

本文引用: 陈智勇, 闫小响. B 细胞刺激因子在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(7): 632-638. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.07.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-07-0632-07

B 细胞刺激因子在动脉粥样硬化中的研究进展

陈智勇, 闫小响

(上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏内科, 上海市 200025)

[摘要] 冠状动脉粥样硬化性心脏病是全球患者主要的死亡原因之一, 因此对动脉粥样硬化病理进程的探索十分重要。B 细胞是动脉粥样硬化病理进程中关键的免疫调节细胞之一, 介导免疫和炎症反应。B 细胞刺激因子 (BAFF) 是肿瘤坏死因子家族的一员, 在 B 细胞的增殖、分化和生存中起着重要的作用。近年来越来越多的研究证据表明 BAFF 通过调节 B 细胞的亚群生存参与动脉粥样硬化病理进程中, 靶向或阻断 BAFF 及其受体或许可以成为动脉粥样硬化新的治疗方向。本文将近年来 BAFF 在动脉粥样硬化中的研究进展作一综述。

[关键词] B 细胞; B 细胞刺激因子; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress of B cell activating factor in atherosclerosis

CHEN Zhiyong, YAN Xiaoxiang

(Department of Cardiovascular Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[ABSTRACT] Coronary atherosclerotic heart disease is one of leading cause of death in the world. Therefore, it's essential to explore pathological processes of atherosclerosis. B cells have been considered as key immunoregulatory cells mediating immune and inflammatory effects in atherosclerosis. B cell activating factor (BAFF) is a cytokines belonging to the tumor necrosis factor family, which plays an important role in proliferation, differentiation and survival of B cells. Recently, growing evidence is emerging that BAFF seems to be involved in pathological processes of atherosclerosis by mediating subtype-specific survival of B cells. There might be a potential therapy of atherosclerosis by targeting or blocking BAFF and its receptors. This article reviewed research progress of BAFF in atherosclerosis.

[KEY WORDS] B cells; B cell activating factor; atherosclerosis

由于人口老龄化、生活方式改变以及代谢危险因素持续流行, 心血管疾病在全球范围的患病率逐年升高, 在我国由于庞大的人口基数, 心血管疾病带来的健康和经济负担尤为严重, 2019 年我国农村、城市心血管疾病占死亡原因的 46.74% 和 44.26%, 每 5 例死亡就有 2 例死于心血管疾病^[1]。心血管疾病中, 冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 是患病率和死亡率最高的疾病之一, 虽然随着冠状动脉介入治疗的逐步普及和他汀类药物等调脂药物的研发, 对动脉粥样硬化常规的高危因素如高脂血症、吸烟、高血压和糖尿病等采取干预措施,

冠心病患者的疾病进展得到遏制, 死亡风险也随之下降^[2], 但冠心病仍是全球患者死亡的主要原因之一。冠状动脉粥样硬化的致病机制是脂质代谢紊乱以及免疫反应介导的冠状动脉管壁慢性炎症反应, 既往对脂质代谢的研究已为冠心病降脂治疗取得了极大的进展, 但对冠状动脉粥样硬化的免疫和炎症机制的认识仍十分浅薄。冠状动脉粥样硬化通常由动脉内皮损伤开始, 到局部脂质沉积逐步进展为纤维斑块形成, 可能会合并狭窄、钙化、出血、溃疡或斑块破裂等引起局部器官的缺血等症状, 进而导致心脑血管等器官功能急性衰竭危及生命^[3]。B 细

[收稿日期] 2023-05-18

[修回日期] 2023-05-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81922007)

[作者简介] 陈智勇, 博士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail: sword-art@sjtu.edu.cn。通信作者闫小响, 博士, 教授, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为急性心肌梗死临床和基础转化研究, E-mail: cardexyanxx@hotmail.com。

胞是动脉粥样硬化中关键的免疫细胞之一,在抗原和细胞因子的诱导下分化为不同亚群,分别起到促进或保护的作用^[4]。B 细胞刺激因子(B cell activating factor,BAFF)是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)家族的一员,是 B 细胞增殖、分化和生存的关键细胞因子,近年来诸多研究有探索 BAFF 在动脉粥样硬化进程中的重要作用。本文将重点阐述 B 细胞和 BAFF 在动脉粥样硬化病理生理机制中的作用,并探讨 BAFF 靶向疗法在动脉粥样硬化中的可能应用前景。

