



T 细胞亚群在心室重构中的作用研究进展

顾文超¹,周晓慧^{2,3},林芳^{2,3},范慧敏^{1,2,3*}

(1. 同济大学附属东方医院心外科,上海 200120; 2. 同济东方转化医学中心,上海 200120;
3. 上海市心力衰竭研究中心,上海 200120)

【摘要】 心室重构是多种心脏疾病最终进展为心力衰竭的主要原因。大量研究表明炎症反应在心室重构的发生和发展中发挥重要作用。最近的研究发现 T 细胞介导的慢性炎症反应与心室重构的发生密切相关。本文主要对 T 淋巴细胞亚群在心室重构中作用研究进展进行综述。

【关键词】 炎症反应; T 淋巴细胞; 心室重构

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 10-0085-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.10.017

Advances in research on the role of T cell subsets in ventricular remodeling

GU Wen-chao¹, ZHOU Xiao-hui^{2,3}, LIN Fang^{2,3}, FAN Hui-min^{1,2,3*}

(1. Department of Cardiac Surgery, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China; 2. Research Center for Translational Medicine, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120; 3. Shanghai Heart Failure Institute, Shanghai 200120)

【Abstract】 Ventricular remodeling is one of the main causes of heart failure. A large number of studies have shown that inflammation plays an important role in the occurrence and development of ventricular remodeling. Recent studies found that chronic inflammation mediated by T cells is closely related to the progression of ventricular remodeling. This review summarized the recent research progress of T lymphocyte subsets in ventricular remodeling.

【Key words】 Inflammation; T lymphocytes; Ventricular remodeling

心血管疾病是全球范围内疾病造成死亡的最主要原因之一,据世界卫生组织的报告,2015年大约有2 000万人死于心血管疾病,未来也将继续成为全球疾病死亡的一个主要原因。心室重构是多种心脏疾病最终进展为心力衰竭的主要原因。在高血压,心肌病,瓣膜功能障碍和心肌梗死等疾病中,各种病理刺激,如压力和体积过载,肌节基因突变和神经体液活化等,导致长期和不受控制的肥厚性重构,以致心脏功能障碍,最终出现心力衰竭或

心脏骤停。

近年研究发现,在不同病因导致的心肌肥大和重构过程中,均存在多种炎症信号通路的改变以及炎症细胞的激活,后者释放的炎症信号分子可诱导肥厚和纤维化反应。最近的研究认为,心脏原本驻留和募集而来的免疫细胞介导的炎症反应先于心肌细胞肥大和重塑,并持续存在于心室重构的整个过程中。早期的炎症反应有助于清除死亡细胞和促进瘢痕形成,防止心脏破裂,但是,过度的炎症反

[基金项目] 国家自然科学基金(81370434,81670458,81470393,81400363);上海市领军人才(2012053);浦东新区卫计委重点学科群建设(PWZxq2014-01);上海市卫计委(ZY3-LCPT-2-1003);浦东新区科委(Pkj2013-z03);浦东新区卫计委(PW2013E-1)。

[作者简介] 顾文超(1991.06-),男,硕士研究生,研究方向:心室重构。E-mail: 149558643@qq.com

[通讯作者] 周晓慧, E-mail: zhx100@tongji.edu.cn

应将引起细胞外基质的降解和细胞凋亡,导致心室重构和心力衰竭。以往认为,心脏损伤后的炎症反应主要涉及到中性粒细胞,巨噬细胞,树突状细胞等介导的固有免疫反应。近年研究发现,适应性免疫反应在心室重构中发挥重要作用,其中不同 T 细胞亚群参与的慢性炎症反应与心室重构的发生密切相关。

