

本文引用: 王 敏, 李 瑾. 炎性细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(3): 265-270.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-03-0265-06

· 文献综述 ·

## 炎性细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展

王 敏<sup>1</sup>, 李 瑾<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学, 山西省太原市 030001; 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 炎症; 中性粒细胞; 单核细胞; 淋巴细胞; 树突状细胞; 肥大细胞; 动脉粥样硬化

[摘 要] 心血管疾病(CVD)严重威胁人类的健康, 动脉粥样硬化(As)作为 CVD 的重要病理基础, 是氧化脂质在血管壁沉积引起的一种慢性免疫炎症性病变。各种免疫炎症性细胞在 As 的发生发展中起关键作用, 因此不断探索免疫细胞在病变中的作用机制, 对研究 CVD 的治疗策略是至关重要的。本文主要对中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、树突状细胞、肥大细胞在 As 中的作用进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Progress on the role of inflammatory cells in atherosclerosis

WANG Min<sup>1</sup>, LI Jin<sup>2</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] inflammation; neutrophils; monocytes; lymphocytes; dendritic cells; mast cells; atherosclerosis

[ABSTRACT] Cardiovascular disease (CVD) is a serious threat to human health. Atherosclerosis (As), as an important pathological basis of CVD, is a chronic immune inflammatory disease caused by the deposition of oxidized lipid in the vascular wall. Various immune inflammatory cells play a key role in the occurrence and development of As, so it is very important to explore the mechanism of immune cells in the pathological changes to study the treatment strategy of CVD. In this paper, the functions of neutrophils, monocytes, lymphocytes, dendritic cells and mast cells in As are reviewed.

血管内皮发生炎症时, 机体通过动员体内先天性和适应性免疫途径, 固有免疫细胞和适应性免疫细胞协同作用, 联合多种细胞因子调控免疫应答, 促进斑块形成、破裂及血栓形成。已有大量研究表明白细胞计数增加与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发生存在明显的正相关性<sup>[1]</sup>, 本文主要综述了中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、肥大细胞(mast cells, MC)在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)中的最新研究进展。

### 1 中性粒细胞在动脉粥样硬化中的作用

中性粒细胞作为白细胞的重要细胞成分, 具有较强的趋化和吞噬作用, 是体内急性炎症和固有免

疫应答的关键因子, 在 As 发生发展的各个阶段均起重要作用。

病变形形成早期, 斑块大小可随中性粒细胞数目减少而变小, 提示中性粒细胞数量与斑块的组织病理学特征密切相关, 并且在 As 的引发中起重要作用<sup>[2]</sup>。胆固醇晶体在血管壁大量积聚破坏内皮细胞的连接, 并诱导 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 产生, 刺激核因子  $\kappa$ B (nuclear factor, NF- $\kappa$ B) 活化, 细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 过度表达, 从而增强内皮细胞和白细胞相互作用, 其中聚集的中性粒细胞可增强 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)介导的内皮细胞凋亡和剥脱, 进一步增强白细胞向内膜中层迁移并诱导浸润和活化, 促进脂质核心形成<sup>[3]</sup>。

[收稿日期] 2020-08-07

[修回日期] 2021-06-07

[作者简介] 王敏, 硕士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 2811475946@qq.com。通信作者李瑾, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 lijn2016@163.com。

中性粒细胞促进斑块向不稳定方向进展,其激活后释放髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、组织蛋白酶G和弹性蛋白酶等胞质颗粒蛋白,可促进泡沫细胞的形成,并引起斑块的不稳定性增加<sup>[4]</sup>,并且中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)的分泌可增加斑块内的蛋白水解活性<sup>[5]</sup>。近年来中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET)和中性粒细胞源性微囊泡(neutrophil-derived microvesicles, NDMV)作为新型的免疫防御机制和重要的细胞间介质被日益重视。

