

## 免疫细胞亚群平衡在动脉粥样硬化中的机制与中医药调节作用的研究进展

李兆钰<sup>1</sup>, 马度芳<sup>2</sup>, 王永成<sup>2</sup>, 姜月华<sup>3</sup>, 李 晓<sup>2</sup>

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东省济南市 250014; 山东中医药大学附属医院

2. 心病科, 3. 实验中心, 山东省济南市 250011)

[栏目主持人介绍] 李晓, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。山东省有突出贡献的中青年专家、全国优秀中医临床人才、山东优秀中医临床人才、全国名老中医药专家丁书文学术经验继承人、山东省优秀科技工作者、齐鲁卫生与健康领军人才。先后主持国家自然科学基金课题、国家科技部“十一五”支撑计划课题、山东省重点研发计划等多项课题。在 *Frontiers in Pharmacology*、*Molecules & Cells* 等期刊发表 SCI 论文 10 余篇。荣获山东省科技进步奖、山东省自然科学奖、山东省中医药科学技术奖等奖项。

[关键词] 动脉粥样硬化; 免疫细胞亚群平衡; 淋巴细胞; 中医药

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是由调控促炎与抗炎平衡的免疫细胞及细胞因子等共同参与的慢性炎症性疾病, 适应性免疫细胞在其中发挥重要作用。中医药因多途径、多靶点的优势疗效广泛应用于防治 As。本文就 As 炎症反应中适应性免疫系统不同细胞亚群协同发挥促炎、抗炎的作用机制及中医药调节免疫平衡对 As 的影响作一综述。

[中图分类号] R363; R54

[文献标识码] A



### Research progress on the mechanism of immune cell subsets balance in atherosclerosis and the regulatory role of traditional Chinese medicine

LI Zhaoyu<sup>1</sup>, MA Dufang<sup>2</sup>, WANG Yongcheng<sup>2</sup>, JIANG Yuehua<sup>3</sup>, LI Xiao<sup>2</sup>

(1. First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China;

2. Department of Cardiology, 3. Experimental Center, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250011, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; immune cell subsets balance; lymphocyte; traditional Chinese medicine

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a chronic inflammatory disease in which adaptive immune cells play an important role, including immune cells and cytokines that regulate the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory. Traditional Chinese medicine is widely used in the prevention and treatment of As due to its advantages of multiple pathways and targets. In this paper, the mechanism of synergistic pro-inflammatory and anti-inflammatory effects of different immune cell subsets in As inflammatory response and the influence of traditional Chinese medicine regulating immune balance on As were reviewed.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是冠状动脉疾病、脑血管疾病和外周动脉疾病的重要病理基础, 主要病变特征是血管中的脂蛋白沉积, 伴有平滑肌细胞迁移和纤维基质增生, 动脉内膜下斑块慢性积累, 并募集白细胞等触发免疫系统引起炎症反

应。不稳定的斑块破裂, 形成血栓导致血管狭窄或闭塞, 从而引起心肌梗死、中风等急性血管事件, 是全球范围内人口死亡的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。As 作为一种慢性炎症性疾病, 适应性免疫系统在病理过程中发挥着重要作用, 促炎、抗炎的调控作用对于防

[收稿日期] 2020-04-27

[修回日期] 2020-07-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81673970); 山东省重点研发计划(2019GSF108024)

[作者简介] 李兆钰, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病的中西医结合治疗, E-mail 为 lizhaoyu1112@163.com。通信作者李晓, 主任医师, 教授, 研究方向为心血管疾病的中西医结合治疗, E-mail 为 lixiao617@163.com。

治 As 及相关血管疾病具有重要意义<sup>[3-5]</sup>。本文对近年适应性免疫系统中不同免疫细胞亚群平衡在 As 中作用的研究进展及相关中医药治疗进行讨论,旨在为寻找 As 免疫治疗的新靶点提供帮助。

