

· 综述 ·

免疫调节紊乱在职业紧张致动脉粥样硬化中的作用机制

陈靖, 黄渝杰, 颜源 综述; 尹扬光 审校

重庆医药高等专科学校附属第一医院心血管内科, 重庆 400060

摘要: 研究表明, 职业紧张与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关, 免疫调节紊乱在职业紧张与动脉粥样硬化之间发挥中介效应。职业紧张引发机体免疫调节紊乱, 通过介导免疫细胞和炎症介质激活、内皮细胞功能障碍、脂质代谢紊乱等途径, 最终导致动脉粥样硬化。本文对免疫调节紊乱在职业紧张致动脉粥样硬化中的主要作用机制进行综述, 为动脉粥样硬化预防和干预提供参考。

关键词: 动脉粥样硬化; 职业紧张; 免疫调节; 炎症

中图分类号: R543.5; R392 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2024) 12-1049-03

Mechanism of immune regulation disorder in the development of atherosclerosis induced by occupational stress

CHEN Jing, HUANG Yujie, YAN Yuan, YIN Yangguang

Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 400060, China

Abstract: Research has shown that occupational stress is closely related to the occurrence and progression of atherosclerosis, with immune dysregulation serving as a mediating factor. Occupational stress triggers immune dysregulation in the body, ultimately leading to atherosclerosis through mechanisms such as the activation of immune cells and inflammatory mediators, endothelial dysfunction, and lipid metabolism disorders. This article reviews the primary mechanisms by which immune dysregulation plays a role in atherosclerosis caused by occupational stress, providing the reference for the prevention and intervention of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis; occupational stress; immune regulation; inflammation

动脉粥样硬化性心血管疾病是全球主要的致残和致死原因^[1]。动脉粥样硬化的形成涉及多种复杂因素, 包括但不限于高血压、高脂血症、吸烟及体力活动缺乏等^[1]。职业紧张作为现代社会普遍存在的心理社会压力源, 已被证实可促进动脉粥样硬化的发生、发展, 而在此病理过程中免疫调节紊乱作为中介机制备受关注^[2-5]。研究表明, 职业紧张状态下, 机体免疫调节紊乱, 介导免疫细胞和炎症介质激活、内皮细胞功能障碍及脂质代谢紊乱, 最终导致动脉粥样硬化^[6-8]。本文通过检索中国知网、PubMed 数据库收集关于职业紧张与动脉粥样硬化的研究文献, 对免

疫调节紊乱在职业紧张致动脉粥样硬化进程中的主要作用机制进行综述, 为动脉粥样硬化预防和干预提供参考。

1 免疫调节参与动脉粥样硬化发生、发展的功能基础

动脉粥样硬化是一种复杂且多因素的慢性炎症性疾病, 免疫和炎症是其发生、发展的关键因素, 其中免疫调节离不开血管内皮细胞的支持和参与。AMERSFOORT 等^[9]率先提出“免疫调节性内皮细胞”, 即在免疫调节中发挥作用的特定血管内皮细胞亚群。这一概念的提出基于以下方面: (1) 血管内皮细胞和免疫细胞起源相同; (2) 血管内皮细胞通过表达与抗原呈递、吞噬作用及免疫细胞招募相关的基因进行免疫调节; (3) 血管内皮细胞还能与循环系统中的免疫细胞交互, 达到免疫细胞招募作用, 甚至部分血管内皮细胞亚群可参与抗原捕获、处理和呈递^[9]。

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.12.009

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82073523); 重庆医药高等专科学校附属第一医院孵化基金重点项目 (2022-2023ZD07)

作者简介: 陈靖, 硕士, 住院医师, 主要从事冠心病防治工作

通信作者: 尹扬光, E-mail: 363607883@qq.com

此外,免疫细胞参与脂质代谢与血管壁功能的调控。尤其是树突状细胞、T细胞、B细胞、巨噬细胞和泡沫细胞等免疫细胞,在动脉粥样硬化的进程中扮演重要角色^[10],不但负责识别并清除血管壁中的脂质和氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)等有害物质,而且通过精细的调控机制维持血管壁的稳定与平衡^[11]。

2 免疫调节紊乱在职业紧张致动脉粥样硬化过程中的作用

2.1 职业紧张引发免疫调节紊乱

职业紧张是指个体在工作岗位上的要求与个人所拥有的能力和资源不平衡时出现的心理和生理反应。职业紧张可细分为任务紧张、角色紧张和关系紧张三大类别:任务紧张源自工作任务本身的压力与挑战;角色紧张源自个体在职业角色中的期望与冲突;关系紧张根植于复杂的人际关系及社交互动之中^[12]。目前职业紧张的量化评估主要采用自我报告问卷、工作内容问卷和职业压力量表等工具^[13]。

