

炎症细胞参与腹主动脉瘤的研究进展

蔡一帆 董倩 俞坤武 曾秋棠

(华中科技大学附属协和医院,湖北 武汉 430000)

【摘要】 腹主动脉瘤(AAA)发生和发展的主要机制包括炎症反应、平滑肌细胞凋亡以及细胞外基质降解。其中,平滑肌细胞凋亡又与炎症、氧化应激和内质网应激密切相关。越来越多的证据表明,炎症反应是 AAA 的主要始发因素,对 AAA 的发生和发展起着至关重要的作用。现就 AAA 与炎症细胞的最新研究进展予以综述。

【关键词】 腹主动脉瘤;炎症反应;免疫细胞;平滑肌细胞;内皮细胞

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.012

Pathogenesis of Inflammatory Cell in Abdominal Aortic Aneurysm

CAI Yifan, DONG Qian, YU Kunwu, ZENG Qiutang

(Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, China)

【Abstract】 The main mechanisms of the occurrence and development of abdominal aortic aneurysm (AAA) include inflammation, apoptosis of smooth muscle cell and degradation of extracellular matrix. Among them, apoptosis of smooth muscle cell is closely related to inflammation, oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. More and more evidence indicates that inflammatory reaction is the main originator of AAA and plays a crucial role in the occurrence and development of AAA. This article reviews the latest research progress of AAA and inflammatory cell.

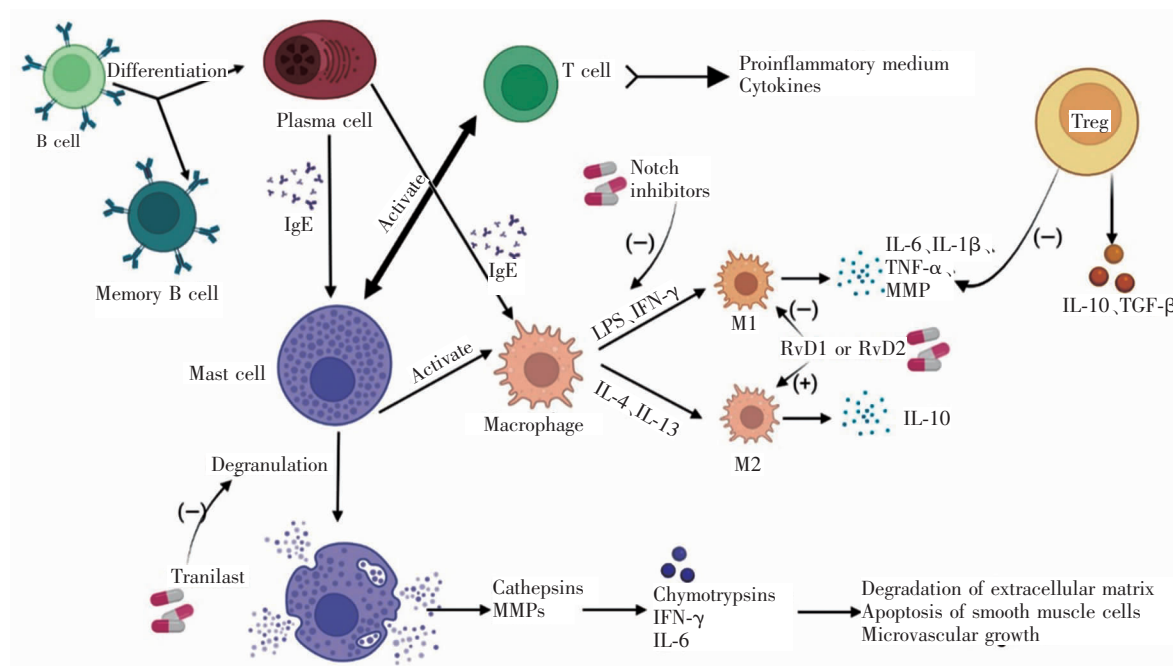
【Key words】 Abdominal aortic aneurysm; Inflammatory reaction; Immunocyte; Smooth muscle cell; Endothelial cell

