

# 免疫细胞在动脉粥样硬化进程中作用的研究进展

李婧玉<sup>1</sup>, 李琦<sup>2\*</sup>, 陈畅<sup>1\*\*</sup>

(1. 哈尔滨医科大学药学院药理学教研室, 黑龙江 哈尔滨 150086; 2. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院生物治疗中心, 黑龙江 哈尔滨 150086)

**[摘要]** 动脉粥样硬化斑块破裂是导致急性心肌梗死的重要诱因, 严重威胁患者的生命安全。血管内动脉粥样硬化斑块的形成不仅仅与机体脂质代谢异常有关, 还与免疫系统异常活化以及炎症因子与血管细胞之间的相互作用密切相关。多项研究表明, 机体内多种免疫细胞在动脉粥样硬化过程中扮演着重要角色, 提示动脉粥样硬化很可能属于炎症诱发的慢性血管疾病。综述了免疫细胞在动脉粥样硬化进程中作用的研究进展, 并对相关免疫治疗策略进行简介, 旨在为动脉粥样硬化的机制阐明与临床治疗提供思路与参考。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 免疫细胞; 炎症; 免疫治疗

**[中图分类号]** R543.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2023) 07-0542-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.07.009

## Advances in Research on the Role of Immune Cells in the Process of Atherosclerosis

LI Jingyu<sup>1</sup>, LI Qi<sup>2</sup>, CHEN Chang<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 2. The Biotherapy Center, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150086, China)

**[Abstract]** Rupture of atherosclerotic plaques in arterial blood vessels is a major trigger of acute myocardial infarction, which poses a serious threat to the patient's life. The formation of atherosclerotic plaques in blood vessels is not only associated with abnormal lipid metabolism in the body, but also closely related to abnormal activation of the immune system and the interaction between inflammatory factors and vascular cells. Several studies have shown that various immune cells in the body play important roles in the process of atherosclerosis, suggesting that atherosclerosis is likely to be a chronic vascular disease induced by inflammation. This article reviews the advances in research on the role of immune cells in the progression of atherosclerosis, and introduces the relevant immunotherapies, aiming to provide ideas and references for mechanisms elucidation and clinical treatment of atherosclerosis.

**[Key words]** atherosclerosis; immune cell; inflammation; immune therapy

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 以局部病变血管脂质累积为主要特征, 而由斑块破裂所导致的局部血栓形成更是引起急性心肌梗死的主要原因<sup>[1]</sup>。研究证实, 多种因素参与 AS 的发生发展, 主要包括血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC)、血管内皮细胞 (endothelial cell, EC)、血小板活化、氧化应激和血管炎症反应等<sup>[2]</sup>。尽管

目前对于 AS 的发病机制存在着多种假说, 但是任何一种假说都不能独立且全面地阐述 AS 的发生和发展。最新研究表明, 机体固有免疫和适应性免疫在 AS 的发生和发展过程中扮演着重要的角色<sup>[3]</sup>, 提示机体免疫系统的异常改变很可能是促进 AS 形成的关键, 同时也是导致斑块不稳定的重要诱发原因之一<sup>[4]</sup>。本文就各类免疫细胞在 AS 发生发展过程中所起到的作用, 以及近年来针对 AS 的抗炎免疫治疗研究进展进行综述, 以期进一步解释免疫活化在 AS 中的作用机制, 并为以免疫细胞为治疗靶点的临床药物的研发提供思路。

**接受日期:** 2022-05-22

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No.81970382)

**\* 通信作者:** 李琦, 副研究员;

**研究方向:** 肿瘤生物治疗;

**Tel:** 0451-86298122; **E-mail:** Li\_qi1986@126.com

**\*\* 通信作者:** 陈畅, 教授;

**研究方向:** 心血管药理学;

**Tel:** 0451-86671354; **E-mail:** chen213chang@163.com

### 1 动脉粥样硬化病理概述

AS 病变早期, EC 在高胆固醇、吸烟、高血

压及炎症等因素的刺激下发生损伤, 同时分泌黏附分子和趋化因子, 进而招募单核细胞进入血管内膜下, 促进单核细胞转化为巨噬细胞 (macrophage, M $\phi$ )。活化后的巨噬细胞通过其表面清道夫受体 (scavenger receptor, SR) 识别氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), 并吞噬脂蛋白及胆固醇结晶, 将胆固醇重新酯化从而形成泡沫细胞。泡沫细胞在病变血管内膜下大量堆积形成脂纹, 随着胞内脂质的不断累积以及死亡细胞的大量堆积, 最终形成 AS 斑块<sup>[5]</sup>。