1 由脂质沉积到慢性炎症

过去,动脉粥样硬化被认为是一种以低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)为主的脂蛋白在动脉内膜间沉积形成不稳定性斑块引起的疾病^[5]。随着高效降脂药物的研发和健康生活方式的宣导,全球患者脂蛋白水平呈下降趋势,人群动脉粥样硬化性疾病的发病率有所下降,但是更多其他危险因素暴露而出,如睡眠障碍、微生物、空气污染等受到了大量的关注。随着对动脉粥样硬化机制的研究深入,免疫和炎症机制在动脉粥样硬化中的作用也越来越被重视。人类血清标志物的研究表明炎症标志物可以预测患与不患心血管疾病个体发生心血管事件的风险,尤其是 C 反应蛋白可以作为动脉粥样硬化相关先天免疫状态评估的一个指标^[6-7]。在动脉斑块中,T 细胞、B 细胞等淋巴细胞的发现更揭示了动脉粥样硬化中自身免疫机制的存在^[8]。对单核巨噬细胞为主的固有免疫和 T、B 细胞为主的适应性免疫的研究证明动脉粥样硬化中各淋巴细胞发挥着重要的作用^[9]。现如今,动脉粥样硬化作为脂质沉积驱动的慢性炎症已经得到了普遍的认同。

2 B 细胞与动脉粥样硬化

过去诸多研究早已阐明,各种免疫细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞和 B 细胞等,均在动脉粥样硬化的致病机制中发挥着重要作用^[10],其中 B 细胞在动脉粥样硬化病理生理中发挥关键的免疫调节作用。B 细胞是一种源于骨髓的淋巴细胞,在抗原和细胞因子的诱导下可分化为浆细胞,合成和分泌相应的抗体和细胞因子在机体中主要承担体液免疫的作用。2002 年就有团队研究 B 细胞在小

鼠动脉粥样硬化模型中的保护作用^[11],而后 20 余年至今,科研工作者认识到在小鼠动脉粥样硬化中 B 细胞主要分为 B1 和 B2 两种亚群,分别对动脉粥样硬化表现出减缓和促进的作用。

B1 细胞是固有免疫细胞,通常存在于胸膜腔、腹膜腔等浆膜腔,可以根据白细胞分化抗原(cluster of differentiation,CD)继续细分为 CD5⁺的 B1a 细胞和 CD5⁻的 B1b 细胞。在不需辅助 T(T help,Th)细胞的情况下 B1a 和 B1b 细胞均可以在抗原刺激下分泌免疫球蛋白(immunoglobulin,Ig)M,IgM 在动脉粥样斑块中特异性结合低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)氧化表位,使巨噬细胞摄取脂质减少,从而减少泡沫细胞的形成^[12],同时 IgM 可以特异性结合凋亡细胞使得炎症细胞被清除,减慢动脉粥样硬化的发展^[13]。此外,B1a 细胞在脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)的刺激下,迁移到脾分化为产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF)的先天免疫应答激活(innate response activator,IRA)-B 细胞,在动脉粥样硬化小鼠中 IRA-B 细胞在次级淋巴组织中大量聚集,激活 Th1 免疫反应,刺激髓外造血并激活树突状细胞,促进动脉粥样硬化斑块形成^[14]。

B2 细胞则是我们俗称的成熟 B 淋巴细胞,在骨髓产生,在次级淋巴组织分化为边缘区 B 细胞和滤泡性 B 细胞。边缘区 B 细胞是 B2 细胞的主要部分,在生发中心受到抗原刺激,在 Th 细胞辅助下分化为浆细胞和记忆 B 细胞,通过分泌 IgG、激活滤泡辅助性 T(follicular helper T,TFH)细胞、诱导炎症因子表达如 γ 干扰素(interferon- γ ,IFN- γ),从而促进动脉粥样硬化斑块进展^[15]。在小鼠模型中 B2 细胞的耗竭与动脉粥样硬化的减轻密切相关。

此外近年来有研究表明调节性 B(regulatory B,Breg)细胞与动脉粥样硬化关系密切。Breg 细胞可以表达白细胞介素(interleukin,IL)-10、IL-35 和转化生长因子(transforming growth factor,TGF)- β 等抗炎因子,抑制 Th 细胞,抑制巨噬细胞抗原提呈,负性调控体液免疫来减轻动脉粥样硬化中的炎症反应^[16-18]。Breg 细胞通常被认为是来源于 B2 细胞中边缘区 B 细胞受到 Toll 样受体(Toll-like receptor,TLR)诱导分化而成,但似乎 B1 细胞也能促进 Breg 细胞的表达^[19]。

