞吸收产生泡沫细胞,尽管泡沫细胞可以利用转运体ABCA1和ABCG1排出胆固醇,但它们经常发生凋亡或坏死,从而产生由细胞碎片、胆固醇酯、胆固醇组成的“坏死核心”[9],从而促进动脉粥样硬化病变的发展。此外,平滑肌细胞可由收缩状态转变为增殖状态,并迁移到内皮细胞下面的区域,形成“纤维帽”[10]。

## 3. 免疫反应及炎症作用在稳定动脉斑块中的作用

基于内皮细胞受损及脂质在动脉内膜下聚集,在免疫反应及炎症作用不断刺激下,动脉粥样斑块可逐渐增大,为了稳定动脉粥样斑块及使斑块缩小,免疫反应及炎症作用起着重要作用。研究证明,调节性T细胞(Treg)发挥动脉粥样硬化的保护作用[11]。大部分Treg细胞是由正常胸腺产生的功能成熟的T

细胞分化而来, 通过细胞间相互作用及分泌具有抗炎作用的细胞因子在维持免疫自我耐受和各种生理和病理免疫反应的负性控制中发挥关键作用[12]。L. Huang 等实验表明, 无论有无细胞刺激, 冠心病患者 Treg 细胞分泌的 TGF- $\beta$ 1 和 IL-10 的水平均较健康人群组低[13], 稳定型心绞痛患者的细胞数也高于心肌梗死患者, 提示 Treg 细胞与动脉粥样硬化之间存在很强的负相关关系[12]。IL-10 具有抑制抗原提呈能力、树突状细胞活性和 T 细胞增殖, 并负向调节促炎细胞因子的产生。TGF- $\beta$  具有预防斑块过度炎症、免疫抑制和促纤维化等作用[14]。同时, Tregs 可改变巨噬细胞动力学过程, 减少巨噬细胞增殖和滞留, 增强巨噬细胞的分解功能以增加细胞死亡[15], 还可以改变斑块中效应 T 细胞 M1: M2 巨噬细胞的平衡, 使得具有抗炎作用的 M2 样巨噬细胞富集, 增强其清除凋亡细胞、产生抗炎细胞因子及形成纤维帽的能力[16]。

## 4. 免疫反应及炎症作用在斑块破坏中的作用

### 4.1. 斑块的破裂

斑块的破裂可引起致命的心肌梗死, 经研究, 这种斑块通常具有较大的脂核、丰富的巨噬细胞和破碎细胞[17], 同时小于 55  $\mu\text{m}$  厚的纤维帽也是易损斑块的特征, 纤维帽的存在可以将血栓形成的核心与血液分开。纤维帽中存在间质胶原蛋白起着抗牵拉作用从而维持纤维帽的稳定。大多数蛋白水解酶不能分解间质胶原蛋白, 因此间质胶原蛋白常处于稳定的状态, 而部分金属蛋白酶(MMP)具有间质胶原酶活性, 可对间质胶原蛋白产生攻击。小鼠实验证明缺乏 MMP-13 可显示出间质胶原积累[18], 兔子实验证明降低了 MMP-1 的表达, 也可增加间质胶原蛋白含量[19]。体外生物力学分析表明, 胶原蛋白的积累增加了纤维帽的抗牵拉强度从而增强斑块的稳定性[20]。因此, 大量产生的 MMP 可使具有抗牵拉作用的间质胶原蛋白含量降低, 从而使斑块稳定性降低。平滑肌细胞为了维持纤维帽的完整性需要有新的间质胶原蛋白的合成, 有研究表明, 在干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )的影响下, 间质胶原蛋白的产生会受到明显抑制, 即使转化生长因子  $\beta$  地刺激下, 干扰素- $\gamma$  也会使胶原蛋白合成降低到基线水平或更低[21]。T 细胞产生的细胞因子 CD40 配体(CD154)可直接促进巨噬细胞产生间质胶原酶[22]以分解间质胶原蛋白; TH1 细胞和 CD28null T 细胞均可促进 IFN- $\gamma$  的产生, 从而抑制血管平滑肌细胞产生新的间质胶原蛋白[17]。此外, CD28null T 细胞还可产生颗粒酶 B 和穿孔素增强内皮细胞损伤级联免疫炎症反应, 从而促进斑块的增长[23]。因此, 先天免疫和后天免疫共同作用使纤维帽变薄, 增加斑块破裂的发生, 由斑块核心的巨噬细胞产生的细胞因子触发凝血酶的生成以及血小板的激活和聚集。