## 2 动脉粥样硬化过程中免疫细胞的作用

大量基础与临床研究发现, 在 AS 斑块内存在多种免疫细胞的浸润, 且局部微环境会发生一系列复杂的变化, 提示 AS 与机体固有免疫和适应性免疫的异常改变密切相关。研究人员通过免疫学技术发现, 免疫细胞约占 AS 斑块组织的 1/5, 而常驻的基质细胞, 包括血管平滑肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞, 通过分泌趋化因子影响局部斑块免疫细胞的异位浸润。在斑块内适应性免疫细胞和固有免疫细胞参与 AS 进展的过程中, T 细胞浸润病变血管, 通过释放细胞因子促使单核/巨噬细胞活化并吞噬脂质, 从而形成单核细胞/巨噬细胞源性的泡沫细胞<sup>[6]</sup>; 此外, ox-LDL 发生沉积, 促进单核细胞源性树突状细胞 (dendritic cell, DC) 分化成熟, 并激活 T 细胞, 进而使上述细胞参与 AS 斑块处的免疫性炎症病变<sup>[7]</sup>。这些对免疫系统异常改变的研究有助于揭示 AS 的发病机制, 并为开发新的预防和治疗策略提供理论依据。

### 2.1 T 细胞在动脉粥样硬化中的作用

T 细胞来源于骨髓中的淋巴样祖细胞, 在胸腺中发育成熟, 主要介导适应性免疫应答, 在机体清除病原体以及对肿瘤的免疫反应中起着关键作用<sup>[8]</sup>。根据分化阶段的不同, T 细胞可分为初始 T 细胞 (native T cell)、效应 T 细胞 (effector T cell) 和记忆性 T 细胞 (memory T cell)<sup>[9]</sup>。根据是否表达 CD4 或 CD8 分子, T 细胞可分为 CD4<sup>+</sup> T 细胞 [ 又称为辅助性 T 细胞 (helper T lymphocyte, Th) ] 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞 [ 又称为细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T

lymphocyte, CTL) ]<sup>[10]</sup>。

研究发现, AS 斑块中存在大量 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 通过分泌炎症因子, 在炎症因子的作用下诱发血管内皮细胞损伤及促进巨噬细胞活化并吞噬脂质, 形成泡沫细胞。且存在于斑块内的 CD4<sup>+</sup> T 细胞在局部微环境的不断刺激下, 还能定向分化为 Th1、Th2 或 Th17 细胞亚群<sup>[11]</sup>并最终放大炎症反应。

研究证实, Th1 通过释放干扰素 (IFN) - $\gamma$ 、白细胞介素 (interleukin, IL) -2 和 IL-12 进而发挥促 AS 的作用。此外, 活化的巨噬细胞所分泌的 IL-12 和 IL-18 同样还具有诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th1 分化并分泌 IFN- $\gamma$  的作用<sup>[12]</sup>。而 Th2 在 AS 中同样具有重要作用。Th2 所分泌的 IL-4 作为经典的促炎因子具有诱导巨噬细胞膜表面 CD36、SR-A、血管细胞黏附因子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM) -1、基质金属酶 (matrix metalloproteinases, MMP) -1 及单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemotactic protein, MCP) -1 表达的作用。而 IL-13 则具有促胶原蛋白沉积及诱导巨噬细胞极化为 M2 型巨噬细胞的作用。

Th17 属于 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 可以分泌多种细胞因子, 主要有 IL-17A、IL-17F 和 IL-22 等<sup>[13]</sup>。Th17 具有促进中性粒细胞活化, 进而调控机体免疫反应的作用<sup>[14]</sup>。研究发现, Th17 及其所分泌的细胞因子 IL-17 与 AS 的病理进程呈正相关<sup>[15]</sup>。尽管研究证实 IL-17 具有促 AS 的作用<sup>[16]</sup>, 但也有部分学者认为 IL-17 同样还具有抗 AS 的作用<sup>[17]</sup>。有文献报道, 敲除 IL-17 明显减轻血管炎症反应及淋巴细胞浸润<sup>[18]</sup>。且 IL-17 的稳定存在还有利于斑块的稳定性<sup>[19]</sup>。

调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 是一种控制体内自身免疫反应性的 T 细胞亚群, 可分为天然产生的 Treg 和诱导产生的 Treg。体内 Treg 可抑制多种免疫细胞包括 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 细胞和自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cell, NKT) 细胞的活化。研究证实, 动物体内 Treg 的募集和功能抑制, 可明显促进 AS 的进程<sup>[20-21]</sup>, 提示 Treg 在 AS 的发生发展中具有重要作用。

研究人员在 AS 斑块的肩部区和纤维帽周围发现大量 CD8<sup>+</sup> T 细胞。清除体内 CD8<sup>+</sup> T 细胞可导致

斑块稳定性降低、胶原蛋白含量明显减少, 以及巨噬细胞含量和坏死核心面积增加<sup>[22]</sup>。

## 2.2 巨噬细胞在动脉粥样硬化中的作用

巨噬细胞由单核细胞进入组织器官和表皮层分化而来<sup>[23]</sup>。单核细胞进入组织器官后, 体积增大, 细胞内溶酶体增多并伴有吞噬能力增强。巨噬细胞在全身广泛分布, 主要分为组织内固有型巨噬细胞和游走型巨噬细胞。体内巨噬细胞主要作用是清除衰老损伤或凋亡的细胞、免疫复合物和病原体等抗原性异物<sup>[24]</sup>。机体内巨噬细胞在刺激因素作用下具有明显的极化现象, 即形成 M1 型 (促炎性) 和 M2 型 (抗炎症) 巨噬细胞。研究表明, 巨噬细胞在机体免疫应答中起到重要作用, 尤其在机体固有免疫应答、炎症反应和血管类疾病中均扮演着重要角色<sup>[25]</sup>。