受限于人体免疫检测手段,B 细胞在人体动脉粥样硬化中的作用尚不如在小鼠模型中研究透彻,但也有一些证据从多个角度印证人体内和小鼠体内一致的 B 细胞与动脉粥样硬化密切相关。人体

内 B1 和 B2 细胞免疫表型与小鼠不完全相同。人体内 B1 和 B2 细胞由 $\text{Lin}^- \text{CD}34^+ \text{CD}38^{\text{lo}}$ 干细胞生长分化而来^[20], 其中 B1 细胞被鉴定为 $\text{CD}45\text{RB}^+ \text{CD}27^+ \text{CD}73^-$ ^[21], B1 细胞进一步可以再分为 $\text{CD}11^+$ B1 细胞和 $\text{CD}11^-$ B1 细胞, $\text{CD}11^-$ B1 细胞可以分泌 IgM, $\text{CD}11^+$ B1 细胞可以同时产生 IgM 和 IL-10 以抑制 T 细胞的激活^[22]。上述 B1 细胞的数量与患者心血管事件的发病率相关^[23]。同时另一项研究指出在患者体内 B1 细胞产生的 IgM 以及丙二醛修饰的 LDL 水平的检测和分析结果与动脉粥样硬化的减轻相关^[24]。人类和小鼠 B1 细胞还存在有共同的 C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4) 表型, CXCR4 缺乏小鼠体内可以观测到动脉粥样硬化增加^[12], 而人类体内 CXCR4 与 IgM 水平密切相关, 是 B1 细胞识别的关键标志, 并与冠状动脉粥样硬化斑块负荷和坏死呈负相关^[25-26]。人体内 B2 细胞在骨髓中产生, 部分在抗原的刺激下分化为产生 IgG 的浆细胞, 而该 IgG 水平被证实与冠状动脉狭窄的发生相关^[27]。人体内 Breg 细胞同样表达 IL-10 和其他抗炎因子参与免疫抑制, 起到维持免疫系统动态平衡的作用^[28], 虽然人体内 Breg 目前不能根据表面标志明确其亚群, 但是患者体内低水平 IL-10⁺ 的 B 细胞水平与动脉粥样硬化的炎症状态相关^[29]。在一项人类基因组的系统综合分析中, 提示 B 细胞激活分化等相关信号通路的基因在人类冠心病致病基因中占主导位置^[30]。综上, 不论是在小鼠模型中还是在人体内的分析结果均提示 B 细胞是动脉粥样硬化的关键免疫细胞, 按不同的亚型分别起到促进和减缓动脉粥样硬化的作用。

3 BAFF 与动脉粥样硬化

BAFF 又名 B 淋巴细胞刺激因子 (B lymphocyte stimulator, BLy)、肿瘤坏死因子超家族配体 13B (tumor necrosis factor super family ligand 13B, TNFSF13B) 或肿瘤坏死因子和凋亡配体相关白细胞表达配体 2 (tumor necrosis factor and apoptosis ligand-related leukocyte-expressed ligand 2, TALL-2), 是 TNF 家族的一种 II 型结合蛋白, 1999 年 Schneider 等人将其命名为 BAFF^[31]。BAFF 是一种 B 细胞增殖、分化和生存的关键因子, 因此 BAFF 可能也在动脉粥样硬化中发挥着重要的调节作用, 靶向或阻断 BAFF 及其受体途径被认为对动脉粥样硬化可能是个潜在的治疗方向。诸多研究专注于通过阻断、敲除