职业紧张通过多种途径引起免疫调节紊乱。职业紧张中的压力事件可增加促炎细胞因子的合成,进而打破免疫平衡,引发免疫调节紊乱^[6]。另外,职业紧张可能通过影响Th1/Th2细胞因子的平衡间接抑制体液免疫功能;还可通过降低NK细胞的活性,影响机体的免疫监视功能^[14]。

应激激素对免疫细胞功能的影响也是职业紧张引发免疫调节紊乱的重要机制。当个体面临职业紧张时,下丘脑-垂体-肾上腺轴失调^[15],释放皮质醇、肾上腺素等应激激素,可抑制免疫细胞的增殖和分化,降低免疫细胞的活性和杀伤能力^[16]。应激激素还会改变免疫细胞的表型和功能,使其更容易释放促炎细胞因子,如白介素(interleukin, IL)-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α ,并抑制抗炎细胞因子的释放,如IL-10^[17]。

2.2 免疫调节紊乱促进动脉粥样硬化发生、发展

2.2.1 介导免疫细胞和炎症介质的激活

动脉粥样硬化始于内皮功能障碍和修饰脂蛋白的内皮下沉积,上述病理改变正是免疫系统和血管壁炎症激活的关键^[7]。免疫细胞亚群的激活在动脉粥样硬化的病理进程中发挥着不可替代的作用。一方面,T细胞和B细胞等关键免疫细胞通过精确识别并攻击ox-LDL,积极参与动脉粥样硬化的早期启动阶段^[18];另一方面,巨噬细胞作为炎症反应的核心细胞,通过大量吞噬ox-LDL并释放多种炎症介质,

促进了动脉粥样硬化斑块的形成与扩张,加速了疾病进程^[19]。

激活的炎症介质参与调控动脉粥样硬化的发生、发展。免疫系统失衡时会产生大量促炎细胞因子,激活血管内皮细胞表达黏附分子,促进单核细胞黏附和浸润,最终导致动脉粥样硬化斑块形成^[8]。此外,免疫调节紊乱还会影响血管内皮细胞的结构和功能,促使抗炎细胞因子表达减少,而促炎细胞因子明显增加,从而加剧炎症反应^[20]。

2.2.2 参与内皮功能障碍

免疫调节紊乱影响内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的功能和数量,EPCs是维持血管内皮完整性的关键细胞类型,当EPCs功能下降或数量减少时,血管内皮细胞损伤和炎症反应发生风险将增加^[7]。免疫调节紊乱也可通过影响血流状态和血管壁通透性,增加血管内皮功能异常和动脉粥样硬化发生风险^[7]。

血管内皮损伤与炎症介质释放的正反馈效应,是免疫调节紊乱促进动脉粥样硬化发生、发展的另一重要机制。血管内皮损伤可触发免疫细胞激活和炎症介质释放,TNF- α 、IL-1 β 等炎症介质反过来激活免疫细胞,损害血管内皮细胞,形成恶性循环,不断推动动脉粥样硬化的进展^[21]。

2.2.3 介导脂质代谢紊乱

免疫介导的脂质代谢紊乱是免疫调节紊乱加速动脉粥样硬化的途径之一。慢性炎症导致血脂合成、代谢、调控失衡,从而增加心血管疾病的患病风险^[22]。慢性炎症还会引发一系列复杂的生物化学反应,包括激活核因子 κ B信号通路、诱导细胞因子的释放和激活氧化应激反应等,损伤血管壁,促进动脉粥样硬化斑块的形成和破裂^[20]。

3 小结

免疫调节紊乱通过介导免疫细胞和炎症介质激活、内皮细胞功能障碍、脂质代谢紊乱等途径,在职业紧张致动脉粥样硬化发生、发展的进程中发挥重要作用。然而,职业紧张引起免疫调节紊乱最关键的调控途径及相应靶点的研究仍相对较少,且致动脉粥样硬化作用最大的免疫调节因素尚不明确。因此,仍需进行更细化的分子机制研究,探讨职业紧张介导最大化免疫调节紊乱的机制,以及何种免疫调节紊乱对动脉粥样硬化的影响最大,以期对动脉粥样硬化性心血管疾病患者制定更精准、有效的治疗方案。

