

# Th17 细胞与动脉粥样硬化

纪玉强, 赵 朝 综述, 程曼丽 审校  
(西安市第一医院心内科, 陕西省西安市 710003)

[关键词] Th17 细胞; 白细胞介素 17; 动脉粥样硬化

[摘要] Th17 细胞是新近发现的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群, 转化生长因子  $\beta$  与白细胞介素 6 可以诱导初始 T 细胞向 Th17 细胞方向分化, 视黄醇类核内受体  $\gamma$  是其分化过程中起关键作用的核转录因子, 白细胞介素 17 是其主要的效应分子, Th17 细胞/白细胞介素 17 在炎症过程中发挥重要作用。动脉粥样硬化是一种慢性炎性病变, 炎症在动脉粥样硬化的发生、发展过程中发挥了重要的作用, 动物实验和临床研究均发现 Th17 细胞/白细胞介素 17 在动脉粥样硬化中发挥一定作用。本文就近年来 Th17 细胞/白细胞介素 17 与动脉粥样硬化关系的研究进展作一综述。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

## Relationship Between Th17 Cells and Atherosclerosis

Ji Yu Qiang, ZHAO Zhao, and CHENG Man Li

(Department of Cardiology, First Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi 710002, China)

[KEY WORDS] Th17 Cells; Interleukin 17; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Th17 cells were identified recently as CD4<sup>+</sup> T cell lineages. Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and interleukin 6 (IL 6) are required to induce the development of Th17 cells from naive T cells. Retinoid related orphan receptor gamma t (ROR  $\gamma$ ) is the key transcription factor in the differentiation of Th17 cells and IL 17 is the main effector molecule. Th17 cells/IL 17 play an important role in inflammation. Atherosclerosis (As) is a chronic inflammatory disease. Inflammation plays an important role in the occurrence and development progress of As. Animal models and clinical trials have found that Th17 cells/IL 17 play a role in As. This paper reviewed the research progress in recent years on the related aspects of the relationship between Th17 cells/IL 17 and As.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是动脉硬化的血管病中最常见、最重要的一种, 研究证实 As 发生发展的各个阶段均有炎症反应的参与, 炎症也是导致 As 斑块破裂的主要因素之一<sup>[1,2]</sup>, T 淋巴细胞、单核-巨噬细胞、肥大细胞、树突状细胞等多种免疫细胞参与了该过程<sup>[3,4]</sup>。Th17 细胞是在研究自身免疫性疾病过程中逐渐被发现的不同于 Th1 和 Th2 细胞、具有特异细胞膜表面分子和核转录因子的一类 CD4<sup>+</sup> 细胞亚群, 研究证实 Th17 细胞及其细胞因子白细胞介素 17(Interleukin 17, IL 17) 在炎症过程中发挥重要作用。目前动物实验及临床研究均发现 Th17 细胞/IL 17 可能在 As 发病过程中发挥作用, 但研究结果尚存在一定争议。本文将 Th17 细胞/

IL 17 与 As 的研究进展进行综述。

## 1 Th17 细胞的概述

### 1.1 Th17 细胞的分化、调节

目前研究证实 Th17 细胞的分化需要经过诱导、扩增、稳定/维持 3 个阶段, 在不同的阶段不同的细胞因子发挥作用。多项实验证实小鼠初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞在转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL 6) 的作用下分化成为 Th17 细胞。而人 Th17 细胞的分化过程与小鼠有所不同, 普遍认为人 Th17 细胞分化仅靠 TGF- $\beta$ 、IL 6 是不够的, IL 1 $\beta$ 、IL 21、IL 23 在人 Th17

[收稿日期] 2011 05 10

[作者简介] 纪玉强, 博士研究生, 助理研究员, 研究方向为动脉粥样硬化基础与临床, E-mail 为 jiyuqiang112299@yahoo.com.cn。通讯作者赵朝, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化基础与临床, E-mail 为 tjll@163.com。程曼丽, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向为冠心病基础和临床, E-mail 为 cml591212@163.com。

细胞分化过程中发挥重要作用<sup>[5-7]</sup>。大量的研究证实 IL 23 在人与小鼠 Th17 细胞分化的后期阶段发挥关键作用,维持了 Th17 细胞的稳定<sup>[8]</sup>。