BAFF 途径或是过表达 BAFF 以干预 B 细胞的生存效应来探索 BAFF 对动脉粥样硬化的影响, 最终的结果目前尚有争议。BAFF 受体 (BAFF receptor, BAFFR, TNFRSF13C) 是 BAFF 的一种特异性受体, 广泛表达于边缘区、滤泡性 B 细胞即 B2 细胞, 在 BAFFR 缺陷的小鼠中表现出小鼠体内 B2 细胞大幅减少, 相应的 IgG 和斑块 T 细胞减少以及相应的炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 INF- γ 水平下降, 同时伴随动脉粥样硬化减轻, 但是 B1 细胞数量和 IgM 水平也没有明显的改变, 因此 BAFFR 相关致动脉粥样硬化作用与 B2 细胞关系密切而与 B1 细胞无关^[32-33], 给小鼠予以 BAFFR 单抗处理后也表现出了同样的结果^[34], 上述结果均提示靶向 BAFFR 可以耗竭 B2 细胞, 达到减缓动脉粥样硬化的作用, 是动脉粥样硬化治疗的潜在靶点。直接靶向 BAFF 是否也能减轻动脉粥样硬化炎症反应成了下一个探索的目标。但结果不同的是, 对小鼠予抗 BAFF 抗体中和体内的 BAFF 后, 小鼠出现了 B2 细胞耗竭表现的同时也表现出促动脉粥样硬化作用^[35]; 而在小鼠体内过表达 BAFF 则发现 IgM 的表达增加了, 从而减缓动脉粥样硬化^[36], 上述直接靶向 BAFF 的研究认为这一结果的出现与 BAFF 的另一个受体转膜激活因子和亲环素配体相互作用物 (trans-membrane activator and cyclophilin ligand interactor, TACI, TNFRSF13B) 相关, BAFF-TACI 途径的过表达促进了 B1 细胞和 IgM 的表达, 从而减缓动脉粥样硬化。

在人类患者中, BAFF 高水平或者 BAFF 基因突变往往也预示着患者动脉粥样硬化的进展或原发疾病相关亚临床动脉粥样硬化的出现。在系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者中的研究发现, BAFF 高水平或 BAFF 相关基因突变均提示患者对 SLE 相关亚临床动脉粥样硬化的易感性^[37]。在类风湿性关节炎和干燥综合征的患者体内, BAFF 基因变异导致慢性炎症和动脉粥样硬化风险增加^[38]。在一项以艾滋病患者为主要群体的临床研究中, 患者在接受常规的抗反转录治疗后, BAFF 水平升高与患者出现心血管疾病的风险呈正相关^[39]。除自身免疫病患者外, 在心肌梗死患者中, BAFF 高水平也提示患者伴有更严重的动脉粥样硬化, 更容易出现心肌梗死复发进展^[40-41]。虽然在人类患者中高水平的 BAFF 与动脉粥样硬化密切相关, 但是目前尚没有证据提示靶向 BAFF 可以直接治疗动脉粥样硬化。

4 BAFF 及其受体相关信号通路

BAFF 对动脉粥样硬化有着复杂的影响,对其分子结构和内在信号通路的探索或许可以解释这一矛盾的表现。BAFF 有三种有生物活性的存在形式,分别是膜结合型、可溶性三聚体(BAFF-3mer)和多聚体(BAFF-60mer)^[42-44]。膜结合型 BAFF 被合成出来是 285 个氨基酸组成的 II 型结合蛋白,然后可以被弗林(Furin)蛋白酶水解加工成 BAFF-3mer,在中性或者碱性的环境下 20 个 BAFF-3mer 将聚合成 BAFF-60mer^[45]。BAFF 有四个可结合的受体:BAFFR、B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA, TNFRSF17)、TACI 和 Nogo-66 受体(Nogo-66 receptor, NgR, Reticulon 4 receptor)。BAFFR 主要表达于 B2 细胞中的边缘区、滤泡性 B 细胞,在 B 细胞抗原受体(B-cell receptor, BCR)信号调节下 BAFF-3mer 与 BAFFR 结合,通过激动 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来增强核糖体的转录和激活,调控幼稚 B 细胞中蛋白合成、代谢、适应和生存效应^[46], BAFF-BAFFR 也可以诱导 TNF 受体相关因子(tumor necrosis factor receptor associated factor, TRAF)调节经典或是替代的核因子 κ B(nuclear factor kappaB, NF- κ B)信号途径来促进 B 细胞的生存^[47-49]。B 细