### 1.1 NET

NET是一种以DNA为骨架,镶嵌有组蛋白以及超过30种初级和次级颗粒组分的网状染色质纤维结构,形成NET的过程称为NETosis,被认为是一种区别于凋亡和坏死的细胞死亡途径,NET的过度产生和NETosis在As进展中发挥重要作用。NET中有产生氧化剂的酶,包括MPO、NADPH氧化酶(NADPH oxidase, NOX)和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS),介导高密度脂蛋白氧化,从而损害胆固醇外排能力导致As<sup>[6]</sup>。病变的平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)可触发包含核蛋白的NET释放,组蛋白H4结合并溶解SMC,导致纤维帽变薄,促进斑块不稳定<sup>[7]</sup>。Mangold等<sup>[8]</sup>分析冠状动脉血栓后发现中性粒细胞在病变部位高度活化,并发生NETosis,因此NET可参与颗粒状冠状血栓支架的形成。NET组分通过结合组织蛋白酶G、血小板Skylake激酶以及P2Y<sub>12</sub>受体和 $\alpha$ IIb $\beta$ 3等分子途径促进血小板活化聚集<sup>[9]</sup>,并诱导凝血因子基因表达增加<sup>[10]</sup>,其中无细胞DNA(cell free DNA, cfDNA)激活凝血的内在途径,组蛋白通过血小板依赖性机制促进凝血酶的产生<sup>[11]</sup>。NET还可保护血小板反应蛋白(thrombospondin, TSP)免受完全降解,从而促进血小板与胶原蛋白的黏附,并保护vWF免于降解<sup>[12]</sup>,并吸收红细胞,促进胶原蛋白沉积,诱发红色血栓形成。总之,NET诱导血小板黏附、聚集和活化,显著促进血栓形成,在As发生发展中发挥关键作用。

### 1.2 NDMV

NDMV通过激活免疫细胞,促进内皮细胞因子的释放和蛋白的表达。在许多炎症性疾病中可发现NDMV升高。Gomez等<sup>[13]</sup>发现暴露于紊流培养的内皮细胞有大量的NDMV聚集,并可通过传递miR-155促进NF- $\kappa$ B活化和炎症基因表达,进而促

进血管炎症及As,因此NDMV可作为As等炎症性疾病的生物标志物和医学干预的靶点。

## 2 单核细胞在动脉粥样硬化中的作用

单核细胞作为血液中体积最大的血细胞,是机体固有免疫系统的重要组成部分,也是As病变早期募集的白细胞,可通过进一步分化为巨噬细胞促进炎症。巨噬细胞吞噬血管壁内积聚的氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)形成泡沫细胞,在斑块中启动坏死核心的形成,进一步加剧As病变。目前人类单核细胞根据表面标志物CD14和CD16的表达,分为经典(CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>)、中间(CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)和非经典(CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>)单核细胞3个亚群。

在一项评估不同程度的颈动脉As和斑块内病理性新生血管形成的单核细胞亚群的研究中,发现仅经典单核细胞子集与严重的新生血管形成显著相关,提出经典单核细胞代表了唯一可预测颈动脉和全身As严重程度的单核细胞亚群<sup>[14]</sup>。然而有研究发现晚期颈动脉斑块中的新生血管生成与较低的经典单核细胞水平有关,斑块内炎性细胞重新分布的假说也因此被提出<sup>[15]</sup>。Meeuwse等<sup>[16]</sup>通过对175例行颈动脉内膜切除术的受试者分析,发现循环的经典单核细胞与特定的易损斑块特征(少胶原蛋白和平滑肌细胞、高脂肪含量及高血管密度、斑块内出血等)无关,此外经过3年的随访,认为单核细胞并不能预测未来的心血管事件风险。因此尽管有大量的证据支持经典单核细胞在As中的重要性,但具体作用仍需进一步研究。

中间单核细胞近年来作为一个生物学指标与CVD的研究逐步深入。有研究显示中间单核细胞与纤维帽厚度呈负相关,并提出其可作为促进冠状动脉斑块稳定的治疗靶标<sup>[17]</sup>。在一项调查成年人群外周单核细胞亚群数与颈动脉内膜中膜厚度的关联研究中,发现中间单核细胞计数与右颈总动脉和右颈分叉内膜中膜厚度显著相关,表明中间单核细胞升高与CVD风险的预测因子升高存在关联<sup>[18]</sup>。一项回顾性分析588名无症状成人冠状动脉CT的研究发现,只有中间单核细胞计数增高可预测斑块的受累情况,提示在无症状个体中,中间单核细胞可独立预测严重冠状动脉粥样硬化性心脏病<sup>[19]</sup>。这些结果表明中间单核细胞可能参与As和代谢性疾病的发展,并有望作为预测CVD的一种敏感标志物应用于临床。

