

老年人淋巴细胞亚群和脂筏 GM1 与胆固醇水平的相关性

邹家琦¹, 李文娟¹, 常光明², 韩欣欣¹, 李海东¹

(1. 天津医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 天津市 300070;

2. 天津医科大学总医院临床检验科, 天津市 300052)

[关键词] 淋巴细胞; 胆固醇; 脂筏; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 研究老年人淋巴细胞亚群、脂筏标志分子单唾液酸四己糖神经节苷脂 (GM1) 和细胞活化与血清胆固醇水平的相关性, 探讨高胆固醇水平调节淋巴细胞功能的分子机制以及与动脉粥样硬化的关系。**方法** 样本采用在时间上随机抽样的方法选取 2012 年 8 月至 2014 年 9 月在天津医科大学总医院体检者 60 例, 年龄 60~80 岁, 其中女 30 例, 男 30 例。采用抗体染色、流式细胞仪检测外周血中总 B 淋巴细胞 (CD19⁺)、记忆 B 淋巴细胞 (CD19⁺CD27⁺)、初始 B 淋巴细胞 (CD19⁺CD27⁻)、总 T 淋巴细胞 (CD3⁺)、CD3⁺CD4⁺ 和 CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞亚群比例以及神经节苷脂 GM1 水平; 采用细胞内染色方法检测活化细胞内磷酸化 Stat3 的水平, 并与胆固醇水平和动脉粥样硬化的发生进行相关性分析。**结果** CD19⁺ B 淋巴细胞比例与低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 水平、CD19⁺CD27⁺ B 淋巴细胞比例与极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDLC) 水平呈显著正相关 ($P < 0.05$); CD3⁺ T 淋巴细胞、CD3⁺CD4⁺ 和 CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞比例与胆固醇水平无相关性 ($P > 0.05$); 记忆 B 淋巴细胞 GM1 水平与总胆固醇 (TC) 和 VLDLC、CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞 GM1 水平与高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 均呈显著正相关 ($P < 0.05$)。与正常胆固醇组比较, 在 BCR 抗体刺激后, 高胆固醇组记忆 B 淋巴细胞中磷酸化 Stat3 水平显著升高 ($P < 0.01$)。**结论** 高胆固醇水平是老年人动脉粥样硬化发生的重要危险因素, 同时高胆固醇水平与 B 淋巴细胞比例、脂筏 GM1 水平、Stat3 的活化以及 CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞 GM1 水平的相关性, 提示其可能调节淋巴细胞增殖、活化、炎症因子的产生, 从而促进动脉粥样硬化的发生和发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlations Between the Proportions and the Raft GM1 Levels of Lymphocyte Subsets and Serum Cholesterol Levels in the Elderly

ZOU Jia-Qi¹, LI Wen-Juan¹, CHANG Guang-Ming², HAN Xin-Xin¹, and LI Hai-Dong¹

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

[KEY WORDS] Lymphocyte; Cholesterol; Lipid rafts; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To study the correlations between the proportion and GM1 levels of lymphocyte subsets as well as cell activation and serum cholesterol levels and to discuss how high levels of cholesterol regulate lymphocyte functions and the relations to atherosclerosis. **Methods** A total of sixty subjects were randomly enrolled in this study during their regular physical examination with thirty females and thirty males, aged between 60 and 80 years. The proportions of peripheral blood total B lymphocytes (CD19⁺), naive B cells (CD19⁺CD27⁻), memory B cells (CD19⁺CD27⁺), total T lymphocytes (CD3⁺), CD3⁺CD4⁺ and CD3⁺CD8⁺ T cells and their expression of GM1 were determined by antibody staining and flow cytometry. Phosphorylated Stat3 was detected by intracellular staining. The results were analyzed with respect of their correlations with serum cholesterol levels and the occurrence of atherosclerosis. **Results** The proportion of CD19⁺ total B cells and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) levels as well as the proportion of CD19⁺CD27⁺ memory B cells and very low density lipoprotein cholesterol (VLDLC) levels showed significantly positively correla-

