

免疫细胞与动脉粥样硬化斑块研究进展

何欣, 顾宁

(南京中医药大学附属南京中医院心血管科, 江苏省南京市 210000)

[关键词] 动脉粥样硬化; 斑块; 免疫细胞

[摘要] 动脉粥样硬化性疾病是导致人类死亡和致残的主要原因之一, 动脉粥样硬化易损斑块破裂导致血栓形成是多种急性心脑血管疾病发生的共同病理基础。有关其发病确切机制众说纷纭, 本文对目前研究热门的免疫学说的最新研究进展进行综述, 探讨免疫在动脉粥样硬化发生发展过程中的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The research progress between immune cells and atherosclerotic plaques

HE Xin, GU Ning

(Department of Cardiovascular, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; plaque; immune cells

[ABSTRACT] Atherosclerotic vascular disease is one of the leading cause of mortality and disability of humans, thrombosis caused by atherosclerotic vulnerable plaque rupture is a common pathological basis for the occurrence of multiple acute cardiovascular and cerebrovascular diseases. There are divergent opinions on the exact mechanism of its pathogenesis. This article focuses on the current literature on immunology, and explores the role of immune abnormalities in the development of atherosclerosis.

心血管疾病是全球范围内导致人类死亡的重要原因, 而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)则是导致急性心血管事件的主要因素。As 是一种慢性炎症性疾病, 由动脉内膜层中含有载脂蛋白 B 的脂蛋白尤其是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的保留和积累引发, 导致大中型动脉内皮下内膜层中血管闭塞性斑块的慢性积累, 最终导致明显的狭窄, 从而限制了血流并导致严重的组织缺氧。最常见的急性并发症有急性心肌梗死和中风等, 当前的临床指南侧重于这些并发症的治疗^[1-2]。传统上, As 被认为是由脂蛋白滞留在动脉内膜中引起的胆固醇增多性疾病。有研究报道, 脂质积累于动脉壁中会促进炎症, 这表明慢性炎症在 As 的发生发展过程中起着至关重要的作用^[3]。此外, As 伴有慢性低度炎症反应还可将先天性和适应性免疫系统的细

胞吸引到斑块中, 这涉及先天性和适应性免疫反应的局部和全身的激活^[4]。先天性和适应性免疫机制可促进或遏制 As(图 1)^[5]。因此, As 被认为是一种具有自身免疫成分的慢性炎症性疾病。

1 先天性免疫

先天性免疫作为机体的第一道防线, 是一种快速的非特异性反应。其由骨髓系细胞构成, 主要包括单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞, 通过产生细胞因子和趋化因子、激活补体级联和吞噬或提供抗原来激活适应性免疫反应, 介导宿主防御反应和炎症。人类先天免疫系统具有种系编码的受体, 可以监测外源病原体或细胞损伤, 这些受体在免疫细胞(包括巨噬细胞和树突细胞)的表面表达, 被称为模

[收稿日期] 2020-02-25

[修回日期] 2020-04-22

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81173399, 81774229); 江苏省自然科学基金面上项目(BK20161115); 十三五南京市医学科技创新平台重大项目(ZDK16009); 第二批江苏省中医药领军人才培养项目(苏中医科教[2018]4号); 江苏省高校护理学优势学科建设工程资助项目(2019YSHL095)

[作者简介] 何欣, 硕士研究生, 主要从事中医内科学心血管疾病研究, E-mail 为 617521366@qq.com。通信作者顾宁, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中医内科学心血管疾病研究, E-mail 为 jsguning@163.com。

式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR)。PRR 家族可分为两种,一种是细胞溶质受体,另一种是跨膜受体,如 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR)^[6]。先天免疫细胞通过表达 TLR 来感知病原体

