

本文引用: 彭先丽, 贺晓燕. 冠心病 T 细胞及其 TCR 谱系特征的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(7): 702-708.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.07.013.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-07-0702-07

冠心病 T 细胞及其 TCR 谱系特征的研究进展

彭先丽^{1,2}, 贺晓燕¹

1. 遵义医科大学珠海校区免疫与病原生物学教研室, 广东省珠海市 519041; 2. 广东省人民医院珠海医院
(珠海市金湾中心医院) 检验科, 广东省珠海市 519040

[摘要] 冠心病(CHD)是我国常见且多发的一种心血管疾病,其核心病理基础为动脉粥样硬化。动脉粥样硬化作为一种慢性炎症性免疫反应过程,在CHD的发生和发展中扮演着关键角色。因此,探究免疫系统在CHD发生与发展中的作用机制,已成为该领域的研究热点。本文综述了CHD中T细胞及其T细胞受体(TCR)谱系特征的研究进展,包括T细胞亚群在CHD中的作用以及TCR谱系的多样性和特异性,旨在为开发CHD的新型诊断工具和治疗策略提供理论依据。

[关键词] 冠心病; 动脉粥样硬化; T细胞; T细胞受体; T细胞受体谱系

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on T cells and their TCR repertoire characteristics in coronary heart disease

Peng Xianli^{1,2}, He Xiaoyan¹

1. Department of Immunology and Pathogenic Biology, Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai, Guangdong 519041, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Zhuhai Hospital of Guangdong Provincial People's Hospital (Jinwan Central Hospital, Zhuhai City), Zhuhai, Guangdong 519040, China

[ABSTRACT] Coronary heart disease (CHD) is a common and frequently occurring cardiovascular disease in China, with atherosclerosis serving as its core pathological basis. As a chronic inflammatory immune response process, atherosclerosis plays a critical role in the initiation and progression of CHD. Therefore, investigating the mechanisms by which the immune system contributes to the development and progression of CHD has become a research hotspot in this field. This article reviews the research progress on T cells and their T-cell receptor (TCR) repertoire characteristics in CHD, including the roles of T cell subsets in CHD, as well as the diversity and specificity of the TCR repertoires, aiming to provide a theoretical basis for developing novel diagnostic tools and therapeutic strategies for CHD.

[KEY WORDS] coronary heart disease; atherosclerosis; T cells; T-cell receptor; T-cell receptor repertoire

冠心病(coronary heart disease, CHD)是由于冠状动脉粥样硬化导致血管狭窄或阻塞,进而引起心肌缺血、缺氧甚至坏死的一种心血管疾病。动脉粥样硬化本质上是一种慢性炎症性免疫反应过程^[1]。T细胞作为适应性免疫系统的核心组分,通过其表面的T细胞受体(T-cell receptor, TCR)特异性识别并结合抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)表面的抗原肽——主要组织相容性复合体(major

histocompatibility complex, MHC)复合物,参与机体的免疫应答和炎症反应。TCR的核心功能是识别抗原,其多样性是T细胞识别并应对多种抗原的基础。在CHD的发生发展过程中,血管内皮细胞损伤后可出现多种异常抗原,如氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)和热休克蛋白(heat shock protein, HSP)等,这些抗原可被特定的TCR识别^[2]。同时,T细胞的活化、增殖及其

[收稿日期] 2025-09-17

[修回日期] 2025-12-11

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060307)

[作者简介] 彭先丽, 硕士, 副主任技师, 主要从事心血管疾病的基础和临床研究, E-mail: 531086400@qq.com。通信作者贺晓燕, 博士, 副教授, 研究生导师, 主要从事免疫学免疫谱系方向的基础和临床研究, E-mail: hexiaoyanky@163.com。

TCR 谱系的变化,可能与动脉粥样硬化斑块形成、斑块不稳定和破裂等关键病理环节密切相关^[3]。因此,深入探究 CHD 中 T 细胞及其 TCR 谱系的特征,对于揭示其免疫机制,开发新型诊疗方法具有重要意义。

1 T 细胞亚群在冠心病中的分布

T 细胞主要包括辅助性 (CD4⁺) T 细胞和细胞毒性 (CD8⁺) T 细胞。CD4⁺T 细胞激活后可分化成 1 型辅助性 T 细胞 (type 1 T helper cell, Th1)、Th2、Th17 及滤泡辅助性 T 细胞 (T follicular helper cell, Tfh) 等效应性细胞亚群,同时也可分化为诱导性调节性 T 细胞 (induced regulatory T cell, iTreg) 和 1 型调节性 T 细胞 (type 1 regulatory T cell, Tr1) 等调节性细胞亚群。这些亚群通过分泌特征性细胞因子,介导针对胞内/胞外病原体及自身免疫应答的免疫调控,并协同清除入侵病原体^[4]。