研究发现干扰素  $\gamma$  (interferon, IFN- $\gamma$ ) 和 IL 4 可以负向调控 Th17 细胞分化。IL 2 抑制 Th17 细胞分化需要信号传导及转录激活因子 5 (signal transducers and activators of transcription 5, STAT5) 的参与, STAT5 可以通过抑制视黄醇类核内受体  $\gamma$  (retinoid-related orphan receptor gamma t, ROR  $\gamma$ ) 的活性来抑制 Th17 细胞的分化。此外 IL 25、IL 27、IL 35 等细胞因子也可以负调控 Th17 细胞的分化<sup>[9]</sup>。

在 Th17 细胞的分化过程中,多种核转录因子参与其中并发挥重要作用。ROR  $\gamma$  是 Th17 细胞分化过程中关键的转录激活因子, ROR  $\gamma$  缺失的小鼠体内 IL 17 水平非常低,而 ROR  $\gamma$  过度表达时可以促进 Th17 细胞分化<sup>[10]</sup>。视黄醇类核内受体  $\alpha$  (retinoid related orphan receptor  $\alpha$ , ROR  $\alpha$ ) 是视黄醇家族中另外一个成员,实验研究发现 ROR  $\gamma$  缺失时 Th17 细胞并不完全受到抑制,而 ROR  $\gamma$ 、ROR  $\alpha$  同时缺失时, Th17 细胞分化完全受到抑制。STAT 3 是 Th17 细胞分化过程中另外一种重要的转录因子, IL 6、IL 21、IL 23 均可以通过激活 STAT 3 通路来促进 Th17 细胞的分化。此外干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factors 4, IRF4)、细胞因子信号转导抑制分子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)、芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 等核转录因子也参与 Th17 细胞分化的调节<sup>[11,12]</sup>。

## 1.2 Th17 细胞与其他 CD4 + T 细胞的关系

Th 细胞前体 (Th cell precursor, Thp) 在抗原的刺激下可以分化成 Th0 细胞, Th0 细胞在不同细胞因子、抗原及抗原提呈细胞等因素的作用下可以分化成 Th1 细胞、Th2 细胞、调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 和 Th17 细胞。研究发现在一定的条件特别是在不同细胞因子作用下,各亚群细胞之间可以相互转化保持机体的免疫平衡<sup>[13-15]</sup>。动物实验研究发现一群 CD4 + T 可以同时分泌 IFN- $\gamma$ 、IL 17, 当 CD4 + T 细胞向 Th17 方向分化过程中, IFN- $\gamma$  + IL 17 + T 细胞 (Th17/Th1 细胞) 占相当一部分, 在人的 Th17 细胞研究中也发现存在 IFN- $\gamma$  + IL 17 + T 细胞, 现在普遍认为 Th17 细胞可以经过 IFN- $\gamma$  + IL 17 + T 细胞这种中间状态细胞向 Th1 细胞转化<sup>[15-18]</sup>。早期研究证实 TGF- $\beta$  与 IL 6 可以促进 Th0 细胞向 Th17 细胞方向分化, 而单独 TGF- $\beta$  可以促进 Th0 细胞向 Treg 细胞分化, 叉头翼状螺旋转录因子 3 (foxhead/winged helix box protein 3, Foxp3) 蛋

白可以干扰 ROR  $\gamma$  与 IL 17 增强子之间的结合从而抑制 Th17 细胞的分化。新近研究认为在 Treg 细胞分化的后期阶段, 在 IL 6 存在的情况下 Treg 细胞可以获得 Th17 细胞的某些表型。人的记忆性 Treg 细胞膜表面可以表达 Th17 细胞相关的趋化因子受体 CCR6<sup>[19,20]</sup>。目前还没有关于 Th17 与 Th2 细胞可以相互转化的直接研究报道, 但 Th2 细胞可以通过分泌 IL 4 抑制 Th17 细胞的分化。