相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP)。

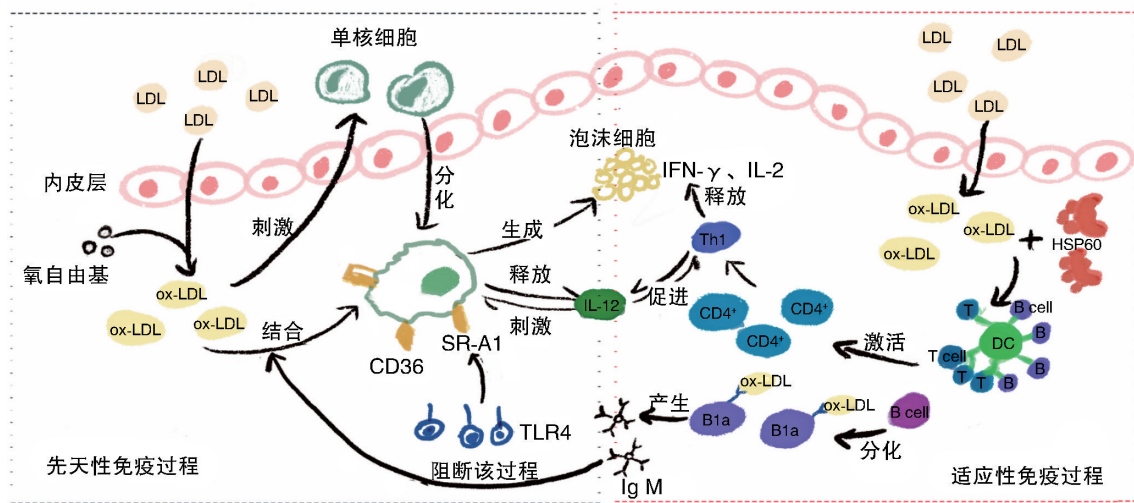


图 1. 先天性免疫和适应性免疫在 As 发生发展过程中的作用

LDL: 低密度脂蛋白; ox-LDL: 氧化型低密度脂蛋白; HSP60: 热休克蛋白 60; SR-A1: 清道夫受体 A1; TLR4: Toll 样受体 4; DC: 树突状细胞; T cell: T 细胞; Th1: T 辅助细胞 1; IFN- γ : 干扰素 γ ; IL-2: 白细胞介素 2; B cell: B 细胞; IgM: 免疫球蛋白 M。

Figure 1. The role of innate immunity and adaptive immunity in the development of atherosclerosis

1.1 单核细胞

单核细胞属于髓系细胞,是 As 斑块中最丰富的免疫细胞类型。起源于骨髓的单核细胞通常在健康动物的血液、骨髓和脾脏中发现。小鼠中最常见的亚群是淋巴细胞抗原 6 复合物高单核细胞 (lymphocyte antigen 6 complex high monocytes, Ly6Chi)。越来越多的资料表明,在人类 As 斑块中最普遍的单核细胞是 CD14⁺ 和 CD16⁻ 细胞,称为经典单核细胞^[7]。CD14⁺ CD16⁻ 单核细胞均表达 C-C 型趋化因子受体 2 (C-C chemokine receptor 2, CCR2)。

单核细胞的募集是一个多步骤过程,包括束缚、滚动、黏附和向内皮下层迁移。滚动阶段由内皮细胞 (endothelial cells, EC) 表面上存在的 P-选择素和 E-选择素控制。血管内皮细胞黏附分子 1 (vascular endothelial cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 是单核细胞缓慢滚动和紧密黏附的另一个调节剂。在单核细胞表面表达的整合素 $\alpha 4 \beta 1$ 可与 VCAM-1 相互作用并减缓滚动。在内皮表面表达的许多趋化因子配体,包括 C-C 型趋化因子配体 (C-C chemokine ligand, CCL), 如 CCL3、CCL4、CCL5, 以及 CX 型趋化因子配体 (CX chemokine ligand, CXCL), 如 CXCL1、CXCL2、CXCL4, 通过由内而外的信号传

导和受体聚集作用,促进了单核细胞的滚动并增加了 $\alpha 4 \beta 1$ 介导的黏附。除此之外,CCR2 与 CCL2 结合,是诱导单核细胞主要促炎性极化的必要条件。CX3C 趋化因子受体 1 (CX3CR1) 与趋化因子配体 1 (CX3CL1) 相互作用,从而调节单核细胞的迁移和黏附。值得注意的是,CCL2 和 CX3CR1 均与 As 斑块的进展有关^[8]。单核细胞向内皮下空间的迁移取决于通过 CCR2、CCR5 和 CX3CR1 的信号传导,迁移的单核细胞分化为巨噬细胞,导致炎症和斑块形成。研究表明,冠心病不稳定型心绞痛患者大量 CD14^{hi}CD16⁺ 循环单核细胞与 As 风险增加相关,中间型 CD14^{hi}CD16⁺ 单核细胞上 TLR-4 的上调或下调,与冠心病心绞痛患者冠状动脉斑块的易损性相关^[9-10]。

