

# 免疫细胞和高血压

史云聪<sup>1,2</sup>, 左庆娟<sup>2</sup>, 李刚<sup>1,2</sup>

1. 河北医科大学研究生部, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省人民医院老年心血管科

高血压是心血管病的主要危险因素,原发性高血压病因不明,发病机制复杂。除了交感神经和副交感神经系统、肾素血管紧张素醛固酮系统和内皮素系统紊乱、遗传倾向、环境等因素以外,低度炎症也是引起和维持血压升高的重要因素<sup>[1-3]</sup>。研究发现,天然免疫细胞(单核/巨噬细胞)和适应性免疫细胞(T 淋巴细胞)在高血压时数量增加。天然和适应性免疫反应可能参与了血压升高和靶器官损害的病理过程。本文将对参与天然免疫和适应性免疫反应的不同细胞群与高血压之间的关系进行综述。

## 1 天然免疫系统在高血压发病中的作用

天然免疫系统在适应性免疫的启动和持续应答中起着重要作用,这是高血压和血管损伤的关键机制。天然免疫反应是由特定的效应细胞介导的,这些细胞可以通过任何一种直接机制(例如细胞因子和趋化因子的产生、补体系统蛋白质的激活和吞噬)或者通过抗原呈递激活适应性免疫系统启动宿主防御反应和炎症反应。此外,还可能高血压的发生中发挥一定的作用。

**1.1 单核/巨噬细胞与高血压** 单核细胞/巨噬细胞与高血压的发病相关。血压水平的升高通常伴随着单核/巨噬细胞在靶器官的浸润和数量增加。M2 巨噬细胞可释放转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和血小板衍生生长因子,促进成纤维细胞分化为产生胶原的肌成纤维细胞,还可产生参与胶原和弹性蛋白分解及重组的物质<sup>[4]</sup>。因此,高血压发病期间血管壁中 M2 巨噬细胞数量的增加可能导致血管硬化和重塑。一项研究发现巨噬细胞在实验性高血压小鼠主动脉内聚集,呈 M2 极化状态,促进血管炎症和内皮功能障碍导致血压升高。此外,促炎白细胞趋化因子受体 2 (chemokine C-C motif receptor 2, CCR2)在单核细胞和巨噬细胞上高度表达,其对于巨噬细胞在血管壁的积累以及血管增厚和纤维化的发展至关重要。给予高血压小鼠选择性拮抗 CCR2 或用含氯膦酸酯脂质体可减少血管壁中 M2 样巨噬细胞的积

聚,抑制外膜胶原沉积和降低血压<sup>[5]</sup>。因此,研究结果表明,CCR2 拮抗剂 INCB3344 可能作为未来治疗高血压和血管重塑的一种有效方法<sup>[5]</sup>。

**1.2 中性粒细胞与高血压** 中性粒细胞是另一种可能在高血压和心血管损害中起作用的天然细胞。在人类中发现,中性粒细胞与淋巴细胞比值和中性粒细胞计数与患高血压的风险增加有关<sup>[6]</sup>。中性粒细胞分泌介导炎症反应的介质,包括弹性蛋白酶、粒髓过氧化物酶、无氧自由基和各种水解酶。这些介质与组织损伤和斑块破裂有关,并可能导致高血压的风险增加<sup>[6]</sup>。此外,中性粒细胞还会促进活性氧的释放和氧化应激反应,引起血管收缩及肾脏钠水潴留进而导致高血压的发生<sup>[6]</sup>。一项横断面研究结果显示,中性粒细胞与淋巴细胞的对数比值与 24 h 收缩压、舒张压、收缩压负荷和舒张压负荷呈正相关。在未经治疗的原发性高血压患者中,中性粒细胞与淋巴细胞比值增加与高血压的严重程度独立相关<sup>[7]</sup>。