胞在缺少 BAFFR 的情况下分化为浆细胞将无法分泌 IgG 和 IgM,只能分泌 IgA^[50],并更容易发生细胞凋亡,表现为 B2 细胞耗竭。BCMA 通常表达于骨髓的浆细胞和浆母细胞中,BAFF-BCMA 在 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 1(B lymphocyte-induced maturation protein 1, Blimp-1)的信号诱导下通过经典 NF- κ B 途径传递信号,在骨髓浆细胞的生存与分化中发挥不可替代的作用^[51-52]。TACI 在所有成熟外周 B 细胞和浆细胞中均有表达,与 BAFF-60mer 结合,通过 NF- κ B、Mek、JNK/p38 和 Blimp-1 途径对 B 细胞的生存表达负调控信号以及诱导 T 细胞非依赖性免疫反应,在 TACI 敲除的个体中常表现为 B 细胞积聚增加、免疫球蛋白大量分泌和脾脏肿大^[53-54]。NgR 目前仅见于神经元和星形胶质细胞中,与 BAFF 结合抑制神经元的生长,进而导致神经系统损伤^[55]。此外增殖诱导配体(A proliferation-inducing ligand, APRIL)是一种与 BAFF 同源的 TNF 家族成员,与 BAFF 共同靶向 BCMA 和 TACI 调控 B 细胞的生存。

正如图 1 所示,BAFF 通过与 BAFFR、BCMA、TACI 和 NgR 四种受体结合,在外周血、淋巴结、骨髓等全身器官组织中调控 B 细胞以及浆细胞的增殖、分化和生存,从而促进或减缓动脉粥样硬化的发生^[56]。

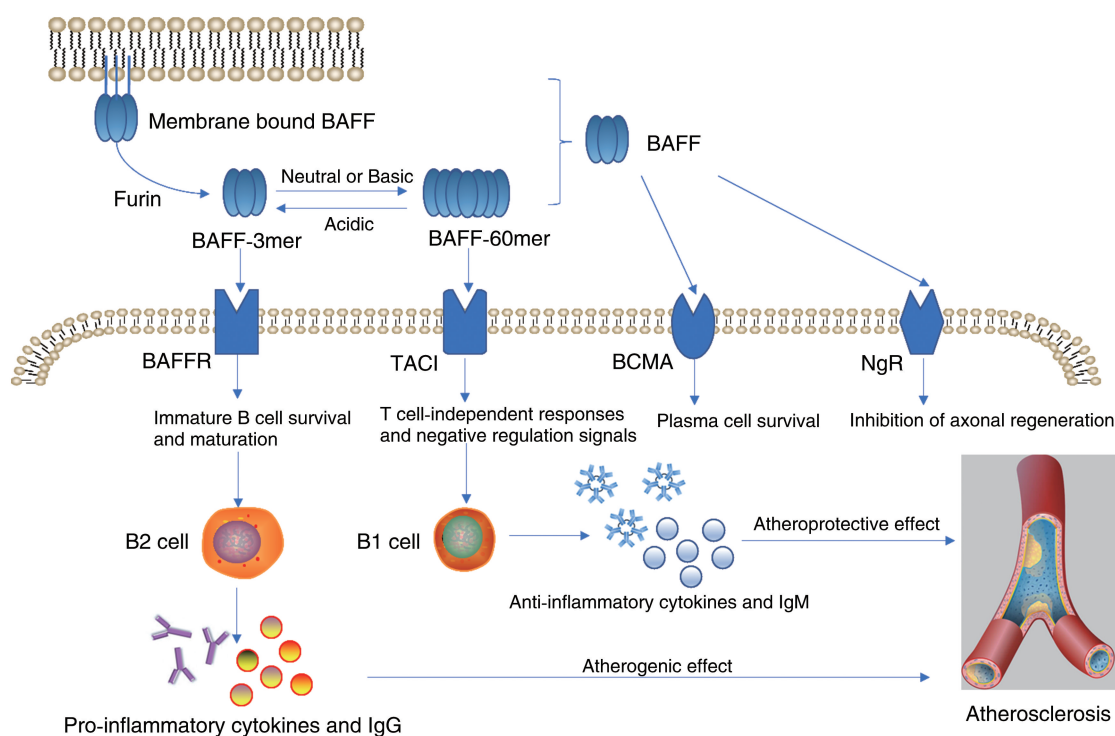


图 1. BAFF 及其信号通路

Figure 1. BAFF and its signal pathway

5 BAFF 靶向治疗

BAFF 与各类自身免疫性疾病关系密切,靶向 BAFF 及受体相关信号通路可以有效抑制自身免疫的发展,诸多研究专注于研发各类药物靶向 BAFF 信号通路的不同环节以求达到治疗自身免疫性疾病的目的。贝利尤单抗 (Belimumab) 是一种全人源化的 IgG2 单克隆抗体,直接靶向可溶性 BAFF,已上市正式用于 SLE 的治疗,十余年的 SLE 临床治疗证明了贝利尤单抗的有效性,但是在 SLE 患者应用