在早期 As 中,非经典单核细胞通过清道夫受体 CD36 的参与,感知氧化的脂蛋白,从而优先吞噬血管系统的 ox-LDL<sup>[20]</sup>,以一种抗 As 的方式起作用,作为一种修复/巡逻细胞,其沿血管壁爬行或巡逻以清除血管系统的碎片,对维持血管稳态至关重要。然而在一项评估单核细胞亚群衰老证据的研究发现,非经典子集表现出最清晰的衰老特征,并且在体外分泌促炎细胞因子,其高度促炎性质可能由基础 NF- $\kappa$ B 的高活性和 IL-1 $\alpha$  的产生引起,并观察到老年人中有非经典单核细胞的蓄积以及高水平的血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-8<sup>[21]</sup>。Urbanski 等<sup>[22]</sup>也提出非经典单核细胞可能有助于内皮功能障碍的发展和血管超氧化物的产生。由此进一步表明非经典单核细胞可能与 As 晚期的功能障碍有关。

### 3 淋巴细胞在动脉粥样硬化中的作用

淋巴细胞作为适应性免疫反应的核心因子,参与 As 的慢性炎症过程。淋巴细胞主要有四类细胞系,包括胸腺产生的 T 细胞、由骨髓分化并产生抗体的 B 细胞、NK 细胞以及新近发现的 NKT 细胞。T 淋巴细胞主要由表达细胞表面分子 CD4 的辅助性 T 淋巴细胞(helper T lymphocyte,Th)和表达细胞表面分子 CD8 的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)组成, $\delta\gamma$ T 细胞作为另一个 T 细胞子集在上皮组织(如表皮和肠道)中维持组织稳态等功能被认识,可通过产生 IL-17 并诱导中性粒细胞增多在早期 As 中发挥致病作用<sup>[23]</sup>,因此靶向  $\delta\gamma$ T 细胞可作为 As 治疗干预的新途径。

#### 3.1 Th1 细胞

Th1 细胞可产生促炎细胞因子  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ ),引起内皮细胞损伤并增强巨噬细胞的活化<sup>[24]</sup>,促进巨噬细胞对脂质的摄取形成泡沫细胞,此外 Th1 细胞还可释放 IL-2、TNF- $\alpha$  等细胞因子,放大炎症反应。

#### 3.2 Th2 细胞

Th2 细胞可表达 IL-4、IL-5 和 IL-13 细胞因子,IL-4 作为多功能促炎因子在促 As 中发挥重要作用,然而有临床研究发现 IL-4 在转录水平上可明显抑制巨噬细胞源性泡沫细胞的形成及细胞内胆固醇的流出,而被认为具有保护作用<sup>[25]</sup>;IL-5 由于能刺激 B1 细胞释放氧化磷脂特异性天然抗体 IgM,从而抑制巨噬细胞摄取 ox-LDL,具有抗 As 作用<sup>[26-27]</sup>;IL-13 可增加病灶胶原蛋白含量,减少 VCAM-1 依赖性单核细胞募集,减少斑块内巨噬细胞含量,通过诱

导 M2 样单核/巨噬细胞分化,从而促进有利的斑块形态形成<sup>[28]</sup>。

#### 3.3 Th17 细胞

Th17 细胞可产生标志性细胞因子 IL-17,在多种炎性和自身免疫性疾病中起着至关重要的作用,有学者提出 IL-17A 可能诱导白细胞与血管内皮细胞和泡沫细胞的形成来引起 As<sup>[29]</sup>;另一方面,IL-17 可能由于抑制促 As 型细胞因子 IFN- $\gamma$  和 VCAM-1 产生,并促进 SMC 产生 I 型胶原而发挥保护作用<sup>[30]</sup>。通过评估 T 细胞源性细胞因子如 IFN- $\gamma$ 、IL-17 和 IL-4 在 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 As 进展中的动态变化,发现与 IL-17 相比,脾细胞中的 IFN- $\gamma$  和 IL-4(分别代表 Th1 和 Th2 细胞因子)的产生延迟<sup>[31]</sup>,表明 Th17 细胞可能参与 As 发展的早期阶段。