## 1 T 淋巴细胞与 As

幼稚的 CD4<sup>+</sup>T 细胞可以分化为各种细胞亚群参与 As 免疫炎症反应,包括辅助性 T 细胞(helper T cell,Th)中的 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)。T 细胞分化为不同的亚型取决于所遇到的抗原类型、细胞受体信号强度和局部细胞因子环境<sup>[6]</sup>。

### 1.1 Th1/Th2

Th1 细胞在 As 中起促进作用<sup>[7]</sup>。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)刺激抗原呈递细胞产生白细胞介素 12(interleukin-12, IL-12)和 IL-18,增强 Th1 特异性转录因子 T 盒转录因子(T box expressed in T cell, T-bet)表达,诱导 Th1 极化。Th1 细胞分泌促炎细胞因子,如干扰素  $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和 IL-2,并可通过调节参与胆固醇代谢的关键基因,促进泡沫细胞的形成,加速斑块的发展。

IL-4 通过信号转导和转录激活因子 6(signal transducers and activators of transcription 6, STAT6)通路诱导 Th2 转录因子 GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein-3, GATA-3)表达,触发 Th2 分化,产生抑炎因子 IL-4、IL-5 和 IL-13。As 中 Th2 细胞的作用仍存在争议<sup>[8]</sup>。研究发现,外周循环 Th2 细胞数量增加与减少的 As 斑块和女性较低的急性心肌梗死风险有关<sup>[9]</sup>,以及 Th2 细胞分泌 IL-5 和 IL-3 增强胶原沉积的能力,减少单核细胞募集并增强 M2 巨噬细胞极化<sup>[10]</sup>,提示 Th2 具有抗 As 作用。然而,有研究显示 Th2 标志性的细胞因子 IL-4 可促进 As<sup>[11]</sup>。因 Th2 细胞分泌因子的复杂性,在其抗 As 的主要结论基础上,Th2 对人类 As 的作用有待进一步研究。

Th1 与 Th2 淋巴细胞所引起的免疫反应之间的平衡可能影响 As 的发展。研究显示,在 As 小鼠中表现出抗炎因子水平降低以及脾脏 Th1/Th2 比率升高<sup>[12]</sup>,而促炎因子 IL-12p35 缺乏则表现出 As 减轻和 Th1/Th2 比率降低<sup>[13]</sup>。提示 Th1/Th2 比值可能与 As 的炎症水平及病情呈正相关。现代研究证实调节 Th1/Th2 平衡是防治 As 的潜在机制,如实

验研究发现,利用声动力学疗法,通过激活线粒体凋亡信号通路促进 Th1/Th2 平衡向 Th2 细胞的转移可缓解 As<sup>[14]</sup>。

### 1.2 Th17/Treg

IL-6 和转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )通过激活 STAT3 和 Th17 转录因子视黄酸相关的孤儿受体  $\gamma$ T(retinoid-related orphan nuclear receptor  $\gamma$ T, ROR $\gamma$ T)诱导 Th17 分化,分泌 IL-17A、IL-17F、IL-22 和 IL-23。其中 IL-17 刺激核转录因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2)等信号通路,诱导促炎细胞因子的产生,包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6 和 IL-8 等。As 斑块中发现有 Th17 细胞,但其对 As 的作用尚有争议,这可能取决于所使用的动物模型或 Th17 细胞对环境的特异性反应<sup>[15]</sup>。有研究<sup>[16]</sup>表明,在 As 小鼠模型中,IL-17A 及其受体的敲除可减少 As 病变和降低斑块易损性,从而支持 IL-17 的促 As 作用。但是, Gistera 等<sup>[17]</sup>研究发现在低密度脂蛋白受体基因敲除(low density lipoprotein receptor gene knocked-out, LDLR<sup>-/-</sup>)小鼠中, IL-17A 具有抗 As 作用,并有助于斑块稳定。