在 AS 形成早期, 单核细胞由管腔迁移至血管中层并分化形成巨噬细胞, 通过吞噬局部累积的脂质, 进而形成泡沫细胞, 大量泡沫细胞的堆积加速了 AS 斑块的损伤, 最终导致斑块破裂和血栓形成。这一病理进程是构成 AS 脂纹的重要病理基础<sup>[26]</sup>。同时, 巨噬细胞还具有分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的功能, 从而降解斑块内的胶原纤维, 从而导致纤维帽结构的不稳定并诱发斑块破裂, 最终导致病变血管内血栓形成<sup>[27]</sup>。

迁移至血管中层的巨噬细胞可极化为 M1 和 M2 表型<sup>[28]</sup>。M1 型巨噬细胞通过巨噬细胞源性炎症因子或诱导性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 源性一氧化氮 (nitric oxide, NO) 促进斑块内炎症反应。而 M2 型巨噬细胞则具有抗炎作用, 通过清除局部凋亡细胞, 进而抑制免疫细胞的持续性招募<sup>[29]</sup>。研究发现, 机体内 M2 型巨噬细胞存在不同亚型, 即 M2a、M2b、M2c 和 M2d<sup>[30]</sup>。机体内的多种细胞因子或炎症因子可通过细胞信号转导途径促使 M2 型巨噬细胞向不同亚型分化。例如, Th2 分泌的 IL-13 促使 M2 型巨噬细胞向 M2a 分化<sup>[31]</sup>, IL-10 具有诱导 M2 型巨噬细胞向 M2c 巨噬细胞分化的作用<sup>[32]</sup>。上述结果提示机体内多种免疫细胞间存在明显相互作用, 进而在 AS 的发生发展过程中扮演重要的角色。

巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration

inhibitory factor, MIF) 在 AS 的发展进程中同样具有重要的作用。MIF 通过趋化因子受体-4 (CXCR4) 促进免疫细胞在局部病灶聚集并加重 AS 斑块形成<sup>[33]</sup>。此外, 巨噬细胞还具有促胆固醇逆向转运进而抑制斑块形成的作用<sup>[34]</sup>。

## 2.3 B 细胞在动脉粥样硬化中的作用

B 细胞是机体内抗体产生细胞, 其在免疫器官中聚集并形成淋巴细胞冠状带 (mantle zone)。在抗原刺激和 Th 作用下, B 细胞活化增殖并形成生发中心 (germinal center) 暗区, 进而分化形成浆细胞和记忆性 B 细胞<sup>[35]</sup>。B 细胞膜表面表达多种膜分子, 在 B 细胞识别抗原、加工提呈及产生抗体中具有重要的意义<sup>[36]</sup>。B 细胞根据细胞膜表面标记物的不同, 可以分为 B1 细胞、B2 细胞和边缘区 B 细胞 3 个亚群。

动物实验显示, 在刺激因素存在条件下, B1 细胞可分化为 B1a 和 B1b 细胞, 而 B1a 细胞可合成并释放天然的抗氧化低密度脂蛋白的 IgM, 从而抑制巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取, 并最终抑制泡沫细胞的产生。除此之外由 B1a 产生的 IgM 还具有抑制 AS 斑块内坏死核心形成的作用<sup>[37]</sup>。

研究发现, B2 细胞可以通过至少 2 种机制促进 AS: B2 细胞合成分泌的肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  可扩大坏死核心和增加凋亡细胞, 使巨噬细胞的募集和炎症细胞因子的表达增加, 从而促进 AS 的发展<sup>[38]</sup>; B2 细胞将抗原递呈给可导致 AS 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞, 并激活这些 T 细胞, 进一步加重 AS。此外, B2 细胞致 AS 的作用也可能与其合成分泌的 IgG 有关<sup>[39]</sup>。尽管研究证实 B2 细胞具有促进 AS 作用, 但关于 IgG 在 AS 中的作用目前还存在着争议<sup>[40]</sup>。

此外, 调节性 B 细胞 (regulatory B cell, Breg) 合成并分泌的 IL-10 同样具有抗 AS 作用<sup>[7]</sup>。临床前研究揭示, 机体 B 细胞消耗与 AS 斑块形成间存在负相关, 提示 B 细胞数量在 AS 的发生发展过程中具有重要作用<sup>[41]</sup>。

## 2.4 树突状细胞在动脉粥样硬化中的作用

DC 起源于 CD34<sup>+</sup> 前体细胞, 广泛分布于除脑以外的全身各组织脏器。机体内 DC 根据其来源不同可分为髓样 DC (myeloid DC) 和淋巴样 DC (lymphoid DC)<sup>[42]</sup>。DC 是机体内专职的抗原递呈

细胞 (antigen-presenting cell, APC), 其主要功能是摄取、加工处理和提呈抗原, 进而启动特异性免疫应答<sup>[43]</sup>。研究证实, 由 DC 分泌生成的 IL-12 与 T 细胞分化密切相关<sup>[44]</sup>。

