

胸腺基质淋巴细胞生成素与心血管疾病的 研究进展

袁 艳¹, 潘 宇¹, 唐雪银¹, 罗冬立¹, 蒋 洋¹, 姜 毅¹, 董江川^{2*}

¹重庆医科大学附属第二医院老年医学科, 重庆

²重庆大学附属肿瘤医院中医肿瘤治疗中心, 重庆

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月3日

摘 要

胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)是一种多效性细胞因子, 在免疫调节和炎症反应中发挥重要作用。近年来, 越来越多的研究表明TSLP在心血管疾病(CVD)的发生发展中起着重要作用。TSLP通过调节炎症免疫反应参与动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、心肌纤维化等心血管疾病的病程进程。本文将综述TSLP在CVD中的最新研究进展, 探讨其作为潜在治疗靶点的可能性。

关键词

胸腺基质淋巴细胞生成素, 心血管疾病, 炎症, 免疫

Research Progress of Thymic Stromal Lymphopoietin and Cardiovascular Diseases

Yan Yuan¹, Yu Pan¹, Xueyin Tang¹, Dongli Luo¹, Yang Jiang¹, Yi Jiang¹, Jiangchuan Dong^{2*}

¹Department of Geriatric, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Traditional Chinese Medicine Oncology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 3rd, 2025

Abstract

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP), as a pleiotropic cytokine which plays a pivotal role in

*通讯作者。

文章引用: 袁艳, 潘宇, 唐雪银, 罗冬立, 蒋洋, 姜毅, 董江川. 胸腺基质淋巴细胞生成素与心血管疾病的进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 683-691. DOI: 10.12677/acm.2025.154983

immune regulation and inflammatory responses. In recent years, accumulating evidence has demonstrated the significance of TSLP in the pathogenesis and progression of cardiovascular diseases (CVD). By regulating inflammatory immune response, TSLP participates in the pathological progression of atherosclerosis, coronary atherosclerotic heart disease, heart failure, hypertension, myocardial fibrosis and other CVD. This article reviews the latest research progress of TSLP in CVD, and evaluates the possibility of TSLP as a potential therapeutic target for cardiovascular disease.

Keywords

Thymic Stromal Lymphopoietin, Cardiovascular Diseases, Inflammation, Immunity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心血管疾病(Cardiovascular Diseases, CVD)是全球发病率和死亡率最高的疾病之一,且发病率呈逐年上升趋势,其发病机制复杂,涉及炎症、氧化应激、细胞凋亡等多种病理过程。胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)是一种类白细胞素-7(IL-7)的多效性细胞因子,已被证实其参与多种人类疾病的进展,包括炎症性疾病、免疫性疾病以及肿瘤等相关疾病[1]。TSLP 通过与其特异性受体结合而发挥生物学效应, TSLP 受体(TSLPR)是由白细胞介素-7 受体 α (IL-7R- α)和细胞因子受体样因子 2 (CRLF2)组成的异源二聚体,当与 TSLP 结合时,该受体复合物会激活 JAK-STAT 通路,导致靶基因转录以及一系列有序的免疫反应[2]。据报道,多种细胞表达 TSLPR,包括肥大细胞、树突状细胞、成纤维细胞、嗜碱性粒细胞、CD4⁺ T 细胞和 2 型固有淋巴细胞,并参与 TSLP 介导的 2 型炎症反应[3]。尽管 TSLP 在过敏性疾病中的研究取得了重大进展,但对 TSLP 在心血管疾病中的作用研究相对较少。炎症与免疫反应是 CVD 发病机制中的重要因素, TSLP 作为一种多效性细胞因子,参与了多种炎症及免疫反应的病理生理过程,在动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、心肌纤维化等心血管疾病的发展中发挥着重要作用[4]-[6],其具体机制有待进一步研究。

2. TSLP 的概述

TSLP 结构: TSLP 是一种属于 IL-2 细胞因子家族的蛋白质,其编码基因位于人类第 5 号染色体上,包含 4 个外显子和 3 个内含子。1994 年首次发现, TSLP 是 B 细胞发育所必需的细胞因子,由多种类型的细胞分泌,包括上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞及角化细胞等[7]。TSLP 具有多种不同功能的变异体,根据剪接方式的不同,可分为长型和短型两种亚型。这两种亚型在表达水平和生物学作用上存在差异。长型 TSLP (lfTSLP)由 159 个氨基酸组成,包含完整的 4 个外显子和 3 个内含子。lfTSLP 与 IL-7 具有相似的生物学特性,与过敏性疾病和免疫介导性疾病的发病机制密切相关。lfTSLP 主要由上皮细胞产生,其功能性受体表达于树突状细胞(DC)、T 和 B 细胞、自然杀伤 T 细胞(NKT)和上皮细胞等多种细胞。lfTSLP 在炎症反应时显著上调,通过激活 MC、DC、T 细胞等参与炎症细胞因子如 IL-5、IL-4 和 IL-13 的产生,进一步促进免疫反应中特异性 Th2 应答及 Th17 细胞极化,发挥促炎作用[8]。短型 TSLP (sfTSLP)则缺少 1 个内含子,仅由 63 个氨基酸组成,其编码蛋白质相较于长型更为简短,目前尚未发现 sfTSLP 的特异性受体。sfTSLP 不受炎症的上调,在多种组织中稳定性表达,其在免疫调节中发挥与 lfTSLP 相反的功效,具有维持免疫稳态和抗炎、抗菌作用[9]。

