

• 综 述 •

T 细胞亚群在调控动脉粥样硬化中的研究进展*

海鹏丽,李玉成,杨 楠,李忱蔚 综述,徐 立[△]审校
吉林大学白求恩第二医院检验科,吉林长春 130022

摘 要:动脉粥样硬化是一种具有自身免疫成分的慢性炎症性疾病,是心血管疾病的主要原因。动脉粥样硬化病变涉及多种免疫细胞,这些细胞通过相互作用介导复杂的免疫与炎症反应,在动脉粥样硬化的各个发展阶段均发挥关键作用。特别是在动脉粥样硬化斑块中,T 细胞作为主要的免疫细胞,可以分化为具有特异性功能的亚群,这些 T 细胞亚群通过分泌促炎细胞因子或抗炎细胞因子,调节动脉粥样硬化的进展。了解这些免疫细胞如何影响疾病的发展对于制定新的治疗策略至关重要。该文旨在综述 T 细胞亚群及其分泌的细胞因子在动脉粥样硬化中的作用,以为动脉粥样硬化的科学研究和临床应用提供新的见解。

关键词:动脉粥样硬化; T 细胞亚群; 细胞因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.023

中图法分类号:R543.5

文章编号:1673-4130(2024)16-2044-05

文献标志码:A

Research progress of T-cell subsets in regulating atherosclerosis*

HAI Pengli, LI Yucheng, YANG Nan, LI Chenwei, XU Li[△]

Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital Affiliated to Jilin University, Changchun, Jilin 130022, China

Abstract: Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease characterized by autoimmune component, serving as a primary factor in cardiovascular diseases. The atherosclerotic plaques involve a variety of immune cells which mediated complex immune and inflammatory responses at each stage of the disease's progression. Notably, within atherosclerotic plaques, T-cells, as the predominant immune cells, can be differentiated into various subsets with distinct functions. These T-cell subsets modulate the progression of atherosclerosis by secreting either pro-inflammatory or anti-inflammatory cytokines. Understanding the impact of these immune cells on the disease's development is imperative for formulating novel therapeutic strategies. This article aims to review the roles of T-cell subsets and their secreted cytokines in atherosclerosis, aiming to offer new insights for the scientific research and clinical management of this condition.

Key words: atherosclerosis; T-cell subsets; cytokines

《2022 中国卫生健康统计年鉴》显示,心血管疾病在我国死亡病因中居于首位,并且心血管疾病的患病率处于持续上升阶段^[1]。动脉粥样硬化作为心血管疾病的重要病理基础,主要表现为动脉粥样斑块的形成,随着病情进展,斑块稳定性被破坏,可能导致斑块破裂、血栓形成、管腔狭窄甚至闭塞,进而引发缺血性心脏病、心肌梗死、脑卒中等严重心血管事件^[2]。动脉粥样硬化的发生与多种危险因素相关,如吸烟、高血压、肥胖、糖尿病等。过去人们对于动脉粥样硬化的了解广泛基于脂质浸润学说,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在内皮下间隙的持续浸润是促进动脉粥样硬化发生、发展的首要驱动因素,随着研究深入,人们发现 LDL-C 的持续沉积伴有局部和全身性的炎症和免疫反应,揭示了免疫和炎症在动脉粥样硬化的过程中相互关联^[3]。当血管内皮受损时,含载脂蛋白 B 的脂蛋白积聚,脂质沉积会激活免疫系统,导致先天性

和适应性免疫细胞持续浸润到内皮损伤处,最终导致动脉粥样硬化斑块的形成^[4]。在动脉粥样斑块处存在很多免疫细胞,其中 T 细胞占大多数。FERNANDEZ 等^[5]通过切除动脉粥样硬化患者的动脉内膜,利用单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)和质谱细胞术对斑块处细胞进行鉴定分析,结果显示 T 细胞约占斑块中所有免疫细胞的 65%。T 细胞通过克隆扩增,并与斑块中的其他细胞共同作用,参与动脉粥样硬化斑块的发生、发展、破裂及侵蚀,加速或延缓动脉粥样硬化的进展^[6]。T 细胞在抗原呈递细胞(APC)的参与下,由于转录因子的表达差异,可以分化为特异性功能亚群,包括辅助性 T 细胞(如 Th1、Th2、Th9、Th17 等)和调节性 T 细胞(Treg),它们通过分泌多种促炎细胞因子和抗炎细胞因子在动脉粥样硬化中调节免疫应答^[7]。目前的研究表明,Th1 细胞具有促进动脉粥样硬化的作用,Treg 细胞可以预防动脉粥样硬化,而对