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是指腹主动脉局部节段永久性扩张且直径超过正常 50% 或 $>3\text{ cm}^{[1]}$ 。流行病学研究显示,随着人口老龄化,吸烟人口增加,AAA 的发病率逐年攀升。然而,大多数 AAA 患者在动脉瘤体积增大前并无症状,因此许多 AAA 患者是在常规体检或 X 射线检查时偶然发现,当动脉瘤无法承受内部压力时,就会发生主动脉夹层甚至破裂,死亡率为 80%~90%。AAA 的主要治疗方法是外科修复,但 90% 以上的动脉瘤为小动脉瘤($3.0\text{ cm}<\text{直径}<5.5\text{ cm}$),对于这部分患者,手术治疗是不合适的,因此药物治疗引起极大的关注,但至今其药物治疗仍十分有限,进一步探索 AAA 的潜在机制迫在眉睫。AAA 较胸主动脉瘤更常见^[2],且二者机制不尽相同。AAA 的特征包括炎症细胞浸润、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解和血管平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)功能障碍,这些都与血管外膜和内膜的炎症细胞浸润有关,以上因素共同促进

了血管重塑和主动脉壁的弱化。AAA 的血管炎症涉及炎症细胞的趋化、促炎因子的释放,从而启动一系列炎症反应^[3]。参与 AAA 的炎症细胞主要包括巨噬细胞、中性粒细胞、胸腺依赖淋巴细胞(T 细胞)和 B 细胞等免疫细胞,但作为血管壁主要细胞成分的内皮细胞和 SMC 也发挥着一定的促炎功能,内皮细胞作为最大的内分泌器官是释放炎症因子的重要来源;SMC 可以多潜能分化为合成型,甚至免疫细胞样细胞,与免疫密切相关,同样参与炎症。简而言之,炎症细胞是参与 AAA 炎症反应的基本和始发元素。

1 免疫细胞

先天性和适应性免疫细胞,包括巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、树突状细胞、B 细胞和 T 细胞等,都已被证实参与了 AAA 的发生和发展。其中,巨噬细胞和淋巴细胞的作用最为突出。AAA 中免疫细胞的相互作用见图 1。



注: B cell, B 细胞; Differentiation, 分化; Plasma cell, 浆细胞; Memory B cell, 记忆性 B 细胞; IgE, IgE 型抗体; Mast cell, 肥大细胞; Degranulation, 降解; Activate, 激活; T cell, T 细胞; Proinflammatory medium, 促炎介质; Cytokines, 细胞因子; Notch inhibitors, Notch 通路抑制剂; Macrophage, 巨噬细胞; LPS, 脂多糖; IFN- γ , γ 干扰素; M1, M1 型巨噬细胞; M2, M2 型巨噬细胞; IL, 白介素; TNF- α , 肿瘤坏死因子- α ; TGF- β , 转化生长因子- β ; MMP, 基质金属蛋白酶; Treg, 调节性 T 细胞; RvD, D 系列分解素; Tranilast, 曲尼司特; Cathepsins, 组织蛋白酶; Chymotrypsins, 糜蛋白酶; Degradation of extracellular matrix, 细胞外基质的降解; Apoptosis of smooth muscle cells, 平滑肌细胞凋亡; Microvascular growth, 微血管生长。

图 1 AAA 中免疫细胞的相互作用

1.1 巨噬细胞

AAA 组织中检测到的多种炎症细胞中,数量最多的当属巨噬细胞^[4]。在血管紧张素(angiotensin, Ang) II 诱导的 AAA 模型中,巨噬细胞聚集是最早发生的事件之一。研究发现,AAA 早期的巨噬细胞聚集仅限于内膜,可诱发弹性蛋白断裂、降解,进一步为单核细胞的招募提供了一个趋化梯度;最终,单核细胞的募集和特定基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的激活可导致降解后的弹性蛋白聚集于中膜和外膜。参与 AAA 的巨噬细胞有两类,包括源于胚胎前体的组织内巨噬细胞和外周血中由单核细胞分化而来的巨噬细胞。Mellak 等^[5]研究发现,AAA 病变部位聚集的主要是单核细胞分化的巨噬细胞。单核细胞迁移到腹主动脉后可分化为两种不同的巨噬细胞亚群,包括促炎性巨噬细胞(M1)和抑炎性巨噬细胞(M2),前者先出现在主动脉外膜,由脂多糖、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等促炎介质诱导,分泌白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子和蛋白水解酶,从而加重炎症,介导主动脉的扩张和血管重塑;后者则由抗炎介质 IL-4、IL-13 诱导,分泌高水平的抗炎因子 IL-10,与肥大细胞和 NK 细胞共同参与 ECM 重

