

· 专论与综述 ·

NKT 细胞在动脉粥样硬化中的作用 *

王 伟 杜 美 陈正望[△]

(华中科技大学生命科学与技术学院生物物理所 湖北 武汉 430074)

摘要 自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT 细胞)是一种特殊的淋巴细胞亚群,具有部分 T 细胞和 NK 细胞的特征。与这些细胞不同的是,NKT 细胞不仅能够识别糖脂类抗原,还在激活后产生促炎症因子和抗炎因子。由于这些特性,NKT 细胞在炎症和免疫方面的研究越来越热。动脉粥样硬化是一种受免疫调节的炎性疾病,因此对 NKT 细胞在该疾病中作用的研究也逐渐开展起来。

关键词 :自然杀伤 T 细胞 ;免疫反应 ;双向调节 ;动脉粥样硬化

中图分类号 :R543.5 R392 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2011)01-158-03

Roles of NKT cells in atherosclerosis*

WANG Wei, DU Mei, CHEN Zheng-wang[△]

(College of Life Science and Technology, Institute of Biophysics and Biochemistry, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430074, China)

ABSTRACT: Natural killer T cell (NKT cell) is a specialized subset of lymphocytes, which shares with some characteristics of both T cell and Natural kill cell (NK cell). Nevertheless, unlike both of them, NKT cell can recognize glycolipid antigens, and produce some pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines on activation. Due to these characteristics, more and more researches about NKT cells in inflammatory and immune aspects are turned up. It is becoming very clear that atherosclerosis is a chronic inflammatory disease with both innate and adaptive immunity in pathological mechanism. Therefore, researches on roles of NKT cell in the disease are getting hot.

Key words: NKT cell; Immune response; Two-way adjustment; Atherosclerosis

Chinese Library Classification: R543.5, R392 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2011)01-158-03

前言

自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT cell)是一种有 NK 细胞和 T 细胞两方面性质的 T 细胞亚群。恒定 NKT 细胞(invariant NKT 细胞或 I 型 NKT 细胞, 以下简称为 NKT 细胞)是研究得最多和最深入的细胞类型。NKT 细胞是自身反应性细胞,它在机体免疫中具有双向调节作用:既能增强免疫反应又能抑制免疫反应。由于这种特性,目前在 NKT 细胞与疾病的研究上主要集中在肿瘤、移植耐受、自身免疫缺陷和感染等多种与免疫系统密切相关的疾病,动脉粥样硬化就是热点之一。动脉粥样硬化被定义为在大量的脂质积聚在动脉内膜,外观呈黄色粥样并且动脉变硬变脆、管腔变窄的病变。近几十年来,人们逐渐认识到动脉粥样硬化不仅仅是一种脂质代谢紊乱导致的一种疾病。越来越多的实验证明,动脉粥样硬化是一种存在有先天性和获得性免疫反应的血管炎性疾病^[1]。感染^[2]、免疫缺陷^[3]和自身免疫^[4]等方面共同调节动脉粥样硬化的发病过程。因此,目前国外对 NKT 细胞在动脉粥样硬化发病机理中的研究正日益备受关注。现集中讨论近年来有关 NKT 细胞与动脉粥

样硬化的研究进展。

1 NKT 细胞的定义

1987 年,三个不同的小组分别发现一种高水平表达 T 细胞受体(TCR)的小鼠 $\alpha\beta$ -TCR+ T 细胞,又有其他小组同时报道这种细胞也表达 NK1.1,而 NK1.1 在当时是被认为仅仅自然杀伤(NK)细胞才能表达,因此人们将其命名为 NK1.1+ T 细胞。

随着对 NKT 细胞研究领域的发展,人们越来越清楚,简单的定义,NKT 细胞是 NK1.1+ T 细胞不仅是不准确的,更可能引起误解。因为并不仅仅是 NKT 细胞才表达 NK1.1 和 CD161(人类中 NK1.1 的同源物),还有部分 T 细胞也能够一定条件下表达 NK1.1。由于 NKT 细胞依赖于抗原提呈细胞上的 MHC-I 样分子 CD1d 来识别糖脂类(glycolipid)抗原,而且自然杀伤细胞活性并不是 NKT 细胞的主要效应机制,因此命名为 CD1d 依赖的自然杀伤样 T 细胞(CD1d-dependent natural killer like T cells)更贴近其本身的功能作用^[5]。

2 NKT 细胞的激活、分泌

* 基金项目 国家自然科学基金(30370647,3470823)

作者简介:王伟(1980-)男,博士,主要研究方向:分子免疫学,E-mail: bioww@yahoo.cn

[△] 通讯作者:陈正望 E-mail: zwchen@mail.hust.edu.cn

(收稿日期:2010-10-12 接受日期:2010-11-05)