TSLP 受体: TSLP 通过与其特异性受体 TSLPR 结合发挥生物学功能。由于 TSLPR 的亲合力较低,需形成由 TSLPR 和白细胞介素-7 受体 α 链(IL-7R α)组成的异二聚体,以提高与 TSLP 结合的亲和力[10],该受体异二聚体广泛表达于气道及肺部多种细胞类型中,包括上皮细胞、内皮细胞、树突状细胞、二型固有淋巴细胞、自杀性 T 淋巴细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、调节性 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、单核细胞、肥大细胞以及巨噬细胞等。此外,血小板和感觉神经元也表达此受体。这一广泛的表达模式表明, TSLP 受体可能在免疫调节、炎症反应及造血过程中发挥重要作用[11]。

TSLP 信号通路: TSLP 能够诱导 B 前细胞系中 STAT5 的磷酸化, TSLP 通过结合 IL-7R α 和 TSLPR 组成的异二聚体受体复合物激活 JAK1 和 JAK2 通路[12]。JAK1 和 JAK2 主要激活 STAT5A 和 STAT5B 的信号转导,并在较小程度上激活 STAT1 和 STAT3,最终驱动 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 的产生进而发挥促炎作用[12]。在人髓系树突状细胞(mDCs)中, TSLP 诱导除 STAT2 外的所有已知的 STATs 的磷酸化和激活途径。TSLP 激活的 pSTAT6 与 TH2 吸引趋化因子基因 CCL17 的启动子结合,提示 TSLP 介导的 CCL17 诱导人 mDCs 的分子机制[13]。除了 STATs 磷酸化外, TSLP 还诱导 NF-kB 分子 p50 和 RelB 的持续激活,这些分子与 TSLP 激活的髓系 DCs 中的 OX40L 启动子结合。即 TSLP 可以通过 mDC 中的某种机制激活 NF-KB 信号通路。在人气管平滑肌细胞中, TSLP 刺激下游 STAT3 和 MAPKs(ERK1/2、p38 和 JNK)的激活,促进重要的细胞因子 IL-6、CC/CXC 趋化因子 IL-8 的表达[13] [14]。

TSLP 功能: TSLP 作为一种多效性细胞因子,主要在免疫调节、炎症反应和屏障功能中发挥重要作用。TSLP 在免疫系统中起关键调节作用,特别是在 Th2 型免疫反应的启动和维持中。TSLP 可激活树突状细胞(DCs),促进其成熟和迁移至淋巴结。激活的树突状细胞表达共刺激分子(如 CD80、CD86)和趋化因子受体(如 CCR7),增强其抗原呈递能力。TSLP 诱导树突状细胞分泌趋化因子(如 CCL17 和 CCL22),招募 Th2 细胞。促进 Th2 细胞的分化和增殖,释放 Th2 型细胞因子(如 IL-4、IL-5、IL-13),参与过敏反应和抗寄生虫免疫。TSLP 可能通过影响调节性 T 细胞的功能,参与免疫耐受的维持。在某些情况下, TSLP 可能抑制 Treg 细胞的功能,导致免疫反应失调[15]。另外, TSLP 参与了炎症反应的进展,其通过激活肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞,加剧炎症反应。诱导多种促炎细胞因子(如 IL-6、TNF- α)和趋化因子的释放,招募更多炎症细胞至炎症部位。TSLP 可能通过促进组织重塑和纤维化,参与慢性炎症的病理过程。TSLP 在维持上皮屏障功能中起重要作用,特别是在皮肤、呼吸道和肠道中。TSLP 通过调节上皮细胞的增殖和分化,维持屏障的完整性。在损伤或感染时, TSLP 迅速产生,帮助修复受损的上皮屏障。同时 TSLP 可通过激活局部免疫反应,帮助抵御病原体(如病毒、细菌)的入侵,增强屏障的防御功能[11]。

