

B 淋巴细胞在腹主动脉瘤发病中的作用

苗宇桐¹, 周佳卉², 冯娟¹, 王宪¹

(1. 北京大学基础医学院生理学与病理生理学系 教育部分子心血管学重点实验室, 北京市 100191;

2. 北京大学基础医学院, 北京市 100191)

[专家简介] 王宪, 博士, 北京大学基础医学院生理学与病理生理学系教授, 博士研究生导师。研究方向为代谢性心血管疾病炎症的免疫发病机制。目前担任《生理科学进展》杂志主编。曾任北京大学教育部分子心血管学重点实验室主任、中国生理学会副理事长等。先后主持包括国家自然科学基金委员会国家杰出青年科学基金项目、重点项目和“创新群体”项目及科技部“973”项目等 30 余项国家科研基金项目课题, 是教育部长江特聘教授。在《Circ Res》、《Diabetes》和《J Immunol》等杂志发表 SCI 原著论文 180 余篇。

[关键词] B 淋巴细胞; 腹主动脉瘤; 免疫球蛋白; 细胞因子; 炎症

[摘要] 腹主动脉瘤(AAA)的病变血管部位伴随慢性的炎性细胞浸润, 例如 CD4⁺ T 淋巴细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞等。其中活化的 B 淋巴细胞产生免疫球蛋白、细胞因子和基质金属蛋白酶, 继而导致巨噬细胞、肥大细胞和补体途径的活化。这些因素引起胶原蛋白和基质蛋白的降解以及主动脉壁重塑, 最终导致 AAA 的发生。B 淋巴细胞参与的 AAA 外膜重构的机制尚不明确。文章总结了近年来关于 B 淋巴细胞在 AAA 发病中作用的相关研究进展。

[中图分类号] R54;R331

[文献标识码] A



Role of B lymphocyte in the development of abdominal aortic aneurysm

MIAO Yutong¹, ZHOU Jiahui², FENG Juan¹, WANG Xian¹

(1. Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University & Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education, Beijing 100191, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

[KEY WORDS] B lymphocyte; abdominal aortic aneurysm; immunoglobulin; cytokine; inflammation

[ABSTRACT] The lesion site of abdominal aortic aneurysm (AAA) is associated with chronic inflammatory cell infiltration, such as CD4⁺ T lymphocytes, macrophages, and B lymphocytes. Activated B lymphocytes produce immunoglobulin, cytokines, and matrix metalloproteinase (MMP), which in turn leads to the activation of macrophages, mast cells (MC), and the complement pathway. These factors cause degradation of collagen and matrix proteins and remodeling of the aortic wall, eventually leading to the occurrence of AAA. The mechanism of B lymphocytes involvement in remodeling of the adventitia in AAA is not clear. This review summarizes the recent research progress on the role of B lymphocytes in the pathogenesis of AAA.

主动脉直径增加 50% 定义为主动脉瘤。许多筛查研究发现直径大于 3.0 cm 即为动脉瘤。腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是腹主动脉的永久性扩张,其发病机制主要包括炎症细胞浸润,如巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、肥大细

胞、中性粒细胞等;平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)的凋亡和主动脉壁的氧化应激,最终导致细胞外基质降解并且进一步加重炎症反应,严重时可导致主动脉壁破裂。其中免疫炎症反应机制主要分为巨噬细胞介导的固有免疫和 T、B 淋巴细胞介导

[收稿日期] 2019-11-05

[修回日期] 2020-02-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31872787)资助

[作者简介] 苗宇桐,博士研究生,研究方向为动脉瘤的炎症免疫发病机制,E-mail 为 13051702323@163.com。通信作者王宪,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为代谢性心血管疾病炎症的免疫发病机制,E-mail 为 xwang@bjmu.edu.cn。

的适应性免疫。由于 AAA 外膜重构的特点,淋巴细胞在腹主动脉外膜的局部浸润在 AAA 的发病中不容忽视。B 淋巴细胞参与的体液免疫在 AAA 发病中的作用及其机制目前尚未完全明确,故本综述将简介 B 淋巴细胞参与 AAA 发生和发展的可能机制。

1 AAA 组织中存在 B 淋巴细胞

AAA 的发病始于免疫炎性细胞浸润到主动脉壁,继而分泌细胞因子、趋化因子和蛋白酶。之后,炎症因子招募更多的免疫炎症细胞,诱导血管细胞炎症和细胞凋亡^[1]。人们已经在 AAA 发病部位发现了淋巴细胞的浸润。Koch 等^[2]发现 CD19⁺ B 淋巴细胞主要位于 AAA 的外膜。与无动脉瘤的动脉壁相比,AAA 中 B 淋巴细胞的百分比显著升高^[3]。在炎症主动脉瘤组织中,CD19⁺ B 淋巴细胞构成淋巴细胞的 20%~40%。这些结果证明 B 淋巴细胞确实存在于 AAA,特别是在病变血管外膜中。随后有大量研究表明,外膜淋巴细胞大多数是 CD19/22 表达阳性(B 淋巴细胞系)。在免疫细胞表型研究中,Bobryshev 等^[4]证明在一些 AAA 病例中,B 淋巴细胞占病变部位淋巴细胞总数的 60%~80%。