**1.3 自然杀伤 T(natural killer T, NKT)细胞、抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell, APC) 与高血压** NKT 细胞和 APC 参与高血压的发生发展过程。Wang 等<sup>[8]</sup>研究探讨了 APC 表面糖蛋白 CD1d 依赖的 NKT 细胞在血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的心脏重塑中的作用。CD1d 依赖的 NKT 细胞部分通过减少促炎细胞因子以及抑制核转录因子  $\kappa$ B 和 TGF- $\beta_1$ -Smad2/3 信号级联阻止心肌细胞肥大和成纤维细胞分化,从而发挥心脏保护作用。因此,选择性激活 NKT 细胞可能是高血压心脏病的一种新的治疗靶点。Hevia 等<sup>[9]</sup>研究发现,Ang II 和高盐诱导 Ang II 1a 型受体、血管紧张素转换酶和血管紧张素原在肾脏组织中的表达。在近端小管细胞 Ang II 的反应中,依赖于 CD11c<sup>+</sup> APC 诱导的白细胞介素(interleukin, IL)6 介导血管紧张素原的产生。因此,CD11c<sup>+</sup> APC 可上调肾素血管紧张素系统和炎性细胞因子产生,增加钠转运蛋白的活性,进而促进水钠潴留和高血压的发生。此外,研究发现 CD11c<sup>+</sup> APC 缺失不仅能预防炎症,还能通过抑制细胞因子的产生和调节肾小管细胞中钠转运蛋白的表达活性,改善尿钠排泄,从而减弱 Ang II 和高盐处理引起的血压升高。未来需要进一步研究以阐明

CD11c<sup>+</sup>APC 在其他高血压模型和人类高血压中的作用。

1.4 髓鞘源性抑制细胞(myelin derived suppressor cell, MDSC)与高血压 MDSC 是以 CD11b 和 Gr-1 表达为特征的抗炎免疫细胞,调节免疫系统和高血压。研究发现,在脾脏中 Ang II 处理小鼠 MDSC 的耗竭可使产生  $\gamma$  干扰素和 IL-17 的 T 细胞数量增加,加重高血压、肾和心脏损伤。MDSC 通过过氧化氢抑制 T 细胞活性并可减少脾脏和肾脏炎症细胞(包括 T 细胞)的数量及促炎表型。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(dihyronicotinamide adenine dinucleotidephosphate, NADPH)氧化酶 2 依赖的过氧化氢产生对于 MDSC 发挥降压作用至关重要。因此 MDSC 可以抑制炎症和血压的升高<sup>[10]</sup>。此外,最近的研究结果表明,IL-33 治疗可增加体内 MDSC 数量<sup>[11]</sup>,进而改善环孢素 A 诱导的小鼠高血压和器官损害<sup>[12]</sup>。

## 2 适应性免疫系统在高血压发病中的作用

T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞属于适应性免疫系统,可作为免疫应答的指挥者,参与促炎或抗炎过程。这些淋巴细胞通过产生细胞因子、细胞毒性分子或抗体来帮助对抗特定的病原体,如入侵的细菌、病毒和寄生虫。此外,许多研究表明,高血压期间各种免疫细胞亚群浸润血管、肾脏、心脏等组织或器官。特定免疫细胞亚群的靶向耗竭或其免疫功能的抑制对高血压有保护作用。T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等适应性免疫细胞亚群对高血压和终末器官损害的发展具有重要影响。

2.1 B 淋巴细胞与高血压 B 淋巴细胞可促进血压升高,并产生促炎环境,导致血管损伤。在对高血压小鼠模型进行 Ang II 输注 28 d 后发现淋巴组织中 B 细胞活化增强,浆细胞产生增加,从而产生大量抗原和同型特异性抗体(如 IgG、IgA 和 IgE)。因此血清 IgG2b 和 IgG3 在主动脉外膜的沉积增加。此外,在 Ang II 诱导的高血压小鼠模型中进一步研究发现巨噬细胞积聚在血管壁中 IgG 沉积的部位,IgG 可以促进巨噬细胞产生 TGF- $\beta$ 。Ang II 输注导致小鼠主动脉中 TGF- $\beta$  表达增加,因此 TGF- $\beta$  刺激成纤维细胞和血管平滑肌细胞产生胶原增加,促进胶原在血管壁沉积和血管重塑而导致血压升高<sup>[13]</sup>。研究者发现用 CD20 特异性抗体可防止系统性红斑狼疮小鼠高血压和肾损伤的发生<sup>[14]</sup>。蛋白酶体抑制剂硼替佐米也可使系统性红斑狼疮小鼠的平均动脉压明显降低并减少肾小球免疫球蛋白沉积和 B 淋巴细胞浸润到肾脏进而减轻肾损伤发展<sup>[15]</sup>。

