

本文引用: 董亚兰, 胡德胜. 动脉粥样硬化的炎症应答特征及运用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 304-312.

· 动脉粥样硬化与免疫炎症专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-04-0304-09

动脉粥样硬化的炎症应答特征及运用

董亚兰, 胡德胜

(华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科, 湖北省武汉市 430022)

[专家简介] 胡德胜, 教授, 博士研究生导师。留德博士, 博士后, 现为华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科科室副主任, 党支部书记; 国家海外高层次人才、国家中医药管理局“青年岐黄”学者、华中科技大学“华中卓越学者”、湖北省医学青年拔尖人才(第一层次)、武汉市中青年医学骨干人才、协和医院“登峰人才计划”入选者, 担任湖北省医学免疫学会老年病专业委员会主任委员等职务。主要研究方向为血管稳态与免疫调控, 主持德国“弗里德里希-鲍尔”科研基金1项及国家自然科学基金项目数项, 曾获国家科技进步二等奖(4/10)、湖北省侨联梁亮胜侨界科技二等奖等奖项。目前已经发表20余篇高质量的学术论文, 包括以第一/共同第一作者在 *Immunity*、*Nature Immunology* 杂志上发表3篇。担任国家自然科学基金评审专家, 以及 *Front Immunol*、*Eur J Immunol* 等杂志的审稿人。



[关键词] 动脉粥样硬化; 固有免疫; 适应性免疫; 动脉三级淋巴组织; 抗炎治疗

[摘要] 动脉粥样硬化是多种心血管疾病共同病理基础。越来越多证据表明, 炎症在动脉粥样硬化的病理生理过程中发挥重要作用。动脉粥样硬化的发展受先天性免疫与适应性免疫细胞成分调控, 且与全身炎症水平相关, 多种炎症因子可作为动脉粥样硬化相关心血管疾病的预测指标。同时, 一些抗炎治疗的临床试验表明, 降低系统性炎症因子水平能够减少心血管事件风险。文章重点阐述了炎症在动脉粥样硬化中的作用、动脉粥样硬化发展中免疫应答的特征, 以及目前针对动脉粥样硬化抗炎治疗的临床研究进展, 以期对动脉粥样硬化治疗提供新的策略及靶点。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

Characteristics and application of inflammatory response in atherosclerosis

DONG Yalan, HU Desheng

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; innate immunity; adaptive immunity; artery tertiary lymphoid organs; anti-inflammatory therapy

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the common pathological basis of various cardiovascular diseases. A large number of evidences indicate that inflammation plays an important role in the pathophysiological process of atherosclerosis. The development of atherosclerosis is regulated by innate and adaptive immune cells, and is closely related to the level of systemic inflammation. A variety of inflammatory factors can be used as predictors of atherosclerosis related cardiovascular diseases, meanwhile, some clinical trials for anti-inflammatory therapy have shown that the risk of cardiovascular events are decreased by reducing the level of systemic inflammatory factors. This article focuses on the role of inflammation, the characteristics of immune response in the development of atherosclerosis, as well as the current progress of clinical research on anti-inflammatory therapy of atherosclerosis, aiming to provide new therapeutic strategies and targets for atherosclerosis.

[收稿日期] 2021-10-07

[修回日期] 2021-11-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31770983, 81974249)

[作者简介] 董亚兰, 博士研究生, 研究方向为血管外膜免疫反应机制, E-mail 为 dongyalan19@126.com。通信作者胡德胜, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血管外膜淋巴细胞集聚与血管疾病, E-mail 为 desheng.hu@hust.edu.cn。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是以大中动脉内膜形成富含脂质及免疫细胞斑块为特征的一种病理状态,是缺血性心肌病、心肌梗死、中风等心血管疾病,以及一些外周动脉疾病的共同病理基础^[1]。研究表明,动脉粥样硬化性心血管疾病具有高发病率、高致残及致死性的特点,是目前导致全球性死亡的首要疾病,并逐步呈现年轻化发病的趋势^[2]。因此,明确 As 的发病机制对临床治疗具有重大的指导意义。

在过去的几个世纪中,对 As 病理生理学的研究派生出了以“脂质浸润学说”“损伤反应学说”“单克隆学说”为主的观点,其中,基于高胆固醇血症与 As 之间强有力的关联性,直到 20 世纪 70 年代,“脂质浸润学说”一直主导着研究者的思维^[3]。20 世纪 90 年代末,炎症在 As 及其并发症中的作用逐步受到认可,炎症及免疫反应导致 As 的观点也引起了越来越多的关注^[4]。“炎症学说”为 As 的研究及药物研发提供了新的方向。本文就目前 As 相关疾病发展中炎症免疫应答特点进行讨论,以期 As 相关疾病的治疗提供新的治疗策略。

1 动脉粥样硬化是慢性炎症性疾病

大量的临床及实验数据表明,炎症贯穿了 As 发生发展及 As 相关性心血管事件的全过程^[4]。尽管部分研究认为高胆固醇血症是 As 发生的始作俑者,但其诱发 As 的机制仍与炎症刺激相关。机体在正常情况下,血管内皮细胞能够抵抗血液中白细胞的黏附,而在动物模型中,给予致 As 饮食可造成血管内皮细胞局部炎症的产生并出现内皮细胞通透性增加^[3]。在血管黏附因子的作用下,白细胞进入并黏附到血管内膜。其中,单核细胞进入内膜后变成组织吞噬细胞,吞噬过多脂质形成泡沫细胞,这是早期 As 病变形成的标志^[5]。同样,T 细胞也可在黏附因子的作用下进入血管内膜,在抗原的刺激下进一步分化成辅助性 T(helper T, Th) 细胞。这些泡沫细胞及 Th 细胞可分泌组织因子、细胞因子等炎症介质,加重血管内膜局部的炎症反应。研究发现,血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、P-选择素(P-selectin)等表面黏附分子是介导动脉内皮细胞与白细胞黏附的重要效应分子,其在 As 模型内皮表达升高早于白细胞募集^[6]。VCAM-1 的升高由动脉内膜中积累的氧化脂蛋白颗粒所诱发的炎症引起,而高脂血症导致了内膜脂蛋白颗粒的沉积,脂蛋白氧化产生的氧化磷脂等物质