BAFF 靶向药物的临床研究结果中,患者心血管事件发生率并没有明显改善。考虑到贝利尤单抗靶向可溶性 BAFF 直接阻断整个 BAFF 通路,并不一定能改善动脉粥样硬化,这之前小鼠中直接靶向 BAFF 的结果相符^[57],因此目前 BAFF 靶向药物尚无法直接用于治疗动脉粥样硬化。而仍有许多 BAFF 靶向药物正在临床研究阶段,如表 1 所示,靶向 BAFF 信号通路的不同环节,可以期待他们的临床试验结果,以及对临床心血管事件的影响。

表 1. BAFF 靶向临床试验进展
Table 1. Progress of clinical trials targeting BAFF

| 药物名称 | 靶点 | 纳入标准 | NCT# | 状态 | 结局 |
|--------------|------------|---------|----------|-----|----------|
| Belimumab | BAFF | 系统性红斑狼疮 | 01858792 | 完成 | 已上市,有效 |
| Telitacicept | BAFF/APRIL | 系统性红斑狼疮 | 04082416 | 完成 | Ⅲ期,初步有效 |
| ALPN-303 | BAFF/APRIL | 健康受试者 | 05034484 | 完成 | I 期,初步有效 |
| Tibulizumab | BAFF/IL-17 | 类风湿性关节炎 | 01925157 | 完成 | I 期,暂无 |
| Lanalumab | BAFFR | 干燥综合征 | 02962895 | 完成 | Ⅱ期,有效 |
| AMG 570 | BAFF/ICOSL | 类风湿性关节炎 | 03156023 | 完成 | I 期,初步有效 |
| LMY920 | BAFF CAR-T | 非霍奇金淋巴瘤 | 05312801 | 招募中 | I 期,暂无 |

注:ICOSL 指可诱导 T 细胞共刺激分子(inducible T-cell costimulator ligand);CAR-T 指嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy)。

6 总结与展望

BAFF 是肿瘤坏死因子家族的一种 II 型膜结合蛋白,分别与 BAFFR、TACI、BCMA 和 NgR 4 种受体结合,在外周血、淋巴、骨髓等组织中起着诱导 B 细胞增殖、分化和生存等效应,是 B 细胞不可或缺的细胞因子。BAFF 及受体调控 B 细胞的生存效应影响小鼠和人类患者的动脉粥样硬化进程。BAFF 是动脉粥样硬化未来潜在的治疗靶点,但目前在动脉粥样硬化领域 BAFF 靶向治疗尚有争议,如能选择性靶向 BAFF 受体 BAFFR、TACI、BCMA 等或许可以给动脉粥样硬化提供一种新的治疗方案。目前许多靶向 BAFF 通路不同环节的 BAFF 靶向药物正在研发或是临床试验中,希望未来 BAFF 靶向治疗可以用于治疗动脉粥样硬化,改善冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的预后。

[参考文献]

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular

Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary [J]. Chin Circ J, 2022, 37(6): 553-578.
[2] ARNETT D K, BLUMENTHAL R S, ALBERT M A, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2019, 140(11): e596-e646.
[3] FAN J L, WATANABE T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. Pathol Int, 2022, 72(3): 151-160.
[4] DOUNA H, KUIPER J. Novel B-cell subsets in atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipidol, 2016, 27(5): 493-498.
[5] FERENCIC B A, GINSBERG H N, GRAHAM I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. Eur Heart J, 2017, 38(32): 2459-2472.
[6] RIDKER P M, KOENIG W, KASTELEIN J J, et al. Has the time finally come to measure hsCRP universally in primary and secondary cardiovascular prevention? [J]. Eur Heart J, 2018, 39(46): 4109-4111.
[7] 周 允, 卢丽霞, 魏利龙, 等. 冠心病患者四种常规炎症