募集的单核细胞是更新组织巨噬细胞和树突细胞的重要来源^[11],除了在 As 斑块中作为巨噬细胞和 DC 前体的作用外,单核细胞还可以触发和调节 T 细胞反应,调节血管生成,并在 As 中发挥效应细胞的辅助细胞作用^[12-13]。

1.2 巨噬细胞

巨噬细胞由单核性细胞分化而成,是在 As 斑块中发现的第一个免疫细胞,是免疫防御的第一线。

巨噬细胞表达连接先天和适应性免疫的清道夫受体 (scavenger receptor, SR) 和 TLR。当血浆中脂质水平升高时,氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 含量增加,由巨噬细胞介导的表面受体,包括清道夫受体 SR-A1、SR-B2 (也称为 CD36) 和 E1 (也称为 LOX-1),开始清除 ox-LDL,并将其转化为泡沫细胞,这是 As 及易损斑块发生的重要环节。多年来,有关激活巨噬细胞及其代谢和效应功能的研究,主要集中在两种活化表型:M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞^[14]。M1 型巨噬细胞通过释放多种炎症细胞因子,如 IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α 及趋化因子 CXCL9、CXCL10、CXCL11 等,以及产生高水平的一氧化氮和活性氧 (reactive oxygen species, ROS),促进炎症反应,并参与 Th1 介导的免疫反应,加剧斑块的扩张与不稳定。M2 型巨噬细胞则具有抗炎的作用,可清除凋亡的细胞,通过分泌转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 抑制免疫细胞的招募。也有研究显示 M2 型巨噬细胞既能促进又能抑制动脉粥样硬化的发生^[15]。除此之外,近期有研究表明,巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是一种具有趋化活性的炎症细胞因子,可与经典趋化因子受体 CXCR2 和 CXCR4 结合,被归类为新兴的非典型趋化因子家族 (atypical chemokine family, ACK)。MIF 在 As 病变中表达上调,并通过 CXCR2、CXCR4 及 CD74 促进 As 过程中白细胞的募集和病灶处炎症反应^[16-17]。此外,研究发现,巨噬细胞自噬可以促进胆固醇逆向转运、抑制炎症反应、阻碍斑块进展,当体内巨噬细胞自噬异常可以引起周围细胞坏死,加速 As 斑块进展并导致斑块失稳^[18]。

作为 PRR 最具特征的成员,TLR 在先天免疫机制中起着至关重要的作用^[19]。TLR 信号传导主要通过细胞内髓系分化因子 MyD88 依赖性途径和非依赖性信号通路^[20]。TLR 家族包括 TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7 及 TLR9 等,其中 TLR3、TLR4 和 TLR9 刺激 SR 的表达,这些 SR 在 LDL 摄入中起关键作用,可刺激巨噬细胞对脂质的摄取。同时,TLR 的活化可以促进炎症反应,影响 As 疾病过程的细胞因子分泌和白细胞募集,如 TLR2 和 TLR4 的基因缺失导致 ApoE^{-/-}小鼠的内膜脂质沉积显著减少 (分别减少 45% 和 75%),表明这些 TLR 具有促 As 作用^[21]。TLR3 通过调节巨噬细胞中 MMP-2 和 MMP-9 的活性影响斑块的不稳定性^[22]。活化的 TLR7 则可抑制炎症巨噬细胞的激活和细胞