AAA 血管的中膜和外膜存在淋巴滤泡^[5-8]。在外膜的炎性浸润中,不仅存在 B 淋巴细胞^[9],还存在称为血管相关淋巴组织(vascular-associated lymphoid tissue, VALT)的淋巴滤泡,其含有由 B 淋巴细胞组成的生发中心^[5,10]。Bobryshev 等^[5]利用免疫组织化学方法发现,在某些情况下,淋巴滤泡聚集在淋巴结样结构中。淋巴滤泡由 B 淋巴细胞、滤泡树突状细胞、少数 T 淋巴细胞和“着色小体”巨噬细胞组成^[5-6]。在 AAA 中,浸润的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞均高度表达 C-X-C 趋化因子受体 4(C-X-C motif chemokine receptor type 4, CXCR4),具有趋化于 C-X-C 趋化因子配体 12(C-X-C motif chemokine ligand type 12, CXCL12)的能力。在 AAA 的外膜中存在产生 CXCL12 的基质细胞。这可以解释为什么更多的淋巴细胞在 AAA 的动脉壁外膜被募集^[11]。与这些发现一致的是,人类 AAA 血管壁淋巴细胞的流式细胞术分析鉴定了具有特定归巢特性的活化的记忆 B 淋巴细胞^[7]。此外,B 淋巴细胞还表达 T 淋巴细胞活化标志物,表明 B 淋巴细胞可能作为 T 淋巴细胞的抗原提呈细胞^[12]。

虽然研究提示 B 淋巴细胞与 AAA 有关,但其因果关系目前尚无定论。有报道表明,成熟 B 淋巴细胞缺陷(B cell-deficient, μ MT)小鼠或者接受注射阻

断致炎性 B 淋巴细胞的 CD20 封闭抗体的小鼠均对于弹力蛋白酶灌注诱导的 AAA 具有明显的保护作用^[13-15],这种保护作用可能是由于缺乏 IgG 或 IgM 抗体。与以上这些结果不同的报道是,Meher 等^[16]报告了在弹力蛋白酶灌注的 AAA 模型中 μ MT 小鼠和野生型小鼠之间的 AAA 发生率并没有显著差异,可能是由于 μ MT 小鼠模型同时存在致炎和抗炎 2 类 B 淋巴细胞亚群的缺失;他们将致炎性的 B2 细胞再回输到 μ MT 小鼠体内,AAA 形成受到抑制,可能与抑炎性调节性 T 淋巴细胞浸润增加有关。因此,B 淋巴细胞在 AAA 中的具体作用仍存在争议,需要进一步采用更精准的研究方法加以证实。

2 B 淋巴细胞参与 AAA 发生的具体机制

如上所述,大多数研究表明 AAA 组织中存在 B 淋巴细胞的浸润,B 淋巴细胞的存在与否则也确实影响了 AAA 的发病。下面将进一步根据 B 淋巴细胞产生的不同类型免疫球蛋白、细胞因子以及作为抗原提呈功能等几个方面,分别具体介绍 B 淋巴细胞参与 AAA 发病的可能机制。

2.1 B 淋巴细胞产生的免疫球蛋白参与 AAA 发生

2.1.1 IgG 促进 AAA 发生 本实验室近期研究表明,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)促进的 B 淋巴细胞产生的抗 β 2 糖蛋白 I 抗体(anti-beta 2 glycoprotein I antibody, anti- β 2GPI)可加重弹力蛋白酶或磷酸钙诱导的 AAA,而缺乏 B 淋巴细胞的 μ MT 小鼠不能发生 AAA,回输 HHcy 诱导产生的血浆 IgG 使 μ MT 小鼠重新发生 AAA。其主要机制是 HHcy 诱导产生的 Anti- β 2GPI/ β 2GPI 复合物可与巨噬细胞表面的 Toll 样受体 4 结合,进而促进巨噬细胞产生基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和 MMP-9,加重 AAA 的发生和发展^[17]。B 淋巴细胞表达的 IgG 的 Fc γ 段受体 IIb(Fc gamma receptor IIb, Fc γ RIIb)在 AAA 组织中有所上调^[18]。近期有临床数据表明,AAA 患者的血浆中抗高密度脂蛋白胆固醇抗体 IgG 水平也升高^[19]。这些研究表明 B 淋巴细胞产生的 IgG 或抗原抗体复合物可能参与 AAA 的发生。