3. TSLP 与心血管系统疾病

3.1. TSLP 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)作为一种慢性炎症性动脉疾病,是众多心血管疾病的重要病理基础,其进程与炎症免疫反应密切相关。炎症激活巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞,并释放 γ 干扰素、TNF- α 和白细胞介素等炎症因子。这些炎症因子加剧斑块内氧化应激和组织损伤,进而破坏血管内皮的完整性及促进泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖和脂质沉积,最终形成斑块。同时,炎症免疫反应还影响斑块的稳定性,增加斑块破裂的风险,免疫细胞的异常激活和炎症因子的释放使斑块形成进而促进心血管事件的发生[16]。TSLP 及其受体作为炎症免疫反应中不可或缺的细胞因子,已被证实在动脉粥样硬化病程中发挥重要,目前不同的研究关于 TSLP 及其受体在动脉粥样硬化中的作用结果存在分歧。

Ang II 作为肾素 - 血管紧张素系统的主要成分, 在内皮失活、细胞增殖、炎症反应中发挥着重要的作用, Zhao 等[17]通过测量暴露于血管紧张素 II (Ang II) 的原代大鼠血管平滑肌细胞(VSMC)中 TSLP 的表达, 评估 Ang II 诱导的 TSLP 诱导 Th17 细胞分化的能力证实 Ang II 刺激下 TSLP 的表达及分泌量显著升高, 并且诱导原始 T 细胞向 Th17 细胞分化, 并且促进 Th17 细胞相关细胞因子(包括 IL-1 β 、IL-6、TGF- β 、IL-23、IL-17)的分泌, 从而促进动脉粥样硬化, AT1 受体/NF- κ B 通路可能介导 Ang II 诱导的 VSMC 中 TSLP 的产生。Lin 等[18]通过小鼠体外实验证实 TSLP 可以诱导 Th17 细胞分化, 在氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的刺激下, 人脐静脉内皮细胞和血管平滑肌细胞释放大量胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP), 这可能会激活树突状细胞(DCs), 从而加速动脉粥样硬化的进展。Wu 等[19]报道, TSLPR 缺陷型 ApoE 双敲除小鼠(ApoE-TSLPR DKO)发生的动脉病变比 ApoE 敲除小鼠少, 表明 TSLP/TSLPR 轴可能促进动脉粥样硬化的发展, 他们认为 TSLP 促进动脉粥样硬化形成可能是由于 TSLP-TSLPR 信号通路诱导 Th17/Treg 失衡导致。基于以上研究认为, TSLP 及其受体在动脉粥样硬化中发挥着促炎作用。

然而, 在对 ApoE-/-小鼠进行的体内实验中, Yu [20]等发现, 与对照小鼠相比, 接受 TSLP 和表达 TSLP 的 DCs (TSLP-DCs)治疗的小鼠的主动脉根部产生的动脉粥样硬化斑块更少, TSLP-DCs 通过分化抗原提呈作用促进原始 T 细胞向调节 T 细胞分化, 另外可以增加小鼠血清中抗氧化低密度脂蛋白 IgM 和 IgG1 的表达同时降低 IgG2a 表达, 这提示 TSLP 在动脉粥样硬化中可能具有保护作用。内皮细胞(EC)损伤是动脉粥样硬化病理进展的重要步骤, TSLP 促进 EC 中的增殖和迁移, 抑制细胞凋亡, 表明 TSLP 除了免疫调节外, 还可以通过调节 EC 来减轻动脉粥样硬化。长链非编码 RNA (lncRNA) HOTAIR 促进细胞增殖和迁移, 并抑制内皮细胞(EC)中的细胞凋亡, TSLP 通过 PI3K/AKT-IRF1 通路激活 HOTAIR 转录, 进而调节 EC 增殖和迁移, TSLP-HOTAIR 可能是治疗动脉粥样硬化 EC 功能障碍的潜在疗法[5]。

综上, 目前研究关于 TSLP 在 AS 中作用的双重性可能源于其复杂的炎症调节网络, 在 AS 早期, TSLP 可通过激活 DC 和 T 细胞促进炎症反应, 加速血管损伤和脂质沉积。在斑块稳定期, TSLP 可能通过介导调节性 T 细胞的功能抑制过度炎症反应, 延缓斑块破裂。另外不同的实验模型及靶细胞选取的差异性也可能是研究结果矛盾的原因之一。未来研究需进一步明确 TSLP 在不同病理阶段及微环境中的具体作用机制以解决现有研究中结论的差异性。

3.2. TSLP 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary Atherosclerotic Heart Disease, CHD)是严重危害人类健康的慢性炎症性疾病, 其致残和致死率高, 是目前全世界面临的重大公众健康问题。根据其严重程度, 可将 CHD 分为稳定型心绞痛(SAP)、不稳定型心绞痛(UAP)和心肌梗塞(AMI)等多种类型[21]。CHD 的发病机制十分复杂, 其中 SAP 的发病机制主要是由于相对稳定的动脉粥样硬化斑块导致的管腔固定狭窄而造成的。而 UAP 和 AMI 均属于急性冠脉综合征(ACS), 其主要发病机制是由于不稳定斑块在炎症刺激及氧化作用等多种因素共同作用下导致斑块破裂, 引起冠脉内急性血栓形成, 进而引起急性心肌缺血事件的发生[22]。