## 2 Th17 细胞及白细胞介素 17 与动脉粥样硬化

### 2.1 Th1、Th2、Treg 细胞与动脉粥样硬化

早在 1999 年 Ross R 就提出了 As 是一种慢性炎症性疾病<sup>[2]</sup>, 在动脉粥样硬化斑块中存在大量的巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞, 大部分 T 细胞为 CD4 + T 细胞, 其中 Th1 细胞占主导地位。Th1 细胞通过分泌 IFN- $\gamma$  在 As 发生、发展过程中发挥重要作用, IFN- $\gamma$  可以通过增加胆固醇的摄取和/或减少胆固醇的流出, 促进泡沫细胞的形成, 从而促进 As 的发生, 动物实验发现注射 IFN- $\gamma$  则加速 As 的形成, 而阻断 IFN- $\gamma$  可以显著减少 As 斑块面积<sup>[21]</sup>。Th2 细胞在 As 中的作用尚不明确, King 等<sup>[22]</sup> 利用低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) <sup>-/-</sup> 小鼠研究时发现 IL 4 缺失时主动脉弓和胸主动脉的斑块面积减少, 提示 IL 4 发挥促 As 作用, 而该研究小组的另一项研究却发现 IL 4 并不影响 ApoE <sup>-/-</sup> 或 LDLR <sup>-/-</sup> 小鼠 As 进程<sup>[23]</sup>。目前研究证实 TGF- $\beta$  有抗 As 和稳定斑块的作用, Treg 细胞可以通过分泌 TGF- $\beta$  来发挥抗 As 和稳定斑块的作用<sup>[24]</sup>。

### 2.2 白细胞介素 17 与动脉粥样硬化

研究证实 IL 17 是一种促炎性因子, 但其在 As 中作用尚不完全明确, 大多数研究认为 IL 17 发挥促 As 作用。在分离的人颈动脉粥样斑块中利用逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 可以检测到 IL 17A、IL 17E 及 IL 17F 基因的表达, 在复合斑块中还可以检测到 IL 17A/IL 17F + 中性粒细胞, 但没有观察到 IL 17A/IL 17F + T (Th17) 细胞的存在<sup>[25]</sup>, 进一步的研究利用定量 RT-PCR 和免疫组化方法证实颈动脉粥样斑块中存在 IL 17 及其调节因子 IL 21、IL 23, 且 IL 17 与斑块的易损性有关<sup>[26]</sup>。在一系列的临床研究中患者血浆中 IL 17 水平变化存在较大争议, 一些学者研究发现 As 及急性冠脉综合征 (acute coro-

nary syndrome, ACS) 患者血浆中 IL 17 水平比正常对照组明显升高<sup>[27,30]</sup>, 而 Eid 等<sup>[31]</sup> 虽然在 As 患者血浆中可以检测到 IL 17, 但水平并不升高, 我们的临床研究结果显示仅在少数 ACS 患者血浆中检测到 IL 17 的存在<sup>[32]</sup>。不同的研究结果有所差异, 结合我们的研究认为可能与各个研究病例选择标准及采集血浆样本时间不同、血浆中 IL 17A 水平本身较低、血浆中 IL 17 半衰期较短及所用试剂盒不同等因素有关。

目前 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠是最常用的 As 动物模型, 研究发现 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠粥样斑块的血管壁中 IL 17 的表达增高, 给予 IL 17 单抗治疗后可以显著抑制粥样斑块的形成<sup>[33]</sup>。Smith 等<sup>[34]</sup> 利用 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠研究发现阻断 IL 17A 后可以减少主动脉中的巨噬细胞及趋化因子 CXCL1 的表达, 明显减少斑块负荷; 体外分离主动脉培养给予 IL 17 后可以使主动脉趋化因子 CXCL1 表达增加, 单核细胞粘附能力增加。ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠给予 IL 17A 单抗后, 可以显著减少粥样斑块损伤和管腔狭窄, 细胞浸润减少, 内皮细胞和免疫细胞表面活化分子表达下调, IL 6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、趋化因子 CCL5 等细胞因子分泌减少, 体外实验表明 IL 17A 可以活化巨噬细胞、树突状细胞、血管平滑肌细胞等致粥样硬化细胞<sup>[35]</sup>。van Es 等<sup>[36]</sup> 将 IL 17R<sup>-/-</sup> 小鼠的骨髓移植给 LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠, 给予高脂饮食后可以减少动脉粥样硬化斑块的体积, 进一步提示 IL-17/IL-17R 可能参与了动脉粥样硬化的发病过程。IL 17A<sup>-/-</sup> 小鼠给予高脂饮食后主动脉粥样斑块大小、主动脉损伤大小和巨噬细胞聚集大大减少, 体外实验证实 IL 17A 可以活化血管内皮细胞, 血管内皮细胞分泌细胞因子可以使泡沫细胞形成增多<sup>[37]</sup>。虽然 IL 17 与 As 关系的研究较多, 但 IL 17 在 As 中的具体作用机制尚不十分明确, 体外培养细胞研究发现 IL 17A 可以通过 NAD(P)H 氧化酶产生活性氧而引起血管平滑肌细胞炎症反应<sup>[38]</sup>, Patel 等<sup>[39]</sup> 通过实验发现 IL 17 还可以通过细胞外调节蛋白激酶( extracellular regulated protein kinases, ERK) 依赖的核转录因子  $\kappa$ B ( nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和 CCAAT/增强子结合蛋白  $\beta$  ( CCAAT/enhancer binding protein  $\beta$ , C/EBP  $\beta$ ) 活化来刺激冠状动脉平滑肌细胞合成分泌 C 反应蛋白 ( C reactive protein, CRP), 从而促进了动脉粥样硬化的形成。但最近有一项研究发现虽然 IL17A/ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠相对于 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠可以减少主动脉超氧化物及白细胞和树突状细胞的浸润, 增加主动脉一氧化氮的水平, 但