因子的产生。大量研究表明抑制 TLR 可减轻血管炎症、阻遏 As 斑块形成,在一定程度上降低 As 的严重程度^[23]。但另有证据证明某些 TLR 可以改善 As 的发生,如在机械性和高胆固醇血症引起动脉损伤后,TLR3 对血管壁起保护作用^[24]。另有研究表明,轻度氧化修饰低密度脂蛋白 (minimally oxidized low density lipoprotein, mmLDL) 激活 TLR4 及其信号转接分子脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, Syk),并最终导致巨噬细胞液相摄取增强、细胞骨架重排、炎症因子分泌增多等。mmLDL 在单核细胞、巨噬细胞及 As 斑块中均存在,且可以通过细胞骨架重排、ROS 产生、炎症因子释放引起血管壁上长久无症状的炎症反应,在 As 发生发展过程中起关键作用。了解“mmLDL-TLR4-巨噬细胞”途径,或有助于寻找研究及防治 As 的新方法^[25]。骨髓细胞中胆固醇的积累已被确认为重要的促炎因子,胆固醇的摄取一部分可被巨噬细胞的胆固醇流出所抵消,这是由 ATP 结合盒转运体 A1 和 G1 介导的,这些转运蛋白介导胆固醇转移到游离 ApoA1 或直接转移到含有 ApoA1 或 ApoE 的高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)。这种机制是先天免疫细胞所特有的,对于控制胆固醇代谢至关重要^[26]。TLR 的激活导致巨噬细胞胆固醇外流受抑制,进而促进脂质积累和泡沫细胞形成,通过 HDL 去除胆固醇则可降低 TLR4 表达和巨噬细胞活化。

TLR 引起的 As 机制包括血管细胞功能障碍、巨噬细胞和其他免疫细胞募集到血管损伤部位、泡沫细胞的形成以及斑块的不稳定,而 TLR 作用于先天免疫系统的抗 As 作用也不容忽视,如何利用 TLR 在识别病原体方面的积极作用并最大程度地减少其不良影响,是 TLR 和 As 领域的研究目标。

2 适应性免疫

适应性免疫主要由 T 细胞和 B 细胞介导,与先天免疫不同,免疫反应具有高度特异性和持久性,主要是通过记忆产生。短暂刺激髓样细胞可导致长期的促炎和促 As 表型,这被称为训练性免疫。训练性免疫力可由 ox-LDL 和脂蛋白 (a) 的内源性非微生物 As 刺激触发。T 细胞和 B 细胞分别通过其表面表达的 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 和 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 精确识别抗原,控制疾病发作和进展期间的免疫反应,在 As 斑块的形成中起着至关重要的作用^[27]。已发现 As 斑块含有

CD4⁺和 CD8⁺T 细胞、B 细胞、NKT 细胞和滤泡辅助性 T 细胞^[28]。在疾病的所有阶段均发现 T 细胞和巨噬细胞,偶尔在斑块中发现 B 细胞。

2.1 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞来源于骨髓的多能干细胞,成熟的 T 细胞广泛接触进入体内的抗原物质,加强免疫应答,长期保持免疫记忆。T 细胞可以根据其表面、细胞内蛋白和功能的表达方式进行分类。CD3 与 TCR 结合形成复合物,能够在 T 细胞上进行细胞内信号转导和识别抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC),在主要组织相容性复合物分子 (人类中的 MHC 或人类白细胞抗原-HLA) 的情况下呈递抗原^[27]。这些抗原包括非自身抗原和自身抗原,如 ox-LDL 和热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60),激活幼稚的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞。激活后的 CD4⁺T 细胞增殖并分化为效应 T 辅助细胞,包括效应 T 细胞 (Th1、Th2 和 Th17) 和调节性 T 细胞 (Treg)。T 细胞分化为多种 Th 亚型取决于所遇到的抗原类型、TCR 信号强度和局部细胞因子环境。

