揭开冠状动脉粥样斑块免疫微环境T细胞“面纱”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/18700.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

揭开冠状动脉粥样斑块免疫微环境T细胞“面纱”。

冠心病是全球发病率和死亡率最高的疾病之一。近年来虽然研究者使用单细胞RNA测序的研究确定了动脉硬化斑块内T细胞的特征，但这些研究仅局限于小鼠主动脉病变和人类颈动脉斑块。

近日，汕头大学医学院第一附属医院黄贤锡博士与美国斯坦福大学心血管研究所合作，利用单细胞RNA测序技术，首次建立了人冠状动脉斑块免疫细胞库及其转录组图谱，证明了记忆效应T细胞簇占主导地位，发现斑块驻留的CD8+αβT细胞特异性识别流感病毒和新冠病毒，并与血管蛋白发生交叉反应，由此推测流感和新冠病毒可能会增加心脏病发作、中风、和其他心血管并发症的风险。相关研究发表于《循环研究》（Circulation Research）。

自动识别敌人

冠状动脉粥样硬化性心脏病，简称冠心病，是临床最常见的心血管系统疾病之一。冠心病是心脏冠状动脉发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞，造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。其病因尚未完全清楚，既往多认为与体内脂质代谢紊乱及血管内皮炎症有关。

冠状动脉中积聚的斑块是由免疫细胞和脂质组成的。研究人员最初感兴趣的问题是，人类冠状动脉斑块免疫微环境中的免疫细胞组成是什么，又是如何促进冠状动脉疾病发展的。在斑块中发现的一个重要的免疫细胞亚群是T细胞群，它是所有免疫细胞的主要调节者。

T细胞分裂和分化后，会分别形成记忆T细胞和效应T细胞，其中记忆T细胞会在下一次抗原入侵时凭记性自动识别敌人，快速增值活化，分泌细胞因子，执行效应功能。

在本项研究工作中，研究人员首次建立了人冠状动脉斑块免疫细胞库及其转录组图谱，发现斑块中的记忆T细胞处于激活状态，并被克隆扩展，最显著的是在CD8+αβ T细胞亚群中，其克隆与疾病进展同步。

精准定位抗原

既然斑块中免疫细胞中以记忆效应CD8+αβ T细胞簇占主，那么研究人员聚焦于CD8+αβ T细胞进行深入研究。T细胞与抗原的特异性结合，类似于钥匙和锁的关系，只有正确的钥匙（对应的T细胞受体）才能打开对应的锁（抗原），但问题是T细胞受体与抗原不是金属配件，而是蛋白质片段。如果把T细胞受体看成钥匙，那么其特异性结合的抗原配体则是锁，相应的钥匙和锁的鉴定对理解冠心病十分重要，但如何精准定位是一项很有挑战性的工作。

研究人员从冠状动脉斑块中提取了55170把钥匙，并将它们与数据库中的潜在锁进行比对。通过数据库比对，发现斑块驻留的CD8+αβ T细胞能特异性识别流感，EB及CMV病毒，其中以流感最为显著，而且流感及EB病毒特异性识别片断大部分共同存在于同一患者。研究人员还结合社会热点问题，通过数据库比对，发现CD8+ αβ T细胞同样能特异性识别新冠肺炎病毒。

研究人员在对T细胞斑块转录组的分析中，发现处于激活状态的CD8+αβ T分泌炎症因子，它们可促进斑块内部细胞坏死和削弱斑块纤维帽，促进斑块的发展和潜在的斑块破裂。他们还发现CD8+αβ T细胞亚群可能通过释放双向调节蛋白与血管平滑肌细胞相互作用，诱导平滑肌细胞增殖，促进不可逆转斑块的形成。

大胆假设，小心求证

由于这些病人先前没有感染过流感，EB，CMV及新冠病毒，也没有注射新冠RNA疫苗。因此研究人员接着提出了两个重要的问题：为什么这些病毒特异性记忆CD8+ αβ T细胞会出现在斑块中？为什么这些克隆T细胞在没有被主动感染的病人身上被发现？

因此，研究人员推测血管中某些蛋白片段与上述病毒蛋白片段结构相似，能被T细胞特异性识别，当呈现具有相似结构的自身肽时，病毒特异性T细胞也会激活，这种现象称为分子模拟（分子拟态）。经过比分析，发现血管内皮细胞，平滑肌细胞及心肌细胞中存在这些共性的片段。

为了验证上述特异性片段是否能激活斑块T细胞，研究人员将αβT细胞受体表达到不含T细胞受体的淋巴细胞系上，并将其暴露于上述的共性片段，从体外实验角度证实了这些T细胞能被特异性片段激活。这一发现有助于增加证据说明动脉粥样硬化可能是部分患者介导的自身免疫。尽管这仍然存在争议，但有充分的文献证明，自身免疫性疾病患者发生动脉粥样硬化及其并发症的风险增加。

综合所述，斑块驻留的CD8+αβT细胞对包括流感病毒和新冠病毒在内的病毒表现出特异性，并与血管蛋白发生交叉反应，这为T细胞介导的自身免疫可能在机制上参与病毒相关的血栓并发症提供了依据。(来源：中国科学报朱汉斌)

相关论文信息：https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.320090

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：黄贤锡等 来源：《循环研究》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发