- 标志物联合检测对急性心肌梗死的预测价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 297-303.
- ZHOU Y, LU L X, WEI L L, et al. Predictive value of combined detection of four conventional inflammatory markers for acute myocardial infarction in patients with coronary heart disease[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(4): 297-303.
- [8] 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.
- [9] 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.
- XIAO S J, ZHAO M. Atherosclerosis and immunity[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 277-286.
- [10] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. Nature, 2021, 592(7855): 524-533.
- [11] CALIGIURI G, NICOLETTI A, POIRIER B, et al. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice[J]. J Clin Invest, 2002, 109(6): 745-753.
- [12] SAGE A P, TSIANTOULAS D, BAKER L, et al. BAFF receptor deficiency reduces the development of atherosclerosis in mice--brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(7): 1573-1576.
- [13] SRIKAKULAPU P, HU D S, YIN C J, 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.
- [14] HILGENDORF I, THEURL I, GERHARDT L M, et al. Innate response activator B cells aggravate atherosclerosis by stimulating T helper-1 adaptive immunity[J]. Circulation, 2014, 129(16): 1677-1687.
- [15] UPADHYE A, STUREK J M, MCNAMARA C A. 2019 russell Ross memorial lecture in vascular biology: B lymphocyte-mediated protective immunity in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(2): 309-322.
- [16] LU H, DAUGHERTY A. Regulatory B cells, interleukin-10, and atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipidol, 2015, 26(5): 470-471.
- [17] STROM A C, CROSS A J, COLE J E, et al. B regulatory cells are increased in hypercholesterolaemic mice and protect from lesion development via IL-10[J]. Thromb Haemost, 2015, 114(4): 835-847.
- [18] SAGE A P, NUS M, BAKER L L, et al. Regulatory B cell-specific interleukin-10 is dispensable for atherosclerosis development in mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(8): 1770-1773.
- [19] MAURI C, BOSMA A. Immune regulatory function of B cells[J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30: 221-241.
- [20] QUÁCH T D, HOPKINS T J, HOLODICK N E, et al. Human B-1 and B-2 B cells develop from Lin⁻ CD34⁺ CD38^{lo} stem cells[J]. J Immunol, 2016, 197(10): 3950-3958.
- [21] GRIFFIN D O, HOLODICK N E, ROTHSTEIN T L. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20⁺ CD27⁺ CD43⁺ CD70⁻[J]. J Exp Med, 2011, 208(1): 67-80.
- [22] GRIFFIN D O, ROTHSTEIN T L. A small CD11b⁺ human B1 cell subpopulation stimulates T cells and is expanded in lupus[J]. J Exp Med, 2011, 208(13): 2591-2598.
- [23] MEEUWSEN J A L, VAN D A, GOHAR A, et al. High levels of (Un) switched memory B cells are associated with better outcome in patients with advanced atherosclerotic disease[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(9): e005747.
- [24] GLASS D R, TSAI A G, OLIVERIA J P, et al. An integrated multi-omic single-cell atlas of human B cell identity[J]. Immunity, 2020, 53(1): 217-232.
- [25] UPADHYE A, SRIKAKULAPU P, GONEN A, et al. Diversification and CXCR4-dependent establishment of the bone marrow B-1a cell pool governs atheroprotective IgM production linked to human coronary atherosclerosis[J]. Circ Res, 2019, 125(10): e55-e70.
- [26] DÖRING Y, JANSEN Y, CIMEN I, et al. B-cell-specific CXCR4 protects against atherosclerosis development and increases plasma IgM levels[J]. Circ Res, 2020, 126(6): 787-788.
- [27] YLA H S, PALINSKI W, BUTLER S W, et al. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL[J]. Arterioscler Thromb, 1994, 14(1): 32-40.
- [28] MAURI C, MENON M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential[J]. J Clin Invest, 2017, 127(3): 772-779.
- [29] RINCÓN-ARÉVALO H, QUINTERO J C, FORTICH F, et al. Low frequency of IL-10⁺ B cells in patients with atherosclerosis is related with inflammatory condition[J]. Heliyon, 2020, 6(3): e03441.
- [30] HUAN T X, ZHANG B, WANG Z, et al. A systems biology framework identifies molecular underpinnings of coronary heart disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(6): 1427-1434.
- [31] SCHNEIDER P, MACKAY F, STEINER V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth[J]. J Exp Med, 1999, 189(11): 1747-1756.
- [32] 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.
- [33] 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.
 - [34] KYAW T, CUI P, TAY C, et al. BAFF receptor mAb treatment ameliorates development and progression of atherosclerosis in hyperlipidemic ApoE^{-/-} mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60430.