正常血管壁中存在有少量驻留 DC。研究人员在 AS 病变血管中检测发现 CD11c<sup>+</sup> 阳性细胞显著增加, 同时伴随斑块稳定程度下降。这一观察结果提示 DC 与 AS 间存在明显正相关。而这种 DC 与 AS 间的正相关很可能是 DC 通过活化巨噬细胞或促 Th1 型免疫应答而实现的<sup>[45]</sup>。

临床研究发现, AS 患者斑块内可检测到大量成熟型 DC, 提示 DC 在斑块形成的过程中很可能具有重要作用<sup>[46]</sup>。除此之外, 大量的临床数据表明经典他汀类药物抑制 AS 形成的作用很可能与调控 DC 的专职抗原递呈功能有关<sup>[47]</sup>。DC 除行使抗原递呈功能外, 还具有促炎性介质及趋化因子分泌的功能。研究发现, 成熟的 DC 表达趋化因子受体 CCR-7, 通过 CCR-7 介导的信号途径进而启动 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应, 同时分泌 IL-15、IL-12 和 IFN 等细胞因子<sup>[48]</sup>。斑块内 DC 还可以通过分泌 CCL2 和 CCL14 吸引未成熟的 DC, 从而促使未成熟 DC 在局部炎症微环境下分化为成熟的抗原呈递 DC<sup>[49]</sup>。

研究显示, 浆细胞样 DC (plasmacytoid DC, pDC) 在共刺激分子 (如 CD40 和 CD80 等) 作用下通过向 T 细胞递呈抗原、进而诱导 T 细胞增殖分化参与 AS<sup>[50]</sup>。但也有研究认为, pDC 通过抑制外周 T 细胞的增殖活化来拮抗 AS 的发生发展<sup>[51]</sup>。

## 2.5 免疫细胞协同调控动脉粥样硬化

在 AS 病变早期, LDL 在血管中膜大量累积, 经氧化修饰后形成 ox-LDL。ox-LDL 除具有诱导 EC 的 VCAM-1 表达的作用外, 还能促进单核细胞和 T 细胞向血管壁迁移黏附<sup>[52]</sup>。与此同时, 在巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 的共同作用下, 浸润的单核细胞转化为巨噬细胞<sup>[53]</sup>, 随后巨噬细胞通过吞噬 ox-LDL 而转化为泡沫细胞, 进而加重 AS 的病理进程<sup>[54]</sup>。病变血管局部泡沫细胞在不断累积的同时还可以通过 APC 促进 T 细胞活化<sup>[55]</sup>, 从而进一步加剧 AS。在 AS 晚期, 活化的 T 细胞通过 IL-12 和 IL-18 等细胞因子进一步诱发 Th1 释放 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ , 促使 VSMC 增殖并向管腔迁移, 参与血管重构及胶原蛋白生成<sup>[56]</sup> (见图 1)。

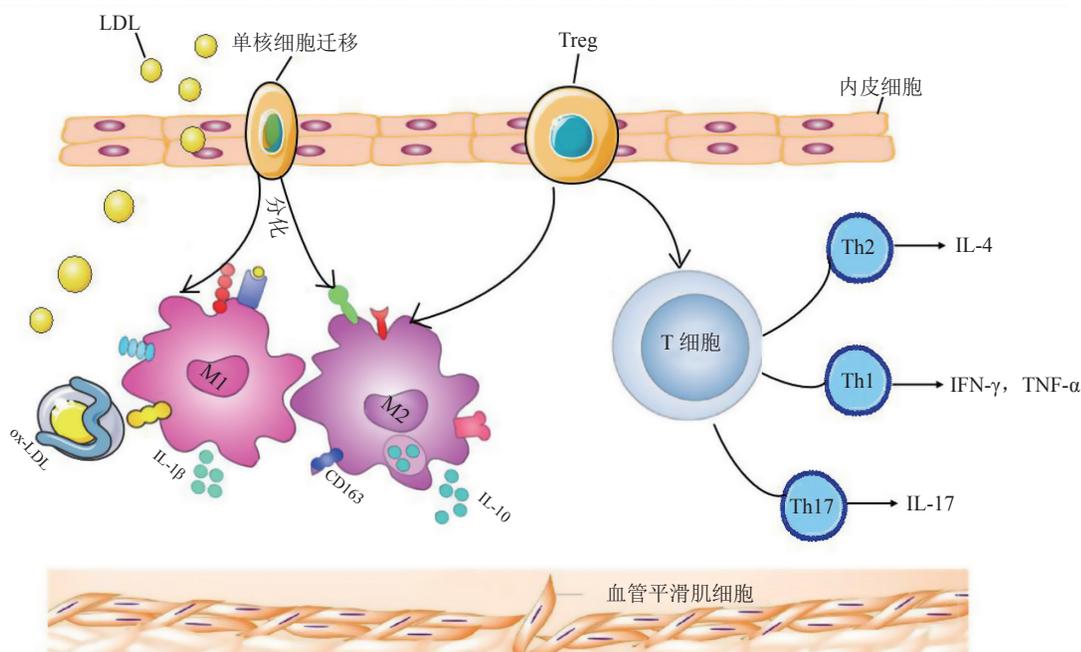


图 1 免疫细胞在动脉粥样硬化中的作用

Figure 1 The role of immune cells in atherosclerosis

### 3 动脉粥样硬化的免疫治疗策略

随着对 AS 发生发展过程中免疫系统活化研究的不断深入, 人们发现免疫系统在 AS 全过程中均具有重要意义。因此, 研发相应的免疫活化抑制策略便成为了 AS 免疫治疗领域的重要目标。