Treg 细胞可抑制免疫反应,在调节免疫平衡中起重要作用<sup>[18]</sup>。Treg 细胞特异性转录因子为叉头状转录因子 p3(forkhead transcription factor 3, Foxp3),其免疫抑制作用是通过分泌抑炎因子 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-35,抑制促炎细胞的募集和激活,或通过表达细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡因子 1(programmed cell death-1, PD-1)等抑制性表面分子,减少 T 细胞的活化,促进效应性 T 细胞的凋亡。研究显示 Treg 细胞具有抗 As 作用<sup>[19]</sup>; Winkels 等<sup>[20]</sup>研究表明,利用 CD27 刺激载脂蛋白 E 基因敲除(apolipoprotein E gene knocked-out, ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠,可增加 Treg 的数量,限制 As 的发展,特别是针对疾病早期阶段病变。

As 的发生发展与 Th17 和 Treg 细胞间的不平衡密切相关。在 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠<sup>[21]</sup>和冠状动脉 As 患者<sup>[22]</sup>中已发现存在 Th17/Treg 数量及功能上的失衡,并且与病情严重程度相关。Tian 等<sup>[23]</sup>指出利用吡格列酮通过以腺苷酸活化蛋白激酶依赖的方式调节 Th17/Treg 平衡来发挥稳定斑块的抗 As 作用。Luo 等<sup>[24]</sup>认为短期饮食盐摄入量的增加可能会引起 Th17/Treg 和相关炎症细胞因子的失衡,这可能是高盐饮食引起的终末器官炎症和潜在 As 风险的可能细胞机制。

### 1.3 Tfh/Tfr

作为适应性免疫系统的组成部分,近年来新发现了两类 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群,分别为滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cell, Tfh)和滤泡调节性 T 细胞(follicular regulatory T cell, Tfr),均定位于淋巴滤泡中。已有报道<sup>[25]</sup>提出 Tfh 细胞和 Tfr 细胞的相互作用对于维持免疫激活与免疫耐受间的平衡必不可少。

Tfh 细胞主要为 B 淋巴细胞的活化增殖以及生发中心(germinal center, GC)的形成提供帮助,是机体适应性免疫的重要组成部分。B 细胞淋巴瘤 6 蛋白(B cell lymphoma-6, Bcl-6)是 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为有功能的 Tfh 细胞不可或缺的转录因子。Tfh 细胞高表达 CXCR5 趋化因子受体(C-X-C chemokine receptor type 5, CXCR5)、PD-1、诱导型共刺激物(inducible costimulator, ICOS),分泌 IL-21、IL-4。Tfh 细胞具有促炎、促 As 作用。Nus 等<sup>[26]</sup>在高胆固醇饮食所致 As 小鼠模型中,观察到脾脏 Tfh 细胞的水平升高与 As 有关,减少 Tfh-GC 反应,限制 Tfh 细胞的积聚,可抑制 As 的发展。Gaddis 等<sup>[27]</sup>研究证明了 Tfh 细胞的促 As 作用;抑制 Bcl-6 的表达,可减少 As 斑块;并提出 ox-LDL 可能通过减少 IL-2 和增强 IL-6 表达来增加 Tfh 细胞分化,促进 As 发展。

Tfr 细胞作为 Tfh 细胞对应的调节性细胞,虽然具有 Treg 和 Tfh 细胞的表型特征,但对 B 细胞的功能及 GC 的形成具有负向调节作用。Tfr 细胞表达 Foxp3、CTLA-4、PD-1、ICOS 和 IL-10 等。最新研究<sup>[28-29]</sup>发现,Tfr 细胞可以特异性抑制 Tfh。Tfr 细胞可以通过 CTLA-4 直接下调 B 细胞激活抗原的表达,抑制 GC 的 B 细胞活性。Tfr 分泌的 IL-10 和 TGF- $\beta$  也可发挥抑制 Tfh 和 B 细胞的作用,减少抗体分泌,从而在调节体液免疫中与 Tfh 细胞起相反的作用。但是,迄今未有独立研究 Tfr 细胞对 As 的影响机制。

