DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210305

动脉来源免疫细胞在血管稳态和疾病中的研究进展

刘鹤男，李丹，李静勇，程翔*

（华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科，湖北 武汉 430022）

【摘要】免疫细胞广泛分布于身体的器官组织，参与介导固有免疫和适应性免疫应答，在组织生长发育、组织修复以及稳态的维持等过程中发挥重要的作用。近些年，随着组织特异性概念的提出，人们开始研究不同免疫细胞在非淋巴组织中的功能特性。本文以动脉系统中的免疫细胞为核心，依次介绍了T细胞、B细胞、巨噬细胞及树突状细胞等免疫细胞在血管稳态和常见血管疾病中的研究现况，以期为靶向动脉免疫反应，降低血管疾病发生率，提供理论依据。

【关键词】动脉；免疫细胞；稳态；动脉粥样硬化

中图分类号：Q25，R543 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2021）03-0029-08

Advances in arterial-derived immune cells in vascular homeostasis and disease

Liu Henan, Li Dan, Li Jingyong, Cheng Xiang*

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

【**Abstract**】A variety of immune cells are widely distributed in organs and tissues of the body, participating in the mediation of innate and adaptive immune responses, and playing an important role in tissue growth and development, tissue repair and homeostasis maintenance. Recent years, with the introduction of the concept of tissue specificity, researchers began to study the functional characteristics of different immune cells in different tissues. Focusing on immune cells in the arterial system, we introduces the research status of immune cells such as T cells, B cells, macrophages and dendritic cells in vascular homeostasis and common vascular diseases, in order to provide theoretical basis for targeting arterial immune response and reducing the incidence of vascular diseases.

【**Keywords**】Aorta; Immune cell; Homeostasis; Atherosclerosis

前言

动脉将心脏泵出的血液逐级运输至全身，为器官组织供给营养。根据动脉的形态学特点，传统上将其分为三层结构：内膜、中膜和外膜。其中，内膜由一层内皮细胞排列而成，紧邻动脉管腔，与血液中的细胞和分子直接接触。中膜由多层平滑肌细胞组成，并与弹性纤维和胶原纤维相交联，提供结构支撑，参与调节血管张力[1]。特别地，外膜层富含细胞外基质（Extracellular Matrix，ECM），形成了天然的基本网架，可容纳和支持多种实质细胞及免疫细胞，是免疫细胞主要的定居场所[2]。随着高通量单细胞测序技术的发展，研究人员揭示了稳态下动脉外膜免疫细胞的异质性，包括T细胞、B细胞、单核/巨噬细胞、自然杀伤细胞、固有淋巴细胞等[3]。在炎症和损伤刺激下，动脉免疫细胞参与

基金项目：国家自然科学基金项目（81720108005；82000443）

通讯作者：程 翔（1976-），男，安徽黄山人，博士生导师，主要从事心血管免疫学的基础和临床研究。E-mail：nathancx@hust.edu.cn

不同动脉疾病的发生、发展过程，包括动脉粥样硬化、高血压、腹主动脉瘤、主动脉夹层等。本文将以不同免疫细胞为线索探讨其在血管稳态和常见血管疾病下的表型及功能特点。

1 T细胞

T细胞作为适应性免疫应答的主要组分，首先在胸腺中分化、发育成熟，紧接着通过体液循环运输到全身免疫器官及组织，发挥重要的免疫功能。在动脉局部，T细胞主要分布于外膜[4]。研究人员发现，在野生型和ApoE$^{-/-}$小鼠中，随着年龄增加，动脉外膜T细胞的数量也随之增加[2]。这揭示了稳态下血管的自然老化可能伴随局部免疫细胞微环境的改变，从而影响动脉局部T细胞的增殖或招募。根据细胞表面分化抗原的不同，可将T细胞分为两个亚群：CD4$^+$T细胞和CD8$^+$T细胞。

1.1 CD4$^+$T细胞

CD4$^+$T细胞是人体免疫系统的指挥中枢，负责消灭和控制多种感染，对抗入侵的病菌。根据其发挥效应的不同，可将其分为调节性T细胞（Regulatory T Cells，Tregs）和传统的效应T细胞（Conventional T Cells，Tconvs）。调节性T细胞是CD4$^+$T细胞中一个特殊的亚群，特异表达膜表面分子CD25及核转录因子Foxp3，参与维持免疫稳态和免疫耐受，并可在组织定居执行特定功能[5]。效应T细胞根据分泌细胞因子的不同分为Th1、Th2和Th17等[6]。

稳态下，动脉CD4$^+$T细胞的功能具有两面性。MacRitchie的团队证实，稳态下动脉局部约40%的CD4$^+$T细胞具有经典的naive表型（CD44^{lo}CD62L$^+$）。这些naive CD4$^+$T细胞主要来自于外周，且依赖于P-选择素糖蛋白配体（P-Selection Glycoprotein Ligand-1，PSGL-1）招募至局部，识别抗原提呈细胞如树突状细胞（Dendritic Cells，DCs）[7]加工处理后的特定抗原，在动脉壁局部发生活化，分化为不同表型的辅助T细胞（T-helper，Th），发挥免疫监视的作用[8, 9]。Majeed的团队发现，过继转输CD4$^+$T细胞至RAG1$^{-/-}$小鼠可引起动脉脉搏波速度升高[10]，表明CD4$^+$T细胞可能与稳态下动脉的功能性硬化相关。

