

本文引用: 毕千叶, 冯磊, 马琦欣, 等. 炎症因素在自身免疫性疾病与动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(5): 437-441.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-05-0437-05

· 文献综述 ·

炎症因素在自身免疫性疾病与动脉粥样硬化中的研究进展

毕千叶, 冯磊, 马琦欣, 邵聪, 骆贝贝

(昆明医科大学第六附属医院医学检验科, 云南省玉溪市 653100)

[关键词] 动脉粥样硬化; 自身免疫性疾病; 炎症因素; 作用机制

[摘要] 动脉粥样硬化是许多重要的血管不良事件的基础, 严重威胁着人类健康。近年来, 炎症及免疫调节因素在动脉粥样硬化发生发展中的作用越来越为人们所重视, 自身免疫性疾病患者心血管病变的风险较常人显著提高, 提示自身免疫性疾病与心血管疾病之间可能存在相互作用。文章通过检索国内外相关文献, 综述了炎症因素在自身免疫性疾病与动脉粥样硬化中的作用及其相关机制, 以期防治自身免疫性疾病与动脉粥样硬化提供新思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the association of inflammatory factors in the pathogenesis of autoimmune diseases and atherosclerosis

BI Qianye, FENG Lei, MA Qixin, SHAO Cong, LUO Beibei

(Department of Medical Laboratory, the Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi, Yunnan 653100, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; autoimmune diseases; inflammatory factor; mechanism

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the basis of many important adverse vascular events, which seriously threatens human health. In recent years, more and more attention has been paid to the role of inflammatory and immune regulatory factors in the occurrence and development of atherosclerosis. It has been noted that the risk of cardiovascular disease in patients with autoimmune diseases is significantly higher than that in ordinary people. It is speculated that there may be a relationship between autoimmune diseases and the pathogenesis of cardiovascular disease cross. Therefore, this paper reviews the mechanism of autoimmune diseases and As by searching the relevant literature at home and abroad, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of autoimmune diseases complicated with cardiovascular disease.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是许多重要心血管不良事件的基础,也是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发病和死亡的主要原因。炎症反应可促使稳定斑块向不稳定斑块转化,而炎症细胞可进一步加重炎症反应^[1]。与此同时,人体对不同抗原的免疫反应也会导致As的发生。经证实,自身免疫环境在As的发生发展中起着促进作用^[2]。流行病学研究显示,自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AD)患者具有更高的CVD发病率和死亡率^[3-4]。而AD的免疫炎症过程与As斑块中的炎症过程有较大的相似性。已证实,炎症是AD和As的共同发病基础;在As发生发展的每个阶段

中均有大量炎症细胞和炎症因子的参与;靶向抑制AD的炎症反应不仅能够防治AD,同时也能起到防治CVD的作用;AD患者体内复杂的炎症反应过程,既可引起自身免疫的疾病活动,也可促进As斑块的形成,其发生、发展与炎症和自身免疫有关。

1 炎症在自身免疫性疾病及动脉粥样硬化病变中的致病机制

1.1 炎症与动脉粥样硬化

As是由脂质驱动的慢性炎症性疾病。低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,

[收稿日期] 2021-04-01

[修回日期] 2021-11-08

[基金项目] 国家自然科学基金地区科学基金项目(82160402);云南省医学领军人才培养专项经费资助(L-2019022)

[作者简介] 毕千叶, 硕士, 研究方向为炎症因子与动脉粥样硬化, E-mail 为 bqy588064@163.com。通信作者冯磊, 博士, 主任技师, 博士研究生导师, 研究方向为心脑血管疾病实验室诊断, E-mail 为 fngj2004@163.com。