Tfh 与 Tfr 细胞在 As 中被发现,文献报道 Tfh 和 Tfr 是影响免疫稳态的重要分子机制,与 As 密切相关<sup>[30]</sup>。Ryu 等<sup>[31]</sup>研究发现 As 小鼠产生 IL-27,进而触发了 Tfh 细胞的分化,同时抑制了 Tfr 的分化,加重病情进展。目前 Tfr 细胞在 As 免疫反应中的作用未得到明确,Tfh/Tfr 失衡在 As 中的作用机制仍有待进一步研究解决。

## 2 B 淋巴细胞与 As

B1 细胞来源于造血干细胞,分泌抗体的 B1 细胞大量存在于脾脏和骨髓中。在小鼠中,B1 细胞被

进一步分类为 B1a 细胞和 B1b 细胞,B1a 细胞产生 IgM,而 B1b 细胞产生 IgA。B2 细胞即通常所指的 B 细胞,来源于骨髓前体,经过骨髓和次级淋巴器官的几个成熟步骤,分化为边缘区 B 细胞和滤泡 B 细胞,最终分化为浆细胞。

不同亚型 B 细胞在 As 中发挥不同的作用,研究显示其甚至同时具有促 As、抗 As 功能<sup>[32]</sup>。近年研究<sup>[33]</sup>显示,B1a 细胞产生的天然 IgM 抗体,阻断巨噬细胞 ox-LDL 的摄取和泡沫细胞的产生,并刺激去除斑块中的凋亡细胞,阻碍 As 进程。B1b 细胞在 As 中的作用尚不完全清楚。已有研究<sup>[34]</sup>表明,B1b 细胞过继转移至 Rag1<sup>-/-</sup>/ApoE<sup>-/-</sup>小鼠可减轻 As。而 B2 细胞则发挥促 As 作用,Karper 等<sup>[35]</sup>研究发现 RP105 基因缺失可以下调 B2 细胞和 IgG 水平,延缓 As 进程。

B 淋巴细胞在 As 中的复杂作用还未得到全面精确的认识,其调控机制也需进一步挖掘。As 的 B 细胞靶向治疗也是未来重要的研究方向。

## 3 中医药调节适应性免疫细胞亚群平衡抗 As 的研究与展望

中医药具有多通道、多靶点的特点,在临床防治 As 中具有特色优势。近来,随着 As 免疫炎症机制研究的深入,调节免疫炎症平衡防治 As 成为可能,更多研究从此角度发掘中医药抗 As 的机制。

### 3.1 中医药调节 Th1/Th2 抗 As

吴姗等<sup>[36]</sup>观察温和灸法对 As 家兔模型免疫功能的影响,发现艾灸“神阙”“后三里”穴可降低 Th1/Th2 及其分泌细胞因子 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值,减缓了 As 发生发展以及血栓破裂进程。艾灸温经散寒、去瘀散结,其温通效应在 As 中可体现为调节血脂与平衡免疫,平衡 Th1/Th2,促使 As 中 Th1 主导的细胞免疫转归为细胞免疫与体液免疫相对平衡稳定的状态,从而稳定斑块。何静静等<sup>[37]</sup>发现“清热活血养阴方”可通过降低 As 大鼠血脂水平、减少斑块、调节 Th1/Th2 平衡,发挥抗 As 的作用。王咏<sup>[38]</sup>通过实验得出“新血府逐瘀汤”可调节 Th1/Th2 细胞的分化失衡,抑制 As 过程中的免疫炎症反应,预防 As 的形成。上述方剂针对 As 痰瘀互结、痹阻血脉的中医病机,运用清热活血等中药,显著减小斑块面积,降低 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值,对 As 形成的炎症反应有改善作用。

