

T 淋巴细胞与高血压肾损伤的研究进展^{*}

陈 录 杨秀红[△]

(华北理工大学基础医学院生理学系,唐山 063000)

摘要 近年来,免疫机制特别是 T 淋巴细胞参与的免疫反应在高血压肾损伤中备受关注。高血压期间新抗原产生、共刺激信号、交感神经兴奋和高浓度盐可激活 T 淋巴细胞,被激活的 T 淋巴细胞不仅通过引起炎症反应导致肾损伤,还可以通过促进氧化应激、影响水盐代谢、激活肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)导致肾脏形态学改变和功能降低。肾损伤进一步刺激血压升高,形成恶性循环,加剧肾病进展。

关键词 高血压;肾损伤;T 淋巴细胞;免疫机制

中图分类号 R544;R392;R363

高血压是心血管疾病的主要危险因素之一,据世界卫生组织统计,全世界超过 13 亿成年人患高血压,每年导致 900 万人死亡^[1]。63%~90% 的高血压患者会累及肾脏,造成肾衰竭,其主要表现包括肾小血管管腔增厚、肾小球硬化、肾功能降低,最终影响患者的生活质量和寿命(Evans 等, 2016)。

近年来,人们对高血压肾损伤的发病机制进行大量深入的研究,其主要涉及血流动力学改变、RAS 稳态失衡、免疫紊乱、交感神经亢奋等,而 T 淋巴细胞参与的免疫反应备受关注。早在 1993 年,Mai 等人就发现高血压患者肾间质 T 淋巴细胞浸润。此外,在实验性高血压动物模型中也发现,肾脏 T 淋巴细胞浸润以及肾小球损伤(Justine 等, 2018)。目前,高血压肾损伤被认为是一种自身免疫性疾病,新抗原产生、共刺激信号、交感神经兴奋和高浓度盐可激活 T 淋巴细胞,进而导致肾损伤。T 淋巴细胞不仅通过介导炎症反应引起肾损伤,还可以通过氧化应激、水盐代谢、RAS 系统导致肾损伤,进而刺激血压升高,形成恶性循环。另有研究显示,可以通过免疫抑制剂或重组激活基因(recombine aseactivating gene, RAG)敲除来抑制 T 淋巴细胞浸润肾脏,进而改善血压升高和肾脏损伤^[2]。

一、T 淋巴细胞的分类

在胸腺中,T 淋巴细胞(又称 T 细胞)表达 T 细胞受体标志着前 T 细胞转化为双阳性 T 细胞(CD4⁺、CD8⁺)。在胸腺皮质中,双阳性 T 细胞与胸腺上皮细胞的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)低亲和力结合时,发生阳性选择,获得 MHC 限制性。随后进入胸腺髓质,双阳性 T 细胞与胸腺基质细胞的 MHC 高亲

和力结合时,发生阴性选择,获得 MHC 自身耐受性。经历阳性选择和阴性选择的 T 细胞实现 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞的分化^[3]。

CD4⁺ T 细胞通常称为辅助 T 细胞(T helper cells, Th cells),根据分泌细胞因子的不同可以分为 Th1、Th2、Th17、Th22 及调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)。Th1 分泌干扰素-γ(Interferon-γ, IFN-γ)、白介素-2(interleukin, IL-2)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α),Th17 分泌 IL-17、IL-21、IL-22,IL-22 也可以由 Th22 产生,这些促炎表型分泌的促炎因子可引起肾脏炎症反应。相反,Th2 和 Tregs 是一类具有免疫抑制功能的 CD4⁺ T 细胞,IL-4、IL-5、IL-13 由 Th2 细胞产生,Tregs 产生 IL-10、IL-35 和转化生长因子 β1(transforming growth factor β1, TGF-β1),这些抑炎表型通过产生抗炎因子可抑制高血压肾损伤^[4,5]。

CD8⁺ T 细胞又称细胞毒性 T 细胞,在受到 MHCI 类抗原刺激后表达 IFN-γ、颗粒酶和穿孔素^[6]。Sun 等发现,T 细胞上盐皮质激素受体激活可以促进 CD8⁺ T 细胞活化,进而导致 IFN-γ 在肾脏积累以及肾损伤分子中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)在肾脏高表达。CD8⁺ T 细胞不仅通过分泌细胞因子介导肾损伤,还可以通过与肾脏远曲小管细胞直接接触导致水钠潴留,促进盐敏感性高血压的发展(Liu 等, 2017)。