AAA 发病过程中,淋巴细胞被内源性或外源性抗原激活。在这些抗原中,人们对 AAA 特异性抗原知之甚少。然而,一些研究集中于自体抗原,包括主动脉瘤相关蛋白 40(aortic aneurysm-associated protein-40, AAAP-40)和碳酸酐酶 1(carbonic anhydrase 1, CA1)。AAAP-40 与弹性蛋白相关的微

纤维具有同源性,已被证明与纤维蛋白原的 3 条链类似^[20]。此外,借助于双向电泳和蛋白质印迹的实验方法,Ando 等^[21]检测到 AAA 血管壁样本中的 CA1 被修饰并表达新抗原表位。

众所周知,活化 B 淋巴细胞产生的抗体可以通过结合病原体来激活补体系统。一方面,包括抗原-抗体和补体 C3b 在内的复合物的形成促进了巨噬细胞的活化。另一方面,IgG 或 IgM 抗体激活补体级联效应,致产生进一步炎症反应的膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)形成^[22]。早在 1995 年,Capella 等^[23]发现 AAA 组织的 IgG1、IgG2、IgG3 和补体 C3 水平升高,由此他们推断,在 AAA 中升高的 IgG1、IgG2 和 IgG3 水平可能与经典途径的补体激活有关。此外,在 AAA 组织中,补体成分表达上调,例如 C4 和 C1q,通过蛋白质组学和随后的免疫组织化学研究证明了经典补体途径的活化^[24]。补体途径由经典途径(classical pathway, CP)、凝集素途径(lectin pathway, LP)和替代途径(alternative pathway, AP)介导。这 3 种途径汇聚于一个中心的酶——C3 转化酶^[25]。Hinterseher 等^[26]进一步证明补体级联效应主要通过经典途径和凝集素途径参与人的 AAA 发生。也有研究证实天然 IgG 通过补体途径诱导弹力蛋白酶灌注诱导的 AAA 发生^[13]。首先,天然 IgG 抗体而非 IgM 抗体可以识别弹力蛋白酶处理后隐藏的表位(新表位),其导致 AP C3 转化酶的活化,同时释放过敏毒素 C3a 和 C5a。缺乏 IgG 可以抑制弹力蛋白酶灌注诱导的主动脉壁 C3 沉积,因此缺乏 B 淋巴细胞的 μ MT 小鼠不能发生 AAA。此外,回输天然 IgG 使 μ MT 小鼠体内 IgG 水平恢复可以再现 AAA,同时伴有弹性纤维断裂和 SMC 缺失。随后,研究者进一步发现,沉积在弹力蛋白酶灌注的主动脉组织中的天然抗纤维蛋白原 IgG 通过激活补体凝集素途径诱导 AAA^[27]。3 种补体途径形成 C3 转化酶的会聚,通过活化巨噬细胞和引起细胞死亡、产生 MAC 来调节炎症和免疫反应。MAC 激活的巨噬细胞进一步分泌 MMP。另有研究表明,MAC 的负向调节因子 CD59 可以减轻 AAA 的发生和发展^[28]。此外,Pagano 等^[29]发现补体替代途径的激活促进过敏毒素引起的补体 C3a 和 C5a 的形成,进而导致中性粒细胞募集到主动脉壁。如图 1 所示,IgG(尤其是天然 IgG)通过结合自身抗原来激活补体途径,随后过敏毒素的活化和 MAC 的形成激活巨噬细胞并募集嗜中性粒细胞,最终促进 AAA 的发展。以上证据表明,补体途径的激活是 IgG 促进 AAA 发生的重要途径。