#### 3.4 Th22 细胞

Th22 细胞主要通过 IL-22 发挥生物学作用。有研究发现 ACS 患者的外周血 Th22 和 IL-22 水平显著增加<sup>[32]</sup>,提示 Th22 可能在 ACS 发作中起潜在作用。Shi 等<sup>[33]</sup>提出 Th22 细胞衍生的 IL-22 刺激 SMC 去分化为合成表型,因此可加重 As 的发展。

#### 3.5 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)占外周血所有 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的 5%~10%,具有抗 As 的作用。LDLR<sup>-/-</sup>小鼠模型中通过扩增 Treg,显示其可抑制炎症反应,并减弱早期 As 的发展<sup>[34]</sup>。Treg 可激活 M2 巨噬细胞,减少炎症因子的表达,抑制 T 细胞增殖并增强病灶稳定性<sup>[35]</sup>。也有研究显示 Treg 耗竭,可阻止斑块重塑和收缩,削弱炎症的消退<sup>[36]</sup>。目前的研究证据表明 Treg 对 As 炎症、组织重塑和斑块收缩具有明显的缓解作用。

#### 3.6 滤泡辅助性 T 细胞

目前有关滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cells,Tfh)和滤泡调节性 T 细胞(follicular regulatory T cell,Tfr)的认知较少,认为 Tfh 可调节胸腹主动脉和主动脉根部 As 斑块大小的增长,Tfr 和调节性 B 细胞(regulatory B cells,Breg)的上调可抑制促 As 的滤泡辅助性 T 细胞反应,Tfr 通过调节 Tfh 和 Breg 细胞群以及淋巴管生成及脂蛋白代谢,而具有 As 保护功能<sup>[37]</sup>。

#### 3.7 CD8<sup>+</sup>T 细胞

CD8<sup>+</sup>T 细胞具有双重作用,一方面,CD8<sup>+</sup>T 细胞通过穿孔素和颗粒酶 B 介导巨噬细胞、平滑肌细胞和内皮细胞凋亡导致坏死核心的形成,并在高脂血症中促进单核细胞增多,增加斑块巨噬细胞负



担,释放炎症细胞因子,诱导主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex- I, MHC- I) 上调,进而促进炎症反应<sup>[38]</sup>。另一方面,在晚期 As 斑块的肩部区和纤维帽周围发现 CD8<sup>+</sup>T 细胞比 CD4<sup>+</sup>T 细胞多,在 CD8<sup>+</sup>T 细胞耗竭模型中,发现晚期 As 中 CD8<sup>+</sup>T 细胞的耗竭可导致病变稳定性降低,三瓣膜区域的胶原蛋白含量明显减少,巨噬细胞含量和坏死核心面积增加,证明通过限制 Th1 细胞和巨噬细胞的积累,CD8<sup>+</sup>T 细胞在晚期 As 中具有局部保护作用<sup>[39]</sup>。

### 3.8 B 细胞

B1 淋巴细胞可以自发产生抗 As 的天然 IgM 抗体,其对低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) 上特定表位的氧化作用,阻止了 ox-LDL 诱导的炎症细胞因子的产生和泡沫细胞的形成<sup>[27]</sup>。B1 细胞可分为 B-1a 和 B-1b 两个细胞子集,B-1a 细胞表达的磷脂酰丝氨酸可与凋亡细胞表面的磷脂酰丝氨酸脂质体相互作用以及 Toll 样受体 4 (TLR-4)/髓样分化因子 88 (Toll-like receptor-4/myeloid differentiation factor 88, TLR-4/MyD88) 的激活刺激 B-1a 细胞分泌天然 IgM 抗体<sup>[40-41]</sup>,以清除凋亡细胞和 ox-LDL,减少 As 病变中的坏死核心,发挥抗 As 的作用。有研究证据表明 B-1b 细胞可产生抗 As 的氧化特异性表位反应性 IgM 抗体,并能抵抗小鼠的 As<sup>[42]</sup>。