LDLC)颗粒是As炎症反应的始发因素,内皮细胞损伤后引起LDLC在内膜下累积,促进内皮功能障碍,继而导致血管内皮细胞、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)和巨噬细胞(macrophage, M ϕ)合成活性氧(reactive oxygen species, ROS),使LDL被氧化为氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL),并通过上调单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemokines protein-1, MCP-1)和细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、P-蛋白和血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)在内的多种细胞黏附分子刺激循环中的单核细胞向斑块浸润^[5]。除引发单核巨噬细胞聚集外,胆固醇结晶也可诱导中性粒细胞释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET),NET可通过核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体,激活斑块内驻留的巨噬细胞分泌白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎症细胞因子,从而扩大免疫细胞在粥样硬化灶的聚集,最后引起斑块内炎症反应。除单核巨噬细胞外,T淋巴细胞及其相关细胞因子也在As斑块的炎症过程中发挥着重要作用。白细胞分化抗原4阳性(cluster of differentiation 4⁺, CD4⁺)的T淋巴细胞在外周血受到ox-LDL刺激后募集入斑块,受其表面抗原抗体激活的信号通路作用,分化出不同亚群在斑块内发挥促炎或抗炎的特性^[6]。

1.2 炎症与自身免疫性疾病

AD是一组原因未明的慢性炎症性疾病,其基本特征为树突状细胞异常活化,自身反应性T、B细胞大量克隆,自身抗体产生以及多器官多系统广泛损伤。AD患者存在多种免疫异常,特别是T细胞亚群比例失调,AD患者体内促炎性Th1/Th17细胞与调节性Treg细胞之间平衡紊乱^[7]。Th1及Th17细胞等促使炎症细胞因子白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等表达异常增加,形成炎症因子级联反应,导致机体内系统或局部炎症的发生。与此同时,研究发现NET的失衡在AD慢性炎症的发生发展中起关键作用,NET可引发巨噬细胞等炎症细胞进一步活化和一系列慢性炎症反应^[8]。

AD患者体内的炎症反应是As发生发展的重要危险因素,AD可由NET诱导发生,NET可通过刺激炎症细胞活化及促进浆细胞产生自身抗体,进一步放大炎症反应。而AD炎症部位所产生的TNF- α

及白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)等释放至循环中,造成机体特定器官损伤,导致氧化应激异常、动脉硬化以及T细胞异常增殖活化等病理改变^[9]。T细胞异常活化后,引发机体异常炎症反应,造成动脉内皮损伤,促使LDLC颗粒在动脉内壁过量沉积,并募集外周血中的CD4⁺T淋巴细胞进入斑块,分化为不同亚群,促进As斑块的形成。

2 T细胞亚群在自身免疫性疾病及动脉粥样硬化病变中的致病机制

2.1 Th1 细胞

Th1在类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)^[10]、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)^[11]、抗磷脂综合征^[12]等多种AD中均存在显著升高,而升高的Th1细胞可进一步介导As的发展。Th1细胞表达T-box转录因子21(T-box transcription factor 21, TBX21)和趋化因子受体,其中趋化因子受体5(chemokine receptor 5, CCR5)为As斑块归巢受体,CCR5及其配体趋化因子配体5(chemokine ligand, CCL5)介导了T细胞向As斑块的募集作用^[13]。研究显示,ApoE^{-/-}小鼠中CCR5的缺乏能够缩小斑块面积,并显著减少主动脉的促炎细胞群^[14]。而浸润到斑块内的Th1细胞可分泌IL-1、IFN- γ 、TNF- α 等,进一步加剧炎症反应,促进As斑块形成并增加斑块的不稳定性^[13]。

2.2 Th17 细胞

Th17主要存在于健康个体的血液和组织中,能分泌白细胞介素17a(interleukin-17a, IL-17a)、白细胞介素17f(interleukin-17f, IL-17f)、IL-6、TNF- α 等细胞因子,并参与宿主防御、感染、自身免疫等病理过程。目前,Th17细胞被认为参与促进了AD,包括银屑病、SLE、RA等的发生发展^[15]。相较于传统的Th1细胞,Th17细胞的分化经历了诱导、扩增和稳定三个主要阶段。转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-6诱导CD4⁺T细胞转化为Th17细胞,Th17细胞通过信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)途径自分泌白细胞介素21(interleukin-21, IL-21),形成“STAT3-Th17-IL-21”自分泌环。继而白细胞介素23(interleukin-23, IL-23)与其受体结合激活JAK-STAT途径,进而促进维甲酸相关孤儿受体(retinoic acid related orphan receptor- γ t, ROR- γ t)的高表达。ROR- γ t是Th17细胞的调节剂,它能与STAT3及Runt相关转录因子1(runt related tran-

scription factor 1, RUNX1) 共同诱导白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17) 表达, IL-17 可作用于血管和心肌细胞, 加剧炎症、凝血和血栓形成, 在 As 斑块的形成中起着关键作用^[8,16]。

