

[文章编号] 1007-3949(2011)19-11-0957-06

• 文献综述 •

动脉粥样硬化中的免疫调节

刘俊 综述, 李建军 审校

(中国医学科学院 北京协和医学院 心血管病研究所 阜外心血管病医院 北京 100037)

[关键词] 动脉粥样硬化; 免疫调节; 固有免疫; 适应性免疫

[摘要] 目前已经认识到,动脉粥样硬化是一个由各种免疫细胞启动的炎症反应过程。参与其中的有固有免疫中的单核细胞、巨噬细胞,也有适应性免疫中的 T 细胞和 B 细胞,还包括其中的细胞因子。各种免疫细胞在动脉粥样硬化过程中起到的作用是不同的,有的会促进病变的发展,有的会抑制病变的发展。人类单核细胞中的 $CD14^+ CD16^+$ 细胞具有促炎作用,而有的 $CD14^+ CD16^-$ 细胞具有抑制炎症的作用; T 细胞中的 Th1 和 Th17 细胞促进病变的发展,而 Th2, $CD4^+ CD25^+$ 调节性 T 细胞则作用相反。近年研究还发现,针对 ox-LDL 的抗体,对动脉粥样硬化的发生也具有保护作用。因此,深入研究免疫机制会对有效的防治动脉粥样硬化有指导作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Immunological Regulation in Atherosclerosis

LIU Jun, and LI Jian-Jun

(Lipid Metabolism and Cardiovascular Diseases Center, Fuwai Cardiovascular Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, People's Republic of China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Immunological Regulation; Innate Immunity; Adaptive Immunity

[ABSTRACT] To date, atherosclerosis has been considered as an inflammatory process triggered by diverse immune cells. The cells involved in innate immunity such as monocytes and macrophages, adaptive immunity such as T cells and B cells, and cytokines secreted by immune cells all participate in the process. However, the cells involved functions differently with some promoting atherosclerosis while others inhibiting it. In human, $CD14^+ CD16^+$ was pro-inflammatory, whereas $CD14^+ CD16^-$ was anti-inflammatory. Th1 and Th17 cells have a pro-atherogenic role, while Th2 and $CD4^+ CD25^+$ regulatory T cells act oppositely. In recent years, antibodies targeting oxLDL were proven athero-protective in studies. It is no doubt that a further understanding of immunological mechanisms in atherosclerosis will guide effective prevention and therapeutics of this disorder.

动脉粥样硬化指的是由于脂质在血管内膜沉积,导致血管腔狭窄的病变;它会使受病变血管供血的器官缺血,从而导致的一系列病理生理学变化。动脉粥样硬化较常出现在大中型动脉。其典型的病理变化包括脂质条纹的形成,然后在血管壁内形成动脉硬化斑块,类似粥样变,因而得名为“粥样硬化”,晚期的改变包括斑块破裂,继发血栓形成,使得血管腔完全堵塞,造成供血器官的长时间缺血以致坏死。迄今为止的一系列研究都表明,动脉粥样硬化的形成、发展与并发症的出现,都与血管内的炎症反应有关,尤其是免疫反应起着重要的作用,而且

免疫机制在动脉粥样硬化中还具有调节作用。

1 动脉粥样硬化的形成过程

在高血脂条件下,沉积于血管内膜的低密度脂蛋白(LDL)会被体内具有氧化作用的酶氧化,形成氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)。ox-LDL可以激活血管内皮细胞,导致其启动转录调节,表达粘附分子。血液中的单核细胞和 T 淋巴细胞会通过粘附分子与血管内皮细胞粘附^[1],然后进入血管内皮下的组织。同时,血管内皮细胞和血管平滑肌细胞还

[收稿日期] 2011-05-12

[作者简介] 刘俊,博士研究生,研究方向为动脉粥样硬化,脂代谢异常与心血管病诊疗中心联系电话为 010-88396077, E-mail 为 lj_gli010@yahoo.com.cn。通讯作者李建军,博士,教授,主要研究方向为动脉粥样硬化及脂代谢异常,联系电话为 010-88398943, E-mail 为 lijnjn@yahoo.com.cn。