 - [35] SAIDOUNE F, EVEN G, LAMRI Y, et al. Effects of BAFF neutralization on atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(2): 255-264.
 - [36] JACKSON S W, SCHARPING N E, JACOBS H M, et al. Cutting edge: BAFF overexpression reduces atherosclerosis via TACI-dependent B cell activation [J]. *J Immunol*, 2016, 197(12): 4529-4534.
 - [37] THEODOROU E, NEZOS A, ANTYP A E, et al. B-cell activating factor and related genetic variants in lupus related atherosclerosis[J]. *J Autoimmun*, 2018, 92: 87-92.
 - [38] KINTRILIS N, GRAVANI F, RAPTI A, et al. Subclinical atherosclerosis profiles in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome: the impact of BAFF genetic variations [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(2): 958-968.
 - [39] ARANGUREN M, DOYON-LALIBERTÉ K, EL-FAR M, et al. Subclinical atherosclerosis is associated with discrepancies in BAFF and APRIL levels and altered Breg potential of precursor-like marginal zone B-cells in long-term HIV treated individuals [J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 11(1): 81.
 - [40] ZOUGGARI Y, AIT-OUFELLA H, BONNIN P, et al. B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction [J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1273-1280.
 - [41] WANG Z Y, WANG Y Y, CUI Y K, et al. Association of serum BAFF levels with cardiovascular events in ST-Segment elevation myocardial infarction [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1692.
 - [42] ESLAMI M, SCHNEIDER P F. Occurrence and inhibition of different forms of BAFF[J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 71: 75-80.
 - [43] LAHIRI A, POCHARD P, LE POTTIER L, et al. The complexity of the BAFF TNF-family members: implications for autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(3): 189-198.
 - [44] NICOLETTI A M, KENNY C H, KHALIL A M, et al. Unexpected potency differences between B-cell-activating factor (BAFF) antagonist antibodies against various forms of BAFF: trimer, 60-Mer, and membrane-bound [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359(1): 37-44.
 - [45] KOWALCZYK-QUINTAS C, CHEVALLEY D, WILLEN L, et al. Inhibition of membrane-bound BAFF by the anti-BAFF antibody belimumab [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2698.
 - [46] SEVDALI E, BLOCK V, LATARETU M, et al. BAFFR activates PI3K/Akt signaling in human naive but not in switched memory B cells through direct interactions with B cell antigen receptors[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(13): 111019.
 - [47] MIHALCIK S A, HUDDLESTON P M 3, WU X S, et al. The structure of the TNFRSF13C promoter enables differential expression of BAFF-R during B cell ontogeny and terminal differentiation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1045-1054.
 - [48] LAU A W Y, TURNER V M, BOURNE K, et al. BAFFR controls early memory B cell responses but is dispensable for germinal center function [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(2): e20191167.
 - [49] MCALLISTER E, JELLUSOVA J. BAFF signaling in B cell metabolism[J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 71: 69-74.
 - [50] SMULSKI C R, EIBEL H. BAFF and BAFF-receptor in B cell selection and survival [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2285.
 - [51] YU B, JIANG T B, LIU D L. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 125.
 - [52] COQUERY C M, ERICKSON L D. Regulatory roles of the tumor necrosis factor receptor BCMA[J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(4): 287-305.
 - [53] JACOBS H M, ARKATKAR T, SAMUEL W D, et al. TACI haploinsufficiency protects against BAFF-driven humoral autoimmunity in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(9): 2225-2236.
 - [54] TSUJI S, CORTESÃO C, BRAM R J, et al. TACI deficiency impairs sustained Blimp-1 expression in B cells decreasing long-lived plasma cells in the bone marrow [J]. *Blood*, 2011, 118(22): 5832-5839.
 - [55] ZHANG L, ZHENG S S, WU H T, et al. Identification of BlyS (B lymphocyte stimulator), a non-myelin-associated protein, as a functional ligand for Nogo-66 receptor [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(19): 6348-6352.
 - [56] CENTA M N A, JIN H, HOFSTE L, et al. Germinal center-derived antibodies promote atherosclerosis plaque size and stability [J]. *Circulation*, 2019, 139(21): 2466-2482.
 - [57] KYAW T, TOH B H, BOBIK A. Evolving BAFF targeted therapies for preventing acute myocardial infarctions and ischemic strokes [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(1): 7-12.

(此文编辑 许雪梅)