

本文引用: 董亚兰, 田春霞, 罗珊珊, 等. 动脉三级淋巴组织与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 313-320.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-04-0313-08

· 动脉粥样硬化与免疫炎症专栏 ·

动脉三级淋巴组织与动脉粥样硬化关系的研究进展

董亚兰¹, 田春霞¹, 罗珊珊², 范恒¹, 胡德胜^{1,2}

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 1. 中医科, 2. 血液病研究所, 湖北省武汉市 430022)

[关键词] 三级淋巴组织; 动脉三级淋巴组织; 动脉粥样硬化; 外膜免疫

[摘要] 学者们对动脉血管的研究常聚焦在血管内膜动脉粥样硬化(As)斑块的形成, 而很少关注血管外膜的免疫反应及其对疾病病程的影响。前期研究发现, 老龄的 ApoE^{-/-}小鼠动脉外膜出现免疫细胞的有序集聚, 形成类似淋巴结的异位淋巴组织, 称之为动脉三级淋巴组织(ATLO), 其形成对内膜 As 具有明显的调控作用。ATLO 的发现及研究为 As 的研究指明了新的方向, 并为其他疾病状况下三级淋巴组织(TLO)的研究提供了很好的范例。因此, 阐明 TLO 的特点及形成机制对 As 的防治具有重要的意义, 并为其在其他疾病中的临床运用提供坚实的基础。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between artery tertiary lymphoid organs and atherosclerosis

DONG Yalan¹, TIAN Chunxia¹, LUO Shanshan², FAN Heng¹, HU Desheng^{1,2}

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, 2. Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

[KEY WORDS] tertiary lymphoid organs; artery tertiary lymphoid organs; atherosclerosis; adventitial immunity

[ABSTRACT] Scholars often focus on the formation of vascular intimal atherosclerosis (As) plaque, but pay little attention to the immune response of vascular adventitia and its impact on the course of the disease. Previous studies have found that there are orderly aggregate of immune cells in the adventitia of aged ApoE^{-/-} mice, forming ectopic lymphoid tissue similar to lymph node, which is called artery tertiary lymphoid organs (ATLO), and its formation has an obvious regulatory effect on intimal As. The discovery and study of ATLO point out a new direction for the study of As and provide a good example for the study of tertiary lymphoid organ (TLO) in other diseases. Therefore, clarifying the characteristics and formation mechanism of TLO is of great significance for the prevention and treatment of As, and provides a solid foundation for its clinical application in other diseases.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是以累及人体大、中动脉为主要特征的血管慢性炎症性病变, 是导致心血管疾病的重要因素之一, 严重威胁人类的生命健康。研究表明, 心血管疾病目前为导致人类死亡的首要疾病, 并且其发病逐渐呈现年轻化的趋势^[1]。以往对 As 的研究主要聚焦在血管内膜, 近年来血管外膜在其发病中的作用逐渐引起关注, 动脉三级淋巴组织(artery tertiary lymphoid organs, ATLO)的发现为 As 的研究及治疗提供了一个新的

方向。本文就三级淋巴组织(tertiary lymphoid organs, TLO)的形成与 As 的关系以及其在临床运用的前景作一阐述。

1 动脉内膜粥样硬化斑块的形成

正常血管壁分为内膜、中膜、外膜 3 层, 其分别由不同的细胞及组织所构成。As 的主要病理改变发生在血管内膜, 其表现为脂质在内膜的沉积, 平

[收稿日期] 2020-12-09

[修回日期] 2021-12-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81974249, 31770983); 国家重点研发项目(2019YFC1316204)

[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。

滑肌细胞与结缔组织的增生,进而引起内膜纤维性增厚与粥样斑块形成,导致动脉硬化、管腔狭窄。As 的危险因素较多,包括高脂血症、高血压、吸烟、性别、年龄及遗传等。关于其发病机制,目前尚未完全明确,由于血浆中血脂水平的升高与 As 的发生密切相关^[1],因此最初形成了以脂质浸润为主的学说,后经过多年的发展逐步形成了从不同角度阐述的损伤反应学说、致突变学说及炎症反应学说等等。近年来,随着研究的进一步深入,炎症反应学说逐渐被认可,进而取代旧学说。目前认为,As 是一种慢性炎症性病变,免疫反应参与其发生、发展和预后的整个阶段。研究表明氧化应激反应贯穿 As 斑块形成的整个过程,多种免疫产物及免疫细胞参与其中并与斑块的稳定性相关^[2]。同时,临床研究也表明炎症反应指标 C 反应蛋白作为 As 心血管事件的危险预测因子具有很好的指导意义^[3]。