血小板活化和动脉粥样硬化斑块破裂后的急性血栓形成是急性冠状动脉综合征发生的重要过程。Wang [23]等采用流式细胞术和蛋白免疫印迹方法研究人类血小板 TSLPR 的表达, 实验结果发现在 ACS 患者中活化血小板表面分子标志物血小板 α -颗粒膜糖蛋白(CD62P)、血小板溶酶体膜糖蛋白(CD63)、PAC-1、p-Akt 等聚集增加以及 ATP 释放增加, 且显著高于健康对照组和 SAP 组, 且通过 PI3K 信号通路抑制剂 LY294002 以及 TSLPR 抗体可以抑制血小板的激活。基于此, TSLP/TSLPR 可以通过激活 PI3K-AKT 信号通路促进血小板活化, 参与 ACS 中血栓形成, 血小板中 TSLPR 的测定可能有助于确定 ACS 的风险评估。

心肌梗死是 CHD 的严重类型,其病理过程涉及心肌细胞缺血坏死、炎症反应和组织修复。巨噬细胞在心肌梗死的炎症反应和心脏重塑中起重要作用,参与心脏重塑的巨噬细胞主要有两种类型:典型的活化 M1 巨噬细胞分泌促炎细胞因子,包括 IL-6 和 TNF- α [24],而选择性激活的 M2 巨噬细胞产生抗炎细胞因子,如 IL-4 和 IL-10。M1 向 M2 巨噬细胞的早期表型转移导致心肌梗死损伤建模和心脏功能的显著改善。Liu [25]等人发现, TSLP 在梗死心脏中高表达并促进 M1 向 M2 巨噬细胞的极化,并且 Ang II 在体外诱导 TSLP 表达,使巨噬细胞的表型偏向 M2,参与心肌梗死后心室重构。同时 TSLP 可通过调控 Bcl-2、Bax 等凋亡相关蛋白的表达,影响心肌细胞凋亡,参与心肌梗死后心室重构[26]。根据一些研究报告, MI 诱导的 CD4⁺ T 细胞的活化和增殖促进了胶原蛋白沉积,这对于防止心脏破裂和促进伤口愈合至关重要[27]。Treg 细胞不仅通过分泌 IL-10、TGF- β 、胰岛素样生长因子-2 等促进心脏愈合,还抑制 MI 后单核细胞的促炎分化导致 IFN- γ 表达等促炎基因的下调[28]。TSLP/TSLPR 在 MI 后 CD4⁺ T 细胞、Treg 细胞的扩增和激活中起重要作用,该研究表明 TSLP 在促进心脏修复和提供 MI 保护方面发挥着关键作用[29]。

3.3. TSLP 与心肌纤维化

心肌纤维化是许多心血管疾病的终末期病理过程,心肌纤维化能导致心室僵硬、顺应性降低、并使心脏失去正常的收缩和传导功能,常并发多种心血管疾病,如心律失常、心力衰竭、动脉粥样硬化等。心肌纤维化病因可能与心肌缺血、应激、心脏代谢异常等多种因素相关,其主要特点为成纤维细胞(CFs)活化,大量细胞外基质(ECM)合成并过度沉积,胶原成分发生改变[30] [31]。转化生长因子 β (TGF- β)作为心肌纤维化病理过程中的关键细胞因子,它是 CFs 向肌成纤维细胞分化的强诱导因子,可通过介导 CFs 的活化激活 ECM 基因,进而促进纤维化[32]。TSLP 现已被证实在 Th2 反应的激活、成纤维细胞的激活和胶原生成的增加中起重要作用,其介导多种组织的纤维化过程,特别是包括肺和皮肤[33]。Smith 等[6]的研究表明包括心肌梗塞、心力衰竭等心血管疾病患者中 TSLP 的高表达与心肌纤维化相关指标的表达呈正相关,过表达的 TSLP 诱导心肌肥大细胞和组织纤维化中转化生长因子 β (TGF- β)表达增加进而发挥促纤维化作用。Pimpalwar 等[4]通过进一步探讨其上游机制得出结论, Tslp 是心脏胶原蛋白生成的驱动因素, NHLH1-TSLP-TSLPR 是促进肥大细胞活化和心肌纤维化的潜在途径。此外,血小板和微血管内皮细胞(ECs)在微循环中紧密相互作用,参与心肌纤维化的血管病变[34]。血小板也可能与 ECs 发生交叉反应,导致释放 TSLP,这可能是 TSLP 促进心肌纤维化或维持血管损伤的机制之一。