[收稿日期] 2014-07-25

[修回日期] 2014-09-22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81070271)

[作者简介] 邹家琦, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化发病的免疫机制, E-mail 为 zouhui9158@126.com。通讯作者李海东, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为衰老免疫, E-mail 为 yxswhx@qq.com。

tions ($P < 0.05$). We have not found any significant correlations between T cell subsets and cholesterol levels ($P > 0.05$). The GM1 levels of memory B cells were positively correlated with both total cholesterol (TC) levels and VLDLC levels ($P < 0.05$). The GM1 levels of $CD3^+CD8^+$ cells were positively correlated with high density lipoprotein cholesterol (HDL) levels ($P < 0.05$). BCR stimulation induced activation of Stat3. There was significant increase in the levels of Stat3 phosphorylation in high-cholesterol group compared with low-cholesterol group ($P < 0.01$). **Conclusions** High cholesterol level is a major risk factor for atherosclerosis in the elderly. The correlations between the high cholesterol levels and the proportion, GM1 levels of lymphocyte subsets and Stat3 activation suggested high cholesterol levels may regulate lymphocyte proliferation, activation, proinflammatory cytokine production, and thus promote atherosclerosis.

免疫炎症反应是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 发生的重要机制^[1,2]。目前对巨噬细胞和 T 淋巴细胞参与 As 的发生及发展研究较多^[14], 并且有基于疫苗、抗体和树突状细胞的多种手段作用于 T 细胞来研究治疗效果^[5]。B 淋巴细胞与 As 的关系还不明确; 在小鼠模型中, 有证据显示 B 细胞可以促进^[6-9]或者抑制^[10,11] As。高胆固醇水平是 As 形成的高危因素^[12-14]。胆固醇参与细胞膜表面微区脂筏的形成^[15]。单唾液酸四己糖神经节苷脂 (monosialotetrahexosylganglioside, GM1) 是脂筏的标志性成分^[16]。B 细胞功能依赖于脂筏结构的完整性。降低胆固醇水平可以破坏脂筏结构, 抑制其功能^[17]。本文研究老年人淋巴细胞亚群比例和 GM1 表达与血清胆固醇水平的相关性, 探讨高胆固醇水平调节淋巴细胞, 特别是 B 淋巴细胞功能的分子机制以及与 As 的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

样本来源于 2012 年 8 月至 2014 年 7 月在天津医科大学总医院体检中心的老年查体者, 采用时间随机抽样的方法选取 60 例, 男 30 例, 女 30 例, 年龄 60~80 岁, 其中 24 例经冠状动脉造影和/或颈动脉超声显示有 As 病变 (包括男 14 例, 女 10 例)。所有入选者均进行血细胞常规、血脂常规及空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 检查, 排除感染、免疫、肿瘤、糖尿病, 没有发生过冠心病、脑卒中等主要心脑血管疾病, 并且没有进行任何免疫调节治疗。

1.2 主要试剂和设备

荧光标记抗体和试剂: anti-CD3-FITC、anti-CD19-FITC、anti-CD27-PE、anti-CD8-PE、anti-CD38-PerCP (BioLegend), anti-Stat3 (pY705)-Alexa-647 (BD Biosciences), Cholera toxin B-Biotin、Streptavidin-APC、淋巴细胞分离液 (Sigma-Aldrich), 流式细胞仪: C6 流式细胞仪、LSRII (BD Biosciences), 离心

机: HERAEUS FRESCO17、HERAEUS LABOFUGE 400 (Thermo Fisher Scientific), 流式数据分析软件 FlowJo (Tree Star)。

1.3 外周血单核细胞的分离

采用密度梯度离心法从静脉血中分离出单核细胞: 血样加等体积的淋巴细胞分离液, 1.5 kr/min, 30 min 室温离心, 取中间层, 加 PBS 至 10 mL, 混匀, 2 307 r/min 离心 5 min, 弃上清, 沉淀即为外周血单核细胞 (PBMC)。