2 动脉粥样硬化的免疫学特点

2.1 内膜免疫反应

正常情况下,血管内膜内皮细胞未受到破坏,然而在高脂及其他炎症因子的刺激下,内膜内皮细胞发生损伤,内皮细胞产生还原型辅酶 II 氧化酶参与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化,其表面黏附分子如 P-选择素、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 等表达升高^[4],这些黏附分子与单核细胞、巨噬细胞的归巢及树突状细胞(dendritic cell, DC)的招募密切相关。抑制 P-选择素途径,斑块中脂质明显减少^[5],同样,在敲除 VCAM-1 的小鼠中,早期斑块的形成受到抑制^[6]。研究表明,大量的免疫细胞参与 As 的发生和发展过程中,如 CD4⁺ T 细胞可在血管 VCAM-1、ICAM-1 的作用下黏附到内皮细胞上,进而在趋化因子的作用下逐渐进入到血管内膜。进入内膜的 CD4⁺ T 细胞在抗原递呈细胞和抗原的作用下可分化成不同的 T 细胞亚群,进而分泌细胞因子而参加局部的炎症反应,加剧 As 斑块的形成^[7]。而血液中的单核细胞在局部吞噬过多的 LDL 及氧化 LDL 后也可经历类似的过程而进入血管内膜,在胞内脂质的刺激下转变成巨噬细胞和泡沫细胞而参与血管内膜炎症反应^[8]。同时,胞内过多脂质能够激活炎性小体,促进促炎因子白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)及细胞表面部分趋化

因子的表达,参与 T 细胞、B 细胞的募集与活化^[9],而调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)在此过程中发挥保护作用^[10]。As 斑块形成后,病灶中可见大量泡沫细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞和其他一些细胞碎屑及坏死组织。因此,As 形成的过程其实也是炎症反应发展的过程。

2.2 外膜免疫反应

近年来,外膜免疫反应在血管炎症反应中的作用引起越来越多研究者的关注。外膜滋养血管参与外膜免疫反应,研究发现,在球囊损伤内皮细胞模型中,外膜滋养血管的内皮细胞最先出现 P-选择素与 VCAM-1 的异常表达,这可能促进了巨噬细胞与周围其他淋巴细胞的聚集^[11]。在动物模型的病变外膜中,可见大量的滋养血管新生,通过抑制血管新生能够缓解斑块的进程^[12],然而值得注意的是,As 斑块的形成更容易发生在滋养血管较少的腹主动脉^[13]。除外膜常驻巨噬细胞的增殖外,外膜炎症微环境的形成及炎症细胞受外膜周围脂肪组织的影响,外膜中聚集的免疫细胞部分来源于周围脂肪组织,已有研究发现在外膜中检测到周围脂肪组织来源的脂肪细胞的存在^[14]。从血管周围分离的脂肪细胞在体外诱导实验中更容易表达促炎表型,促进局部炎症微环境的形成,动物实验也发现,给予高脂饮食喂养的小鼠血管周围脂肪组织表达的促炎因子升高而抑炎因子降低^[15]。

在一项对老年载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E gene knockedout, ApoE^{-/-}) 小鼠动脉外膜的研究中发现,在内膜斑块对应的外膜区域存在大量免疫细胞聚集区,形成 T 细胞区、B 细胞滤泡区、高内皮静脉(high endothelial venule, HEV)以及滤泡树突状细胞等类似于二级淋巴组织(second lymphoid organs, SLO)淋巴结的结构,被称之为 ATLO。利用基因敲除小鼠模型研究发现,动脉外膜形成的 ATLO 调节着内膜斑块的生成,对机体起着保护性的作用^[16]。这些均表明了血管外膜局部免疫反应可调控机体疾病的进程。

3 三级淋巴组织的形成及特点

3.1 淋巴组织的分类及特点

根据发生、结构与功能的不同,以往将淋巴组织构成的淋巴器官分为初级淋巴组织(primary lymphoid organs, PLO)与 SLO。PLO 在人体中包括胸腺与骨髓,分别是造血干细胞向原始 T 细胞、B 细胞分化发育的场所;SLO 即为周围淋巴器官,包含脾

脏、淋巴结、扁桃体等,是机体免疫应答的场所。从 PLO 迁移而来的免疫细胞进入 SLO 后,在抗原刺激下,大量活化、增殖、分化生成特异性的效应细胞,参与免疫应答。PLO 和 SLO 的形成在胚胎发育期已经开始,外面有包膜包被,其形成在体内有固定的解剖位置。

近年来,研究人员发现在自身免疫性疾病、肿瘤、感染、器官移植和慢性炎症状态等情况下,生成一些大量淋巴细胞聚集的异位淋巴组织,这些聚集的淋巴细胞包括特定的 T 细胞区、B 细胞区、淋巴滤泡、生发中心 (germinal center, GC) 以及新生的血管、淋巴管、HEV 等,在结构、功能上与 SLO 高度相似,即形成如上所述的 TLO^[17]。不同于 SLO, TLO 外面没有包膜的包被,在体内形成多在成年,且没有固定的解剖位置,但与疾病发生发展有直接关系。TLO 与 PLO、SLO 的比较见表 1。