2.3 Treg 细胞

Treg 细胞主要分泌白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 以维持免疫稳态, 并通过刺激胶原蛋白的产生而促进 As 斑块的稳定性, 具有抗 As 的作用^[13,17]。而叉头盒蛋白 P3 (forkhead box protein 3, FOXP3) 作为 Treg 的转录因子, 控制着 As 斑块中起保护作用的转录程序, 同时也决定了 Treg 的稳定性及功能强弱, 在自我耐受和免疫稳态中发挥着关键作用^[18-19]。最近有研究表明, As 后期在 TGF- β 和其他细胞因子影响下, Treg 可以失去其保护特性, 转化为“exTreg 细胞”。表现为白细胞分化抗原 25 (cluster of differentiation 25, CD25) 和 FOXP3 的表达缺失, 并获得其他 Th 细胞表型 (例如 Th1、Th17 和滤泡辅助性 T 细胞) 的特性, 发挥促炎细胞的功能, 促进 As 斑块的炎症反应^[13,20]。

3 巨噬细胞在自身免疫性疾病及动脉粥样硬化病变中的致病机制

研究发现, AD 患者体内的巨噬细胞存在广泛的吞噬功能缺陷, 而未被及时清除的凋亡细胞和病原体构成了 AD 自身抗原的重要来源^[21]。同时, 巨噬细胞在 As 的各个环节中均扮演着重要角色, 在 As 斑块中, 巨噬细胞存在增殖功能减弱即衰老, 衰老的巨噬细胞能够产生大量促炎细胞因子, 发挥显著的促 As 作用^[22]。而在 As 斑块的炎症环境中, 巨噬细胞主要呈现以 M1 为特征的促炎细胞表型, 产生各种炎症细胞因子如 TNF- α 、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、ROS 等以促进 As 的炎症进程^[23-24]。

在 AD 患者体内的自身免疫环境中, 巨噬细胞大量表达 ICAM-1, 黏附因子的过度表达可以导致异常的巨噬细胞迁移和活化, 当其受到炎症因子如巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M-CSF) 等刺激被募集到粥样病灶后, As 斑块内的 ox-LDL 可进一步加重 AD 患者自身免疫背景下巨噬细胞的吞噬功能缺陷, 使得巨噬细胞无法有效识别和吞噬凋亡的泡沫细胞, 从而使富含脂质的凋亡细胞在斑块内大量堆积, 发生继发性坏死, 而坏死核内的炎症环境会继发诱导周围的巨噬细胞释放基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP), 分解纤维帽胶原, 同时坏死细胞自身也通过

释放细胞内胰酶或毒性物质直接破坏胶原物质, 促使斑块纤维帽发生破裂, 导致急性心血管事件的发生^[25-26]。此外, ox-LDL 也是内皮细胞中粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 的诱导剂, 可通过 GM-CSF/IL-23 途径, 破坏 Bcl-2 蛋白的稳定, 从而增加 Caspase-9 活性和细胞内 ROS 水平来促进巨噬细胞的凋亡, 发挥促 As 作用^[27-29]。

巨噬细胞的吞噬功能缺陷被认为是 AD 产生自身免疫的重要触发因素。而在 As 斑块中, 巨噬细胞吞噬功能的缺陷也会导致凋亡泡沫细胞堆积产生坏死核, 加速 As 进程。此外, 巨噬细胞可分泌多种炎症因子引发 As 斑块的炎症反应及细胞死亡。As 斑块中的胆固醇结晶也可通过活化 NLRP3 炎症小体从而促进巨噬细胞促炎细胞因子的分泌, 从而上调 VCAM-1, 促进血管平滑肌增生和 NET 释放, 加速 As 的发展^[30]。

4 中性粒细胞诱捕网在自身免疫性疾病及动脉粥样硬化病变中的致病机制

在病原体刺激下中性粒细胞形成 NET, 是程序性细胞死亡过程中对炎症刺激的反应, 这一过程区别于细胞凋亡和坏死, 称为 NETosis。除了免疫防御功能外, NET 与非感染性炎症疾病的病理过程密切相关, NET 中的许多成分是自身抗原的来源, 可以刺激免疫细胞产生自身抗体, 诱导先天性和适应性免疫失调, 是 AD 的重要发病机制^[31-32]。最近的研究显示, NET 所介导的免疫失调在驱动血管内皮损伤、血栓形成和加速 As 的过程中起着重要作用。