NKT 细胞均有严格的 T 细胞受体(T cell receptor,TCR)表达,小鼠 $V\alpha 14J\alpha 18/V\beta 8$,人 $\alpha 24J\alpha 18/V\beta 11$ 。由于这些 TCR 专一的特异性识别糖脂类抗原,NKT 细胞只能识别由抗原提呈细胞(antigen-presenting cells,APCs)表面 CD1d 分子提呈的糖脂类抗原,而不能像 T 细胞一样识别由 MHC-I、II 类分子提呈的抗原肽^[6]。当 NKT 细胞被这类抗原激活后,大量表达多种细胞因子,包括 IFN γ 、IL-15、IL-18 和 TNF α 等促炎症因子以及 IL-4、IL-10 和 IL-13 等抗炎因子^[7],并能通过 CD40-CD40L 途径促进树突状细胞分泌 IL-12^[8],如图 1 所示。进而在机体免疫调节机制中发挥重要作用。

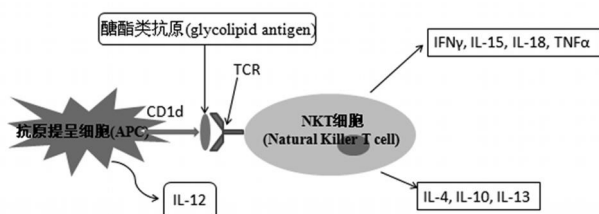


图 1 NKT 细胞分泌多种细胞因子
Fig.1 Cytokines secreting by NKT cell

两种不同的炎症因子对动脉粥样硬化有着不同的影响。

IFN γ 、IL-12、IL-18 和 TNF α 等 Th1 型因子,能促进斑块的形成^[9]。IL-12 是最关键的 Th1 型细胞因子,主要由多种免疫细胞、成熟的树突状细胞分泌。3 月龄 apoE $^{-/-}$ 小鼠连续 30 日每日注射 IL-12,导致的血液中抗氧化低密度脂蛋白抗体水平增加,并且与 PBS 对照组小鼠相比粥样斑块增大一倍,这些数据表明,IL-12 在调节 apoE $^{-/-}$ 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化过程中早期阶段的免疫反应中发挥积极作用^[10]。IFN γ 的注射也能加速动脉粥样硬化,在 IFN γ 缺陷型的 apoE $^{-/-}$ 小鼠中动脉粥样硬化发病减少,最近发现通过转入突变的 IFN γ 受体基因来抑制 IFN γ 的功能途径能够减少斑块的形成和促进斑块稳定^[11],表明 IFN γ 也调节动脉粥样硬化的发展。与 IL-12 和 IFN γ 类似,TNF α 缺陷型 apoE $^{-/-}$ 小鼠在喂养高脂食物后斑块较少,表明 TNF α 也有类似的促动脉粥样硬化作用^[12]。此外,CD40 与其配体(CD40L)的结合激活了动脉粥样硬化主要细胞的炎症活性。通过 CD40L 抗体治疗,apoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化状况得到改善,可见抑制 CD40 信号通路减轻了高胆固醇小鼠的动脉粥样硬化斑块的发生^[13]。

Th2 型细胞因子中的 IL-4、IL-5、IL-10 能够降低促炎症因子的表达。通过全身或者局部注射腺病毒介导的 IL-10 基因能够避免几乎全部的 LDLR $^{-/-}$ 小鼠发生动脉粥样硬化^[14],提醒我们该类因子能够降低发生动脉粥样硬化的风险。激活的 TH3 细胞产生 TGF- β ,TGF- β 能促进胶原合成和抑制炎症发生,对斑块的稳定有着极其重要的作用^[15]。有研究表明在,无论是注射 IL-4 或者是 IL-4 缺陷型小鼠喂以高脂食物 4 周后,斑块的大小与对照相比并无明显变化^[16]。但 Davenport P 等人发现,在 30 周的喂养高脂食物后,IL-4 缺陷型小鼠斑块降低了 27%,且在 45 周时,主动脉弓状病变也有所改善^[17]。

3 NKT 细胞对动脉粥样硬化的影响

脂质的积累是动脉粥样硬化的重要标志,而 NKT 细胞能

被糖脂类抗原激活,这就引发人们推测 NKT 细胞是否在动脉粥样硬化中存在并发挥作用。后来人们发现,NKT 细胞在人类颈动脉斑块,以及在人体动脉粥样硬化腹主动脉瘤组织中都有存在。作为免疫细胞的一种,有关 NKT 细胞对动脉粥样硬化的作用也有着同样的两种截然相反的报道。

