

本文引用: 肖素军, 赵明. 动脉粥样硬化与免疫[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 277-286.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-04-0277-10

· 动脉粥样硬化与免疫炎症专栏 ·

动脉粥样硬化与免疫

肖素军, 赵明

(南方医科大学基础医学院病理生理学教研室, 广东省广州市 510515)

[栏目主持人介绍] 赵明, 教授, 研究员, 博士研究生导师, 广东省引进创新科研团队核心成员, 南方医科大学基础医学院病理生理学教研室副主任, 广东省医学休克微循环重点实验室主任, 广东省病理生理学会心血管专业委员会主任委员; 长期从事氧应激与细胞内信号转导的研究工作, 在动脉粥样硬化、肿瘤等重大疾病的免疫调节等方面进行了深入研究, 发表 SCI 论文 40 余篇, 主编英文专著 *Advances in Atherosclerosis Research*, 2000 年获军队科技进步一等奖 1 项(排名第二)。留学瑞典并获得瑞典林雪平(Linköping)大学医学博士学位, 在美国著名的 Scripps 研究院和路易斯维尔(Louisville)大学进行博士后深造; 曾担任瑞典隆德大学(Lund University)助理教授职务; 2009 年 7 月作为海外高层次人才担任现职; 2009 年 11 月担任中国病理生理学会休克专业委员会委员; 2010 年成为新世纪百千万人才工程省级培养对象; 2015 年担任中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会委员、国际动脉粥样硬化学会中国分会理事; 2016 年担任中华医学会系列杂志《国际医药卫生导报》编辑委员会副总编辑; 2017 年担任广东省病理生理学会心血管专业委员会主任委员; 2019 年担任《中国动脉硬化杂志》第六届编辑委员会委员; 2020 年担任中国病理生理学会理事; 2021 年担任第七次中-加动脉粥样硬化、血栓和血管生物学(ATVB)学术会议组委会主席。



[关键词] 动脉粥样硬化; 固有免疫; 获得性免疫; 疫苗; 抗体

[摘要] 动脉粥样硬化是一种脂质驱动的慢性炎症性疾病, 表现为富含载脂蛋白 B 的脂蛋白、免疫细胞以及细胞外基质在动脉内皮下积聚形成粥样斑块。修饰后的脂蛋白获得损伤相关分子模式特征, 首先触发以单核-巨噬细胞为主的固有免疫反应, 其次是获得性免疫反应。这些炎症反应通常是慢性的且无法消除, 并可能导致动脉损伤以及血栓诱发的器官梗死。本文主要综述免疫系统在动脉粥样硬化发生发展过程中的作用以及目前动脉粥样硬化的主要免疫防治策略。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

Atherosclerosis and immunity

XIAO Sujun, ZHAO Ming

(Department of Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; innate immunity; acquired immunity; vaccine; antibody

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a lipid-driven chronic inflammatory disease characterized by the accumulation of apolipoprotein B-rich lipoproteins, immune cells, and extracellular matrix under the arterial endothelium to form atherosclerotic plaques. The modified lipoproteins acquire damage-related molecular patterning characteristics, first triggering an innate immune response dominated by monocytes-macrophages, followed by an adaptive immune response. These inflammatory responses are often chronic and irreversible, and can lead to arterial damage and thrombus-induced organ infarction. This article mainly reviews the role of the immune system in the occurrence and development of atherosclerosis and the current

[收稿日期] 2022-01-05

[修回日期] 2022-03-03

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81071549、81272095、81772074 和 81974045); 广州市科技计划项目(201804020002)

[作者简介] 肖素军, 博士研究生, 讲师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及其抗体治疗, E-mail 为 290366546@qq.com。通信作者赵明, 博士, 教授, 研究方向为急性炎症(烧伤、创伤)和慢性炎症(肿瘤、动脉粥样硬化)的免疫机制, E-mail 为 15602239057@163.com。

main immune prevention strategies for atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种脂质驱动的慢性炎症性疾病,通常在大中型动脉形成斑块^[1],是引起缺血性心脏病和中风的主要原因^[2]。免疫系统是动脉粥样硬化发生和进展过程中的主要调节系统之一。在动脉粥样硬化早期,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)保留在血管内膜,在氧化酶、脂解酶、蛋白水解酶以及活性氧的介导下,经修饰形成多种危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMP),从而获得免疫原性^[3]。具有免疫原性的 LDL 激活血管内皮细胞,趋化各种免疫细胞进入血管壁,其中主要是单核细胞和 T 细胞^[4]。斑块中 B 细胞相对较少,但在动脉壁外膜三级淋巴器官可见较多的 B 细胞^[5]。除此之外,其他自身与非自身抗原,如热休克蛋白(heat shock protein, HSP)、 β 2-糖蛋白也可触发血管炎症反应以及局部 T 细胞和 B 细胞反应^[6]。本文主要综述单核-巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞在动脉粥样硬化发生发展过程中的作用以及目前心血管疾病的主要免疫防治策略。

1 单核-巨噬细胞与动脉粥样硬化

1.1 单核-巨噬细胞来源

动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞主要由循环血液中的单核细胞极化而来。人体血液中的单核细胞可分为三类:经典 CD14⁺⁺CD16⁻单核细胞、非经典 CD14⁺CD16⁺⁺单核细胞以及中间型 CD14⁺⁺CD16⁺单核细胞^[7]。小鼠循环血液中单核细胞包括 Ly6C(hi)和 Ly6C(low)两种主要亚型。长期以来,研究者普遍认为动脉粥样硬化斑块中单核细胞来源于骨髓,最近的研究表明,脾脏是斑块中炎性单核细胞的另一重要来源^[8]。脾脏不仅存在来源于骨髓的单核细胞池,而且还是活跃的单核细胞生成场所。高胆固醇血症 ApoE^{-/-}小鼠脾脏移植实验表明,脾脏来源的 Ly6C(hi)单核细胞被募集到斑块中,表现出与其他来源的单核细胞相似的炎症表型,是斑块中 M1 巨噬细胞的主要来源^[9]。