3.4. TSLP 与心力衰竭

心力衰竭(Heart Failure, HF)是心脏病的终末期,其特征是心脏不能维持足够的血液输出以满足身体的需要和充血压力增加。心衰是由心肌损伤、容量/压力过载或内在心病过程引起的慢性心室重构的结果。心力衰竭是一种免疫激活状态,全身性炎症已被认为是急性和慢性心力衰竭的共同病理特征,炎症细胞因子与心肌细胞凋亡、细胞外基质降解和心脏纤维化相关,最终导致心肌重塑[35]。目前关于 TSLP 与心力衰竭相关性研究的直接证据较少,其可能通过调控炎症和免疫反应直接或间接参与心力衰竭的病理过程。研究表明 TSLP 通过激活树突状细胞(DCs)和 T 细胞,促进促炎因子(如 IL-6、TNF- α)的释放[36],调节心肌组织中的免疫细胞浸润,进而加剧心肌炎症反应。Treg 细胞输出减少和细胞凋亡增多,可导致 FoxP3+Treg 缺失,进而加重慢性心力衰竭的进程[37]。TSLP 可通过调控 Treg 细胞的功能以及诱导心肌肥大细胞和组织纤维化 TGF- β 表达,影响心肌炎症的缓解和纤维化的进展,导致心室僵硬和舒张功能障碍[6]。综上, TSLP 可能通过调控炎症、免疫反应和促进心肌纤维化,直接或间接的参与心力衰竭的病理过程。

3.5. TSLP 与高血压

高血压是一种以血管炎症和免疫反应为特征的慢性疾病,其病因涉及遗传、环境等多方面因素。交感神经、G 蛋白偶联受体信号通路、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活均与其相关。而 TSLP 作为一种重要的免疫调节因子,可能通过调控炎症和血管功能参与高血压的发生和发展[38]。TSLP 通过激活树突状细胞(DCs)和 T 细胞,增加促炎因子(如 IL-6、TNF- α)的释放,加剧血管炎症。TSLP 可通过诱导血管内皮细胞和平滑肌细胞表达炎症介质(如 CCL17),招募炎症细胞浸润,激活 STAT3 信号通路,促进血管平滑肌细胞增殖和血管重构,导致肺动脉阻力增加[39] [40]。TSLP 通过 DC 激活,Ang II 诱导的 TSLP 增强高血压中 Th17 驱动的免疫反应[17],影响血管炎症的缓解和血压的调节。

3.6. TSLP 与血小板活化及血栓相关性疾病

血小板不仅参与止血和凝血,还是重要的免疫细胞。激活的血小板介导细胞间的相互作用,促进炎症反应、氧化应激、血管生成和细胞增殖,与 CVD 的发生发展关系密切[41]。血小板膜糖蛋白纤维蛋白原受体(PAC-1)和 P-选择素(CD62P)是血小板活化的特异性标志物[42]。CD62P 也称为 P-选择素,介导活化的内皮细胞或血小板与白细胞的相互作用,促进血小板-白细胞聚集并诱导血小板血栓形成。PAC-1 是血小板糖蛋白 IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)的受体,属于整合素家族的黏附受体,在静息状态下不活跃,但在 Ca^{2+} 等激动剂的作用下与纤维蛋白原配体结合,促进血小板聚集。当血小板被激活时,GPIIb/IIIa 发生构象变化,暴露出粘附大分子的配体结合位点,包括纤维蛋白原、血管性血友病因子和纤维连接蛋白,这个过程是由 PI3K/AKT 信号通路介导[43]。Wang 等[23]研究证实了人血小板表达功能性 TSLPR, TSLP 能够增加 CD62P、CD63 和 GPIIb/IIIa 整合素的表达,进而连接 PAC-1 并诱导血小板活化, TSLP/TSLPR 通过激活 PI3K/AKT 通路发挥作用,该信号通路可能是 ACS 血栓形成的机制之一。Dong 等[44]通过小鼠动物实验得出类似的结论。TSLP 受体在小鼠血小板上表达, TSLPR 缺陷导致血小板聚集、血小板分泌减少和血栓生长明显减弱。TSLP 介导的血小板脱颗粒、GPIIb/IIIa 活化和 Akt 磷酸化在缺乏 TSLP 受体的血小板中减弱。炎性细胞因子 TSLP 通过 TSLP 依赖性 PI3K/Akt 信号传导触发血小板活化和血栓形成,这表明 TSLP 在血管炎症和血栓闭塞性疾病中起重要作用。Mao 等[45]进一步证实, TSLPR 浓度与血小板 Akt1 水平呈正相关,且大剂量口服抗血小板药替格瑞洛可能在抑制 TSLPR 介导的斑块进展方面发挥作用。川崎病(KD)是一种主要影响婴儿和儿童的急性系统性血管炎, Fu 等[46]研究发现 TSLP 在 KD 中显著上调, TSLP 在体外诱导的 KD 患者血小板有丝分裂和凋亡增加。最后, TSLPR 在 TSLP 结合后分别与线粒体自噬调节因子 Parkin 和电压依赖性阴离子通道蛋白 1 (VDAC1)结合,这表明 TSLP 通过 TSLPR/Parkin/VDAC1 依赖性信号通路促进血小板有丝分裂和血栓形成, TSLP 是一种潜在的新型抗血栓治疗靶点。以上研究表明, TSLP 通过多种途径介导血小板的活化,因此,在一些由血小板活化引起的血栓性疾病及血管炎症性疾病中,特异性 TSLP 抑制剂可能是新的药物干预靶点。