^{*} 国家自然科学基金(81970359;81372029)资助课题

[△] 通信作者 yangxiuhong@ncst.edu.cn

二、T 淋巴细胞的激活

在高血压患者和实验性高血压动物模型中的研究发现,新抗原产生、共刺激信号、交感神经兴奋和高浓度盐都可以激活肾脏 T 细胞,进而导致肾损伤(图 1)。

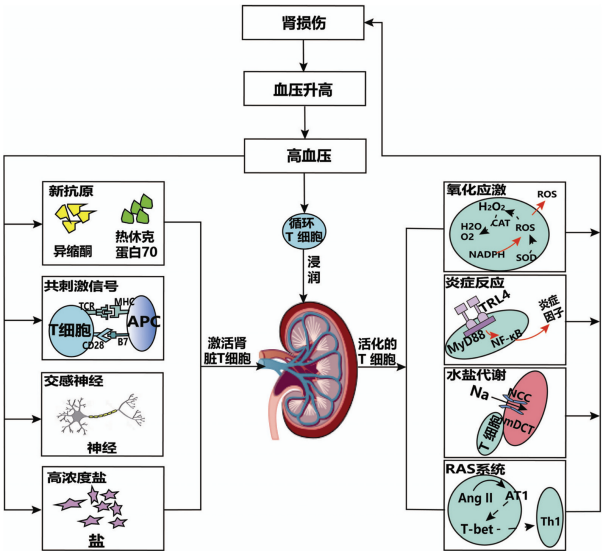


图 1 T 细胞参与高血压肾损伤(改自 Caillon 等^[4])

APC:抗原呈递细胞,TCR:T 细胞受体,MHC:主要组织相容性复合体,NADPH:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,ROS:活性氧,SOD:超氧化物歧化酶,CAT:过氧化氢酶,TLR4:Toll 受体 4,MyD88:髓样分化因子 88,NF-κB:核因子 κB,NCC:钠氯协同转运蛋白,AT1:AngII 型受体,T-bet:Th1 转录因子

(一)新抗原产生 热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)是在应激条件下产生的应激蛋白,其在高血压患者的血清中高表达。HSP70 作为抗原,刺激高血压患者循环的 T 细胞发生强烈增殖反应。与对照组相比,高血压大鼠肾小管中 HSP70 的表达可升高 8~20 倍,使用 HSP70 抗原肽让大鼠对 HSP70 获得耐受后,肾脏 T 细胞浸润数量降低以及抑炎因子 IL-10 表达水平升高。进一步研究发现,通过肾静脉注射 HSP70 质粒,可刺激肾脏 T 细胞活化并释放炎症因子,导致肾损伤(Pons 等. 2013)。总之,循环和肾脏高表达的 HSP70 可作为抗原激活 T 细胞,从而参与高血压肾损伤。

T 细胞不仅可以被 HSP70 激活,也可被树突状细胞(dendritic cells, DC)产生的异缩酮激活。在 Ang II 诱导的高血压小鼠中发现,高血压可刺激 DC 中活性氧(reactiveoxygen species, ROS)产生,导致花生四烯酸氧化形成异缩酮并与蛋白赖氨酸残基结合,其复合物被认为是非自身蛋白质,DC 将其

呈递给 T 细胞,刺激 T 细胞活化和释放炎症因子,最终导致肾脏炎症反应。相反,使用 2-羟基苄胺清除异缩酮,可降低 T 细胞活化,减弱 Ang II 诱导的血压升高和肾损伤(Kirabo 等. 2014)。由此可见,可以通过抑制 DC 产生异缩酮来阻止 T 细胞活化,缓解高血压肾损伤。