CD4$^+$T细胞广泛参与多种血管疾病的病理过程，如动脉粥样硬化[11]、高血压[12]、腹主动脉瘤[13]等。在动脉粥样硬化疾病中，动脉局部CD4$^+$T细胞的数目较稳态下明显增多[8]，且CCL5-CCR5趋化轴对其招募具有重要意义[14]。除此之外，在ApoE$^{-/-}$小鼠的动脉中，CD4$^+$T细胞的表型发生改变，T细胞活化相关的标记物（CD69）表达上调，由naive表型（CD44$^-$CD62L$^+$）向效应记忆表型（CD44$^+$CD62L$^-$）转化，并选择性向Th1型细胞分化[8]。单细胞测序的结果也显示，人的动脉粥样硬化斑块中富含Th1细胞[15]。在动脉粥样硬化疾病中，Th1细胞可通过分泌IFN-γ发挥促炎和促粥样硬化作用[16]。而Treg细胞可通过分泌IL-10和TGF-β，抑制动脉粥样硬化的发生发展[16]。Th2、Th17在动脉粥样硬化疾病中的作用尚存在争议。

近期，Kimura和Wolf等人利用主要组织相容性复合体（Major Histocompatibility Complex-II，MHC-II）人工四聚体，在健康小鼠和人的体内发现存在特异识别载脂蛋白B（Apolipoprotein B，ApoB）抗原肽的自身反应性ApoB$^+$CD4$^+$T细胞亚群，且其具有与Treg细胞相似的表型和转录组特征[17,18]。伴随血液胆固醇水平升高，ApoB$^+$CD4$^+$T细胞可逐渐获得促炎表型，上调表达炎性细胞因子如IL-6、IL-1β以及Th1和Th17相关的基因（如T-bet和RORγt），可能发挥促动脉粥样硬化的作用[18]。除此之外，以往的研究认为，Treg细胞对于动脉粥样硬化疾病具有保护作用。然而，通过过继转输实验，Wolf的团队发现，ApoB$^+$Treg细胞仅针对动脉粥样硬化疾病的进展早期发挥保护作用，在疾病晚期其保护作用并不明显。这可能是由于抗原特异的ApoB$^+$Treg细胞，其表型和转录组并不稳定，转输到小鼠体内后超过一半的细胞不再表达Treg的经典标志如CD25、FR4和Foxp3[18]。目前，关于ApoB$^+$CD4$^+$T细胞不同亚群在动脉粥样硬化疾病中的作用仍有待进一步探究。

1.2 CD8$^+$T细胞

CD8$^+$T细胞又称细胞毒性T淋巴细胞，主要依赖杀伤靶细胞的方式参与固有免疫和适应性免疫应答过程。基于单细胞测序的结果，Winkels的团队在ApoE$^{-/-}$小鼠的健康动脉中，发现了CD8$^+$T细胞亚群[19]，且CD8$^+$T细胞可能主要存在于动脉内膜和中膜，而不位于外膜[20]。稳态下DCs同样分布于内膜，且Choi的团队证实动脉DCs可向CD8$^+$T细胞呈递抗原[21]。由此，我们推测稳态下动脉CD8$^+$T细胞可能通过识别DCs呈递的抗原发生活化，进而发挥免疫监视作用。

在动脉粥样硬化疾病中，随着病情进展，斑块局部CD8⁺T细胞的数量逐渐增加[22]。目前，关于CD8⁺T细胞在动脉粥样硬化疾病中的作用仍存在争议。利用拮抗CD8α和CD8β的抗体特异去除动脉局部CD8⁺T细胞可明显缩小粥样硬化斑块面积[23]，这证实CD8⁺T细胞具有促动脉粥样硬化的作用。一方面CD8⁺T细胞依赖于IFN-γ促进巨噬细胞和内皮细胞分泌趋化因子如CCL2，从而引起外周单核细胞动员增加，斑块局部积累更多的巨噬细胞，加重动脉粥样硬化[24]。另一方面，CD8⁺T细胞可通过释放穿孔素B和颗粒酶B，介导实质细胞如平滑肌细胞、内皮细胞的凋亡，促进疾病早期斑块的进展[23]。然而，在人的动脉粥样硬化标本中，CD8⁺T细胞与巨噬细胞的比例呈负相关[25]，这说明CD8⁺T细胞可能具有抗动脉粥样硬化的作用。Chyu的团队发现，对ApoE⁻/⁻小鼠接种p210（ApoB相关抗原肽），可诱导活化CD8⁺T细胞，通过细胞毒作用靶向攻击斑块局部的DCs，从而抑制动脉粥样硬化的发展[26]。利用荧光标记的H2K^{b}五聚体，Dimayuga的团队进一步证实，在ApoE⁻/⁻小鼠体内存在自身反应性的、抗原特异（p210）的CD8⁺T细胞，但这种自身抗原诱导的CD8⁺T细胞在动脉粥样硬化疾病中的作用尚不清楚[27]。在动脉粥样硬化晚期，CD8⁺T细胞还可通过抑制CD4⁺Th1细胞和巨噬细胞在动脉局部的累积，增强斑块的稳定性[25]。