* 基金项目:吉林省科技发展计划自然科学基金项目(YDZJ202301ZYTS029)。

[△] 通信作者, E-mail: ccydxi@sina.com。

于 Th17 细胞的作用尚存在争议^[8]。

当前临床上对于动脉粥样硬化的预防和治疗主要依赖于使用降低 LDL-C 的药物,如他汀类药物^[9]。然而,即便 LDL-C 水平控制在正常范围内,部分患者仍然面临残余炎症风险,未来依然可能发生心血管事件^[10]。因此,已有研究提出调节炎症的治疗策略,并且前瞻性临床试验证实调节炎症可以预防动脉粥样硬化及其并发症的发生^[11-12]。尽管抗炎治疗存在一定局限性,包括药物及剂量的选择、因个体差异出现的不同治疗反应,但是这些研究提示除了指导生活方式和以降低 LDL-C 水平为主的药物治疗外,靶向调节 T 细胞分化干预炎症反应可能为预防心血管事件提供进一步的帮助。本文主要讨论 T 细胞亚群及其分泌的细胞因子在动脉粥样硬化中的作用,探讨其在调控动脉粥样硬化进展中所涉及的免疫炎症机制,以确定潜在的生物标志物,旨在为动脉粥样硬化的免疫抗炎疗法新靶点的选择提供思路。

1 CD4⁺T 细胞在动脉硬化中的作用

CD4⁺T 细胞作为免疫系统的核心参与者,对于动脉粥样硬化中适应性免疫反应的募集、激活和调节至关重要。DEPUYDT 等^[13]通过对晚期人颈动脉粥样硬化斑块进行 scRNA-seq 和单细胞 ATAC 测序研究,发现 CD4⁺T 细胞在斑块中相对丰富并且呈现被激活状态。抗原呈递可以启动和调节 CD4⁺T 细胞应答,当 CD4⁺T 细胞的 T 细胞受体(TCR)识别由 APC 表达的主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ类分子呈递的抗原肽时,CD4⁺T 细胞被激活并分化为不同的 T 细胞亚群^[14]。然而,在动脉粥样硬化的研究中,针对 T 细胞的特异性抗原是未知的。目前认为,氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、热休克蛋白(HSPs)和载脂蛋白 B-100 可能是动脉粥样硬化的相关抗原^[15]。CD4⁺T 细胞亚群具有特定的转录程序和细胞因子分泌模式,由于 APC 提供的共刺激信号和微环境中细胞因子的不同,CD4⁺T 细胞可以朝向不同的 T 细胞亚群分化,这些 T 细胞亚群通过分泌激活和募集靶细胞的细胞因子和趋化因子,发挥促炎或抗炎作用^[15]。因此,CD4⁺T 细胞在动脉粥样硬化中的作用呈现双重性,根据其分泌细胞因子的不同,加速或抑制动脉粥样硬化进展。

1.1 Th1 细胞在动脉粥样硬化中的作用 Th1 细胞促进动脉粥样硬化进展,是斑块中最主要的 T 细胞亚群,其活化过程需要共刺激分子的参与^[16]。在此过程中,抗原肽(例如 ox-LDL、HSPs)与 TCR 结合,激活白细胞介素(IL)-2 基因表达,从而维持 T 细胞的增殖^[17]。Th1 细胞特征性表达转录因子 T-bet 和分泌干扰素- γ (IFN- γ)。T-Bet 与 IFNG 启动子内的 DNA 序列直接结合,激活 IFN- γ 转录,促使 CD4⁺T 细胞向 Th1 分化。同时,T-Bet 还可以下调 Th2 细胞中 GATA 结合蛋白-3(GATA-3)的表达,减少 IL-4、IL-5 和 IL-13 的分泌,抑制 CD4⁺T 细胞向 Th2 细胞分化^[18]。Th1 细胞分泌多种促炎细胞因子,如 IFN- γ 、肿瘤坏