### 4.2. 斑块的侵蚀

斑块的侵蚀与斑块的破裂在病理生理上有着不同, 中性粒细胞的活化可能在斑块侵蚀中起着关键作用[24], 而巨噬细胞和 T 淋巴细胞相较于斑块破裂却较少在斑块侵蚀出现[25]。大量的糖胺聚糖和蛋白聚糖出现在侵蚀病灶中, 而常见的脂核和间质胶原却鲜少被发现。研究显示, 内皮细胞的损伤在斑块侵蚀中也起着重要作用。TLR-2 参与促进内皮细胞对凋亡刺激的敏感性。透明质酸是侵蚀病变细胞外基质的重要组成部分, 可作为 TLR2 的内源性配体, 参与促进内皮细胞凋亡, 使覆盖在斑块上的受损内皮细胞逐渐从基底膜上脱落, 导致斑块上的内皮单分子层完整性的破坏, 随后, 血小板即可聚集到病变处并释放颗粒以趋化吸引大量中性粒细胞[26], 中性粒细胞通过凋亡表现出中性粒细胞细胞外陷阱(NETs), 进一步促进局部血栓形成[27]。

## 5. 总结与展望

免疫及炎症作用贯穿于斑块的启动、发展、斑块破坏及血栓形成的各个阶段, 了解斑块的免疫反应

和炎症作用可用于对冠状动脉粥样硬化性心脏病风险评估、改变治疗模式及评估预后。研究表明, 抗炎和免疫调节治疗对于控制冠状动脉粥样硬化性心脏病的发展具有明确的疗效, 但由于并发症的高发生率, 尚未能实现用于治疗冠心病的目标。因此, 进一步研究免疫作用及炎症介质在斑块中的作用, 以指导更精准的抗炎和免疫调节治疗, 可以实现冠心病患者的精准治疗, 并有助于改善其长期预后。