2.2 记忆 T 淋巴细胞与高血压 记忆 T 淋巴细胞在高血压中起着重要作用。研究发现 Ang II 诱导的高血压刺激促进小鼠肾脏、主动脉和淋巴结中记忆 T 细胞

的积聚。流式细胞术检测胸淋巴结、胸主动脉和肾脏发现,Ang II 输注后,T 淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>)、主动脉和淋巴结中的记忆 T 细胞(CD3/CD45RO)浸润增加以及循环记忆 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的百分比升高。来源于记忆 T 细胞的 IL-17A 和  $\gamma$  干扰素可在调节 Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> 交换剂异构体 3、近端小管运动肌球蛋白 VI 以及 Ang II 的抗利钠和抗利尿的表达中发挥重要作用。肾脏和外膜组织浸润的具有效应表型的 T 细胞,释放炎症细胞因子(包括 IL-17A、 $\gamma$  干扰素和肿瘤坏死因子- $\alpha$ )进而改变肾脏和血管功能,促进钠水潴留导致血压升高和肾损伤。这些细胞因子的遗传缺失或其特异性拮抗剂的治疗可减轻高血压及其终末器官功能障碍<sup>[16]</sup>。因此,记忆 T 淋巴细胞可在高血压和终末器官损害中发挥重要的病理生理作用。

2.3 调节性 T 淋巴细胞(T regulatory lymphocytes, Tregs)与高血压 Tregs 不仅参与天然和适应性免疫反应,还影响血压调节。Ang II 诱导的高血压与 Treg 的降低和肾皮质中单核细胞/巨噬细胞的增加有关<sup>[17]</sup>。Ang II 诱导的高血压和血管损伤部分是通过巨噬细胞和 T 淋巴细胞产生氧化应激来介导的。因此,Treg 通过抑制活化的单核细胞和巨噬细胞,可使 Ang II 诱导的高血压和血管损伤减弱<sup>[18]</sup>。NADPH 氧化酶 2 有助于激活肾素血管紧张素系统引发高血压和心血管重塑。一项研究探讨了 CD4<sup>+</sup> T 细胞中 NADPH 氧化酶 2 在 Ang II 依赖性高血压和心血管重塑病理生理学中的作用。结果发现,NADPH 氧化酶 2 减弱 Tregs 的活性,增加了包括 Th17 细胞在内的 Ang II 诱导效应 T 细胞的浸润/增殖,从而增强 Ang II 诱导的高血压、心肌纤维化和肥大。在 Tregs 中 NADPH 氧化酶 2 的缺乏通过增加 FoxP3 和核转录因子  $\kappa$ B 激活的水平以及糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR)、细胞毒 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4,CTLA-4)、CD39、CD73 和 CD25 表达水平增强其抑制 Ang II 诱导的高血压和心脏重塑功能。在 IL-2 刺激下,较高的 CD25 水平可能导致 STAT5 磷酸化增加,进一步正反馈促进 Tregs 抑制心血管病作用。NADPH 氧化酶 2 的缺失还会导致 Tregs 和 Th17 细胞之间的平衡发生改变,IL-10 水平升高,IL-17 水平降低,增强 Tregs 抗炎作用。因此,研究表明,靶向抑制 Tregs 中的 NADPH 氧化酶 2 可显著改善 Ang II 诱导的高血压和心血管重塑<sup>[19]</sup>。

2.4  $\gamma\delta$ T 细胞与高血压  $\gamma\delta$ T 细胞不仅具有免疫学功能,还与高血压的病理生理学相关。最近,有研究证明了  $\gamma\delta$ T 细胞在高血压和血管损伤中起着重要作用。 $\gamma\delta$ T 细胞可被新抗原激活并通过分泌促炎细胞因子

