

# 调节性 T 细胞与急性冠状动脉综合征关系的研究进展

苏畅<sup>1</sup>, 边云飞<sup>2</sup>, 程琳<sup>1</sup>

(1. 山西医科大学, 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西省太原市 030000)

[关键词] 调节性 T 细胞; 急性冠状动脉综合征; 免疫反应

[摘要] 急性冠状动脉综合征(ACS)是一种以动脉粥样硬化斑块破裂为主要病理表现的临床综合征,炎症反应在这一过程中发挥着重要的作用,各种免疫细胞及细胞因子、炎症介质共同参与并推动炎症反应的发生发展。近年来文献报道,调节性 T 细胞(Treg)是一种特殊的能够负性调节免疫作用的 CD4<sup>+</sup>T 细胞,其在人体内的数量及比例对类风湿关节炎、强制性脊柱炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的发生、发展有一定的影响。目前多数相关研究证实了 Treg 与 ACS 具有相关性。本文将围绕 Treg 的来源、生物学特性及 Treg 与 ACS 的关系、可能存在的机制进行综述。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

## Research progress on the relationship between regulatory T cells and acute coronary syndrome

SU Chang<sup>1</sup>, BIAN Yunfei<sup>2</sup>, CHENG Lin<sup>1</sup>

(1. Shanxi Medical University, 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China)

[KEY WORDS] regulatory T cell; acute coronary syndrome; immune reaction

[ABSTRACT] Acute coronary syndrome (ACS) is a clinical syndrome with atherosclerotic plaque rupture as its main pathological manifestation. Inflammatory response plays an important role in this process. Various immune cells, cytokines and inflammatory mediators participate in and promote the occurrence and development of inflammatory response. In recent years, it has been reported that regulatory T cell (Treg) is a kind of special CD4<sup>+</sup>T cell which can negatively regulate immune function. The number and proportion of Treg in human body have a certain impact on the occurrence and development of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, mandatory spondylitis and systemic lupus erythematosus. At present, most related studies have confirmed the correlation between Treg and ACS. This review will focus on the origin, biological characteristics of Treg, the relationship between Treg and ACS, and the possible mechanism.

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,与免疫平衡紊乱有密切的关系<sup>[1]</sup>,CD4<sup>+</sup>T 细胞在其发病过程中起到了重要的作用<sup>[2]</sup>。其中调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是一类免疫抑制功能强大的亚群,在其中却发挥了重要的保护作用<sup>[3]</sup>,尤其以 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 研究最多,在动脉粥样硬化的发生发展中通过抑制炎症反应,从而保护了动脉血管<sup>[2]</sup>。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发病,与动脉硬化斑块的形成、破裂密切相关<sup>[4]</sup>,实验和临床数据表明,在不影响脂质水平的情况下减少炎症可以降低心血管疾病的风

险<sup>[5]</sup>。本文从炎症与免疫机制方面,综述了 Treg 与 ACS 关系的研究进展。

## 1 急性冠状动脉综合征和免疫炎症反应

### 1.1 ACS 概述

目前,心血管疾病仍是全球人类健康的最大威胁,而 ACS 有着高发病率、高致死率,位于各类疾病之首,如何降低其发病率、阻止其进展依然是目前的研究重点。ACS 的发病,即动脉粥样硬化不稳定斑块破裂糜烂,导致冠状动脉内血栓形成,造成狭

[收稿日期] 2020-02-22

[修回日期] 2020-05-04

[作者简介] 苏畅,硕士研究生,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 1030330264@qq.com。通信作者边云飞,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail 为 yunfeibian@sina.com。

窄或堵塞,引起心肌缺血、缺氧,进而引发以胸痛、咽部紧缩感、冷汗等临床表现。ACS 分为不稳定型心绞痛和急性心肌梗死。而 ACS 发病的主要病理因素为动脉粥样硬化,是一种渐进性炎症疾病<sup>[6]</sup>,炎症细胞及炎症因子浸润引起的免疫系统功能紊乱学说是动脉粥样硬化形成的重要学说<sup>[7]</sup>。