会产生巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF),使得进入血管内膜的单核细胞转化为巨噬细胞^[2]。由单核细胞转化而来的巨噬细胞会表达清除剂受体,包括CD36,CD68,CXCL16,清除剂受体A和清除剂受体B;作为内源性抗原,ox-LDL会通过这些受体被内吞入巨噬细胞,在溶酶体内进行降解^[3]。当吞噬了过多的ox-LDL后,巨噬细胞就会变成泡沫细胞。随着泡沫细胞的增多,动脉粥样硬化粥样斑块的最初形式——脂质条纹出现了;然而,脂质条纹的出现并不意味着病变的严重,因为这样的病变在年轻人群中也存在,有时候还会逆转消失。吞噬了ox-LDL的巨噬细胞通过主要组织相容性复合体II(MHC II)的抗原提呈作用,使得进入内膜下的T细胞活化。活化的T细胞会分泌干扰素 γ (IFN γ),白细胞介素和肿瘤坏死因子(TNF)等。IFN γ 会激活巨噬细胞产生促炎的细胞因子,抑制内皮细胞和平滑肌细胞的增殖,减少胶原的合成^[4]。TNF会促进内皮细胞产生活性氧和蛋白酶,降解斑块的胶原,使得纤维帽变薄,斑块不稳定^[5]。在血流切变力的作用下,薄的纤维帽会破裂,内皮下的组织因子会暴露,激活血小板,启动凝血途径,形成血栓,堵塞血管,造成受该血管供血的器官急性缺血。

2 免疫细胞的调节

2.1 单核细胞的调节

目前人类外周血单核细胞按照其表达的白细胞分化抗原,大致分为两类,一类是CD14⁺CD16⁻的细胞,另一类是CD14⁺CD16⁺的细胞。其中CD14⁺CD16⁻细胞占80%~90%,高表达趋化因子受体CCR2,低表达CX3CR1,在脂多糖(LPS)刺激下,可以产生IL-10。CD14⁺CD16⁺的细胞占10%~20%,高表达CX3CR1,低表达CCR2,在脂多糖(LPS)刺激下,可以产生TNF- α ,具有致炎作用^[6]。显然,由于分泌的细胞因子不同,不同类型的单核细胞对免疫反应和炎症过程有着不同的作用。

在动脉粥样硬化的形成过程中,单核细胞起着重要的作用,它可以被趋化至血管内膜下,转化为巨噬细胞,吞噬氧化的脂质,启动动脉粥样硬化。随着人们对单核细胞分型研究的深入,不同类型的单核细胞对动脉粥样硬化的影响,以及在心肌梗死过程中的作用也成为了备受关注的话题。Rothe等^[7]的研究表明,CD14⁺CD16⁺细胞的数目与高脂血症患者血浆中的HDL浓度成反比,而与具有致动脉粥样硬化作用的脂质的浓度成正比。这似乎说明了在高

血脂状态下,患者血中的具有致炎作用的CD14⁺CD16⁺细胞与血脂的异常相关。Schlitt等在冠心病患者中进行了研究,探讨CD14⁺CD16⁺细胞与冠心病之间的关系。纳入了247例患者,61例对照。发现冠心病患者血中的CD14⁺CD16⁺细胞比例要比正常对照高。血液中CD14⁺CD16⁺细胞比例高的患者,其血浆的TNF- α 浓度也高,经过回归分析,发现CD14⁺CD16⁺细胞数目与冠状动脉粥样硬化及TNF- α 有关。CD14⁺CD16⁺细胞数目增高的人群,他们患冠心病的风险是普通人群的5倍^[8]。