此外，ApoE⁻/⁻小鼠动脉粥样硬化斑块局部存在CD8⁺CD25⁺T细胞，高表达调节性T细胞的经典标志如Foxp3、CTLA-4、TGF-β等。过继转输CD8⁺CD25⁺T细胞可有效抑制动脉粥样硬化的进展，抑制CD4⁺CD25⁻T细胞的增殖及CD8⁺CD25⁻T细胞介导的细胞毒作用[28]。

近期，为了使研究成果更具临床前景，部分学者开始利用人体标本，结合高通量测序技术，系统描绘动脉粥样硬化疾病的免疫多样性。通过单细胞测序技术，Fernandez的团队将人颈动脉粥样硬化斑块T细胞分为16个亚群。相较于外周血，斑块T细胞高表达T细胞活化（NFATC2、FYN、ZAP70）、细胞毒性（GZMA、GZMK）和T细胞耗竭（EOMES、PDCD1、LAG3）等相关基因。进一步的分析也显示，斑块CD4⁺T细胞处于活化的促炎状态，高表达Th1相关功能基因如KLRD1、KLRC1、CXCR3、STAT3、IFNGR1、HLA-B及趋化相关基因如CCL5、CCL4、CXCR6。另外，相较外周血（10%），CD8⁺T细胞在斑块明显富集（46%）。且斑块CD8⁺T细胞特异高表达HLA-DR、CD38等活化相关标志[15]。

2 B细胞

除参与体液免疫外，B细胞在维持免疫稳态方面发挥多种调节作用，包括分泌促炎和抗炎细胞因子、呈递抗原和调控适应性免疫应答等[29]。稳态下动脉B细胞主要分布于外膜层[4]。与T细胞相似，稳态下动脉B细胞存在外周招募来源，且依赖L-选择素定居于组织局部[4]。在野生型和ApoE⁻/⁻小鼠中，随小鼠年龄增加，动脉局部B细胞的浸润增加[30, 31]，且B细胞相关的基因如Ighm、Ptpn6、Lilrb3等表达上调[32]，这揭示了稳态下，随着年龄增加，动脉局部B细胞表型活化增强。

由于稳态下B细胞的数目较少，关于其稳态下表型和功能特点研究较少。以下将主要围绕B细胞在动脉粥样硬化疾病中的作用展开介绍。目前，对于B细胞在动脉粥样硬化中的作用存在争议。最早，Major的团队发现，在全身性B细胞缺陷的μMT-LDLR⁻/⁻小鼠中，动脉粥样硬化斑块的面积增加，说明B细胞的存在对于动脉粥样硬化疾病可能具有保护作用[33]。在动脉粥样硬化疾病中，B细胞主要定居于动脉三级淋巴器官（Artery Tertiary Lymphoid Organs，ATLOs）[31]，其在动脉组织局部的招募定居特异地依赖于转录因子分化抑制因子3（Inhibitor of Differentiation 3，Id3）[34]。在ApoE⁻/⁻小鼠中，Id3的缺陷可引起B细胞CCR6表达降低，进而引起动脉局部B细胞的招募减少，最终加重动脉粥样硬化[34]。然而近期的研究发现，利用特异性CD20单克隆抗体去除成熟B细胞后，可有效抑制T细胞的活化，从而延缓动脉粥样硬化的进展[35]，这与以往的认识有本质不同。

随着对B细胞认识的逐渐深入，研究人员开始探究其不同亚群在动脉粥样硬化疾病下的作用。目前的研究发现，不同B细胞亚群在动脉粥样硬化疾病中具有不同的功能作用。传统上，B细胞可分为B1细胞和B2细胞两个亚群，B1细胞又可进一步通过表面标记物CD5分为CD5⁺B1a和CD5⁻B1b亚群[29]。B1细胞是固有免疫的组成成分[36]。其中，B1a细胞可通过产生天然IgM抗体E06在动脉粥样硬化疾病中发挥保护作用[37]，且IL-5对B1a细胞的增殖具有重要意义[38]。B1b细胞同样被证实可产生

具有抗动脉粥样硬化作用的IgM抗体[39]。与B1细胞的作用相反，B2细胞是传统B细胞，依赖T细胞的辅助，可产生具有致病作用的针对氧化低密度脂蛋白的特异IgG抗体[40]。除产生特异抗体外，B2细胞还可通过分泌TNF-α等炎症因子发挥促动脉粥样硬化作用[41]。