ox-LDL 通过 HSP60 增加树突状细胞 (dendritic cell, DC) 的抗原呈递,增强 T-bet 表达, T-bet 通过与 IFN- γ 启动子结合,刺激 IFN- γ 产生,促进 Th1 分化^[29]。Th1 细胞的特征在于释放大量的 IFN- γ 和 IL-2、IL-12 以及表达转录因子 T-bet,发挥促 As 作用。此外,As 病变中活化的巨噬细胞产生 IL-12 和 IL-18,诱导 Th1 极化和 IFN- γ 产生,IL-12/IL-18/T-bet/IFN- γ 途径是一种强大的促炎刺激,可以促进和加速 As 病变的发展。Th1 细胞产生高水平的 IFN- γ ,IFN- γ 刺激 IFN- γ 细胞表面受体复合物 (IFN- γ R),激活 JAK,从而募集并激活信号转导和转录激活子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1),转运到细胞核并刺激 IFN- γ 靶基因 (如 MCP-1 和 ICAM-1) 的转录^[30]。LDLR^{-/-}小鼠体内 STAT1 活性的抑制具有 As 保护作用,证实了 IFN- γ /JAK/STAT1 途径在病变进展中的重要性^[31]。IFN- γ 通过诱导内皮细胞 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达来调节免疫细胞的募集,并通过调节参与胆固醇代谢的关键基因 (包括 ABCA1、ACAT1、SR-A 和 SR-SPOX) 来促进泡沫细胞形成。Th2 细胞的特征在于 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生以及 B 细胞介导的反应,促进转录因子 GATA-3 表达。IL-4 增加了巨噬细胞对促 As 分子 CD36、SR-A、VCAM-1、MMP-1 以及 MCP-1 的表达。IL-5 和 IL-13 通过增强胶原蛋白沉积减少单核细胞募集并增强 M2 极化。Th17 在 IL-6 和 TGF- β 的诱导下分化并可产生细胞因子 IL-17,

表达转录因子 ROR- γ t。Th17 细胞在 As 中的致病作用取决于其产生促炎因子 (如 IL-6、IFN- γ) 和 GM-CSF 的能力。有研究表明,IL-23 可增强人类 Th17 细胞的致病性和促炎作用,阻断 IL-23 可阻止 Th17 细胞产生 IFN- γ 和 GM-CSF,并通过促进斑块稳定性从而产生抗 As 作用^[32]。Treg 是一种控制体内自身免疫反应性的 T 细胞亚群,可分为天然产生的自然调节性 T 细胞 (nTreg) 和诱导产生的适应性调节性 T 细胞 (iTreg)。可抑制多种免疫细胞,包括 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞、B 细胞和 NKT 细胞,并驱使树突细胞和巨噬细胞趋向于更具耐受性的表型。许多临床和动物实验表明,所有的 Treg 类型都介导免疫调节并能对 As 起到保护作用,而 Treg 数量的减少会加重 As 的发展^[33]。通过调节免疫平衡在抑制免疫反应、自我耐受和体内平衡中起重要作用。当小鼠血管 Treg 的募集和功能被抑制时,促进了 As 的发生^[34]。IL-35 作为新型的 Treg 特异性分泌的细胞因子,不仅促进 Treg 的增殖,还可以抑制 Th17 的分化及 IL-17 的分泌,从而发挥免疫抑制作用^[35]。其广泛参与了体内免疫应答过程,有望成为 As 治疗的新靶点。

2.2 B 淋巴细胞

B 细胞通过其产生抗体和分泌细胞因子的能力在先天性和适应性免疫中发挥关键作用。B 细胞在免疫中的主要作用是提高抗体应答并充当 T 细胞的抗原呈递细胞^[27]。在 As 的小鼠模型中,B 细胞的耗竭减弱了斑块的形成,并调节了 T 细胞的反应,这表明 B 细胞的抗原呈递可能促进 As 的进展^[36]。BCR 刺激诱导 NF- κ B、PI3K 和 MAPK 信号传导,在 B 细胞的发育、分化和激活中起着至关重要的作用。激活后,B 细胞增殖并向浆细胞表型分化。B 细胞可分化为 B1 和 B2 细胞。其中,B1 细胞衍生自胎儿造血干细胞,无需感染或免疫即可产生^[37]。在小鼠中,B1 细胞进一步分为表达 CD5 的 B1a 细胞和 B1b 细胞。B1a 细胞产生天然抗 ox-LDL 的 IgM 抗体和来自凋亡细胞的抗原,阻断巨噬细胞 ox-LDL 的摄取和泡沫细胞的产生,并能去除 As 斑块中的凋亡细胞。脾切除的 ApoE^{-/-}小鼠实验表明,这种 As 的保护作用是由 TLR4 和 MyD88 介导的^[38]。研究表明,B1a 细胞分泌的天然 IgM 还可通过抑制坏死核心的形成来保护血管壁。而 B1b 细胞产生 IgA 在 As 过程中发挥作用^[39]。B2 细胞来自骨髓前体,在骨髓和次级淋巴器官中经过数个步骤成熟后,分化为边缘区 B 细胞和滤泡 B 细胞,滤泡 B 细胞经历了抗原的亲和力成熟和选择过程,然

