

• 综 述 •

[文章编号] 1674-8115(2011)12-1775-03

趋化因子受体-5 相关的心脏移植血管病变的研究进展

姜兆磊, 何 毅, 梅 举

(上海交通大学医学院附属新华医院心胸外科, 上海 200092)

[摘要] 心脏移植血管病变(CAV)是影响心脏移植长期存活的主要因素,也是导致受者在术后1年死亡或再次心脏移植的主要原因。目前,普遍认为CAV的发病机制主要是免疫性因素和非免疫性因素共同参与的血管内皮损伤,使血管内膜增厚,最终引起移植心脏缺血。趋化因子及其受体共同参与调控移植局部的免疫应答。其中,趋化因子受体-5(CCR5)可能在CAV发病机制中起着重要的作用,但其调控CAV的机制目前尚不明确。迄今,CAV的治疗方法仍较为局限;但随着对CCR5研究的不断深入,出现了一些新的研究成果,为CAV的治疗和预防提供了新的方向。

[关键词] 心脏移植血管病变;趋化因子受体-5;免疫应答

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.12.026

[中图分类号] R392.4

[文献标志码] A

Research progress of chemokine receptor-5 related cardiac allograft vasculopathy

JIANG Zhao-lei, HE Yi, MEI Ju

(1. Department of Cardiothoracic Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

[Abstract] Cardiac allograft vasculopathy (CAV) continues to limit the long-term success of cardiac transplantation and has become a leading cause for death and retransplantation in patients who survive beyond the first year after heart transplantation. At present, it is considered that both immunologic and nonimmunologic risk factors contribute to the development of CAV by causing endothelial dysfunction and injury, eventually leading to progressive intimal thickening and ischemic failure of the cardiac allograft. Chemokines and their receptors may participate in regulating the local immune response of the graft. Among them, chemokine receptor-5 (CCR5) may play an important role in the pathogenesis of CAV, but the mechanism is unclear. So far, the therapy for CAV has been relatively limited, but there have been some new findings with the research progress of CCR5, which provides a new direction for the treatment and prevention of CAV.

[Key words] cardiac allograft vasculopathy; chemokine receptor-5; immune response

心脏移植已成为各种难治性终末期心脏病最有效的治疗方法。目前,心脏移植术后的急性排斥反应已得到较好的控制,而慢性排斥反应正成为心脏移植术远期死亡的主要原因,其病理改变主要表现为心脏移植血管病变(cardiac allograft vasculopathy, CAV)。CAV是影响心脏移植长期存活的主要因素,也是导致受者在术后1年死亡或再次心脏移植的主要原因^[1]。本文主要对趋化因子受体-5(chemokine receptor-5, CCR5)相关的CAV的发病机制及治疗加以综述。

1 CAV的定义及特点

CAV被认为是心脏移植术后受体发生的一种进展性、弥漫性和闭塞性冠状血管阻塞性疾病,其特点主要是富含平滑肌的新生内膜形成和进行性的血管阻塞^[1-3]。

2 CAV的发病机制

CAV发病的中心环节是内皮细胞受损。目前,CAV的发病机制主要被认为是免疫性因素和非免疫性因素共同参与、反复血管内皮损伤以及随后发生

的内膜增生和血管平滑肌细胞增殖等修复反应,使血管内膜呈同心圆样增厚,最终导致血管腔阻塞^[3]。其中,免疫性因素在 CAV 发病中起着更为重要的作用。近年来大量研究^[3-5]表明:CAV 发生时,免疫活性细胞将向心脏移植物发生选择性定向迁移和聚集并对移植物产生免疫损伤,趋化因子及其受体可能在此过程中发挥重要作用,参与调控移植物局部的免疫应答。

参与 CAV 发病的免疫性因素主要包括组织相容性不匹配、急性排斥反应和慢性炎症等;非免疫性因素主要包括捐助者的脑死亡、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染、年龄、性别、肥胖、血脂异常、高同型半胱氨酸(同型半胱氨酸血症)、糖尿病、高血压、吸烟和缺血再灌注损伤等^[6]。

3 CCR5 的特点

随着人们对趋化因子及其受体的认识不断深入,其对调节免疫反应的影响被逐步揭示,在移植免疫中的作用也越来越受到重视。CCR5 是一个 G 蛋白耦联的细胞趋化因子受体,全长包括 352 个氨基酸,具有 G 蛋白耦联受体所共有的 7 个跨膜保守区。趋化因子受体 CCR5 主要表达于 Th1 型细胞,其配体主要有 MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES 和 MCP-2^[7]。CCR5 可通过与其配体的结合,促进免疫活性细胞向移植物发生选择性定向迁移和聚集,并对移植物产生免疫损伤,从而在免疫应答反应中发挥重要的作用。一些实验结果表明:在心脏移植中,阻断 CCR5 或降低 CCR5 表达,可有效减轻 CAV,延长移植心脏的存活时间,CCR5 可能在 CAV 发病过程中起着重要作用^[8-10]。