3 巨噬细胞

巨噬细胞是固有免疫的重要组成部分，参与识别抗原并将其呈递给T细胞，同时可分泌多种细胞因子发挥促炎或抗炎效应，清除坏死组织，促进损伤修复[42]。成年小鼠主动脉中巨噬细胞（F4/80^{+}CD11b^{+}）约占所有CD45^{+}免疫细胞的38%，且主要分布于外膜[43]。Sherine的团队已详细阐释了稳态下不同来源动脉巨噬细胞从胚胎期到成年阶段的动态演变规律。在小鼠整个胚胎期，动脉组织巨噬细胞主要以早期卵黄囊衍生的F4/80^{hi}CD11b^{lo}CX3CR1^{+}细胞为主。刚出生时，动脉局部约60%的巨噬细胞是卵黄囊来源的，但这些巨噬细胞在出生后的两周内会被依赖于FMS样酪氨酸激酶3（FMS-like Tyrosine Kinase 3，Flt3）的骨髓造血过程所产生的单核细胞逐渐取代。直到成年阶段，动脉组织巨噬细胞中起源于卵黄囊的只剩下约20%[43]。然而，近期的研究表明，在小鼠成年后，卵黄囊来源的动脉巨噬细胞仍为主要组成，但伴随衰老其数量会逐渐减少[44]。

稳态下，成年小鼠动脉局部巨噬细胞主要通过自我更新维持，而不依赖于循环中单核细胞的供给补充。在持续8个月的连体共生模型中，单核细胞对于动脉壁巨噬细胞更新贡献的比例仅占17%[43]。除此之外，Sherine的团队还发现动脉局部CX3CL1-CX3CR1轴对于巨噬细胞的维持具有重要意义，可能是通过影响巨噬细胞的凋亡发挥作用[43]。

目前，关于动脉巨噬细胞特定亚群的功能研究较少，原因可能是尚无清晰的亚群分类。单细胞测序技术的发展与应用，使我们逐渐认识了动脉巨噬细胞的异质性。利用单细胞测序技术，Weinberger团队将稳态下动脉巨噬细胞分为三个异质亚群，包括稳态巨噬细胞（高表达Lyve1、Stab1、Gas6和Plf4等）、炎性巨噬细胞（高表达Ly6c、Cxcr4、Cx3cr1、Nr4a1和IL-1β等）和抗原提呈巨噬细胞（高表达H2-Ab1、H2-Aa、Retnla、CD74和Ear2等）[44]。其中，稳态巨噬细胞与Cochain团队在Ldlr$^{-/-}$小鼠正常动脉中发现的定居样巨噬细胞（Res-like Macrophage）具有相似的表型特点，均高表达Lyve1、Pf4等分子[45]。通过比较稳态下动脉巨噬细胞与小胶质细胞、肺泡巨噬细胞和脾红髓巨噬细胞的基因表达谱，研究人员发现，动脉巨噬细胞与其他三种巨噬细胞存在明显的差异表达（如特异高表达Lyve1）[43]。淋巴管内皮透明质酸受体-1（Lymphatic-Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1，LYVE-1）是一种可结合透明质酸（Hyaluronic Acid，HA）的受体。Lim的团队发现稳态下LYVE-1^{+}巨噬细胞具有独特的调节动脉细胞外基质的能力，它能通过与平滑肌细胞表达的HA结合，介导基质金属蛋白酶9依赖性的胶原蛋白降解过程[46]，从而维持动脉的正常弹性。

大量的研究表明，巨噬细胞贯穿动脉粥样硬化疾病的发生、发展全过程，发挥多种不同的功能作用。但长期以来，人们对斑块巨噬细胞异质性的认识非常有限。直到近些年，利用单细胞测序技术，Cochain的团队发现，在ApoE$^{-/-}$和Ldlr$^{-/-}$小鼠的粥样硬化动脉中，存在3种不同的巨噬细胞亚群：定居样巨噬细胞（高表达Lyve1、Ccl9、F13a1、Folr2和Sepp1）、炎性巨噬细胞（高表达Cxcl2、Ccl3、Ccl4、Il1α、Il1β、Tlr2、Tnf）和髓系细胞触发受体2（Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2，TREM2^{hi}）巨噬细胞。特别地，TREM2^{hi}巨噬细胞高表达Trem2、Cd9、Ctsd，低表达炎性相关基因，通过通路富集分析，提示其可能参与调控脂质代谢和氧化磷酸化[45]。依赖一种基于流式细胞术的靶向巨噬细胞脂质的染色方法，Kim的团队在动脉粥样硬化的主动脉内膜检测到了脂质泡沫细胞[47]，且通过与Cochain团队的数据合并比较后，发现此种泡沫细胞与TREM2^{hi}巨噬细胞似乎是相对应的[47]。在以上研究基础上，借助Meta分析，Zernecke的团队还发现粥样硬化动脉中存在一个名为“体腔巨噬细胞”的新亚群，具有与小腹膜巨噬细胞相似的特征，表达Cd226、Itgax、MHC-II等标志[48]。但其在动脉粥样硬化疾病中具体扮演什么样的角色目前尚不清楚。