死因子(TNF- α)等,这些细胞因子促进脂质摄取和泡沫细胞形成,引发慢性炎症反应,并最终可能导致斑块破裂和血栓形成,从而加速动脉粥样硬化的进展^[19]。

IFN- γ 与动脉粥样硬化的脂质沉积密切相关。GUPTA 等^[20]的动物实验发现,将载脂蛋白 E 缺失(ApoE^{-/-})小鼠的 IFN- γ 受体敲除后,动脉粥样硬化病灶面积显著减小,病变脂质含量减少 60%。IFN- γ 可以诱导趋化因子(CXC)表达,CXC 与其受体(CXCR3)结合,促进 Th1 细胞募集和归巢至动脉粥样硬化斑块处^[21]。此外,IFN- γ 还抑制血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖,分解细胞外基质,并通过诱导巨噬细胞和血管细胞中基质金属蛋白酶的释放,降低斑块稳定性、增加斑块破裂风险^[17]。

进一步研究表明,IFN- γ 还与胆固醇代谢的关键基因的表达相关,从而调节胆固醇代谢。IFN- γ 可以增加乙酰辅酶 A 乙酰转移酶 1 的表达,并减弱 ATP 结合盒转运蛋白 A1 的表达,导致胆固醇外排减少,细胞内胆固醇积累增加,进而促进泡沫细胞的形成^[22]。此外,最近一项研究显示,IFN- γ 可以损害内皮细胞的葡萄糖代谢,加速细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸消耗和脂肪酸氧化,使内皮细胞耗氧增加并抑制血管生成^[23]。

除 IFN- γ 外,TNF- α 在促进动脉粥样硬化的进展中,也扮演十分重要的角色。一方面,TNF- α 能够激活核因子-kappa B(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶通路,导致多种促炎基因的转录上调,直接触发和维持局部炎症反应^[24]。另一方面,TNF- α 可以诱导内皮细胞死亡(包括凋亡、坏死和焦亡),释放损伤相关分子模式(DAMPs),这些 DAMPs 与邻近细胞的模式识别受体(PRR)结合,诱导促炎介质的产生,间接推动炎症反应^[25]。此外,内皮细胞死亡破坏了内皮屏障的完整性,导致微生物渗入,渗入上皮屏障的微生物通过感知 PRR 介导的病原体相关分子模式启动炎症信号,进一步加剧炎症反应^[26]。鉴于这些研究发现,免疫抑制 Th1 细胞有望成为抗动脉粥样硬化的新靶点。

1.2 Th17 细胞在动脉粥样硬化中的作用 Th17 细胞在动脉粥样硬化中的作用尚不完全明确,大多数研究表明 Th17 细胞促进动脉粥样硬化的进展,但也有研究发现 Th17 细胞具有稳定斑块的作用从而抑制动脉粥样硬化的进展。WANG 等^[27]通过构建动脉粥样硬化小鼠模型,分析了 Th17 细胞在动脉粥样硬化不同阶段的浸润情况,发现 Th17 细胞在动脉粥样硬化的早期阶段和晚期阶段均呈高水平表达。此外,他们还观察到高脂血症患者中 Th17 细胞的数量与巨噬细胞或中性粒细胞的数量呈正相关,暗示 Th17 细胞可能参与动脉粥样硬化的全过程。Th17 细胞由 IL-12 家族中的 IL-23 激活,特异性表达视网膜相关孤儿受体 γ (ROR γ t),这是 Th17 细胞的关键转录因子,IL-17 是 Th17 细胞分泌的特征性细胞因子^[28]。

IL-17 在免疫细胞、内皮细胞和基质细胞中诱导

IL-6、粒细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和趋化因子的分泌,从而促进动脉粥样硬化的进展^[27]。此外,IL-17 通过激活 IKK 和使 I κ B α 磷酸化,触发典型 NF- κ B 级联反应^[29],诱导 TNF- α 和 IL-1 β 等促炎细胞因子的产生,以及血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 的表达增加。VCAM-1 是血管炎症期间内皮细胞高度表达的关键分子,它通过介导白细胞和血管内皮细胞之间的黏附级联反应来参与炎症反应^[30]。IL-17 和 VCAM-1 的高水平表达与 ST 段抬高型心肌梗死患者的主要不良心脏事件风险升高独立相关^[31]。