IL-17A 或  $\gamma$  干扰素而触发炎症过程和在高血压中发挥作用。一项研究发现在 Ang II 输注引起的高血压过程中,  $\gamma\delta$ T 的数量和活化增加。 $\gamma\delta$ T 细胞介导 Ang II 诱导的小鼠收缩压升高、血管损伤和 T 细胞活化。抗  $\gamma\delta$ T 细胞受体抗体诱导的  $\gamma\delta$ T 细胞耗竭可减弱 Ang II 诱导的收缩压升高和内皮功能障碍, 表明  $\gamma\delta$ T 细胞参与了高血压及炎症反应的发生<sup>[20]</sup>。

**2.5 T 细胞产生的细胞因子与高血压** 许多研究表明, T 细胞产生的细胞因子(如 IL-17A 和  $\gamma$  干扰素)在高血压中起作用。IL-17A 由 Th17 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、Tc 细胞、NKT 细胞和淋巴组织诱导细胞产生。Madhur 等<sup>[21]</sup>显示 Ang II 能增加循环 T 细胞中 IL-17A 的产生并增加主动脉 IL-17A 蛋白的水平。IL-17A 敲除不影响初始血压升高, 但在 Ang II 输注的第 3 周和第 4 周内降低了血压升高水平。消除 IL-17A 可防止 Ang II 引起的主动脉内皮功能障碍、氧化应激以及白细胞和 T 细胞的浸润。因此 IL-17A 也可在终末器官损伤中发挥作用。Saleh 等<sup>[22]</sup>进行的一项研究表明, IL-17A 可诱导多种趋化因子的表达, 如 CCL8、CXCL2 和 CCL7 在人主动脉平滑肌细胞中的表达, 促进免疫细胞渗入主动脉或肾脏导致炎症的发生。此外, IL-17A 通过血清和糖皮质激素调节激酶 1 途径调节肾  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  共转运体, 从而促进血压升高。抗 IL-17A 或 IL-17RA 受体拮抗剂可降低血压, 减轻肾/血管炎症, 减少高血压小鼠模型肾损伤和纤维化标志物。 $\gamma$  干扰素由 Th1 细胞、Tc 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 NKT 细胞产生。研究发现,  $\gamma$  干扰素在长期注射 Ang II 的反应中调节了  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  共转运体、 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  共转运体和  $\text{st20/sps-1}$  相关的富含脯氨酸的激酶的磷酸化和激活<sup>[23]</sup>。 $\gamma$  干扰素通过激活钠转运蛋白或减缓近端钠转运体的压钠反应而导致血压升高。研究表明,  $\gamma$  干扰素基因敲除可降低 Ang II 诱导的小鼠高血压和阻止 Ang II 诱导的近端小管钠重吸收<sup>[23-24]</sup>, 提示 T 细胞产生的细胞因子与高血压的发生相关。

**2.6 趋化因子与高血压** 趋化因子对高血压和终末器官损害的发生产生重要影响。一项研究发现, Ang II 灌注小鼠血管周围脂肪组织中趋化因子 CCL5 表达增强及表达 CCL5 受体 CCR1、CCR3 和 CCR5T 细胞浸润增加<sup>[25]</sup>。CXCR3 与 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 结合, 从而引导 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞进入炎症部位。CXCR3 是否在高血压中起作用尚不清楚。由于 CXCR3 也在内皮细胞和血管平滑肌细胞上表达, CXCR3 基因敲除可能会影响血压的稳态。Wang 等<sup>[26]</sup>研究显示, CXCR2 在高血压和血管功能障碍中起致病作用。趋化因子受体 CXCR2 在多种免疫细胞类型上表达, 对炎症部位中性粒细胞的募集至关重要。高血

压刺激(Ang II 和高盐)通过趋化因子受体通路促进巨噬细胞和 T 淋巴细胞等促炎细胞的血管募集和激活, 增加活性氧和一氧化氮的产生, 导致平滑肌细胞增殖和内皮功能障碍, 从而在高血压的发病机制中发挥重要的作用。研究发现, Ang II 显著上调小鼠主动脉中 CXCR2 mRNA 和蛋白的表达, 增加  $\text{CD45}^+ \text{CXCR2}$  细胞数量。选择性 CXCR2 基因敲除或 CXCR2 抑制剂抑制趋化因子受体 CXCR2 活性可减少主动脉厚度和胶原沉积, 减弱促炎细胞因子表达, 降低 Ang II 或醋酸脱氧皮质酮-盐诱导的血压升高。CXCR2 抑制剂 SB265610 能明显抑制 Ang II 引起的血管炎症和高血压。抑制 CXCR2 通路可能是未来治疗高血压的新靶点<sup>[26]</sup>。