3.2 TLO 形成的相关因素

TLO 可见于慢性炎症、肿瘤性疾病、感染、移植排斥反应等疾病条件下,这些状态过程都存在慢性炎症反应,因此慢性炎症可能是 TLO 形成的驱动因子^[17]。TLO 形成的机制目前尚不完全清楚,研究显

示,其在一定程度上与 SLO 的形成具有相似性。SLO 的发育主要受表达淋巴毒素 $\alpha_1\beta_2$ (lymphotoxin- $\alpha_1\beta_2$, LT $\alpha_1\beta_2$) 的淋巴组织诱导细胞 (lymphoid tissue inducer cell, LTi) 和基质细胞来源的表达淋巴毒素 β 受体 (lymphotoxin- β receptor, LT β R) 的淋巴组织形成细胞 (lymphoid tissue organiser cell, LTo) 间相互作用的调控,通过淋巴毒素 (lymphotoxin, LT) 与一些趋化因子的作用诱导形成并维持其结构^[17]。然而, TLO 形成的具体机制相较于 SLO 仍有差异。TLO 形成的相关因素见图 1。

表 1. TLO 与 PLO、SLO 的区别

Table 1. Differences between TLO and PLO, SLO

项目	PLO	SLO	TLO
形成时间	胚胎发育早期	胚胎发育晚期	出生后
有无固定解剖位置	有	有	无
形成条件	先天形成	先天形成	炎症刺激
有无包膜	有	有	无
是否参与免疫应答	否	是	是
对系统免疫功能的影响	缺失造成免疫缺陷	部分缺失无影响	有限影响

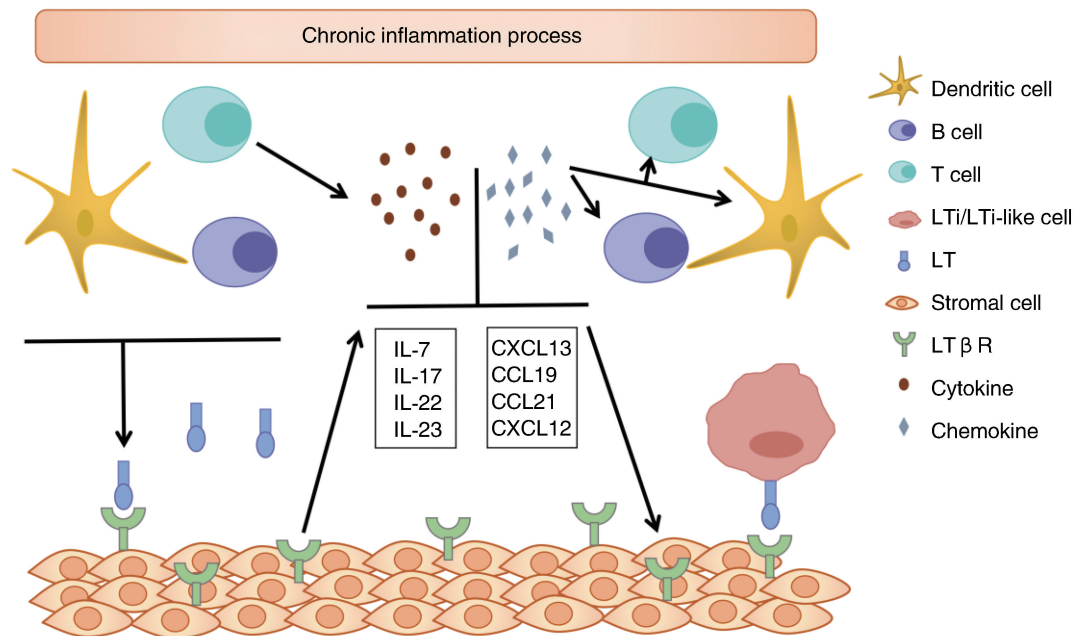


图 1. TLO 形成的相关因素

CXCL:趋化因子(C-X-C 基元)配体 (chemokine C-X-C motif ligand); CCL:趋化因子(C-C 基元)配体 (chemokine C-C motif ligand)。

Figure 1. Related factors of TLO formation

3.2.1 LT/LT β R 通路和 LTi 细胞 在 SLO 的形成中,LT/LT β R 通路 与 LTi 细胞发挥至关重要的作用,与 SLO 相似,LT/LT β R 通路也参与 TLO 的形

成。在多种慢性炎症条件下,TLO 的形成及维持都依赖 LT,通过靶向增加转基因小鼠唾液腺和泪腺的 LT α 和 LT β ,腺体萎缩并伴随 TLO 生成^[18]。在淋巴