## 1.2 ACS 和免疫炎症反应

ACS 是一种以冠状动脉粥样硬化为主要病理基础的慢性炎症性疾病。首先,动脉粥样硬化的启动是脂质沉积于动脉管壁形成局部斑块,此过程由炎症反应介导。发生炎症反应时,出现单核/巨噬细胞、活化 T 细胞聚集和管壁发生纤维化,体液免疫及细胞免疫应答都对炎症反应起到调控作用,并影响动脉粥样硬化的进程。最后是 ACS 形成的关键,斑块的破裂造成血栓,造成冠状动脉管壁的狭窄或阻塞,形成 ACS,其过程也有大量炎症细胞和炎性介质的参与<sup>[8]</sup>。

Geovanini 等<sup>[9]</sup>认为,炎症细胞在斑块的形成、进展过程中有较内膜层巨噬细胞而言更为重要的意义,并且良好控制低密度脂蛋白后仍有动脉粥样硬化发生的残余风险。曾有学者对斑块内的成分进行分析,发现斑块内含有大量的炎症细胞,其中 CD4<sup>+</sup>T 细胞大量浸润<sup>[10]</sup>。炎症斑块形成时,由巨噬细胞及树突状细胞递呈抗原,激活 T 淋巴细胞并分化为 Th1 效应细胞,产生继而激活巨噬细胞的  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ),IFN- $\gamma$  有提高抗原递呈的作用,增加肿瘤坏死因子和白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)的合成,以上炎症因子共同作用,再进一步产生大量炎症和细胞毒性因子,共同促进动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[11]</sup>。此外,IFN- $\gamma$  还可以介导斑块的不稳定性,途径包括募集巨噬细胞到斑块区域并使其活化、抑制胶原纤维合成、增加巨噬细胞基质金属蛋白酶表达、激活抗原递呈细胞等。IFN- $\gamma$  对 Th1 的极化作用呈正反馈,一旦触发,就会不断产生大量组织因子,通过调节抗凝-促凝平衡,持续破坏斑块稳定性<sup>[12-13]</sup>。在动物实验中,通过药理学或基因学的方法抑制 Th1 途径,疾病的程度有所减轻<sup>[14]</sup>,进一步证明了 T 淋巴细胞在 ACS 疾病的发生发展中发挥重要作用。

除了 T 淋巴细胞以外,T 细胞受体(T cell receptor, TCR)活化改变、B 淋巴细胞及体液免疫在动脉粥样硬化斑块的形成及稳定维持上也有重要作用<sup>[15]</sup>。研究发现,ACS 患者体内 T 细胞活化阈值明显降低,CD4<sup>+</sup>T 细胞 TCR 的活化程度明显增加,免疫细胞突触处 CD3 复合体和 Zeta 链相关蛋白 70 积

聚增加,受体酪氨酸磷酸化水平也显著增加,以上变化进一步使 TCR 能够更加持久活化,介导高细胞毒性<sup>[16-17]</sup>。此外,在 ACS 患者中,巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶 9 能够截断 T 细胞表面的抑制分子 CD31,也可造成 TCR 持续活化,继而持续增殖<sup>[18]</sup>。而 B 淋巴细胞及体液免疫在人体免疫功能中本就占据重要位置<sup>[19]</sup>,B 淋巴细胞主要通过其产生的抗体参与炎症反应,在动物和人类动脉粥样硬化斑块中发现了低密度脂蛋白抗体,以及其他几种动脉粥样硬化相关抗原的抗体,虽然抗体具体机制暂不明确,但研究发现接种疫苗则通常是通过诱导 Treg 反应和保护抗体来调节动脉粥样硬化斑块的形成及发展<sup>[20-21]</sup>。

## 2 调节性 T 细胞

### 2.1 Treg 来源

Treg 起源于 CD4<sup>+</sup>T 细胞,是近年来发现的一种能够负性调控免疫炎症反应的细胞亚群。Treg 的种类较多,根据起源的不同可大致分为两类,诱导型 Treg(induced Treg, iTreg)和自然 Treg(natural Treg, nTreg)。iTreg 主要来源于周围淋巴组织和器官,是 CD4<sup>+</sup>T 细胞接受抗原刺激后在环境影响下及多种细胞因子共同作用下发育而来,包括 IL-10 诱导的 Tr1 细胞、转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )诱导的 Th3 细胞及叉头翼状螺旋转录因子 p3(forkhead/winged helix transcription factor p3, Foxp3)诱导的 Treg 细胞 3 种亚型。而 nTreg 主要来源于胸腺,可以在外周生存,占周围血 CD4<sup>+</sup>T 细胞的 5%~10%,在抑制免疫应答的方面发挥着更为重要的作用<sup>[22]</sup>。