T 细胞作为免疫系统的关键组成部分,其在外周血中的亚群变化为 CHD 研究提供了一个新的视角。马越腾等^[5]研究发现,105 例急性冠脉综合征

(acute coronary syndrome, ACS) 患者外周血中 Th17 细胞比例升高,调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 比例降低^[6]。李安等^[7]研究发现,CHD 患者与健康对照者外周血 Treg 细胞水平存在显著差异,且病情严重程度与 Treg 细胞水平呈负相关。李文浩等^[8]指出,冠状动脉粥样硬化患者的 CD8⁺T 细胞水平升高,且与损伤程度直接相关。

多项临床研究揭示,动脉粥样硬化斑块中存在 T 细胞,这些细胞可进一步分化为功能各异的 Th 细胞、Tfh 细胞和 Treg 细胞等^[9]。Depuydt 等^[10]对 18 例患者颈动脉斑块进行单细胞 RNA 测序分析,共分析了 3 282 个细胞,结果显示 T 细胞是优势细胞群 (占比 50%)。Winkels 等^[11]使用 Apoe^{-/-} 和 Ldlr^{-/-} 小鼠构建动脉粥样硬化模型,结合单核细胞测序分析,在动脉斑块中鉴定出 11 个细胞亚群,其中包含 5 个 T 细胞亚群:记忆型 T 细胞、Th17 细胞、Th2 细胞、CD8⁺T 细胞及 CD4⁺CD28⁻T 细胞 (缺乏 CD28 共刺激分子表达的 CD4⁺T 细胞) 混合亚群。在人类和小鼠的动脉粥样硬化斑块中也发现 CD8⁺T 细胞含量丰富^[12-14]。同时,T 细胞及其亚群在 CHD 患者中的分布情况与正常对照者存在明显差异,如表 1 所示。

表 1. T 细胞及其亚群在 CHD 患者和正常对照者的分布

Table 1. Distribution of T cells and their subsets in patients with CHD and normal controls

免疫特征	CHD 患者	正常对照者	参考文献
CD8 ⁺ T 细胞	亚群富集,细胞毒性增强	Naive 型为主,低细胞毒性	[5-6,8-9,14]
CD4 ⁺ T 细胞及亚群	Treg 细胞减少、Th17 细胞升高,Th1/Th2 失衡	Treg 细胞功能正常,Th 细胞亚群平衡	[6,8,10-12]
免疫功能	CD8 ⁺ T 细胞比例升高,TCR 多样性降低	低耗竭标志物表达,TCR 库稳定	[5,9]
组织特异性	斑块中 T 细胞以 CD8 ⁺ T 细胞为主,外周血反映全身免疫失衡	T 细胞主要分布于淋巴组织,外周血表型稳定	[5,8-9]

2 T 细胞在冠心病中的作用

T 细胞参与动脉粥样硬化斑块免疫炎症反应及其进展的各个阶段^[3,9,15-16]。T 细胞在 CHD 中的作用复杂,涉及炎症反应、脂质代谢调节和斑块稳定性等多个方面,如表 2 所示。

2.1 促炎作用

首先,T 细胞通过其表面的 TCR 精准识别由 APC 递呈的与动脉粥样硬化紧密相关的抗原 (如 ox-LDL 和 HSP 等),随后 T 细胞被激活并分化为多种效应细胞亚群。Th1 细胞是斑块中占比最高的 Th 亚型,通过产生干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 发

挥作用,进而促进动脉粥样硬化^[3]。刘福丽等^[17]研究发现,Th17 细胞及其分泌的白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17) 在 CHD 及动脉粥样硬化中比例升高,且与疾病严重程度呈正相关。与健康个体相比,CHD 患者外周血 CD4⁺T 细胞亚群比例失衡。动脉粥样硬化斑块中的许多 CD4⁺T 细胞除表达 IFN- γ 外,还表达其他与 Th1 细胞相关的促炎细胞因子,如 IL-2、IL-3、TNF- α 和淋巴毒素,这些因子共同激活巨噬细胞等免疫细胞,加速炎症反应^[15]。Butcher 等^[18]通过单细胞测序技术对动脉粥样硬化小鼠的脾脏细胞进行深入分析,成功鉴定出三个主要的 T 细胞亚群:Treg 细胞、Th1 细胞以及具有中间可塑性的 Th1/Treg 细胞亚群。研究还揭示,IFN- γ 、IL-2 和