组织形成中, $LT\alpha$ 对淋巴管的形成发挥重要作用^[19], 阻断 $LT\beta R$ 后, 淋巴细胞趋化因子的表达受到抑制, HEV 的生成减少^[13], 同时, 阻断 $LT\beta R$ 能抑制心脏移植中 TLO 的形成^[20]。使用肺孢子菌感染小鼠可形成诱导性支气管相关淋巴组织 (inducible bronchus-associated lymphoid tissue, iBALT), 而 $LT\alpha^{-/-}$ 小鼠经肺孢子菌感染后, 肺组织中 T 细胞、B 细胞聚集数量下降, iBALT 结构消失^[21]。在非肥胖糖尿病小鼠中, 胰腺中 TLO 的形成主要通过肿瘤坏死因子配体超家族成员 14 (tumor necrosis factor ligand superfamily member 14, TNFSF14)/ $LT\beta R$ 通路; 抑制 TNFSF14 使 TLO 结构受损, 而过表达 TNFSF14 则促进 TLO 生成^[22]。然而, 近期研究表明, 硫酸葡聚糖 (dextran sulfate sodium salt, DSS) 诱导的结肠炎中 TLO 的形成可能与 LT 信号无关, 而受迷走神经调控^[23]。

不同于 SLO 形成的是, LTi 细胞在 TLO 形成中的作用尚有争议。 LTi 主要由淋巴祖细胞在转录因子 DNA 结合抑制因子 2 (inhibitor of DNA binding 2, Id2) 和视黄醇类核内受体 γt (retinoid-related orphan receptor γt , ROR γt) 的作用下分化而来, 自然细胞毒性受体 (natural cytotoxicity receptor, NCR)⁺ 固有淋巴细胞 3 (group 3 innate lymphoid cell, ILC3) 作为 LTi 细胞能够诱导 iBALT 的生成^[24], 将分离的 LTi 细胞过继可诱导正常皮肤生成 TLO^[25]。但在 $Id2^{-/-}$ ROR $\gamma t^{-/-}$ 小鼠中, 流感病毒仍能够诱导 iBALT 形成^[26], 泪腺中无菌性 TLO 的生成也不依赖 Id2、ROR γt ^[27]。其他研究表明, 在肠道炎症中, LTi 缺失小鼠依旧能够形成 TLO^[28]。在淋巴组织生成中, LTi 细胞主要通过提供 LT 发挥作用, 而在 TLO 的形成中, LT 来源不仅限于 LTi , 也可由其他一些免疫细胞提供^[29]。因此, LTi 细胞可能并不是 TLO 形成的必须因素。

3.2.2 细胞因子和趋化因子 越来越多的研究表明, 细胞因子和趋化因子也参与 TLO 的形成。在 TLO 形成过程中, 细胞与细胞间的相互沟通、免疫细胞的招募与活化有赖于细胞因子与趋化因子的作用。其中, IL-7 作为基质细胞来源的细胞因子, 不仅能够调节 SLO 的形成, 在慢性炎症中也能促进 TLO 的形成。过表达 IL-7 时, 小鼠 TLO 生成增加^[30]。在实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 小鼠模型中^[31] 和肾损伤模型中^[32], 异位淋巴滤泡的发育依赖于 IL-17。同时, IL-17 也能够通过诱导 CXCL12 的表

达招募 B 细胞生成 iBALT^[33]。此外, IL-22、IL-23 等也参与 TLO 的形成, 抑制这些细胞因子的表达, TLO 结构遭到破坏^[34-35]; 而在滑膜炎中, IL-27 的低表达与 TLO 的发生相关^[36]。

慢性炎症条件下, TLO 的形成和维持与 LT、CXCL13、CCL19、CCL21 及 CXCL12 密切相关^[37]。其中, CXCL13 和 CCL21 分别在 B 细胞和 T 细胞的招募中发挥关键作用^[17, 34]。在炎症诱导的脂肪相关淋巴组织的形成中, CXCL13 表达增高^[38]; 在大鼠胰岛启动子的作用下, 过表达 CXCL13 促进了胰腺和肾脏中 TLO 的形成^[39]。在慢性幽门螺旋杆菌感染的患者中, TLO 的发育依赖于 CXCL13/趋化因子 (C-X-C 基元) 受体 5 (chemokine C-X-C motif receptor 5, CXCR5) 途径^[40]; 同样, 干燥综合征患者唾液腺 TLO 中 CXCL13、CXCR5、CCL19 与 CCL21 的表达升高, 抑制 CCL19, 下颌腺中 T 细胞、B 细胞聚集减少^[35]; 在 iBALT 中, 敲除趋化因子 (C-C 基元) 受体 7 可通过抑制 CCL21 导致结构破坏^[41]。由此可见, 细胞因子和趋化因子是 TLO 形成过程中的重要效应分子。