几乎所有白细胞表面均表达 P 选择素糖蛋白配体 1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1), 通过 PSGL-1 与选择素分子间的相互作用, 白细胞在血管内皮细胞上产生起始黏附, 使白细胞逐步活化并稳定黏附于血管内皮^[33]。进而, 活化的白细胞在斑块内胆固醇的作用下生成 NET, NET 进一步释放抗菌肽 LL37, LL37 通过 P2X 嘌呤受体 7 (P2X purine receptor, P2X7R) 激活巨噬细胞中 Caspase-1 的释放, 并诱导巨噬细胞激活 NLRP3 炎症小体进而促使巨噬细胞合成促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18, 从而加速 As 进程^[34]。除直接作用于巨噬细胞外, NET 还可被巨噬细胞内化, 从而导致巨噬细胞的 TNF- α 和 IL-6 的产生增加^[31]。此外, NET 还可激活浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC), 该类细胞常聚集在反应性淋巴结的副皮质

区,但对病原体入侵的反应则一般缺如,可以充当先天性适应性免疫之间的纽带,并且在 NET 激活后,它们能够释放 IFN-1,从而加剧 As 病变^[32]。此外,NET 还可以氧化高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC),损害其胆固醇外排的能力,使其具有促 As 特点,促进泡沫细胞和不稳定斑块的形成^[35]。

5 自身抗体在自身免疫性疾病及动脉粥样硬化病变中的致病机制

5.1 抗氧化型低密度脂蛋白抗体

LDL 颗粒是驱动适应性免疫反应的主要抗原因子,其在动脉内膜中积累会引发免疫反应,从而引起慢性炎症,并导致 As 斑块的扩大。此外,LDL 的成分也会引起 B 细胞反应,导致自身抗体的产生^[36]。LDL 在斑块内经 ROS 氧化后形成 ox-LDL, ox-LDL 具有强免疫原性,在机体中可刺激免疫系统产生抗 ox-LDL 抗体。在健康人群及 AD 患者中都能检测到抗 ox-LDL 抗体。流行病学研究显示,冠心病患者体内抗 ox-LDL 抗体水平均较对照组有显著差异,且 As 更严重的患者体内抗 ox-LDL 抗体水平呈上升趋势。在一些自身免疫疾病如系统性血管炎、系统性硬化症和 SLE 等中,与对照组相比,ox-LDL 的自身抗体滴度更高,而相应患 CVD 的风险也随之增加^[6]。

5.2 类风湿因子

类风湿因子(rheumatoid factor, RF)是一类以人或动物 IgG 分子 Fc 片段抗原决定簇的抗体,为抗原的自身抗体。目前,RF 已成为 RA 诊断的重要标志物,但 RF 并非 RA 独有的特异性抗体。在 SLE 患者中 RF 的阳性率高达 50%,在其他结缔组织病如干燥综合征、硬皮病、慢性活动性肝炎及老年人中均可有不同程度的阳性率。研究表明,RF 为 CVD 事件的重要预测因子^[37]。虽然 RA 只在大约 1% 的普通人群中发生,但 CVD 对 RA 患者的影响尤为严重,目前已成为 RA 患者死亡的主要原因。Martinez 等^[3]对 69 354 例 RA 患者进行大样本研究显示,RA 患者合并冠心病(coronary heart disease, CHD)心血管不良事件风险较普通 CHD 患者高出 2.6%,且冠状动脉病变更严重,住院时间也相对更长。一份基于瑞典人群的队列报告显示,患有 RA 的患者相较普通人群急性冠脉综合征的发生风险增加约 40%,且往往伴随着更为严重的临床表现^[5]。RF 促 As 病变的作用机制可能为 T 细胞识别自身抗原和细

胞表位共刺激相互作用,结合形成免疫复合物,促进促炎细胞因子和趋化因子产生,形成局部炎症环境^[37]。并通过直接对内皮细胞产生毒性作用,导致内皮功能紊乱从而促进了 As 的发生。