(二)共刺激信号 血管内皮细胞、肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cells, RTEC)、巨噬细胞等抗原提呈细胞受到抗原刺激后,其 MHC 向 T 细胞受体提供信息,这是激活 T 细胞的第一信号。激活 T 细胞的第二信号是 T 细胞的 CD28 与抗原提呈细胞上 B7 配体(CD80 或 CD86)相互作用,这也是 T 细胞激活所必需的共刺激信号(Dixon 等. 2017)。有研究显示,在高血压小鼠脾脏和淋巴结中,DC 高表达共刺激分子(CD80 和 CD86)可激活 T 细胞(Annet 等. 2014)。另外,通过细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 免疫球蛋白或 B7 基因敲除阻断共刺激分子(CD80 或 CD86)与 CD28 的协同作用,可抑制 T 细胞共刺激信号的产生,进而阻止高血压小鼠肾脏 T 细胞的激活以及炎症因子产生,最终减轻肾脏炎症^[2]。以上研究不仅证明共刺激信号在肾脏炎症反应中发挥重要作用,也为针对共刺激信号来治疗肾炎提供新思路。

(三)交感神经兴奋 大脑作为神经系统的指挥中心,不仅通过调节心血管功能来控制血压,也可以通过促进 T 细胞活化来参与高血压的发展。有研究指出,破坏第三脑室前腹侧区可阻止早期 T 细胞活化分子 CD69 的表达,同时降低血压以及循环 T 细胞的活化数量(Marvar 等. 2010)。此外,中枢系统所支配的交感神经参与脾脏 T 细胞的激活,间接导致肾脏损伤。在盐敏感性高血压小鼠模型中发现,腹腔神经节可以驱动脾脏交感神经导致胎盘生长因子(Placental growth factor, PIGF)表达水平升高,PIGF 可通过介导 T 细胞共刺激信号激活 T 细胞,活化的 T 细胞向肾脏浸润。相反,PIGF^{-/-}可降低共刺激分子 CD86 表达进而抑制脾脏 T 细胞活化,最终减轻 Ang II 诱导的肾损伤(Marialuisa 等. 2018)。

除此之外,交感神经可以直接激活肾脏 T 细胞,导致肾脏损伤。肾脏去交感神经术是治疗高血压的一种方法,可显著降低高血压患者的血压和循环中双阴性 T 细胞(CD3⁺CD4⁻CD8⁻)数量^[7,8]。此外,双侧肾脏去神经治疗可降低 Ang II 诱导的血压升高,抑制肾脏 T 细胞活化,改善肾损伤。但是

单侧去神经未能降低血压,只减少去神经侧肾脏 T 细胞的活化和浸润(Xiao 等. 2015)。相矛盾的是,Christopher 等人近期发现,肾脏双侧去神经没有降低高血压大鼠肾脏 T 细胞数量,而是通过降低 DC 的数量来减轻肾脏炎症^[9]。由此可见,肾脏交感神经通过激活肾脏 T 细胞导致肾脏炎症这一观点仍然存在争议,有待进一步研究证实。

(四)高浓度盐 随着盐敏感性高血压模型中免疫激活机制的深入研究,学者们发现高浓度盐可以直接激活 T 细胞。在体外,高浓度盐可以刺激 CD4⁺ T 细胞向 Th17 极化(Kleinewietfeld 等. 2015),高盐饮食也会增加肾脏 Th17 细胞的积累(Douglas 等. 2020),Th17 细胞又可以通过促进 RTEC 对钠离子的重吸收来促进血压升高(Norlander 等. 2016)。此外,血清/糖皮质激素调节激酶 1 (serum/glucocorticoid regulated kinase 1, SGK1)在盐诱导的 T 细胞向 Th17 极化过程中发挥重要作用,T 细胞敲除 SGK1,可以抑制 T 细胞向 Th17 的极化以及 IL-17A 的分泌,同时减轻高血压小鼠主动脉血管炎症(Norlander 等. 2017)。

另一方面,高浓度盐还可以通过激活 DC 间接促进 T 细胞活化。钠通过上皮钠通道进入 DC,刺激其产生超氧化物并形成免疫原性蛋白质复合物,随后 DC 通过共刺激信号刺激 T 细胞活化,进而产生细胞因子 IL-17A 和 IFN- γ 。除此之外,高浓度盐还可以刺激 DC 产生细胞因子 IL-1 β ,后者可以激活 T 细胞并使其释放炎症因子 IL-17A(Barbaro 等. 2017)。由此可见,高血压患者可以通过控制盐的摄入来抑制 T 细胞活化,防止血压升高和肾脏损伤。