3.2.3 基质细胞与免疫细胞 在局部免疫微环境中, 细胞因子、趋化因子的来源包括基质细胞及免疫细胞等, 近年来, 基质细胞在 TLO 生成中的作用逐渐受到关注。基质细胞是组织器官中为其他细胞提供营养及支撑的细胞, 包括成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等, 具有 $LT\alpha$ 的特性, 能够表达 $LT\beta R$ 。在慢性炎症部位, 组织驻留基质细胞能够诱导免疫细胞聚集, 如活化的脑膜成纤维细胞能够在慢性神经炎中促进 TLO 形成^[42]; 平足蛋白 (podoplanin, PDPN)⁺ 基质细胞能够诱导早期 TLO 建立^[43]; 结肠炎中, 迷走神经通过作用于基质细胞上调 CXCL13 和 VCAM-1 诱导 TLO 形成^[23]; 而在脾动脉瘤中, 由于缺少淋巴基质细胞, 动脉外膜 T 细胞、B 细胞聚集部位不能形成完整的 ATLO^[44]。

同样, 作为炎症反应过程的重要效应细胞, 免疫细胞也参与该过程的调控。在 B 细胞区 GC, 持续的抗原刺激诱导 B 细胞不断增殖活化可能是 TLO 形成的始动因素^[45]。在 DSS 诱导的结肠炎模型中, B 细胞能够发挥 LTi 细胞的功能, 诱导 TLO 形成^[28]; 肾移植模型中, 肾内 B 细胞通过 B 细胞激活因子促进 TLO 形成, 介导慢性排斥反应^[46]。EAE 小鼠异位淋巴滤泡的发育依赖 PDPN⁺Th17 细胞, 而特异性清除树突状细胞能抑制甲状腺中淋巴细胞的聚集^[31]; 同时, 在特发性肺动脉高压中, 肺常规树

突状细胞是 TLO 形成的关键^[47]。值得注意的是,在 TLO 的生成中,树突状细胞并不是作为抗原递呈细胞发挥效应,而是同 T 细胞、B 细胞一样分泌 LT^[48]。

4 动脉三级淋巴组织特点、功能及对疾病的影响

4.1 ATLO 的形成特点及对动脉斑块的影响

As 中,除了内膜可见大量炎性细胞浸润外,在外膜也表现出炎症反应,外膜炎性细胞聚集形成的异位淋巴组织称为 ATLO。其形成具有以下特点^[13]:在老龄(>54 周龄)的 ApoE^{-/-}小鼠动脉形成;形成部位在动脉的外膜;大多在腹主动脉段形成;

其对应的内膜必有严重的 As,且二者大小成正相关;ATLO 与内膜斑块解剖位置见图 2。Grabner 等^[13]的研究发现,以 T 细胞、B 细胞的聚集程度划分 ATLO 形成的阶段,在 ApoE^{-/-}小鼠中,早期 ATLO 的形成始见于 52 周龄小鼠,在 78 周龄小鼠中 ATLO 形成显著增加,结构不断完善,成为晚期 ATLO,表明 ATLO 的形成可能与长期的慢性炎症刺激密切相关。Akhavanpoor 等^[49]参照小鼠 ATLO 分期的特点对扩张性心肌病、缺血性心肌病及心肌梗死患者的冠状动脉进行分析发现,在冠心病患者病变血管中,在病变区域外膜也发现了不同层次 ATLO 的形成,其状态与内膜斑块的大小及稳定性密切相关,所有心肌梗死患者 ATLO 均为Ⅲ期,这预示着 ATLO 可能作为疾病诊断与治疗的一个潜在靶标。

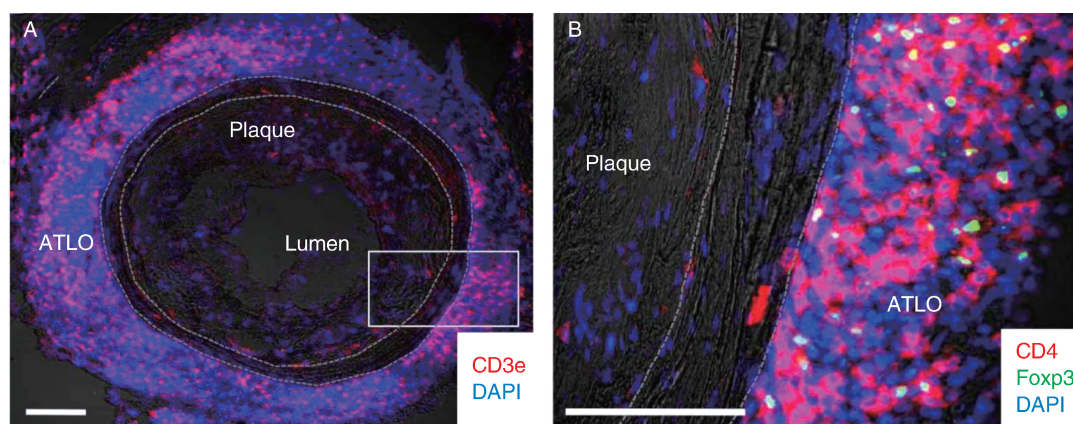


图 2. ATLO 与内膜斑块解剖位置的关系

A 为动脉切片整体视图;B 为 ATLO 局部放大图。DAPI:4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole);