## 参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》概述[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(7): 577-596. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5301.2022.07.001>
- [2] Libby, P. (2021) The Changing Landscape of Atherosclerosis. *Nature*, **592**, 524-533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
- [3] Higashi, Y. (2022) Roles of Oxidative Stress and Inflammation in Vascular Endothelial Dysfunction-Related Disease. *Antioxidants (Basel)*, **11**, 1958. <https://doi.org/10.3390/antiox11101958>
- [4] Libby, P. (2021) Inflammation during the Life Cycle of the Atherosclerotic Plaque. *Cardiovascular Research*, **117**, 2525-2536. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab303>
- [5] Franck, G., Mawson, T., Sausen, G., et al. (2017) Flow Perturbation Mediates Neutrophil Recruitment and Potentiates Endothelial Injury via TLR2 in Mice: Implications for Superficial Erosion. *Circulation Research*, **121**, 31-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310694>
- [6] Quillard, T., Araújo, H.A., Franck, G., Shvartz, E., Sukhova, G. and Libby, P. (2015) TLR2 and Neutrophils Potentiate Endothelial Stress, Apoptosis and Detachment: Implications for Superficial Erosion. *European Heart Journal*, **36**, 1394-1404. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv044>
- [7] Ugovšek, S. and Šebeštjen, M. (2021) Lipoprotein(a)—The Crossroads of Atherosclerosis, Atherothrombosis and Inflammation. *Biomolecules*, **12**, 26. <https://doi.org/10.3390/biom12010026>
- [8] Orecchioni, M., Kobiyama, K., Winkels, H., et al. (2022) Olfactory Receptor 2 in Vascular Macrophages Drives Atherosclerosis by NLRP3-Dependent IL-1 Production. *Science*, **375**, 214-221. <https://doi.org/10.1126/science.abg3067>
- [9] Tabas, I. and Bornfeldt, K.E. (2020) Intracellular and Intercellular Aspects of Macrophage Immunometabolism in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **126**, 1209-1227. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315939>
- [10] Labudovic, D., Kostovska, I., Toshić Trajkovska, K., et al. (2019) Lipoprotein(a)—Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Medical Report*, **120**, 39-51. <https://doi.org/10.14712/23362936.2019.9>
- [11] Saigusa, R., Winkels, H. and Ley, K. (2020) T Cell Subsets and Functions in Atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, **17**, 387-401. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0352-5>
- [12] He, X., Liang, B. and Gu, N. (2020) Th17/Treg Imbalance and Atherosclerosis. *Disease Markers*, **2020**, Article ID: 8821029. <https://doi.org/10.1155/2020/8821029>
- [13] Huang, L., Zheng, Y., Yuan, X., et al. (2017) Decreased Frequencies and Impaired Functions of the CD31+ Subpopulation in Treg Cells Associated with Decreased FoxP3 Expression and Enhanced Treg Cell Defects in Patients with Coronary Heart Disease. *Clinical & Experimental Immunology*, **187**, 441-454. <https://doi.org/10.1111/cei.12897>
- [14] Grainger, D.J. (2004) Transforming Growth Factor Beta and Atherosclerosis: So Far, So Good for the Protective Cytokine Hypothesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **24**, 399-404. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000114567.76772.33>
- [15] Proto, J.D., Doran, A.C., Gusarova, G., et al. (2018) Regulatory T Cells Promote Macrophage Efferocytosis during Inflammation Resolution. *Immunity*, **49**, 666-677.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.015>
- [16] Sharma, M., Schlegel, M.P., Afonso, M., et al. (2020) Regulatory T Cells License Macrophage Pro-Resolving Functions during Atherosclerosis Regression. *Circulation Research*, **127**, 335-353. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316461>
- [17] Libby, P. (2013) Collagenases and Cracks in the Plaque. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 3201-3203. <https://doi.org/10.1172/JCI67526>
- [18] Deguchi, J.O., Aikawa, E., Libby, P., et al. (2005) Matrix Metalloproteinase-13/Collagenase-3 Deletion Promotes Collagen Accumulation and Organization in Mouse Atherosclerotic Plaques. *Circulation*, **112**, 2708-2715. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.562041>
- [19] Aikawa, M., Rabkin, E., Okada, Y., et al. (1998) Lipid Lowering by Diet Reduces Matrix Metalloproteinase Activity and Increases Collagen Content of Rabbit Atheroma: A Potential Mechanism of Lesion Stabilization. *Circulation*, **97**, 2433-2444. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.24.2433>

- 
- [20] Deguchi, J.O., Huang, H., Libby, P., *et al.* (2009) Genetically Engineered Resistance for MMP Collagenases Promotes Abdominal Aortic Aneurysm Formation in Mice Infused with Angiotensin II. *Laboratory Investigation*, **89**, 315-326. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.167>
- [21] Amento, E.P., Ehsani, N., Palmer, H. and Libby, P. (1991) Cytokines and Growth Factors Positively and Negatively Regulate Interstitial Collagen Gene Expression in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **11**, 1223-1230. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.11.5.1223>
- [22] Libby, P. (2013) Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 2004-2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1216063>
- [23] Heger, L.A., Hortmann, M., Albrecht, M., *et al.* (2019) Inflammation in Acute Coronary Syndrome: Expression of TLR2 mRNA Is Increased in Platelets of Patients with ACS. *PLOS ONE*, **14**, e0224181. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224181>
- [24] Libby, P. and Pasterkamp, G. (2015) Requiem for the “Vulnerable Plaque”. *European Heart Journal*, **36**, 2984-2987. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv349>
- [25] Crea, F. and Libby, P. (2017) Acute Coronary Syndromes: The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation*, **136**, 1155-1166. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870>
- [26] Döring, Y., Soehnlein, O. and Weber, C. (2017) Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circulation Research*, **120**, 736-743. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309692>
- [27] Folco, E.J., Mawson, T.L., Vromman, A., *et al.* (2018) Neutrophil Extracellular Traps Induce Endothelial Cell Activation and Tissue Factor Production through Interleukin-1 $\alpha$  and Cathepsin G. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, 1901-1912. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311150>