

# GITR/GITRL 在动脉粥样硬化中的研究进展

## Research Progress of GITR/GITRL in Atherosclerosis

张志敏 马征 张杰 靳祖英 赵亮\*

Zhimin Zhang Zheng Ma Jie Zhang Zuying Jin Liang Zhao\*

承德医学院附属医院神经内科 中国·河北承德 067000

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

**摘要:** 动脉粥样硬化是一种由脂质异常驱动的慢性炎症性疾病，是大多数心血管疾病的根本原因，免疫系统在其中起着重要作用。免疫检查点蛋白是免疫反应的关键调节剂。近年来的多项研究证实，糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体（glucocorticoid-induced TNF receptor, GITR）作为一种共刺激免疫检查点蛋白，可与其天然配体（GITR ligand, GITRL）结合，驱动动脉粥样硬化的发生。监测血清 GITR 含量并及时采取干预治疗措施具有极其重要的意义。论文对 GITR-GITRL 二元组与机体免疫及动脉粥样硬化的关系进行了综述。

**Abstract:** Atherosclerosis, a chronic inflammatory disease driven by lipid abnormalities, is the underlying cause of most cardiovascular diseases, in which the immune system plays an important role. Immune checkpoint proteins are key regulators of the immune response. In recent years, several studies have demonstrated that glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor (GITR), as a co-stimulatory immune checkpoint protein, binds to its natural ligand (GITRL) to drive atherosclerosis. It is of great significance to monitor serum GITR content and take timely intervention treatment measures. This paper reviews the relationship between GITR-GITRL dyad and immunity and atherosclerosis.

**关键词:** GITR; GITRL; 动脉粥样硬化

**Keywords:** GITR; GITRL; atherosclerosis

**基金项目:** 承德市科学技术研究与发展计划项目（项目编号：202006A061）。

**DOI:** 10.12346/pmr.v4i6.7931

## 1 引言

根据 2021 年统计数据，在全球范围内，卒中是继缺血性心脏病之后的第二大死因，其中缺血性卒中为最重要的因素，约占 62.4%<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化被普遍认为是一种脂质介导的慢性炎症性疾病<sup>[2]</sup>，是导致缺血性脑卒中的第一大病因，一直以来他汀类药物或 PCSK9 抑制剂是治疗动脉粥样硬化的主要手段，然而最新研究发现，在应用上述治疗的心脑血管疾病患者中，仍有约 30% 的残余炎症风险<sup>[3]</sup>，基于这一考虑，CANTOS 试验及 COLCOT 试验使用免疫干预的手段降低了心脑血管疾病患者动脉粥样硬化血栓形成的风

险，证实了免疫因素在动脉粥样硬化中的重要作用。免疫干预法成为抗动脉粥样硬化炎症的一种新策略，目前最为热点的是免疫检查点蛋白，研究发现，GITR 在人类和小鼠的动脉粥样硬化中起关键作用，人颈动脉斑块中的 GITR 表达与斑块脆弱性和脑血管事件有关，并且在小鼠实验中发现，对 GITR 活性进行抑制可减少小鼠模型中的动脉粥样硬化<sup>[4]</sup>，这为动脉粥样硬化的防治提供了新的方向，在本文中，我们对免疫检查点蛋白 GITR 及其配体 GITRL 在免疫及动脉粥样硬化中的作用进行了概述。

【作者简介】张志敏（1997-），男，中国山西吕梁人，硕士，医师，从事脑血管病研究。

【通讯作者】赵亮（1968-），男，中国内蒙古赤峰人，本科，主任医师，从事脑血管病研究。

## 2 GITR 的分子结构

GITR 是肿瘤坏死因子受体超家族的新成员,于 1997 年从地塞米松处理的 T 淋巴细胞杂交瘤中发现,其基因位于染色体 1p36.33 上,编码由 228 个氨基酸组成、分子量为 26 kD 的跨膜蛋白<sup>[5]</sup>,随后科学家们又在 1999 年克隆出了能与 GITR 特异性结合的 GITR 配体。为进一步研究 GITR 的功能特点,学者们构建了 GITR 缺陷小鼠模型,发现其发育正常,且可以正常生育,然而,当受到炎症刺激时,这类小鼠的炎症反应降低,促炎细胞因子分泌减少<sup>[6]</sup>,此后,学者们展开大量研究证实了 GITR 与肿瘤、自身免疫、感染等疾病存在显著的相关性。