ZHANG 等^[32]发现 IL-17 还可以通过 NF- κ B-p53-Rb 途径诱导内皮细胞衰老,这表明 NF- κ B 不仅在炎症中发挥作用,还可以通过调节细胞周期相关蛋白(如 p53、p19、p21、Rb 和 p16)的表达,促进内皮细胞衰老。内皮细胞衰老会减少一氧化氮的产生,改变血管结构,损害内皮屏障功能,内皮屏障完整是致使斑块稳定的关键因素,当内皮屏障功能被损害时会促进炎症和血栓形成,从而促进动脉粥样硬化的发生和进展^[33]。

IL-17 可以通过改变斑块的稳定性影响动脉粥样硬化的进展。WANG 等^[34]在对 ApoE^{-/-}小鼠进行高脂饮食诱导动脉粥样硬化斑块后,进行了 IL-17 和 IL-17 单克隆抗体(IL-17mAb)的处理实验,结果显示已产生斑块的大小未发生改变,IL-17 处理显著增加了斑块的脆弱性,IL-17mAb 处理部分减轻了斑块的脆弱性,表明 IL-17 通过影响斑块的稳定性而非斑块面积发挥促进动脉粥样硬化的作用。相反,BRAUNER 等^[35]的研究则表明,IL-17 可以增加胶原蛋白含量,稳定动脉粥样斑块,从而降低了斑块破裂、血栓形成及心肌梗死的风险。由于这些研究结果的相互矛盾,目前对于 IL-17 在动脉粥样硬化中发挥的具体作用仍存在争议,需要研究者对 IL-17 的复杂作用机制进行深入探索。

1.3 Treg 细胞在动脉粥样硬化中的作用 Treg 细胞通常被认为具有抑制动脉粥样硬化的作用。对血液中 Treg 细胞数量与血浆 LDL 水平的相关性分析发现,在动脉粥样硬化患者中,Treg 细胞数量与 LDL 水平呈负相关,并且心肌梗死患者的 Treg 细胞数量和 IL-10 水平低于稳定型心绞痛患者或无冠状动脉疾病的个体^[36]。此外,一项大型队列研究显示,血液中 Treg 细胞与 CD4⁺ T 细胞的比例降低会增加心血管事件的发生率^[37]。亦有研究表明,通过靶向疫苗接种诱导 Treg 细胞的产生,能够减少小鼠动脉粥样硬化的发生^[38]。

Treg 细胞通过分泌转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10、IL-35 及抑制具有促炎效应 T 细胞的增殖来发挥抗动脉粥样硬化的作用^[39]。TGF- β 能够抑制 T 细胞及巨噬细胞的募集和活化,同时促进 VSMC 增殖,增加斑块稳定性^[40]。IL-10 作为一种抗炎细胞因子,可以降低 MHC-II、共刺激分子和黏附分子的表达来干

扰抗原呈递,抑制 Th1 细胞分化,并减少斑块处 T 细胞和巨噬细胞的募集及促炎细胞因子的分泌,增加胶原蛋白含量,减轻动脉粥样病变^[41]。BU 等^[42]通过使用外泌体将 IL-10 mRNA 递送到 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的受体细胞中,使 IL-10 强制表达,发现 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的表达显著下降,从而缓解了 ApoE^{-/-}小鼠的动脉粥样硬化。

IL-35 是由 IL-12 α 链 p35 和 IL-27 β 链 EB 病毒诱导 3 组成的异二聚体,IL-35 能够促进 Treg 细胞增殖,产生高水平的 IL-10,并限制早期 T 细胞增殖来阻断 Th1 细胞的发育,下调 ROR γ t 以抑制 Th17 细胞的分化。此外,IL-35 还可以抑制树突状细胞的分化和成熟,降低巨噬细胞 M1/M2 比值,进而发挥抑制炎症的作用^[43]。最近的一项研究表明,IL-35 还可以作为体内稳态相关分子模式发挥作用,抑制广谱炎症和免疫反应,阻断和干扰 IL-6、IL-12 和 IL-27 受体的信号传导,维持全身和组织稳态,并通过降低血浆总胆固醇水平和总甘油三酯水平抑制动脉粥样硬化进展^[44],这提示 IL-35 有望成为动脉粥样硬化治疗的潜在靶点。