### 3 不同形式的高血压与免疫系统激活

**3.1 盐敏感性高血压** 高钠摄入是增加盐敏感性高血压风险的最重要因素之一。在盐敏感性高血压中, 组织中钠离子的积累伴随着相应的水潴留以维持体液的等渗性。肾钠排泄减少导致细胞外体积膨胀和血流量增加, 进而通过全身自我调节增加全身血管阻力, 导致血压升高。Machnik 等<sup>[27]</sup>研究发现, 给予大鼠高盐喂食会引起其皮肤间质高渗钠积累和液体潴留, 促进单核吞噬细胞系统来源的血管内皮生长因子 C 分泌, 单核吞噬细胞系统细胞通过血管内皮生长因子 C 依赖性作用于淋巴毛细血管网络, 参与间质体积和液体张力的稳态调节。同时, 血管内皮生长因子 C 通过结合并激活血管内皮生长因子 2 受体导致内皮一氧化氮合酶的上调和表达增加。这些机制共同作用可降低血压。一项研究显示 Dahl 盐敏感大鼠肾脏中浸润的 T 淋巴细胞在 4.0% 的 NaCl 喂食中增加。高盐喂养大鼠肾脏分离的 T 淋巴细胞具有肾素和血管紧张素转换酶活性, 从而可能参与了 Ang II 的肾内生成。因此, 浸润的 T 细胞可以通过产生 Ang II 参与盐敏感高血压的发展。长期使用免疫抑制剂霉酚酸酯可减少肾脏 T 淋巴细胞的数量和肾内 Ang II 产生, 减轻盐敏感高血压和蛋白尿<sup>[28]</sup>。

**3.2 Ang II 诱导的高血压** 与低肾素、盐敏感的高血压模型相比, Ang II 诱导的高血压不仅涉及高肾素活性水平表达, 而且免疫和炎症也在其发生机制中发挥重要作用。Chan 等<sup>[29]</sup>研究发现 Ang II 灌注导致 B 细胞活化, 淋巴组织浆细胞数量增加, 血清 IgG 升高。研究结果表明 Ang II 依赖性高血压与外膜 IgG 的沉积有关。从 Ang II 处理的小鼠血清中分离出的 IgG 刺激培养的小鼠巨噬细胞可显著提高 IL-1 $\beta$  的表达。IL-1 $\beta$  能促进活性氧的产生、血管收缩和内皮功能障碍, 进而导致血压升高。此外, 先前的研究表明, Ang II 依赖性

高血压与外膜胶原积累有关,这是血管硬化的主要原因<sup>[30]</sup>。Ang II 诱导 TGF- $\beta$  表达增加,M2 巨噬细胞数量增加,M2 巨噬细胞在 Ang II 依赖性高血压期间积聚在血管壁,并可能通过其重要介质 TGF- $\beta$  促进胶原沉积和血管重塑而导致血压长期升高。抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗(B 细胞的药理耗竭)对 Ang II 诱导的小鼠高血压有保护作用<sup>[29]</sup>。因此,小鼠 Ang II 依赖性高血压与各种淋巴器官的 B 细胞激活有关,针对 B 细胞的靶向药物(利妥昔单抗)可作为未来高血压的治疗方案<sup>[29]</sup>。一项研究显示,Ang II 输注上调 Toll 样受体 4 表达水平,可通过增加氧化应激机制(包括促进血管平滑肌细胞增殖和迁移、基质金属蛋白酶氧化和基质蛋白的产生)引起血管改变,降低一氧化氮的产生和生物利用度,导致高血压相关的炎症、内皮功能障碍、血管重塑和硬化。抗 Toll 样受体 4 抗体通过减少氧化应激来预防高血压的发生和改善高血压大鼠的血管改变。因此,研究得出 Toll 样受体 4 参与 Ang II 所致高血压的血管重塑和内皮功能障碍<sup>[31]</sup>。IL-1 是一种促炎细胞因子,在急性和慢性炎症中起着核心作用,是天然免疫反应的主要诱导因子。Zhang 等<sup>[32]</sup>探讨 IL-1 在 Ang II 依赖性高血压发病机制中的作用的研究。该研究发现一氧化氮可通过抑制 NKCC2 协同转运体促进肾钠排泄。IL-1 受体的激活通过抑制肾脏一氧化氮生物利用度,促进 Ang II 诱导的高血压的肾钠重吸收导致血压升高。