参考文献

- [1] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association [J/OL]. *Circulation*, 2020, 141 (9) [2024-11-05]. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>.
- [2] MUNTANER C, NIETO F J, COOPER L, et al. Work organization and atherosclerosis: findings from the ARIC study. *Atherosclerosis risk in communities* [J]. *Am J Prev Med*, 1998, 14 (1): 9–18.
- [3] SIEGRIST J, MATSCHINGER H, CREMER P, et al. Atherogenic risk in men suffering from occupational stress [J]. *Atherosclerosis*, 1988, 69 (2/3): 211–218.
- [4] LU W H, ZHANG W Q, SUN F, et al. Correlation between occupational stress and coronary heart disease in northwestern China: a case study of Xinjiang [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2021 [2024-11-05]. <https://doi.org/10.1155/2021/8127873>
- [5] VON KÄNEL R, PRINCIP M, HOLZGANG S A, et al. Coronary microvascular function in male physicians with burnout and job stress: an observational study [J]. *BMC Med*, 2023, 21 (1): 477–490.
- [6] WANG W J, REN H, TIAN Q Y, et al. Effects of occupational stress on blood lipids, blood sugar and immune function of doctors [J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48 (5): 825–833.
- [7] MAURICIO D, CASTELBLANCO E, ALONSO N. Cholesterol and inflammation in atherosclerosis: an immune–metabolic hypothesis [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (8): 2444–2447.
- [8] SHAH P K. Inflammation, infection and atherosclerosis [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29 (8): 468–472.
- [9] AMERSFOORT J, EELEN G, CARMELIET P. Immunomodulation by endothelial cells—partnering up with the immune system? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22 (9): 576–588.
- [10] CHENG M Y, POLLOCK R A, HENDRICK J P, et al. Import and processing of human ornithine transcarbamoylase precursor by mitochondria from *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84 (12): 4063–4067.
- [11] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592 (7855): 524–533.
- [12] 张奇, 孙浩然, 陆见霏, 等. 国内放射工作人员职业紧张研究现状 [J]. *中国辐射卫生*, 2023, 32 (6): 651–655.
- [13] 刘傲荷, 王会宁, 阎腾龙, 等. 工作场所职业紧张风险评估方法探讨 [J]. *中国职业医学*, 2023, 50 (6): 626–631, 639.
- [14] BOSCOLO P, YOUINOU P, THEOHARIDES T C, et al. Environmental and occupational stress and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 7 (4): 340–343.
- [15] SJÖRS DAHLMAN A, JONSDOTTIR I H, HANSSON C. The hypothalamo–pituitary–adrenal axis and the autonomic nervous system in burnout [J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 182: 83–94.
- [16] FLYNN S, SRIKANTHAN P, RAVELLETTE K, et al. Urinary cortisol and cardiovascular events in women vs. men: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J/OL]. *Am Heart J Plus*, 2023, 36 [2024-11-05]. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2023.100344>.
- [17] ZEFFERINO R, DI GIOIA S, CONESE M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress [J/OL]. *Brain Behav*, 2021, 11 (2) [2024-11-05]. <https://doi.org/10.1002/brb3.1960>.
- [18] VALLEJO J, COCHAIN C, ZERNECKE A, et al. Heterogeneity of immune cells in human atherosclerosis revealed by scRNA–Seq [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117 (13): 2537–2543.
- [19] PATRIKI D, SARAVI S S S, CAMICI G G, et al. PCSK 9: a link between inflammation and atherosclerosis [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29 (2): 251–267.
- [20] MONTARELLO N J, NGUYEN M T, WONG D T L, et al. Inflammation in coronary atherosclerosis and its therapeutic implications [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36 (2): 347–362.
- [21] XUE S, SU Z, LIU D C. Immunometabolism and immune response regulate macrophage function in atherosclerosis [J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2023, 90 [2024-11-05]. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101993>.
- [22] MC AULEY M T. Modeling cholesterol metabolism and atherosclerosis [J/OL]. *WIREs Mech Dis*, 2022, 14 (3) [2024-11-05]. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1546>.

收稿日期: 2024-08-12 修回日期: 2024-11-05 本文编辑: 徐文璐

(上接第1048页)

- neurocognition in older adults with cognitive impairment: a randomized trial [J]. *Neurology*, 2019, 92 (3): 212–223.
- [31] BLUMENTHAL J A, SMITH P J, MABE S, et al. Longer term effects of diet and exercise on neurocognition: 1-year follow-up of the ENLIGHTEN trial [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2020, 68 (3): 559–568.
- [32] SÄRKÄMÖT, SIHVONEN A J. Golden oldies and silver brains: deficits, preservation, learning, and rehabilitation effects of music in ageing–related neurological disorders [J]. *Cortex*, 2018, 109: 104–123.
- [33] SHOKRI G, MOHAMMADIAN F, NOROOZIAN M, et al. Effects of remote combine exercise–music training on physical and cognitive performance in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1–9.
- [34] CHEUNG D S K, LAI C K Y, WONG F K Y, et al. The effects of the music–with–movement intervention on the cognitive functions of people with moderate dementia: a randomized controlled trial [J]. *Ageing Ment Health*, 2018, 22 (3): 306–315.

收稿日期: 2024-07-08 修回日期: 2024-10-16 本文编辑: 徐亚慧