### 3.2 中医药调节 Th17/Treg 抗 As

Fan 等<sup>[39]</sup>发现“安宫牛黄丸”通过调节 Th17/



Treg 平衡,抑制慢性炎症,减少斑块胶原纤维,发挥抗早中期 As 效应。邱润泽等<sup>[40]</sup>、周李煜等<sup>[41]</sup>研究发现养阴活血中药可改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠高脂血症及 As,调节 Th17/Treg 的平衡,抑制脂多糖刺激 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 的极化,并指出可能与减弱 IL-6/STAT3 和增强 IL-2/STAT5 信号通路有关。炎症因子在传统医学中多被解释为热毒,上述研究运用滋阴清热解毒中药治疗 As,通过调节 Th17/Treg 炎性平衡,实现调脂、抗炎和改善 As 的现代药理作用。另有研究<sup>[42]</sup>发现,“通阳宽胸颗粒”能够通过 TGF- $\beta$ /Smad3 通路调节 Th17/Treg 平衡,改善 As 免疫炎症反应及斑块稳定性。温阳、滋阴等中药的不同运用证明了传统中药多途径、多靶点的治疗优势。

### 3.3 中医药调节 Tfh/Tfr 及 B 淋巴细胞平衡抗 As 的展望

现有关中医药调节 Tfh/Tfr 细胞平衡改善炎症的研究主要集中在自身免疫性或其他炎症性疾病<sup>[43-44]</sup>。Yang 等<sup>[45]</sup>发现黄芩苷可通过上调 Tfr 细胞和下调 Tfh 细胞的分化来治疗系统性红斑狼疮。李世权<sup>[46]</sup>发现姜黄素可通过抑制 IL-21,调节 Tfh/Tfr 细胞平衡,改善实验性结肠炎。以上说明,中医药具有干预 Tfh/Tfr 细胞平衡的功能,然而,关于 As 的中医药治疗还未有涉及 Tfh/Tfr 机制研究,值得进一步探索。

B 细胞及其分泌抗体的作用研究,主要在许多自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮中有所报道。目前,中医药治疗 As 的靶向研究主要集中在 T 淋巴细胞,涉及 B 淋巴细胞亚群平衡的报道还不多见,特别是在中医药干预下,B 淋巴细胞促 As、抗 As 功能平衡的调节及其作用机制还需进一步探索。

## 4 结 语

综上所述,As 受到促炎、抗炎免疫细胞的调控,并在免疫细胞有关的细胞因子、趋化因子及中间介质的刺激下,促进斑块发展、破裂而导致急性血管事件。随着 As 的免疫炎症研究深入,免疫调节机制成为改善 As 的重要靶点。近年来新进入临床的前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂成为降脂治疗新选择,显著降低 LDL 水平<sup>[47]</sup>,并进一步降低 As 性心血管疾病患者的不良事件风险<sup>[48]</sup>。然而其价格昂贵,且仅单方面抑制动脉斑块内促炎因子,未重视促炎、抗炎免疫平衡。中医药在防治 As 方面具有优势,“整体观念”的指导原则与细胞免疫平衡相适

应,同时中医药具有多靶点、多途径的特点,可从整体调控免疫系统。因此,临床治疗 As 可通过调节促炎与抗炎因子的平衡,以恢复免疫细胞亚群平衡为目标,这为探索和开发中医药防治 As 提供了新靶点与新方向。