## 3 GITR-GITRL 在免疫调节中的作用

GITR 与其配体 GITRL 结合后,通过 TARF2 和 TRAF5 激活下游的 NF- $\kappa$ B 以及部分 MAPK 成员,MAPK 途径可诱导多种细胞的增殖、分化和凋亡,NF- $\kappa$ B 途径可以激活免疫反应、诱导炎症以及促进细胞的生长、存活和发育<sup>[6]</sup>,这些奠定了 GITR 调节免疫的基础。

GITR 以其在 Treg 上的表达而闻名,Treg 对维持免疫稳态至关重要,参与免疫调控,抑制过度的免疫反应。研究表明,GITR 可通过共刺激 Teff 来促进其对 Treg 抑制作用的抵抗<sup>[7]</sup>。GITR 还可作为 T 细胞活化的共刺激分子,能有效促进 CD4+T 细胞的增殖反应,产生细胞因子<sup>[8]</sup>,还可通过降低 CD8+T 细胞活化的阈值,促进 CD28 驱动的 CD8+T 细胞活化<sup>[9]</sup>。

GITR-GITRL 二元组在体液免疫中也起到了很重要的作用。滤泡 CD4+ 辅助性 T 细胞 (T<sub>fh</sub>) 通过驱动活化 B 细胞的亲和力成熟和同种型转换来控制体液免疫。在人和小鼠的研究中发现,GITRL 在 B 细胞上的表达可以上调 CD4+T 细胞的数量,产生更多的 IL-21,通过 IFN- $\gamma$  和 IL-10 来控制 T<sub>fh</sub> 和 T<sub>fr</sub> 之间的平衡,进而调节体液免疫<sup>[10]</sup>。

GITR-GITRL 调节免疫的另一个关键作用为其对单核/巨噬细胞的影响。GITRL 在各种类型的巨噬细胞中均有表达,GITRL 过表达可促进巨噬细胞向促炎的 M1 型转换,提升促炎细胞因子的分泌,诱导细胞聚集及黏附增强,加速巨噬细胞的增殖以及向炎症部位的迁移,还可以增强巨噬细胞的杀伤能力<sup>[11]</sup>,可作为单核/巨噬细胞的功能调节剂。

综上所述,GITR 通过在各种免疫细胞中的表达,对机体炎症反应起到了至关重要的作用,为 GITR 可能与动脉粥样硬化有关的假设提供了理论支持。

## 4 GITR-GITRL 与动脉粥样硬化

GITR-GITRL 存在于多种骨髓细胞中,参与动脉粥样硬化中骨髓细胞的募集与激活,通过上调炎症反应,诱导肿瘤坏死因子受体  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达,进而促进动脉粥样硬化的发生发展。

早在 2006 年 Kim<sup>[12]</sup> 等人便从人颈动脉内膜切除标本中检测到了 GITR、GITRL 在斑块中的表达,他们发现在抗 GITR 单克隆抗体作用下,人单核细胞白血病细胞 (THP-1) 以剂量依赖的方式表达 MMP-9,升高的 MMP-9 可以降解基底膜成分,破坏血管壁的机械屏障,有利于脂质、炎症细胞等分子进入血管壁,从而促进动脉粥样硬化的发生<sup>[13]</sup>。同时还发现,GITR 激活可诱导 THP-1 分泌 TNF- $\alpha$  增加,通过介导炎症反应影响斑块稳定性<sup>[12]</sup>。但该研究的样本量仅 11 个,且缺乏统计实验支持,因此在 2020 年,Shami<sup>[14]</sup> 等进行了更深层次的研究,发现与无症状患者相比,从脑血管事件患者中获得的颈动脉内膜切除标本的 GITR 表达升高,这与 Kim 等人的研究结果一致。他们实验得出 GITR 缺乏可导致单核细胞募集功能受损,活性氧产生受限,以及线粒体活化和炎症反应降低。由此可见,抑制 GITR 可能会延缓动脉粥样硬化的进展。