### 2.2 Treg 的常见分子标志物及生物学特性

Treg 作为一种负性调节炎症反应的细胞,目前公认的特异性分子标志物是胞内 Foxp3,又名 Scurfin<sup>[23]</sup>,Foxp3 可决定 Treg 的稳定性及功能强弱<sup>[24]</sup>,对细胞的成熟也是至关重要<sup>[25]</sup>,而大多数 Treg 可高表达 CD25(IL-2 受体的  $\alpha$  链),CD4、CD25 也是常见表面标记分子。最常用于研究的 Treg 亚型为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg,机体处于正常情况时,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 处于休眠状态,当出现免疫反应或炎症反应时立即发挥其负性调控特性,在 TCR 介导的信号刺激参与下,分泌抑制免疫的细胞因子,抑制 CD3<sup>+</sup>T 细胞和 CD4<sup>+</sup>T 细胞的活化和增殖<sup>[26]</sup>。

但上述常用分子标志物各有弊端。目前通常

采用流式细胞术检测 Treg 细胞,常用 Foxp3 蛋白标记 Treg,其提纯后的纯度好于其他标志物,但是 Foxp3 蛋白是一种细胞内蛋白,不能对活细胞进行功能鉴定,也不能用这种标记方式用于活细胞的临床治疗。而对于更为普通的 CD4 和 CD25,表达 CD25 的 Treg 有大多数与活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞相互重叠,不能区分,提纯纯度较低<sup>[27]</sup>。CD127(白细胞介素 7 受体,IL-7R)也可作为 Treg 的细胞表面标志分子,通过 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> 纯化出的细胞与 Foxp3 纯化的 Treg 数量相似,并且这样纯化出的细胞具有较好的 Treg 功能,可较好地满足临床需求<sup>[28]</sup>。目前 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg 虽尚未广泛用于临床,但也为 Treg 的研究及应用提出了探索方向。

### 3 急性冠状动脉综合征与调节性 T 细胞

#### 3.1 ACS 与 Treg 关系研究

粥样硬化是冠状动脉疾病的主要病理基础,而 ACS 是冠状动脉疾病中最严重的一种,冠状动脉粥样硬化的发生发展均与免疫系统的激活密切相关,如果能够在促进炎症和抑制炎症之间找到平衡,就可以调控动脉硬化斑块的形成及稳定性。在动物实验中,Treg 可以显著抑制动脉粥样硬化斑块的形成、大小及斑块内炎症程度,Treg 血清水平与斑块大小呈负相关<sup>[29]</sup>。大量的关于动脉粥样硬化与 Treg 关系的动物实验为临床研究 ACS 与 Treg 关系提供了可靠的理论基础。在丁艳萍等<sup>[30]</sup>研究人员的临床实验中,发现 ACS 患者外周血 Treg 水平明显低于正常人,Treg 水平下降导致 IL-10 分泌下降,使 Th1 细胞的活化加速。另有学者指出<sup>[31]</sup>,Treg 是依靠释放一些抗炎细胞因子,主要包括 IL-10、TGF-131 和 IL-35,抑制泡沫细胞形成,调节内皮细胞的活化及募集白细胞,进而阻止动脉粥样硬化的病变进展。此外,还有一些学者认为 Treg 的减少可能有助于 ACS 的发展<sup>[32-33]</sup>。但 Treg 在 ACS 发病过程中的确切机制仍是未知的。

Foxp3 除了作为一种标记分子外,也是 Treg 基因表达的主要控制者<sup>[34]</sup>。研究<sup>[35]</sup>显示,Foxp3 上游增强子在 ACS 患者的 Treg 中甲基化水平较对照受试者减低,因此可推断 Foxp3 上游增强子的甲基化水平在维持 Treg 的免疫抑制功能方面起着重要的作用。

#### 3.2 ACS 与 Treg 治疗研究

文献<sup>[36]</sup>报道,减少胸腺输出和使 Treg 增殖功

能受损是 Treg 缺陷的基础,那么增加 Treg 数量或比例,或增强 Treg 的增殖能力,可以抑制炎症的发展进而抑制动脉粥样硬化斑块的形成、发展和破裂。国外有研究表明,小鼠动脉粥样硬化模型外周血和斑块中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 数量减少,免疫抑制功能降低,而输注 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 能使斑块明显变小,推测小鼠模型中的动脉粥样硬化与淋巴组织和斑块中的 Treg 耗竭相关<sup>[37]</sup>。虽然目前尚不能排除周围 Treg 的变化可能只是疾病的标志,但是依然让人感兴趣的是,在 ACS 患者中维持 Treg 比例、功能的平衡或许能够提供一个治疗的新靶点。