#### 3.1 抗动脉粥样硬化疫苗

AS 疫苗一直是 AS 治疗研究领域的热点之一。现有研究方向主要包括: 1) 以抑制 Treg 或免疫因子释放为作用机制, 如由载脂蛋白 B (ApoB) 来源的多肽片段研制的疫苗; 2) 通过直接或间接的方式调控机体胆固醇水平, 如胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 疫苗。

ApoB-100 作为人体中 ApoB 的主要亚型之一, 具有良好的免疫原性、安全性和稳定性, 在 AS 预防中具有良好的应用价值。早期研究着眼于 ApoB-100 肽疫苗的体液免疫作用<sup>[57]</sup>。目前更多的研究却倾向于 ApoB-100 肽疫苗通过细胞免疫发挥抗 AS 作用<sup>[58]</sup>。有研究表明, 应用 ApoB-100 肽疫苗后可明显促 Treg 活化增殖并诱发由 Th2 介导的免疫反应<sup>[59]</sup>。虽然动物实验证实 ApoB-100 肽疫苗具有明显的抗 AS 疗效, 但 ApoB-100 肽疫苗活化 Treg 的安全性和有效性仍需进一步研究<sup>[60]</sup>。

#### 3.2 B 细胞活化抑制药物

B 细胞抗原受体 (B cell receptor, BCR) 复合物由识别和结合抗原的胞膜免疫球蛋白 (mIg) 和传递抗原刺激信号的 Ig $\alpha$  (CD79a) /Ig $\beta$  (CD79b) 异源二聚体组成, 具有调控 B 细胞活化及增殖的作用。研究发现由 BCR 复合物所诱发的 B1a 细胞活化及 IgM 的生成与 B 细胞膜表面抗原 CD20 间存在密切关联。CD20 表达于除浆细胞外的各发育阶段的 B 细胞, 通过调节钙离子跨膜来调控 B 细胞的增殖分化。研究表明, 应用 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗 (rituximab, 商品名: Rituxan) 治疗类风湿性关节炎时, 患者血浆脂蛋白及动脉粥样硬化指数均存在明显下降, 提示抑制 B 细胞活化在 AS 治疗中具有重要意义<sup>[61-62]</sup>。然而也有研究显示利妥昔单抗会明显增加心脏移植患者 AS 斑块体积百分比 (percent atheroma volume, PAV)<sup>[63]</sup>。虽然以 CD20 为靶点来消耗 B 细胞在 AS 治疗中具有一定效果,

但是长期 B 细胞消耗可能会导致机体面临感染风险的增加。因此, 若要将抑制 B 细胞活化的策略广泛应用于 AS 治疗, 还需要深入研究 B 细胞在 AS 中的作用机制, 为临床治疗提供充分的理论依据。

#### 3.3 具有抗炎活性的药物

越来越多的临床前及临床研究表明, 炎症反应在 AS 中起到至关重要的作用。他汀类药物不仅具有调脂作用, 还具有抑制单核/巨噬细胞黏附及抑制斑块内 T 细胞活性的作用<sup>[64]</sup>。氯吡格雷属于第 2 代血小板二磷酸腺苷受体亚基 12 (platelet adenosine diphosphate receptor subunit 12, P2Y12) 受体拮抗药, 具有显著的抗血小板聚集作用。最新临床研究表明, 氯吡格雷除抑制血小板活化外, 还可抑制炎症因子释放<sup>[65]</sup>。研究发现环氧合酶-2 (cyclooxygenase, COX)-2 介导的前列腺素 (prostaglandin, PG) 生成, 在趋化因子及炎性细胞活化中具有重要作用, 提示以 COX-2 为靶点的药物或可用于抗 AS 治疗<sup>[66]</sup>。

#### 3.4 免疫抑制药物

许多免疫抑制药物常被应用于药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES)。通过向血管壁缓慢释放药物, 抑制局部炎症反应, 从而达到抑制 VSMC 增殖迁移的作用<sup>[67]</sup>。除应用于药物洗脱支架外, 口服免疫抑制药物同样具有良好的治疗效果。研究表明, 与金属裸支架 (bare metal stent, BMS) 相比, 口服免疫抑制药物可明显降低血管再狭窄的风险<sup>[68]</sup>。有研究报道, 硫唑嘌呤 (细胞周期特异性抑制剂)、他克莫司和环孢素 A (CsA) 可调控细胞周期, 从而影响 T 细胞和 B 细胞的生长<sup>[69]</sup>。然而, CsA 对代谢的调控作用复杂, 且极易影响机体正常组织的生理功能, 因此对于 CsA 在 AS 治疗中究竟扮演什么样的角色, 业界观点尚不统一<sup>[70]</sup>。需强调的是, 长期服用免疫抑制剂极易导致机体免疫功能下降, 从而造成极高的感染<sup>[71]</sup>。因此, 对于免疫抑制剂的应用还需要更多的临床前及临床数据支持。

