



## 动脉粥样硬化中适应性免疫应答的研究进展\*

穆怀玉<sup>1)</sup> 郭晓辰<sup>2)\*\*</sup> 陈馨浓<sup>1)</sup> 朱亚萍<sup>2)</sup> 张军平<sup>2)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 天津中医药大学研究生院, 天津 301617; (<sup>2)</sup> 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381)

**摘要** 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是导致心血管疾病的主要病理生理基础, 现在被认为是一种慢性炎症性疾病. 实验和临床证据表明适应性免疫应答可加速或抑制 AS. 适应性免疫细胞包括 T 细胞和 B 细胞, 其通过分泌不同的细胞因子或抗体发挥促炎或抗炎作用, 某些 T 细胞和 B 细胞亚型在 AS 进程中的作用仍存在争议, Th17 和 Treg 细胞可根据微环境改变表型, 提示 T 细胞可能具有可塑性. 此外, 脂质代谢和适应性免疫系统之间也存在复杂的相互作用. 最近卡那单抗抗炎血栓形成结果研究为治疗 AS 的抗炎策略提供了关键支持, 针对免疫系统的免疫调节或疫苗接种也是治疗 AS 有希望的途径. 本文就近年来适应性免疫应答在 AS 中的研究进展作一综述, 并展望其作为诊断和防治心血管疾病靶点的未来前景.

**关键词** 动脉粥样硬化, 适应性免疫, 脂质, T 细胞, B 细胞, 炎症

**中图分类号** R36, R392

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2019.0279

世界卫生组织发布的《2014 年全球非传染性疾病现状报告》显示, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 和中风仍然是全球死亡的主要原因<sup>[1]</sup>. AS (atherosclerosis, AS) 是一种慢性炎症性疾病<sup>[2]</sup>, 影响动脉内膜, 可导致动脉壁病变和血管腔狭窄, 亦导致冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD)、外周动脉疾病和脑血管疾病, 以及中风和急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 等晚期并发症, 是导致心血管疾病的主要病理生理基础<sup>[3]</sup>. 在过去的几十年中, 越来越多的证据表明, AS 的诱导和进展主要与免疫机制有关<sup>[4]</sup>, 适应性免疫应答在 AS 的发病机理中具有重要作用<sup>[5]</sup>.

### 1 脂质与适应性免疫系统

脂质代谢失衡、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高, 是驱动 AS 的关键危险因素<sup>[6]</sup>. 以独立多效调脂作用而闻名的他汀类药物是治疗心血管疾病的常用药物, 此外还有依泽替米贝、胆汁酸螯合剂和 PCSK9 单克隆抗体可作为附加疗法, 新型降脂药物 ATP 柠檬酸裂解酶 (ACLY) 抑制剂 Bempedoic acid (ETC-1002) 在他汀类药物不耐受的患者中可

作为单一疗法、联合疗法和他汀类药物附加疗法显著降低 LDL-C<sup>[7-8]</sup>. 最近针对白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$  的卡那单抗抗炎血栓形成结果研究 (canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study, CANTOS) 为 AS 的抗炎治疗策略提供了关键支持, 证明抗炎治疗可降低心血管风险<sup>[9]</sup>. 同时, 大量随机对照试验表明, 他汀类药物有助于心血管事件的一级和二级预防, 不仅因其可以调脂, 还因其具有抗炎作用. 他汀类药物对免疫反应具有多效性, 通过先天和适应性免疫系统的多种分子途径, 影响促炎细胞因子及黏附分子的循环水平, 对血管壁发挥抗炎作用<sup>[10-11]</sup>.

脂质和适应性免疫细胞之间的相互作用以及这些细胞类型相关的共刺激和共抑制途径一直是心血管研究的主要焦点. 高胆固醇血症对适应性免疫系统有刺激作用, 可以促进 AS 和其他炎症性疾病. 胆固醇在 T 细胞的活化和增殖中起重要作用.

\* 国家自然科学基金青年科学基金(81403217)和第二批国家“万人计划”百千万工程领军人才项目(津党组通[2016]77号)资助项目.

\*\* 通讯联系人.

郭晓辰. Tel: 022-27986311, E-mail: 328869750@qq.com

张军平. Tel: 022-27987000, E-mail: tjzhtcm@163.com

收稿日期: 2019-11-18, 接受日期: 2020-03-27

用<sup>[12]</sup>. 调节胆固醇代谢可以影响CD4+ T细胞和CD8+ T细胞增殖及其效应功能<sup>[13-14]</sup>. 肝脏是对饮食胆固醇摄入做出反应的核心器官, 有助于脂蛋白颗粒的释放和清除. 持续的高胆固醇血症会导致对脂蛋白颗粒的免疫反应, 从而导致AS. 肝X受体(liver X receptors, LXR)是调节体内胆固醇平衡的核受体超家族成员, LXR信号传导能够影响人类代谢疾病(如血脂异常和AS)中的适应性免疫应答<sup>[15]</sup>. 最新研究表明, 高胆固醇血症可调节肝脏中分化的T细胞亚群, 并通过增加转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ 1)介导肝内调节性T细胞(regulatory cell, Treg)和辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)分化诱导肝脏耐受, 导致肝脏呈特异性免疫抑制状态. 在易患AS的Ldlr<sup>-/-</sup>小鼠中, 肝内分化的Treg细胞可迁移至形成AS病变的主动脉处, 表明血浆胆固醇水平升高可以诱导肝脏对肝源性抗原耐受, 有助于预防AS, 但当严重高胆固醇血症引起肝脏炎症时, 这种肝脏耐受性诱导被抑制, 肝内Treg分化受到阻碍, 而促AS的辅助性T细胞1(T helper cell 1, Th1)分化得到促进<sup>[16]</sup>.

目前, AS这一领域的研究主要依赖于近交系C57BL/6J小鼠, 然而AS的形成在小鼠和人类中并不相同<sup>[17]</sup>. 与更复杂的人类免疫系统相比, 这些小鼠的T细胞亚群比例与人类有很大不同, 并且模型中遗传诱导的高胆固醇血症通常导致血浆胆固醇水平比人类高得多. Proto等<sup>[18]</sup>应用腺相关病毒8-前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9型(adeno-associated virus 8-proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, AAV8-PCSK9)和西方饮食(western diet, WD)建立了患有高胆固醇血症的人类免疫系统重建小鼠(human immune system-reconstituted mice, hu-mice), 优化了传统动物模型的局限性, 为研究高血浆胆固醇在人类免疫系统中的作用提供了新的途径. 研究结果显示, 与具有较低血浆胆固醇的hu-mice相比, 中等高血浆胆固醇可以破坏hu-mice体内人T细胞稳态, 该过程不仅可以加剧AS, 而且还促进高胆固醇血症情况下T细胞介导的其他炎症性疾病. 同时, 在肝脏中, T细胞可以影响肝脏炎症和脂蛋白代谢. 因此, 适应性免疫系统和脂蛋白代谢之间存在复杂的串扰<sup>[19]</sup>. 随着病变的进展, 过量的脂质和免疫细胞可能会使AS斑块不稳定, 这些易损斑块有可能破裂导致临床症状及多种并发症.