2.1.2 IgG4 参与浆细胞浸润及炎症性 AAA 的形成 Kasashima 等^[30]首先提出了“IgG4 相关的炎症性 AAA(inflammatory AAA, IAAA)”这是 IAAA 的 1 个亚型,具有与 IgG4 相关疾病类似的临床病理学特征。IgG4 阳性细胞的数量和 IgG4 阳性细胞/IgG 阳性细胞的比例在 IgG4 相关的炎症性 AAA 中显著升高。同样,一些临床病理检查也发现 IAAA 病例中浸润的 IgG4 阳性细胞数量多于其他 AAA 病例^[8,31-32]。IgG4 相关的 IAAA 的特征是腹部或背部疼痛频率较低,动脉瘤破裂发生率较低^[33],自身免疫性疾病和过敏性体质病人的并发症较多,血清 IgE 浓度较高。患者同时表现出红细胞沉降率升高,体质量降低^[34],C 反应蛋白水平通常升高,但疾病发生和发展相对温和。补体正常或轻度降低,抗核抗体阳性率高^[35]。病理学上,IgG4-IAAA 被大量嗜酸性粒细胞浸润,淋巴滤泡广泛形成。此外,闭塞性静脉炎在 IgG4-IAAA 中非常常见。众多病例研究指出 IAAA 具有纤维增生性病变^[36]、IgG4 阳性浆细胞数量增加、富含 B 淋巴细胞的淋巴滤泡^[31,37]和血管炎^[38-40]等特征,这与 IgG4 相关的硬化病特征相似。到目前为止,AAA 中 IgG4 阳性浆细胞浸润和血清 IgG4 浓度升高的机制仍不清楚。有研究认为 Th2 免疫反应和调节性免疫反应是 IgG4 相关 IAAA 的原因^[41]。此外,IgG4-IAAA 中主动脉和血清中 IL-6 水平明显升高^[42]。辅助型 T 淋巴细胞产生部分的 IL-4 和 IL-10 可调控 B 淋巴细胞优先转换为 IgG4 阳性浆细胞并诱导其分化和增殖。以上报道表明,IgG4 相关的 IAAA 是一类有典型特征的临床病例,也是浆细胞参与 AAA 形成的重要途径之一。

2.1.3 IgE 和 IgA 参与 AAA 形成 IgE 抗体是引起过敏和哮喘的重要介质,它们在心血管疾病中的作用鲜为人知。仅有少数流行病学研究表明,IgE 水平与心血管疾病严重程度呈正相关,与吸烟直接相关^[43]。如上所述,IgG4 相关的 IAAA 血清 IgE 浓度较高。此外,AAA 患者的血浆 IgE 水平显著高于对照组。在实验动物模型中,与未发生 AAA 的小鼠相比,发生 AAA 的 ApoE^{-/-}小鼠血浆 IgE 水平升高。Wang 等^[44]已发现 IgE 通过其细胞表面 IgE 受体 FcεR1 激活 CD4⁺ T 淋巴细胞、肥大细胞和巨噬细胞,从而产生更多的细胞因子、趋化因子和金属蛋白酶,最终促进 AAA 的发生。受体 FcεR1 敲除小鼠或者给予抗 IgE 抗体,可明显改善 AAA。CD4⁺ T 淋巴细胞受到 IgE 刺激后 IL-6 的表达升高也促进 AAA 的发生。此外,IgE 还可诱导血管 SMC 和内皮