### 4 结语与展望

AS 是心血管系统疾病中的常见病, 发病机制复杂, 而机体免疫系统活化则贯穿 AS 全过程。近年来, 随着对免疫功能研究的不断深入, 免疫细胞在

AS 中的重要作用也逐步被证实, 为免疫活化在 AS 发生发展中作用机制的阐明以及临床治疗新策略的发现奠定了理论基础。以免疫活化抑制为切入点, 研发可靶向抑制免疫细胞从而延缓和减少 AS 斑块形成的治疗药物, 成为目前 AS 治疗领域的重要方向之一。值得注意的是, 尽管各类免疫细胞在 AS

发生发展过程中的作用已被广泛研究, 但鉴于机体免疫细胞种类的多样性, 以及各类免疫细胞间的相互作用与免疫细胞活化调控通路的复杂性, 继续开展对 AS 过程中免疫细胞间相互作用及其调控机制的深入探索仍是现阶段的重要任务, 也是解决从基础研究走向临床转化的瓶颈问题的关键。

## [ 参考文献 ]

- [1] Golorfoush P, Yellon D M, Davidson S M. Mouse models of atherosclerosis and their suitability for the study of myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(6): 73. DOI:10.1007/s00395-020-00829-5.
- [2] Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila J M, et al. Targeting early atherosclerosis: a focus on oxidative stress and inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8563845. DOI:10.1155/2019/8563845.
- [3] Fani L, Van der Willik K D, Bos D, et al. The association of innate and adaptive immunity, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in the rotterdam study: a prospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(5): e1003115. DOI:10.1371/journal.pmed.1003115.
- [4] Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(4): 251–265.
- [5] 王炫, 张屏, 于汇民. 血管平滑肌细胞表型转化与心血管疾病[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2021, 21(3): 4022–4027.
- [6] Miteva K, Madonna R, De Caterina R, et al. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis[J/OL]. *Vascul Pharmacol*, 2018: S1537-1891(17)30464-0[2022-02-20]. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.04.006>.
- [7] 叶双樱, 陈礼平. 树突状细胞介导的免疫反应在动脉粥样硬化中的作用[J]. *临床荟萃*, 2010, 25(23): 2114–2116.
- [8] Strazza M, Mor A. The complexity of targeting chemokines to promote a tumor immune response[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1201–1208.
- [9] Jameson S C, Masopust D. Understanding subset diversity in T cell memory[J]. *Immunity*, 2018, 48(2): 214–226.
- [10] Taniuchi I. CD4 helper and CD8 cytotoxic T cell differentiation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 579–601.
- [11] Haybar H, Rezaeeyan H, Shahjahani M, et al. T-bet transcription factor in cardiovascular disease: attenuation or inflammation factor?[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7915–7922.
- [12] Abdolmaleki F, Gheibi Hayat S M, Bianconi V, et al. Atherosclerosis and immunity: a perspective[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(6): 363–371.
- [13] Bettelli E, Korn T, Kuchroo V K. Th17: the third member of the effector T cell trilogy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(6): 652–657.
- [14] Littman D R, Rudensky A Y. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 845–858.
- [15] Abdel-Moneim A, Bakery H H, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 287–292.
- [16] Kotla S, Singh N K, Heckle M R, et al. The transcription factor CREB enhances interleukin-17A production and inflammation in a mouse model of atherosclerosis[J]. *Sci Signal*, 2013, 6(293): ra83. DOI:10.1126/scisignal.2004214.
- [17] Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 258–264.
- [18] Nordlohne J, Von Vietinghoff S. Interleukin 17A in atherosclerosis-regulation and pathophysiologic effector function[J]. *Cytokine*, 2019, 122: 154089. DOI:10.1016/j.cyto.2017.06.016.
- [19] 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): 196ra100. DOI:10.1126/scitranslmed.3006133.
- [20] 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.
- [21] 谭强, 郑国学, 郑江华. 调节性 T 细胞在动脉粥样硬化发生机制中作用的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(9): 823–828.
- [22] Van Duijn J, Kritikou E, Benne N, *et al*. CD8<sup>+</sup> T-cells contribute to lesion stabilization in advanced atherosclerosis by limiting macrophage content and CD4<sup>+</sup> T-cell responses[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(4): 729–738.
- [23] Jain N, Moeller J, Vogel V. Mechanobiology of macrophages: how physical factors coregulate macrophage plasticity and phagocytosis[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2019, 21: 267–297.
- [24] Bain C C, Schridde A. Origin, differentiation, and function of intestinal macrophages[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2733. DOI:10.3389/fimmu.2018.02733.
- [25] Barrett T J. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1): 20–33.
- [26] Zhang J, Ma C R, Hua Y Q, *et al*. Contradictory regulation of macrophages on atherosclerosis based on polarization, death and autophagy[J]. *Life Sci*, 2021, 276: 118957. DOI:10.1016/j.lfs.2020.118957.
- [27] Olejarz W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3946. DOI:10.3390/ijms21113946.
- [28] Yang S, Yuan H Q, Hao Y M, *et al*. Macrophage polarization in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 142–146.
- [29] Roszer T. Transcriptional control of apoptotic cell clearance by macrophage nuclear receptors[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(2): 284–294.
- [30] Bi Y, Chen J, Hu F, *et al*. M2 macrophages as a potential target for antiatherosclerosis treatment[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 6724903. DOI:10.1155/2019/6724903.
- [31] Momtazi-Borojeni A A, Abdollahi E, Nikfar B, *et al*. Curcumin as a potential modulator of M1 and M2 macrophages: new insights in atherosclerosis therapy[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(3): 399–409.
- [32] Bhattacharya S, Aggarwal A. M2 macrophages and their role in rheumatic diseases[J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(5): 769–780.
- [33] Sinitski D, Kontos C, Krammer C, *et al*. Macrophage migration inhibitory factor (MIF)-based therapeutic concepts in atherosclerosis and inflammation[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(4): 553–566.
- [34] 王斌驿, 李菲菲, 吴东方, 等. 巨噬细胞自噬在动脉粥样硬化中作用的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(5): 439–444.
- [35] 郭晓培. Tfh 和 Tfr 细胞的比例失衡在自身免疫性肝炎发病机制中的作用研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [36] 王君一. 牵引力与 PKC $\epsilon$  参与调节 B 细胞活化及功能的机理研究 [D]. 北京: 清华大学, 2019.
- [37] 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.
- [38] Rincon-Arevalo H, Villa-Pulgarin J, Tabares J, *et al*. Interleukin-10 production and T cell-suppressive capacity in B cell subsets from atherosclerotic apoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(5): 995–1008.
- [39] Centa M, Jin H, Hofste L, *et al*. Germinal center-derived antibodies promote atherosclerosis plaque size and stability[J]. *Circulation*, 2019, 139(21): 2466–2482.
- [40] Koulouri V, Koutsilieris M, Mavragani C P. B cells and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(4): 417–429.
- [41] Williams J W, Elvington A, Kessler S, *et al*. B cell-mediated antigen presentation through MHC class II is dispensable for atherosclerosis progression[J]. *Immunohorizons*, 2019, 3(1): 37–44.
- [42] Anderson D A 3rd, Murphy K M. Models of dendritic cell development correlate ontogeny with function[J]. *Adv Immunol*, 2019, 143: 99–119.
- [43] Gil-Pulido J, Zerneck A. Antigen-presenting dendritic cells in atherosclerosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 25–31.
- [44] Morel P A, Feili-Hariri M, Coates P T, *et al*. Dendritic cells, T cell tolerance and therapy of adverse immune reactions[J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 133(1): 1–10.
- [45] Zerneck A, Winkels H, Cochain C, *et al*. Meta-analysis of leukocyte diversity in atherosclerotic mouse aortas[J]. *Circ Res*, 2020, 127(3): 402–426.
- [46] Worbs T, Hammerschmidt S I, Forster R. Dendritic cell migration in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(1): 30–48.
- [47] Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O, *et al*. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for

- atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 172(1): 85–93.
- [48] Ghoneum M H, Gimzewski J K, Ghoneum A D, *et al.* Potential role of MRN-100, an iron-based compound, in upregulating production of cytokine IL-10 in human dendritic cells to promote an anti-inflammatory response *in vitro*[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 2058738419844932. DOI:10.1177/2058738419844932.
- [49] Munjal A, Khandia R. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 120: 85–122.
- [50] Sage A P, Murphy D, Maffia P, *et al.* MHC class II-restricted antigen presentation by plasmacytoid dendritic cells drives proatherogenic T cell immunity[J]. *Circulation*, 2014, 130(16): 1363–1373.
- [51] Yun T J, Lee J S, Machmach K, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase-expressing aortic plasmacytoid dendritic cells protect against atherosclerosis by induction of regulatory T cells[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(6): 886. DOI:10.1016/j.cmet.2016.11.008.
- [52] Chang W, Zhu F, Zheng H, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide prevents ox-LDL-induced adhesion of monocytes to human endothelial cells: an implication in the treatment of atherosclerosis[J]. *Mol Immunol*, 2019, 116: 73–79.
- [53] Libby P, Ridker P M, Hansson G K; Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2129–2138.
- [54] Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Somovilla-Crespo B, *et al.* Immunobiology of atherosclerosis: a complex net of interactions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5293. DOI:10.3390/ijms20215293.
- [55] Hansson G K, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(7): 508–519.
- [56] Razeghian-Jahromi I, Karimi Akhormeh A, Razmkhah M, *et al.* Immune system and atherosclerosis: hostile or friendly relationship[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2022, 36: 3946320221092188. DOI:10.1177/03946320221092188.
- [57] Gistera A, Hermansson A, Strothoff D, *et al.* Vaccination against T-cell epitopes of native ApoB100 reduces vascular inflammation and disease in a humanized mouse model of atherosclerosis[J]. *J Intern Med*, 2017, 281(4): 383–397.
- [58] Kimura T, Tse K, McArdle S, *et al.* Atheroprotective vaccination with MHC-II-restricted ApoB peptides induces peritoneal IL-10-producing CD4 T cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(4): H781–H790.
- [59] Pierides C, Bermudez-Fajardo A, Fredrikson G N, *et al.* Immune responses elicited by apoB-100-derived peptides in mice[J]. *Immunol Res*, 2013, 56(1): 96–108.
- [60] Ou H X, Guo B B, Liu Q, *et al.* Regulatory T cells as a new therapeutic target for atherosclerosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(8): 1249–1258.
- [61] Poznyak A V, Bezsonov E E, Popkova T V, *et al.* Immunity in atherosclerosis: focusing on T and B Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8379. DOI:10.3390/ijms22168379.
- [62] Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, *et al.* Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(1): 14–25.
- [63] Starling R C, Armstrong B, Bridges N D, *et al.* Accelerated allograft vasculopathy with rituximab after cardiac transplantation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1): 36–51.
- [64] Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, *et al.* Differential effects of atorvastatin and pitavastatin on inflammation, insulin resistance, and the carotid intima-media thickness in patients with dyslipidemia[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(11): 1158–1171.
- [65] Meyer A, Weithaeuser A, Steffens D, *et al.* Inhibition of platelet function with clopidogrel is associated with a reduction of inflammation in patients with peripheral artery disease[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2016, 17(3): 169–175.
- [66] Kirkby N S, Lundberg M H, Wright W R, *et al.* COX-2 protects against atherosclerosis independently of local vascular prostacyclin: identification of COX-2 associated pathways implicate Rg11 and lymphocyte networks[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98165. DOI:10.1371/journal.pone.0098165.
- [67] Marx S O, Marks A R. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis[J]. *Circulation*, 2001, 104(8): 852–855.
- [68] Cassese S, De Luca G, Ribichini F, *et al.* ORAI immunosuppressive therapy to prevent in-stent restenosis (RAMSES) cooperation: a patient-level meta-analysis of randomized trials[J]. *Atherosclerosis*,