4. 总结与展望

TSLP 作为 CVD 发生发展中的一个重要调控因子,可调控病理生理过程中的多种信号通路,与动脉粥样硬化、冠心病、心肌纤维化、心力衰竭、高血压等常见 CVD 的发生发展密切相关,且在不同的 CVD 中具有不同的正向或负向调控作用。目前,已有针对 TSLP 的单克隆抗体和小分子抑制剂进入临床试验阶段,且在哮喘等过敏性疾病的治疗中取得了一定成效。TSLP 在 CVD 中扮演着复杂而重要的角色,其具体机制尚未完全阐明,许多以 TSLP 为靶点的治疗方式仍有待开发。随着更多高质量研究的开展, TSLP/TSLPR 介导的靶向治疗可能会成为 CVD 防治领域的新亮点。

基金项目

重庆市自然科学基金资助项目(CSTB2022NSCQ-MSX0125); 重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划项目(W0070)。

参考文献

- [1] Varricchi, G., Pecoraro, A., Marone, G., Criscuolo, G., Spadaro, G., Genovese, A., *et al.* (2018) Thymic Stromal Lymphopoietin Isoforms, Inflammatory Disorders, and Cancer. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1595. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01595>
- [2] Zhong, J., Sharma, J., Raju, R., Palapetta, S.M., Prasad, T.S.K., Huang, T., *et al.* (2014) TSLP Signaling Pathway Map: A Platform for Analysis of TSLP-Mediated Signaling. *Database*, **2014**, bau007. <https://doi.org/10.1093/database/bau007>
- [3] Hasegawa, T., Oka, T. and Demehri, S. (2022) Alarmin Cytokines as Central Regulators of Cutaneous Immunity. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 876515. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.876515>
- [4] Pimpalwar, N., Celik, S., Karbalaei Sadegh, M., Czuba, T., Gidlöf, O. and Smith, J.G. (2024) Analysis of Genetic Variant Associated with Heart Failure Mortality Implicates Thymic Stromal Lymphopoietin as Mediator of Strain-Induced Myocardial Fibroblast-Mast Cell Crosstalk and Fibrosis. *The FASEB Journal*, **38**, e23510. <https://doi.org/10.1096/fj.202302000rr>
- [5] Peng, Y., Meng, K., Jiang, L., Zhong, Y., Yang, Y., Lan, Y., *et al.* (2017) Thymic Stromal Lymphopoietin-Induced HO-1/AIR Activation Promotes Endothelial Cell Proliferation and Migration in Atherosclerosis. *Bioscience Reports*, **37**, BSR20170351. <https://doi.org/10.1042/bsr20170351>
- [6] Smith, J.G., Felix, J.F., Morrison, A.C., Kalogeropoulos, A., Trompet, S., Wilk, J.B., *et al.* (2016) Discovery of Genetic Variation on Chromosome 5q22 Associated with Mortality in Heart Failure. *PLOS Genetics*, **12**, e1006034. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006034>
- [7] Matera, M.G., Rogliani, P., Calzetta, L. and Cazzola, M. (2020) TSLP Inhibitors for Asthma: Current Status and Future Prospects. *Drugs*, **80**, 449-458. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01273-4>
- [8] Smolinska, S., Antolín-Amérigo, D., Popescu, F. and Jutel, M. (2023) Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), Its Isoforms and the Interplay with the Epithelium in Allergy and Asthma. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12725. <https://doi.org/10.3390/ijms241612725>
- [9] Wang, S. and Zuo, Y. (2021) Thymic Stromal Lymphopoietin in Cutaneous Immune-Mediated Diseases. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 698522. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.698522>
- [10] Gandolfo, S., Bulfoni, M., Fabro, C., Russi, S., Sansonno, D., Di Loreto, C., *et al.* (2019) Thymic Stromal Lymphopoietin Expression from Benign Lymphoproliferation to Malignant B-Cell Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **37**, 55-64.
- [11] Fornasa, G., Tsilingiri, K., Caprioli, F., Botti, F., Mapelli, M., Meller, S., *et al.* (2015) Dichotomy of Short and Long Thymic Stromal Lymphopoietin Isoforms in Inflammatory Disorders of the Bowel and Skin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**, 413-422. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.011>
- [12] Rochman, Y., Kashyap, M., Robinson, G.W., Sakamoto, K., Gomez-Rodriguez, J., Wagner, K., *et al.* (2010) Thymic Stromal Lymphopoietin-Mediated STAT5 Phosphorylation via Kinases JAK1 and JAK2 Reveals a Key Difference from IL-7-Induced Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 19455-19460. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008271107>
- [13] Arima, K., Watanabe, N., Hanabuchi, S., Chang, M., Sun, S. and Liu, Y. (2010) Distinct Signal Codes Generate Dendritic Cell Functional Plasticity. *Science Signaling*, **3**, ra4. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2000567>
- [14] Kabata, H., Moro, K. and Koyasu, S. (2018) The Group 2 Innate Lymphoid Cell (ILC2) Regulatory Network and Its Underlying Mechanisms. *Immunological Reviews*, **286**, 37-52. <https://doi.org/10.1111/imr.12706>
- [15] Bjerkan, L., Sonesson, A. and Schenck, K. (2016) Multiple Functions of the New Cytokine-Based Antimicrobial Peptide Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP). *Pharmaceuticals*, **9**, Article 41. <https://doi.org/10.3390/ph9030041>
- [16] Wolf, D. and Ley, K. (2019) Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **124**, 315-327. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313591>
- [17] Zhao, H., Li, M., Wang, L., Su, Y., Fang, H., Lin, J., *et al.* (2012) Angiotensin II Induces TSLP via an AT1 Receptor/NF- κ B Pathway, Promoting Th17 Differentiation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **30**, 1383-1397. <https://doi.org/10.1159/000343327>
- [18] Lin, J., Chang, W., Dong, J., Zhang, F., Mohabeer, N., Kushwaha, K.K., *et al.* (2013) Thymic Stromal Lymphopoietin Over-Expressed in Human Atherosclerosis: Potential Role in Th17 Differentiation. *Cellular Physiology and Biochemistry*,