3.2.1 竞争性羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂 竞争性羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,即他汀类药物,目前已经被广泛应用于冠状动脉粥样硬化性疾病的预防和二级预防,但仅他汀类药物的降脂作用尚不能解释全部的临床获益。进一步研究发现,他汀类药物有确切的抑制炎症、稳定斑块的作用。在动物实验中,载脂蛋白 E 基因敲除的动脉粥样硬化模型小鼠经他汀类药物干预 6 周后,斑块处聚集的 Treg 细胞数量明显增加;在临床实验中,也证实他汀类药物的免疫调节功能与上调 ACS 患者的 Treg 数量及增强其抑制功能有关<sup>[38]</sup>。刘士磊<sup>[39]</sup>的研究显示,他汀类药物干预 7 天后,ACS 病人循环 Treg 的比例及 Treg 相关主要细胞因子(TGF-β1 和 IL-10)的表达均明显升高,这提示他汀类药物可能通过促进 Treg 相关的保护性免疫应答,发挥抑制炎症作用。Ma 等<sup>[40]</sup>的研究证明,强化他汀类药物治疗可以改善 ACS 患者 Th17 和 Treg 功能不平衡。

3.2.2 抗 CD3 单克隆抗体 CD3 分子是 T 细胞表面标志分子之一,在识别抗原和免疫信号传导过程中发挥重要作用,目前,利用抗 CD3 单克隆抗体清除效应 T 细胞或诱导 Treg 产生,已经广泛用于器官移植后免疫反应的治疗,同时也为治疗自身免疫疾病提供了新方向。Sasaki 等<sup>[41]</sup>的动物模型实验发现,口服抗 CD3 单克隆抗体,可诱导多种类型 Treg 增殖,通过 TGF-β 依赖机制抑制免疫进程。但是否可用于临床,其确切的机制和疗效还需大量临床试验数据支持。

3.2.3 热休克蛋白家族与载脂蛋白 B 热休克蛋白家族(heat shock protein, HSP)是一组具有重要生理功能的蛋白质分子家族,有观点认为 HSP60 是最重要的引起早期动脉粥样硬化发展的自身抗原之一<sup>[42]</sup>。载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)是低密度脂蛋白的组成部分,有学者指出,当 ApoB 的血液浓度升高突破正常上线时,即可突破动脉内膜进

入管壁中,诱发免疫炎症反应,激活巨噬细胞,形成动脉粥样硬化的特征细胞——泡沫细胞,促进斑块形成<sup>[43-44]</sup>。Mundkur 等<sup>[45]</sup>通过动物模型实验指出,口服复合 ApoB 和 HSP60 肽后形成的耐受,可以控制动脉粥样硬化病变的进展,并稳定不稳定的斑块;同时发现口服 ApoB 和 HSP60 肽组合的保护作用与 Treg 的数量增加相关,考虑与 TGF- $\beta$  依赖机制有关。

3.2.4 微小 RNA 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度约 18 ~ 24 nt 左右的内源性单链非编码小分子 RNA<sup>[46]</sup>, 它可以从细胞释放,从而广泛存在于体液中,因此也被称为循环 miRNA, 这些 miRNA 可以在 ACS 的不同阶段被识别,在炎症、内皮功能障碍、增殖、动脉粥样硬化等阶段表现为不同的表达水平,因此近年来被视为一种非常有前途的非侵入性生物标志物<sup>[47]</sup>。有研究表明,miRNA 在动脉粥样硬化的炎症过程和发病机制中起着重要作用<sup>[6]</sup>。国内外学者研究均发现,miRNA-155 通过正性调节外周血 CD4<sup>+</sup>Treg 表达水平,抑制冠状动脉内及斑块内局部炎症反应,抑制血管平滑肌细胞及内皮细胞的增殖、迁移,可能是维持冠状动脉斑块稳定性的重要机制之一<sup>[48-49]</sup>。miRNA-150 在氧化低密度脂蛋白诱导内皮细胞凋亡的过程中不可缺少<sup>[50]</sup>。