5.3 抗环瓜氨酸肽抗体

抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)是以合成环化瓜氨酸多肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)为抗原的自身抗体,对 RA 的诊断有高度的特异性,此类自身抗体阳性预示着 RA 患者 CVD 风险增加,且总体临床预后较差。研究^[38]发现,与健康对照组相比,心肌梗死患者中 ACPA 阳性比例更高。与此同时,高水平 ACPA 与颈动脉斑块形成、CVD、急性心血管事件及 CVD 死亡率增加显著相关。ACPA 的促 As 作用是由其 Fc- γ 受体 II a 亚型与 CCP 结合,诱发促炎因子释放介导的。尽管在患者的 As 斑块中未直接发现 ACPA 免疫复合物,但已证实,RA 患者来源的 ACPA 能够直接沉淀非 RA 受试者斑块组织中的瓜氨酸化蛋白。因此,若 As 斑块中存在此类瓜氨酸化表位,便能够被 ACPA 靶向识别并可进一步通过炎症反应促进 As 斑块形成^[39]。

在 As 发展过程中,由于组织破坏,内皮来源的抗原蛋白反复泄漏至循环中。加之 AD 环境中 B 细胞耐受能力丧失,导致针对这些蛋白的抗体水平大幅增加,与抗原结合生成循环免疫复合物(circulating immune complex, CIC),定位于 CIC 上的 CIq 能与内皮表面的 CIq 受体结合,可直接对内皮细胞产生毒性作用,导致内皮功能紊乱及促进促炎细胞因子和趋化因子产生,从而加速 As 进程。

6 总结与展望

炎症是 AD 和 As 的共同发病机制,AD 患者体内的慢性炎症环境是 As 发生发展的独立致病因素,其致 As 的作用机制可能与 AD 患者体内 Th 细胞亚群平衡紊乱、NETosis 发生及自身抗体的作用有关。检测自身抗体及炎症标志物,有助于在传统危险因素的基础上为预测急性心血管事件的发生及判断 As 病情的严重程度提供新思路,有望为 As 及其相关疾病的预防和治疗提供新方向。

[参考文献]

- [1] 郭晓坤,王林. 炎症因素与动脉粥样硬化病变发病机制关系的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(16): 3160-3166.
- [2] AGRAWAL H, CHOY H K, LIU J, et al. Coronary artery disease