## 2 T细胞

T细胞是AS病变中主要白细胞类型之一<sup>[20]</sup>, 其中CD4+ T细胞是最丰富的适应性免疫细胞, 也可观察到CD8+ T细胞(图1). CD4+ T细胞能够分化成不同的具有免疫抑制或免疫激活作用的辅助性T细胞亚型, 发挥直接抗炎或促炎作用, 并且在抗AS抗体的产生中发挥重要作用; 保护性抗体反应依赖于X盒结合蛋白1(X-box binding protein1, XBP1)驱动的浆细胞成熟到高分泌状态, 也依赖于CD4+ T细胞<sup>[21]</sup>. CD4+ T细胞功能表型可响应环境刺激而发生改变, 随之它们作为调节细胞和炎症细胞发挥功能的相对能力也发生变化.

主动脉适应性免疫应答在AS中起重要作用. 趋化因子受体5(CCR5)及其配体CCL5是CD4+ T细胞归巢到ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉病变处所需的主要趋化因子受体-配体对<sup>[22]</sup>. 最新研究揭示了主动脉中绝大多数CD4+ T细胞是幼稚的CD62L+ CD44-细胞, 证明主动脉充当幼稚CD4+ T细胞的储库, 驱动局部T细胞活化和Th1反应, 同时抗P选择素糖蛋白配体1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)治疗后幼稚T细胞在主动脉中被耗尽, 证明幼稚T细胞的主动脉归巢部分依赖于作为内皮细胞选择素的主要白细胞配体PSGL-1<sup>[23]</sup>.

CD8+ T细胞在AS中的功能尚不完全清楚, 可能具有致AS作用, 在人类AS晚期病变中大量存在<sup>[24]</sup>, 有研究认为其加速了AS并导致ApoE<sup>-/-</sup>小鼠易损斑块进展<sup>[25]</sup>. E3泛素连接酶Casitas B谱系淋巴瘤原癌基因B(Casitas B-cell lymphoma-B, CBL-B)是T细胞活化的重要负调节因子, 在人类AS晚期病变斑块中表达较低, 与坏死核心区域呈负相关. CBL-B在AS初期能够抑制巨噬细胞的募集和激活, 在AS晚期限制CD8+ T细胞活化和CD8+ T细胞介导的巨噬细胞死亡, 从而抑制AS高风险斑块进展<sup>[26]</sup>. 然而最新一项研究显示, Ldlr<sup>-/-</sup>小鼠晚期AS中CD8+ T细胞的消耗导致病变区域中胶原蛋白含量显著降低、巨噬细胞含量增加、坏死核心区域增加、并特异性地增加了病变中Th1型CD4+ T细胞的比例, 首次证明了CD8+ T细胞通过限制Th1细胞和巨噬细胞的积累, 在晚期AS中起到局部保护作用<sup>[27]</sup>. 在ApoE<sup>-/-</sup>小鼠AS的晚期, AS斑块附近的主动脉外膜中出现三级淋巴器官(tertiary lymphoid organ, TLO), 动脉TLO可以调控主动脉T细胞稳态, 招募幼稚T细胞, 激活

幼稚 CD4<sup>+</sup> T 和幼稚 CD8<sup>+</sup> T 细胞, 通过血管平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC) 淋巴毒素 β 受

体 (VSMC-LTβRs) 参与 AS 保护 [28].

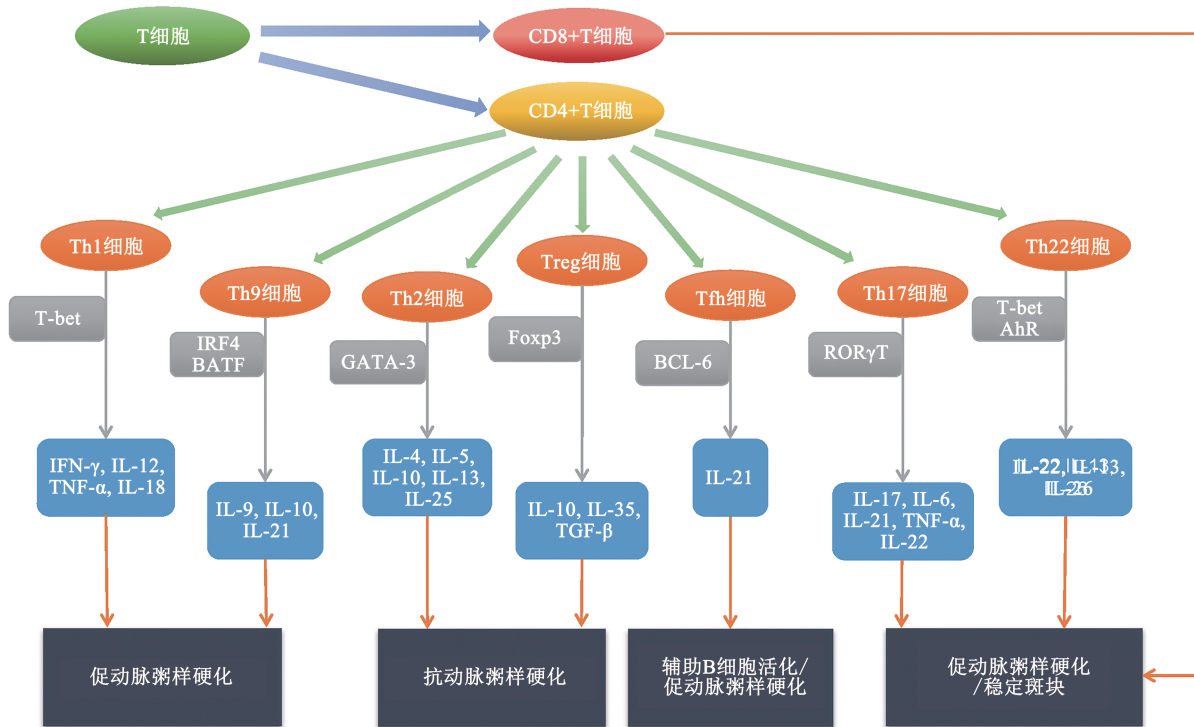


Fig. 1 The role of T cell subsets in atherosclerosis

图1 T细胞亚群在动脉粥样硬化中的作用

### 2.1 Th1细胞

Th1 细胞可以通过产生细胞因子如 γ-干扰素 (interferon-γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF-α)、IL-12 和 IL-18 来驱动炎症、影响 Treg 稳态, 促进 AS 斑块形成并增加斑块的不稳定性. T-bet 是 Th1 分化所需的主要转录因子, 并可在炎症疾病中调节 Th1 细胞和辅助性 T 细胞 2 (T helper cell 2, Th2) 免疫应答之间的平衡 [29]. 主动脉 CD4<sup>+</sup> T 细胞中大部分是 IFN-γ<sup>+</sup> 和 TNFα<sup>+</sup> Th1 细胞 [30]. 在器官移植中, 慢性同种异体识别通过 IFN-γ 介导的炎症反应导致免疫系统持续激活, 进而加剧了高脂血症致 AS 的作用, 并诱导器官移植受者的新生心血管功能障碍 [31]. 分拣蛋白 (sortilin) 是富含高尔基体区室的多配体受体, 在巨噬细胞和 Th1 细胞中表达, 编码 sortilin 的基因是人类染色体位点 1p13.3 内的致病基因. 在体外和体内实验中 sortilin 缺失减少了 IL-6 和 IFN-γ 的分泌, 减轻了早期和晚期 AS 病变的发展而没有抑制其他细胞因子的分泌, 也没有改变血浆胆固醇水