三、T 淋巴细胞在高血压肾损伤中的作用

高血压期间,肾脏 T 细胞浸润可导致肾脏各级动脉出现纤维性增厚、管腔狭窄以及肾小球硬化,最终肾脏功能损伤。而这些肾脏功能损伤很大程度取决于 T 细胞介导的炎症反应程度、氧化应激水平、水盐代谢平衡、RAS 系统稳态(图 1)。

(一)炎症反应 高血压被认为是一种低度炎症性疾病,肾脏是关键的终末靶器官^[4]。Toll 受体 4 (toll like receptor 4, TLR4)信号通路的激活,炎症因子的产生和释放,这一系列级联反应在炎症中发挥重要作用。

炎症反应被 Toll 信号通路调节已得到充分证明。Ang II 可刺激 TLR4 使活化的 TLR 结构域和髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)形成 TLR-MyD88 复合体,引起 IL-1 受体

相关激酶 1(IL-1 receptor associated kinase 1, IRAK1)、IRAK4 和 TNF 受体关联因子 6(TNF receptor associated factor 6, TRAF6)的募集,并导致 IRAK1 和 TRAF6 发生磷酸化。磷酸化的 TRAF6 分子将信号传导给下游分子 I κ B 激酶(I κ B kinase complex, IKK)和磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB),导致核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)转入细胞核。同时,磷酸化的 TRAF6 分子还可以通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)激活活化转录因子-1(activating protein-1, AP-1),NF- κ B 的核转位和 AP-1 的激活均促进炎症因子产生,导致炎症级联反应^[10]。

Toll 信号通路激活并释放炎症因子参与高血压肾损伤^[11]。有研究显示,Ang II 作用于 Ang II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1)可激活肾小管上皮细胞的 TLR4-NF- κ B 信号通路,使用小干扰 RNA 抑制 TLR4 的表达,可以降低肾小管上皮细胞炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平(Anand 等. 2015)。此外,TLR4 敲除可以缓解 Ang II 诱导的血压升高和肾脏损伤(Sathnur 等. 2017)。Sahoo 等人指出,血管炎症可激活 T 细胞内源性 TLR4 和 MyD88 表达,并且参与胞内信号转导,进而促进 T 细胞分化^[12,13]。由此可见,TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路可能是 T 细胞活化、慢性炎症和高血压肾损伤之间的桥梁(图 2)。

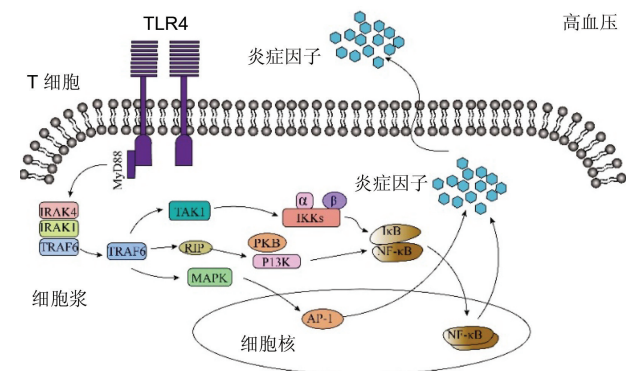


图 2 T 细胞 TLR4 信号通路(改自曾小娜等. 2020)

高血压期间,T 细胞分泌的促炎细胞因子是导致肾损伤的重要原因。有研究显示,高血压患者血清中促炎因子(IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-17A 等)水平增加(Mirhafez 等. 2014),并且在肾组织炎细胞浸润区域,还可以检测到 Th17 分泌的 IL-17A^[14]。重要的是,通过基因敲除或使用免疫抑制药物可降

低高血压动物肾脏促炎因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-17A 等)的表达水平,进而减轻肾脏损伤(Bernardo 等, 2017)。此外,Ang II 诱导的高血压小鼠给予抗 IL-17A 抗体治疗,可降低肾脏炎细胞浸润和趋化因子等促炎基因的表达,最终减轻肾脏炎症。相反,将 IL-17A 输注到正常小鼠体内,导致小鼠血压升高、肾脏炎细胞浸润以及趋化因子表达水平显著升高,从而加速肾脏炎症反应^[14,15]。由此可见,抑制肾脏中促炎因子的表达,可减轻肾损伤。