2 CD8⁺ T 细胞在动脉粥样硬化中的作用

CD8⁺ T 细胞是先天性和适应性免疫防御机制的重要组成部分,通过对外来危险因素(如病原体)和内在危险因素(如恶性细胞)发挥细胞毒性功能来调节免疫反应^[45]。当 CD8⁺ T 细胞的 TCR 与 APC 表达的 MHC-I 类分子呈递的抗原肽结合后,CD8⁺ T 细胞被激活,通过克隆增殖和分化为效应 T 细胞调节动脉粥样硬化^[46]。目前的研究显示,CD8⁺ T 细胞在动脉粥样硬化中具有促进和抑制两方面的作用,这可能取决于动脉粥样硬化病变发展的不同阶段。有研究发现,与健康者相比,冠状动脉粥样硬化患者血液中 CD8⁺ T 细胞水平升高,并且与疾病进展呈正相关^[47]。此外,最近的研究结果表明,在人动脉粥样硬化斑块处,CD8⁺ T 细胞呈现出克隆扩增和活化状态,并且随着疾病进展克隆增加^[46]。PANIGRAHI 等^[48]发现,在动脉粥样硬化患者循环血液中,CD8⁺ T 细胞高水平表达血管内皮趋化因子受体(CX3CR1),血浆中其配体(CX3CL1)水平上调,这提示 CX3CL1 在 CD8⁺ T 细胞迁移到动脉粥样硬化斑块的途径中发挥作用。

CD8⁺ T 细胞的促动脉粥样硬化作用主要表现在降低斑块的稳定性。首先,CD8⁺ T 细胞可以分泌穿孔素和颗粒酶,介导巨噬细胞、VSMC 和内皮细胞凋亡,促进斑块坏死核心生长并破坏纤维帽的完整性,这是致使动脉粥样硬化斑块不稳定的重要驱动因素^[49]。其次,CD8⁺ T 细胞可以分泌 TNF- α 和 IFN- γ ,诱导炎症反应^[46]。CD8⁺ T 细胞还可以表达 Fas 配体(FasL),这是一种 TCR 共刺激分子,FasL 与靶细胞上的 Fas 结合激活半胱天冬酶下游信号,从而诱导靶细胞凋亡^[50]。

然而,VAN DUIJN 等^[51]的研究发现,CD8⁺ T 细胞在动脉粥样硬化晚期阶段具有稳定斑块的作用。

通过给予 LDL 受体缺失小鼠高脂饮食以诱导动脉粥样硬化,然后靶向耗竭小鼠的 CD8⁺ T 细胞,结果显示,与对照组相比,晚期动脉粥样硬化小鼠中,主动脉根部斑块的胶原蛋白含量减少了 18%,坏死核心形成增加了 42%。同时,CD4⁺ T 细胞数量没有明显变化,但是 CD4⁺ T 细胞中的 T-bet 表达增加了 25%,促进了 CD4⁺ T 细胞向 Th1 细胞的分化。此外,通过流式细胞术对动脉粥样硬化患者的动脉内膜切除样本进行细胞比例分析,发现 CD8⁺ T 细胞和巨噬细胞的含量存在明显负相关,提示 CD8⁺ T 细胞可能通过减少巨噬细胞和 Th1 细胞的含量,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。CD8⁺ T 细胞还可以对 APC 发挥细胞毒性作用并通过免疫调节功能限制动脉粥样硬化的进展。在向 ApoE^{-/-} 小鼠免疫接种 ApoB 相关肽(p210)的研究中,发现 CD8⁺ T 细胞可以通过直接的细胞毒性作用减少斑块中树突状细胞数量,降低巨噬细胞的免疫反应性,并抑制 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[52]。