平, 表明 sortilin 是促炎细胞因子 IL-6 和 IFN-γ 的高亲和力受体, 免疫细胞中靶向 sortilin 缺失可以抑制炎症并减少 AS, 而不依赖于其在脂蛋白代谢中的调节作用 [32].

### 2.2 Th2细胞

Th2 细胞释放的细胞因子包括 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 和 IL-25, 可以抑制血管炎症和 AS. Th2 细胞特异性转录因子 GATA 结合蛋白 3 (GATA-binding protein 3, GATA-3) 在 Th2 分化中起关键作用, 上调 IL-4 和 IL-5, 并抑制 IFN-γ 的产生 [33]. 5-氨基乙酰丙酸 (ALA) 介导的声动力学治疗 (ALA-SDT) 通过诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生显著增强 CD4<sup>+</sup> T 细胞凋亡和巨噬细胞介导的吞噬作用、促进 Th1 / Th2 平衡向 Th2 细胞转变, 从而改善 AS 斑块内的炎症环境, 减少坏死核心大小来稳定斑块, 这一发现可能有助于阐明 SDT 预防 AS 血栓形成的潜在治疗机制 [34].

### 2.3 Treg细胞

在 T 细胞亚群中, Treg 细胞是 CD4<sup>+</sup> T 细胞的



独特子集，特异性表达叉头样转录因子3 (forkhead box protein 3, Foxp3)，Foxp3对Treg细胞的发育和功能起关键调控作用，Treg细胞产生TGF- $\beta$ 、IL-10和IL-35，可抑制炎症过程和维持免疫耐受，具有AS血管保护作用。Treg细胞来自胸腺，也由TGF- $\beta$ 和IL-2介导在外周分化，人外周血中约10%至15%的CD4<sup>+</sup>T细胞是Treg细胞，是适应性免疫系统的固有抗炎成分<sup>[35-37]</sup>。Treg作为ACS患者冠状动脉血栓中的主要T细胞亚群，与ACS患者的外周血相比，在破裂斑块附近的冠状动脉血栓中，通过局部趋化因子、细胞因子以及组织特异性抗原的表达促进Treg的趋化性和克隆扩增使其计数增加，反映了循环Treg池有效地重新分布到ACS患者炎症部位的局部补偿性反应，其减弱周围促炎环境中的炎症<sup>[38]</sup>。

载脂蛋白B (apolipoproteinB, ApoB)是致AS脂蛋白的核心蛋白质<sup>[39]</sup>。ApoB免疫在动物模型中具有AS保护作用，人ApoB肽p18在小鼠ApoB中序列相同，并与小鼠和人的主要组织相容性复合物(MHC)II类结合，已经有研究表明MHC-II抗原提呈在AS过程中具有重要的保护作用，主要由Treg细胞激活介导<sup>[40]</sup>。有研究检测人和小鼠ApoB特异性T细胞，发现大多数p18特异性CD4<sup>+</sup>T细胞是Foxp3<sup>+</sup>Tregs，在ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中，p18免疫诱导Treg细胞并减少AS病变，证实ApoB肽p18是人类和小鼠AS中的第一个内源性Treg表位<sup>[41]</sup>。趋化因子C-C-基元配体1(CCL1)-趋化因子C-C受体8(CCR8)轴的破坏可以通过抑制IL-10的产生和Treg的募集来促进AS<sup>[42]</sup>。

但是在炎症、自身免疫和淋巴细胞减少的情况下，Treg亚群可能会响应环境改变其功能，部分或全部失去Foxp3表达及其抑制功能(“Treg稳定性”)呈现T效应样表型(“Treg可塑性”)<sup>[43]</sup>。例如AS时，受IFN- $\gamma$ 、IFN- $\alpha$ 、IL-2、IL-7、CTLA4、T细胞受体和Csnk2b相关途径的调节，可驱动Treg可塑性以形成主动脉内功能失调的Th1样IFN- $\gamma$ +CCR5+Treg亚群(Th1/Tregs)积累，其可进一步促进动脉炎症和AS形成。单细胞RNA测序和RT-PCR证实Th1/Tregs具有独特的转录表型，其特征在于Treg和Th1谱系基因的共表达以及Treg相关基因包括Ikzf2、Ikzf4、Tigit、Lilrb4和IL-10的下调<sup>[44]</sup>。

## 2.4 Th17细胞

辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)主

要由转录因子ROR $\gamma$ T调控，其在AS中的作用存在争议。

一方面，Th17细胞可以诱导促炎细胞因子IL-21和IL-22的产生，参与动脉壁中巨噬细胞的积聚和T淋巴细胞的活化。Th17细胞分泌的IL-17通过上调黏附分子，包括细胞间黏附分子1(ICAM-1)和E-选择素的表达来促进动脉壁内炎性细胞的趋化因子浸润，通过诱导促炎细胞因子，如TNF- $\alpha$ 和IL-6，参与AS损伤，发挥促AS作用<sup>[45]</sup>。非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶2(PTPN2)是控制T细胞极化的关键调控因子，在一项关于糖尿病ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的研究中，PTPN2过表达可通过抑制STAT3信号通路显著降低Th17/Treg和Th1/Treg的比例，抑制局部和全身炎症，从而稳定AS斑块，进而延缓糖尿病AS进展<sup>[46]</sup>。IL-17与IFN- $\gamma$ 联合使用可减少SMC数量，增加胶原蛋白的产生，从而增加血管硬度、促进纤维化的发展<sup>[45]</sup>。最新研究表明，CD4<sup>+</sup>T细胞中的IL-1R和MyD88信号传导促进Th17免疫应答，通过调节斑块胶原蛋白水平促进斑块生长并加重AS<sup>[47]</sup>，其机制可能是IL-17增加胶原蛋白的同时，也增加胶原纤维密度，胶原纤维之间的间隔明显减小，从而阻碍脂蛋白运输，影响胆固醇逆转运，进而增加AS<sup>[48]</sup>。