幼稚的 T 淋巴细胞在不同微环境中可以诱导分化为不同的 T 效应细胞亚群,并显示不同的功能。T 细胞主要分为辅助性 T 细胞(T helper cells, Th cells),调节 T 细胞(regulatory T cells, Tregs),细胞毒性 T 细胞等。Th 细胞根据其表达的转录因子和功能不同又可以分为 Th1、Th2、Th17、Th22、Th9 等亚型。不同 T 细胞亚群表达多种趋化因子受体,后者介导不同 T 细胞亚群的迁移和招募,迁移到炎症区域的 T 细胞发挥其特定的效应功能。有研究表明,T 淋巴细胞在心室重构和心衰的发生发展中作用显著^[1]。最近的研究发现,在多种心脏疾病中 T 细胞被招募到心脏局部,并且参与了心室重构的病理生理过程,敲除小鼠体内的 T 淋巴细胞可以明显改善多种原因所致的心室重构。在心脏 TNF- α 过表达的小鼠模型中,抗 CD3 抗体中和 T 细胞,能减少炎症细胞募集到心脏,并阻止心肌肥大^[2]。在压力过载诱导的心肌肥大模型中,T 细胞缺陷的 Rag2 小鼠的心肌纤维化程度减轻,而且巨噬细胞浸润减少^[3]。另有研究报道,Rag1⁻ 缺陷小鼠可以减轻血管紧张素 II 诱导的高血压和血管功能障碍^[4],提示 T 细胞可能参与了高血压导致的心脏肥大和重塑。最新的研究表明,敲除 CD3⁺T 细胞可以改善糖尿病心肌病小鼠模型的心脏功能,并减轻心肌纤维化的程度^[5]。

进一步的研究证实,T 细胞亚群,包括 Th1、Th2、Th17 细胞、Tregs、杀伤性 T 细胞都在心肌的损伤修复和心室重构中扮演了重要的角色。

1 Th1 和 Th2 与心室重构的发生密切相关

Th1 主要是促炎症的细胞,而 Th2 主要是促纤维化的细胞。Th1 和 Th2 可以潜在地调节巨噬细胞表型。Th1 产生的细胞因子能影响巨噬细胞的激活,调节 M1 型巨噬细胞的极化和功能,进而促进心室重构的发生。因此,这两种细胞可能在心肌肥大和心室重构的不同阶段中发挥重要作用。在临床研究发现,心梗患者体内的 Th1 明显上升而 Th2

明显下降^[6]。另有临床试验表明,体内 Th2 的数量越多,血管壁的厚度越薄,患心梗的风险越小^[7]。这些研究表明调节 Th1 和 Th2 细胞的分化可能是一种有效的方法抑制过度的炎症反应和不利的的心室重构。

2 Th17 促进不利的心室重构

Th17 和 Th1 一样也是一类促炎性细胞。Th17 分泌的炎症因子 IL-17 能促进心梗后的炎症反应,引起心肌肥大和心室重构。心梗患者体内 Th1 和 Th17 的水平明显升高^[8],而且,心梗患者外周血中 Th1 和 Th17 细胞的比例与 NYHA 分数呈正相关^[9],说明 Th1 和 Th17 作为两类促炎细胞亚群可导致不利的心室重构。在小鼠心梗模型中,敲除 IL-17 的心梗小鼠心腔扩张下降,心脏功能明显上升^[10,11]。

Th17 在高血压引起的心脏肥大和心室重构中也具有重要作用。已有研究证明,高血压患者中 IL-17 浓度增加^[12]。在动物模型中,敲除 IL-17 显著降低血管紧张素 II 诱导的高血压以及减弱血管功能障碍^[12]。IL-17 敲除也被证明有利于减轻扩张型心肌病模型导致的心脏肥大和心室重构^[13]。

3 其它辅助 T 细胞与心室重构

Th9 和 Th22 是最近发现的辅助 T 细胞亚群,前者主要分泌 IL-9 和 IL-10,后者主要分泌 IL-22。已有研究发现,Th9 在对抗寄生虫感染和诱导变应性疾病,Th22 在感染性疾病和许多自身免疫性疾病中发挥着重要的作用。有研究发现在急性冠脉综合征患者体内的 Th9 和 Th22 数量都上升^[14]。另有研究发现在柯萨奇病毒 B3 诱导的小鼠病毒性心肌炎模型中,Th9 细胞没有明显作用^[15]。但是这两种细胞在心室重构的作用目前仍然不清楚。

4 调节 T 细胞通过抑制多种效应细胞的功能减轻心室重构

过度的炎症反应是引起细胞外基质的降解和细胞凋亡,导致心室重构的主要原因。因此,抑制过度的炎症反应是减弱心室重构和增强心脏功能的关键。调节 T 细胞是控制过度的炎症反应并维持机体免疫稳态的重要细胞,越来越多的研究表明 Tregs 在心脏修复中发挥着重要作用。

临床研究发现,心梗患者外周血中的 Tregs 数量减少,而心脏梗死区域的 Tregs 增加^[16],提示心梗发生后外周血中的 Tregs 可能往心梗区域募集。通