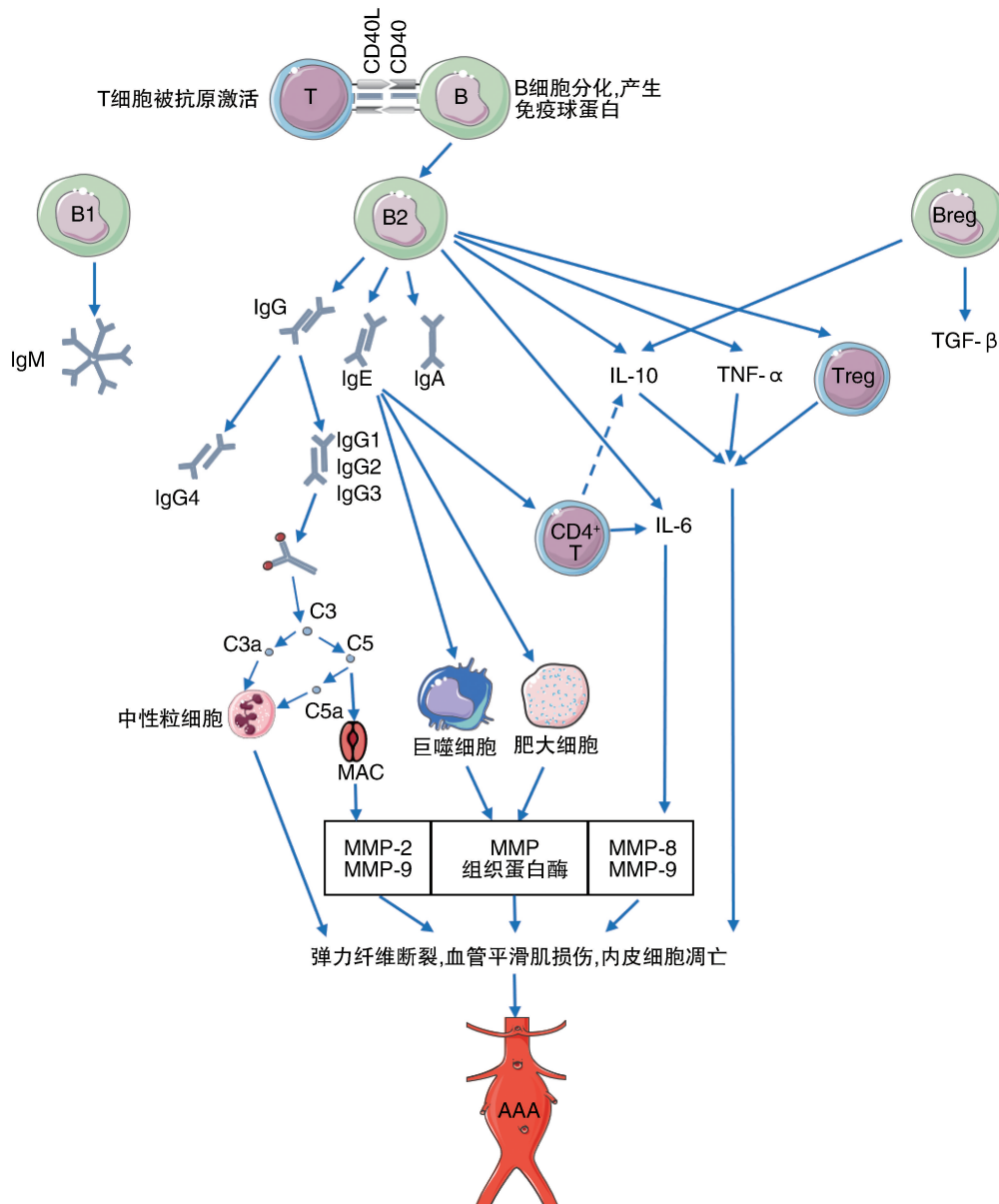


图1 B淋巴细胞在AAA发生中的作用 B淋巴细胞可分为3个亚型:B1细胞、B2细胞和调节型B淋巴细胞(regulatory B cell, Breg)。B1细胞大多数是T淋巴细胞非依赖性的,产生的抗体主要是IgM抗体。B2细胞对T淋巴细胞依赖性抗原产生应答,经过类型转换和亲和力成熟,成为分泌大量特异性抗体的浆细胞。IgG(尤其是天然IgG)激活补体途径,导致过敏毒素的激活和MAC的形成,其进一步激活巨噬细胞并促进中性粒细胞募集。IgE通过激活巨噬细胞、肥大细胞和CD4⁺T淋巴细胞并释放更多的炎症介质,促进了AAA形成^[12]。Breg主要产生细胞因子:转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)和白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)。

Figure 1. The role of B lymphocytes in AAA formation

细胞的凋亡并释放炎症介质从而促进AAA的发生和发展。

关于IgA在AAA中的作用及其机制的研究较少。IgA是黏膜区域抵抗抗原的第一道防线。循环系统IgA抗体水平升高与动脉粥样硬化和心肌梗死发病呈正相关关系^[45]。许多研究证实,AAA的进展与动脉粥样硬化程度密切相关。这提示IgA抗体增高与AAA的发病有潜在的联系。

2.2 B淋巴细胞产生的细胞因子参与AAA的发生

除了作为分泌抗体的浆细胞的前体,B淋巴细胞还参与其他免疫功能,例如产生细胞因子。B淋巴细胞大致分为3个亚型,B1细胞、B2细胞和Breg。B1细胞产生的抗体主要是IgM抗体,其分泌的细胞因子有肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、干扰素γ、IL-10和IL-12p40等;B2细胞分泌的细胞因子有IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13和TNF-α等;抑制炎症的Breg主要分泌的细胞因子为

TGF- β 和 IL-10^[46]。B 淋巴细胞的这些功能都可能部分参与 AAA 发病。

有研究表明,在 AAA 损伤部位,B 淋巴细胞产生部分 IL-6 和 IL-10,IL-6 又刺激 B 淋巴细胞分化为浆细胞,并浸润到 AAA 组织的血管壁,形成一个促进 AAA 发生的正反馈循环^[16]。

2.3 B 淋巴细胞作为抗原提呈细胞参与 AAA 的发生

如图 2 所示。B 淋巴细胞还可以作为抗原提呈细胞,在淋巴滤泡的 T 淋巴细胞-B 淋巴细胞边界向 CD4⁺ T 淋巴细胞提呈组织相容性复合物(major histocompatibility complex,MHC) II 类的抗原。自身反应性 B 淋巴细胞与 CD80 和/或 CD86 提供的共刺激信号以及诱导性共刺激分子配体(inducible co-stimulator ligand,ICOSL)共同合作打破 CD4⁺ T 淋巴细胞的耐受性。活化的 CD4⁺ T 淋巴细胞随后表达趋