后产生了精确的抗体,产生抗体的长寿浆细胞或记忆 B 细胞,从而控制抗体介导的免疫反应。关于 B2 细胞的抗 As 作用目前还有争议。调节性 B 细胞(regulatory B cells, Breg)通过分泌细胞因子 IL-10 和 TGF- β 发挥免疫抑制功能,IL-10 的产生和 Treg 的诱导可支持 Breg 的抗 As 作用,抑制 IL-10 分泌可促进炎症细胞浸润和细胞因子生成并增强小鼠的 As。免疫研究已证实 B 细胞源性抗体具有抗 As 作用^[40],用丙二醛修饰的 LDL 或其他 ox-LDL 免疫后可减轻 As。

3 结论与展望

M1 巨噬细胞、Th1 细胞和 B2 细胞介导的促炎反应加剧了 As。Treg、Breg、M2 巨噬细胞和树突细胞可降低促炎免疫系统成分。几种免疫细胞,包括 CD8⁺T 细胞、B1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞和一些树突细胞亚群,发挥抑制或促进 As 的作用。调节免疫细胞可能在未来抗 As 及稳定易损斑块的治疗中具有巨大的潜力。但仍需要进一步的研究来充分阐明这些细胞在 As 疾病中的特定功能及其作用机制。

[参考文献]

- [1] HERRINGTON W, LACEY B, SHERLIKER P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 535-546.
- [2] LUZZATTO L, HYRY H I, SCHIEPPATI A, et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration[J]. *Lancet*, 2018, 392(1149): 791-794.
- [3] POTHINENI N, SUBRAMANY S, KURIAKOSE K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(43): 3195-3201.
- [4] AMMIRATI E, MORONI F, MAGNONI M, et al. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(2): 173-187.
- [5] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [6] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805-820.
- [7] MORONI F, AMMIRATI E, NORATA G D, et al. The role of monocytes and macrophages in human atherosclerosis, plaque neoangiogenesis, and atherothrombosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2019(743476): 7434376.
- [8] TACKE F, ALVAREZ D, KAPLAN T J, et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 185-194.
- [9] OZAKI Y, IMANISHI T, HOSOKAWA S, et al. Association of Toll-like receptor 4 on human monocyte subsets and vulnerability characteristics of coronary plaque as assessed by 64-slice multidetector computed tomography[J]. *Circ J*, 2017, 81(6): 837-845.
- [10] JUSTO-JUNIOR A S, VILLAREJOS L M, LIMA X T, et al. Monocytes of patients with unstable angina express high levels of chemokine and pattern-recognition receptors[J]. *Cytokine*, 2019, 113: 61-67.
- [11] BOLTJES A, VAN WIJK F. Human dendritic cell functional specialization in steady-state and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 131.
- [12] EVANS H G, GULLICK N J, KELLY S, et al. In vivo activated monocytes from the site of inflammation in humans specifically promote Th17 responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(15): 6232-6237.
- [13] AVRAHAM-DAVIDI I, YONA S, GRUNEWALD M, et al. On-site education of VEGF-recruited monocytes improves their performance as angiogenic and arteriogenic accessory cells[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(12): 2611-2625.
- [14] 陈羽斐, 沈伟, 施海明. 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 74-80.
- [15] DA ROCHA R F, DE BASTIANI M A, KLAMT F. Bioinformatics approach to evaluate differential gene expression of M1/M2 macrophage phenotypes and antioxidant genes in atherosclerosis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 831-839.
- [16] SINITSKI D, KONTOS C, KRAMMER C, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF)-based therapeutic concepts in atherosclerosis and inflammation[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(4): 553-566.
- [17] GENCER S, VAN DER VORST E P, ASLANI M, et al. Atypical chemokine receptors in cardiovascular disease[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(4): 534-541.
- [18] 王斌驿, 李菲菲, 吴东方, 等. 巨噬细胞自噬在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(5): 439-444.
- [19] SHARMA S, GARG I, ASHRAF M Z. TLR signalling and association of TLR polymorphism with cardiovascular diseases[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 87: 30-37.
- [20] SENEVIRATNE A N, MONACO C. Role of inflammatory cells and Toll-like receptors in atherosclerosis[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(2): 146-160.
- [21] HIGASHIMORI M, TATRO J B, MOORE K J, et al. Role of Toll-like receptor 4 in intimal foam cell accumulation in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(1): 50-57.