3.1 NKT 细胞促进动脉粥样硬化

起初,作为一种能够降低炎症反应的免疫细胞,人们推测 NKT 细胞能够抑制动脉粥样硬化。但 2004 年,几个不同的小组采用缺少 NKT 细胞的 CD1d 缺陷型(CD1d $^{-/-}$)小鼠,对 NKT 细胞是否影响动脉粥样硬化进行了研究。经过高脂喂养,CD1d $^{-/-}$ C57BL/6 小鼠与野生型 C57BL/6 小鼠相比,动脉粥样硬化程度明显减少^[18]。其他两个小组进一步采用 CD1d $^{-/-}$ -apoE $^{-/-}$ 小鼠进行研究,也得到了类似的结果^[19,20]。

目前已知的 NKT 细胞专一配体很少,所幸的是从海生海绵(Agelas mauritanus)中分离出的一种鞘糖脂 α -galactosylceramide(α GalCer)能特异地激活 NKT 细胞。由 α GalCer 激活的 NKT 细胞在自身免疫性疾病,如 I 型糖尿病中能抑制炎症,控制病情发展^[21]。但在动脉粥样硬化中,它却是通过激活 NKT 细胞表达大量的 IFN γ 和 IL-4 加剧疾病的发展^[18-20]。进一步的研究中发现,在第 4 周 CD1d $^{-/-}$ LDLR $^{-/-}$ 小鼠斑块仅是 CD1d $^{+/+}$ LDLR $^{-/-}$ 的 53%,而在第 8 周和第 12 周二者斑块大小没有显著区别,表明 NKT 细胞有助于动脉粥样硬化的前期发展,但是这种影响是短暂性的,且它们并不能改变成熟的斑块中的炎症因子表达状况^[22]。Rogers 更进一步地报道,在 CD1d $^{-/-}$ LDLR $^{-/-}$ 小鼠中通过敲除 $J\alpha 18$ 基因,从而降低 NKT 细胞的活性,能够减少斑块的大小,并且经实时定量 RT-PCR 发现 $J\alpha 18^{-/-}$ 小鼠斑块中的促动脉粥样硬化因子 IFN γ 也显著变少^[23]。此外,分别过继转移 2 种主要的 NKT 细胞亚型:CD4 $^{+}$ 和 CD4 $^{+}$ CD8 $^{-}$ (DN) NKT 细胞到 apoE $^{-/-}$ 小鼠中,发现 CD4 $^{+}$ NKT 细胞使斑块大小增加到 2.5 倍,而 DN NKT 细胞没有此类影响,说明 CD4 $^{+}$ NKT 细胞才具有促进动脉粥样硬化到能力^[24]。这显然是与 CD4 $^{+}$ NKT 细胞表面的 Ly49 受体表达被抑制和提高被 α GalCer 刺激的 CD4 $^{+}$ NKT 细胞分泌更多 IL2、IFN γ 、TNF α 等促动脉粥样硬化因子相关。这些研究结果表明 NKT 细胞的激活能够促进动脉粥样硬化进程。

3.2 NKT 细胞抗动脉粥样硬化

尽管已经有许多关于 NKT 细胞促进动脉粥样硬化的报道,但最新的研究仍表明在动脉粥样硬化进程中,NKT 细胞不仅仅起到促进作用,在一定条件下,它也可以发挥抗动脉粥样硬化的作用。与参考文献(18-20)不同的是,van Puijvelde GH 等人选择已经被诱发动脉粥样硬化后的 LDLR $^{-/-}$ 小鼠,给予每周 2 次每次 2 μ g 剂量的 α GalCer。结果,与对照组相比,斑块大小下降了 84%,而在 apoE $^{-/-}$ 小鼠中没有变化。在体外实验中,发现脾细胞经过 100 ng/ml α GalCer 诱导后,LDLR $^{-/-}$ 小鼠脾细胞增殖速率是未经诱导的脾细胞的 15-22 倍,而 apoE $^{-/-}$ 小鼠组在该浓度下没有检测到明显的增殖效果,在更高的 500 ng/ml 浓度下也仅有 5.2 倍增殖速率;与 apoE $^{-/-}$ 小鼠相比 LDLR $^{-/-}$ 小鼠的脾细胞中受 α GalCer 刺激所产生的 IL-10 也明显提高。van Puijvelde GH 猜测在 LDLR $^{-/-}$ 小鼠中 α GalCer 扣动了使 NKT 细胞向 Th2 型细胞转化的“扳机”,从而改善病情^[25]。这

些结果表明,在已经发生动脉粥样硬化的情况下,被激活的NKT细胞反而能够减轻病情的发展进程。

4 展望

由于NKT细胞能够快速、大量的分泌多种促炎症因子和抗炎症因子,所以近年来对NKT细胞在炎性和自身免疫性疾病方面的研究越来越热。动脉粥样硬化作为一种受免疫系统调节的慢性炎症疾病,NKT细胞对该疾病的影响也受到了很多关注。目前,尽管有了很多关于NKT细胞在动脉粥样硬化中作用的报道,但其具体作用机理还不清楚,如斑块中NKT细胞的来源、来源不同的NKT细胞功能差异、NKT细胞的天然配体、NKT细胞在机体内是如何被激活的、NKT细胞激活后对NK细胞、T细胞分化以及免疫应答调节的具体方式等。如果能够解决这些问题,人们对NKT细胞在动脉粥样硬化中的功能将会有新的认识。也许NKT细胞会成为治疗动脉粥样硬化的一个新的药物靶点。