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)也可转分化为巨噬细胞样细胞^[10]。胆固醇负荷增加使小鼠主动脉 VSMC 的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达减少, VSMC 的巨噬细胞样吞噬和抗原提呈功能被诱导^[11]。晚期动脉粥样硬化病变中高达 50% 的泡沫细胞来源

于 VSMC,可吞噬氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),但其吞噬能力低于正常巨噬细胞^[12]。Feil 等^[13]进一步证明了这一假说,提出中膜平滑肌细胞可以转化为巨噬细胞样细胞,这些细胞不表达经典的 VSMC 标志物,是晚期动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞的主要部分,该研究为平滑肌细胞向巨噬细胞转分化提供了强有力的在体实验证据。

除了骨髓、脾脏来源的单核细胞分化为巨噬细胞, VSMC 转分化为巨噬细胞外,血管内驻留巨噬细胞前体细胞也可转变为斑块内巨噬细胞,巨噬细胞的原位增殖与晚期动脉粥样硬化相关^[14]。

1.2 单核细胞募集

研究表明高胆固醇血症会触发小鼠单核细胞增多,逆转小鼠高胆固醇血症能阻止单核细胞募集,使斑块中巨噬细胞减少,提示持续单核细胞募集对于斑块的维持和进展是必要的^[15]。在动脉粥样硬化早期,血液层流受到干扰,血管内皮细胞受到不同的血流剪切力而被激活,激活的内皮细胞促进循环单核细胞募集。循环单核细胞的捕获、滚动依赖一系列血管内皮细胞表达的趋化因子,如 CC 趋化因子配体 5(CC chemokine ligand 5, CCL5)、CXC 趋化因子配体 1(CXC chemokine ligand 1, CXCL1)及 P-选择素等。单核细胞从内皮进入到动脉粥样硬化斑块需要内皮细胞、巨噬细胞以及平滑肌细胞分泌的趋化因子的参与,其中最重要的 3 对趋化因子受体-趋化因子为 CCR2-CCL2、CX3CR1-CX3CL1 和 CCR5-CCL5^[16]。联合抑制这 3 对趋化因子轴可以防止高脂血症小鼠单核细胞增多,并使 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块面积减少约 90%^[17]。除此之外,血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、整合素 VLA4 和淋巴细胞功能相关抗原 1(lymphocyte function associated antigen 1, LFA1)亦有助于单核细胞黏附至内皮细胞表面。

1.3 巨噬细胞模式识别受体

单核细胞来源的巨噬细胞吞噬脂蛋白是新生斑块形成的早期病理事件。清道夫受体(scavenger receptor, SR)是巨噬细胞表达的一种模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),能识别修饰后的 LDL。体外实验表明,清道夫受体 A(scavenger receptor-A, SR-A)和 CD36 承担了 75%~90% 的巨噬

细胞降解乙酰化和氧化修饰 LDL 的作用。这些受体介导巨噬细胞吞噬脂蛋白,在溶酶体阶段,脂蛋白的胆固醇酯被水解为游离胆固醇和脂肪酸,游离胆固醇被转运至内质网,内质网酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶(acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase, ACAT)将胆固醇重新酯化从而形成泡沫细胞中的“泡沫”。

脂质代谢失衡使得巨噬细胞表达 PRR,除了 SR 和 CD36 外,还有 NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR)以及 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR),它们共同激活炎症反应。研究表明,人体和小鼠巨噬细胞吞噬胆固醇后,释放蛋白酶和活性氧片段,激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3),最终导致白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)释放表达^[18-19]。敲除巨噬细胞 CD36 能抑制 IL-1 β 释放,敲除小鼠 CD36 能降低血清 IL-1 β 水平以及抑制斑块中胆固醇结晶的形成^[20]。敲除小鼠 TLR2、TLR4 或 Toll 样受体衔接蛋白包括白细胞介素 1 受体相关激酶 4(interleukin-1 receptor associated kinase 4, IRAK4)和肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor associated factor, TRAF6)等对动脉粥样硬化具有保护作用^[21]。

1.4 巨噬细胞极化

动脉粥样硬化病变过程中巨噬细胞不断从微环境(如细胞因子或修饰的脂蛋白)中感知信号,这些信号决定其极化表型^[22]。巨噬细胞 TLR 的激活导致其向 M1 型分化。这些炎性巨噬细胞分泌促动脉粥样硬化因子,包括 IL-6 和 IL-12,以及活性氧和活性氮片段,这些都会加剧斑块内氧化应激反应。人体动脉粥样硬化斑块组织学分析显示, M1 巨噬细胞主要分布在脂质核心,而 M2 巨噬细胞则主要分布在远离脂质核心的斑块区域;同时 M2 巨噬细胞内过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)激活使其具备更强的吞噬能力^[23]。体外小鼠实验显示 M1 巨噬细胞促进斑块炎症,而 M2 巨噬细胞促进斑块炎症消退。然而体内巨噬细胞表型更为复杂,因为巨噬细胞面对更为多样的体内微环境。除了简化的 M1(促炎、促动脉粥样硬化)、M2(抗炎、促进愈合、抗动脉粥样硬化)二分法外,现在比较明确的是,动脉粥样硬化斑块中含有复杂的、重叠表型的巨噬细胞^[24]。暴露于氧化磷脂的巨噬细胞以红系衍生的核因子 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)依赖的方式获得明显不同于

M1 和 M2 巨噬细胞的 Mox 表型,约占 LDLR^{-/-}小鼠病变部位巨噬细胞的 30%,到目前为止它们在病变进展中的作用尚未确定^[25]。细胞因子 CXCL4 可诱导巨噬细胞 CD163 表达^[26],同时引起基质金属蛋白酶 7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)和钙结合蛋白 S100A8 上调,这种巨噬细胞表型被称为 M4 巨噬细胞^[27]。在人类冠状动脉斑块中可见 M4 巨噬细胞,它与斑块的不稳定性有关,同时也可以作为一项炎症指标^[28]。