B2 淋巴细胞通过诱导炎症和细胞死亡进而增加斑块的易损性。B2 细胞包括滤泡状 B 细胞(follicular B cell, FOB) 和脾脏边缘区 B 细胞(marginal zone B cell, MZB)。FOB 细胞减少了 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  的水平,并抑制 T 细胞的增殖<sup>[43]</sup>。FOB 细胞可分化为产生 IgG 的浆细胞,IgG 抗体可通过促进血管平滑肌细胞增殖从而影响 As 斑块的大小及稳定性。MZB 细胞可导致 PD1 介导的 Tfh 细胞运动抑制及细胞分化,降低 Tfh 含量并抑制促 As 的 Tfh 反应<sup>[44]</sup>。

调节性 B 细胞(regulatory B cells, Breg) 只占 B 细胞的一小部分,可通过产生抗炎细胞因子 IL-10 来抑制血管炎症,产生抗 As 的作用<sup>[45]</sup>。

## 4 树突状细胞在动脉粥样硬化中的作用

DC 作为免疫系统中最强大的抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC),是连接先天性和适应性免疫的主要细胞类型。

### 4.1 CD103<sup>+</sup> DC

CD103<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>DC 发育依赖 fms 样酪氨酸激酶

3 配体(fms-like tyrosine kinase 3 ligand, Flt3L) 及其受体(Flt3) 信号,Choi 等<sup>[46]</sup>发现 Flt3 缺乏可导致 CD103<sup>+</sup> DC 减少,同时加重斑块负担、主动脉中 Treg 减少、炎症细胞因子增加,认为 CD103<sup>+</sup> DC 与 As 保护相关。除了主动脉 CD103<sup>+</sup> DC,近年来也有研究发现淋巴 CD8 $\alpha$ <sup>+</sup>DC 中 DNCR-1 的特异性缺失可显著增加 IL-10 的表达,降低病变内巨噬细胞和 T 细胞的含量,并限制 As 的发展<sup>[47]</sup>。

### 4.2 CD11b<sup>+</sup>DC

既往已有 CD11b<sup>+</sup>DC 作为一种促炎细胞,调节血管组织中的 T 细胞稳态的假说。最近的一项研究发现 CD11b<sup>+</sup>DC 缺乏自噬相关蛋白 16 样蛋白(autophagy related protein 16 like protein, ATG16L) 后,形成了转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 依赖的耐受性表型,减少 As 病变中效应 T 细胞的积累和 Th1 相关细胞因子的产生<sup>[48]</sup>,因此 CD11b<sup>+</sup>DC 在自噬介导的、Treg 依赖的促 As 效应中起着重要作用。

### 4.3 CCL17<sup>+</sup> DC

Weber 等<sup>[49]</sup>发现 CCL17<sup>+</sup> DC 衍生的 CCL17 可调节 Treg 稳态,从而促进 As 的发展。Ye 等<sup>[50]</sup>研究发现冠心病患者血清 CCL17 水平高于非冠心病患者,血清 CCL17 水平与冠状动脉病变严重程度呈正相关。

### 4.4 浆细胞样树突状细胞

浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid DC, pDC) 具有产生大量 I 型干扰素的独特能力,并通过血液迁移的方式到达血管壁发挥炎症放大作用。有学者通过构建 pDC 选择性缺失的转基因小鼠模型,支持 pDC 的促 As 作用,并确定了 pDC 的 MHC- II 限制性抗原呈递在驱动促 As 的 T 细胞免疫中的关键作用<sup>[51]</sup>。然而,Yun 等<sup>[52]</sup>发现 pDC 耗竭会加剧 As,认为 pDC 可促进吡啶胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO-1) 表达,诱导 Treg 进而发挥耐受性作用,从而减少斑块的进展。Daissormont 等<sup>[53]</sup>揭示了 pDC 可通过抑制 T 细胞在外周淋巴组织的增殖和活性,在 As 中发挥保护作用。