1.4 流式细胞术检测淋巴细胞亚群、GM1 和 pStat3 水平和细胞活化

用 PBS 缓冲液调整细胞密度至 $1 \times 10^{10}/L$, 取细胞悬液 100 μL 加入荧光标记的抗体、避光反应 30 min, 用 PBS 洗 3 次。细胞重悬于 PBS 缓冲液中, 在流式细胞仪上收集数据并以 FlowJo 软件分析数据。淋巴细胞亚群的确定通过抗体染色组合设定, 亚群比例以百分比表示。在各亚群内进行 GM1 表达水平的分析, 以平均荧光强度表示。以抗 IgM/IgG (BCR) 的抗体刺激细胞 5 min 后, 用 2% 甲醛固定细胞, 再以冷甲醇进行透膜处理后进行细胞内 pStat3 染色。数据的收集和分析同 GM1, pStat3 水平也以平均荧光强度表示。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 及 GraphPad Prism 5 统计软件包进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并进行 *t* 检验和 Pearson 相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。GraphPad Prism 5 做出趋势线。

2 结果

2.1 基线资料

样本年龄分布、血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、HDL、LDL、VLDL 水平见表 1。

2.2 基线资料与 As 发生率的相关性分析

除年龄与 HDL 呈显著正相关 ($r = 0.582, P = 0.023$) 外, 性别和外周血单核细胞数量 (PBMC) 均与胆固醇水平之间无相关性。As 发生率与 TC、HDL、

LDLC 和 VLDLC 均有相关性(表 2)。

表 1. 研究对象的一般临床资料

指 标	$\bar{x} \pm s$	范围
年龄(岁)	69.70 ± 12.94	60.00 ~ 80.00
TC (mmol/L)	4.68 ± 1.16	4.08 ~ 6.97
HDLc (mmol/L)	1.14 ± 0.49	0.26 ~ 2.00
LDLC (mmol/L)	3.30 ± 0.63	2.17 ~ 4.38
VLDLC (mmol/L)	0.56 ± 0.24	0.21 ~ 1.20
TG (mmol/L)	1.72 ± 0.90	0.62 ~ 3.18
FBG (mmol/L)	5.74 ± 0.92	4.33 ~ 7.87
UA (μmol/L)	274.76 ± 145.07	223.00 ~ 469.00
收缩压(mmHg)	138.83 ± 14.26	110 ~ 152
舒张压(mmHg)	74.50 ± 10.42	62 ~ 95

表 2. 研究对象外周血单核细胞数量、血清胆固醇水平与 As 发生的相关性

Table 2. The correlation between serum cholesterol and PBMC of samples and As

指 标	年龄	PBMC	动脉粥样硬化发生的可能性		
			OR	P 值	95% CI
PBMC	-0.257				
TC	0.315	0.548	0.533	0.029	0.41 ~ 0.70
HDLc	0.582 ^a	-0.049	5.833	0.004	1.71 ~ 19.9
LDLC	0.285	0.500	3.600	0.087	0.79 ~ 16.51
VLDLC	-0.244	0.411	0.333	0.002	0.22 ~ 0.50
TG	-0.002	-0.193	2.500	0.126	0.76 ~ 8.19

a 为 $P < 0.05$, HDLC 与年龄显著相关。

2.3 外周静脉血中淋巴细胞分群

CD19⁺CD27⁻ B 淋巴细胞、CD19⁺CD27⁺ B 淋巴细胞、CD3⁺CD8⁻和 CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞亚群的分群情况见图 1。淋巴细胞不同亚群细胞比例和 GM1 水平见表 3。

表 4. 淋巴细胞亚群比例和 GM1 表达与血浆胆固醇水平的相关性

Table 4. Correlations between lymphocyte subsets and GM1 levels and plasma cholesterol levels