IL-7 能够调节 Treg 细胞的可塑性,进而导致功能异常的 Th1/Treg 细胞亚群累积,这种累积可能加剧动脉炎症和动脉粥样硬化的进程。Crotty^[19] 研究发现,在 Tfh 细胞功能缺陷的小鼠模型中,动脉粥样硬化程度减轻,提示 Tfh 细胞可能在动脉粥样硬化进程中起促进作用。Tfh 细胞通过分泌细胞因子介导 B 细胞的抗体类别转换重组,其分泌的抗体可与抗原结合形成免疫复合物,进而激活补体系统,最终导致组织炎症损伤^[20]。此外,Gaddis 等^[21] 的研究发现,冠状动脉疾病患者血浆中 Tfh 细胞分泌的 IL-21 水平与 Treg 细胞中叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, FOXP3) 的表达呈负相关,这一发现间接揭示了 Tfh 细胞在促进动脉粥样硬化进程中的作用。

CD8⁺T 细胞被激活时释放细胞毒素,可诱导巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞发生程序性细胞死亡或凋亡,促进易损动脉粥样硬化病变的形成,导致斑块破裂及并发症^[3,22]。Iqneibi 等^[23] 的研究揭示,动脉粥样硬化斑块中的 CD8⁺T 细胞表现出促炎和细胞溶解特性。Su 等^[13] 对高脂饮食喂养的 Ldlr^{-/-} 小鼠进行研究,发现 CD8⁺T 细胞通过调节单核细胞生成以及 IFN- γ 水平,促进动脉粥样硬化进展。CD8⁺T 细胞还可通过介导平滑肌细胞和内皮细胞的溶细胞性杀伤作用,进一步加剧动脉粥样硬化的进程^[24]。

深入探究 T 细胞在 CHD 中的促炎作用机制,明确特定促炎 T 细胞亚群的数量、比例及其分泌的标志性促炎细胞因子水平,有助于 CHD 的早期诊断,并为开发靶向免疫治疗药物或细胞疗法提供理论依据。

2.2 抗炎作用

在正常生理状态下,T 细胞各亚群之间维持动态平衡。在 CHD 发生发展过程中,除促炎的 Th1 和 Th17 等细胞亚群外,具有抗炎作用的 Treg 和 Tr1 细胞也参与调控。多项研究指出,Treg 细胞可通过分泌 IL-10 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等细胞因子,抑制巨噬细胞活化和炎症反应,从而抑制动脉粥样硬化的进展^[22,25]。CHD 严重程度与 Th17/Treg 比值呈正相关,且比值越高,斑块破裂和新发病变的风险越大^[26-27]。Tr1 细胞缺乏 FOXP3 表达,其通过分泌大量的 IL-10 抑制巨噬细胞介导的炎症反应,从而稳定动脉粥样硬化斑块^[28]。Zhu 等^[29] 对 42 例 CHD 患者的 Tr1 细胞的特征进行分析,发现健康人群血液中 Tr1 细胞比例显著高于冠状动脉疾病患者,提示 Tr1 细胞可延缓动脉粥样硬化的进展。Th22 细胞分泌的 IL-22

具有双重作用:既可促进内皮修复及减轻炎症^[30];也可促进平滑肌细胞去分化和免疫细胞浸润,从而加速动脉粥样硬化进展^[31]。

CD8⁺T 细胞也可发挥抗动脉粥样硬化作用,其机制包括抑制 CD4⁺T 细胞功能、诱导 APC 溶解以及清除载脂蛋白 B 相关抗原^[32]。Van 等^[33] 研究发现,在动脉粥样硬化病变的晚期阶段,CD8⁺T 细胞可能发挥保护性作用。此外,CD8⁺T 细胞与巨噬细胞百分比之间存在负相关性,提示 CD8⁺T 细胞可能通过降低斑块中巨噬细胞含量来实现其保护作用。

综上,T 细胞通过 Treg、Tr1、Th22 及 CD8⁺T 细胞等具有抗炎特性的细胞亚群调控免疫平衡,抑制炎症反应、增强斑块稳定性,为 CHD 的免疫干预提供潜在靶点。

2.3 调节脂质代谢

在 CHD 中,脂质代谢紊乱导致低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 沉积于动脉壁,经氧化修饰后促使巨噬细胞吞噬并形成泡沫细胞,进而促进斑块形成并诱发炎症反应,最终导致动脉粥样硬化及血管狭窄。Klingenberg 等^[34] 发现,Treg 细胞缺陷的小鼠动脉粥样硬化程度增加 2.1 倍,Treg 细胞可通过调节脂蛋白代谢抑制动脉粥样硬化。在脂质代谢紊乱所致的 LDL 沉积过程中,Th1 细胞通过促炎作用抑制胆固醇转运,而 Treg 细胞则通过抗炎作用促进胆固醇转运,两者共同影响动脉粥样硬化进程。