IL 17 并不增加斑块负荷, 只可能与斑块的结构和稳定性有关<sup>[40]</sup>。

### 2.3 Th17 细胞与动脉粥样硬化

Th17 细胞在 As 中的研究较少且争论较多。Wang 等<sup>[27]</sup> 利用流式细胞术研究发现冠状动脉疾病患者体内 Th17 细胞明显增多, 另外两项临床研究也证实不稳定性心绞痛( unstable angina, UA)、急性心肌梗死( acute myocardial infarction, AMI) 患者体内 Th17 细胞比率明显高于稳定型心绞痛( stable angina, SA) 患者及正常对照, 而 Treg 细胞比率明显低于 SA 及正常对照组, 提示 Th17/Treg 细胞之间的失衡可能参与了 ACS 发病过程<sup>[29,30]</sup>。但我们的临床研究却得到不同的结果, UA、AMI 患者外周血中 Th17 细胞比率并不增多<sup>[32]</sup>。在动物实验中也存在同样的争议, 国内学者对不同时期( 8、16、24、32 周) 的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠进行了研究, 虽然脾脏中核转录因子 ROR  $\gamma$  水平升高, Foxp3 水平降低, 但脾脏中 CD4 + IL 17 + T( Th17) 细胞比率并不增高<sup>[41]</sup>。Gao 等<sup>[31]</sup> 通过系统研究发现 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠在给予高脂饮食后不同时间脾脏中 Th17 细胞的比率有所不同, 在 8 周时, Th17 细胞及 Th1 细胞并不增多, 而在第 16 周时 Th17 细胞及 Th1 细胞比率增高, 明显高于正常对照组, 在对第 24 周的流式细胞分析时发现 CD4 + IFN- $\gamma$  + IL 17 + T 细胞明显增多, 且与斑块的面积大小有关。另一项研究也发现在 21 周时 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠的主动脉和脾脏中 IL 17 +  $\gamma$  $\delta$  + T 细胞及 CD4 + IL-17 + T 细胞( Th17 细胞) 明显升高, 但该研究没有在其他时间点进行研究<sup>[34]</sup>。虽然以上研究直接或间接认为 Th17 细胞在 As 过程中发挥致 As 作用, 但 Taleb 等<sup>[42]</sup> 的研究却得到相反结果, 在敲除细胞因子信号转导抑制分子 3 的 LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠的主动脉窦和降主动脉 As 斑块面积明显缩小, 斑块中 T 细胞和坏死核的面积明显减少, T 细胞产生 IL 17 增多, 而 SOCS3 可以抑制 Th17 细胞的分化, 提示 Th17 细胞在 As 中可能发挥保护作用。

随着研究的深入, 目前认为 Th17/Th1 细胞是 Th17 细胞的一个亚类, 能同时分泌 IL 17A 和 IFN- $\gamma$ , 在离体和体条件下均已被鉴定。最近有研究发现在培养的粥样硬化的冠状动脉中 IL 17 及 IFN- $\gamma$  水平同时增高, 血管壁中可以检测到同时分泌 IL-17/IFN- $\gamma$  的细胞, 进一步研究发现从人粥样硬化的冠状动脉分离出 T 细胞, 经过刺激后可以分泌 IL-17A 和 IFN- $\gamma$ <sup>[31]</sup>。IL 18<sup>-/-</sup> ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠给予高脂饮食后血清胆固醇和甘油三酯水平明显升高, 动脉粥样硬化程度加重, 利用免疫组化染色发现粥样硬