塑、血管生成、胶原蛋白沉积和组织修复。在 AAA 的进展过程中,沉积在主动脉壁的优势细胞从 M1 逐渐转为 M2,体现了 M2 促进组织修复和抗炎的代偿作用^[6]。

研究发现,直接靶向单核巨噬细胞可有效治疗 AAA。例如,依维莫司是一种主要用于制作药物洗脱支架的免疫抑制剂,将其应用于 Ang II 诱导的 AAA 模型,则可通过减少骨髓单核细胞和循环 CC 趋化因子受体 2⁺ 单核细胞而抑制动脉瘤的形成^[7]。

M1/M2 失衡促进了 AAA 的发展^[8],而重塑 M1/M2 平衡则可治疗 AAA。Pope 等^[9]发现由 n-3 二十二碳五烯酸衍生的 D 系列 resolvins(n-3 docosapentaenoic acid-derived D-series resolvins, RvDn-3DPA)可通过增加 M2、减少 M1 而减轻 AAA。此外,Cheng 等^[10]研究发现,Ang II 诱导的 AAA 小鼠给予 Notch 通路抑制剂,可显著阻止 AAA 的进展,其主要机制为 Notch 通路抑制剂能下调诱导 M1 分化的细胞因子和趋化因子,从而促进 M2 分化(图 1)。

1.2 T 细胞

随着血管壁的逐渐扩张,越来越多的淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞浸润到外膜。从 AAA 组织中发现,超过 50% 的淋巴细胞都是 CD3⁺ T 细胞,包括

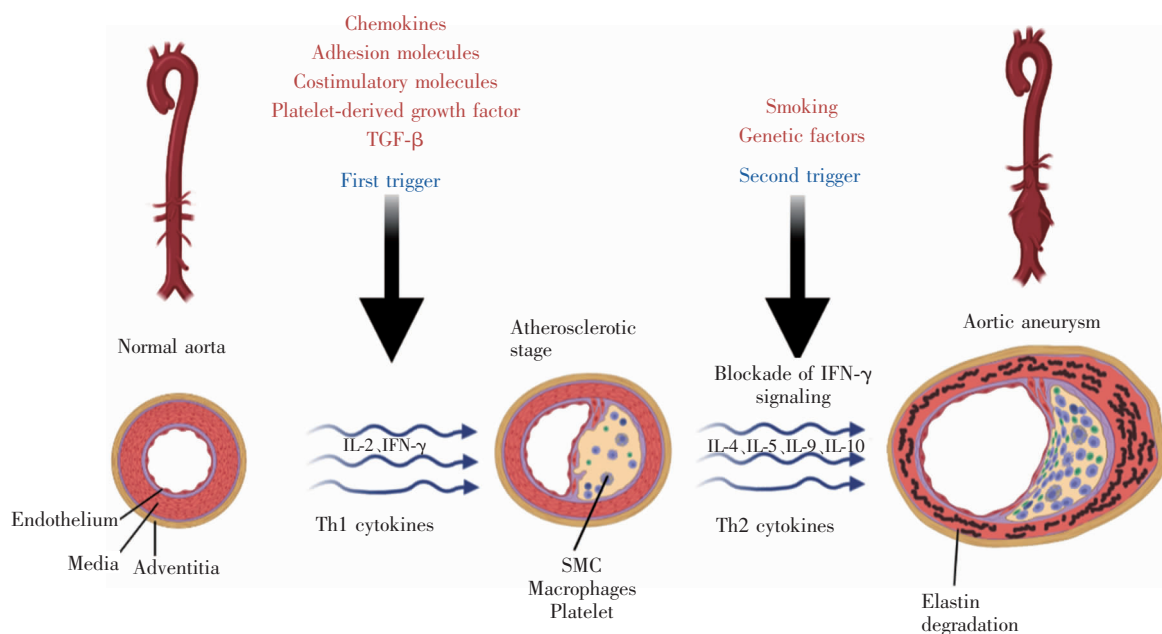
CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞^[11]。