能够激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的表达,进而诱导部分由 NF- κ B 介导的 VCAM-1 基因转录的激活^[3,7]。同时,一些高表达于 As 病变部位的促炎细胞因子也能通过该途径促进 VCAM-1 的表达,这些促炎细胞因子多数来源于病变部位浸润的先天免疫及适应性免疫细胞之间的相互作用,进而维持并放大局部炎症反应^[3]。

一项关于人类生物标志物的研究表明,炎症指标能够独立于所有传统心血管疾病的危险因素预测心血管疾病的风险^[8]。其中 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为全身炎症反应的标志物,被证实可用于衡量个体与 As 风险相关的整体先天免疫状态的指标^[8],进一步支持了 As 的炎症学说。新近研究表明,血浆中残余脂蛋白的浓度与 CRP 的水平相关^[9],这为阐述脂质、炎症与 As 之间的关系再次提供了强有力的证据。与 CRP 相同,促炎因子 IL-6 也是独立于传统危险因素,与心血管风险相关的生物学指标^[10],IL-6 的水平与内皮功能障碍和亚临床期 As 呈正相关^[11]。这些研究均表明,As 属于一种慢性炎症性疾病。

2 动脉粥样硬化过程中的免疫应答

2.1 内膜免疫应答

众所周知,As 斑块的特征是过多脂质在动脉内膜的积累,同时伴随大量巨噬细胞、T 细胞及肥大细胞等免疫细胞的浸润,表明它在一定程度上是由多种免疫细胞介导的慢性炎症反应^[12]。多项研究证实,固有免疫及适应性免疫细胞亚群在 As 内膜病变区域中有重要作用,为免疫细胞激活推动 As 发展提供了关键的分子机制^[2,13]。

2.1.1 固有免疫 研究表明,单核/巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)及肥大细胞等许多固有免疫细胞都与 As 的进展有关^[14]。其中,单核/巨噬细胞被认为发挥了最主要作用,它们在病变区域胆固醇积累、细胞因子产生、死亡细胞碎片清除及基质重塑等过程中发挥重要作用^[15]。高胆固醇血症能够促进造血干细胞和祖细胞增殖,进而导致系统性单核细胞增多^[15-16]。在趋化因子受体 CCR2 及其配体 CCL2 的作用下,介导黏附在内皮细胞上的单核细胞向内膜下流入^[15]。进入斑块内的单核细胞进一步分化为巨噬细胞和 DC,参与抗原递呈^[17];同时单核细胞来源的巨噬细胞能够摄取和清除过多的脂蛋白,导致泡沫细胞形成^[18]。同时脂质不断被摄取而流出受阻,导致泡沫细胞死

亡,进而被其他巨噬细胞以胞葬的形式清除;当巨噬细胞吞噬的死亡细胞过多导致细胞负荷过重时,其裂解并释放促炎细胞因子及所含的脂质^[19]。与传统巨噬细胞相同,斑块中的巨噬细胞具有促炎及抑炎表型,然而其不同于经典细胞分型^[20]。单细胞测序发现,在小鼠主动脉中至少存在5个不同亚型的巨噬细胞,主要包含炎性巨噬细胞、I型干扰素诱导细胞、TREM2^{high}巨噬细胞、Mac^{AIR}细胞等,它们主要来源于血液单核细胞,参与As发展的各个时期^[2]。而来源于胚胎期CX₃CR₁⁺前体细胞的常驻巨噬细胞,能够抑制血管平滑肌细胞的胶原生成,限制动脉硬化发展,其在病变组织中的表达明显下降^[21]。值得注意的是,最近的谱系追踪研究表明,在对As前刺激的反应中,血管平滑肌细胞可以经历表型改变而表现出巨噬细胞样表型,然而这一结果尚存在争议^[22]。

以往观点认为,中性粒细胞并未参与As的发生发展,近年来,越来越多的证据显示中性粒细胞存在于斑块中并参与As形成的各个阶段^[23]。与单核/巨噬细胞相似,中性粒细胞作为人体炎症的第一道防线,也能被招募到As病变部位^[24]。研究表明,血小板活化与As的病理生理明显相关。血小板活化能够合成和释放大量黏附蛋白、凝血因子、细胞因子及趋化因子等生物活性物质,其中,中性粒细胞的招募主要受血小板活化所释放的趋化因子调控^[23-24]。中性粒细胞能够释放组织蛋白酶G、防御素等颗粒蛋白,进而招募单核细胞,促进As的发展;同时,这些颗粒蛋白能够激活斑块中的巨噬细胞,促进泡沫细胞形成^[23]。