化病变中 Th17 细胞增多,其中有一部分 Th17 细胞可以同时产生 IFN- $\gamma$ <sup>[43]</sup>,在 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样斑块形成后期也可以在脾脏中检测到 CD4 + IFN- $\gamma$  + IL-17 + T 细胞明显增多<sup>[34]</sup>。我们通过临床研究也发现了冠心病患者体内存在 Th17/Th1 细胞<sup>[32]</sup>,Th17 细胞在 As 中的作用还有待于进一步研究证实。

### 3 结 语

综合目前国内外的临床研究和动物实验结果,我们推测可能在 As 形成的过程中,Th1、Th17 及 Treg 细胞之间可能不断相互转化,各个细胞亚群在 As 形成的不同时期发挥不同的作用。目前大多数研究认为 Th17 细胞/IL-17 发挥致 As 作用,随着对 Th17 细胞特别是 Th17/Th1 细胞研究的深入,有助于进一步了解 Th17 细胞在 As 中的作用,以便更好的认识 As 的发生发展过程,从而为防治 As 提供新的思路。

#### [参考文献]

- [1] Peter Libby. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 868-874.
- [2] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [3] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 204-212.
- [4] Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(10): 802-815.
- [5] Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells[J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(3): 281-286.
- [6] Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17 producing helper T cells[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9): 950-957.
- [7] Niu X, He D, Zhang X, et al. IL-21 regulates Th17 cells in rheumatoid arthritis[J]. *Hum Immunol*, 2010, 71(4): 334-341.
- [8] Segal BM. Getting to the crux of the matter: IL-23 and Th17 cell accumulation in the CNS[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(7): 1713-1715.
- [9] Stumhofer JS, Silver J, Hunter CA. Negative regulation of Th17 responses[J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(6): 394-399.
- [10] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 + T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1121-1133.
- [11] Zhou L, Littman DR. Transcriptional regulatory networks in Th17 cell differentiation[J]. *Curr Opin Immunol*, 2009, 21(2): 146-152.
- [12] Hirahara K, Ghoreschi K, Laurence A, et al. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(6): 425-434.
- [13] Bluestone JA, Mackay CR, O'Shea JJ, et al. The functional plasticity of T cell subsets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(11): 811-816.
- [14] Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4 + T cell lineage differentiation[J]. *Immunity*, 2009, 30(5): 646-655.
- [15] Lee YK, Turner H, Maynard CL, et al. Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage[J]. *Immunity*, 2009, 30(1): 92-107.
- [16] Edwards LJ, Robins RA, Constantinescu CS. Th17/Th1 phenotype in demyelinating disease[J]. *Cytokine*. 2010. 50(1): 19-23.
- [17] Lexberg MH, Taubner A, Albrecht I, et al. IFN- $\gamma$  and IL-12 synergize to convert in vivo generated Th17 into Th1/Th17 cells[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(11): 3017-3027.
- [18] Ji Y, Zhang W. Th17 cells: positive or negative role in cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(7): 209-212.
- [19] Ayyoub M, Deknuydt F, Raimbaud I, et al. Human memory FOXP3 + Tregs secrete IL-17 ex vivo and constitutively express the T(H)17 lineage specific transcription factor ROR $\gamma$ [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(21): 8635-8640.
- [20] Voo KS, Wang YH, Santori FR, et al. Identification of IL-17 producing FOXP3 + regulatory T cells in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(12): 4793-798.
- [21] Whitman SC, Ravisankar P, Elam H, et al. Exogenous interferon gamma enhances atherosclerosis in apolipoprotein ES/S mice[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(6): 1819-824.
- [22] King VL, Szilvassy SJ, Daugherty A. Interleukin 4 deficiency decreases atherosclerotic lesion formation in a site-specific manner in female LDL receptor<sup>-/-</sup> mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(3): 456-461.
- [23] King VL, Cassis LA, Daugherty A. Interleukin 4 does not influence development of hypercholesterolemia or angioten-