2 T 细胞与动脉粥样硬化

T 细胞在动脉粥样硬化发生发展过程中起着重要的调节作用^[29]。CD4⁺T 细胞识别抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC) MHC II 类分子提呈的抗原,而 CD8⁺T 细胞识别所有有核细胞 MHC I 类分子提呈的抗原。T 细胞在人类动脉粥样硬化斑块中细胞占比约 10%,这其中约 70% 为 CD4⁺T 细胞,剩余的绝大部分为 CD8⁺T 细胞^[30]。CD4⁺T 细胞又以 Th1 细胞为主,大量证据表明 Th1 细胞有促进动脉粥样硬化的作用。CD4⁺Treg 细胞具有抗动脉粥样硬化效应,但也有研究提示 Treg 细胞也可能导致动脉粥样硬化。对于其他 Th 细胞亚群,如 Th2、Th9、Th17、Th22、滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cells, TFH)、CD28^{null}T 细胞以及其他的 T 细胞亚群,包括 CD8⁺T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞,目前研究甚少。

2.1 CD4⁺T 细胞与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化发生时大量的 LDL 沉积在血管内皮下,过氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL), APC 摄取 ox-LDL 转移至淋巴结,并将 ox-LDL 中的载脂蛋白 B100(apolipoprotein B100, ApoB100)肽段通过 MHC II 类分子呈递给 CD4⁺T 细胞。CD4⁺T 通过 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)识别 MHC II 与 ApoB 肽段复合物,获得效应 T 细胞和调节性 T 细胞表型。随后,归巢受体促进 T 细胞转移至动脉粥样斑块。CD4⁺T 细胞接受抗原提呈细胞提呈的抗原,通过免疫应答分化成不同的 Th 细胞(Th1、Th2、Th9、Th17、Th22、Tfh 以及 CD28^{null}T 细胞)和 Treg 细胞,其在动脉粥样硬化中的作用是多方面的。人动脉粥样硬化斑块以及外周血单核细胞单细胞测序分析显示斑块中主要的 CD4⁺T 细胞为 Th1 和 Th2 细胞^[31]。

2.1.1 Th1 细胞与动脉粥样硬化 多项研究表

明 Th1 细胞促进动脉粥样硬化并且是斑块中最主要的 Th 亚型^[32]。相对于无症状动脉粥样硬化患者,近期有中风史的患者斑块中含有更多的 Th1 细胞^[31]。Th1 细胞分泌 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ), 研究表明 IFN- γ 通过抑制 VSMC 增殖影响巨噬细胞极化从而抑制斑块的稳定性^[33]。除了 IFN- γ , Th1 细胞还能分泌 IL-2、IL-3、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 以及淋巴毒素 (lymphotoxin, LT), 这些细胞因子都能激活巨噬细胞、T 细胞以及其他斑块内的细胞, 从而加速炎症反应^[34]。

2.1.2 Th2 细胞与动脉粥样硬化 小鼠动脉粥样硬化斑块中, Th2 细胞可释放 IL-4、IL-5、IL-10 以及 IL-13 等细胞因子^[35]。Th2 细胞对于动脉粥样硬化的作用目前没有定论。研究表明 IL-4 可以拮抗 Th1 细胞反应, 并减少 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化斑块的形成^[36]。而将 IL-4^{-/-} 骨髓干细胞移植至 LDLR^{-/-} 小鼠后可减少高脂饮食引起的动脉粥样硬化斑块形成^[37]。与 IL-4 不同, 大量的证据表明其他 Th2 相关的细胞因子, 如 IL-5、IL-10 以及 IL-13, 对于动脉粥样硬化是保护性的。

2.1.3 Treg 细胞与动脉粥样硬化 一般来说, 小鼠 Treg 细胞对动脉粥样硬化具有保护效应^[38]。临床数据也表明 Treg 细胞与动脉粥样硬化之间存在极强的负相关, 与稳定型心绞痛或无冠心病患者相比, 心肌梗死患者的 Treg 细胞数量和 IL-10 水平更低^[39]。Treg 细胞产生高水平的 IL-10 和 TGF- β 。IL-10 是抗炎细胞因子, 其缺乏会导致动脉粥样硬化形成^[40]。阻断 ApoE^{-/-} 小鼠 T 细胞 TGF- β 信号途径亦可促进动脉粥样硬化发生^[41]。但 Treg 细胞的保护效应不是绝对的, 有研究显示在小鼠动脉粥样硬化晚期, Treg 细胞数量减少, 而 CD4⁺ T 细胞以及脾脏 Treg 细胞增加, 从而增加动脉粥样硬化斑块面积^[42]。小鼠动脉粥样硬化晚期 Treg 细胞同时表达 Foxp3 和 T-bet, 从而失去了其调节和抑制动脉硬化的能力, 表明在动脉粥样硬化进展过程中 Treg 细胞抑制免疫表型逐步丧失。

2.2 CD8⁺T 细胞与动脉粥样硬化

与健康个体相比, 冠心病患者血液中 CD8⁺ T 细胞水平更高^[43]。人类以及小鼠的动脉粥样硬化斑块中含有大量的 CD8⁺ T 细胞^[44]。使用抗体耗竭 CD8⁺ T 细胞能减少小鼠动脉粥样硬化的形成, 提示 CD8⁺ T 细胞能促进动脉粥样硬化进程^[45]。相对于非动脉粥样硬化小鼠, 这些致病性的 CD8⁺ T 细胞产生更多的 IFN- γ 和颗粒酶 B。而另一项研究表明,

CD8⁺ T 细胞可介导 ApoB 相关肽段 P210 的动脉粥样硬化保护作用^[46]。因此, CD8⁺ T 细胞对动脉粥样硬化的保护作用以及促进作用均有报道。一方面, CD8⁺ T 细胞作用于 VSMC 和释放的一些炎症因子使动脉粥样硬化斑块变得不稳定以及炎症反应加重; 另一方面, CD8⁺ T 细胞靶向 APC 从而抑制免疫, 对动脉粥样硬化具有保护作用。