3 结语与展望

随着研究进展,免疫和炎症在动脉粥样硬化中的作用逐渐受到人们重视。临床试验证实抗炎治疗能够降低心血管疾病并发症的风险,但也存在局限性(如增加感染风险等)。因此,特异性免疫调节成为治疗动脉粥样硬化的新策略。然而,动脉粥样硬化涉及多种免疫细胞和细胞因子,尽管研究者对这些免疫细胞和细胞因子在动脉粥样硬化中的作用有一定的了解,但由于它们构成了一个复杂的免疫调节网络,调节 T 细胞亚群分化的确切机制仍需深入探索。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(4): 297-312.
- [2] ZHU Y, XIAN X, WANG Z. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. Biomolecules, 2018, 8(3): 80.
- [3] PRADHAN A D, ADAY A W, ROSE L M, et al. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy[J]. Circulation, 2018, 138(2): 141-149.
- [4] BARRETT T J. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(1): 20-33.
- [5] FERNANDEZ D M, RAHMAN A H, FERNANDEZ N F, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques[J]. Nat Med, 2019, 25(10): 1576-1588.
- [6] NILSSON J, SHAH P K. Promoting athero-protective immunity by vaccination with low density lipoprotein-derived antigens[J]. Atherosclerosis, 2021, 335(1): 89-97.
- [7] FANG P, LI X, DAI J, et al. Immune cell subset differentiation and tissue inflammation[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 97.
- [8] AIT-OUFELLA H, LAVILLEGRAND J R, TEDGUI A. Regulatory T cell-enhancing therapies to treat atheroscle-

- rosis[J]. Cells, 2021, 10(4): 723.
- [9] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2019, 124(2): 315-327.
- [10] 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.
- [11] WEI N, XU Y, LI Y, et al. A bibliometric analysis of T cell and atherosclerosis[J]. Front Immunol, 2022, 13(1): 948314.
- [12] MUDULI S, GUPTA M D, MP G, et al. Anti-inflammatory therapy in atherosclerotic cardiovascular disease: current reappraisal[J]. Indian Heart J, 2023, 75(6): 391-397.
- [13] 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.
- [14] CENERENTI M, SAILLARD M, ROMERO P, et al. The era of cytotoxic CD4 T cells[J]. Front Immunol, 2022, 13(1): 867189.
- [15] KOBIYAMA K, SAIGUSA R, LEY K. Vaccination against atherosclerosis[J]. Curr Opin Immunol, 2019, 59(1): 15-24.
- [16] HINKLEY H, COUNTS D A, VONCANON E, et al. T cells in atherosclerosis: key players in the pathogenesis of vascular disease[J]. Cells, 2023, 12(17): 2152.
- [17] CHEN J, XIANG X, NIE L, et al. The emerging role of Th1 cells in atherosclerosis and its implications for therapy[J]. Front Immunol, 2023, 13(1): 1079668.
- [18] BUTCHER M J, ZHU J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice[J]. Fac Rev, 2021, 10(1): 30.
- [19] DIMITROGLOU Y, AGGELI C, THEOFILIS P, et al. Novel anti-inflammatory therapies in coronary artery disease and acute coronary syndromes[J]. Life (Basel), 2023, 13(8): 1669.
- [20] GUPTA S, PABLO A M, JIANG X C, et al. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice[J]. J Clin Invest, 1997, 99(11): 2752-2761.
- [21] 许薇, 王亮, 莫安薇, 等. 肿瘤浸润性自然杀伤细胞在免疫治疗中的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2024, 17(3): 343-346.
- [22] MOSS J W, RAMJI D P. Interferon- γ : promising therapeutic target in atherosclerosis[J]. World J Exp Med, 2015, 5(3): 154-159.
- [23] LEE L Y, OLDHAM W M, HE H, et al. Interferon-gamma impairs human coronary artery endothelial glucose metabolism by tryptophan catabolism and activates fatty acid oxidation[J]. Circulation, 2021, 144(20): 1612-1628.
- [24] JANG D I, LEE A H, SHIN H Y, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2719.
- [25] HUYGHE J, PRIEM D, BERTRAND M J M. Cell death checkpoints in the TNF pathway[J]. Trends Immunol,