另一方面，Th17细胞通过促进胶原蛋白形成可稳定斑块，进而防止斑块破裂来降低随后的心肌梗死风险<sup>[49]</sup>。免疫调节因子TRIM21是一种泛素E3连接酶，主要在造血细胞中表达。在TRIM21缺乏的Ldlr<sup>-/-</sup>小鼠AS模型中Th17细胞分化增强，通过促进IL-17分泌导致胶原蛋白增加、纤维帽增厚增大，使斑块趋于稳定；首次表明TRIM21可直接调节Th17细胞的产生，但不影响其他辅助性T细胞谱系的发育<sup>[50]</sup>。此外，Th17细胞在体外再刺激时可表现出不稳定性(停止表达其特征性细胞因子IL-17A)和可塑性(开始表达其他谱系典型的细胞因子)，在炎症消退期转化为Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞，发挥抗炎作用<sup>[51]</sup>。

## 2.5 Th9细胞、Th22细胞和Tfh细胞

近年来相继发现了CD4<sup>+</sup>T细胞的3个新亚群，辅助性T细胞9(T helper cell 9, Th9)、辅助性T细胞22(T helper cell 22, Th22)和滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)。Th9细胞在免疫系统中具有许多功能，在自身免疫性疾病、过敏反应和抗肿瘤免疫中均起重要作用，其特征性炎性细胞因子为IL-9，还分泌IL-10、IL-21，转录因子

IRF4和BATF能够调控Th9细胞分化, 但是目前还没有发现一种转录因子能够像T-bet、GATA-3或Foxp3一样可以被视为它们各自T细胞亚群的“主调节剂”<sup>[52]</sup>. 颈动脉和冠状动脉粥样硬化患者的血浆和颈动脉斑块中IL-9升高, 动物实验表明IL-9通过诱导血管细胞黏附分子1(VCAM-1)表达和炎性细胞浸润促进ApoE<sup>-/-</sup>小鼠AS发展<sup>[53]</sup>.

Th22细胞主要通过分泌IL-22参与炎症反应和免疫调节, 还分泌IL-13、IL-26等细胞因子, T-bet和芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)对Th22细胞的发育和功能起重要调控作用<sup>[54-55]</sup>. IL-22通过IL-22/IL-22R信号转导通路在自身免疫、炎症、肿瘤和消化器官损害等病理过程中发挥保护作用或致病作用<sup>[56]</sup>. 主动脉夹层患者循环Th1、Th9、Th17、Th22及其转录因子水平升高, 而Th2、Treg及其转录因子水平下降, 细胞因子IFN- $\gamma$ 、IL-9、IL-17和IL-22水平较高, IL-4和IL-35水平较低<sup>[57]</sup>. 在AS小鼠中IL-22通过促进SMC迁移至内膜促进斑块生长, 但同时也有助于稳定斑块<sup>[58]</sup>.

Tfh细胞的发育依赖主要转录因子B细胞淋巴瘤分子6(B cell lymphoma 6, BCL-6), 其能分泌IL-21, 高表达CXCR5、PD-1、SAP(SH2D1A)和ICOS等分子. Tfh细胞能够辅助B细胞活化, 对促进生发中心(germinal center, GC)形成至关重要, 并辅助GC中B细胞向浆细胞和记忆B细胞分化<sup>[59]</sup>, 因此Tfh细胞定居在淋巴结和脾脏, 其他CD4<sup>+</sup>T细胞亚群主要由淋巴组织迁移到炎症部位

发挥作用<sup>[60]</sup>. 此外, B细胞在一定条件下也可以促进幼稚CD4<sup>+</sup>T细胞分化为Tfh细胞<sup>[61]</sup>. 最新研究证实Tfh细胞具有促AS作用, Tfh细胞缺陷能够改善小鼠AS, 阻断ICOS-ICOSL信号通路能够抑制Tfh细胞分化. OxLDL通过减少IL-2R $\alpha$ 和增强IL-6R $\alpha$ 表达驱动失去Foxp3表达及其抑制功能的Treg细胞转化为Tfh细胞. 载脂蛋白AI(ApoAI)是血浆高密度脂蛋白(HDL)的主要结构蛋白, 能够降低Treg中胆固醇水平, 调节“Treg可塑性”, 抑制其转化为Tfh细胞<sup>[62]</sup>.

### 3 B细胞

在AS形成期间, 也发生动脉周围和全身B细胞反应(图2). B细胞增殖和活化状态是决定心血管疾病风险的关键因素, 其产生的抗体可抑制细胞对氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OxLDL)颗粒的摄取, 也可以通过与多种免疫细胞表面表达的Fc受体(Fc receptor, FcR)相互作用来发挥功能<sup>[63]</sup>. FcR触发捕获的免疫复合物的内化、抗原-抗体复合物的降解, 以及抗原肽向MHC I类或II类抗原呈递途径的递送<sup>[64]</sup>. 激活型FcR受体(Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RIII、Fc $\gamma$ RIV)和抑制型FcR受体(Fc $\gamma$ RIIb)之间的平衡参与调节多种效应细胞的免疫应答. Fc $\gamma$ RIIb能够抑制B细胞活化, 抑制Fc $\gamma$ RIIb可以增加自身抗体的产生, 引发自身免疫性疾病, 并促进AS易感小鼠的主动脉病变形成<sup>[63]</sup>. 最新研究表明, Fc $\gamma$ RIIb对B细胞免疫前和免疫后耐受性检查点具有相反的作用, 能够

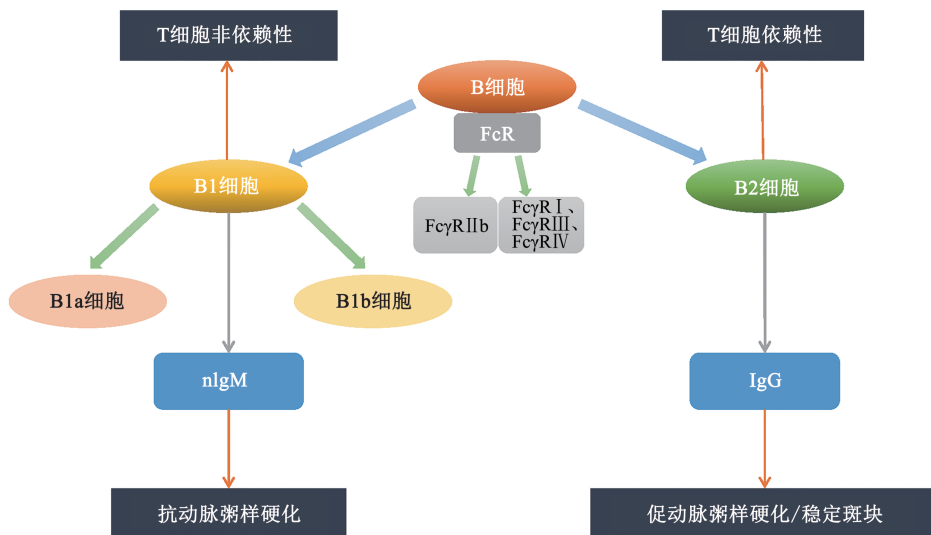


Fig. 2 The role of B cell subsets in atherosclerosis

图2 B细胞亚群在动脉粥样硬化中的作用

限制免疫前、同时提高免疫后的耐受性, 调节 Fc $\gamma$ R2 b 表达对于维持 B 细胞免疫耐受具有重要作用<sup>[65]</sup>. 以往 B 细胞是否可以激活幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞一直存在争议, 最新研究表明, B 细胞除了具有产生抗体的功能外, 也充当主要抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 激活幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞并促进其分化<sup>[61]</sup>.