肾脏抑炎细胞因子水平降低是导致高血压肾损伤的另一重要原因。在高血压患者和高血压动物模型中发现,血清抑炎因子(IL-4、IL-10、IL-13 等)的表达水平降低^[16]。Ni 等^[17]使用硫化氢(抗炎药物)治疗自发性高血压大鼠,可以提高血清中 IL-10 的表达水平,进而缓解血管功能障碍以及肾脏损伤。相反,在 Ang II 和高盐饮食诱导的高血压大鼠中发现,IL-10 敲除可加重肾小球硬化以及间质纤维化(Purnima 等, 2017)。总之,促进肾脏中抑炎因子的表达,也可减轻肾损伤。

(二)氧化应激 高血压期间肾脏烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶活性增强和抗氧化酶超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性减弱,机体氧化/还原动态失衡,导致大量 ROS 产生,引起肾脏氧化损伤。

T 细胞通过增强 NADPH 氧化酶活性来促进 ROS 的产生,最终导致肾损伤。本实验室前期研究发现,肾素(rennin, Ren)和血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)双转基因高血压小鼠的肾脏 NADPH 氧化酶 p47phox 亚基表达水平升高,给予阿利克仑(肾素抑制剂)治疗后,可降低其表达并减轻肾损伤。此外,高盐饮食喂养盐敏感性高血压大鼠,在肾脏浸润的 T 细胞中发现,NADPH 氧化酶 p91phox, p22phox 和 p4phox 亚基表达水平升高,肾脏氧化损伤(De 等, 2011)。另外,在 AGT-REN 双转基因高血压大鼠中发现,免疫抑制剂地塞米松可降低肾脏 p22phox 阳性 T 细胞的数量以及 ROS 的产生(Muller 等, 2002)。由此可见,T 细胞产生的 ROS 参与肾脏氧化损伤。

T 细胞通过降低 SOD 活性来促进 ROS 生成,进而导致肾脏损伤。SOD 可催化超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)发生歧化反应,生成 O_2 和 H_2O_2 , H_2O_2 被过氧化氢酶催化清除,高血压期间 SOD 活性显著降

低,机体抗氧化能力也随之降低(Kvandova 等, 2018)。本课题组在 AGT-REN 双转基因高血压小鼠肾脏中发现,SOD 活性显著降低,给予阿利克仑治疗后 SOD 活性升高,肾损伤减轻。SOD 按其所含金属辅基不同可分为 SOD1、SOD2 和 SOD3。在盐敏感性高血压大鼠中发现,SOD3 敲除使肾脏出现纤维化、肾小球硬化以及肾功能衰竭^[18]。此外, SOD2^{-/-} T 细胞中($O_2^{\cdot-}$)表达升高,T 细胞增殖能力显著增强^[19],这可能是肾脏浸润 T 细胞数量增加的原因之一。目前,关于 T 细胞的抗氧化能力在高血压肾损伤中的研究较少,有待进一步深入研究。

(三)水盐代谢 肾脏主要通过维持钠稳态来控制全身血压,T 细胞及其释放的细胞因子通过上调钠转运蛋白的表达来破坏肾脏钠稳态,最终导致高血压肾损伤。

在高血压期间,T 细胞可刺激钠氯协同转运蛋白(Na^+-Cl^- cotransporter, NCC)表达水平增加,降低钠和水的排泄,导致血压升高和肾损伤。Liu 等(2017)研究发现,CD8⁺ T 细胞直接接触肾脏的远曲小管,可刺激远曲小管细胞 NCC 表达水平升高,NCC 的激活可使钠离子流入增加,导致水钠潴留。另外,从高血压小鼠脾脏中分离的 CD8⁺ T 细胞过继转移给正常小鼠,可增加肾脏 NCC 磷酸化,导致水钠潴留(Norlander 等, 2016)。除此之外,T 细胞释放的 IL-17A 也可以上调肾小管官腔 NCC 的表达。然而 IL-17A 缺乏导致肾脏近曲小管 NCC 表达降低,促进钠的排泄,减轻肾损伤(Kamat 等, 2015, Norlander 等, 2016)。