## 5 总结与展望

作为新型免疫检查点蛋白,GITR 在动脉粥样硬化中的作用机制尚未完全明确,但现有证据表明,GITR-GITRL 二元组可能通过多种途径调节免疫反应,进而影响动脉粥样硬化的形成、发展及其稳定性,抑制 GITR 的表达可能延缓动脉粥样硬化的发生发展,减少斑块的不稳定性,GITR 拮抗剂可能作为动脉粥样硬化的新型治疗药物,尤其是降低常规降脂治疗效果欠佳的患者的血管残余炎症风险,但目前免疫检查点抑制剂的安全性尚未得到证实,研究表明免疫检查点抑制剂可能导致全身各个系统的不良反应<sup>[14]</sup>,今后的研究需通过大量临床实验证实 GITR 的促动脉粥样硬化作用,并且对 GITR 拮抗剂作为抗动脉粥样硬化治疗药物的安全性、可行性进行评估。

## 参考文献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators[J].Lancet Neurol, 2021 Oct;20(10):795-820.
- [2] Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis[J]. Immunity, 2017 Oct 17;47(4):621-634.
- [3] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease[J]. N Engl J Med, 2016 May 26;374(21):2021-31.
- [4] Shami A, Atzler D, Bosmans LA, et al. Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor family-related protein (GITR) drives atherosclerosis in mice and is associated with an unstable plaque phenotype and cerebrovascular events in humans[J]. Eur Heart J, 2020 Aug 14;41(31):2938-2948.
- [5] 何宇,贾继东,王萍.糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关蛋白及其配体在肝脏疾病中的作用[J].临床肝胆病杂志, 2021,37(7):1718-1723.
- [6] Bosmans LA, Shami A, Atzler D, et al. Glucocorticoid induced

- TNF receptor family-related protein (GITR) - A novel driver of atherosclerosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2021 Aug;139:106884.
- [7] Mollica V, Di Nunno V, Gatto L, et al. Novel Therapeutic Approaches and Targets Currently Under Evaluation for Renal Cell Carcinoma: Waiting for the Revolution[J]. *Clin Drug Investig*, 2019 Jun;39(6):503-519.
- [8] Kanamaru F, Youngnak P, Hashiguchi M, et al. Costimulation via glucocorticoid-induced TNF receptor in both conventional and CD25+ regulatory CD4+ T cells[J]. *J Immunol*, 2004 Jun 15;172(12):7306-14.
- [9] Ronchetti S, Nocentini G, Bianchini R, et al. Glucocorticoid-induced TNFR-related protein lowers the threshold of CD28 costimulation in CD8+ T cells[J]. *J Immunol*, 2007 Nov 1;179(9):5916-26.
- [10] Oja AE, Brassler G, Slot E, et al. GITR shapes humoral immunity by controlling the balance between follicular T helper cells and regulatory T follicular cells[J]. *Immunol Lett*, 2020 Jun;222:73-79.
- [11] Fu Z, Wang S, Li J, et al. Biological role of GITR/GITRL in attributes and immune responses of macrophage[J]. *J Leukoc Biol*, 2020 Feb;107(2):309-321.
- [12] Kim WJ, Bae EM, Kang YJ, et al. Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor family related protein (GITR) mediates inflammatory activation of macrophages that can destabilize atherosclerotic plaques[J]. *Immunology*, 2006 Nov;119(3):421-429.
- [13] 童辉煜,黄裕立,胡允兆.基质金属蛋白酶9在动脉粥样硬化中的研究进展[J].*中国动脉硬化杂志*,2016,24(8):855-859.
- [14] 程凯,周进,陈燕,等.免疫检查点抑制药相关不良事件对疗效预测的研究现状[J].*中国临床药理学杂志*,2022,38(21):2648-2651.