3 B 细胞与动脉粥样硬化

尽管许多自身免疫性疾病都归因于 B 细胞分泌的自身抗体^[47], 然而 B 细胞在动脉粥样硬化中的作用却存有争议^[48-50]。

3.1 B1 细胞与动脉粥样硬化

B1 细胞承担对常见病原体的天然防御功能。小鼠的 B1 细胞为 CD11b⁺ CD43⁺ CD23⁻ B220^{low} CD19⁺ 细胞, 根据其分布和表面标志可以细分为 B1a 和 B1b 两种亚型。B1 细胞分泌天然 IgM 抗体, IgM 可结合 LDL 的氧化非特异性新表位和凋亡细胞上的表位^[51-53]。鉴于 ox-LDL、凋亡及坏死细胞碎片在启动、促进以及维持动脉粥样硬化炎症周期中的作用, 天然 IgM 抗体中和这些促炎表位使其具有重要的动脉粥样硬化保护作用^[54-55]。研究表明将 B 细胞缺陷的骨髓移植到辐射后的 LDLR^{-/-} 小鼠会加重动脉粥样硬化^[56]。随后的研究进一步证实, 缺乏 B1a 细胞以及随之引起的 IgM 降低是引起 B 细胞效应缺失的主要原因^[57]。该研究也证实 B1a 细胞释放的 IgM 通过抑制坏死核心的形成保护血管壁。也有研究表明, IgM 抑制巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取, 从而抑制髓系细胞炎症^[58]。同样, B1b 细胞分泌的 IgM 对氧化特异性表位的反应对动脉粥样硬化也有保护作用^[59]。

3.2 B2 细胞与动脉粥样硬化

在淋巴小结生发中心 TFH 帮助下, B 细胞成熟为浆细胞, 浆细胞分泌 IgG 抗体, 从而引起从低亲和力 IgM 向高亲和力 IgG 抗体的转变^[60]。在人体, IgG 包括 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4; 而在小鼠, IgG 包括 IgG1、IgG2a/c、IgG2b 及 IgG3^[61]。不同 IgG 亚型与 Fc γ 受体 (Fc γ receptor, Fc γ R) 的亲和力不一样, 因此具有不同的功能^[62]。IgG 抗体能促进先天性免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞以及粒细胞的吞噬作用, 增强抗原提呈功能, 并诱导细胞因子、抗菌蛋白和酶的产生。和 IgM 一样, IgG 同样能召集补体分子到达抗原表面, 但这种效应相对较弱。小鼠和人体内 ox-LDL 或 ApoB 的 IgG 抗体的效价与动脉

粥样硬化的发生呈正相关^[63-65]。抑制 B2 细胞具有动脉粥样硬化保护作用^[66-68]。然而特异性干扰浆细胞功能可显著加速小鼠主动脉根部与主动脉弓的动脉粥样硬化^[69]。IgG 抗体在动脉粥样硬化中的作用存有争议:抗 ApoB 的 IgG 抗体可加重或保护动脉粥样硬化^[70-72]。

尽管 B 细胞在动脉粥样硬化形成中的作用仍然存在一些争议,但就目前的研究来看,B1 细胞具有动脉粥样硬化保护作用,B2 细胞则促进动脉粥样硬化。B 细胞促进动脉粥样硬化机制和抗动脉粥样硬化机制由抗 LDL 氧化特异性表位抗体驱动,这些抗体存在于动物和人的循环血液和斑块中^[73-74]。目前针对 LDL 和其他动脉粥样硬化相关抗原的主动免疫^[75-76]和被动免疫^[71,77]已经在动物实验中显示出动脉粥样硬化保护作用。

4 动脉粥样硬化的免疫防治策略

降低血液 LDL 水平是治疗动脉粥样硬化的基本策略。目前最有效的降脂药物为 HMG-CoA 还原酶抑制剂,即他汀类药物^[78],可以通过抑制内源性胆固醇合成降低血浆低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平,从而预防、减轻甚至逆转动脉粥样硬化^[79]。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9) 单克隆抗体干扰 PCSK9 与肝细胞低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 结合,减少 LDLR 降解,增加肝细胞对血浆 LDLC 的摄取,从而更为显著地降低血浆 LDLC 水平^[80]。然而,即使在使用他汀类药物和 PCSK9 抑制剂后,部分患者仍存在相当大的心血管疾病风险^[81]。除此之外,至少有 10% 的正常健康个体在不具备经典的风险因素情况下出现心血管疾病^[82]。

先天性免疫和适应性免疫在动脉粥样硬化的发生发展过程中起着重要作用,免疫调节因子以及细胞因子、趋化因子决定着动脉粥样硬化的进展^[83-84]。因此,动脉粥样硬化的免疫预防及治疗已成为目前动脉粥样硬化治疗研究的热点。

4.1 动脉粥样硬化疫苗

动脉粥样硬化伴随着对 LDL 和其他抗原的自身免疫反应,这些抗原可加剧或改善疾病的进程^[85]。研究表明,在动物模型上用 LDL 或 ApoB 多肽诱导保护性免疫可预防动脉粥样硬化。动脉粥样硬化疫苗的研究可追溯至 60 多年前,研究者给家

兔皮下注射 LDL 能减少动脉粥样硬化病变^[86]。随后的研究证明,不同 LDL 制剂免疫不同种属动物动脉粥样硬化,均具有保护作用^[72,87]。目前至少有 7 种 ApoB 的 MHC II 限制性肽段 (包含 LDL 的免疫优势表位) 疫苗对动脉粥样硬化是有保护作用的,即 P3、P6、P101、P102、P103、P18 及 P21^[88-90]。研究表明 ApoB 疫苗通过激活 Tregs^[91-95] 促进 CD4⁺ T 细胞产生 IL-10 或使小鼠体内产生 IgG 抗体,从而减少动脉粥样硬化的发生^[88,92]。然而最近的实验显示, ApoB 疫苗的动脉粥样硬化保护作用并不依赖于 IgG 抗体,而是通过 IL-10、ApoB 特异性 Treg 细胞实现^[96]。

目前尚不清楚疫苗接种是否可能推广到临床。最近的两项研究中鉴定出可用于免疫调节的人 ApoB 肽段表位^[97]。小鼠 ApoB 肽段用经典完全弗氏佐剂 (一种添加灭活分枝杆菌的矿物油乳剂) 或不完全佐剂 (缺乏完全弗氏佐剂中的分枝杆菌成分) 辅助。皮下或腹腔注射完全弗氏佐剂和不完全弗氏佐剂均能引起非特异性炎症^[98-99]。已经在临床上应用的佐剂角鲨烯油能够克服这一局限,可以用作 ApoB 多肽的佐剂^[96]。此外,还不清楚疫苗接种对已建立的动脉粥样硬化是否有效,因为绝大部分研究都集中在齧齿类动物预防新生动脉粥样硬化。