另外,T 细胞及其细胞因子还可以通过上调其他钠转运蛋白来降低钠和水的排泄,导致肾损伤。CD8⁺ T 分泌的 IFN- γ 敲除,可降低小鼠肾近端小管的钠氢交换蛋白-3 和钠磷协同转运蛋白-2 的表达及 NCC 和 $Na^+-K^+-Cl^-$ 协同转运蛋白的活性,进而抑制 Ang II 诱导的水钠潴留(Kamat 等, 2015)。有研究证明 A20 是一种抗炎信号分子,参与细胞内信号级联反应,可抑制 T 细胞活化。在 Ang II 诱导的高血压小鼠模型中,敲除 A20 的树突状细胞可以刺激肾脏记忆性 CD8⁺ T 细胞发生增殖反应,同时上调上皮钠通道 γ 和 Na^+/H^+ 交换蛋白 3 的表达,但是并没有增加 NCC 和 $Na^+-K^+-Cl^-$ 协同转运蛋白 2 的表达,最终导致水钠潴留^[20]。对于 T 细胞上调钠转运蛋白,进而导致水钠潴留的具体机制尚不明确,有待进一步研究。

(四)RAS 系统 RAS 是调控和维持机体内环境稳态的重要体液调节系统,存在于循环以及肾脏等局部组织,经典的 RAS 主要包括肾素、血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、AngII、AT1 等。肾素将 AGT 分解为 Ang I, Ang I 随后被 ACE 裂解产生 Ang II, Ang II 通过与 AT1 结合发挥收缩血管、升高血压等作用。随着研究的不断深入,ACE2/Ang(1-7)/Mas 受体(Mas receptor, Mas)轴作为拮抗经典轴而具有保护作用的新支路被大家逐渐认识。ACE2 通过降解 Ang II 生成 Ang(1-7),后者作用 Mas 发挥舒张血管、降低血压等作用。

循环和肾内 RAS 失衡是高血压肾损伤的重要原因之一。临床研究发现原发性高血压患者循环中 ACE/Ang II 和 ACE2/Ang(1-7)失衡^[21],在 AGT-REN 双转基因高血压小鼠循环中 Ang II/Ang(1-7)升高,肾脏 Ang II/Ang(1-7)、ACE/ACE2、AT1/MAS 升高,肾脏炎细胞浸润,给予阿利克仑治疗可缓解 RAS 失衡以及肾脏损伤(范素静等. 2016)。此外,在 Ang II 诱导的高血压小鼠中发现,肾脏 T 细胞浸润以及肾脏损伤^[22]。另外,AngII 输注不能导致 Rag1^{-/-} 的小鼠(体内不表达成熟的 T 细胞)血压升高和血管损伤,但将 T 细胞(非 B 细胞)过继转移则恢复高血压反应(Guzik 等. 2007)。Drummond 等^[2]在 Ang II 诱导的高血压小鼠中发现,使用免疫抑制剂霉酚酸酯治疗可减少肾 T 细胞浸润,降低血压以及减轻肾损伤。由此可见,高血压 RAS 失衡是通过 T 细胞活化来参与肾脏损伤。

T 细胞自身存在 RAS,其活性改变在高血压肾损伤中也发挥重要作用。有研究显示,用 Ang II 刺激高血压患者血清中分离的 T 细胞发现,其内源性 Ang II 表达升高,ACE 和 AT1 mRNA 表达均显著增加。此外,盐敏感性高血压大鼠饮食盐从 0.4% NaCl 增加到 4.0% NaCl,可显著增加肾脏 T 细胞的浸润,并且浸润的 T 细胞可检测到肾素和 ACE 活性,给予免疫抑制剂霉酚酸酯治疗可减少肾脏 T 细胞浸润,降低肾脏 Ang II 表达,并减轻肾损伤(Miguel 等. 2010)。由此可见,T 细胞自身内源性 Ang II 的产生可上调肾内 Ang II 表达水平,进而参与肾脏损伤。