要直接在人体研究中得出单核细胞类型与动脉粥样硬化的关系比较困难。动物模型提供了更好的方法。在小鼠中,单核细胞也可以分为两个类型,根据表达Ly-6C,Gr1的不同,分为Ly-6C⁺Gr1⁺型和Ly-6C⁻Gr1⁻型,Ly-6C⁺Gr1⁺型高表达CCR2,低表达CX3CR1,分泌TNF- α 和IL-1,被称为“炎性单核细胞”,而Ly-6C⁻Gr1⁻则相反;因此,这两型细胞分别对应于人类的CD14⁺CD16⁻和CD14⁺CD16⁺单核细胞^[6]。

Swirski^[9]和Tacke等^[10]的研究表明,高脂饮食喂养的小鼠,Ly-6C⁺Gr1⁺的单核细胞数目会增加,而且会粘附在激活的血管内皮细胞上,出现在进展期的粥样斑块中。在M-CSF的作用下,Ly-6C⁺Gr1⁺细胞会转化为巨噬细胞,吞噬脂质,最后形成泡沫细胞。他们的研究提示,Ly-6C⁺Gr1⁺细胞在动脉粥样硬化中起着关键的作用,并且,在应用降脂药他汀类药物治疗之后,动脉粥样硬化斑块减少的同时,也伴有Ly-6C⁺Gr1⁺细胞的减少。Ly-6C⁻Gr1⁻细胞在动脉粥样硬化斑块中出现较少,而且致炎作用也较弱,比较容易形成肉芽组织^[11]。研究还发现,Ly-6C⁻Gr1⁻细胞可能对血管系统和组织有监视作用,在动脉粥样硬化斑块形成中控制其他类型单核细胞的进入^[12]。

此外,关于不同单核细胞亚型对心肌梗死后心肌的修复作用的影响,也有学者作了研究。基于小鼠的研究模型,目前的观点认为,在心肌梗死的修复过程可以分为两期,第I期以Ly-6C⁺Gr1⁺细胞为主,它可以分泌炎症细胞因子,通过蛋白酶解和吞噬作用消化坏死组织;第II期以Ly-6C⁻Gr1⁻细胞为主,该细胞高表达血管内皮生长因子,促进成纤维细胞的聚集,胶原的沉积和血管的生成,修复组织^[13]。Panizzi等^[14]人发现,在心肌梗死后第II期修复过程中,如果Ly-6C⁺Gr1⁺细胞增高,占据主导作用,那么左心室重构就会受损,心脏射血分数就会减低。而

在人类的研究中,则得出了相反的结论。Tsujioka 等^[15]对 36 例初发急性心肌梗死的患者应用磁共振显像观察心机的修复情况,发现血液循环中 CD14⁺CD16⁻细胞的水平,而不是致炎作用较强的 CD14⁺CD16⁺细胞的水平,与梗死以后的心肌修复呈负相关。

关于单核细胞不同类型在动脉粥样硬化中的作用还有待进一步研究明确,还有很多问题有待回答。例如,不同类型的单核细胞在粥样斑块的不同部位分布是否有不同,在动脉粥样硬化发病的不同阶段是否也有不同的分布?每一型的具体作用是什么?我们是否能够通过阻止某一型细胞的功能来达到减轻粥样斑块的目的?基于小鼠的研究是否可以直接应用于人类也是一个未知之数。因此,新研究和新技术的出现,将会促进我们对单核细胞类型的认识,从而更好的防治动脉粥样硬化疾病。

2.2 T 淋巴细胞的调节

在动脉粥样硬化患者的斑块中,发现有 T 细胞,提示 T 细胞在动脉粥样硬化的发生和发展中也起着重要的作用。动脉粥样硬化斑块中的树突状细胞内吞 ox-LDL 抗原之后,会游走到淋巴结,在那里,它会通过膜表面的 MHC 分子,将抗原信息提呈给 T 细胞,使其活化,转化为效应 T 细胞和记忆 T 细胞;这些 T 细胞又会通过粘附分子的作用,与内皮细胞粘附,进入到动脉粥样硬化斑块内,在斑块内被巨噬细胞的抗原提呈作用再次被激活,发挥作用。