不同于中性粒细胞,DC存在于正常人和小鼠的动脉内膜中,在As发展过程中含量明显增加并伴随表型的转变^[25]。在病变组织中,同时存在传统的DC及浆细胞样DC,不同亚型的DC在As发展中的作用却不尽相同。其中,高表达共刺激分子CD40、CD80和CD86的炎症性细胞亚群CD11c⁺CD11b⁺CD8α⁻CCL17⁻型DC为病变组织特异性表达^[26]。而在斑块的坏死中心,CD8α⁺DC以CLEC9A依赖的方式感知坏死细胞并抑制抗炎因子IL-10的产生而促进As的发展^[27]。在As发展过程中,DC主要通过抗原依赖的方式激活T细胞、调节适应性免疫发挥作用^[2]。DC对T细胞的激活依赖于Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)介导的DC细胞成熟,研究发现,抑制TLR信号的转基因小鼠As斑块中募集的效应T细胞和调节性T(regulatory T, Treg)细胞减少,进而导致斑块扩大,这可能是因为Treg水平的

下降导致招募单核细胞的趋化因子CCL2产生增加,促进了病灶的发展^[28],这也肯定了成熟DC对As的保护作用。

肥大细胞是过敏反应和先天免疫反应的主要效应细胞,在刺激条件下通过释放各种预制及新合成的生物活性介质发挥作用。以往研究表明,在人类As斑块中有肥大细胞的聚集,并且在病变血管周围激活的肥大细胞数量明显增加^[29]。Sun等^[30]利用LDLR^{-/-}小鼠与肥大细胞缺陷的Kit^{W^{sh}/W^{sh}}小鼠杂交发现,肥大细胞通过释放促炎细胞因子IL-6和IFN-γ促进As发展。然而,肥大细胞糜酶能够特异性裂解介导胆固醇排出的主要受体——缺乏脂质的前β-高密度脂蛋白中主要抗炎组分载脂蛋白AI(apolipoprotein A I, ApoA I)的羧基末端,使其丧失抗炎效应^[31]。在As病变过程中,激活的肥大细胞能够释放单核细胞趋化因子并诱导内皮细胞表达黏附分子,诱导单核细胞向病变部位募集^[32];同时,肥大细胞的主要活性介质组胺能够促进内皮组胺H1受体表达,增加主动脉内皮对循环低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的渗透性,加速LDL颗粒进入易感内膜层内^[33]。值得注意的是,组胺的释放也激活了内皮细胞对高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的渗透,促进巨噬细胞对吞噬脂质的排出,抑制As进展^[34]。因此,活化的肥大细胞能够通过促进含胆固醇的LDL颗粒沉积并降低HDL诱导胆固醇的排出能力,促进泡沫细胞形成,从而加速As发展^[35]。新近研究表明,肥大细胞也能够发挥抗原提呈细胞的作用,在As中直接调节适应性免疫^[36]。在高脂血症条件下,肥大细胞表面主要组织相容性复合体II(major histocompatibility complex- II, MHC- II)表达增加,表明肥大细胞可通过MHC- II在体内递呈抗原;同时,高脂增强了肥大细胞表面共刺激分子CD86的表达,从而刺激T细胞增殖^[36]。

2.1.2 适应性免疫 除了固有免疫细胞的调控作用外,适应性免疫成分在人类病变组织中也被发现存在。在模型动物中,利用ApoE^{-/-}小鼠与Rag1^{-/-}、Rag2^{-/-}(T、B淋巴细胞缺陷)或严重联合免疫缺陷小鼠进行杂交,可明显降低后代As的发生率,表明适应性免疫在As中有重要作用^[37]。

As斑块中存在大量的T淋巴细胞,其表面表达的CD3、CD4与T细胞受体能与巨噬细胞、DC等抗原提呈细胞相互作用,在特异性抗原的作用下,T细胞活化并产生促炎细胞因子促进As发展。研究显示,参与募集单核/巨噬细胞的趋化因子及黏附分

子同时也介导了 T 淋巴细胞的招募, T 细胞也是最早参与 As 形成的效应细胞^[38]。CD4⁺T 细胞能分化为辅助 T 细胞, 在抗原识别中发挥关键作用。其中, Th1 细胞为 As 斑块中最主要的 T 细胞, 其能够通过分泌 IFN- γ 、TNF- α 及 IL-2 等促炎细胞因子进一步作用于巨噬细胞和血管细胞发挥促炎效应^[24]。不同于 Th1, Th2 细胞可减轻 As 的发展^[39], 能够释放 IL-4、IL-5 及 IL-10 等抑炎因子, 其标志性细胞因子 IL-4 可能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 诱导巨噬细胞向 M2 型极化, 从而抑制炎症, 发挥抗 As 效应^[40]。近年来关注的 Th17 细胞在 As 中的发展尚有争议, 有研究表明, 在 LDLR^{-/-}小鼠中, Th17 细胞效应因子 IL-17A 有助于斑块稳定, 具有抗 As 的作用^[41]; 而另一项研究表明, 在 As 小鼠模型中, 敲除 IL-17A 或者其受体能够抑制 As 的发展, 抑制

易损斑块的形成^[42]。调节性 T 细胞及其分泌的效应因子 IL-10 及 TGF- β 则已被证明与 As 的发生呈明显负相关^[43]。

除 T 细胞外, B 细胞及体液免疫也参与了 As, 但病变区域仅有少量的 B 细胞位于斑块内, 大部分位于外膜^[38]。B 细胞可以分为分泌 IgM 抗体的 B1 型细胞和分泌 IgG、IgE 的 B2 型细胞, 其对 As 的差异调控也依赖于特定的亚型。研究表明, 来源于 B1 细胞的特异性 IgM 能够识别并结合氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), 抑制巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取从而降低炎症, 对 As 的形成发挥保护作用^[44]; 而 B2 型细胞则促进了 As 的发展, 已证实其分泌的针对 LDL、ox-LDL 的高亲和力 IgG 抗体的滴度与 As 呈明显正相关^[45]。As 内膜免疫应答的细胞调控作用见表 1。