2.4 尚未明确的作用

在 T 细胞的多种细胞亚型中,部分亚型对动脉粥样硬化的具体影响尚不明确,仍需进一步深入研究。例如,Th2 细胞在动脉粥样硬化中是起促进作用还是保护作用,目前仍不清楚。Winkels 等^[11] 利用单细胞测序技术对动脉粥样硬化小鼠主动脉斑块中的白细胞进行分析,发现相当比例的 T 细胞表达 Th2 细胞相关细胞因子,如 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13。King 等^[35] 发现,在 Apoe^{-/-} 小鼠中,IL-4 能够拮抗 Th1 细胞反应并抑制动脉粥样硬化病变的形成;而 Engelbertsen 等^[36] 的研究却显示,在高脂饮食喂养的 Ldlr^{-/-} 小鼠中,IL-4 的消耗对动脉粥样硬化具有保护作用。目前 Th9 细胞在动脉粥样硬化中是促进作用还是抑制作用尚无定论,但有研究发现 Th9 细胞与动脉粥样硬化性心血管疾病显著相关,且 Th9/IL-9 信号通路可通过直接靶向内皮细胞促进动脉粥样硬化进展^[37]。 $\gamma\delta$ T 细胞在动脉粥样硬化中的具体作用尚未完全阐明,然而,Chen 等^[38] 通过检测 25 例 CHD 患者外周血单个核细胞中 $\gamma\delta$ T 细

胞和 IL-17A 的表达水平,发现 $\gamma\delta$ T 细胞可能在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的病理进程中发挥重要作用,并提示其可能通过 IL-17A 介导的促炎信号通路参与疾病进展。

表 2. T 细胞在 CHD 中的作用
Table 2. The role of T cells in CHD

作用效果	作用细胞	作用机制	文献
促炎作用	CD4 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ T 细胞分化成各亚型细胞发挥作用。Th1 细胞分泌的 IFN- γ 、TNF- α 和淋巴毒素以及 Th17 分泌的 IL-17 等激活巨噬细胞,加速炎症反应;Th 细胞通过分泌细胞因子激活补系统,最终导致组织炎症损伤;CD4 ⁺ CD28 ⁻ T 细胞可损伤血管内皮及血管平滑肌细胞,加剧动脉粥样硬化病理进程	[3,15, 17-21]
	CD8 ⁺ T 细胞	释放细胞毒素诱导巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞发生程序性细胞死亡,促进易损动脉粥样硬化病变的形成导致斑块破裂及并发症	[3,13, 22-23]
抗炎作用	Treg 细胞	分泌 IL-10 和 TGF- β 等细胞因子,抑制巨噬细胞的活化和炎症反应,减少泡沫细胞的形成,从而抑制动脉粥样硬化的发展	[22,25]
	Tr1 细胞	分泌大量的 IL-10 抑制巨噬细胞产生 TNF- α 和 IL-1 β ,减少炎症因子对血管壁的损伤,从而稳定动脉粥样硬化斑块	[28]
	Th22 细胞	Th22 细胞分泌 IL-22,促进内皮细胞的修复,加速伤口愈合进程,并减少炎症细胞向血管壁的浸润,进而减轻炎症反应	[30]
	CD8 ⁺ T 细胞	通过抑制 TCR 以及诱导 APC 的溶解性死亡来抑制 CD4 ⁺ T 细胞和降低斑块中巨噬细胞含量。	[31-33]
调节脂质代谢	Tr1 细胞	分泌的 IFN- γ 可以抑制胆固醇逆向转运,激活巨噬细胞,大量吞噬 ox-LDL 后转化为泡沫细胞,促进动脉粥样硬化的发展	[34]
	Treg 细胞	分泌的 IL-10 可以促进胆固醇逆向转运,抑制动脉粥样硬化的发展	[34]
尚未明确的作用	Th2 细胞	Apoe ^{-/-} 小鼠中 IL-4 能拮抗 Th1 细胞反应并抑制动脉粥样硬化病变的形成,但 Ldlr ^{-/-} 小鼠中,IL-4 的消耗对动脉粥样硬化具有保护作用	[11, 35-36]
	Th9 细胞	尚无定论,但有研究发现 Th9 细胞与动脉粥样硬化性心血管疾病显著相关	[37]
	$\gamma\delta$ T 细胞	CHD 患者外周血单个核细胞中 $\gamma\delta$ T 细胞和 IL-17A 有较高的表达水平,但作用不明确	[38]

3 冠心病的 TCR 谱系特征

3.1 TCR 谱系及其价值

TCR 是 T 细胞表面的一种膜蛋白,负责识别和结合 APC 表面的抗原肽 MHC 分子复合物,触发 T 细胞的活化、增殖和分化,从而参与免疫应答。TCR 的多样性源于其组成链 (TCR α 链和 TCR β 链) 在基因重排过程中产生的组合变异,从而形成广泛的 TCR 谱系。TCR 谱系的多样性及其改变已在多种疾病中被观察到,基于 TCR 谱系的研究也已应用于多种疾病的探索中^[39]。