1.2.1 CD4⁺ T 细胞

Xiong 等^[12] 发现在 CD4⁺ T 细胞缺陷的小鼠中 CaCl₂ 无法诱导 AAA 形成, 这说明 CD4⁺ T 细胞在 AAA 的进展中起着不可或缺的作用。然而迄今为止, 辅助性 T 细胞(helper T cell, Th cell)亚群 1(Th1)或 2(Th2)及其分泌的细胞因子对 AAA 的促进或抑制作用尚未完全阐明, 且其中的机制十分复杂, 图 2 对 Th1 和 Th2 细胞在 AAA 形成中的作用机制进行了详细的描述。

CD4⁺ T 细胞可在不同的炎症微环境中分化成不同的亚群, 包括 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)等。通过流式细胞术发现, 人 AAA 组织中最常见的 T 细胞是 Th2, 而 Th1 细胞很少, 因此认为 Th2 细胞在人类 AAA 进展期发挥主导作用。然而 AAA 形成早期多与动脉粥样硬化相

关, 而动脉粥样硬化中起主导作用的则是 Th1 细胞。据此推测, AAA 的形成是 Th1、Th2 细胞分阶段共同作用的结果^[11]。具体而言, 在动脉粥样硬化形成的早期, 炎症细胞募集和脂质积累一方面可促进内膜增生, 另一方面将作为第一个触发因素激活 Th1 细胞, 后者分泌 IL-2、IFN- γ 等细胞因子, 再作用于内皮细胞、SMC、局部浸润的巨噬细胞和血小板, 促使它们分泌趋化因子、黏附分子、共刺激分子、血小板源生长因子和转化生长因子- β 等炎症介质, 且 SMC 的募集、增殖和 ECM 合成使纤维帽增厚, 最终内膜进一步增厚, 管腔狭窄。接下来, 吸烟或遗传等因素作为第二个触发点, 诱导 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-10 等表达, 伴有 IFN- γ 信号通路下调, 导致巨噬细胞分泌 MMP 增多, 如 MMP-9 和 MMP-12, 这些蛋白酶降解主动脉的弹性层, 导致血管扩张, 最终形成 AAA。见图 2。



注: Normal aorta, 正常主动脉; Chemokines, 趋化因子; Adhesion molecules, 黏附分子; Costimulatory molecules, 共刺激分子; Platelet-derived growth factor, 血小板源生长因子; TGF- β , 转化生长因子- β ; Smoking, 吸烟; Genetic factors, 基因因素; First trigger, 第一个触发点; Second trigger, 第二个触发点; Atherosclerotic stage, 动脉粥样硬化阶段; Blockade of IFN- γ signaling, γ 干扰素信号通路阻断; Aortic aneurysm, 主动脉瘤; Endothelium, 内膜; Media, 中膜; Adventitia, 外膜; Th1 cytokines, Th1 型细胞因子; Th2 cytokines, Th2 型细胞因子; Macrophages, 巨噬细胞; Platelet, 血小板; Elastin degradation, 弹性蛋白的降解。

图 2 Th1 和 Th2 细胞在 AAA 形成中的作用机制

治疗方面, 有研究^[13] 发现抗 IL-4 或先天性缺乏 IL-4 可延缓 AAA 的形成, 并伴有巨噬细胞 MMP-9 和 MMP-12 的表达降低, 这表明阻断 IL-4 有望成为预防和治疗 AAA 的新策略。

1.2.2 CD8⁺ T 细胞

针对 CD8⁺ T 细胞对 AAA 的直接作用的研究相对较少。Zhou 等^[14] 通过构建弹性蛋白酶诱导的小鼠 AAA 模型, 首次证明 CD43⁺ CD8⁺ T 细胞在 AAA 中的

致病作用, 该研究揭示了 CD8⁺ T 细胞膜表面 CD43⁺ 可诱导 IFN- γ 生成, IFN- γ 又反过来参与炎症级联反应, 最终促进动脉瘤的发展。

1.2.3 Treg 细胞

AAA 患者 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞数量和功能是缺陷的, Yodoi 等^[15] 发现 Foxp3⁺ Treg 可通过抑制炎症反应来减轻动脉瘤, 其机制可能涉及促炎细胞因子表达和 MMP-2、MMP-9 水平下降, 以及抗炎细胞因子表达