表 1. 内膜免疫中细胞对 As 的调控
Table 1. regulation of As by immune cells in intima

细胞类型	对动脉硬化的调控	调控方式	参考文献
巨噬细胞	炎性巨噬细胞、I 型干扰素诱导细胞、TREM2 ^{high} 巨噬细胞、Mac ^{AIR} 等 M1 型细胞促进斑块进展	吞噬过多死亡细胞及脂质, 形成泡沫细胞, 释放促炎因子	[19]
	CX ₃ CR ₁ ⁺ 常驻巨噬细胞等 M2 型细胞抑制斑块进展	抑制血管平滑肌细胞的胶原生成	[21]
中性粒细胞	促进斑块进展	释放组织蛋白酶 G、防御素等颗粒蛋白, 招募单核细胞	[23-24]
树突状细胞	成熟 DC 抑制斑块扩大	激活 T 细胞并诱导向 Treg 分化	[28]
	CD8 α ⁺ DC 促进斑块发展	以 CLEC9A 依赖的方式感知坏死细胞并抑制 IL-10 的产生	[27]
肥大细胞	促进斑块进展	诱导单核细胞募集	[30]
		促进 LDL 沉积并降低 HDL 诱导胆固醇的排出能力来促进泡沫细胞形成	[35]
		发挥抗原递呈的作用并促进 T 细胞增殖	[36]
T 淋巴细胞	Th1 细胞促进斑块炎症	分泌 IFN- γ 、TNF- α 及 IL-2 等促炎细胞因子作用于巨噬细胞和血管细胞	[24]
	Th2 细胞抑制斑块炎症	释放 IL-4、IL-5 及 IL-10 等抑炎因子, 诱导巨噬细胞向抑炎表型转化	[39-40]
	Th17 细胞对斑块的双向调控	IL-17A 有助于稳定斑块	[41]
		IL-17A 及其受体增加易损斑块的形成	[42]
Treg 细胞抑制斑块进展	分泌 IL-10 及 TGF- β 等抑炎因子	[43]	
B 淋巴细胞	B1 细胞抑制斑块炎症	分泌特异性 IgM 能够识别并结合 ox-LDL, 抑制巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取	[44]
	B2 细胞促进斑块进展	分泌针对 LDL、ox-LDL 的高亲和力 IgG 抗体	[45]

2.2 外膜免疫应答

以往对 As 的研究主要聚焦在内膜,但越来越多的证据表明,外膜作为炎症反应的先行者由外向内参与了 As 发展的过程^[46]。动脉外膜是包绕血管的外部结缔组织结构,正常情况下,其包含的主要细胞成分为成纤维细胞、肥大细胞、巨噬细胞及 T 细胞等^[47]。过往认为外膜的主要作用是支撑血管,为神经末梢及滋养血管提供支架,近年来,外膜除了作为一个支撑结构,在维持动脉稳态如动脉壁重塑及 As 进展中的作用也逐渐得到认识与发展^[48-50]。

研究显示,在人类 As 病变组织中,尽管肥大细胞在内膜病变区域被激活,但其主要聚集在动脉外层或外膜,并且与 As 斑块的易发部位一致;背侧段的肥大细胞聚集要高于腹侧段,表明外膜肥大细胞可能在 As 的起始和发展中发挥重要作用^[29]。此后,Bot 等^[51]首次在 ApoE^{-/-}小鼠中证实了动脉外膜巨噬细胞参与了 As 发展及斑块稳定性,系统性激活肥大细胞能够促进颈部 As 斑块的发展。同时,靶向激活血管周围的肥大细胞显著增加了晚期斑块内出血、巨噬细胞凋亡、血管渗漏及白细胞聚集等斑块不稳定现象的发生,这也是外膜免疫反应调控内膜的一个重要证据。

早在 1962 年就有研究证实在 As 患者的外膜存在炎症细胞的聚集,并且外膜的炎症反应程度与内膜斑块的严重程度呈正相关^[52]。ApoE^{-/-}小鼠能够自发形成 As 斑块,是 As 研究常用模式动物。Gräbner 等^[49]利用不同年龄段 ApoE^{-/-}小鼠研究后发现,随着小鼠饲养周龄的增加,与内膜斑块病灶对应的外膜可见大量炎症细胞聚集区,并逐渐呈现出特定的组织结构。通过组织染色发现,这些聚集的炎症细胞形成了类似于二级淋巴组织的结构,由 T 细胞区、B 细胞滤泡区、高内皮静脉 (high endothelial venules, HEV) 以及滤泡树突状细胞 (follicular dendritic cell, FDC) 等构成,并定义为动脉三级淋巴组织 (artery tertiary lymphoid organs, ATLO) (图 1)。按照 T 细胞/B 细胞的聚集程度可将 ATLO 的形成程度划分为 4 个等级,在 ApoE^{-/-}小鼠中,52 周龄开始在外膜观测到早期 ATLO 的形成,随着周龄不断增加,ATLO 结构逐渐趋于完善,在 78 周龄形成成熟的 ATLO^[49]。值得注意的是,ATLO 的形成更多见于腹主动脉段,呈新月状包裹在动脉外壁,且其对应的内膜必然伴随粥样硬化斑块形成,并且二者大小呈明显正相关^[49]。参照小鼠 ATLO 形成程度划分的标准,Akhavanpoor 等^[53]采用组织染色的方式对缺血性心脏病、心肌梗死患者的

冠状动脉进行分析,并以扩张型心肌病患者的组织作为对照发现,所有存在冠状动脉粥样硬化斑块形成的区域,其对应的外膜亦可见不同层次的 ATLO 形成,并且与内膜斑块的稳定性密切相关,其中心肌梗死患者形成的均为成熟 ATLO,这也进一步表明了外膜 ATLO 的形成与内膜斑块之间的关系密不可分。