## 5 肥大细胞在动脉粥样硬化中的作用

MC 在 As 斑块的肩部区域被大量发现,尼古丁、急性应激等刺激因素可激活 MC 脱颗粒释放多种炎症细胞因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ ) 和炎症介质(如组胺、糜蛋白酶、类胰蛋白酶)诱导斑块不稳

定。既往有学者证实 IgE 与 MC 活化密切相关<sup>[54]</sup>, 因此肥大细胞稳定剂或抗 IgE 治疗可能治疗 As 有益, 靶向 IgE 的干预方式可作为 As 新的治疗途径。Kritikou 等<sup>[55]</sup>发现 MC 可能通过 CD1d 和随后的糖脂呈递对 NKT 细胞的作用进行微调, MC 和 NKT 细胞之间的 CD1d 通路的中断, 可增强向促炎性 T 细胞反应的转变而加重 As。

## 6 小结与展望

As 作为一种复杂的进行性血管病变, 大量免疫细胞参与病变发展的整个阶段, 免疫细胞介导的一些免疫反应有保护性, 有一些则加速疾病的发展。因此通过探索不同免疫细胞及其亚群在病变中的作用机制, 可选择性的靶向调节抗 As 免疫反应以抑制 As 斑块中的局部炎症过程, 有望开发出针对 As 新的防治策略。

### [参考文献]

- [1] GROOT H E, VAN BLOKLAND I V, LIPSIC E, et al. Leukocyte profiles across the cardiovascular disease continuum: a population-based cohort study[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138: 158-164.
- [2] DRECHSLER M, MEGENS R T, VAN ZANDVOORT M, et al. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2010, 122(18): 1837-1845.
- [3] 胡国晶, 路娇扬, 王 双. Toll 样受体与动脉粥样硬化易损斑块的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(5): 477-480.
- [4] 左海奇, 李碧澄, 田野. 中性粒细胞胞外陷阱网在动脉粥样硬化进展中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(6): 635-639.
- [5] SAHINARSLAN A, KOCAMAN S A, BAS D, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(5): 333-338.
- [6] SMITH C K, VIVEKANANDAN-GIRI A, TANG C, et al. Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize high-density lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(9): 2532-2544.
- [7] SILVESTRE-ROIG C, BRASTER Q, WICHAPONG K, et al. Externalized histone H4 or chestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death[J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 236-240.
- [8] MANGOLD A, ALIAS S, SCHERZ T, et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size[J]. *Circ Res*, 2015, 116(7): 1182-1192.
- [9] ELASKALANI O, ABDOL R N, METHAROM P. Neutrophil extracellular traps induce aggregation of washed human platelets independently of extracellular DNA and histones[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 24.
- [10] REYES-GARCÍA A, AROCA A, ARROYO A B, et al. Neutrophil extracellular trap components increase the expression of coagulation factors[J]. *Biomed Rep*, 2019, 10(3): 195-201.
- [11] GOULD T J, VU T T, SWYSTUN L L, et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 1977-1984.
- [12] SEIF K, ALIDZANOVIC L, TISCHLER B, et al. Neutrophil-mediated proteolysis of thrombospondin-1 promotes platelet adhesion and string formation[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(12): 2074-2085.
- [13] GOMEZ I, WARD B, SOUILHOL C, et al. Neutrophil microvesicles drive atherosclerosis by delivering miR-155 to atheroprone endothelium[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 214.
- [14] JAIPERSAD A S, SHANTSILA A, LIP G Y, et al. Expression of monocyte subsets and angiogenic markers in relation to carotid plaque neovascularization in patients with pre-existing coronary artery disease and carotid stenosis[J]. *Ann Med*, 2014, 46(7): 530-538.
- [15] AMMIRATI E, MORONI F, MAGNONI M, et al. Circulating CD14<sup>+</sup> and CD14<sup>(high)</sup>CD16<sup>-</sup> classical monocytes are reduced in patients with signs of plaque neovascularization in the carotid artery[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 255: 171-178.
- [16] MEEUWSEN J, DE VRIES J J, VAN DUIJVENVOORDE A, et al. Circulating CD14<sup>(+)</sup>CD16<sup>(-)</sup> classical monocytes do not associate with a vulnerable plaque phenotype, and do not predict secondary events in severe atherosclerotic patients[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127: 260-269.
- [17] YAMAMOTO H, YOSHIDA N, SHINKE T, et al. Impact of CD14<sup>(++)</sup>CD16<sup>(+)</sup> monocytes on coronary plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in coronary artery disease patients[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 245-251.
- [18] SAHBANDAR I N, NDHLOVU L C, SAIKI K, et al. Relationship between Circulating Inflammatory Monocytes and Cardiovascular Disease Measures of Carotid Intimal Thickness[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(5): 441-448.
- [19] LO S C, LEE W J, CHEN C Y, et al. Intermediate CD14<sup>(++)</sup>CD16<sup>(+)</sup> monocyte predicts severe coronary stenosis and extensive plaque involvement in asymptomatic individuals[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(8): 1223-1236.
- [20] MARCOVECCHIO P M, THOMAS G D, MIKULSKI Z, et al. Scavenger receptor CD36 directs nonclassical monocyte patrolling along the endothelium during early atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(11): 2043-2052.
- [21] ONG S M, HADADI E, DANG T M, et al. The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 266.
- [22] URBANSKI K, LUDEW D, FILIP G, et al. CD14<sup>(+)</sup>CD16<sup>(++)</sup> "nonclassical" monocytes are associated with endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(5): 971-980.
- [23] VU D M, TAI A, TATRO J B, et al.  $\gamma\delta$ T cells are prevalent in the proximal aorta and drive nascent atherosclerotic lesion progression and neutrophilia in hypercholesterolemic mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109416.
- [24] KANG K, BACHU M, PARK S H, et al. IFN- $\gamma$  selectively suppresses a subset of TLR4-activated genes and enhancers to potentiate macrophage activation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3320.