近期，部分研究者已着手于研究巨噬细胞在人类动脉粥样硬化疾病中的作用。通过单细胞测序技术，Depuydt的团队发现，人类的颈动脉粥样硬化斑块中存在三种巨噬细胞亚群：IL1B^{+}炎性巨噬细

胞（高表达IL1B、CASP1、CASP4、KLF4）、TNF^{+}炎性巨噬细胞（高表达TNF、KLF4、TLR4、ABCA1、IL18、CD9）和ABCG1^{+}泡沫细胞（高表达ABCG1, MMP9, OLR1, TREM2, CD9）。功能富集结果显示，前两者经典的炎症和免疫通路均显著上调，揭示其在动脉粥样硬化疾病中可能发挥促动脉粥样硬化作用。与此相对，ABCG1^{+}泡沫细胞则表现为抗炎通路和代谢相关通路的上调，具有与小鼠TREM2^{hi}泡沫巨噬细胞相似的特点[49]。

4 树突状细胞

树突状细胞（Dendritic Cells，DCs）作为功能最强的抗原提呈细胞，参与激活T细胞介导的适应性免疫应答。研究表明，在小鼠[50]和人[51]的健康动脉中存在树突状细胞，且主要位于动脉壁内膜[52]。共聚焦显微镜技术的发展进一步证实稳态下DC集中分布于血液湍流的部分，包括动脉弓小弯侧[53]、动脉窦及主动脉瓣[21]等。这揭示了稳态下，DC细胞的定居部位可能与血流动力学相关。

稳态下，动脉DC稳定表达CD11c和MHC-Ⅱ，不表达或低表达共刺激分子如CD40、CD1d、CD80和CD86等[21]，表明稳态下的动脉DC以不成熟表型为主。目前对动脉DC起源及亚群的认识尚存争议。根据分化方式的不同，Choi的团队将动脉DC（CD11c^{+}MHC-Ⅱ^{hi}）分为两个亚群：经典DC（classical DCs，cDCs）和单核细胞衍生DC（Monocyte-Derived DCs，Mo-DCs）[54]。稳态下经典DC主要定居在动脉窦，其分化发育依赖于FMS样酪氨酸激酶3受体-配体（FMS-like Tyrosine Kinase 3 Receptor-Ligand，Flt3-Flt3L）轴，特异表达CD103、CD135，不表达CX3CR1、CD11b及F4/80。在Ldlr$^{-/-}$小鼠中，敲除Flt3后，动脉粥样硬化明显加重，这揭示依赖于Flt3分化的经典DC对动脉粥样硬化具有重要的保护作用[54]。与其相反，Mo-DCs的分化发育则依赖于M-CSF，不表达CD103，但表达CX3CR1、CD11b及F4/80等经典的髓系标志[54]。在此研究基础上，Busch团队进一步用CD103将动脉DC分为CD103^{+}DC及CD103^{-}DC，与Choi团队的发现一致，CD103^{+}DC不表达CD11b及F4/80，而CD103^{-}DC可进一步用CD11b及F4/80分为三个亚群：CD103^{-}CD11b^{+}F4/80^{+}、CD103^{-}CD11b^{-}F4/80^{+}DC和CD103^{-}CD11b^{-}F4/80^{-}DC。在Flt3$^{-/-}$及Flt3L$^{-/-}$小鼠中，除CD103^{+}DC以外，CD103^{-}CD11b^{-}F4/80^{+}DC的数目也明显减少[50]。这揭示两者的分化发育都依赖于Flt3-Flt3L轴，可能都属于经典DC的范畴。越来越多的研究表明，经典DC选择性表达锌指转录因子（Zinc Finger Transcription Factor，Zbtb46）[55,56]。通过流式分析技术，Ensan的团队证实，在小鼠动脉局部，CD11c^{+}MHC-II^{hi}CD11b^{-}DC高表达Zbtb46[43]，这提示我们Zbtb46或许可成为识别动脉经典DC的重要标志。

稳态下，动脉DC的功能尚不完全清楚。Choi的团队通过体外试验证实，稳态下的动脉CD11c^{+}DC可通过交叉呈递的方式激活CD8^{+}T细胞[21]，揭示其可能具有抗原提呈的作用。但事实上稳态下动脉内膜T细胞数目非常少，抗原提呈作用可能并不显著。鉴于稳态下动脉DC大多为不成熟表型，不表达T细胞活化相关的共刺激分子，故处于内膜的少量T细胞或可识别由DC呈递的抗原，产生免疫耐受[57]。除此之外，Paulson的团队证实，动脉CD11c^{+}DC细胞可能参与了动脉粥样硬化疾病的起始阶段，通过摄取吸收脂质，引起血管局部的脂质沉积，促进动脉粥样硬化的发生[58]。