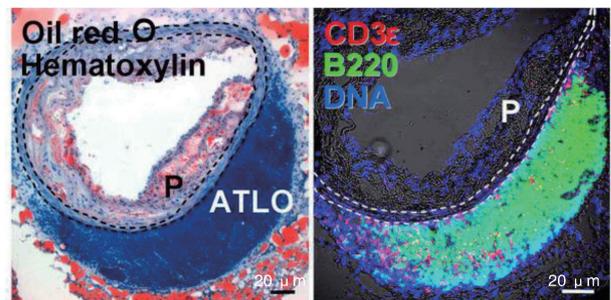


图 1. ATLO 的解剖位置 (油红 O 染色) 及主要细胞组成 (T/B 细胞免疫荧光)^[49]

ATLO 代表动脉三级淋巴组织, P 代表斑块。

Figure 1. Anatomical location (oil red O staining) and cellular composition (T/B cell immunofluorescence) of ATLO

研究表明,外膜 ATLO 的形成受血管中膜平滑肌细胞的调控。在病变区域对应的中膜平滑肌细胞高表达的趋化因子 CXCL13、CCL21 和 LTβR 信号通路,共同参与了 ATLO 的形成^[49,54]。值得注意的是,通过基因敲除小鼠模型发现,特异性敲除血管平滑肌细胞 LTβR,可引起外膜细胞聚集明显减少,ATLO 形成受限,结构缺失,而其对应的内膜斑块明显增大^[54],这表明,外膜在炎症反应下形成的 ATLO 能够抑制内膜斑块的发展。而另一项研究显示,滤泡辅助 T 细胞 (follicular helper T cell, Tfh)-生发中心 (germinal center, GC) B 细胞轴在 ATLO 的形成中发挥重要作用,抑制该轴能够破坏 ATLO 的结构完整,同时抑制内膜斑块的形成^[55]。尽管外膜 ATLO 的形成对内膜免疫调控结果的研究存在争议,但可以肯定外膜免疫可以调控内膜斑块的发生发展。功能研究显示,ATLO 能够促进 T 细胞的归巢及活化,诱导其招募的 Naive T 细胞向重要的免疫保护性细胞 iTreg 分化^[54];同时,位于其 B 细胞区及 GC 中多种亚型的 B 细胞,能够针对局部特异性抗原产生抗体或参与抗原递呈等过程来调节局部免疫微环境^[56],这可能是外膜免疫调控内膜反应的机制之一。

2.3 炎症相关疾病驱动动脉粥样硬化的发展

目前,绝大多数观点赞同炎症在 As 病理生理过程中占据中心地位,这为一些与免疫及炎症相关的疾病与 As 之间的关联提供了途径。研究表明,类风

湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 等自身免疫性疾病以及多种病原体感染与 As 的发展明显相关^[57-58]。临床上, RA 及 SLE 患者的循环炎症因子, 包括 TNF- α 、IL-6 及 IL-17 等与 As 形成及发展机制相关的促炎因子均长期升高^[59]; 同时, 这两种疾病患者的心血管事件发生年龄更早, 发生率及死亡率明显增加^[59]。以人群为基础的对照研究发现, 在调整人口统计、生活方式及传统心血管疾病危险因素的干扰后, RA 及 SLE 患者的 As 负担更大^[59]; 另一项组织病理学研究表明, 相较于匹配的非 RA 患者, RA 患者的冠状动脉表现出更多的易损斑块特征及更严重的炎性细胞浸润, 这表明 RA 确实促进了 As 的发展, 然而其确切的机制仍有待明确^[60]。

由于感染不可避免地与免疫激活及炎症相关, 感染与 As 之间的关系也被广泛研究。研究表明, 幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, HP)、牙龈卟啉单胞菌、巨细胞病毒、HIV 及近期的 SARS-CoV2 等特殊感染均是 As 发展或加重的危险因素^[61]。HP 是人类常见的慢性感染性病原, 大量研究证实, HP 感染参与 As 的发展, 增加了动脉粥样硬化性心血管事件的风险^[62], 这可能是由 HP 的定植导致胃上皮改变, 细菌抗原通过病原识别受体与免疫细胞接触, 诱导促炎细胞因子的释放引发的慢性炎症所致^[63]; 同时, 来自 HP 的热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60) 可与内源性 HSP60 发生交叉反应, 触发驱动 As 发展的关键细胞 Th1 细胞的免疫应答^[64]。研究发现, 在 As 病变中, 牙龈卟啉单胞菌可对 As 产生直接影响^[65]。牙龈卟啉单胞菌是牙周病的主要致病菌之一, 患有牙周病的患者动脉粥样硬化性心血管疾病发生率明显高于非牙周病患者^[66]; 且牙周病能直接调控 As 传统危险因素的水平, 导致血清 LDL、ox-LDL 和甘油三酯水平明显升高, 而经治疗后可以逆转^[67]。值得注意的是, 感染诱发的炎症因子升高、病原相关分子模式及损伤相关分子模式的识别引起的一系列级联反应可能是感染促进 As 发展的共同病理生理过程。

众所周知, 急性冠状动脉综合征幸存者的心血管事件再发率很高, 尽管 As 是心血管疾病的共同病理基础, 心血管事件对 As 的影响并未获得深入探讨。由于免疫细胞的重要调控作用, 心肌梗死及心肌缺血再灌注损伤的病理过程也被认为是炎症应答的过程。研究表明, 心肌梗死或卒中后, ApoE^{-/-}小鼠形成了更大的 As 斑块, 并且易损斑块增加, 这