- [25] 谈春芝, 谭玉林, 姚峰, 等. 白细胞介素4对THP-1巨噬细胞三磷酸腺苷结合盒转运体A1表达和胆固醇流出的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(12): 1203-1209.
- [26] 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.
- [27] SRIKAKULAPU P, UPADHYE A, ROSENFELD S M, et al. Perivascular adipose tissue harbors atheroprotective IgM-producing B cells[J]. Front Physiol, 2017, 8: 719.
- [28] CARDILO-REIS L, GRUBER S, SCHREIER S M, et al. Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(10): 1072-1086.
- [29] SHIOTSUGU S, OKINAGA T, HABU M, et al. The biological effects of interleukin-17A on adhesion molecules expression and foam cell formation in atherosclerotic lesions[J]. J Interferon Cytokine Res, 2019, 39(11): 694-702.
- [30] OWCZARCZYK-SACZONEK A, PLACEK W. Interleukin-17 as a factor linking the pathogenesis of psoriasis with metabolic disorders[J]. Int J Dermatol, 2017, 56(3): 260-268.
- [31] JEON U S, CHOI J P, KIM Y S, et al. The enhanced expression of IL-17-secreting T cells during the early progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed on a western-type diet[J]. Exp Mol Med, 2015, 47(5): e163.
- [32] LIN Y Z, WU B W, LU Z D, et al. Circulating Th22 and Th9 levels in patients with acute coronary syndrome[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 635672.
- [33] SHI L, JI Q, LIU L, et al. IL-22 produced by Th22 cells aggravates atherosclerosis development in ApoE<sup>-/-</sup> mice by enhancing DC-induced Th17 cell proliferation[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(5): 3064-3078.
- [34] FOKS A C, FRODERMANN V, ter BORG M, et al. Differential effects of regulatory T cells on the initiation and regression of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2011, 218(1): 53-60.
- [35] THOTA L N, PONNUSAMY T, PHILIP S, et al. Author correction: immune regulation by oral tolerance induces alternate activation of macrophages and reduces markers of plaque destabilization in ApoB (tm2Sgy)/Ldlr(tm1Her/J) mice[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 15974.
- [36] SHARMA M, SCHLEGEL M P, AFONSO M S, et al. Regulatory T cells license macrophage pro-resolving functions during atherosclerosis regression[J]. Circ Res, 2020, 127(3): 335-353.
- [37] BURGER F, MITEVA K, BAPTISTA D, et al. Follicular regulatory helper T cells control the response of regulatory B cells to a high-cholesterol diet[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(3): 743-755.
- [38] COCHAIN C, KOCH M, CHAUDHARI S M, et al. CD8<sup>+</sup> T cells regulate monopoiesis and circulating Ly6C-high monocyte levels in atherosclerosis in mice[J]. Circ Res, 2015, 117(3): 244-253.
- [39] VAN DUIJN J, KRITIKOU E, BENNE N, et al. CD8<sup>+</sup> T-cells contribute to lesion stabilization in advanced atherosclerosis by limiting macrophage content and CD4<sup>+</sup> T-cell responses[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(4): 729-738.