#### 4 小 结

目前 ACS 仍是死亡率最高的疾病之一,它的发病率在突发类型疾病中也是居高不下,而当下的治疗方式主要为介入治疗及一级预防和二级预防,如何能更有效预防 ACS 发生,阻止动脉粥样硬化进程,有待进一步探索。免疫过程的激活与 ACS 的发病密切相关,通过调节免疫反应来预防或调控疾病的进展越来越受到人们的重视。目前也有很多研究人员完成了相关动物实验、临床实验,发现了 Treg 有确切的抑制免疫反应的作用,或许在阻止 ACS 发生上也发挥着重要的作用,具体机制仍有待进一步研究。但是也有许多研究并不支持炎症可作为动脉粥样硬化靶向的干预目标。所以我们仍需大量基础实验、临床研究继续探索 Treg 在动脉粥样硬化及斑块失去稳定性过程中发挥的作用及机制,希望能够为 ACS 的预防及治疗提供一个新思路。

#### [参考文献]

[1] Rai V, Agrawal DK. The role of damage- and pathogen-associated molecular patterns in inflammation-mediated vulnerability of athero-

sclerotic plaques[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(10): 1245-1253.

- [2] Mohammadreza Y, Shahdad K, Ahmad H, et al. Resting and activated natural Tregs decrease in the peripheral blood of patients with atherosclerosis[J]. *Iran J Immunol*, 2016, 13(4): 249-262.
- [3] Chen Z, Yan W, Mao Y, et al. Effect of aerobic exercise on Treg and Th17 of rats with ischemic cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(3): 230-235.
- [4] 钟远伦, 罗昭琴. 不稳定性心绞痛冠状动脉介入治疗对患者血浆氨基末端脑钠肽前体水平和心功能的影响[J]. *中国心血管杂志*, 2016, 21(3): 223-225.
- [5] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [6] Moradi N, Fadaei R, Ahmadi R, et al. Lower expression of miR-10a in coronary artery disease and its association with pro/anti-inflammatory cytokines[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(5): 847-854.
- [7] Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease[J]. *Circulation*, 1990, 82(3): 1138-1146.
- [8] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [9] Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12): 1243-1252.
- [10] Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association[J]. *Circulation*, 1995, 92(5): 1355-1374.
- [11] 李志强, 郑兴. 炎症与冠心病[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2006, 4(3): 233-235.
- [12] Methe H, Brunner S, Wiegand D, et al. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(12): 1939-1945.
- [13] Liuzzo G, Vallejo AN, Kopecky SL, et al. Molecular fingerprint of interferon-gamma signaling in unstable angina[J]. *Circulation*, 2001, 103(11): 1509-1514.
- [14] Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability[J]. *Circ Res*, 2001, 89(7): E41-E45.
- [15] 刘明浩. 细胞免疫平衡在糖尿病脂肪炎症和急性冠脉综合征中的作用研究[D]. 济南: 山东大学齐鲁医学院, 2018: 1-252.
- [16] Ryshechep S, Sato K, Goronzy JJ, et al. T cell recognition and killing of vascular smooth muscle cells in acute coronary syndrome[J]. *Circ Res*, 2006, 98(9): 1168-1176.
- [17] Ryshechep S, Goronzy JJ, Parashar S, et al. Insufficient deactivation of the protein tyrosine kinase Ick amplifies T-cell responsiveness in acute coronary syndrome[J]. *Circ Res*, 2010, 106(4): 769-778.
- [18] Angelini G, Flego D, Vinci R, et al. Matrix metalloproteinase-9 might affect adaptive immunity in non-ST segment elevation acute coronary syndromes by increasing CD31 cleavage on CD4<sup>+</sup> T-cells[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(13): 1089-1097.
- [19] Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, et al. Protective immunity a-