增强。

进一步的研究揭示了 Treg 细胞调控 AAA 可能的方式及机制。Meng 等^[16]发现,外源性 Treg 治疗可显著减少动脉瘤内巨噬细胞和 CD4⁺T 细胞浸润,以及减轻 SMC 凋亡。同时,Treg 细胞还能降低上述细胞促炎细胞因子、MMP-2 和 MMP-9 的水平,增加抗炎细胞因子 IL-10 和转化生长因子- β 的表达,抑制氧化应激和 SMC 凋亡。此外,Treg 细胞的抑制功能与 Foxp3 的乙酰化水平密切相关,沉默信息调节因子 1 又可特异性地调节 Foxp3 的乙酰化。Jiang 等^[17]研究发现沉默信息调节因子 1 抑制剂 EX-527 可恢复 Foxp3 的乙酰化,增加活性 Treg 细胞数量,从而恢复 Treg 细胞对 AAA 的抑制能力。再者,Treg 细胞可通过直接产生多种细胞因子来发挥作用。Zhou 等^[18]发现 Treg 细胞可通过释放 IL-10 而抑制炎症细胞趋化性、动脉壁重塑和动脉瘤生成。

当前,过继转输 Treg 细胞在治疗动物的 AAA 模型中已取得重大成功,AAA 患者 Treg 细胞的离体扩增能确切减少人源化小鼠动脉瘤的大小^[19]。

1.3 B 细胞

B 细胞可分为 B1 和 B2 细胞,尤其是 B2 细胞在 AAA 中含量丰富,刺激后主要被特异性募集到主动脉壁的外膜。Schaheen 等^[20]使用弹性蛋白酶灌注或 Ang II 输注 ApoE^{-/-} 小鼠的两种 AAA 模型,证明了抗 CD20 抗体介导的 B 细胞耗竭可增加 Treg 细胞和表达 吲哚胺 2,3-双加氧酶的浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)的数量,并创造一种免疫抑制环境,从而减弱炎症基因的表达,最终抑制 AAA 的生长。然而,Meher 等^[21]发现在无其他 B 细胞亚群的情况下,B2 细胞可通过上调 Treg 细胞和减少单核细胞的数量来抑制成熟 B 细胞缺陷的小鼠 AAA 的形成。上述结果的差异可能是 AAA 中的 B 细胞功能受损,此时 B 细胞分泌的免疫球蛋白是病理性的,失去了正常功能,而 B2 细胞的移植可能会产生健康的保护性抗体。目前 B 细胞在 AAA 中作用的相关研究很少,但 B 细胞和免疫球蛋白数量的调节可能为 AAA 的治疗带来新的机遇。

1.4 肥大细胞

有研究^[22]发现,AAA 组织的外膜和中膜分布有大量肥大细胞,且数量与动脉瘤的最大直径成正比。功能上,肥大细胞可激活 T 细胞和巨噬细胞^[23],从而产生一系列促炎介质和细胞因子,反过来,肥大细胞又可通过直接接触被 T 细胞所激活。有研究^[24]发现肥大细胞活化、脱颗粒后释放组织蛋白酶和 MMP,激活糜蛋白酶以及 IFN- γ 和 IL-6 等细胞因子,进一步降

解 ECM,介导中层 SMC 凋亡和微血管生长,促进 AAA 的发展。基于此,可应用肥大细胞稳定化合物阻止肥大细胞产物的释放,从而治疗 AAA。例如曲尼司特,一种肥大细胞脱颗粒抑制剂,能延缓 AAA 的进展。

1.5 NK 细胞

AAA 患者外周血中的 NK 细胞显著增加,从而导致细胞毒性增加并促进 AAA 的形成。最新研究表明,NK 细胞显著增加的原因包括抗原刺激的持续存在和促炎细胞因子的增加。首先,许多与 AAA 发展有关的抗原或风险因素,如肺炎衣原体,由组织缺氧诱导产生的脂质或蛋白质,可促进 NK 细胞的活化,随后 IFN- γ 产生并驱动血管组织中细胞介导的 Th1 反应,进一步促进 NK 细胞活化。其次,AAA 组织内炎症细胞的存在可作为持续全身免疫系统激活的病灶。由主动脉组织内的白细胞产生的促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 将驱动骨髓前体产生 NK 细胞以及 NK 细胞的活化^[25]。

1.6 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)负责摄取、加工抗原,并将抗原呈递给 T 细胞和 B 细胞。一般来说,DC 表达 CD11c 和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类,但一旦被激活,它们会增加表面 MHC-肽复合物和共刺激分子的表达。Dubis 等^[25]通过白喉毒素的注射耗尽了全身的 CD11c⁺ 细胞,发现耗竭后 Ang 诱导的 AAA 模型小鼠主动脉的最大直径显著减少,这为 AAA 的治疗研究提供了新的靶点。