Foxp3:叉头翼状螺旋转录因子 p3(forkhead/winged helix transcription factor p3)。

Figure 2. Relationship between ATLO and anatomical location of intimal plaque

ATLO 结构与其他条件下形成的 TLO 相似,具有典型的淋巴结内部结构的特点。对其功能的研究中发现,其能够通过 HEV 招募初始 T 细胞促进 T 细胞归巢,活化并诱导初始 CD4⁺T 细胞向诱导性调节 T 细胞转化^[16];同时,ATLO 也能够招募不同亚型的 B 细胞,B 细胞区及 GC 中多种 B 细胞能够通过分泌局部抗原特异性抗体、递呈抗原等参与局部免疫调节^[50]。

进一步的研究发现,血管中膜平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)高度表达 CXCL13、CCL21 以及 LTβR,揭示了血管中膜 SMC 在血管局部炎症中的作用,而对 SLO 形成起重要作用的趋化因子 CXCL13、CCL21 和 LTβR 信号通路调控 TLO 形成。对中膜 SMC 特异性敲除 LTβR 后,小鼠外膜中淋巴

细胞聚集明显减少,ATLO 结构破坏,而与之对应的内膜斑块明显增加,这说明了在血管外膜 ATLO 的形成可能抑制了内膜动脉斑块的形成,发挥机体保护作用^[13,16]。另一项研究结果表明,在 As 中内膜斑块受 ATLO 中滤泡辅助 T 细胞(follicular helper T cell, Tfh)/GC B 细胞轴的调控,通过干预 Tfh/GC B 细胞轴的功能可抑制内膜斑块的形成^[51]。这些结果显示,动脉外膜 ATLO 可以调控内膜的炎症反应,对疾病预后产生影响。

4.2 ATLO 对其他血管病变的影响

慢性炎症是多种血管病变的共同特征,因此在血管病变中均可能形成 ATLO。研究表明,在人腹主动脉瘤样本中,一半以上的动脉瘤外膜中存在 ATLO^[52];Dihlmann 等^[53]分析了来自 11 名无症状

腹主动脉瘤患者的24个活检样本和12个来自健康对照组的主动脉样本,发现在腹主动脉瘤样本中有21个伴有ATLO形成。近来研究发现,在移植动脉硬化的小鼠模型中有ATLO形成的证据^[54];在巨细胞动脉炎外膜中亦检测到ATLO的存在,其主要位于肉芽肿附近,分析后发现其独立于ATLO形成的危险因素如年龄及As而存在,因此其可能预示了持续性的无症状血管炎症,可作为临床诊断的一个重要靶点^[55]。

然而,ATLO的形成对其他血管病变的影响及调控作用目前尚待深入研究,现有研究表明,在肿瘤、感染状态下形成的TLO主要发挥机体的保护作用,而在自身免疫性疾病及器官移植状态下TLO则可能促进疾病恶化,这主要与TLO中B细胞的作用密切相关。TLO中,位于GC中的B细胞能够通过抗原刺激不断发生活化与增殖,产生记忆细胞及浆细胞,参与局部免疫应答。在自身免疫性疾病或器官移植中,局部形成的TLO中的B细胞产生了针对自身抗原或移植物抗原的高亲和力抗体,可以加剧炎症反应。因此,在不同血管病变中,ATLO的作用不尽相同,其与炎症局部状态密切相关,同时也表明了炎症相关的血管病变中,ATLO可能作为治疗的潜在靶点,具有广泛的临床运用前景。

5 结 语

TLO的形成与局部或整体的炎症密切相关,As作为血管慢性炎症性疾病之一,研究ATLO的形成、结构与作用在预防及治疗心血管疾病中具有重要意义。通过干预ATLO的生成路径来探讨ATLO形成状态及过程对As斑块的调控和其他动脉炎症性疾病的影响可能是未来研究的重点;同时,由于ATLO与局部免疫状态密切相关,利用特征性分子作为ATLO存在的标志可能是某些难以诊治的动脉炎症性疾病的影像学目标。然而,关于ATLO形成的具体机制目前仍存在许多问题,需要大量的研究来解决。进一步发现ATLO潜在的细胞及分子机制,能更加有效地开展以此为靶点的治疗方式,从而更好地为临床服务。