2014, 237(2): 410-417.

- [69] Raffaghello L, Bianchi G, Pistoia V. Immunosuppressive treatments in acute myocardial infarction and stroke[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(1): 59-67.

- [70] Kockx M, Jessup W, Kritharides L. Cyclosporin A and atherosclerosis-

-cellular pathways in atherogenesis[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(1): 106-118.

- [71] Connell W R, Kamm M A, Dickson M, et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease[J]. *Lancet*, 1994, 343(8908): 1249-1252.



**【专家介绍】李琦**: 博士, 副研究员, 任职于哈尔滨医科大学附属肿瘤医院生物治疗中心, 硕士研究生导师。主要从事免疫活化促血管疾病发生的机制研究。主持国家自然科学基金青年项目 1 项, 在 *Frontiers in Immunology* 及 *Biomedicine and Pharmacotherapy* 等期刊以第一作者 / 通信作者身份发表论文 6 篇。



**【专家介绍】陈畅**: 博士, 哈尔滨医科大学药理学教研室教授, 博士研究生导师, 中国药理学会心血管药理青委会委员。主要从事动脉粥样硬化发病机制及药物诱导肝毒性的防治策略的研究。主持国家自然科学基金面上项目 2 项, 在 *Inflammation Research*、*Atherosclerosis* 及 *Free Radical Biology Medicine* 等期刊发表论文 9 篇, 获黑龙江省科学技术奖 2 项, 参编国家规划级教材 1 部。

## 《药学进展》杂志 2024 年征订启事

《药学进展》杂志是国家教育部主管、中国药科大学和中国药学会共同主办的药学类科技期刊, 1959 年创刊, 2014 年全新改版, 国内外公开发行, 是专注于医药科技前沿与产业动态的专业信息媒体。本刊以科学前沿与国家战略需求为宗旨, 以综述、评述、行业发展报告为特色, 以药理学学科进展、技术进展、新药研发各环节技术信息为重点, 主要报道药理学学科链、研发技术链、医药产业链的国内外研究前沿与进展; 围绕新药研发产业链, 聚焦药理学学科进展、全球研发前沿、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、技术政策动态; 希冀以期刊与论坛为平台, 整合行业资源, 发挥协同作用, 推动新药研发与产业发展。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构 200 余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》设有“药咖论坛”“前沿与进展”“医药行业报告”“热点透视”“知识产权”“业界关注”“临床药理学”等栏目。改版至今, 组稿策划了“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”“化学探针在药学领域中的应用”“聚焦抗体药物研发”“新型麻醉药和麻醉相关药的研发”“聚焦肿瘤心脏病学”“神经药理学研究与新药研发的新进展”等 90 余个专题, 刊载了数百篇报道行业领域进展且极具学术价值的综述类文章, 多位院士评述, 充分发挥了《药学进展》作为专业媒体引领学术发展、服务科技的作用。目前刊物已在药理学学科进展、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、国际医药前沿等方面形成鲜明特色。

《药学进展》杂志为月刊, 每期 80 页, 铜版纸全彩印刷, 国内外公开发行, 每期定价 40 元, 全年定价 480 元。CN 32-1109/R, ISSN 1001-5094, 国内邮发代号: 28-112, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 南京市童家巷 24 号 中国药科大学《药学进展》编辑部; 邮编: 210009

电话 / 传真: 025-83271227; E-mail: yxjz@163.com