- [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7): e185-e192.
- [3] 史俊, 季晨, 雷鑫, 等. 类风湿关节炎合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的研究进展[J]. *新医学*, 2020, 51(7): 506-511.
- [4] ESCÁRCEGA R O, LIPINSKI M J, GARCÍA-CARRASCO M, et al. Inflammation and atherosclerosis: cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(7): 703-708.
- [5] VIEIRA-ALVES I, COIMBRA-CAMPOS L, SANCHO M, et al. Role of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology of atherosclerosis[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 621769.
- [6] SANJADI M, REZVANIE SICHANIE Z, TOTONCHI H A, et al. Atherosclerosis and autoimmunity: a growing relationship[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(5): 908-921.
- [7] YU J, ZHU R, YU K, et al. Galectin-9: a suppressor of atherosclerosis? [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 604265.
- [8] BLUM A, ARTHRITIS A R. HRT and cardiovascular disease[J]. *Inpharma Weekly*, 2003, 1400(1): 22-22.
- [9] 刘春丽. 类风湿关节炎致动脉粥样硬化的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(1): 104-107.
- [10] NAKAYAMA T, YOSHIMURA M, HIGASHIOKA K, et al. Type 1 helper T cells generate CXCL9/10-producing T-bet+effector B cells potentially involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Cell Immunol*, 2021. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104263.
- [11] I WATA S, ZHANG M, HAO H, et al. Enhanced fatty acid synthesis leads to subset imbalance and IFN- γ overproduction in T helper 1 cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 593103.
- [12] WANG M, ZHANG P, YU S, et al. Heparin and aspirin combination therapy restores T-cell phenotype in pregnant patients with antiphospholipid syndrome-related recurrent pregnancy loss[J]. *Clin Immunol*, 2019, 208: 108259.
- [13] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 387-401.
- [14] LIU Y, WOODARD P K. Chemokine receptors: key for molecular imaging of inflammation in atherosclerosis [J]. *J Nucl Cardiol*, 2019, 26(4): 1179-1181.
- [15] HE X, LIANG B, GU N. Th17/Treg imbalance and atherosclerosis [J]. *Dis Markers*, 2020. DOI: 10.1155/2020/8821029.
- [16] 纪玉强, 赵朝. Th17 细胞与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(10): 870-874.
- [17] PARK S, LEE I K. Progression of multifaceted immune cells in atherosclerotic development[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2019, 8(1): 15-25.
- [18] ALI A J, MAKINGS J, LEY K. Regulatory T cell stability and plasticity in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2665.
- [19] 苏畅, 边云飞, 程琳. 调节性 T 细胞与急性冠状动脉综合征关系的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(5): 456-460.
- [20] WOLF D, GERHARDT T, WINKELS H, et al. Pathogenic autoimmunity in atherosclerosis evolves from initially protective apolipoprotein B (100)-reactive CD4⁺ T-regulatory cells [J]. *Circulation*, 2020, 142(13): 1279-1293.
- [21] MA W T, GAO F, GU K, et al. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: a comprehensive review [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1140.
- [22] 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.
- [23] LI J, MENG Q, FU Y, et al. Novel insights: dynamic foam cells derived from the macrophage in atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6154-6167.
- [24] ROY A, SAQIB U, BAIG M S. NOS1-mediated macrophage and endothelial cell interaction in the progression of atherosclerosis[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(6): 1191-1201.
- [25] 黄晓菁, 江立生. 巨噬细胞的吞噬功能与动脉粥样硬化斑块的稳定性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(3): 223-226.
- [26] CABRERA J, MAKINO A. Efferocytosis of vascular cells in cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2021. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107919.
- [27] CASALE G P, THOMPSON J R, CARPENTER L C, et al. Cytokine signature of inflammation mediated by autoreactive Th-cells, in calf muscle of claudicating patients with Fontaine stage II peripheral artery disease[J]. *Transl Res*, 2021, 228: 94-108.
- [28] SINHA S K, MIKEDA A, FOULADIAN Z, et al. Local M-CSF (macrophage Colony-Stimulating factor) expression regulates macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 220-233.
- [29] SUBRAMANIAN M, THORP E, TABAS I. Identification of a non-growth factor role for GM-CSF in advanced atherosclerosis: promotion of macrophage apoptosis and plaque necrosis through IL-23 signaling[J]. *Circ Res*, 2015, 116(2): e13-e24.
- [30] PLANA E, OTO J, MEDINA P, et al. Novel contributions of neutrophils in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm, the role of neutrophil extracellular traps: a systematic review [J]. *Thromb Res*, 2020, 194: 200-208.
- [31] LEWIS C S, ALSMADI N Z, SNYDER T, et al. Effects of transient exposure to high shear on neutrophil rolling behavior[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2018, 11(4): 279-290.
- [32] BONAVENTURA A, VECCHIÉ A, ABBATE A, et al. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update [J]. *Cells*, 2020, 9(1): 231.
- [33] CARLUCCI P M, PURMALEK M M, DEY A K, et al. Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(8): 99276.
- [34] 刘春晓, 胡庆华. 中性粒细胞胞外诱捕网及其参与的免疫炎症性疾病研究进展[J]. *药学研究*, 2020, 39(7): 405-410.
- [35] 肖芳, 郑成云, 蒋卫东. NETs 在自身免疫性疾病发病机制中的作用研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(5): 781-783.
- [36] RAHMAN M S, WOOLLARD K. Atherosclerosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1003(10): 121-144.
- [37] 王茨, 迟伟群, 姜晓峰. 自身抗体及炎症因子与动脉粥样硬化相关性的研究进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(6): 1052-1056.
- [38] BALOGH E, PUSZTAI A, HAMAR A, et al. Autoimmune and angiogenic biomarkers in autoimmune atherosclerosis[J]. *Clin Immunol*, 2019, 199: 47-51.
- [39] DEMIZIO D J, GERALDINO-PARDILLA L B. Autoimmunity and inflammation link to cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatol Ther*, 2020, 7(1): 19-33.