越来越多的研究表明，DCs对于动脉粥样硬化疾病中T细胞的活化十分重要。Clément的团队发现，特异敲除CD11c^{+}DC细胞干扰素调节因子8（Interferon Regulatory Factor 8，IRF8）的表达，可抑制T细胞活化，并阻止动脉粥样硬化的进展[59]。与此相类似，阻断DCs转化生长因子β受体Ⅱ（Transforming Growth Factor Beta Receptor Ⅱ，TGFβⅡ）信号通路，可促进ApoE$^{-/-}$小鼠中T细胞的活化，并加剧动脉粥样硬化斑块的炎症[60]。这揭示了动脉疾病中免疫细胞之间存在紧密的联系，固有免疫与适应性免疫过程不可分割。

5 结论

动脉局部多种免疫细胞构成了复杂的免疫微环境，抵御病原体的入侵，共同维持动脉稳态。动脉局部免疫细胞不仅参与免疫监视，可能同时与多种动脉疾病的发生、发展相关。这使我们迫切需要了解稳态和疾病状态下动脉免疫细胞的异质性及其功能特点。单细胞测序技术的出现在一定程度上解决了这一研究问题。但仅仅基于单细胞测序技术，我们无法获取细胞所在组织的空间分布信息。例如，动脉的内膜、中膜和外膜的免疫细胞具体存在何种差异，彼此如何相互影响，以及它们在疾病发生和

发展中所起的作用，都迫切需要利用新技术进行探究。空间转录组的出现让我们看到了解决这一问题的可能。未来在单细胞测序的基础上，结合空间转录组技术，有望描绘出稳态与疾病下动脉的空间转录组图谱，从而为靶向治疗动脉疾病奠定理论基础。

除此之外，越来越多的研究证实，动脉局部不同免疫细胞与实质细胞存在密切的联系，揭示了动脉疾病的发生和发展是由动脉系统内多种细胞共同参与并推动的。对此，还需要进一步的深入探寻。

参考文献

[1] COCCIOLONE A J, HAWES J Z, STAICULESCU M C, et al. Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease[J]. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 2018, 315(2): H189 - H205.

[2] MOOS M P W, JOHN N, GRÄBNER R, et al. The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(11): 2386-2391.

[3] GU W D, NI Z C, TAN Y Q, et al. Adventitial cell atlas of wt (Wild Type) and apoE (Apolipoprotein E)-deficient mice defined by single-cell RNA sequencing[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(6): 1055-1071.

[4] GALKINA E, KADL A, SANDERS J, et al. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent[J]. J Exp Med, 2006, 203(5): 1273-1282.

[5] SHEVYREV D, TERESHCHENKO V. Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis[J]. Front Immuno, 2019, 10: 3100.

[6] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. Nature Reviews Cardiology, Springer US, 2020, 17(7): 387-401.

[7] KOLTSOVA E K, GARCIA Z, CHODACZEK G, et al. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis[J]. J Clin Invest, 2012, 122(9): 3114-3126.

[8] MACRITCHIE N, GRASSIA G, NOONAN J, et al. The aorta can act as a site of naïve CD4+ T-cell priming[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(2): 306-316.

[9] KYAW T, BOBIK A. Early adaptive CD4+ T-cell immunity in atherosclerosis goes local[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(2): 253-255.

[10] MAJEED B A, EBERSON L S, TAWINWUNG S, et al. Functional aortic stiffness: Role of CD4+ T lymphocytes [J]. Front Physiol, 2015, 6: 235.

[11] ZHOU X H, ROBERTSON A K L, RUDLING M, et al. Lesion development and response to immunization reveal a complex role for CD4 in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2005, 96(4): 427-434.

[12] CHEN S C, AGRAWAL D K. Dysregulation of T cell subsets in the pathogenesis of hypertension[J]. Current Hypertension Reports, 2015, 17(2): 8.

[13] XIONG W F, ZHAO Y, PRALL A, et al. Key roles of CD4 + T cells and IFN- γ in the development of abdominal aortic aneurysms in a murine model [J]. J Immunol, 2004, 172(4): 2607-2612.

[14] LI J, MCARDLE S, GHOLAMI A, et al. CCR5+ T-bet+ FoxP3+ effector CD4 T cells drive atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118(10): 1540-1552.

[15] 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.

[16] LAHOUTE C, HERBIN O, MALLAT Z, et al. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets[J]. Nature Reviews Cardiology, 2011, 8 (6): 348-358.

[17] 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.

[18] WOLF D, GERHARDT T, WINKELS H, et al. Pathogenic autoimmunity in atherosclerosis evolves from initially protective apolipoprotein B100-reactive CD4+T-regulatory cells[J]. Circulation, 2020, 142(13): 1279-1293.

[19] 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.

[20] WINKELS H, WOLF D. Heterogeneity of T cells in atherosclerosis defined by single-cell RNA-sequencing and cytometry by time of flight[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2021, 41(2): 549-563.