- gainst atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(6): 745-753.
- [20] Biasucci LM, Liuzzo G, Ciervo A, et al. Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2003, 107(24): 3015-3017.
- [21] Shah PK, Chyu KY, Dimayuga PC, et al. Vaccine for atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(25): 2779-2791.
- [22] Smigiel KS, Srivastava S, Stolley JM, et al. Regulatory T-cell homeostasis: steady-state maintenance and modulation during inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2014, 259(1): 40-59.
- [23] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Pillars article: control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3[J]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 981-985.
- [24] Galgani M, Rosa VD, Cava AL, et al. Role of metabolism in the immunobiology of regulatory T cells[J]. *Am J Immunol*, 2016, 197(7): 2567.
- [25] Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, et al. FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in the human immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 490-500.
- [26] 田宁, 蒋超. 调节性T细胞与脑出血的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(6): 1006-1008.
- [27] Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4<sup>+</sup> Treg cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1701-1711.
- [28] Hartigan-O'Connor DJ, Poon C, Sinclair E, et al. Human CD4<sup>+</sup> regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells[J]. *J Immunol Methods*, 2007, 319(1-2): 41-52.
- [29] Wan Q, Liu Z, Yang M, et al. Acceleratory effects of ambient fine particulate matter on the development and progression of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by down-regulating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 316(11): 27-34.
- [30] 丁艳萍, 苏冠华, 钟禹成, 等. 急性心肌梗死患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2010, 39(5): 605-609.
- [31] Ait-Oufella H, Sage AP, Mallat Z, et al. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2014, 114(10): 1640-1660.
- [32] Mor A, Luboshits G, Planer D, et al. Altered status of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(21): 2530-2537.
- [33] Han SF, Liu P, Zhang W, et al. The opposite-direction modulation of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Tregs and T helper 1 cells in acute coronary syndromes[J]. *Clin Immunol*, 2007, 124(1): 90-97.
- [34] De Boer OJ, van der Meer JJ, Teeling P, et al. Low numbers of FOXP3 positive regulatory T cells are present in all developmental stages of human atherosclerotic lesions[J]. *PLoS One*, 2007, 2(8): e779.
- [35] Yang J, Yuan X, Lv C, et al. Methylation of the FOXP3 upstream enhancer as a clinical indicator of defective regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5298-5308.
- [36] Hasib L, Lundberg AK, Zachrisson H, et al. Functional and homeostatic defects of regulatory T cells in patients with coronary artery disease[J]. *J Intern Med*, 2016, 279(1): 63-77.
- [37] Xue-Mei L, Jie C, Xuan D, et al. Changes in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs in the pathogenesis of atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(9): 918-925.
- [38] Meng X, Zhang K, Li J, et al. Statins induce the accumulation of regulatory T cells in atherosclerotic plaque [J]. *Mol Med*, 2012, 18(1): 598-605.
- [39] 刘士磊. 他汀对急性冠脉综合征患者Th17/Treg功能失衡的免疫调节作用[D]. 济南: 山东大学, 2018: 1-55.
- [40] Ma X, Liu S, Li T, et al. Intensive statin treatment ameliorate the Th17/Treg functional imbalance in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome underwent percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(4): 379-385.
- [41] Sasaki N, Yamashita T, Takeda M, et al. Oral-CD3 antibody intervention induces regulatory T cells and inhibits the development of atherosclerosis in mice [J]. *Circulation*, 2009, 120(20): 1996-2005.
- [42] Kaushik M, Marjan J, Qingbo X, et al. Autoimmunity to heat shock proteins in atherosclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2004, 3(2): 31-37.
- [43] Morita SY. Metabolism and modification of apolipoprotein B-containing lipoproteins involved in dyslipidemia and atherosclerosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(1): 1-24.
- [44] Julius U. Current role of lipoprotein apheresis in the treatment of high-risk patients [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2018, 5(2): E27.
- [45] Mundkur L, Mukhopadhyay R, Samson S, et al. Mucosal tolerance to a combination of ApoB and HSP60 peptides controls plaque progression and stabilizes vulnerable plaque in Apob (tm2Sgy) Ldlr (tm1Her)/J mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58364.
- [46] 秦小伟, 项鹰羽, 黄立娟. 循环 miRNA 在急性冠脉综合征中的研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2018, 41(1): 89-93.
- [47] Reddy LL, Shah SAV, Ponde CK, et al. Circulating miRNA-33: a potential biomarker in patients with coronary artery disease [J]. *Biomarkers*, 2019, 24(1): 36-42.
- [48] 贾敏, 刘震, 罗义, 等. 微小RNA-155和CD4<sup>+</sup>调节性T细胞与冠状动脉不稳定斑块的关系 [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(3): 209-213.
- [49] Chen L, Zheng SY, Yang CQ, et al. miR-155-5p inhibits the proliferation and migration of VSMCs and HUVECs in atherosclerosis by targeting AKT1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(5): 2223-2233.
- [50] Qin B, Shu Y, Xiao L, et al. MicroRNA-150 targets ELK1 and modulates the apoptosis induced by ox-LDL in endothelial cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 429(1-2): 45-58.