参考文献(References)

- [1] Getz GS. Thematic review series. The immune system and atherogenesis: immune function in atherogenesis [J]. J Lipid Res, 2005, 46(1): 1-10
- [2] Epstein SE, Zhu J, Burnett MS, et al. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(6): 1417-1420
- [3] Farrugia PM, Lucariello R, Coppola JT. Human immunodeficiency virus and atherosclerosis [J]. Cardiol Rev, 2009, 17(5):211-215
- [4] Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases [J]. Curr Rheumatol Rep, 2009, 11(1):61-69
- [5] Godfrey DI, MacDonald HR, Kronenberg M, et al. NKT cells: what's in a name [J]? Nat Rev Immunol, 2004, 4(3):231-237
- [6] Raglun MJ, Sahu N, August A. Differential regulation of cytokine production by CD1d-restricted NKT cells in response to superantigen staphylococcal enterotoxin B exposure [J]. Infect Immun, 2006, 74(1):282-288
- [7] Kronenberg M, Gapin L. The unconventional life style of NKT cells [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(8):557-568.
- [8] Takeda K, Hayakawa Y, Atsuta M, et al. Relative contribution of NK and NKT cells to the anti-metastatic activities of IL-12 [J]. Int Immunol, 2000, 12(6):909-914
- [9] Baidya SG, Zeng QT. Helper T cells and atherosclerosis: the cytokine web [J]. Postgrad Med J, 2005, 81(962):746-752
- [10] Lee TS, Yen HC, Pan CC, et al. The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19(3):734-742
- [11] Koga M, Kai H, Yasukawa H, et al. Inhibition of progression and stabilization of plaques by postnatal interferon- γ function blocking in ApoE-knockout mice [J]. Circ Res, 2007, 101(4):348-356
- [12] Ohta H, Wada H, Niwa T, et al. Disruption of tumor necrosis factor- α gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. Atherosclerosis, 2005, 180(1):11-17
- [13] Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling [J]. Nature, 1998, 394(6689):200-203
- [14] von der Thüsen JH, Kuiper J, Fekkes ML, et al. Attenuation of atherogenesis by systemic and local adenovirus-mediated gene transfer of interleukin-10 in LDLr^{-/-} mice [J]. FASEB J, 2001, 15(14): 2730-2732
- [15] McCaffrey TA, Du B, Consigli S, et al. Genomic instability in the type II TGF- β 1 receptor gene in atherosclerotic and restenotic vascular cells [J]. J Clin Invest, 1997, 100(9):2182-2188
- [16] King VL, Cassis LA, Daugherty A. Interleukin-4 does not influence development of hypercholesterolemia or angiotensin II-induced atherosclerotic lesions in mice [J]. Am J Pathol, 2007, 171(6): 2040-2047
- [17] Davenport P, Tipping PG. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Am J Pathol, 2003, 163(3):1117-1125
- [18] Nakai Y, Iwabuchi K, Fujii S, et al. Natural killer T cells accelerate atherogenesis in mice [J]. Blood, 2004, 104(7):2051-2059
- [19] Tupin E, Nicoletti A, Elhage R, et al. CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis [J]. J Exp Med, 2004, 199(3): 417-422.
- [20] Major AS, Wilson MT, McCaleb JL, et al. Quantitative and qualitative differences in proatherogenic NKT cells in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(12): 2351-2357
- [21] Yang Y, Bao M, Yoon JW. Intrinsic defects in the T-cell lineage results in natural killer T-cell deficiency and the development of diabetes in the nonobese diabetic mouse [J]. Diabetes, 2001, 50(12): 2691-2699
- [22] Aslanian AM, Chapman HA, Charo IF. Transient role for CD1d-restricted natural killer T cells in the formation of atherosclerotic lesions [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(3):628-632
- [23] Rogers L, Burchat S, Gage J, et al. Deficiency of invariant V α 14 natural killer T cells decreases atherosclerosis in LDL receptor null mice [J]. Cardiovasc Res, 2008, 78(1): 167-174
- [24] To K, Agrotis A, Besra G, et al. NKT cell subsets mediate differential proatherogenic effects in ApoE^{-/-} mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29: 671-677
- [25] van Puijvelde GH, van Wanrooij EJ, Hauer AD, et al. Effect of natural killer T cell activation on the initiation of atherosclerosis [J]. Thromb Haemost, 2009, 102(2):223-230