活化的 CD4⁺T 细胞会分化为 Th1 和 Th2 细胞,前者会分泌 IFN γ , IL-12, IL-15 和 TNF- α ;后者会分泌 IL-4^[16]。Th1 分泌的 IFN γ 会激活巨噬细胞,使其产生促炎的细胞因子,此外,IFN γ 还会抑制内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖,减少血管平滑肌细胞胶原的产生^[17],这一系列的作用都会促使斑块的不稳定。TNF- α 具有致炎作用,会启动 NF- κ B 信号途径,产生活性氧、蛋白水解酶,促使内皮细胞产生组织因子,促进血栓的形成;TNF- α 还能抑制脂蛋白脂肪酶的作用,使得血液中富含甘油三酯的脂蛋白数目增加,促进动脉粥样硬化^[5]。对敲除了载脂蛋白 E (ApoE^{-/-}) 小鼠的研究发现,抑制 TNF- α 的功能还可以减轻动脉粥样硬化^[18]。动脉粥样硬化的斑块分析中发现,它是一个 Th1 启动的疾病。因此, Th1 细胞在发病中具有促进作用。

Th2 细胞可以分泌 IL-4 和 IL-10。以前的研究认为 IL-4 是具有抗炎作用,能够减轻动脉粥样硬化的细胞因子,但是近年的研究表明,该细胞因子可以促进活性氧的生成,从而激活血管内皮的炎症反应,

促进动脉粥样硬化^[19]。IL-10 是具有明显抗炎作用的细胞因子。Kelly 等的研究表明,在 IgG 抗体 Fc 片段受体 (Fc γ R) 和 LDL 受体 (LDLR) 双敲除的小鼠中,动脉粥样硬化斑块面积较 LDLR 单敲除的小鼠减少了 50%。进一步的分析发现,这一作用与 IL-10 的升高有关,说明 IL-10 有抗动脉粥样硬化作用^[20]。因此可以说,与 Th1 细胞促进动脉粥样硬化相反,Th2 细胞是有抗动脉粥样硬化作用的。Cheng 等^[21]的研究发现,利用表达 TTAGGG 基序的寡聚脱氧核苷酸 ODNs A151 给 ApoE^{-/-} 小鼠注射,会使得体内 Th1 表达减低,Th2 表达增加,使得 Th1/Th2 平衡趋向 Th2,同时小鼠的动脉粥样硬化病变也明显减少了。在动脉粥样硬化中,Th1/Th2 细胞就是一对阴阳平衡的细胞。

CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞在免疫系统中具有调节作用,该细胞在动脉粥样硬化发病过程中也起着调节性作用。叉头样转录因子 P3 (FoxP3) 是 T 细胞向 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞分化和 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞发挥作用的必备转录因子,因此,这一类调节性 T 细胞也被称为 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 调节性 T 细胞。给树突状细胞转染编码 FoxP3 的 mRNA,再将其免疫 LDLR 缺陷的小鼠,发现其体内 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 调节性 T 细胞明显减少,而动脉粥样硬化病变的范围增加了,说明 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 调节性 T 细胞在动脉粥样硬化斑块形成中是有负性调节作用的^[22]。CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 调节性 T 细胞调节动脉粥样硬化作用的机制,可能与其能够影响其他的参与动脉粥样硬化的细胞有关,通过改变其他细胞的细胞因子的表达起作用^[23,24]。