项 目	Parameter	TC	HDLC	LDLC	VLDLC
		<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
CD19 ⁺ B 淋巴细胞	细胞比例(%)	0.656	-0.049	0.847 ^a	0.611
	GM1	0.114	-0.014	-0.080	0.751 ^a
CD19 ⁺ CD27 ⁺ B 淋巴细胞	细胞比例(%)	-0.042	-0.739	-0.704	0.805 ^a
	GM1	0.744 ^a	-0.723	0.695	0.810 ^a
CD19 ⁺ CD27 ⁻ B 淋巴细胞	细胞比例(%)	-0.148	-0.633	-0.110	0.710
	GM1	0.792 ^a	0.453	-0.743	-0.464
CD3 ⁺ T 淋巴细胞	细胞比例(%)	0.194	-0.032	0.206	0.211
	GM1	-0.154	-0.422	-0.228	0.401
CD3 ⁺ CD8 ⁻ T 淋巴细胞	细胞比例(%)	0.554	0.533	0.590	0.001
	GM1	-0.360	-0.604	-0.418	0.028
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 淋巴细胞	细胞比例(%)	0.154	-0.073	0.163	0.226
	GM1	-0.231	0.907 ^a	-0.381	-0.086

a 为 $P < 0.05$ 。

2.4 淋巴细胞比例与胆固醇水平的相关性

总 B 淋巴细胞比例与 LDLC 以及记忆 B 淋巴细胞比例与 VLDLC 呈显著正相关,CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞和总 T 淋巴细胞均与胆固醇水平无相关性($P > 0.05$;表 4)。

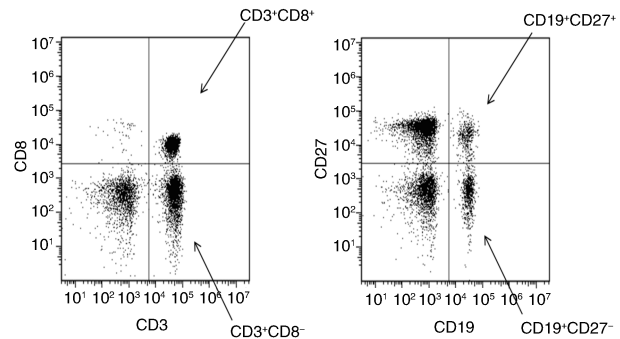


图 1. 淋巴细胞亚群分析 采用抗体染色和流式细胞术对不同亚群进行区分。T 细胞主要分为 CD3⁺CD8⁺和 CD3⁺CD8⁻细胞,B 细胞主要分为 CD19⁺CD27⁺和 CD19⁺CD27⁻细胞。

Figure 1. Flow cytometric analysis of lymphocyte subsets affter antibody staining

表 3. 淋巴细胞亚群比例和 GM1 表达($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3. lymphocyte subset proportion and GM1 expression

淋巴细胞亚群	比例(%)	GM1 表达
CD19 ⁺ B 淋巴细胞	23.38 ± 5.32	2211.25 ± 691.83
CD19 ⁺ CD27 ⁻ B 淋巴细胞	3.06 ± 2.14	936.38 ± 385.00
CD19 ⁺ CD27 ⁺ B 淋巴细胞	20.32 ± 1.97	1274.88 ± 791.43
CD3 ⁺ T 淋巴细胞	76.62 ± 5.31	845.07 ± 380.67
CD3 ⁺ CD8 ⁻ T 淋巴细胞	45.70 ± 9.50	374.80 ± 140.30
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 淋巴细胞	30.92 ± 9.58	470.27 ± 242.92

2.5 淋巴细胞 GM1 表达与血脂的相关性分析

记忆 B 淋巴细胞 GM1 与 TC 和 VLDLC 呈显著正相关($P < 0.05$);CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞 GM1 与 HDLC 呈显著正相关($P < 0.05$ 表 4)。

根据胆固醇水平分为两组:高胆固醇组 28 例,包括 As 24 例;正常胆固醇组 32 例。高胆固醇组记忆 B 细胞 GM1 水平显著高于正常胆固醇组($P < 0.05$,表 5)。

表 5. 高胆固醇组与正常胆固醇组血脂水平比较。
Table 5. Significant differences between high- and low-cholesterol groups