4.2 动脉粥样硬化抗体

4.2.1 ox-LDL 抗体 ox-LDL 通过 SR 和 TLR 激活斑块内巨噬细胞,促进泡沫细胞形成^[100]。人源化 ox-LDL 抗体能显著降低小鼠动脉粥样硬化的发生^[72]。然而,一项针对人 ApoB 多肽的单克隆 IgG 抗体的临床 II 期研究未能显示出预期的动脉粥样硬化保护作用^[101]。该研究采用针对 ApoB100 的丙二醛修饰表位的全人源化抗体 BI-204 (也被称为 MLDL1278A) 对 120 例稳定型冠心病患者进行治疗,12 周后,通过¹⁸F-FDG-PET 成像测量动脉血管炎症相对改变,两组之间没有差异。同时抗体治疗并不能改变患者高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 水平。GLACIER 研究失败的原因可能是研究者采用¹⁸F-FDG-PET 成像代替心血管终点,观察期仅 85 天,且研究人数较少;此外,纳入治疗的患者基础炎症水平较低也是其中一个因素。

4.2.2 IL-1 β 抗体 研究表明 IL-1 途径参与动脉粥样硬化,从 IL-1 β 在 VSMC 增殖和炎症激活中的作用到小鼠体内的研究表明,破坏 NLRP3/IL-1 β

途径可显著减少动脉粥样硬化斑块面积和炎症反应^[102-103]。Canakinumab 为全人源化单克隆抗体,能靶向抑制 IL-1 β 的表达,从而抑制炎症反应以及降低不良心血管事件的发生率。CANTOS 研究纳入超过 40 个国家 10 061 例有心肌梗死病史且 hs-CRP >2 mg/L 的稳定性动脉粥样硬化患者,随机分配服用 3 种不同剂量的 Canakinumab (ACZ885)。结果显示,使用中等剂量 Canakinumab 治疗可使患者非致死性心肌梗死、非致死性中风以及心血管死亡的主要终点降低 15% 左右^[104]。值得注意的是,患者致命性感染也有所增加。Canakinumab 是首个在稳定性动脉粥样硬化患者的大型 III 期临床试验中被证实有效的抗炎疗法。同时,作为第一个针对炎症而不是脂质且具备大规模安慰剂对照的临床试验,CANTOS 研究确认了动脉粥样硬化的炎症假说,并使心血管疾病的治疗迈入了一个新台阶。而另一项降低心血管炎症试验 (cardiovascular inflammation reduction trial, CIRT) 表明,既往有心肌梗死病史或冠状动脉多支病变的患者使用低剂量的甲氨蝶呤并不能降低 CRP、IL-1 β 及 IL-6 水平,也不能降低心血管疾病风险,提示动脉粥样硬化治疗必须靶向特异的动脉粥样硬化相关炎症途径^[105]。

4.2.3 胶原蛋白 VI 抗体 应用动脉粥样硬化患者血清筛选噬菌体随机肽库,得到与动脉粥样硬化

相关的胶原蛋白 VI (collagen VI, C VI) 的两个片段 C VIA5 和 C VIA6,并用其免疫高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠,可使动脉粥样硬化斑块面积降低 50% (专利授权号:201410270589.7)。同时提取动脉粥样硬化患者淋巴 B 细胞 mRNA,构建人噬菌体单链抗体 (single chain fragment variable, scFv) 库,筛选 C VIA6 肽段的 scFv,应用分子生物学方法制备全人抗体表达载体系统获得完整抗体,即 C VI mAb。ApoE^{-/-}小鼠高脂喂养 20 周后予以腹腔注射 C VI mAb (0.5 mg/次,1 次/周,共 3 周),注射后第 4 周取主动脉进行油红 O 染色,结果显示 C VI mAb 能使动脉粥样硬化斑块面积下降 50%,这与瑞典 Jan Nilsson 实验室 ox-LDL 抗体的治疗效果相似。机制研究方面发现,C VI mAb 能促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转变;增加胆固醇反转运相关蛋白的表达,使巨噬细胞将摄取的脂质通过 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 流出并转给高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL),HDL 经肝细胞清道夫受体 B I (scavenger receptor-B I, SR-B I) 转运到肝脏,在肝脏胆汁合成酶胆固醇 7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)、胆固醇 27 α -羟化酶 (cholesterol 27 α -hydroxylase, CYP27A1) 的作用下合成胆汁经胆道排出体外 (图 1)。

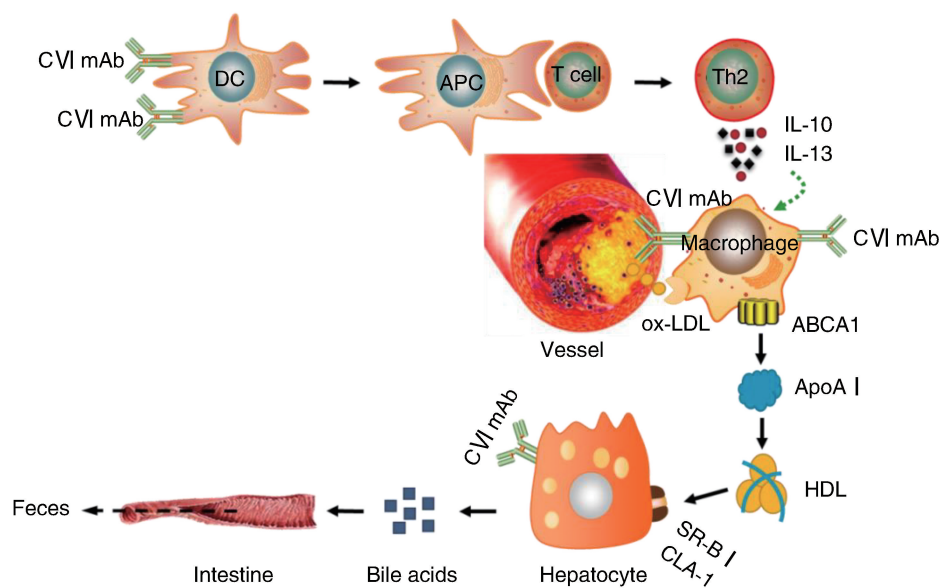


图 1. C VI mAb 逆转动脉粥样硬化斑块的机制

DC:树突状细胞 (dendritic cell); APC:抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell); Th2:辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell)。