Th17 细胞是近年来新发现的一类 T 细胞,它可以分泌 IL-17,参与多种炎症性疾病,例如类风湿性关节炎,多发性硬化等;并且在动脉粥样硬化中也起着作用。研究表明,急性冠脉综合征的患者,其外周血的 T17 细胞显著增加,且与 Th17 细胞有关的细胞因子 IL-17, IL-6 和 IL-23 也是增加的^[25]。高脂饮食喂养 IL-18^{-/-} ApoE^{-/-} 的小鼠,会增加动脉粥样硬化病变,其中也伴随着 Th17 细胞的增多^[26]。调节性 T 细胞 (Treg) 对动脉粥样硬化病变有抑制性作用,而 Th17 细胞对动脉粥样硬化病变有促进作用,在动脉粥样硬化病变中,两者之间也是一对阴阳平衡的细胞。Treg/Th17 细胞的比例,也影响着动脉粥样硬化。Xie 等的研究发现,容易形成动脉粥样硬化病变的 ApoE^{-/-} 小鼠,其脾脏中 Treg 细胞的比例明显减少,相关的 FoxP3 表达也下调;而 Th17 细

胞的比例明显增加,伴随着与 Th17 细胞相关的核转录因子 ROR γ t 的上调,细胞因子 IL-17 和 IL-6 的增多^[27]。

T 细胞作为免疫系统的一类重要成员,以固有免疫和适应性免疫的形式参与了动脉粥样硬化的病变过程。其中不同类型的 T 细胞,在粥样硬化发病中有不同的作用,分别正向和负向调节着病变过程;甚至有的类型的细胞其作用在不同条件下也是不一样的,既可以促进也可以抑制病变进展,是一个十分复杂的过程。有待进一步的深入研究,揭示各型细胞各自的作用和它们之间的相互作用,无疑会有利于更好地认识动脉粥样硬化这一疾病。

3 免疫抗体的调节

LDL 为圆形的颗粒状,组成部分包括蛋白质和脂质。外层为单层的磷脂和镶嵌其中的载脂蛋白及胆固醇,主要为载脂蛋白 B (ApoB),内部的核心为胆固醇酯及甘油三酯。LDL 的氧化可以发生在它的蛋白质成分——ApoB,也可以发生在它的脂质成分——磷脂。LDL 氧化后形成的 ox-LDL 具有抗原性,可以启动动脉粥样硬化。体内产生的 ox-LDL 作为抗原,也会刺激机体产生相对应的抗体。在儿童^[28],健康成年人和冠心病患者^[29]中都发现有 ox-LDL 抗体,并且在儿童中,该抗体的浓度要比成年人高,结合 ox-LDL 的能力也较成年人高。提示 ox-LDL 抗体可能与动脉粥样硬化的存在没有必然联系,它可能有动脉粥样硬化的保护作用。Fukumoto 等^[30]对没有动脉粥样硬化的健康人群进行了研究,发现 ox-LDL 抗体的浓度与颈动脉内膜中膜厚度呈反比,提示 ox-LDL 抗体可能对健康个体发生动脉粥样硬化有保护作用。ox-LDL 抗体的保护作用在动物实验中也得到了验证。在体外条件下,利用 LDL 与硫酸铜反应,可以导致 LDL 氧化,产生 Cu-oxLDL,然后利用 Cu-oxLDL 免疫动物,观察体内抗体及动脉粥样硬化情况。Nilsson 等人的研究表明,利用 Cu-oxLDL 免疫高脂喂养的新西兰白兔,其动脉粥样硬化病变的面积较空白对照组明显减少,而 Cu-ox-LDL 抗体是增高的,说明 ox-LDL 抗体有动脉粥样硬化保护作用^[31]。

LDL 成分中的脂质含有不饱和脂肪酸,在氧化条件下,会断裂生成丙二醛 (MDA),MDA 再与 LDL 中的磷脂结合,形成 MDA-LDL 加合物,该加合物是另一种形式的 ox-LDL。Palinski 等研究了针对 MDA-LDL 的抗体对动脉粥样硬化的保护作用。给