- sin II induced atherosclerotic lesions in mice[ J] . Am J Pathol, 2007, 171( 6) : 2 040 047.
- [ 24] Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice[ J] . Nat Med, 2006, 12( 2) : 178 180.
- [ 25] de Boer OJ, van der Meer JJ, Teeling P, et al. Differential expression of interleukin 17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques[ J] . J Pathol, 2010, 220( 4) : 499 508.
- [ 26] Erbel C, Dengler TJ, Wangler S, et al. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability[ J] . Basic Res Cardiol, 2011, 106( 1) : 125 134.
- [ 27] Wang Z, Lee J, Zhang Y, et al. Increased Th17 cells in coronary artery disease are associated with neutrophilic inflammation[ J] . Scand Cardiovasc J, 2011, 45( 1) : 54 61.
- [ 28] Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin 17 and interleukin 17 induced cytokines interleukin 6 and interleukin 8 in unstable coronary artery disease[ J] . Coron Artery Dis, 2006, 17( 8) : 699 706.
- [ 29] Cheng X, Yu X, Ding YJ, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome[ J] . Clin Immunol, 2008, 127( 1) : 89 97.
- [ 30] Li Q, Wang Y, Chen K, et al. The role of oxidized low-density lipoprotein in breaking peripheral Th17/Treg balance in patients with acute coronary syndrome[ J] . Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394( 3) : 836 842.
- [ 31] Eid RE, Rao DA, Zhou J, et al. Interleukin 17 and interferon gamma are produced concomitantly by human coronary artery infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells[ J] . Circulation, 2009, 119( 10) : 1 424 432.
- [ 32] Zhao Zhao, Yue Wu, Manli Cheng, et al. Activation of Th17/Th1 and Th1, but not Th17, is associated with the acute cardiac event in patients with acute coronary syndrome[ J] . Atherosclerosis, 2011, doi: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2011. 03. 043.
- [ 33] Gao Q, Jiang Y, Ma T, et al. A critical function of Th17 proinflammatory cells in the development of atherosclerotic plaque in mice[ J] . J Immunol, 2010, 185( 10) : 5 820 827.
- [ 34] Smith E, Prasad KM, Butcher M, et al. Blockade of interleukin 17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice[ J] . Circulation, 2010, 121( 15) : 1 746 755.
- [ 35] Erbel C, Chen L, Bea F, et al. Inhibition of IL 17A attenuates atherosclerotic lesion development in apoE deficient mice[ J] . J Immunol, 2009, 183( 12) : 8 167 175.
- [ 36] van Es T, van Puijvelde GH, Ramos OH, et al. Attenuated atherosclerosis upon IL 17R signaling disruption in LDLr deficient mice[ J] . Biochem Biophys Res Commun, 2009, 388( 2) : 261 265.
- [ 37] Chen S, Shimada K, Zhang W, et al. IL 17A is proatherogenic in high fat diet induced and Chlamydia pneumoniae infection accelerated atherosclerosis in mice[ J] . J Immunol, 2010, 185( 9) : 5 619 627.
- [ 38] Pietrowski E, Bender B, Huppert J, et al. Pro inflammatory effects of interleukin 17A on vascular smooth muscle cells involve NAD( P) H-oxidase derived reactive oxygen species[ J] . J Vasc Res, 2011, 48( 1) : 52 58.
- [ 39] Patel DN, King CA, Bailey SR, et al. Interleukin 17 stimulates C reactive protein expression in hepatocytes and smooth muscle cells via p38 MAPK and ERK1/2 dependent NF kappaB and C/EBPbeta activation[ J] . J Biol Chem, 2007, 282( 37) : 27 229 238.
- [ 40] Madhur MS, Funt SA, Li L, et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein E deficient mice[ J] . Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, doi: 10. 1161/ATVBAHA. 111. 227629.
- [ 41] Xie JJ, Wang J, Tang TT, et al. The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE<sup>-/-</sup> mice[ J] . Cytokine, 2010, 49( 2) : 185 193.
- [ 42] Taleb S, Romain M, Ramkhalawon B, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin 17 in atherosclerosis[ J] . J Exp Med, 2009, 206( 10) : 2 067 077.
- [ 43] Pejnovic N, Vratimos A, Lee SH, et al. Increased atherosclerotic lesions and Th17 in interleukin 18 deficient apolipoprotein E knockout mice fed high fat diet[ J] . Mol Immunol, 2009, 47( 1) : 37 45.

( 此文编辑 曾学清)