- 31, 305-318. <https://doi.org/10.1159/000343369>
- [19] Wu, C., He, S., Peng, Y., Kushwaha, K.K., Lin, J., Dong, J., *et al.* (2014) TSLPR Deficiency Attenuates Atherosclerotic Lesion Development Associated with the Inhibition of TH17 Cells and the Promotion of Regulator T Cells in ApoE-Deficient Mice. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **76**, 33-45. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.07.003>
- [20] Yu, K., Zhu, P., Dong, Q., Zhong, Y., Zhu, Z., Lin, Y., *et al.* (2013) Thymic Stromal Lymphopoietin Attenuates the Development of Atherosclerosis in ApoE^{-/-} Mice. *Journal of the American Heart Association*, **2**, e000391. <https://doi.org/10.1161/jaha.113.000391>
- [21] Fioranelli, M., Bottaccioli, A.G., Bottaccioli, F., Bianchi, M., Rovesti, M. and Rocchia, M.G. (2018) Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>
- [22] Bentzon, J.F., Otsuka, F., Virmani, R. and Falk, E. (2014) Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circulation Research*, **114**, 1852-1866. <https://doi.org/10.1161/circresaha.114.302721>
- [23] Wang, B., Peng, Y., Dong, J., Lin, J., Wu, C., Su, Y., *et al.* (2013) Human Platelets Express Functional Thymic Stromal Lymphopoietin Receptors: A Potential Role in Platelet Activation in Acute Coronary Syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **32**, 1741-1750. <https://doi.org/10.1159/000356608>
- [24] Ai, H. (2022) GSEA-SDBE: A Gene Selection Method for Breast Cancer Classification Based on GSEA and Analyzing Differences in Performance Metrics. *PLOS ONE*, **17**, e0263171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263171>
- [25] Liu, D., Guo, M., Zhou, P., Xiao, J. and Ji, X. (2019) TSLP Promote M2 Macrophages Polarization and Cardiac Healing after Myocardial Infarction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **516**, 437-444. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.06.041>
- [26] Goswami, I., Coutermarsh-Ott, S., Morrison, R.G., Allen, I.C., Davalos, R.V., Verbridge, S.S., *et al.* (2017) Irreversible Electroporation Inhibits Pro-Cancer Inflammatory Signaling in Triple Negative Breast Cancer Cells. *Bioelectrochemistry*, **113**, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2016.09.003>
- [27] Hofmann, U., Beyersdorf, N., Weirather, J., Podolskaya, A., Bauersachs, J., Ertl, G., *et al.* (2012) Activation of CD4⁺ T Lymphocytes Improves Wound Healing and Survival after Experimental Myocardial Infarction in Mice. *Circulation*, **125**, 1652-1663. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.044164>
- [28] Gladow, N., Hollmann, C., Weirather, J., Ding, X., Burkard, M., Uehlein, S., *et al.* (2024) Role of CD4⁺ T-Cells for Regulating Splenic Myelopoiesis and Monocyte Differentiation after Experimental Myocardial Infarction. *Basic Research in Cardiology*, **119**, 261-275. <https://doi.org/10.1007/s00395-024-01035-3>
- [29] Wang, X., Zheng, Q., Zha, L., Zhang, L., Huang, M., Zhang, S., *et al.* (2024) Thymic Stromal Lymphopoietin Modulates T Cell Response and Improves Cardiac Repair Post-Myocardial Infarction. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1467095. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1467095>
- [30] López, B., Ravassa, S., Moreno, M.U., José, G.S., Beaumont, J., González, A., *et al.* (2021) Diffuse Myocardial Fibrosis: Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 479-498. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00504-1>
- [31] Qin, W., Cao, L. and Massey, I.Y. (2021) Role of PI3K/Akt Signaling Pathway in Cardiac Fibrosis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **476**, 4045-4059. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04219-w>
- [32] Goumans, M. and ten Dijke, P. (2017) TGF- β Signaling in Control of Cardiovascular Function. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **10**, a022210. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022210>
- [33] Oh, M., Oh, S.Y., Yu, J., Myers, A.C., Leonard, W.J., Liu, Y.J., *et al.* (2011) IL-13 Induces Skin Fibrosis in Atopic Dermatitis by Thymic Stromal Lymphopoietin. *The Journal of Immunology*, **186**, 7232-7242. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100504>
- [34] Hoeft, K., Schaefer, G.J.L., Kim, H., Schumacher, D., Bleckwehl, T., Long, Q., *et al.* (2023) Platelet-Instructed SPP1⁺ Macrophages Drive Myofibroblast Activation in Fibrosis in a CXCL4-Dependent Manner. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 112131. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112131>
- [35] Gergely, T.G., Drobni, Z.D., Kallikourdis, M., Zhu, H., Meijers, W.C., Neilan, T.G., *et al.* (2024) Immune Checkpoints in Cardiac Physiology and Pathology: Therapeutic Targets for Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, **21**, 443-462. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00986-9>
- [36] Liu, Y., Soumelis, V., Watanabe, N., Ito, T., Wang, Y., de Waal Malefyt, R., *et al.* (2007) TSLP: An Epithelial Cell Cytokine That Regulates T Cell Differentiation by Conditioning Dendritic Cell Maturation. *Annual Review of Immunology*, **25**, 193-219. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141718>
- [37] Bansal, S.S., Ismahil, M.A., Goel, M., Zhou, G., Rokosh, G., Hamid, T., *et al.* (2019) Dysfunctional and Proinflammatory Regulatory T-Lymphocytes Are Essential for Adverse Cardiac Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation*, **139**, 206-221. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036065>
- [38] Zhang, Z., Zhao, L., Zhou, X., Meng, X. and Zhou, X. (2023) Role of Inflammation, Immunity, and Oxidative Stress in