过临床随访研究发现,循环系统中的 Tregs 水平越低,发生心梗的风险越高^[7]。心衰患者外周血中 Tregs 的数量与心功能成正相关。这些都可以说明 Tregs 与心梗的发生和发展有重要关系。

在动物模型中,几项研究显示 FoxP3⁺ Tregs 能改善心脏损伤。过继转移 Tregs 能抑制心脏中的巨噬细胞和 T 细胞群,减少血管紧张素 II 和压力超负荷诱导的心脏肥大和心室重构^[18]。在心脏 TNF- α 过表达小鼠模型中,Tregs 能通过 IL-10 依赖性的途径抑制炎症反应和减轻心脏肥大^[2]。Tregs 已被证明能改善心梗后的心肌肥大和心室重构。进一步对动物心梗模型的研究发现,减少心脏浸润的 Tregs 数量会引起 M1 型巨噬细胞,辅助 T 细胞,杀伤性 T 细胞等促炎细胞的增加,从而导致心梗面积扩大,左室功能障碍和室腔扩张,加重心室重构^[19]。在小鼠心梗模型中,过继输入体外的 Tregs 或者注射 JJ316 抗体促进体内 Tregs 的产生都能抑制炎症反应,减少心肌纤维化,抑制 MMP 的活化以及减少心肌细胞的凋亡,从而减少梗死面积和减轻心梗后心室重构^[20]。这些实验都说明浸润的 Tregs 能抑制心梗后的炎症反应,减轻不利的心室重构。在不同条件下,巨噬细胞可以分化为促炎的 M1 型巨噬细胞,或者抑炎的 M2 型巨噬细胞。Weirather 等人^[22]的研究发现敲除 Tregs 能促进 M1 型巨噬细胞的极化,而扩增 Tregs 能促进 M2 型巨噬细胞的极化,表明 Tregs 可能通过促进 M2 型巨噬细胞的分化促进心梗后的愈合。胶原蛋白是细胞外基质的主要成分,肌成纤维细胞主要通过分泌胶原蛋白修复受损的心肌组织,而持续的成纤维细胞的活化会导致不利的心室重构。Amit 等^[22]的研究发现,在体外实验中,Tregs 能抑制 α -平滑肌肌动蛋白和 MMP-3 的表达,从而抑制心肌纤维化,表明了 Tregs 可能通过调节成纤维细胞的表型和功能抑制心室重构。唐婷婷等^[23]的研究发现 Tregs 在体内能抑制 CD8⁺ T 细胞的功能而减轻心梗后心室重构。这些研究提示 Tregs 可能通过作为多种效应细胞来维护心脏的结构和功能。

5 杀伤性 T 细胞在心室重构中的作用

心梗的发生引起杀伤性 T 细胞往梗死区域浸润。有研究发现,心梗患者的死亡率跟体内 CD8⁺ CD57⁺ T 细胞的数量成正比^[24]。大鼠的体外实验证明,杀伤性 T 细胞在心梗后激活并且能识别和杀

死正常的心肌细胞^[25]。分离心梗小鼠脾脏中具有抗原识别性的杀伤性 T 细胞,通过颈内静脉过继输入同型正常小鼠体内能引起自身免疫心肌炎的发生^[26]。这些实验都表明了杀伤性 T 细胞确实在心梗后被激活并引起心脏损伤,导致心室重构的发生。

6 总结与展望

T 细胞亚群在多种病理原因导致的心室重构中发挥重要作用。除了不同 T 细胞亚群介导的炎症反应在疾病中的作用之外,最近的研究显示,T 细胞还通过与非免疫细胞相互作用并直接调节组织细胞的功能^[27]。在心脏组织的局部,T 细胞是否与心肌细胞直接作用仍需进一步的探索。而且,如何在心脏疾病的不同时期调控不同亚群细胞的迁移,表型和功能对于控制心室重构的发生和转归具有重要的意义。

参考文献:

- [1] 张辉,周晓慧,刘中民,等.生物学标志物在心力衰竭早期诊断中作用的研究进展[J].中国实验动物学报,2016,(01): 102-106.
- [2] Huber SA, Feldman AM, Sartini D. Coxsackievirus B3 induces T regulatory cells, which inhibit cardiomyopathy in tumor necrosis factor-alpha transgenic mice [J]. Circ Res, 2006, 99 (10): 1109-1116.
- [3] Laroumanie F, Douin-Echinard V, Pozzo J, et al. CD4⁺ T cells promote the transition from hypertrophy to heart failure during chronic pressure overload [J]. Circulation, 2014, 129 (21): 2111-2124.
- [4] Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction [J]. J Exp Med, 2007, 204(10): 2449-2460.
- [5] Abdullah CS, Li Z, Wang X, et al. Depletion of T lymphocytes ameliorates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 39: 251-264.
- [6] Pasqui AL, Di Renzo M, Auteri A, et al. Cytokines in acute coronary syndromes [J]. Int J Cardiol, 2005, 105 (3): 355-356.
- [7] Engelbertsen D, Andersson L, Ljungcrantz I, et al. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(3): 637-644.
- [8] Yan X, Anzai A, Katsumata Y, et al. Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction [J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 62: 24-35.
- [9] Tapp LD, Shantsila E, Wrigley BJ, et al. The CD14⁺ CD16⁺ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients

- with ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(7): 1231–1241.
- [10] Liao YH, Xia N, Zhou SF, et al. Interleukin-17A contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating cardiomyocyte apoptosis and neutrophil infiltration [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(4): 420–429.
- [11] Liu W, Wang X, Feng W, et al. Lentivirus mediated IL-17R blockade improves diastolic cardiac function in spontaneously hypertensive rats [J]. *Exp Mol Pathol*, 2011, 91(1): 362–367.
- [12] Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction [J]. *Hypertension*, 2010, 55(2): 500–507.
- [13] Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2010, 106(10): 1646–1655.
- [14] Lin YZ, Wu BW, Lu ZD, et al. Circulating Th22 and Th9 levels in patients with acute coronary syndrome [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 635672.
- [15] Qing K, Weifeng W, Fan Y, et al. Distinct different expression of Th17 and Th9 cells in coxsackie virus B3-induced mice viral myocarditis [J]. *Virol J*, 2011, 8: 267.
- [16] Ghourbani Gazar S, Andalib A, Hashemi M, et al. CD4⁺ Foxp3⁺ Treg and its ICOS⁺ subsets in patients with myocardial infarction [J]. *Iran J Immunol*, 2012, 9(1): 53–60.
- [17] Wigren M, Bjorkbacka H, Andersson L, et al. Low levels of circulating CD4⁺ FoxP3⁺ T cells are associated with an increased risk for development of myocardial infarction but not for stroke [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 2000–2004.
- [18] Kanellakis P, Dinh TN, Agrotis A, et al. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells suppress cardiac fibrosis in the hypertensive heart [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(9): 1820–1828.
- [19] Dobaczewski M, Xia Y, Bujak M, et al. CCR5 signaling suppresses inflammation and reduces adverse remodeling of the infarcted heart, mediating recruitment of regulatory T cells [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5): 2177–2187.
- [20] Sharir R, Semo J, Shimon S, et al. Experimental myocardial infarction induces altered regulatory T cell homeostasis, and adoptive transfer attenuates subsequent remodeling [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113653.
- [21] Saxena A, Dobaczewski M, Rai V, et al. Regulatory T cells are recruited in the infarcted mouse myocardium and may modulate fibroblast phenotype and function [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(8): H1233–1242.
- [22] Weirather J, Hofmann UD, Beyersdorf N, et al. CD4⁺ Foxp3⁺ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation [J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 55–67.
- [23] Tang TT, Yuan J, Zhu ZF, et al. Regulatory T cells ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(1): 232.
- [24] Tae Yu H, Youn JC, Lee J, et al. Characterization of CD8⁺ CD57⁺ T cells in patients with acute myocardial infarction [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015;12(4):466–473.
- [25] Varda-Bloom N, Leor J, Ohad DG, et al. Cytotoxic T lymphocytes are activated following myocardial infarction and can recognize and kill healthy myocytes in vitro [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000;32(12):2141–2149.
- [26] Maisel A, Cesario D, Baird S, et al. Experimental autoimmune myocarditis produced by adoptive transfer of splenocytes after myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 1998;82(4):458–463.
- [27] Zhou X, Tang J, Cao H, et al. Tissue resident regulatory T cells: novel therapeutic targets for human disease [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(5): 543–552.

[收稿日期] 2017-02-16