化因子受体 CXCR5 和 B 淋巴细胞瘤因子 6(B cell lymphoma-6,BCL-6),导致它们作为早期滤泡辅助型 T 淋巴细胞(follicular helper T lymphocyte,TFH)向 B 淋巴细胞滤泡的迁移。活化的 B 淋巴细胞也会产生 IL-6,通过诱导 BCL-6 的表达促进 TFH 细胞的分化^[47]。已有临床研究表明,在 AAA 患者血浆中,可溶性的 T 淋巴细胞受体共刺激因子 CD28 和 CD86 均明显升高,而可溶性的共抑制信号细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4,CTLA-4)则明显降低,并且这些可溶性的共刺激分子有望成为 AAA 患者 T 淋巴细胞炎性免疫激活的生物标志物^[48]。另外,AAA 局部的免疫组织化学染色结果显示,较小的 AAA 组织中抑制性 CTLA-4 水平高于较大 AAA 组织^[49],这也表明内源性抑炎信号 CTLA-4 对 AAA 发生有一定的保护作用。

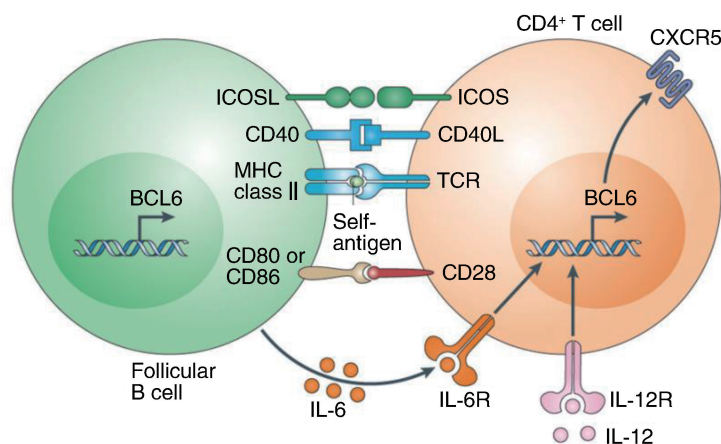


图 2. B 淋巴细胞的抗原提呈和激活 CD4⁺ T 淋巴细胞作用^[47]

Figure 2. Antigen presenting and activating CD4⁺ T lymphocytes function of B lymphocytes

2.4 B 淋巴细胞调控 AAA 的其他途径

B 淋巴细胞还可直接诱导 MMP 产生,并与 T 淋巴细胞相互作用来介导 AAA 的形成。Reeps 等^[50]发现炎症细胞(主要是 B 淋巴细胞)可能通过表达 MMP 类蛋白酶直接促成血管壁基质层的蛋白水解。浆细胞主要与 MMP-7、MMP-8 和 MMP-13 的活化相关。此外,研究发现,动脉瘤组织中的胶原蛋白及弹力蛋白含量与炎症细胞浸润的程度呈负相关,提示由于胶原蛋白和弹力蛋白降解而促进了免疫细胞浸润增加。还有研究提出,部分 B2 细胞还可以促进 CD4⁺ T 淋巴细胞分化为抑制炎症的 T 淋巴细胞亚群——调节型 T 淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)来对抗弹力蛋白酶灌注诱导的 AAA 发生和发

展^[16]。注射 CD20 封闭抗体清除小鼠 B 淋巴细胞后,募集到 AAA 发病部位的单核细胞数量明显降低^[51],这表明 B 淋巴细胞还可能通过间接调控其他类型的免疫细胞进而影响 AAA 的发生和发展。

另有研究指出,AAA 中浸润的 B 淋巴细胞能产生更多的 DNA 感受器黑色素瘤缺乏因子(absent in melanoma 2, AIM2),进而促进炎性小体的激活和 IL-1 β 释放^[52]。

3 结语与展望

综上所述,在一定程度上可以认为 AAA 是一种很难治愈的炎症性疾病,而 B 淋巴细胞分泌的免疫

球蛋白(如 IgG、IgE 和 IgA)和细胞因子(如 TNF- α 和 IL-6)以及抗原提呈功能介导的 T 淋巴细胞激活都可能与 AAA 中继发的适应性免疫炎症的激活有着密不可分的联系。虽然 B 淋巴细胞在 AAA 发病中的作用尚未完全明确,AAA 也暂无有效的治疗手段,但随着单细胞测序等新技术的不断发展,揭示 B 淋巴细胞异质性及其基础的免疫学特征将会大大刷新我们已有的认识^[53],期待这些新技术应用于心血管疾病,包括 AAA 发病机制的研究中。因此选择性调节 B 淋巴细胞,特别是抑制过度激活的致炎性 B 淋巴细胞亚群,有希望成为临床 AAA 治疗的一个新策略。

[参考文献]