4 CCR5 参与 CAV 发病机制的相关研究

目前,针对 CCR5 是否参与 CAV 发病主要有两种观点。部分学者认为 CAV 主要是抗体介导的体液免疫引起的排斥反应,并非由 CCR5 参与引起的免疫反应。有研究^[11,12]结果显示:CCR5^{-/-}受体的移植心脏中,C3d 沉积显著增多,同种异体抗体表达较野生型增加 15~20 倍,认为这种抗体介导的体液免疫足以引起排斥反应。

然而,大部分学者认为 CAV 主要是趋化因子及其受体所参与的免疫排斥反应,趋化因子 CCR5 在 CAV 中发挥着重要的作用。目前,研究主要集中在以下几个方面。①细胞免疫途径:通过应用药物(雷帕霉素、环孢霉素 A 等)阻断 CCR5、使用单克隆抗体或基因敲除等方法降低趋化因子受体 CCR5 表达,能

润,减少细胞因子产生,减缓 CAV 的形成^[9,10,13-16]。Li 等^[17]研究发现:应用雷帕霉素阻断 CCR5 表达,可有效预防心脏移植术后的急慢性排斥反应,延长小鼠移植心脏的存活时间,并阐明这种效应可能是由 CD25⁺调节性 T 细胞的聚集和对 T 淋巴细胞增殖的控制所介导。Gao 等^[14,18]观察到采用基因敲除法敲除 CCR5 基因(CCR5^{-/-})或应用单克隆抗体阻断 CCR5 与相应配体结合,也可有效延长心脏移植物的存活时间。此外,也有研究^[19]发现浸润 CAV 新生内膜的单核细胞及活化的 Th1 淋巴细胞表面高度表达 CCR5。②体液免疫途径:除细胞免疫途径外,体液免疫也被认为对心脏移植术后的免疫排斥反应有着重要的作用。Schroder 等^[20]报道了应用 CMPD167(人工合成的 CCR5 阻断剂)可延缓恒河猴心脏移植的同种异体抗体产生,有效减轻 CAV 病变,提示 CCR5 在体液免疫中也发挥了重要作用。此外,Schnickel 等^[21]在研究中发现:在小鼠心脏移植模型中联合阻断 CXCR3 和 CCR5 也可有效预防急慢性排斥反应。上述研究说明 CCR5 可能在 CAV 中发挥着重要的作用。

在上述两种不同观点中,后者被广大学者所接受,但是 CCR5 调控 CAV 的确切机制尚不完全清楚,仍需行进一步的临床和基础研究。

5 CCR5 介导的 CAV 靶向治疗

CAV 作为限制心脏移植物长期存活的一个主要因素,治疗手段仍比较局限。现在临床上尚缺乏治疗 CAV 的有效药物,治疗手段主要包括以下 3 种:①移植早期通过使用免疫抑制剂、减少非免疫因素等措施对 CAV 进行早期预防;②冠状动脉成形术;③冠状动脉旁路移植术。但这些方法对 CAV 只能起到一定的缓解作用,并不能根治 CAV。现在彻底治愈 CAV 惟一有效的方法是再次心脏移植,但仍面临着移植后再次发生 CAV 的风险^[3,6]。

相关研究^[13-21]结果表明:在 CAV 形成中 CCR5 表达明显上调,并参与了单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞的趋化和激活,促进内膜增厚和斑块形成,采用相应的抗体中和、药物阻断或基因敲除等方法阻断 CCR5 表达,可有效减少炎症细胞浸润,抑制内膜增厚,延缓 CAV 的发生和发展。阻断趋化因子受体与其配体的相互作用,成为抑制 CAV 的一条新途径。

目前,针对 CCR5 介导的 CAV 靶向治疗研究主要集中在以下两个方面。①药物治疗:通过药物或阻断剂降低或阻断趋化因子受体 CCR5 的表达,可有效延长心脏移植物的存活时间,减缓 CAV 的形

合成的非肽类 CCR5 和 CCR3 阻断剂) 阻断 CCR5 和 CCR3 , 可通过抑制抗原特异性 T 淋巴细胞增殖浸润及减少 γ -干扰素的生成有效地减轻 CAV。也有研究^[10] 结果表明辛伐他汀可通过降低趋化因子受体 CCR5、CCR3、CCR2 及其配体表达而减缓 CAV 形成。

②干细胞基因治疗: Gao 等^[18] 观察到 CCR5^{-/-} 鼠移植心脏的存活时间明显延长, 为干细胞基因治疗 CAV 提供了相关的实验依据。An 等^[23] 应用 RNA 干扰(RNAi) 体外干扰灵长类 CD34⁺ 造血干细胞 CCR5 的表达, 并进行自体细胞移植, 观察到长期稳定的干扰作用, 为干细胞基因治疗提供了可能。此外, 近年来也有研究^[24] 结果表明: 通过 RNAi 在小鼠体内下调 CCR5 的表达, 可有效防止人类免疫缺陷病毒感染, 进一步阐明了采用 RNAi 下调 CCR5 表达的有效性。

6 展 望

CAV 的免疫应答过程有众多趋化信号参与, 从中发现具有独特意义者尤为重要, 将有助于进一步揭示 CAV 的内在机制。随着研究的不断深入, 趋化因子受体 CCR5 在 CAV 中所起的作用逐渐被人们所揭示, 并为 CAV 的治疗与预防提供了新的研究方向。

【参考文献】

[1] Suzuki J, Isobe M, Morishita R, et al. Characteristics of chronic rejection in heart transplantation: important elements of pathogenesis and future treatments[J]. Circ J, 2010, 74(2): 233-239.

