文章编号:1000-5404(2005)10-1055-02

综述

Toll受体与动脉粥样硬化的关系研究进展

The relationship between Toll-like receptors and atherosclerosis

王笑梅 综述,司良毅 审校 (第三军医大学西南医院老年病科,重庆 400038)

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是临床最常见的心血管病变,是冠心病、心肌梗死的病理基础,是危害人体生命健康最严重的疾病之一。目前关于AS的发病机制还不是很清楚。"损伤反应学说"认为慢性炎症过程和血脂代谢紊乱是AS的两个主要特点,两者之间通过免疫反应相互联系,所以AS也被认为是一种自身免疫性疾病,但该学说未阐明两者之间具体的联系方式和机制。Toll受体(Toll-like receptors, TLRs)是免疫细胞表面识别病原相关分子模式的一个模式识别受体家族,最新研究显示其在AS免疫反应和慢性炎症的相互作用方面起着重要的桥梁作用,逐渐成为研究AS发病机制的热点领域。

1 TLRs结构及其生物学功能

TLRs是近年来发现的跨膜信号传递受体蛋白。迄今为止在哺乳动物体内已经发现12个TLR家族的成员,分别命名为TLR1-12。Toll属Ⅰ型跨膜蛋白,其家族成员的结构非常相似,由胞外区、跨膜区和胞内区3部分组成。胞外区含富亮氨酸重复基序(Leucine-rich repeats, LRR),有利于对病原体或其产物的识别;胞内区与IL-1受体的胞内区相似,因而被称为Toll IL-1受体同源区(Toll IL-1 receptor homologous region, TIR),在信号转导中具有重要作用。

TLRs与天然免疫反应有着密切的关系。免疫细胞,包括巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和内皮细胞,通过其表面的TLRs识别病原微生物启动天然免疫反应。各种不同的病原体,包括革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌、病毒和衣原体均可以被TLRs识别。在天然免疫过程中,TLRs捕获病原体上相应配体,启动细胞内信号途径,导致一系列酶的激活、NF-KB途径活化及TNF-α、IL-1等炎症因子的释放。不同的TLR可以识别病原分子中的不同的成分,如TLR4通过识别病原体脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)启动细胞内信号传导;TLR9是通过识别细菌CpGDNA发挥作用,且1个TLR可以识别多个不同的配体。

TLRs也可以与获得性免疫相互作用,共同抵御微生物的感染。TLRs介导的识别机制对T细胞的分化有重要的作用。人类TLR4是第1个被发现的哺乳动物Toll样受体,它可以作为LPS的信号转导受体,同时也能识别体内多种内源性配体。TLR4是目前研究最多的Toll受体。

2 TLRs与AS的关系

心血管疾病和感染因素之间的联系是在大量的临床实践中被逐渐发现的。1988年,Saikku等[1]证实肺炎衣原体感染和AS之间存在明确的相关性。随后的多个研究也获得相同的结论,并且证实肺炎衣原体可以长期存活于易感人群的AS斑块中。到目前为止,已经发现的与AS的形成有密切关系的病原体包括幽门螺杆菌、CMV、EBV、HIV、HSV1、HSV2,B型和C型肝炎病毒等。

随着感染因素在AS发病过程中的作用逐渐得到肯定,关于其抗生素治疗方面的研究也同步开始进行。大量研究显示,抗生素治疗并不能显著减少AS的发生,研究人员猜测可能是整个感染过程,尤其是慢性感染所致的持续炎症过程,而不是某个特别的病原体在AS的过程中发挥作用。Wiedermann等[2]首次发现循环LPS水平超过50 pg/ml导致AS风险增加,而在没有AS的人群中进行的5年前瞻性研究也发现40%的新出现的AS与慢性炎症有关,慢性炎症使AS低风险人群的发病率也上升了。有作者给高脂饲养的家兔注射LPS也与注射衣原体一样加速了AS斑块的产生[3]。Gibson等[4]通过给apo E基因缺乏小鼠牙龈注射敏感菌的方式建立慢性牙龈感染模型,发现慢性感染组不仅可以促进AS形成,而且可以上调血管内皮细胞TLR2和TLR4的水平,但在注射前先用该细菌的死菌对小鼠进行免疫则能减少慢性感染组AS的发生。之后,更多的研究开始关注各种配体通过TLRs启动天然免疫和自身免疫导致的慢性炎症过程而不是病原体感染本身在AS中可能发挥的作用。