可能与单核细胞的募集有关^[68]。进一步的研究发现, 在心肌梗死后, 心脏不良反应及自身不良感受能够激活交感神经系统从而促进骨髓中造血干细胞及祖细胞释放, 祖细胞到达脾脏后在干细胞因子的作用下分化为大量的单核细胞, 进而加速 As 进程^[68]。近期另一项研究则证实, 心肌梗死后从梗死心脏释放的 Alarmins 通过 Toll 样受体激活 B 细胞, 促进其向分泌抗体的浆细胞转化, 显著增加斑块中特异性 IgG 积累, 从而恶化 As^[69]。同样, 在心肌缺血再灌注损伤中, 高表达的 PHD3 能够上调细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、VCAM-1、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、IL-1 β 和 TNF- α 等多种黏附分子及炎症因子的表达, 促进 As 病变区域扩大^[70]。

3 抗炎治疗在动脉粥样硬化相关疾病治疗过程中的作用

基于炎症应答及免疫系统在 As 发生发展中的重要性, 以减轻炎症为策略预防 As 及其相关并发症的治疗方法正在开发中。数据表明, 降低血管炎症能够降低心血管事件的发生率, 并且随机临床研究发现, 治疗 As 的传统他汀类药物改善 As 的机制可能与炎症减轻有关^[71], 这也为靶向慢性炎症抑制 As 进展进而降低心血管事件发生率提供了有力的支持。

为了响应“炎症学说”, 解决炎症对 As 的影响, 部分抗炎药物临床试验已经或正在开展, 并取得突破性进展。IL-1 β 、IL-6 被认为是目前针对 As 炎症靶向治疗最有潜力的靶标。靶向 IL-1 β 的单克隆抗体 Canakinumab 的 CANTOS 试验表明, 以高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 作为炎症参照标准, 在血浆胆固醇保持不变的情况下, 不同剂量的 Canakinumab 均能降低 hs-CRP 的水平, 且降幅大于安慰剂组^[72]; 进一步的分析发现, 在 150 mg 的试验剂量研究中, 以 hs-CRP 降幅的平均值作为对照, hs-CRP 降幅大于或等于平均值的患者 3 个月不良心血管事件的发生率明显降低^[73]。这表明, 在不降低胆固醇水平的情况下, 抗炎治疗能够使 As 患者明显获益。然而数据显示, Canakinumab 的使用相较于安慰剂组与更高的致命感染及肿瘤的发生相关^[72], 这也是在抗炎药物的开发及使用过程中需要重点关注的事件。受 CANTOS 试验结果的启发, 近期的 CIRT 试验在冠心病患者中测试了常用抗炎药物甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 在低剂量下的干预效果。研究证实, 低剂量 MTX 是 RA 和

银屑病的常规使用药物,能够明显降低 CRP、IL-6 及 TNF- α 等多种炎症标志物,因此 MTX 成为支撑 As“炎症假说”的有力候选药物。然而数据显示,在稳定 As 患者中,低剂量 MTX 并未降低 CRP、IL-6、IL-1 β 水平及心血管事件的发生率,同时由于其潜在的不良影响,试验终止^[74]。根据 CANTOS 和 CIRT 两项试验的不同结果,可以认为,尽管两种药物具备抗炎的功效,但不同的抗炎靶向途径可能导致了 MTX 在 As 中的无效性。心血管事件的发生与血栓形成密切相关,IL-1 β /IL-6 炎症通路是血栓形成的重要通路,而 MTX 并不能降低 IL-6 的水平,这可能与 MTX 所干预的炎症通路在心血管事件中的发生作用较小有关。

值得关注的是,常用于关节炎及痛风的药物秋水仙碱在多项试验及荟萃分析中均展示出了对 As 相关心血管事件的保护作用。秋水仙碱能够抑制中性粒细胞的运动及活性,具有明显抗炎作用。前期小规模 LaDoCo 试验表明,在 0.5 mg 低剂量的治疗下,秋水仙碱能够降低稳定型冠心病患者心血管事件的发生风险,但由于样本限制,其对临床指导的影响仍有待商榷。最近开展的 COLCOT 试验纳入了 4 745 例心肌梗死后患者,再次探讨了秋水仙碱对心血管事件的干预作用并获得了良好的结果。该试验对心肌梗死发生 30 天内的患者进行随机分组,在常规标准护理的基础上分别给予 0.5 mg 的秋水仙碱和安慰剂进行干预,其中,90% 以上患者在入组前均接受了经皮冠状动脉介入治疗;以心血管原因死亡、心脏骤停复苏、心肌梗死、卒中或因心绞痛导致的入院并需要冠状动脉血管重建作为主要疗效终点,在 22.6 个月的中位随访中,服用秋水仙碱的患者心血管事件的发生率明显低于安慰剂组^[75]。尽管肺炎和恶心、腹胀、腹泻等消化道症状的发生在秋水仙碱组更加常见,但两组患者之间严重不良事件发生率没有明显差异^[75]。通过对纳入患者行秋水仙碱干预时间进行分层分析后发现,尽早进行秋水仙碱的干预对心肌梗死后患者是有益的^[76]。另一项荟萃分析也表明,低剂量秋水仙碱能够降低冠心病患者主要不良心血管事件发生及血管重建术的需要,尽管在全因死亡率上没有差异,这可能是由于较少的心血管死亡事件被更多的非心血管死亡事件所抵消^[77]。