[2] Pinney SP, Mancini D. Cardiac allograft vasculopathy: advances in understanding its pathophysiology, prevention, and treatment[J]. Curr Opin Cardiol, 2004, 19(2): 170-176.

[3] Belperio JA, Ardehali A. Chemokines and transpant vasculopathy[J]. Circ Res, 2008, 103(5): 454-466.

[4] van Loosdregt J, van Oosterhout MF, Bruggink AH, et al. The chemokine and chemokine receptor profile of infiltrating cells in the wall of arteries with cardiac allograft vasculopathy is indicative of a memory T-helper 1 response[J]. Circulation, 2006, 114(15): 1599-1607.

[5] Schober A, Zerneck A. Chemokines in vascular remodeling[J]. Thromb Haemost, 2007, 97(5): 730-737.

[6] Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments[J]. Circulation, 2008, 117(16): 2131-2141.

[7] Kuypers DR. Donor chemokine receptor 5 polymorphisms and renal allograft rejection[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(1): 9-12.

[8] Yun JJ, Whiting D, Fischbein MP, et al. Combined blockade of the chemokine receptors CCR1 and CCR5 attenuates chronic rejection[J]. Circulation, 2004, 109(7): 932-937.

[9] Akashi S, Sho M, Kashizuka H, et al. A novel small-molecule com-

[10] Yin R, Zhu J, Shao H, et al. Inhibition of Chemokine receptor CCR2 and CCR5 expression contributes to simvastatin-induced attenuation of cardiac allograft vasculopathy[J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(5): 485-493.

[11] Amano H, Bickerstaff A, Orosz CG, et al. Absence of recipient CCR5 promotes early and increased allospecific antibody responses to cardiac allografts[J]. J Immunol, 2005, 174(10): 6499-6508.

[12] Nozaki T, Amano H, Bickerstaff A, et al. Antibody-mediated rejection of cardiac allografts in CCR5-deficient recipients[J]. J Immunol, 2007, 179(8): 5238-5245.

[13] Hancock WW, Lu B, Gao W, et al. Requirement of the chemokine receptor CXCR3 for acute allograft rejection[J]. J Exp Med, 2000, 192(10): 1515-1520.

[14] Gao W, Faia KL, Csizmadia V, et al. Beneficial effects of targeting CCR5 in allograft recipients[J]. Transplantation, 2001, 72(7): 1199-1205.

[15] Kwon J, Hu H, Schadde E, et al. Altered distribution of H60 minor H antigen-specific CD8⁺ T cells and attenuated chronic vasculopathy in minor histocompatibility antigen mismatched heart transplantation in CXCR3^{-/-} mouse recipients[J]. J Immunol, 2007, 179(12): 8016-8025.

[16] Li J, Xia J, Zhang K. Suppression of acute and chronic cardiac allograft rejection in mice by inhibition of chemokine receptor 5 in combination with cyclosporine A[J]. J Surg Res, 2009, 157(1): 81-90.

[17] Li J, Zhang K, Ye P, et al. CCR5 blockade in combination with rapamycin prolongs cardiac allograft survival in mice[J]. Clin Exp Immunol, 2009, 157(3): 437-445.

[18] Gao W, Topham PS, King JA, et al. Targeting of the chemokine receptor CCR1 suppresses development of acute and chronic cardiac allograft rejection[J]. J Clin Invest, 2000, 105(1): 35-44.

[19] Hagemeijer MC, van Oosterhout MF, van Wichen DF, et al. T cells in cardiac allograft vasculopathy are skewed to memory Th-1 cells in the presence of a distinct Th-2 population[J]. Am J Transplant, 2008, 8(5): 1040-1050.

[20] Schroder C, Pierson RN, Nguyen BN, et al. CCR5 blockade modulates inflammation and alloimmunity in primates[J]. J Immunol, 2007, 179(4): 2289-2299.

[21] Schnickel GT, Bastani S, Hsieh GR, et al. Combined CXCR3/CCR5 blockade attenuates acute and chronic rejection[J]. J Immunol, 2008, 180(7): 4714-4721.

[22] Bastani S, Sherman W, Schnickel GT, et al. Chemokine receptor blockade with a synthetic nonpeptide compound attenuates cardiac allograft vasculopathy[J]. Transplantation, 2009, 88(8): 995-1001.

[23] An DS, Donahue RE, Kamata M, et al. Stable reduction of CCR5 by RNAi through hematopoietic stem cell transplant in non-human primates[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2007, 104(32): 13110-13115.

[24] Kim SS, Peer D, Kumar P, et al. RNAi-mediated CCR5 silencing by LFA-1-targeted nanoparticles prevents HIV infection in BLT mice