3.2 TCR 谱系在冠心病中的特征

近年来,越来越多的研究聚焦于 CHD 患者 T 细胞 TCR 谱系的特征。通过对 CHD 患者进行 TCR 组库测序,可获得克隆谱系、重排模式和克隆型共享程度等在内的 TCR 谱系信息。如表 3 所示,CHD 患者存在显著的 T 细胞免疫失衡,表现为 TCR 谱系多样性降低、克隆限制性增强以及促炎/抗炎亚群比

例异常。外周血与局部血栓中 TCR 谱系的差异提示免疫应答具有组织特异性,这为 CHD 的免疫机制研究和靶向治疗提供了关键线索。

3.2.1 冠心病患者的 TCR 谱系多样性分析

TCR 多样性是指 TCR 通过 V(D)J 基因重排、CDR3 区核苷酸的插入与缺失以及 α/β 链组合等机制,所形成的抗原识别能力的高度异质性。TCR 多样性可通过 CDR3 氨基酸长度和 V/J 基因使用等多种方式进行体现。

与健康人群相比,CHD 患者 TCR 谱系的多样性存在显著差异。Liu 等^[40] 研究采用高通量测序 (high-throughput sequencing, HTS) 对 9 例不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA) 患者、14 例 AMI 患者以及 9 例冠状动脉正常者的 TCR β 链 CDR3 谱进行分析,发现 UA 患者和 AMI 患者的 T 细胞克隆多样性较冠状动脉正常者显著降低,并伴有 TRBV2 和 TRBV12-3 等基因片段使用频率的异常升高。Zhong 等^[41] 研究发现,非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST-

segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 患者的 TCR 序列较冠状动脉正常者更具多样性,但优势克隆比例降低;而 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者的 TCR 多样性虽无显著差异,同样表现为优势克隆减少。Li 等^[42]对心肌梗死后的 $\alpha\beta$ T 细胞反应状态进行研究,发现 AMI 患者 CDR3 区域的氨基酸多样性、丰富度及均匀度均下降,TRBV10-3 和 TRBV11-2 等多个基因片段使用频率升高,同时 VJ/VDJ 组合多样性降低,并出现疾病特异性富集。Klingenberg 等^[43]对 16 例 ACS 患者的 TCR 多样性进行分析,结果显示该类患者的血栓和外周血中的 TCR 多样性均下降。综上所述,CHD 患者普遍存在 TCR 多样性降低及克隆偏移现象,这可能破坏免疫稳态,促进斑块不稳定。分析 TCR 谱系特征有望为 CHD 的精准诊断与治疗提供关键的生物学依据。

3.2.2 冠心病患者的 TCR 的克隆性 TCR 克隆性指 T 细胞群体中特定 TCR 克隆(具有相同或高度相似 CDR3 序列)的存在与扩增状态,该克隆由 V (D)J 重组产生独特的 CDR3 序列。研究 TCR 相关

基因的变化有助于深入理解 CHD 的发病机制,并为个性化治疗和预防提供重要参考依据。

Liu 等^[40]研究发现,AMI 患者中特异性富集 9 个 TCR β CDR3 克隆型,UA 患者中存在 3 个特有克隆型,另有 5 个克隆型在两者中均呈富集状态。Zhong 等^[41]研究发现,STEMI 患者中 TRBV2 和 TRBV12-3 的克隆型比例显著高于冠状动脉正常者;NSTEMI 患者中 TRBV12-3、TRBV2 和 TRBV30 的克隆型比例亦显著升高;而两类心肌梗死患者中 TRBV29-1 的克隆型比例均显著低于冠状动脉正常者。同时,两类患者的 TRBJ2-1 比例均高于冠状动脉正常者。Klingenberg 等^[43]在 16 例 ACS 患者的血栓中鉴定出多个共有的 TCR β 基因重排克隆,其中 TRBV18-TRBJ2.3 为最常见的克隆型。总体而言,CHD 患者 TCR 克隆型的共享现象提示其免疫机制存在共性,这对揭示疾病发病机制具有重要意义。未来需开展更大规模的研究,明确克隆型与疾病进程及免疫状态的关联,为疾病监测、疗效评估及预后判断提供依据。

表 3. CHD 患者的 TCR CDR3 谱系特征
Table 3. Repertoire characteristics of TCR CDR3 in patients with CHD