- 2023,44(8):628-643.
- [26] VAN LOO G, BERTRAND M J M. Death by TNF: a road to inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5):289-303.
- [27] WANG Y, LI W, ZHAO T, et al. Interleukin-17-producing CD4⁺ T cells promote inflammatory response and foster disease progression in hyperlipidemic patients and atherosclerotic mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(1):667768.
- [28] MCGEACHY M J, CUA D J, GAFFEN S L. The IL-17 family of cytokines in health and disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):892-906.
- [29] JIMI E, FEI H, NAKATOMI C. NF- κ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6275.
- [30] KONG D H, KIM Y K, KIM M R, et al. Emerging roles of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in immunological disorders and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1057.
- [31] ZHANG J, XU H, YAO M, et al. The abnormal level and prognostic potency of multiple inflammatory cytokines in PCI-treated STEMI patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(11):e24730.
- [32] ZHANG L, LIU M, LIU W, et al. Th17/IL-17 induces endothelial cell senescence via activation of NF- κ B/p53/Rb signaling pathway[J]. *Lab Invest*, 2021, 101(11):1418-1426.
- [33] BU L L, YUAN H H, XIE L L, et al. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20):15160.
- [34] WANG B, HOU X, SUN Y, et al. Interleukin-17A influences the vulnerability rather than the size of established atherosclerotic plaques in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Open Life Sci*, 2022, 17(1):1104-1115.
- [35] 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[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1):158-167.
- [36] GEORGE J, SCHWARTZENBERG S, MEDVEDOVSKY D, et al. Regulatory T cells and IL-10 levels are reduced in patients with vulnerable coronary plaques[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2):519-523.
- [37] WIGREN M, BJÖRKBACKA H, ANDERSSON L, et al. Low levels of circulating CD4⁺FoxP3⁺ T cells are associated with an increased risk for development of myocardial infarction but not for stroke[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8):2000-2004.
- [38] 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[J]. *Circulation*, 2018, 138(11):1130-1143.
- [39] FOKS A C, LICHTMAN A H, KUIPER J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2):280-287.
- [40] EDSFELDT A, SINGH P, MATTHES F, et al. Transforming growth factor- β 2 is associated with atherosclerotic plaque stability and lower risk for cardiovascular events[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(11):2061-2073.
- [41] WANG X, WONG K, OUYANG W, et al. Targeting IL-10 family cytokines for the treatment of human diseases[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(2):a028548.
- [42] BU T, LI Z, HOU Y, et al. Exosome-mediated delivery of inflammation-responsive IL-10 mRNA for controlled atherosclerosis treatment[J]. *Theranostics*, 2021, 11(20):9988-10000.
- [43] ZYSK W, GLEN J, TRZECIAK M. Current Insight into the role of IL-35 and its potential involvement in the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):15709.
- [44] LI X, YANG W Y, WANG H, et al. IL-35, as a newly proposed homeostasis-associated molecular pattern, plays three major functions including anti-inflammatory initiator, effector, and blocker in cardiovascular diseases[J]. *Cytokine*, 2019, 122(1):154076.
- [45] SCHAFERS, ZERNECKE A. CD8⁺ T cells in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2020, 10(1):37.
- [46] CHOWDHURY R R, D'ADDABBO J, HUANG X, et al. Human coronary plaque T cells are clonal and cross-react to virus and self[J]. *Circ Res*, 2022, 130(10):1510-1530.
- [47] VAN DUIJN J, VAN ELASA M, BENNE N, et al. CD39 identifies a microenvironment-specific anti-inflammatory CD8⁺ T-cell population in atherosclerotic lesions[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 285(1):71-78.
- [48] PANIGRAHI S, CHEN B, FANG M, et al. CX3CL1 and IL-15 Promote CD8 T cell chemoattraction in HIV and in atherosclerosis[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(9):e1008885.
- [49] LEISTNER D M, KRANKEL N, MATAVA D, et al. Differential immunological signature at the culprit site distinguishes acute coronary syndrome with intact from acute coronary syndrome with ruptured fibrous cap: results from the prospective translational OPTICO-ACS study[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(37):3549-3560.
- [50] UPADHYAY R, BOIARSKY J A, PANTSULAIA G, et al. A critical role for fas-mediated off-target tumor killing in T-cell immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(3):599-613.
- [51] 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.
- [52] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7):387-401.