### [参考文献]

- [1] RAGGI P, GENEST J, GILES J T, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276: 98-108.
- [2] GROOTAERT M O J, MOULIS M, ROTH L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [3] SHIMADA K. Immune system and atherosclerotic disease: heterogeneity of leukocyte subsets participating in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Circ J*, 2009, 73(6): 994-1001.
- [4] HANSSON G K, HERMANSSON A. The immune system in atherosclerosis[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 204-212.
- [5] AMMIRATI E, MORONI F, MAGNONI M, et al. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(2): 173-187.
- [6] TSE K, TSE H, SIDNEY J, et al. T cells in atherosclerosis[J]. *Int Immunol*, 2013, 25(11): 615-622.
- [7] FROSTEGARD J, ULFGREN A K, NYBERG P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines[J]. *Atherosclerosis*, 1999, 145(1): 33-43.
- [8] GRONBERG C, NILSSON J, WIGREN M. Recent advances on CD4<sup>+</sup> T cells in atherosclerosis and its implications for therapy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 58-66.
- [9] ENGELBERTSEN D, ANDERSSON L, LJUNGCRANTZ I, et al. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(3): 637-644.
- [10] BINDER C J, HARTVIGSEN K, CHANG M K, et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(3): 427-437.
- [11] ZHAO X N, LI Y N, WANG Y T. Interleukin-4 regulates macrophage polarization via the MAPK signaling pathway to protect against atherosclerosis[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(1). DOI: 10.4238/gmr.15017348.
- [12] VILA-CABALLER M, GONZÁLEZ-GRANADO J M, ZORITA V, et al. Disruption of the CCL1-CCR8 axis inhibits vascular Treg recruitment and function and promotes atherosclerosis in mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 132: 154-163.
- [13] HUANG Y, HU H, LIU L, et al. Interleukin-12p35 deficiency reverses the Th1/Th2 imbalance, aggravates the Th17/Treg imbalance, and ameliorates atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 3152040.
- [14] YANG Y, LIU Y, CHEN X, et al. 5-aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy alleviates atherosclerosis via enhancing effero-