4 总结及展望

综上所述,固有免疫和适应性免疫组成成分参与了 As 的发生发展,因此炎症及免疫应答是 As 的

重要致病机制,这也为以调控炎症及干预免疫细胞为靶点抑制 As 及心血管事件的发生提供了更有吸引力的证据。一些针对免疫调节的临床研究表明,抑制系统炎症能够降低 As 相关不良心血管事件的发生,证明减轻炎症策略可能成为抑制 As 的可行性治疗手段^[2]。然而,炎症在 As 病理生理学中的作用是复杂的,代谢失衡与免疫调节紊乱的交互作用机制仍有待于深入研究。值得注意的是,由于人体动脉组织的特殊性,而大动物模型具有价格昂贵与模型诱导周期长的缺点,目前大多数的研究仍然依赖于小动物模型,这对 As 的基础研究造成了一定困难。同时,小动物模型具有斑块位置、性质、特征与人体的不一致性,模型诱导的周期与人类 As 形成时间的差异性,疾病模型单一与临床机体的复杂性之间的矛盾等,导致了动物实验中的结论在运用到人类疾病研究中需慎重。因此,开发与人类 As 病变更为相似、更经济的大动物模型十分必要,这也是未来针对 As 研究的一个重点问题。近年来,新兴的多组学技术极大地丰富了对免疫细胞特征及其调控网的认识,这将有力推动以免疫调节为治疗靶向药物的开发及研究。

[参考文献]

- [1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [2] 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.
- [3] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis[J]. Nature, 2002, 420(6917): 868-874.
- [4] LIBBY P, HANSSON G K. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(12): 1594-1607.
- [5] JAIPERSAD A S, LIP G Y, SILVERMAN S A. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(1): 1-11.
- [6] LI H, CYBULSKY M, GIMBRONE M J, et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium[J]. Arterioscler Thromb, 1993, 13(2): 197-204.
- [7] COLLINS T, CYBULSKY M. NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis[J]. J Clin Invest, 2001, 107(3): 255-264.
- [8] RIDKER P M. A test in context high-sensitivity C-reactive protein[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(6): 712.
- [9] HANSEN S, MADSEN C M, VARBO A, et al. Low-grade inflammation in the association between mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis: a study of more than 115000 individuals from the general population[J]. Clin Chem, 2019, 65(2): 321-332.
- [10] KAPTOGE S, SESHASAI S R, GAO P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and

- updated Meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(9): U35-578.
- [11] RIDKER P M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1; moving upstream to identify novel targets for atheroprotection [J]. *Circ Res*, 2016, 118(1): 145-156.
- [12] GEOVANINI G R, LIBBY P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12): 1243-1252.
- [13] 何欣, 顾宁. 免疫细胞与动脉粥样硬化斑块研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(7): 629-634.
- [14] LIBBY P, LICHTMAN A H, HANSSON G K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans [J]. *Immunity*, 2013, 38(6): 1092-1104.
- [15] KIM K W, IVANOV S, WILLIAMS J W. Monocyte recruitment, specification, and function in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2020, 10(1): 15.
- [16] MOORE K J, SHEEDY F J, FISHER E A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709-721.
- [17] JAKUBZICK C V, RANDOLPH G J, HENSON P M. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(6): 349-362.
- [18] TABAS I, LICHTMAN A H. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis[J]. *Immunity*, 2017, 47(4): 621-634.
- [19] KOJIMA Y, WEISSMAN I L, LEEPER N J. The role of efferocytosis in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2017, 135(5): 476-489.
- [20] MILLS C D, KINCAID K, ALT J M, et al. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm [J]. *J Immunol*, 2000, 164(12): 6166-6173.
- [21] LIM H Y, LIM S Y, TAN C K, et al. Hyaluronan receptor LYVE-1-expressing macrophages maintain arterial tone through Hyaluronan-mediated regulation of smooth muscle cell collagen [J]. *Immunity*, 2018, 49(6): 1191.
- [22] KHOURY M K, YANG H, LIU B. Macrophage biology in cardiovascular diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): e77-e81.
- [23] SOEHNLEIN O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2012, 110(6): 875-888.
- [24] MORIYA J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis [J]. *J Cardiol*, 2019, 73(1/2, SI): 22-27.
- [25] ZERNECKE A. Dendritic cells in atherosclerosis: evidence in mice and humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 763-770.
- [26] 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.
- [27] HADDAD Y, LAHOUTE 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.
- [28] SUBRAMANIAN M, THORP E, HANSSON G K, et al. Treg-mediated suppression of atherosclerosis requires MYD88 signaling in DCs [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 179-188.
- [29] ATKINSON J B, HARLAN C W, HARLAN G C, et al. The association of mast cells and atherosclerosis: a morphologic study of early atherosclerotic lesions in young people [J]. *Hum Pathol*, 1994, 25(2): 154-159.
- [30] SUN J, SUKHOVA G K, WOLTERS P J, et al. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines [J]. *Nat Med*, 2007, 13(6): 719-724.
- [31] NGUYEN S D, MAANINKA K, LAPPALAINEN J, et al. Carboxyl-terminal cleavage of apolipoprotein A-I by human mast cell chymase impairs its anti-inflammatory properties [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(2): 274-284.
- [32] MUKAI K, TSAI M, SAITO H, et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors [J]. *Immunol Rev*, 2018, 282(1): 121-150.
- [33] ROZENBERG I, SLUKA S H, ROHRER L, et al. Histamine H1 receptor promotes atherosclerotic lesion formation by increasing vascular permeability for low-density lipoproteins [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(5): 923-930.
- [34] KAREINEN I, CEDÓ L, SILVENNOINEN R, et al. Enhanced vascular permeability facilitates entry of plasma HDL and promotes macrophage-reverse cholesterol transport from skin in mice [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2): 241-253.
- [35] KOVANEN P T. Mast cells as potential accelerators of human atherosclerosis—from early to late lesions [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4479.
- [36] KRITIKOU E, VAN DER HEIJDEN T, SWART M, et al. Hypercholesterolemia induces a mast cell-CD4⁺ T cell interaction in atherosclerosis [J]. *J Immunol*, 2019, 202(5): 1531-1539.
- [37] REARDON C A, BLACHOWICZ L, WHITE T, et al. Effect of immune deficiency on lipoproteins and atherosclerosis in male apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(6): 1011-1016.
- [38] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis [J]. *Herz*, 2019, 44(2): 107-120.
- [39] GRÖNBERG C, NILSSON J, WIGREN M. Recent advances on CD4⁺ T cells in atherosclerosis and its implications for therapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 58-66.
- [40] 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): 10.
- [41] 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): 100r-196r.
- [42] 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.
- [43] SPITZ C, WINKELS H, BÜRGER C, et al. Regulatory T cells in atherosclerosis: critical immune regulatory function and therapeutic potential [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(5): 901-922.
- [44] GILLOTTE-TAYLOR 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.
- [45] 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.
- [46] 王弘宇, 田野. 血管外膜在冠状动脉粥样硬化发病机制中的新进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(10): 896-902.
- [47] KRANICH J, KRAUTLER N J. How follicular dendritic cells