[21] CHOI J H, DO Y, CHEONG C, et al. Identification of antigen-presenting dendritic cells in mouse aorta and cardiac valves[J]. J Exp Med, 2009, 206(3): 497-505.

[22] VAN DIJK R A, DUINISVELD A J F, SCHAAPHERDER A F, et al. A change in inflammatory footprint precedes plaque instability: a systematic evaluation of cellular

aspects of the adaptive immune response in human atherosclerosis[J]. Journal of the American Heart Association, 2015, 4(4): e001403.

[23] 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.

[24] COCHAIN C, KOCH M, CHAUDHARI S M, et al. CD8+ T cells regulate monopoiesis and circulating Ly6Chigh monocyte levels in atherosclerosis in mice[J]. Circ Res, 2015, 117(3): 244-253.

[25] 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.

[26] CHYU K Y, ZHAO X N, DIMAYUGA P C, et al. CD8 + T cells mediate the athero-protective effect of immunization with an ApoB-100 peptide[J]. PLoS ONE, 2012, 7(2): e30780.

[27] DIMAYUGA P C, ZHAO X N, YANO J, et al. Identification of apoB-100 peptide-specific CD8+ T cells in atherosclerosis[J]. Journal of the American Heart Association, 2017, 6(7): e005318.

[28] ZHOU J C, DIMAYUGA P C, ZHAO X N, et al. CD8+ CD25+ T cells reduce atherosclerosis in apoE(-/-) mice [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, Elsevier Inc., 2014, 443(3): 864-870.

[29] LEBIEN T W, TEDDER T F. B lymphocytes: how they develop and function[J]. Blood, 2008, 112(5): 1570-1580.

[30] TROTT D W, HENSON G D, HO M H T, et al. Age-related arterial immune cell infiltration in mice is attenuated by caloric restriction or voluntary exercise[J]. Exp Gerontol, 2018, 109: 99-107.

[31] GRÄBNER R, LÖTZER K, DÖPPING S, et al. Lymphotoxin β receptor signaling promotes tertiary lymphoid organogenesis in the aorta adventitia of aged ApoE -/- mice[J]. J Exp Med, 2009, 206(1): 233-248.

[32] SRIKAKULAPU P, HU D S, YIN C J, et al. Artery tertiary lymphoid organs control multilayered territorialized atherosclerosis B-cell responses in Aged ApoE-/- mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(6): 1174-1185.

[33] MAJOR A S, FAZIO S, LINTON M F. B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(11): 1892-1898.

[34] DORAN A C, LIPINSKI M J, OLDHAM S N, et al. B-cell aortic homing and atheroprotection depend on Id3[J]. Circ Res, 2012, 110(1):e1-12.

[35] AIT-OUFELLA H, HERBIN O, BOUAZIZ J D, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice[J]. J Exp Med, 2010, 207(8): 1579-1587.

[36] MORRIS-ROSENFELD S, LIPINSKI M J, MCNAMARA C A. Understanding the role of B cells in atherosclerosis: potential clinical implications[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(1): 77-89.

[37] PERRY H M, BENDER T P, MCNAMARA C A. B cell subsets in atherosclerosis[J]. Front Immunol, 2012, 3:373.

[38] PERRY H M, OLDHAM S N, FAHL S P, et al. Helix-loop-helix factor inhibitor of differentiation 3 regulates interleukin-5 expression and B-1a B cell proliferation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(12): 2771-2779.

[39] ROSENFELD S M, PERRY H M, GONEN A, et al. B-1b cells secrete atheroprotective IgM and attenuate atherosclerosis[J]. Circ Res, 2015, 117(3): e28-e39.

[40] KYAW T, TAY C, KHAN A, et al. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis[J]. J Immunol, 2010, 185(7): 4410-4419.

[41] TAY C, LIU Y H, HOSSEINI H, et al. B-cell-specific depletion of tumour necrosis factor alpha inhibits atherosclerosis development and plaque vulnerability to rupture by reducing cell death and inflammation[J]. Cardiovasc Res, 2016, 111(4): 385-397.

[42] FRODERMANN V, NAHRENDORF M. Macrophages and cardiovascular health[J]. Physiol Rev, 2018, 98(4): 2523-2569.

[43] ENSAN S, LI A, BESLA R, et al. Self-renewing resident arterial macrophages arise from embryonic CX3CR1 + precursors and circulating monocytes immediately after birth[J]. Nat Immunol, 2016, 17(2): 159-168.

[44] WEINBERGER T, ESFANDYARI D, MESSERER D, et al. Ontogeny of arterial macrophages defines their functions in homeostasis and inflammation[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):4549.

[45] COCHAIN C, VAFADARNEJAD E, ARAMPATZI P, et al. Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis[J]. Circ Res, 2018, 122(12): 1661-1674.

[46] LIM H Y, LIM S Y, TAN C K, et al. Hyaluronan receptor LYVE-1-expressing macrophages maintain arterial tone

through hyaluronan-mediated regulation of smooth muscle cell collagen[J]. Immunity, 2018, 49(2): 326-341.e7.