LDL 缺陷的白兔免疫 MDA-LDL 之后,体内的 MDA-LDL 抗体滴度有了明显的升高,且主动脉动脉粥样硬化的面积较对照组有了显著的减少^[32]。

LDL 氧化生成的 MDA 还可以与 LDL 中的 apoB 结合,形成 MDA 修饰的 ApoB。近年,有学者利用可以特异性识别 MDA 修饰的 ApoB 的重组人 IgG 抗体进行了研究。Strom 等^[33]研究表明,对 LDL 受体缺陷的小鼠腹腔注射重组的人 IgG 抗体,可以完全阻止由动脉外膜损伤所造成的动脉粥样硬化斑块的形成。应用针对 ApoB 其他肽段的单克隆抗体,以及针对其他类型的 ox-LDL,例如磷脂酰胆碱,的单克隆抗体,也得出了类似的效果^[34,35]。

出于伦理道德的考虑,上述的应用 ox-LDL 抗体对动脉粥样硬化进行干预的研究都是停留在动物模型的层面上,在人类中是否会同样有效还不确定。另外,由于 LDL 本身是一个蛋白质和脂类的组合物,所以 ox-LDL 不是一个单纯的蛋白质或者脂类,而是包含了不同氧化程度(可以是轻度氧化修饰,也可以是完全氧化修饰),不同氧化底物(可以是蛋白质,也可以是脂类)的一系列物质。因此,针对 ox-LDL 的抗体必然是多种的,可以是多克隆的,也可以是单克隆的。到底是那一种抗体的作用最强,目前还没有定论。其次,到底是完整的抗体起作用还是抗体的 Fc 片段起作用,也是未知的。因此,要将抗体的调节作用用于治疗或者预防动脉粥样硬化,还有许多的问题要解决。

4 免疫调节在动脉粥样硬化中的作用总结与展望

如前所述,免疫细胞和它们分泌的细胞因子以及它们之间的相互作用,在动脉粥样硬化的发生、发展和并发症的产生过程中,都起到了重要作用。而且很显然,在这个系统中,既有促进病变的一方,也有抑制病变的一方,它们之间就形成了一对阴阳平衡的系统,例如单核细胞中的 CD14⁺CD16⁻细胞与 CD14⁺CD16⁺细胞;淋巴细胞中的 Th1、Th17、CD8⁺T 细胞和 Th2、CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞;甚至还包括 ox-LDL 抗体。说明动脉粥样硬化病变中的正负调控是存在的。尽管目前还尚未完全阐明免疫机制是如何参与动脉粥样硬化的,但是现有的研究提示我们,免疫机制的调控作用是非常复杂的,单一的某一类细胞,某一类细胞因子的作用,往往是受到其他的细胞和细胞因子的影响的,将来的研究应该从总体、系统的水平进行,从而更好的阐明动脉粥样硬

化的发病机制,提出有效的防治方案。

[参考文献]