DC 分为经典树突状细胞(conventional dendritic cell, cDC)、单核细胞衍生的 DC、pDC 和朗格汉斯细胞。由于朗格汉斯细胞的主要驻留部位是表皮和黏膜,因此参与 AAA 的主要是前三者。

pDC 是一个独特的 DC 谱系,主要用于细胞因子的产生,而不是抗原呈递,它能产生 I 型干扰素,例如 IFN- α 和 IFN- β ,通过激活效应 T 细胞、细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞来促进炎症,这些炎症细胞可进一步促进 AAA 的发展。cDC1 通过 MHC I 类分子促进 Th1 细胞激活,还可产生 IL-12 来激活自然杀伤反应。cDC2 则通过 MHC II 类分子交叉呈递抗原来促进 Th1 细胞的增殖。单核细胞衍生的 DC 具有转化为 cDC 的潜力,体内试验表明它们可诱导 Th1 和 Th17 细胞极化。然而,关于 DC 亚群在 AAA 中具体作用的研究甚少。

2 SMC

SMC 的凋亡和主动脉中膜的退化被认为是 AAA 病理学的标志,炎症、活性氧的产生都与 AAA 中的

SMC 凋亡有关。事实上, SMC 在 AAA 中扮演的角色是多面的, 其既可直接影响 AAA 的进展, 又可通过调节炎症反应发挥间接作用, 此处主要概述其间接调节的方式。

首先, SMC 与巨噬细胞有着密切联系。巨噬细胞可产生 IL-1、TNF- α 等细胞因子, 这些细胞因子是 SMC 的有丝分裂原^[26], 且巨噬细胞可通过其自身衍生的神经素 1 来调节血管 SMC 中的细胞内钙通量, 从而特异性诱导 SMC 中的 MMP-3 活性, 影响 SMC 的功能; SMC 产生的 MMP-3 有助于增强巨噬细胞诱导的 ECM 降解^[27]。最近, Gurung 等^[28]应用谱系追踪技术证实, 在人类 AAA 组织中, SMC 能分化为巨噬细胞样细胞, 具体来说 SMC 向巨噬细胞样 LGALS3⁺ 和 CD68⁺ 细胞的表型转换。

其次, SMC 亦可产生 IL-1、IL-6 等细胞因子, 上述细胞因子是 SMC 调节 AAA 炎症反应的主要手段。例如正常情况下, IL-6 主要在巨噬细胞和 T 细胞等免疫细胞中表达, 但在主动脉壁张力升高时主要由 SMC 表达。一项大型病例对照研究揭示, IL-6 启动子中的单核苷酸多态性 (rs1800796, -572G > C) 是 AAA 的独立危险因素^[29], 可见 SMC 可通过分泌 IL-6 来促进 AAA 的进展。

巴多昔芬已被美国食品和药物管理局批准用于临床治疗骨质疏松症, 但在 AAA 中尚无应用。Yan 等^[30]发现巴多昔芬可抑制 IL-6 与其受体结合, 减少 p-STAT3、MMP-2 和 MMP-9 的表达, 降低 IL-6/GP130/STAT3 信号通路的活性, 从而减轻 ApoE^{-/-} 小鼠 AAA 的严重程度。作为美国食品和药物管理局批准的具有已知药代动力学和安全性的药物, 巴多昔芬在临床上用于治疗 AAA 具有很大的潜力。

3 内皮细胞

内皮细胞是衬在血管腔内的单层鳞状上皮细胞, 参与许多生理活动以维持血管壁的正常结构和功能。在动脉壁内, 内皮细胞分泌多种影响包括 SMC、白细胞等其他细胞功能的物质, 从而对中膜层和外膜层的炎症反应造成影响。在 AAA 的发生和发展中, 内皮细胞可通过多方面来调节炎症。

首先, 内皮细胞可合成多种炎症相关介质。例如内皮白细胞黏附分子、E 选择素、细胞间黏附分子-1 等。激活的内皮细胞上血管细胞黏附分子-1 表达上调可促进内皮细胞-白细胞的相互作用, 促进白细胞和巨噬细胞的黏附, 从而促进 AAA 的进展^[31]。