**3.3 妊娠期高血压疾病** 妊娠期高血压疾病是孕产妇和围产期发病率及死亡率的主要原因。子痫前期是最常见的一种,但其病因尚不清楚。子痫前期患者免疫因子的功能或数量可能会发生改变以及免疫应答异常。Tregs 细胞是免疫调节细胞,在调节免疫反应和预防自身免疫性疾病方面具有重要作用。一项对小鼠的研究发现,CNS1 可以诱导叉头盒 P3 (forkhead box protein 3,FOXP3)的表达,是 Tregs 细胞发育和发挥正常功能的重要转录因子。诱导调节性 T 细胞(inducible Tregs,iTreg)的分化可导致螺旋动脉重塑异常、高流产率和炎症症状<sup>[33]</sup>。Tregs 细胞可以抑制 Th1 和 Th17 细胞的激活和增殖。与正常妊娠者相比,子痫前期患者外周血和子宫蜕膜的 Tregs 均降低<sup>[34]</sup>。Tregs 细胞数量的减少引起 Th1 和 Th17 的分化,导致子痫前期过度全身炎症反应。IL-10 是 Tregs 细胞分泌的一种重要的抗炎细胞因子,可抑制 CD4 T 细胞的促炎功能,改善血管功能。IL-10 还可抑制 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子的产生,刺激 Tregs 细胞的分化和增殖。此外,IL-10 还能通过抑制内皮型一氧化氮合酶解耦联作用提高一氧化氮水平。一项研究表明,IL-10 基因敲除小鼠在没有任何其他刺激的情况下

表现出高血压和血管功能障碍的易感性。IL-10 不足可能引起血管舒张受损和血管收缩增加,导致子痫前期患者内皮功能障碍。然而,补充 IL-10 可以增加 Tregs 细胞数量、降低血压以及 Ang II 和 1 型受体的自身抗体的产生<sup>[35]</sup>。这些发现证明了 Tregs 细胞在维持妊娠中的重要作用。树突状细胞是 APC。在正常妊娠中,未成熟的树突状细胞显著多于成熟的树突状细胞以维持胎儿-母体界面的免疫耐受。然而,据报道,与正常妊娠相比,子痫前期蜕膜中成熟树突状细胞高于未成熟树突状细胞,提示子痫前期患者蜕膜树突状细胞的激活可能导致胎盘床 Th1 细胞活化和炎症反应<sup>[36]</sup>。以上研究显示,免疫系统的改变可能在子痫前期的发生和病理生理学中发挥重要作用。识别免疫细胞的功能不仅可以揭示子痫前期的性质,而且有助于子痫前期诊断和治疗方法的发展。

#### 4 结 语

综上所述,外源性或内源性刺激激发慢性炎症,引起血管壁损伤,进而激活免疫系统反应。血管壁的慢性免疫激活破坏内皮细胞,抑制一氧化氮的产生和释放,导致血管结构改变和舒张功能障碍;同时,免疫细胞也能损伤肾脏,导致更多水钠潴留,进一步促进血压升高,这是高血压及其并发症发生的关键机制。持续的免疫系统激活在各种形式的高血压的发展中起着重要的作用。天然免疫和适应性免疫系统的不同细胞群,如单核/巨噬细胞、中性粒细胞、NKT 细胞以及 B 和 T 淋巴细胞等对高血压患者的血管和肾脏损害也有一定的促进作用。 $\gamma\delta$ T 细胞通过启动天然免疫和适应性免疫反应参与高血压的病理生理学过程,导致血管炎症和血压升高。此外,这些细胞还可通过产生多种细胞因子(包括促炎的  $\gamma$  干扰素和 IL-17 以及抗炎的 IL-10)在高血压的不同阶段发挥不同的作用。