- Hypertension: New Insights and Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1098725. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1098725>
- [39] Kaur, D., Doe, C., Woodman, L., Heidi Wan, W., Sutcliffe, A., Hollins, F., *et al.* (2012) Mast Cell-Airway Smooth Muscle Crosstalk. *Chest*, **142**, 76-85. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1782>
- [40] Redhu, N.S., Shan, L., Movassagh, H. and Gounni, A.S. (2013) Thymic Stromal Lymphopoietin Induces Migration in Human Airway Smooth Muscle Cells. *Scientific Reports*, **3**, Article No. 2301. <https://doi.org/10.1038/srep02301>
- [41] Yeung, J., Li, W. and Holinstat, M. (2018) Platelet Signaling and Disease: Targeted Therapy for Thrombosis and Other Related Diseases. *Pharmacological Reviews*, **70**, 526-548. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014530>
- [42] Khodadi, E. (2019) Platelet Function in Cardiovascular Disease: Activation of Molecules and Activation by Molecules. *Cardiovascular Toxicology*, **20**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09555-4>
- [43] Storey, R. and Thomas, M. (2015) The Role of Platelets in Inflammation. *Thrombosis and Haemostasis*, **114**, 449-458. <https://doi.org/10.1160/th14-12-1067>
- [44] Dong, J., Lin, J., Wang, B., He, S., Wu, C., Kushwaha, K.K., *et al.* (2015) Inflammatory Cytokine TSLP Stimulates Platelet Secretion and Potentiates Platelet Aggregation via a TSLPR-dependent PI3K/Akt Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **35**, 160-174. <https://doi.org/10.1159/000369684>
- [45] Mao, Y., Peng, Y., Zeng, Q., Cheng, L., Wang, B., Mao, X., *et al.* (2015) A Potential Mechanism of High-Dose Ticagrelor in Modulating Platelet Activity and Atherosclerosis Mediated by Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor. *PLOS ONE*, **10**, e0141464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141464>
- [46] Fu, L., MacKeigan, D.T., Gong, Q., Che, D., Xu, Y., Pi, L., *et al.* (2022) Thymic Stromal Lymphopoietin Induces Platelet Mitophagy and Promotes Thrombosis in Kawasaki Disease. *British Journal of Haematology*, **200**, 776-791. <https://doi.org/10.1111/bjh.18531>