- shape the B-cell antigenome[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 225.
- [48] GALKINA E, KADL A, SANDERS J, et al. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1273-1282.
- [49] GRÄBNER R, LÖTZER K, DÖPPING S, et al. Lymphotoxin beta receptor signaling promotes tertiary lymphoid organogenesis in the aorta adventitia of aged ApoE^{-/-} mice[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(1): 233-248.
- [50] KORTELAINEN M L, PORVARI K. Adventitial macrophage and lymphocyte accumulation accompanying early stages of human coronary atherogenesis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2014, 23(4): 193-197.
- [51] BOT I, DE JAGER S C, ZERNECKE A, et al. Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circulation*, 2007, 115(19): 2516-2525.
- [52] SCHWARTZ C J, MITCHELL J R. Cellular infiltration of the human arterial adventitia associated with atheromatous plaques[J]. *Circulation*, 1962, 26: 73-78.
- [53] AKHAVANPOOR M, GLEISSNER C A, AKHAVANPOOR H, et al. Adventitial tertiary lymphoid organ classification in human atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2018, 32: 8-14.
- [54] HU D, MOHANTA S K, YIN C, et al. Artery tertiary lymphoid organs control aorta immunity and protect against atherosclerosis via vascular smooth muscle cell lymphotoxin β receptors[J]. *Immunity*, 2015, 42(6): 1100-1115.
- [55] CLEMENT M, GUEDJ K, ANDREATA F, et al. Control of the T follicular helper-germinal center B-cell axis by CD8⁺ regulatory T cells limits atherosclerosis and tertiary lymphoid organ development [J]. *Circulation*, 2015, 131(6): 560-570.
- [56] SRIKAKULAPU P, HU D, YIN C, et al. Artery tertiary lymphoid organs control multilayered territorialized atherosclerosis B-cell responses in aged ApoE^{-/-} mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6): 1174-1185.
- [57] AVINA-ZUBIETA J A, THOMAS J, SADATSAFAVI M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(9): 1524-1529.
- [58] YONG W C, SANGUANKEO A, UPALA S. Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36 Suppl 112(3): 190-197.
- [59] 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.
- [60] AUBRY M C, MARADIT-KREMERS H, REINALDA M S, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(5): 937-942.
- [61] SZWED P, GASECKA A, ZAWADKA M, et al. Infections as novel risk factors of atherosclerotic cardiovascular diseases: pathophysiological links and therapeutic implications[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(12): 2539.
- [62] WANG B, YU M, ZHANG R, et al. A meta-analysis of the association between helicobacter pylori infection and risk of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(6): e12761.
- [63] PELLICANO R, IANIRO G, FAGOONEE S, et al. Review: extra-gastric diseases and helicobacter pylori[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(Suppl 1): e12741.
- [64] MATSUURA E, KOBAYASHI K, MATSUNAMI Y, et al. Autoimmunity, infectious immunity, and atherosclerosis[J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(6): 714-721.
- [65] SANZ M, DEL CASTILLO A M, JEPSEN S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases. consensus report [J]. *Glob Heart*, 2020, 15(1): 1.
- [66] LARVIN H, KANG J, AGGARWAL V R, et al. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Dent Res*, 2021, 7(1): 109-122.
- [67] ROCA-MILLAN E, GONZÁLEZ-NAVARRO B, SABATER-RECOLONS M M, et al. Periodontal treatment on patients with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2018, 23(6): e681-e690.
- [68] DUTTA P, COURTIES G, WEI Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis[J]. *Nature*, 2012, 487(747): 325-329.
- [69] KYAW T, LOVELAND P, KANELAKIS P, et al. Alarmin-activated B cells accelerate murine atherosclerosis after myocardial infarction via plasma cell-immunoglobulin-dependent mechanisms [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(9): 938-947.
- [70] LIU H, XIA Y, LI B, et al. Prolyl hydroxylase 3 overexpression accelerates the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(1): 99-106.
- [71] NISSEN S E, TUZCU E M, SCHOENHAGEN P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(1): 29-38.
- [72] 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.
- [73] RIDKER P M, MACFADYEN J G, EVERETT B M, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(1118): 319-328.
- [74] 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.
- [75] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2497-2505.
- [76] 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.
- [77] FIOLET A, OPSTAL T, MOSTERD A, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(28): 2765-2775.
- (此文编辑 许雪梅)