研究表明,肾脏 AT1 受体激活发挥损伤作用,而 T 细胞 AT1 受体激活却发挥保护作用^[23]。Wen 等^[24]发现,激活 T 细胞 AT1 受体可钝化 T 细胞向促炎表型极化,从而保护肾脏免受损伤。此外,使用

Ang II 刺激 T 细胞特异性敲出 AT1 的小鼠时,肾脏中 CD4⁺ T 细胞数量及其释放的促炎因子(IFN- γ 和 TNF- α) 水平表达增加,同时肾损伤分子 NGAL mRNA 表达升高以及足细胞丢失。进一步研究表明,激活 T 细胞上 AT1 受体会降低肾脏趋化因子配体 5 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)的表达,减少肾脏中单核细胞积累(Zhang 等. 2012)。总之,与肾脏组织相比,T 细胞上的 AT1 受体在高血压中起保护作用。

T 细胞自身分泌 AngII 作用于 AT1,促进 T 细胞活化^[25]。Hoch 等(2009)研究发现,采用抗 CD3 抗体可激活小鼠循环中的 T 细胞,并产生内源性 Ang II。有研究发现,T 细胞 AT1 受体的表达水平随着 T 细胞的激活而增加,活化的 T 细胞,AT1 表达水平增加 10 倍(Silva-Filho 等. 2011)。由于 Ang II 的经典作用是通过其与 AT1 受体的结合介导的,研究人员推测 Ang II 可能通过 AT1 受体激活 T 细胞,其具体机制有待进一步研究。

四、结语与展望

T 细胞是重要的免疫细胞,其介导的免疫应答在高血压肾损伤中发挥重要作用。共刺激信号、新抗原产生、交感神经兴奋和高浓度盐可以激活肾脏浸润的 T 细胞,被激活的 T 细胞通过炎症反应、氧化应激、水盐代谢、RAS 系统导致肾脏损伤,进而促进血压升高,形成恶性循环。

研究发现,循环和肾内 RAS 失衡可以引起肾脏 T 细胞浸润,T 细胞等免疫细胞主要是通过释放炎症因子参与肾脏损伤。有研究表明 T 细胞本身存在 ACE/AngII/AT1 轴,那么 T 细胞是否也存在 RAS 新轴 ACE2/Ang(1-7)/MAS? 然而,近期一篇关于免疫细胞上是否表达 ACE2 的研究表明,ACE2 在人外周血 T 细胞几乎不表达,而在活化的 M1 型巨噬细胞上表达显著增加(Xiang 等. 2020)。由于目前关于 T 细胞上 ACE2/Ang(1-7)/MAS 轴研究较少,在高血压疾病状态下,T 细胞是否会表达 ACE2/Ang(1-7)/MAS 有待进一步研究。

在高血压患者和实验性动物模型均发现,肾脏浸润的 T 细胞及其释放的炎症因子在肾脏炎症反应中发挥重要作用。然而,目前 RTEC 介导的免疫应答在肾脏损伤中得到广泛关注。有学者认为 RTEC 是一种免疫细胞,Ang II 可刺激 RTEC 产生炎症因子和趋化因子,进而募集更多的 T 细胞迁移到受损肾脏局部(Quan-zhen 等. 2015, Zuk 等.

2016, Feng 等. 2017)。除此之外, RTEC 表面伴侣蛋白 CCT6A 可作为抗原刺激 T 细胞活化(Hui 等. 2016)。活化的 T 细胞又可以刺激 RTEC 分泌趋化因子和炎症因子, 招募更多免疫细胞浸润肾脏(Xi-aoping 等. 2020)。因此我们推测, 在高血压疾病状态下, RTEC 不仅可以激活 T 细胞, 还可以刺激其产生炎症因子, 肾脏的 T 细胞和炎症因子又可以刺激 RTEC 分泌趋化因子, 吸引更多 T 细胞浸润肾脏, 放大和延续炎症反应。深入研究 RTEC 与 T 细胞之间的相互作用, 将为高血压肾损伤的治疗提供新思路。