2.1 TLR4基因多态性与AS的关系

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是人体内最强的致炎症介质之一,存在于多种病原体中。大量使用抗生素及病原体自身代谢异常可以导致病原体破裂释放LPS入血,进而通过TLR4启动炎症反应过程。研究发现,无论是杂合子还是纯合子患者,其编码TLR4细胞外结合LPS位置的基因都存在两种不同的单核苷酸多态性(Asp299Gly,Thr399Ile),导致患者对LPS反应性降低,这对于AS患者防御病原体是不利的,但其降低系统性炎症反应的同时也降低了心血管风险,因此人们推测Asp299Gly和Thr399Ile的基因多态性可能与较大的心血管风险有关。Kiechl等[5]发现携带Asp299Gly等位基因的受试者炎症反应程度较低且对AS较不敏感,但是在家族性高脂血症患者中进行的研究表明这种基因多态性对AS发展没有任何保护作用,炎症因子的表达和TLR4的Asp299Gly基因多态性之间没有联系[6],这与Southampton Atherosclerosis Study的研究结论是一致的[7]。但是来自Stockholm Hesrt Epidemiology的研究表明同时携带Asp299Gly和Thr399Ile等位基因的男性心肌梗塞的风险增加[8]。由于研究的样本量较少,关于TLR4基因多态性与AS的关系还有待于进一步的研究。

2.2 TLRs与AS关系的体外实验

研究表明,健康人群和AS患者的动脉中均有TLRs表达,AS患者的斑块中以TLR4、TLR2表达为主,并且局限在巨噬细

作者简介:王笑梅(1976-),女,重庆市人,硕士研究生,医师,主要从事老年心血管病方面的研究。电话:13983161701

收稿日期:2005-04-04;修回日期:2005-04-15

胞和内皮细胞上。TLR4 在 AS 中的作用是多方面的，内源性（如 LDL、HSP60、EDA）和外源性配体（如 LPS）可能均发挥了作用。TLRs 介导的免疫细胞炎症反应过程首次把 AS 形成中的脂代谢紊乱、自身免疫反应及慢性炎症过程连接到了一起。

氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）和热休克蛋白 60（HSP60）是 AS 过程中有重要意义的两个自身抗原，均可与 TLR4 发生相互作用。轻度修饰低密度脂蛋白（MM-LDL）能够被巨噬细胞上的 TLR4 和 CD14 识别，MM-LDL 与 TLR4 之间的相互作用可以导致肌动蛋白聚合和巨噬细胞扩散[9]。内皮细胞主要依靠 TLR4 和 CD14 来识别 MM-LDL，活化后释放 IL-8。氧化修饰的低密度脂蛋白的主要生物活性成分 ox-PAPC（oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine）通过破坏脂质体转运和内陷来抑制内皮细胞或者巨噬细胞 TLR4 和 TLR2 配体激活的 IL-8 分泌[10]。脂质体转运和内陷机制的完整性对 LPS 介导的细胞活化很重要，使用促使脂质体转运和内陷机制断裂的药物可以抑制 LPS 介导的细胞因子的分泌。Ox-PAPC 对 TLRs 的抑制可以下调机体对细菌脂质成分的急性阶段的反应，引起更缓慢持续的炎症反应过程。此外，血管内皮细胞表面人类和细菌的 HSP60 的交叉免疫反应也可能与 AS 的发展有关系，细菌和人的 HSP60 的信号可以通过 TLR4 和/或 TLR2 导致依赖于 NF-KB 途径的前致炎因子的基因靶点活化[11]。

2.3 TLR4 与 AS 关系的体内实验

TLR4 基因缺失和突变可以导致小鼠对 LPS 耐受。高胆固醇饲养的条件下，TLR4 基因突变的 C3H/HeJ 小鼠表现出对 AS 的抵抗性。从 C3H/HeJ 小鼠分离出的内皮细胞对 MM-LDL 几乎没有炎症反应，将从具有 AS 倾向的 apo E 基因缺乏的小鼠分离出的骨髓移植到 C3H/HeJ 小鼠体内也不能改变 C3H/HeJ 小鼠对 AS 的抵抗性，显示内皮细胞在 AS 开始的时候有重要的作用[12]。而同时，Wright 等[13]发现大动脉胆固醇酯的沉积在 apo E 基因缺乏的小鼠和 apo E 基因缺乏的小鼠与 C57BL/10ScN 小鼠杂交的后代之间没有差异。上述实验共同组成了一个解释就是 TLR4 在 AS 斑块形成中有作用。