Figure 1. Mechanism of C VI mAb reversing atherosclerotic plaques

5 结论与展望

以单核-巨噬细胞为主的固有免疫反应以及 T 细胞、B 细胞等引起的适应性免疫反应构成了动脉粥样硬化复杂的免疫网络。目前针对固有免疫的动脉粥样硬化性心血管疾病临床治疗研究相对成熟,如 CANTOS 研究证实对于有心脏病史且经过标准治疗后仍有炎症残留的患者,通过使用 IL-1 β 抗体能减少心血管复发事件;COLCOT 实验证明患者在心肌梗死后早期采用小剂量秋水仙碱治疗可降低心血管事件的复发^[106]。动脉粥样硬化疫苗与抗体治疗在动物实验中亦被证明有效,但针对 ApoB100 的全人源化抗体 BI-204 临床 II 期试验即 GLACIER 研究并未取得预期效果。鉴于免疫系统在动脉粥样硬化发生发展过程中举足轻重的地位,期待未来有更多的免疫治疗策略用于动脉粥样硬化性心血管疾病的治疗,进一步完善动脉粥样硬化理论以及改善心血管疾病患者的预后。

[参考文献]

- [1] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [2] SOEHNLEIN O, LIBBY P. Targeting inflammation in atherosclerosis—from experimental insights to the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 589-610.
- [3] GISTERA A, HANSSON G K. The immunology of atherosclerosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(6): 368-380.
- [4] ABDOLMALEKI F, GHEIBI H S, BIANCONI V, et al. Atherosclerosis and immunity: a perspective[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(6): 363-371.
- [5] MOHANTA S K, YIN C, PENG L, et al. Artery tertiary lymphoid organs contribute to innate and adaptive immune responses in advanced mouse atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2014, 114(11): 1772-1787.
- [6] BLASI C. The autoimmune origin of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 201(1): 17-32.
- [7] KIM K W, IVANOV S, WILLIAMS J W. Monocyte recruitment, specification, and function in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2020, 10(1): 15.
- [8] ROBBINS C S, CHUDNOVSKIY A, RAUCH P J, et al. Extramedullary hematopoiesis generates Ly-6C(high) monocytes that infiltrate atherosclerotic lesions[J]. *Circulation*, 2012, 125(2): 364-374.
- [9] SWIRSKI F K, LIBBY P, AIKAWA E, et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocyto-sis and give rise to macrophages in atheromata[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 195-205.
- [10] BASATEMUR G L, J RGENSEN H F. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. 2019, 16(12): 727-744.
- [11] RONG J X, SHAPIRO M, TROGAN E, et al. Transdifferentiation of mouse aortic smooth muscle cells to a macrophage-like state after cholesterol loading[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(23): 13531-13536.
- [12] ALLAHVERDIAN S, CHEHROUDI A C, MCMANUS B M, et al. Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2014, 129(15): 1551-1559.
- [13] FEIL S, FEHRENBACHER B, LUKOWSKI R, et al. Transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to macrophage-like cells during atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2014, 115(7): 662-667.
- [14] LESSNER S M, PRADO H L, WALLER E K, et al. Atherosclerotic lesions grow through recruitment and proliferation of circulating monocytes in a murine model[J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(6): 2145-2155.
- [15] POTTEAUX S, GAUTIER E L, HUTCHISON S B, et al. Suppressed monocyte recruitment drives macrophage removal from atherosclerotic plaques of ApoE^{-/-} mice during disease regression[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5): 2025-2036.
- [16] TACKE F, ALVAREZ D, KAPLAN T J, et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 185-194.
- [17] COMBADIÈRE C, POTTEAUX S, RODERO M, et al. Combined inhibition of CCL2, CX3CR1, and CCR5 abrogates Ly6C(hi) and Ly6C(lo) monocyto-sis and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. *Circulation*, 2008, 117(13): 1649-1657.
- [18] HOSEINI Z, SEPAHVAND F, RASHIDI B, et al. NLRP3 inflammasome: its regulation and involvement in atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2116-2132.
- [19] ORECCHIONI M, KOBIYAMA K, WINKELS H, et al. Olfactory receptor 2 in vascular macrophages drives atherosclerosis by NLRP3-dependent IL-1 production[J]. *Science*, 2022, 375(6577): 214-221.
- [20] SHEEDY F J, GREBE A, RAYNER K J, et al. CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 812-820.
- [21] WU X, XU M, LIU Z, et al. Pharmacological inhibition of IRAK1 and IRAK4 prevents endothelial inflammation and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106043.
- [22] LIN P, JI H H, LI Y J, et al. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 679797.
- [23] CHINETTI-GBAGUIDI G, BARON M, BOUHLEL M A, et al. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPAR γ and LXR α pathways[J]. *Circ Res*, 2011, 108(8): 985-995.
- [24] COLIN S, CHINETTI-GBAGUIDI G, STAELS B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis[J]. *Immunol Rev*, 2014, 262(1): 153-166.
- [25] KADL A, MEHER A K, SHARMA P R, et al. Identification of a novel macrophage phenotype that develops in response to atherogenic phospholipids via Nrf2[J]. *Circ Res*, 2010, 107(6): 737-746.
- [26] GLEISSNER C A, SHAKED I, ERBEL C, et al. CXCL4 down-

- regulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages[J]. *Circ Res*, 2010, 106(1): 203-211.
- [27] ERBEL C, TYKA M, HELMES C M, et al. CXCL4-induced plaque macrophages can be specifically identified by co-expression of MMP7⁺S100A8⁺ *in vitro* and *in vivo*[J]. *Innate Immun*, 2015, 21(3): 255-265.
- [28] ERBEL C, WOLF A, LASITSCHKA F, et al. Prevalence of M4 macrophages within human coronary atherosclerotic plaques is associated with features of plaque instability[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 186: 219-225.
- [29] HE S, KAHLES F, RATTIK S, et al. Gut intraepithelial T cells calibrate metabolism and accelerate cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2019, 566(7742): 115-119.
- [30] JONASSON L, HOLM J, SKALLI O, et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque[J]. *Arteriosclerosis*, 1986, 6(2): 131-138.
- [31] FERNANDEZ D M, RAHMAN A H, FERNANDEZ N F, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques[J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1576-1588.
- [32] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 387-401.
- [33] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD A B, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS⁺) *vs.* classically and M2 (LPS⁻) *vs.* alternatively activated macrophages[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1084.
- [34] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Herz*, 2019, 44(2): 107-120.
- [35] GAO S, ZHANG W, ZHAO Q, et al. Curcumin ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E deficient asthmatic mice by regulating the balance of Th2/Treg cells[J]. *Phytomedicine*, 2019, 52: 129-135.
- [36] DAVENPORT P, TIPPING P G. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(3): 1117-1125.
- [37] KING V L, SZILVASSY S J, DAUGHERTY A. Interleukin-4 deficiency decreases atherosclerotic lesion formation in a site-specific manner in female LDL receptor^{-/-} mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(3): 456-461.
- [38] AIT-OUFELLA H, LAVILLEGRAND J R, TEDGUI A. Regulatory T cell-enhancing therapies to treat atherosclerosis[J]. *Cells*, 2021, 10(4): 723.
- [39] GEORGE J, SCHWARTZENBERG S, MEDVEDOVSKY D A, et al. Regulatory T cells and IL-10 levels are reduced in patients with vulnerable coronary plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 519-523.
- [40] KUAN R, AGRAWAL D K, THANKAM F G. Treg cells in atherosclerosis[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(5): 4897-4910.
- [41] ROBERTSON A K, RUDLING M, ZHOU X, et al. Disruption of TGF-beta signaling in T cells accelerates atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(9): 1342-1350.
- [42] MAGANTO-GARCÍA E, TARRIO M L, GRABIE N, et al. Dynamic changes in regulatory T cells are linked to levels of diet-induced hypercholesterolemia[J]. *Circulation*, 2011, 124(2): 185-195.
- [43] HWANG Y, YU H T, KIM D H, et al. Expansion of CD8⁺T cells lacking the IL-6 receptor α chain in patients with coronary artery diseases (CAD)[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 249: 44-51.
- [44] KOLBUS D, RAMOS O H, BERG K E, et al. CD8⁺T cell activation predominate early immune responses to hypercholesterolemia in ApoE^{-/-} mice[J]. *BMC Immunol*, 2010, 11: 58.
- [45] SEJKENS T P, POELS K, MEILER S, et al. Deficiency of the T cell regulator Casitas B-cell lymphoma-B aggravates atherosclerosis by inducing CD8⁺T cell-mediated macrophage death[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(4): 372-382.
- [46] CHYU K Y, ZHAO X, DIMAYUGA P C, et al. CD8⁺T cells mediate the athero-protective effect of immunization with an ApoB-100 peptide[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30780.
- [47] RAZA I G A, CLARKE A J. B cell metabolism and autophagy in autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681105.
- [48] SRIKAKULAPU P, MCNAMARA C A. B cells and atherosclerosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(5): H1060-H1067.
- [49] TSIAIOULAS D, SAGE A P, MALLAT Z, et al. Targeting B cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 296-302.
- [50] SAGE A P, TSIAIOULAS D, BINDER C J, et al. The role of B cells in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3): 180-196.
- [51] 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.
- [52] CHOU M Y, FOGELSTRAND L, HARTVIGSEN K, et al. Oxidation-specific epitopes are dominant targets of innate natural antibodies in mice and humans[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(5): 1335-1349.
- [53] BINDER C J, HÖRKKÖ S, DEWAN A, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation; molecular mimicry between streptococcus pneumoniae and oxidized LDL[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 736-743.
- [54] RAVANDI A, BOEKHOLDT S M, MALLAT Z, et al. Relationship of IgG and IgM autoantibodies and immune complexes to oxidized LDL with markers of oxidation and inflammation and cardiovascular events; results from the EPIC-Norfolk Study[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(10): 1829-1836.
- [55] SJÖGREN P, FREDRIKSON G N, SAMNEGARD A, et al. High plasma concentrations of autoantibodies against native peptide 210 of apoB-100 are related to less coronary atherosclerosis and lower risk of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(18): 2218-2226.
- [56] MAJOR A S, FAZIO S, LINTON M F. B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11): 1892-1898.
- [57] KYAW T, TAY C, KRISHNAMURTHI S, et al. B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions[J]. *Circ Res*, 2011, 109(8): 830-840.