- [1] Xu JM, Shi GP. Emerging role of mast cells and macrophages in cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(1): 71-108.
- [2] Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, et al. Human abdominal aortic aneurysms: Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response[J]. *Am J Pathol*, 1990, 137(5): 1199-1213.
- [3] Blassova T, Tonar Z, Tomasek P, et al. Inflammatory cell infiltrates, hypoxia, vascularization, pentraxin 3 and osteopontin in abdominal aortic aneurysms--a quantitative histological study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0224818.
- [4] Bobryshev YV, Lord RS, Parsson H. Immunophenotypic analysis of the aortic aneurysm wall suggests that vascular dendritic cells are involved in immune responses[J]. *Cardiovasc Surg*, 1998, 6(3): 240-249.
- [5] Bobryshev YV, Lord RS. Vascular-associated lymphoid tissue (valt) involvement in aortic aneurysm[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 154(1): 15-21.
- [6] Houtkamp MA, de Boer OJ, van der Loos CM, et al. Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques: Structural organization suggests generation of local humoral immune responses[J]. *J Pathol*, 2001, 193(2): 263-269.
- [7] Ocana E, Bohorquez JC, Perez-Requena J, et al. Characterisation of t and b lymphocytes infiltrating abdominal aortic aneurysms[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 170(1): 39-48.
- [8] Luis M, Brites L, Fernandes B, et al. The many faces of IgG4-related disease: Report of a case with inaugural recurrent aortic aneurysm ruptures and literature review[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(8): 1565-1570.
- [9] Biros E, Moran CS, Rush CM, et al. Differential gene expression in the proximal neck of human abdominal aortic aneurysm[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1): 211-218.
- [10] Hurks R, Kropman RH, Pennekamp CW, et al. Popliteal artery aneurysms differ from abdominal aortic aneurysms in cellular topography and inflammatory markers[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(6): 1514-1519.
- [11] Ocana E, Perez-Requena J, Bohorquez JC, et al. Chemokine receptor expression on infiltrating lymphocytes from abdominal aortic aneurysms: Role of CXCR4-CXCL12 in lymphoid recruitment[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200(2): 264-270.
- [12] Zhang L, Wang Y. B lymphocytes in abdominal aortic aneurysms[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 311-317.
- [13] Zhou HF, Yan H, Stover CM, et al. Antibody directs properdin-dependent activation of the complement alternative pathway in a mouse model of abdominal aortic aneurysm[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(7): E415-E422.
- [14] Schaheen B, Downs EA, Serbulea V, et al. B-cell depletion promotes aortic infiltration of immunosuppressive cells and is protective of experimental aortic aneurysm[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11): 2191-2202.
- [15] Furusho A, Aoki H, Ohno-Urabe S, et al. Involvement of b cells, immunoglobulins, and syk in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(6): pii: e007750. DOI: 10.1161/JAHA.117.007750.
- [16] Meher AK, Johnston WF, Lu G, et al. B2 cells suppress experimental abdominal aortic aneurysms[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(11): 3130-3141.
- [17] Shao F, Miao Y, Zhang Y, et al. B cell-derived anti-beta 2 glycoprotein i antibody contributes to hyperhomocysteinemia-aggravated abdominal aortic aneurysm [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, pii: cvz288. DOI: 10.1093/cvr/cvz288.
- [18] Shi Y, Yang CQ, Wang SW, et al. Characterization of Fc gamma receptor IIb expression within abdominal aortic aneurysm[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(2): 295-300.
- [19] Rodriguez-Carrio J, Lindholt JS, Canyelles M, et al. IgG anti-high density lipoprotein antibodies are elevated in abdominal aortic aneurysm and associated with lipid profile and clinical features[J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1): pii: E67. DOI: 10.3390/jcm9010067.
- [20] Chew DK, Knoetgen J, Xia S, et al. The role of a putative microfilament protein (80 kDa) in abdominal aortic aneurysm disease[J]. *J Surg Res*, 2003, 114(1): 25-29.
- [21] Ando T, Iizuka N, Sato T, et al. Autoantigenicity of carbonic anhydrase 1 in patients with abdominal aortic aneurysm, revealed by proteomic surveillance [J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(7): 852-857.
- [22] Carroll MC, Isenman DE. Regulation of humoral immunity by complement[J]. *Immunity*, 2012, 37(2): 199-207.
- [23] Capella JF, Paik DC, Yin NX, et al. Complement activation and subclassification of tissue immunoglobulin G in the abdominal aortic aneurysm[J]. *J Surg Res*, 1996, 65(1): 31-33.
- [24] Ando T, Nagai K, Chikada M, et al. Proteomic analyses of aortic wall in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2011, 52(4): 545-555.
- [25] Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(9): 785-797.
- [26] Hinterseher I, Erdman R, Donoso LA, et al. Role of complement cascade in abdominal aortic aneurysms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(7): 1653-1660.
- [27] Zhou HF, Yan H, Bertram P, et al. Fibrinogen-specific antibody