- [1] Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(10): 1 255-262.
- [2] Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, et al. Decreased atherosclerosis in micedeficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(18): 8 264-268.
- [3] Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavengerreceptors in innate immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14(1): 123-128.
- [4] 彭毅, 邵紫韞, 丁世芳. 动脉粥样硬化中的细胞因子及细胞因子相关信号通路 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(2): 161-164.
- [5] Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF- α and IL-1 β selectively induce expression of 92-kD agelatinase by human macrophages [J]. *J Immunol*, 1996, 157(9): 4 159-165.
- [6] Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27(1): 669-692.
- [7] Rothe G, Gabriel H, Kovacs E, et al. Peripheral blood mononuclear phagocyte subpopulations as cellular markers in hypercholesterolemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(1): 1 437-447.
- [8] Schlitt A, Heine GH, Blankenberg S, et al. CD14⁺ CD16⁺ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF-alpha levels [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92(2): 419-424.
- [9] Swirski FK, Libby P, Aikawa E, et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia associated monocytois and give rise to macrophages in atheromata [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 195-205.
- [10] Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 185-194.
- [11] 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.
- [12] Auffray C, Fogg D, Garfa M, et al. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior [J]. *Science*, 2007, 317(5 838): 666-670.
- [13] Cardilo-Reis L, Joseph L, Witztum MD, et al. When Monocytes Come (Too) Close to Our Hearts [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(15): 639-641.
- [14] Panizzi P, Swirski FK, Figueiredo JL, et al. Impaired infarct healing in atherosclerotic mice with Ly-6Chi monocytois [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(15): 1 629-638.
- [15] Tsuboioka H, Imanishi T, Ikejima H, et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(2): 130-138.
- [16] Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(7): 508-519.
- [17] Leon ML, Zuckerman SH. Gamma interferon: a central mediator in atherosclerosis [J]. *Inflamm Res*, 2005, 54(10): 395-411.
- [18] Bránén L, Hovgaard L, Nitulescu M, et al. Inhibition of tumor necrosis factor- α reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(11): 2 137-142.
- [19] Lee YW, Kim PH, Lee WH, et al. Interleukin-4, oxidative stress, vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2010, 18(2): 135-144.
- [20] Kelly JA, Griffin ME, Fava RA, et al. Inhibition of arterial lesion progression in CD16⁻ deficient mice: evidence for altered immunity and the role of IL-10 [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(1): 224-231.
- [21] Cheng X, Chen Y, Xie JJ, et al. Suppressive oligodeoxynucleotides inhibit atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice through modulation of Th1/Th2 balance [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45: 168-175.
- [22] van Es T, van Puijvelde GH, Foks AC, et al. Vaccination against Foxp3 (+) regulatory T cells aggravates atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 74-80.
- [23] Li M, Lin J, Wang Z, et al. Oxidized low-density lipoprotein-induced proinflammatory cytokine response in macrophages are suppressed by CD4CD25 (+) Foxp3 (+) regulatory T cells through downregulating toll like receptor 2-mediated activation of NF-kappa B [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 25(6): 649-656.
- [24] Lin J, Li M, Wang Z, et al. The role of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in macrophage-derived foam-cell formation [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(5): 1 208-217.
- [25] 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.
- [26] 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].

Molecular Immunology, 2009, 47 (1) : 37-45.

[27] Xie JJ, Wang J, Tang TT, et al. The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE^{-/-} mice [J]. Cytokine, 2010, 49 (2) : 185-193.

[28] Iughetti L, Volta C, Maggi E, et al. Circulating antibodies recognizing oxidatively modified low-density lipoprotein in children [J]. Pediatr Res, 1999, 45 (1) : 94-99.

[29] Virella G, Virella I, Leman RB, et al. Anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in patients with coronary heart disease and normal healthy volunteers [J]. Int J Clin Lab Res, 1993, 23 (2) : 95-101.

8* [30] Fukumoto M, Shoji T, Emoto M, et al. Antibodies against oxidized LDL and carotid artery intima-media thickness in a healthy population [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20 (3) : 703-707.

[31] Nilsson J, Calara F, Regnstrom J, et al. Immunization with homologous oxidized low density lipoprotein reduces neointimal formation after balloon injury in hypercholesterolemic rabbits [J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30 (7) : 1 886 -891.

[32] Palinski W, Miller E, Witztum JL. Immunization of low

density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92 (3) : 821-825.

[33] Strom A, Fredrikson GN, Schiopu A, et al. Inhibition of injury-induced arterial remodelling and carotid atherosclerosis by recombinant human antibodies against aldehyde-modified apoB-100 [J]. Atherosclerosis, 2007, 190 (2) : 298-305.

[34] Schiopu A, Frendeus B, Jansson B, et al. Recombinant antibodies to an oxidized low-density lipoprotein epitope induce rapid regression of atherosclerosis in Apobec-1^{-/-}/low-density lipoprotein receptor^{-/-} mice [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50 (24) : 2 313-318.

[35] Faria-Neto JR, Chyu KY, Li X, et al. Passive immunization with monoclonal IgM antibodies against phosphorylcholine reduces accelerated vein graft atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice [J]. Atherosclerosis, 2006, 189 (1) : 83-90.

(此文编辑 李小玲)