[47] KIM K, SHIM D, LEE J S, et al. Transcriptome analysis reveals nonfoamy rather than foamy plaque macrophages are proinflammatory in atherosclerotic murine models[J]. Circulation Research, 2018, 123(10): 1127-1142.

[48] ZERNECKE A, WINKELS H, COCHAIN C, et al. Meta-analysis of leukocyte diversity in atherosclerotic mouse aortas[J]. Circulation Research, 2020, 127(3): 402-426.

[49] DEPUYDT M A C, PRANGE K H M, SLENDERS L, et al. Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics[J]. Circulation Research, 2020, 127(11): 1437-1455.

[50] BUSCH M, WESTHOFEN T C, KOCH M, et al. Dendritic cell subset distributions in the aorta in healthy and atherosclerotic mice[J]. PLoS ONE, 2014, 9(2): e88452.

[51] MILLONIG G, NIEDEREGGER H, RABL W, et al. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals[J]. Arteriosclerosis & Thrombosis, 2001, 21: 503-508.

[52] BUTCHER M J, GALKINA E V. Phenotypic and functional heterogeneity of macrophages and dendritic cell subsets in the healthy and atherosclerosis-prone aorta [J]. Front Physiol, 2012, 3: 44.

[53] JONGSTRA-BILEN J, HAIDARI M, ZHU S N, et al. Low-grade chronic inflammation in regions of the normal mouse arterial intima predisposed to atherosclerosis[J]. J Exp Med, 2006, 203(9): 2073-2083.

[54] CHOI J H, CHEONG C, DANDAMUDI D B, et al. Flt3 signaling-dependent dendritic cells protect against atherosclerosis[J]. Immunity, 2011, 35(5): 819-831.

[55] SATPATHY A T, KC W, ALBRING J C, et al. Zbtb46 expression distinguishes classical dendritic cells and their committed progenitors from other immune lineages[J]. J Exp Med, 2012, 209(6): 1135-1152.

[56] MEREDITH M M, LIU K, DARRASSE-JEZE G, et al. Expression of the zinc finger transcription factor zDC (Zbtb46, Btbd4) defines the classical dendritic cell lineage [J]. J Exp Med, 2012, 209(6): 1153-1165.

[57] CYBULSKY M I, JONGSTRA-BILEN J. Resident intimal dendritic cells and the initiation of atherosclerosis [J]. Curr Opin in Lipidol, 2010, 21(5): 397-403.

[58] PAULSON K E, ZHU S N, CHEN M, et al. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2010, 106 (2): 383-390.

[59] CLÉMENT M, HADDAD Y, RAFFORT J, et al. Deletion of IRF8 (Interferon Regulatory Factor 8) -dependent dendritic cells abrogates proatherogenic adaptive immunity[J]. Circ Res, 2018, 122(6): 813-820.

[60] LIEVENS D, HABETS K L, ROBERTSON A K, et al. Abrogated transforming growth factor beta receptor Ⅱ (TGFβRII) signalling in dendritic cells promotes immune reactivity of T cells resulting in enhanced atherosclerosis [J]. European Heart Journal, 2013, 34(48): 3717-3727.

[收稿日期] 2021−08−23

（上接第 5 页）

miniature pig[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78 (3): 897-903.

[31] LI J, ZHENG C Y, ZHANG X, et al. Developing a convenient targe animal model for gene transfer to salivary glands *in vivo*[J]. J Gene Med, 2004, 6(1): 55-63.

[32] SHAN Z, LI J, ZHENG C, et al. Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the human aquaporin-1 cDNA to irradiated miniature pig parotid glands[J]. Mol Ther, 2005, 11(3): 444-451.

[33] HU L, ZHU Z, HAI B, et al. Intragland Shh gene delivery mitigated irradiation-induced hyposalivation in a miniature pig model[J]. Theranostics, 2018, 8(16): 4321-4331.

[34] ZHU Z, PANG B X, IGLESIAS-BARTOLOME R, et al. Prevention of irradiation-induced salivary hypofunction by rapamycin in swine parotid glands[J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 20271-20281.

[35] XU J, ZHENG Z, FANG D, et al. Early-stage pathogenic sequence of jaw osteoradionecrosis *in vivo*[J]. J Dent Res, 2012, 91(7): 702-708.

[36] XU J J, YAN X, GAO R T, et al. Effect of irradiation on microvascular endothelial cells of parotid glands in the miniature pig[J]. Int J Radiat Oncol, 2010, 78(3): 897-903.

[37] XU J J, ZHENG Z M, FANG D J, et al. Mesenchymal stromal cell-based treatment of jaw osteoradionecrosis in swine[J]. Cell Transplantation, 2012, 21(8): 1679-1686.

[38] LI Y S, XU J J, MAO L H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for bisphosphonate-related jaw osteonecrosis in swine[J]. Stem Cells Dev, 2013, 22(14): 2047-2056.

[收稿日期] 2021−09−05