慢性炎症、先天免疫系统以及适应性免疫系统反应的激活,可引起终末器官损害和功能障碍,最终导致高血压及其相关的并发症(包括冠状动脉疾病、心力衰竭、脑卒中和慢性肾脏病等)。然而,免疫细胞的耗竭可改善内皮功能、减少氧化应激、降低血管张力、防止肾间质浸润、水钠潴留和肾脏损害。此外,小胶质细胞或中枢神经系统血管周围巨噬细胞的消融可减少肾素血管紧张素系统引起的炎症,并防止交感神经系统激活和高血压。NADPH 氧化酶抑制剂能抑制 Ang II 诱导的白细胞浸润和血管增生,而不受血压变化的影响<sup>[37]</sup>。免疫抑制药物(霉酚酸酯、雷帕霉素、环孢素 A)和 IL-6 耗竭均可改善多种动物模型的高血压和肾间质损害<sup>[38]</sup>。在易卒中型自发性高血压大鼠模型中,通过脑内氯膦酸盐治疗可减少血管周围巨噬细胞浸润,

抑制交感神经激活而改善高血压<sup>[39]</sup>。此外,用血管紧张素受体阻滞药治疗自发性高血压大鼠可通过减少巨噬细胞浸润、内皮型一氧化氮合酶、热休克蛋白上调和炎症分子(包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 和细胞间黏附分子)来逆转脑血管炎症<sup>[40]</sup>。因此,未来如果能够准确识别这些不同免疫细胞类型的亚群和激活机制,以及它们的差异效应和介质,将有助于进一步阐明高血压发病机制和开发新的治疗方法,具有广泛的应用前景。