- induces abdominal aortic aneurysm in mice through complement lectin pathway activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(46): E4335-4344.
- [28] Wu G, Chen T, Shahsafari A, et al. Complement regulator CD59 protects against angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms in mice[J]. *Circulation*, 2010, 121(11): 1338-1346.
- [29] Pagano MB, Zhou HF, Ennis TL, et al. Complement-dependent neutrophil recruitment is critical for the development of elastase-induced abdominal aortic aneurysm[J]. *Circulation*, 2009, 119(13): 1805-1813.
- [30] Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: Close relationship to IgG4-related periaortitis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(2): 197-204.
- [31] Sakata N, Tashiro T, Uesugi N, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory abdominal aortic aneurysm: The possibility of an aortic manifestation of IgG4-related sclerosing disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(4): 553-559.
- [32] Hourai R, Kasashima S, Sohmiya K, et al. IgG4-positive cell infiltration in various cardiovascular disorders--results from histopathological analysis of surgical samples[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 52.
- [33] Zen Y, Kasashima S, Inoue D. Retroperitoneal and aortic manifestations of immunoglobulin G4-related disease[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2012, 29(4): 212-218.
- [34] Stone JH. I45. Aortitis, retroperitoneal fibrosis, and IgG4-related disease[J]. *Presse Med*, 2013, 42(4 Pt 2): 622-625.
- [35] Kasashima F, Kawakami K, Matsumoto Y, et al. IgG4-related arterial disease[J]. *Ann Vasc Dis*, 2018, 11(1): 72-77.
- [36] Fernandes B, Anacleto R, Carvalho L. IgG4 disease and sclerosing aortitis[J]. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*, 2017, 24(3-4): 162.
- [37] Miskolczi S, Sheppard MN, Bogats G, et al. Double-locus lymphoplasmacytic aortitis[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2018, 26(3): 231-233.
- [38] Siddiquee Z, Smith RN, Stone JR. An elevated IgG4 response in chronic infectious aortitis is associated with aortic atherosclerosis[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(11): 1428-1434.
- [39] Alba MA, Milisenda J, Fernandez S, et al. Small-vessel vasculitis with prominent IgG4 positive plasma cell infiltrates as potential part of the spectrum of IgG4-related disease: A case report[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(2 Suppl 89): S138-S141.
- [40] Koo BS, Koh YW, Hong S, et al. Frequency of immunoglobulin G4-related aortitis in cases with aortic resection and their clinical characteristics compared to other aortitides[J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(4): 420-424.
- [41] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 732-738.
- [42] Kasashima S, Kawashima A, Zen Y, et al. Upregulated interleukins (IL-6, IL-10, and IL-13) in immunoglobulin G4-related aortic aneurysm patients[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67(4): 1248-1262.
- [43] Kovanen PT, Manttari M, Palosuo T, et al. Prediction of myocardial infarction in dyslipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E, and G, but not M[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(13): 1434-1439.
- [44] Wang J, Lindholt JS, Sukhova GK, et al. IgE actions on CD4⁺ T cells, mast cells, and macrophages participate in the pathogenesis of experimental abdominal aortic aneurysms[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(7): 952-969.
- [45] Muscari A, Bozzoli C, Gerratana C, et al. Association of serum IgA and C4 with severe atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 1988, 74(1-2): 179-186.
- [46] Lund FE. Cytokine-producing B lymphocytes--key regulators of immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(3): 332-338.
- [47] Rawlings DJ, Metzler G, Wray-Dutra M, et al. Altered B cell signalling in autoimmunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 421-436.
- [48] Sakthivel P, Shively V, Kakoulidou M, et al. The soluble forms of CD28, CD86 and CTLA-4 constitute possible immunological markers in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *J Intern Med*, 2007, 261(4): 399-407.
- [49] Biros E, Gabel G, Moran CS, et al. Differential gene expression in human abdominal aortic aneurysm and aortic occlusive disease[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 12984-12996.
- [50] Reeps C, Pelisek J, Seidl S, et al. Inflammatory infiltrates and neovessels are relevant sources of MMPs in abdominal aortic aneurysm wall[J]. *Pathobiology*, 2009, 76(5): 243-252.
- [51] Mellak S, Ait-Oufella H, Esposito B, et al. Angiotensin II mobilizes spleen monocytes to promote the development of abdominal aortic aneurysm in ApoE^{-/-} mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 378-388.
- [52] Wortmann M, Xiao X, Wabnitz G, et al. AIM2 levels and DNA-triggered inflammasome response are increased in peripheral leukocytes of patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(4): 337-345.
- [53] Shi Z, Zhang Q, Yan H, et al. More than one antibody of individual B cells revealed by single-cell immune profiling[J]. *Cell Discov*, 2019, 5: 64.

(此文编辑 曾学清)