[参考文献]

- [1] LUSIS A J. Atherosclerosis[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 233-241.
- [2] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-2051.
- [3] YU H, RIFAI N. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis: from theory to therapy[J]. *Clin Biochem*, 2000, 33(8): 601-610.
- [4] GALKINA E, LEY K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(11): 2292-2301.
- [5] YE Z, ZHONG L, ZHU S, et al. The P-selectin and PSGL-1 axis accelerates atherosclerosis via activation of dendritic cells by the TLR4 signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 507.
- [6] CYBULSKY M I, IYAMA K, LI H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(10): 1255-1262.
- [7] KOLTSOVA E K, GARCIA Z, CHODACZEK G, et al. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9): 3114-3126.
- [8] GEOVANINI G R, LIBBY P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(12): 1243-1252.
- [9] DUEWELL P, KONO H, RAYNER K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [10] VILA-CABALLER M, GONZALEZ-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.
- [11] OKAMOTO E, COUSE T, DE LEON H, et al. Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries[J]. *Circulation*, 2001, 104(18): 2228-2235.
- [12] GOSSL M, HERRMANN J, TANG H, et al. Prevention of vasa vasorum neovascularization attenuates early neointima formation in experimental hypercholesterolemia [J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(6): 695-706.
- [13] GRABNER R, LOTZER K, DOPPING 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.
- [14] QUEIROZ M, SENA C M. Perivascular adipose tissue in age-related vascular disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 59: 101040.
- [15] CHATTERJEE T K, STOLL L L, DENNING G M, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding[J]. *Circ Res*, 2009, 104(4): 541-549.
- [16] 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

- beta receptors[J]. *Immunity*, 2015, 42(6): 1100-1115.
- [17] VAN DE PAVERT S A, MEBIUS R E. New insights into the development of lymphoid tissues[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(9): 664-674.
- [18] TRUMAN L A, BENTLEY K L, RUDDLE N H. Lymphotoxin targeted to salivary and lacrimal glands induces tertiary lymphoid organs and cervical lymphadenopathy and reduces tear production[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(3): 418-425.
- [19] MOUNZER R H, SVENDSEN O S, BALUK P, et al. Lymphotoxin- α contributes to lymphangiogenesis[J]. *Blood*, 2010, 116(12): 2173-2182.
- [20] MOTALLEBZADEH R, REHAKOVA S, CONLON T M, et al. Blocking lymphotoxin signaling abrogates the development of ectopic lymphoid tissue within cardiac allografts and inhibits effector antibody responses[J]. *FASEB J*, 2012, 26(1): 51-62.
- [21] EDDENS T, ELSEGEINY W, GARCIA-HERNADEZ M L, et al. Pneumocystis-driven inducible bronchus-associated lymphoid tissue formation requires Th2 and Th17 immunity[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(13): 3078-3090.
- [22] LEE Y, CHIN R K, CHRISTIANSEN P, et al. Recruitment and activation of naive T cells in the islets by lymphotoxin beta receptor-dependent tertiary lymphoid structure[J]. *Immunity*, 2006, 25(3): 499-509.
- [23] OLIVIER B J, CAILOTTO C, VAN DER VLIET J, et al. Vagal innervation is required for the formation of tertiary lymphoid tissue in colitis[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(10): 2467-2480.
- [24] CARREGA P, LOIACONO F, DI CARLO E, et al. NCR⁺ ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8280.
- [25] CUPEDO T, JANSEN W, KRAAL G, et al. Induction of secondary and tertiary lymphoid structures in the skin[J]. *Immunity*, 2004, 21(5): 655-667.
- [26] RANGEL-MORENO J, CARRAGHER D M, DE LA LUZ GARCIA-HERNANDEZ M, et al. The development of inducible bronchus-associated lymphoid tissue depends on IL-17[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(7): 639-646.
- [27] NAGATAKE T, FUKUYAMA S, KIM D Y, et al. Id2-, ROR gamma t-, and LT beta R-independent initiation of lymphoid organogenesis in ocular immunity[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(11): 2351-2364.
- [28] LOCHNER M, OHNMACHT C, PRESLEY L, et al. Microbiota-induced tertiary lymphoid tissues aggravate inflammatory disease in the absence of ROR gamma t and LT α cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(1): 125-134.
- [29] MUELLER C G, NAYAR S, GARDNER D, et al. Cellular and vascular components of tertiary lymphoid structures[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1845: 17-30.
- [30] MEIER D, BORNHANN C, CHAPPAZ S, et al. Ectopic lymphoid-organ development occurs through interleukin 7-mediated enhanced survival of lymphoid-tissue-inducer cells[J]. *Immunity*, 2007, 26(5): 643-654.
- [31] PETERS A, PITCHER L A, SULLIVAN J M, et al. Th17 cells induce ectopic lymphoid follicles in central nervous system tissue inflammation[J]. *Immunity*, 2011, 35(6): 986-996.
- [32] LUO R, CHENG Y, CHANG D, et al. Tertiary lymphoid organs are associated with the progression of kidney damage and regulated by interleukin-17A[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 117-131.
- [33] FLEIGE H, RAVENS S, MOSCHOVAKIS G L, et al. IL-17-induced CXCL12 recruits B cells and induces follicle formation in BALT in the absence of differentiated FDCs[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(4): 643-651.
- [34] BARONE F, NAYAR S, CAMPOS J, et al. IL-22 regulates lymphoid chemokine production and assembly of tertiary lymphoid organs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(35): 11024-11029.
- [35] CANETE J D, CELIS R, YEREMENKO N, et al. Ectopic lymphoid neogenesis is strongly associated with activation of the IL-23 pathway in rheumatoid synovitis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 173.
- [36] JONES G W, BOMBARDIERI M, GREENHILL C J, et al. Interleukin-27 inhibits ectopic lymphoid-like structure development in early inflammatory arthritis[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(11): 1793-1802.
- [37] GONZALEZ B F, ZISI T F, ABREU M M, et al. CCL21 expression in beta-cells induces antigen-expressing stromal cell networks in the pancreas and prevents autoimmune diabetes in mice[J]. *Diabetes*, 2019, 68(10): 1990-2003.
- [38] BENEZECH C, LUU N T, WALKER J A, et al. Inflammation-induced formation of fat-associated lymphoid clusters[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(8): 819-828.
- [39] DRAYTON D L, LIAO S, MOUNZER R H, et al. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(4): 344-353.
- [40] WINTER S, LODDENKEMPER C, AEBISCHER A, et al. The chemokine receptor CXCR5 is pivotal for ectopic mucosa-associated lymphoid tissue neogenesis in chronic helicobacter pylori-induced inflammation[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(11): 1169-1180.
- [41] KAHNERT A, HOPKEN U E, STEIN M, et al. Mycobacterium tuberculosis triggers formation of lymphoid structure in murine lungs[J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(1): 46-54.
- [42] PIKOR N B, CUPOVIC J, ONDER L, et al. Stromal cell