研究对象	多样性	克隆型	文献
25 例 STEMI 患者 14 例健康成人对照	AMI 患者的表达模式呈现为 $V\gamma 1 > V\gamma 2 > V\gamma 3$,TCRV δ 亚家族的表达明显受限	AMI 患者的 TCRV $\delta 8$ 、V $\delta 4$ 和 V $\delta 3$ 亚家族呈现出高克隆扩增频率	[38]
14 例 AMI 患者 9 例 UA 患者 9 例冠状动脉正常者	ACS 患者 TCR β 和 CDR3 多样性均降低	ACS 克隆型重叠显著降低,TCR β 库共享程度更低; AMI 的 TRBV2 克隆型频率高; UA 的 TRBV2 和 TRBV12-3 克隆型频率高	[40]
7 例 NSTEMI 患者 6 例 STEMI 患者 8 例冠状动脉正常者	冠状动脉正常组前 200 个 T 细胞克隆频率之和显著高于 STEMI 组和 NSTEMI 组	STEMI 和 NSTEMI 的 TRBV2 和 TRBV12-3 克隆型显著升高; NSTEMI 和 STEMI 组存在共同 CDR3 氨基酸克隆型	[41]
30 例 AMI 患者 30 例冠状动脉正常者	CDR3 AA 多样性显著降低,同时 CDR3 AA 的丰富度和均匀度降低	AMI 显著降低了 VJ 和 VDJ 组合的克隆型; CDR3 AA 克隆型重叠明显高于对照组,且具有很高的相似性	[42]
16 例 ACS 患者 16 例冠状动脉正常者	冠状动脉血栓与外周血的 TCR 多样性均显著降低,且血栓比外周血更明显	血栓中常见 V(D)J 基因重排如 Vbeta18-J2.3 (8/16)、Vbeta05-J2.7 和 Vbeta25-J2.6,而外周血中最常见的是 Vbeta05-J2.7	[43]

综上所述,CHD 的发生发展与 T 细胞介导的免疫炎症反应密切相关。CHD 患者 TCR 谱系呈现特征性改变:多样性显著降低,部分 V/J 基因高频表达,导致抗原识别失衡;特定克隆型呈寡克隆优势,提示 ox-LDL 等抗原驱动 T 细胞克隆性扩增并参与局部炎症^[40]。TCR 谱系分析为 CHD 的精准诊疗提

供了新方向;识别异常活化的 TCR 克隆及相关信号通路,可为分型诊断提供分子标志物^[23]。借鉴肿瘤免疫治疗经验,TCR-T 疗法通过基因编辑优化 TCR 亲和力,有望靶向清除促炎 T 细胞或扩增保护性 Treg 细胞克隆,从而减轻免疫损伤^[44]。基于 TCR 动态监测可评估疾病进展及疗效,指导临床方案的调整^[45]。

当前该领域仍面临多重挑战:高通量测序等检测方法 & 数据分析流程尚缺乏标准化;现有研究多为小规模,受多种因素影响,个体差异对 TCR 谱系的干扰尚不明确^[46]。此外,TCR 靶向疗法的安全性 & 长期疗效仍需进一步验证^[47]。未来研究需聚焦于以下三个方向:①机制解析:通过万人队列结合单细胞测序 & 基因编辑技术,阐明 TCR-抗原相互作用的分子机制^[48];②系统调控:整合全基因组关联研究 & 多组学数据,解析 TRBV 家族多态性等遗传变异 & 环境因素的交互作用,构建数学模型以预测个体 TCR 应答模式^[49];③临床转化:建立标准化的 TCR 检测平台,通过多中心研究验证其作为 CHD 风险标志物的可靠性,同步优化 TCR-T 疗法的靶向递送 & 安全性评价体系^[50-51]。TCR 谱系研究将推动 CHD 一体化精准诊疗的转化,为开发新型免疫疗法提供依据^[52]。

[参考文献]