- [40] HOSSEINI H, LI Y, KANELAKIS P, et al. Phosphatidylserine liposomes mimic apoptotic cells to attenuate atherosclerosis by expanding polyreactive IgM producing B1a lymphocytes[J]. Cardiovasc Res, 2015, 106(3): 443-452.
- [41] KYAW T, TIPPING P, BOBIK A, et al. Opposing roles of B lymphocyte subsets in atherosclerosis[J]. Autoimmunity, 2017, 50(1): 52-56.
- [42] 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.
- [43] RINCÓN-ARÉVALO H, VILLA-PULGARÍN J, TABARES J, et al. Interleukin-10 production and T cell-suppressive capacity in B cell subsets from atherosclerotic ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. Immunol Res, 2017, 65(5): 995-1008.
- [44] 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.
- [45] DOUNA H, AMERSFOORT J, SCHAFTENAAR F H, et al. Bidirectional effects of IL-10(+) regulatory B cells in LDLR<sup>-/-</sup> mice[J]. Atherosclerosis, 2019, 280: 118-125.
- [46] CHOI J H, CHEONG C, DANDAMUDI D B, et al. Flt3 signaling-dependent dendritic cells protect against atherosclerosis[J]. Immunity, 2011, 35(5): 819-831.
- [47] HADDAD Y, LAHOUE C, CLÉMENT M, et al. The dendritic cell receptor DNGR-1 promotes the development of atherosclerosis in mice[J]. Circ Res, 2017, 121(3): 234-243.
- [48] CLEMENT M, RAFFORT J, LAREYRE F, et al. Impaired autophagy in CD11b(+) dendritic cells expands CD4(+) regulatory T cells and limits atherosclerosis in mice[J]. Circ Res, 2019, 125(11): 1019-1034.
- [49] WEBER C, MEILER S, DÖRING Y, et al. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2898-2910.
- [50] YE Y, YANG X, ZHAO X, et al. Serum chemokine CCL17/thymus activation and regulated chemokine is correlated with coronary artery diseases[J]. Atherosclerosis, 2015, 238(2): 365-369.
- [51] SAGE A P, MURPHY D, MAFFIA P, et al. MHC class II-restricted antigen presentation by plasmacytoid dendritic cells drives proatherogenic T cell immunity[J]. Circulation, 2014, 130(16): 1363-1373.
- [52] YUN T J, LEE J S, MACHMACH K, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing aortic plasmacytoid dendritic cells protect against atherosclerosis by induction of regulatory T cells[J]. Cell Metab, 2016, 23(5): 852-866.
- [53] DAISSORMONT I T, CHRIST A, TEMMERMAN L, et al. Plasmacytoid dendritic cells protect against atherosclerosis by tuning T-cell proliferation and activity[J]. Circ Res, 2011, 109(12): 1387-1395.
- [54] KRITIKOU E, DEPUYDT M, de VRIES M R, et al. Flow cytometry-based characterization of mast cells in human atherosclerosis[J]. Cells, 2019, 8(4): 334.
- [55] KRITIKOU E, VAN DUIJN J, NAHON J E, et al. Disruption of a CD1d-mediated interaction between mast cells and NKT cells aggravates atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2019, 280: 132-139.

(此文编辑 秦旭平)