其次, 有证据表明, 核因子 κ B 介导了多种与主动脉壁炎症和氧化反应相关的基因。当内皮细胞的核因子 κ B 通路被阻断时, 动脉中膜和外膜的炎症细胞

浸润, 炎症因子表达和氧化应激反应均减少, 从而抑制了动脉瘤的形成, 这表明内皮细胞能通过其自身的转录因子核因子 κ B 来促进炎症, 从而促进动脉瘤的发展^[32]。基于上述研究, 阻断内皮细胞-白细胞作用的黏附分子或关键转录因子将为 AAA 的防治提供全新的思路。

4 小结与展望

本文总结了各种炎症细胞在 AAA 中的动物和临床研究证据。实际上, 各类炎症细胞之间以及炎症细胞与炎症因子之间相互作用、错综复杂, 共同构成了特定的炎症微环境, 促进或延缓 AAA 的进展。当前, 关于抗 IL- β 特异性抗体治疗冠心病的 CANTOS 研究和关于秋水仙碱治疗急性心肌梗死的 COLCOT 研究取得了积极的结果, 具有心血管疾病抗炎治疗的里程碑意义^[33-34]。尽管有关 IL-1 β 抗体治疗 AAA 的临床试验正在进行, 但大多数有关炎症反应在 AAA 中的研究仍停留在动物模型或体外试验中, 许多治疗药物在动物方面取得巨大成功, 但在临床上效果不好甚至反作用。其有多方面原因, 例如与人类不同, 小鼠经常出现的是肾上性 AAA, 经典的三种动物模型还是不足以精确地模拟人类慢性 AAA 的形成过程, 在体内和体外的细胞和分子机制也不同, 且许多治疗方案应用于临床可能带来的并发症都是未知的, 理想中更好的生物利用度和更少的副作用还有很长一段路要走。因此, 如何从炎症网络中筛选出合适且可能有效的靶点仍是主要难题之一。此外, 新型抗炎因子和免疫细胞在 AAA 中的作用及机制有待阐明, 新机制可能带来新靶点。未来, 期望抗炎治疗成为 AAA 防治的破局之道。

参考文献

- [1] Sawada H, Lu HS, Cassis LA, et al. Twenty years of studying Ang II (angiotensin II)-induced abdominal aortic pathologies in mice: continuing questions and challenges to provide insight into the human disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(3): 277-288.
- [2] 李辉, 李娟, 王振东, 等. 主动脉腔内修复术后发生脊髓缺血损伤相关危险因素分析 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(5): 252-256.
- [3] Xie S, Ma L, Guan H, et al. Daphnetin suppresses experimental abdominal aortic aneurysms in mice via inhibition of aortic mural inflammation [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 221.
- [4] Vandestienne M, Zhang Y, Santos-Zas I, et al. TREM-1 orchestrates angiotensin II-induced monocyte trafficking and promotes experimental abdominal aortic aneurysm [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): e142468.
- [5] Mellak S, Ait-Oufella H, Esposito B, et al. Angiotensin II mobilizes spleen monocytes to promote the development of abdominal aortic aneurysm in ApoE^{-/-} mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 378-388.
- [6] Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Monocytes and macrophages in abdominal aortic aneurysm [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(8): 457-471.
- [7] Moran CS, Jose RJ, Moxon JV, et al. Everolimus limits aortic aneurysm in the