- cytosis and facilitating a shift in the Th1/Th2 balance toward Th2 polarization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1): 83-96.
- [15] AKHAVANPOOR M, AKHAVANPOOR H, GLEISSNER C A, et al. The two faces of interleukin-17A in atherosclerosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(7): 863-873.
- [16] BUTCHER M J, GJURICH B N, PHILLIPS T, et al. The IL-17A/IL-17RA axis plays a proatherogenic role via the regulation of aortic myeloid cell recruitment[J]. *Circ Res*, 2012, 110(5): 675-687.
- [17] GISTERA A, ROBERTSON A K, ANDERSSON J, et al. Transforming growth factor-beta signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(196): 196ra100.
- [18] HORI S, NOMURA T, SAKAGUCHI S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3[J]. *Science*, 2003, 299(5609): 1057-1061.
- [19] MENG X, YANG J, DONG M, et al. Regulatory T cells in cardiovascular diseases[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(3): 167-179.
- [20] WINKELS H, MEILER S, LIEVENS D, et al. CD27 co-stimulation increases the abundance of regulatory T cells and reduces atherosclerosis in hyperlipidaemic mice[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(48): 3590-3599.
- [21] XIE J J, WANG J, TANG T T, et al. The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Cytokine*, 2010, 49(2): 185-193.
- [22] POTEKHINA A V, PYLAEVA E, PROVATOROV S, et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(1): 17-21.
- [23] TIAN Y, CHEN T, WU Y, et al. Pioglitazone stabilizes atherosclerotic plaque by regulating the Th17/Treg balance in AMPK-dependent mechanisms[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 140.
- [24] LUO T, JI W J, YUAN F, et al. Th17/Treg imbalance induced by dietary salt variation indicates inflammation of target organs in humans[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26767.
- [25] NIU Q, HUANG Z C, WU X J, et al. Enhanced IL-6/phosphorylated STAT3 signaling is related to the imbalance of circulating T follicular helper/T follicular regulatory cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 200.
- [26] NUS M, SAGE A P, LU Y, et al. Marginal zone B cells control the response of follicular helper T cells to a high-cholesterol diet[J]. *Nat Med*, 2017, 23(5): 601-610.
- [27] GADDIS D E, PADGETT L E, WU R, et al. Apolipoprotein AI prevents regulatory to follicular helper T cell switching during atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1095.
- [28] CHUNG Y, TANAKA S, CHU F, et al. Follicular regulatory T (Tfr) cells with dual Foxp3 and Bcl-6 expression suppress germinal center reactions[J]. *Nat Med*, 2011, 17(8): 983-988.
- [29] CHANG J H, CHUNG Y. Regulatory T cells in B cell follicles[J]. *Immune Netw*, 2014, 14(5): 227-236.
- [30] BAPTISTA D, MACH F. Follicular regulatory T cell in atherosclerosis[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(5): 925-930.
- [31] RYU H, LIM H, CHOI G, et al. Atherogenic dyslipidemia promotes autoimmune follicular helper T cell responses via IL-27[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6): 583-593.
- [32] SAGE A P, TSIANTOULAS D, BINDER C J, et al. The role of B cells in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 180-196.
- [33] LEWIS M J, MALIK T H, EHRENSTEIN M R, et al. Immunoglobulin M is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. *Circulation*, 2009, 120(5): 417-426.
- [34] ROSENFELD S M, PERRY H M, GONEN A, et al. B-1b cells secrete atheroprotective IgM and attenuate atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2015, 117(3): e28-e39.
- [35] KARPER J C, DE JAGER S C, EWING M M, et al. An unexpected intriguing effect of Toll-like receptor regulator RP105 (CD180) on atherosclerosis formation with alterations on B-cell activation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(12): 2810-2817.
- [36] 吴 珊, 王玲玲, 蔡海红, 等. 温和灸对动脉粥样硬化兔 Th1/Th2 比例失衡的影响及其调节规律[J]. *中国针灸*, 2014, 34(2): 163-167.
- [37] 何静静, 马元婧, 邱润泽, 等. 清热活血养阴方对大鼠动脉粥样硬化模型血脂、动脉斑块及 Th1/Th2 失衡的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(6): 623-626.
- [38] 王 咏. 新血府逐瘀汤对动脉粥样硬化大鼠主动脉斑块形成及 Th1/Th2 失衡的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012: 1-18.
- [39] FAN Q, LIU Y, RAO J, et al. Anti-atherosclerosis effect of angong Niu Huang pill regulating Th17/Treg immune balance and inhibiting chronic inflammatory on ApoE<sup>-/-</sup> mice model of early and mid-term atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1584.
- [40] 邱润泽, 周李煜, 马元婧, 等. 养阴方对 HSP65 攻击下 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 Th17/Treg 细胞失衡的作用研究[J]. *中草药*, 2019, 50(5): 1122-1130.
- [41] 周李煜, 马元婧, 孙玉婷, 等. 养阴活血方对高脂饮食诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 Treg/Th17 失衡及动脉粥样硬化的影响[J]. *中国药科大学学报*, 2020, 51(1): 60-67.
- [42] 周明超. 通阳宽胸颗粒治疗动脉粥样硬化的临床及实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018: 35-72.
- [43] NIU Q, HUANG Z C, WU X J, et al. Enhanced IL-6/phosphorylated STAT3 signaling is related to the imbalance of circulating T follicular helper/T follicular regulatory cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 200.
- [44] XU B, WANG S, ZHOU M, et al. The ratio of circulating follicular T helper cell to follicular T regulatory cell is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Immunol*, 2017, 183: 46-53.
- [45] YANG J, YANG X, YANG J, et al. Baicalin ameliorates lupus autoimmunity by inhibiting differentiation of Tfh cells and inducing expansion of Tfr cells[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 140.
- [46] 李世权. 姜黄素抑制 IL-21 调控滤泡辅助性 T 细胞和滤泡调节性 T 细胞缓解小鼠实验性结肠炎的机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018: 1-43.
- [47] CHACKERIAN B, REMALEY A. Vaccine strategies for lowering LDL by immunization against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(4): 345-350.
- [48] ROBINSON J G, FARNIER M, KREMPF M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489-1499.