- [1] 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.
Dong Y L, Hu D S. Inflammatory response characteristics of atherosclerosis and their application[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 304-312.
- [2] 曾圣强, 吴延庆, 杨柳, 等. 细胞外 HSP22 在 ox-LDL 诱导冠状动脉内皮细胞炎症损伤中对 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 重庆医学, 2025, 54(2): 297-302.
Zeng S Q, Wu Y Q, Yang L, et al. Impact of extracellular HSP22 on TLR4/NF- κ B signaling pathway in ox-LDL induced coronary artery endothelial cell inflammatory injury[J]. Chongqing Med, 2025, 54(2): 297-302.
- [3] Meng Q, Liu H, Liu J, et al. Advances in immunotherapy modalities for atherosclerosis[J]. Front Pharmacol, 2023, 13: 1079185.
- [4] Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. The family of IL-10-secreting CD4⁺ T cells[J]. Adv Immunol, 2010, 105: 99-130.
- [5] 马越腾, 朱国斌, 张升校, 等. 急性冠脉综合征病人外周血 Th17 细胞与 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平变化及临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3169-3172.
Ma Y T, Zhu G B, Zhang S J, et al. Changes and clinical significance of peripheral blood Th17 cells and CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg cells in patients with acute coronary syndrome[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2019, 17(20): 3169-3172.
- [6] 杨兵, 林爱琴, 罗晓华, 等. 不同严重程度冠心病患者外周血 Treg 和 Th17 细胞的测定[J]. 郑州大学学报, 2018, 53(5): 658-661.
Yang B, Lin A Q, Luo X H, et al. Determination of peripheral blood Treg and Th17 cells in patients with coronary heart disease of different severity[J]. J Zhengzhou Univ (Med Sci), 2018, 53(5): 658-661.
- [7] 李安, 何汉康, 陈剑, 等. 不同类型冠心病患者外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞水平变化[J]. 中外医学研究, 2017, 15(12): 54-56.
Li A, He H K, Chen J, et al. Changes of peripheral blood CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell levels in patients with different types of coronary heart disease[J]. Chin Foreign Med Res, 2017, 15(12): 54-56.
- [8] 李文浩, 李香. T 细胞在动脉粥样硬化性心血管疾病中的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(4): 1003-1006.
Li W H, Li X. Research progress of T cells in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(4): 1003-1006.
- [9] Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. Herz, 2019, 44(2): 107-120.
- [10] Depuydt M A C, Prange K H M, Slenders L, et al. Microanatomy of the human atherosclerotic plaque by single-cell transcriptomics[J]. Circ Res, 2020, 127(11): 1437-1455.
- [11] Winkels H, Ehinger E, Vassallo M, et al. Atlas of the immune cell repertoire in mouse atherosclerosis defined by single-cell RNA-sequencing and mass cytometry[J]. Circ Res, 2018, 122(12): 1675-1688.
- [12] Parma L, Sachs N, Sobczak N, et al. CXCL12 derived from ACKR1⁺ intraplaque neovessels mediates CD8⁺T cell recruitment in human atherosclerosis[J]. Circulation, 2025, 151(8): 581-584.
- [13] Su X, O'hare K A, Freeman M L. Mechanisms and implications of vascular-homing CD8 T cells in atherosclerosis[J]. npj Cardiovasc Health, 2025, 2(1): 19.
- [14] Wang Z, Zhang X, Lu S, et al. Pairing of single-cell RNA analysis and T cell antigen receptor profiling indicates breakdown of T cell tolerance checkpoints in atherosclerosis[J]. Nat Cardiovasc Res, 2023, 2(3): 290-306.
- [15] Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(7): 387-401.
- [16] Baziotti V, La Rose A M, Maassen S, et al. T cell cholesterol efflux suppresses apoptosis and senescence and increases atherosclerosis in middle aged mice[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3799.
- [17] 刘福丽, 霍小森, 刘芳. Th17/IL-17 通路在稳定性冠心病患者心室重构中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(8): 982-985.
Liu F L, Huo X S, Liu F. Role of Th17/IL-17 pathway in ventricular remodeling in patients with stable coronary heart disease[J]. Chin J Immunol, 2019, 35(8): 982-985.
- [18] Butcher M J, Filipowicz A R, Waseem T C, et al. Atherosclerosis-driven treg plasticity results in formation of a dysfunctional subset of plastic IFN γ ⁺ Th1/tregs[J]. Circ Res, 2016, 119(11): 1190-1203.
- [19] Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases[J]. Immunity, 2019, 50(5): 1132-1148.
- [20] Harrison J, Newland S A, Jiang W, et al. Marginal zone B cells produce 'natural' atheroprotective IgM antibodies in a T cell-dependent manner[J]. Cardiovasc Res, 2024, 120(3): 318-328.
- [21] Gaddis D E, Padgett L E, Wu R, et al. Apolipoprotein AI prevents regulatory to follicular helper T cell switching during atherosclerosis[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1095.
- [22] Laera N, Malerba P, Vacanti G, et al. Impact of immunity on coronary artery disease: an updated pathogenic interplay and potential therapeutic strategies[J]. Life (Basel), 2023, 13(11): 2128.
- [23] Iqneibi S, Saigusa R, Khan A, et al. Single cell transcriptomics reveals recent CD8⁺T cell receptor signaling in patients with coronary artery disease[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1239148.