### 3.1 B1 细胞

B1 细胞是构成淋巴细胞的独特亚群, 以 T 细胞非依赖性方式产生抗体应答, 主要存在于腹膜腔 (PerC) 等体腔中, 分为 CD5<sup>+</sup> B-1a 细胞和 CD5<sup>-</sup> B-1b 细胞<sup>[66]</sup>, 也存在于脾和骨髓 (BM) 中, B1 细胞可以在脾脏分化成识别保守外源和内源细胞结构的浆细胞, 并分泌天然免疫球蛋白 M (native immunoglobulin M, nIgM) 抗体来减轻 AS<sup>[67-68]</sup>. 作为固有免疫细胞, B1 可以通过分泌低亲和力 nIgM 抗体介导一线免疫防御, 也可以通过几种膜结合或可溶的模式识别受体 (PRR) 识别病原体, 如 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 和补体系统的 C1q 等, 还可以通过一系列蛋白质水解激活系统促进级联反应, 或者与先天或适应性免疫细胞上的特异性补体受体结合, 在抵御病原体、控制自身免疫疾病和 AS 方面具有重要作用. Que 等<sup>[69]</sup> 发现, 通过 IgM 天然抗体 E06 的单链片段靶向氧化磷脂 (oxidized phospholipids, OxPL) 能够抑制巨噬细胞摄取 OxLDL 并抑制 OxPL 诱导的炎症信号传导. 这些数据表明, 抗 OxPL 疗法可能有利于抑制全身炎症, 从而减少 AS 进展.

最新研究发现了补体对 B1 细胞调节的新作用, 归巢至体腔的 B1 细胞强烈依赖于趋化因子配体 13 (CXCL13)<sup>[70]</sup>, TLR2 驱动 B-1a 细胞产生 IL-10, 与 TLR2 驱动的 PerC 巨噬细胞活化协同作用, 诱导产生非经典 C5a 作为促进 PerC 巨噬细胞产生 CXCL13 的重要信号, 从而控制 PerC、脾和 BM 中的 B1 细胞稳态<sup>[71]</sup>. 此外, 分泌型 IgM (sIgM) 在 AS 斑块形成中具有独立于直接限制斑块炎症的重要调节功能. sIgM<sup>-/-</sup>和 Ldlr<sup>-/-</sup>sIgM<sup>-/-</sup>小鼠脾和 PerC 中表达低亲和力 IgE 受体 CD23 (介导 IgE 抗体的清除) 的 B 细胞生成受损, 使血浆促炎 IgE 滴度增加, 进而促进血管炎症并加速 AS 的发展, 用抗 IgE 中和抗体治疗可完全逆转胆固醇喂养的 Ldlr<sup>-/-</sup>sIgM<sup>-/-</sup>小鼠的血管炎症和 AS 病变形成, 首次验证了 sIgM 缺乏小鼠 AS 病变形成的发病机制主要由 IgE 抗体驱动<sup>[72]</sup>.

### 3.2 B2 细胞

B2 细胞以 T 细胞依赖性方式产生抗体应答, 通过分泌免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 抗体来影响 AS. 在以往的研究中, IgG 抗体显示出促 AS 作用<sup>[68, 73]</sup>. TNFRSF13C 编码 B 细胞激活因子 (BAFF) 受体 BAFFR. 2011 年, 美国食品和药物管理局 (FDA) 批准了针对可溶性 BAFF 的阻断抗体用于系统性红斑狼疮患者的治疗. 在 mice 中, BAFF-BAFFR 信号传导的中断导致成熟 B2 细胞的消融, 并限制 AS 发展, 表明 B2 细胞的致 AS 特性<sup>[74]</sup>.

然而, Centa 等<sup>[75]</sup> 通过选择性消融小鼠体内 GC 来源的 IgG 或阻断 T-B 细胞相互作用发现, IgG 抗体缺乏的小鼠 AS 斑块负荷降低, 内膜增生减少, 斑块组成发生改变, 脂质含量增加, SMC 和巨噬细胞减少, 提示体液免疫的丧失导致较小但不太稳定的易损斑块表型. 离体实验表明, IgG 抗体以 FcR 依赖的方式增强平滑肌细胞增殖. GC 形成基因缺陷的小鼠大大减少了 AS 斑块形成, 主动脉的基因序列显示, 多种信号诱导和促进生长转录因子的充分表达都需要抗体, 主动脉在没有抗体的情况下经历大规模代谢重编程. 提示 GC 衍生的 IgG 抗体通过促进动脉 SMC 增殖和维持主动脉的分子平衡来影响 AS 斑块的大小和稳定.

## 4 细胞因子

除了针对免疫细胞, 对细胞因子的免疫调节也是治疗 AS 有效途径, CANTOS 研究为 AS 的抗细胞因子疗法提供了关键支持<sup>[9]</sup>. 具有抗 AS 作用的 IL 通过靶向于驻留在血管壁的细胞发挥减少血管壁局部炎症以及极化全局免疫的作用. IL-19 是 IL-10 亚家族的成员, 在人和小鼠的 AS 斑块中有多种细胞中表达 IL-19. IL-19 通过对适应性免疫系统的多种作用, 包括分别将 T 细胞极化为 Th2 和将巨噬细胞极化为 M2 表型, 来防止斑块的进展, 降低 AS 的严重程度. 一项新的研究表明, 缺乏 IL-19 的 Ldlr<sup>-/-</sup>小鼠全身和斑块内促炎细胞因子 TNF $\alpha$  的表达增加, IL-19 通过介导 miR133a 表达降低人抗原 R (human antigen R, HuR) 丰度, 导致促炎细胞因子的 mRNA 稳定性降低, 发挥局部和全身抗炎作用<sup>[76]</sup>. 几种表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂已成功开发用于治疗癌症, 限制肿瘤生长和转移, 而 EGFR 也由白细胞表达. 有研究表明, 小鼠 CD4<sup>+</sup> T 细胞表达 EGFR, 抑制 EGFR 可阻断体外 T



细胞增殖和Th1 / Th2细胞因子产生,并在体内诱导Ldlr<sup>-/-</sup>小鼠T细胞失能,减少AS病变内的T细胞浸润,抑制AS的发生和进展.体外和体内CD4<sup>+</sup>T细胞中的EGFR选择性缺失不仅可致小鼠T细胞增殖和活化减少以及IFN- $\gamma$ 、IL-4和IL-2产生减少,而且在体外和体内抑制人血T细胞表达EGFR也均可降低T细胞增殖,证明体外和体内阻断EGFR可诱导T细胞失能并减轻AS的发展,靶向抑制EGFR可能是一种对抗AS的新策略<sup>[77]</sup>.