## 参考文献

- [1] Caillon A, Schiffrin EL. Role of inflammation and immunity in hypertension: recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(3): 21.
- [2] Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(1): 21-33.
- [3] Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(3): 1127-1164.
- [4] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease[J]. *Nat Med*, 2012, 18(7): 1028-1040.
- [5] Moore JP, Vinh A, Tuck KL, et al. M2 macrophage accumulation in the aortic wall during angiotensin II infusion in mice is associated with fibrosis, elastin loss, and elevated blood pressure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(5): H906-H917.
- [6] Liu X, Zhang Q, Wu H, et al. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(11): 1339-1346.
- [7] Çimen T, Sunman H, Efe TH, et al. The relationship between 24-hour ambulatory blood pressure load and neutrophil-to-lymphocyte ratio[J]. *Rev Port Cardiol*, 2017, 36(2): 97-105.
- [8] Wang HX, Li WJ, Hou CL, et al. CD1d-dependent natural killer T cells attenuate angiotensin II-induced cardiac remodeling via IL-10 signalling in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(1): 83-93.
- [9] Hevia D, Araos P, Prado C, et al. Myeloid CD11c<sup>+</sup> antigen-presenting cells ablation prevents hypertension in response to angiotensin II plus high-salt diet[J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 709-718.
- [10] Shah KH, Shi P, Giani JF, et al. Myeloid suppressor cells accumulate and regulate blood pressure in hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 117(10): 858-869.
- [11] Altara R, Ghali R, Mallat Z, et al. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(12): 1578-1594.
- [12] Chiasson VL, Bounds KR, Chatterjee P, et al. Myeloid-derived suppressor cells ameliorate cyclosporine A-induced hypertension in mice[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1): 199-207.
- [13] Chan CT, Sobey CG, Lieu M, et al. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 66(5): 1023-1033.
- [14] Mathis KW, Wallace K, Flynn ER, et al. Preventing autoimmunity protects against the development of hypertension and renal injury[J]. *Hypertension*, 2014, 64(4): 792-800.
- [15] Taylor EB, Barati MT, Powell DW, et al. Plasma cell depletion attenuates hypertension in an experimental model of autoimmune disease[J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 719-728.
- [16] Itani HA, McMaster Jr WG, Saleh MA, et al. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans[J]. *Hypertension*, 2016, 68(1): 123-132.
- [17] Kvakan H, Kleinewietfeld M, Qadri F, et al. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage[J]. *Circulation*, 2009, 119(22): 2904-2912.
- [18] De Ciuzeis C, Amiri F, Brassard P, et al. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor deficient mice: evidence for a role in inflammation in angiotensin-induced vascular injury[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2106-2113.
- [19] Emmerson A, Trevelin SC, Mongue-Din H, et al. Nox2 in regulatory T cells promotes angiotensin II-induced cardiovascular remodeling[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 3088-3101.
- [20] Caillon A, Mian MOR, Fraulob-Aquino JC, et al.  $\gamma\delta$  T cells mediate angiotensin II-induced hypertension and vascular injury[J]. *Circulation*, 2017, 135(22): 2155-2162.
- [21] 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.
- [22] Saleh MA, Norlander AE, Madhur MS, et al. Inhibition of interleukin 17-A but not interleukin-17F signaling lowers blood pressure and reduces end-organ inflammation in angiotensin II-induced hypertension[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(7): 606-616.
- [23] Kamat NV, Thabet SR, Xiao L, et al. Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon- $\gamma^{-/-}$  and interleukin-17A $^{-/-}$  mice[J]. *Hypertension*, 2015, 65(3): 569-576.
- [24] Saleh MA, McMaster WG, Wu J, et al. Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1189-1202.
- [25] Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension[J]. *FASEB J*, 2016, 30(5): 1987-1999.
- [26] Wang L, Zhao XC, Cui W, et al. Genetic and pharmacologic inhibition of the chemokine receptor CXCR2 prevents experimental hypertension and vascular dysfunction[J]. *Circulation*, 2016, 134(18): 1353-1368.
- [27] Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism[J]. *Nat Med*, 2009, 15(5): 545-552.
- [28] De Miguel C, Das S, Lund H, et al. T lymphocytes mediate hypertension and kidney damage in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(4): R1136-R1142.
- [29] Chan CT, Sobey CG, Lieu M, et al. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 66(5): 1023-1033.
- [30] Wu J, Thabet SR, Kirabo A, et al. Inflammation and mechanical stretch promote aortic stiffening in hypertension through activation of p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *Circ Res*, 2014, 114(4): 616-625.

- [31] Hernanz R, Mart nez-Revelles S, Palacios R, et al. Toll-like receptor 4 contributes to vascular remodelling and endothelial dysfunction in angiotensin II-induced hypertension[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(12):3159-3176.
- [32] Zhang J, Rudemiller NP, Patel MB, et al. Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 co-transporter in the nephron[J]. Cell Metab, 2016, 23(2):360-368.
- [33] Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, et al. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict[J]. Cell, 2012, 150(1):29-38.
- [34] Boij R, Mj sberg J, Svensson-Arvelund J, et al. Regulatory T-cell subpopulations in severe or early-onset preeclampsia[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 74(4):368-378.
- [35] Harmon A, Cornelius D, Amaral L, et al. IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2015, 34(3):291-306.
- [36] Zhang W, Zhou Y, Ding Y. Lnc-DC mediates the over-maturation of decidual dendritic cells and induces the increase in Th1 cells in preeclampsia[J]. Am J Reprod Immunol, 2017, 77(6):e12647.
- [37] Liu J, Yang F, Yang XP, et al. NAD(P)H oxidase mediates angiotensin II-induced vascular macrophage infiltration and medial hypertrophy[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(5):776-782.
- [38] Crosswhite P, Sun Z. Ribonucleic acid interference knockdown of interleukin 6 attenuates cold-induced hypertension[J]. Hypertension, 2010, 55(6):1484-1491.
- [39] Iyonaga T, Shinohara K, Mastuura T, et al. Brain perivascular macrophages contribute to the development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats via sympathetic activation[J]. Hypertens Res, 2020, 43(2):99-110.
- [40] Ando H, Zhou J, Macova M, et al. Angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor blockade reverses pathological hypertrophy and inflammation in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats[J]. Stroke, 2004, 35(7):1726-1731.

收稿日期:2019-09-30 责任编辑:张刘锋