指 标	正常胆固醇组 (n = 32)	高胆固醇组 (n = 28)
TC (mmol/L)	3.64 ± 0.18	5.87 ± 0.17 ^b
HDLC (mmol/L)	0.88 ± 0.07	1.44 ± 0.11
LDLC (mmol/L)	2.89 ± 0.15	3.77 ± 0.12 ^b
VLDLC (mmol/L)	0.48 ± 0.05	0.65 ± 0.08 ^a
TG (mmol/L)	1.21 ± 0.17	2.30 ± 0.55
记忆 B 细胞 (%)	20.92 ± 8.47	19.63 ± 5.51
记忆 B 细胞 GM1	1045.62 ± 699.48	1536.89 ± 820.41 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常组胆固醇比较。

2.6 高胆固醇组记忆 B 细胞 Stat3 活性变化

正常胆固醇组静息态 pStat3 水平为 3238 ± 484,高胆固醇组为 3387,两者相比差异没有显著性($P > 0.05$)。以活化后和活化前 pStat3 荧光强度的比值进行定量:与正常胆固醇组比较,高胆固醇组记忆 B 淋巴细胞 Stat3 活性显著升高($P < 0.05$;图 2)。

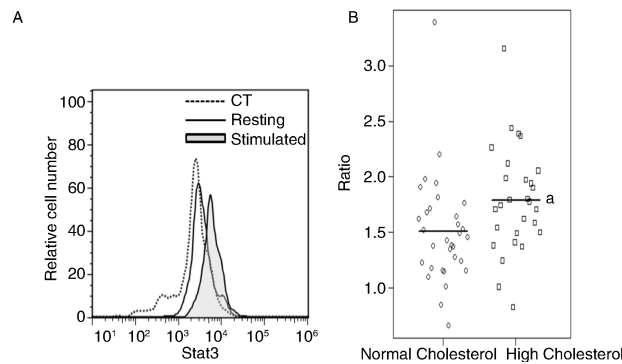


图 2. 高胆固醇组记忆 B 细胞 Stat3 活性显著增加 A 为 PBMC 以抗 IgM/IgG 抗体刺激或未刺激后进行固定、透膜、染色,进行流式分析。CT, 同型对照抗体染色。B 为以活化后和静息态 pStat3 水平的比值表示 Stat3 的活化程度。横线为均值。a 为 $P < 0.05$ 。
Figure 2. Increased Stat3 activity in memory B cells from the high-cholesterol group

3 讨 论

As 发生机制包括脂质浸润、氧化应激和内皮损伤—反应等学说。这些学说均指明免疫细胞介导的炎症反应在其中的重要作用。高胆固醇是导致 As 的重要危险因素之一。LDLC 和 VLDLC 水平过高均与 As 的发生有关。LDL 被氧化后生成的 ox-LDL 被认为是直接致病因子之一。

本实验结果显示,B 细胞数量的维持可能受到 LDLC 水平的调节,其分子机制可能与细胞表达的 ox-LDL 受体水平和功能有关^[18],例如细胞活化和增殖的调节;而 T 细胞数量的维持对胆固醇的敏感性可能要低。

记忆 B 细胞是在初次免疫反应后分化形成,并在体内长期存在的 B 细胞,具有再次反应快速、强烈的特点。其在 As 中的作用对于老年人特别重要,因为后者体内积累记忆 B 细胞。我们发现 VLDLC 的水平可能正向调节记忆 B 细胞数量,这可能与 VLDL 代谢中间产物 IDL 和 LDL 的活性均有关。

细胞表面脂筏结构的形成与胆固醇和鞘脂的相互作用有关。这些微区富含细胞活化时的信号分子,为跨膜信号转导平台。B 细胞活化时,B 细胞受体复合物(BCR)或 TLR 受体均转移至脂筏。降低胆固醇水平可以破坏脂筏结构,抑制细胞激活。在 B 细胞发育过程中,未成熟阶段 BCR 被结合后引起细胞凋亡,而不是细胞活化,就与其脂筏水平低有关。我们采用流式细胞术检测细胞亚群的 GM1 水平,发现记忆 B 细胞表面 GM1 水平与 TC 和 VLDLC 均呈显著正相关,提示记忆 B 细胞功能容易受到机体胆固醇水平的调节,将影响其细胞分化、抗体产生和免疫调节功能。