## 5 临床应用

AS是复杂的慢性炎症性疾病,持续炎症和血流动力学改变最终导致内皮完整性破坏及局部功能障碍,引发血栓形成、局部缺血和终末器官的梗塞,如心肌梗塞和缺血性中风.AS中的适应性免疫系统可以产生促炎或抗炎作用,针对特异性IL信号传导途径的抗细胞因子疗法成为预防和治疗心血管疾病的有力辅助手段.最近的CANTOS研究表明,抑制细胞因子而非广谱抗炎治疗,可能对防治AS起到至关重要的作用,抑制IL-1 $\beta$ -IL-6的信号转导、NLRP3炎症过程启动,能有效减少心血管事件的发生,表明该通路与AS血栓形成有关<sup>[9]</sup>.而在心血管炎症减少试验(cardiovascular inflammation reduction trial, CIRT)中,低剂量甲氨蝶呤没有降低IL-1 $\beta$ 、IL-6或C-反应蛋白水平,未能降低稳定性冠状动脉疾病患者的心血管事件风险<sup>[78]</sup>,提示甲氨蝶呤可能通过不同的机制起作用.因此,明确抗炎药物减轻AS、降低心血管事件风险的靶向通路具有重大意义.

免疫调节策略或疫苗接种也是针对适应性免疫系统抗AS的一个有希望的途径,CD3抗体和IL-2复合物的联合治疗能够增强Treg介导的免疫反应,发挥抗AS作用<sup>[79]</sup>.LDL免疫可减少实验动物的AS,抗LDL免疫反应引起3种AS保护机制:抗体依赖性LDL清除、胆固醇排泄增加和血管炎症减少<sup>[80]</sup>.MHCII类限制性载脂蛋白B(ApoB)肽的免疫已被证明通过诱导抗炎细胞因子抑制AS<sup>[41, 81]</sup>.载脂蛋白B100(ApoB100)肽表位是LDL的蛋白质成分,可触发T细胞活化,其在用于疫苗时能够减轻AS<sup>[82]</sup>.基于自身抗体的蛋白质组学分析方法揭示了25种AS病变血管自身抗原靶标,包括黏附复合物、细胞骨架和细胞外基质的必需组分,以及涉及关键功能和途径的蛋白质.新的血管自身免疫体可能是加速AS的自身免疫相关疾

病的早期诊断标志和免疫治疗干预的重要靶标<sup>[83]</sup>.因此,减轻炎症反应和降低LDL水平是目前抗AS的两种基本治疗策略,这些发现可对未来预防AS疾病提供依据.

## 6 总结与展望

不同的适应性免疫细胞亚群通过分泌不同的细胞因子或抗体产生促炎或抗炎作用,影响AS的发生发展与心血管疾病结局,CANTOS研究的成功表明针对特异性IL信号传导途径的抗炎以及抗细胞因子疗法对AS治疗策略有重要意义.目前动物模型预测能力的局限性给临床应用带来了障碍,建立更优化的动物模型模拟人类AS或脂蛋白谱具有极大价值.大量证据显示在慢性炎症期间针对特定的免疫细胞调控免疫平衡可以获得抗AS效益.随着基础和临床研究的深入,针对免疫系统的免疫调节或疫苗接种策略有望成为AS的治疗靶点,T细胞的可塑性可能被用于开发更有效的疗法,以恢复慢性炎症/自身免疫疾病的免疫耐受性,而不会引起与目前全身免疫抑制疗法相关的副作用.此外,针对脂质和免疫细胞之间的相互作用研究其共同驱动AS的机制有望开发新的治疗策略.

## 参 考 文 献

- [1] Global Status Report on Noncommunicable Diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014
- [2] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*, 1986, **314**(8):488-500
- [3] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*, 2011, **17**(11):1410-1422
- [4] Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*, 2013, **11**:117
- [5] Ammirati E, Cianflone D, Vecchio V, *et al*. Effector memory T cells are associated with atherosclerosis in humans and animal models. *J Am Heart Assoc*, 2012, **1**(1):27-41
- [6] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al*. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries(the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004, **364**(9438):937-952
- [7] Ray K K, Corral P, Morales E, *et al*. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: current and future options. *Lancet*, 2019, **394**(10199):697-708
- [8] Feng X, Zhang L, Xu S, *et al*. ATP-citrate lyase (ACLY) in lipid metabolism and atherosclerosis: an updated review. *Prog Lipid Res*, 2020, **77**:101006
- [9] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, *et al*. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic

- disease. *N Engl J Med*, 2017, **377**(12):1119-1131
- [10] Iwata A, Shirai R, Ishii H, *et al.* Inhibitory effect of statins on inflammatory cytokine production from human bronchial epithelial cells. *Clin Exp Immunol*, 2012, **168**(2):234-240
- [11] Kim Y C, Kim K K, Shevach E M. Simvastatin induces Foxp3+ T regulatory cells by modulation of transforming growth factor-beta signal transduction. *Immunology*, 2010, **130**(4):484-493
- [12] Bietz A, Zhu H, Xue M, *et al.* Cholesterol metabolism in T cells. *Front Immunol*, 2017, **8**:1664
- [13] Yang W, Bai Y, Xiong Y, *et al.* Potentiating the antitumour response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism. *Nature*, 2016, **531**(7596):651-655
- [14] Armstrong A J, Gebre A K, Parks J S, *et al.* ATP-binding cassette transporter G1 negatively regulates thymocyte and peripheral lymphocyte proliferation. *J Immunol*, 2010, **184**(1):173-183
- [15] Bensinger S J, Bradley M N, Joseph S B, *et al.* LXR signaling couples sterol metabolism to proliferation in the acquired immune response. *Cell*, 2008, **134**(1):97-111
- [16] Mailer R K W, Gisterå A, Polyzos K A, *et al.* Hypercholesterolemia induces differentiation of regulatory T cells in the liver. *Circ Res*, 2017, **120**(11):1740-1753
- [17] Getz G S, Reardon C A. Animal models of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, **32**(5):1104-1115
- [18] Proto J D, Doran A C, Subramanian M, *et al.* Hypercholesterolemia induces T cell expansion in humanized immune mice. *J Clin Invest*, 2018, **128**(6):2370-2375
- [19] Gisterå A, Ketelhuth D F J. Lipid-driven immunometabolic responses in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2018, **29**(5):375-380
- [20] 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. *Circ Res*, 2018, **122**(12):1675-1688
- [21] Sage AP, Nus M, Bagchi Chakraborty J, *et al.* X-box binding protein-1 dependent plasma cell responses limit the development of atherosclerosis. *Circ Res*, 2017, **121**(3):270-281
- [22] Li J, McArdle S, Gholami A, *et al.* CCR5+T-bet+FoxP3+ effector CD4 T cells drive atherosclerosis. *Circ Res*, 2016, **118**(10):1540-1552
- [23] MacRitchie N, Grassia G, Noonan J, *et al.* The aorta can act as a site of naïve CD4+ T cell priming. *Cardiovasc Res*, 2020, **116**(2):306-316
- [24] Kyaw T, Peter K, Li Y, *et al.* Cytotoxic lymphocytes and atherosclerosis: significance, mechanisms and therapeutic challenges. *Br J Pharmacol*, 2017, **174**(22):3956-3972
- [25] Kyaw T, Winship A, Tay C, *et al.* Cytotoxic and proinflammatory CD8+ T lymphocytes promote development of vulnerable atherosclerotic plaques in apoE-deficient mice. *Circulation*, 2013, **127**(9):1028-1039
- [26] Seijkens T T P, Poels K, Meiler S, *et al.* Deficiency of the T cell regulator Casitas B-cell lymphoma-B aggravates atherosclerosis by inducing CD8+ T cell-mediated macrophage death. *Eur Heart J*, 2019, **40**(4):372-382
- [27] 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. *Cardiovasc Res*, 2019, **115**(4):729-738
- [28] Hu D, Mohanta SK, Yin C, *et al.* Artery tertiary lymphoid organs control aorta immunity and protect against atherosclerosis via vascular smooth muscle cell lymphotoxin  $\beta$  receptors. *Immunity*, 2015, **42**(6):1100-1115
- [29] Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, *et al.* T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(5):1596-1601
- [30] Butcher MJ, Filipowicz AR, Waseem TC, *et al.* Atherosclerosis-driven Treg plasticity results in formation of a dysfunctional subset of plastic IFN $\gamma$ + Th1/Tregs. *Circ Res*, 2016, **119**(11):1190-1203
- [31] Zhou J, Qin L, Yi T, *et al.* Interferon- $\gamma$ -mediated allograft rejection exacerbates cardiovascular disease of hyperlipidemic murine transplant recipients. *Circ Res*, 2015, **117**(11):943-955
- [32] Mortensen M B, Kjolby M, Gunnarsen S, *et al.* Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2014, **124**(12):5317-5322
- [33] Chistiakov D A, Orekhov A N, Bobryshev Y V. Immune-inflammatory responses in atherosclerosis: role of an adaptive immunity mainly driven by T and B cells. *Immunobiology*, 2016, **221**(9):1014-1033
- [34] Yang Y, Liu Y, Chen X, *et al.* 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy alleviates atherosclerosis via enhancing efferocytosis and facilitating a shift in the Th1/Th2 balance toward Th2 polarization. *Cell Physiol Biochem*, 2018, **47**(1):83-96
- [35] Shevach E M. From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity*, 2006, **25**(2):195-201
- [36] Davidson T S, DiPaolo R J, Andersson J, *et al.* Cutting edge: IL-2 is essential for TGF-beta-mediated induction of Foxp3+ T regulatory cells. *J Immunol*, 2007, **178**(7):4022-4026
- [37] Sakaguchi S. The origin of FOXP3-expressing CD4+ regulatory T cells: thymus or periphery. *J Clin Invest*, 2003, **112**(9):1310-1312
- [38] 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. *Eur Heart J*, 2015, **36**(17):1041-1048
- [39] Thierer J H, Ekker S C, Farber S A. The LipoGlo reporter system for sensitive and specific monitoring of atherogenic lipoproteins. *Nat Commun*, 2019, **10**(1):3426
- [40] Wigren M, Rattik S, Yao Mattisson I, *et al.* Lack of ability to present antigens on major histocompatibility complex class II molecules aggravates atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Circulation*, 2019, **139**(22):2554-2566
- [41] Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, *et al.* Regulatory CD4+ T cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B. *Circulation*, 2018, **138**(11):1130-1143
- [42] Vila-Caballer M, González-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 Mol Cell Cardiol*, 2019, **132**:154-163
- [43] Sawant D V, Vignali D A. Once a Treg, always a Treg?. *Immunol Rev*, 2014, **259**(1):173-191
- [44] 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 $\gamma$ <sup>+</sup> Th1/Tregs. *Circ Res*, 2016, **119**(11):1190-1203
- [45] Robert M, Miossec P. Effects of interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev*, 2017, **16**(9):984-991
- [46] Li Y, Zhou H, Wang F, *et al*. Overexpression of PTPN2 in visceral adipose tissue ameliorated atherosclerosis via T cells polarization shift in diabetic ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Cell Physiol Biochem*, 2018, **46**(1):118-132
- [47] Engelbertsen D, Rattik S, Wigren M, *et al*. IL-1R and MyD88 signalling in CD4<sup>+</sup> T cells promote Th17 immunity and atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2018, **114**(1):180-187
- [48] Huang L H, Zinselmeyer B H, Chang C H, *et al*. Interleukin-17 drives interstitial entrapment of tissue lipoproteins in experimental psoriasis. *Cell Metab*, 2019, **29**(2):475-487.e7
- [49] Gisterå 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. *Sci Transl Med*, 2013, **5**(196):196ra100
- [50] Brauner S, Jiang X, Thorlacius G E, *et al*. Augmented Th17 differentiation in Trim21 deficiency promotes a stable phenotype of atherosclerotic plaques with high collagen content. *Cardiovasc Res*, 2018, **114**(1):158-167
- [51] Gagliani N, Amezcuca Vesely M C, Iseppon A, *et al*. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature*, 2015, **523**(7559):221-225
- [52] Kaplan M H, Hufford M M, Olson M R. The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat Rev Immunol*, 2015, **15**(5):295-307
- [53] Zhang W, Tang T, Nie D, *et al*. IL-9 aggravates the development of atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Cardiovasc Res*, 2015, **106**(3):453-464
- [54] Basu R, O'Quinn D B, Silberger D J, *et al*. Th22 cells are an important source of IL-22 for host protection against enteropathogenic bacteria. *Immunity*, 2012, **37**(6):1061-1075
- [55] Trifari S, Kaplan C D, Tran E H, *et al*. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol*, 2009, **10**(8):864-871
- [56] Jia L, Wu C. The biology and functions of Th22 cells. *Adv Exp Med Biol*, 2014, **841**:209-230
- [57] Ye J, Wang Y, Wang Z, *et al*. Circulating Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, and Treg levels in aortic dissection patients. *Mediators Inflamm*, 2018, **2018**:5697149
- [58] Rattik S, Hultman K, Rauch U, *et al*. IL-22 affects smooth muscle cell phenotype and plaque formation in apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis*, 2015, **242**(2):506-514
- [59] Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol*, 2011, **29**:621-663
- [60] Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases. *Immunity*, 2019, **50**(5):1132-1148
- [61] Hong S, Zhang Z, Liu H, *et al*. B cells are the dominant antigen-presenting cells that activate naive CD4<sup>+</sup> T cells upon immunization with a virus-derived nanoparticle antigen. *Immunity*, 2018, **49**(4):695-708
- [62] Gaddis D E, Padgett L E, Wu R, *et al*. Apolipoprotein AI prevents regulatory to follicular helper T cell switching during atherosclerosis. *Nat Commun*, 2018, **9**(1):1095
- [63] Mendez-Fernandez Y V, Stevenson B G, Diehl C J, *et al*. The inhibitory Fc $\gamma$ R2b modulates the inflammatory response and influences atherosclerosis in male apoE(-/-) mice. *Atherosclerosis*, 2011, **214**(1):73-80
- [64] Amigorena S, Bonnerot C. Fc receptor signaling and trafficking: a connection for antigen processing. *Immunol Rev*, 1999, **172**:279-284
- [65] Espéli M, Bashford-Rogers R, Sowerby J M, *et al*. Fc $\gamma$ R2b differentially regulates pre-immune and germinal center B cell tolerance in mouse and human. *Nat Commun*, 2019, **10**(1):1970
- [66] Baumgarth N. The double life of a B-1 cell: self-reactivity selects for protective effector functions. *Nat Rev Immunol*, 2011, **11**(1):34-46
- [67] Rosenfeld S M, Perry H M, Gonen A, *et al*. B-1b cells secrete atheroprotective IgM and attenuate atherosclerosis. *Circ Res*, 2015, **117**(3):e28-39
- [68] van den Berg V J, Haskard D O, Fedorowski A, *et al*. IgM anti-malondialdehyde low density lipoprotein antibody levels indicate coronary heart disease and necrotic core characteristics in the Nordic Diltiazem (NORDIL) study and the Integrated Imaging and Biomarker Study 3 (IBIS-3). *EBioMedicine*, 2018, **36**:63-72
- [69] Que X, Hung M Y, Yeang C, *et al*. Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. *Nature*, 2018, **558**(7709):301-306
- [70] Ansel K M, Harris R B, Cyster J G. CXCL13 is required for B1 cell homing, natural antibody production, and body cavity immunity. *Immunity*, 2002, **16**(1):67-76
- [71] Bröker K, Figge J, Magnusen A F, *et al*. A novel role for C5a in B-1 cell homeostasis. *Front Immunol*, 2018, **9**:258
- [72] Tsiantoulas D, Bot I, Ozsvar-Kozma M, *et al*. Increased plasma IgE accelerate atherosclerosis in secreted IgM deficiency. *Circ Res*, 2017, **120**(1):78-84
- [73] Tsiantoulas D, Diehl C J, Witztum J L, *et al*. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res*, 2014, **114**(11):1743-1756
- [74] Sage A P, Tsiantoulas D, Baker L, *et al*. BAFF receptor deficiency reduces the development of atherosclerosis in mice--brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, **32**(7):1573-1576
- [75] Centa M, Jin H, Hofste L, *et al*. Germinal center-derived antibodies promote atherosclerosis plaque size and stability. *Circulation*, 2019, **139**(21):2466-2482
- [76] Ray M, Gabunia K, Vrakas C N, *et al*. Genetic deletion of IL-19