最近，Hollestelle 等[14]的动物实验也证实 TLR4 在动脉重塑过程中发挥着重要作用，而且这种重塑在外源性 LPS 配体存在或者不存在的时候都会发生。缺乏 LPS 的时候，TLR4 可被 EDA 或者 HSP60 等周围组织中的内源性配体刺激。

TLR4 在 AS 的作用还包括其下游分子的作用。Bjorkbacka 等[15]利用基因缺失的方法在鼠科动物体内证实了 MyD88 信号途径在 AS 中的作用，MyD88 基因丢失导致了典型的粥样斑块的大小、脂类组成、前致炎基因的表达和系统性炎症因子（IL-12、MCP-1）的分泌减少，同时也发现在有 AS 倾向的高胆固醇血症 apo E 基因缺乏的小鼠身上，TLR4 基因的丢失也会出现明显的粥样斑块的大小、脂类组成和巨噬细胞渗透的减少。

3 展望

大量研究表明，TLRs，特别是 TLR4，是免疫反应和慢性炎症、脂代谢紊乱之间的一个桥梁，有可能在 AS 过程中发挥了重要的作用。外源性配体 LPS 和内源性配体脂蛋白均可通过 TLR4 刺激免疫细胞在体内引起一个持续的慢性炎症过程，促进 AS 的形成。对 TLRs 的深入研究，不仅为我们进一步研究 AS 发病机制的提供了一个新的角度，而且在治疗、预防 AS 方面也提出了新的思路。

关键词：Toll 受体；动脉粥样硬化；慢性炎症；免疫反应
中图法分类号：R541.402 **文献标识码**：A

参考文献：

[1] Saikku P, Leinonen M, Mattila K, *et al*. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction[J]. Lancet, 1988, 2(8618): 983－986.
[2] Wiedermann C J, Kiechl S, Dunzendorfer S, *et al*. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular diseasel: prospective results from the Bruneck Study[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34(7): 1975－1981.
[3] Lehr H A, Sagban T A, Ihling C, *et al*. Immunopathogenesis of atherosclerosisl: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet[J]. Circulation, 2001, 104(8): 914－920.
[4] Gibson F C 3rd, Hong C, Chou H H, *et al*. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Circulation, 2004, 109(22): 2801－2806.
[5] Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, *et al*. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis[J]. N Engl J Med, 2002, 347(3): 185－192.
[6] Netea M G, Hijmans A, van Wissen S, *et al*. Toll-like receptor-4 Asp299Gly polymorphism does not influence progression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolaemia[J]. Eur J Clin Invest, 2004, 34(2): 94－99.
[7] Yang I A, Holloway J W, Ye S. TLR4 Asp299Gly polymorphism is not associated with coronary artery stenosis[J]. Atherosclerosis, 2003, 170(1): 187－190.
[8] Edfeldt K, Bennet A M, Eriksson P, *et al*. Association of hypo-responsive toll-like receptor 4 variants with risk of myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2004, 25(16): 1447－1453.
[9] Miller Y I, Viriyakosol S, Binder C J, *et al*. Minimally modified LDL binds to CD14, induces macrophage spreading *via* TLR4/MD-2, and inhibits phagocytosis of apoptotic cells[J]. J Biol Chem, 2003, 278(3): 1561－1568.
[10] Walton K A, Cole A L, Yeh M, *et al*. Specific pholipid oxidation products inhibit ligand activation of Toll-like receptors 4 and 2[J]. Arter Thromb Vasc Biol, 2003, 23(7): 1197－1203.
[11] Bulut Y, Faure E, Thomas L, *et al*. Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through Toll-like receptor 4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway[J]. J Immunol, 2002, 168(3): 1435－1440.
[12] Shi W, Wang X, Tangchitpiyanond K, *et al*. Atherosclerosis in C3H/HeJ mice reconstituted with apolipoprotein E-null bone marrow[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(4): 650－655.
[13] Wright S D, Burton C, Hernandez M, *et al*. Infectious agents are not necessary for murine atherogenesis[J]. J Exp Med, 2000, 191(8): 1437－1442.
[14] Hollestelle S C, De Vries M R, Van Keulen J K, *et al*. Toll-like receptor 4 is involved in outward arterial remodeling[J]. Circulation, 2004, 109(3): 393－398.
[15] Bjorkbacka H, Kunjathoor V V, Moore K J, *et al*. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways[J]. Nat Med, 2004, 10(4): 416－421.

（编辑 张大春）