Stat3 是介导 IFN- γ 、IL-17A 等之症因子表达的重要转录因子^[19]。Stat3 酪氨酸 705 位磷酸化是其激活必须的。采用流式细胞术可以实时检测特定亚群 Stat3 的活化。我们发现,记忆 B 细胞 Stat3 的活化在高胆固醇水平组显著升高,提示其下游靶基因的表达相对活跃。

T 细胞是在 As 斑块区域发现的主要细胞之一,在斑块的形成和进展中发挥着重要作用。利用高胆固醇免疫缺陷小鼠模型进行研究发现,CD4⁺ T 细胞可以促进 As 的发生^[20]。在发病之前,可能是调节性 T 细胞起主要作用,而 Th1 细胞具有促进 As 形成和发展的作用。随着 As 的进展,CD8⁺ T 细胞在病灶积累,通过细胞毒性作用对血管内皮细胞造成

损害,促进斑块进展和不稳定性。我们发现 CD3⁺CD8⁺ T 细胞表达的 GM1 与 HDLC 有正相关性,提示胆固醇可能通过调节细胞脂筏结构,促进 CD3⁺CD8⁺ T 细胞的功能。

综上所述,本研究表明,淋巴细胞亚群(特别是记忆 B 细胞)的数量、脂筏水平和 Stat3 的活性与胆固醇水平密切相关。高胆固醇可能对其下游信号通路产生炎症因子和抗体有重要影响。淋巴细胞亚群的数量、脂筏水平和炎症因子信号通路对动脉粥样硬化发生、发展的具体调节机制还有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans[J]. *Immunity*, 2013, 38(6): 1 092-104.
- [2] 徐也鲁. 动脉粥样硬化——一种慢性炎症过程[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, 9(1): 93-95.
- [3] 聂大奥, 赵一俏, 靳文, 等. 外周血 T 细胞亚群构成比例与冠状动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(6): 532-536.
- [4] 冯 静, 费瑜. CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞与动脉粥样硬化相关性研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(8): 707-710.
- [5] Ketelhuth DF, Gistera A, Johansson DK, et al. T cell-based therapies for atherosclerosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(33): 5 850-858.
- [6] Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz JD, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8): 1 579-587.
- [7] Kyaw T, Tay C, Khan A, et al. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis[J]. *J Immunol*, 2010, 185(7): 4 410-419.
- [8] Kyaw T, Tay C, Hosseini H, et al. Depletion of B2 but not B1a B cells in BAFF receptor-deficient ApoE mice attenuates atherosclerosis by potentially ameliorating arterial inflammation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e6 0371.
- [9] Sage AP, Tsiantoulas D, Baker L, et al. BAFF receptor

deficiency reduces the development of atherosclerosis in mice--brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7): 1 573-576.

- [10] Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, et al. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(6): 745-753.
- [11] Major AS, Fazio S, Linton MF. B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11): 1 892-898.
- [12] Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia--full report [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(1): 60-60.
- [13] 杨永宗, 刘录山. 中国动脉粥样硬化研究纪事(一)[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(1): 95-104.
- [14] 王吉耀主编. 内科学. 第二版, 北京:人民卫生出版社, 2012.
- [15] Sonnino S, Prinetti A. Membrane domains and the “lipid raft” concept[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(1): 4-21.
- [16] Gupta G, Surolia A. Glycosphingolipids in microdomain formation and their spatial organization[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(9): 1 634-641.
- [17] Horejsi V, Hrdinka M. Membrane microdomains in immunoreceptor signaling[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(15): 2 392-397.
- [18] Jordo ED, Wermeling F, Chen Y, et al. Scavenger receptors as regulators of natural antibody responses and B cell activation in autoimmunity[J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(11): 1 307-318.
- [19] Kane A, Deenick EK, Ma CS, et al. STAT3 is a central regulator of lymphocyte differentiation and function[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 28: 49-57.
- [20] Wigren M, Nilsson J, Kolbus D. Lymphocytes in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(19-20): 1 562-568.

(此文编辑 李小玲)