- [24] Van Duijn J, Kuiper J, Slütter B. The many faces of CD8⁺ T cells in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(5): 411-416.
- [25] 蔡润泽, 曹芳茵, 姚艳丽, 等. Th17/Treg 细胞功能轴在抑郁性精神压力诱导老年人动脉粥样硬化中的中介效应[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(5): 404-410.
- Cai R Z, Cao F H, Yao Y L, et al. Mediating effect of Th17/Treg cell functional axis on arteriosclerosis induced by de-pressive stress in the elderly[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(5): 404-410.
- [26] Tao L, Liu H, Gong Y. Role and mechanism of the Th17/Treg cell balance in the development and progression of insulin resistance[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 459(1/2): 183-188.
- [27] 宣昱昕, 胡生辰, 杨舒雅. 调节性T细胞在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(7): 1515-1518.
- Xuan Y X, Hu C C, Yang S Y. Research progress of regulatory T cells in atherosclerosis[J]. *Chin J Immunol*, 2024, 40(7): 1515-1518.
- [28] Mailer R K, Konrath S, Zhan L, et al. Repetitive antigen responses of LDL-reactive CD4⁺ T cells induce Tr1 cell-mediated immune tolerance[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(8): 1510-1523.
- [29] Zhu Z, Ye J, Ma Y, et al. Function of T regulatory type 1 cells is down-regulated and is associated with the clinical presentation of coronary artery disease[J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(7): 564-570.
- [30] Zhang L, Wang T, Wang X Q, et al. Elevated frequencies of circulating Th22 cell in addition to Th17 cell and Th17/Th1 cell in patients with acute coronary syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e71466.
- [31] Shi L, Ji Q, Liu L, et al. IL-22 produced by Th22 cells aggravates atherosclerosis development in ApoE^{-/-} mice by enhancing DC-induced Th17 cell proliferation[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5): 3064-3078.
- [32] Kyaw T, Winship A, Tay C, et al. Cytotoxic and proinflammatory CD8⁺ T lymphocytes promote development of vulnerable atherosclerotic plaques in apoE-deficient mice[J]. *Circulation*, 2013, 127(9): 1028-1039.
- [33] Van Duijn J, Kritikou E, Benne N, et al. CD8⁺ T-cells contribute to lesion stabilization in advanced atherosclerosis by limiting macrophage content and CD4⁺ T-cell responses[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(4): 729-738.
- [34] Klingenberg R, Gerdes N, Badeau R M, et al. Depletion of FOXP3⁺ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1323-1334.
- [35] King V L, Cassis L A, Daugherty A. Interleukin-4 does not influence development of hypercholesterolemia or angiotensin II-induced atherosclerotic lesions in mice[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(6): 2040-2047.
- [36] Engelbertsen D, Rattik S, Knutsson A, et al. Induction of T helper 2 responses against human apolipoprotein B100 does not affect atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(2): 304-312.
- [37] Baral I, Baumer Y, Burma A, et al. Th9-endothelial cell crosstalk promotes inflammatory atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *bioRxiv*, 2025. DOI: 10.1101/2025.05.05.652112.
- [38] Chen X M, Zhang T, Qiu D, et al. Gene expression pattern of TCR repertoire and alteration expression of IL-17A gene of $\gamma\delta$ T cells in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 189.
- [39] Shen Y, Voigt A, Leng X, et al. A current and future perspective on T cell receptor repertoire profiling[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1159109.
- [40] Liu S, Zhong Z, Zhong W, et al. Comprehensive analysis of T-cell receptor repertoire in patients with acute coronary syndrome by high-throughput sequencing[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 253.
- [41] Zhong Z, Wu H, Zhang Q, et al. Characteristics of T cell receptor repertoires of patients with acute myocardial infarction through high-throughput sequencing[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 21.
- [42] Li D, Hu L, Liang Q, et al. Peripheral T cell receptor beta immune repertoire is promptly reconstituted after acute myocardial infarction[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 40.
- [43] Klingenberg R, Brokopp C E, Grivès A, et al. Clonal restriction and predominance of regulatory T cells in coronary thrombi of patients with acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(17): 1041-1048.
- [44] Porret R, Alcaraz-Serna A, Peter B, et al. T cell receptor precision editing of regulatory T cells for celiac disease[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17(790): eadr8941.
- [45] Mak M C E, Gurung R, Foo R S Y. Applications of genome editing technologies in CAD research and therapy with a focus on atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14057.
- [46] Li N, Yuan J, Tian W, et al. T-cell receptor repertoire analysis for the diagnosis and treatment of solid tumor: a methodology and clinical applications[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(10): 473-483.
- [47] Van Blokland I V, Groot H E, Franke L H, et al. Translational insights from single-cell technologies across the cardiovascular disease continuum[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(3): 127-135.
- [48] López Rodríguez M, Arasu U T, Kaikkonen M U. Exploring the genetic basis of coronary artery disease using functional genomics[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 374: 87-98.
- [49] Mastana S, Halai K C, Akam L, et al. Genetic polymorphisms and genetic risk scores contribute to the risk of coronary artery disease (CAD) in a north Indian population[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8552.
- [50] Lu X, Liu Z, Cui Q, et al. A polygenic risk score improves risk stratification of coronary artery disease: a large-scale prospective Chinese cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(18): 1702-1711.
- [51] Patel A P, Wang M, Ruan Y, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease[J]. *Nat Med*, 2023, 29(7): 1793-1803.
- [52] Sainatham C, Yadav D, Dilli Babu A, et al. The current socio-economic and regulatory landscape of immune effector cell therapies[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1462307.

(此文编辑 王颖)