- niches in the inflamed central nervous system[J]. *J Immunol*, 2017, 198(5): 1775-1781.
- [43] NAYAR S, CAMPOS J, SMITH C G, et al. Immunofibroblasts are pivotal drivers of tertiary lymphoid structure formation and local pathology[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(27): 13490-13497.
- [44] CLEMENT M, LAREYRE F, LOSTE A, et al. Vascular remodeling and immune cell infiltration in splenic artery aneurysms[J]. *Angiology*, 2021, 72(6): 539-549.
- [45] CORSIERO E, DELVECCHIO F R, BOMBARDIERI M, et al. B cells in the formation of tertiary lymphoid organs in autoimmunity, transplantation and tumorigenesis[J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 57: 46-52.
- [46] STEINES L, POTH H, HERRMANN M, et al. B cell activating factor (BAFF) is required for the development of intra-renal tertiary lymphoid organs in experimental kidney transplantation in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8045.
- [47] VAN UDEN D, BOOMARS K, KOOL M. Dendritic cell subsets and effector function in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 11.
- [48] NEYT K, PERROS F, GEURTSVANKESSEL C H, et al. Tertiary lymphoid organs in infection and autoimmunity[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(6): 297-305.
- [49] AKHAVANPOOR M, GLEISSNER C A, AKHAVANPOOR H, et al. Adventitial tertiary lymphoid organ classification in human atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2018, 32: 8-14.
- [50] 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.
- [51] CLEMENT M, GUEJ 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.
- [52] SPEAR R, BOYTARD L, BLERVAQUE R, et al. Adventitial tertiary lymphoid organs as potential source of microRNA biomarkers for abdominal aortic aneurysm[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 11276-11293.
- [53] DIHLMANN S, ERHART P, MEHRABI A, et al. Increased expression and activation of absent in melanoma 2 inflammasome components in lymphocytic infiltrates of abdominal aortic aneurysms[J]. *Mol Med*, 2014, 20(1): 230-237.
- [54] CAI J, DENG J, GU W, et al. Impact of local alloimmunity and recipient cells in transplant arteriosclerosis[J]. *Circ Res*, 2020, 127(8): 974-993.
- [55] GRAVER J C, SANDOVICI M, DIEPSTRA A, et al. Artery tertiary lymphoid organs in giant cell arteritis are not exclusively located in the media of temporal arteries[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(3): e16.
- (此文编辑 曾学清)