- (Interleukin-19) exacerbates atherogenesis in  $Il19^{-/-} \times Ldlr^{-/-}$  double knockout mice by dysregulation of mRNA stability protein HuR (Human Antigen R). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, **38**(6): 1297-1308
- [77] Zeboudj L, Maitre M, Guyonnet L, *et al.* Selective EGF-receptor inhibition in CD4<sup>+</sup> T cells induces anergy and limits atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2018, **71**(2):160-172
- [78] Ridker P M, Everett B M, Pradhan A, *et al.* CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*, 2019, **380**(8):752-762
- [79] Kasahara K, Sasaki N, Yamashita T, *et al.* CD3 antibody and IL-2 complex combination therapy inhibits atherosclerosis by augmenting a regulatory immune response. *J Am Heart Assoc*, 2014, **3**(2):e000719
- [80] Gisterå A, Klement M L, Polyzos K A, *et al.* Low-density lipoprotein-reactive T cells regulate plasma cholesterol levels and development of atherosclerosis in humanized hypercholesterolemic mice. *Circulation*, 2018, **138**(22): 2513-2526
- [81] Kimura T, Tse K, McArdle S, *et al.* Atheroprotective vaccination with MHC-II-restricted ApoB peptides induces peritoneal IL-10-producing CD4 T cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, **312**(4):H781-H790
- [82] Gisterå A, Hermansson A, Strodtzoff D, *et al.* Vaccination against T-cell epitopes of native ApoB100 reduces vascular inflammation and disease in a humanized mouse model of atherosclerosis. *J Intern Med*, 2017, **281**(4): 383-397
- [83] Merched A J, Daret D, Li L, *et al.* Specific autoantigens in experimental autoimmunity-associated atherosclerosis. *FASEB J*, 2016, **30**(6):2123-2134

## Advances of Adaptive Immune Response in Atherosclerosis\*

MU Huai-Yu<sup>1</sup>, GUO Xiao-Chen<sup>2)\*\*</sup>, CHEN Xin-Nong<sup>1</sup>, ZHU Ya-Ping<sup>2</sup>, ZHANG Jun-Ping<sup>2)\*\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

<sup>2</sup>First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China)

**Abstract** Atherosclerosis (AS), the main pathophysiological basis leading to cardiovascular disease, is now considered to be a chronic inflammatory condition. There are experimental and clinical evidence that adaptive immune mechanisms can accelerate or curb AS. The adaptive immune cells includes T cells and B cells that secreting different cytokines or antibodies, possess pro-inflammatory or anti-inflammatory properties. The role of some T and B cell subtypes in AS is still debated. Th17 and Treg cells may suggest for plasticity of T cell that can switch the phenotype dependening on the local microenvironment. In addition, there are complex interplay between lipid metabolism and adaptive immune system. The recent Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) provided pivotal support on anti-inflammatory strategies to treat AS, and immune regulation or vaccination against immune system is also a promising approach for treating AS. This article reviews the advances of adaptive immune mechanisms in AS in recent years as well as discuss their future perspective as potential diagnosis and prevention of cardiovascular diseases targets.

**Key words** atherosclerosis, adaptive immunity, lipid, T cell, B cell, inflammation

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2019.0279

---

\* This work was supported by the grants from The National Natural Science Foundation of China (81403217), and The Second Batch of National "Ten Thousand Person Plans" (JDT-2016-77).

\*\* Corresponding author.

GUO Xiao-Chen. Tel: 86-22-27986311, E-mail: 328869750@qq.com

ZHANG Jun-Ping. Tel: 86-22-27987000, E-mail: tjzhtem@163.com

Received: November 18, 2019 Accepted: March 27, 2020