- [58] GILLOTTE T K, BOULLIER A, WITZTUM J L, et al. Scavenger receptor class B type I as a receptor for oxidized low density lipoprotein[J]. *J Lipid Res*, 2001, 42(9): 1474-1482.
- [59] 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.
- [60] AIT O H, SAGE A P, MALLAT Z, et al. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2014, 114(10): 1640-1660.
- [61] NIMMERJAHN F, RAVETCH J V. Divergent immunoglobulin G subclass activity through selective Fc receptor binding[J]. *Science*, 2005, 310(5753): 1510-1512.
- [62] DEKKERS G, BENTLAGE A, STEGMANN T C, et al. Affinity of human IgG subclasses to mouse Fc gamma receptors[J]. *MAbs*, 2017, 9(5): 767-773.
- [63] TSIMIKAS S, BRILAKIS E S, LENNON R J, et al. Relationship of IgG and IgM autoantibodies to oxidized low density lipoprotein with coronary artery disease and cardiovascular events[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(2): 425-433.
- [64] TSIMIKAS S, PALINSKI W, WITZTUM J L. Circulating autoantibodies to oxidized LDL correlate with arterial accumulation and depletion of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(1): 95-100.
- [65] BJÖRKBÄCKA H, ALM R, PERSSON M, et al. Low levels of apolipoprotein B-100 autoantibodies are associated with increased risk of coronary events[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(4): 765-771.
- [66] 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): e29371.
- [67] 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): 4410-4419.
- [68] AIT-OUFELLA H, HERBIN O, BOUAZIZ J D, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8): 1579-1587.
- [69] SAGE A P, NUS M, BAGCHI C J, et al. X-box binding protein-1 dependent plasma cell responses limit the development of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2017, 121(3): 270-281.
- [70] TAY C, LIU Y H, KANELAKIS P, et al. Follicular B cells promote atherosclerosis via T cell-mediated differentiation into plasma cells and secreting pathogenic immunoglobulin G[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): e71-e84.
- [71] SCHIOPU A, BENGTSOON J, SÖDERBERG I, et al. Recombinant human antibodies against aldehyde-modified apolipoprotein B-100 peptide sequences inhibit atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004, 110(14): 2047-2052.
- [72] SCHIOPU A, FREUND U 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): 2313-2318.
- [73] TSIMIKAS S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2006, 8(1): 55-61.
- [74] PALINSKI W, HÖRKKÖ S, MILLER E, et al. Cloning of monoclonal autoantibodies to epitopes of oxidized lipoproteins from apolipoprotein E-deficient mice. Demonstration of epitopes of oxidized low density lipoprotein in human plasma[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(3): 800-814.
- [75] SHAH P K, CHYU K Y, DIMAYUGA P C, et al. Vaccine for atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(25): 2779-2791.
- [76] KLINGENBERG R, KETELHUTH D F, STRODTHOFF D, et al. Subcutaneous immunization with heat shock protein-65 reduces atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Immunobiology*, 2012, 217(5): 540-547.
- [77] FARIA-NETO J R, CHYU K Y, 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.
- [78] STRANDBERG T E. Role of statin therapy in primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(8): 28.
- [79] ZHAO W, XIAO Z J, ZHAO S P. The benefits and risks of statin therapy in ischemic stroke: a review of the literature[J]. *Neurol India*, 2019, 67(4): 983-992.
- [80] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [81] BOHULA E A, GIUGLIANO R P, LEITER L A, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial[J]. *Circulation*, 2018, 138(2): 131-140.
- [82] GREENLAND P, KNOLL M D, STAMLER J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events[J]. *JAMA*, 2003, 290(7): 891-897.
- [83] LEY K. Role of the adaptive immune system in atherosclerosis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(5): 2273-2281.
- [84] ROY P, ORECCHIONI M, LEY K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021. DOI: 10.1038/s41577-021-00584-1.
- [85] RAHMAN M S, WOOLLARD K. Atherosclerosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1003(10): 121-144.
- [86] GERO S, GERGELY J, JAKAB L, et al. Inhibition of cholesterol atherosclerosis by immunisation with beta-lipoprotein[J]. *Lancet*, 1959, 2(788): 6-7.
- [87] PALINSKI W, MILLER E, WITZTUM J L. Immunization of low density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(3): 821-825.
- [88] KIMURA T, TSE K, MCARDLE S, et al. Atheroprotective vaccination with MHC-II-restricted ApoB peptides induces peritoneal IL-10-producing CD4 T cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(4): H781-H790.
- [89] FREDRIKSON G N, SÖDERBERG I, LINDHOLM M, et al. Inhibition of atherosclerosis in ApoE-null mice by immunization with apoB-100 peptide sequences[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(5): 879-884.

- [90] HONJO T, CHYU K Y, DIMAYUGA P C, et al. ApoB-100-related peptide vaccine protects against angiotensin II-induced aortic aneurysm formation and rupture[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(6): 546-556.
- [91] KIMURA T, KOBIYAMA K, WINKELS H, et al. Regulatory CD4⁺ T cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B[J]. *Circulation*, 2018, 138(11): 1130-1143.
- [92] HERMANSSON A, JOHANSSON D K, KETELHUTH D F, et al. Immunotherapy with tolerogenic apolipoprotein B-100-loaded dendritic cells attenuates atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. *Circulation*, 2011, 123(10): 1083-1091.
- [93] WIGREN M, KOLBUS D, DUNÉR P, et al. Evidence for a role of regulatory T cells in mediating the atheroprotective effect of apolipoprotein B peptide vaccine[J]. *J Intern Med*, 2011, 269(5): 546-556.
- [94] HERBIN O, AIT-OUFELLA H, YU W, et al. Regulatory T-cell response to apolipoprotein B100-derived peptides reduces the development and progression of atherosclerosis in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(3): 605-612.
- [95] KLINGENBERG R, LEBENS M, HERMANSSON A, et al. Intranasal immunization with an apolipoprotein B-100 fusion protein induces antigen-specific regulatory T cells and reduces atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(5): 946-952.
- [96] KOBIYAMA K, VASSALLO M, MITZI J, et al. A clinically applicable adjuvant for an atherosclerosis vaccine in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(9): 1580-1587.
- [97] GISTER A, HERMANSSON A, STRODTHOFF D, et al. Vaccination against T-cell epitopes of native ApoB100 reduces vascular inflammation and disease in a humanized mouse model of atherosclerosis[J]. *J Intern Med*, 2017, 281(4): 383-397.
- [98] KHALLOU-LASCHET J, TUPIN E, CALIGIURI G, et al. Atheroprotective effect of adjuvants in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184(2): 330-341.
- [99] BUSCHER K, EHINGER E, GUPTA P, et al. Natural variation of macrophage activation as disease-relevant phenotype predictive of inflammation and cancer survival[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 16041.
- [100] MALEKMOHAMMAD K, BEZSONOV E E, RAFIEIAN-KOPAEI M. Role of lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis: focus on molecular and cellular mechanisms[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 707529.
- [101] LEHRER-GRAIWER J, SINGH P, ABDELBAKY A, et al. FDG-PET imaging for oxidized LDL in stable atherosclerotic disease: a phase II study of safety, tolerability, and anti-inflammatory activity[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(4): 493-494.
- [102] MARTA B, MALLAT Z, XUAN L. NLRP3 inflammasome pathways in atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267: 127-138.
- [103] LIBBY P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18): 2278-2289.
- [104] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [105] RIDKER P M, EVERETT B M, PRADHAN A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 752-762.
- [106] BOUABDALLAOUI N, TARDIF J C, WATERS D D, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(42): 4092-4099.

(此文编辑 文玉珊)