- [22] ISHIBASHI M, SAYERS S, D'ARMIENTO J M, et al. TLR3 deficiency protects against collagen degradation and medial destruction in murine atherosclerotic plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(1): 52-61.
- [23] YIN Q Y, ZHAO B, QIU Y Y, et al. Research progress of mechanisms and drug therapy for atherosclerosis on Toll-like receptor pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(5): 379-388.
- [24] COLE J E, NAVIN T J, CROSS A J, et al. Unexpected protective role for Toll-like receptor 3 in the arterial wall[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(6): 2372-2377.
- [25] 陈蕊, 高颖, 顾宁. 轻度氧化修饰低密度脂蛋白/Toll样受体4通路对动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(9): 954-958.
- [26] BONACINA F, COE D, WANG G S, et al. Myeloid apolipoprotein E controls dendritic cell antigen presentation and T cell activation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3083.
- [27] KETELHUTH D F, HANSSON G K. Adaptive response of T and B cells in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 668-678.
- [28] IBORRA S, GONZÁLEZ-GRANADO J M. In vitro differentiation of naïve CD4⁺ T cells; a tool for understanding the development of atherosclerosis[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1339: 177-189.
- [29] HAYBAR H, REZAEYAN H, SHAHJAHANI M, et al. T-bet transcription factor in cardiovascular disease: attenuation or inflammation factor[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7915-7922.
- [30] MOSS J W, RAMJI D P. Interferon- γ : promising therapeutic target in atherosclerosis[J]. *World J Exp Med*, 2015, 5(3): 154-159.
- [31] LIM W S, TIMMINS J M, SEIMON T A, et al. Signal transducer and activator of transcription-1 is critical for apoptosis in macrophages subjected to endoplasmic reticulum stress in vitro and in advanced atherosclerotic lesions in vivo[J]. *Circulation*, 2008, 117(7): 940-951.
- [32] ABDEL-MONEIM A, BAKERY H H, ALLAM G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 287-292.
- [33] 谭强, 郑国学, 郑江华. 调节性T细胞在动脉粥样硬化发生机制中作用的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(9): 823-828.
- [34] VILA-CABALLER M, GONZÁLEZ-GRANADO J M, ZORITA V, et al. Disruption of the CCL1-CCR8 axis inhibits vascular Treg recruitment and function and promotes atherosclerosis in mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 132: 154-163.
- [35] 王幸, 张祥贵. IL-35与人类疾病关系的研究进展[J]. *现代医学*, 2019, 47(1): 109-112.
- [36] WILLIAMS J W, ELVINGTON A, KESSLER S, et al. B cell-mediated antigen presentation through MHC class II is dispensable for atherosclerosis progression[J]. *Immunohorizons*, 2019, 3(1): 37-44.
- [37] BAUMGARTH N. B1 cell heterogeneity and the regulation of natural and antigen-induced IgM production[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 324.
- [38] HOSSEINI H, LI Y, KANELAKIS P, et al. Toll-like receptor (TLR)4 and MyD88 are essential for atheroprotection by peritoneal B1a B cells[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11): e002947.
- [39] ROY B, BRENNECKE A M, AGARWAL S, et al. An intrinsic propensity of murine peritoneal B1b cells to switch to IgA in presence of TGF- β and retinoic acid[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82121.
- [40] SRIKAKULAPU P, MCNAMARA C A. B cells and atherosclerosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(5): H1060-H1067.
- (此文编辑 秦旭平)