- apolipoprotein E-deficient mouse by downregulating C-C chemokine receptor 2 positive monocytes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(4):814-821.
- [8] Batra R, Suh MK, Carson JS, et al. IL-1 β (interleukin-1 β) and TNF- α (tumor necrosis factor- α) impact abdominal aortic aneurysm formation by differential effects on macrophage polarization[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(2):457-463.
- [9] Pope NH, Salmon M, Davis JP, et al. D-series resolvins inhibit murine abdominal aortic aneurysm formation and increase M2 macrophage polarization[J]. *FASEB J*, 2016, 30(12):4192-4201.
- [10] Cheng J, Koenig SN, Kuivaniemi HS, et al. Pharmacological inhibitor of notch signaling stabilizes the progression of small abdominal aortic aneurysm in a mouse model[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6):e001064.
- [11] Wang H, Wei G, Cheng S, et al. Circulatory CD4-positive T-lymphocyte imbalance mediated by homocysteine-induced AIM2 and NLRP1 inflammasome upregulation and activation is associated with human abdominal aortic aneurysm[J]. *J Vasc Res*, 2020, 57(5):276-290.
- [12] Xiong W, 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.
- [13] Jabłońska A, Neumayer C, Bolliger M, et al. Insight into the expression of toll-like receptors 2 and 4 in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(4):2685-2692.
- [14] Zhou HF, Yan H, Cannon JL, et al. CD43-mediated IFN- γ production by CD8⁺ T cells promotes abdominal aortic aneurysm in mice[J]. *J Immunol*, 2013, 190(10):5078-5085.
- [15] Yodoi K, Yamashita T, Sasaki N, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells play a protective role in angiotensin II-induced aortic aneurysm formation in mice[J]. *Hypertension*, 2015, 65(4):889-895.
- [16] Meng X, Yang J, Zhang K, et al. Regulatory T cells prevent angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Hypertension*, 2014, 64(4):875-882.
- [17] Jiang H, Xin S, Yan Y, et al. Abnormal acetylation of FOXP3 regulated by SIRT-1 induces Treg functional deficiency in patients with abdominal aortic aneurysms[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271:182-192.
- [18] Zhou Y, Wu W, Lindholt JS, et al. Regulatory T cells in human and angiotensin II-induced mouse abdominal aortic aneurysms[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(1):98-107.
- [19] Suh MK, Batra R, Carson JS, et al. Ex vivo expansion of regulatory T cells from abdominal aortic aneurysm patients inhibits aneurysm in humanized murine model[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 72(3):1087-1096. e1.
- [20] Schaheen B, Downs EA, Serbulea V, et al. B-cell depletion promotes aortic infiltration of immunosuppressive cells and is protective of experimental aortic aneurysm[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11):2191-2202.
- [21] Meher AK, Johnston WF, Lu G, et al. B2 cells suppress experimental abdominal aortic aneurysms[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(11):3130-3141.
- [22] Guo W, Gao R, Zhang W, et al. IgE aggravates the senescence of smooth muscle cells in abdominal aortic aneurysm by upregulating lincRNA-p21[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(4):699-710.
- [23] Wågsäter D, Ramilo AB, Näsström M, et al. miR-10b promotes aortic aneurysm formation and aortic rupture in angiotensin II-induced ApoE-deficient mice[J]. *Vascul Pharmacol*, 2021, 141:106927.
- [24] Gao R, Liu D, Guo W, et al. Meprin- α (Mep1A) enhances TNF- α secretion by mast cells and aggravates abdominal aortic aneurysms[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(12):2872-2885.
- [25] Dubis J, Niepiekło-Miniewska W, Jędruchiewicz N, et al. Associations of genes for killer cell immunoglobulin-like receptors and their human leukocyte antigen-A/B/C ligands with abdominal aortic aneurysm[J]. *Cells*, 2021, 10(12):3357.
- [26] Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR. Tumor necrosis factor- α promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(9):1553-1558.
- [27] Hadi T, Boytard L, Silvestro M, et al. Macrophage-derived netrin-1 promotes abdominal aortic aneurysm formation by activating MMP3 in vascular smooth muscle cells[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5022.
- [28] Gurung R, Choong AM, Woo CC, et al. Genetic and epigenetic mechanisms underlying vascular smooth muscle cell phenotypic modulation in abdominal aortic aneurysm[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6334.
- [29] Akerman AW, Stroud RE, Barrs RW, et al. Elevated wall tension initiates interleukin-6 expression and abdominal aortic dilation[J]. *Ann Vasc Surg*, 2018, 46:193-204.
- [30] Yan D, Ma H, Shi W, et al. Bazedoxifene attenuates abdominal aortic aneurysm formation via downregulation of interleukin-6/glycoprotein 130/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:392.
- [31] Ramella M, Boccafossi F, Bellofatto K, et al. Endothelial MMP-9 drives the inflammatory response in abdominal aortic aneurysm (AAA)[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12):5485-5495.
- [32] Saito T, Hasegawa Y, Ishigaki Y, et al. Importance of endothelial NF- κ B signalling in vascular remodelling and aortic aneurysm formation[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 97(1):106-114.
- [33] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- [34] Shah B, Pillinger M, Zhong H, et al. Effects of acute colchicine administration prior to percutaneous coronary intervention; COLCHICINE-PCI randomized trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(4):e008717.

收稿日期:2022-01-03