参 考 文 献

- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16 : 223 ~ 237.
- Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, et al. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19 : 517~532.
- Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*, 2018, 48 : 202~213.
- Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of immune cells in hypertension. *Br J Pharmacol*, 2019, 176 : 1818 ~ 1828.
- Lu X, Crowley SD. Actions of immune cells in the hypertensive kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29 : 515~522.
- Ren J, Crowley SD. Role of T-cell activation in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316 : H1345~H1353.
- Syed M, Osman M, Alhamoud H, et al. The state of renal sympathetic denervation for the management of patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97 : E438 ~ E445.
- Delgado Silva J, Almeida JS, Rodrigues-Santos P, et al. Activated double-negative T cells (CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ HLA-DR⁺) define response to renal denervation for resistant hypertension. *Clin Immunol*, 2020, 218 : 108521.
- Banek CT, Gauthier MM, Van Helden DA, et al. Renal inflammation in DOCA-salt hypertension. *Hypertension*, 2019, 73 : 1079~1086.
- Mohan S, Gupta D. Crosstalk of toll-like receptors signaling and Nrf2 pathway for regulation of inflammation. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108 : 1866~1878.
- Fehrenbach DJ, Abais-Battad JM, Dasinger JH, et al. Salt-sensitive increase in macrophages in the kidneys of Dahl SS rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317 : F361~F374.
- Sahoo SS, Pratheek BM, Meena VS, et al. VIPER regulates naive T cell activation and effector responses: Implication in TLR4 associated acute stage T cell responses. *Sci Rep*, 2018, 8 : 7118.
- Mandruja R, Jain A, Gao Y, et al. MyD88 signaling in T cells is critical for effector CD4 T cell differentiation following a transitional T follicular helper cell stage. *Infect Immun*, 2018, 86 : e00791.
- Orejudo M, Rodrigues-Diez RR, Rodrigues-Diez R, et al. Interleukin 17A participates in renal inflammation associated to experimental and human hypertension. *Front Pharmacol*, 2019, 10 : 1015.
- Lee E, Kim N, Kang J, et al. Activated pathogenic Th17 lymphocytes induce hypertension following high-fructose intake in Dahl salt-sensitive but not Dahl salt-resistant rats. *Dis Model Mech*, 2020, 13 : 5.
- Wen Y, Crowley SD. Renal effects of cytokines in hypertension. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165 : 443 ~ 454.
- Ni X, Zhang L, Peng M, et al. Hydrogen sulfide attenuates hypertensive inflammation via regulating connexin expression in spontaneously hypertensive rats. *Med Sci Monit*, 2018, 24 : 1205~1218.
- Guo H, Xu D, Kuroki M, et al. Kidney failure, arterial hypertension and left ventricular hypertrophy in rats with loss of function mutation of SOD3. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152 : 787~796.
- Moshfegh CM, Collins CW, Gunda V, et al. Mitochondrial superoxide disrupts the metabolic and epigenetic landscape of CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes. *Redox Biol*, 2019, 27 : 101141.
- Lu X, Rudemiller NP, Wen Y, et al. A20 in myeloid cells protects against hypertension by inhibiting dendritic cell-mediated T-cell activation. *Circ Res*, 2019, 125 : 1055~1066.
- 李世超. 血清 ACE/Ang II 和 ACE2/Ang(1-7)失衡与高血压性心脏病的相关性研究. 华北理工大学, 2016.
- Li X, Cai W, Xi W, et al. MicroRNA-31 regulates immunosuppression in Ang II (Angiotensin II)-induced hypertension by targeting Ppp6C (protein phosphatase 6c). *Hypertension*, 2019, 73 : e14~e24.
- Wang Z, Wang S, Zhao J, et al. Naringenin ameliorates renovascular hypertensive renal damage by normalizing the balance of renin-angiotensin system components in rats. *Int J Med Sci*, 2019, 16 : 644~653.
- Wen Y, Rudemiller NP, Zhang J, et al. Stimulating type 1 angiotensin receptors on T lymphocytes attenuates renal fibrosis. *Am J Pathol*, 2019, 189 : 981 ~ 988.
- Tawinwung S, Petpiroon N, Chanvorachote P. Blocking of type 1 angiotensin II receptor inhibits T-lymphocyte activation and IL-2 production. *In Vivo*, 2018, 32 : 1353~1359.